2.7.6.7 【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（追跡調査）：試験 BC1-06（報告書番号 PH-38018）

参照項目：5.3.5.1.2 PH-38018

有効性及び安全性の結果を試験完了までのデータ（20■ 年 ■ 月 ■ 日データロック）で検討した。また、安全性については、クロスオーバー群の結果を新たに検討した。以下にこれらの成績を示す。

2.7.6.7.1 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：2014 年 2 月 13 日	**開発のフェーズ**： 第Ⅲ相
目的： 2.7.6.6.1 参照	
試験方法： 2.7.6.6.1 参照 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。 本試験の中間解析では、BAY 88-8223 投与による統計学的に有意な全生存期間（OS）の延長が認められた。この結果を受けた独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告に従い、2011 年 7 月 1 日に本試験の盲検を解除し、プラセボ群の被験者を BAY 88-8223 投与に切り替えること（クロスオーバー）を可能とした（以下、クロスオーバーした被験者をクロスオーバー群とする）。 プラセボ群の被験者のうち、試験を継続中でかつ治験実施計画書で規定した選択基準（2.7.6.6.1 参照）を満たす被験者をクロスオーバー群に切り替え可能とした。クロスオーバー群に対する治験薬の用法用量、安全性及び有効性〔生活の質（QOL）及び医療経済学は評価しなかった〕の評価方法は、二重盲検期間と同様の手順で実施した。	
被験薬： 2.7.6.6.1 参照	
対照薬： 2.7.6.6.1 参照	
診断と選択・除外基準： 2.7.6.6.1 参照	

[a] 総括報告書には"hormone refractory"（ホルモン抵抗性）と記載されている（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（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）。

有効性の評価項目： 2.7.6.6.1 参照
安全性の評価項目： 2.7.6.6.1 参照
被験者数： 計画時：900 例 解析時 Intention to treat（ITT）：921 例（BAY 88-8223 群：614 例、プラセボ群：307 例、クロスオーバー群：26 例） 安全性解析対象集団（SAF）：901 例（BAY 88-8233 群：600 例、プラセボ群：301 例、クロスオーバー群：24 例） 被験者数の設定根拠 2.7.6.6.1 参照
解析方法： 2.7.6.6.1 参照 BAY 88-8233 群及び BAY 88-8233 投与に切り替えなかったプラセボ群では、試験開始以降の期間を Main Study とした。クロスオーバー群では、試験開始からクロスオーバー前までの期間を Main Study、クロスオーバー後の期間を Crossover とした。 解析時には、BAY 88-8233 群及び BAY 88-8233 投与に切り替えなかったプラセボ群のデータは、すべて Main Study として集計し、クロスオーバー群のデータは、クロスオーバー前までを Main Study のプラセボ群として集計し、クロスオーバー後のデータは、Crossover のクロスオーバー群として集計した。 その他、Main Study の全体集団に着目する場合は、BAY 88-8233 群及びプラセボ群を合算し、Main Study の全体集団とした。BAY 88-8233 投与を受けた被験者全体に着目する場合は、BAY 88-8233 群及びクロスオーバー群を合算し、Main Study 及び Crossover での BAY 88-8233 被投与者集団として扱った。

2.7.6.7.2 試験方法

2.7.6.6.2 参照。

2.7.6.7.3 成績

2.7.6.7.3.1 試験対象集団

2.7.6.7.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7- 1 及び図 2.7.6.7- 1 に示す。

921 例が組入れ期間終了までに組入れられ、BAY 88-8223 群（614 例）又はプラセボ群（307 例）のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割付けられた。プラセボ群のうち 26 例が BAY 88-8223 投与に切り替えられた（クロスオーバー群）。これらの被験者（BAY 88-8223 群 614 例、プラセボ群 307 例及びクロスオーバー群 26 例）を ITT とした。すべての被験者が標準的治療（BSoC）を受けた。

BAY 88-8223 群及びプラセボ群

BAY 88-8223 群又はプラセボ群に割付けられた 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。治験薬の投与を受けず SAF から除外された 20 例のうち、17 例（BAY 88-8223 群：2.0%、12/614 例、プラセボ群：1.6%、5/307 例）は治験薬投与期間の初回投与前に試験を中止し、3 例（被験者番号 134/004、141/001、208/007）は治験薬の投与を受けることなく追跡調査期間に直接移行した。このうち被験者番号 134/004 のみが追跡調査期間を完了した（5.3.5.1.2 PH-38018/Listing 1.3、1.4）。

被験者番号 026/014 は、プラセボ群に割付けられたが、初回投与時に BAY 88-8223 を投与された。この被験者は、ITT ではプラセボ群として、SAF では BAY 88-8223 群として解析した。治験薬の投与を中止した場合でも、追跡調査に参加した被験者は試験中止例としなかった。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〔BAY 88-8223 群：15.8%（97/614 例）、プラセボ群：20.5%（63/307 例）〕であった（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/1.2）。合計 534 例（58.0%、534/921 例）が全 6 回の投与を完了した〔BAY 88-8223 群：63.4%（389/614 例）、プラセボ群：47.2%（145/307 例）〕。

575 例（62.4%、575/921 例）〔BAY 88-8223 群：407 例（66.3%、407/614 例）、プラセボ群：168 例（54.7%、168/307 例）〕が初回投与後 3 年までの追跡調査期間に移行した。61 例（6.6%、61/921 例）〔BAY 88-8223 群：49 例（8.0%、49/614 例）、プラセボ群：12 例（3.9%、12/307 例）〕が追跡調査期間を完了した（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/1.2）。

初回投与 3 年後の追跡調査来院より前に試験を中止した被験者は、試験の中止例とした。合計 856 例（92.9%、856/921 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（91.7%、563/614 例）の方がプラセボ群（95.4%、293/307 例）よりわずかに低かった。

試験中止例のうち、346 例（37.6%、346/921 例）が治験薬投与期間中に試験を中止した。試験を中止した被験者の割合はプラセボ群（45.3%、139/307 例）の方が BAY 88-8223 群（33.7%、207/614 例）より高かった。残りの 510 例（55.4%、510/921 例）は、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 群で 58.0%（356/614 例）、プラセボ群で 50.2%（154/307 例）であった。試験中止の主な理由は、死亡（62.5%、576/921 例）であり、その割合はプラセボ群（59.9%、184/307 例）の方が BAY 88-8223 群（63.8%、392/614 例）よりわずかに低かった。

クロスオーバー群

プラセボ群 307 例のうち 26 例が、治験薬投与期間完了後に、BAY 88-8223 を投与するクロスオーバー群に組入れられた。このうち 24 例（92.3%、24/26 例）が BAY 88-8223 の投与を 1 回以上受け、2 例は BAY 88-8223 の投与を受けなかった。

クロスオーバー群 26 例のうち 9 例（34.6%、9/26 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理由は、有害事象（15.4%、4/26 例）、治験責任（分担）医師の判断（3.8%、1/26 例）、不明（15.4%、4/26 例、CRF の投与完了ページを受領していない、又は発生していない）であった。17 例（65.4%、17/26 例）が全 6 回の投与を完了した。

クロスオーバー群の 7 例（26.9%、7/26 例）が治験薬投与期間中に試験を中止した。クロスオーバー群での試験中止の主な理由は、死亡（53.8%、14/26 例）であった。

クロスオーバー群の 15 例（57.7%、15/26 例）が追跡調査期間に移行した。データベースロック時点では、追跡調査期間を完了した被験者はいなかった。試験終了時に試験を継続していたクロスオーバー群の被験者は、データベースの固定前に中止したものとした。

表 2.7.6.7- 1 被験者の内訳

Disposition	Main Study		Overall (Main Study)	Placebo Crossover
	BAY 88-8223	Placebo	BAY 88-8223 and Placebo	BAY 88-8223
Number of subjects enrolled	614	307	921	26
Number (%) of subjects randomized (ITT population)	614 (100)	307 (100)	921 (100)	26 (100)
Number (%) of subjects included in the Safety population	600 (97.7)[a]	301 (98.0)[a]	901 (97.8)	24 (92.3)
Number (%) of subjects treated	599 (97.6)[a]	302 (98.4)[a]	901 (97.8)	24 (92.3)
Received only 1 injection	18 (2.9)	21 (6.8)	39 (4.2)	0
Received only 2 injections	37 (6.0)	36 (11.7)	73 (7.9)	0
Received only 3 injections	48 (7.8)	37 (12.1)	85 (9.2)	2 (7.7)
Received only 4 injections	60 (9.8)	34 (11.1)	94 (10.2)	2 (7.7)
Received only 5 injections	47 (7.7)	29 (9.4)	76 (8.3)	3 (11.5)
Received all 6 injections[b]	389 (63.4)	145 (47.2)	534 (58.0)	17 (65.4)
Number (%) of subjects withdrawn early from the study	563 (91.7)	293 (95.4)	856 (92.9)	26 (100)
Withdrawn during the treatment period[c]	207 (33.7)	139 (45.3)	346 (37.6)	7 (26.9)
Withdrawn during the 3-year follow-up period	356 (58.0)	154 (50.2)	510 (55.4)	15 (57.7)
Primary reason for early withdrawal from the study				
AE	31 (5.0)	22 (7.2)	53 (5.8)	3 (11.5)
Subject request	57 (9.3)	24 (7.8)	81 (8.8)	3 (11.5)
Investigator request	16 (2.6)	9 (2.9)	25 (2.7)	0
Death	392 (63.8)	184 (59.9)	576 (62.5)	14 (53.8)
Lost to follow-up	10 (1.6)	0	10 (1.1)	0
Other	14 (2.3)	30 (9.8)	44 (4.8)	3 (11.5)
Missing	1	0	1	0
Disease Progression	42 (6.8)	24 (7.8)	66 (7.2)	3 (11.5)
Number (%) of subjects withdrawn relative to first injection				
Before first injection	14 (2.3)	5 (1.6)	19 (2.1)	2 (7.7)
Within 1 week	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
1 - < 4 weeks	5 (0.8)	4 (1.3)	9 (1.0)	0
4 - < 8 weeks	16 (2.6)	14 (4.6)	30 (3.3)	0
8 - < 12 weeks	16 (2.6)	19 (6.2)	35 (3.8)	1 (3.8)
12 - < 16 weeks	24 (3.9)	28 (9.1)	52 (5.6)	1 (3.8)
16 - < 20 weeks	31 (5.0)	19 (6.2)	50 (5.4)	2 (7.7)
20 - < 24 weeks	34 (5.5)	12 (3.9)	46 (5.0)	1 (3.8)
24 - < 52 weeks	157 (25.6)	88 (28.7)	245 (26.6)	7 (26.9)
> 52 weeks	260 (42.3)	103 (33.6)	363 (39.4)	12 (46.2)
Missing[c]	5 (0.8)	1 (0.3)	6 (0.7)	0
Number (%) of subjects who entered 3-year follow-up period[d]	407 (66.3)	168 (54.7)	575 (62.4)	15 (57.7)

AE: adverse event, ITT: intention to treat

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note For placebo treated subjects that crossed over to active treatment, main study is defined as the time period from randomization to the point of crossover. For BAY 88-8223 subjects and placebo subjects that didn't cross over, main study is defined as the time period from randomization onwards.

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

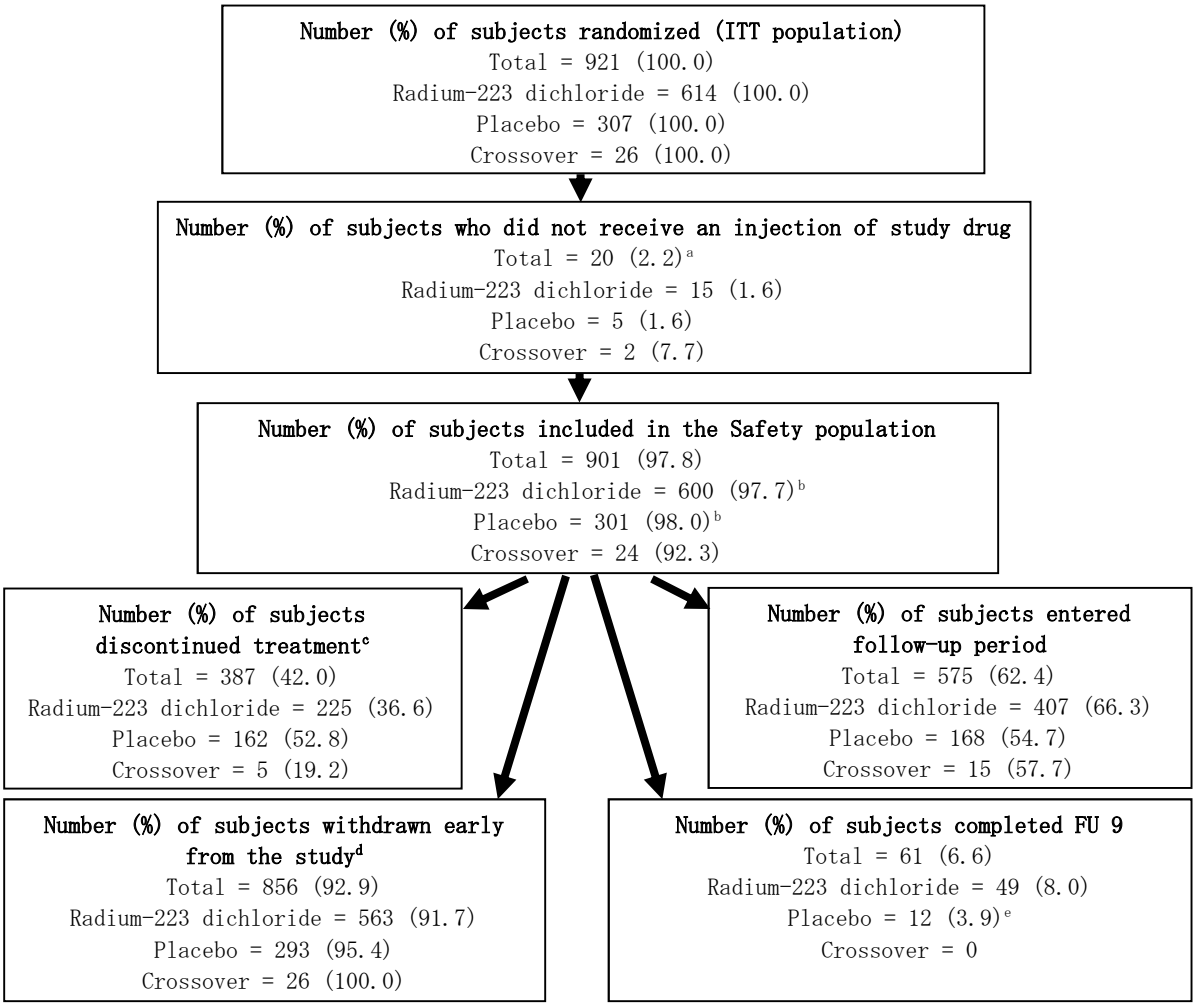
a: Subject 026/014 was randomized to placebo but received BAY 88-8223 at Week 0. Hence, this subject is summarized as randomized in the ITT population (placebo group) and in the BAY 88-8223 group for the Safety population. In this summary this subject is counted as having received BAY 88-8223 in the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

b: Treatment completion page is missing for 4 subjects in the crossover group.

c: Three subjects (Subjects 134/004, 208/007, and 141/001) received no treatment and entered directly into the follow-up period.

d: No subjects in the crossover study had completed the 3-year follow-up period at the time of data cut-off.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/1.2, 14.3/1.3



FU: follow-up, ITT: intention to treat

a. Nineteen subjects (14 subjects in the BAY 88-8223 group and 5 in the placebo group) withdrew early from the study before receiving the first injection. Two of the 14 subjects in the BAY 88-8223 group (Subjects 141/001 and 208/007) entered the follow-up period directly and withdrew from the study during the follow-up period. One subject (Subject 134/004) in the BAY 88-8223 group entered the follow-up period before receiving the first injection and completed the follow-up period.

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. In this summary this subject is counted as having received BAY 88-8223 in the Safety population only.

c. Subjects who discontinued treatment but continued to participate through follow-up were not considered withdrawn from the study.

d. Subjects who withdrew prior to their 3-year Follow-up Visit were considered to have withdrawn early from the study.

e. One subject (Subject 151/002) in the placebo group was reported as having completed the follow-up visit, but did not actually attend Follow-up Visit 9. This subject is counted as completing the follow-up visit in this table and in Table 14.3/1.2, but is not counted as completing the follow-up visit in Table 14.3/1.4.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/1.2, 14.3/1.3, 14.3/1.4, Listing 1.3

図 2.7.6.7- 1 被験者の内訳

2.7.6.7.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

比較的多く報告された選択・除外基準に関する治験実施計画書からの逸脱の理由は、血清テストステロンが 50ng/dL 以下でないこと〔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 の増悪を示さないこと〔BAY 88-8223 群：4.4%（27/614 例）、プラセボ群：2.9%（9/307 例）〕であった（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/1.5）。

最も多く報告された治験実施計画書からの逸脱は、治験薬投与 3 回未満であった〔BAY 88-8223 群：11.4%（70/614 例）、プラセボ群：20.2%（62/307 例）〕。

被験者番号 026/014 は、プラセボ群に割付けられたが、初回投与時に BAY 88-8223 の投与を受けた。このため本被験者は、ITT ではプラセボ群として、SAF では BAY 88-8223 群として解析した。

治験薬投与期間中に併用禁止薬の投与を受けた被験者はいなかった。細胞障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。

2.7.6.7.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

試験に組入れられた 921 例（BAY 88-8223 群：614 例、プラセボ群：307 例）及びプラセボ群からクロスオーバー群に組入れられた 26 例を ITT とした。このうち治験薬を投与された 901 例（BAY 88-8223 群：600 例、プラセボ群：301 例）及びクロスオーバー群の 24 例を SAF とした。

2.7.6.7.3.1.4　被験者背景

2.7.6.7.3.1.4.1　人口統計学的及びベースラインの特性

ITT の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.7- 2 に示す。なお、クロスオーバー群については、クロスオーバー前に実施したスクリーニング時の結果を示す。

BAY 88-8223 群又はプラセボ群に割付けられた 921 例のうち、429 例（46.6%）が 65～75 歳であり、865 例（93.9%）は白人であった。クロスオーバー群の 26 例のうち、12 例（46.2%）が 65～75 歳であり、24 例（92.3%）は白人であった。年齢及び人種の割合はいずれも投与群間で均衡していた。

BAY 88-8223 群及びプラセボ群では、半数以上の被験者（56.1%、517/921 例）の総 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。クロスオーバー群ではこれらの情報を集計しなかった。

BAY 88-8223 群及びプラセボ群では、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。クロスオーバー群では、被験者の 15.4%（4/26 例）でベースラインの ECOG-PS が 0、61.5%（16/26 例）で ECOG-PS が 1 であった。

BAY 88-8223 群及びプラセボ群では、14 例（1.5%、14/921 例）が WHO ラダースコア 0 で、394 例（42.8%、394/921 例）が WHO ラダースコア 1 であった。また、両群 921 例中 148 例（16.1%）が、試験組入れ前の 12 週間以内に外部放射線療法（EBRT）を受けていた。クロスオ

ーバー群では、3 例（11.5%、3/26 例）が WHO ラダースコア 0 で、9 例（34.6%、9/26 例）が WHO ラダースコア 1 であった。

特に注目すべき血液学的検査パラメータのベースライン値では、ヘモグロビンはいずれの投与群でも同様であった。総 ALP の平均値は、BAY 88-8223 群及びプラセボ群では同様であったが、クロスオーバー群では低かった（BAY 88-8223 群：378.9U/L、プラセボ群：385.8U/L、クロスオーバー群：293.8U/L）。PSA の平均値は BAY 88-8223 群とプラセボの間ではわずかな差が認められたのみであったが、クロスオーバー群では顕著に高かった（BAY 88-8223 群：430.24μg/L、プラセボ群：497.48μg/L、クロスオーバー群：797.11μg/L）。LDH の平均値では 3 つの投与群間で差が認められた（BAY 88-8223 群：394.1U/L、プラセボ群：445.6U/L、クロスオーバー群：425.0U/L）。

表 2.7.6.7- 2 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT）

	Main Study		Overall (Main Study)	Placebo Crossover
Characteristic	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	BAY 88-8223 and Placebo N=921	BAY 88-8223 N=26
Age (years)[a]				
Mean (SD)	70.2 (8.10)	70.8 (7.87)	70.4 (8.3)	71.5 (7.65)
Median	71.0	71.0	71.0	71.0
Min - Max	49 - 90	44 - 94	44 - 94	58 - 87
Age Category (years), n (%)				
< 65	158 (25.7)	73 (23.8)	231 (25.1)	6 (23.1)
65 - 75	285 (46.4)	144 (46.9)	429 (46.6)	12 (46.2)
> 75	171 (27.9)	90 (29.3)	261 (28.3)	8 (30.8)
Race, n (%)				
Caucasian	575 (93.6)	290 (94.5)	865 (93.9)	24 (92.3)
Hispanic	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
Black	10 (1.6)	3 (1.0)	13 (1.4)	0
Asian	21 (3.4)	12 (3.9)	33 (3.6)	2 (7.7)
Other	7 (1.1)	1 (0.3)	8 (0.9)	0
Height (cm)				
n	587	294	881	24
Mean (SD)	173.9 (7.29)	173.5 (8.43)	173.7 (7.69)	172.7 (10.47)
Median	174.0	174.0	174.0	171.5
Min - Max	151 - 195	124 - 196	124 - 196	158 - 196
Weight (kg) at screening				
n	610	305	915	25
Mean (SD)	83.0 (14.62)	82.7 (14.87)	82.9 (14.70)	79.0 (14.25)
Median	82.0	82.0	82.0	80.6
Min - Max	40 - 139	47 - 130	40 - 139	54 - 106
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)	-
Concurrent 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[b], n (%)				
0	165 (26.9)	78 (25.5)	243 (26.4)	4 (15.4)
1	371 (60.5)	187 (61.1)	558 (60.7)	16 (61.5)
2	76 (12.4)	40 (13.1)	116 (12.6)	6 (23.1)
3	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
Missing, n	1	1	2	0
WHO Ladder for cancer pain, n (%)				
0	12 (2.0)	2 (0.7)	14 (1.5)	3 (11.5)
1	257 (41.9)	137 (44.6)	394 (42.8)	9 (34.6)
2	151 (24.6)	78 (25.4)	229 (24.9)	8 (30.8)
3	194 (31.6)	90 (29.3)	284 (30.8)	6 (23.1)

表 2.7.6.7- 2 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT）（続き）

	Main Study		Overall (Main Study)	Placebo Crossover
Characteristic	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	BAY 88-8223 and Placebo N=921	BAY 88-8223 N=26
EBRT within 12 weeks of Screening, n (%)				
Yes	99 (16.1)	49 (16.0)	148 (16.1)	–
No	515 (83.9)	258 (84.4)	773 (83.9)	–
Albumin (g/L)[c]				
n	612	307	919	25
Mean (SD)	39.5 (4.67)	39.4 (4.63)	39.5 (4.66)	39.0 (4.82)
Median	40.0	40.0	40.0	41.0
Min – Max	24 – 53	23 – 50	23 – 53	24 – 47
Hemoglobin (g/dL)[c]				
n	614	307	921	26
Mean (SD)	12.11 (1.463)	12.05 (1.474)	12.09 (1.466)	11.68 (1.411)
Median	12.20	12.05	12.20	11.90
Min – Max	8.5 – 15.7	8.5 – 16.4	8.5 – 16.4	8.7 – 13.8
LDH (U/L)[c]				
n	608	306	914	25
Mean (SD)	394.1 (277.21)	445.6 (420.79)	411.3 (332.91)	425.0 (385.24)
Median	315.5	335.5	323.9	264.0
Min – Max	108 – 2171	132 – 3856	108 – 3856	119 – 1675
PSA (μg/L)[c]				
n	576	297	873	23
Mean (SD)	430.24 (826.724)	497.48 (1141.257)	453.12 (945.422)	797.11 (1225.746)
Median	146.27	172.88	156.00	181.90
Min – Max	3.8 – 6026.0	1.5 – 14500.0	1.5 – 14500.0	0.9 – 5000.0
Total ALP (U/L)[c]				
n	614	307	921	24
Mean (SD)	378.9 (526.78)	385.8 (505.22)	381.2 (519.43)	293.8 (362.39)
Median	211.0	223.0	214.0	130.0
Min – Max	32 – 6431	29 – 4805	29 – 6431	45 – 1436

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

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note For placebo treated subjects that crossed over to active treatment, main study is defined as the time period from randomization to the point of crossover. For BAY 88-8223 subjects and placebo subjects that didn't cross over, main study is defined as the time period from randomization onwards.

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

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

c: 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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/1.6, 14.3/2.2

2.7.6.7.3.1.4.2　前立腺癌及び骨転移の診断

前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴を表 2.7.6.7- 3 に示す。ITT 全体では、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。前立腺癌と診断された時点の Gleason Score が 8 以上であった被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 48.2%（261/542 例）、プラセボ群で 54.1%（146/270 例）、クロスオーバー群で 61.9%（13/21 例）であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/3.1）。最も多く使用された前治療は、抗アンドロゲン薬〔全体：86.4%（796/921 例）、クロスオーバー群：88.5%（23/26 例）〕及び細胞傷害性化学療法〔全体：57.8%（532/921 例）、クロスオーバー群：46.2%（12/26 例）〕であった。

病変の広がり程度（EOD）は、BAY 88-8223 群及びプラセボ群間ではおおむね同様であった。被験者の大多数が EOD グレード 2〔BAY 88-8223 群：42.2%（258/611 例）、プラセボ群：47.7%（146/306 例）、クロスオーバー群：34.6%（9/26 例）〕又は EOD グレード 3〔32.4%（198/611 例）、プラセボ群：30.1%（92/306 例）、クロスオーバー群：53.8%（14/26 例）〕であった。

前立腺摘出術を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 19.4%（119/614 例）、プラセボ群で 10.1%（31/307 例）、クロスオーバー群で 11.5%（3/26 例）であった。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）で、内訳は BAY 88-8223 群で 35.2%（216/614 例）、プラセボ群で 29.0%（89/307 例）であり、クロスオーバー群では 30.8%（8/26 例）であった。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）で、内訳は BAY 88-8223 群で 2.4%（15/614 例）、プラセボ群で 2.9%（9/307 例）であり、クロスオーバー群では 7.7%（2/26 例）であった。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）で、内訳は BAY 88-8223 群で 3.9%（24/614 例）、プラセボ群で 2.6%（8/307 例）であり、クロスオーバー群では 7.7%（2/26 例）であった。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）で、BAY 88-8223 群で 50.0%（307/614 例）、プラセボ群で 48.5%（149/307 例）であり、クロスオーバー群では 42.3%（11/26 例）であった。

表 2.7.6.7- 3　前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴（ITT）

Subject status	Main Study BAY 88-8223 N=614	Main Study Placebo N=307	Overall (Main Study) BAY 88-8223 and Placebo N=921	Placebo Crossover BAY 88-8223 N=26
Time since diagnosis of PC (months)[a], n	543	271	814	21
Mean (SD)	69.35 (46.406)	63.85 (48.793)	67.52 (47.256)	76.33 (44.555)
Median	58.83	52.00	56.82	70.70
Min – Max	7.6–312.5	1.2–347.2	1.2–347.2	10.1–159.9
Time since diagnosis of BM (months)[a], n	526	258	784	20
Mean (SD)	30.51 (27.236)	30.05 (27.052)	30.36 (27.159)	36.95 (34.201)
Median	24.80	22.03	23.93	21.70
Min – Max	0.0–254.2	0.2–183.2	0.0–254.2	0.9–108.5
Time between diagnosis of PC and BM (years), n (%)	484	234	718	16
< 0[b]	38 (7.9)	31 (13.2)	69 (9.6)	1 (6.3)
0 – 1	167 (34.5)	95 (40.6)	262 (36.5)	6 (37.5)
1 – 5	152 (31.4)	57 (24.4)	209 (29.1)	3 (18.8)
> 5	127 (26.2)	51 (21.8)	178 (24.8)	6 (37.5)
Missing, n	130	73	203	10
Extent of Disease (EOD) Grading, n (%)				
EOD 1 (<6 metastases)	101 (16.5)	38 (12.4)	139 (15.2)	1 (3.8)
EOD 2 (6-20 metastases)	258 (42.2)	146 (47.7)	404 (44.1)	9 (34.6)
EOD 3 (>20 lesions but not a Superscan)	198 (32.4)	92 (30.1)	290 (31.6)	14 (53.8)
EOD 4 (Superscan)	54 (8.8)	30 (9.8)	84 (9.2)	2 (7.7)
Missing, n	3	1	4	0
Received any previous treatment for PC, n (%)	605 (98.5)	303 (98.7)	908 (98.6)	26 (100)
Radical prostatectomy	119 (19.4)	31 (10.1)	150 (16.3)	3 (11.5)
External radiotherapy to the prostate	216 (35.2)	89 (29.0)	305 (33.1)	8 (30.8)
Brachytherapy	15 (2.4)	9 (2.9)	24 (2.6)	2 (7.7)
Orchiectomy bilateral	94 (15.3)	49 (16.0)	143 (15.5)	1 (3.8)
LHRH agonists	213 (34.7)	97 (31.6)	310 (33.7)	11 (42.3)
Antiandrogens	532 (86.6)	264 (86.0)	796 (86.4)	23 (88.5)
Cytotoxic chemotherapy	357 (58.1)	175 (57.0)	532 (57.8)	12 (46.2)
Bisphosphonates	122 (19.9)	55 (17.9)	177 (19.2)	1 (3.8)
Systemic radiotherapy	24 (3.9)	8 (2.6)	32 (3.5)	2 (7.7)
External radiotherapy to bone	307 (50.0)	149 (48.5)	456 (49.5)	11 (42.3)
Other	163 (26.5)	84 (27.4)	247 (26.8)	11 (42.3)

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

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note　For the purpose of this summary, a month is taken to be 30 days.

Note　Superscan is defined as diffuse, intense, skeletal uptake of the tracer with absent and renal background activity.

a:　Calculated relative to randomization.

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

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/3.1, 14.3/3.2, 14.3/4

2.7.6.7.3.1.4.3　病歴及び手術歴

ITT で報告が多かった病歴の器官分類は、骨格筋系〔BAY 88-8223 群及びプラセボ群：70.8%（652/921 例）、クロスオーバー群：76.9%（20/26 例）〕で、次いで、心臓血管系〔69.6%（641/921 例）、46.2%（12/26 例）〕、消化器系〔48.6%（448/921 例）、34.6%（9/26 例）〕、内分泌／代謝系〔37.6%（346/921 例）、7.7%（2/26 例）〕、泌尿器系〔36.0%（332/921 例）、26.9%（7/26 例）〕、その他〔36.5%（336/921 例）、42.3%（11/26 例）〕、呼吸器系〔20.8%（192/921 例）、11.5%（3/26 例）〕及び中枢神経系〔21.6%（199/921 例）、11.5%（3/26 例）〕であった。病歴は BAY 88-8223 群とプラセボ群で類似していた（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/5）。

2.7.6.7.3.1.4.4　前治療並びに併用薬及び併用療法

過去に 1 回以上、薬剤の投与を受けていた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 30.6%（188/614 例）、プラセボ群で 23.8%（73/307 例）、クロスオーバー群で 42.3%（11/26 例）であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/7.1）。

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 回以上併用薬の投与を受けていた〔BAY 88-8223 群：97.6%（599/614 例）、プラセボ群：98.4%（302/307 例）、クロスオーバー群：92.3%（24/26 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、BAY 88-8223 群ではほとんどの被験者（99.8%、443/444 例）が、プラセボ群(100%、190/190 例）とクロスオーバー群(100.0%、15/15 例）ではすべての被験者が併用薬の投与を受けていた（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/7.2）。

併用薬の投与を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で割合が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BAY 88-8223 群とプラセボ群間に差がなかった。各投与群で初回投与から最終投与後 12 週までに多く投与された併用薬（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）、クロスオーバー群：42.3%（11/26 例）〕、コルチコステロイドの全身投与〔60.3%（370/614 例）、72.6%（223/307 例）、73.1%（19/26 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〔54.1%（332/614 例）、60.3%（185/307 例）、42.3%（11/26 例）〕、その他の鎮痛剤及び解熱剤〔62.2%（382/614 例）、63.8%（196/307 例）、57.7%（15/26 例）〕、オピオイド〔74.3%（456/614 例）、79.2%（243/307 例）、80.8%（21/26 例）〕、ホルモン剤及び関連薬剤〔82.4％（506/614 例）、84.4％（259/307 例）、80.8％（21/26 例）〕であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/7.2）。

がんに関連する併用薬の投与を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で割合が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の 12 週後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、がんに関連する併用薬の投与を受けた被験者の割合は、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 群がプラセボ群と同程度かプラセボ群に比べて低かった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/7.2.1）。

前立腺癌に対する併用薬を薬剤分類別及び期間別に表 2.7.6.7- 4 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投与群間で均衡していた。最も多く投与された薬剤は、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：83.9%（515/614 例）、プラセボ群：84.4%（259/307 例）、クロスオーバー群：80.8%（21/26 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〔BAY 88-8223 群：22.7%（136/599 例）、プラセボ群：35.8%（108/302 例）、クロスオーバー群：20.8%（5/24 例）〕。

投与終了（EOT）来院時から 1 年後までの期間に、BAY 88-8223 群の 16.9%（93/551 例）、プラセボ群の 19.3%（52/270 例）、クロスオーバー群の 16.7%（3/18 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（27.9%、88/315 例）及びクロスオーバー群（16.7%、2/12 例）でプラセボ群（32.2%、38/118 例）に比べて低かった。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。

疼痛緩和のために行った EBRT（回数、単位）を表 2.7.6.7- 5 に示す。約半数の被験者が試験中に EBRT を受けた〔BAY 88-8223 群：46.4%（285/614 例）、プラセボ群：51.5%（158/307 例）〕であった。被験者あたりの EBRT の回数の平均値は、BAY 88-8223 群（2.0 回）とプラセボ群（1.9 回）間で同様であった。

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 2.7.6.7- 6 に示す。BAY 88-8223 群の 22.6%（139/614 例）、プラセボ群の 23.1%（71/307 例）及びクロスオーバー群の 19.2%（5/26 例）の被験者が、EOT までに輸血を受けこれら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）、クロスオーバー群：19.2%（5/26 例）〕。EOT から EOT の 13 週後まで、及び EOT の 13 週後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高かった。

表 2.7.6.7- 4　前立腺癌に対する併用薬（ITT）

Category	Main Study						Overall (Main Study and Crossover)			Placebo Crossover		
	BAY 88-8223 N=614			Placebo N=307			BAY 88-8223 N=640			BAY 88-8223 N=26		
	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%
Concomitant medications for prostate cancer[c]	614	586	95.4	307	295	96.1	640	610	95.3	26	24	92.3
From randomization to 1st injection	614	562	91.5	307	287	93.5	640	585	91.4	26	23	88.5
From 1st injection to EOT	599	558	93.2	302	287	95.0	623	580	93.1	24	22	91.7
From EOT to 1 year	551	518	94.0	270	256	94.8	569	536	94.2	18	18	100
From 1 – 2 years	315	299	94.9	118	114	96.6	327	311	95.1	12	12	100
From 2 – 3 years	137	128	93.4	39	38	97.4	139	130	93.5	2	2	100
Cytotoxic drugs	614	142	23.1	307	63	20.5	640	145	22.7	26	3	11.5
From randomization to 1st injection	614	1	0.2	307	0	-	640	1	0.2	26	0	-
From 1st injection to EOT	599	15	2.5	302	12	4.0	623	16	2.6	24	1	4.2
From EOT to 1 year	551	93	16.9	270	52	19.3	569	96	16.9	18	3	16.7
From 1 – 2 years	315	88	27.9	118	38	32.2	327	90	27.5	12	2	16.7
From 2 – 3 years	137	38	27.7	39	13	33.3	139	38	27.3	2	0	-
LHRH agonists	614	515	83.9	307	259	84.4	640	536	83.8	26	21	80.8
From randomization to 1st injection	614	504	82.1	307	257	83.7	640	525	82.0	26	21	80.8
From 1st injection to EOT	599	497	83.0	302	252	83.4	623	518	83.1	24	21	87.5
From EOT to 1 year	551	454	82.4	270	225	83.3	569	471	82.8	18	17	94.4
From 1 – 2 years	315	254	80.6	118	95	80.5	327	265	81.0	12	11	91.7
From 2 – 3 years	137	113	82.5	39	28	71.8	139	115	82.7	2	2	100
Antiandrogens	614	240	39.1	307	138	45.0	640	251	39.2	26	11	42.3
From randomization to 1st injection	614	118	19.2	307	93	30.3	640	122	19.1	26	4	15.4
From 1st injection to EOT	599	136	22.7	302	108	35.8	623	141	22.6	24	5	20.8
From EOT to 1 year	551	158	28.7	270	98	36.3	569	167	29.3	18	9	50.0
From 1 – 2 years	315	131	41.6	118	52	44.1	327	136	41.6	12	5	41.7
From 2 – 3 years	137	70	51.1	39	23	59.0	139	71	51.1	2	1	50.0

表 2.7.6.7- 4 前立腺癌に対する併用薬（ITT）（続き）

Category	Main Study						Overall (Main Study and Crossover)			Placebo Crossover		
	BAY 88-8223 N=614			Placebo N=307			BAY 88-8223 N=640			BAY 88-8223 N=26		
	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%
Bisphosphonates	614	305	49.7	307	146	47.6	640	318	49.7	26	13	50.0
From randomization to 1st injection	614	231	37.6	307	118	38.4	640	241	37.7	26	10	38.5
From 1st injection to EOT	599	251	41.9	302	127	42.1	623	260	41.7	24	9	37.5
From EOT to 1 year	551	239	43.4	270	118	43.7	569	248	43.6	18	9	50.0
From 1 – 2 years	315	159	50.5	118	53	44.9	327	166	50.8	12	7	58.3
From 2 – 3 years	137	66	48.2	39	19	48.7	139	67	48.2	2	1	50.0
Steroids	614	339	55.2	307	183	59.6	640	361	56.4	26	22	84.6
From randomization to 1st injection	614	214	34.9	307	107	34.9	640	231	36.1	26	17	65.4
From 1st injection to EOT	599	257	42.9	302	140	46.4	623	277	44.5	24	20	83.3
From EOT to 1 year	551	260	47.2	270	148	54.8	569	275	48.3	18	15	83.3
From 1 – 2 years	315	166	52.7	118	67	56.8	327	176	53.8	12	10	83.3
From 2 – 3 years	137	83	60.6	39	21	53.8	139	85	61.2	2	2	100
Other cancer-related medications[c]	614	40	6.5	307	20	6.5	640	43	6.7	26	3	11.5
From randomization to 1st injection	614	14	2.3	307	2	0.7	640	15	2.3	26	1	3.8
From 1st injection to EOT	599	17	2.8	302	5	1.7	623	20	3.2	24	3	12.5
From EOT to 1 year	551	25	4.5	270	12	4.4	569	27	4.7	18	2	11.1
From 1 – 2 years	315	18	5.7	118	10	8.5	327	19	5.8	12	1	8.3
From 2 – 3 years	137	7	5.1	39	5	12.8	139	7	5.0	2	0	-

EOT: end of treatment, LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note EOT was considered 4 weeks after last injection.

Note Concomitant medications are recorded for the placebo patients until they are randomized into the cross-over study.

a: Number of subjects in time period.

b: Number of subjects with medication in time period.

c: Excluding analgesics.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/7.3, 14.3/7.4.1, 14.3/7.4.2, 14.3/7.4.3, 14.3/7.4.4, 14.3/7.4.5, 14.3/7.4.6

表 2.7.6.7- 5　併用した処置：EBRT（ITT）

	Main Study		Overall (Main Study and Crossover)	Placebo Crossover
Subject status	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	BAY 88-8223 N=640	BAY 88-8223 N=26
Number (%) of subjects with EBRT	285 (46.4)	158 (51.5)	297 (46.4)	12 (46.2)
Number of Coursed of EBRT per subject				
Mean (SD)	2.0 (1.35)	1.9 (1.29)	1.9 (1.33)	1.4 (0.67)
Median	2.0	1.0	2.0	1.0
Min - Max	1 - 11	1 - 7	1 - 11	1 - 3

EBRT: external beam radiation therapy, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note　Dose was missing for 21 procedures.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14/8.1

表 2.7.6.7- 6　併用療法：輸血（ITT）

	Main Study		Overall (Main Study and Crossover)	Placebo Crossover
Subject status	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	BAY 88-8223 N=640	BAY 88-8223 N=26
Number (%) of subjects who had blood transfusion between randomization and EOT	139 (22.6)	71 (23.1)	144 (22.5)	5 (19.2)
Whole blood	28 (4.6)	24 (7.8)	30 (4.7)	2 (7.7)
RBC	112 (18.2)	48 (15.6)	117 (18.3)	5 (19.2)
Platelets	6 (1.0)	0	7 (1.1)	1 (3.8)
Missing	3	3	3	0
Number (%) of subjects who had blood transfusion between EOT and EOT plus 13 weeks	155 (25.2)	62 (20.2)	157 (24.5)	2 (7.7)
Whole blood	28 (4.6)	19 (6.2)	28 (4.4)	0
RBC	126 (20.5)	48 (15.6)	128 (20.0)	2 (7.7)
Platelets	17 (2.8)	2 (0.7)	17 (2.7)	0
Missing	3	0	3	0
Number (%) of subjects who had blood transfusion between EOT plus 13 weeks and EOS	182 (29.6)	59 (19.2)	186 (29.1)	4 (15.4)
Whole blood	29 (4.7)	11 (3.6)	29 (4.5)	0
RBC	158 (25.7)	49 (16.0)	162 (25.3)	4 (15.4)
Platelets	29 (4.7)	5 (1.6)	30 (4.7)	1 (3.8)
Missing	4	2	4	0

EOS: end of study, EOT: end of treatment, RBC: red blood cells.

