

リクラスト点滴静注液 5mg

ゾレドロン酸水和物

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ACE	angiotensin converting enzyme (アンジオテンシン変換酵素)
ADL	activities of daily living (日常生活動作)
AE	adverse event (有害事象)
AUC	area under the plasma concentration-time curve (血漿中濃度-時間曲線下面積)
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to infinity (無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)
AUC ₀₋₂₄	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to 24 hour after the dosing (投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積)
BA	bioavailability (生物学的利用率)
BAP	bone alkaline phosphatase (骨型アルカリフォスファターゼ)
BMD	bone mineral density (骨密度)
BMI	body mass index (体格指数)
CDS	core data sheet (中核データシート)
CL	total clearance (全身クリアランス)
CL _{app}	apparent total clearance (見かけの全身クリアランス)
CL _{cr}	creatinine clearance (クレアチンクリアランス)
CL _R	renal clearance (腎クリアランス)
C _{max}	maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
CTX	type I collagen cross-linked C-telopeptide (I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
FAS	full analysis set (最大の解析対象集団)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
HLGT	high level group Term (高位グループ用語)
HR	hazard ratio (ハザード比)
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
IOF	International Osteoporosis Foundation (国際骨粗鬆症財団)
ITT	intent to treat
LSM	least squares mean (最小二乗平均)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
mITT	modified intent to treat
NIH	National Institutes of Health (米国国立衛生研究所)
NOF	National Osteoporosis Foundation (米国国立骨粗鬆症財団)
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptides (I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)
P1NP	type I procollagen-N-propeptide (I型プロコラーゲン-N-プロペプチド)

略号	省略していない表現
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
PPK	population pharmacokinetics (母集団薬物動態)
PSUR	periodic safety update report (定期的安全性最新報告)
QM 法	quantitative measurement (定量的評価法)
QOL	quality of life (生活の質)
QTcB	Bazett's correction QT interval (Bazett 補正法を用いて補正した QT 間隔)
QTcF	Fridericia's correction QT interval (Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔)
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL	RANK ligand
RR	relative risk (相対リスク)
RRR	relative risk reduction (相対リスク減少率)
SD	standard deviation (標準偏差)
SERM	selective estrogen receptor modulator (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)
SOC	system organ class (器官別大分類)
SQ 法	semiquantitative method (半定量的評価法)
T _{1/2}	half-life time (消失半減期)
TPD	teriparatide (テリパラチド)
WHO	World Health Organization (世界保健機関)
YAM	young adult means (若年成人平均値)
本剤	Aclasta [®] /Reclast [®] 、リクラスト点滴静注液 5mg

目次

1. 製品開発の根拠.....	6
1.1 骨粗鬆症の定義、背景、病態.....	6
1.1.1 骨粗鬆症の定義と診断.....	6
1.1.2 骨粗鬆症の患者数.....	7
1.1.3 骨粗鬆症の発症機序.....	7
1.1.4 骨粗鬆症の治療目的.....	7
1.2 治療の現状.....	8
1.2.1 骨粗鬆症の薬物治療.....	8
1.2.2 ビスホスホネート製剤による治療の課題点.....	8
1.3 開発の経緯.....	9
1.3.1 骨粗鬆症に対する開発.....	9
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	18
2.1 製剤開発の経緯.....	18
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	19
3.1 薬物動態.....	21
3.1.1 吸収、分布、代謝、排泄.....	21
3.1.2 薬物間相互作用.....	22
3.1.3 内因的要因および外因的要因が薬物動態に及ぼす影響.....	22
3.2 薬力学.....	23
4. 有効性の概括評価.....	24
4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概括.....	24
4.2 試験方法の概略.....	25
4.2.1 対象.....	26
4.2.2 試験デザイン.....	27
4.2.3 治療法.....	28
4.2.4 有効性評価項目.....	28
4.3 試験対象の特性.....	29
4.3.1 有効性評価の対象となった患者集団の特性.....	29
4.3.2 国内で市販後に本剤の使用が想定される患者集団と国内の試験対象集団との比較.....	29
4.4 有効性の概要.....	30
4.4.1 骨折抑制効果.....	30
4.4.2 骨密度 (BMD).....	35
4.4.3 骨代謝マーカー.....	36
4.4.4 部分集団解析.....	37
4.4.5 有効性を補完する他の結果.....	37
4.5 推奨用法・用量に対する考察.....	38
4.6 効果の持続性および耐薬性.....	39
4.7 有効性のまとめ.....	40
5. 安全性の概括評価.....	41
5.1 試験のデザイン.....	41
5.2 曝露状況および人口統計学的特性.....	42
5.3 有害事象の要約.....	43
5.4 比較的好く見られる有害事象.....	44
5.5 死亡.....	45
5.6 重篤な有害事象.....	46

5.7 重要な有害事象.....	47
5.8 特定の有害事象.....	48
5.8.1 急性期反応.....	48
5.8.2 腎機能障害.....	49
5.8.3 眼障害.....	54
5.8.4 低カルシウム血症.....	55
5.8.5 顎骨壊死.....	56
5.8.6 顎以外の骨壊死（無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒）.....	57
5.8.7 脳血管障害.....	59
5.8.8 心房細動.....	60
5.8.9 非定型大腿骨骨折.....	63
5.8.10 アナフィラキシー.....	63
5.9 骨生検所見.....	63
5.10 部分集団別解析.....	64
5.11 長期投与時の安全性.....	66
5.12 食事および薬物相互作用.....	66
5.13 妊婦あるいは授乳婦.....	67
5.14 依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性.....	67
5.15 海外での市販後データ.....	67
6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	69
6.1 ベネフィット.....	69
6.1.1 1年間隔の投与で効果を発揮する.....	69
6.1.2 様々なタイプの骨粗鬆症患者に対し高い有効性を示す.....	69
6.1.3 静脈内への直接投与のため、確実に血中に投与され、また、経口ビスホスホネート製剤に起こりうる上部消化管障害発現の可能性が低い.....	70
6.2 リスク.....	71
6.2.1 急性期反応.....	71
6.2.2 腎機能障害.....	71
6.2.3 低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折.....	71
6.3 予想される本剤の位置づけ.....	72
7. 参考文献.....	73

1. 製品開発の根拠

ゾレドロン酸は、Novartis Pharma AG（以下、Novartis）が創製したビスホスホネート系の化合物であり、破骨細胞の形成阻害、機能喪失およびアポトーシスを引き起こすことで骨吸収作用を抑制する。この作用機序に着目し、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」、「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」、「骨パジェット病」、「閉経後骨粗鬆症」、「男性骨粗鬆症」、「ステロイド性骨粗鬆症」などの適応で Novartis により開発が進められた。

1.1 骨粗鬆症の定義、背景、病態

1.1.1 骨粗鬆症の定義と診断

骨粗鬆症は、2000 年に開催された米国国立衛生研究所（以下、NIH）のコンセンサス会議にて以下のとおり定義され（NIH, 2001）、現在、国内および海外では、この疾患定義が広く浸透している。

- 骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患
なお、骨強度は骨密度と骨質の 2 つの要因から構成され、骨強度の約 70%は骨密度で説明される。骨質には、微細構造、骨代謝回転、微小骨折および石灰化などが含まれる。

骨粗鬆症の診断は、国内では以下の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）」（宗圓聰 他, 2013）が用いられる。

表 2 原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折 ^(注1) あり
1. 椎体骨折 ^(注2) または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折 ^(注3) があり、骨密度 ^(注4) がYAMの80%未満
II. 脆弱性骨折なし
骨密度 ^(注4) がYAMの70%以下または-2.5SD以下

YAM：若年成人平均値（腰椎では20～44歳，大腿骨近位部では20～29歳）

注1 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

注2 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

注3 その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

注4 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頭部またはtotal hip（total proximal femur）を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみ使用する。表3に日本人女性における骨密度のカットオフ値を示す。

付記

骨量減少（骨減少）[low bone mass (osteopenia)]：骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少とする。

このように、国内では脆弱性骨折と骨密度によって骨粗鬆症が診断されている。

また、国際的には骨粗鬆症の診断には世界保健機関（以下、WHO）が提唱した診断基準が多くの国で用いられている。WHOは、骨粗鬆症の診断基準を「骨密度がYAM（若年成人平均値）と比較して -2.5 SD（標準偏差）以下の状態（Tスコア ≤ -2.5 ）」とした（Kanis JA, 1994）（WHO, 2003）。さらに、低骨密度に脆弱性骨折を合わせ持つ場合には重度な骨粗鬆症としている。このように、WHOでも脆弱性骨折と骨密度によって骨粗鬆症が診断されている。

以上、骨密度のカットオフ値は「YAMと比較して -2.5 SD以下」で一致しており、ともに脆弱骨折の存在を加味して判断されていることから、骨粗鬆症の診断に国内外で本質的な違いはない。

1.1.2 骨粗鬆症の患者数

骨粗鬆症は高齢者ならびに閉経後の女性に多く発症することが知られている。国内の大規模住民コホート研究で、日本骨代謝学会の診断基準の腰椎および大腿骨頸部の骨密度値から推定した40歳以上の骨粗鬆症患者数は1,280万人（男性300万人、女性980万人）と推計されている（折茂肇 他, 2015a）。また、骨粗鬆症は年齢とともに有病率が増加する疾患である。総人口に占める65歳以上の割合は、2014年の総務省統計局発表によると25.9%と報告され年々増加していることから、骨粗鬆症患者数は今後もさらに増加していくものと考えられる。

1.1.3 骨粗鬆症の発症機序

骨粗鬆症は骨代謝のバランスが崩れることにより発症する。骨組織に存在する破骨細胞、骨芽細胞、骨細胞等は密接に連携することで骨の代謝に関与し、この骨代謝の調節には副甲状腺ホルモン、カルシトニン、成長ホルモン、甲状腺ホルモン、エストロゲンなどのホルモンおよびビタミンDが深く関与している。

骨代謝は、破骨細胞による骨吸収とそれに続く骨芽細胞による骨形成からなり、この骨吸収と骨形成の量的バランスは、骨格の成長期には骨形成の割合が高く、成人では両者が均衡している。しかしながら、閉経、骨代謝に影響を及ぼす内分泌疾患やステロイド剤投与などを要因として骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、相対的に骨吸収の割合が高まり骨量減少をきたすと骨粗鬆症が発症する。その結果、骨粗鬆症では、骨量（骨密度）減少と骨微細構造の劣化をきたし、骨強度が低下して骨折が発生しやすくなる。

1.1.4 骨粗鬆症の治療目的

骨粗鬆症の治療目的は、骨折を防止し生活の質（以下、QOL）の維持改善を図ることである。

骨粗鬆症での骨折好発部位は、椎体、大腿骨近位部、橈骨、上腕骨であり、これらの骨折は、連鎖的に発生すると言われている（萩野浩, 2014）、（Gehlbach S et al, 2012）。そのうち、最も発生頻度の高いものは椎体骨折である。骨折した椎体が変形したまま治癒し、このような変形椎体が複数発生することで、脊柱全体が変形し脊椎後弯を呈することとなる。脊椎後弯により内臓が圧迫されることで、逆流性食道炎（Yamaguchi T et al, 2005）や呼吸困難（Harrison RA et al, 2007）等が生じるため、日常生活動作（以下、ADL）が低下し、QOLに影響を与えることとなる。

大腿骨近位部骨折は、2000年以降の調査で欧州、北米など海外では発生率が下がる傾向にあるが、長寿科学骨粗鬆症研究班の調査によると、国内では大腿骨近位部骨折患者の年間発生数は2007年には148,100人と推計され未だに増加傾向にある（折茂肇 他, 2015a）。また、大腿骨近位部骨折では手術療法が適用されるが、手術後の臥床期間が長くなるに従いADLの低下、ひいてはQOLの低下をきたす。国内では、大腿骨近位部骨折の前後で、骨粗鬆症患者のADLの自立率が、87%から50%に低下し、大腿骨近位部骨折者の10%が骨折後1年で死亡するとの報告がある（Sakamoto K et al, 2006）。すなわち、大腿骨近位部骨折を予防することは死亡リスクを低下させることに繋がると考えられる。

1.2 治療の現状

1.2.1 骨粗鬆症の薬物治療

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年度版」（折茂肇 他, 2015b）では、骨粗鬆症の治療は、食事指導、運動指導、理学療法、手術療法および薬物療法が推奨されている。

骨粗鬆症の薬物治療として、現在では、ビスホスホネート製剤、ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体（以下、抗RANKL抗体）製剤、テリパラチド製剤、女性ホルモン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（以下、SERM）製剤、活性型ビタミンD₃製剤、ビタミンK₂製剤、カルシトニン製剤、カルシウム製剤が使用されている。

ビスホスホネート製剤は、骨に親和性が高く、破骨細胞に作用し骨吸収を抑制することにより強力な骨量増加効果と骨折抑制効果を示し、国内外で標準的な骨粗鬆症治療薬として使用されている（折茂肇 他, 2015b）、（Kanis JA et al, 2013）、（Cosman F et al, 2014）。抗RANKL抗体製剤はRANKLに結合する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、RANK-RANKL系を阻害して骨吸収抑制作用を示す。抗RANKL抗体製剤は高い骨折抑制効果を示すものの、重篤な低カルシウム血症をきたすリスクが分っており、カルシウム剤の服用が義務付けられている（プラリア添付文書, 2015）。テリパラチド製剤は、骨芽細胞に作用することで骨形成を促進する骨形成促進剤であり、高い骨折抑制効果を有するものの、投与対象が「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」に限定され、投与期間に制限がある（テリボン添付文書, 2014）、（フォルテオ添付文書, 2014）。SERM製剤は骨格系および脂質代謝に対し、エストロゲンと同様の作用を有した選択的エストロゲンレセプター作動薬である。活性型ビタミンD₃製剤は、腸管からのカルシウム吸収を促進する。ビタミンK₂製剤は、骨形成マーカーとしても知られる骨基質蛋白質であるオステオカルシンの産生とカルシウムの骨への沈着を促進する。カルシトニン製剤は、骨粗鬆症における疼痛に対する鎮痛効果を有する。カルシウム製剤は、骨粗鬆症患者に対する栄養補給的側面を有しており他剤との併用も多い。

1.2.2 ビスホスホネート製剤による治療の課題点

ビスホスホネート製剤は化学構造上P-C-Pを基本骨格とする骨粗鬆症治療薬である。ビスホスホネートの作用により、破骨細胞の形成阻害、機能喪失およびアポトーシスを引き起こすことで骨吸収作用を抑制する。ビスホスホネート製剤は、その構造から三世代に分類されている。第一世代は側鎖に窒素を含まない構造を有している。第二世代は側鎖に窒素を含むが、環状構造を有さない。第三世代は側鎖に窒素を含み環状構造を有する。ビスホスホネート製剤は側鎖の違いにより骨吸収抑制能に差が認められる。第一世代と比べ、第二、第三世代は1,000

～1万倍の骨吸収抑制能を有することが知られている (Fleisch H, 2000)。国内で市販されているビスホスホネート製剤は、エチドロン酸が第一世代、アレンドロン酸とイバンドロン酸が第二世代、リセドロン酸、ミノドロン酸が第三世代に分類される (折茂肇 他, 2015c)。なお、ゾレドロン酸は側鎖に窒素を含み環状構造を有するため、第三世代に分類される。

経口ビスホスホネート製剤は粘膜刺激による上部消化管障害を発現するため、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、または潰瘍等の上部消化管障害がある患者では使用しにくい。さらに、食道炎や胃炎のリスクが高まるため、服用後30分以上、上体を起こしていることや立っていることのできない患者は禁忌とされている。このような服薬時の制限や留意点からコンプライアンス不良に陥りやすい。経口ビスホスホネート製剤では、治療開始後1～2年後の服薬継続率は40～50%程度で処方どおりの服薬ができていないとの報告もある (Siris ES et al, 2009)、(田中郁子 他, 2005)。

このような経口ビスホスホネート製剤の問題を改善するために、服薬率の向上と治療の継続を目的として、投与間隔を広げる製剤の開発が行われてきた。具体的には、経口連日投与製剤に始まり週1回投与製剤、月1回投与製剤へと開発が進んできた。しかし、経口製剤では月1回投与であっても経口投与による問題点は解決できていない。

一方、既存の月1回投与注射製剤では上記したような経口製剤による問題は生じないものの、月1回の通院が負担となる場合もあるため、投与間隔のより広い新たなビスホスホネート製剤の開発が望まれている。

1.3 開発の経緯

ゾレドロン酸の開発は、4 mg 点滴静注用製剤として「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を対象に海外で始まり、2000年にカナダ、スイスで最初に承認され、2001年には欧州諸国ならびに米国でも承認された (販売名: Zometa[®])。その後、2002年に欧州諸国ならびに米国で「多発性骨髄腫及び各種固形癌の骨転移」の適応が追加承認された。また、国内では2004年に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を適応として承認され、さらに2006年には「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」の適応が追加承認された (販売名: ゴメタ[®]注射液 4mg)。この後、ゴメタ[®]点滴静注 4mg/100mL が2013年より販売されている。一方、「骨パジェット病」の適応については5 mg 点滴静注用製剤 (米国以外での海外販売名: Aclasta[®] / 米国での販売名: Reclast[®]) として、2005年に欧州25カ国、ノルウェー、アイスランドで承認され、2007年には米国で承認された。

1.3.1 骨粗鬆症に対する開発

1.3.1.1 海外の開発

Novartis は骨粗鬆症に対する至適用法・用量を検討する目的で、閉経後骨粗鬆症を対象に用量反応試験 (0041 試験) を実施した。その結果、至適用量は明確にできなかったものの、ゾレドロン酸 4 mg を12ヵ月に1回投与することで、骨粗鬆症患者の骨量を増加させることを確認した。一方、骨吸収マーカーは、ゾレドロン酸 4 mg 投与により投与1ヵ月後に低下したものの、その後回復する傾向にあった。骨吸収抑制剤の効果発現には骨吸収マーカーを低下させ、その後低値を維持することが重要であり、そのためには4 mg では用量が不足している可能性が考えられた。そこで、骨吸収マーカーを1年間持続的に低下させることを意図し、第III相

試験（H2301 試験）のゾレドロン酸の投与量を 4 mg から 5 mg に変更することについて、米国食品医薬品局（以下、FDA）と協議し、合意した。

この合意に従い、第 III 相試験ではゾレドロン酸 5 mg を年 1 回点滴静注する用法・用量で、閉経後骨粗鬆症を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（H2301 試験）を実施した。本試験結果から、ゾレドロン酸 5 mg の骨折抑制効果および骨量増加効果が検証され、また忍容性も認められた。この結果に基づき、2007 年 8 月に米国で「閉経後骨粗鬆症」の効能で承認（Reclast[®]）され、同年 10 月に欧州 27 カ国、ノルウェー、アイスランドで承認（Aclasta[®]）され、現在では海外 115 カ国以上で承認されている。また、2009 年までに各国で「ステロイド性骨粗鬆症」、「男性骨粗鬆症」などの適応追加が承認されている。

1.3.1.2 国内の開発

国内では 2010 年 6 月に、旭化成ファーマ株式会社が Novartis と骨粗鬆症を適応症とする Aclasta[®]/Reclast[®]、リクラスト点滴静注液 5mg（以下、本剤）の独占的な開発・販売権のライセンス契約を締結し開発に着手した。

1.3.1.2.1 国内開発戦略

[1] 申請データパッケージの検討

本剤の国内開発を進めるにあたり、海外では既に骨粗鬆症に対する製造販売承認を取得していたことから、海外臨床試験結果を活用したブリッジング戦略を検討した。しかし、海外の用量反応試験である 0041 試験では明確な用量反応性が認められなかったため、用量反応性を国内外で比較することは不可能であった。また、海外の骨粗鬆症患者におけるゾレドロン酸 5 mg の薬物動態データが存在しないため、骨粗鬆症患者での国内外の薬物動態を直接比較することができず、一般的なブリッジング戦略を用いることは困難な状況にあった。

一方、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」等を適応としたゾレドロン酸 4 mg 製剤は、既に日本人と外国人との間で薬物動態の類似性が確認されていた。さらに、日本人と外国人で有効性・安全性についても臨床上の差異は認められていないことから、国内外で同一の用法・用量で承認されており、本剤は民族（人種）差の影響を受けにくいものと考えられた。なお、骨粗鬆症を適応とした本剤は、東アジアを含む海外 115 カ国以上で 5 mg を 1 年間隔で点滴静注する同一の用法・用量で承認されている。

以上から、本剤の骨粗鬆症患者における薬物動態は、人種差がないことが類推でき、骨折抑制試験で本剤の有効性・安全性が国内外で類似していることを示すことができれば、本剤の承認申請に既存の海外臨床試験結果が利用できるものと考えた。

そこで、臨床薬理試験（AK156-I-1 試験）および骨折抑制試験（AK156-III-1）を新たに国内で実施し、以下に示した考え方に沿って、ゾレドロン酸 5 mg 製剤の日本人骨粗鬆症患者での有効性を検証し安全性を検討することを計画した。

- (1) 国内臨床薬理試験（AK156-I-1 試験）では、日本人の原発性骨粗鬆症患者でのゾレドロン酸 4 mg および 5 mg 製剤の薬物動態データを取得し、日本人の悪性腫瘍骨転移患者を対象に実施した臨床薬理試験（1101 試験）の薬物動態と比較することにより、疾患差が本剤の薬物動態に与える影響を検討することとした。また、AK156-I-1 試験成績に加え、

以上の助言内容を踏まえ、AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験を実施した。

1.3.1.2.2 国内臨床試験の結果

[1] 臨床薬理試験（AK156-I-1 試験）および PPK 解析

日本人骨粗鬆症患者に対し、ゾレドロン酸 4 mg を投与した際の薬物動態を、既存の日本人悪性腫瘍骨転移患者での結果と比較した結果、疾患間で大きな違いはみられなかった。さらに PPK 解析の結果、疾患（悪性腫瘍骨転移、骨粗鬆症）および人種差（日本人、外国人）は薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考察した。以上から、日本人および外国人骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注したときの薬物動態に顕著な人種差はないと類推できると考察した。

[2] 第 III 相試験（AK156-III-1 試験）

上記の結果を踏まえ、日本人骨粗鬆症患者を対象として、ゾレドロン酸 5 mg 年 1 回投与の有効性、安全性を検討する骨折抑制試験（AK156-III-1 試験）を実施した。その結果、主要評価項目である新規椎体骨折抑制率では投与期間 2 年間でゾレドロン酸 5 mg のプラセボに対する優越性が示され、海外のピボタル試験である骨折抑制試験（H2301 試験）の結果と類似していた。また、安全性プロファイルは海外試験の結果と特段の違いは認められなかった。

なお、既存の海外臨床試験結果に加え、今回実施した上記 2 試験でも QT/QTc 間隔延長を認めず、本剤は催不整脈作用を有さないと考えた。

以上、新たに実施した国内臨床試験で想定どおりの結果が得られたため、本剤の国内での製造販売承認申請が可能と判断した。

なお、申請資料に添付する臨床試験成績の一覧を表 1-1 に示す。

表 1-1 申請資料に添付する臨床試験の一覧

試験名 相 施設数/場所 (添付資料番号)	試験デザイン	試験の概要	治験薬の投与 a) (試験期間)	無作為化被験者数 /完了被験者数	主要評価項目
国内/評価資料					

試験名 相 施設数/場所 (添付資料番号)	試験デザイン	試験の概要	治験薬の投与 ^{a)} (試験期間)	無作為化被験者数 /完了被験者数	主要評価項目
AK156-I-1 試験 I 相 2 施設/日本 (5.3.3.2.1)	多施設共同、 無作為化、単 盲検、並行群 間比較	原発性骨粗鬆症 患者にゾレドロ ン酸を単回投与 した際の薬物動 態および安全性 を評価する	4 mg 単回 5 mg 単回 (12 ヶ月)	4 mg 群： 12 名/12 名 5 mg 群： 12 名/12 名 Total： 24 名/24 名	薬物動態
AK156-III-1 試験 III 相 73 施設/日本 (5.3.5.1.1)	多施設共同、 無作為化、プ ラセボ対照、 二重盲検、並 行群間比較	原発性骨粗鬆症 患者にゾレドロ ン酸を1年間隔で 2回投与した際の 有効性および安 全性を評価する	5 mg/年×2 回 P/年×2 回 (24 ヶ月)	5 mg 群： 333 名/258 名 P 群： 332 名/284 名 Total： 665 名/542 名	新規椎体骨折
海外/評価資料					
H2301 試験 III 相 240 施設/海外 27 カ国 (5.3.5.1.2)	国際共同、無 作為化、層 化、プラセボ 対照、二重盲 検、並行群間 比較	閉経後骨粗鬆症 患者にゾレドロ ン酸を1年間隔で 3回投与した際の 有効性および安 全性を評価する	5 mg/年×3 回 P/年×3 回 (36 ヶ月)	5 mg 群： 3,875 名/3,248 名 P 群： 3,861 名/3,269 名 Total： 7,736 名 ^{b)} /6,517 名	新規椎体骨折、 大腿骨近位部骨 折
海外/参考資料					
H2301E1 試験 IIIa 相 118 施設/海外 21 カ国 (5.3.5.1.3)	国際共同、無 作為化、プラ セボ対照、二 重盲検、並行 群間比較、 H2301 試験か らの3年継続 試験 (通算6年)	閉経後骨粗鬆症 患者にゾレドロ ン酸を1年間隔で 長期に(計6回) 投与した際の有 効性および安全 性を評価する	5 mg/年×3 回 P/年×3 回 (36 ヶ月)	Z6 群： 616 名/474 名 Z3P3 群： 617 名/493 名 P3Z3 群： 1,223 名 ^{o)} /975 名 Total： 2,456 名/1,942 名	大腿骨頸部 BMD
H2301E2 試験 IIIb 相 65 施設/海外 19 カ国 (5.3.5.1.4)	国際共同、無 作為化、プラ セボ対照、二 重盲検、並行 群間比較、 H2301E1 試験 からの3年継 続試験 (通算9年)	閉経後骨粗鬆症 患者にゾレドロ ン酸を1年間隔で 長期に(計9回) 投与した際の有 効性および安全 性を評価する	5 mg/年×3 回 P/年×3 回 (36 ヶ月)	Z9 群： 95 名/74 名 Z6P3 群： 95 名/77 名 Total： 190 名/151 名	大腿骨近位部 BMD

