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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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
BA	bioavailability（生物学的利用率）
RIA	radioimmunoassay（ラジオイムノアッセイ）

目次

1. 背景および概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 分析法の概観 4
2. 個々の試験結果の要約 5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 5
4. 付録 5

1. 背景および概観

ゾレドロン酸製剤は点滴静注する製剤であり、バイオアベイラビリティー（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。本概要では、製剤開発の経緯および分析法の概観について述べる。

1.1 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（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。

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 1-1）。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 1-1 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）

1.2 分析法の概観

本剤の申請に伴い新たに実施した AK156-I-1 試験に加えて、ゾメタ®点滴静注の開発時に実施した 4 つの臨床試験（J001 試験、1101 試験、503 試験および 506 試験）の成績も含め、ゾレドロン酸の薬物動態を検討した。これら 5 つの臨床試験では、ゾメタ®点滴静注の開発時に確立されたラジオイムノアッセイ（RIA）法を用いて、ヒト血漿中および尿中ゾレドロン酸濃度を定量した［1.13.1.3：ゾメタ®点滴静注の申請時に既提出の成績］。各試験における定量下限

を表 1-2 に示す。

表 1-2 各試験における定量下限

	ヒト血漿中ゾレドロン酸濃度 定量下限	ヒト尿中ゾレドロン酸濃度 定量下限
J001 試験、1101 試験、503 試験および 506 試験	0.4 ng/mL	5 ng/mL
AK156-I-1 試験	0.400 ng/mL	10.0 ng/mL

2. 個々の試験結果の要約

該当なし

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4. 付録

該当なし

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）
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理試験

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
Ae	amount of urinary excretion（累積尿中排泄率）
$Ae_{0\text{-}24}$ (% of dose)	amount of urinary excretion from the time of dosing to 24 hour after the dosing（投与 24 時間後までの累積尿中排泄率）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}inf}$	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）
$AUC_{0\text{-}24}$	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）
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（クレアチニンクリアランス）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CV	coefficient of variance（変動係数）
NTX	type I collagen cross-linked N−telopeptide（I 型コラーゲン架橋 N−テロペプチド）
s-NTX	serum type I collagen cross-linked N−telopeptide（血清 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）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
QTc	QT interval corrected for heart rate（心拍数で補正した QT 間隔）
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula（Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔） Bazett 法の補正式：$QTcF = QT/RR^{0.5}$
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula（Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔） Fridericia 法の補正式：$QTcF = QT/RR^{0.33}$
$T_{1/2}$	half−life time（消失半減期）

目次

1. 背景および概観 4
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 患者における試験 6
2.1.1 AK156-I-1 試験 6
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 10
3.1 PPK 解析 10
3.1.1 データセット 10
3.1.2 検討した内因性および外因性要因（共変量） 10
3.1.3 解析結果 10
3.2 薬物動態の用量依存性 12
3.3 排泄 12
3.4 内因性要因および外因性要因の検討 12
3.4.1 疾患 12
3.4.2 人種 15
3.4.3 腎機能 15
3.4.4 体重 15
3.4.5 年齢 15
3.4.6 性別 15
3.5 国内外の骨粗鬆症患者における薬物動態の類似性 15
4. 特別な試験 17
5. 付録 18

1. 背景および概観

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 1-1）。

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 1-2）。

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 試験成績に加えて、表 1-1 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 1-1 および表 1-2 に記載した 5 試験の成績を併合して母集団薬物動態（以下、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 1-1 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	用量・用量	投与間隔	本概要での引用目的
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 4 mg、5 分間点滴静注 8 mg、5 分間点滴静注	3 週 b)	PPK 解析（3.1 項）
	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)	PPK 解析（3.1 項） AK156-I-1 試験における薬物動態との比較（3.4.1 項）
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 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	4 週	PPK 解析（3.1 項）
	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	PPK 解析（3.1 項）

a) ゾメタ®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 1-2 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	本概要での主な引用箇所
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	AK156-I-1 試験（2.1.1 項） PPK 解析（3.1 項） AK156-I-1 試験における薬物動態との比較（3.4.1 項）
			5 mg、15 分間点滴静注	12		

2. 個々の試験結果の要約

2.1 患者における試験

2.1.1 AK156-I-1 試験

添付資料番号［5.3.3.2.1］

日本人原発性骨粗鬆症患者 24 名を対象として、ゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注したときの薬物動態、骨代謝マーカーおよび安全性を検討した。

平均血漿中ゾレドロン酸濃度は、4 mg 群、5 mg 群共に点滴静注終了直後に最高値を示し、投与終了 24 時間後までに最高値の 1%以下に低下した。その後も徐々に低下し、投与終了 336 時間後には半数例以上が定量下限（0.4 ng/mL）未満となった（図 2-1、図 2-2）。薬物動態パラメータについて、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 群で大きな違いはみられなかった。また、4 mg 群および 5 mg 群の、投与 24 時間後までの累積尿中排泄率｛以下、Ae_{0-24} (% of dose)｝は用量間で大きな違いはみられなかった（表 2-1）。

骨代謝マーカーの経時推移を図 2-3 に示した。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（以下、s-NTX）は、4 mg 群、5 mg 群共に、投与 14 日後から低下し、6 ヵ月後よりやや上昇を認めたものの、12 ヵ月後においてもゾレドロン酸投与前値より低かった。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（以下、P1NP）は、4 mg 群、5 mg 群共に、投与 3 ヵ月後より低下し、12 ヵ月後まで低値を維持した。

ゾレドロン酸投与後に有害事象を発現した被験者の割合は、4 mg 群で 83.3%（10/12 名）、5 mg 群で 100.0%（12/12 名）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は、4 mg 群で 58.3%（7/12 名）、5 mg 群で 83.3%（10/12 名）であった［2.7.4.2.1］。

心電図パラメータについては、心拍数で補正した QT 間隔（QTcB および QTcF）が 480 msec を超えた被験者はなく、ゾレドロン酸投与前より 60 msec を超えて延長した被験者もなかった。また、血漿中ゾレドロン酸濃度上昇に伴って QT 間隔が延長するなどの一定の傾向はみられなかった。