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/8

2.7.6.7.3.2　有効性の結果

有効性主要評価項目（2010 年 10 月及び 2011 年 7 月データカットオフ）は 2.7.6.6.3.2 に示す。

試験完了までのデータ（20■ 年 ■ 月 ■ 日データロック）で更新された、ALP、PSA 及び骨関連事象（SSE）について以下に示す。

2.7.6.7.3.2.1　治験薬の投与状況

投与群別の治験薬の投与状況を表 2.7.6.7- 7 に示す。投与期間の中央値には投与群間で差がみられた〔BAY 88-8223 群（600 例）：141.0 日、プラセボ群（301 例）：128.0 日、クロスオーバー群（21 例）：156.0 日〕。投与回数の中央値は、BAY 88-8223 群（600 例）及びクロスオーバー群（21 例）では 6 回で、プラセボ群（301 例）では 5 回であった。

表 2.7.6.7- 7　治験薬の投与状況（SAF）

	Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover	Total
Subject exposure	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301	BAY 88-8223 N=624	BAY 88-8223 N=24	N=925
Duration of study treatment (days)[a]					
n	600	301	621	21	922
Mean	120.7	102.5	121.7	151.3	115.5
SD	43.12	50.99	43.04	28.04	46.63
Median	141.0	128.0	141.0	156.0	141.0
Min - Max	1 - 196	1 - 190	1 - 197	71 - 197	1 - 197
Number of injections of study treatment					
n	600	301	624	24	925
Mean	5.1	4.5	5.1	5.5	4.9
SD	1.45	1.74	1.44	0.98	1.57
Median	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
Min - Max	1 - 6	1 - 6	1 - 6	3 - 6	1 - 6

Max: maximum, Min: minimum, ITT: intention to treat, SD: standard deviation

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note　Duration is missing for subjects who had received less than 6 injections of study treatment and had not withdrawn from treatment.

Note　Subject 026/014 was randomized to placebo treatment 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.

a:　Calculated as the date of the last injection of study treatment minus the date of the first injection of study treatment + 1.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/22.1.A

2.7.6.7.3.2.2　総 ALP の増悪までの期間

投与群別の総 ALP の増悪までの期間（月）を表 2.7.6.7- 8 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（ハザード比：0.169、95%CI：0.131～0.220）。

表 2.7.6.7- 8 総 ALP の増悪までの期間（ITT）

Variable	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing total ALP progression	110 (17.9)	152 (49.5)		
Censored	504 (82.1)	155 (50.5)		
Time to total ALP progression (months)				
N	614	307		
25th percentile (95% CI)	6.1 (6.0 – 6.4)	3.3 (3.2 – 3.4)	<0.00001	0.169 (0.131 – 0.220)
Median (95% CI)	7.4 (7.1-NE)	3.8 (3.6 – 4.2)		
75th percentile (95% CI)	NE	6.5 (5.1 – NE)		

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, 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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/21.1.1.M

この解析では、投与後早期に総 ALP がベースラインから減少した被験者と減少しなかった被験者で、それぞれ異なる総 ALP の増悪の判定基準を設定していた。投与後早期に総 ALP が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。定義上、これらの被験者はベースラインから 12 週まで、総 ALP が増悪したと評価されることがなかった。結果として、両投与群で 12 週以内に総 ALP の増悪を認めた被験者数が少なかったと考えられる。

総 ALP の増悪を投与開始日から評価した事後解析では、ハザード比は小さくなり、早期の治療効果が示された。中央値は、BAY 88-8223 群で 7.4 ヵ月に対し、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）（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/21.1.2.M）。

2.7.6.7.3.2.3 SSE

SSE の初回発現までの期間を表 2.7.6.7- 9 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 16.4 ヵ月、プラセボ群 8.1 ヵ月、ハザード比：0.657、95%CI：0.529～0.814）。

表 2.7.6.7- 9 SSE の初回発現までの期間（ITT）

Variable	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing a SSE	251 (40.9)	131 (42.7)		
Censored	363 (59.1)	176 (57.3)		
Time to first SSE (months)				
N	614	307		
25th percentile (95% CI)	6.6 (5.3 – 7.4)	4.1 (3.2 – 4.8)	0.00012	0.657 (0.529 – 0.814)
Median (95% CI)	16.4 (14.3 – 18.3)	8.1 (6.7 – 11.9)		
75th percentile (95% CI)	35.8 (28.0-NE)	29.0 (20.3-NE)		

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, NE: not estimable, SSE: symptomatic skeletal 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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/10

項目別の SSE の概要を表 2.7.6.7- 10 に示す。試験期間中に SSE を発現した被験者の約 80%が EBRT を実施した〔BAY 88-8223 群：78.9%（198/251 例）、プラセボ群：80.9%（106/131 例）〕。

表 2.7.6.7- 10 項目別の SSE の発現（ITT）

Subject status	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307
Number of subjects experiencing an SSE	251	131
Number (%) of subjects who received EBRT[a]	198 (78.9)	106 (80.9)
Number (%) of subjects who experienced pathological bone fracture[a]	31 (12.4)	14 (10.7)
Number (%) of subjects who received surgical intervention[a]	3 (1.2)	0
Number (%) of subjects who experienced spinal cord compression[a]	23 (9.2)	16 (12.2)

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

Note Multiple SSE component events could have occurred on the same date so a subject may have been counted in more than 1 category. There were 3 subjects on BAY 88-8223 and 5 on placebo who had 2 component events on the SSE event date and therefore, the sum of frequencies for the components is 5 more than the SSE frequency in both treatment groups.

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

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/10.1.1

骨痛緩和のための EBRT を実施するまでの期間（中央値：BAY 88-8223 群 18.0 ヵ月、プラセボ群 10.7 ヵ月、ハザード比：0.639）は、BAY 88-8223 投与により延長した（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/11）。

2.7.6.7.3.2.4　PSAの増悪までの期間

投与群別のPSAの増悪までの期間を表2.7.6.7- 11に示す。PSAの増悪までの期間の中央値は、BAY 88-8223群で3.6ヵ月、プラセボ群で3.4ヵ月であった（ハザード比：0.643、95%CI：0.539～0.768）。大部分の被験者ではPSAの増悪の評価が12週以降でのみ行われたため、データ数及び感度が若干低下した。

表2.7.6.7- 11　PSAの増悪までの期間（ITT）

Variable	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing PSA progression	390 (63.5)	193 (62.9)		
Censored	224 (36.5)	114 (37.1)		
Time to PSA progression (months)				
N	614	307	<0.00001	0.643
25th percentile (95% CI)	3.2 (3.2 – 3.3)	3.2 (3.2 – 3.2)		(0.539 – 0.768)
Median (95% CI)	3.6 (3.5 – 3.8)	3.4 (3.3 – 3.5)		
75th percentile (95% CI)	6.0 (5.3 – 6.4)	4.1 (3.7 – 4.3)		

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, 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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/20.1.1.M

大部分の被験者では、本治験実施計画書の定義にしたがって12週以降にのみPSAの増悪を評価したため、BAY 88-8223群とプラセボ群との差は、約12週（3回目投与）以降に現れた（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/20.1.1.M）。

投与開始日からPSAの増悪を評価した事後解析では、早期の治療効果が観察され、ハザード比は小さくなった。PSA増悪までの期間の中央値は、BAY 88-8223群では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（ハザード比：0.641、95％CI：0.548～0.750）（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/20.1.2.M）。

2.7.6.7.3.3　安全性の結果

試験完了までのデータ（20■年■月■日データロック）に基づく安全性の結果を以下に示す。

2.7.6.7.3.3.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表2.7.6.7- 12に、投与回数別の有害事象の要約を表2.7.6.7- 13に示す。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 11.0を用いて要約した。

初回投与から最終投与後12週まで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。

TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（94.0%、564/600 例）の方がプラセボ群（97.0%、292/301 例）より低かった。クロスオーバー群での TEAE の発現割合は 95.8%（23/24 例）であった。TEAE の総発現件数は、BAY 88-8223 群で 4659 件、プラセボ群で 2321 件、クロスオーバー群で 195 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（61.1%、184/301 例）及びクロスオーバー群（62.5%、15/24 例）と比べて低かった。

治験薬と関連のある投与終了後有害事象の発現割合は、BAY 88-8223 群で 4.5%（27/600 例）、プラセボ群で 2.7%（8/301 例）、クロスオーバー群で 8.3%（2/24 例）であった。治験薬と関連のある重篤な投与終了後有害事象の発現割合は、BAY 88-8223 群で 0.8%（5/600 例）、プラセボ群で 0.7%（2/301 例）、クロスオーバー群で 8.3%（2/24 例）であった。

全体で 805 例が死亡し、このうち 16 例は治験薬投与前の死亡であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/24.2）。SAF では 789 例が死亡した（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/24.1）。SAF において、死亡に至った TEAE が 171 例（19.0%、171/901 例）に発現した〔BAY 88-8223 群：98 例（16.3%、98/600 例）、プラセボ群：68 例（22.6%、68/301 例）、クロスオーバー群：5 例（20.8%、5/24 例）〕。

表 2.7.6.7- 12 有害事象の要約（SAF）

	Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
	BAY 88-8223 N=600	Placebo[d] N=301	BAY 88-8223 N=624[a]	BAY 88-8223 N=24
Category	Number (%)			
Pre-treatment AE	195 (32.5)	97 (32.2)	201 (32.2)	6 (25.0)
TEAE	564 (94.0)	292 (97.0)	587 (94.1)	23 (95.8)
Related TEAE	386 (64.3)	170 (56.5)	402 (64.4)	16 (66.7)
Serious TEAE	283 (47.2)	184 (61.1)	298 (47.8)	15 (62.5)
Serious related TEAE	72 (12.0)	30 (10.0)	76 (12.2)	4 (16.7)
TEAE				
CTCAE Grade 3 or 4	350 (58.3)	194 (64.5)	366 (58.7)	16 (66.7)
Leading to discontinuation of study treatment	98 (16.3)	62 (20.6)	101 (16.2)	3 (12.5)
Leading to death[b]	98 (16.3)	68 (22.6)	103 (16.5)	5 (20.8)
Post-treatment AE[c]	27 (4.5)	8 (2.7)	29 (4.6)	2 (8.3)
Post-treatment SAE	5 (0.8)	2 (0.7)	7 (1.1)	2 (8.3)
	Number of events			
Total number of TEAEs	4659	2321	4854	195

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, ITT: intention to treat, SAE: serious adverse event, TEAE: treatment-emergent adverse event

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

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: 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.

b: A total of 805 subjects died during the study. Sixteen of these subjects without receiving study medication and therefore, they are not included in the Safety population.

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

d: For placebo subjects who crossed over, only events starting before 1st injection of BAY 88-8223 are included.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.1, 14.3/X23.4.4

表 2.7.6.7- 13　投与回数別 TEAE の要約（SAF）

	Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
	BAY 88-8223 N=600	Placebo[a] N=301	BAY 88-8223 N=624[b]	BAY 88-8223 N=24
Category	Number (%)			
Between Injection 1 and Injection 2, N	600	301	624	24
TEAE	373 (62.2)	183 (60.8)	392 (62.8)	19 (79.2)
Related TEAE	214 (35.7)	88 (29.2)	227 (36.4)	13 (54.2)
Serious TEAE	46 (7.7)	36 (12.0)	50 (8.0)	4 (16.7)
Serious related TEAE	10 (1.7)	7 (2.3)	11 (1.8)	1 (4.2)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	65 (10.8)	47 (15.6)	70 (11.2)	5 (20.8)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	8 (1.3)	13 (4.3)	8 (1.3)	0
TEAE leading to death	10 (1.7)	8 (2.7)	11 (1.8)	1 (4.2)
Between Injection 2 and Injection 3, N	582	280	606	24
TEAE	342 (58.8)	180 (64.3)	356 (58.7)	14 (58.3)
Related TEAE	172 (29.6)	69 (24.6)	176 (29.0)	4 (16.7)
Serious TEAE	53 (9.1)	48 (17.1)	54 (8.9)	1 (4.2)
Serious related TEAE	14 (2.4)	8 (2.9)	15 (2.5)	1 (4.2)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	92 (15.8)	51 (18.2)	96 (15.8)	4 (16.7)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	19 (3.3)	14 (5.0)	19 (3.1)	0
TEAE leading to death	14 (2.4)	11 (3.9)	14 (2.3)	0
Between Injection 3 and Injection 4, N	545	244	569	24
TEAE	331 (60.7)	159 (65.2)	347 (61.0)	16 (66.7)
Related TEAE	132 (24.2)	55 (22.5)	138 (24.3)	6 (25.0)
Serious TEAE	67 (12.3)	42 (17.2)	69 (12.1)	2 (8.3)
Serious related TEAE	19 (3.5)	8 (3.3)	19 (3.3)	0
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	80 (14.7)	54 (22.1)	86 (15.1)	6 (25.0)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	29 (5.3)	11 (4.5)	30 (5.3)	1 (4.2)
TEAE leading to death	20 (3.7)	13 (5.3)	21 (3.7)	1 (4.2)
Between Injection 4 and Injection 5, N	497	207	519	22
TEAE	288 (57.9)	120 (58.0)	305 (58.8)	17 (77.3)
Related TEAE	114 (22.9)	47 (22.7)	118 (22.7)	4 (18.2)
Serious TEAE	70 (14.1)	40 (19.3)	73 (14.1)	3 (13.6)
Serious related TEAE	14 (2.8)	4 (1.9)	14 (2.7)	0
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	84 (16.9)	42 (20.3)	87 (16.8)	3 (13.6)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	30 (6.0)	16 (7.7)	31 (6.0)	1 (4.5)
TEAE leading to death	19 (3.8)	15 (7.2)	19 (3.7)	0

表 2.7.6.7- 13 投与回数別 TEAE の要約（SAF）（続き）

	Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
	BAY 88-8223 N=600	Placebo[a] N=301	BAY 88-8223 N=624[b]	BAY 88-8223 N=24
Category	Number (%)			
Between Injection 5 and Injection 6, N	437	173	457	20
TEAE	236 (54.0)	103 (59.5)	248 (54.3)	12 (60.0)
Related TEAE	103 (23.6)	35 (20.2)	107 (23.4)	4 (20.0)
Serious TEAE	44 (10.1)	39 (22.5)	48 (10.5)	4 (20.0)
Serious related TEAE	10 (2.3)	2 (1.2)	11 (2.4)	1 (5.0)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	68 (15.6)	37 (21.4)	71 (15.5)	3 (15.0)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	20 (4.6)	10 (5.8)	21 (4.6)	1 (5.0)
TEAE leading to death	9 (2.1)	16 (9.2)	11 (2.4)	2 (10.0)
Between Injection 6 and 12 weeks after Injection 6, N	390	144	407	17
TEAE	274 (70.3)	110 (76.4)	287 (70.5)	13 (76.5)
Related TEAE	85 (21.8)	27 (18.8)	88 (21.6)	3 (17.6)
Serious TEAE	108 (27.7)	41 (28.5)	111 (27.3)	3 (17.6)
Serious related TEAE	20 (5.1)	6 (4.2)	21 (5.2)	1 (5.9)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	136 (34.9)	47 (32.6)	140 (34.4)	4 (23.5)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	0	0	0	0
TEAE leading to death	30 (7.7)	10 (6.9)	32 (7.9)	2 (11.8)

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, ITT: intention to treat, TEAE: treatment-emergent adverse event

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

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. Three subjects, all in the BAY 88-8223 group, had missing serious flags: Subject 017/303 (leukopenia), Subject 111/004 (asthenia), and Subject 129/007 (anaemia).

a: For placebo subjects who crossed over, only events starting before 1st injection of BAY 88-8223 are included.

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.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.2

2.7.6.7.3.3.2 有害事象

2.7.6.7.3.3.2.1 TEAE

初回投与から最終投与後 12 週までに発現又は悪化したすべての事象を TEAE と定義した。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.7- 14 に示す。すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.7.a- 1（付録）に示す。

発現割合が比較的高かった（いずれかの投与群で 25%以上）TEAE は、骨痛〔BAY 88-8223 群：51.7%（310/600 例）、プラセボ群：63.8%（192/301 例）、クロスオーバー群：45.8%（11/24 例）〕、悪心〔35.8%（215/600 例）、33.9%（102/301 例）、45.8%（11/24 例）〕、貧血〔31.2%（187/600 例）、30.9%（93/301 例）、37.5%（9/24 例）〕、疲労〔26.7%（160/600 例）、26.2%（79/301 例）、37.5%（9/24 例）〕及び下痢〔25.7%（154/600 例）、15.0%（45/301 例）、29.2%（7/24 例）〕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）、19.3%（116/600 例）〕で、プラセボ群〔15.0%（45/301 例）、13.6%（41/301 例）〕より高かった。クロスオーバー群での下痢及び嘔吐の発現割合は、それぞれ 29.2%（7/24 例）及び 12.5%（3/24 例）であった。骨痛の発現割合は、BAY 88-8223 群〔51.7%（310/600 例）〕及びクロスオーバー群〔45.8%（11/24 例）〕でプラセボ群〔63.8%（192/301 例）〕と比べて低かった。

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特に注意深く検討した。1 例以上に発現した血液学的事象は、貧血〔BAY 88-8223 群：31.2%（187/600 例）、プラセボ群：30.9%（93/301 例）、クロスオーバー群：37.5%（9/24 例）〕、白血球減少症〔4.2%（25/600 例）、0.3%（1/301 例）、4.2%（1/24 例）〕、リンパ球減少症〔0.8%（5/600 例）、0.3%（1/301 例）、0%〕、好中球減少症〔5.0%（30/600 例）、1.0%（3/301 例）、8.3%（2/24 例）〕、汎血球減少症〔2.0%（12/600 例）、0%、0%〕、血小板減少症〔11.5%（69/600 例）、5.6%（17/301 例）、12.5%（3/24 例）〕であった（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.1）。

表 2.7.6.7- 14 TEAE：いずれかの投与群で 5%以上 (SAF)

MedDRA ver. 11.0		Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
		BAY 88-8223		Placebo[a]		BAY 88-8223		BAY 88-8223	
System organ class	器官別大分類	N=600		N=301		N=624[b]		N=24	
Preferred term	基本語	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Subjects with at least 1 TEAE		564 (94.0)	4659	292 (97.0)	2321	587 (94.1)	4854	23 (95.8)	195
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**233 (38.8)**	**485**	**107 (35.5)**	**160**	**245 (39.3)**	**502**	**12 (50.0)**	**17**
Anemia	貧血	187 (31.2)	294	93 (30.9)	126	196 (31.4)	305	9 (37.5)	11
Neutropenia	好中球減少症	30 (5.0)	37	3 (1.0)	5	32 (5.1)	39	2 (8.3)	2
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5)	82	17 (5.6)	19	72 (11.5)	85	3 (12.5)	3
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**388 (64.7)**	**1027**	**177 (58.8)**	**410**	**405 (64.9)**	**1063**	**17 (70.8)**	**36**
Constipation	便秘	109 (18.2)	117	64 (21.3)	72	111 (17.8)	119	2 (8.3)	2
Diarrhoea	下痢	154 (25.7)	245	45 (15.0)	64	161 (25.8)	257	7 (29.2)	12
Nausea	悪心	215 (35.8)	303	102 (33.9)	131	226 (36.2)	315	11 (45.8)	12
Rectal haemorrhage	直腸出血	7 (1.2)	7	3 (1.0)	3	9 (1.4)	9	2 (8.3)	2
Vomiting	嘔吐	116 (19.3)	170	41 (13.6)	52	119 (19.1)	173	3 (12.5)	3
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**287 (47.8)**	**508**	**143 (47.5)**	**242**	**300 (48.1)**	**526**	**13 (54.2)**	**18**
Asthenia	無気力症	36 (6.0)	46	18 (6.0)	20	38 (6.1)	48	2 (8.3)	2
Fatigue	疲労	160 (26.7)	198	79 (26.2)	94	169 (27.1)	208	9 (37.5)	10
General physical health deterioration	全身健康状態低下	30 (5.0)	32	21 (7.0)	23	31 (5.0)	33	1 (4.2)	1
Oedema peripheral	末梢性浮腫	78 (13.0)	87	30 (10.0)	36	80 (12.8)	89	2 (8.3)	2
Pyrexia	発熱	40 (6.7)	67	19 (6.3)	31	40 (6.4)	67	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**187 (31.2)**	**282**	**101 (33.6)**	**144**	**198 (31.7)**	**305**	**11 (45.8)**	**23**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	13 (2.2)	13	8 (2.7)	11	17 (2.7)	17	4 (16.7)	4
Pneumonia	肺炎	21 (3.5)	23	16 (5.3)	17	22 (3.5)	25	1 (4.2)	2
Urinary tract infection	尿路感染	49 (8.2)	60	28 (9.3)	29	54 (8.7)	68	5 (20.8)	8

表 2.7.6.7- 14　TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 11.0		Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
		BAY 88-8223		Placebo[a]		BAY 88-8223		BAY 88-8223	
System organ class	器官別大分類	N=600		N=301		N=624[b]		N=24	
Preferred term	基本語	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**68 (11.3)**	**87**	**18 (6.0)**	**22**	**74 (11.9)**	**94**	**6 (25.0)**	**7**
Contusion	挫傷	12 (2.0)	13	4 (1.3)	4	15 (2.4)	16	3 (12.5)	3
Investigations	**臨床検査**	**106 (17.7)**	**133**	**67 (22.3)**	**88**	**110 (17.6)**	**138**	**4 (16.7)**	**5**
Weight decreased	体重減少	73 (12.2)	73	44 (14.6)	45	75 (12.0)	75	2 (8.3)	2
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**190 (31.7)**	**255**	**92 (30.6)**	**110**	**198 (31.7)**	**271**	**8 (33.3)**	**16**
Anorexia	食欲不振	109 (18.2)	119	54 (17.9)	58	113 (18.1)	124	4 (16.7)	5
Decreased appetite	食欲減退	36 (6.0)	39	13 (4.3)	13	37 (5.9)	40	1 (4.2)	1
Hypokalaemia	低カリウム血症	14 (2.3)	16	6 (2.0)	7	16 (2.6)	18	2 (8.3)	2
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.3)	2	2 (0.7)	2	5 (0.8)	5	3 (12.5)	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**361 (60.2)**	**742**	**214 (71.1)**	**484**	**377 (60.4)**	**773**	**16 (66.7)**	**31**
Bone pain	骨痛	310 (51.7)	549	192 (63.8)	377	321 (51.4)	569	11 (45.8)	20
Joint swelling	関節腫脹	2 (0.3)	2	3 (1.0)	3	4 (0.6)	4	2 (8.3)	2
Muscular weakness	筋力低下	9 (1.5)	9	16 (5.3)	19	11 (1.8)	11	2 (8.3)	2
Pathological fracture	病的骨折	24 (4.0)	27	16 (5.3)	19	26 (4.2)	29	2 (8.3)	2
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）**	**103 (17.2)**	**117**	**60 (19.9)**	**72**	**108 (17.3)**	**122**	**5 (20.8)**	**5**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	78 (13.0)	81	46 (15.3)	51	81(13.0)	84	3 (12.5)	3
Nervous system disorders	**神経系障害**	**177 (29.5)**	**275**	**117 (38.9)**	**179**	**187 (30.0)**	**289**	**10 (41.7)**	**14**
Dizziness	浮動性めまい	45 (7.5)	53	26 (8.6)	30	47 (7.5)	55	2 (8.3)	2
Headache	頭痛	25 (4.2)	29	9 (3.0)	9	27 (4.3)	31	2 (8.3)	2
Paraesthesia	錯感覚	17 (2.8)	17	4 (1.3)	4	19 (3.0)	19	2 (8.3)	2
Spinal cord compression	脊髄圧迫	25 (4.2)	25	23 (7.6)	24	26 (4.2)	26	1 (4.2)	1

表 2.7.6.7- 14 TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 11.0		Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
System organ class	器官別大分類	BAY 88-8223 N=600		Placebo[a] N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
Preferred term	基本語	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Psychiatric disorders	**精神障害**	**92 (15.3)**	**120**	**55 (18.3)**	**67**	**93 (14.9)**	**121**	**1 (4.2)**	**1**
Insomnia	不眠症	31 (5.2)	33	17 (5.6)	17	31 (5.0)	33	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**110 (18.3)**	**175**	**63 (20.9)**	**91**	**115 (18.4)**	**184**	**5 (20.8)**	**9**
Hematuria	血尿	29 (4.8)	36	16 (5.3)	19	29 (4.6)	36	0	0
Pollakiuria	頻尿	14 (2.3)	15	5 (1.7)	6	16 (2.6)	17	2 (8.3)	2
Urinary retention	尿閉	27 (4.5)	30	19 (6.3)	22	30 (4.8)	33	3 (12.5)	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**118 (19.7)**	**171**	**60 (19.9)**	**99**	**123 (19.7)**	**176**	**5 (20.8)**	**5**
Dyspnoea	呼吸困難	49 (8.2)	60	26 (8.6)	27	49 (7.9)	60	0	0

ITT: intention to treat, TEAE: treatment-emergent adverse event

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

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

a: For placebo subjects who crossed over, only events starting before 1st injection of BAY 88-8223 are included.

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.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.1

治験薬と関連のある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%）及びクロスオーバー群で24例中16例（66.7%）にみられた。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：18.3%（110/600例）、プラセボ群：17.3%（52/301例）、クロスオーバー群：20.8%（5/24例）〕、下痢〔16.7%（100/600例）、7.6%（23/301例）、16.7%（4/24例）〕、悪心〔20.8%（125/600例）、15.6%（47/301例）、33.3%（8/24例）〕、疲労〔12.2%（73/600例）、10.3%（31/301例）、20.8%（5/24例）〕及び骨痛〔15.8%（95/600例）、16.9%（51/301例）、8.3%（2/24例）〕であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.3）。

治験薬と関連のあるTEAEの種類及び発現割合は、投与群間でばらつきがあるもののおおむね類似していた（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.3）。

いずれかの投与群で10%以上の被験者に発現した有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3以上のTEAEを、表2.7.6.7.a- 2（付録）に示す。CTCAEグレード3又は4のTEAEの発現割合は、BAY 88-8223群（58.3%、350/600例）でプラセボ群（64.5%、194/301例）と比べて低かった。クロスオーバー群では66.7%（16/24例）であった。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：22.0%（132/600例）、プラセボ群：26.2%（79/301例）、クロスオーバー群：16.7%（4/24例）〕で、次いで貧血〔13.2%（79/600例）、13.0%（39/301例）、8.3%（2/24例）〕であった。その他のCTCAEグレード3又は4のTEAEで、いずれかの投与群で5%以上の被験者で発現した事象は、血小板減少症〔6.5%（39/600例）、2.0%（6/301例）、12.5%（3/24例）〕、疲労〔4.5%（27/600例）、6.0%（18/301例）、0%〕、脊髄圧迫〔3.3%（20/600例）、5.6%（17/301例）、4.2%（1/24例）〕、好中球減少症〔2.2%（13/600例）、0.7%（2/301例）、8.3%（2/24例）〕及び低ナトリウム血症〔0.2%（1/600例）、0.3%（1/301例）、8.3%（2/24例）〕であった。CTCAEグレード3又は4の汎血球減少症は、BAY 88-8223群でわずかに認められた（1.2%、7/600例）（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.5）。

CTCAEグレード3以上のTEAEの発現割合は、BAY 88-8223群（61.8%、371/600例）でプラセボ群（70.4%、212/301例）に比べて低く、クロスオーバー群では70.8%（17/24例）であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.5.1）。

CTCAEグレード5のTEAEを表2.7.6.7- 15に示す。CTCAEグレード5のTEAEの発現割合は、BAY 88-8223群（16.3%、98/600例）で、プラセボ群（22.6%、68/301例）及びクロスオーバー群（20.8%、5/24例）と比べて低かった。BAY 88-8223群では、1例（被験者番号034/004）でCTCAEグレード5の骨髄機能不全が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。他の1例（被験者番号011/006）では肺炎が認められ、治験薬と関連があるかもしれないと判断された（5.3.5.1.2　PH-38018/Listing 18）。

表 2.7.6.7- 15 TEAE：CTCAE グレード 5 (SAF)

MedDRA Ver.11.0		Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301	BAY 88-8223 N=624[c]	BAY 88-8223 N=24
		Number (%)			
Subjects with CTCAE Grade 5 TEAE		98 (16.3)	68 (22.6)	103 (16.5)	5 (20.8)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**0**
Anaemia	貧血	0	1 (0.3)	0	0
Bone marrow failure[a]	骨髄不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**7 (1.2)**	**7 (2.3)**	**7 (1.1)**	**0**
Angina pectoris	狭心症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3)	0	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	1 (0.3)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**12 (2.0)**	**4 (1.3)**	**13 (2.1)**	**1 (4.2)**
Death	死亡	4 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.6)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	6 (1.0)	2 (0.7)	7 (1.1)	1 (4.2)
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0
Sudden death	突然死	0	1 (0.3)	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**
Hepatic failure	肝不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7 (1.2)**	**3 (1.0)**	**7 (1.1)**	**0**
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	0	1 (0.3)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Pneumonia	肺炎	4 (0.7)	0	4 (0.6)	0
Sepsis	敗血症	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**0**
Cachexia	悪液質	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0

表 2.7.6.7- 15 TEAE：CTCAE グレード 5（SAF）（続き）

MedDRA Ver.11.0		Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301	BAY 88-8223 N=624[c]	BAY 88-8223 N=24
		Number (%)			
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）**	**59 (9.8)**	**39 (13.0)**	**62 (9.9)**	**3 (12.5)**
Bone marrow tumor cell infiltration[b]	腫瘍細胞の骨髄浸潤	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Gastric cancer	胃癌	0	1 (0.3)	0	0
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	54 (9.0)	35 (11.6)	56 (9.0)	2 (8.3)
Metastases to bone	骨転移	0	1 (0.3)	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経転移	0	1 (0.3)	0	0
Metastases to liver	肝転移	3 (0.5)	0	4 (0.6)	1 (4.2)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (0.3)	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (0.5)**	**2 (0.7)**	**4 (0.6)**	**1 (4.2)**
Cerebral hemorrhage	脳出血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (0.3)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (0.3)	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Syncope	失神	0	0	1 (0.2)	1 (4.2)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**
Confusional state	錯乱状態	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (0.2)**	**2 (0.7)**	**1 (0.2)**	**0**
Renal failure	腎不全	1 (0.2)	2 (0.7)	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (0.5)**	**9 (3.0)**	**3 (0.5)**	**0**
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.2)	3 (1.0)	1 (0.2)	0
Pleural effusion	胸水	0	1 (0.3)	0	0
Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	0	1 (0.3)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.3)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.3)	0	0

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, ITT: intention to treat, TEAE: treatment-emergent adverse event

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

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

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

c: 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.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.4.1

各投与後 1 週間以内に 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、2 回目投与以降、5 回目投与を除き、プラセボ群で BAY 88-8223 群よりわずかに高かった。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。初回投与後 1 週間以内に下痢又は悪心を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群及びクロスオーバー群でプラセボ群より高かった。嘔吐、悪心及び下痢の発現割合は、2 回目投与以降の各投与後 1 週間以内では、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群及びクロスオーバー群より高かったが、5 回目投与後 1 週間以内に発現した下痢については、クロスオーバー群でわずかに高かった（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.9.1～14.3/23.3.9.16）。

各投与後 4 日以内に骨痛が発現した被験者の割合は、初回投与後では全投与群で同程度であった〔BAY 88-8223 群：10.0%（60/600 例）、プラセボ群：9.0%（27/301 例）、クロスオーバー群：8.3%（2/24 例）〕。2 回目投与後から 4 回目投与後では、骨痛の発現割合に投与群間で差異がみられた〔2 回目投与後：6.0%（36/600 例）、9.0%（27/301 例）、4.2%（1/24 例）、3 回目投与後：4.7%（28/600 例）、6.6%（20/301 例）、0%、4 回目投与後：3.7%（22/300 例）、6.0%（18/301 例）、4.2%（1/24 例）〕。5 回目投与後〔3.2%（19/600 例）、2.7%（8/301 例）、0%〕及び 6 回目投与後〔3.2%（19/600 例）、4.3%（13/301 例）、0%〕の発現割合は投与群間で同程度で、初回投与後より低かった。骨痛の発現時期は、いずれの投与群で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（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.7.1.1～14.3/23.7.1.6）。

2.7.6.7.3.3.2.2 投与終了後有害事象

最終投与後 12 週より後に発現した有害事象を、投与終了後有害事象と定義した。なお、投与終了後有害事象は、治験薬と関連のある有害事象のみ収集した。投与終了後有害事象は、BAY 88-8223 群で 27 例（4.5%、27/600 例）、プラセボ群で 8 例（2.7%、8/301 例）、クロスオーバー群で 2 例（8.3%、2/24 例）に認められた（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.8）。貧血は BAY 88-8223 群で 11 例（1.8%、11/600 例）、プラセボ群で 5 例（1.7%、5/301 例）に認められ、クロスオーバー群では認められなかった。血小板減少症は、BAY 88-8223 群で 3 例（0.5%、3/600 例）に認められ、プラセボ群及びクロスオーバー群では認められなかった。好中球減少症は、BAY 88-8223 群で 2 例（0.3%、2/600 例）及びクロスオーバー群で 1 例（4.2%、1/24 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。白血球減少症は BAY 88-8223 群の 2 例（0.3%、2/600 例）に認められ、プラセボ群及びクロスオーバー群では認められなかった（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.8）。

汎血球減少症がクロスオーバー群の 1 例（被験者番号 9240/003）で認められたが（4.2%、1/24 例）、他の投与群では認められなかった。本被験者は 69 歳の男性で、プラセボ群に割付けられ、2010 年 2 月 2 日から 2010 年 6 月 29 日まで試験に参加していた。被験者はドセタキセルの前治療を 2008 年の 1 月に受けていた。被験者はクロスオーバー群への組入れ基準を満たし、

2011 年 9 月 8 日から 2012 年 1 月 26 日までに全 6 回の BAY 88-8223 の投与を受けた。2013 年 2 月 6 日に、被験者は重篤な有害事象である汎血球減少症を発現した。本事象は数か月間継続した。貧血、血小板減少症を併発し、骨髄生検を行った結果、前立腺癌の骨髄への転移病変部が認められ、骨髄線維症及び細胞では、サイトケラチン（AE1/AEK）、PSA 及び PSAP が免疫染色で陽性を示した。汎血球減少症は 2013 年 4 月 2 日に CTCAE グレード 4 へ悪化し、2013 年 5 月 7 日に CTCAE グレード 3 へ改善し、2013 年 8 月 20 日に再び CTCAE グレード 4 へ悪化した。被験者は死亡した。死亡時に当事象は継続していた。治験責任（分担）医師は、当事象について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、当事象は BAY 88-8223 との直接的な関連はないが、骨髄にもがん細胞があったため、BAY 88-8223 が前立腺癌細胞に加え、骨髄抑制を来した可能性があると判断した。

再生不良性貧血が BAY 88-8223 群の 1 例（被験者番号 149/009）で発現した。本被験者は 72 歳の男性で、2010 年 1 月 12 日に無作為割付けされ、同年 1 月 28 日から 6 月 18 日まで BAY 88-8223 を投与された（55kBq/kg を計 6 回投与）。前治療及び手術歴として、2008 年 4 月 10 日の両側精巣摘出術、2008 年 8 月 26 日のサマリウムによる放射線治療、2008 年 4 月 15 日（10Gy）及び 2008 年 6 月 11 日（30Gy）の骨に対する EBRT、2008 年 9 月 25 日から 2009 年 9 月 22 日までドセタキセル及びデキサメタゾンによる治療を受けていた。2011 年 7 月 7 日、6 回目の BAY 88-8223 投与の 384 日後に、被験者は骨髄生検により CTCAE グレード 3 の再生不良性貧血と診断された。化学療法又は放射線治療による造血系の過度の発育不全／形成不全が報告された。転移は認められなかった。被験者に数年以内の胸部感染又はビタミン B 欠乏症の病歴はなく、再生不良性貧血について他の要因は排除されなかった。被験者は貧血から回復しなかったが、変化はないと予想された。治験責任（分担）医師は、貧血は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

心肺不全がプラセボ群の 1 例（0.3%、1/301 例）に認められたが、他の投与群では認められなかった。筋骨格痛、下痢、再生不良性貧血、骨壊死、便秘、嘔吐、全身健康状態低下、多臓器不全、肺炎、体重減少、食欲不振及び浮動性めまいが BAY 88-8223 群の各 1 例（0.2%、1/600 例）に認められたが、他の投与群では認められなかった。疲労及び悪心が、BAY 88-8223 群で各 1 例（0.2%、1/600 例）、プラセボ群で各 1 例（0.3%、1/301 例）に認められたが、クロスオーバー群では認められなかった。大腿骨頚部骨折、敗血症及び血便排泄がクロスオーバー群で各 1 例（4.2%、1/24 例）に認められたが、他の投与群では認められなかった。病的骨折が BAY 88-8223 群で 2 例（0.3%、2/600 例）に認められたが、他の投与群では認められなかった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.8）。

被験者番号 027/002 は、67 歳の男性で、便秘の再発及び仙骨に対する EBRT 施行歴があり、BAY 88-8223 の最終投与から 18 ヵ月後に、大腸の壊死による多臓器不全を発現した。治験依頼者は、本事象の発現時期が投与終了からかなり時間が経っていることから、治験薬との関連性を示すのは妥当ではないと考えた。

2.7.6.7.3.3.2.3　晩期毒性

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。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）。初回投与から 12 日後の 2010 年 11 月 3 日、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）は継続していた。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、膀胱癌が見つかった。治験責任（分担）医師は、この膀胱癌は治験薬と関連がないと判断した。

左手の扁平上皮癌が、プラセボ群の 1 例で追跡調査第 2 回来院時に報告され、皮膚癌が、プラセボ群の 1 例で追跡調査第 7 回及び 8 回来院時に報告された。

直腸腺癌及び S 状結腸腺癌が、プラセボ群の 1 例で追跡調査第 4 回来院時に報告された。

皮膚の扁平上皮癌が、クロスオーバー群の 1 例で追跡調査第 1 回来院時に報告された。本事象は、TEAE としても報告された。

前立腺癌に由来しないリンパ節転移が、BAY 88-8223 群の 1 例で追跡調査第 6 回来院時に報告された。

髄膜腫が、BAY 88-8223 群の 1 例で、追跡調査第 2 回来院時に初めて報告された。被験者は 6 回の投与を完了しており、治験責任（分担）医師は治験薬と関連なしと判断した。

これらの事象はすべて治験責任（分担）医師により治験薬との関連なしと判断された。

再生不良性貧血が、BAY 88-8223 群の 1 例（被験者番号 149/009）で追跡調査第 5 回及び 6 回来院時に報告された。本事象は、投与終了後有害事象としても報告された。詳細は 2.7.6.7.3.3.2.2 を参照。

その他に、いずれの被験者でも追跡調査第 8 回来院までに報告された事象はなかった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/30、Listing 24）。

2.7.6.7.3.3.3　死亡に至った有害事象

死亡の要約を表 2.7.6.7- 16 に示す。試験期間中に 805 例の死亡が報告され、このうち 16 例は治験薬投与前の死亡であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/24.2）。SAF では 789 例の死亡が報告された〔BAY 88-8223 群：520 例（86.7%、520/600 例）、プラセボ群：251 例（83.4%、251/301 例）、クロスオーバー群：18 例（75.0%、15/24 例）〕。治験薬投与期間及び 3 年間の追跡調査期間をとおして、前立腺癌に関連した死亡は、BAY 88-8223 群で 77.5%（465/600 例）、プラセボ群で 68.1%（205/301 例）、クロスオーバー群で 58.3%（14/24 例）の被験者にみられ、前立腺癌に関連した死因で最も多かったのは骨転移であった（66.2%、60.5%、58.3%）。前立腺癌と関連のない死亡の割合は、BAY 88-8223 群（8.7%、52/600 例）及びクロスオーバー群（12.5%、3/24 例）でプラセボ群（15.0%、45/301 例）に比べて低かった。前立腺癌と関連のない死因は、ほとんどが心疾患イベントであり、高齢者の被験者集団では予測されたものであった。

治験薬投与期間中の死亡は、BAY 88-8223 群で 4.0%（24/600 例）、プラセボ群で 7.3%（22/301 例）、クロスオーバー群で 12.5%（3/24 例）の被験者に認められた。期間別では、第 0～4 週〔0.7%（4/600 例）、1.3%（4/301 例）、クロスオーバー群なし〕、第 4～8 週〔2.0%（12/600 例）、2.7%（8/301 例）、クロスオーバー群なし〕、第 8～12 週〔2.0%（12/600 例）、3.0%（9/301 例）、クロスオーバー群なし〕、第 12～16 週〔2.7%（16/600 例）、6.3%（19/301 例）、4.2%（1/24 例）〕及び第 16～20 週〔3.3%（20/600 例）、6.0%（18/301 例）、4.2%（1/24 例）〕で BAY 88-8223 群の死亡割合が他の投与群に比べてわずかに低かった。死亡割合が最も高かったのは、初回投与後の 1 年から 2 年の間であった〔30.8%（185/600 例）、22.3%（67/301 例）、37.5%（9/24 例）〕。

死亡に至った TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（16.3%、98/600 例）及びクロスオーバー群（20.8%、5/24 例）でプラセボ群（22.6%、68/301 例）に比べて低かった。死亡に至った TEAE で発現割合が最も高かったのは、いずれの投与群でも疾患進行（悪性新

生物進行）であり、BAY 88-8223 群（9.0%、54/600 例）でプラセボ群（11.6%、35/301 例）に比べて低く、クロスオーバー群（8.3%、2/24 例）に比べて高かった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14/23.3.7）。

ほとんどの死亡は、治験薬と関連なしと判断された〔BAY 88-8223 群：520 例中 512 例、プラセボ群：251 例中 250 例、クロスオーバー群：18 例中 18 例〕。

BAY 88-8223 群の 1 例（被験者番号 034/004）で、CTCAE グレード 5 の骨髄機能不全が発現したが、本事象は治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14/23.3.7、Listing 18）。