試験名 相 施設数/場所 (添付資料番号)	試験デザイン	試験の概要	治験薬の投与 ^{a)} (試験期間)	無作為化被験者数 /完了被験者数	主要評価項目
0041 試験 II 相 24 施設/海外 10 カ国 (5.3.5.1.5)	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量反応	閉経後骨減少/骨粗鬆症患者に、5 用量のゾレドロン酸をボーラス投与 (5 分) した際の有効性および安全性を評価する	0.25 mg/3 カ月×4 回 0.5 mg/3 カ月×4 回 1 mg/3 カ月×4 回 2 mg/6 カ月×2 回 4 mg/年×1 回 (12 カ月)	0.25 mg 群 : 60 名/51 名 0.5 mg 群 : 58 名/52 名 1 mg 群 : 53 名/48 名 2 mg 群 : 61 名/55 名 4 mg 群 : 60 名/53 名 P 群 : 59 名/57 名 Total : 351 名/316 名	腰椎 BMD
H2313 試験 IIIb 相 13 施設/米国 (5.3.5.1.6)	多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	アレンドロン酸治療歴のある閉経後骨減少/骨粗鬆症患者に、ゾレドロン酸への切り替え投与をした際の有効性および安全性をアレンドロン酸投与と比較する	5 mg 単回 ALN 70 mg カプセル週 1 回 経口 (12 カ月)	5 mg 群 : 113 名/106 名 ALN 群 : 112 名/110 名 Total : 225 名/216 名	腰椎 BMD
H2315 試験 IIIb 相 18 施設/米国 (5.3.5.1.7)	多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	ビスホスホネート治療歴のない閉経後骨減少/骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を単回投与した際の作用発現の迅速性および安全性をアレンドロン酸投与と比較する	5 mg 単回 ALN 70 mg カプセル週 1 回 経口 (24 週間)	5 mg 群 : 69 名/63 名 ALN 群 : 59 名/54 名 Total : 128 名/117 名	尿中 NTX
HUS121 試験 IV 相 17 施設/米国 (5.3.5.1.8)	多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を単回投与した際の骨代謝マーカーに対する作用および安全性をラロキシフェン連日経口投与と比較する	5 mg 単回 RLX 60 mg カプセル連日経口 (6 カ月)	5 mg 群 : 56 名/51 名 RLX 群 : 54 名/47 名 Total : 110 名/98 名	尿中 NTX

試験名 相 施設数/場所 (添付資料番号)	試験デザイン	試験の概要	治験薬の投与 ^{a)} (試験期間)	無作為化被験者数 /完了被験者数	主要評価項目
H2409 試験 IIIb 相 35 施設/海外 4 カ国 (5.3.5.1.9)	国際共同、無作為化、実薬対照、部分的ダブルダミー、部分的二重盲検、並行群間比較	閉経後骨粗鬆症患者にゾレドロン酸点滴静注とテリパラチド皮下投与を併用した際の有効性および安全性を TPD 単独投与と比較する	5 mg 単回 TPD 20 µg 連日皮下注 (52 週)	5 mg 群 : 137 名/131 名 5 mg + TPD 群 : 137 名/126 名 P + TPD 群 : 138 名/131 名 Total : 412 名/388 名	腰椎 BMD
O2306 試験 III 相 54 施設/海外 16 カ国 (5.3.5.1.10)	国際共同、無作為化、層化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	ステロイド性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を単回投与した際の有効性および安全性をリセドロン酸経口投与と比較する	5 mg 単回 RIS 5 mg カプセル連日経口 (12 カ月)	<u>治療部分集団</u> ; 5 mg 群 : 272 名/256 名 RIS 群 : 273 名/255 名 Sub Total : 545 名/511 名 <u>予防部分集団</u> ; 5 mg 群 : 144 名/129 名 RIS 群 : 144 名/131 名 Sub Total : 288 名/260 名 Total ; 833 名/771 名	腰椎 BMD
M2309 試験 III 相 134 施設/海外 23 カ国 (5.3.5.1.11)	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	男性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を 1 年間隔で 2 回投与した際の有効性および安全性を評価する	5 mg /年×2 回 P /年×2 回 (24 カ月)	5 mg 群 : 588 名/530 名 P 群 : 611 名/540 名 Total : 1,199 名/1,070 名	新規椎体骨折
M2308 試験 III 相 26 施設/海外 3 カ国 (5.3.5.1.12)	国際共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	男性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を 1 年間隔で 2 回投与した際の有効性および安全性をアレンドロン酸経口投与と比較する	5 mg/年×2 回 ALN 70 mg カプセル週 1 回経口 (24 カ月)	5 mg 群 : 154 名/137 名 ALN 群 : 148 名/124 名 Total : 302 名/261 名	腰椎 BMD
L2310 試験 III 相 148 施設/海外 23 カ国 (5.3.5.1.13)	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	大腿骨近位部骨折の手術後 90 日以内の患者にゾレドロン酸を 1 年間隔で 3 回投与した際の有効性および安全性を評価する	5 mg/年×3 回 ^{d)} P /年×3 回 ^{d)} (36 カ月 ^{e)})	5 mg 群 : 1,065 名/770 名 P 群 : 1,062 名/746 名 Total : 2,127 名/1,516 名	臨床骨折

試験名 相 施設数/場所 (添付資料番号)	試験デザイン	試験の概要	治験薬の投与 ^{a)} (試験期間)	無作為化被験者数 /完了被験者数	主要評価項目
N2312 試験 III 相 28 施設/海外 5 カ国 (5.3.5.1.14)	国際共同、無作為化、層化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	閉経後骨減少症患者にゾレドロン酸を単回または1年間隔で2回投与した際の有効性および安全性を評価する	5 mg /年×2 回 5 mg /年×1 回 P /年×2 回 (24 カ月)	<u>Stratum I</u> ; 5 mg×2 群 : 77 名/68 名 5 mg×1 群 : 70 名/58 名 P 群 : 77 名/72 名 Sub Total : 224 名/198 名 <u>Stratum II</u> ; 5 mg×2 群 : 121 名/113 名 5 mg×1 群 : 111 名/96 名 P 群 : 125 名/116 名 Sub Total : 357 名/325 名 <u>Total</u> ; 581 名/523 名	腰椎 BMD
急性期反応に関する特別な安全性試験					
H2407 試験 IIIb/IV 相 28 施設/海外 5 カ国 (5.3.5.1.15)	国際共同、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	閉経後骨減少症患者に対して、アセトアミノフェン/パラセタモールまたはイブプロフェンがゾレドロン酸投与後3日間の体温上昇を抑制する効果について検討する	5 mg 単回+ APAP 5 mg 単回+ IBU 5 mg 単回+ P P + P (10 日)	5 mg + APAP 群 : 135 名/119 名 5 mg + IBU 群 : 137 名/125 名 5 mg + P 群 : 137 名/110 名 P + P 群 : 72 名/72 名 Total : 481 名/426 名	口腔体温
HUS136 試験 IIIb/IV 相 94 施設/米国 (5.3.5.1.16)	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者に対して、アセトアミノフェンまたはフルバスタチンがゾレドロン酸投与後3日間の体温上昇または救済薬(イブプロフェン)使用を抑制する効果について検討する	5 mg 単回+ P 5 mg 単回+ ACET 5 mg 単回+ FLUV (21 日)	P 群 : 267 名/263 名 ACET 群 : 264 名/259 名 FLUV 群 : 262 名/257 名 Total : 793 名/779 名	臨床的重要な口腔温上昇があったまたは救済薬を使用した割合

P: プラセボ、ALN: アレンドロン酸、RLX: ラロキシフェン、TPD: テリパラチド、RIS: リセドロン酸、Z6: H2301 試験および H2301E1 試験ともに 5 mg 群、Z3P3: H2301 試験で 5 mg 群、H2301E1 試験でプラセボ群、P3Z3: H2301 試験でプラセボ群、H2301E1 試験で 5 mg 群、Z9: H2301 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験すべて 5 mg 群、Z6P3 群: H2301 試験および H2301E1 試験で 5 mg 群、H2301E2 試験でプラセボ群、APAP: アセトアミノフェン/パラセタモール、IBU: イブプロフェン、ACET: アセトアミノフェン、FLUV: フルバスタチン

a) 0041 試験はゾレドロン酸とそのプラセボをボーラス投与(5分)、その他の試験はゾレドロン酸とそのプラセボを15分以上かけて点滴静注

- b) 無作為化された被験者のうち、データの信頼性に問題があった 1 施設 (29 名) を除く ITT (Intent-to-treat population) 集団
- c) 進行中である H2301 試験の盲検化維持のため H2301 試験でプラセボ群であった被験者はゾレドロン酸群とし、H2301E1 試験では無作為化されていない
- d) 投与回数を最大 3 回までと制限したプロトコルの改訂までに 4~5 回投与された被験者が存在した
- e) L2310 試験はイベント数が目標を達成した時点で終了するデザインであったことから、各被験者の試験期間は 36 ヶ月間、または治験薬の最終投与 30 日後まで (投与 3 回以上の場合のみ)、またはイベント数が目標の 211 名を達成した時点から 90 日後までのいずれかであった

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ゾレドロン酸製剤は点滴静注する製剤であることから、バイオアベイラビリティ（以下、BA）、製剤間のBA比較、食事の影響および生物学的同等性を検討する試験は行っていない。

2.1 製剤開発の経緯

ゾレドロン酸は、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」および「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」を効能・効果とするゾメタ[®]点滴静注 4 mg/5 mL、4 mg/100 mL として、既に本邦で製造販売承認が得られている。

本剤の申請に利用した臨床試験では、4 mg 製剤（凍結乾燥剤）、5 mg/5 mL および 5 mg/100 mL の3種類の製剤が供された（表 2-1）。なお、0041 試験を除くすべての臨床試験で使用された 5 mg/100 mL 製剤は、添加物の組成を含めて本邦で市販予定の製剤と同一である [2.3.P.2.2.1]。

表 2-1 臨床試験における使用製剤

使用製剤	臨床試験名（添付資料番号）
4 mg 製剤（凍結乾燥剤）	0041 試験（5.3.5.1.5）
5 mg/5 mL および 5 mg/100 mL 製剤	H2301 試験（5.3.5.1.2） L2310 試験（5.3.5.1.13）
5 mg/100 mL 製剤	AK156-I-1 試験（5.3.3.2.1） AK156-III-1 試験（5.3.5.1.1） H2301E1 試験（5.3.5.1.3） H2301E2 試験（5.3.5.1.4） H2313 試験（5.3.5.1.6） H2315 試験（5.3.5.1.7） HUS121 試験（5.3.5.1.8） H2409 試験（5.3.5.1.9） O2306 試験（5.3.5.1.10） M2309 試験（5.3.5.1.11） M2308 試験（5.3.5.1.12） N2312 試験（5.3.5.1.14） H2407 試験（5.3.5.1.15） HUS136 試験（5.3.5.1.16）

3. 臨床薬理に関する概括評価

ゾレドロン酸は、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」および「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」を効能・効果とするゾメタ[®]点滴静注 4 mg/5 mL、4 mg/100 mL（以下、ゾメタ[®]点滴静注）として、既に本邦で製造販売承認が得られている。ゾメタ[®]点滴静注の開発時に、ゾレドロン酸 4 mg を悪性腫瘍骨転移患者に投与したときの薬物動態が既に検討されている（表 3-1）。

本剤の申請のために、骨粗鬆症患者を対象とした臨床薬理試験（AK156-I-1 試験）を国内で実施し、申請用量であるゾレドロン酸 5 mg を投与したときの薬物動態、安全性および骨代謝マーカーの推移を検討した（表 3-2）。

AK156-I-1 試験では、薬物動態に疾患差（悪性腫瘍骨転移、骨粗鬆症）が影響しないことを確認する目的で、ゾメタ[®]点滴静注の承認用量である 4 mg 群を設定した。骨粗鬆症患者における 4 mg 投与時の薬物動態を、悪性腫瘍骨転移患者を対象とした臨床試験（1101 試験）での薬物動態と比較し、疾患差について検討した。

AK156-I-1 試験結果に加えて、表 3-1 に示したゾメタ[®]点滴静注の開発時に実施した臨床試験成績も含め、ゾレドロン酸の薬物動態を検討した。すなわち、表 3-1 および表 3-2 に記載した 5 試験の成績を併合して PPK 解析を実施し、薬物動態における変動要因について評価した。

表 3-1 ゾレドロン酸の薬物動態の検討に利用した臨床試験の一覧

	試験名	試験デザイン	対象	用法・用量	投与 間隔
国内	J001 試験 ^{a)}	オープン コホート 型段階的 増量 単回投与	日本人悪性腫 瘍骨転移患者	2 mg、5 分間点滴静注	3 週 ^{b)}
				4 mg、5 分間点滴静注	
				8 mg、5 分間点滴静注	
	1101 試験 ^{a)}	オープン 単回投与	日本人悪性腫 瘍骨転移患者	4 mg、15 分間点滴静注	4 週 ^{b)}
海外	503 試験 ^{a)}	オープン 単回およ び反復投 与	外国人悪性腫 瘍骨転移患者	4 mg、5 分間点滴静注	4 週
				4 mg、15 分間点滴静注	
				8 mg、15 分間点滴静注	
				16 mg、15 分間点滴静注	
	506 試験 ^{a)}	オープン 反復投与	外国人悪性腫 瘍骨転移患者	4 mg、15 分間点滴静注	4 週

a) ゴメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績 [1.13.1.3]

b) 追加投与の場合

表 3-2 AK156-I-1 試験概要

試験名 (添付資料 番号)	試験デザ イン	対象	用法・用量	投与 例数	主な検討/ 評価項目
AK156-I-1 試 験 (5.3.3.2.1)	単盲検 並行群間 単回投与	日本人原発 性骨粗鬆症 患者	4 mg、15 分間点滴静注	12	薬物動態 安全性 骨代謝マー カー
			5 mg、15 分間点滴静注	12	

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収、分布、代謝、排泄

3.1.1.1 吸収および分布

➤ AK156-I-1 試験成績

骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を単回点滴静注したところ、 C_{max} 、投与 24 時間後までの AUC (以下、 AUC_{0-24}) および無限大時間までの AUC (以下、 AUC_{0-inf}) は、用量の増加に伴い大きくなった。全身クリアランス (以下、CL)、腎クリアランス (以下、 CL_R) および CL_R/CL は 4 mg 群および 5 mg 群で大きな違いは認められなかった [2.7.2.2.1.1]。

➤ 反復投与後の薬物動態

AK156-I-1 試験成績から、ゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を単回投与したときの $T_{1/2}$ は、 103 ± 69.0 hr (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) および 74.7 ± 31.5 hr であった [2.7.2.2.1.1]。したがって、投与間隔 (1 年間) を考慮すれば、 $T_{1/2}$ は十分に短く、1 年間でゾレドロン酸は血漿中から十分に消失すると考察した。

また、503 試験成績から、ゾレドロン酸 4 mg、8 mg および 16 mg を、4 週間ごとに 2 回または 3 回反復投与したときの血漿中ゾレドロン酸濃度推移は、初回投与時とほぼ同様であることが確認されている [1.13.1.3 : ズメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績]。

以上から、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年 1 回の頻度で反復投与しても、蓄積性はなく薬物動態は変わらないと考察した。

➤ 用量依存性

上記のとおり、AK156-I-1 試験成績から、 C_{max} 、 AUC_{0-24} および AUC_{0-inf} は用量の増加に伴い大きくなり、CL、 CL_R および CL_R/CL は用量間で大きな違いはみられなかった。

また、J001 試験成績から、ゾレドロン酸 2 mg、4 mg および 8 mg を投与したときの C_{max} および AUC_{0-24} は投与量にほぼ比例して増加したことが確認されている [1.13.1.3 : ズメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績]。

以上から、ゾレドロン酸の薬物動態は 2~8 mg の用量範囲で線形であることを確認した。

➤ 血漿蛋白結合および血球移行 (*in vitro* 試験)

ズメタ[®]点滴静注の承認以降、新たな試験成績は得られていない。ゾレドロン酸 50 ng/mL、500 ng/mL および 5,000 ng/mL の濃度において、ヒト血漿蛋白への結合率はそれぞれ平均 61.8%、63.1% および 55.1% で、濃度によらずほぼ一定であった。また、血球移行率の試験結果から、ゾレドロン酸は血漿中に約 85~95% 存在することが示唆された [1.13.1.3 : ズメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績]。

3.1.1.2 代謝

ズメタ[®]点滴静注の承認以降、新たな試験成績は得られていない。ゾレドロン酸を点滴静脈内投与したとき、ゾレドロン酸はほとんど代謝を受けず尿中に未変化体として排泄されるものと考察されている [1.13.1.3 : ズメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績]。

3.1.1.3 排泄

AK156-I-1 試験成績から、ゾレドロン酸 4 mg あるいは 5 mg を投与したとき、投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、投与量の $44.7 \pm 10.0\%$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) および $45.3 \pm 6.84\%$ で大きな違いは認められなかった [2.7.2.2.1.1]。

また、J001 試験および 503 試験成績から、ゾレドロン酸 2 mg、4 mg および 8 mg を点滴静脈内投与したとき、投与量にかかわらず、初回投与 24 時間後までに投与量の 40%程度が尿中に排泄された [1.13.1.3 : ズメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績]。

以上から、ゾレドロン酸 5 mg を点滴静注したとき、投与 24 時間後までに投与量の 40~50%程度が未変化体として尿中に排泄されるものと考察した。

3.1.2 薬物間相互作用

ズメタ[®]点滴静注の承認以降、新たな試験成績は得られていない。ゾレドロン酸のチトクローム P450 各分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 および CYP4A9/11) の活性に与える影響が、ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で検討された。その結果、いずれの分子種代謝活性に対してもゾレドロン酸は 100 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度において阻害しなかった。これらの結果より、ゾレドロン酸を他剤と併用投与した場合、薬物代謝に関して薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考察されている [1.13.1.3 : ズメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績]。

3.1.3 内因的要因および外因的要因が薬物動態に及ぼす影響

3.1.3.1 疾患

日本人で、悪性腫瘍骨転移患者と骨粗鬆症患者に対してゾレドロン酸 4 mg を投与した際の C_{max} 、 AUC_{0-24} 、見かけの全身クリアランス (CL_{app}) および CL_{R} については、疾患間で大きな違いはみられなかった [2.7.2.3.4.1]。

さらに、PPK 解析の結果、疾患 (悪性腫瘍骨転移、骨粗鬆症) は薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考察した [2.7.2.3.1]。

以上から、悪性腫瘍骨転移と骨粗鬆症で、薬物動態に疾患差は認められないと判断した。

3.1.3.2 人種

PPK 解析の結果、人種 (日本人、外国人) は薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考察した [2.7.2.3.1]。

また、日本人および外国人悪性腫瘍骨転移患者を対象とした 1101 試験および 503 試験成績から、ゾレドロン酸 4 mg を点滴静注したときの薬物動態には顕著な人種差はないと考察されている [1.13.1.3 : ズメタ[®]点滴静注の申請時に既提出の成績]。

以上から、ゾレドロン酸点滴静注後の薬物動態に人種差は認められなかった。さらに、3.1.3.1 項に記載したとおり、悪性腫瘍骨転移と骨粗鬆症で薬物動態に疾患差が認められないことを考え合わせると、日本人および外国人骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注したときの薬物動態に顕著な人種差はないと類推できると考察した。

3.1.3.3 腎機能

PPK 解析の結果、CL に対するクレアチニンクリアランス（以下、 CL_{cr} ）が薬物動態に影響を及ぼす共変量として最終モデルに組み込まれた。 CL_{cr} を、80 mL/min（正常値）から 35 mL/min に変化させたとき CL は 30%低下したものの、CL の個体間変動（36%）を上回るものではなかった。したがって、この範囲の CL_{cr} は、ゾレドロン酸の薬物動態に臨床的に意味のある変動を与えないと考察した [2.7.2.3.1]。

3.1.3.4 肝機能

ゾレドロン酸は代謝をほとんど受けない（3.1.1.2 項）。したがって、ゾレドロン酸の薬物動態は肝機能に影響されないと考察した。

3.1.3.5 体重

PPK 解析の結果、中心コンパートメントの分布容積（以下、 V_1 ）に対する体重が薬物動態に影響を及ぼす共変量として最終モデルに組み込まれた。体重を、AK156-III-1 試験に参加した被験者の平均値に近い 55 kg から最小値に近い 30 kg に変化させたとき、 V_1 は 24%低下したものの、 V_1 の個体間変動（27%）を上回るものではなかった。したがって、体重は、ゾレドロン酸の薬物動態に臨床的に意味のある変動を与えないと考察した [2.7.2.3.1]。

3.1.3.6 年齢

PPK 解析の結果、年齢は薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考察した [2.7.2.3.1]。

3.1.3.7 性別

PPK 解析の結果、性別は薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考察した [2.7.2.3.1]。

3.2 薬力学

ゾレドロン酸の薬力学的特性について、AK156-I-1 試験における骨代謝マーカーの推移をもとに検討した。骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg を単回投与した際、骨吸収マーカーである血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドは投与 14 日後から低下し、6 ヶ月後よりやや上昇を認めたものの、12 ヶ月後においても治験薬投与前の値より低かった。また、骨形成マーカーである血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチドは、投与 3 ヶ月後より低下し、12 ヶ月後まで低値を維持した [2.7.2.2.1.1]。

以上より、骨吸収および骨形成マーカーの抑制作用がともに投与後 1 年間持続していることから、ゾレドロン酸 5 mg、1 年間隔の点滴静注は、骨粗鬆症を適応とした際の用法・用量として支持できると考察した。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概括

日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸 5 mg の 1 年間隔投与の有効性は、国内外で実施した臨床試験 15 試験（評価資料 3 試験、参考資料 12 試験）を用いて評価した（図 4-1）。

本剤の主たる有効性は、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に国内で実施した AK156-III-1 試験成績と海外ピボタル試験である H2301 試験成績との類似性を示すことで評価した。この類似性は、新規椎体骨折を中心に、椎体骨折（新規+増悪）、臨床骨折に対する効果、骨密度および骨代謝マーカーの変化も含め総合的に評価した。

有効性の概括評価では、上記 2 試験を主要な試験と位置付け、これらの成績を中心に記載した。なお、H2301 試験は、中間解析（2006 年 3 月 31 日カットオフ）の結果をもとに欧米で承認申請が行われ、その後、2006 年 6 月 15 日までに収集された全データでの解析結果が申請資料の追補として報告された。両者の解析結果は同様であったことから、本 2.5.4 項では、全データを用いた解析結果を用いて記載し、中間解析結果は [5.3.5.4.1 : H2301 Interim CSR] に示した。

主要な 2 試験に加えて、国内で実施した AK156-I-1 試験を評価資料とした。AK156-I-1 試験では、ゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を日本人原発性骨粗鬆症患者に投与したときの薬物動態および骨代謝マーカー推移を検討した。海外では 0041 試験（参考資料）を用量反応試験として実施し、この成績を踏まえて H2301 試験の用法・用量が選択された。これらの結果から AK156-III-1 試験の用法・用量選択の妥当性が裏付けられた。

その他、参考資料とした 11 試験は、本剤の有効性を補完する試験として利用した。このうち、閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験である O2306 試験（ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした試験）、M2309 試験および M2308 試験（男性骨粗鬆症患者を対象とした試験）、L2310 試験（非外傷性大腿骨近位部骨折に対する手術後 90 日以内の患者を対象とした試験）の結果を 4.4.5 項に記載し、骨粗鬆症の予防効果を評価した N2312 試験（閉経後骨減少症患者を対象とした試験）は、2.7.3.2.3.11 項に記載した。また、本剤の長期有効性を評価した H2301E1 試験および H2301E2 試験は、効果の持続性および耐薬性の考察に利用した（4.6 項）。