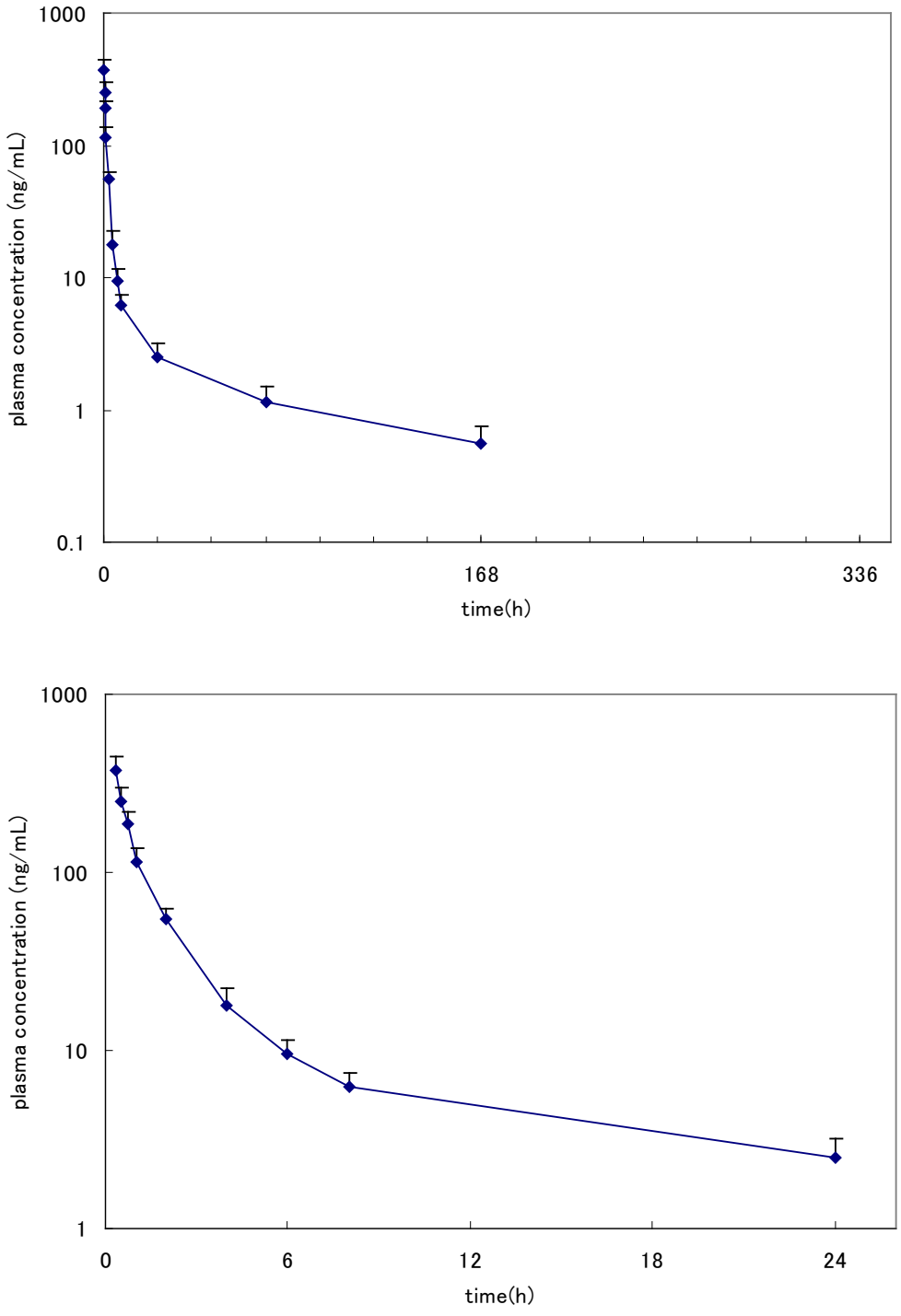


図 2-1 日本人原発性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 4 mg を点滴静注したときの血漿中ゾレドロン酸濃度推移

平均値 + 標準偏差
上：投与後 336 時間まで、下：投与後 24 時間まで
n=12
Source: AK156-I-1 CSR 図 11.4.1-1（5.3.3.2.1）

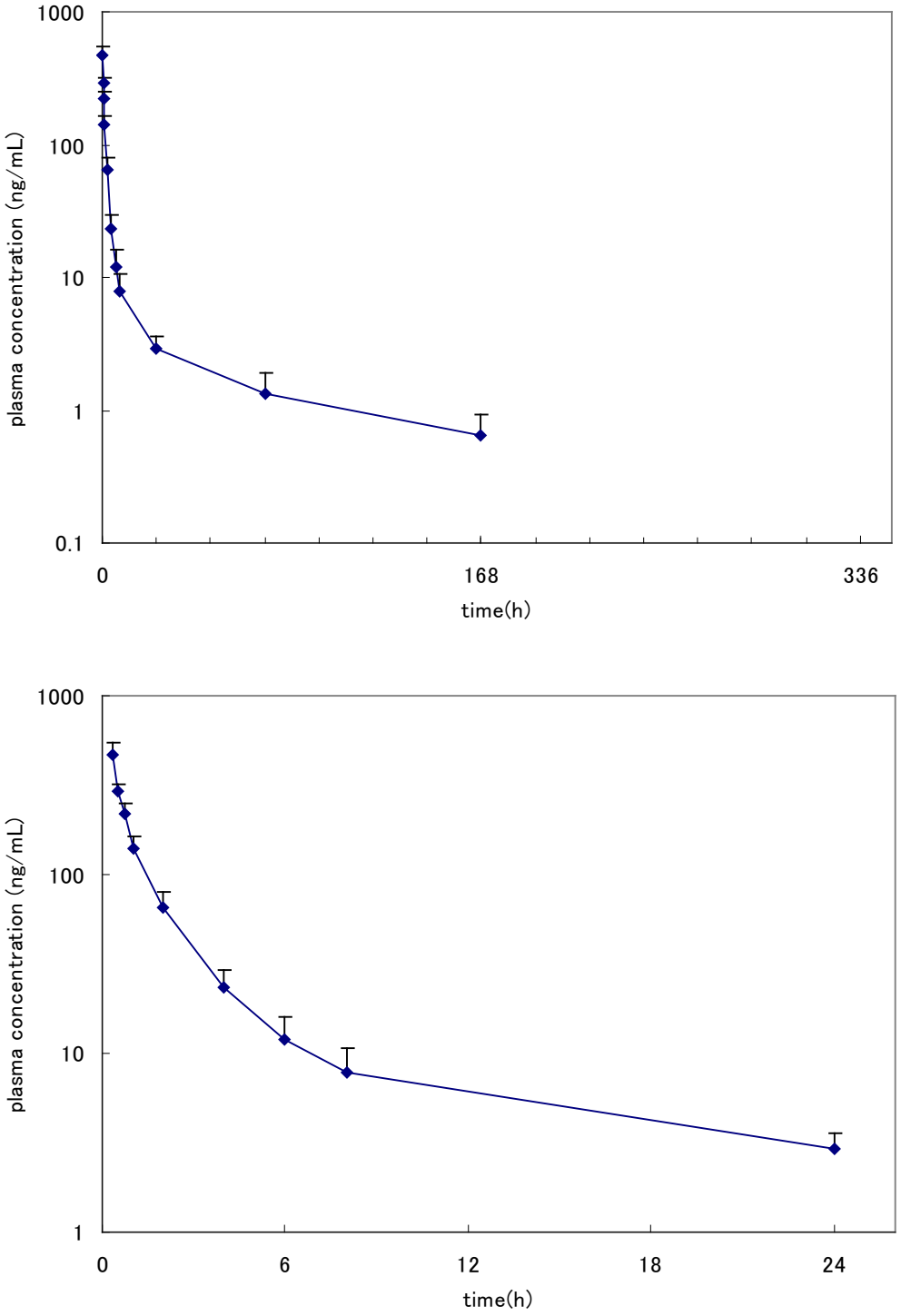


図 2-2 日本人原発性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注したときの血漿中ゾレドロン酸濃度推移

平均値 + 標準偏差
上：投与後 336 時間まで、下：投与後 24 時間まで
n=12
Source: AK156-I-1 CSR 図 11.4.1-2（5.3.3.2.1）

表 2-1 日本人原発性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を点滴静注したときの薬物動態パラメータ

		4 mg 群（n=12）	5 mg 群（n=12）
C_{max}	(ng/mL)	370 ± 78.5	471 ± 76.1
$T_{1/2}$	(hr)	103 ± 69.0	74.7 ± 31.5
AUC_{0-24}	(ng·h/mL)	521 ± 88.3	636 ± 114
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	788 ± 181	917 ± 226
CL	(L/h)	5.43 ± 1.81	5.74 ± 1.31
CL_R	(L/h)	3.51 ± 0.948	3.70 ± 0.925
CL_R/CL	-	0.677 ± 0.199	0.644 ± 0.0828
Ae_{0-24}	(% of dose)	44.7 ± 10.0	45.3 ± 6.84