治験薬と関連なしと判断された気管支肺炎 1 件（BAY 88-8223 群、被験者番号 233/005）の転帰は死亡であった。本被験者は 78 歳男性で、無作為割付けされ BAY 88-8223 を投与された（55kBq/kg を合計 6 回）。6 回目の BAY 88-8223 投与の 21 日後に、CTCAE グレード 2 の貧血、CTCAE グレード 3 の骨痛、CTCAE グレード 4 の好中球減少症、CTCAE グレード 1 の血小板減少症、CTCAE グレード 3 の脱水により入院した。被験者は治療を受け退院した。退院後も引き続き、貧血及び好中球減少症は、重症度分類の永続的又は重大な障害・機能不全の条件を満たしていた。6 回目の BAY 88-8223 投与の 40 日後、被験者は飲食不可能、尿量減少、全体的な体調不良により入院した。被験者には、CTCAE グレード 3 の脱水、CTCAE グレード 3 の貧血、CTCAE グレード 4 の継続中の好中球減少症があり、抗生物質の静脈内投与を受けたが、同日気管支肺炎により死亡した。胸部 X 線でも気管支肺炎を認めた。検死解剖の報告は得られなかった。

気管支肺炎は治験責任（担当）医師により治験薬と関連なしと判断された。脱水及び継続中であった好中球減少症は治験薬との関連があるかもしれないと判断され、貧血は治験薬と関連なしと判断された。治験責任（担当）医師は、本被験者の貧血は悪性新生物進行による可能性が高く、常に起こる問題であると報告した。貧血、好中球減少症、血小板減少症は死亡時にも持続していた。

表 2.7.6.7- 16 死亡時期別及び死因別の死亡（SAF）

	Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301	BAY 88-8223 N=624[c]	BAY 88-8223 N=24
Category	Number (%)			
Subjects who died	520 (86.7)	251 (83.4)	538 (86.2)	18 (75.0)
During treatment period[a]	24 (4.0)	22 (7.3)	27 (4.3)	3 (12.5)
During 3-year follow-up period	479 (79.8)	224 (74.4)	494 (79.2)	15 (62.5)
Prostate cancer-related death	465 (77.5)	205 (68.1)	479 (76.8)	14 (58.3)
Skeletal metastases	397 (66.2)	182 (60.5)	411 (65.9)	14 (58.3)
Liver metastases	38 (6.3)	17 (5.6)	39 (6.3)	1 (4.2)
Lung metastases	19 (3.2)	5 (1.7)	19 (3.0)	0
Lymph metastases	40 (6.7)	9 (3.0)	42 (6.7)	2 (8.3)
Brain metastases	20 (3.3)	10 (3.3)	20 (3.2)	0
Other metastases	53 (8.8)	15 (5.0)	55 (8.8)	2 (8.3)
Non-prostate cancer-related death[b]	52 (8.7)	45 (15.0)	55 (8.8)	3 (12.5)
Missing relationship to prostate cancer	3	1	4	1
Relationship between death and study treatment[b]				
Probable	0	1 (0.3)	0	0
Possible	8 (1.3)	0	8 (1.3)	0
Unrelated	512 (85.3)	250 (83.1)	530 (84.9)	18 (75.0)
Time to death from first injection				
0 - ≤ 4 weeks	4 (0.7)	4 (1.3)	4 (0.6)	0
4 - ≤ 8 weeks	12 (2.0)	8 (2.7)	12 (1.9)	0
8 - ≤ 12 weeks	12 (2.0)	9 (3.0)	12 (1.9)	0
12 - ≤ 16 weeks	16 (2.7)	19 (6.3)	17 (2.7)	1 (4.2)
16 - ≤ 20 weeks	20 (3.3)	18 (6.0)	21 (3.4)	1 (4.2)
20 - ≤ 24 weeks	26 (4.3)	11 (3.7)	26 (4.2)	0
24 weeks - ≤ 1 year	151 (25.2)	89 (29.6)	157 (25.2)	6 (25.0)
1 year - ≤ 2 years	185 (30.8)	67 (22.3)	194 (31.1)	9 (37.5)
> 2 years	91 (15.2)	25 (8.3)	92 (14.7)	1 (4.2)
Missing	3 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.5)	0

ITT: intention to treat

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

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

b. According to the investigator's judgment.

c. 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.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/24.1

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された死亡例は、プラセボ群で 1 例、BAY 88-8223 群で 8 例であった。これらの死亡例の一覧を表 2.7.6.7- 17 に示し、被験者 027/002 の叙述を 2.7.6.7.a.2（付録）に示す〔他の被験者の叙述は 2.7.6.6.a.2（付録）〕。

表 2.7.6.7- 17　治験薬と関連のある死亡例一覧（SAF）

Subject Number	Cause of death	Relationship	Period of death	Time of death relative to 1st injection	Death caused by PC
BAY 88-8223					
002/013	Cerebral haemorrhage	Possible	3-year F/U	16 - ≤ 20 weeks	No
005/002	Pulmonary embolism	Possible	3-year F/U	24 weeks - ≤ 1 year	No
011/006	Pneumonia	Possible	3-year F/U	1 year - ≤ 2 years	No
027/002	Multiorgan failure	Possible	3-year F/U	1 year - ≤ 2 years	No
035/027	Possibly myocardial infarction or bowel ischaemia	Possible	Treatment	4 - ≤ 8 weeks	No
146/004	Other metastases-general deterioration of health with multiple organ failure	Possible	Treatment	0 - ≤ 4 weeks	Yes
173/008	Cerebrovascular accident	Possible	3-year F/U	24 weeks - ≤ 1 year	No
233/002	Skeletal metastases	Possible	3-year F/U	8 - ≤ 12 weeks	Yes
Placebo					
001/038	Skeletal metastases	Probable	3-year F/U	4 - ≤ 8 weeks	Yes

F/U: follow-up, PC: prostate cancer, TEAE: treatment-emergent adverse event

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

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Listing 19

2.7.6.7.3.3.4　重篤な有害事象

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.7- 18 に示す。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（61.1%、184/301 例）及びクロスオーバー群（62.5%、15/24 例）より低く、発現件数はそれぞれ 685 件、393 件及び 21 件であった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した重篤な TEAE は、原疾患と一致するもので、悪性新生物進行〔BAY 88-8223 群：10.8%（65/600 例）、プラセボ群：12.6%（38/301 例）、クロスオーバー群：8.3%（2/24 例）〕、骨痛〔10.2%（61/600 例）、16.6%（50/301 例）、4.2%（1/24 例）〕、貧血〔8.2%（49/600 例）、8.3%（25/301 例）、4.2%（1/24 例）〕、脊髄圧迫〔3.5%（21/600 例）、5.3%（16/301 例）、4.2%（1/24 例）〕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。

重篤な TEAE の発現割合に投与群間でばらつきはみられたものの、意味のある差異はみられなかった（5.3.5.1.2　PH-380818/Table 14.3/23.3.2）。

2 例以上で報告された血液学的検査に関する重篤な TEAE は、貧血以外に白血球減少症〔BAY 88-8223 群：0.5%（3/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕、好中球減少症〔0.5%（3/600 例）、0.3%（1/301 例）、0%〕、汎血球減少症〔0.8%（5/600 例）、0%、0%〕及び血小板減少症〔2.3%（14/600 例）、1.0%（3/301 例）、4.2%（1/24 例）〕であった（5.3.5.1.2　PH-380818/Table 14.3/23.3.2）。

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。クロスオーバー群では非病的骨折の報告はなかった。骨折（病的及び非病的）の総発現件数に各群で差は認められず、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）、クロスオーバー群で 4.2%（1/24 例）であった（5.3.5.1.2　PH-380818/Table 14.3/23.3.2）。

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）、クロスオーバー群で 4 例（16.7%、4/24 例）に報告された。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）、クロスオーバー群：4.2%（1/24 例）〕、血小板減少症〔1.8%（11/600 例）、1.0%（3/301 例）、4.2%（1/24 例）〕及び骨痛〔1.0%（6/600 例）、2.0%（6/301 例）、0%〕であった（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.4）。

プラセボ群の 1 例（0.3%、1/301 例）で、胃癌が重篤な TEAE として報告された（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.2）。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は否定され、原疾患である前立腺癌の進行によるものと判断された。

表 2.7.6.7- 18 重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（SAF）

MedDRA ver.11.0		Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
		BAY 88-8223 N=600		Placebo[a] N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Subjects with at least 1 serious TEAE		283 (47.2)	685	184 (61.1)	393	298 (47.8)	706	15 (62.5)	21
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**62 (10.3)**	**96**	**28 (9.3)**	**40**	**63 (10.1)**	**98**	**1 (4.2)**	**2**
Anaemia	貧血	49 (8.2)	69	25 (8.3)	34	50 (8.0)	70	1 (4.2)	1
Thrombocytopenia	血小板減少症	14 (2.3)	14	3 (1.0)	3	15 (2.4)	15	1 (4.2)	1
Cardiac disorders	**心臓障害**	**20 (3.3)**	**24**	**18 (6.0)**	**22**	**20 (3.2)**	**24**	**0**	**0**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3	1 (0.2)	1	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	3 (0.5)	3	4 (1.3)	4	3 (0.5)	3	0	0
Cardiac failure	心不全	2 (0.3)	2	4 (1.3)	4	2 (0.3)	2	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.5)	3	3 (1.0)	3	3 (0.5)	3	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**39 (6.5)**	**60**	**23 (7.6)**	**29**	**40 (6.4)**	**61**	**1 (4.2)**	**1**
Constipation	便秘	7 (1.2)	7	4 (1.3)	4	7 (1.1)	7	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (0.5)	3	4 (1.3)	4	3 (0.5)	3	0	0
Nausea	悪心	9 (1.5)	10	5 (1.7)	6	9 (1.4)	10	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.2)	1	1 (0.3)	1	2 (0.3)	2	1 (4.2)	1
Vomiting	嘔吐	11 (1.8)	20	7 (2.3)	7	11 (1.8)	20	0	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**41 (6.8)**	**49**	**27 (9.0)**	**31**	**42 (6.7)**	**50**	**1 (4.2)**	**1**
Fatigue	疲労	6 (1.0)	7	9 (3.0)	9	6 (1.0)	7	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	15 (2.5)	15	8 (2.7)	8	16 (2.6)	16	1 (4.2)	1
Pyrexia	発熱	6 (1.0)	9	6 (2.0)	7	6 (1.0)	9	0	0
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**3 (0.5)**	**5**	**0**	**0**	**4 (0.6)**	**6**	**1 (4.2)**	**1**
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1	1 (4.2)	1

表 2.7.6.7- 18　重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0		Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
System organ class	器官別大分類	BAY 88-8223 N=600		Placebo[a] N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
Preferred term	基本語	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**58 (9.7)**	**69**	**31 (10.3)**	**39**	**60 (9.6)**	**71**	**2 (8.3)**	**2**
Infection	感染	10 (1.7)	12	3 (1.0)	3	10 (1.6)	12	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	8 (1.3)	9	2 (0.7)	2	8 (1.3)	9	0	0
Pneumonia	肺炎	16 (2.7)	17	7 (2.3)	8	17 (2.7)	18	1 (4.2)	1
Sepsis	敗血症	7 (1.2)	7	4 (1.3)	4	7 (1.1)	7	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2	1 (4.2)	1
Injury, poisoning, and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**18 (3.0)**	**20**	**4 (1.3)**	**4**	**20 (3.2)**	**22**	**2 (8.3)**	**2**
Concussion	脳振盪	0	0	0	0	1 (0.2)	1	1 (4.2)	1
Medical device complication	医療機器合併症	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2	1 (4.2)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**23 (3.8)**	**33**	**6 (2.0)**	**6**	**24 (3.8)**	**34**	**1 (4.2)**	**1**
Dehydration	脱水	12 (2.0)	20	3 (1.0)	3	12 (1.9)	20	0	0
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1	1 (4.2)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**81 (13.5)**	**105**	**65 (21.6)**	**75**	**85 (13.6)**	**109**	**4 (16.7)**	**4**
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1	1 (4.2)	1
Bone pain	骨痛	61 (10.2)	76	50 (16.6)	56	62 (9.9)	77	1 (4.2)	1
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.2)	3	0	0	2 (0.3)	4	1 (4.2)	1
Pathological fracture	病的骨折	14 (2.3)	14	11 (3.7)	11	15 (2.4)	15	1 (4.2)	1

表 2.7.6.7- 18　重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0		Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
System organ class	器官別大分類	BAY 88-8223 N=600		Placebo[a] N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
Preferred term	基本語	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Neoplasm benign, malignant and unspecified (including 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**	**44 (14.6)**	**49**	**78 (12.5)**	**83**	**2 (8.3)**	**2**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	65 (10.8)	67	38 (12.6)	42	67 (10.7)	69	2 (8.3)	2
Nervous system disorders	**神経系障害**	**44 (7.3)**	**49**	**36 (12.0)**	**40**	**46 (7.4)**	**51**	**2 (8.3)**	**2**
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3	1 (0.2)	1	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3	1 (0.2)	1	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	21 (3.5)	21	16 (5.3)	16	22 (3.5)	22	1 (4.2)	1
Syncope	失神	2 (0.3)	2	1 (0.3)	1	3 (0.5)	3	1 (4.2)	1
Psychiatric disorders	**精神障害**	**7 (1.2)**	**10**	**4 (1.3)**	**4**	**7 (1.1)**	**10**	**0**	**0**
Confusional state	錯乱状態	6 (1.0)	6	3 (1.0)	3	6 (1.0)	6	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**38 (6.3)**	**50**	**20 (6.6)**	**24**	**39 (6.3)**	**51**	**1 (4.2)**	**1**
Haematuria	血尿	11 (1.8)	13	7 (2.3)	9	11 (1.8)	13	0	0
Hydronephrosis	水腎症	8 (1.3)	10	2 (0.7)	2	8 (1.3)	10	0	0
Renal failure	腎不全	7 (1.2)	7	2 (0.7)	2	7 (1.1)	7	0	0
Renal pain	腎臓痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1	1 (4.2)	1
Urinary retention	尿閉	10 (1.7)	10	9 (3.0)	9	10 (1.6)	10	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (0.2)**	**1**	**0**	**0**	**2 (0.3)**	**2**	**1 (4.2)**	**1**
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	0	0	0	0	1 (0.2)	1	1 (4.2)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**17 (2.8)**	**24**	**22 (7.3)**	**26**	**17 (2.7)**	**24**	**0**	**0**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	1	3 (1.0)	4	1 (0.2)	1	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	6 (1.0)	6	5 (1.7)	5	6 (1.0)	6	0	0

表 2.7.6.7- 18 いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0		Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
System organ class	器官別大分類	BAY 88-8223 N=600		Placebo[a] N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
Preferred term	基本語	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Pleural effusion	胸水	4 (0.7)	8	3 (1.0)	3	4 (0.6)	8	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	7 (1.2)	7	6 (2.0)	6	7 (1.1)	7	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**5 (0.8)**	**6**	**2 (0.7)**	**2**	**6 (1.0)**	**7**	**1 (4.2)**	**1**
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	0	0	1 (0.2)	1	1 (4.2)	1

ITT: intention to treat, TEAE: treatment-emergent adverse event

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note For each subject, multiple occurrences of the same event are counted once within a MedDRA system organ class and preferred term. TEAEs with missing serious flags are regarded as serious. Three subjects, all in the BAY 88-8223 group, had missing serious flags: Subject 017/303 (leukopenia), Subject 111/004 (asthenia), and Subject 129/007 (anaemia).

a. For placebo subjects who crossed over, only events starting before 1st injection of BAY 88-8223 are included.

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.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.2

2.7.6.7.3.3.5　投与終了後に発現した重篤な有害事象

治験薬投与終了後に発現した重篤な有害事象は、最終投与後 12 週より後に発現し、治験薬と関連があると判断された場合のみ報告された。

重篤な投与終了後有害事象の発現割合は、BAY 88-8223 群で 0.8%（5/600 例）、プラセボ群で 0.7%（2/301 例）、クロスオーバー群で 8.3%（2/24 例）であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/X23.4.4）。報告された事象は以下のとおりであった。

- CTCAE グレード 3 の貧血〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0.3%（1/301 例）、クロスオーバー群：0%〕。
- CTCAE グレード 3 の再生不良性貧血〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕。再生不良性貧血（骨髄生検により確定）は、治験薬と関連のある重篤な有害事象として、BAY 88-8223 群の 1 例（被験者番号 149/009）で報告された（詳細は 2.7.6.7.3.3.2.2 に示す）。
- CTCAE グレード 4 の汎血球減少症〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：4.2%（1/24 例）〕。被験者番号 9240/003 は、クロスオーバー群で治験薬の 6 回投与を完了から 1 年以上経過した時点で CTCAE グレード 4 の汎血球減少症を発現した。治験責任（分担）医師は、本事象について治験薬と関連があるかもしれないと判断した（詳細は 2.7.6.7.3.3.2.2 に示す）。
- CTCAE グレード 5 の心肺不全〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0.3%（1/301 例）、クロスオーバー群：0%〕。
- CTCAE グレード 5 の便秘〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕
- CTCAE グレード 3 の下痢〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕。
- CTCAE グレード 5 の多臓器不全〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕。被験者番号 027/002 は、BAY 88-8223 の最終投与から 18 ヵ月後に、大腸の壊死による多臓器不全を発現した（詳細は 2.7.6.7.a.2 に示す）。
- CTCAE グレード 5 の肺炎〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕。
- CTCAE グレード 3 の大腿骨頚部骨折〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：4.2%（1/24 例）〕。

2.7.6.7.3.3.6　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 16.3%（98/600 例）、プラセボ群で 20.6%（62/301 例）、クロスオーバー群で 12.5%（3/24 例）であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.6）。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）、クロスオーバー群：0%〕。
- 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）、クロスオーバー群：0%〕。

- 骨痛〔BAY 88-8223 群：0.7%（4/600 例）、プラセボ群：2.3%（7/301 例）、クロスオーバー群：0%〕。
- 疲労〔BAY 88-8223 群：0.8%（5/600 例）、プラセボ群：2.0%（6/301 例）、クロスオーバー群：0%〕。
- 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）、クロスオーバー群：0%〕。
- 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）、クロスオーバー群：4.2%（1/24 例）〕。
- 脊髄圧迫〔BAY 88-8223 群：1.2%（7/600 例）、プラセボ群：1.3%（4/301 例）、クロスオーバー群：4.2%（1/24 例）〕。
- 発熱〔プラセボ群のみ、1.0%（3/301 例）〕。
- 好中球減少症〔BAY 88-8223 群：0.3%（2/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：4.2%（1/24 例）〕。

治験薬の投与中止には至らなかったが、臨床的に重要と考えられる TEAE を発現した被験者の割合を以下の器官別大分類について評価した。

眼障害は、BAY 88-8223 群で 4.0%、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（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.1）。

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

治験薬投与期間中に、前立腺癌の転移と関連のない悪性新生物が 7 例で報告された〔BAY 88-8223 群：0.3%（2/600 例）、プラセボ群：1.0%（3/301 例）、クロスオーバー群：1 例（4.2%、1/24 例）〕。報告された悪性新生物には以下を含む（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.1）。

- 胃癌〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0.3%（1/301 例）、クロスオーバー群：0%〕。
- 新生物〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0.3%（1/301 例）、クロスオーバー群：0%〕。
- 皮膚癌〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕。
- 扁平上皮癌〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕。
- 皮膚有棘細胞癌〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0.3%（1/301 例）、クロスオーバー群：4.2%（1/24 例）〕。
- 膀胱癌〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%、クロスオーバー群：0%〕。

2.7.6.7.3.3.7　臨床検査値

2.7.6.7.3.3.7.1　血液学的検査

注目すべき血液学的パラメータとして、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を表 2.7.6.7- 19、表 2.7.6.7- 20 及び表 2.7.6.7- 21 に示す。また、ヘモグロビン、好中球数（絶対値）及び血小板数の推移を図 2.7.6.7- 2、図 2.7.6.7- 3 及び図 2.7.6.7- 4 に示す。

ヘモグロビンの中央値は、いずれの投与群でも経時的に緩やかな減少を示した（表 2.7.6.7- 19、図 2.7.6.7- 2）。白血球数、好中球数及びリンパ球数は、BAY 88-8223 群で減少が認められたが、追跡調査期間に回復した（表 2.7.6.7- 20）。

表 2.7.6.7- 19 第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 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（中央値）（SAF）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)		BAY 88-8223 (N=624[a])		BAY 88-8223 (N=24)	
Parameter/ Study time point	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]
Haemoglobin (g/dL)								
Baseline[b]								
N	595	NA	299	NA	619	NA	24	NA
Median	12.20	NA	12.10	NA	12.20	NA	12.15	NA
Min-Max	8.5-15.7	NA	8.7-16.4	NA	8.5-15.7	NA	8.7-13.8	NA
Week 24								
N	365	365	130	130	380	380	15	15
Median	11.40	-1.10	11.55	-0.70	11.40	-1.10	11.50	-0.60
Min-Max	5.6-16.0	-6.5-1.4	6.8-15.5	-6.4-4.3	5.6-16.0	-6.5-1.4	7.8-13.7	-4.9-1.0
Follow-up 2								
N	308	308	121	121	319	319	11	11
Median	10.90	-1.55	11.20	-0.90	10.96	-1.50	11.30	-0.90
Min-Max	4.3-14.6	-8.1-1.8	6.6-14.9	-6.5-2.6	4.3-14.6	-8.1-1.8	9.4-13.7	-3.7-1.1
Follow-up 4								
N	193	193	62	62	198	198	5	5
Median	10.80	-1.70	11.80	-0.70	10.80	-1.70	11.70	-1.10
Min-Max	6.5-14.5	-7.3-1.4	8.5-15.6	-3.8-2.3	6.5-14.5	-7.3-1.4	8.3-13.0	-2.6- -0.3

ITT: intention to treat, Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

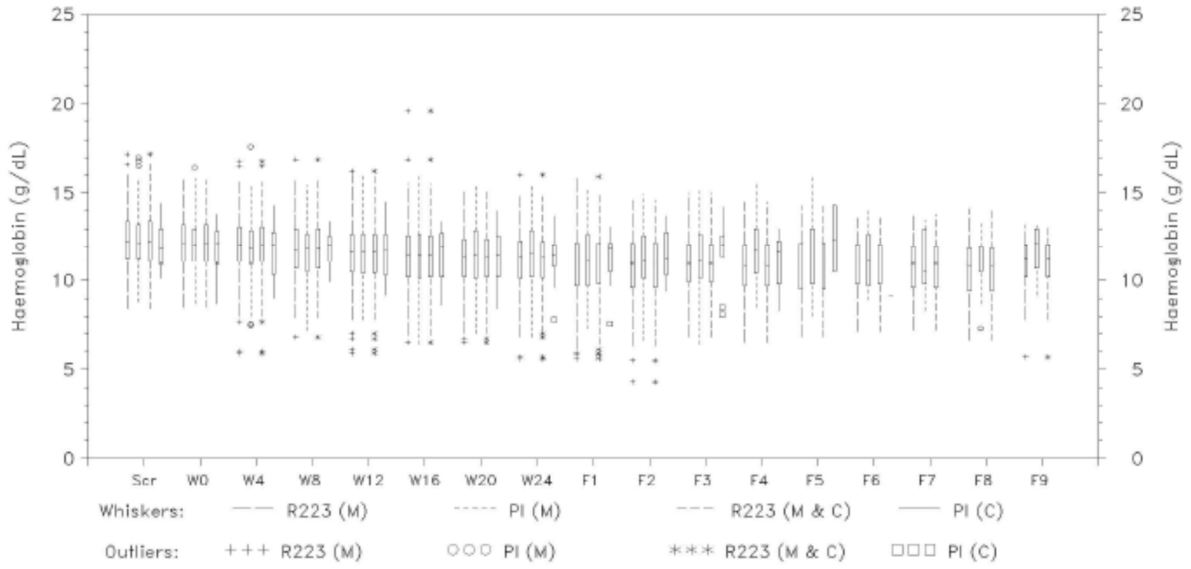
Note　Unscheduled laboratory findings are not included in the table.

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

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.

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

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/25.1



Scr: screening, W: week, F: follow-up, R223: BAY 88-8223, Pl: placebo, C: crossover, M: main study, M & C: main study and crossover

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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Figure 14.3/12.1

図 2.7.6.7- 2 ヘモグロビンの推移（SAF）

表 2.7.6.7- 20 第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 回来院における白血球数、好中球数、リンパ球数のベースラインからの変化量（中央値）（SAF）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)		BAY 88-8223 (N=624[a])		BAY 88-8223 (N=24)	
Parameter/ Study time point	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)								
Baseline[b]								
n	595	NA	299	NA	619	NA	24	NA
Median	6.89	NA	6.97	NA	6.90	NA	7.25	NA
Min-Max	2.9-21.6	NA	3.0-16.3	NA	2.9-21.6	NA	4.2-15.4	NA
Week 24								
n	365	365	130	130	380	380	15	15
Median	4.90	-1.70	6.75	0.00	4.90	-1.70	5.30	-1.66
Min-Max	1.7-15.0	-9.1-7.8	3.0-13.7	-7.7-7.1	1.7-15.0	-11.6-7.8	3.5-8.8	-11.6-1.5
Follow-up 2								
n	306	306	121	121	317	317	11	11
Median	5.70	-1.10	6.20	0.30	5.70	-1.10	5.60	-1.10
Min-Max	2.2-16.9	-7.9-8.3	1.0-18.5	-5.8-11.4	1.4-16.9	-7.9-8.3	1.4-9.2	-4.3-1.6
Follow-up 4								
n	191	191	62	62	198	198	7	7
Median	5.80	-1.00	6.95	-0.21	5.80	-1.00	5.30	-0.90
Min-Max	1.7-13.4	-10.4-7.2	3.3-17.6	-5.7-9.1	1.7-13.4	-10.4-7.2	3.0-11.0	-2.7-3.7
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)								
Baseline[b]								
n	592	NA	299	NA	616	NA	24	NA
Median	4.500	NA	4.590	NA	4.515	NA	5.005	NA
Min-Max	1.20- 17.14	NA	1.40- 14.30	NA	1.20- 17.14	NA	2.10- 11.30	NA
Week 24								
n	362	362	130	130	377	377	15	15
Median	3.300	-1.000	4.499	0.012	3.300	-1.000	3.825	-0.900
Min-Max	0.87- 12.98	-7.70- 7.66	1.40- 11.70	-8.10- 6.00	0.87- 12.98	-8.60- 7.66	2.60- 7.30	-8.60- 2.70
Follow-up 2								
n	296	296	116	116	306	306	10	10
Median	3.900	-0.385	4.310	0.215	3.900	-0.385	4.810	-0.530
Min-Max	0.90- 12.70	-7.40- 7.67	0.20- 16.41	-4.83- 12.80	0.84- 12.70	-7.40- 7.67	0.84- 7.80	-2.24- 1.80
Follow-up 4								
n	186	186	59	59	193	193	7	7
Median	4.113	-0.465	4.680	0.230	4.110	-0.430	3.440	0.300
Min-Max	0.48-11.4 8	-9.45- 7.22	1.53- 13.09	-5.90- 9.44	0.48- 11.48	-9.45- 7.22	1.95- 9.30	-2.55- 4.70
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)								
Baseline[b]								
n	592	NA	297	NA	616	NA	24	NA
Median	1.360	NA	1.382	NA	1.360	NA	1.197	NA
Min-Max	0.32- 8.40	NA	0.14- 4.22	NA	0.32- 8.40	NA	0.33-3.1 9	NA

表 2.7.6.7- 20 第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 回来院における白血球数、好中球数、リンパ球数のベースラインからの変化量（中央値）（SAF）（続き）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)		BAY 88-8223 (N=624[a])		BAY 88-8223 (N=24)	
Parameter/ Study time point	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]
Week 24								
n	361	361	130	130	376	376	15	15
Median	0.850	-0.520	1.400	-0.067	0.850	-0.524	0.850	-0.620
Min-Max	0.14- 3.40	-5.90- 2.90	0.33- 4.30	-2.29- 1.78	0.14- 3.40	-5.90- 2.90	0.20- 1.48	-1.20- -0.12
Follow-up 2								
n	296	296	116	116	306	306	10	10
Median	1.000	-0.407	1.165	-0.200	1.000	-0.431	0.835	-0.590
Min-Max	0.25- 3.20	-5.20- 1.10	0.30- 7.80	-1.96- 4.00	0.25- 3.20	-5.20- 1.10	0.30- 1.10	-1.41- -0.23
Follow-up 4								
n	185	185	58	58	192	192	7	7
Median	1.043	-0.376	1.185	-0.200	1.017	-3.74	0.900	-0.320
Min-Max	0.15- 2.78	-3.33- 1.90	0.07- 2.94	-2.36- 1.39	0.15- 2.78	-3.33- 1.90	0.30- 1.50	-1.10- -0.05

ITT: intention to treat, Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

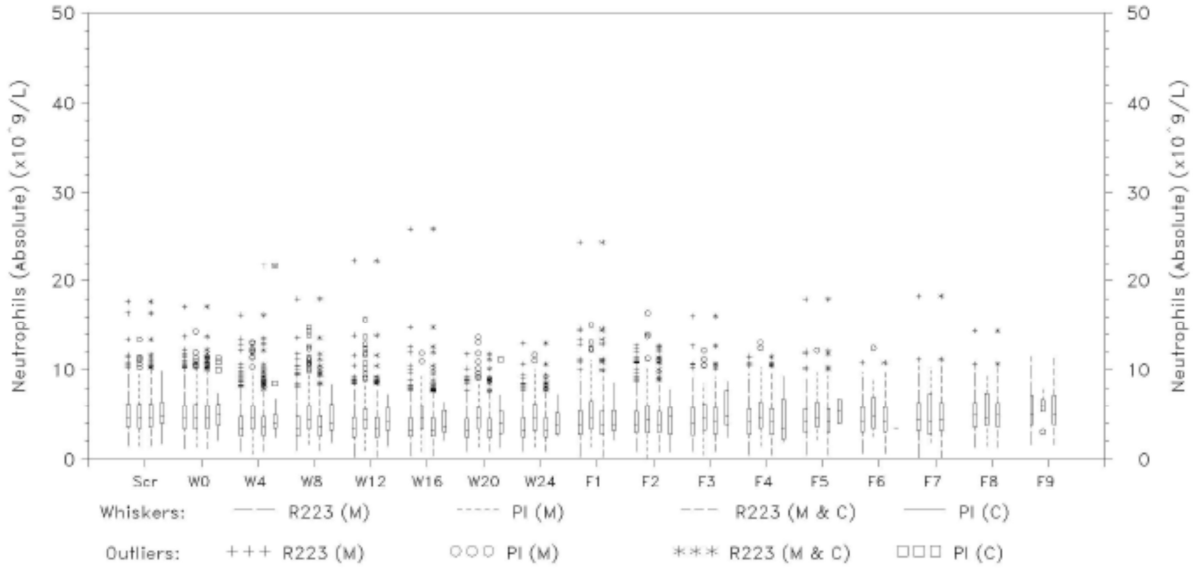
Note　Unscheduled laboratory findings are not included in the table.

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

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.

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

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/25.1



Scr: screening, W: week, F: follow-up, R223: BAY 88-8223, Pl: placebo, C: crossover, M: main study, M & C: main study and crossover

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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Figure 14.3/12.5

図 2.7.6.7- 3 好中球数の推移（絶対値、SAF）

表 2.7.6.7- 21　第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 回来院における血小板数のベースラインからの変化量（中央値）（SAF）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)		BAY 88-8223 (N=624[a])		BAY 88-8223 (N=24)	
Parameter/ Study time point	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]	Actual values	Change from baseline[b]
Platelets ($\times 10^9$/L)								
Baseline[b]								
n	595	NA	298	NA	619	NA	24	NA
Median	244.0	NA	240.0	NA	244.0	NA	236.5	NA
Min-Max	69-645	NA	51-580	NA	69-645	NA	105-454	NA
Week 24								
n	365	365	130	130	380	380	15	15
Median	201.0	-39.0	232.5	9.0	201.0	-36.0	190.0	-13.0
Min-Max	0-695	-405-262	20-558	-270-272	0-695	-405-262	37-450	-201-118
Follow-up 2								
n	307	307	121	121	318	318	11	11
Median	210.0	-24.0	218.0	-6.0	210.5	-24.0	222.0	-17.0
Min-Max	0-557	-533-304	27-563	-216-310	0-557	-533-304	112-458	-159-116
Follow-up 4								
n	193	193	62	62	200	200	7	7
Median	216.0	-19.0	229.5	-3.5	216.0	-19.5	191.0	-35.0
Min-Max	0-631	-414-268	74-839	-221-658	0-631	-414-268	49-381	-206-83

ITT: intention to treat, Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

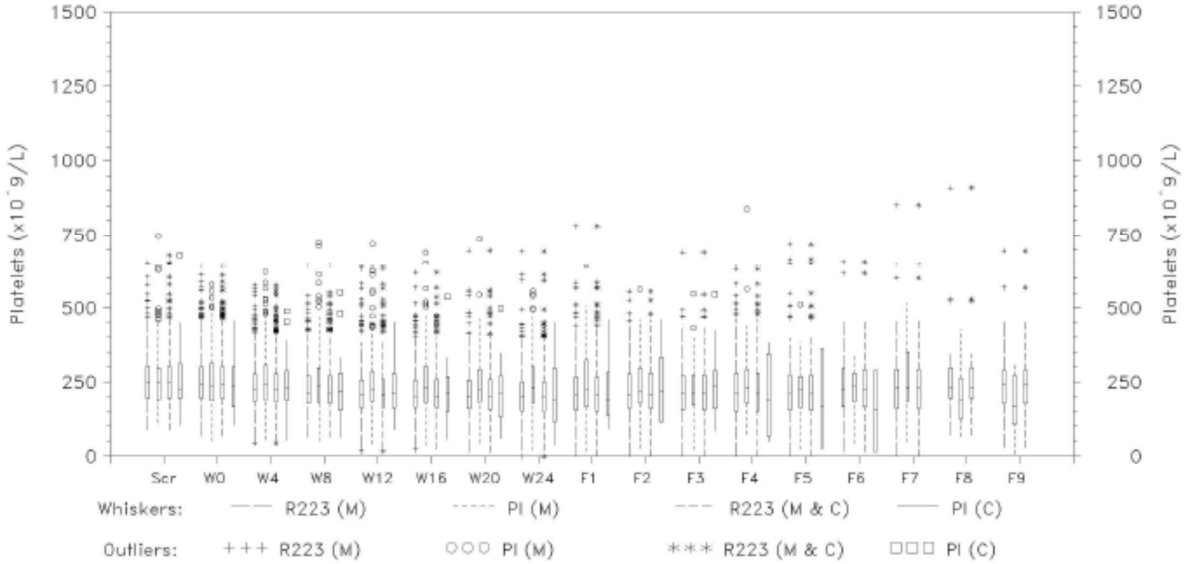
Note　Unscheduled laboratory findings are not included in the table.

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

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.

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

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/25.1



Scr: screening, W: week, F: follow-up, R223: BAY 88-8223, Pl: placebo, C: crossover, M: main study, M & C: main study and crossover.

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: 5.3.5.1.2 PH-38018/Figure 14.3/12.10

図 2.7.6.7- 4 血小板数の推移（SAF）

初回投与から EOT 来院時（治験薬投与期間）まで及び EOT から追跡調査第 4 回来院（1 年間）までの血液学的検査値の最下点を表 2.7.6.7- 22 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。

ヘモグロビン：

治験薬投与期間中、ヘモグロビン減少の CTCAE グレードは、クロスオーバー群の CTCAE グレード 1 及び 3 を除き、いずれの投与群でも大半の被験者で同程度であった（CTCAE グレード 1：BAY 88-8223 群、プラセボ群、クロスオーバー群で、それぞれ 58.9%、57.7%、66.7%、CTCAE グレード 2： 30.0%、28.3%、20.8%、CTCAE グレード 3：4.3%、5.2%、8.3%）。

EOT から追跡調査第 4 回来院までででも同様の傾向がみられ、CTCAE グレード 1 又は 2 のヘモグロビン減少では、クロスオーバー群で他の投与群と比べて発現割合が異なっていた（CTCAE グレード 1：50.0%、50.8%、76.9%、CTCAE グレード 2：34.7%、35.0%、15.4%、CTCAE グレード 3：10.2%、7.1%、7.7%）（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/25.5）。

白血球数：

BAY 88-8223 群及びクロスオーバー群では、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、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。BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比べ、治験薬投与期間中に CTCAE グレード 1 及び 2 の好中球数減少を認めた被験者の割合が高かった。EOT から追跡調査第 4 回来院での好中球数の最下点は、BAY 88-8223 群とプラセボ群で同様であった。クロスオーバー群では、CTCAE グレード 1 又は 2 の好中球減少はみられなかった。また、リンパ球数については、治験薬投与期間及び EOT から追跡調査第 4 回来院までで、CTCAE グレード 2 及び 3 のリンパ球数減少を

認めた被験者の割合は、BAY 88-8223 群及びクロスオーバー群でプラセボ群より高かった。治験薬投与期間中における好中球数の中央値は BAY 88-8223 群の方がプラセボ群よりも低く、中央値の変化も緩やかで可逆的であった。EOT から追跡調査第 4 回来院までの好中球数は、全投与群で同様であった。血小板数についても同様であった。

表 2.7.6.7- 22 CTCAE グレード別の治験薬投与開始後の最下点（SAF）

		From Start of Treatment to EOT[a]				From EOT to Follow-up Visit 4			
		Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover	Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
Parameter	CTCAE severity grade for nadir value	BAY 88-8223 (N=600)	Placebo (N=301)	BAY 88-8223 (N=624[b])	BAY 88-8223 (N=24)	BAY 88-8223 (N=453)	Placebo (N=204)	BAY 88-8223 (N=470[b])	BAY 88-8223 (N=17)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haemoglobin (g/dL)	N	586	286	610	24	432	183	445	13
	Normal	33 (5.6)	24 (8.4)	33 (5.4)	0	11 (2.5)	12 (6.6)	11 (2.5)	0
	Grade 1	345 (58.9)	165 (57.7)	361 (59.2)	16 (66.7)	216 (50.0)	93 (50.8)	226 (50.8)	10 (76.9)
	Grade 2	176 (30.0)	81 (28.3)	181 (29.7)	5 (20.8)	150 (34.7)	64 (35.0)	152 (34.2)	2 (15.4)
	Grade 3	25 (4.3)	15 (5.2)	27 (4.4)	2 (8.3)	44 (10.2)	13 (7.1)	45 (10.1)	1 (7.7)
	Grade 4	7 (1.2)	1 (0.3)	8 (1.3)	1 (4.2)	11 (2.5)	1 (0.5)	11 (2.5)	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Missing[c]	14	15	14	0	21	21	25	4
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)	N	586	286	610	24	430	183	443	13
	Normal	377 (64.3)	256 (89.5)	396 (64.9)	19 (79.2)	305 (70.9)	154 (84.2)	314 (70.9)	9 (69.2)
	Grade 1	114 (19.5)	28 (9.8)	117 (19.2)	3 (12.5)	67 (15.6)	17 (9.3)	70 (15.8)	3 (23.1)
	Grade 2	77 (13.1)	2 (0.7)	79 (13.0)	2 (8.3)	46 (10.7)	8 (4.4)	46 (10.4)	0
	Grade 3	17 (2.9)	0	17 (2.8)	0	9 (2.1)	4 (2.2)	10 (2.3)	1 (7.7)
	Grade 4	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Missing[c]	14	15	14	0	23	21	27	4
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	585	285	609	24	426	178	438	12
	Normal	484 (82.7)	272 (95.4)	506 (83.1)	22 (91.7)	380 (89.2)	161 (90.4)	391 (89.3)	11 (91.7)
	Grade 1	47 (8.0)	8 (2.8)	47 (7.7)	0	16 (3.8)	7 (3.9)	16 (3.7)	0
	Grade 2	42 (7.2)	5 (1.8)	42 (6.9)	0	17 (4.0)	6 (3.4)	17 (3.9)	0
	Grade 3	9 (1.5)	0	11 (1.8)	2 (8.3)	10 (2.3)	2 (1.1)	11 (2.5)	1 (8.3)
	Grade 4	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	3 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.7)	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Missing[c]	15	16	15	0	27	26	32	5

表 2.7.6.7- 22 CTCAE グレード別の治験薬投与開始後の最下点（SAF）（続き）

		From Start of Treatment to EOT[a]				From EOT to Follow-up Visit 4			
		Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover	Main Study		Main Study and Crossover	Placebo Crossover
Parameter	CTCAE severity grade for nadir value	BAY 88-8223 (N=600) n (%)	Placebo (N=301) n (%)	BAY 88-8223 (N=624[b]) n (%)	BAY 88-8223 (N=24) n (%)	BAY 88-8223 (N=453) n (%)	Placebo (N=204) n (%)	BAY 88-8223 (N=470[b]) n (%)	BAY 88-8223 (N=17) n (%)
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	585	284	609	24	424	179	436	12
	Normal	169 (28.9)	131 (46.1)	175 (28.7)	6 (25.0)	113 (26.7)	84 (46.9)	115 (26.4)	2 (16.7)
	Grade 1	117 (20.0)	74 (26.1)	121 (19.9)	4 (16.7)	94 (22.2)	42 (23.5)	97 (22.2)	3 (25.0)
	Grade 2	182 (31.1)	59 (20.8)	191 (31.4)	9 (37.5)	129 (30.4)	37 (20.7)	133 (30.5)	4 (33.3)
	Grade 3	115 (19.7)	19 (6.7)	120 (19.7)	5 (20.8)	85 (20.0)	14 (7.8)	88 (20.2)	3 (25.0)
	Grade 4	2 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)	0	3 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.7)	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Missing[c]	15	17	15	0	29	25	34	5
Platelets ($\times 10^9$/L)	N	586	286	610	24	431	183	444	13
	Normal	408 (69.6)	222 (77.6)	425 (69.7)	17 (70.8)	281 (65.2)	137 (74.9)	289 (65.1)	8 (61.5)
	Grade 1	131 (22.4)	49 (17.1)	136 (22.3)	5 (20.8)	90 (20.9)	32 (17.5)	95 (21.4)	5 (38.5)
	Grade 2	32 (5.5)	10 (3.5)	32 (5.2)	0	23 (5.3)	5 (2.7)	23 (5.2)	0
	Grade 3	12 (2.0)	4 (1.4)	13 (2.1)	1 (4.2)	20 (4.6)	7 (3.8)	20 (4.5)	0
	Grade 4	3 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.7)	1 (4.2)	17 (3.9)	2 (1.1)	17 (3.8)	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Missing[c]	14	15	14	0	22	21	26	4

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, EOT: end of treatment, ITT: intention to treat

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

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

a: EOT was 4 weeks post last injection.