以上 15 試験の試験デザイン、方法および結果等については、「臨床的有効性の概要」（2.7.3 項）に記載した。

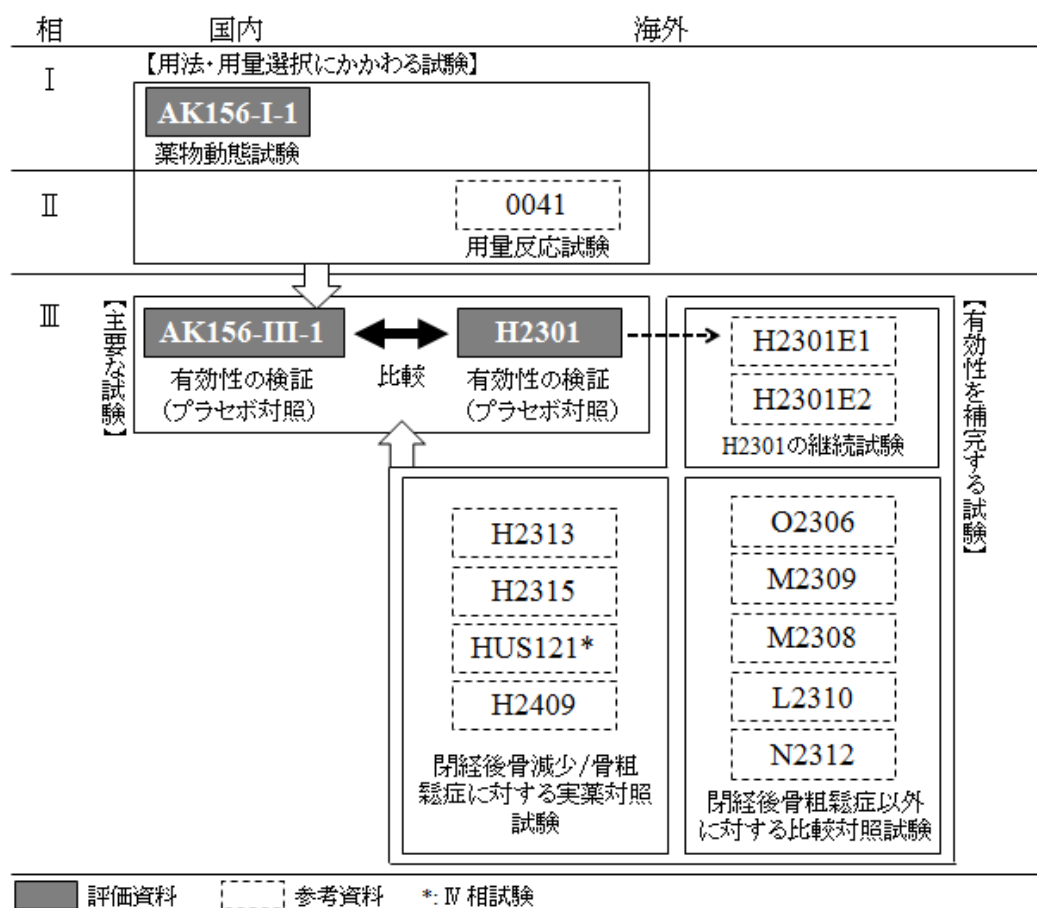


図 4-1 本剤の有効性を評価した臨床試験

4.2 試験方法の概略

主要な試験と位置付けた AK156-III-1 試験および H2301 試験の試験方法の概略を表 4-1 に示した。AK156-III-1 試験は、国内診断基準（折茂肇 他, 2001）、骨粗鬆症用薬の臨床評価ガイドライン（厚生省, 1999）および実施可能性を考慮しデザインした。そのため、AK156-III-1 試験と H2301 試験で、対象疾患に対する組み入れ基準で一部相違点がみられた。しかしながら、両試験成績の類似性評価に大きな影響を及ぼすものではないと考えた。詳細は 4.2.1 項に記載した。

表 4-1 試験方法の概略

試験名	AK156-III-1 試験	H2301 試験
場所/施設数	日本/73 施設	海外 27 カ国/240 施設
相	III 相	III 相
対象	原発性骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	国際共同、無作為化、層化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
投与期間（投与回数）	2 年（2 回）	3 年（3 回）
投与方法	1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で点滴静注	1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で点滴静注
主な組み入れ基準	・ 男、女（閉経後） ・ 65～89 歳	・ 女（閉経後） ・ 65～89 歳

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 以下の2つの基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 日本骨代謝学会 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）に基づき原発性骨粗鬆症と診断された患者 第4胸椎～第4腰椎に1～4個の椎体骨折を有する患者 自立歩行が可能な外来患者 新規椎体骨折初発までの期間	<ul style="list-style-type: none"> 以下のいずれかを満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 軽度の椎体骨折が2個以上または中等度の椎体骨折が1個以上、かつ大腿骨頸部のBMD Tスコアが-1.5以下 椎体骨折の有無にかかわらず大腿骨頸部のBMD Tスコアが-2.5以下 自立歩行が可能な患者 Stratum I^{*1}で新規椎体骨折が1個以上発生した被験者の割合 全被験者（Stratum I+II^{*1}）で大腿骨近位部骨折初発までの期間 カルシウム；1,000～1,500 mg/日 ビタミンD；400～1,200 IU/日
標準治療薬	カルシウム；610 mg/日 ビタミンD ₃ ；400 IU/日 マグネシウム；30 mg/日	カルシウム；1,000～1,500 mg/日 ビタミンD；400～1,200 IU/日
目標被験者数	600名（1：1に無作為化）	7,400名（1：1に無作為化）

*1 被験者は、無作為化時またはそれ以前の「通常療法」の骨粗鬆症治療薬の使用歴に基づいて2つ（Stratum I、Stratum II）に層別された。「通常療法」とは、ホルモン補充療法、SERM（ラロキシフェンなど）、カルシトニン、チボロン、タモキシフェン、デヒドロエピアンドロステロン、イプリフラボンまたはメドロキシプロゲステロンなどによる薬物療法とするが、治験薬以外のビスホスホネート製剤は除かれた。Stratum Iの被験者は、カルシウムおよびビタミンDのみ併用可とし、Stratum IIの被験者は、カルシウムおよびビタミンDに加えてビスホスホネート製剤以外の骨粗鬆症治療薬（通常療法）をひとつ併用可とした。

4.2.1 対象

AK156-III-1試験およびH2301試験では、対象疾患に対する組み入れ基準にいくつか相違点があったが、両試験結果の類似性評価に大きな影響を及ぼすものではないと考えた。以下に詳細を示す。

AK156-III-1試験では、骨粗鬆症の診断に国内診断基準（折茂肇 他, 2001）を用いるとともに、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生省, 1999）の記載に従い、既存椎体骨折を有する患者を組み入れた。その結果、AK156-III-1試験では、「既存椎体骨折を1～4個有し、低骨量〔腰椎BMDがYAMの80%（Tスコア-1.7相当）未満または脊椎X線像に骨粗鬆化あり〕である65～89歳の日本人患者」を対象とした。一方、H2301試験の対象は、「軽度から中等度の椎体骨折（軽度の場合は2個以上、中等度の場合は1個以上）を有しかつ大腿骨頸部のBMD Tスコアが-1.5以下、もしくは椎体骨折の有無にかかわらず大腿骨頸部のBMD Tスコアが-2.5以下の65～89歳の閉経後骨粗鬆症患者」であった。

両試験の組み入れ基準で、既存椎体骨折の条件に違いがあった。AK156-III-1試験では、既存椎体骨折を有することが条件であったが、H2301試験では既存椎体骨折がなくともBMD Tスコアが-2.5以下であれば組み入れ可能であった。既存骨折を有する場合は、新たな骨折を起こすリスクが高まるとの報告がある一方（Lindsay R et al, 2001）、BMD Tスコアが低い場合でも骨折リスクが高まるとの報告もあり（藤原佐枝子, 2005）、両試験で骨折を起こす可能性のある被験者を組み入れることに対し大きな違いはないと考えた。

AK156-III-1試験では男性患者も含まれたが、女性同様、男性においても既存椎体骨折および低骨密度は骨折危険因子であり、これらの因子で調整すると椎体骨折発生率に性差はないことが報告されている（Fujiwara S et al, 2003）。よって、当該疾患において性別は有効性の評価に影響を及ぼさないと考えた。さらに、両試験ともに、自立歩行が可能な患者を選択し、骨代

謝に影響する疾患や薬物が原因となる骨粗鬆症（ステロイド性骨粗鬆症や不動性骨粗鬆症などの続発性骨粗鬆症）は除外した。

以上、両試験ともに、年齢設定は同様で、低骨量または脆弱性骨折を有する骨粗鬆症患者が対象であったこと、また、骨代謝に影響する疾患や薬物が原因となる骨粗鬆症は除外としたことから、対象疾患に対する組み入れ基準にみられたいくつかの相違点は、両試験成績の類似性評価に大きな影響を及ぼすものではないと考えた。

4.2.2 試験デザイン

AK156-III-1 試験および H2301 試験はともに、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で投与し、新規椎体骨折抑制効果を検証した無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。H2301 試験は被験者を層化し、もう 1 つの主要評価項目に大腿骨近位部骨折を設定した点が AK156-III-1 試験と異なるが、新規椎体骨折を指標とした検証試験としての試験デザインは、両試験で同様であると考えられる。

4.2.2.1 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験は、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験とし、試験期間は 2 年間とした。無作為化された被験者には治験薬を 1 年間隔で 2 回点滴静注し、投与後に有効性と安全性を評価するため所定の調査・観察を行った。また、初回投与から 2 回目投与の 1 年後までの期間（2 年間）経過観察した。目標被験者数は、主たる解析の採用被験者数として 600 名（1 群 300 名）とした。

なお、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生省, 1999）には、プラセボを対照薬とする場合には、十分な量のカルシウム剤や、必要に応じてビタミン D 剤などの基礎治療が施されるべきであるとの記載がある。よって、AK156-III-1 試験では、標準治療薬として 1 日当たりカルシウム 610 mg、ビタミン D₃ 400 IU およびマグネシウム 30 mg を投与することとした。

また、AK156-III-1 試験は新規椎体骨折を主要評価項目としたことから、標準治療薬以外の骨粗鬆症治療薬はすべて併用禁止とした。これは、H2301 試験の新規椎体骨折の評価対象である Stratum I（通常療法なし）に類似させた治療法であった。

4.2.2.2 H2301 試験

H2301 試験は、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験とし、試験期間は 3 年間とした。被験者は、骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート製剤以外）の使用歴に基づき層化され、カルシウムおよびビタミン D のみの治療が施されていた患者は Stratum I に、骨粗鬆症治療（カルシウムおよびビタミン D を含む）が施行されていた患者は Stratum II に層化された。Stratum I の被験者は、カルシウムおよびビタミン D のみ併用可とし、Stratum II の被験者は、カルシウムおよびビタミン D に加えてビスホスホネート製剤以外の骨粗鬆症治療薬をひとつ併用可とした（詳細は 4.2.3.2 項）。Stratum I で新規椎体骨折、Stratum I および II で大腿骨近位部骨折を評価した。

各層内で無作為化された被験者には治験薬を 1 年間隔で 3 回点滴静注し、投与後に有効性と安全性を評価するために、所定の調査・観察を行った。また、初回投与から 3 回目投与の 1 年

後までの期間（3年間）経過観察した。目標被験者数は、7,400名（Stratum Iが3,114名以上、Stratum IIが4,286名以下）とした。

4.2.3 治療法

4.2.3.1 用法・用量

本剤による治療法は、ゾレドロン酸 5 mg を 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で点滴静注するものである。AK156-III-1 試験および H2301 試験の用法・用量はともに、「ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 1 回 15 分以上かけて点滴静注」とした。

4.2.3.2 試験薬以外の骨粗鬆症治療薬の併用

AK156-III-1 試験では、新規椎体骨折を主要評価項目としたことから、標準治療薬以外の骨粗鬆症治療薬の併用はすべて禁止とした。H2301 試験では、Stratum I に層化された被験者は、カルシウムおよびビタミン D のみ併用可とし、Stratum II に層化された被験者は、カルシウムおよびビタミン D に加えて通常療法をひとつ併用可とした。通常療法とは、ホルモン補充療法、SERM（ラロキシフェンなど）、カルシトニン、チボロン、タモキシフェン、デヒドロエピアンドロステロン、イプリフラボンまたはメドロキシプロゲステロンなどによる薬物療法とするが、試験薬以外のビスホスホネート製剤は除かれた。

4.2.3.3 試験期間（投与期間）

AK156-III-1 試験および H2301 試験の試験期間は、それぞれ 2 年間および 3 年間であった。

「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生省, 1999）では、試験期間は少なくとも 3 年間としている。AK156-III-1 試験の計画時には、既に H2301 試験結果が得られており、新規椎体骨折の相対リスク減少率（以下、RRR）は、2 年間で 71%、3 年間で 70% と大きな違いはなく、2 年間でもプラセボに対し高い骨折抑制効果が認められていた。また、安全性の面からも 2 年間と 3 年間の成績に問題となる相違はなかった。AK156-III-1 試験の対照薬はプラセボであることを考慮し、投与期間が短い方が被験者の不利益も少ないと考えたことから、AK156-III-1 試験の試験期間は 2 年間とした。

4.2.4 有効性評価項目

本剤の有効性評価項目は、X 線画像に基づく椎体骨折、臨床的症状を伴う臨床骨折、骨密度、骨代謝マーカーを主とした。各評価項目の定義や評価基準については、[2.7.3.1.6] に記載した。

AK156-III-1 試験の主要評価項目は新規椎体骨折とした。「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生省, 1999）では、骨粗鬆症の検証試験では骨折に対する効果を示すことが必要とされており、また、骨粗鬆症治療薬の開発において、椎体の形態骨折を主な指標にすることが日本のみならず国際標準（WHO, 1998）とされている。H2301 試験でも主要評価項目の 1 つを新規椎体骨折としていた。これらを踏まえ、AK156-III-1 試験では、新規椎体骨折の抑制効果を主要評価項目とした。両試験ともに新規椎体骨折の判定は、X 線画像に基づき、第三者が QM 法および SQ 法に準じて事前に定めた基準に従い中央判定を行っており、評価者によるバイアスを最小化した。また、新規椎体骨折の判定基準は両試験で同様であった。

よって、AK156-III-1 試験および H2301 試験の結果の類似性は、主に新規椎体骨折により検討可能であると考えた。

なお、H2301 試験は、新規椎体骨折に加えて大腿骨近位部骨折を主要評価項目に設定した。これは、通常の骨粗鬆症診療下でのゾレドロン酸の有用性を明らかにするためであり、評価対象は、骨粗鬆症治療（通常療法）を可とした被験者集団（Stratum II）を含む集団とした。大腿骨骨折は寝たきりの原因の1つとなり、生命予後にも影響が大きいことが報告されている（Magaziner J et al, 1997）、（Cummings SR et al, 2002）。そこで、H2301 試験では、大腿骨近位部骨折の抑制効果も検証することとした。AK156-III-1 試験では、検証を目的とせず、大腿骨近位部骨折を含む臨床骨折を副次評価項目として H2301 試験成績と比較し考察することとした。

4.3 試験対象の特性

4.3.1 有効性評価の対象となった患者集団の特性

主要な 2 試験の人口統計学およびその他の基準値の特性は、両試験ともに群間で同様であったが、試験間では一部に相違点があった。以下に詳細を示す。

両試験成績の類似性は、主に新規椎体骨折で評価したため、AK156-III-1 試験は最大の解析対象集団（以下、FAS）、H2301 試験は Modified ITT（以下、mITT）集団を記載した。

AK156-III-1 試験では、被験者の大部分が女性であり、その割合はゾレドロン酸群で 93.6%、プラセボ群で 94.3%であった。平均年齢は、ゾレドロン酸群で 74.0 歳、プラセボ群で 74.3 歳であった。平均体重および平均身長は、それぞれ両群ともに約 52 kg、約 150 cm であり、平均 BMI は約 23 kg/m²であった。ビスホスホネート製剤の使用歴では、両群ともに 90%以上の被験者が未使用であった。開始時の既存椎体骨折の最大グレードおよび骨折数別の分布は両群で同程度であり、腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部のいずれの BMD も平均値および分布は両群で同程度であった。

H2301 試験では、被験者の 75%以上が白人であり、全被験者が女性であった。平均年齢は、ゾレドロン酸群で 73.0 歳、プラセボ群で 73.1 歳であった。平均体重および平均身長は、それぞれ両群ともに約 60 kg、約 153 cm であり、平均 BMI は約 25 kg/m²であった。ビスホスホネート製剤の使用歴では、両群ともに 90%近くの被験者が未使用であった。既存椎体骨折数は、0 個、1 個および 2 個以上で、両群ともに同様の分布であり、大腿骨頸部および大腿骨近位部のいずれの平均 BMD も両群で同程度であった。また、ITT 集団でも人口統計学的特性、疾患および背景特性に群間で大きな違いはなかった。

両試験を比較した場合、AK156-III-1 試験の被験者は、H2301 試験の被験者に比べて体重、身長、BMI がいずれも低い傾向であった。これは、体格の人種間差を反映したものと考えられる。また、既存椎体骨折が認められなかった被験者は、H2301 試験で約 37%であるのに対し、AK156-III-1 試験では約 10%と低かった。これは、両試験の組み入れ基準の相違を反映したものと考えられる。なお、H2301 試験の mITT 集団の特性は ITT 集団の特性と類似していた。

4.3.2 国内で市販後に本剤の使用が想定される患者集団と国内の試験対象集団との比較

国内で実施した AK156-III-1 試験では、国内診断基準（折茂肇 他, 2001）に準じて診断された原発性骨粗鬆症患者を対象に臨床試験を実施した。添付文書（案）では、「効能・効果に関

連する使用上の注意」の項に、「本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。」と記載した上で、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とした。

国内診断基準では、男性骨粗鬆症患者に対する基準も示されており、また、ステロイド性骨粗鬆症ガイドライン (Suzuki Y et al, 2014) では、ビスホスホネート製剤が第一選択薬とされていることから、本邦で効能・効果が「骨粗鬆症」として承認された場合には、「男性骨粗鬆症」および「ステロイド性骨粗鬆症」の患者にも本剤が使用されることが想定される。そこで、添付文書(案)の「重要な基本的注意」に「骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。」と記載した。

AK156-III-1 試験では、男性骨粗鬆症患者が 40 名組み入れられたが、部分集団解析では、性別により本剤の有効性および安全性の結果が大きく異なるものではなかった。加えて、海外で実施した M2309 試験および M2308 試験では、本剤の男性骨粗鬆症患者に対する有効性および安全性が検証されている。また、AK156-III-1 試験では、ステロイド性骨粗鬆症患者は除外としたが、海外で実施した O2306 試験では、ステロイド性骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性および安全性が検証されている。

以上より、国内で本剤が男性骨粗鬆症患者およびステロイド性骨粗鬆症患者に使用された場合でも海外と同様の効果が期待できると考える。

また、海外で実施された様々な臨床試験では、既存椎体骨折のない軽度の骨粗鬆症患者から重度の骨粗鬆症患者、他の骨粗鬆症治療薬併用下の患者、または他のビスホスホネート製剤から本剤に切り替えた患者などに対し、一貫した有効性および安全性の結果が得られている。これらの結果より、本剤は市販後に使用が想定される多様な患者集団にも使用可能であると考えられる。

4.4 有効性の概要

主要な 2 試験の有効性は、新規椎体骨折を中心に、椎体骨折(新規+増悪)、臨床骨折に対する効果、骨密度および骨代謝マーカーの変化により評価した。AK156-III-1 試験では、日本人骨粗鬆症患者に対して骨折抑制効果および骨密度の増加が示された。また、骨代謝マーカーの変化を含めたこれら AK156-III-1 試験の成績は、海外ピボタル試験である H2301 試験の成績と類似していた。有効性評価方法の詳細は [2.7.3.1.6] に提示し、有効性の結果を以下に記載する。

4.4.1 骨折抑制効果

AK156-III-1 試験では、日本人原発性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 2 年間(2 回)点滴静注することにより新規椎体骨折を抑制する効果が検証された。また、その成績は、H2301 試験成績と類似していた。さらに、椎体骨折(新規+増悪)、すべての臨床骨折、臨床椎体骨折、非椎体骨折に対する抑制効果も両試験で同様に認められた [2.7.3.3.2.1]。

4.4.1.1 新規椎体骨折

AK156-III-1 試験で日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の新規椎体骨折の抑制効果が示され、その結果は H2301 試験と類似していた。両試験の新規椎体骨折に対する主要な解析結果を表 4-2 に示した。

AK156-III-1 試験の主要な解析である新規椎体骨折の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ間の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 3.3%、プラセボ群で 9.7%であり、ゾレドロン酸はプラセボに比べて有意に新規椎体骨折の発生を抑制した (log-rank 検定、 $p=0.0029$)。また、Cox 回帰によるハザード比 (以下、HR) は、0.35 (95%信頼区間 0.17~0.72) であった。

AK156-III-1 試験の 24 ヶ月間の新規椎体骨折発生率 { (骨折発生被験者数/評価被験者数) × 100 } は、ゾレドロン酸群で 3.0% (10/330 名)、プラセボ群で 8.9% (29/327 名) であり、ゾレドロン酸のプラセボに対する相対リスク (以下、RR) は 0.34 (95%信頼区間 0.17~0.69)、RRR は 65.8%であった。

H2301 試験の主要な解析である 36 ヶ月間の新規椎体骨折発生率は、ゾレドロン酸群で 3.26% (92/2,822 名)、プラセボ群で 10.87% (310/2,853 名) であり、ゾレドロン酸のプラセボに対する RR は 0.30 (95%信頼区間 0.24~0.38)、RRR は 70%であった。また、AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヶ月間では、ゾレドロン酸群で 2.23% (63/2,822 名)、プラセボ群で 7.71% (220/2,853 名) であり、ゾレドロン酸のプラセボに対する RR は 0.29 (95%信頼区間 0.22~0.38)、RRR は 71%であった。このように、AK156-III-1 試験および H2301 試験ともに、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 2 年間投与することにより新規椎体骨折の発生リスクはプラセボに対し約 70%減少した。また、両試験ともに、試験期間を通してゾレドロン酸群の新規椎体骨折発生率は、プラセボ群より低く推移した。

以上より、AK156-III-1 試験で日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の新規椎体骨折抑制効果が示され、その結果は H2301 試験と類似していた。

表 4-2 主要な試験の新規椎体骨折発生率

試験名	評価期間	ゾレドロン酸 5 mg				プラセボ				RR (95%CI) ^{e)}	log-rank 検定 HR (95%CI) ^{d)}
		n	N	発生率 (%) ^{a)}	累積発生率 (%) ^{b)}	n	N	発生率 (%) ^{a)}	累積発生率 (%) ^{b)}		
AK156-III-1 試験	24 ヶ月	10	330	3.0	3.3	29	327	8.9	9.7	0.34 (0.17, 0.69)	$p=0.0029$ 0.35 (0.17, 0.72)
H2301 試験	24 ヶ月	63	2822	2.23	—	220	2853	7.71	—	0.29 (0.22, 0.38)	—
	36 ヶ月	92	2822	3.26	—	310	2853	10.87	—	0.30 (0.24, 0.38)	—

解析対象集団: AK156-III-1 試験は FAS、H2301 試験は mITT 集団

n: 骨折発生被験者数、N: 評価被験者数、RR: 相対リスク、HR: ハザード比

a) The rate is calculated as $n/N \times 100$

b) The rate is from Kaplan-Meier estimate

c) Calculated from a 2x2 table (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))

d) Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-1 および表 11.4-24 (5.3.5.1.1)、H2301 CSR Table 9-1、Table 9-5 および PT-Table 9.2-1 (5.3.5.1.2)

4.4.1.2 椎体骨折（新規＋増悪）

AK156-III-1 試験で日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の椎体骨折（新規＋増悪）の抑制効果が示され、その結果は H2301 試験と類似していた。両試験の椎体骨折（新規＋増悪）に対する解析結果を表 4-3 に示した。

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間の椎体骨折（新規＋増悪）の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 3.6%、プラセボ群で 9.7%であり、ゾレドロン酸はプラセボに比べて有意に椎体骨折（新規＋増悪）の発生を抑制した（log-rank 検定、 $p=0.0056$ ）。また、Cox 回帰による HR は、0.39（95%信頼区間 0.19～0.78）であった。

H2301 試験の 36 ヶ月間の椎体骨折（新規＋増悪）発生率は、ゾレドロン酸群で 3.79%（107/2,822 名）、プラセボ群で 11.67%（333/2,853 名）であった。また、AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヶ月間では、ゾレドロン酸群で 2.66%（75/2,822 名）、プラセボ群で 8.38%（239/2,853 名）であった。ゾレドロン酸のプラセボに対する RR は 24 ヶ月および 36 ヶ月ともに 0.32 であった。

以上より、全椎体の変化を捉えた椎体骨折（新規＋増悪）でも、AK156-III-1 試験で日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸投与による発生リスク低下が示され、その結果は H2301 試験と類似していた。

表 4-3 主要な試験の椎体骨折（新規＋増悪）発生率

試験名	評価期間	ゾレドロン酸 5 mg				プラセボ				RR (95%CI) ^{c)}	log-rank 検定 HR (95%CI) ^{d)}
		n	N	発生率 (%) ^{a)}	累積発生率 (%) ^{b)}	n	N	発生率 (%) ^{a)}	累積発生率 (%) ^{b)}		
AK156-III-1 試験	24 ヶ月	11	330	3.3	3.6	29	327	8.9	9.7	0.38 (0.19, 0.74)	$p=0.0056$ 0.39 (0.19, 0.78)
H2301 試験	24 ヶ月	75	2822	2.66	—	239	2853	8.38	—	0.32 (0.25, 0.41)	—
	36 ヶ月	107	2822	3.79	—	333	2853	11.67	—	0.32 (0.26, 0.40)	—

解析対象集団: AK156-III-1 試験は FAS、H2301 試験は mITT 集団

n: 骨折発生被験者数、N: 評価被験者数、RR: 相対リスク、HR: ハザード比

a) The rate is calculated as $n/N \times 100$

b) The rate is from Kaplan-Meier estimate

c) Calculated from a 2x2 table (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))

d) Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-3 (5.3.5.1.1)、H2301 CSR Table 9-5 (5.3.5.1.2)

4.4.1.3 臨床骨折

AK156-III-1 試験では、被験者の訴え（臨床症状）があり、かつ治験担当医師が X 線フィルム上もしくは MRI 等により骨折を確認した場合を臨床骨折（1）と規定した。加えて、H2301 試験との比較を可能とするため、H2301 試験と同様の基準（病的な骨折、過度の外傷による骨折、あるいはつま先、指および顔面骨の骨折を除いた骨折）で分類した臨床骨折を臨床骨折（2）として評価した。

AK156-III-1 試験では、日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の臨床骨折、臨床椎体骨折および非椎体骨折の抑制効果が示された。また、H2301 試験と同様の基準で分類した臨床骨折（2）では、非椎体骨折の抑制効果に有意な差は認められなかったものの 24 ヶ月間の累積発

生率は H2301 試験と大きく異ならず、すべての臨床骨折および臨床椎体骨折の抑制効果も示され、両試験の結果は類似していた (表 4-4)。この両試験結果の類似性は、同様の基準である臨床骨折 (2) および同じ評価期間である 24 ヶ月間の骨折累積発生率を中心に評価した。以下、評価項目ごとに詳細を示す。