ノンコンパートメントモデルによる解析
平均値 ± 標準偏差

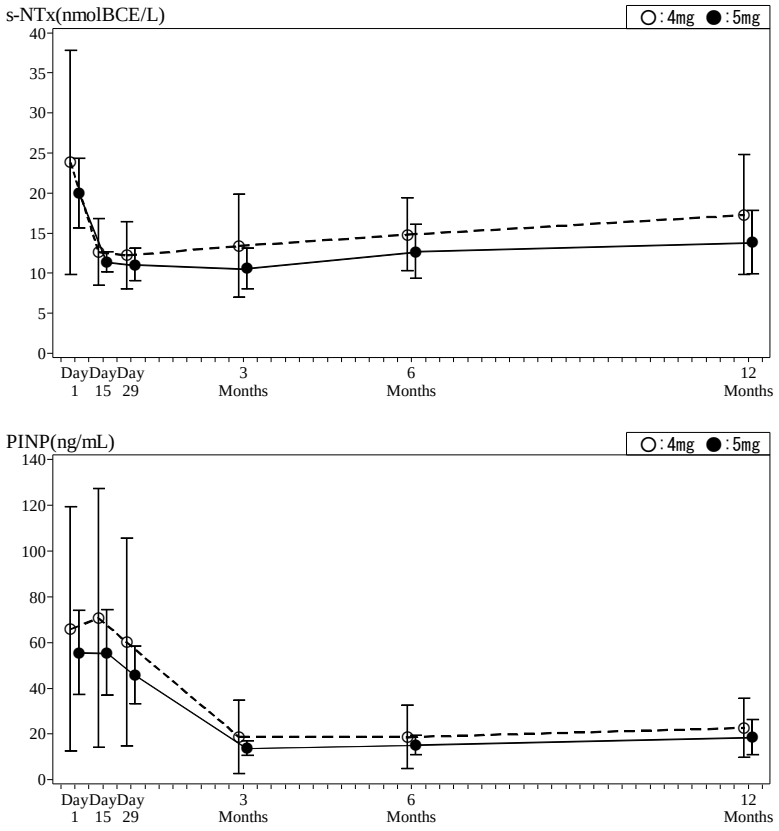


図 2-3 日本人原発性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 4 または 5 mg を点滴静注したときの骨代謝マーカーの推移

平均値 ± 標準偏差
n=12
s-NTx：serum type I collagen cross-linked N−telopeptide
PINP：type I procollagen-N-propeptide
Source: AK156-I-1 CSR 図 11.4.7-1（5.3.3.2.1）

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 PPK 解析

添付資料番号［5.3.3.5.1］

表 1-1 および表 1-2 に記載した 5 試験における、評価可能な全被験者の血漿中薬物濃度および被験者背景を用いて PPK 解析を実施した。

3.1.1 データセット

解析に用いた試験ごとの例数、採血時点数等を表 3-1 に記載した。J001 試験、503 試験、506 試験および 1101 試験の 4 試験のデータは、Novartis 社より提供されたデータセットを用いた。ただし、PPK 解析計画書で規定した以下(1)、(2)に該当するデータは解析に用いなかった。

(1) 503 試験の投与量 16 mg のデータは、薬物動態の線形が認められない範囲であることから除外した

(2) 血漿中薬物濃度が定量下限未満となった時点は解析から除外した

表 3-1 PPK 解析に用いた試験一覧

試験名	実施国	対象	用量 / 点滴時間 : 例数	採血時点数（点滴静注後）
J001 試験	日本	日本人悪性腫瘍骨転移患者	2 mg / 5 min : 3 4 mg / 5 min : 3 8 mg / 5 min : 3	9
503 試験	米国	外国人悪性腫瘍骨転移患者	4 mg / 5 min : 5 4 mg / 15 min : 7 8 mg / 15 min : 12	14
506 試験	米国 カナダ	外国人悪性腫瘍骨転移患者	4 mg / 15 min : 19[a)]	14
1101 試験	日本	日本人悪性腫瘍骨転移患者	4 mg / 15 min : 10	13
AK156-I-1 試験	日本	日本人原発性骨粗鬆症患者	4 mg / 15 min : 12 5 mg / 15 min : 12	14

a) 各被験者に対して 2 回あるいは 3 回点滴静注

3.1.2 検討した内因性および外因性要因（共変量）

(1) 疾患（悪性腫瘍骨転移、骨粗鬆症）

(2) 人種（日本人、白人、黒人、その他）

(3) その他の背景因子 : 性別、年齢、体重、クレアチニンクリアランス（以下、CL_{cr}）

3.1.3 解析結果

PPK 解析を実施した結果、血漿中ゾレドロン酸濃度は線形 3-コンパートメントモデルで表すことができた。最終モデルに残す共変量を検討した結果、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、および、CL に対する CL_{cr} がそれぞれ薬物動態に影響を及ぼす共変量として組み込まれた。また、ゾレドロン酸の薬物動態に対して、疾患（悪性腫瘍骨転移、骨粗鬆症）、人種（日本人、白人、黒人、その他）、性別および年齢は、薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考察した。

- 最終モデル
  - モデル式

    $CL\ (L/h) = 6.65 + 0.0438 \times (CL_{cr} - 80)$

    $V_1\ (L) = 11.0 + 0.0925 \times (WGT - 70)$

    $V_2\ (L) = 191$

    $Q_2\ (L/h) = 3.46$

    $V_3\ (L) = 6.57$

    $Q_3\ (L/h) = 3.58$

    V_1：中心コンパートメントの分布容積
    V_2：第 1 末梢コンパートメントの分布容積
    V_3：第 2 末梢コンパートメントの分布容積
    Q_2：第 1 末梢コンパートメントとの移行クリアランス
    Q_3：第 2 末梢コンパートメントとの移行クリアランス
    WGT：体重
  - CL の個体間変動は、変動係数（以下、CV）として 36%であった。
  - V_1 の個体間変動は、CV として 27%であった。

- CL_{cr} が薬物動態に与える影響

  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。

- 体重が薬物動態に与える影響

  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。

3.2 薬物動態の用量依存性

AK156-I-1 試験において、ゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を投与したときの C_{max}、AUC_{0-24} および AUC_{0-inf} は、用量の増加に伴い大きくなった。CL、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（2.1.1 項）。

3.3 排泄

AK156-I-1 試験において、ゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を投与したときの Ae_{0-24} (% of dose) は、投与量の 44.7 ± 10.0%（平均値 ± 標準偏差、以下同様）および 45.3 ± 6.84%で大きな違いは認められなかった（2.1.1 項）。

3.4 内因性要因および外因性要因の検討

3.4.1 疾患

日本人での骨粗鬆症、悪性腫瘍骨転移の疾患差を比較する目的で、AK156-I-1 試験成績と 1101 試験成績から、ゾレドロン酸 4 mg 投与時の薬物動態を比較した［5.3.3.3.1］。その結果、平均血漿中ゾレドロン酸濃度推移は疾患間で大きな違いは認められなかった（図 3-1）。さらに薬物動態パラメータを両疾患間で比較した。骨粗鬆症患者群および悪性腫瘍骨転移患者群において、C_{max} はそれぞれ 370 ± 78.5 ng/mL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、426 ± 101 ng/mL、AUC_{0-24} はそれぞれ 521 ± 88.3 ng･h/mL、577 ± 130 ng･h/mL、見かけの全身クリアランス（以下、CL_{app}）はそれぞれ 7.92 ± 1.59 L/h、7.36 ± 2.11 L/h、CL_R はそれぞれ 3.51 ± 0.948 L/h、2.62 ± 1.30 L/h であった。薬物動態パラメータごとの個別値の分布を疾患間で比較しても、大きな違いは認められなかった（図 3-2）。