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.

c: The number of missing are the number of subjects with no post-baseline laboratory assessment; thus, the value at nadir could not be determined.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/25.5

ヘモグロビン 8g/dL 未満を臨床的に意味のある異常とした。ヘモグロビンが 8g/dL を下回る被験者の割合は、第 12 週においては BAY 88-8223 群及びクロスオーバー群で 85.3%、プラセボ群で 84.4%であり、以降追跡調査第 7 回来院（94.6%、85.7%）までは BAY 88-8223 群及びクロスオーバー群でプラセボ群より高い傾向がみられた（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/25.2）。治験薬投与期間中、貧血はすべてのカテゴリーの TEAE（治験薬投与と関連ある TEAE、重篤な有害事象、治験薬投与と関連ある重篤な有害事象、グレード 3 又は 4、治験薬の投与中止に至った有害事象）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（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.1～14.3/23.3.6）。治験薬投与期間中、各測定時点でこれらのパラメータの値が基準値下限未満であった被験者が多くみられたが、いずれの投与群でもほとんど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意味はないと判断された。

血液学的検査値は、試験期間をとおして両投与群で全体的に安定していた。

ヘモグロビン、好中球数及び血小板数について、体重区分別（80kg 未満、80～100kg、100kg 超）に評価した結果、体重区分で同様であり、全体集団の結果と同様であった。

ヘモグロビン、好中球数及び血小板数について、BAY 88-8223 の総投与量区分別で検討したところ、総投与量区分で同様であり、全体集団の結果と同様であった。

2.7.6.7.3.3.7.2　血液生化学的検査

血液生化学検査パラメータを表 2.7.6.7- 23 に示す。各投与群の中央値を用いて、臨床的に意味のある変化を評価した。

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、投与群間でほとんど差は認められなかった。アルブミンの中央値はいずれの投与群で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。なお、ドセタキセルによる前治療歴は全投与群で同様であった。

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、経時的変化は両投与群ともおおむね安定していた。一部で基準値範囲外への変化がみられたが、ほとんどが一時的で EOT 来院時には基準値に回復していた。

表 2.7.6.7- 23　第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 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）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 N=600		Placebo N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
PSA (μg/L)								
Baseline[a]								
n	575	NA	293	NA	598	NA	23	NA
Median	145.95	NA	173.30	NA	146.60	NA	181.90	NA
Min - Max	3.8–6026.0	NA	1.5–14500.0	NA	0.9–6026.0	NA	0.9–5000.0	NA
Week 24								
n	364	347	127	124	379	361	15	14
Median	209.57	54.78	357.70	145.95	209.00	53.22	169.70	-42.60
Min - Max	0.4–10000.0	-2588.4–6446.0	0.6–10000.0	-2525–6886.8	0.4–10000.0	-2588.4–6446.0	9.5–927.7	-1723.0–666.1
Follow-up 2								
n	292	277	116	113	303	288	11	11
Median	229.90	82.00	413.28	117.00	228.80	81.00	149.00	10.94
Min - Max	0.2–14012.0	-4837.0–9352.0	0.8–13436.0	-2742.0–9478.0	0.2–14012.0	-4837–9352.0	4.5–2767.4	-388.4–1364.1
Follow-up 4								
n	183	173	61	60	190	179	7	6
Median	284.00	120.90	249.00	76.50	287.25	120.90	362.40	83.94
Min - Max	0.2–9968.0	-2600.6–9494.9	0.8–5424.0	-2111.1–2625.5	0.2–9968.0	-2600.6–9494.9	2.6–3000.0	-291.8–422.6
Total ALP (U/L)								
Baseline[a]								
n	588	NA	298	NA	611	NA	23	NA
Median	208.5	NA	224.0	NA	203.0	NA	130.0	NA
Min - Max	32–6431	NA	29–4805	NA	32–6431	NA	45–1436	NA
Week 24								
n	361	361	131	131	376	376	15	15
Median	95.0	-55.0	273.0	63.0	93.5	-55.0	77.0	-37.0

表 2.7.6.7- 23　第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 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）（続き）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 N=600		Placebo N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Min - Max	22–1997	-4787–755	44–2652	-499–1950	22–1997	-4787–755	33–176	-285–4
Follow-up 2								
n	297	297	115	115	308	308	11	11
Median	138.0	-8.0	243.0	56.0	138.0	-8.0	115.0	-7.0
Min - Max	31–2771	-1511–2302	29–1746	-1988–1344	31–2771	-1511–2302	48–584	-94–303
Follow-up 4								
n	187	187	61	61	194	194	7	7
Median	152.00	16.0	196.0	25.0	151.5	16.0	120.0	31.2
Min - Max	31–1899	-1277–1430	36–1470	-2036–1233	31–1899	-1277–1430	48–169	-101–47
ALAT (U/L)								
Baseline[a]								
n	584	NA	295	NA	607	NA	23	NA
Median	19.0	NA	19.0	NA	19.0	NA	15.0	NA
Min - Max	4–111	NA	5–132	NA	4–111	NA	7–57	NA
Week 24								
n	363	362	129	129	377	376	14	14
Median	18.0	-1.0	16.0	-1.0	18.0	-1.0	15.3	-2.0
Min - Max	3–207	-66–196	1–88	-77–25	3–207	-66–196	7–51	-7–3
Follow-up 2								
n	298	296	115	115	308	306	10	10
Median	17.0	-1.2	17.0	-2.0	17.0	-1.1	17.5	0.0
Min - Max	2–453	-83–424	6–82	-78–67	2–453	-83–424	7–57	-14–14
Follow-up 4								
n	187	185	60	60	194	192	7	7

表 2.7.6.7- 23　第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 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）（続き）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 N=600		Placebo N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Median	17.0	-3.0	15.5	-2.2	17.0	-3.0	11.4	-5.4
Min - Max	3-299	-71-277	5-55	-86-40	3-299	-71-277	7-46	-24-4
ASAT (U/L)								
Baseline[a]								
n	578	NA	295	NA	601	NA	23	NA
Median	27.0	NA	27.6	NA	26.4	NA	22.2	NA
Min - Max	9-228	NA	12-140	NA	9-228	NA	15-125	NA
Week 24								
n	355	354	128	128	370	369	15	15
Median	24.6	-0.6	26.9	0.5	24.0	-1.0	19.0	-2.0
Min - Max	4-253	-172-213	13-149	-78-119	4-253	-172-213	5-41	-10-7
Follow-up 2								
n	284	283	113	113	294	293	10	10
Median	24.0	0.0	26.0	0.6	24.0	0.0	21.5	0.0
Min - Max	9-301	-96-283	12-117	-79-71	9-301	-96-283	16-52	-9-15
Follow-up 4								
n	175	175	57	57	182	182	7	7
Median	23.0	0.0	22.0	-1.0	23.0	0.0	18.0	-2.0
Min - Max	5-409	-79-386	8-159	-80-125	5-409	-79-386	14-22	-4-6
Total Bilirubin (μmol/L)								
Baseline[a]								
n	582	NA	295	NA	605	NA	23	NA
Median	7.1	NA	7.0	NA	7.0	NA	6.0	NA
Min - Max	2-26	NA	1-32	NA	2-26	NA	3-18	NA

表 2.7.6.7- 23　第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 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）（続き）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 N=600		Placebo N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Week 24								
n	360	360	131	131	375	375	15	15
Median	7.0	0.0	7.1	0.0	7.0	0.0	6.0	0.0
Min - Max	2–21	-16–12	2–22	-12–12	2–21	-16–12	3–18	-4–8
Follow-up 2								
n	295	295	117	117	305	305	10	10
Median	7.0	-1.0	7.0	0.0	7.0	-1.0	6.5	1.5
Min - Max	2–23	-15–15	2–31	-10–12	2–23	-15–15	5–12	-3–4
Follow-up 4								
n	188	188	61	61	195	195	7	7
Median	6.8	-1.0	6.0	-1.0	6.8	-1.0	6.8	1.0
Min - Max	2–140	-15–132	2–33	-11–24	2–140	-15–132	5–12	-1–8
Creatinine (μmol/L)								
Baseline[a]								
n	588	NA	298	NA	611	NA	23	NA
Median	77.9	NA	80.4	NA	77.0	NA	69.0	NA
Min - Max	39–189	NA	34–209	NA	39–189	NA	51–177	NA
Week 24								
n	361	361	130	130	376	376	15	15
Median	76.0	-2.0	81.0	-1.9	76.0	-1.0	72.0	8.0
Min - Max	33–177	-47–88	41–163	-96–95	33–266	-47–180	50–266	-18–180
Follow-up 2								
n	305	305	121	121	316	316	11	11
Median	77.0	-2.0	78.0	-3.0	76.5	-1.0	70.0	8.0

表 2.7.6.7- 23　第 24 週、追跡調査第 2 回及び第 4 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）（続き）

	Main Study				Main Study and Crossover		Placebo Crossover	
	BAY 88-8223 N=600		Placebo N=301		BAY 88-8223 N=624[b]		BAY 88-8223 N=24	
	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Min – Max	41–209	-56–117	35–203	-51–76	41–209	-56–117	52–132	-1–44
Follow-up 4								
n	193	193	62	62	200	200	7	7
Median	77.0	-2.0	77.0	-2.5	77.4	-1.0	88.0	6.0
Min – Max	33–480	-82–305	40–163	-36–50	33–480	-82–305	60–170	0–84

ALP: alkaline phosphatase, ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartate aminotransferase, ITT: intention to treat, Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, PSA: prostate specific antigen

The main study consisted of subjects who were randomized to receive either BAY 88-8223 plus best standard of care or placebo plus best standard of care.

Note　Unscheduled laboratory findings are not included in the table.

Note　If > 1 assessment occurred at any visit, then 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 at screening was used.

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.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/26.1

2.7.6.7.3.3.8　その他の安全性に関連する観察項目

2.7.6.7.3.3.8.1　心電図

ECG パラメータのベースラインからの変化は、投与群間で類似していた。治験責任（分担）医師の所見では、一部の被験者で臨床的に意味のない程度の ECG パラメータの変化が認められた。また、ベースラインで正常であった被験者のうち 2 例（BAY 88-8223 群：1 例、プラセボ群：1 例）では、第 24 週に臨床的に意味のある変化が認められた。全体的に、BAY 88-8223 群における変化はプラセボ群と類似していた（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/27）。

2.7.6.7.4 結論

2011 年 7 月のデータカットオフ以降、試験完了までのデータで、有効性（ALP 及び PSA の増悪までの期間、並びに SSE）及び安全性の結果を更新し検討した。また、安全性については、クロスオーバー群の評価も行った。ALP 及び PSA の増悪までの期間は、2011 年 7 月の結果とほぼ同様であることが確認された。また、BAY 88-8223 の安全性に新たな懸念事項は認められなかった。

2.7.6.7.a　付録

2.7.6.7.a.1　付表..... 2
表 2.7.6.7.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）..... 3
表 2.7.6.7.a- 2　TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で 10%以上（SAF）..... 61
2.7.6.7.a.2　重篤な有害事象の叙述..... 69
2.7.6.7.a.2.1 被験者番号 BCI-06-027-002..... 69

2.7.6.7.a.1　付表

表 2.7.6.7.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）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	564 (94.0%)	292 (97.0%)	587 (94.1%)	23 (95.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	233 (38.8%)	107 (35.5%)	245 (39.3%)	12 (50.0%)
Anaemia	貧血	187 (31.2%)	93 (30.9%)	196 (31.4%)	9 (37.5%)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	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%)	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Leukopenia	白血球減少症	25 (4.2%)	1 (0.3%)	26 (4.2%)	1 (4.2%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	16 (2.7%)	4 (1.3%)	16 (2.6%)	0
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	5 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0
Neutropenia	好中球減少症	30 (5.0%)	3 (1.0%)	32 (5.1%)	2 (8.3%)
Neutrophilia	好中球増加症	0	1 (0.3%)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	12 (2.0%)	0	12 (1.9%)	0
Thrombocythaemia	血小板血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5%)	17 (5.6%)	72 (11.5%)	3 (12.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	50 (8.3%)	29 (9.6%)	50 (8.0%)	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Angina pectoris	狭心症	8 (1.3%)	2 (0.7%)	8 (1.3%)	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Atrial fibrillation	心房細動	9 (1.5%)	6 (2.0%)	9 (1.4%)	0
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
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	1 (0.2%)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3%)	0	0
Cardiac failure	心不全	4 (0.7%)	4 (1.3%)	4 (0.6%)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	5 (0.8%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)	0
Cardiomegaly	心拡大	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	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%)	3 (0.5%)	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Palpitations	動悸	5 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	3 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.2%)	5 (1.7%)	1 (0.2%)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	14 (2.3%)	5 (1.7%)	14 (2.2%)	0
Deafness	難聴	3 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Deafness unilateral	片耳難聴	0	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Ear pain	耳痛	0	1 (0.3%)	0	0
Hearing impaired	聴覚障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Tinnitus	耳鳴	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Vertigo	回転性めまい	6 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	1 (0.3%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (1.2%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0
Cushing's syndrome	クッシング症候群	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Cushingoid	クッシング様	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Eye disorders	眼障害	24 (4.0%)	17 (5.6%)	24 (3.8%)	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Cataract	白内障	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Diplopia	複視	5 (0.8%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)	0
Dry eye	眼乾燥	0	3 (1.0%)	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Eye swelling	眼部腫脹	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	2 (0.7%)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.3%)	0	0
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.3%)	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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
Pupils unequal	瞳孔不同	0	1 (0.3%)	0	0
Vision blurred	霧視	6 (1.0%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Visual disturbance	視覚障害	0	1 (0.3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	388 (64.7%)	177 (58.8%)	405 (64.9%)	17 (70.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Abdominal distension	腹部膨満	7 (1.2%)	0	8 (1.3%)	1 (4.2%)
Abdominal pain	腹痛	23 (3.8%)	13 (4.3%)	25 (4.0%)	2 (8.3%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	2 (0.7%)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	19 (3.2%)	3 (1.0%)	19 (3.0%)	0
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Ascites	腹水	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Colitis	大腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Constipation	便秘	109 (18.2%)	64 (21.3%)	111 (17.8%)	2 (8.3%)
Defaecation urgency	便意切迫	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Dental caries	齲歯	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Diarrhoea	下痢	154 (25.7%)	45 (15.0%)	161 (25.8%)	7 (29.2%)
Dry mouth	口内乾燥	10 (1.7%)	5 (1.7%)	10 (1.6%)	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Duodenitis	十二指腸炎	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Dyspepsia	消化不良	23 (3.8%)	6 (2.0%)	24 (3.8%)	1 (4.2%)
Dysphagia	嚥下障害	6 (1.0%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	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	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Faecal incontinence	便失禁	6 (1.0%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	0
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	1 (0.2%)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Gastritis	胃炎	4 (0.7%)	9 (3.0%)	4 (0.6%)	0
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%)	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	2 (0.3%)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Haemorrhoids	痔核	2 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	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	1 (0.2%)	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%)	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0
Nausea	悪心	215 (35.8%)	102 (33.9%)	226 (36.2%)	11 (45.8%)
Odynophagia	嚥下痛	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oesophagitis	食道炎	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
Oral pain	口腔内痛	0	2 (0.7%)	0	0
Painful defaecation	排便痛	0	1 (0.3%)	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Paresis anal sphincter	肛門括約筋不全麻痺	0	2 (0.7%)	0	0
Periodontal disease	歯周病	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Rectal discharge	直腸分泌物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	7 (1.2%)	3 (1.0%)	9 (1.4%)	2 (8.3%)

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Reflux gastritis	逆流性胃炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Reflux oesophagitis	逆流性食道炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Retching	レッチング	0	2 (0.7%)	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Stomach discomfort	胃不快感	3 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.2%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Subileus	亜イレウス	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Swollen tongue	舌腫脹	0	1 (0.3%)	0	0
Toothache	歯痛	6 (1.0%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Vomiting	嘔吐	116 (19.3%)	41 (13.6%)	119 (19.1%)	3 (12.5%)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	287 (47.8%)	143 (47.5%)	300 (48.1%)	13 (54.2%)
Asthenia	無力症	36 (6.0%)	18 (6.0%)	38 (6.1%)	2 (8.3%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Chest pain	胸痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Chills	悪寒	13 (2.2%)	3 (1.0%)	14 (2.2%)	1 (4.2%)
Crepitations	捻髪音	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Cyst	嚢胞	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Death	死亡	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	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%)	2 (0.3%)	0
Fatigue	疲労	160 (26.7%)	79 (26.2%)	169 (27.1%)	9 (37.5%)

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Feeling cold	冷感	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (0.3%)	0	0
Gait disturbance	歩行障害	2 (0.3%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	30 (5.0%)	21 (7.0%)	31 (5.0%)	1 (4.2%)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	1 (0.3%)	0	0
Hernia	ヘルニア	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Induration	硬結	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	6 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	0
Infusion site erythema	注入部位紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	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	2 (0.3%)	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%)	1 (0.2%)	0
Malaise	倦怠感	7 (1.2%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	3 (0.5%)	3 (1.0%)	3 (0.5%)	0
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	5 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0
Oedema	浮腫	6 (1.0%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	78 (13.0%)	30 (10.0%)	80 (12.8%)	2 (8.3%)
Pain	疼痛	4 (0.7%)	6 (2.0%)	4 (0.6%)	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Pitting oedema	圧痕浮腫	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (4.2%)
Pyrexia	発熱	40 (6.7%)	19 (6.3%)	40 (6.4%)	0
Sudden death	突然死	0	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (0.8%)	0	6 (1.0%)	1 (4.2%)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Jaundice	黄疸	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	187 (31.2%)	101 (33.6%)	198 (31.7%)	11 (45.8%)
Abscess	膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0
Abscess jaw	顎膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0
Alveolar osteitis	歯槽骨炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Arthritis infective	感染性関節炎	0	1 (0.3%)	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Bronchitis	気管支炎	2 (0.3%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Bursitis infective	感染性滑液包炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Campylobacter infection	カンピロバクター感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Catheter related infection	カテーテル関連感染	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Cellulitis	蜂巣炎	5 (0.8%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)	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	1 (0.2%)	0
Cystitis	膀胱炎	8 (1.3%)	7 (2.3%)	9 (1.4%)	1 (4.2%)
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%)	2 (0.3%)	0
Erysipelas	丹毒	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Eye infection	眼感染	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	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	2 (0.3%)	0
Gingival infection	歯肉感染	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (4.2%)
Herpes zoster	帯状疱疹	8 (1.3%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Infection	感染	15 (2.5%)	7 (2.3%)	15 (2.4%)	0
Influenza	インフルエンザ	7 (1.2%)	3 (1.0%)	7 (1.1%)	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
Localised infection	限局性感染	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (4.2%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	21 (3.5%)	8 (2.7%)	22 (3.5%)	1 (4.2%)

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Lung infection	肺感染	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Nail infection	爪感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	13 (2.2%)	8 (2.7%)	17 (2.7%)	4 (16.7%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	13 (2.2%)	6 (2.0%)	13 (2.1%)	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	4 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.6%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pneumonia	肺炎	21 (3.5%)	16 (5.3%)	22 (3.5%)	1 (4.2%)
Pneumonia primary atypical	原発性異型肺炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Pyonephrosis	膿腎症	0	1 (0.3%)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	7 (1.2%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Rhinitis	鼻炎	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Sepsis	敗血症	7 (1.2%)	6 (2.0%)	7 (1.1%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Skin infection	皮膚感染	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Soft tissue infection	軟部組織感染	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	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	1 (0.2%)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Tooth infection	歯感染	2 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)	1 (4.2%)
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	49 (8.2%)	28 (9.3%)	54 (8.7%)	5 (20.8%)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Viral infection	ウイルス感染	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0
Viral skin infection	皮膚ウイルス感染	0	1 (0.3%)	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	68 (11.3%)	18 (6.0%)	74 (11.9%)	6 (25.0%)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Back injury	背部損傷	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Chillblains	凍瘡	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Concussion	脳振盪	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Contusion	挫傷	12 (2.0%)	4 (1.3%)	15 (2.4%)	3 (12.5%)
Cystitis radiation	放射線性膀胱炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Excoriation	擦過傷	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Fall	転倒・転落	6 (1.0%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Gastroenteritis radiation	放射線胃腸炎	0	1 (0.3%)	0	0
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.3%)	0	0
Head injury	頭部損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Injury	損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Intentional overdose	企図的過量投与	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Joint injury	関節損傷	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Joint sprain	関節捻挫	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Laceration	裂傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Ligament injury	靭帯損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Medical device complication	医療機器合併症	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (4.2%)
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	1 (0.2%)	0
Mouth injury	口腔内損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Muscle strain	筋挫傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Nail avulsion	爪裂離	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	5 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0
Procedural pain	処置による疼痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Radiation associated pain	放射線関連痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Skin laceration	皮膚裂傷	6 (1.0%)	0	6 (1.0%)	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	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	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Therapeutic agent toxicity	治療薬毒性	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.3%)	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
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%)	3 (0.5%)	0
Wound	創傷	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Investigations	臨床検査	106 (17.7%)	67 (22.3%)	110 (17.6%)	4 (16.7%)
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%)	4 (0.6%)	0
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%)	9 (1.4%)	0
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%)	7 (1.1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	8 (1.3%)	8 (2.7%)	8 (1.3%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Blood urea increased	血中尿素増加	7 (1.2%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	1 (4.2%)
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Coagulation factor VII level increased	凝固第ＶＩＩ因子量増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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%)	12 (1.9%)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Weight decreased	体重減少	73 (12.2%)	44 (14.6%)	75 (12.0%)	2 (8.3%)
Weight increased	体重増加	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (4.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	190 (31.7%)	92 (30.6%)	198 (31.7%)	8 (33.3%)
Anorexia	食欲不振	109 (18.2%)	54 (17.9%)	113 (18.1%)	4 (16.7%)
Cachexia	悪液質	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Decreased appetite	食欲減退	36 (6.0%)	13 (4.3%)	37 (5.9%)	1 (4.2%)
Dehydration	脱水	20 (3.3%)	6 (2.0%)	20 (3.2%)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Dyslipidaemia	異脂肪血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Fluid intake reduced	水分摂取量減少	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Fluid overload	水分過負荷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Gout	痛風	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	4 (0.7%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)	1 (4.2%)
Hyperglycaemia	高血糖	4 (0.7%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	1 (4.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	1 (4.2%)
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%)	1 (0.2%)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	6 (1.0%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)	0
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	14 (2.3%)	6 (2.0%)	16 (2.6%)	2 (8.3%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.3%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)	3 (12.5%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	7 (1.2%)	2 (0.7%)	7 (1.1%)	0
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	2 (0.3%)	1 (4.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	361 (60.2%)	214 (71.1%)	377 (60.4%)	16 (66.7%)
Arthralgia	関節痛	29 (4.8%)	11 (3.7%)	29 (4.6%)	0
Arthritis	関節炎	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Back pain	背部痛	8 (1.3%)	4 (1.3%)	9 (1.4%)	1 (4.2%)
Bone lesion	骨病変	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Bone pain	骨痛	310 (51.7%)	192 (63.8%)	321 (51.4%)	11 (45.8%)
Bursitis	滑液包炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Joint instability	関節不安定	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.6%)	2 (8.3%)
Kyphosis	脊柱後弯症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Mobility decreased	運動性低下	7 (1.2%)	2 (0.7%)	7 (1.1%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	9 (1.5%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)	1 (4.2%)
Muscular weakness	筋力低下	9 (1.5%)	16 (5.3%)	11 (1.8%)	2 (8.3%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	4 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)	1 (4.2%)
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%)	22 (3.5%)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
Myalgia	筋痛	19 (3.2%)	9 (3.0%)	20 (3.2%)	1 (4.2%)
Myopathy	ミオパチー	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Myositis	筋炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Neck pain	頚部痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Osteoarthritis	骨関節炎	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Osteolysis	骨溶解	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Osteomalacia	骨軟化症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Osteonecrosis	骨壊死	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Pain in extremity	四肢痛	7 (1.2%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)	0
Pain in jaw	顎痛	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0
Pathological fracture	病的骨折	24 (4.0%)	16 (5.3%)	26 (4.2%)	2 (8.3%)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	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）	103 (17.2%)	60 (19.9%)	108 (17.3%)	5 (20.8%)
Benign neoplasm	良性新生物	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Benign neoplasm of bladder	膀胱の良性新生物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Benign soft tissue neoplasm	軟部組織の良性新生物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Bone marrow tumour cell infiltration	腫瘍細胞の骨髄浸潤	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	78 (13.0%)	46 (15.3%)	81 (13.0%)	3 (12.5%)
Metastases to bone	骨転移	3 (0.5%)	5 (1.7%)	3 (0.5%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	7 (1.2%)	2 (0.7%)	7 (1.1%)	0
Metastases to liver	肝転移	5 (0.8%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	1 (4.2%)
Metastases to lung	肺転移	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	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	1 (0.2%)	0
Metastases to skin	皮膚転移	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Metastases to soft tissue	軟部組織転移	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Neoplasm	新生物	0	1 (0.3%)	0	0
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Skin cancer	皮膚癌	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Tumour associated fever	腫瘍熱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	177 (29.5%)	117 (38.9%)	187 (30.0%)	10 (41.7%)
Ageusia	味覚消失	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Amnesia	健忘	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Aphasia	失語症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Apraxia	失行症	0	1 (0.3%)	0	0
Ataxia	運動失調	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Balance disorder	平衡障害	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	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

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Burning sensation	灼熱感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (0.3%)	0	0
Convulsion	痙攣	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	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	1 (0.2%)	0
Disturbance in attention	注意力障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Dizziness	浮動性めまい	45 (7.5%)	26 (8.6%)	47 (7.5%)	2 (8.3%)
Dizziness postural	体位性めまい	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Dysaesthesia	異常感覚	0	1 (0.3%)	0	0
Dysarthria	構語障害	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Dysgeusia	味覚異常	16 (2.7%)	7 (2.3%)	16 (2.6%)	0
Dysphasia	不全失語症	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Dystonia	ジストニー	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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%)	1 (0.2%)	0
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%)	27 (4.3%)	2 (8.3%)
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	14 (2.3%)	7 (2.3%)	15 (2.4%)	1 (4.2%)

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0	1 (0.3%)	0	0
Lethargy	嗜眠	12 (2.0%)	12 (4.0%)	13 (2.1%)	1 (4.2%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Memory impairment	記憶障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.3%)	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	1 (0.3%)	0	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Myoclonus	ミオクローヌス	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Nerve root compression	神経根圧迫	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
Neuralgia	神経痛	5 (0.8%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	7 (1.2%)	2 (0.7%)	8 (1.3%)	1 (4.2%)
Paraesthesia	錯感覚	17 (2.8%)	4 (1.3%)	19 (3.0%)	2 (8.3%)
Paraparesis	不全対麻痺	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	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	1 (0.2%)	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%)	7 (1.1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	9 (1.5%)	5 (1.7%)	10 (1.6%)	1 (4.2%)
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%)	3 (0.5%)	0
Radicular syndrome	根症候群	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Somnolence	傾眠	3 (0.5%)	4 (1.3%)	4 (0.6%)	1 (4.2%)
Speech disorder	会話障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	25 (4.2%)	23 (7.6%)	26 (4.2%)	1 (4.2%)

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Syncope	失神	6 (1.0%)	2 (0.7%)	7 (1.1%)	1 (4.2%)
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	1 (0.2%)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Tremor	振戦	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Trigeminal palsy	三叉神経麻痺	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Unresponsive to stimuli	刺激無反応	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
VIth nerve paralysis	第６脳神経麻痺	0	1 (0.3%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	92 (15.3%)	55 (18.3%)	93 (14.9%)	1 (4.2%)
Aggression	攻撃性	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Agitation	激越	2 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	0
Anhedonia	快感消失	0	1 (0.3%)	0	0
Anxiety	不安	12 (2.0%)	11 (3.7%)	12 (1.9%)	0
Confusional state	錯乱状態	24 (4.0%)	12 (4.0%)	25 (4.0%)	1 (4.2%)
Depressed mood	抑うつ気分	7 (1.2%)	2 (0.7%)	7 (1.1%)	0
Depression	うつ病	21 (3.5%)	13 (4.3%)	21 (3.4%)	0
Disorientation	失見当識	0	1 (0.3%)	0	0
Hallucination	幻覚	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Insomnia	不眠症	31 (5.2%)	17 (5.6%)	31 (5.0%)	0
Intentional self-injury	故意の自傷行為	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Mania	躁病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Mood altered	気分変化	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Nightmare	悪夢	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Sleep disorder	睡眠障害	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (0.3%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	110 (18.3%)	63 (20.9%)	115 (18.4%)	5 (20.8%)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Calculus ureteric	尿管結石	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Chromaturia	着色尿	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Dysuria	排尿困難	13 (2.2%)	7 (2.3%)	13 (2.1%)	0
Haematuria	血尿	29 (4.8%)	16 (5.3%)	29 (4.6%)	0
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	0	2 (0.7%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	12 (2.0%)	2 (0.7%)	12 (1.9%)	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Incontinence	失禁	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Micturition disorder	排尿異常	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Micturition urgency	尿意切迫	2 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	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%)	2 (0.3%)	0
Nocturia	夜間頻尿	10 (1.7%)	6 (2.0%)	11 (1.8%)	1 (4.2%)
Pollakiuria	頻尿	14 (2.3%)	5 (1.7%)	16 (2.6%)	2 (8.3%)
Renal failure	腎不全	11 (1.8%)	2 (0.7%)	11 (1.8%)	0
Renal failure acute	急性腎不全	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Renal pain	腎臓痛	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Strangury	有痛性排尿困難	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Ureteric obstruction	尿管閉塞	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Ureteric rupture	尿管破裂	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Urethral obstruction	尿道閉塞	0	1 (0.3%)	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	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%)	16 (2.6%)	0
Urinary retention	尿閉	27 (4.5%)	19 (6.3%)	30 (4.8%)	3 (12.5%)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	2 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	0
Urine flow decreased	尿流量減少	2 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	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	20 (3.3%)	8 (2.7%)	23 (3.7%)	3 (12.5%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Breast tenderness	乳房圧痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	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%)	5 (0.8%)	1 (4.2%)
Nipple pain	乳頭痛	0	1 (0.3%)	0	0
Oedema genital	性器浮腫	4 (0.7%)	3 (1.0%)	4 (0.6%)	0
Pelvic pain	骨盤痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Penile swelling	陰茎腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Perineal pain	会陰痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Posthitis	包皮炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Prostatic haemorrhage	前立腺出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	1 (4.2%)
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Scrotal ulcer	陰嚢潰瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	118 (19.7%)	60 (19.9%)	123 (19.7%)	5 (20.8%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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%)	2 (0.3%)	0
Chronic respiratory failure	慢性呼吸不全	0	1 (0.3%)	0	0
Cough	咳嗽	28 (4.7%)	11 (3.7%)	29 (4.6%)	1 (4.2%)
Dysphonia	発声障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (4.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	49 (8.2%)	26 (8.6%)	49 (7.9%)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	9 (1.5%)	2 (0.7%)	10 (1.6%)	1 (4.2%)
Emphysema	肺気腫	0	1 (0.3%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	5 (0.8%)	6 (2.0%)	5 (0.8%)	0
Haemoptysis	喀血	0	1 (0.3%)	0	0
Hiccups	しゃっくり	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Lung consolidation	肺硬化	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	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%)	2 (0.3%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Pleural effusion	胸水	14 (2.3%)	7 (2.3%)	15 (2.4%)	1 (4.2%)
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	0	2 (0.7%)	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Postnasal drip	後鼻漏	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Productive cough	湿性咳嗽	5 (0.8%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	9 (1.5%)	6 (2.0%)	9 (1.4%)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (4.2%)
Pulmonary oedema	肺水腫	3 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Rales	ラ音	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.2%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	1 (0.3%)	0	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Wheezing	喘鳴	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	70 (11.7%)	34 (11.3%)	72 (11.5%)	2 (8.3%)
Actinic keratosis	日光性角化症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Alopecia	脱毛症	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	4 (0.7%)	4 (1.3%)	4 (0.6%)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (0.7%)	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	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%)	8 (1.3%)	0
Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
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	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Night sweats	寝汗	7 (1.2%)	3 (1.0%)	7 (1.1%)	0
Onycholysis	爪甲離床症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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%)	2 (0.3%)	0
Petechiae	点状出血	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Pruritus	そう痒症	6 (1.0%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	0
Psoriasis	乾癬	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Purpura	紫斑	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Rash	発疹	17 (2.8%)	6 (2.0%)	17 (2.7%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Skin atrophy	皮膚萎縮	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	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

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Skin fragility	皮膚脆弱性	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (4.2%)
Skin nodule	皮膚小結節	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	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	3 (0.5%)	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	1 (0.2%)	0
Tooth extraction	抜歯	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Vascular disorders	血管障害	42 (7.0%)	27 (9.0%)	44 (7.1%)	2 (8.3%)
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	6 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	0
Flushing	潮紅	0	3 (1.0%)	0	0
Haematoma	血腫	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Hot flush	ほてり	4 (0.7%)	4 (1.3%)	4 (0.6%)	0
Hypertension	高血圧	13 (2.2%)	2 (0.7%)	13 (2.1%)	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%)	8 (1.3%)	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Pallor	蒼白	2 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Treatment-emergent Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Main Study Placebo N=301 (100%)	Treatment-emergent Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Treatment-emergent Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Phlebitis	静脈炎	0	1 (0.3%)	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	2 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0
Thrombosis	血栓症	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Vasculitis	血管炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Venous thrombosis	静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	386 (64.3%)	170 (56.5%)	402 (64.4%)	16 (66.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	140 (23.3%)	61 (20.3%)	147 (23.6%)	7 (29.2%)
Anaemia	貧血	110 (18.3%)	52 (17.3%)	115 (18.4%)	5 (20.8%)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	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	0	0	0	0
Hypochromic anaemia	低色素性貧血	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	17 (2.8%)	0	18 (2.9%)	1 (4.2%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	0	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Neutropenia	好中球減少症	23 (3.8%)	1 (0.3%)	24 (3.8%)	1 (4.2%)
Neutrophilia	好中球増加症	0	1 (0.3%)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	10 (1.7%)	0	10 (1.6%)	0
Thrombocythaemia	血小板血症	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	42 (7.0%)	12 (4.0%)	44 (7.1%)	2 (8.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	10 (1.7%)	2 (0.7%)	10 (1.6%)	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (0.3%)	0	0
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	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	1 (0.3%)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Cardiomegaly	心拡大	0	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	0	0	0
Left ventricular failure	左室不全	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Deafness	難聴	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Deafness unilateral	片耳難聴	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Ear pain	耳痛	0	0	0	0
Hearing impaired	聴覚障害	0	0	0	0
Meniere's disease	メニエール病	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Otosalpingitis	耳管炎	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	1 (0.3%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Cushing's syndrome	クッシング症候群	0	0	0	0
Cushingoid	クッシング様	0	0	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	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	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0
Diplopia	複視	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	0	0	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.3%)	0	0
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	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
Pupils unequal	瞳孔不同	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	0	0
Visual disturbance	視覚障害	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	236 (39.3%)	84 (27.9%)	248 (39.7%)	12 (50.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Abdominal pain	腹痛	7 (1.2%)	2 (0.7%)	8 (1.3%)	1 (4.2%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	0	0
Anal sphincter atony	肛門括約筋無緊張症	0	0	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Constipation	便秘	26 (4.3%)	16 (5.3%)	26 (4.2%)	0
Defaecation urgency	便意切迫	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Dental caries	齲歯	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Diarrhoea	下痢	100 (16.7%)	23 (7.6%)	104 (16.7%)	4 (16.7%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	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	0	1 (0.3%)	0	0
Faecal incontinence	便失禁	1 (0.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Faeces discoloured	変色便	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	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	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	2 (0.7%)	0	0
Gastroduodenal ulcer	胃十二指腸潰瘍	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1 (0.2%)	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	0	0	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Intestinal perforation	腸管穿孔	0	0	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	0	0	0
Lip swelling	口唇腫脹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Melaena	メレナ	0	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Nausea	悪心	125 (20.8%)	47 (15.6%)	133 (21.3%)	8 (33.3%)
Odynophagia	嚥下痛	0	0	0	0
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	0	0	0	0
Oesophageal pain	食道痛	0	0	0	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	0	0	0
Painful defaecation	排便痛	0	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	0	0
Paresis anal sphincter	肛門括約筋不全麻痺	0	1 (0.3%)	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	0
Rectal discharge	直腸分泌物	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (4.2%)

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Reflux gastritis	逆流性胃炎	0	0	0	0
Reflux oesophagitis	逆流性食道炎	0	0	0	0
Retching	レッチング	0	2 (0.7%)	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	0	0
Stomach discomfort	胃不快感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0
Subileus	亜イレウス	0	1 (0.3%)	0	0
Swollen tongue	舌腫脹	0	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	55 (9.2%)	18 (6.0%)	56 (9.0%)	1 (4.2%)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	120 (20.0%)	45 (15.0%)	125 (20.0%)	5 (20.8%)
Asthenia	無力症	13 (2.2%)	6 (2.0%)	13 (2.1%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Chills	悪寒	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	0
Crepitations	捻髪音	0	0	0	0
Cyst	嚢胞	0	0	0	0
Death	死亡	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Discomfort	不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Drug intolerance	薬物不耐性	0	0	0	0
Fatigue	疲労	73 (12.2%)	31 (10.3%)	78 (12.5%)	5 (20.8%)