表 4-4 AK156-III-1 試験および H2301 試験の臨床骨折の累積発生率

試験名	臨床骨折	評価期間	ゾレドロン酸 5 mg			プラセボ			HR (95%CI) ^{b)}
			n	N	累積発生率 (%) ^{a)}	n	N	累積発生率 (%) ^{a)}	
AK156-III-1 試験	臨床骨折(1)	24 ヶ月	24	330	8.2	52	331	17.2	0.46 (0.29, 0.75)
	臨床骨折(2)	24 ヶ月	20	330	6.9	41	331	13.6	0.50 (0.29, 0.85)
H2301 試験	臨床骨折	24 ヶ月	214	3875	5.77	319	3861	8.59	–
		36 ヶ月	308	3875	8.42	456	3861	12.83	0.67 (0.58, 0.77)
AK156-III-1 試験	臨床椎体骨折(1)	24 ヶ月	5	330	1.7	17	331	5.6	0.30 (0.11, 0.82)
	臨床椎体骨折(2)	24 ヶ月	4	330	1.4	17	331	5.6	0.24 (0.08, 0.72)
H2301 試験	臨床椎体骨折	24 ヶ月	9	3875	0.24	59	3861	1.60	–
		36 ヶ月	19	3875	0.53	84	3861	2.59	0.23 (0.14, 0.37)
AK156-III-1 試験	非椎体骨折(1)	24 ヶ月	20	330	6.9	37	331	12.3	0.55 (0.32, 0.95)
	非椎体骨折(2)	24 ヶ月	16	330	5.5	25	331	8.4	0.66 (0.35, 1.25)
H2301 試験	非椎体骨折	24 ヶ月	207	3875	5.59	271	3861	7.30	–
		36 ヶ月	292	3875	7.97	388	3861	10.71	0.75 (0.64, 0.87)

解析対象集団: AK156-III-1 試験は FAS、H2301 試験は ITT 集団

n: 骨折発生被験者数、N: 評価被験者数、HR: ハザード比

a) The rate is from Kaplan-Meier estimate

b) Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-4, 表 11.4-5, 表 11.4-7~9, 表 11.4-11 (5.3.5.1.1)、H2301 CSR Table 9-7、Appendix 5.1 Table 1-21、Table 1-23、Table 1-25 (5.3.5.1.2)

4.4.1.3.1 すべての臨床骨折 (臨床椎体骨折、非椎体骨折を含む)

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間のすべての臨床骨折 (1) の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 8.2%、プラセボ群で 17.2%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p=0.0014$)。また、Cox 回帰による HR は、0.46 (95% 信頼区間 0.29~0.75) であった。

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間のすべての臨床骨折 (2) の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 6.9%、プラセボ群で 13.6%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p=0.0093$)。また、Cox 回帰による HR は、0.50 (95% 信頼区間 0.29~0.85) であった。

H2301 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 36 ヶ月間のすべての臨床骨折の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 8.42%、プラセボ群で 12.83%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p<0.001$)。また、Cox 回帰による HR は、0.67 (95% 信頼区間 0.58~0.77) であった。

H2301 試験の AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヶ月間でのすべての臨床骨折の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 5.77%、プラセボ群で 8.59%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群より低かった。この両群のすべての臨床骨折の累積発生率は、AK156-III-1 試験のすべての

臨床骨折 (2) の発生率とほぼ同程度であり、いずれの試験でも共通して、ゾレドロン酸群はプラセボ群より低かった。

4.4.1.3.2 臨床椎体骨折

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間の臨床椎体骨折 (1) の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 1.7%、プラセボ群で 5.6%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p=0.0130$)。また、Cox 回帰による HR は、0.30 (95%信頼区間 0.11~0.82) であった。

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間の臨床椎体骨折 (2) の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 1.4%、プラセボ群で 5.6%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p=0.0057$)。また、Cox 回帰による HR は、0.24 (95%信頼区間 0.08~0.72) であった。

H2301 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 36 ヶ月間の臨床椎体骨折の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 0.53%、プラセボ群で 2.59%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p<0.001$)。また、Cox 回帰による HR は、0.23 (95%信頼区間 0.14~0.37) であった。

H2301 試験の AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヶ月間での臨床椎体骨折の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 0.24%、プラセボ群で 1.60%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群より低かった。この両群の臨床椎体骨折の累積発生率は、AK156-III-1 試験の臨床椎体骨折 (2) の発生率と比べてやや低い、いずれの試験でも共通して、ゾレドロン酸群はプラセボ群より低かった。

4.4.1.3.3 非椎体骨折

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間の非椎体骨折 (1) の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 6.9%、プラセボ群で 12.3%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p=0.0292$)。また、Cox 回帰による HR は、0.55 (95%信頼区間 0.32~0.95) であった。

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間の非椎体骨折 (2) の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 5.5%、プラセボ群で 8.4%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて低かったが有意ではなかった (log-rank 検定、 $p=0.1991$)。また、Cox 回帰による HR は、0.66 (95%信頼区間 0.35~1.25) であった。

H2301 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 36 ヶ月間の非椎体骨折の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 7.97%、プラセボ群で 10.71%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p<0.001$)。また、Cox 回帰による HR は、0.75 (95%信頼区間 0.64~0.87) であった。

H2301 試験の AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヶ月間での非椎体骨折の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 5.59%、プラセボ群で 7.30%であった。この両群の非椎体骨折の累積発生率は、AK156-III-1 試験の非椎体骨折 (2) の発生率と同程度であり、いずれの試験でも共通して、ゾレドロン酸群はプラセボ群より低かった。

4.4.1.3.4 大腿骨近位部骨折

H2301 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 36 ヶ月間の大腿骨近位部骨折の累積発生率は、ゾレドロン酸群で 1.44%、プラセボ群で 2.49%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に低かった (log-rank 検定、 $p=0.0024$)。また、Cox 回帰による HR は、0.59 (95%信頼区間 0.42~0.83) であった。

AK156-III-1 試験では、24 ヶ月間に大腿骨近位部骨折を発生した被験者数は、ゾレドロン酸群で 2 名、プラセボ群で 3 名のみであった。AK156-III-1 試験で大腿骨近位部骨折の抑制効果を明らかにするには、被験者数が少なく試験期間も短かったと考える。

4.4.2 骨密度 (BMD)

AK156-III-1 試験で日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部の BMD に対する増加率はいずれもプラセボを有意に上回り、その結果は H2301 試験と類似していた [2.7.3.3.2.1.3]。

AK156-III-1 試験の解析対象集団は、FAS のうち治験薬投与前後で評価可能な被験者とした。H2301 試験は ITT 集団 (ゾレドロン酸群 3,875 名、プラセボ群 3,861 名) としたが、腰椎 BMD については、ITT の部分集団として Spine/Distal radius 集団 (ゾレドロン酸群 278 名、プラセボ群 271 名) を解析対象とした。

4.4.2.1 腰椎 BMD

両試験ともに、腰椎 (L1-4) BMD のベースライン値は群間で同程度であり、BMD 変化率を群間で比較することが可能であった。また、試験間において腰椎 (L1-4) BMD のベースライン値 (測定値) は、H2301 試験の方がやや高かった [2.7.3 : 表 7-20]。

AK156-III-1 試験では、腰椎 BMD (L1-4) のベースラインに対する 6、12 および 24 ヶ月後の平均変化率は、いずれの時点もゾレドロン酸群がプラセボ群を有意に上回った (いずれも $p<0.0001$)。ゾレドロン酸群の 24 ヶ月後の増加率は 8.11%であった。

H2301 試験では、腰椎 BMD (L1-4) のベースラインに対する 6、12、24 および 36 ヶ月後の BMD 変化率の最小二乗平均 (以下、LSM) は、いずれの時点もゾレドロン酸群がプラセボ群を有意に上回った (いずれも $p<0.0001$)。ゾレドロン酸群の 24 および 36 ヶ月後の増加率はそれぞれ 5.76%、6.95%であった。

以上より、AK156-III-1 試験で日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の腰椎 BMD に対する増加率は、いずれの時点もプラセボを有意に上回り、その結果は H2301 試験と類似していた。

4.4.2.2 大腿骨 BMD

両試験ともに、大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD のベースライン値は群間で同程度であり、BMD 変化率を群間で比較することが可能であった。また、試験間においても大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD のベースライン値は同程度であった [2.7.3 : 表 7-20]。

AK156-III-1 試験では、大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する 6、12 および 24 ヶ月後の平均変化率は、いずれの時点もゾレドロン酸群がプラセボ群を有意に上回った (いずれも $p<0.001$)。また、ゾレドロン酸群の 24 ヶ月後の大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD 増加率は、それぞれ 3.30%、3.63%であった。

H2301 試験では、大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部 BMD とともに、ベースラインに対する 6、12、24 および 36 ヶ月後の BMD 変化率の LSM は、いずれの時点もゾレドロン酸群がプラセボ群を有意に上回った（いずれも $p < 0.0001$ ）。また、ゾレドロン酸群の 24 および 36 ヶ月後の増加率は、大腿骨近位部ではそれぞれ 3.72%、4.15%であり、大腿骨頸部ではそれぞれ 3.38%、3.92%であった。

以上より、AK156-III-1 試験で日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD に対する増加率は、いずれの時点もプラセボを有意に上回り、その結果は H2301 試験と類似していた。

4.4.3 骨代謝マーカー

AK156-III-1 試験では、骨吸収マーカーはゾレドロン酸投与後速やかに低下し、それに続いて骨形成マーカーが低下した。その後、骨吸収マーカーおよび骨形成マーカーはともに、ゾレドロン酸群では試験期間を通してプラセボ群より低値で推移した。よって、本剤を 1 年間隔で投与することにより、骨吸収抑制作用が持続することが示され、また、投与を繰り返しても過剰な骨代謝抑制が生じないことが示された。また、これら骨代謝マーカーの推移は H2301 試験と類似していた [2.7.3.3.2.1.4]。

4.4.3.1 骨吸収マーカー

AK156-III-1 試験では、血清 CTx の平均値は、ゾレドロン酸群では 1 回目投与 1 週後に最低値となり、その後、徐々に回復する傾向を示したが、12 ヶ月後でも投与前値より低値を示した。2 回目投与後に再度低下し、その後、徐々に回復する傾向を示したが、試験期間を通して投与前値より低値を維持した。なお、各投与後の最低値は同程度であった。また、プラセボ群に大きな変動はみられず、ゾレドロン酸群はプラセボ群より低値で推移した [2.7.3 : 図 3-1]。

H2301 試験では、血清 CTx の平均値は、ゾレドロン酸の 1 回目、2 回目および 3 回目の各投与後に低下が認められた。評価時点を細かく設けた 3 回目投与後では、投与 9~11 日後に低下が認められ、その後徐々に回復したが、試験期間を通して投与前値より低値を維持した。プラセボ群に大きな変動はみられず、ゾレドロン酸群は試験期間を通してプラセボ群より低値で推移した [2.7.3 : 図 3-2]。

以上より、両試験ともに血清 CTx はゾレドロン酸投与後速やかに低下し、試験期間を通してゾレドロン酸群はプラセボ群より低値で推移した。

4.4.3.2 骨形成マーカー

AK156-III-1 試験では、血清 BAP および P1NP の平均値は、ゾレドロン酸群では、1 回目投与から 3 ヶ月後まで低下し続け、以降 12 ヶ月後までほぼ一定の低値で推移した。2 回目投与後にもわずかな低下がみられ、以降はほぼ一定の低値で推移した。プラセボ群では大きな変動がみられず、試験期間を通してゾレドロン酸群はプラセボ群より低値で推移した ([2.7.3 : 図 3-4]、[2.7.3 : 図 3-6])。

H2301 試験では、血清 BAP の平均値は、ゾレドロン酸の 1 回目、2 回目および 3 回目の各投与後に低下が認められた。評価時点を細かく設けた 3 回目投与後では、投与 3 ヶ月後まで低下が続き、その後回復する傾向を示したが、試験期間を通して投与前値より低値で推移した

[2.7.3 : 図 3-5]。また、血清 PINP は、評価時点が 12、24 および 36 ヶ月後の 3 時点のみであったが、ゾレドロン酸の 1 回目投与後、いずれの時点においても投与前値より低値で推移した [2.7.3 : 図 3-7]。血清 BAP および血清 PINP とともにプラセボ群では大きな変動がみられず、試験期間を通してゾレドロン酸群はプラセボ群より低値で推移した。

以上より、両試験ともに血清 BAP および血清 PINP はゾレドロン酸投与後、骨吸収マーカーより遅れて低下し、試験期間を通してゾレドロン酸群はプラセボ群より低値で推移した。

4.4.4 部分集団解析

主要な 2 試験について内因性および外因性要因で部分集団別に有効性（主要評価項目）に及ぼす影響を検討したところ、両試験ともに有効性の結果が大きく変わる部分集団は認められなかった [2.7.3.3.2.2]。

AK156-III-1 試験では、主要評価項目である Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率に対して、性別、年齢、体重、BMI、投与前の 25-OH ビタミン D、 CL_{cr} 、ビスホスホネート製剤使用経験、既存椎体骨折の最大グレード、既存椎体骨折数および骨密度について検討した。その結果、Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月後までの新規椎体骨折発生率は、ほぼすべてのカテゴリーで、ゾレドロン酸群がプラセボ群に比べて低かった。ゾレドロン酸群がプラセボ群に比べて高かったのは、BMI が 18.5 kg/m^2 未満の集団であり、これは評価被験者数が少ないことから偶発的に発生した結果である可能性が高いと考えた。

H2301 試験では、主要評価項目である新規椎体骨折発生率に対して、年齢、地域、BMI、人種、開始時の大腿骨頸部 BMD T スコア、開始時の既存椎体骨折数、ビスホスホネート製剤使用歴有無、開始時の CL_{cr} について検討した。被験者数が各群 100 名以上となる部分集団での新規椎体骨折発生率は、ゾレドロン酸群の方がプラセボ群に比べ統計的に有意に低く、3 年間の椎体骨折抑制効果に対する頑健性が示された。

以上より、両試験ともに本剤の骨折抑制効果に影響を及ぼす因子を特定するには至らず、ゾレドロン酸 5 mg の年 1 回点滴静注による骨折抑制効果は、内因性および外因性要因によらず概ね一貫して得られると考えられた。

4.4.5 有効性を補完する他の結果

有効性を補完する試験のうち、閉経後骨粗鬆症患者以外に対する有効性を評価した O2306 試験（ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした試験）、M2309 および M2308 試験（男性骨粗鬆症患者を対象とした試験）、L2310 試験（非外傷性大腿骨近位部骨折に対する手術後 90 日以内の患者を対象とした試験）の結果を [2.7.3.3.2.3] に記載した。

[1] ステロイド性骨粗鬆症（O2306 試験）

O2306 試験では、ステロイド性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg を単回点滴静注し、腰椎 BMD を指標として、リセドロン酸 5 mg の連日経口投与に対して非劣性であることを検証した。本試験では、無作為化前のステロイド投与期間が 3 ヶ月を超える被験者を「治療部分集団」、無作為化前のステロイド投与期間が 3 ヶ月以下の被験者を「予防部分集団」とした。非劣性は、最初に治療部分集団で検証し、非劣性が証明された場合に予防部分集団で検証した。その結果、12 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率は、治療部分集団および予防部分集団ともにゾレドロン酸のリセドロン酸に対する非劣性が検証され、さらに優越性も示された。

[2] 男性骨粗鬆症（M2309 試験、M2308 試験）

M2309 試験では、原発性骨粗鬆症または性腺機能低下症に続発する骨粗鬆症を有する男性患者を対象に、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを年 1 回 2 年間（2 回）点滴静注し、新規椎体骨折を指標として、本剤のプラセボに対する優越性を検証した。その結果、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、24 ヶ月間の新規椎体骨折の相対リスクを 67%有意に低減した（ $p=0.0016$ ）。

M2308 試験では、原発性骨粗鬆症または性腺機能低下症に続発する骨粗鬆症を有する男性患者を対象に、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 2 年間（2 回）点滴静注またはアレンドロン酸 70 mg を週 1 回 2 年間投与し、腰椎 BMD を指標として、本剤のアレンドロン酸に対する非劣性を検証した。その結果、ベースラインに対する投与開始 24 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率は、ゾレドロン酸群で 6.07%、アレンドロン酸群で 6.20%であり、アレンドロン酸 70 mg（週 1 回）投与に対するゾレドロン酸 5 mg（1 年間隔）投与の非劣性が示された。

[3] 大腿骨近位部骨折後の骨折予防（L2310 試験）

L2310 試験では、非外傷性大腿骨近位部骨折に対する手術後 90 日以内の患者を対象に、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で点滴静注し、臨床骨折を指標として、本剤のプラセボに対する優越性を検証した。その結果、ゾレドロン酸群はプラセボ群に対し臨床骨折の初発を 35%有意に低減した（ $p=0.0012$ ）。

以上より、閉経後骨粗鬆症以外の骨粗鬆症（ステロイド性骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、非外傷性大腿骨近位部骨折に対する手術後 90 日以内の患者）に対しても本剤は高い骨折抑制効果ならびに骨密度（骨量）増加効果を示すことが確認されている。

4.5 推奨用法・用量に対する考察

[1] 海外における用法・用量の検討経緯

Novartis が海外で実施した閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象とした用量反応試験（0041 試験）では、至適用量は明確にできなかったものの、ゾレドロン酸 4 mg 単回投与により、12 ヶ月間で骨粗鬆症患者の骨量を増加させることが確認された。一方、骨吸収マーカーは、ゾレドロン酸 4 mg 投与により 1 ヶ月後に低下したものの、その後回復する傾向にあった。骨吸収抑制剤の効果発現には骨吸収マーカーを低下させ、その後低値を維持することが重要であり、そのためには 4 mg では用量が不足している可能性が考えられた。そこで、Novartis は、ゾレドロン酸投与量を 5 mg に変更して第 III 相試験を実施することについて FDA と協議し、合意された。

この合意に従い実施した閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（H2301 試験）で、本剤の骨折抑制効果および骨量増加効果が検証され、また忍容性も認められたことから、本剤の骨粗鬆症に対する用法・用量は「1 回 5 mg、1 年間隔投与（以下、5 mg／1 年間隔）」として FDA で承認された。その後、本剤は東アジア諸国（韓国、香港、台湾、中国）を含む世界 115 ヶ国以上で、同一の用法・用量「5 mg／1 年間隔」で承認されている。

[2] 国内試験結果に基づく用法・用量の検討

国内で実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（AK156-III-1 試験）の結果から、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 2 年間（2 回）点滴静注した際の日本人原発性骨粗鬆症患者に対する骨折抑制効果および骨量増加効果が示され、これらの成績は海外ピボタル試験

である H2301 試験と類似していた。安全性については、AK156-III-1 試験および H2301 試験それぞれで発現した有害事象の割合は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群で同程度であった。両試験でゾレドロン酸群に多く認められた副作用は、発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患などの急性期反応であり、両試験でその発現事象、持続期間および程度に大きな違いは認められなかった。

また、国内で実施した AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験における骨代謝マーカー推移からは、ゾレドロン酸 5 mg 投与後は 1 年にわたり骨吸収抑制作用が持続することが示された。これらの結果は、H2301 試験での骨代謝マーカー推移と同様であり、推奨用法・用量を「5 mg/1 年間隔」とする妥当性を支持するものであった。

臨床薬理試験成績および PPK 解析結果から、日本人および外国人骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注したときの薬物動態に顕著な人種差はないと類推できると考えられた (3.1.3.2 項)。

さらに、本剤を骨粗鬆症患者治療に用いる際の国内外の差による影響について、外因性および内因性要因を検討したところ、骨粗鬆症の定義、診断基準および治療などは、国内外でほぼ共通しており、骨粗鬆症治療は外因性民族的要因の影響を受けにくい疾患領域であると考えられた [2.7.3.4.2]。また、AK156-III-1 試験および H2301 試験の部分集団解析結果から、本剤の骨折抑制効果は国内外ともに年齢、性別、体格によらず一貫しており、内因性民族的要因の影響を受けにくいものと考えられた [2.7.3.3.2.2]。

以上、国内で実施した第 III 相試験、骨代謝マーカーの推移、薬物動態学的観点および民族的要因の検討結果から、日本でも本剤の用法・用量を、海外と同様の「1 回 5 mg、1 年間隔投与」とすることは妥当であると考えられた。

4.6 効果の持続性および耐薬性

国内で実施した AK156-III-1 試験では、本剤を 1 年間隔で 2 年間投与した際のゾレドロン酸群の骨折抑制効果は 2 年間維持され、骨密度は 6 ヶ月という早い時期から増加し、その後投与開始 2 年後まで経時的に増加した。骨吸収マーカーは初回投与後から試験期間を通して低値が維持された。これらより、本剤を 1 年間隔で 2 年間投与した際の効果の減弱は認められず、耐薬性はないと考えられた。

また、海外で実施した長期継続試験 (H2301E1 試験、H2301E2 試験) から長期にわたる効果の持続が得られており、これらの結果を中心に本剤の効果の持続および耐薬性について考察した。なお、各継続試験の詳細な結果は [2.7.3.5] に記載した。

H2301E1 試験は、ゾレドロン酸を計 6 年間投与した群とゾレドロン酸を 3 年間投与したのちプラセボを 3 年間投与した群で有効性を比較した試験で、大腿骨頸部 BMD を主要な評価項目とした。H2301E2 試験は、ゾレドロン酸を計 9 年間投与した群とゾレドロン酸を 6 年間投与したのちプラセボを 3 年間投与した群で有効性を比較した試験で、大腿骨近位部 BMD を主要な評価項目とした。その結果、閉経後骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を 1 年間隔で最長 9 年間継続投与した場合、骨折および骨密度に対する効果は維持され、骨代謝マーカーの血中レベルも安定することが示された。よって、ゾレドロン酸を長期投与することで骨粗鬆症患者に耐薬性が生じることはないと考えられた。

4.7 有効性のまとめ

国内で実施した AK156-III-1 試験では、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象にゾレドロン酸を1年間隔で2年間（2回）点滴静注した際の新規椎体骨折抑制効果が検証された。海外ピボタル試験である H2301 試験と比較すると、2年間でのゾレドロン酸のプラセボに対する RRR は、AK156-III-1 試験で 65.8%、H2301 試験で 71%と両試験で類似しており、両試験ともに試験期間を通して、ゾレドロン酸群の新規椎体骨折発生率は、プラセボ群より低く推移した。さらに、AK156-III-1 試験では、椎体骨折（新規+増悪）、すべての臨床骨折、臨床椎体骨折および非椎体骨折に対する抑制効果も認められ、これらの結果は H2301 試験と類似していた。非椎体骨折については、海外の H2301 試験と同様の分類（病的な骨折、過度の外傷による骨折、あるいはつま先、指および顔面骨の骨折を除いた骨折）で評価した場合は、ゾレドロン酸のプラセボに対する骨折抑制効果に有意差は認められなかったが、24 ヶ月間の累積発生率は H2301 試験結果と大きく異なるものではなかった。

腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度は、両試験ともにすべての評価時点で、ゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて有意に増加し、その推移は類似していた。また、骨代謝マーカーは、両試験ともに同様の動きを示し、試験期間を通して低値を維持した。

以上より、海外と同様の用法・用量を用いて実施した国内の AK156-III-1 試験で、本剤は新規椎体骨折および臨床骨折の発生を有意に抑制し、骨密度を増加させ、日本人骨粗鬆症患者に対して有効であることが示されるとともに、これらの結果は海外ピボタル試験の結果と類似していた。また、海外で実施した臨床試験では、ステロイド性骨粗鬆症患者および男性骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性および安全性も検証されている。

5. 安全性の概括評価

日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸 5 mg の 1 年間隔投与に対する安全性評価には、国内 2 試験（いずれも評価資料）および海外 15 試験（評価資料 1 試験、参考資料 14 試験）を用いた。安全性の主たる評価は、国内で実施した AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験成績と海外で実施した H2301 試験成績を比較することで、日本人へのゾレドロン酸 5 mg 投与の安全性が、海外で確認されているゾレドロン酸の安全性プロファイルと同様であるかを確認した。また、参考資料とした海外 14 試験で得られた安全性情報との比較を適宜行った。各試験の内容、デザイン等は [2.7.4.1.1.1.2] に示す。

5.1 試験のデザイン

ゾレドロン酸の骨粗鬆症患者への投与間隔は、1 年間隔を予定している。AK156-I-1 試験では、ゾレドロン酸を単回投与し 1 年間被験者の安全性を確認した。AK156-III-1 試験では、ゾレドロン酸またはプラセボを 1 年間隔で 2 回投与し、最終投与から 1 年まで（初回投与から 2 年間）被験者の安全性を確認した。H2301 試験では、ゾレドロン酸またはプラセボを 1 年間隔で 3 回投与し、最終投与から 1 年まで（初回投与から 3 年間）被験者の安全性を確認した（表 5-1）。

表 5-1 安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の一覧表

国内／海外	試験名 (デザイン)	対象	用法・用量	安全性評価 対象例数
国内	AK156-I-1 試験 (単盲検並行群間 比較試験)	原発性骨粗鬆症	単回投与 4 mg 群： ゾレドロン酸 4 mg を 15 分以上かけ点滴静注 5 mg 群： ゾレドロン酸 5 mg を 15 分以上かけ点滴静注	12 名 12 名
国内	AK156-III-1 試験 (二重盲検並行群 間比較試験)	原発性骨粗鬆症	1 年間隔で 2 回投与 ゾレドロン酸群： ゾレドロン酸 5 mg を 15 分以上かけ点滴静注 プラセボ群： プラセボを 15 分以上かけ点滴静注	333 名 332 名
海外	H2301 試験 (二重盲検並行群 間比較試験)	閉経後骨粗鬆症	1 年間隔で 3 回投与 ゾレドロン酸群： ゾレドロン酸 5 mg を 15 分以上かけ点滴静注 プラセボ群： プラセボを 15 分以上かけ点滴静注	3,862 名 3,852 名