なお、両試験間で薬物動態を比較するにあたり、薬物動態の評価に影響を及ぼす因子を検討した。試験デザインや使用製剤の差異は薬物動態評価に影響を与える程度の差ではなかった。体重は、PPK 解析結果から本薬の V_1 への影響が示唆されたが、両試験間で差異は認められなかった。また、同様に PPK 解析結果から CL_{cr} の差による本薬の CL に与える影響が考えられたが、得られた CL は両試験間で同様であり、薬物動態の評価には影響しないと考えた。したがって、AK156-I-1 試験と 1101 試験の薬物動態を比較することで、疾患間の薬物動態の評価が可能と考えた。

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（3.1 項）。

以上から、疾患間（悪性腫瘍骨転移、骨粗鬆症）でゾレドロン酸の薬物動態に大きな違いはないと考察した。

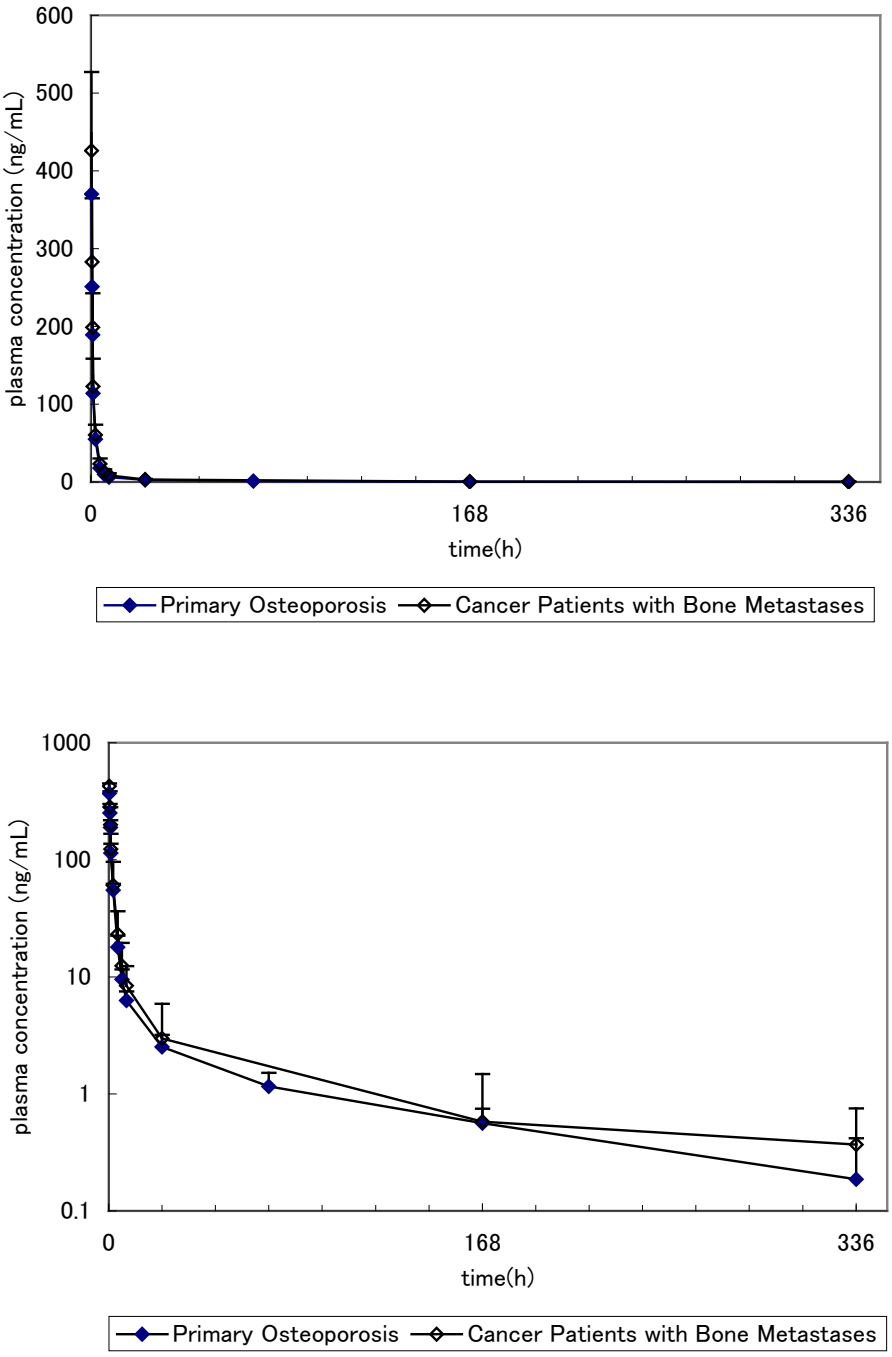


図 3-1 日本人原発性骨粗鬆症患者および日本人悪性腫瘍骨転移患者にゾレドロン酸 4mg を点滴静注した際の平均血漿中ゾレドロン酸濃度の推移

平均値 + 標準偏差
n=12（Primary Osteoporosis：日本人原発性骨粗鬆症患者）、n=10（Cancer Patients with Bone Metastases：日本人悪性腫瘍骨転移患者）
Source: 薬物動態解析報告書 Figure1（5.3.3.3.1）