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Feeling cold	冷感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (0.3%)	0	0
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	6 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	1 (0.3%)	0	0
Hernia	ヘルニア	0	0	0	0
Induration	硬結	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (0.2%)	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	1 (0.2%)	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	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	5 (0.8%)	0	5 (0.8%)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Multi-organ failure	多臓器不全	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oedema	浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (1.3%)	2 (0.7%)	8 (1.3%)	0
Pain	疼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0
Pitting oedema	圧痕浮腫	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	15 (2.5%)	5 (1.7%)	15 (2.4%)	0
Sudden death	突然死	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	0	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	0	0
Jaundice	黄疸	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0
Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (2.8%)	3 (1.0%)	18 (2.9%)	1 (4.2%)
Abscess	膿瘍	0	0	0	0
Abscess jaw	顎膿瘍	0	0	0	0
Alveolar osteitis	歯槽骨炎	0	0	0	0
Arthritis infective	感染性関節炎	0	1 (0.3%)	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	0	0
Bursitis infective	感染性滑液包炎	0	0	0	0
Campylobacter infection	カンピロバクター感染	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Catheter related infection	カテーテル関連感染	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0
Ear infection	耳感染	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
Gingival infection	歯肉感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	0	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Infection	感染	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Listeriosis	リステリア症	0	0	0	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	0	0	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	0	0	0	0
Nail infection	爪感染	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	0
Oral infection	口腔感染	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.3%)	0	0
Pneumonia primary atypical	原発性異型肺炎	0	0	0	0
Post procedural infection	処置後感染	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	0
Pyonephrosis	膿腎症	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Soft tissue infection	軟部組織感染	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	5 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0
Viral skin infection	皮膚ウイルス感染	0	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (0.8%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	1 (4.2%)
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	0
Back injury	背部損傷	0	0	0	0
Chillblains	凍瘡	0	0	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	0	0	0	0
Concussion	脳振盪	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (4.2%)
Cystitis radiation	放射線性膀胱炎	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	0	0	0	0
Extradural haematoma	硬膜外血腫	0	0	0	0
Fall	転倒・転落	0	0	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0
Gastroenteritis radiation	放射線胃腸炎	0	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (　0.2%)	0	1 (　0.2%)	0
Injury	損傷	0	0	0	0
Intentional overdose	企図的過量投与	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0
Joint sprain	関節捻挫	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	0	0	0
Ligament injury	靭帯損傷	0	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	0	0	0
Medical device complication	医療機器合併症	0	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	0
Meniscus lesion	半月板障害	0	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	0	0	0	0
Muscle strain	筋挫傷	0	0	0	0
Nail avulsion	爪裂離	0	0	0	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Radiation associated pain	放射線関連痛	0	0	0	0
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	0	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Stent occlusion	ステント閉塞	0	0	0	0
Sternal fracture	胸骨骨折	0	0	0	0
Stomatitis radiation	放射線口内炎	0	0	0	0
Stress fracture	ストレス骨折	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0
Therapeutic agent toxicity	治療薬毒性	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Wound	創傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Investigations	臨床検査	21 (3.5%)	10 (3.3%)	22 (3.5%)	1 (4.2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (0.7%)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	0	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	0
Coagulation factor VII level increased	凝固第ＶＩＩ因子量増加	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.7%)	6 (2.0%)	4 (0.6%)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0
Troponin T increased	トロポニンＴ増加	0	0	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	14 (2.3%)	5 (1.7%)	15 (2.4%)	1 (4.2%)
Weight increased	体重増加	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	51 (8.5%)	15 (5.0%)	54 (8.7%)	3 (12.5%)
Anorexia	食欲不振	34 (5.7%)	10 (3.3%)	35 (5.6%)	1 (4.2%)
Cachexia	悪液質	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	6 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	0
Dehydration	脱水	7 (1.2%)	2 (0.7%)	7 (1.1%)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0
Dyslipidaemia	異脂肪血症	0	0	0	0
Fluid intake reduced	水分摂取量減少	0	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Gout	痛風	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1 (0.3%)	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	0	0
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (4.2%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	0	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	112 (18.7%)	59 (19.6%)	115 (18.4%)	3 (12.5%)
Arthralgia	関節痛	9 (1.5%)	5 (1.7%)	9 (1.4%)	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0
Back pain	背部痛	3 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Bone lesion	骨病変	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Bone pain	骨痛	95 (15.8%)	51 (16.9%)	97 (15.5%)	2 (8.3%)
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	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	0	0	0	0
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0
Joint instability	関節不安定	0	0	0	0
Joint lock	関節ロック	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節運動範囲減少	0	1 (0.3%)	0	0
Joint stiffness	関節硬直	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0
Kyphosis	脊柱後弯症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Mobility decreased	運動性低下	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (0.3%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (0.8%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0
Myalgia	筋痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Myopathy	ミオパチー	0	0	0	0
Myositis	筋炎	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0
Osteoarthritis	骨関節炎	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Osteolysis	骨溶解	0	0	0	0
Osteomalacia	骨軟化症	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pathological fracture	病的骨折	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (4.2%)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎炎	0	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	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）	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Benign neoplasm	良性新生物	0	0	0	0
Benign neoplasm of bladder	膀胱の良性新生物	0	0	0	0
Benign soft tissue neoplasm	軟部組織の良性新生物	0	0	0	0
Benign urinary tract neoplasm	尿路の良性新生物	0	0	0	0
Bladder cancer	膀胱癌	0	0	0	0
Bone marrow tumour cell infiltration	腫瘍細胞の骨髄浸潤	0	0	0	0
Fibroma	線維腫	0	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	0	0	0	0
Haemangioma	血管腫	0	0	0	0
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	0	0	0	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	0	0	0	0
Metastases to bone	骨転移	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	0	0	0
Metastases to liver	肝転移	0	0	0	0
Metastases to lung	肺転移	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	0	0	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	0	0
Metastases to nervous system	神経系転移	0	0	0	0
Metastases to skin	皮膚転移	0	0	0	0
Metastases to soft tissue	軟部組織転移	0	0	0	0
Neoplasm	新生物	0	0	0	0
Neoplasm skin	皮膚の新生物	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	0	0	0
Skin cancer	皮膚癌	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0
Tumour associated fever	腫瘍熱	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	45 (7.5%)	16 (5.3%)	46 (7.4%)	1 (4.2%)
Ageusia	味覚消失	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Amnesia	健忘	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	0	0
Apraxia	失行症	0	0	0	0
Ataxia	運動失調	0	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	0	0	0	0
Brachial plexopathy	腕神経叢障害	0	0	0	0
Brain oedema	脳浮腫	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Burning sensation	灼熱感	0	0	0	0
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Cognitive disorder	認知障害	0	0	0	0
Convulsion	痙攣	0	0	0	0
Cranial neuropathy	脳ニューロパチー	0	0	0	0
Dementia	認知症	0	0	0	0
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	9 (1.5%)	4 (1.3%)	9 (1.4%)	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	10 (1.7%)	2 (0.7%)	10 (1.6%)	0
Dysphasia	不全失語症	0	0	0	0
Dystonia	ジストニー	0	0	0	0
Epilepsy	てんかん	0	0	0	0
Facial palsy	顔面神経麻痺	0	0	0	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	0	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	0	0	0
Headache	頭痛	7 (1.2%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	0
Hydrocephalus	水頭症	0	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	8 (1.3%)	3 (1.0%)	9 (1.4%)	1 (4.2%)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	0	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.3%)	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	0	0	0	0
Myoclonus	ミオクローヌス	0	0	0	0
Nerve root compression	神経根圧迫	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Paraparesis	不全対麻痺	0	0	0	0
Paraplegia	対麻痺	0	0	0	0
Paresis cranial nerve	脳神経不全麻痺	0	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	0	0	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.3%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	0	0	0	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	1 (0.3%)	0	0
Radicular syndrome	根症候群	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	0
Speech disorder	会話障害	0	0	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Syncope	失神	1 (0.2%)	0	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	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0
Tremor	振戦	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Trigeminal palsy	三叉神経麻痺	0	0	0	0
Unresponsive to stimuli	刺激無反応	0	0	0	0
VIth nerve paralysis	第６脳神経麻痺	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (0.7%)	5 (1.7%)	4 (0.6%)	0
Aggression	攻撃性	0	0	0	0
Agitation	激越	0	0	0	0
Anhedonia	快感消失	0	0	0	0
Anxiety	不安	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Depression	うつ病	0	1 (0.3%)	0	0
Disorientation	失見当識	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0
Intentional self-injury	故意の自傷行為	0	0	0	0
Mania	躁病	0	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	0
Mood altered	気分変化	0	0	0	0
Nightmare	悪夢	0	1 (0.3%)	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Suicide attempt	自殺企図	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (0.8%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)	0
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	0	0	0	0
Calculus ureteric	尿管結石	0	0	0	0
Chromaturia	着色尿	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	0	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	0	0
Incontinence	失禁	0	0	0	0
Micturition disorder	排尿異常	0	0	0	0
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	0	0	0	0
Mixed incontinence	混合性尿失禁	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (0.3%)	0	0
Pollakiuria	頻尿	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0
Renal pain	腎臓痛	0	0	0	0
Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死	0	0	0	0
Strangury	有痛性排尿困難	0	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Ureteric obstruction	尿管閉塞	0	0	0	0
Ureteric rupture	尿管破裂	0	0	0	0
Urethral obstruction	尿道閉塞	0	0	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	0	0	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	0	0	0
Urinary hesitation	排尿躊躇	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Urinary incontinence	尿失禁	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	0	0	0	0
Urine flow decreased	尿流量減少	0	0	0	0
Urogenital disorder	尿生殖器障害	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	0	0	0
Breast pain	乳房痛	0	0	0	0
Breast tenderness	乳房圧痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Genital pain	生殖器痛	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Nipple pain	乳頭痛	0	0	0	0
Oedema genital	性器浮腫	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Penile swelling	陰茎腫脹	0	0	0	0
Perineal pain	会陰痛	0	0	0	0
Posthitis	包皮炎	0	0	0	0
Prostatic haemorrhage	前立腺出血	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	0	0	0	0
Scrotal ulcer	陰嚢潰瘍	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (3.0%)	3 (1.0%)	18 (2.9%)	0
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	0	0	0
Atelectasis	無気肺	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0
Chronic respiratory failure	慢性呼吸不全	0	0	0	0
Cough	咳嗽	4 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	9 (1.5%)	2 (0.7%)	9 (1.4%)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Emphysema	肺気腫	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	0	0	0	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	0	0	0	0
Lung consolidation	肺硬化	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Pleural effusion	胸水	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Pleurisy	胸膜炎	0	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	0
Postnasal drip	後鼻漏	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	0
Rales	ラ音	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	19 (3.2%)	6 (2.0%)	19 (3.0%)	0
Actinic keratosis	日光性角化症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Eczema	湿疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	0	1 (0.3%)	0	0
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	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	0	1 (0.3%)	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Onycholysis	爪甲離床症	0	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	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	0	0	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	1 (0.2%)	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Psoriasis	乾癬	0	0	0	0
Purpura	紫斑	0	0	0	0
Rash	発疹	3 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Skin atrophy	皮膚萎縮	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0
Skin fragility	皮膚脆弱性	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	0
Skin nodule	皮膚小結節	0	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	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	9 (1.5%)	6 (2.0%)	10 (1.6%)	1 (4.2%)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Flushing	潮紅	0	2 (0.7%)	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Hypertension	高血圧	3 (0.5%)	0	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	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	0	1 (0.2%)	1 (4.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0
Pallor	蒼白	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.7.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）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0	Study drug-related Main Study BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Main Study Placebo N=301 (100%)	Study drug-related Main Study and Crossover BAY 88-8223 N=624 (100%)	Study drug-related Placebo Crossover BAY 88-8223 N=24 (100%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	0
Thrombosis	血栓症	0	1 (0.3%)	0	0
Vasculitis	血管炎	0	0	0	0
Venous thrombosis	静脈血栓症	0	0	0	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1.11 BC1-06_J-table 3/Table 1.1/1

表 2.7.6.7.a- 2　TEAEの重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で10%以上（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Main: BAY 88-8223 N=600 (100%)				
		Total	Grade>=3	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%)	65 (10.8%)	12 (2.0%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5%)	39 (6.5%)	17 (2.8%)	22 (3.7%)	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	215 (35.8%)	10 (1.7%)	10 (1.7%)	0	0
Vomiting	嘔吐	116 (19.3%)	10 (1.7%)	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	160 (26.7%)	27 (4.5%)	24 (4.0%)	3 (0.5%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	78 (13.0%)	10 (1.7%)	10 (1.7%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	13 (2.2%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	49 (8.2%)	9 (1.5%)	9 (1.5%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症					
Contusion	挫傷	12 (2.0%)	0	0	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	109 (18.2%)	9 (1.5%)	9 (1.5%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.6.7.a- 2　TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で 10%以上（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Main: BAY 88-8223 N=600 (100%)				
		Total	Grade>=3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
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%)	17 (2.8%)	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	78 (13.0%)	68 (11.3%)	9 (1.5%)	5 (0.8%)	54 (9.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害					
Urinary retention	尿閉	27 (4.5%)	10 (1.7%)	10 (1.7%)	0	0

表 2.7.6.7.a- 2 TEAEの重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で10%以上（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Main: Placebo N=301 (100%)				
		Total	Grade>=3	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	93 (30.9%)	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	79 (26.2%)	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
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (2.7%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	28 (9.3%)	8 (2.7%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症					
Contusion	挫傷	4 (1.3%)	0	0	0	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
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.7.a- 2　TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で 10%以上（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Main: Placebo N=301 (100%)				
		Total	Grade>=3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	192 (63.8%)	79 (26.2%)	75 (24.9%)	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	46 (15.3%)	40 (13.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	35 (11.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害					
Urinary retention	尿閉	19 (6.3%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0	0

表 2.7.6.7.a- 2　TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で 10%以上（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Main and Cross: BAY 88-8223 N=624 (100%)				
		Total	Grade>=3	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	196 (31.4%)	79 (12.7%)	67 (10.7%)	12 (1.9%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	72 (11.5%)	42 (6.7%)	18 (2.9%)	24 (3.8%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	111 (17.8%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)	0	0
Diarrhoea	下痢	161 (25.8%)	8 (1.3%)	8 (1.3%)	0	0
Nausea	悪心	226 (36.2%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)	0	0
Vomiting	嘔吐	119 (19.1%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態					
Fatigue	疲労	169 (27.1%)	27 (4.3%)	24 (3.8%)	3 (0.5%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	80 (12.8%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	17 (2.7%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	54 (8.7%)	9 (1.4%)	9 (1.4%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症					
Contusion	挫傷	15 (2.4%)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査					
Weight decreased	体重減少	75 (12.0%)	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	113 (18.1%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5 (0.8%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0	0

表 2.7.6.7.a- 2　TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で 10%以上（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Main and Cross: BAY 88-8223 N=624 (100%)				
		Total	Grade>=3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	321 (51.4%)	18 (2.9%)	131 (21.0%)	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	81 (13.0%)	71 (11.4%)	10 (1.6%)	5 (0.8%)	56 (9.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害					
Urinary retention	尿閉	30 (4.8%)	11 (1.8%)	11 (1.8%)	0	0

表 2.7.6.7.a- 2　TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で 10%以上（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Placebo Cross: N=24 (100%)				
		Total	Grade>=3	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	9 (37.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (12.5%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	2 (8.3%)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	7 (29.2%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	11 (45.8%)	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (12.5%)	0	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	9 (37.5%)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (8.3%)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (16.7%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	5 (20.8%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症					
Contusion	挫傷	3 (12.5%)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査					
Weight decreased	体重減少	2 (8.3%)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害					
Anorexia	食欲不振	4 (16.7%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0	0

表 2.7.6.7.a- 2　TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）：いずれかの投与群で 10%以上（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Placebo Cross: N=24 (100%)				
		Total	Grade>=3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	11 (45.8%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	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）					
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	3 (12.5%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害					
Urinary retention	尿閉	3 (12.5%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0

Source: 5.3.5.1.11 BC1-06_J-table 3/Table 1.1/2

2.7.6.7.a.2　重篤な有害事象の叙述

2.7.6.7.a.2.1 被験者番号 BCI-06-027-002

Subject identifier	BC1-06-027-002
Date of birth	18 Jul 1942
Sex	Male
Height (cm)	170
Baseline weight (kg)	72
Race	Caucasian
Country of origin	Sweden
Study drug	BAY 88-8223
Start / Stop dates of study drug	04 Feb 2010 / 24 Jun 2010
Event	1. Worsening of constipation (MedDRA: Constipation／便秘) 2. Worsening of constipation (MedDRA: Constipation／便秘) 3. Multiorgan failure (MedDRA: Multi-organ failure／多臓器不全)
Intensity	1. Grade 4 2. Grade 5 3. Grade 5
Start / stop date of event	1. 19 Dec 2011 / 27 Dec 2011 2. 27 Dec 2011 / 27 Dec 2011 3. 27 Dec 2011 / 27 Dec 2011
Date of last dose of study drug before event	1. 24 Jun 2010 2. 24 Jun 2010 3. 24 Jun 2010
Action taken	1. Not applicable (NA) 2. NA 3. NA
Outcome of event	1. Death 2. Death 3. Death
Date of death	27 Dec 2011
Relationship to study drug	Investigator's assessment　Sponsor's assessment 1. Possible　Unrelated 2. Possible　Unrelated 3. Possible　Unrelated

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 1 月 14 日に無作為割付けされ、2010 年 2 月 4 日から 2010 年 6 月 24 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、Eulexin（フルタミド、2008 年 1 月 11 日～2009 年 2 月 5 日）、ドセタキセル（2009 年 3 月 18 日～2009 年 7 月 27 日）及びゾメタ（ゾレドロン酸、2009 年 5 月 20 日～2009 年 7 月 27 日）であった。2010 年 1 月 14 日の時点で、ECOG-PS は 1 であった。病歴は悪心、嘔吐、便秘、神経障害及び椎間板ヘルニアであった。併用薬は、コルチコステロイドによる胃炎予防のためのランソプラゾール、高血圧に対するエナラプ

リル及び Plendil（フェロジピン）、便秘に対する Laktipex（ラクツロース）及び Laxoberal（ピコスルファートナトリウム）、骨の補強のためのゾメタ（ゾレドロン酸）、疼痛に対する Diklofenak（ジクロフェナクナトリウム）、プレガバリン及びトラマドール、前立腺癌に対するリュープロレリン及び Mepivakain polyestradiolfosfat（リン酸ポリエストラジオール）であった。更に、18Gy の用量で外部放射線療法（2011 年 6 月 20 日～2011 年 6 月 27 日）を併用して受けた。

2011 年 12 月 19 日、BAY 88-8223 の 6 回目投与の 543 日後、被験者は CTCAE グレード 4 の便秘の悪化のため入院となった。被験者は 1 週間排便がなかった。入院後、容態は悪化し、大腸壊死又は多臓器不全の症状でみられる低血圧と無尿が発現した。治験責任（分担）医師は、便秘と大腸壊死のどちらが先に起こったかは不明であると判断した。治験薬投与完了後に事象が発現したため、治験薬投与に対する処置は「該当なし」と報告された。

2011 年 12 月 20 日、大腸壊死、中毒性巨大結腸症及び便秘に対して、結腸切除及び回腸人工肛門造設を行った。組織診の結果、腫瘍は検出されなかった。肉芽腫又は巨細胞は認められず通過障害を引き起こすものはなかった。最終的に、回腸末端及び結腸粘膜の高度の虚血性障害と診断した。治験責任（分担）医師は、偽膜性大腸炎の徴候はなく、被験者が抗微生物薬を最近使用したかは不明であると報告した。手術後、被験者は大腸壊死による凝固障害を来し、敗血症となった。同日に透析を開始した。強心薬が投与された。2011 年 12 月 21 日、2011 年 12 月 22 日、2011 年 12 月 24 日及び 2011 年 12 月 25 日に輸血を行った。2011 年 12 月 25 日、小腸からの漏出が認められたため、緩和ケアのみとなった。2011 年 12 月 25 日に最後の透析を行った。2011 年 12 月 27 日、便秘の悪化は CTCAE グレード 5 へ進行した。同日、CTCAE グレード 5 の多臓器不全が発現した。これらの事象により被験者が死亡に至ったため、これらの事象は重篤と判断された。既に治験投与は完了していたため、いずれの事象も治験薬投与に対する処置は「該当なし」と報告された。同日（2011 年 12 月 27 日、治験薬の最終投与後 30 日超）、被験者は多臓器不全のため死亡した。

治験責任（分担）医師は、被験者の死亡は大腸壊死による多臓器不全の結果であり、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			
Hypertension	Hypertension	高血圧	2
Onycholysis	Onycholysis	爪甲離床症	2
Post-treatment			
Worsening constipation	Constipation	便秘	4
Worsening constipation	Constipation	便秘	5
Multiorgan failure	Multi-organ failure	多臓器不全	5

2.7.6.8 【国外試験】有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（12ヵ月報告書）：試験 BC1-02（報告書番号 A58302）

参照項目：5.3.5.1.6 A58302

2.7.6.8.1 試験計画の概要

試験の標題：有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした BAY 88-8223 反復投与時の有効性を評価する、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅱ相試験

治験調整医師：Sten Nilsson, MD, PhD, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

実施医療機関：11 施設、3 ヵ国（スウェーデン、ノルウェー、英国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2004 年 2 月 最後の被験者の最終投与日：2005 年 7 月 27 日 最後の被験者の 12 ヵ月追跡調査の完了日（データカットオフ）：2006 年 5 月	第Ⅱ相

目的：

主要目的

- 症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間を検討する。
- 骨型アルカリホスファターゼ（骨型 ALP）の変化を検討する。

副次目的

- 新規 SSE の発現割合を検討する。
- SSE が発現した被験者の割合を検討する。
- 各評価期間で SSE が発現した被験者の割合を検討する。
- 骨代謝バイオマーカーの変化を検討する。
- 骨痛に対する BAY 88-8223 の治療効果と鎮痛剤の使用を検討する。
- 生活の質（QOL）及び全生存期間（OS）を検討する。
- BAY 88-8223 を反復投与したときの安全性を評価する。

試験方法：

本試験は、有痛性骨転移を有し、緩和的な外部放射線療法（EBRT）が適応となる前立腺癌患者を対象とし、BAY 88-8223 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱ相試験である。被験者を EBRT 施行前に BAY 88-8223 群又はプラセボ群に 1：1 の割合で無作為に割付けた。すべての被験者に対し単回若しくは分割の EBRT を実施した後、7 日以内に治験薬の初回投与を行った。

治験薬投与前：書面による同意取得後、以下のベースライン評価を行った。

被験者背景、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）、前立腺癌に関する病歴、前立腺癌以外の病歴及び外科手術歴、治療歴、理学的検査、安全性に関する臨床検査、疼痛評価、QOL

治験薬投与期間：治験薬投与期間は 3 ヵ月（12 週間）とし、治験薬を 4 週間ごとに 4 回投与した。

追跡調査期間：追跡調査期間は、初回投与後 12 週（第 12 週）から初回投与後 24 ヵ月（第 24 ヵ月）までの 21 ヵ月間とした。

治験薬投与期間中及び最終投与後 4 週（初回投与後 16 週まで）にわたり被験者のモニタリングを綿密に行った。最後の被験者が治験薬の初回投与を受けてから 4 ヵ月後（16 週）に、独立データモニタリング委員会（IDMC）が盲検解除を行った。一部のデータの解析及び群レベルの結果の提示を行ったが、盲検性を保つため IDMC 以外には、被験者レベルの結果の提示は行わなかった。本試験は最後の被験者の初回投与後 12 ヵ月に盲検を解除した。

追跡調査は第 6、9、12、18 及び 24 ヵ月に実施した。疼痛及び骨代謝マーカーの評価は第 6、9 及び

12ヵ月の来院時に実施した。各来院時に臨床検査値及び生存データの収集を行った。第16週以降に発現した有害事象については、治験薬と関連があると判断された場合のみ記録した。
本2.7.6.8では、第12ヵ月の追跡調査来院時までの結果を示し、第12ヵ月以降第24ヵ月までの結果は2.7.6.9に示す。

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4回、緩徐に静脈内投与する。

投与期間：
初回投与から12週間

対照薬：
プラセボ（生理食塩液）
用法、投与期間は被験薬と同じ

診断と選択・除外基準：
選択基準
以下の基準をすべて満たす患者を組入れた。
(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)　内分泌療法（両側精巣摘出術、リン酸ポリエストラジオール、又は抗アンドロゲン薬の併用又は非併用下の性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ）を実施中である、又は過去に内分泌療法を受けたもの
(3)　投与開始前2ヵ月以内に骨スキャン陽性の転移性病変が確認され、有痛性のがん関連病変を2つ以上有するもの、若しくは有痛性のがん関連病変を1つ有し、かつ、2週間以上の間隔で測定した前立腺特異抗原（PSA）が2回以上連続して5ng/mL以上であったもの
(4)　転移部骨痛に対し局所的なEBRTが適応となるもの。照射野は骨スキャン陽性部位に対応し、局所照射野の面積は400cm^2を超えないものとする
(5)　ECOG-PSのスコアが2以下のもの
(6)　3ヵ月以上の生存が期待できるもの
(7)　年齢41歳以上
(8)　以下の臨床検査値の基準を満たすもの
- 血液学的検査：
  好中球数：≧1.5×10^9/L
  血小板数：≧100×10^9/L及び安定していること
  ヘモグロビン：＞100g/L又は＞10g/dL
- 肝機能検査：
  ビリルビン：施設基準値内
  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）：＜施設基準値上限（ULN）の2.5倍
- 腎機能検査：
  クレアチニン：＜ULNの1.5倍〔有害事象共通用語規準（CTCAE）version 2、グレード1以下〕

(9)　治験実施計画書に従い、追跡調査と検査のために来院する意思があり、これを遵守できるもの
(10)　本試験の説明を十分に受け、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抵触する患者は除外した。
(1)　治験薬投与開始前4週間以内に他の治験薬を投与された、又は治験薬投与期間中に他の治験

薬の投与を予定しているもの
(2)　治験薬投与開始前6週間以内に化学療法、免疫療法又はEBRTを受けたもの
(3)　治験薬投与開始前3ヵ月以内にビスホスホネート療法を開始したもの
(4)　ストロンチウム89、サマリウム153、レニウム186、又はレニウム188を用いた全身放射線療法を受けたもの
(5)　治験薬投与開始前6週間以内に内分泌療法を変更したもの
(6)　現時点で活動性（過去3年以内に再発）の悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）を有する、又は脳、肝臓、肺、臓器、リンパ節転移が臨床像により明らかなもの
(7)　過去1ヵ月以内に輸血を受けたもの
(8)　以下に示すその他の重篤な疾患又は病状を有するもの

- コントロール不良の感染症
- CTCAEグレード3又は4の心不全
- グレード2以上の運動性又は感覚性ニューロパシー
- クローン病又は潰瘍性大腸炎
- 過去2ヵ月以内の非病的骨折

有効性の評価項目：
主要評価項目

- SSEの初回発現までの期間

専門家委員会がSSEの各事象を定義し、SSEの発現の有無を確定するために症例報告書（CRF）上のデータをレビューした。定義と確定は盲検下で実施し、盲検解除前に文書化した。SSEは2つのグループに分類した。グループ1の定義は最近のビスホスホネートを投与する試験において用いられている。腫瘍フレアを間違ってSSEとしてカウントすることを防ぐため、初回投与後2週以内の疼痛及び鎮痛剤使用の変動はSSEに含めなかった。
各SSEの初回発現までの期間は、治験薬の初回投与からSSEの初回発現までの期間とし、解析では週の端数を切り上げた。
SSEの各カテゴリーをグループごとに以下に示す。

グループ1

- 前立腺癌の骨病変発現に伴う神経症状
- 新規の病的骨折（脊椎及び非脊椎）
- 骨転移に対する整形外科的処置
- 骨転移に対するEBRT施行
- 新規のSSEを緩和するための放射性同位元素療法の施行
- 骨病変の増悪に対する化学療法施行

上記の事象／薬剤投与／治療の開始日をSSE発現時とした。

グループ2

- 過去1週間の疼痛重症度スコア〔簡易疼痛調査（BPI）に基づく〕の上昇：
  疼痛重症度スコアがベースラインと比較して25%以上上昇した場合にSSEとした。疼痛を毎週評価する第16週までの期間では、2週以上連続して疼痛の増加がみられた場合にSSEとしてカウントした。8週間以内に疼痛重症度スコアが繰り返し上昇した場合には新規のSSEとしなかった。すなわち、最初の上昇時の疼痛レベルと比較して更に25%疼痛が増加した場合に、新規のSSEとしてカウントした。
- 鎮痛剤使用量の増加：
  鎮痛剤のレベルが上昇した場合にSSEとした。ベースラインに強オピオイドを使用している被験者では、用量が50%以上増加した場合にSSEとした。頓用の薬剤投与はカウントしなかった。4週間以内に繰り返し増加した場合には用量漸増とみなし、1件のSSEとしてカウントした。すなわち、最初の増加時のレベルと比較して、鎮痛剤のレベルが上昇又は強オピオイドの用量が50%以上増加した場合に新規のSSEとしてカウントし

た。
- 骨痛又は骨病変の増悪に対するビスホスホネートの使用：
  薬剤投与の開始日をSSE発現時とした。
- 骨痛に対するコルチコステロイドの使用（疼痛緩和を目的とした以下の用量に限定）：
  プレドニゾロン20mg以上、デキサメタゾン4mg以上、ベタメタゾン3mg以上、ヒドロコルチゾン100mg以上
- 骨病変の増悪に対する治療介入としてのホルモン剤の使用：
  薬剤投与の開始日をSSE発現時とした。

- 骨型ALPの最終投与後4週のベースラインからの変化率（%）

副次評価項目
- カテゴリー別のSSE発現件数
- SSEを発現した被験者の割合
- 一定期間内にSSEを発現した被験者の割合
- 骨形成〔総ALP、I型プロコラーゲン-N-プロペプチド（PINP）〕及び骨吸収〔I型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX-I）、I型コラーゲンC末端テロペプチド（ICTP）〕のバイオマーカーの変化
- PSAの変化
- 疼痛レベルの変化
- 試験期間中の鎮痛剤使用の変化
- Edmonton Symptom Assessment Scale（ESAS）のベースラインからの変化
- OS

安全性の評価項目：
- 有害事象
  有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 7.0を用いて分類した。
- 血液学的検査、腎機能検査及び肝機能検査のパラメータを含む臨床検査値

被験者数：

	BAY 88-8223	プラセボ
計画時	30	30
安全性解析対象集団（SAF）	33	31
最大の解析対象集団（FAS）	33	31
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）	31	27

被験者数の設定根拠
ベースラインから最終投与後4週までの期間中、BAY 88-8223群では骨型ALPが減少し、プラセボ群では骨型ALPが増加すると仮定した。被験者数の算出は、第I相試験の結果及びSmelandの報告に基づいて行った[1, 2]。総ALPのベースラインからの変化率（%）の標準偏差（SD）は、第I相試験で23%、Smelandの報告中のグラフに基づくと約30%であった。骨型ALPのデータがなかったため、骨型ALPと総ALPのベースラインからの変化率（%）は同程度と仮定した。1群当たりの被験者数を30例とし、SDが20～40%の範囲であると仮定して複数回検討したところ、80%の確率で15～29%の変化率の差が群間で検出されると考えられた。
SSEの初回発現までの期間の評価にはLog-rank検定を用いることとした。被験者数を算出するための根拠となるデータがなく、複数のSSEの初回発現までの期間の中央値及び追跡調査期間を用いて検討した。SSEの発現は指数分布に従うものとし、SSEの初回発現までの期間の中央値を、BAY 88-8223群で5ヵ月、プラセボ群で2ヵ月、追跡調査期間は少なくとも12ヵ月が必要と仮定すると、1群当たり30例の場合、約80%の検出力で群間比較をしたときに統計学的な有意差を検出できると考えられた。
上述の検討に基づき、各投与群の被験者数を30例とし、計60例を本試験に組入れることとした。

解析方法：
有効性主要評価項目の解析はPPS（主たる解析対象集団）及びFASを用いて実施した。副次評価項目の解析はPPSを用いて実施し、FASとPPSで被験者数が大きく異なる場合にFASを用いた解析も実施した。有効性データの解析は、以下の3種類のデータに対応する方法を用いて実施した。

Time-to-event型データ
有効性主要評価項目である「SSEの初回発現までの期間」及び副次評価項目である「OS」を生存データとし、下記仮説を検定した。
H_0：2種類の治療法のイベント時間分布は同一である。
H_1：2種類の治療法のイベント時間分布は同一ではない。
帰無仮説の検定にはLog-rank検定を用いた。観察例数、平均値、SD、最小及び最大値、中央値、第1及び第3四分位数（中央値、並びに第1及び第3四分位数にはKaplan-Meier推定値を用いる）を算出し、打ち切り例数も表示した。施設別及び全体で、群ごとに表示を行い、更にグラフによる提示も行った。

連続又は整数データ
有効性主要評価項目「骨型ALPの変化率（%）」、その他の評価項目のベースラインからの変化量、及びカテゴリー別のSSE発現件数は、少なくとも順序尺度の測定結果である。変化量は、x_t（時間tにおける値）$-x_0$（ベースラインの値）とし、変化率は100（$x_t - x_0$）/ x_0として算出した。下記仮説を検定した。
H_0：2種類の治療法のデータ分布は同一である。
H_1：2種類の治療法のデータ分布は異なる。
帰無仮説の検定には、施設／国で層別したWilcoxonの順位和検定を用いた。

被験者の割合
被験者の割合（例えば、疼痛が増悪した被験者の割合又は鎮痛剤を用いた被験者の割合）については、以下の帰無仮説の検定を行った。
H_0：あるカテゴリーの被験者の割合は両投与群で同一である。
H_1：あるカテゴリーの被験者の割合は両投与群で異なる。
帰無仮説の検定には、施設／国で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。

2.7.6.8.2 試験方法

2.7.6.8.2.1　用量調整

用量調整は行わないこととした。

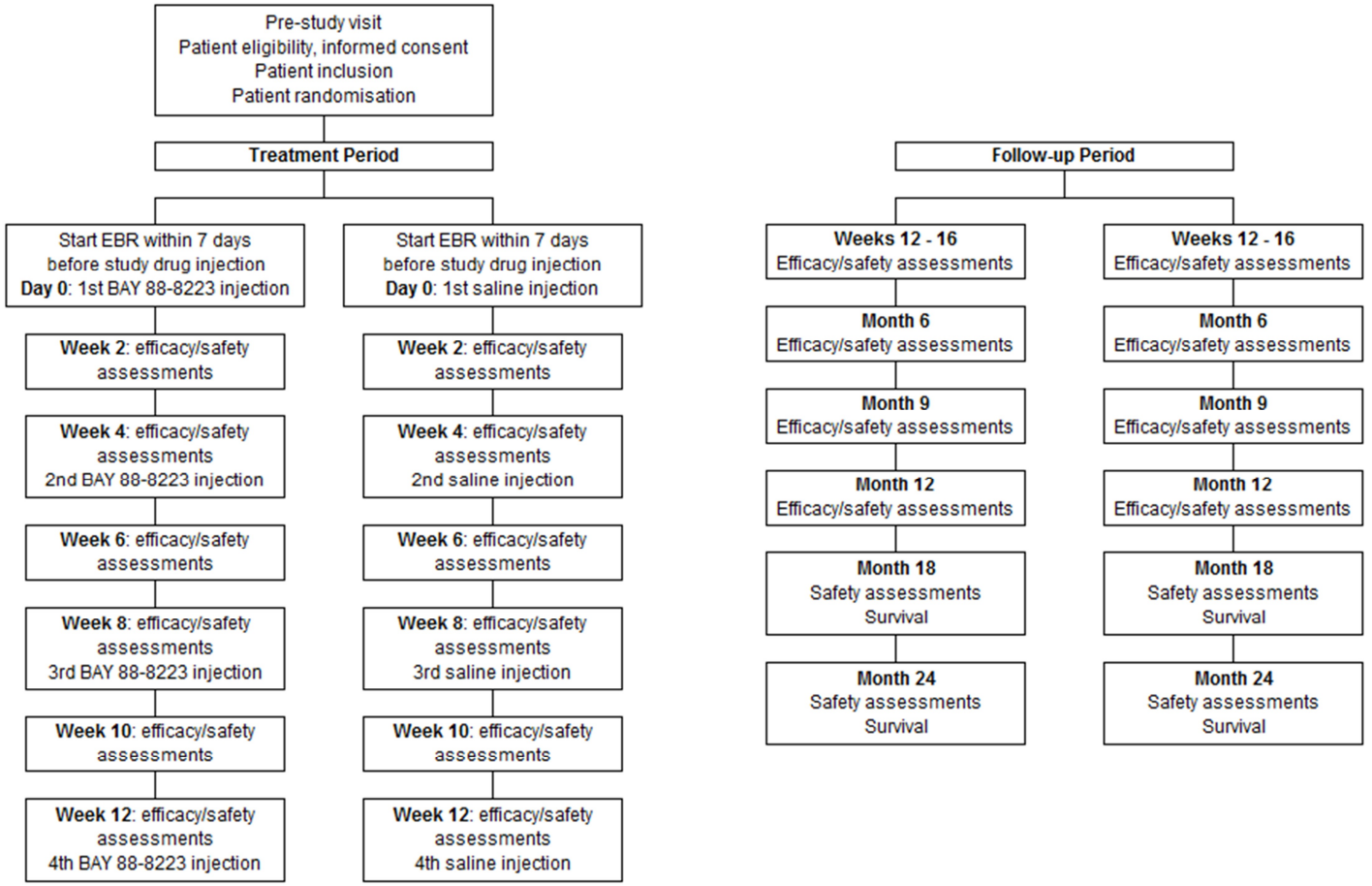
2.7.6.8.2.2　投与延期と投与中止

外科的処置を行った場合、又はCTCAEグレード3の血液毒性（血小板数：10×10^9/L以上50×10^9/L未満、好中球数又は顆粒球数：0.5×10^9/L以上1.0×10^9/L未満）が発現した場合、最長1週間までの投与延期を認めた。血液学的パラメータが正常化傾向を示し、CTCAEグレードが2以下に回復するまでは治験薬の投与を行わなかった。

被験者が予定したすべての投与を受けずに投与を中止した場合でも、試験参加を中止していなければ、安全性データの収集を行った。被験者が試験参加の中止を望んだ場合、最終投与後1ヵ月間は追跡調査を行うように努めた。

2.7.6.8.2.3　試験のフローチャートと評価スケジュール

試験 disposition のフローチャートを図 2.7.6.8- 1 に、有効性及び安全性の評価スケジュールを表 2.7.6.8- 1 に示す。



EBR: external beam radiation

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Text Figure 1

図 2.7.6.8- 1　試験のフローチャート

表 2.7.6.8- 1　評価スケジュール

		Treatment period																Follow-up								
	Pre-study	D0			W1	W2	W3	W4		W5	W6	W7	W8		W9	W10	W11	W12		W13	W14	W15	W16	M6	M9	M12	M18	M24
		B	B	A*						B	A*				B	A*				B	A*							
Visit[1]	X	X				X		X			X		X			X		X			X		X	X	X	X	X	X
Phone call					X		X			X	X	X			X	X	X			X	X	X						
Informed Consent	X																											
Eligibility Criteria	X																											
Medical History	X																											
Bone Scan	X																						X		X			
EBR[2]																												
8Gy x			X																									
4Gy x 5			X																									
3Gy x 10			X																									
Study Drug injection				1st					2nd					3rd					4th									
Concomitant Medication		←																				→	←	cancer related med./therapy			→	
Adverse Events			←																			→	←	SRE	→			
Physical Examination[3]	X	X				X		X					X					X					X	X	X	X			
Pain Assessment		←																				→		X	X	X		
ESAS		X				X		X					X					X					X	X	X	X		
Bone Markers		X				X		X					X					X					X	X	X	X		
Clinical Chemistry	X	X				X		X			X		X			X		X		X			X	X	X	X	X	X
Haematology	X	X		(X)[5]		X		X			X		X			X		X		X			X	X	X	X	X	X
Survival[4]																								X	X	X	X	X

SRE: Skeletal related events, ESAS: Edmonton symptom assessment

1 Visit: Visit to study centre (X) or local laboratory (x) for blood sampling

2 EBR: external beam radiation within 7 days before 1st injection of study drug. D0 = 1st injection of study drug, A* = after injection of study drug

3 Abbreviated physical examination with ECOG performance status and disease progression assessment

4 Survival: Information to be collected at 12, 18 and 24 months

5 If the elapsed time from baseline sample to study drug injection is more than 24 hours a new blood sample must be taken for analysis of heamatology.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Text Table 1

2.7.6.8.3 成績

2.7.6.8.3.1　試験対象集団

2.7.6.8.3.1.1　被験者の内訳

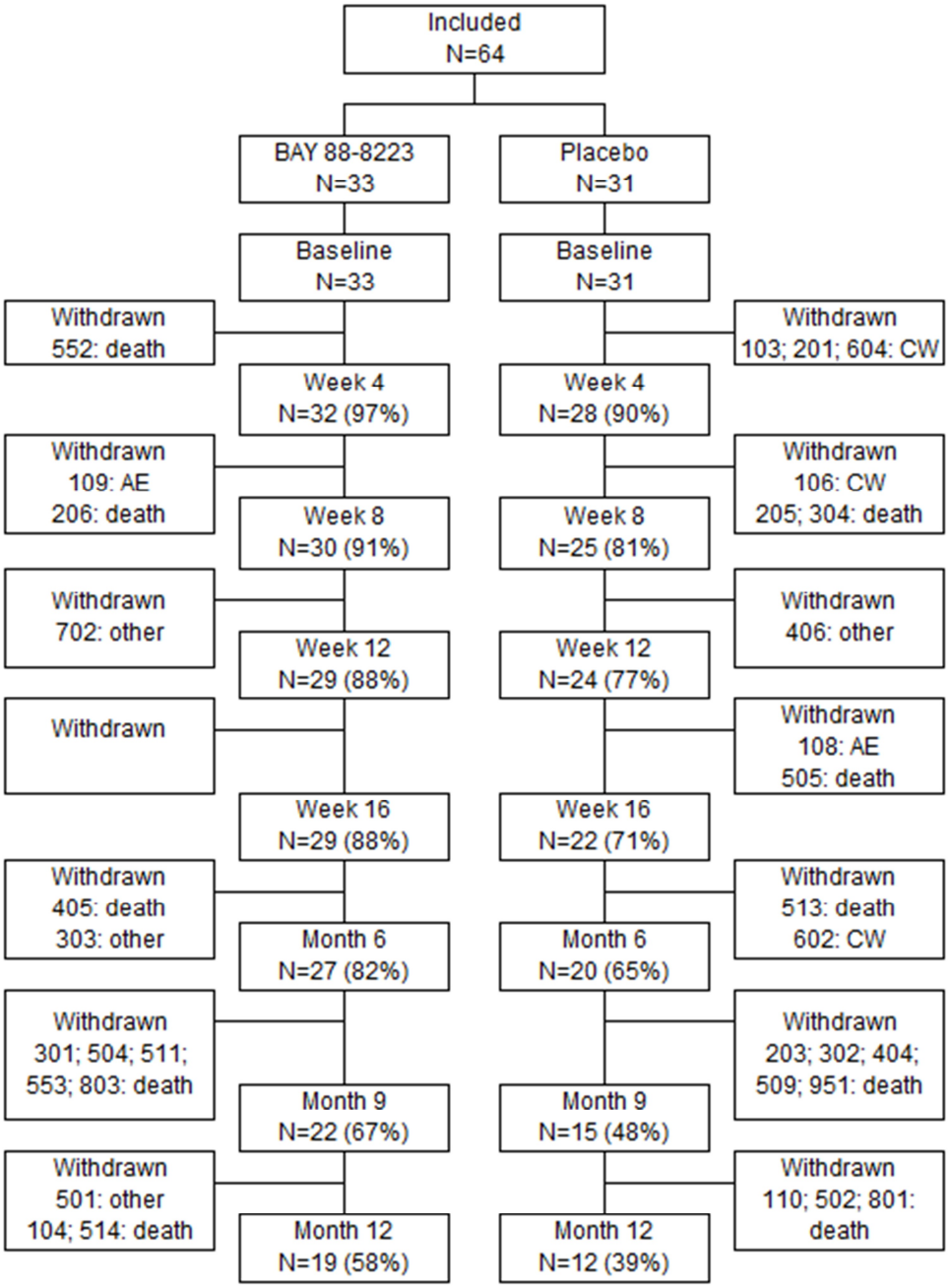
被験者の内訳を図 2.7.6.8- 2 に示す。各評価時点での被験者数及び中止被験者数、並びに第12 ヵ月の追跡調査時点で試験継続中の被験者数を示した。

合計 64 例が組入れられ、33 例が BAY 88-8223 群に、31 例がプラセボ群に無作為に割付けられ、治験薬の投与を受けた。

割付けられた 64 例のうち 31 例（48%）が第 12 ヵ月の追跡調査来院を完了した。完了した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（19／33 例、58%）がプラセボ群（12／31 例、39%）よりも高かった。

最も多かった中止理由は、両群共に死亡であった（BAY 88-8223 群：10／33 例、30%、プラセボ群：12／31 例、39%）。有害事象により試験を中止した被験者は各群 1 例（BAY 88-8223 群：被験者番号 109 の錯乱状態、プラセボ群：被験者番号 108 の慢性硬膜下血腫）であった。また、同意撤回による試験中止が、プラセボ群で 5 例（16%）であったのに対し、BAY 88-8223 群で中止例はなかった。BAY 88-8223 群のその他の中止理由は、治験責任（分担）医師による判断及び被験者の意思が 1 例、全般的な悪化による追跡不能／被験者の意思が 1 例、緩和ケアのため来院不能が 1 例であった。プラセボ群のその他の中止理由は、臨床的病勢進行が 1 例であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.1.1、Listing 16.2.1）。