▶ 安全性の評価方法

各試験の安全性評価は、試験期間中に発現した有害事象の情報を収集し、これら有害事象の重症度、重篤度、治験薬との関連性、発現時期と持続期間、転帰を評価した。また、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査を定期的に行った。海外で実施した H2301 試験では、腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、顎以外の骨壊死（無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒）、重篤な不整脈および主たる死因について、各専門医からなる独立判定委員会がそれぞれに組織され、これらの事象を評価した。また、眼専門医の独立判定委員が眼障害を評価した。これらの独立判定委員会では、予め定めた有害事象用語（事

象によっては臨床検査値を含む)に従い該当事象を抽出した上で評価判定を行った。そこで、AK156-I-1 試験およびAK156-III-1 試験でも同様の用語で有害事象を抽出し、各事象の発現状況を H2301 試験と比較した。また、H2301 試験では、安全性解析対象集団とは別に以下に示す一部の被験者で催不整脈作用および腎機能への短期作用に及ぼす影響を検討した。

➤ 安全性の解析対象

各試験の安全性解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。ただし、H2301 試験では、データの信頼性の問題により完全除外とした 1 施設 (29 名) は、安全性解析対象集団から除外した。

H2301 試験では、安全性解析対象集団以外に下記の解析対象集団を設定し、あわせて安全性を評価した。

- 心電図安全性解析対象集団：ゾレドロン酸投与後に催不整脈作用がみられるか否かを評価する目的で、一部の患者 (ゾレドロン酸群 278 名、プラセボ群 281 名) で治験薬投与 3 回目の投与前後で 12 誘導心電図を測定した。
- 腎安全性解析対象集団：腎機能への短期作用を確認する目的で、一部の被験者 (ゾレドロン酸群 2,521 名、プラセボ群 2,514 名) で治験薬投与前および各治験薬投与 9~11 日後での血清クレアチニン値、尿蛋白 (定性値) を評価した。また、血清カルシウム値の変化を検討する目的で、本集団を対象に治験薬投与前および各治験薬投与 9~11 日後での血清カルシウム値も測定した。

➤ 有害事象の読み替え

本項では、医師から報告された有害事象名を、ICH 国際医薬用語集 (以下、MedDRA) に従い読み替えた基本語 (Preferred Term) を用いて記載した。

5.2 曝露状況および人口統計学的特性

➤ 曝露状況

AK156-I-1 試験は 1 年間の単盲検並行群間比較試験で、ゾレドロン酸 4 mg が 12 名に、5 mg が 12 名に単回投与された。すべての被験者の治験薬投与時間は 15~30 分以内であった。

AK156-III-1 試験は 2 年間のプラセボ対照二重盲検比較試験であった。333 名がゾレドロン酸 5 mg 投与を受け、332 名がプラセボ投与を受けた。安全性解析対象集団のうち約 80% の被験者が 2 回の治験薬投与を受けた。治験薬投与時間が 15~30 分の被験者は、いずれの投与回でも両群ともに約 70% であった。投与時間が 15 分未満の被験者は、両群ともに認められなかった。

H2301 試験は 3 年間のプラセボ対照二重盲検比較試験であった。完全除外例を除き、3,862 名がゾレドロン酸 5 mg 投与を受け、3,852 名がプラセボ投与を受けた。安全性解析対象集団のうち約 80% の被験者が 3 回の治験薬投与を受けた。治験薬投与時間が 15~30 分の被験者は、いずれの投与回でも両群ともに約 80% 以上であった。投与時間が 15 分未満の被験者は、ゾレドロン酸群 0.47~1.19%、プラセボ群 0.31~0.96% で両群ともに少なかった。

0041 試験 (用量反応試験：ゾレドロン酸の投与用量および投与時間等が異なる試験)、H2301E1 試験および H2301E2 試験 (H2301 継続試験：H2301 試験でゾレドロン酸を投与し

た被験者に治験薬を継続投与する試験)を除いた参考資料の11試験では、合計で4,300名にゾレドロン酸5mgが1回以上投与された。

➤ 人口統計学的特性

AK156-I-1試験では、被験者(安全性解析対象集団)の平均年齢が4mg群66.8歳、5mg群66.2歳、平均体重が4mg群47.88kg、5mg群48.33kgであった。被験者はすべて女性であった。ベースライン時の CL_{cr} *1の中央値は、4mg群51.95mL/min、5mg群52.60mL/minであった。4mg群と5mg群の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

AK156-III-1試験では、被験者(安全性解析対象集団)の平均年齢がゾレドロン酸群74.0歳、プラセボ群74.3歳、平均体重がゾレドロン酸群52.3kg、プラセボ群52.1kgであった。女性の割合は、ゾレドロン酸群93.69%、プラセボ群94.28%であった。ベースライン時の CL_{cr} の中央値は、ゾレドロン酸群48.81mL/min、プラセボ群48.44mL/minであった。ゾレドロン酸群とプラセボ群の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

H2301試験では、被験者(ITT解析対象集団)の平均年齢がゾレドロン酸群73.1歳、プラセボ群73.0歳、平均体重がゾレドロン酸群59.9kg(3,872名での平均)、プラセボ群60.6kg(3,860名での平均)であった。被験者はすべて女性であった。ベースライン時の CL_{cr} の中央値は、ゾレドロン酸群61.50mL/min、プラセボ群62.00mL/minであった。ゾレドロン酸群とプラセボ群の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

*1 各試験でのベースライン時の CL_{cr} 値の除外基準は、AK156-I-1試験では35mL/min以下、AK156-III-1試験では35mL/min未満、H2301試験では30mL/min未満であった。各試験の CL_{cr} 値はCockcroft-Gault計算式より求めた。

Cockcroft-Gault計算式:

女性： $0.85 \times \{(140 - \text{年齢 (年)}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

男性： $\{(140 - \text{年齢 (年)}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

5.3 有害事象の要約

AK156-I-1試験、AK156-III-1試験およびH2301試験の有害事象発現割合等の要約を表5-2に示す。

AK156-III-1試験およびH2301試験ともに有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止の発現割合は両群で同程度であった。一方、副作用の発現割合は、AK156-III-1試験およびH2301試験ともにプラセボ群に比べ、ゾレドロン酸群で多く認められた。両試験ともに多く認められた副作用は、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza like illnessなどの急性期反応であった[2.7.4.2.1.1.2.2]、[2.7.4.2.1.1.3.2]。ゾレドロン酸群の死亡、重篤な有害事象の発現割合は、H2301試験に比べAK156-III-1試験でやや低かった。AK156-I-1試験では、死亡および重篤な有害事象は認められなかった。

表 5-2 有害事象の要約表

	AK156-I-1 試験		AK156-III-1 試験		H2301 試験	
	4 mg N=12	5 mg N=12	Zoledronic acid N=333	Placebo N=332	Zoledronic acid N=3862	Placebo N=3852
Any AEs	10(83.3)	12(100.0)	315(94.6)	306(92.2)	3688(95.49)	3616(93.87)
Death	0	0	2(0.6)	3(0.9)	130(3.37)	112(2.91)
Serious (including death)	0	0	58(17.4)	44(13.3)	1126(29.16)	1158(30.06)
Discontinuation from study drug	-	-	12(3.6)	6(1.8)	209(5.41)	187(4.85)
Drug Related AEs	7(58.3)	10(83.3)	197(59.2)	40(12.0)	1749(45.29)	660(17.13)
Death	0	0	0	0	1(0.03)	0
Serious (including death)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	31(0.80)	16(0.42)
Discontinuation from study drug	-	-	0	1(0.3)	30(0.78)	16(0.42)

AK156-I-1 および AK156-III-1 試験では、治験薬との因果関係は、「明らかに関連があると考えられる」、「おそらく関連があると考えられる」、「関連があるかもしれない」、「関連がないと考えられる」の4段階で判定し、「関連がないと考えられる」以外の有害事象を副作用 (Drug Related AE) とした。H2301 試験では、「関連あり (suspected)」、「関連なし (not suspected)」の2段階で判定し、「関連なし (not suspected)」以外の有害事象を副作用 (Drug Related AE) とした。

Source: AK156-I-1 CSR 表 12.2.1-1 (5.3.3.2.1)、AK156-III-1 CSR 表 12.2-1 (5.3.5.1.1)、H2301 CSR Table 10-7 (5.3.5.1.2)

5.4 比較的良好に見られる有害事象

比較的良好に見られる有害事象を試験ごとに以下に示す。国内臨床試験でよく見られる有害事象は、H2301 試験でよく見られる有害事象の内容と大きく異ならなかった。プラセボ群に比べゾレドロン酸群で発現割合の高かった有害事象の多くは、ビスホスホネート製剤の静脈内投与で報告されている急性期反応であった。急性期反応の分析については 5.8.1 項に示す。

AK156-I-1 試験で4名以上に発現した有害事象は、4 mg 群 (12名) では発熱 pyrexia 5名、関節痛 arthralgia 4名、5 mg 群 (12名) では発熱 pyrexia 5名、悪寒 chills、倦怠感 malaise、C-反応性蛋白増加 C-reactive protein increased、好中球数増加 neutrophil count increased、関節痛 arthralgia、頭痛 headache、上気道の炎症 upper respiratory tract inflammation が各4名であった。有害事象の程度は、4 mg 群の発熱 pyrexia (中等度) の1名以外すべて軽度であった。

AK156-III-1 試験で多く認められた有害事象は、ゾレドロン酸群 (333名) では発熱 pyrexia 39.3%、鼻咽頭炎 nasopharyngitis 34.8%、関節痛 arthralgia 16.2%、変形性関節症 osteoarthritis 13.2%、プラセボ群 (332名) では鼻咽頭炎 nasopharyngitis 27.1%、挫傷 contusion 13.0%、変形性関節症 osteoarthritis 11.7%であった [2.7.4 : 表 2-3]。ゾレドロン酸群で30名以上に認められ、プラセボ群に比べゾレドロン酸群で2倍以上多く認められた事象は、発熱 pyrexia、関節痛 arthralgia、筋肉痛 myalgia、倦怠感 malaise であった。

H2301 試験で多く認められた有害事象は、ゾレドロン酸群 (3,862名) では背部痛 back pain 24.29%、関節痛 arthralgia 23.74%、発熱 pyrexia 17.94%、高血圧 hypertension 12.74%、頭痛 headache 12.35%、尿路感染 urinary tract infection 12.12%であり、プラセボ群 (3,852名) では背部痛 back pain 25.05%、関節痛 arthralgia 20.38%、高血圧 hypertension 12.38%であった [2.7.4 : 表 2-8]。ゾレドロン酸群で2.0%以上に認められ、プラセボ群に比べゾレドロン酸群で2倍以上認められた事象は、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、骨痛 bone pain、悪寒 chills、疼痛 pain であった。

ゾレドロン酸群での発熱 pyrexia の発現割合は、H2301 試験に比べ AK156-III-1 試験で高かった。この結果は、H2301 試験を「人種」および「地域」で層別した際に「他のアジア人または太平洋諸島系」および「アジア」が他の層に比べて発熱 pyrexia の発現割合が高かった結果と同様であった (5.10 項)。

5.5 死亡

AK156-I-1 試験では死亡は認められなかった。AK156-III-1 試験および H2301 試験の死亡例の発現割合は、いずれも両群で同程度であった。

H2301 試験では、器官別大分類 (以下、SOC) が神経系障害 nervous system disorders に該当する死因は、プラセボ群に比べゾレドロン酸群で多く認められた。個別の事象では、ゾレドロン酸群の発現割合が 0.1%以上でプラセボ群の 2 倍以上であった死因は、脳血管発作 cerebrovascular accident、心肺停止 cardio-respiratory arrest、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction、肺炎 pneumonia であった。しかしながら、独立判定委員会で主たる死因を確認したところ、心疾患による (due to cardiac) と判定された死亡は両群で同程度であった。脳血管障害による (due to cerebrovascular) と判定された死亡については、全例が治験薬投与後 30 日以降に認められたものであり、また、H2301 試験以外の AK156-III-1 試験および参考資料とした試験では、神経系障害/脳血管障害による死亡の割合は、ゾレドロン酸群と対照薬群で差は認められなかった。そのため、ゾレドロン酸投与により、心臓障害 cardiac disorders および脳血管障害を含む神経系障害 nervous system disorders に起因する死亡リスクの上昇は認められないと考えた。以下に各試験での死亡について示す。

AK156-III-1 試験では、ゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 3 名に死亡が認められた。認められた事象は、ゾレドロン酸群で心筋梗塞 myocardial infarction、筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis が各 1 名、プラセボ群で膵癌 pancreatic carcinoma、心不全 cardiac failure、脳出血 cerebral haemorrhage が各 1 名であった。

H2301 試験では、ゾレドロン酸群 130 名 (3.37%)、プラセボ群 112 名 (2.91%) に死亡が認められた。Kaplan-Meier 推定による 36 ヶ月での死亡率は、ゾレドロン酸群 4.00%、プラセボ群 3.11%であった。ハザード比は 1.17 (95%信頼区間 0.91~1.51) で、死亡リスクはプラセボ群に比べゾレドロン酸群で 17%高かったが有意ではなかった ($p = 0.2246$)。H2301 試験で死亡が多く認められた SOC は、「心臓障害 cardiac disorders」、「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) neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」、「神経系障害 nervous system disorders」であった。「心臓障害 cardiac disorders」、「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) neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」による死亡数は両群でほぼ同程度であった。一方、「神経系障害 nervous system disorders」はプラセボ群 (12 名) に比べゾレドロン酸群 (22 名) で多く認められた。個々の死因の発現割合がゾレドロン酸群で 0.1%以上に認められ、プラセボ群の 2 倍以上であったものは、脳血管発作 cerebrovascular accident (ゾレドロン酸群 13 名、プラセボ群 5 名)、心肺停止 cardio-respiratory arrest (9 名、2 名)、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction (7 名、1 名)、肺炎 pneumonia (4 名、1 名) であった。

H2301 試験では、主たる死因を正確かつ包括的に評価するため、専門医からなる独立判定委員会によって死因評価が行われた [2.7.4.2.1.2.3]。独立判定委員会が死因を確認したところ、

全体の死亡のうち、心疾患によるもの (due to cardiac) はゾレドロン酸群 17 名 (0.44%)、プラセボ群 18 名 (0.47%) で同程度であった。死因が脳血管障害による (due to cerebrovascular) と判断されたものは、ゾレドロン酸群 16 名 (0.41%)、プラセボ群 6 名 (0.16%) でゾレドロン酸群がプラセボ群に比べて多かった。しかしながら、5.8.7 項に示すようにゾレドロン酸群で確認された脳血管障害による死亡の全例は、治験薬投与後 30 日以降で認められたものであった。また、治験担当医師の報告した事象のうち、脳卒中を表現すると考えられるすべての基本語を抽出し「脳卒中関連の死亡 (stroke-related deaths)」として比較すると、ゾレドロン酸群とプラセボ群に有意差は認められなかった (log-rank 検定、 $p = 0.1014$)。なお、脳血管障害の分析については 5.8.7 項に示す。

参考資料とした試験では、独立判定委員会の判定結果に基づく心疾患による死亡数、脳血管障害による死亡数も含め、死亡の割合はゾレドロン酸群と対照薬群で大きな違いは認められず、対照薬群と差が認められた試験は H2301 試験のみであった [2.7.4.2.1.2.4]。

5.6 重篤な有害事象

AK156-I-1 試験では重篤な有害事象は認められなかった。AK156-III-1 試験の重篤な有害事象の発現割合は、両群で大きな違いは認められなかった。また、AK156-III-1 試験のゾレドロン酸群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は、H2301 試験でも認められている事象であり、ゾレドロン酸 5 mg を日本人に投与することによる新たな懸念は認められなかった。

H2301 試験では重篤な心房細動 atrial fibrillation がプラセボ群に比べゾレドロン酸群で多く認められたが、参考資料とした試験も含め他の試験で同様の傾向が認められないこと、重篤な心房細動 atrial fibrillation の発現時期とゾレドロン酸投与との時間的關係が認められないことから、ゾレドロン酸投与により重篤な心房細動 atrial fibrillation の発現リスクは上昇しないと考えた。以下に各試験で認められた重篤な有害事象を示す。

AK156-III-1 試験の重篤な有害事象(死亡を含む)の発現割合は、ゾレドロン酸群 58 名 (17.4%)、プラセボ群 44 名 (13.3%) であった。SOC 別の重篤な有害事象の発現割合は、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) neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) がゾレドロン酸群 3.6%、プラセボ群 1.5%であった以外は、いずれもゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。個々の重篤な有害事象で最も多く認められた事象は、両群ともに白内障手術 cataract operation {ゾレドロン酸群 6 名 (1.8%)、プラセボ群 5 名 (1.5%)} であった。他の重篤な有害事象はいずれも 3 名以下の発現であった。なお、重篤な心房細動 atrial fibrillation の発現割合は、ゾレドロン酸群 2 名 (0.6%)、プラセボ群 1 名 (0.3%) で大きな違いは認められなかった。AK156-III-1 試験のゾレドロン酸群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は、いずれも H2301 試験でも認められた事象であった。

H2301 試験で重篤な有害事象 (死亡を含む) はゾレドロン酸群 1,126 名 (29.16%)、プラセボ群 1,158 名 (30.06%) に認められた。重篤な有害事象のうち SOC 別では、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications がゾレドロン酸群 182 名 (4.71%)、プラセボ群 295 名 (7.66%) であった以外は、いずれの SOC も群間で発現割合は同程度であった。個々の重篤な有害事象でゾレドロン酸群に多く認められた事象は、肺炎 pneumonia 51 名 (1.32%)、心房細動 atrial fibrillation 50 名 (1.29%)、変形性関節症 osteoarthritis 47 名 (1.22%)

であった。プラセボ群に多く認められた重篤な有害事象は、肺炎 pneumonia 55 名 (1.43%)、変形性関節症 osteoarthritis 50 名 (1.30%)、股関節部骨折 hip fracture 49 名 (1.27%) であった。プラセボ群に比べゾレドロン酸群で多く認められた重篤な有害事象は、心房細動 atrial fibrillation {ゾレドロン酸群 50 名 (1.29%)、プラセボ群 20 名 (0.52%)} であった。重篤な心房細動 atrial fibrillation については、5.8.8 項に示すとおり、他の試験で同様の傾向が認められなかったこと、ゾレドロン酸投与から 30 日以上経過してからの発現がほとんどであったことから、ゾレドロン酸投与により発現リスクは上昇しないと考えた。心房細動の分析については 5.8.8 項に示す。

なお、5.5 項に記載したとおり H2301 試験で SOC が神経系障害 nervous system disorders に分類される死因は、プラセボ群に比べゾレドロン酸群が多かった。しかし、この SOC に分類される重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群 163 名 (4.22%)、プラセボ群 175 名 (4.54%) と同程度であった。神経系障害 nervous system disorders の SOC に分類される重篤な有害事象のうち、いずれかの群で 0.5%以上に認められたものは、脳血管発作 cerebrovascular accident {ゾレドロン酸群 39 名 (1.01%)、プラセボ群 34 名 (0.88%)}、失神 syncope {21 名 (0.54%)、19 名 (0.49%)} で、発現割合は両群で同様であった。

H2301E1 試験 (H2301 継続試験) および H2409 試験 (テリパラチドとの併用試験) 以外の参考資料とした試験では、重篤な有害事象の発現割合は、SOC 別および個別の事象ともにゾレドロン酸群と対照薬群は同程度であった [2.7.4.2.1.3.4]。

H2301E1 試験では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、Z6 群^{*2}で 191/613 名 (31.2%)、Z3P3 群で 168/616 名 (27.3%) であり、Z6 群がやや高かった (P3Z3 群は 24.3%)。しかし、重篤な副作用の発現割合は、Z6 群と Z3P3 群で同程度であった。重篤な心房細動 atrial fibrillation は、Z6 群 12 名 (2.0%)、Z3P3 群 7 名 (1.1%) で Z6 群がやや高かった (P3Z3 群は 0.8%) が、Z6 群と Z3P3 群で有意差は認められなかった (log-rank 検定、 $p=0.2192$)。H2301E1 試験で認められた重篤な有害事象の発現状況は、H2301 試験での発現状況と同様の傾向であり、ゾレドロン酸の 3 年以上の長期投与による新たな安全性の懸念点は認められなかった。

^{*2} H2301 試験でゾレドロン酸投与を 3 回受けた被験者のうち、H2301E1 試験で継続してゾレドロン酸を 3 回投与する群 (Z6 群)、プラセボ投与を 3 回投与する群 (Z3P3 群)。Z6 群と Z3P3 群は 1:1 で無作為に割り付けた。H2301 試験でプラセボ投与を 3 回受けた被験者にゾレドロン酸を 3 回投与する群 (P3Z3 群)。P3Z3 群は無作為化を行っていない。

H2409 試験では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、テリパラチド単剤群 15/137 名 (10.9%) およびゾレドロン酸とテリパラチド併用群 13/137 名 (9.5%) に比べ、ゾレドロン酸単剤群 20/137 名 (14.6%) がやや高かった。しかし、個別に重篤な有害事象の発現割合を比較すると、ゾレドロン酸単剤群で多くみられる特定の重篤な有害事象はなかった。また、ゾレドロン酸単剤群で治験担当医師から重篤な副作用とされた事象はなかった。

以上より、参考資料とした試験の結果は、H2301E1 試験および H2409 試験も含め、ゾレドロン酸投与による新たな安全性に関する懸念を示すものはなかった。

5.7 重要な有害事象

AK156-III-1 試験のゾレドロン酸群で 2 名以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、齲歯 dental caries のみであった。AK156-III-1 試験で認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、多くが H2301 試験でも認められている有害事象であり、日本人へのゾレドロン酸

投与による新たな懸念は認められなかった。以下に各試験で認められた治験薬投与中止に至った有害事象を示す。

AK156-III-1 試験で治験薬投与中止に至った有害事象は、ゾレドロン酸群 12 名 (3.6%)、プラセボ群 6 名 (1.8%) であった。2 名以上に認められた有害事象は、齲歯 dental caries (ゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 0 名) で、他の事象はすべて 1 名に認められたもののみであった。ゾレドロン酸群で認められた治験薬投与中止に至った有害事象の多くは、H2301 試験でも治験薬投与中止に至った有害事象あるいは有害事象として認められている事象であった。

H2301 試験で治験薬投与中止に至った有害事象は、ゾレドロン酸群 209 名 (5.41%)、プラセボ群 187 名 (4.85%) で両群間に大きな違いは認められなかった。ゾレドロン酸群で多く認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、腎クレアチニン・クリアランス減少 creatinine renal clearance decreased ゾレドロン酸群 18 名 (0.47%)、プラセボ群 15 名 (0.39%)、脳血管発作 cerebrovascular accident ゾレドロン酸群 13 名 (0.34%)、プラセボ群 5 名 (0.13%) であった。

5.8 特定の有害事象

ゾレドロン酸あるいは他のビスホスホネート製剤の投与との関連が示唆されている臨床的に重要な有害事象 {急性期反応、腎機能障害、眼障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、顎以外の骨壊死 (無血管性骨壊死および骨折の偽関節/遷延治癒)、脳血管障害、心房細動、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー} について以下に記載した。5.1 項に記したとおり H2301 試験では、予め定めた有害事象用語 (事象によっては臨床検査値を含む) に従い「腎機能障害」、「眼障害」、「低カルシウム血症」、「顎骨壊死」、「顎以外の骨壊死 (無血管性骨壊死および骨折の偽関節/遷延治癒)」、「重篤な不整脈」に関連する事象を抽出した。これら抽出された事象および主たる死因について、それぞれ「専門医からなる独立判定委員会」あるいは「眼専門医の独立判定委員」が評価判定を行った。そこで、AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験でも同様にこの予め定めた有害事象用語で有害事象を抽出し、各事象の発現状況を H2301 試験と比較した。

5.8.1 急性期反応

静脈内投与のビスホスホネート製剤で、薬剤投与に関連して認められる有害事象のうち最も発現割合が高い事象は急性期反応である。この有害事象は、ビスホスホネートによるメバロン酸代謝経路の阻害と、それに続く T 細胞群からの炎症性サイトカイン放出が誘引となって起こると考えられている (Rogers MJ, 2003)。具体的な症状は発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza like illness などであり、投与早期に一過性で認められる。

国内試験で認められた急性期反応は、H2301 試験で認められた急性期反応と発現事象、持続期間および程度に大きな違いは認められなかった。評価結果を以下に示す。

AK156-III-1 試験および H2301 試験でプラセボ群に比べゾレドロン酸群で多く認められた有害事象は、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、悪寒 chills 等であり両試験で認められた有害事象は類似していた (5.4 項)。これらの有害事象の多くは急性期反応であり、投与 3 日以内に発現し、3 日程度で回復する一過性の事象がほとんどであっ

た。これらの事象の発現割合は、投与3日以内では、プラセボ群に比べゾレドロン酸群で高かったが、投与3日を超えると両群で同程度であった。また、急性期反応の発現割合は、初回投与後に比べ2回目以降の投与では低下した。これら有害事象の程度は、軽度や中等度がほとんどであった [2.7.4.2.1.1]。AK156-I-1 試験でも、これらの事象の発現および消失傾向は同様であった。

参考資料としたH2407試験およびHUS136試験ではゾレドロン酸投与後の急性期反応に対するイブプロフェン、アセトアミノフェンおよびフルバスタチンの影響を検討した。H2407試験ではゾレドロン酸投与4時間後からイブプロフェン、アセトアミノフェンまたはプラセボを投与した。また、プラセボ（ゾレドロン酸の対照薬）投与4時間後からプラセボを投与する群も設定した。HUS136試験では、ゾレドロン酸投与約45分前からアセトアミノフェン、フルバスタチンまたはプラセボを投与した。その結果、どちらの試験でもゾレドロン酸投与後の3日間で「臨床的に意味のある体温上昇」*3を認めた被験者の割合は、ゾレドロン酸とプラセボを投与した群に比べ、ゾレドロン酸とアセトアミノフェンあるいはイブプロフェンを投与した群で有意に低く、平均体温の変化でも体温上昇のピーク時期は同様であるが、ピーク時の体温上昇はイブプロフェンまたはアセトアミノフェンを投与した群で低く抑えられた [2.7.4:図 2-1]。また、主要な症状（熱感、頭痛、筋肉／関節痛または他の症状）を呈した被験者の割合は、ゾレドロン酸とプラセボを投与した群に比べ、ゾレドロン酸とアセトアミノフェンまたはイブプロフェンを投与した群で有意に少なかった。なお、フルバスタチンによる前治療は、急性期反応を軽減しなかった（HUS136試験）。以上のことから、ゾレドロン酸投与後に認められる急性期反応は、アセトアミノフェン、イブプロフェンなどにより症状が緩和することが示された。