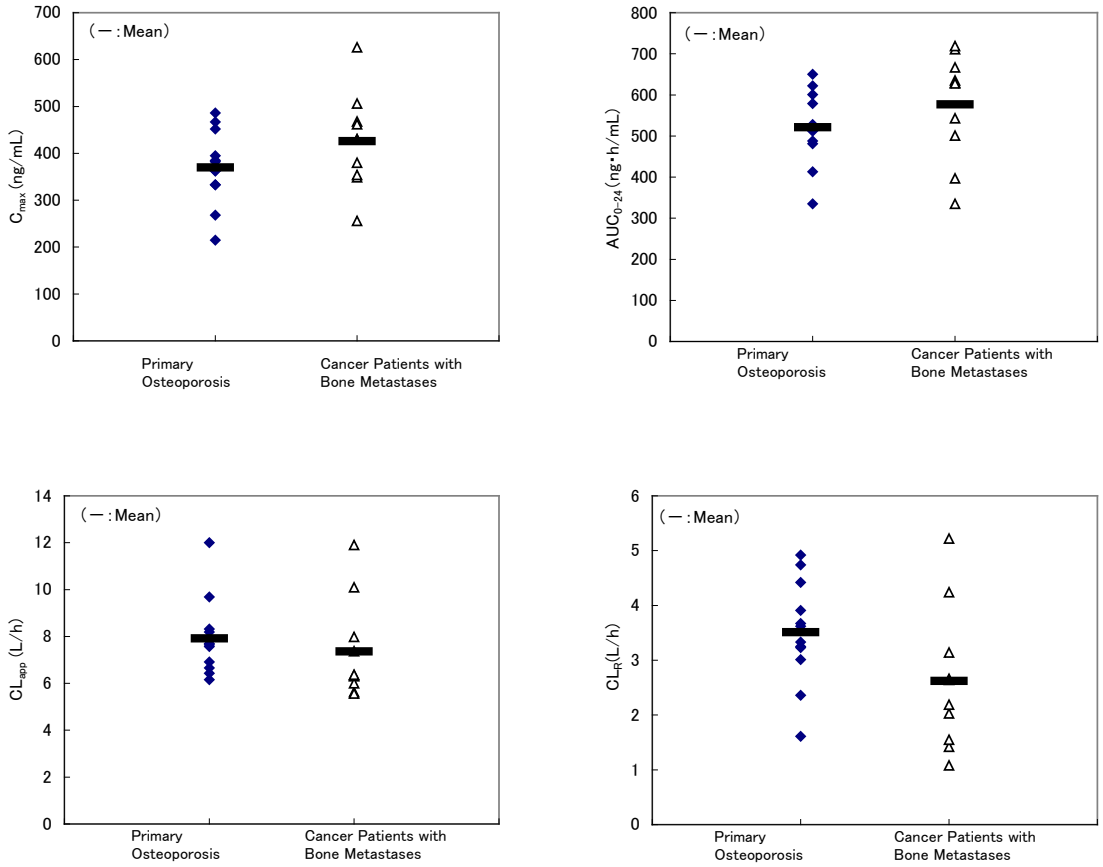


図 3-2 日本人原発性骨粗鬆症患者および日本人悪性腫瘍骨転移患者にゾレドロン酸 4mg を点滴静注したときの薬物動態パラメータの個別値

n=12（Primary Osteoporosis：日本人原発性骨粗鬆症患者）、n=10（Cancer Patients with Bone Metastases：日本人悪性腫瘍骨転移患者）
Source: 薬物動態解析報告書 Figure5（5.3.3.3.1）

3.4.2 人種

日本人悪性腫瘍骨転移患者を対象とした 1101 試験と外国人悪性腫瘍骨転移患者を対象とした 503 試験の成績の、同一の用法・用量（4 mg/15 分間）で本薬を静脈内投与したときの平均血漿中濃度推移について比較したところ、外国人患者と日本人患者で濃度推移は類似しており、両人種間で顕著な違いはなかった。一方、薬物動態パラメータの比較では、日本人患者における C_{max} および $AUC_{0\text{-}24h}$ は、外国人患者に比べて大きい傾向にあったが、これは 1101 試験に組み込まれた被験者 10 名のうち 9 名が女性であり、503 試験における 4 mg 投与群（7 名中男性 3 名、女性 4 名）と比べ、体重が小さかったことが要因であると考えられた。

国内外の 3 試験［国内試験：J001 試験および 1101 試験（計 19 例）、海外試験：503 試験（計 35 例）］で得られた用法・用量に依存しない薬物動態パラメータ（見かけの全身クリアランス）を体重で標準化し比較したところ、国内外の成績はよく一致した。また、国内外の試験で得られた投与後 24 時間までの累積尿中排泄率と投与量から算出した体内残存率は、日本人と外国人で約 60%と人種による違いは認められなかった。

以上の結果から、本薬を静脈内投与後の薬物動態には日本人と外国人間で顕著な差はないと考えられた。

また、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（3.1 項）。

3.4.3 腎機能

PPK 解析の結果、CL_{cr}（35 mL/min 以上）は、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。（3.1 項）。

3.4.4 体重

PPK 解析の結果、体重は、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（3.1 項）。

3.4.5 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（3.1 項）。

3.4.6 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（3.1 項）。

3.5 国内外の骨粗鬆症患者における薬物動態の類似性

国内外の骨粗鬆症患者における薬物動態の類似性を検討するにあたり、外国人骨粗鬆症患者での薬物動態データがないため、以下のように類似性を考察した（図 3-3）。

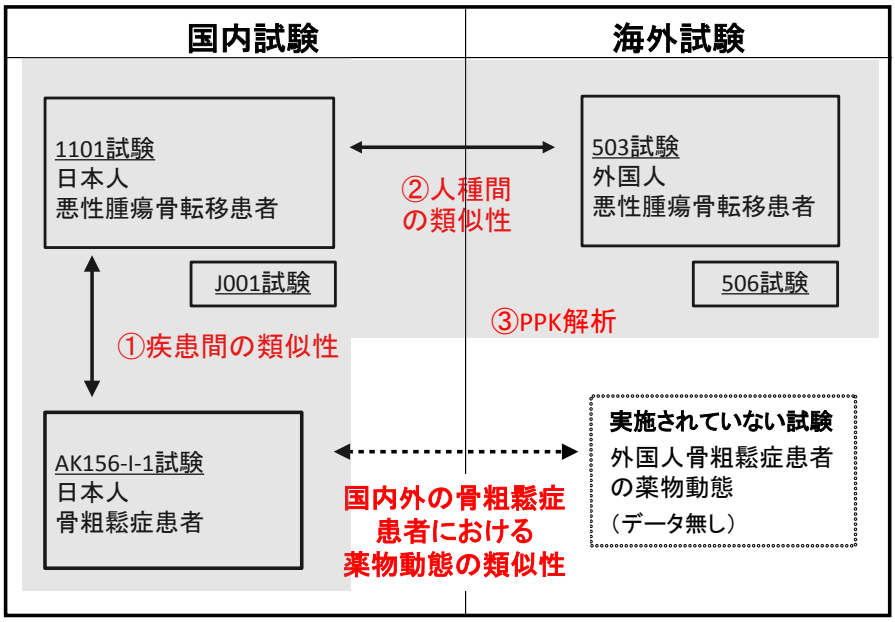


図 3-3 国内外の骨粗鬆症患者における薬物動態の類似性を述べるためのスキーム

① 疾患間の類似性：AK156-I-1 試験と 1101 試験の比較
② 人種間の類似性：1101 試験と 503 試験の比較
③ PPK 解析を含めた総合的な考察
これらにより、未実施の外国人骨粗鬆症患者の薬物動態と、日本人骨粗鬆症患者の薬物動態の類似性を考察した。

[1] 疾患間の類似性：AK156-I-1 試験と 1101 試験の比較

疾患間（原発性骨粗鬆症と悪性腫瘍骨転移）の薬物動態の類似性を、日本人を対象とした試験間（AK156-I-1 試験と 1101 試験）で比較した。その結果、血漿中濃度推移および薬物動態パラメータに大きな違いは認められず、疾患間で本薬の薬物動態は類似していると考えられた。

[2] 人種間の類似性：1101 試験と 503 試験の比較

人種間（日本人と外国人）の薬物動態の類似性を、悪性腫瘍骨転移患者を対象とした試験間（1101 試験と 503 試験）で検討した。その結果、血漿中濃度推移は人種間で顕著な違いはなかった一方で、C_{max} および $AUC_{0\text{-}24h}$ は日本人で大きい傾向にあった。これは日本人患者の体重が小さかったことが要因であると考えられた。そこで、他の試験も含めて、見かけの全身クリアランスを体重で標準化し比較したところ、国内外の成績はよく一致し、累積尿中排泄率と投与量から算出した体内残存率に人種差は認められなかった。したがって、体重が本薬の薬物動態における個体間変動因子のひとつであると考えられたが、本薬の薬物動態に人種間で顕著な差はないと考えられた。

[3] PPK 解析を含めた総合的な考察

疾患間の薬物動態の類似性、および、人種間の類似性を述べるために異なる試験間での成績を比較したため、比較に際しては薬物動態の評価に影響を及ぼす因子を検討した。PPK 解析の結果から、CL に対する CL_{cr}、および V_1 に対する体重に考慮が必要と考えたが、それらが CL もしくは V_1 に与える影響は大きくなく、薬物動態評価に及ぼす影響は限定的であった。実際、疾患間の類似性の検討では CL_{cr} の試験間差による CL への影響が懸念されたものの、得られた CL は両試験間で同様であったことから、薬物動態の比較評価には影

響しなかった。また、人種間の類似性の検討では試験間で体重に差異が認められ、薬物動態パラメータに差が認められる傾向にあったものの、体重の影響を除くことで国内外の成績は一致したことから、本薬の薬物動態は人種間で類似していると考えられた。