実施医療機関は 11 施設であった。このうち 3 施設に、それぞれ全被験者の 10%以上が組入れられた（合計 34 例、53%）。組入れられた被験者数が 1 例であった施設は 2 施設で、残る 6 施設の組入れ被験者数はそれぞれ 3～6 例（5～9%）であった。施設を層とした層別化無作為割付けにより、各施設内の BAY 88-8223 群及びプラセボ群の被験者数はほぼ同数であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.3.1）。



AE: adverse event, CW: consent withdrawn

Notes:

1: Numbers of subject at each visit, shown in the boxes with week or month are those not withdrawn at that time point.
2: The date of withdrawal is considered to be the date of the last contact (hospital visit, phone call etc.). The subject might have missed several hospital visits before he is withdrawn.
3: For subjects that died, the date of death could be later than the date of last contact, i.e. date of withdrawal.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.1.1, Listing 16.2.1

図 2.7.6.8- 2　被験者の内訳

2.7.6.8.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

2.7.6.8.3.1.2.1　盲検解除

4 例でデータベース固定以前に盲検解除が行われた（5.3.5.1.6　A58302/Listing 16.2.2、memo to file dated 19 June 06 参照）。

被験者番号 301（BAY 88-8223 群）は、割付け情報が盲検下の実施医療機関の担当者に誤って開示されたため、治験実施計画書からの重大な逸脱として PPS から除外された。

被験者番号 206（BAY 88-8223 群）は、重篤な有害事象が発現し、割付け情報が被験者の治療に影響を及ぼすことから治験責任（分担）医師が盲検解除を要請した。1 週間後に試験を中止したが、PPS に含めた。

2 例〔被験者番号 601（BAY 88-8223 群）及び 602（プラセボ群）〕は、核医学部門の担当者が無作為化をダブルチェックするため盲検解除する必要があると勘違いし、緊急コード解除の封筒を開封した。割付け情報は盲検下の実施医療機関の担当者には開示されなかったため、治験実施計画書からの重大な逸脱とはしなかった。

2.7.6.8.3.1.2.2　逸脱例

計 13 例に以下に示す 15 件の選択基準又は除外基準からの逸脱があった（5.3.5.1.6 A58302/Listing 16.2.2）。

- 選択基準 3（投与開始前 2 ヵ月以内に骨スキャン陽性の転移性病変が確認され、有痛性のがん関連病変を 2 つ以上有する被験者、若しくは有痛性のがん関連病変を 1 つ有し、かつ、2 週間以上の間隔で測定した PSA が 2 回以上連続して 5ng/mL 以上であった被験者）　：4 例
- 選択基準 8（臨床検査値が規定範囲外）　：3 例
- 選択基準 1（組織学的又は細胞学的に前立腺癌と確認）　：2 例
- 除外基準 5（治験薬投与開始前 6 週間以内に内分泌療法を変更）　：3 例
- 除外基準 4（ストロンチウム 89、サマリウム 153、又はレニウム 186 による治療歴）：2 例
- 除外基準 3（治験薬投与開始前の 3 ヵ月以内にビスホスホネート療法を開始）　：1 例

治験実施計画書に規定された手順からの逸脱の大部分は、以下のとおりである。

- ベースライン評価前に EBRT の初回照射が実施された。これらの被験者では、ベースラインからの変化を算出する際は試験開始前来院の検査データを使用した。中央検査機関で測定した骨マーカー及び PSA はベースラインのみで検体を採取しており、これらはベースラインの参照値として用いられた。
- 病変の広がり程度（EOD）又は以前に受けた EBRT のため、EBR 照射野サイズ又は照射線量が治験実施計画書の規定と異なる。

これらの治験実施計画書からの逸脱により FAS 及び SAF から除外された被験者はなかった（2.7.6.8.3.1.3）。

2.7.6.8.3.1.2.3　検査検体の保管

骨型 ALP、CTX-I、総 ALP 及び PSA 用検査検体は、バイオ分析施設への発送前には－20℃又は－70℃、バイオ分析施設では－70℃で保管された。－20℃で保管された検体の一部が、分析までに許容される保管期間を超えていた。

2.7.6.8.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

各解析対象集団を以下のように定義した。

- SAF：本試験に組入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- FAS：本試験に組入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PPS：FAS の被験者の中で、2 回以上の治験薬の投与を受け、選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者

解析対象集団ごとの被験者数を表 2.7.6.8- 2 に示す。全被験者が治験薬を 1 回以上投与され、FAS 及び SAF に含まれた。

投与回数が 2 回未満であった 5 例については PPS から除外された。5 例のうち被験者番号 552（BAY 88-8223 群）及び 304（プラセボ群）は 2 回目の投与前に死亡し、被験者番号 103、201 及び 604（いずれもプラセボ群）は 2 回目の投与前に同意を撤回した。また、被験者番号 301（BAY 88-8223 群）は、投与回数が 4 回であったが、割付け情報が実施医療機関の担当者に誤って開示されたため、PPS から除外された（5.3.5.1.6　A58302/Listing 16.2.5）。

表 2.7.6.8- 2　解析対象集団

	Number (%) of Patients			
	BAY 88-8223		Placebo	
Included	33	(100)	31	(100)
Safety Analysis Set	33	(100)	31	(100)
Full Analysis Set	33	(100)	31	(100)
Per-protocol Set	31	(94)	27	(87)

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.1.4

2.7.6.8.3.1.4　被験者背景

2.7.6.8.3.1.4.1　人口統計学的特性及びベースラインの特性

人口統計学的特性及びベースラインにおける特定の臨床検査値（FAS）を表 2.7.6.8- 3 に示す。両群の平均年齢は類似していたが、75 歳以上の被験者の割合は BAY 88-8223 群の方が高かった〔BAY 88-8223 群：14 例（42%）、プラセボ群：9 例（29%）〕（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.2.1）。また、body mass index（BMI）が 30kg/m^2 以上の被験者の割合も BAY 88-8223 群の方が高かった〔BAY 88-8223 群：10 例（30%）、プラセボ群：6 例（19%）〕（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.2.1）。被験者はすべて白人であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.2.2）。ベースラインの ECOG-PS は過半数の被験者で 1 であり〔BAY 88-8223 群：18 例（55%）、プラセボ群：20 例（65%）〕、残りの被験者の ECOG-PS は 0 又は 2 であった。骨型 ALP 及び総 ALP のベースライン値の分布には歪みがあり、骨型 ALP の中央値は BAY 88-8223 群で

57ng/mL、プラセボ群で 68ng/mL であったが、両群の一部の被験者ではこれよりかなり高い値がみられた（BAY 88-8223 群：1,145ng/mL、プラセボ群：706ng/mL）。

表 2.7.6.8- 3　人口統計学的特性及びベースラインにおける臨床検査値（FAS）

Variable		BAY 88-8223 (N=33)	Placebo (N=31)
Age (years)	Number	33	31
	Mean (SD)	72.8 (7.4)	71.7 (6.6)
	Median	73	72
	Range	57 to 88	60 to 84
Weight (kg)	Number	33	31
	Mean (SD)	82.9 (14.8)	82.3 (13.4)
	Median	80	84
	Range	56 to 109	54 to 107
Body mass index (kg/m^2)	Number	33	31
	Mean (SD)	27.1 (5.0)	26.7 (3.8)
	Median	26	27
	Range	18 to 38	19 to 34
ECOG Performance Status	Number	33	31
	0	9 subjects, 27％	6 subjects, 19％
	1	18 subjects, 55％	20 subjects, 65％
	2	6 subjects, 18％	5 subjects, 16％
Haemoglobin (g/L)*	Number	33	30
	Mean (SD)	124.79 (10.95)	125.37 (14.63)
	Median	126.0	127.5
	Range	100.0 to 153.0	99.0 to 149.0
Albumin (g/L)*	Number	32	30
	Mean (SD)	38.91 (4.26)	38.52 (4.44)
	Median	40.0	38.0
	Range	28.0 to 46.0	30.0 to 47.0
LDH (U/L)*	Number	30	29
	Mean (SD)	366.20 (159.56)	435.48 (276.66)
	Median	359.0	348.0
	Range	156.0 to 750.0	144.0 to 1284.0
Total ALP (ng/mL)	Number	33	31
	Mean (SD)	436 (580)	501 (518)
	Median	228	279
	Range	80 to 3047	51 to 2280
Bone-ALP (ng/mL)	Number	33	31
	Mean (SD)	121.2 (207.7)	131.9 (154.0)
	Median	57	68
	Range	13 to 1145	11 to 706

SD: standard deviation, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase

Baseline values presented, missing baseline values are not substituted with screening values.

* Safety analysis set

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.1, 14.1.2.21, 14.2.3.4, 14.2.3.40, 14.3.5.1, 14.3.5.2, 14.3.5.37, 14.3.5.38, 14.3.5.41, 14.3.5.42

2.7.6.8.3.1.4.2　前立腺癌の病歴

前立腺癌の病歴及びベースライン特性（FAS）を表 2.7.6.8- 4 に示す。PSA のベースライン値の分布には歪みがあり、中央値はプラセボ群の方が高かった（BAY 88-8223 群：167ng/mL、プラセボ群：233ng/mL）が、平均値は BAY 88-8223 群の方が高かった（BAY 88-8223 群：511ng/mL、プラセボ群：480ng/mL）。両群の一部の被験者では、これよりかなり高い値がみられた（BAY 88-8223 群：6,000ng/mL、プラセボ群：4,002ng/mL）。

表 2.7.6.8- 4　前立腺癌の病歴（FAS）

Variable		BAY 88-8223	Placebo
Number of subjects*		N=33	N=31
Time since diagnosis of prostate cancer (years)	Mean (SD)	5.73 (4.69)	4.48 (3.47)
	Median	5.0	3.3
	Range	0.2 to 23.1	0.2 to 13.2
Time since diagnosis of bone metastases (years)	Mean (SD)	2.03 (3.16)	1.11 (1.22)
	Median	1.2	0.6
	Range	0.1 to 17.8	0.1 to 5.5
Classification of years between diagnosis of prostate cancer and bone metastases	Negative	1 subject, 3.0％	4 subjects, 12.9％
	0 to 1	9 subjects, 27.3％	7 subjects, 22.6％
	1 to 4	9 subjects, 27.3％	8 subjects, 25.8％
	>4	14 subjects, 42.4％	12 subjects, 38.7％
Gleason score	N observations	26 subjects	21 subjects
	Median	7.0	7.0
	Range	4.0 to 10.0	4.0 to 9.0
	<8	18 69.2％	15 71.4％
	8 to 10	8 30.8％	6 28.6％
Extent of disease grading: number skeletal metastases (subjects)	1: <6	12 36％	7 23％
	2: 6 to 20	10 30％	13 42％
	3: >20	10 30％	10 32％
	4: Superscan	1 3％	1 3％
PSA at baseline (ng/mL)	Mean (SD)	510.9 (1105.6)	479.9 (830.8)
	Median	167	233
	Range	10 to 6000	1 to 4002
	≥ 20	29 88％	26 84％
Pain severity index	Mean (SD)	3.879 (1.760)	3.782 (1.653)
	Median	3.50	4.00
	Range	1.00 to 7.75	0.75 to 7.75

SD: standard deviation, PSA: prostate specific antigen

* All parameters except for Gleason score

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.5, 14.1.2.7, 14.1.2.9, 14.1.2.15, 14.1.2.27

2.7.6.8.3.1.4.3　前治療及び併用療法

2.7.6.8.3.1.4.3.1　前立腺癌に対する治療

前立腺癌に対する治療を表 2.7.6.8- 5 に示す。前立腺癌に局所療法（小線源治療、両側精巣摘出術、前立腺摘出術）を施行した被験者は、治験薬投与前では多かったが、治験薬投与開始（第 0 週）から第 16 週まで、及び第 16 週から第 52 週までででは少なかった。治験薬投与後に疼

痛緩和の目的で EBRT を施行した被験者は多かった。転移に対し手術を行った被験者は治験薬投与前、投与後をとおしてわずかであった。

表 2.7.6.8- 5　前立腺癌に対する治療：各治療を 1 回以上受けた被験者数（FAS）

Time of starting	Before study drug administration				Week 0 to 16				Week 16 to 52			
Treatment group	BAY 88-8223		Placebo		BAY 88-8223		Placebo		BAY 88-8223		Placebo	
Number of subjects	N=33		N=31		N=33		N=31		N=28*		N=21*	
At least one therapy					6	18.2％	9	29.0％	14	50.0％	11	52.4％
Brachytherapy	3	7％										
Orchiectomy	4	10％	6	21％					1	3.6％		
Prostatectomy	6	14％	4	14％								
Radioisotopes	1	2％										
Radiotherapy (primary tumour)	11	26％	6	21％								
Radiotherapy (metastasis)	9	21％	9	32％	6	18.2％	9	29.0％	11	39.3％	11	52.4％
Radiotherapy (unknown)	7	17％	2	7％								
Systemic radio-therapy, samarium									1	3.6％	1	4.8％
Systemic radio-therapy, strontium											1	4.8％
Surgery for metastasis	1	2％	1	4％	1	3.0％			1	3.6％	1	4.8％
Surgery (other, skeletal)							1	3.2%				

Note　Percentages in column “Before study drug administration” are based on total number of therapies within a treatment group.

* Based on number of patients with at least one visit after Week 16

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.11, 14.1.4.1, 14.1.4.3

細胞障害性抗がん剤（化学療法）による前治療を表 2.7.6.8- 6 に示す。治験薬投与前に化学療法を受けた被験者は少数であった。

表 2.7.6.8- 6　化学療法による前治療：各治療を 1 回以上受けた被験者数（FAS）

	BAY 88-8223 (N=33)		Placebo (N=31)	
Cyclophosphamide			1	3.2％
Estramustine	3	9.1％	1	3.2％
Docetaxel	1	3.0％		

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.13

前立腺癌及び骨転移に対するベースライン（EBRT 施行前）に実施していた治療及び治験薬投与期間中とその後の追跡調査期間中に開始された治療を表 2.7.6.8- 7 に示す。選択基準 2 に従い、すべての被験者は内分泌療法による前治療（両側精巣摘出術、リン酸ポリエストラジオール、又は抗アンドロゲン薬の併用又は非併用下の性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ）を受けて

いた。BAY 88-8223 群では、4 例（10％）が外科的去勢術（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.2.11）、24 例が黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニストによる去勢術を受けた。3 例については情報が不明であったが、治験責任（分担）医師は選択基準に合致していることを確認した。プラセボ群では、6 例（21％）が外科的去勢術（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.2.11）、26 例が LHRH アゴニストによる去勢術を受けた。うち 1 例は両側精巣摘出術を受け、ゴセレリンを投与中であった。

治験薬投与の 1 週間以上前からコルチコステロイドを使用していたのは BAY 88-8223 群の 7 例及びプラセボ群の 8 例であり、治験薬投与後にコルチコステロイドを使用した被験者数は増加した。ビスホスホネートを使用した被験者は少数であった。

表 2.7.6.8- 7　前立腺癌に対する併用療法：各治療を 1 回以上受けた被験者数（FAS）

Time of starting*	Before Week −1				Week -1 to 15				Week 15 to 52			
Treatment group	BAY 88-8223		Placebo		BAY 88-8223		Placebo		BAY 88-8223		Placebo	
Number	N=33		N=31		N=33		N=31		N=29†		N=22†	
Cytotoxic chemo-therapy												
Cyclophosphamide									1	3.4％	1	4.5％
Mitoxantrone									1	3.4％	1	4.5％
Docetaxel									1	3.4％	2	9.1％
Vinorelbine											1	4.5％
Anti-metabolites												
Methotrexate									1	3.4％		
Corticosteroids for systemic use	7	21.2％	8	25.8％	14	42.4％	14	45.2％	7	24.1％	10	45.5％
Drugs affecting bone structure and mineralization												
Zoledronic acid	1	3.0％	1	3.2％			2	6.5％	6	20.7％	4	18.2％
Alendronic acid									1	3.4％		
LHRH agonist												
Leuprorelin (acetate)	10	30.3％	17	54.8％					1	3.4％		
Goserelin	12	36.4％	9	29.0％								
Gonadorelin	1	3.0％										
Anti-androgens												
Bicalutamide	9	27.3％	7	22.6％	2	6.1％			3	10.3％	1	4.5％
Flutamide			1	3.2％								
Oestrogens												
Diethylstilbestrol	2	6.1％					1	3.2％				
Estradiol	1	3.0％										
Estradurin	2	6.1％	2	6.5％								
Ethinylestradiol	1	3.0％							1	3.4％	3	13.6％

LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone

Note　A subject can be counted in more than one period if there is a new start date of same type of medication

* The time periods were selected to evaluate the effect of start of these medications on different efficacy parameters. Start one week before treatment could have had an impact on the result from baseline to Week 16, but start at Week 16 would not have an impact on the result from baseline to Week 16 but from Week 16 to Week 52

† Number of subjects in the study at Week 15Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.4.25

2.7.6.8.3.1.4.3.2　疼痛緩和治療

治験薬投与期間中及び追跡調査期間中に、EBRT に加え他の疼痛緩和治療が行われた。疼痛緩和専門家が World Health Organisation（WHO）ラダースコアに基づき併用薬をスコア化した。ベースライン（EBRT 施行前）に実施していた疼痛緩和治療及び治験薬投与期間中とその後の追跡調査期間中に開始された疼痛緩和治療を表 2.7.6.8- 8 に示す。

表 2.7.6.8- 8　疼痛緩和治療：各治療薬を 1 回以上投与された被験者数（FAS）

Time of starting	Before baseline				After baseline (Week 0 to Week 52)			
Treatment group	BAY 88-8223		Placebo		BAY 88-8223		Placebo	
Number of subjects	N=33		N=31		N=33		N=31	
Anti-epileptics					1	3.0％		
Anti-inflammatory/anti-rheumatic products, non-steroids	17	51.5％	11	35.5％	6	18.2％	5	16.1％
Anti-migraine preparations			1	3.2％				
Corticosteroids for systemic use, any dose	7	21.2％	10	32.3％	14	42.4％	13	41.9％
Drugs affecting bone structure and minerali-zation	1	3.0％	1	3.2％	7	21.2％	6	19.4％
Opioids	19	57.6％	21	67.7％	12	36.4％	13	41.9％
Other analgesics and anti-pyretics	25	75.8％	24	77.4％	4	12.1％	5	16.1％

Note　Each subject only counted once within each category of medication according to the earliest time that a medication in that category was started.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.4.7

ベースライン時にオピオイドを使用していた被験者数及びベースライン後にオピオイドの使用を開始した被験者数を表 2.7.6.8- 9 に示す。ベースライン時にオピオイドを使用していた被験者数は両群で類似していた。ベースライン後に弱オピオイドの使用を開始した被験者数は、プラセボ群より BAY 88-8223 群の方が少なかった。ベースライン後に強オピオイドの使用を開始した被験者数は同程度であった。なお、ベースライン後に治療を開始した被験者の割合（%）について、追跡調査期間中の評価対象被験者数が、BAY 88-8223 群よりプラセボ群の方が少なかったことに留意する必要がある（図 2.7.6.8- 2）。

表 2.7.6.8- 9　オピオイド使用：各治療薬を 1 回以上投与された被験者数（FAS）

Time of starting	Starting before baseline				Starting after baseline (Week 0 to Week 52)			
Treatment group	BAY 88-8223		Placebo		BAY 88-8223		Placebo	
Number of subjects	N=33		N=31		N=33		N=31	
Weak Opioids	9	27.3％	11	35.5％	2	6.1％	6	19.4％
Strong Opioids	14	42.4％	11	35.5％	12	36.4％	10	32.3％

Note　Each subject only counted once within each category of medication according to the earliest time that a medication in that category was started

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.4.15, 14.1.4.19

2.7.6.8.3.1.4.3.3　ベースラインにおける放射線療法

全被験者が治験薬投与開始前の 7 日以内に EBRT を受けた。照射野の数は、被験者あたり 1～3 ヵ所であった。照射部位で多かったのは、骨盤（37%）及び腰椎（24%）であった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.25）。被験者あたりの総照射面積は 29～450cm^2 であり、両群で同程度で

あった〔平均値（SD）：BAY 88-8223 群 210（104）cm^2、プラセボ群 224（116）cm^2〕（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.2.23）。

照射方法は施設ごとに異なり、一部の施設では治験実施計画書で許容されている分割レジメンが使用されたものの、ほとんどの EBRT は分割することなく（1 回に 8Gray）行われた〔BAY 88-8223 群：照射野 28／36（78％）、プラセボ群：照射野 24／41（59％）〕（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.23、14.1.3.20）。照射野あたりの総線量は 8（8Gray×1 分割）～30Gray（3Gray×10 分割）であった。照射野あたりの総線量の平均値〔SD（範囲）〕は、BAY 88-8223 群で 12.5〔7.6（6～30）〕Gray、プラセボ群で 14.2〔7.7（8～30）〕Gray であり、中央値は両群共に 8Gray であった。被験者あたりの総線量（全照射野の合計）の中央値は、両群共に 16Gray であった。被験者あたりの総線量の平均値〔SD（範囲）〕は、BAY 88-8223 群で 16.0〔8.0（6～30）〕Gray、プラセボ群で 19.2〔17.6（8～90）〕Gray であった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.23）。

2.7.6.8.3.1.4.3.4　その他の前治療及び併用療法

ベースライン前に 5％を超える被験者（FAS）で使用されていた薬剤の種類を以下に示す（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.4.11）。

抗血栓薬（40.6％）、消化性潰瘍、胃食道逆流症に対する薬剤（34.4％）、緩下剤（31.3％）、βアドレナリン受容体拮抗薬（29.7％）、コレステロール及びトリグリセリド低下薬（20.3％）、ループ利尿薬（17.2％）、主に血管作用性の選択的カルシウムチャネル遮断薬（17.2％）、睡眠導入薬及び鎮静薬（14.1％）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（単味）（12.5％）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（単味）（10.9％）、抗うつ薬（9.4％）、心疾患に対する血管拡張薬（9.4％）、去痰薬との配合剤以外の鎮咳薬（7.8％）、前立腺肥大に対する薬剤（7.8％）、アドレナリン作動薬吸入（6.3％）、経口血糖降下薬（6.3％）

ベースライン後に 5％を超える被験者（FAS）で使用されていた薬剤の種類を以下に示す（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.1.4.11）。

緩下剤（26.6％）、血液及び血液製剤（23.4％）、消化性潰瘍、胃食道逆流症に対する薬剤（17.2％）、βラクタム系抗生物質のうちペニシリン系抗生物質（12.5％）、消化管運動促進薬（12.5％）、ループ利尿薬（12.5％）、止痢薬（10.9％）、制吐薬及び制嘔吐薬（9.4％）、抗ヒスタミン薬の全身投与（9.4％）、ペニシリン系抗生物質以外のβラクタム系抗生物質（7.8％）、キノロン系抗菌薬（7.8％）、抗不安薬（6.3％）、カルシウム（6.3％）、コルチコステロイド（単味）（6.3％）

ベースライン前又はベースライン後に、これらの薬剤を開始した被験者の割合は、両群で同程度であった。緩下剤の使用はオピオイドの使用と一致していた。

2.7.6.8.3.1.5　治験薬の投与状況

各群において、治験薬を 1、2、3 及び 4 回投与された被験者数及び割合（％）を表 2.7.6.8-10 に示す。4 回の投与を完了した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 85％、プラセボ群で 68％であった。PPS の定義を満たす 2 回以上投与を受けた被験者数は、BAY 88-8223 群で 32 例（97％）、プラセボ群で 27 例（87％）であった。

表 2.7.6.8- 10　治験薬の投与回数（FAS）

Injection number	BAY 88-8223 (N=33)		Placebo (N=31)	
1	33	100％	31	100％
2	32	97％	27	87％
3	30	91％	22	71％
4	28	85％	21	68％

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.1.1

肥満被験者の骨重量は体重より身長に依存すると仮定し、BMI が 30kg/m^2 以上の被験者では、実際の体重ではなく、被験者の身長から算出した上限の標準体重を用いて投与量を設定した。ラジウム 223 は骨転移部位に限局的に集積する放射性同位元素であるため、この用量補正により被験者の骨格に対する線量が等しくなると推察された。

ベースラインで BMI が 30kg/m^2 を上回っていた被験者数は、BAY 88-8223 群で 10 例（30%）、プラセボ群で 6 例（19%）であった。各治験薬の投与前に被験者の体重を測定した。総放射能、補正した体重 1kg あたりの放射能、実際の体重 1kg あたりの放射能を測定した。

予想したとおり、補正した体重 1kg あたりの放射能は、目標値の 55kBq/kg/injection に近い値であった。実際の体重 1kg あたりの放射能は、1 回目から 4 回目までの各平均値が若干低かった。用量を補正した被験者（BMI が 30kg/m^2 超の被験者）に限定した場合、実際の体重 1kg あたりの放射能の 1 回目から 4 回目までの各平均値は、更に低かった。用量補正を計画した理由は、骨格に対する線量を等しくすることであり、試験の結果に影響を及ぼすことはないと考えられた（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.5.5, 14.1.5.7, 14.1.5.9）。

2.7.6.8.3.2　有効性の結果

2.7.6.8.3.2.1　主要評価項目

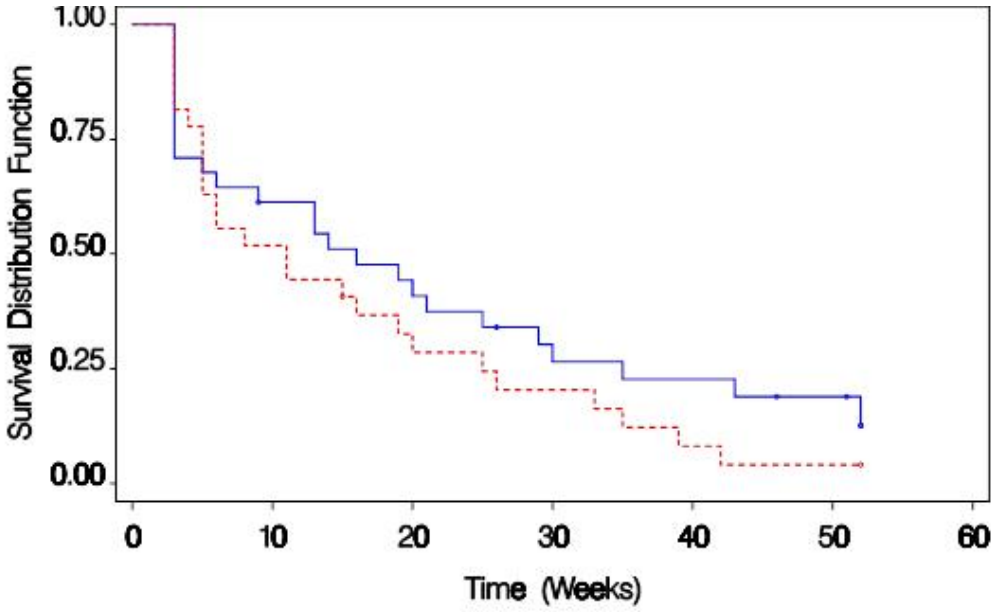
2.7.6.8.3.2.1.1　SSE の初回発現までの期間

PPS の被験者では、第 12 ヵ月までにグループ 1 又はグループ 2 の SSE のいずれかが 1 件以上発現した被験者は、BAY 88-8223 群で 25 例（81%）、プラセボ群で 25 例（93%）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.2.19）。FAS の被験者では、BAY 88-8223 群で 26 例（79%）、プラセボ群で 26 例（84%）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.1.19）。

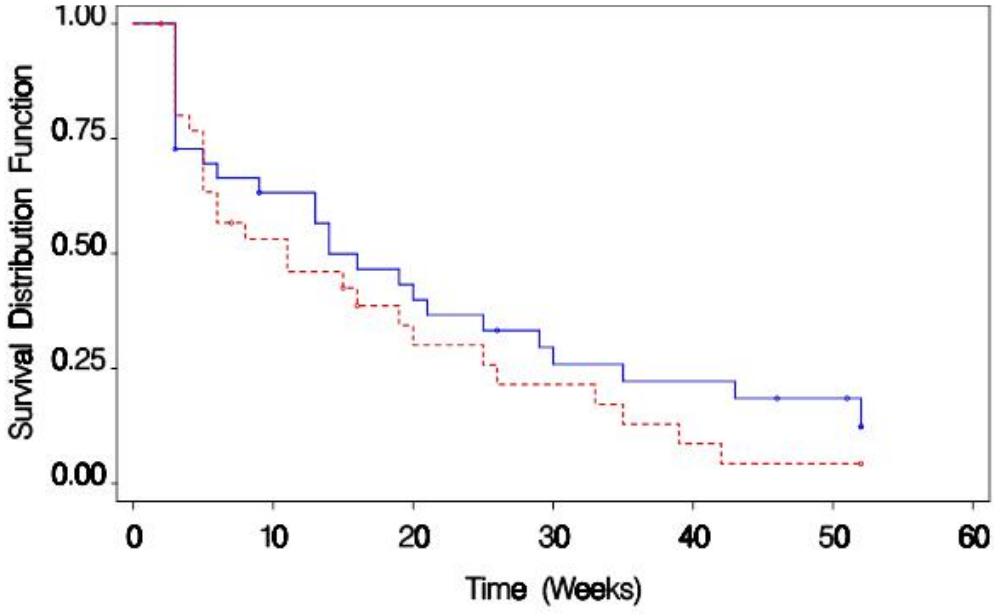
グループ 1 又はグループ 2 の SSE の初回発現の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8- 3 に、Kaplan-Meier 推定値を含む記述統計量を表 2.7.6.8- 11 に示す。SSE の初回発現までの期間の中央値は、BAY 88-8223 群が 16.0 週（PPS）又は 14.0 週（FAS）、プラセボ群が 11.0 週（PPS、FAS）であったが、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

グループ 1 及びグループ 2 の SSE のうち、疼痛及び鎮痛剤使用を除いた SSE の初回発現までの期間の中央値（PPS、FAS）は、BAY 88-8223 群で 28.0 週、プラセボ群で 26.0 週であった。Log-rank 検定の結果（PPS、FAS）、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

Per protocol set



Full analysis set



Y-axis: Proportion of subjects who have not yet experienced a symptomatic skeletal event (SSE).

BAY 88-8223 Group: ——————

Placebo Group: - - - - - - - - -

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Figure 14.4.1.1, 14.4.1.2

図 2.7.6.8- 3　SSE の初回発現の Kaplan-Meier 曲線（PPS、FAS）

表 2.7.6.8- 11　SSE の初回発現までの期間：主要解析結果（PPS、FAS）

Parameter	Data set		BAY 88-8223	Placebo	p-value*
Time to first SSE, all (weeks)	PPS	N	31	27	
		N events	25	25	
		Mean (SD)	15.1 (14.0)	14.0 (12.5)	0.2144
		Median	16.0	11.0	
		N Censored (%)	6 (19.4)	2 (7.4)	
	FAS	N	33	31	
		N events	26	26	
		Mean (SD)	15.0 (13.7)	13.6 (12.4)	0.2570
		Median	14.0	11.0	
		N Censored (%)	7 (21.2)	5 (16.1)	
Time to first SSE excluding pain and analgesia (weeks)	PPS	N	31	27	
		N events	20	21	
		Mean (SD)	24.3 (11.3)	18.8 (11.6)	0.1129
		Median	28.0	26.0	
		N Censored (%)	11 (35.5)	6 (22.2)	
	FAS	N	33	31	
		N events	21	21	
		Mean (SD)	23.8 (11.2)	18.8 (11.6)	0.1643
		Median	28.0	26.0	
		N Censored (%)	12 (36.4)	10 (32.3)	

PPS: per protocol set, FAS: full analysis set, SSE: symptomatic skeletal event, SD: standard deviation

* Log-rank test for difference between treatments (no other stratification)

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.1.1, 14.2.1.3, 14.2.2.1, 14.2.2.3

グループ 1 の SSE の初回発現までの期間の中央値は、PPS の被験者では BAY 88-8223 群で 30.0 週、プラセボ群で 28.0 週であり、FAS の被験者ではそれぞれ 29.0 週及び 28.0 週であった。Log-rank 検定の結果（PPS、FAS）は、両群間で有意ではなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.1.5、14.2.2.5）。

SSE の初回発現までの期間に対する共変量（ヘモグロビン、LDH、アルブミン、総 ALP、PSA、ECOG-PS 及び年齢のベースライン値）の影響について Cox 回帰を用いて検討した結果、いずれも有意ではなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.1.2）。これらすべての共変量を調整した解析結果を表 2.7.6.8- 12 に示す。プラセボ群と BAY 88-8223 群のハザード比を算出した。ハザード比が 1 を上回る場合、プラセボに対して BAY 88-8223 が優れていることを示す。この解析（PPS、FAS）においても、BAY 88-8223 群とプラセボ群の間で、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.8- 12 SSE の初回発現までの期間：副次解析結果（PPS、FAS）

Event		Median time to event (weeks)		Log-rank*	Cox Proportional Hazard†	
		BAY 88-8223 (FAS: N=33, PPS: N=31)	Placebo (FAS: N=31, PPS: N=27)	p-value	Hazard Ratio (Placebo/ BAY 88-8223)	p-value
SSE (All)	PPS	16.0	11.0	0.2144	1.815 95%CI: 0.979-3.365	0.059
	FAS	14.0	11.0	0.2570	1.753 95%CI: 0.964-3.189	0.066
SSE (excluding pain and analgesia)	PPS	28.0	26.0	0.1129	1.856 95%CI: 0.960-3.586	0.066
	FAS	28.0	26.0	0.1643	1.692 95%CI: 0.886-3.230	0.111

PPS: per protocol set, FAS: full analysis set, SSE: symptomatic skeletal event, CI: confidence interval

* Without adjustment for covariates

† With adjustment for covariates; when baseline values were missing in covariates, screening values were used when available.

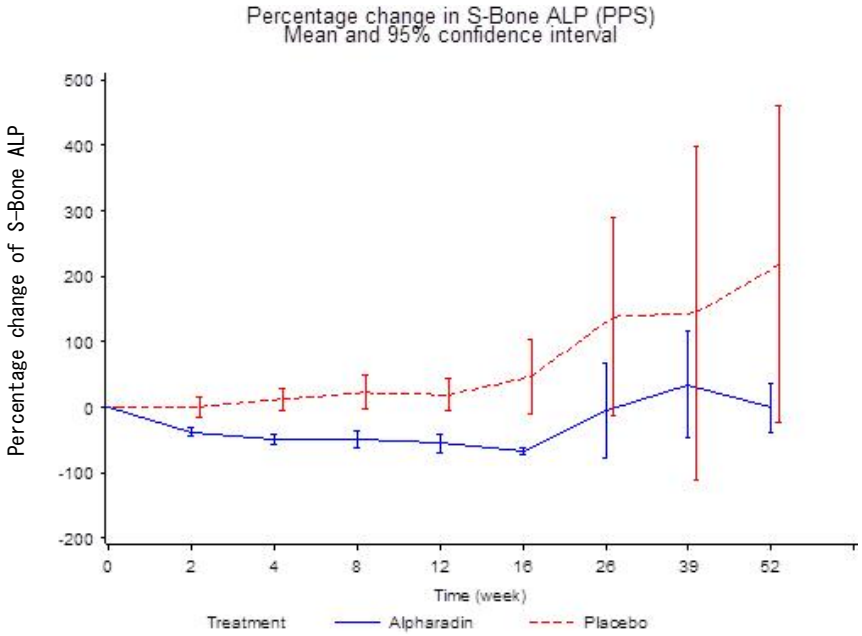
Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.3, 14.2.2.4

2.7.6.8.3.2.1.2 骨型 ALP の変化率

PPS における、骨型 ALP のベースラインからの変化率〔平均値及び 95%信頼区間（CI）〕の推移を図 2.7.6.8- 4 に示す。

治験薬投与後の骨型 ALP の平均値（PPS）は、BAY 88-8223 群では最終投与後 4 週（第 16 週）までベースラインから減少し、第 16 週では 27 例中 7 例（26%）、第 6 ヵ月では 24 例中 13 例（54%）で ULN を上回った。しかしプラセボ群では、骨型 ALP の平均値はベースライン値で維持又は増加し、第 16 週では 19 例中 17 例（89%）、第 6 ヵ月では 18 例中 17 例（94%）で ULN を上回った（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.4.4）。ULN を上回った被験者の割合は、第 16 週、第 6 ヵ月共に BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さかった。

骨型 ALP の変化率の推移は、最終投与後 2 週から第 6 ヵ月までのすべての評価時点において、BAY 88-8223 群では減少し、プラセボ群では増加を示し、両群間で統計学的に有意な差が認められた。第 9 ヵ月及び第 12 ヵ月では、両群間の差は統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.4、14.2.4.4）。



ALP: alkaline phosphatase

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Text Figure 4

図 2.7.6.8- 4　骨型 ALP のベースラインからの変化率の推移（PPS）

骨型 ALP の最終投与後 4 週（第 16 週）のベースラインからの変化率の解析結果を表 2.7.6.8-13 に示す。BAY 88-8223 群とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められ（PPS、FAS）、主要目的の一つが達成された。

表 2.7.6.8- 13　骨型 ALP の最終投与後 4 週のベースラインからの変化率（Last Observation Carried Forward、PPS、FAS）

Parameter	Data set		BAY 88-8223	Placebo	p-value*
Relative change (%) Analysis based on absolute value	PPS	N	31	27	<0.001
		N events	31	27	
		Mean (SD)	-58.6 (38.2)	48.3 (112.4)	
		Median	-66	9	
	FAS	N	33	31	<0.001
		N events	33	29†	
		Mean (SD)	-58.3 (37.1)	44.8 (109.2)	
		Median	-66	9	

PPS: per protocol set, FAS: full analysis set, SD: standard deviation

* Wilcoxon rank sum test stratified by centre/country

† Two subjects had only baseline data

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.4.1, 14.2.3.1

2.7.6.8.3.2.2　副次評価項目

2.7.6.8.3.2.2.1　SSE

PPS の被験者では、グループ 1 又はグループ 2 の SSE が、第 16 週までに BAY 88-8223 群では 31 例中 16 例（52%）に 34 件、プラセボ群では 27 例中 17 例（63%）に 42 件発現した（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.2.22、14.2.2.28）。グループ 1 及びグループ 2 の SSE から疼痛及び鎮痛剤使用を除いた場合、BAY 88-8223 群では 31 例中 5 例（16%）に 8 件、プラセボ群では 27 例中 11 例（41%）に 21 件の SSE が発現した（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.2.23、14.2.2.28）。第 52 週までに SSE が 1 件以上発現した被験者は、両群共に 25 例（それぞれ、81%及び 93%）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.2.22）。

FAS の被験者では、グループ 1 又はグループ 2 の SSE が、第 16 週までに BAY 88-8223 群では 33 例中 17 例（52%）に 35 件、プラセボ群では 31 例中 18 例（58%）に 44 件発現した（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.1.22、14.2.1.28）。グループ 1 及びグループ 2 の SSE から疼痛及び鎮痛剤使用を除いた場合、BAY 88-8223 群では 33 例中 6 例（18%）に 9 件、プラセボ群では 31 例中 11 例（35%）に 21 件の SSE が発現した（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.1.23、14.2.1.28）。第 52 週までに SSE が 1 件以上発現した被験者は、両群共に 26 例（それぞれ、79%及び 84%）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.1.22）。

カテゴリー別の SSE 発現件数（PPS）を表 2.7.6.8- 14 及び表 2.7.6.8- 15 に示す。頻度の高かった事象は、鎮痛剤使用量の増加、疼痛重症度スコアの上昇（BPI に基づく）、骨転移に対する EBRT の施行であった。鎮痛剤使用量の増加及び第 0 週から第 16 週の疼痛重症度スコアの上昇はプラセボ群より BAY 88-8223 群で高頻度であったが、EBRT 施行は BAY 88-8223 群の方が少なかった。第 17 週から第 52 週の疼痛重症度スコアの上昇は両群間で差が無かった。その他のほとんどの SSE は、ベースラインから第 16 週までの期間中、BAY 88-8223 群よりプラセボ群で発現件数が多い傾向が認められた。

表 2.7.6.8- 14　カテゴリー別の SSE 発現件数（第 0 週から第 16 週）（PPS）

SSE	BAY 88-8223		Placebo	
1. Pain severity increase	11	32 %	8	19 %
2. Increase in analgesic consumption	15	44 %	13	31 %
3. Neurological symptoms secondary to skeletal manifestation	1	3 %	2	5 %
5. Tumour related orthopaedic surgery	1	3 %		
6. Subsequent EBR	4	12 %	9	21 %
8. Use of chemotherapy			1	2 %
9. Use of bisphosphonates			2	5 %
10. Use of corticosteroids	2	6 %	6	14 %
11. Use of hormones			1	2 %
Total of Group 1 (3, 4, 5, 6, 7, 8)	6		12	
Total excluding pain and analgesic consumption (3-11)	8		21	
Total	34	100 %	42	100 %

EBR: external beam radiation, SSE: symptomatic skeletal events

Note　proportions are expressed as percentage of total number of SSEs in that treatment group; numbers reflect number of individual events, not subjects reporting each event

No events were reported in categories 4 or 7

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.2.28

表 2.7.6.8- 15　カテゴリー別の SSE 発現件数（第 17 週から第 52 週）（PPS）

SSE	BAY 88-8223		Placebo	
1. Pain severity increase	6	11％	6	11％
2. Increase in analgesic consumption	16	29％	10	19％
3. Neurological symptoms secondary to skeletal manifestation	2	4％	2	4％
4. New pathological bone fracture	1	2％	1	2％
5. Tumour related orthopaedic surgery	1	2％	1	2％
6. Subsequent EBR	14	25％	18	34％
7. Use of radioisotopes	2	4％	2	4％
8. Use of chemotherapy	3	5％	3	6％
9. Use of bisphosphonates	4	7％	4	8％
10. Use of corticosteroids	4	7％	4	8％
11. Use of hormones	2	4％	2	4％
Total of Group 1 (3, 4, 5, 6, 7, 8)	23		27	
Total excluding pain and analgesic consumption (3-11)	33		37	
Total	55	100％	53	100％

EBR: external beam radiation, SSE: symptomatic skeletal events

Note: proportions are expressed as percentage of total number of SSEs in that treatment group; numbers reflect number of individual events, not subjects reporting each event

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.2.29, 14.2.2.30, 14.2.2.31

2.7.6.8.3.2.2.2　骨代謝マーカー

EOD、骨型 ALP 及び PSA のベースライン値が骨型 ALP の変化率に及ぼす影響は有意なものではなかった（5.3.5.1.6 A58302/Appendix 16.1.9 参照）。

他の骨型 ALP 関連の解析（PPS、FAS）では、いずれも、プラセボ群に比べ BAY 88-8223 群が統計学的に有意に優れていた。すなわち、骨型 ALP の減少（ベースラインから 10%以上の減少）又は奏効（ベースラインから 50%以上の減少）がみられた被験者の割合はプラセボ群に比べ BAY 88-8223 群で高く（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.5、14.2.4.5）、奏効までの期間（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.6、14.2.4.6、14.2.3.7、14.2.4.7）及び減少までの期間（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.8、14.2.4.8、14.2.3.9、14.2.4.9）はプラセボ群に比べ BAY 88-8223 群で短縮がみられた。一方、骨型 ALP の増悪（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.10、14.2.4.10）及び増悪の確定（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.11、14.2.4.11）がみられた被験者の割合はプラセボ群に比べ BAY 88-8223 群で低く、増悪までの期間はプラセボ群に比べ BAY 88-8223 群で延長がみられた（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.12、14.2.4.12、14.2.3.13、14.2.4.13）。

骨型 ALP の増悪までの期間の解析結果（PPS、FAS）を表 2.7.6.8- 16 に示す。増悪は、奏効がみられた場合は最下点から 50%以上の増加、奏効がみられなかった場合は最下点又はベースラインから 25%以上の増加と定義した。

表 2.7.6.8- 16　骨型 ALP の増悪*までの期間（PPS、FAS）

Parameter	Data set		BAY 88-8223	Placebo	p-value†
Time to onset of progression (weeks)	PPS	N	31	27	
		Events	19	20	
		Censored	12	7	0.0390
		Mean (SD)	28.6 (12.7)	11.4 (10.9)	
		Median	39.0	12.0	
	FAS	N	33	31	
		Events	20	20	
		Censored	13	9	0.0452
		Mean (SD)	28.5 (12.4)	11.4 (10.9)	
		Median	39.0	12.0	

PPS: per protocol set, FAS: full analysis set, SD: standard deviation

* If 50% bone-ALP response, defined as 50% increase from nadir; otherwise 25% increase compared with nadir or baseline.