*3 H2407試験では「37.5°Cを超えかつベースラインから1°C以上の上昇」、HUS136試験では「38.5°C以上かつベースラインから1°C以上の上昇」。H2407試験では「臨床的に意味のある体温上昇」、「救済薬（イブプロフェンまたはアセトアミノフェン）の使用」、「効果不満足による中止」または「投与3日以内の有害事象を認めた被験者」で評価。HUS136試験では、「臨床的に意味のある体温上昇」または「救済薬（イブプロフェン）の使用」で評価。

H2407試験で「臨床的に意味のある体温上昇」を示した被験者の割合を年齢別に比較すると、年齢が若い集団（<55歳）の発現割合は、高齢の集団（≥66歳）の約1.8倍であった。

参考資料としたH2313試験（ビスホスホネート製剤を1年以上投与していた被験者を対象とした試験）およびH2315試験（ビスホスホネート製剤の治療経験がない被験者を対象とした試験）を比較したところ、急性期反応の発現割合は、H2313試験に比べH2315試験で高かった [2.7.4.2.1.1.5.2]。このことより、急性期反応は、年齢の若い患者、ビスホスホネート製剤での治療経験のない患者に多く認められる可能性が考えられた。

5.8.2 腎機能障害

ビスホスホネート製剤は腎臓から排泄されるため、速い投与速度や高い投与量が腎機能に影響を及ぼすことが知られている（Lewiecki EM et al, 2007）。そこで、ゾレドロン酸投与による腎臓への作用について、「腎機能障害に関連する有害事象」、「事前に定めた臨床検査基準値に基づく腎機能の変化」およびH2301試験での「独立判定委員会の判定」から検討した。なお、臨床検査値についてはゾレドロン酸投与による腎機能への短期作用と長期作用を検討した。短期作用については、各試験薬投与9～11日後（あるいは3～14日後）での血清クレアチニン値、

尿蛋白（定性値）を評価した。解析対象集団は、AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験では安全性解析対象集団を対象に、H2301 試験では腎安全性解析対象集団を対象とした。長期作用については、いずれの試験も安全性解析対象集団を対象に観察終了時点まで 12 ヶ月ごとに血清クレアチニン値、 CL_{cr} 値、尿蛋白（定性値）を評価した。

その結果、AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験では、少数の被験者で一過性の軽微な血清クレアチニン値上昇または尿蛋白が認められたが、ゾレドロン酸投与による腎機能への長期的な作用は認められなかった。評価結果を以下に示す。

➤ 腎機能障害に関連する有害事象

- SOC が腎および尿路障害 renal and urinary disorders に該当する有害事象

SOC が腎および尿路障害 renal and urinary disorders に該当する有害事象を発現した被験者は、AK156-I-1 試験では認められず、AK156-III-1 試験ではゾレドロン酸群 8 名 (2.4%)、プラセボ群 10 名 (3.0%)、H2301 試験ではゾレドロン酸群 390 名 (10.10%)、プラセボ群 335 名 (8.70%) であった。

- 腎機能変化に関連する有害事象

腎機能変化に関連する有害事象として事前に定めた用語 [2.7.4 : 表 8.6-1] に該当したものは、AK156-I-1 試験では認められず、AK156-III-1 試験でゾレドロン酸群 14 名 (4.2%)、プラセボ群 3 名 (0.9%)、H2301 試験でゾレドロン酸群 190 名 (4.92%)、プラセボ群 168 名 (4.36%) であった。腎機能変化に関連する有害事象の発現割合が 0.1% 以上で、プラセボ群に比べゾレドロン酸群での発現割合が 2 倍を超えた事象は、AK156-III-1 試験では血中クレアチニン増加 blood creatinine increased {ゾレドロン酸群 13 名 (3.9%)、プラセボ群 2 名 (0.6%)} であった。H2301 試験では、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased {ゾレドロン酸群 30 名 (0.78%)、プラセボ群 12 名 (0.31%)}、高窒素血症 azotaemia {ゾレドロン酸群 5 名 (0.13%)、プラセボ群 0 名} であった。

腎機能変化に関連する有害事象で、治験薬投与のたびに同じ事象が繰り返し認められた被験者は少なく、AK156-III-1 試験では 2 回の投与で繰り返し発現が認められた被験者はゾレドロン酸群 3 名、プラセボ群 0 名であった。H2301 試験では、3 回の投与すべてで発現が認められた被験者はなく、2 回の繰り返し発現が認められた被験者は、ゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 5 名であった。

- 重篤あるいは投与中止に至った腎機能変化に関連する有害事象

重篤な腎機能変化に関連する有害事象の発現割合、治験薬投与中止に至った腎機能変化に関連する有害事象の発現割合は、AK156-III-1 試験および H2301 試験ともに両群で同程度であった。

➤ 事前に定めた臨床検査基準値に基づく腎機能の変化

- 短期作用

- AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験では、投与 3~14 日後にベースラインから血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者、ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えた被験者は 4 mg 群、5 mg 群ともに認められなかった。なお、事前に定めた臨

床検査基準ではないが、5 mg 群で尿中 $\beta 2$ マイクログロブリンの中央値が、投与 3 日後に上昇し、投与 28 日後に投与前の値まで復する推移を示した。

- AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験では、各投与 3~14 日後にベースラインから血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者、ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えた被験者は、プラセボ群では認められず、ゾレドロン酸群でも各投与で 1~2 名と少なかった。この傾向は、各投与直前値からの血清クレアチニン値変化でも同様であった。

上記の血清クレアチニン値および尿蛋白の基準に該当する被験者数をベースライン CL_{cr} 値別に検討したが、基準に該当する被験者が少なかったため、ベースラインの CL_{cr} 値の影響は明確にはならなかった。

- H2301 試験

H2301 試験では、各投与 9~11 日後にベースラインから血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者の割合は、ベースラインからの変化でも {ゾレドロン酸群 42/2,320 名 (1.81%)、プラセボ群 19/2,338 名 (0.81%) (表 5-3 の All patients)}、各投与直前値からの変化でも {ゾレドロン酸群 31/2,320 名 (1.34%)、プラセボ群 10/2,338 名 (0.43%)} ゾレドロン酸群がプラセボ群に比べて多かった。しかし、投与直前値から血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加したゾレドロン酸群の 31 名は、12 ヶ月後 (点滴静注前) では 0.5 mg/dL の増加を認めなかった。

ゾレドロン酸群をベースラインの CL_{cr} 値別で見ると、血清クレアチニン値がベースラインから 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者の割合は、ベースラインの CL_{cr} 値が「30 以上 35 mL/min 未満」の層で 5/47 名 (10.64%) であり、35 mL/min 以上の各層に比べて高かった (表 5-3)。

表 5-3 ベースラインの CL_{cr} 値別、各投与 9~11 日後にベースラインから血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者数 -H2301 試験 (腎安全性解析対象集団)

Lab Test	Baseline CL _{cr}	Zoledronic acid			Placebo		
		N	n	(%)	N	n	(%)
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL							
	< 30 mL/min	0	0		3	0	(0.00)
	≥ 30 - < 35 mL/min	47	5	(10.64)	65	1	(1.54)
	≥ 35 - < 40 mL/min	84	2	(2.38)	95	3	(3.16)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	372	7	(1.88)	358	4	(1.12)
	> 50 - < 60 mL/min	550	7	(1.27)	513	2	(0.39)
	≥ 60 mL/min	1267	21	(1.66)	1304	9	(0.69)
	All patients	2320	42	(1.81)	2338	19	(0.81)

N = the number of patients with evaluable measurements at both baseline and the post-baseline visit, as determined by the safety window.

n = the number of patients meeting the criterion.

Source: H2301 CSR PT-Table 10.6-1 (5.3.5.1.2)

ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えた被験者の割合は、ゾレドロン酸群 14/2,244 名 (0.62%)、プラセボ群 4/2,262 名 (0.18%) で両群ともに発現割合は低いが、プラセボ群に比べゾレドロン酸群で発現割合が高かった。

血清クレアチニン値と尿蛋白のこれらの傾向は、投与回ごとの結果でも、それらを統合した結果でも同様であった。

- 長期作用

腎機能への長期作用の検討として、安全性解析対象集団を対象に AK156-I-1 試験では治験薬投与 12 ヶ月後、AK156-III-1 試験では治験薬投与 12、24 ヶ月後、H2301 試験では治験薬投与 12、24、36 ヶ月後での CL_{cr} 値、血清クレアチニン値および尿蛋白の変化を評価した。 CL_{cr} 値については 30 mL/min 未満となった被験者数、血清クレアチニン値についてはベースラインから 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者数、尿蛋白についてはベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えた被験者数を集計した。

- 国内臨床試験

AK156-I-1 試験では、 CL_{cr} 値、血清クレアチニン値、尿蛋白が変化した被験者は、4 mg 群、5 mg 群ともに認められなかった。

AK156-III-1 試験では、 CL_{cr} 値、血清クレアチニン値、尿蛋白が変化した被験者数は、両群で大きな違いは認められなかった。 CL_{cr} 値、血清クレアチニン値および尿蛋白の変化した被験者数をベースライン CL_{cr} 値別に検討したが、基準に該当する被験者が少なかったため、ベースライン CL_{cr} 値の影響は明確にはならなかった。また、ベースラインの CL_{cr} 値が「60 mL/min 以下」で各評価時点で CL_{cr} 値が 30%以上減少した被験者の割合も両群で同様であった。

- H2301 試験

H2301 試験では、治験薬投与後の CL_{cr} 値が 30 mL/min 未満となった被験者数は、両群で同様であった。また、ベースラインの CL_{cr} 値が「60 mL/min 以下」で各評価時点で CL_{cr} 値が 30%以上減少した被験者の割合も両群で同様であった。

なお、治験薬投与後の全測定時点を対象に CL_{cr} 値が 30 mL/min 未満となった被験者の割合についてベースラインの CL_{cr} 値別にみると、ベースラインの CL_{cr} 値が「30 以上 35 mL/min 未満」の層で、ゾレドロン酸群 38/68 名 (55.88%)、プラセボ群 53/84 名 (63.10%) と最も高かった (表 5-4)。しかし、この層も含めいずれの層でも治験薬投与後に CL_{cr} 値が 30 mL/min 未満となった被験者の割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群の間に大きな違いは認められなかった。

表 5-4 ベースラインの CL_{cr} 値別、治験薬投与後に CL_{cr} 値が 30 mL/min 未満を示した被験者数 -H2301 試験（安全性解析対象集団）

Lab Test	Baseline CL _{cr}	Zoledronic acid			Placebo		
		N	n	(%)	N	n	(%)
CL _{cr} < 30 mL/min							
	< 30 mL/min	0	0		3	3	(100.00)
	≥ 30 - < 35 mL/min	68	38	(55.88)	84	53	(63.10)
	≥ 35 - < 40 mL/min	146	52	(35.62)	133	42	(31.58)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	573	49	(8.55)	589	42	(7.13)
	> 50 - < 60 mL/min	861	16	(1.86)	803	8	(1.00)
	≥ 60 mL/min	1973	5	(0.25)	2046	4	(0.20)
All patients		3621	160	(4.42)	3658	152	(4.16)

N = the number of patients with evaluable measurements at both baseline and the post-baseline visit, as determined by the safety window.

n = the number of patients meeting the criterion

Patients with abnormal renal lab data at any time during the study.

Source: H2301 CSR PT-Table 10.3-7 (5.3.5.1.2)

血清クレアチニン値がベースラインから 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者の割合は、12 ヶ月後はゾレドロン酸群がプラセボ群より多く、24 および 36 ヶ月後はゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなく、血清クレアチニン値の長期の増加傾向は明確ではなかった。ベースラインの CL_{cr} 値別に、投与 12、24、36 ヶ月後、最終時に血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者の割合は、ベースラインの CL_{cr} 値にかかわらずゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった [2.7.4: 表 8.6-11]。

ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えた被験者数は、両群で大きく異ならなかった。

以上のことより、CL_{cr} 値 35 mL/min 以上ではゾレドロン酸の投与により腎機能への軽微な一過性の作用が認められる場合があるものの、腎機能に対する長期的な作用は認められないと考えた。

▶ 独立判定委員会の判定

H2301 試験で独立判定委員会により臨床的に意味のある腎機能障害（臨床検査値の異常も含む）と判定された被験者は、ゾレドロン酸群 178 名（4.6%）、プラセボ群 157 名（4.1%）であった。

独立判定委員会の判定により腎機能障害に関連する有害事象と確認されたものは、ゾレドロン酸群 90 名（2.33%）、プラセボ群 74 名（1.92%）であった。委員会判定では、臨床的に重要な血清クレアチニン値または CL_{cr} 値の変化を伴うものを腎機能障害に関連する有害事象としたため、治験担当医師の報告した有害事象よりも発現割合が低かった。腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は、ゾレドロン酸群がプラセボ群に比べやや高かった。これは血中クレアチニン増加 blood creatinine increased がゾレドロン酸群 22 名（0.57%）、プラセボ群 6 名（0.16%）であったことが主な原因と考えた。その他の有害事象については、両群に大きな違いは認められなかった。

参考資料とした試験のうち腎機能障害の独立判定委員会が設置された試験は H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2407、L2310、M2308、O2306 および N2312 試験であった。独立判定委員会が臨床的に意味のある腎機能障害と判定した被験者の割合は、ゾレドロン酸群で発現割合が最も高い試験でも 8.25%であった（L2310 試験：ゾレドロン酸群 8.25%、プラセボ群 8.51%）。いずれの試験でも、腎機能障害と確定された被験者数をゾレドロン酸群と対照薬群と比較すると、ゾレドロン酸群でわずかに多いか対照薬群と同程度であった [2.7.4.2.1.6.2.3]。

5.8.3 眼障害

結膜炎 conjunctivitis、ぶどう膜炎 uveitis および上強膜炎 episcleritis などの炎症性眼疾患は、ビスホスホネート製剤の急性期反応の 1 つと考えられている (Tanvetyanon T et al, 2006)。

炎症性の眼疾患は、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群でやや多く認められた。しかし、眼障害の有害事象は視力を脅かすものではなく、ほとんどが保存的療法で治療することが可能であった。以下に試験ごとの評価結果を示す。

➤ SOC が眼障害 eye disorders に該当する有害事象

SOC が眼障害 eye disorders に該当する有害事象を発現した被験者は、AK156-I-1 試験で 5 mg 群 2 名 (16.7%)、AK156-III-1 試験でゾレドロン酸群 33 名 (9.9%)、プラセボ群 26 名 (7.8%)、H2301 試験でゾレドロン酸群 538 名 (13.93%)、プラセボ群 500 名 (12.98%) であり、国内外の試験ともにゾレドロン酸群とプラセボ群の発現割合に大きな違いは認められなかった。

SOC が眼障害 eye disorders に該当する重篤な有害事象は、AK156-III-1 試験では、ゾレドロン酸群 1 名 (0.3%)、プラセボ群 3 名 (0.9%)、H2301 試験では、ゾレドロン酸群 44 名 (1.14%)、プラセボ群 43 名 (1.12%) に認められ、どちらの試験でも両群に大きな差は認められなかった。また、どちらの試験でも SOC が眼障害 eye disorders に分類される重篤な有害事象で、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多くみられた有害事象はなかった。

➤ 事前に定めた用語で抽出された事象

各試験で認められた有害事象に対して、眼障害に関連する有害事象として事前に定めた用語 [2.7.4 : 表 8.6-13] で抽出すると、AK156-I-1 試験では 5 mg 群で 1 名 (8.3%) に霧視 vision blurred が認められたのみであった。AK156-III-1 試験では最も多く認められた事象は、両群ともに結膜炎 conjunctivitis (ゾレドロン酸群 4.2%、プラセボ群 0.9%) であった。H2301 試験でも最も多く認められた事象は、両群ともに結膜炎 conjunctivitis (ゾレドロン酸群 1.40%、プラセボ群 1.25%) であった。H2301 試験でプラセボ群に比べゾレドロン酸群で多く認められた事象は、眼痛 eye pain、複視 diplopia、ぶどう膜炎 uveitis であった。

➤ 独立判定委員の判定

H2301 試験では抽出された事象について、独立判定委員がビスホスホネートに関連する眼障害であるかを判定した。判定の結果、ゾレドロン酸群 129 名 (3.34%)、プラセボ群 102 名 (2.65%) がビスホスホネートに関連する眼障害とされた。判定により確認された眼障害の相対リスクは、ゾレドロン酸群がプラセボ群を約 26% 上回った。独立判定委員により関連が否定されなかった眼障害は、ゾレドロン酸群 42 名 (1.09%)、プラセボ群 8 名 (0.21%) であった。判定により確認された重篤な眼障害はゾレドロン酸群の 1 名 (ぶどう膜炎

uveitis) のみであった。判定により確認された眼障害は、視力を脅かすものでなく、後遺症なく保存的な治療が可能であった。

参考資料とした試験のうち独立判定委員がビスホスホネートに関連する眼障害を判定した試験 (H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2407、L2310、M2308、O2306 および N2312 試験) で、ビスホスホネートに関連する眼障害と判定された有害事象は、いずれの試験でも約 8% 以下の発現割合であり、ゾレドロン酸群と対照薬群との発現割合に大きな違いは認められなかった [2.7.4.2.1.6.3.3]。

5.8.4 低カルシウム血症

一過性の低カルシウム血症や血清カルシウム値の低下は、ビスホスホネート製剤の投与によって引き起こされる可能性があることが知られている。ゾレドロン酸は骨代謝回転に速やかに作用するため、一過性の低カルシウム血症が投与後に発生する可能性がある。

低カルシウム血症 hypocalcaemia の有害事象発現割合は、いずれの試験でも低かった。また、重篤、投与中止あるいは程度が高度の低カルシウム血症 hypocalcaemia は認められなかった。国内外ともに血清カルシウム値低下の発現割合は、初回投与後に比べ 2 回目以降の投与では少なかった。低カルシウム血症 hypocalcaemia および血清カルシウム値低下の有害事象は、ほとんどが一過性の低下で無症候であった。以下に試験ごとの評価結果を示す。

▶ 低カルシウム血症の有害事象

AK156-I-1 試験では、低カルシウム血症 hypocalcaemia の有害事象は認められなかった。AK156-III-1 試験では低カルシウム血症 hypocalcaemia の有害事象は、ゾレドロン酸群の 1 名 (0.3%) に認められた。本被験者は治験薬投与翌日に発現し、発現 6 日後に回復した。本事象の程度は軽度であった。重篤、投与中止、程度が高度に至った低カルシウム血症 hypocalcaemia は認められなかった。

H2301 試験では低カルシウム血症 hypocalcaemia の有害事象は、ゾレドロン酸群 11 名 (0.28%)、プラセボ群 5 名 (0.13%) に認められた。いずれの事象も重篤、投与中止あるいは程度が高度のものは認められなかった。認められた低カルシウム血症 hypocalcaemia のほとんどは、治療を行うことなく回復した。

▶ 事前に定めた臨床検査基準値に基づく血清カルシウム値の低下

AK156-I-1 試験では、基準値の範囲内であった血清カルシウム値が投与後 14 日以内に基準値の下限 (2.1 あるいは 2.2 mmol/L) 未満に低下した被験者の割合は、4 mg 群 5 名 (41.67%)、5 mg 群 4 名 (36.36%) であった。臨床的に重要な血清カルシウム値低下 (1.87 mmol/L 未満) は認められなかった。

AK156-III-1 試験では、基準値の範囲内であった血清カルシウム値が投与 3~14 日後に基準値の下限 (2.1 mmol/L) 未満に低下した被験者の割合は、ゾレドロン酸群の 1、2 回目投与後でそれぞれ 43/327 名 (13.15%)、4/266 名 (1.50%) で初回投与後が多かった。プラセボ群では基準値下限未満に低下した被験者は認められなかった。試験期間中に臨床的に重要な血清カルシウム低下 (1.87 mmol/L 未満) が認められた被験者は、ゾレドロン酸群 1/333

名 (0.3%)、プラセボ群 1/331 名 (0.3%) であった。血清カルシウム値の低下は一過性で無症候性であった。

H2301 試験では腎安全性解析対象集団を対象に各投与 9~11 日後の血清カルシウム値を確認した。投与後 9~11 日の血清カルシウム値が基準値の下限 (2.075 mmol/L) 未満に低下した割合は、ゾレドロン酸群の 1、2、3 回目投与後で、それぞれ 49/2,114 名 (2.3%)、2/1,663 名 (0.1%)、5/1,559 名 (0.3%) で初回投与後が最も多かった。一方、プラセボ群では各時点 1 名ずつであった。

H2301 試験では安全性解析対象集団を対象に臨床的に重要な血清カルシウム低下 (1.87 mmol/L 未満) が認められた被験者はゾレドロン酸群 9/3,750 名 (0.24%)、プラセボ群 5/3,767 名 (0.13%) であった。症候性の低カルシウム血症が発現した被験者は認められなかった。血清カルシウム値の低下は一過性であり、低下が認められた被験者の多くは次の測定時点で基準値までに回復していた。

▶ 独立判定委員会の判定

H2301 試験で低カルシウム血症に関連する有害事象として事前に定めた用語 [2.7.4 : 表 8.6-19] に該当した被験者あるいは血清カルシウム値が 2.0 mmol/L 未満を示した被験者は、ゾレドロン酸群 36 名 (0.93%)、プラセボ群 13 名 (0.34%) であった。独立判定委員会により臨床的に意味のある低カルシウム血症 (臨床検査値の異常も含む) と判定された被験者は、ゾレドロン酸群 16 名 (0.41%)、プラセボ群 2 名 (0.05%) であった。このうち、低カルシウム血症の有害事象と判定された被験者は、ゾレドロン酸群 4 名、プラセボ群 2 名であった。臨床検査値による低カルシウム血症と判定された被験者は、ゾレドロン酸群 13 名、プラセボ群 2 名であった。なお、臨床検査値による低カルシウム血症と判定された被験者のゾレドロン酸群 1 名およびプラセボ群 2 名は、低カルシウム血症の有害事象と判定された被験者と重複している。ゾレドロン酸群で認められた血清カルシウム値の低下は、いずれも無症候性で治療を行うことなく回復した。

参考資料とした試験のうち低カルシウム血症の独立判定委員会が設置された試験は H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2407、L2310、M2308、O2306 および N2312 試験であった。いずれの試験でも、ゾレドロン酸投与後に発現した低カルシウム血症のほとんどは無症候性かつ一過性であった [2.7.4.2.1.6.4.3]。

5.8.5 顎骨壊死

顎骨壊死は、ビスホスホネート製剤との関連性が指摘されている。顎骨壊死の発生メカニズムは明らかとなっていないが、原因としては、骨のリモデリングや骨吸収の過剰抑制、血管新生阻害、炎症あるいは感染などが考えられている (Ruggiero SL et al, 2014)。顎骨壊死のリスク因子には、医薬品 (骨吸収抑制剤、副腎皮質ステロイド、化学療法、血管新生阻害剤など)、侵襲的歯科治療 (抜歯、インプラント埋入など)、歯周病や歯周膿瘍などの歯の炎症性疾患の既往、口腔衛生状態の不良などがある (Ruggiero SL et al, 2014)、(米田俊之 他, 2012)。

国内 2 試験、H2301 試験および参考資料とした臨床試験のゾレドロン酸群で顎骨壊死が計 3 名に認められた。これらの被験者は、抜歯や歯周病などの既往歴を有する、あるいは口腔衛生が悪い状態の被験者であった。そのため、ゾレドロン酸の投与前には必要に応じて歯科検査お

よび適切な歯科予防処置を行い、投与中は侵襲的な歯科処置を可能な限り避けるべきと考えた。以下に試験ごとの評価結果を示す。

▶ 事前に定めた用語で抽出された事象

AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験で、治験担当医師から顎骨壊死の報告はなかった。

各試験で認められた有害事象に対して、顎に関連する有害事象として事前に定めた用語 [2.7.4 : 表 8.6-20] により抽出すると、AK156-I-1 試験では該当事象はなく、AK156-III-1 試験ではゾレドロン酸群 27 名 (8.1%)、プラセボ群 37 名 (11.1%) であった。多く認められた有害事象は、齲歯 dental caries (ゾレドロン酸群 4.8%、プラセボ群 4.2%)、歯周炎 periodontitis (ゾレドロン酸群 2.7%、プラセボ群 7.5%) で両群に大きな違いは認められなかった。H2301 試験では、顎に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群 119 名 (3.08%)、プラセボ群 149 名 (3.87%) であった。個々の事象の発現割合は両群で同様であった。最も多く認められた有害事象は両群ともに副鼻腔炎 sinusitis であった {ゾレドロン酸群 86 名 (2.23%)、プラセボ群 103 名 (2.67%)}。独立判定委員会が事前に規定した検索用語に該当する重篤な有害事象は、AK156-III-1 試験では認められず、H2301 試験ではゾレドロン酸群とプラセボ群の発現割合に大きな違いは認められなかった。

▶ 独立判定委員会の判定

H2301 試験では抽出された事象に対し独立判定委員会で顎骨壊死に該当するかの判定が行われた。独立判定委員会では顎骨壊死の定義を「適切な医学的治療にもかかわらず治癒が遅延して 6 週を超えて骨露出を認める場合」とした。その結果、独立判定委員会により顎骨壊死の判定基準を満たすと判定された被験者は、ゾレドロン酸群 1 名、プラセボ群 1 名 (可能性あり) であった。ゾレドロン酸群の 1 名は、定期的な口腔内ケアを受けたことがなく、過去の抜歯残根に膿瘍が認められた被験者であった。