PPK 解析では、疾患あるいは人種は薬物動態に有意な変動を与えず、また、共変量として有意であった CL_{cr} および体重も臨床的に意味のある変動を与えなかった。したがって、PPK 解析結果からは本薬の薬物動態に疾患差および人種差はなく、人種に交絡している可能性のある体重も意味のある変動を与えないと考えられた。

以上、国内外の骨粗鬆症患者における薬物動態の類似性を検討した。その結果、疾患間（骨粗鬆症と悪性腫瘍骨転移）で薬物動態は類似していたことから、悪性腫瘍骨転移患者を対象とした国内外の試験比較により、骨粗鬆症患者での人種間の類似性の推察が可能であった。そこで、悪性腫瘍骨転移患者での薬物動態を比較したところ、国内外の成績は体重の影響を除くことで一致したことから、本薬の薬物動態は人種間で類似していると考えられた。さらに、PPK 解析にて疾患あるいは人種が薬物動態に有意な変動を与えなかったことも含めて考えると、外国人骨粗鬆症患者での薬物動態は日本人骨粗鬆症患者の薬物動態と類似しており、差が認められたとしても、その差は体重差で説明できる範囲内であると推定された。

4. 特別な試験

該当する試験は実施されていない。

5. 付録

試験名	試験の目的	試験デザイン	被験者 用法・用量	投与量	被験者背景	薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差			添付資料番号
						C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	
AK156-I-1 試験	原発性骨粗鬆症患者を対象にゾレドロン酸を 4 mg または 5 mg 投与した時の薬物動態および安全性を検討する。	単盲検 2 用量 並行群間 単回投与	日本人原発性骨粗鬆症患者 4 mg または 5 mg を 15 分以上かけて点滴静注する	4 mg	日本人原発性骨粗鬆症患者 女性 12 名 58～76 歳	370 ± 78.5	103 ± 69.0	788 ± 181	5.3.3.2.1
				5 mg	日本人原発性骨粗鬆症患者 女性 12 名 53～77 歳	471 ± 76.1	74.7 ± 31.5	917 ± 226	

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）
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

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
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度–時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}inf}$	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）
$AUC_{0\text{-}24}$	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）
BAP	bone alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）
BFR	bone formation rate（骨形成速度）
BMD	bone mineral density（骨密度）
BR	buckling ratio（座屈比）
CL	total clearance（全身クリアランス）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CSMI	cross-sectional moment of inertia（断面 2 次モーメント）
CT	computed (computerized) tomography（コンピュータ断層撮影）
CTTH	cortical thickness（皮質骨幅）
CTx	type I collagen cross-linked C-telopeptide（I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
DXA	dual energy X-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定）
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension（健康状態、生活の質を調査するための調査方法。5 項目により健康状態を特定し、次に視覚評価により健康状態を評価する。）
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）
HR	hazard ratio（ハザード比）
i-OC	intact osteocalcin（インタクトオステオカルシン）
i-PTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
ITT	intent to treat
LOD	limit of detection（検出限界）
LSM	least squares mean（最小二乗平均）
mini-OQLQ	mini osteoporosis quality of life questionnaire（骨粗鬆症における生活の質の評価簡略質問票）
mITT	modified intent to treat
NIH	National Institutes of Health（米国国立衛生研究所）
NPAG	Novartis Pharma AG
NTx	type I collagen cross-linked N-telopeptide（I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）
P1NP	type I procollagen-N-propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PPS	per protocol set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
QCT	quantitative computed tomography（定量的コンピュータ断層撮影法）

略号	省略していない表現
QM 法	quantitative method（定量的評価法）
QOL	quality of life（生活の質）
RR	relative risk（相対リスク）
RRR	relative risk reduction（相対リスク減少率）
SM	Section modulus（断面係数）
SQ 法	semiquantitative assessment method（半定量的評価法）
TPD	teriparatide（テリパラチド）
TRACP-5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b）
VAS	visual analogue scale
WHO	World Health Organization（世界保健機関）
YAM	young adult mean（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. 背景および概観 9
1.1 試験デザインの概観 12
1.1.1 主要な試験 12
1.1.2 用法・用量選択にかかわる試験 14
1.1.3 有効性を補完する試験 16
1.2 治療法 22
1.3 対象 22
1.4 試験期間 24
1.5 有効性評価項目 24
1.6 有効性評価方法 27
1.6.1 骨折 27
1.6.2 骨密度（BMD） 30
1.6.3 骨代謝マーカー 30
1.6.4 骨質 31
1.6.5 その他の評価項目 31
1.7 統計解析 31
1.7.1 解析対象集団 31
1.7.2 解析方法 32
2. 個々の試験結果の要約 34
2.1 主要な試験 34
2.1.1 AK156-III-1 試験 34
2.1.2 H2301 試験 47
2.2 用法・用量選択にかかわる試験 51
2.2.1 AK156-I-1 試験 51
2.2.2 0041 試験 52
2.3 有効性を補完する試験 52
2.3.1 H2301E1 試験 52
2.3.2 H2301E2 試験 53
2.3.3 H2313 試験 54
2.3.4 H2315 試験 55
2.3.5 HUS121 試験 55
2.3.6 H2409 試験 56
2.3.7 O2306 試験 57
2.3.8 M2309 試験 58
2.3.9 M2308 試験 59
2.3.10 L2310 試験 59
2.3.11 N2312 試験 60
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 61
3.1 試験対象集団 61
3.1.1 被験者および解析対象集団の内訳 61
3.1.2 人口統計学的特性およびその他特性 64
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 74
3.2.1 主要な試験の結果の比較検討 74
3.2.2 主要な試験の部分集団における結果 90
3.2.3 有効性を補完する試験の結果 91

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 100
4.1 海外における用法・用量の検討経緯 100
4.2 国内試験結果に基づく用法・用量の検討 101
5. 効果の持続、耐薬性 103
5.1 継続試験の概略 104
5.2 継続試験の骨密度 104
5.3 継続試験の骨折 105
5.4 継続試験のマーカー 105
6. 参考文献 106
7. 付録 109
7.1 有効性および安全性試験の一覧 109
7.2 治療法 117
7.3 有効性評価項目 118
7.4 被験者の内訳 119
7.5 人口統計学的特性およびその他特性 120
7.6 骨折 123
7.6.1 椎体骨折 123
7.6.2 臨床骨折 127
7.7 骨密度 132
7.8 骨代謝マーカー 138
7.8.1 骨吸収マーカー 138
7.8.2 骨形成マーカー 147
7.9 その他の評価項目 156
7.9.1 骨ジオメトリー 156
7.10 主要な試験の部分集団における結果 173

表目次

表 1-1 有効性を評価した各試験の概要（15 試験） 11
表 1-2 主要な試験の対象疾患および主な組み入れ基準 23
表 1-3 各試験の主な有効性評価項目（15 試験） 26
表 1-4 椎体ごとの最終的な骨折判定結果 −H2301 試験 28
表 1-5 主要な試験で測定した骨代謝マーカー 30
表 2-1 Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 35
表 2-2 新規椎体骨折発生個数別の被験者数の集計（FAS） −AK156-III-1 試験 36
表 2-3 Kaplan-Meier 推定法に基づくすべての臨床骨折（1）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 38
表 2-4 Kaplan-Meier 推定法に基づく非椎体骨折（1）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 39
表 2-5 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床椎体骨折（1）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 40
表 2-6 腰椎 BMD（L2-4）のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験 42
表 2-7 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験 43
表 2-8 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（FAS）−AK156-III-1 試験 45
表 2-9 36 ヵ月間の新規椎体骨折発生率（mITT 集団） −H2301 試験 47
表 2-10 評価期間別の新規椎体骨折発生率（mITT 集団） −H2301 試験 48
表 2-11 36 ヵ月間の大腿骨近位部骨折発生率（ITT 集団） −H2301 試験 48
表 2-12 大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎 BMD のベースラインからの変化率（ITT 集団） −H2301 試験 50