† Log-rank test for difference between treatments (no other stratification)

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.12, 14.2.4.12

骨形成（PINP 及び総 ALP）及び骨吸収（CTX-1、ICTP）マーカーの最終投与後 4 週のベースラインからの変化率（PPS、FAS）を表 2.7.6.8- 17 に示す。

両群共に、PINP 及び総 ALP の変化率は、骨型 ALP の変化率と同様に推移した。PINP では第 2 週から第 6 ヵ月までに、総 ALP では第 2 週から第 16 週までに両群間で統計学的に有意な差が認められた（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.39、14.2.3.40、14.2.4.39、14.2.4.40）。

CTX-I の変化率の中央値は、BAY 88-8223 群ではわずかに減少したが、プラセボ群ではわずかに増加した。第 8 週から第 16 週までは両群間で統計学的に有意な差が認められた（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.37、14.2.4.37）。ICTP は、BAY 88-8223 群ではおおむね安定しており、プラセボ群では増加が認められた。第 2 週から第 16 週までは両群間で統計学的に有意な差が認められた（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.38、14.2.4.38）。

表 2.7.6.8- 17　骨形成及び骨吸収マーカーの最終投与後 4 週のベースラインからの変化率（%）（Last Observation Carried Forward、PPS、FAS）

Parameter	Data set		BAY 88-8223	Placebo	p-value†
N/N events			33/33 (FAS) 31/31 (PPS)	31/29 (FAS)* 27/27 (PPS)	
Serum markers of bone formation					
Total ALP	PPS	Mean (SD) Median	-40.8 (34.8) -46	35.7 (71.6) 32	<0.001
	FAS	Mean (SD) Median	-41.0 (33.9) -46	33.8 (69.6) 31	<0.001
PINP	PPS	Mean (SD) Median	-42.4 (54.0) -64	83.7 (140.7) 42	<0.001
	FAS	Mean (SD) Median	-42.1 (52.3) -63	78.2 (137.1) 38	<0.001
Serum markers of bone resorption					
ICTP	PPS	Mean (SD) Median	18.0 (43.7) 15	64.9 (69.5) 47	0.008
	FAS	Mean (SD) Median	17.2 (42.5) 15	59.4 (70.1) 43	0.030
CTX-I	PPS	Mean (SD) Median	-4.8 (59.3) -31	51.2 (91.4) 32	0.002
	FAS	Mean (SD) Median	-5.4 (57.6) -31	48.1 (89.0) 32	0.001

SD: standard deviation, PPS: per protocol set, FAS: full analysis set, ALP: alkaline phosphatase, PINP: procollagen type I N propeptide, ICTP: type I collagen cross-linked C-telopeptide, CTX-I: c-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen

* Only baseline blood samples were taken from two subjects (103 and 201)

† Statistical analysis used Wilcoxon rank sum test stratified by centre/country

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.4.33, 14.2.4.34, 14.2.4.35, 14.2.4.36, 14.2.3.33, 14.2.3.34, 14.2.3.35, 14.2.3.36

2.7.6.8.3.2.2.3　PSA

FAS の被験者では、プラセボ群の 1 例のみで PSA がベースラインに ULN を上回っていなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.3.15）。PPS の被験者では、全例でベースラインから第 12 ヵ月までの PSA が ULN を上回っていた（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.4.15）。BAY 88-8223 群では第 2 週から第 6 ヵ月までの中央値がベースラインよりも減少し、その後増加したが、プラセボ群では、いずれの時点の中央値もベースラインより高かった。第 8 週から第 16 週では両群間に統計学的に有意な差が認められた。

PSA のベースラインからの変化について算出した種々のパラメータの要約を表 2.7.6.8- 18（PPS）及び表 2.7.6.8- 19（FAS）に示す。

表 2.7.6.8- 18　PSA に関する評価（変化率、奏効率及び増悪までの期間）（PPS）

Parameter		BAY 88-8223		Placebo		p-value
Number		N=31		N=27		
Relative change (%) from baseline to 4 weeks after last injection	N observations Mean (SD) Median (range)	31 3.5 (124.7) -33 (-99 – 546)		27 104.8 (169.8) 48 (-91 – 563)		0.001[b]
Response from baseline	N observations	30		27		
≥50%	Confirmed[a]	11	37 %	5	19 %	0.1504[c]
	Confirmed or not confirmed	15	50 %	6	22 %	0.0341[c]
≥30%	Confirmed or not confirmed	21	70 %	7	26 %	0.0012[c]
≥10%	Confirmed or not confirmed	26	87 %	14	52 %	0.0064[c]
Progression[e] Time to progression (weeks)	N observations[f] Mean (SD) Median (range)	27 22.7 (13.7) 26.0 (2 – 52)		24 12.5 (14.3) 8.0 (2 – 52)		0.0421[d]

PSA: prostate specific antigen, SD: standard deviation

a:　Confirmed response: still response at next sample 4 weeks later

b:　Wilcoxon rank sum test stratified by Centre/country

c:　Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by centre/country

d:　Log-rank test, for difference between treatments (no other stratification)

e:　If 50% PSA response, defined as 50% increase from nadir; otherwise 25% increase compared with nadir or baseline

f:　Four censored observations in the BAY 88-8223 group and 3 in the Placebo Group

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.4.14, 14.2.4.17, 14.2.4.22, 14.2.4.27

表 2.7.6.8- 19 PSA に関する評価（変化率、奏効率及び増悪までの期間）（FAS）

Parameter		BAY 88-8223		Placebo		p-value
Number		N=33		N=31		
Relative change (%) from baseline to 4 weeks after last injection	N observations Mean (SD) Median (range)	33 5.1 (121.0) -24 (-99 – 546)		29 98.9 (165.2) 45 (-91 – 563)		0.002[b]
Response from baseline	N observations	31		28		
≥50%	Confirmed[a]	11	35％	5	18％	0.1492[c]
	Confirmed or not confirmed	15	48％	6	21％	0.0324[c]
≥30%	Confirmed or not confirmed	21	68％	7	25％	0.0011[c]
≥10%	Confirmed or not confirmed	26	84％	14	50％	0.0074[c]
Progression[e] Time to progression (weeks)	N observations[f] Mean (SD) Median (range)	28 21.9 (14.0) 26.0 (2 – 52)		25 12.2 (14.1) 8.0 (2 – 52)		0.0478[d]

PSA: prostate specific antigen, SD: standard deviation

a: Confirmed response: still response at next sample 4 weeks later

b: Wilcoxon rank sum test stratified by Centre/country

c: Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by centre/country

d: Log-rank test, for difference between treatments (no other stratification)

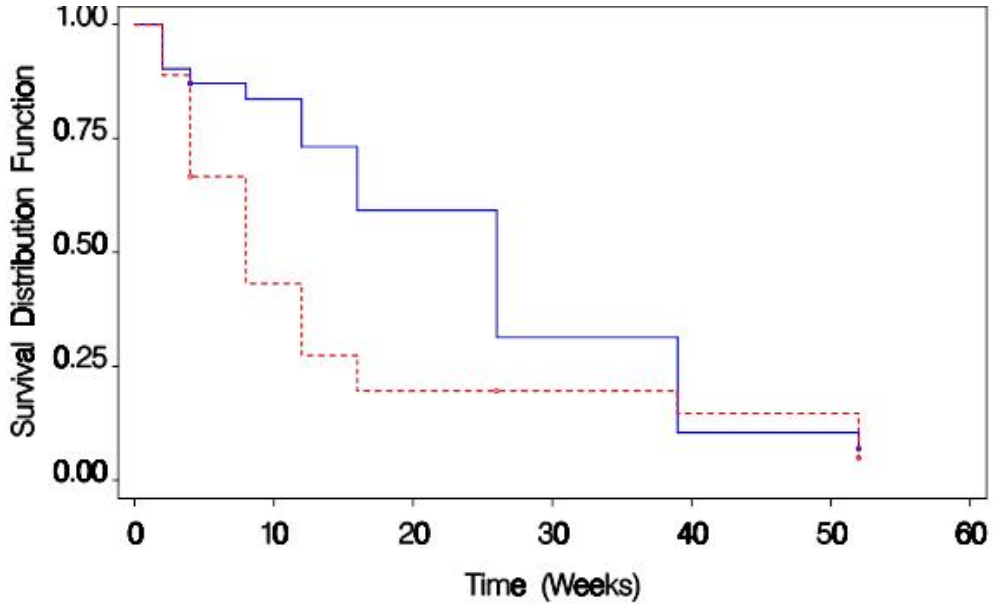
e: If 50% PSA response, defined as 50% increase from nadir; otherwise 25% increase compared with nadir or baseline

f: Five censored observations in the BAY 88-8223 group and 4 in the Placebo Group. Note that two subjects only had baseline values

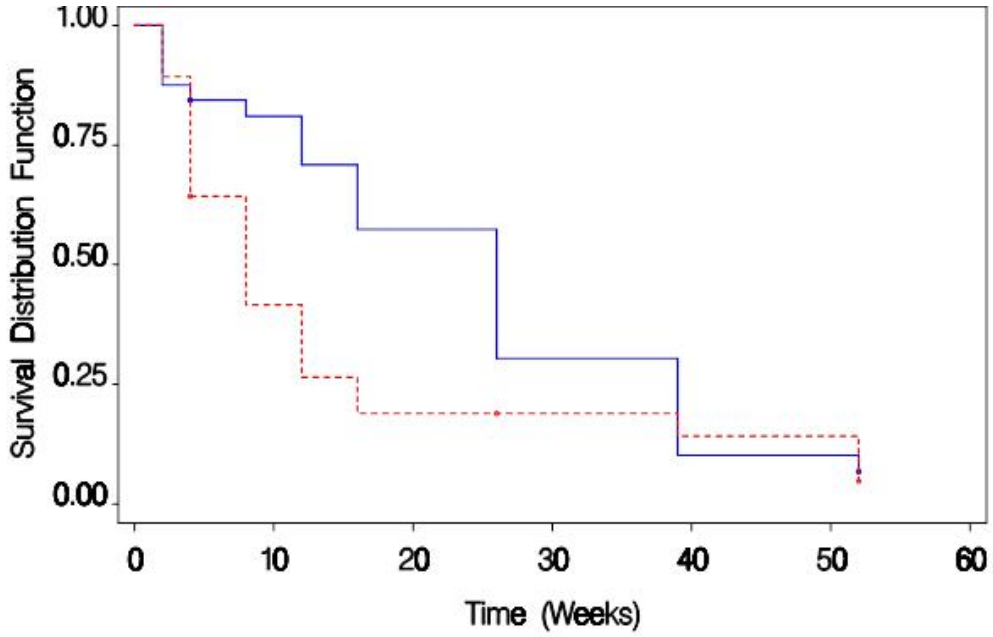
Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.14, 14.2.3.17, 14.2.3.22, 14.2.3.27

PSA 増悪の Kaplan-Meier 曲線（PPS、FAS）を図 2.7.6.8- 5 に示す。

Time to PSA progression (PPS)



Time to PSA progression (FAS)



PSA: prostate specific antigen, PPS: per protocol set, FAS: full analysis set

Y-axis: Proportion of subjects who have not yet had a progression

BAY 88-8223 Group:

Placebo Group:

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Figure 14.4.2.1, 14.4.2.2

図 2.7.6.8- 5　PSA 増悪の Kaplan-Meier 曲線（PPS、FAS）

2.7.6.8.3.2.2.4　その他の臨床評価項目

その他の臨床評価項目の結果については、PPS の結果を以下に記載し、OS については FAS の結果も記載した。

2.7.6.8.3.2.2.4.1　EOD

ベースラインの EOD がカテゴリー1（骨転移が 6 未満）、2（骨転移が 6 以上 20 未満）、3（骨転移が 20 以上であるがスーパースキャンでない）であった被験者の割合は、各群でそれぞれ約 1／3 ずつで、カテゴリー4（スーパースキャン）は各群とも 1 例であった。BAY 88-8223 群では、第 6 ヵ月ではカテゴリー3 の割合はやや増加（ベースライン：29%、第 6 ヵ月：40%）したが、カテゴリー1 の割合は約 1／3 のままであった（ベースライン：35%、第 6 ヵ月：32%）。第 12 ヵ月ではカテゴリー1 の割合は 13%に減少したが、カテゴリー3 の割合は 44%で変化がなかった。一方、これとは対照的に、プラセボ群では、第 6 ヵ月ではカテゴリー1 であった被験者はなく（ベースライン：22%、第 6 ヵ月：0%）、カテゴリー3 の割合は約 2／3 であった。第 12 ヵ月ではほとんどすべてがカテゴリー3 であった（ベースライン：33%、第 6 ヵ月：65%、第 12 ヵ月：86%）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.8.1）。

2.7.6.8.3.2.2.4.2　OS

PPS の被験者（BAY 88-8223 群：31 例、プラセボ群：27 例）では、第 12 ヵ月までの死亡例は、BAY 88-8223 群で 12 例（39%）、プラセボ群で 15 例（56%）であり、生存例は、BAY 88-8223 群で 19 例（61％）、プラセボ群で 12 例（44％）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.9.1）。また FAS の被験者（BAY 88-8223 群：33 例、プラセボ群：31 例）では、死亡例は、BAY 88-8223 群で 14 例（42%）、プラセボ群で 17 例（55%）であり、生存例は、BAY 88-8223 群で 19 例（58％）、プラセボ群で 14 例（45％）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.9.4）。生存例には死亡以外の理由により試験を中止した被験者も含まれている。最も多く報告された死因は病勢進行（特に骨転移）であり、PPS の被験者では、骨転移は BAY 88-8223 群で 8 例（死亡例の 66.7%）、プラセボ群で 13 例（死亡例の 86.7%）、FAS の被験者では、骨転移は BAY 88-8223 群で 9 例（死亡例の 64.3%）、プラセボ群で 14 例（死亡例の 82.4%）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.9.2、14.2.9.5）。

治験薬と関連があると判断された死亡例はなく、関連性が「不明」とされた死亡は被験者番号 206 の 1 例（BAY 88-8223 群）のみであった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.9.3、14.2.9.6）。なお、BAY 88-8223 群 3 例及びプラセボ群 1 例については、治験責任（分担）医師による治験薬との関連性の評価がなかった（2.7.6.8.3.3.3 参照）。

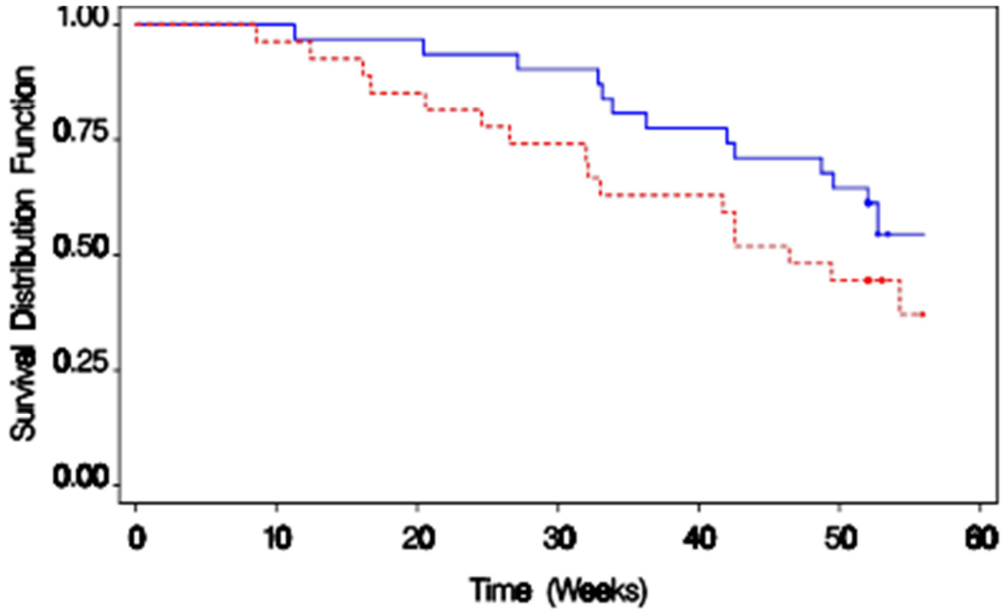
OS（PPS、FAS）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8- 6 に、このパラメータの解析結果を表 2.7.6.8- 20 に示す。本試験の組入れ期間は 15 ヵ月間であり、全被験者の第 12 ヵ月の追跡検査来院が完了した時点で、第 18 ヵ月又は第 24 ヵ月の追跡調査が既に終了していた被験者もいた。第 12 ヵ月以降の観察であっても、得られたデータはすべて OS の解析に含めた。死亡時期が不明であった場合、第 12 ヵ月で打ち切りとするか、若しくはそれ以降の観察記録があった場合は、最終観察時点で打ち切りとした。

OS の中央値（PPS、FAS）は、プラセボ群の 46.4 週に比して BAY 88-8223 群では 61.6 週であり、BAY 88-8223 投与により OS が延長する傾向が示された。

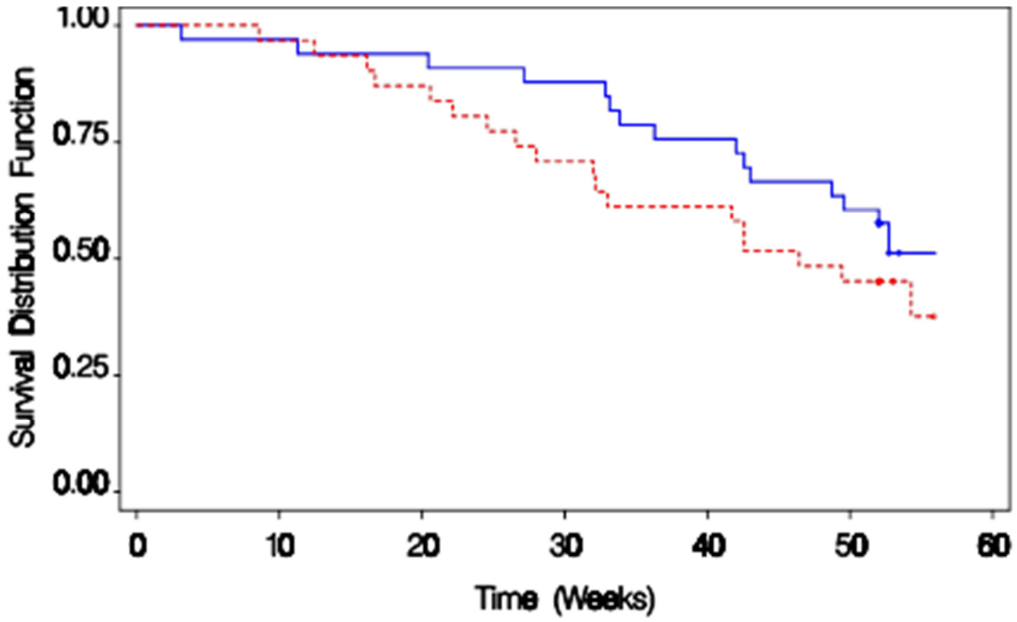
共変量（ヘモグロビン、LDH、アルブミン、総 ALP、PSA、ECOG-PS 及び年齢のベースライン値）で調整した OS のハザード比（プラセボ群／BAY 88-8223 群）は、PPS の被験者では 2.335（95%

CI：1.104～4.939、p＝0.027）、FAS の被験者では 2.189（95%CI：1.072～4.472、p＝0.032）であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.9.9、14.2.9.10）。

Per protocol set



Full analysis set



Y-axis: Proportion of subjects who have not yet died

BAY 88-8223 Group:

Placebo Group:

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Figure 14.4.6.1, 14.4.6.2

図 2.7.6.8- 6　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PPS、FAS）

表 2.7.6.8- 20 全生存期間（週）（FAS、PPS）

Data set		BAY 88-8223	Placebo	p-value*
FAS	Number	33	31	0.1563
	N obs	18	21	
	Median	61.6	46.4	
	N Censored (%)	15 (45.5)	10 (32.3)	
PPS	Number	31	27	0.0951
	N obs	16	19	
	Median	61.6	46.4	
	N Censored (%)	15 (48.4)	8 (29.6)	

obs: observation, FAS: full analysis set, PPS: per protocol set

Note observations censored at 12 months or at date of last contact if a later observation exists.

* Log-rank test

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.9.7, 14.2.9.8

2.7.6.8.3.2.2.4.3 ESAS

ESAS の各項目（疼痛、疲労、悪心、うつ、不安、眠気、息切れ、食欲、幸福感、その他の問題）のうち疼痛のスコアは、治験薬投与後に概して BAY 88-8223 群及びプラセボ群共に低下し、両群間に明確な差は認められなかった。悪心スコアのベースラインからの変化量には、第 4 週、第 6 ヵ月及び第 9 ヵ月に両群間で統計学的に有意な差が認められ（それぞれ、p＝0.022、p＝0.018、p＝0.038）、BAY 88-8223 群では各評価時点のスコアの平均値がベースラインから上昇し、プラセボ群では低下した。その他の評価時点でもベースラインからの変化量に同様の傾向がみられたが、両群間に有意な差は認められなかった。なお、両群の値の範囲は広く重なっており、両群のすべての評価時点においてベースラインからの変化量の中央値は 0 であった。ESAS のその他の項目については、「その他の問題」を除いて概して安定した状態であった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.6.1～14.2.6.10）。

2.7.6.8.3.2.2.4.4 簡易疼痛調査（BPI、縮小版）

各投与群のベースラインにおける疼痛重症度スコア（最大の疼痛、最小の疼痛、平均の疼痛及び現在の疼痛）の中央値は 4 であった。ベースラインからの変化量の中央値は、BAY 88-8223 群で＋1～－1、プラセボ群では 0～－2 であった。両群間に差はみられなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.6.26）。

ベースラインの機能障害スコア（疼痛の影響による、全般的活動、気分、歩行能力、通常作業、対人関係、睡眠、生活の楽しみ）の中央値は、BAY 88-8223 群で 3、プラセボ群で 4 であった。ベースラインからの変化量の中央値は、BAY 88-8223 群で＋1～－2、プラセボ群では 0～－1 であった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.6.27）。平均値、中央値又は曲線下面積に両群間で差はみられなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.6.34）。

試験期間中、疼痛重症度スコアが 0 であった被験者数は、BAY 88-8223 群で 3～8 例（10～26%）、プラセボ群で 0～3 例（0～11%）であった。機能障害スコアについても同様の傾向がみられ、試験期間中のスコアが 0 であった被験者数は、BAY 88-8223 群で 3～10 例（10～32%）、プラセボ群で 1～4 例（4～15%）であった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.6.28～14.2.6.33）。

ベースラインの機能障害スコアが 4 を上回った被験者の部分集団（BAY 88-8223 群 11 例、プラセボ群 15 例）では、第 4 週から第 16 週にかけてプラセボ群より BAY 88-8223 群で全体的にベ

ースラインからの改善が大きかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.6.40、14.2.6.44、14.2.6.45、14.2.6.46）。ベースラインで疼痛重症度スコアが高かった被験者では、同様の傾向はみられなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.6.39、14.2.6.41、14.2.6.42、14.2.6.43）。

2.7.6.8.3.2.2.4.5　その他の疼痛評価

来院ごとの安静時及び活動時の最大疼痛スコアの変化の評価は、ベースラインに BAY 88-8223 群とプラセボ群で差があるため困難であった（ベースラインのスコア中央値：BAY 88-8223 群では安静時 3、活動時 4、プラセボ群では安静時、活動時とも 5）。総じて、両群共にベースラインからの変化量の中央値は負の値であったが（疼痛の低下）、両群間に一貫性のある差は認められなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.8.2～14.2.8.5）。ベースラインで疼痛スコアの大きかった部分集団（スコア 2 以上）では、大部分の評価時点でプラセボ群の方で安静時の疼痛スコア（中央値）が大きく低下した。活動時疼痛のスコアの変化量については両群間に明確な差はみられなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.8.6、14.2.8.7）。

2.7.6.8.3.2.2.4.6　鎮痛剤の使用

ベースラインの鎮痛剤の使用に、BAY 88-8223 群とプラセボ群で差はみられなかった。強オピオイドを使用していた被験者は各群 10 例であった（BAY 88-8223 群：32%、プラセボ群：37%）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.8.8、14.2.8.9、14.2.8.10）。試験中止例について Last Observation Carried Forward（LOCF）による補完を行った場合、強オピオイドの使用は第 16 週までは安定しており、第 6 ヵ月から第 12 ヵ月にかけて、BAY 88-8223 群では 60～65%まで、プラセボ群では 59%までオピオイドの使用が増加した（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.8.11、14.2.8.12、14.2.8.13）。

2.7.6.8.3.2.2.4.7　疼痛緩和反応

疼痛及び鎮痛剤の使用を合わせ評価した疼痛緩和反応は、完全奏効、部分奏効又は治療効果なしに分類した。完全奏効は、（1）BPI 疼痛スコアが 0、（2）鎮痛剤を使用していない又は非オピオイドの使用のみ、（3）評価時点までに SSE の発現なし、のすべてを満たす場合とした。部分奏効は、（1）BPI 疼痛スコアがベースラインと比べて 20%以上低下、（2）鎮痛剤のレベルが低下、（3）ベースラインで強オピオイドの鎮痛剤を使用していた場合、1 日投与量がベースラインの 1／3 以下に減少、のいずれかと、（4）評価時点までに SSE の発現なし、を満たす場合とした。疼痛緩和反応について、EBRT や他の放射性同位元素療法に基づく SSE を治療効果なしと分類した場合、LOCF による補完を行った結果では、第 16 週に完全奏効であった被験者は、BAY 88-8223 群で 6 例（19%）、プラセボ群で 0 例であった。第 6 ヵ月から第 12 ヵ月までの各評価時点で完全奏効であった被験者は、BAY 88-8223 群で 3～4 例、プラセボ群で 0～2 例であった。疼痛緩和反応には持続性がみられ、部分奏効と完全奏効をあわせると、BAY 88-8223 群の奏効率は、第 4 週で 48%、第 8 週で 45%、第 12 週と第 16 週で 42%、第 6 ヵ月で 29%であった。プラセボ群では疼痛緩和反応の低下がより速やかであった（第 4 週で 52%、第 8 週から第 16 週で 26～34%、第 6 ヵ月で 26%）。第 12 ヵ月時点で完全奏効又は部分奏効がみられた割合は BAY 88-8223 群で 16%、プラセボ群で 7%であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.8.17）。

2.7.6.8.3.2.3　有効性の結論

PPS の被験者において、グループ 1 又はグループ 2 の SSE は、第 16 週までに BAY 88-8223 群では 31 例中 16 例（52%）に 34 件、プラセボ群では 27 例中 17 例（63%）に 42 件発現した。第 52 週までに SSE が 1 件以上発現した被験者は、両群共に 25 例（それぞれ、81%及び 93%）であった。SSE の初回発現までの期間の中央値は、BAY 88-8223 群が 16.0 週、プラセボ群が 11.0 週

であったが、統計学的に有意な群間差は認められなかった。グループ 1 及びグループ 2 の SSE から疼痛及び鎮痛剤使用を除いた場合、グループ 1 の SSE、カテゴリー別の SSE、及び共変量で調整した解析結果においても統計学的に有意な群間差は認められなかった。FAS の結果は PPS の結果と同様であった。

骨型 ALP の中央値は、概して BAY 88-8223 群では最初に減少し、プラセボ群では安定又は増加した。主要解析では、最終投与後 4 週のベースラインからの変化率の中央値は、BAY 88-8223 群が－66％、プラセボ群が 9％であった（PPS、p＜0.001）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.4.1）。骨型 ALP の変化率の推移の比較から、ベースラインからの変化率の両群間の差は、第 2 週から第 6 ヵ月までのいずれの評価時点においても、統計学的に有意であったが、その後の時点では有意な差は認められなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.4.4）。FAS の結果は PPS の結果と同様であった。

骨形成（PINP 及び総 ALP）及び骨吸収（CTX-I 及び ICTP）のバイオマーカーの変化率の経時的推移は、骨型 ALP の変化率の推移と同様であり、BAY 88-8223 群では最初に減少又は安定的に推移し、プラセボ群では増加がみられた。両群間の差は、第 2 週から第 16 週の期間は、統計学的に有意な差が認められた。FAS の結果は PPS の結果と同様であった。

PSA の評価項目のうち試験期間中に PSA の奏効（50%以上の減少）、あるいは PSA の減少（10～50%の減少）が認められた被験者（PPS）は、BAY 88-8223 群では 26 例（87%）であったのに対しプラセボ群では 14 例（52%）であり、統計学的に有意な群間差が認められた。第 12 ヵ月に増悪がみられたのは両群とも被験者の約 90%であったが、増悪までの期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 26.0 週、プラセボ群で 8.0 週であった（PPS、p＜0.05）。FAS の結果は PPS の結果と同様であった。

生化学的な評価項目では BAY 88-8223 群がプラセボ群と比べ一貫して好ましい結果（骨型 ALP、PSA、骨形成及び骨吸収のバイオマーカーが減少又は安定的に推移）であったのに対し、臨床評価項目（SSE の初回発現までの期間、BPI 疼痛スコアなど）の成績では、BAY 88-8223 群においてプラセボ群と比べ好ましい傾向は示したものの、明確ではなかった。グループ 1 及びグループ 2 の SSE の初回発現までの期間に対するハザード比（プラセボ群／BAY 88-8223 群）は 1.815（PPS、95%CI：0.98～3.37、p＝0.059）であり、統計学的に有意ではなかったが BAY 88-8223 群において好ましい傾向を示した。しかしながら、鎮痛剤使用量が増加した被験者数や疼痛重症度スコアの上昇した被験者数は BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より多かった。疼痛日誌データ、規定の来院時に記録された疼痛スコア、及び ESAS の疼痛の質問に対するスコアから、両群共に疼痛の軽減傾向が示されたものの、両群間に明確な差は認められなかった。両群でみられた疼痛低下は、ベースラインですべての被験者に施行された EBRT によるものと思われた。したがって、本試験のデザインは BAY 88-8223 の疼痛緩和に対する有効性の評価に適したものではなかった。

疼痛及び鎮痛剤の使用を合わせて評価した疼痛緩和反応について、EBRT 及び他の放射性同位元素療法の施行が必要な SSE を治療効果なしとみなした場合、第 16 週（LOCF）に完全奏効がみられた被験者（PPS）は、BAY 88-8223 群で 6 例（19%）、プラセボ群で 0 例であった。BAY 88-8223 群の疼痛緩和反応には持続性がみられた。部分奏効及び完全奏効を合わせた場合の奏効率（PPS）は、第 4 週から第 16 週で 42～48%、第 6 ヵ月で 29%であった。疼痛緩和反応の低下はプラセボ群の方が速やかであった（第 4 週で 52%、第 8 週から第 16 週で 26～34%、第 6 ヵ月で 26%）。第 12 ヵ月時点で完全奏効又は部分奏効がみられた割合は BAY 88-8223 群で 16%、プラセボ群で 7%であった（PPS）。

第 12 ヵ月来院までの死亡率は、BAY 88-8223 群（12 例、39%）の方がプラセボ群（15 例、56%）より低く、OS の中央値は BAY 88-8223 群（61.6 週）の方がプラセボ群（46.4 週）より長

かった（PPS、p＝0.0951）。共変量（ヘモグロビン、LDH、アルブミン、総 ALP、PSA、ECOG-PS、年齢）で調整した OS のハザード比（プラセボ群／BAY 88-8223 群）は 2.335（p＝0.0027）であり、BAY 88-8223 群において好ましいものであった。FAS の結果は PPS の結果と同様であった。

2.7.6.8.3.3　安全性の結果

治験薬投与期間中及び最終投与後 4 週まで、被験者のモニタリングを綿密に行い、この期間に発現した有害事象は治験薬との関連性の有無にかかわらずすべて報告された。更に、最終投与後 4 週以降に発現した有害事象について、治験責任（分担）医師が治験薬と関連がある（「関連あり」又は「不明」）と判断した場合は報告された。第 12 ヵ月まで SSE 及び理学的検査の追跡調査が行われた。第 24 ヵ月まで、晩期毒性（白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍）に関する情報を収集した。

2.7.6.8.3.3.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8- 21 に示す。合計 61 例（95%）に 329 件の有害事象が認められた。有害事象、治験薬と関連のある有害事象、又は死亡に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合、重篤な有害事象の発現件数、有害事象の総発現件数はプラセボ群の方がやや多かった。

表 2.7.6.8- 21　有害事象の要約（SAF）

	BAY 88-8223		Placebo	
Number of subjects	N=33		N=31	
With at least one adverse event	31	94％	30	97％
With at least one treatment-related adverse event	20	61％	21	68％
With at least one serious adverse event	8	24％	14	45％
With at least one treatment-related serious adverse event	3	9％	1	3％
Withdrawn from study due to adverse event	1	3％	1	3％
Discontinued or postponed treatment due to adverse event	6	18％	8	26％
With adverse event and outcome of death	2	6％	2	6％
Number of adverse events	155		174	
Number of unique serious adverse events	12		19	

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.14, 14.3.1.36, Listing 14.3.2.1, 14.3.2.3, 14.3.2.4

2.7.6.8.3.3.2　有害事象

器官別大分類別の有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.8- 22 に示す。発現割合が高い有害事象の器官別大分類は、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「腎および尿路障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった。「胃腸障害」の発現割合は

BAY 88-8223 群（23 例、69.7%）の方がプラセボ群（19 例、61.3%）よりわずかに高かった。その他の器官別大分類に関しては、発現割合は、両群で同程度又はプラセボ群の方が高かった。

表 2.7.6.8- 22　器官別大分類別の有害事象（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class	器官別大分類	BAY 88-8223		Placebo	
Number of subjects		N=33		N=31	
		n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23	(69.7)	19	(61.3)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	15	(45.5)	19	(61.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	17	(51.5)	18	(58.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10	(30.3)	9	(29.0)
Nervous system disorders	神経系障害	8	(24.2)	10	(32.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7	(21.2)	6	(19.4)
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）	7	(21.2)	7	(22.6)
Investigations	臨床検査	5	(15.2)	9	(29.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4	(12.1)	7	(22.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(15.2)	7	(22.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4	(12.1)	4	(12.9)
Cardiac disorders	心臓障害	3	(9.1)	4	(12.9)
Psychiatric disorders	精神障害	1	(3.0)	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1	(3.0)	5	(16.1)
Vascular disorders	血管障害	1	(3.0)	2	(6.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0		1	(3.2)
Endocrine disorders	内分泌障害	0		1	(3.2)
Eye disorders	眼障害	0		3	(9.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0		1	(3.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0		3	(9.7)

In the event of repeated occurrences of an adverse event within a subject, it is counted only once.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.14

発現割合が高い有害事象（全被験者の 5%以上に発現）を基本語別に表 2.7.6.8- 23 に示す。10%以上の被験者に発現した有害事象は、下痢（BAY 88-8223 群 9 例、プラセボ群 10 例）、悪心（9 例、10 例）、便秘（12 例、2 例）、嘔吐（8 例、6 例）、発熱（3 例、4 例）、疲労（8 例、7 例）、末梢性浮腫（4 例、4 例）、骨痛（10 例、16 例）、筋痛（5 例、4 例）、腫瘍フレア（6 例、7 例）、ヘモグロビン減少（5 例、7 例）及び食欲不振（4 例、4 例）であった。このうち、便秘のみが BAY 88-8223 群（12 例、36.4%）でプラセボ群（2 例、6.5%）より発現割合が明ら

かに高かった。便秘の重症度は軽度から中等度に分類され、高度の便秘とされたのは 1 例のみであった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された便秘はなかった。骨痛は、プラセボ群（16 例、51.6%）の方が BAY 88-8223 群（10 例、30.3%）より発現割合が高かった。両群の発現割合が同程度であったのは、腫瘍フレア（EBRT 又は放射性同位元素の投与に関連すると考えられる骨痛の増大であり、主に EBRT 後及び治験薬初回投与後の発現）及び疲労であった。ただし、中等度の疲労の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群より高く（5 例、15.1%）、プラセボ群ではいずれの有害事象も軽度であった。

発現割合が低いものの注目すべき有害事象として、注射部位反応の発現割合は両群で同様であり、BAY 88-8223 群の 1 例（3.0%）に注射部位そう痒感、プラセボ群の 1 例（3.2%）に注射部位腫脹がみられた。各投与群の 1 例（それぞれ 3.0%、3.2%）に敗血症がみられた。発熱の発現割合は同程度であり、好中球減少症に起因する有害事象の報告はなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.15）。

表 2.7.6.8- 23 有害事象：全被験者の 5%以上（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223			Placebo		
Number of subjects		N=33			N=31		
		N subjects (mild/moderate/severe)			N subjects (mild/moderate/severe)		
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Diarrhoea	下痢	9	(6/3/0)	27.3％	10	(5/5/0)	32.3％
Nausea	悪心	9	(6/3/0)	27.3％	10	(6/3/1)	32.3％
Constipation	便秘	12	(6/5/1)	36.4％	2	(0/2/0)	6.5％
Vomiting	嘔吐	8	(4/4/0)	24.2％	6	(3/3/0)	19.4％
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**						
Pyrexia	発熱	3	(1/2/0)	9.1％	4	(1/3/0)	12.9％
Fatigue	疲労	8	(3/5/0)	24.2％	7	(7/0/0)	22.6％
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4	(3/1/0)	12.1％	4	(1/3/0)	12.9％
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Bone pain	骨痛	10	(2/7/1)	30.3％	16	(7/7/2)	51.6％
Myalgia	筋痛	5	(3/2/0)	15.2％	4	(3/1/0)	12.9％
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4	(3/1/0)	12.1％	1	(1/0/0)	3.2％
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dizziness	浮動性めまい	2	(2/0/0)	6.1％	2	(2/0/0)	6.5％
Headache	頭痛	2	(2/0/0)	6.1％	4	(2/2/0)	12.9％
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）**						
Tumour flare	腫瘍フレア	6	(2/3/1)	18.2％	7	(1/5/1)	22.6％
Investigations	**臨床検査**						
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	5	(0/5/0)	15.2％	7	(2/3/2)	22.6％
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Anorexia	食欲不振	4	(2/2/0)	12.1％	4	(4/0/0)	12.9％
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Fall	転倒	1	(1/0/0)	3.0％	3	(1/1/1)	9.7％
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Rash	発疹	1	(0/1/0)	3.0％	3	(3/0/0)	9.7％

If an adverse event is reported more than once within a subject, it is counted only once at the highest severity reported.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.15, 14.3.1.16, 14.3.1.17

発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象を表 2.7.6.8- 24 に示す。有害事象の発現割合及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、いずれの群においても、1 回目及び 2 回目投与後の方が 3 回目及び 4 回目投与後より高かった。発現割合の高い下痢、悪心、便秘、嘔吐、疲労、骨痛、及び腫瘍フレアでは、いずれの発現割合も、BAY 88-8223 の初回投与後の方が 4 回目投与後より高かった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.25）。初回投与後に有害事象の発現割合が高かった理由として、ベースラインに施行された EBRT が影響した可能性もあると考えられた。BAY 88-8223 群では 4 回の各投与後のヘモグロビン減少の発現割合は同程度であったが、プラセボ群では、投与を重ねるごとに発現割合が高くなった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.25、14.3.1.27）。

表 2.7.6.8- 24　発現時期別の有害事象（SAF）

	BAY 88-8223 (N=33)				Placebo (N=31)			
Onset*	1	2	3	4	1	2	3	4
Number exposed	33	32	30	28	31	27	22	21
At any time in time interval								
Number of subjects with at least one adverse event	25 76％	25 78％	19 63％	13 46％	28 90％	23 85％	16 73％	16 76％
Number of subjects with at least one related† adverse event	13 39％	10 31％	9 30％	6 21％	17 55％	8 30％	8 36％	4 19％
Number of adverse events	67	54	48	20	73	60	35	32
Within one week after injection								
Number of subjects with at least one adverse event	19 58％	19 59％	10 33％	7 25％	19 61％	17 63％	12 55％	7 33％
Number of subjects with at least one related adverse event	12 36％	7 22％	7 23％	3 11％	14 45％	5 19％	6 27％	3 14％
Number of adverse events	38	34	18	9	36	22	16	12

In the event of repeated occurrences of an adverse event within a subject in the same period, it is counted only once.