参考資料とした試験のうち独立判定委員会が顎骨壊死を判定した試験 (H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2407、L2310、O2306、M2309、M2308 および N2312 試験) で顎骨壊死の基準を満たすと判定された被験者は、H2301E1 試験の Z6 群 1 名、P3Z3 群 1 名のみであった。Z6 群の 1 名は、口腔衛生状態が悪く、貧血、歯周病および歯の欠損の既往歴を有する被験者であった。P3Z3 群の 1 名は、齲歯および歯周病の既往歴を有する被験者であった [2.7.4.2.1.6.5.3]。

2011 年 9 月 9 日に開催された FDA Advisory Committee Meeting での Novartis の報告によると、ゾレドロン酸の第 III 相および第 IIIb 相試験を総じた顎骨壊死の発現割合は 100,000 人・年当たり 8.8 であった。また、骨粗鬆症患者での本剤市販後の顎骨壊死の報告は、100,000 人・年当たり 4.5 であり、ビスホスホネート経口剤を使用している骨粗鬆症患者で報告されている顎骨壊死の発現割合 (100,000 人・年当たり 1~10) と同程度であった (Novartis, 2011)、(Khosla S et al, 2007)。

5.8.6 顎以外の骨壊死 (無血管性骨壊死および骨折の偽関節/遷延治癒)

ビスホスホネートが骨折後の治癒過程等に影響することは明らかにされていない。しかし、ビスホスホネート製剤などの骨吸収抑制剤では、骨リモデリングあるいは骨吸収の過剰抑制が

起こった場合、骨折治癒への影響が理論的には懸念される。そのため、ゾレドロン酸投与による顎以外の骨壊死について検討した。

顎以外の骨壊死についてゾレドロン酸群とプラセボ群で発現割合に大きな違いは認められなかった。以下に試験ごとの評価結果を示す。

➤ 無血管性骨壊死

無血管性骨壊死に関連する有害事象は、事前に定めた用語 [2.7.4 : 表 8.6-21] により試験ごとに抽出した。AK156-I-1 試験では該当事象はなく、AK156-III-1 試験ではゾレドロン酸群 1 名 (0.3%)、プラセボ群 3 名 (0.9%) であった。認められた事象は、ゾレドロン酸群で膝関節形成 knee arthroplasty が 1 名、プラセボ群で膝関節形成 knee arthroplasty、股関節形成 hip arthroplasty、骨壊死 osteonecrosis が各 1 名であった。H2301 試験で抽出された被験者はゾレドロン酸群 14 名 (0.36%)、プラセボ群 13 名 (0.34%) であった。AK156-III-1 試験および H2301 試験ともに抽出された被験者の割合は、両群で大きな違いは認められなかった。

H2301 試験では抽出された事象に対し独立判定委員会で無血管性骨壊死に該当するかの判定が行われた。その結果、独立判定委員会により無血管性骨壊死と判定された被験者は、ゾレドロン酸群 4 名、プラセボ群 3 名であった。発生部位は、ゾレドロン酸群で大腿骨が 3 名、膝が 1 名、プラセボ群で大腿骨が 3 名であった。

参考資料とした試験のうち独立判定委員会が無血管性骨壊死を判定した試験 (H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2407、L2310、M2308、O2306 および N2312 試験) で無血管性骨壊死と判定されたものは、L2310 試験のゾレドロン酸群 6 名 (0.57%)、プラセボ群 4 名 (0.38%)、O2306 試験のゾレドロン酸群 1 名 (0.24%) であった [2.7.4.2.1.6.6.3]。

➤ 骨折の偽関節／遷延治癒

骨折の偽関節／遷延治癒に関連する有害事象は、事前に定めた用語 [2.7.4 : 表 8.6-22] により試験ごとに抽出した。AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験では該当事象はなく、H2301 試験で抽出された被験者は、ゾレドロン酸群 10 名 (0.26%)、プラセボ群 11 名 (0.29%) であった。

H2301 試験では抽出された事象に対し独立判定委員会で骨折の偽関節／遷延治癒に該当するかの判定が行われた。その結果、独立判定委員会により骨折の偽関節／遷延治癒と判定された被験者は、ゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 1 名であった。発生部位は、ゾレドロン酸群で舟状骨、大腿骨骨幹部が各 1 名、プラセボ群で大腿骨近位部が 1 名であった。H2301 試験のゾレドロン酸群では 292 個の非椎体骨折を認めているが、骨折の偽関節／遷延治癒と判定された被験者がゾレドロン酸群で 2 名であることを考慮すると、ゾレドロン酸の 3 年間の投与ではリスクは増大しないものと考えた。

参考資料とした試験のうち独立判定委員会が骨折の偽関節／遷延治癒を判定した試験 (H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2407、L2310、M2308、O2306 および N2312 試験) で骨折の偽関節／遷延治癒と判定されたものは、L2310 試験のゾレドロン酸群 3 名 (0.28%)、プラセボ群 3 名 (0.28%) であった [2.7.4.2.1.6.6.3]。

▶ 大腿骨近位部骨折の偽関節／遷延治癒

参考資料とした L2310 試験では大腿骨近位部骨折の偽関節／遷延治癒を検討した。臨床効果判定委員会により大腿骨骨折の遷延治癒と判定された被験者は、ゾレドロン酸群 34 名 (3.23%)、プラセボ群 29 名 (2.74%) で両群に大きな違いはなかった [2.7.4.2.1.6.6.3]。

5.8.7 脳血管障害

H2301 試験では、脳血管障害による (due to cerebrovascular) 死亡が、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で多く認められた。そこで、脳血管障害について「SOC が神経系障害 nervous system disorders に該当する重篤な有害事象」の発現割合、「脳卒中に関連する有害事象 (stroke-related adverse events)」の発現割合および H2301 試験での「独立判定委員会の判定」より、ゾレドロン酸投与と脳血管障害の関係を考察した。なお、「脳卒中に関連する有害事象」は、各試験で認められた有害事象から脳卒中を表現し得るすべての基本語を抽出した。

AK156-III-1 試験および H2301 試験では、SOC が神経系障害 nervous system disorders に該当する重篤な有害事象の発現割合、脳卒中に関連する有害事象および重篤な脳卒中に関連する有害事象の発現割合は、両群で差が認められなかった。また、H2301 試験での脳卒中に関連する有害事象の発現割合は、同年齢層の一般集団での脳卒中発現割合を下回っていた。これらのことより、ゾレドロン酸の投与により、脳血管障害の有害事象発現リスクは上昇しないと考えた。

H2301 試験のゾレドロン酸群で脳血管障害による死亡は、すべてが投与後 30 日以降に認められたものであった。脳血管障害による死亡の割合は、H2301 試験以外の試験ではゾレドロン酸群と対照薬群で大きな違いは認められなかった。また、H2301 試験の脳卒中関連の死亡の割合は、両群で有意差が認められなかった。以上より、ゾレドロン酸投与により、脳血管障害を含む神経系障害 nervous system disorders に起因する死亡リスクの上昇は認められないと考えた。評価結果を以下に示す。

▶ SOC が神経系障害 nervous system disorders に該当する重篤な有害事象

AK156-I-1 試験では、SOC が神経系障害 nervous system disorders に分類される重篤な有害事象は認められなかった。

AK156-III-1 試験では、SOC が神経系障害 nervous system disorders に分類される重篤な有害事象 (死亡を含む) の発現割合は、両群ともに 9 名 (2.7%) であった。いずれかの群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は、脳梗塞 cerebral infarction (ゾレドロン酸群 3 名、プラセボ群 2 名)、脳出血 cerebral haemorrhage (0 名、2 名)、ラクナ梗塞 lacunar infarction (0 名、2 名) であった。SOC が神経系障害 nervous system disorders に該当する重篤な有害事象の発現割合は、両群で同程度であった。

H2301 試験では、SOC が神経系障害 nervous system disorders に分類される重篤な有害事象 (死亡を含む) の発現割合は、ゾレドロン酸群 162 名 (4.19%)、プラセボ群 175 名 (4.54%) であった。本分類で最も発現割合の高い重篤な有害事象は、脳血管発作 cerebrovascular accident でゾレドロン酸群 39 名 (1.01%)、プラセボ群 34 名 (0.88%) で発現割合は同様であった。SOC が神経系障害 nervous system disorders に分類される重篤な有害事象で 0.5% 以上に認められたものは他になかった。

➤ 脳卒中に関連する有害事象

脳卒中を表現し得ると考えられるすべての基本語を「脳卒中に関連する有害事象 (stroke-related AEs)」として、治験担当医師の報告した事象を集計した。

AK156-I-1 試験では、脳卒中に関連する有害事象は認められなかった。

AK156-III-1 試験では、脳卒中に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群 6 名 (1.8%)、プラセボ群 9 名 (2.7%) で両群に差はなかった。それぞれの事象ごとでもゾレドロン酸群がプラセボ群に比べ 2 名以上多く認められた事象はなかった。最も多く認められた事象は、両群ともに脳梗塞 cerebral infarction (各群 3 名 0.9%) であった。重篤な脳卒中に関連する有害事象も、ゾレドロン酸群 6 名 (1.8%)、プラセボ群 7 名 (2.1%) であった。脳卒中関連の死亡 (stroke-related deaths) は、ゾレドロン酸群 0 名、プラセボ群 1 名であった。

H2301 試験では、脳卒中に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群 154 名 (3.99%)、プラセボ群 151 名 (3.92%) で両群に差はなかった。それぞれの事象ごとでも両群の発現割合の差が 0.2%以上の事象はなかった。最も多くみられた事象は脳血管発作 cerebrovascular accident であり、ゾレドロン酸群で 44 名 (1.14%)、プラセボ群で 42 名 (1.09%) であった。また、重篤な脳卒中に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群 87 名 (2.25%)、プラセボ群 88 名 (2.28%) であった。脳卒中関連の死亡 (stroke-related deaths) は、ゾレドロン酸群 20 名 (0.52%)、プラセボ群 11 名 (0.29%) であったが両群に有意差はなかった (log-rank 検定、 $p=0.1014$)。また、いずれの群でも、投与から 1 ヶ月以内の脳卒中関連の死亡はなく、投与から 1 年以内の脳卒中関連の死亡もわずかであった。Thom らは、脳卒中の発現割合は、女性の 65~74 歳で推定 6.3%、75 歳以上では 11.5%と報告している (Thom T et al, 2006)。H2301 試験での年齢分布は、65~74 歳 61.69% (4,772/7,736 名)、75 歳以上 38.12% (2,949/7,736 名) であった。H2301 試験の脳卒中に関連する有害事象の発現割合は、この一般集団での脳卒中の発現割合を下回っていた。

➤ 独立判定委員会の判定

H2301 試験では、主たる死因を正確かつ包括的に評価するため、専門医からなる独立判定委員会によって死因評価を行った。独立判定委員会が死因を確認したところ、全体の死亡のうち、脳血管障害による (due to cerebrovascular) と判断されたものは、ゾレドロン酸群 16 名 (0.41%)、プラセボ群 6 名 (0.16%) でゾレドロン酸群がプラセボ群に比べて多かった。しかしながら、脳血管障害によると判断された死亡は、ゾレドロン酸群の全例で投与後 30 日以降に認められたものであった。

その他の参考資料とした試験では、脳血管障害による死亡の割合は、ゾレドロン酸群と対照薬群で大きな違いは認められず、差が認められた試験は H2301 試験のみであった [2.7.4.2.1.6.7.3]、[2.7.4.2.1.2.4]。

5.8.8 心房細動

H2301 試験では重篤な心房細動 atrial fibrillation がプラセボ群に比べゾレドロン酸群で多く認められた。そこで、心房細動 atrial fibrillation について「不整脈に関連する有害事象」の発現状況、H2301 試験での「独立判定委員会の判定」および「心電図所見」を検討し、ゾレドロン酸投与と心房細動 atrial fibrillation の関係を考察した。

その結果、重篤な心房細動 atrial fibrillation が対照薬群に比べゾレドロン酸群で多く認められた試験は、AK156-III-1 試験や参考資料の試験も含め H2301 試験のみであった。また、H2301 試験の心房細動 atrial fibrillation は、ほとんどがゾレドロン酸投与から 30 日以上経過してから認められたものであった。これは重篤な心房細動 atrial fibrillation でも同様であり、ゾレドロン酸の血漿中濃度および急性期反応等投与初期に認められる有害事象と心房細動 atrial fibrillation 発現との間に関連はないと考えた。これらのことより、ゾレドロン酸投与により心房細動 atrial fibrillation の発現リスクは上昇しないと考えた。なお、H2301 試験で心房細動 atrial fibrillation に引続き脳卒中の認められた被験者はわずかであった。以下に試験ごとの評価結果を示す。

▶ 不整脈に関連する有害事象

不整脈に関連する有害事象として事前に定めた用語 [2.7.4 : 表 8.6-29] に該当したものは、AK156-I-1 試験では 5 mg 群に 1 名 (8.3%) であった。本被験者には、心房細動 atrial fibrillation および頻脈 tachycardia が認められた。この心房細動 atrial fibrillation は非重篤でゾレドロン酸投与日に発現した。

AK156-III-1 試験ではゾレドロン酸群 4 名 (1.2%)、プラセボ群 5 名 (1.5%) に不整脈に関連する有害事象が認められた。心房細動 atrial fibrillation はゾレドロン酸群 2 名 (0.6%)、プラセボ群 3 名 (0.9%) に認められた。心房細動 atrial fibrillation の有害事象は、全例が投与後 30 日以上経過してから発現した。ゾレドロン酸群の心房細動 atrial fibrillation の発現割合は、1 年目と 2 年目で大きく異ならず経年的に発現割合が増加することはなかった。重篤な不整脈に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群 2 名 (0.6%)、プラセボ群 1 名 (0.3%) に認められた。認められた事象は、いずれも心房細動 atrial fibrillation で両群ともに発現割合は低かった。

H2301 試験ではゾレドロン酸群 284 名 (7.35%)、プラセボ群 242 名 (6.28%) に不整脈に関連する有害事象が認められた。心房細動 atrial fibrillation はゾレドロン酸群 94 名 (2.43%)、プラセボ群 73 名 (1.90%) に認められた。心房細動 atrial fibrillation の有害事象は、ほとんどが投与後 30 日以上経過してから発現した (ゾレドロン酸群 94 名中 90 名、プラセボ群 73 名中 67 名)。ゾレドロン酸群で投与 3 日以内に発現した心房細動 atrial fibrillation は 2 名のみであった。重篤な不整脈に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群 112 名 (2.90%)、プラセボ群 80 名 (2.08%) に認められた。重篤な心房細動 atrial fibrillation はゾレドロン酸群 50 名 (1.29%) でプラセボ群 20 名 (0.52%) に比べ発現割合が約 2.5 倍であった。重篤な不整脈に関連する有害事象の群間差は、主に重篤な心房細動 atrial fibrillation の発現割合の群間差によるものと考えた。重篤な心房細動 atrial fibrillation のゾレドロン酸群の発現割合は、1、2 および 3 年目で大きく異ならず経年的に発現割合が増加することはなかった。なお、H2301 試験で重篤な心房細動 atrial fibrillation あるいは心房粗動 atrial flutter が認められた時あるいは後に引続き脳卒中の認められた被験者の割合は低かった {ゾレドロン酸群 3/51 名 (5.9%)、プラセボ群 1/22 名 (4.5%)}。

ゾレドロン酸群で認められた不整脈に関連する有害事象の割合は、H2301 試験に比べ AK156-III-1 試験で少なかった。また、ゾレドロン酸群で認められた心房細動 atrial fibrillation の発現割合も H2301 試験に比べ AK156-III-1 試験で少なかった。

MedDRA の高位グループ用語（以下、HLGT）が不整脈 cardiac arrhythmias に該当する有害事象の発現割合は、AK156-I-1 試験では 5 mg 群 1 名（8.3%）、AK156-III-1 試験ではゾレドロン酸群 4 名（1.2%）、プラセボ群 6 名（1.8%）、H2301 試験ではゾレドロン酸群 266 名（6.89%）、プラセボ群 203 名（5.27%）であった。各試験ともに、HLGT が不整脈 cardiac arrhythmias に該当する有害事象の発現割合は、事前に定めた用語で抽出した不整脈に関連する有害事象の発現割合と同様の傾向であった。

▶ 独立判定委員会の判定

H2301 試験で独立判定委員会により重篤な不整脈とされたのは、ゾレドロン酸群 82 名（2.12%）、プラセボ群 48 名（1.25%）であった。重篤な心房細動 atrial fibrillation と判定されたものは、委員会判定のために抽出された被験者のうちゾレドロン酸群の 50 名全例、プラセボ群の 20 名中 17 名と判定前後で該当事象数はほとんど変わらなかった。重篤な心房細動 atrial fibrillation 以外の他の不整脈に該当する重篤な有害事象は両群で大きな違いは認められなかった。判定により確認された重篤な不整脈のほとんどは、治験薬投与後 30 日以上経過してから認められた {ゾレドロン酸群 77 名（93.9%）、プラセボ群 46 名（95.8%）}。

▶ 心電図所見

AK156-I-1 試験では、全例でホルター12誘導心電図を測定した。4 mg 群、5 mg 群ともに、治験薬の投与前後で心電図パラメータの要約値に大きな変動はなかった。4 mg 群、5 mg 群ともに心拍数で補正した QT 間隔（QTcB および QTcF）^{*4} が 480 msec を超えた被験者はなく、投与前に比較し 60 msec を超えて延長した被験者もなかった。さらに、ヒステリシスにおいて血漿中薬物濃度上昇に伴って QT 間隔が延長するなどの一定の傾向もみられなかった [2.7.6.1.2.5.4]。

*4 : QTcB (Bazett 補正法) = $QT/RR^{0.5}$ 、QTcF (Fridericia 補正法) = $QT/RR^{0.33}$

AK156-III-1 試験では、心電図検査が可能な医療機関で 12 誘導心電図を測定した（ゾレドロン酸群 49 名、プラセボ群 47 名）。心拍数で補正した QT 間隔（QTcB および QTcF）が 480 msec を超えた被験者は、ゾレドロン酸群に 1 名認められた。この 1 名は、投与前の時点で既に 500 msec を超えており、投与 1 時間後に投与前から約 30 msec 延長した被験者であった。投与前に比較して QT が 60 msec を超えて延長した被験者が、ゾレドロン酸群に 1 名認められた。しかし、この被験者も含め、心拍数で補正した QTcB および QTcF では、投与前に比較し 60 msec を超えて延長した被験者は、両群ともに認められなかった。心電図パラメータの集計で、その他に両群で大きな違いは認められなかった。

H2301 試験では、心電図安全性解析対象集団を対象に 12 誘導心電図を測定し心電図異常所見を比較した結果、ゾレドロン酸 3 回目投与後に明らかに発現が増加した心電図異常所見はなかった [2.7.4 : 表 4-9]。心電図安全性解析対象集団で心房細動 atrial fibrillation を発現した被験者は、ゾレドロン酸群 6 名（3 回目の投与前 5 名、投与後 1 名）、プラセボ群 8 名（3 回目の投与前 8 名、投与後 0 名）であった。また、心電図パラメータの平均値およびカテゴリカル集計の結果より、ゾレドロン酸群とプラセボ群との間で大きな違いはなく、ゾレドロン酸群で QT/QTc 間隔が延長する傾向は認められなかった。

以上より、ゾレドロン酸は QT/QTc 間隔延長を含め催不整脈作用を有さないと考えた。

参考資料とした試験で独立判定委員会が確定した重篤な心房細動 atrial fibrillation の発現割合は、ゾレドロン酸群と対照薬群で大きな差は認められず、重篤な心房細動 atrial fibrillation の発現割合が対照薬群に比べゾレドロン酸群で高かったのは国内外の試験で H2301 試験のみであった [2.7.4.2.1.6.8.3]。

5.8.9 非定型大腿骨骨折

評価資料とした AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験、H2301 試験および参考資料とした 14 試験で非定型大腿骨骨折 atypical femoral fracture は報告されていない。

しかし、非定型大腿骨骨折は、ビスホスホネート製剤の長期治療を受けている骨粗鬆症患者で稀に報告されている (Lenart BA et al, 2008)、(Shane E et al, 2014)。非定型大腿骨骨折は、大腿部や鼠径部に疼痛等の前駆症状が生じることがある。そのため、医師は、患者に対して前駆症状が認められた場合には医師へ報告するよう指導し、大腿骨骨折の可能性を評価すべきと考えた。また、非定型大腿骨骨折は、両側肢で生じることが多いため、一方の脚で非定型骨折が疑われる場合は、もう一方の脚も検査すべきと考えた (EMA, 2011)、(Shane E et al, 2014)。

5.8.10 アナフィラキシー

アナフィラキシー反応に関連する有害事象は、ゾレドロン酸投与後に稀に報告されていることから、これらの事象の発現には注意が必要と考えた。

アナフィラキシー反応に関連する有害事象は、AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験では該当事象はなく、H2301 試験では、アナフィラキシー反応 anaphylactic reaction がゾレドロン酸群 2 名 (0.05%)、アナフィラキシーショック anaphylactic shock がゾレドロン酸群 1 名 (0.03%)、アナフィラキシー様反応 anaphylactoid reaction がプラセボ群 1 名 (0.03%) に認められた。いずれの試験でもアナフィラキシー反応に関連する有害事象の発現割合は低かった。また、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

参考資料とした海外の 14 試験では、H2301E1 試験で、アナフィラキシー反応 anaphylactic reaction が P3Z3 群で 1 名 (0.1%) に認められた。本有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。他の試験では、ゾレドロン酸が投与された被験者でアナフィラキシー反応に関連する有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.6.10.3]。

5.9 骨生検所見

H2301 試験では一部の被験者 (ゾレドロン酸群 82 名、プラセボ群 70 名) で 33~36 ヶ月後に腸骨の骨生検を行い、ゾレドロン酸が骨組織に及ぼす影響を検討した。その結果、不完全かつ断片化した検体であったゾレドロン酸群 1 名を除き、いずれの骨生検標本 (ゾレドロン酸群 81 名、プラセボ群 70 名) でも海綿骨または皮質骨にテトラサイクリン標識が認められ、骨リモデリングが持続していることが示された。骨梁単位活性化率、骨石灰化面、類骨面、類骨量および骨形成速度は、ゾレドロン酸群の値がプラセボ群の値を有意に下回った。これらの変化は骨代謝回転の低下を反映するもので、骨代謝マーカーで得られた結果と整合するものであった。骨生検から骨髄線維症、線維性骨あるいは骨軟化症を示す所見は認められなかった。

参考資料とした 0041 試験、H2301E1 試験、H2313 試験および O2306 試験でも同様に、骨生検の結果、ゾレドロン酸を投与しても骨のリモデリングが持続していること、骨質は正常であることが示唆された [2.7.4.4.3]。

5.10 部分集団別解析

AK156-III-1 試験および H2301 試験について内因性・外因性要因で部分集団別に個々の有害事象発現割合を集計したところ、急性期反応に関連するような有害事象が、年齢が若い被験者、ビスホスホネート使用歴がない被験者、人種が「他のアジア人または太平洋諸島系」、地域が「アジア」の層で多く認められた。

AK156-III-1 試験では、性、年齢、BMI、高血圧の合併有無、ビスホスホネート製剤使用歴有無、CL_{cr} 値、血清クレアチニン値、血中尿素窒素値、血清カルシウム値、ヘマトクリット値、NSAIDs/ACE 阻害剤の使用有無別の有害事象発現状況を検討した。

H2301 試験では、年齢、BMI、人種、高血圧の合併有無、ビスホスホネート製剤使用歴有無、CL_{cr} 値、血清クレアチニン値、血中尿素窒素値、血清カルシウム値、ヘマトクリット値、地域、NSAIDs/ACE 阻害剤の使用有無別の有害事象発現状況を検討した。部分集団別解析での検討結果を以下に示す [2.7.4.5]。

▶ 年齢

AK156-III-1 試験では、ゾレドロン酸群で年齢層（「71 歳以下」、「72～77 歳」、「77 歳超」の区分）が若い層で急性期反応に該当する事象である発熱 pyrexia の発現割合が高い傾向がみられた。

H2301 試験では、ゾレドロン酸群で年齢層（「70 歳以下」、「71～75 歳」、「75 歳超」の区分）が若くなるにつれて急性期反応に該当する事象である発熱 pyrexia、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、頭痛 headache の発現割合が高くなる傾向がみられた。

▶ ビスホスホネート製剤使用歴有無

AK156-III-1 試験では、「ビスホスホネートの使用歴がある被験者」が少なく明確な結論は得られないものの、ゾレドロン酸群で発熱 pyrexia の発現割合が「ビスホスホネートの使用歴がある被験者」に比べて、「ビスホスホネートの使用歴がない被験者」で高い傾向がみられた。

H2301 試験でも同様に、ゾレドロン酸群で発熱 pyrexia の発現割合が「ビスホスホネートの使用歴がある被験者」に比べて、「ビスホスホネートの使用歴がない被験者」でやや高い傾向がみられた。

なお、5.8.1 項に記載したとおり、参考資料とした H2407 試験で「臨床的に意味のある体温上昇」を示した被験者の割合は、年齢が若い集団 (<55 歳) が高齢の集団 (≥66 歳) の約 1.8 倍であり急性期反応の発現には年齢が影響すると思った。また、参考資料とした H2313 試験（ビスホスホネート製剤を 1 年以上投与していた被験者を対象とした試験）および H2315 試験（ビスホスホネート製剤の治療経験がない被験者を対象とした試験）の比較結果から、急性期反応はビスホスホネート製剤での治療経験のない患者に多く認められる可能性が考えられた。