表 3-1 主な中止理由の集計 −AK156-III-1 試験 61
表 3-2 有効性の解析対象集団の内訳 −AK156-III-1 試験 62
表 3-3 試験完了の有無および中止理由別集計（ITT 集団） −H2301 試験 63
表 3-4 Stratum 別被験者数の内訳（ITT 集団） −H2301 試験 63
表 3-5 有効性の解析対象集団の内訳 −H2301 試験 63
表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 65
表 3-7 人口統計学的特性（mITT 集団） −H2301 試験 71
表 3-8 疾患および背景特性（mITT 集団） −H2301 試験 72
表 3-9 H2301 試験および AK156-III-1 試験の人口統計学的および他の基準値の特性 73
表 3-10 主要な試験の新規椎体骨折発生率 75
表 3-11 主要な試験の椎体骨折（新規＋増悪）発生率 76
表 3-12 腰椎 BMD（L1-4）のベースラインからの変化率（FAS）−AK156-III-1 試験 80
表 3-13 腰椎 BMD（L1-4）のベースラインからの変化率（Spine/Distal radius 集団） −H2301 試験 80
表 3-14 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験 82
表 3-15 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（ITT 集団）−H2301 試験 82
表 3-16 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（FAS）−AK156-III-1 試験 84
表 3-17 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（ITT 集団）−H2301 試験 84
表 3-18 Stratum 別の Kaplan-Meier 推定法に基づく大腿骨近位部骨折発生率 −H2301 試験（ITT 集団） 91
表 3-19 ベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD 平均変化率（治療部分集団）−O2306 試験 92
表 3-20 ベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD 平均変化率（予防部分集団）−O2306 試験 93
表 3-21 24 ヵ月間の新規椎体骨折発生率（mITT 集団） −M2309 試験 94
表 3-22 その他椎体骨折の発生率（mITT 集団） −M2309 試験 94
表 3-23 臨床骨折の発生率（ITT 集団） −M2309 試験 95
表 3-24 ベースラインに対する BMD 変化率（ITT 集団） −M2309 試験 96
表 3-25 ベースラインに対する 24 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率 −M2308 試験 97
表 3-26 初回臨床骨折の発生率の群間比較（ITT 集団および PP 集団） −L2310 試験 98
表 3-27 非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折発生率の群間比較（ITT 集団） −L2310 試験 99
表 3-28 大腿骨近位部 BMD のベースライン時からの変化率（ITT 集団） −L2310 試験 100
表 7-1 有効性および安全性試験の一覧（17 試験） 109
表 7-2 各試験のゾレドロン酸の用法・用量と標準治療薬 117
表 7-3 各試験で測定した骨代謝マーカー 118
表 7-4 人口統計学的特性（ITT 集団） −H2301 試験 120
表 7-5 疾患および背景特性（ITT 集団） −H2301 試験 (1) 121
表 7-6 評価期間別の新規椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 123
表 7-7 新規椎体骨折の評価期間別の相対リスク減少率（FAS） −AK156-III-1 試験 123
表 7-8 Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率（PPS） −AK156-III-1 試験 123
表 7-9 評価区間（6 ヵ月ごと）の新規椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 124
表 7-10 Kaplan-Meier 推定法に基づく椎体骨折（新規＋増悪）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 125
表 7-11 Kaplan-Meier 推定法に基づく増悪椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 126
表 7-12 評価期間別の椎体骨折（新規＋増悪）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 126
表 7-13 椎体骨折（新規＋増悪）の評価期間別の相対リスク減少率（FAS） −AK156-III-1 試験 126
表 7-14 Kaplan-Meier 推定法に基づくすべての臨床骨折（2）発生率（FAS） −AK156-III-1

試験 127
表 7-15 Kaplan-Meier 推定法に基づく非椎体骨折（2）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 128
表 7-16 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床椎体骨折（2）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 129
表 7-17 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床骨折発生率（ITT） −H2301 試験 130
表 7-18 部位ごとの臨床骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験 131
表 7-19 腰椎（L1-4）BMD のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験 133
表 7-20 H2301 試験および AK156-III-1 試験の時点ごとの BMD 測定値（平均値） 134
表 7-21 腰椎（L1-4）BMD の要約（測定値）（FAS） −AK156-III-1 試験 135
表 7-22 大腿骨近位部 BMD の要約（測定値）（FAS） −AK156-III-1 試験 136
表 7-23 大腿骨頸部 BMD の要約（測定値）（FAS） −AK156-III-1 試験 137
表 7-24 血清 CTx の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 139
表 7-25 血清 TRACP-5b の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 142
表 7-26 尿中 NTx の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 145
表 7-27 血清 i-OC の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 148
表 7-28 血清 BAP の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 151
表 7-29 血清 P1NP の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 154
表 7-30 QCT 構造パラメータの実測値の要約 −AK156-III-1 試験 (1) 156
表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (1) 161
表 7-32 主要評価項目の部分集団解析（FAS） −AK156-III-1 試験 (1) 173

図目次

図 1-1 AK156-III-1 試験デザイン 13
図 1-2 H2301 試験デザイン 14
図 1-3 AK156-I-1 試験デザイン 15
図 1-4 0041 試験デザイン 15
図 1-5 H2301E1 試験デザイン 16
図 1-6 H2301E2 試験デザイン 17
図 1-7 H2313 試験デザイン 17
図 1-8 H2315 試験デザイン 18
図 1-9 HUS121 試験デザイン 18
図 1-10 H2409 試験デザイン 19
図 1-11 O2306 試験デザイン 20
図 1-12 M2309 試験デザイン 20
図 1-13 M2308 試験デザイン 21
図 1-14 L2310 試験デザイン 21
図 1-15 N2312 試験デザイン 22
図 1-16 グレード分類の判定基準 28
図 1-17 椎体高計測 29
図 2-1 新規椎体骨折発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 36
図 2-2 すべての臨床骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 38
図 2-3 非椎体骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 39
図 2-4 臨床椎体骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 41
図 2-5 腰椎 BMD（L2-4）変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 42
図 2-6 大腿骨頸部 BMD 変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 44
図 2-7 大腿骨近位部 BMD 変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 45
図 2-8 Kaplan-Meier 推定法に基づく大腿骨近位部骨折（ITT 集団） −H2301 試験 49
図 3-1 血清 CTx の推移図（FAS） −AK156-III-1 試験 85
図 3-2 血清 CTx の推移図（骨代謝マーカー解析対象集団） −H2301 試験 86