Missing dates imputed.

* 1, 2, 3, 4 refer to the intervals between injection 1 and injection 2; injection 2 and injection 3; injection 3 and injection 4; and after injection 4, respectively

† Related or uncertain relationship to study drug Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.24, 14.3.1.26, 14.3.1.32, 14.3.1.34

有害事象発現までの期間

初回投与から有害事象発現までの期間の中央値は、BAY 88-8223 群では、下痢及び嘔吐で 1 週、悪心で 2 週、疲労及び腫瘍フレアで 3 週、便秘及びヘモグロビン減少で 4 週、骨痛及び筋痛で 6 週、発熱で 9 週であった。プラセボ群では、腫瘍フレアで 0 週、下痢で 1 週、嘔吐で 2 週、筋痛で 5 週、悪心、疲労及び骨痛で 6 週、ヘモグロビン減少で 7 週、便秘で 8 週、発熱で 11 週であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.28、14.3.1.29）。

有害事象の持続期間

発現割合が高い有害事象の持続期間を表 2.7.6.8- 25 に示す。

発現割合が高い有害事象の持続期間に、いくつかの事象では両群間で差がみられた。プラセボ群では下痢の持続時間が長く、BAY 88-8223 群では悪心、ヘモグロビン減少及び骨痛の持続時間が長かった。ただし、有害事象の件数が比較的少なく、ヘモグロビン減少に関しては測定ポイントが少なかったことから、これらの差の解釈は慎重にすべきである。

表 2.7.6.8- 25　発現割合の高い*有害事象の持続期間（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 Preferred Term	基本語	BAY 88-8223		Placebo	
Number of subjects		N=33		N=31	
		Number of observations	Median duration (days)	Number of observations	Median duration (days)
Diarrhoea	下痢	9	1	9	4
Nausea	悪心	6	17	6	5
Vomiting	嘔吐	6	1	6	2
Pyrexia	発熱	3	3	4	4
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	4	63	7	14
Bone pain	骨痛	8	32	10	12
Tumour flare	腫瘍フレア	2	8	6	5

In the event of repeated occurrences of an adverse event within a subject, the sum of the duration is counted.

Only non-missing durations (complete start and stop dates) and events starting after baseline are included.

* Reported by at least 10% of overall population and with non-missing start and stop dates.Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.30, 14.3.1.31

重症度別の有害事象

有害事象の重症度分類は、「軽度・中等度・高度」の 3 段階評価による分類を用い、治験薬と関連のある有害事象については、CTCAE グレードによる分類も用いた。このうち、3 段階評価では、両群共に大部分の有害事象は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.16、14.3.1.17）。

治験薬と関連のある有害事象

治験薬との関連性は、「関連なし」、「不明」又は「関連あり」に分類され、このうち「不明」又は「関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。治験薬と関連のある有害事象の CTCAE グレード別の発現被験者数を表 2.7.6.8- 26 に、CTCAE グレード 3 以上及び全有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.8- 27 に示す。

治験薬と関連のある有害事象で、発現割合が高かった器官別大分類は、有害事象全体のプロファイルと同様であり、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「臨床検査」であった。発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象（基本語）は、下痢（BAY 88-8223 群 5 例、プラセボ群 7 例）、悪心（5 例、6 例）、嘔吐（6 例、6 例）及び腫瘍フレア（5 例、5 例）であった。いずれの有害事象も発現割合は各群で同程度であった。

両群共に大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある高度の有害事象は、BAY 88-8223 群では 2 例に 3 件（被験者番号 206 の肺炎及び敗血症各 1 件、被験者番号 552 の腫瘍フレア 1 件）、プラセボ群では 4 例に 4 件（被験者番号 406 及び 513 に発現したヘモグロビン減少 2 件、被験者番号 203 の悪心 1 件、被験者番号 205 の敗血症 1 件）認められた（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.18、14.3.1.19）。

治験薬と関連のある有害事象の重症度を CTCAE グレードに基づいて分類した。BAY 88-8223 群ではグレード 4 の有害事象は認められず、CTCAE グレード 3 の有害事象が、嘔吐（1 件）、ヘモグロビン減少（1 件）、腫瘍フレア（2 件）、肺炎（1 件）及び敗血症（1 件）の合計 6 件認められた。プラセボ群では、CTCAE グレード 4 の有害事象が、敗血症及びヘモグロビン減少の合計 2 件認められ、CTCAE グレード 3 の有害事象が、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び腫瘍フレアの合計 3 件認められた。

表 2.7.6.8- 26 治験薬と関連のある*有害事象：CTCAE グレード別発現被験者数（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Toxicity Grade							
		1		2		3		4	
		A	P	A	P	A	P	A	P
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**								
Abdominal pain	腹痛	1							
Diarrhoea	下痢	4	5	1	2				
Dyspepsia	消化不良		1						
Loose stools	軟便	1	1						
Nausea	悪心	3	5	2	1				
Vomiting	嘔吐	2	3	3	3	1			
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**								
Fatigue	疲労	1		2					
Feeling cold	冷感			1					
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1							
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	1							
Pyrexia	発熱		1	2					
Rigors	悪寒		1						
Investigations	**臨床検査**								
Blood calcium abnormal	血中カルシウム異常		1						
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1	1	1	1	1	1		1
Neutrophil count decreased	好中球数減少			1					
Platelet count decreased	血小板数減少						1		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including 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）**								
Tumour flare	腫瘍フレア	2	1	1	3	2	1		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**								
Bone pain	骨痛		1	1					
Joint range of motion decreased	関節運動範囲減少	1							
Muscular weakness	筋力低下	1							
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1							
Nervous system disorders	**神経系障害**								
Dysgeusia	味覚異常	1	1						
Headache	頭痛				1				
Parosmia	嗅覚錯誤	1							
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**								
Pneumonia	肺炎					1			
Sepsis	敗血症					1			1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**								
Anorexia	食欲不振	2	1						
Cardiac disorders	**心臓障害**								
Angina pectoris	狭心症			1					
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**								
Nephrolithiasis	腎結石症	1							

A: BAY 88-8223 Group; P: Placebo Group, NCI: National Cancer Institute, CTC: common toxicity criteria

If more than one NCI score is available for an event within a subject, the highest is used; NCI-CTC score missing for one event (paraesthesia in Placebo Group subject).

* Related: relation yes or uncertain

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.21, 14.3.1.22, 14.3.1.23

表 2.7.6.8- 27 治験薬と関連のある*有害事象：CTCAE グレード 3 以上及び全有害事象の発現被験者数（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Toxicity Grade ≧3		Total	
		A	P	A	P
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**				
Abdominal pain	腹痛			1	
Diarrhoea	下痢			5	7
Dyspepsia	消化不良			1	
Loose stools	軟便			1	1
Nausea	悪心			5	6
Vomiting	嘔吐	1		6	6
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**				
Fatigue	疲労			3	
Feeling cold	冷感			1	
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患			1	
Injection site pruritus	注射部位そう痒感			1	
Pyrexia	発熱			2	1
Rigors	悪寒				1
Investigations	**臨床検査**				
Blood calcium abnormal	血中カルシウム異常				1
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1	2	3	4
Neutrophil count decreased	好中球数減少			1	
Platelet count decreased	血小板数減少		1		1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including 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）**				
Tumour flare	腫瘍フレア	2	1	5	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**				
Bone pain	骨痛			1	1
Joint range of motion decreased	関節運動範囲減少			1	
Muscular weakness	筋力低下			1	
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛			1	
Nervous system disorders	**神経系障害**				
Dysgeusia	味覚異常			1	1
Headache	頭痛				1
Parosmia	嗅覚錯誤			1	
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**				
Pneumonia	肺炎	1		1	
Sepsis	敗血症	1	1	1	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**				
Anorexia	食欲不振			2	1
Cardiac disorders	**心臓障害**				
Angina pectoris	狭心症			1	
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**				
Nephrolithiasis	腎結石症			1	

A: BAY 88-8223 Group; P: Placebo Group, NCI: National Cancer Institute, CTC: common toxicity criteria

If more than one NCI score is available for an event within a subject, the highest is used; NCI-CTC score missing for one event (paraesthesia in Placebo Group subject).

* Related: relation yes or uncertain

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.21, 14.3.1.22, 14.3.1.23

2.7.6.8.3.3.3　死亡

最終投与後 4 週までに、死亡に至った有害事象が各群 2 例に認められた。これらの有害事象を表 2.7.6.8- 28 に示す。

表 2.7.6.8- 28　死亡に至った有害事象（SAF）

	BAY 88-8223	Placebo
Number of subjects	N=33	N=31
Number (%) of subjects with adverse event with outcome of death	2 (6)	2 (6)
Number (%) with related (relation yes or uncertain) adverse event with outcome of death	0	1 (3)
Number of adverse events	2	3

MedDRA Ver. 7.0 Preferred Term	基本語	Subject Number	Subject Number
Atrial fibrillation	心房細動	206*	205
Myocardial infarction	心筋梗塞	552	
Sepsis	敗血症		205
Cachexia	悪液質		505

* This subject had other adverse events considered serious; however, the adverse event with an outcome of death was not reported as serious.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Listing 14.3.2.1

第 12 ヵ月までに報告されたすべての死亡例の死因を表 2.7.6.8- 29 に示す（表 2.7.6.8- 28 に示す被験者も含む）。

最終投与後 4 週までに死亡した被験者も含め、第 12 ヵ月までに死亡した被験者は、BAY 88-8223 群で 14／33 例（42%）、プラセボ群で 17／31 例（55%）であった。最も多くみられた死因は病勢進行で、BAY 88-8223 群で 10 例（30%）、プラセボ群で 14 例（45%）であった。記載がなかった 1 例を除き、治験薬との関連性はいずれも否定された。

病勢進行以外の死因が報告されたのは、BAY 88-8223 群の 5 例（1 例は病勢進行も有する）及びプラセボ群の 3 例であった（表 2.7.6.8- 29）。

BAY 88-8223 群では、病勢進行以外の死因の内訳は、第 16 週までに、肺炎及び敗血症に起因する心房細動 1 例、心筋梗塞 1 例、第 16 週から第 12 ヵ月の期間で肝不全 1 例、膀胱タンポナーデ（及び病勢進行）1 例、肺炎 1 例であった。以下に詳細を示す。このうち、治験薬との関連性が否定されなかったのは、肺炎及び敗血症に起因する心房細動 1 例であった。

肺炎及び敗血症に起因する心房細動については、治験薬との関連性は不明と判断された。本被験者（被験者番号 206）は 82 歳の男性で、病歴に血栓症を有していた。初回投与後 2 ヵ月（2 回目投与後 1 ヵ月）に脱水が発現し入院となり、その後、肺炎が発現し入院延長となった。X 線検査で両肺の間質にコンソリデーションを認めた。CT 検査では脳に異常は認められなかった。また、心房細動も発現した。治験薬投与は中止された。血液培養の結果、被験者は肺炎及び敗血症と診断された。その後、被験者の状態は改善し敗血症から回復したが、初回投与から 11.3 週後に心房細動により死亡した。治験責任（分担）医師は、肺炎及び敗血症については、治験薬との

関連性は不明と判断したが、心房細動については、治験薬との関連性はないと判断した。肺炎及び敗血症の重症度は高度、心房細動は中等度と判断された。

被験者番号 552 は、初回投与から 3.1 週後に心筋梗塞により死亡した。治験薬との関連性は否定された。被験者番号 405 は、初回投与から 20.4 週後に肝不全により死亡した。死亡の前日に肝臓の超音波検査が行われたが、転移、壊死又は膿瘍の徴候はみられなかった。血清中の AST が非常に高かった。剖検は実施されなかったが、治験薬との関連性は否定された。被験者番号 514 は、初回投与から 42.0 週後に膀胱タンポナーデ及び病勢進行により死亡した。治験薬との関連性は否定された。被験者番号 803 は、初回投与から 48.7 週後に右下葉肺炎により死亡した。治験薬との関連性の記録はなかった。

プラセボ群では、病勢進行以外の死因は、第 16 週までに敗血症及び肺水腫 1 例、第 16 週から第 12 ヵ月までの期間に肺炎 1 例、大動脈瘤破裂疑い 1 例であった。肺炎については治験薬との関連性の記録がなかったが、その他の 2 件については治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.8- 29　第 12 ヵ月までに報告された死亡

Period	Subject number	Week of death*	Cause of death		Relation to study drug
BAY 88-8223					
0-16w	552	3.1	Myocardial infarction		No, see narrative
	206	11.3	Coronary incompensation, atrial fibrillation probably due to pneumonia and sepsis		Uncertain, see narrative
16-26w	405	20.4	Liver insufficiency		No
26-39w	109	27.1	Disease progression	Skeletal	No
	303	32.9	Disease progression	Skeletal; liver	No
	504	33.1	Disease progression	Skeletal	No
	702	33.9	Disease progression	Carcinomatosis	Missing
	511	36.3	Disease progression	Skeletal	No
39-52w	514	42.0	Urinary bladder tamponade and disease progression	Skeletal	No
	553	42.6	Disease progression	Skeletal	No
	301	43.0	Disease progression	Skeletal	No
	803	48.7	Pneumonia, right lower lobe		Missing
	104	49.6	Disease progression	Skeletal	No
	501	52.0	Disease progression	Skeletal	No
Placebo					
0-16w	205	8.6	Sepsis and pulmonary oedema	Skeletal and pulmonary metastases contributed	No
	406†	12.4	Disease progression	Skeletal	No
16-26w	505	16.1	Disease progression; also infection with fever	Skeletal	No
	106	16.7	Disease progression	Skeletal	No
	108	20.6	Disease progression	Skeletal	No
	304	22.1	Disease progression	Skeletal	No
	513	24.6	Disease progression	Skeletal	No
26-39w	509	26.6	Disease progression	Skeletal	No
	103	28.0	Pneumonia and hypothermia after outdoors trauma		Missing
	203	32.0	Disease progression	Skeletal	No
	302	32.1	Disease progression	Skeletal	No
	404	33.0	Suspected rupture of aortic aneurysm		No
39-52w	951	41.7	Disease progression	Skeletal	No
	602	42.6	Disease progression	Missing	No
	110	42.6	Disease progression	Skeletal	No
	801	46.4	Disease progression	Skeletal	No
	502	49.4	Disease progression	Skeletal	No

Note　disease progression = progression of metastatic prostate cancer; sites of metastasis are listed where reported。

* Relative to 1st injection

† More than 4 weeks after last injectionSource: 5.3.5.1.6 A58302/Listing 16.2.1

2.7.6.8.3.3.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.8- 30 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.8- 31 に示す。重篤な有害事象は、BAY 88-8223 群で 8 例に 12 件、プラセボ群で 14 例に 19 件認められた。このうち、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、BAY 88-8223 群で 3 例に 4 件、プラセボ群で 1 例に 1 件認められた。各投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、BAY 88-8223 群の肺炎（2 例）及びプラセボ群の骨痛（3 例）であった。

表 2.7.6.8- 30　重篤な有害事象の要約（SAF）

	BAY 88-8223	Placebo
Number of subjects	N=33	N=31
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event	8 (24)	14 (45)
Number (%) of subjects with at least one related or uncertain serious adverse event	3 (9)	1 (3)
Number of serious adverse events	12	19

In the event of repeated occurrences of an adverse event within a subject, it is counted only once.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.36

BAY 88-8223 群において、治験薬との関連性が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は嘔吐 1 例で、重症度は中等度、転帰は回復であった。治験薬との関連性が「不明」と判断された重篤な有害事象は肺炎及び敗血症 1 例、腫瘍フレア 1 例であった。重症度はいずれも高度であり、敗血症の転帰は回復であったが、肺炎の転帰は追跡不能、腫瘍フレアの転帰は該当なしであった。治験薬との関連はないと判断された重篤な有害事象のうち、シュードモナス感染及び慢性閉塞性気道疾患増悪（同一被験者で 2 回発現）1 例、脱水 1 例及び心筋梗塞 1 例は高度であった。心筋梗塞 1 例の転帰は死亡、脱水 1 例の転帰は未回復であったが、その他 1 例に発現した 3 件の有害事象の転帰はいずれも回復であった。治験薬との関連はないと判断された重篤な有害事象のうち、中等度の事象 4 件の転帰は、回復（肺炎及び胸痛各 1 件）又は重篤な有害事象から取り下げ（脊髄圧迫 2 件：同一被験者で 2 回発現）となった。軽度は錯乱状態 1 例のみで、転帰は回復したが後遺症ありであった。

プラセボ群において、治験薬との関連性が「不明」と判断された敗血症 1 例は、高度で転帰は死亡であった。その他の事象はいずれも治験薬との関連はないと判断された。

表 2.7.6.8- 31 重篤な有害事象の一覧

Subject number	Serious Adverse Event	Serious Adverse Event	Time after 1st dose	Intensity (Toxicity*)	Relation to Study Drug	Outcome
BAY 88-8223						
109	Confusional State	錯乱状態	5.3 w	Mild	No	Recovered with sequelae
202	Vomiting	嘔吐	6.5 h	Moderate (3)	Related	Recovered
204	Pseudomonas infection	シュードモナス感染	11.4 w	Severe	No	Recovered
	Chronic obstructive airways disease exacerbated	慢性閉塞性気道疾患増悪	0.9 w	Severe	No	Recovered
			5.3 w	Severe	No	Recovered
206	Pneumonia	肺炎	8.6 w	Severe (3)	Uncertain	Lost to follow-up†
	Sepsis	敗血症	8.9 w	Severe (3)	Uncertain	Recovered
	Dehydration	脱水	7.9 w	Severe	No	Not recovered
504	Spinal cord compression	脊髄圧迫	11.4 w	Moderate	No	Change in intensity‡
			12.7 w	Moderate	No	
511	Pneumonia	肺炎	7.6 w	Moderate	No	Recovered
514	Chest pain	胸痛	8.1 w	Moderate	No	Recovered
552	Myocardial infarction	心筋梗塞	3.1 w	Severe	No	Death
	Tumor flare	腫瘍フレア	1.0 w	Severe (3)	Uncertain	Not applicable
Placebo						
106	Ataxia	失調	2.1 w	Severe	No	Not recovered
108	Subdural haematoma	硬膜下血腫	14.1 w	Severe	No	Not recovered
110	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	4.1 w	Moderate	No	Not recovered
201	Perineal pain	会陰痛	2.3 w	Severe	No	Change in intensity
203	Bone pain	骨痛	17.1 w	Severe	No	Recovered
	Spinal cord compression	脊髄圧迫	11.3 w	Severe	No	Recovered
205	Atrial fibrillation	心房細動	7.7 w	Severe	No	Death
	Sepsis	敗血症	7.9 w	Severe (4)	Uncertain	Death
	Bone pain	骨痛	7.1 w	Moderate	No	Not applicable
304	Adrenal disorder	副腎障害	4.4 w	Moderate	No	Not recovered
404	Bone pain	骨痛	4.7 w	Severe	No	Recovered
505	Fall	転倒	1.3 w	Severe	No	Recovered
	Cachexia	悪液質	6.9 w	Moderate	No	Death
513	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	7.6 w	Mild	No	Recovered
551	Pyrexia	発熱	12.0 w	Moderate	No	Recovered
	Malignant neoplasm	悪性新生物	13.1 w	Severe	No	Not recovered
602	Tumor flare	腫瘍フレア	0.3 w	Severe	No	Recovered
701	Hypocalcaemia	低カルシウム血症	14.0 w	Moderate	No	Recovered
951	Intestinal obstruction	腸管閉塞	12.9 w	Severe	No	Recovered

* Toxicity Grade only indicated for adverse event related to investigational drug or of unknown relationship

†Died from other causes

‡Change in intensity: severity changed and event not considered serious

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Listing 14.3.2.1, 14.3.2.3

2.7.6.8.3.3.5　その他の重要な有害事象

死亡に至らない有害事象により試験を中止した被験者が各群 1 例みられた。BAY 88-8223 群では、被験者番号 109 が錯乱状態により試験を中止した。プラセボ群では、被験者番号 108 が投与完了後に慢性硬膜下血腫の増悪（基本語：硬膜下血腫）により試験を中止した。いずれも治験薬との関連性が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は BAY 88-8223 群で 5 例、プラセボ群で 4 例に認められた。認められた有害事象（いずれも各 1 例に発現）は、BAY 88-8223 群で錯乱状態、肺炎、敗血症、食欲不振、疲労、悪心、ヘモグロビン減少、発熱、嗅覚錯誤、味覚異常、筋力低下、関節運動範囲減少、心筋梗塞及び骨痛であり、プラセボ群で心房細動、副腎障害、悪液質、悪心及び骨痛であった。このうち BAY 88-8223 群の肺炎、敗血症、食欲不振、疲労、悪心、ヘモグロビン減少、発熱、嗅覚錯誤、味覚異常、筋力低下、関節運動範囲減少、プラセボ群の悪心は治験薬との関連性が否定されなかった。

治験薬の投与延期に至った有害事象は BAY 88-8223 群で 2 例、プラセボ群で 6 例に認められた（有害事象により投与を中止した被験者も含む）。認められた有害事象（いずれも各 1 例に発現）は、BAY 88-8223 群で脱水及び脊髄圧迫であり、プラセボ群で失調、敗血症、血小板数減少、ヘモグロビン減少、肝機能検査値異常、肝腫大及び腸管閉塞であった。プラセボ群の敗血症及び血小板数減少は治験薬との関連性が否定されなかった。

有害事象により投与を延期又は中止した被験者は、BAY 88-8223 群で 6 例（試験を中止した被験者番号 109 の 1 例も含む）、プラセボ群で 8 例みられ、以下に詳細を示す。投与を中止した被験者すべてが試験を中止したわけではなかった。

- BAY 88-8223 群

被験者番号 109：重篤な有害事象である錯乱状態（治験薬と関連なし）により投与が中止された。この事象により試験は中止された。

被験者番号 206：重篤な有害事象である脱水（治験薬と関連なし）により投与が延期され、その後重篤な有害事象である肺炎及び敗血症（いずれも関連性不明）により投与が中止された。死亡に至った心房細動（治験薬と関連なし）により試験は中止された。

被験者番号 501：非重篤な有害事象である、中等度の食欲不振、疲労、悪心及びヘモグロビン減少、並びに、軽度の発熱、嗅覚錯誤、味覚異常、筋力低下、及び関節運動範囲減少により投与が中止された。いずれも治験薬との関連は不明とされた。

被験者番号 504：重篤な有害事象である脊髄圧迫 2 件及び非重篤な有害事象である脊髄圧迫 1 件（いずれも治験薬と関連なし）により、4 回目の投与が 5 日間延期された。

被験者番号 552：重篤な有害事象である心筋梗塞（治験薬と関連なし）により、投与が中止された。死亡のため試験は中止された。

被験者番号 702：高度の有害事象である骨痛 2 件（いずれも治験薬と関連なし）により、投与が中止された。治験責任（分担）医師及び被験者の判断により試験は中止された。

- プラセボ群

被験者番号 106：重篤な有害事象である失調（治験薬と関連なし）により投与が延期され、その後同意撤回（疲労のため継続不可）により投与は中止された。

被験者番号 205：重篤な有害事象である敗血症（関連性不明）により投与が延期され、その後重篤な有害事象である心房細動（治験薬と関連なし）により投与は中止された。

被験者番号 304：重篤な有害事象である副腎障害（治験薬と関連なし）により投与が中止された。

被験者番号 406：非重篤な有害事象である CTCAE グレード 3 の血小板数減少（中等度、関連性不明）により投与が延期され、その後臨床的進行のため試験は中止された。

被験者番号 505：重篤な有害事象である悪液質（治験薬と関連なし）及び非重篤な有害事象である悪心（中等度、関連性不明）により投与が中止された。

被験者番号 513：重篤な有害事象であるヘモグロビン減少（治験薬と関連なし）により、3 回目の投与が 1 日延期された。

被験者番号 804：非重篤な有害事象である肝機能検査値異常（軽度、治験薬と関連なし）及び肝腫大（中等度、治験薬と関連なし）により投与が延期され、その後非重篤な有害事象である骨痛（軽度、治験薬と関連なし）により投与が中止された。

被験者番号 951：重篤な有害事象である腸管閉塞（治験薬と関連なし）により、4 回目の投与が 4 日間延期された。

また、プラセボ群の被験者番号 806 は、治験責任（分担）医師の判断により投与が中止された。中止に至る原因となる有害事象は認められなかったが、本被験者には 2 回目と 3 回目の投与予定日の間にいくつかの有害事象（下痢、夜間頻尿、疲労、悪心、口渇、食欲不振、便秘）が発現しており、治験責任（分担）医師の判断に影響した可能性もある。

2.7.6.8.3.3.6　臨床検査値

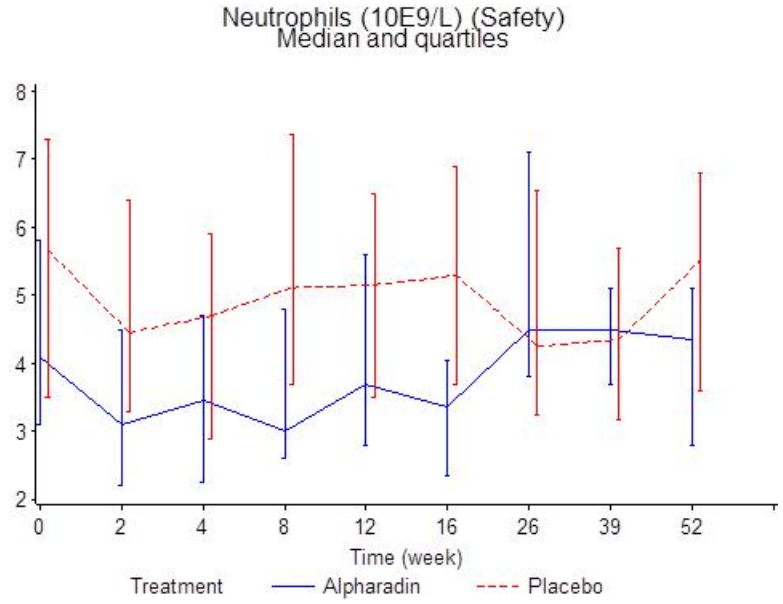
2.7.6.8.3.3.6.1　血液学的検査

2.7.6.8.3.3.6.1.1　ヘモグロビン

BAY 88-8223 群、プラセボ群共に、時間経過に伴いヘモグロビンの中央値は減少傾向を示し、特に治験薬投与期間終了後はその傾向が顕著であった（第 12 ヵ月のベースラインからの変化量の中央値：BAY 88-8223 群－10%、プラセボ群－11%）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.1、14.3.5.2）。両群共に、ベースラインで基準値未満であった被験者の割合及び基準値範囲内から基準値未満にシフトした被験者の割合が高かったが、明らかな不均衡はみられず（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.5.49）、12 ヵ月間にわたる追跡調査期間の最下点に、統計学的に有意な群間差は認められなかった（平均値：BAY 88-8223 群 107.24g/L、プラセボ群 106.53g/L、p＝0.868）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.78）。

2.7.6.8.3.3.6.1.2　好中球

好中球数の中央値及び四分位範囲の推移を図 2.7.6.8- 7 に示す。好中球数のベースライン値は BAY 88-8223 群（中央値、4.1×10^9/L）の方がプラセボ群（中央値、5.7×10^9/L）より低かったことには注意する必要がある。BAY 88-8223 群では、治験薬投与期間中及び最終投与後 4 週（第 16 週）まで中央値に減少傾向がみられ、第 4、8、12 及び 16 週のベースラインからの変化率の中央値はそれぞれ、－16%、－16%、－13%及び－31%であったのに対し、プラセボ群では、同時点におけるベースラインからの変化率の中央値はそれぞれ、－17%、－5%、－9%及び 1%であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.11、14.3.5.12）。ベースラインから第 16 週までの最下点の平均値は、BAY 88-8223 群で 2.78×10^9/L、プラセボ群で 3.74×10^9/L であった（p＝0.011、Wilcoxon の順位和検定）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.76）。その後 BAY 88-8223 群の好中球数は回復し、第 16 週から第 12 ヵ月までの最下点には両群間に差はみられなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.77）。なお、基準値未満にシフトした被験者は比較的少なかった（最多は第 2 週で 26 例中 5 例）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.54）。その後の時点では、両群共に平均値に増加傾向が認められた。総白血球数の変化は好中球数の変化と同様に推移した。

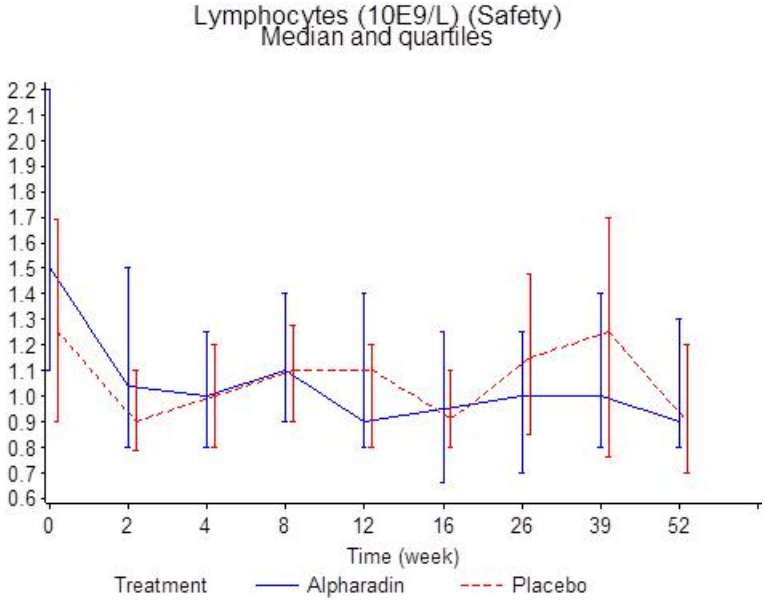


Source: 5.3.5.1.6 A58302/Figure 14.4.7.2

図 2.7.6.8- 7　好中球数の推移（SAF）

2.7.6.8.3.3.6.1.3　リンパ球

リンパ球数の中央値及び四分位範囲の推移を図 2.7.6.8- 8 に示す。ベースラインのリンパ球数の中央値は、BAY 88-8223 群（1.5×10^9/L）の方がプラセボ群（1.3×10^9/L）よりやや高かった。投与開始後、BAY 88-8223 群の中央値はプラセボ群と同程度まで減少した（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.5.13、14.3.5.14）。

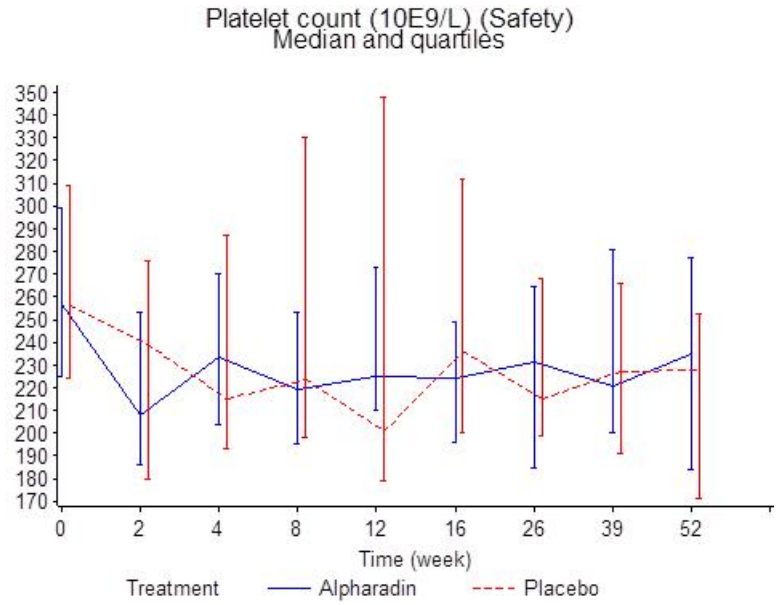


Source: 5.3.5.1.6 A58302/Figure 14.4.7.2

図 2.7.6.8- 8　リンパ球数の推移（SAF）

2.7.6.8.3.3.6.1.4　　血小板

血小板数の中央値及び四分位範囲の推移を図 2.7.6.8- 9 に示す。投与開始後、両群共に中央値が減少傾向を示した（第 12 ヵ月のベースラインからの変化率の中央値：BAY 88-8223 群－12%、プラセボ群－11%）（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.9、14.3.5.10）。両群共に、いくつかの時点において、基準値範囲内から基準値未満にシフトした被験者が少数みられたが、明らかな不均衡はみられず（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.53）、ベースラインから第 16 週までの最下点に統計学的に有意な群間差は認められなかった（最下点の中央値：BAY 88-8223 群 184.0×10^9/L、プラセボ群 191.0×10^9/L、p＝0.712、5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.5.76）。また第 16 週から第 12 ヵ月までの最下点に両群間で差は認められなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.5.77）。



Source: 5.3.5.1.6 A58302/Figure 14.4.7.2

図 2.7.6.8- 9　血小板数の推移（SAF）

2.7.6.8.3.3.6.2　血液生化学的検査

血液生化学パラメータ（ナトリウム、カリウム、クロール、リン酸塩、マグネシウム、カルシウム、アルブミン、LDH）、肝機能パラメータ〔AST、ALT、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）、ビリルビン〕及び腎機能パラメータ（クレアチニン、尿素窒素）について、両群間に意味のある差は特に認められなかった。

2.7.6.8.3.3.6.3　臨床的に意味のある個別の異常

2.7.6.8.3.3.6.3.1　血液学的検査

ベースラインから第 16 週

血液毒性により BAY 88-8223 の投与延期又は投与中止を行った被験者はなく、両群共に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の投与を行った被験者もなかった。血液学的検査の CTCAE グレードの概要を表 2.7.6.8- 32 に示す。白血球数及び好中球数が減少した被験者の割合は BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より高かった。白血球数の減少は主に好中球数の減少によるものと考えられた。

表 2.7.6.8- 32　血液学的検査：CTCAE グレード別、ベースラインから第 16 週（SAF）

	BAY 88-8223 N=33						Placebo N=30							
NCI-CTC (Ver. 2.0) Grade	1		2		3		1		2		3		4	
Haemoglobin	26	79％	4	12％	1	3％	19	63％	6	20％			1	3％
Neutrophils	5	15％	2	6％	1	3％								
WBC	9	27％	1	3％	1	3％	3	10％						
Platelets	6	18％					4	14％			1	3％		

NCI: National Cancer Institute, CTC: common toxicity criteria, WBC: white blood cells

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.5.79

第 16 週から第 12 ヵ月

血液学的検査の CTCAE グレードの概要を表 2.7.6.8- 33 に示す。いずれの項目においても、グレード 2 以上の血液毒性を発現した被験者数に両群間で差は認められなかった。

表 2.7.6.8- 33　血液学的検査：CTCAE グレード別、第 16 週から第 12 ヵ月（SAF）

	BAY 88-8223 N=33						Placebo N=30							
NCI-CTC (Ver. 2.0)Grade	1		2		3		1		2		3		4	
Haemoglobin	22	79％	6	21％			12	63％	3	16％	2	11％		
Neutrophils	1	4％	1	4％							1	5％		
WBC	1	4％							1	5％				
Platelets	3	11％			2	7％	3	16％	2	11％				

NCI: National Cancer Institute, CTC: common toxicity criteria, WBC: white blood cells

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.5.79

2.7.6.8.3.3.7　晩期毒性：12 ヵ月追跡調査

第 12 ヵ月の追跡調査来院を実施した被験者数は、BAY 88-8223 群で 19 例、プラセボ群で 12 例であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.12）。白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、及び原発性骨腫瘍の報告はなかった。その他の病状の報告があったのは BAY 88-8223 群で 2 例、プラセボ群で 3 例であった。内訳は、BAY 88-8223 群で直腸癌及び中部脊柱の骨粗鬆症性圧迫骨折の報告が各 1 報、プラセボ群で血小板減少症、腰痛及び脊髄圧迫の報告が各 1 報であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.13）。第 12 ヵ月までの臨床検査データの解析からは BAY 88-8223 群において晩期毒性のエビデンスは認められなかった。両群間に明らかな差はみられなかった。

2.7.6.8.3.3.8　安全性の結論

BAY 88-8223 群では合計 31 例（94%）に 155 件の有害事象が発現し、そのうち 12 件は重篤と判断された。プラセボ群では合計 30 例（97%）に 174 件の有害事象が発現し、そのうち 19 件は重篤と判断された。両群共に大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。ベースラインから最終投与後 4 週までに発現した有害事象による死亡例は両群共に 2 例であった。

両群共に、発現割合の高い器官別大分類は、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「腎および尿路障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であり、発現割合の高い基本語別の有害事象（全被験者の 10%以上に発現）は、下痢、悪心、便秘、嘔吐、発熱、疲労、末梢性浮腫、骨痛、筋痛、腫瘍フレア、ヘモグロビン減少及び食欲不振であった。発現割合の高い治験薬と関連のある有害事象は、両群で同様であった（下痢、悪心、嘔吐、腫瘍フレア）。

プラセボ群より BAY 88-8223 群で発現割合が明らかに高かった有害事象は便秘のみであった（BAY 88-8223 群：12 例、36.4%、プラセボ群：2 例、6.5%）。便秘は高度 1 件のほかは軽度又は中等度であり、治験薬と関連があると判断された便秘はなかった。その他の有害事象の発現割合は両群で同程度又はプラセボ群の方が高かった。

高度な有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は、本患者集団で予想される事象であり、両群で同様であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は嘔吐 1 例のみであり、関連性が不明とされた事象もほとんどなかった。初回投与から第 52 週以内に死亡した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 42%（14／33 例）、プラセボ群で 55%（17／31 例）であった。最も多く報告された死因は病勢進行であり、BAY 88-8223 群で 10 例（30%）、プラセボ群で 14 例（45%）であった。追跡調査期間中に BAY 88-8223 の晩期毒性を示す徴候は認められなかった。

有害事象の発現割合（有害事象全体及び治験薬と関連のある有害事象）が最も高かった時期は、両群共に初回投与後で、その後は低下した。これはベースラインにすべての被験者に EBRT が施行されたことが一因となった可能性が考えられる。初回投与後と比較して 2 回目投与後以降で発現割合が低下した主な有害事象は下痢及び腫瘍フレアであった。BAY 88-8223 の反復投与による累積的な毒性所見の増加は認められなかった。

発現割合の高かった有害事象の持続期間には群間差が認められ、下痢の持続期間はプラセボ群の方が長く、悪心、ヘモグロビン減少、骨痛の持続期間は BAY 88-8223 群の方が長かった。事象数が比較的少なく、またヘモグロビン減少に関しては測定ポイントが少なかったことから、これらの違いについて解釈することは困難であった。

BAY 88-8223 の血液毒性として最も感度の高い指標は好中球と考えられる。BAY 88-8223 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な好中球数の減少がみられた。しかし、基準値未満にシフトした被験者数が比較的少なく、CTCAE グレード 3 の血液毒性が発現したのは 1 例のみであったことから、この事象の臨床的意義については不確かであった。好中球数の減少は一過性で、反復投与中に重症化は認められなかった。プラセボ群と比較して BAY 88-8223 群で、ヘモグロビン又は血小板数に急な変化はみられなかった。また、ヘモグロビンは概してプラセボ群の方が低かった。その他の臨床検査値に関しては、投与群間に臨床的に意味のある差はみられなかった。

本試験における安全性評価の結果から、BAY 88-8223 は概して安全で忍容性が良好であることが示された。発現した有害事象及び臨床検査値の変化の大部分は骨転移を有する進行性前立腺癌患者でよくみられるものであり、便秘を除き、これらはプラセボ群でも BAY 88-8223 群と同様に認められた。

2.7.6.8.4 結論

前立腺癌が確認され、有痛性骨転移の緩和を目的とする EBRT が適応となる被験者を対象とした、BAY 88-8223 55kBq/kg の 4 週間ごとに 4 回の静脈内投与は、安全で忍容性が良好であり、

骨髄毒性はほとんどみられず、12 ヵ月間の追跡調査期間中に晩期毒性の徴候は認められなかった。プラセボ投与と比較した場合、BAY 88-8223 投与で骨代謝のバイオマーカー（骨型 ALP）に対する有意な効果がみられたが、SSE の初回発現までの期間に関する最終的な結果からは BAY 88-8223 投与による効果は認められなかった。骨代謝のバイオマーカー（総 ALP、CTX-I、ICTP、PINP）及び腫瘍のバイオマーカー（PSA）について得られた結果から、BAY 88-8223 の投与期間中及び投与終了後 1～2 ヵ月間にわたる投与効果が示唆された。OS のデータが得られた被験者は 64 例のみで、慎重な解釈が必要ではあるものの、12 ヵ月間の追跡調査から得られた OS は有用な傾向を示しており、BAY 88-8223 55kBq/kg の治療効果が示唆された。

参考文献

[1] Clinical study report, ATI-BC-1. A phase I open-label, multicentre, dose-escalation study of radium-223 in patients with advanced skeletal metastases.

[2] Smeland, Erikstein, Aas et al. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. Int J Rad Oncol Biol Phys 2003; 56(5): 1397-1404.