➤ 人種および地域

H2301 で人種および地域について比較検討した。人種については、本試験に参加した「日本人」はゾレドロン酸群 9 名、プラセボ群 12 名と少数であった。人種のうち比較的被験者数の多い「白人」、「他のアジア人または太平洋諸島系」、「ヒスパニック」の 3 区分で比較すると、ゾレドロン酸群での発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、浮動性めまい dizziness、食欲減退 decreased appetite、疼痛 pain の発現割合が、「白人」および「ヒスパニック」に比べて「他のアジア人または太平洋諸島系」で高い傾向がみられた。また、ゾレドロン酸群での関節痛 arthralgia の発現割合は、「試験全体」や「白人」に比べ「他のアジア人または太平洋諸島系」で高かった。

地域別（アジア、北アメリカ・オセアニア、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、ラテンアメリカ）の結果も、人種別の結果と類似しており、ゾレドロン酸群での発熱 pyrexia、関節痛 arthralgia および筋肉痛 myalgia の発現割合が、他の地域に比べて「アジア」で高い傾向がみられた。

➤ CL_{cr} 値

AK156-III-1 試験では、ベースラインの CL_{cr} 値が低い層のゾレドロン酸群で、尿中蛋白陽性 protein urine present、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased（いずれも「臨床検査 investigations」の SOC に該当）の発現割合が高かった。しかし、「腎および尿路障害 renal and urinary disorders」の SOC や腎機能障害 renal impairment の発現割合は、CL_{cr} 値が低い層でも両群で同程度であり、臨床症状を伴うような腎障害の発現に一定の傾向はなかった。

H2301 試験では、ベースラインの CL_{cr} 値が低い層のゾレドロン酸群で、腎機能障害 renal impairment の発現割合が高かった。また、ベースラインの CL_{cr} 値が低い層では、両群ともに腎不全 renal failure および急性腎不全 renal failure acute の発現割合が高い傾向にあった。なお、CL_{cr} 値別の腎機能に関連する臨床検査値の結果は 5.8.2 項に示した。H2301 試験では、ベースラインの CL_{cr} 値が低い層のゾレドロン酸群で、投与 9～11 日後に血清クレアチニン値が増加した被験者の割合が高かった。また、ベースラインの CL_{cr} 値が低い層で、両群ともに CL_{cr} 値が 30 mL/min 未満となった被験者の割合が高かった。しかし、いずれの CL_{cr} 値の層でも、CL_{cr} 値が 30 mL/min 未満となった被験者の割合は、両群の間で大きく異ならなかった。CL_{cr} 値別の有害事象発現割合の結果は、この臨床検査値の結果と同様の傾向であると考えた。

➤ 性別

AK156-III-1 試験では、総投与被験者数 665 名のうち男性骨粗鬆症患者 40 名（ゾレドロン酸群 21 名、プラセボ群 19 名）に治験薬が投与された。投与例数が少なく明確な結論は得られないものの、多く認められる有害事象は男女で類似しており、性別で有害事象の発現に大きな違いはないと考えた [2.7.4.5.1.1.1]。

参考資料とした M2308 試験および M2309 試験では男性骨粗鬆症患者を対象とし [2.7.4.5.1.2]、O2306 試験ではステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした [2.7.4.5.1.3]。こ

これらの試験でも、ゾレドロン酸投与後に認められる有害事象の特徴は、他の試験と同様であった。

M2308 試験、M2309 試験および O2306 試験でゾレドロン酸投与後に多くみられた有害事象は、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia 等の急性期反応であった。死亡、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合は、ゾレドロン酸群と対照群で大きな違いは認められなかった。また、ゾレドロン酸群での重篤な不整脈、重篤な心房細動の発生リスクおよび脳血管障害による死亡のリスクの増大は認められなかった。ゾレドロン酸群で顎骨壊死の報告はなかった。無血管性骨壊死または骨折の偽関節／遷延治癒の発生リスク増大は認められなかった。腎機能については、ゾレドロン酸投与による短期的な作用が認められた試験もあったが、長期的な腎機能への影響が認められた試験はなかった。眼障害および低カルシウム血症の発現割合はゾレドロン酸群と対照群で大きな違いは認められなかった。O2306 試験の骨生検では、ゾレドロン酸投与から 12 ヶ月間で類骨の過剰な蓄積や骨髄線維症はなく、骨のリモデリングは維持されており、骨質は正常であることが示唆された。

以上より、ゾレドロン酸を男性骨粗鬆症患者に投与した際の安全性プロファイルは女性患者に投与した際と大きく変わらないと考えた。また、ゾレドロン酸をステロイド性骨粗鬆症患者に投与したときの安全性プロファイルも他の骨粗鬆症患者と同様であると考えた。

5.11 長期投与時の安全性

AK156-III-1 試験および H2301 試験で治験薬の投与回数ごと（投与 1 年目、2 年目、H2301 試験では 3 年目についても）に比較的良好にみられる有害事象および重篤な有害事象の発現割合を比較した。比較的良好にみられる有害事象の発現割合は、治験薬投与 3 日以降では投与回数にかかわらず、ゾレドロン酸群とプラセボ群の間に大きな違いは認められなかった。また、投与回数の増加とともに発現割合が増加する有害事象はなかった。H2301 試験の重篤な心房細動 atrial fibrillation 以外は、重篤な有害事象の発現割合についてもゾレドロン酸群とプラセボ群の間に大きな違いは認められなかった。また、重篤な心房細動 atrial fibrillation も含め、投与回数の増加とともに発現割合が増加する重篤な有害事象はなかった。これらの結果より、ゾレドロン酸の投与を継続することで安全性のリスクが増大することはないと考えた。

なお、H2301 試験は試験終了後、3 年間の投与継続試験（H2301E1 試験^{*5}）への移行が可能であった。また、H2301E1 試験まででゾレドロン酸を合計 6 年間投与した被験者は、さらに、3 年間の投与継続試験（H2301E2 試験^{*6}）への移行が可能であった。H2301 試験からゾレドロン酸投与を 3 年間継続および 6 年間継続（初回のゾレドロン酸投与から最長 9 年間投与）しても、比較的良好にみられる有害事象や重篤な有害事象の発現割合が増加することはないと、5.8 項に示す特定の有害事象の発現傾向が他の試験と異なることもなかった。

*5 H2301E1 試験（参考資料）：H2301 試験でゾレドロン酸投与を受けた被験者をゾレドロン酸群、プラセボ群に 1：1 で無作為に割り付けた。H2301 試験でプラセボ投与を受けた被験者にゾレドロン酸を投与した。試験期間は 3 年間とした。

*6 H2301E2 試験（参考資料）：H2301E1 試験のゾレドロン酸投与完了例を対象として、ゾレドロン酸群、プラセボ群に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 3 年間とした。

5.12 食事および薬物相互作用

本剤は点滴静注製剤であり、ゾレドロン酸投与と食事との相互作用はないと考えた。

ゾレドロン酸は、ほとんどが未変化体で尿中に排泄され、体内で代謝されなかった。また、ゾレドロン酸は 100 $\mu\text{mol/L}$ までチトクローム P450 各分子種の代謝活性を阻害しなかった。これらの結果より、ゾレドロン酸を他剤と併用投与した場合に薬物相互作用が認められる可能性は低いと考えた。

ゾレドロン酸は腎臓から排泄される薬剤であり、腎機能に影響を及ぼす可能性がある薬剤（脱水を生じるおそれのあるような利尿剤等）とゾレドロン酸を併用する際には注意が必要であると考えた。

5.13 妊婦あるいは授乳婦

本臨床試験パッケージ（評価試験 3 試験、参考試験 14 試験）で臨床試験中に妊娠の認められた被験者は O2306 試験の 3 名（いずれもリセドロン酸群）のみであった。妊娠動物（ラット）へゾレドロン酸を皮下投与した試験では、催奇形性および母動物の死亡が報告されている [2.6.6.6]。これらのことより、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与すべきでないと考えた。

動物を用いたゾレドロン酸の乳汁中移行の検討は行っていない。しかし、他のビスホスホネート製剤でラットの乳汁中への移行が報告されている（望月勉 他, 1995）。ゾレドロン酸で授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。そのため、ゾレドロン酸がヒト乳汁中に移行するかどうかについては不明であるが、乳児に対する潜在的な副作用も考慮し授乳を中止させる必要があると考えた。

5.14 依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性

臨床試験で依存性の徴候、反跳現象および離脱症状は報告されていない。また、自動車運転能力、機械操作能力および精神機能に対する悪影響を示すデータも報告されていない。

5.15 海外での市販後データ

本剤は、2005 年 4 月 15 日に欧州（中央審査方式）で最初に承認されて以来、2014 年 8 月 31 日までに 110 以上の国または地域で承認されている。

本剤の投与を受けた患者数は、原薬出荷量の合計を 5 mg（1 患者当たり 1 年間の投与量）で除して概算すると、2005 年 4 月 15 日から 2014 年 8 月 31 日までの間に 4,997,018 人・年と推定された。定期的安全性最新報告（以下、PSUR）の 11 報（調査期間：2013 年 9 月 1 日～2014 年 8 月 31 日）の期間では、本剤の投与を受けた患者数は、650,013 人・年と推定された。PSUR 11 を 5.3.6.1 項に添付する。

市販後（承認から 2014 年 8 月 31 日まで）に報告された重篤な副作用は、51,054 件であった。多く報告された事象は、死亡 death、転倒 fall、発熱 pyrexia、関節痛 arthralgia、疼痛 pain であった。

死亡あるいは転帰が死亡となった事象は、本剤の販売開始以降すべての PSUR で綿密なモニタリングの対象である。PSUR 11 の調査期間中に入手した死亡症例を検討した結果、死亡が本剤の治療に起因するという証拠は存在しなかった。本 PSUR を含む過去 5 報の PSUR を遡って

検討した結果も同じ結論であった。よって、販売承認取得者（Novartis）は、今後は死亡症例について通常の医薬品安全性監視を行うことを計画している。

本剤の有効性及び安全性のデータを分析した結果、本剤の総合的なベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であった。PSUR 11 の調査期間中に有効性の情報に関する変更はなく、安全性は過去に集積された事象および ■■■ 年 ■ 月 ■ 日付の中核データシートに記載されている安全性情報と一致していた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット

ゾレドロン酸は骨への高い結合親和性に基づき、長期間にわたり骨吸収抑制作用を発揮する特徴を有する。本剤は1年間隔の点滴静注により、様々なタイプの骨粗鬆症患者に対し骨量を増加させ、高い骨折抑制効果を発揮する。

また、本剤は静脈内へ直接投与するため、既存の経口ビスホスホネート製剤で投与が制限されている患者に対しても、特段の投与制限は不要と考えられる。

6.1.1 1年間隔の投与で効果を発揮する

ゾレドロン酸はヒトの骨に対して高い結合親和性を示し (Leu CT et al, 2006)、 (Mukherjee S et al, 2009)、長期にわたり骨に沈着することで骨吸収抑制作用を発揮する。さらに、国内外のすべての臨床試験で本剤投与後1年間にわたり骨吸収マーカーを低下させることが確認されている。このため、本剤は他剤にない1年間隔の点滴静注という用法により、優れた骨折抑制効果を示すことが検証されている。投与間隔が1年と長いことは、定期的な来院が困難な患者、認知症を合併する患者などでは、特に有益である。

また、骨粗鬆症の治療は通常長期に及ぶことから、服用頻度の高い治療薬ではアドヒアランス低下が問題となっている。さらに、現在使用されている注射製剤では毎週または毎月の通院が必要となることから、骨粗鬆症患者の通院負担は小さくない。本剤は、1回の投与でその後1年間にわたる効果が期待できる薬剤であることから、骨粗鬆症治療におけるアドヒアランス向上と通院負担の軽減に寄与することが期待できる。

6.1.2 様々なタイプの骨粗鬆症患者に対し高い有効性を示す

本剤は国内外の臨床試験結果から、原発性骨粗鬆症 (国内)、閉経後骨粗鬆症 (海外)、男性骨粗鬆症 (海外) およびステロイド性骨粗鬆症 (海外) など、様々なタイプの骨粗鬆症患者に対し高い骨折抑制効果ならびに骨密度 (骨量) 増加効果を示すことが確認されている。

▶ 原発性骨粗鬆症 (国内)

日本人原発性骨粗鬆症患者 (665名) を対象とした AK156-III-1 試験にて24ヶ月間の新規椎体骨折発生率の本剤群のプラセボ群に対する RRR は65.8%であり、本剤はプラセボに比べて有意に新規椎体骨折の発生を抑制した。

また、Kaplan-Meier 推定法に基づき2年間の臨床椎体骨折発生率および非椎体骨折発生率を算出した。本剤群のプラセボ群に対する RRR はそれぞれ約70%、約45%であり、いずれも本剤がプラセボに対し有意に高い骨折抑制効果を示した。さらに、本剤投与2年後の投与開始時からの骨密度変化率は、プラセボ群と比べ腰椎 (L1-4) で7.61%、大腿部近位部で4.03%、大腿骨頸部で4.07%増加し、いずれの部位でも本剤群で有意であった[2.7.6.2]。

▶ 閉経後骨粗鬆症 (海外)

閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (H2301 試験) では、本剤群のプラセボ群に対する3年間での新規椎体骨折発生率の RRR は約70%であり、本剤はプラセボに比べて有意に新規椎体骨折の発生を抑制した。また、Kaplan-Meier 推定法に基づく3年間の大腿骨近位部骨折発生率を算出した。本剤群のプラセボ群に対する RRR は約41%で、本剤はプラセボに比べて有意に高い骨折抑制効果を示した。

さらに、Kaplan-Meier 推定法に基づき 3 年間の臨床椎体骨折発生率および非椎体骨折発生率を算出した。本剤群のプラセボ群に対する RRR は約 77%、約 25%であり、いずれも本剤はプラセボに比べて有意に高い骨折抑制効果を示した。

本剤投与 3 年間の投与開始時からの骨密度変化率は、プラセボ群と比べ腰椎で 6.71%、大腿骨近位部で 6.02%、大腿骨頸部で 5.06%、橈骨遠位部で 3.21%増加し、これらの部位では海綿骨と皮質骨の割合が異なるものの、一貫した増加効果が認められた [2.7.6.3]。

H2301 試験を完了した被験者に対する継続投与試験 (H2301E1 試験および H2301E2 試験) が実施され、本剤を最大 9 年間投与したときの有効性が評価された。それらの継続試験では、本剤を継続して投与することによって骨代謝は持続的に抑制され、本剤の骨密度増加効果および骨折抑制効果が維持されることが確認された ([2.7.6.4]、[2.7.6.5])。

▶ 男性骨粗鬆症 (海外)

男性骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (M2309 試験) では、本剤群のプラセボ群に対する 2 年間の新規椎体骨折発生率の RRR は約 67%であり、男性でも本剤の高い骨折抑制効果が示された [2.7.6.12]。

また、アレンドロン酸を対照とした二重盲検並行群間比較試験 (M2308 試験) では、アレンドロン酸と同程度の本剤の骨密度増加効果が確認された [2.7.6.13]。

▶ ステロイド性骨粗鬆症 (海外)

ステロイド性骨粗鬆症に対する予防および治療効果の検討を目的とした、リセドロン酸対照二重盲検並行群間比較試験 (O2306 試験) では、リセドロン酸を上回る本剤の骨密度増加効果が確認された [2.7.6.11]。

▶ 大腿骨近位部骨折後の重度な骨粗鬆症 (海外)

大腿骨近位部骨折の手術後 90 日以内の患者における、臨床骨折発生抑制の検証を目的としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (L2310 試験) で、Kaplan-Meier 推定法に基づき臨床骨折発生率 (椎体+非椎体)、臨床椎体骨折発生率および非椎体骨折発生率を算出した。本剤群のプラセボ群に対する RRR はそれぞれ約 35%、約 46%、約 27%であり、本剤の臨床骨折の抑制効果が確認された。なお、全試験期間を通じて、死亡率がプラセボ群に比べて本剤群では約 28%低いことが確認されており、本剤の骨折抑制効果が生命予後に影響したものと推察された [2.7.6.14]。

6.1.3 静脈内への直接投与のため、確実に血中に投与され、また、経口ビスホスホネート製剤に起こりうる上部消化管障害発現の可能性が低い

本剤は、静脈内に直接投与するため以下の懸念がなく、経口ビスホスホネート製剤に起こりうる上部消化管障害発現の可能性が低いと考えられる。

- 経口ビスホスホネート製剤は消化管からの吸収率が低いため、水以外の飲食物は服用後 30 分以上経ってから摂取しなければならない。また、骨粗鬆症に必要な補助的なカルシウムの服用も、ビスホスホネートの吸収が阻害されるため間隔を空けて摂取する必要がある。特に、「食道狭窄またはアカラシア (食道弛緩不能症) 等の食道通過を遅延させる障害のある患者」は禁忌とされている。
- 経口ビスホスホネート製剤は上部消化管への直接刺激により、上部消化管障害を起こすことがあり、服用時に立位または座位を 30 分以上保たなくてはならない。嚥下障害、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎または潰瘍などの上部消化管障害を有する患者で

は慎重な投与が必要となる。特に、骨粗鬆症患者では脊椎圧迫骨折による円背のために逆流性食道炎を合併する例があるので注意が必要とされている。

6.2 リスク

本剤投与に伴うリスクには、ビスホスホネート製剤に共通するリスクとして急性期反応があり、その発現頻度は他のビスホスホネート製剤と比較し高い傾向にある。また、このビスホスホネート製剤共通のリスクには、低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折ならびに腎機能障害がある。安全性監視上では海外と同様に、腎機能障害に対する注意喚起が必要であり、重度の腎機能低下患者では本剤を投与禁忌とした。

6.2.1 急性期反応

海外の臨床試験結果ならびに市販後の安全性情報等から、本剤投与後の急性期反応として、発熱、関節痛、筋肉痛、頭痛、インフルエンザ様疾患などが一過性に発現することが知られている。これらの症状はいずれも非重篤でありその多くは軽度で3日以内に消失し、繰り返し投与（2回目以降）では初回投与時に比べ発現率が大幅に低下することが示されている。なお、本剤に関する中核データシート（CDS）では、試験結果（H2407試験）に基づき、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン、イブプロフェン）の投与により、これらの急性期反応の発現を50%低減するとしている。

また、H2313試験（ビスホスホネート製剤を1年以上投与していた被験者を対象とした試験）およびH2315試験（ビスホスホネート製剤の治療経験がない被験者を対象とした試験）を比較したところ、急性期反応の発現割合は、H2313試験に比べH2315試験で高かった。同様の傾向はAK156-III-1試験でも見られた[2.7.4.2.1.1.5]。

国内の臨床試験では、海外の臨床試験に比べて発熱の発現頻度はやや高いものの、急性期反応の発現事象、持続期間およびその程度などは海外の結果と同様の傾向であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。

6.2.2 腎機能障害

海外の臨床試験ならびに市販後に、本剤投与に伴う尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、腎機能障害などが認められた。これらを考慮し海外添付文書等では、腎への負荷を軽減する方策として「投与時間を15分以上かけること」を推奨するとともに、「 CL_{cr} が35 mL/min未満の患者」に対し本剤の投与を禁忌としている。

国内臨床試験でも、一過性の軽微な血清クレアチニン値上昇や尿蛋白がわずかに認められたが腎機能への長期的な作用は認められず、 CL_{cr} が35 mL/min以上の患者に対して本剤は問題なく使用できると考えた。

6.2.3 低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折

本剤は他のビスホスホネート製剤と同様に、骨吸収抑制作用に伴う血清カルシウム低下作用を有するため、低カルシウム血症が発生する可能性がある。しかし、国内外の臨床試験でも低カルシウム血症は認められたものの、発現率はいずれの試験でも約0.3%と低かった(5.8.4項)。

骨粗鬆症治療におけるビスホスホネート製剤投与と顎骨壊死、非定型大腿骨骨折発症との因果関係は、以前から注目されているものの未だ明確な結論が出ていない。顎骨壊死については、国内の臨床試験では認められていないが、海外では比較試験の本剤投与群で3名確認されている（H2301試験およびH2301E1試験）。なお、当該海外試験のプラセボ群においても、同様に顎骨壊死が1名確認されており、発現頻度には差がなかった（5.8.5項）。非定型大腿骨骨折は、国内外のいずれの臨床試験でも認められていない。さらに、海外の複数の臨床試験（H2301試験、H2301E1試験、0041試験、H2313試験、O2306試験）で実施された骨生検では、組織形態計測的分析によって骨リモデリングが持続していることが示され、骨石灰化は正常であり骨の質は良好であったことが確認されている。以上から、本剤の顎骨壊死、非定型大腿骨骨折の発生リスクはあるものの、いずれも発生する可能性は低く、他のビスホスホネート製剤と大きな差はないものと考えた。

6.3 予想される本剤の位置づけ

本剤は、海外臨床試験より1年間隔の点滴静注で、大腿骨近位部骨折ならびに非椎体骨折に対する高い骨折抑制効果が検証され、ビスホスホネート製剤の中では最も強い椎体骨折抑制効果（MacLean C et al, 2008）を示す新規の骨粗鬆症治療薬である。また、国内臨床試験の結果から、日本人骨粗鬆症患者でも骨折抑制効果が検証された。海外では閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症、大腿骨骨折後の重度な骨粗鬆症患者など、様々なタイプの骨粗鬆症患者に対し有効性を示すことも確認されている。安全性については、海外ならびに国内臨床試験の結果から急性期反応、腎機能障害に注意を要するものの、既存のビスホスホネート製剤と同様の安全性プロファイルであった。さらに、本剤は他剤にない1年間隔の点滴静注という用法により、優れた骨折抑制効果を示すことが検証されている。

本剤は注射製剤であり投与間隔が1年と長いことから、経口ビスホスホネート製剤の服用ごとに発現する消化器系の副作用を軽減させ、かつ飲み忘れや通院間隔の遅延による服薬コンプライアンスの低下を回避でき、長期間の投与継続を可能とすることが期待される。さらに定期的な来院が困難な患者、認知症を合併する患者への骨粗鬆症治療の面および通院負担の軽減の面で有益である。

以上を踏まえ本剤は、骨粗鬆症薬物治療の標準的治療薬であるビスホスホネート製剤の中でも、上記のような特徴を有するものとして、医療現場に新たな選択肢を提供するものである。

7. 参考文献

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. The National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359-81.

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002 May 18; 359(9319): 1761-7.

European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates. 2011
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf
f Accessed 2015.6.2.

Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease, Fourth Edition: From the Laboratory to the Patient. Academic Press 2000; p. 34-55.

Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003 Aug; 18(8): 1547-53.

Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 645-53.

Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 447-57.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 23-57.

Kanis JA. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81.

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10): 1479-91.

Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358(12): 1304-6.

Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 2006; 38(5): 628-36.

Lewiecki EM, Miller PD. Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6(6): 663-72.

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001 Jan 17; 285(3): 320-3.

MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008 Feb 5; 148(3): 197-213.

Magaziner J, Lydick E, Hawkes W, Fox KM, Zimmerman SI, Epstein RS, Hebel JR, et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. *Am J Public Health* 1997 Oct; 87(10): 1630-6.

Mukherjee S, Huang C, Guerra F, Wang K, Oldfield E. Thermodynamics of bisphosphonates binding to human bone: a two-site model. *J Am Chem Soc* 2009; 131(24): 8374-5.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785-95.

Novartis Pharmaceuticals Corporation Briefing Document for the September 9, 2011 Joint Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee.

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/drugsafetyandriskmanagementadvisorycommittee/ucm270963.pdf> Accessed 2015.4.22.

Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report. World Health Organization 2003; 31-52.

Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9(32): 2643-58.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938-56.

Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, Endo N, Mori S, Muto Y, et al. Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals. *J Orthop Sci* 2006; 11: 127-34.

Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 1-23.

Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009; 122(2 Suppl): S3-13.

Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014 Jul; 32(4): 337-50.

Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17(6): 897-907.

Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113(6): e85-e151.

WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. 1998.

Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamauchi M, Matsumori Y, Tsutsumi M, Chihara K. Multiple vertebral fractures are associated with refractory reflux esophagitis in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 36-40.

折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 他. 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版). *日本骨代謝学会誌* 2001; 18(3): 76-82.

折茂肇 他. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版; 2015a. p. 4-5.

折茂肇 他. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版; 2015b. p. 78-85.

折茂肇 他. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版; 2015c. p. 96-97.

厚生省医薬安全局. 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて. 医薬審第 742 号, 1999 年 4 月 15 日.

宗圓聰, 福永仁夫, 杉本利嗣, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 遠藤直人, 他. 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会合同 原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012 年度改訂版) . *Osteoporosis Japan* 2013; 21(1): 9-21.

田中郁子, 早川克彦, 大島久二. ビスフォスフォネート継続率からみた骨粗鬆症治療の実際. *Osteoporosis Japan* 2005; 13: 332-6.

萩野浩. 骨折の連鎖を断つための新たな活動. *臨床整形外科* 2014; 49(9): 775-80.

藤原佐枝子. 骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクの EBM. *医学のあゆみ* 2005; 212(2): 139-42.

望月勉, 西村真一, 岡部宏一郎, 東由明, 梅田晋, 工藤諭, 他.

4-Amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate(alendronate)の体内動態研究 (第 2 報) : 反復投与時の 7 週齢ラット、単回投与時の 30 週齢ラットにおける血中濃度、分布、排泄、及び雌性ラットにおける胎仔移行性、乳汁移行性. *薬物動態* 1995; 10(2): 174-89.

米田俊之, 萩野浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓聰, 他. ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー (改訂追補 2012 年版) 2012. 1-7.
<http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/bronjpositionpaper2012.pdf> Accessed 2015.6.5.

テリボン[®]皮下注用 56.5 µg 添付文書. 旭化成ファーマ株式会社; 2014 年 2 月.

フォルテオ[®]皮下注キット 600 µg 添付文書. 日本イーライリリー株式会社; 2014 年 7 月.

プラリア[®]皮下注 60 mg シリンジ 添付文書. 第一三共株式会社; 2015 年 4 月.