図 3-3 尿中 NTx の推移図（FAS） −AK156-III-1 試験 87
図 3-4 血清 BAP の推移図（FAS） −AK156-III-1 試験 87
図 3-5 血清 BAP の推移図（骨代謝マーカー解析対象集団） −H2301 試験 88
図 3-6 血清 P1NP の推移図（FAS） −AK156-III-1 試験 89
図 3-7 血清 P1NP の推移図（P1NP 解析対象集団） −H2301 試験 89
図 3-8 初回臨床骨折発生までの Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団） −L2310 試験 99
図 5-1 H2301 継続試験デザインの概略 104
図 7-1 被験者の内訳 −AK156-III-1 試験 119
図 7-2 新規椎体骨折発生率の Kaplan-Meier plot（PPS） −AK156-III-1 試験 124
図 7-3 椎体骨折（新規＋増悪）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 ... 125
図 7-4 すべての臨床骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 127
図 7-5 非椎体骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 128
図 7-6 臨床椎体骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験 129
図 7-7 開始時の L1-4 および L2-4 の腰椎 BMD の比較（FAS） −AK156-III-1 試験 132
図 7-8 腰椎（L1-4）BMD 変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 134
図 7-9 血清 CTx の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 138
図 7-10 血清 TRACP-5b の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 141
図 7-11 尿中 NTx の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 144
図 7-12 血清 i-OC の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 147
図 7-13 血清 BAP の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 150
図 7-14 血清 P1NP の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験 153

1. 背景および概観

本剤の骨粗鬆症に対する開発は欧米で先行して進められ、現在では閉経後骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症および男性骨粗鬆症に対し、いずれも「ゾレドロン酸 5 mg、1 年間隔の点滴静注」の用法・用量で、既に世界 115 ヵ国以上で承認されている。

日本人の骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性は、国内で実施した AK156-III-1 試験と海外で実施した 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。

本剤の主たる有効性は、AK156-III-1 試験および H2301 試験を中心に評価し、これら 2 試験と国内で実施した臨床薬理試験（AK156-I-1 試験）の計 3 試験を評価資料とした。また、海外で実施した 12 試験を参考資料として用いた（表 1-1）。

本概要は、上記 15 試験を「主要な試験」、「用法・用量選択にかかわる試験」、「有効性を補完する試験」の 3 つに分類し構成した。分類ごとに各試験の概略を以下に示す。

[1] 主要な試験（2 試験）

国内で実施した AK156-III-1 試験および海外で実施した H2301 試験の 2 試験を「主要な試験」とし、これらの成績を中心に本剤の有効性を評価した。両試験ともに新規椎体骨折抑制効果の検証を目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験であった。また、H2301 試験では、大腿骨近位部骨折も主要評価項目の一つであった。本剤の有効性は、AK156-III-1 試験結果に基づき、日本人の原発性骨粗鬆症患者に対する新規椎体骨折抑制効果を示すとともに、海外ピボタル試験である閉経後骨粗鬆症患者を対象とした H2301 試験の成績との類似性を示すことで評価した。

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、本概要では全データを用いた解析結果を記載し、中間解析結果は［5.3.5.4.1：H2301 Interim CSR］に示した。

[2] 用法・用量選択にかかわる試験（2 試験）

国内で実施した AK156-I-1 試験および海外で実施した 0041 試験の 2 試験を「用法・用量選択にかかわる試験」とした。

0041 試験では、腰椎骨密度を指標にゾレドロン酸 0.25 mg、0.5 mg および 1 mg を 3 ヵ月に 1 回、2 mg を 6 ヵ月に 1 回、4 mg を単回投与した際の用量反応を検討し、この成績を踏まえて第 III 相試験（H2301 試験）の用法・用量が選択された。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の推移を検討した。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。

[3] 有効性を補完する試験（11 試験）

海外で実施した H2301E1 試験、H2301E2 試験、H2313 試験、H2315 試験、HUS121 試験、H2409 試験、O2306 試験、M2309 試験、M2308 試験、L2310 試験、N2312 試験の 11 試験を「有効性を補完する試験」とし、これらの試験成績を本剤の有効性評価の参考とした。

(1) H2301 試験の継続試験

H2301E1 試験および H2301E2 試験は、H2301 試験（3 年間）の終了後にそれぞれ 3 年間および 6 年間投与を延長した継続試験（通算 9 年間）であった。これらの試験では、本剤を長期投与した際の有効性および安全性を検討した。

(2) 閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験

H2313 試験、H2315 試験、HUS121 試験、H2409 試験は、「閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験」であった。H2313 試験は、アレンドロン酸からゾレドロン酸に切り替えた際の有効性をアレンドロン酸と比較した試験、H2315 試験および HUS121 試験は、ゾレドロン酸の骨代謝への早期作用をそれぞれアレンドロン酸およびラロキシフェンと比較した試験、H2409 試験は、ゾレドロン酸とテリパラチドを併用した際の有効性をテリパラチド単独療法と比較した試験であった。

(3) 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

O2306 試験、M2309 試験、M2308 試験、L2310 試験、N2312 試験は、「閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験」であった。O2306 試験は、ステロイド性骨粗鬆症患者に対する有効性をリセドロン酸と比較した試験、M2309 試験および M2308 試験は、男性骨粗鬆症患者に対する有効性をそれぞれプラセボおよびアレンドロン酸と比較した試験、L2310 試験は、非外傷性大腿骨近位部骨折の手術後 90 日以内の患者に対する有効性をプラセボと比較した試験、N2312 試験は、閉経後骨減少症患者に対する有効性をプラセボと比較した試験であった。

なお、海外で実施した試験のうち、H2301 試験、0041 試験、H2313 試験、H2315 試験の結果は、米国および欧州での閉経後骨粗鬆症の適応取得時に審査資料として提出された。

表 1-1 有効性を評価した各試験の概要（15 試験）

試験名 相 （添付資料番号）	試験デザイン	対象	試験期間 （投与回数 a)）	投与群	無作為化 被験者数	主な評価項目
主要な試験／評価資料						
AK156-III-1 試験 III 相 （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 b)	24 ヵ月 （2 回）	5 mg P	333 名 332 名	新規椎体骨折
H2301 試験 III 相 （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	36 ヵ月 （3 回）	5 mg P	3,875 名 3,861 名	新規椎体骨折、大腿骨近位部骨折
用法・用量選択にかかわる試験／AK156-I-1 試験: 評価資料、0041 試験: 参考資料						
AK156-I-1 試験 I 相 （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 b)	12 ヵ月 （単回）	4 mg 5 mg	12 名 12 名	薬物動態、骨代謝マーカー
0041 試験 II 相 （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	12 ヵ月 （1～4 回）	0.25 mg 0.5 mg 1 mg 2 mg 4 mg P	60 名 58 名 53 名 61 名 60 名 59 名	腰椎骨密度
有効性を補完する試験／参考資料						
H2301E1 試験 IIIa 相 （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	36 ヵ月 （3 回）	Z6 Z3P3 P3Z3	616 名 617 名 1,223 名 c)	大腿骨頸部骨密度
H2301E2 試験 IIIb 相 （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	36 ヵ月 （3 回）	Z9 Z6P3	95 名 95 名	大腿骨近位部骨密度
H2313 試験 IIIb 相 （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	閉経後骨減少／骨粗鬆症	12 ヵ月 （単回）	5 mg ALN	113 名 112 名	腰椎骨密度
H2315 試験 IIIb 相 （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	閉経後骨減少／骨粗鬆症	24 週 （単回）	5 mg ALN	69 名 59 名	尿中 NTx
HUS121 試験 IV 相 （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／骨粗鬆症	6 ヵ月 （単回）	5 mg RLX	56 名 54 名	尿中 NTx
H2409 試験 IIIb 相 （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 d)、部分的二重盲検 d)、並行群間比較	閉経後骨粗鬆症	52 週 （単回）	5 mg 5 mg + TPD P + TPD	137 名 137 名 138 名	腰椎骨密度

試験名 相 （添付資料番号）	試験デザイン	対象	試験期間 （投与回数 a)）	投与群	無作為化 被験者数	主な評価項目
O2306 試験 III 相 （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	12 ヵ月 （単回）	5 mg RIS	416 名 417 名	腰椎骨密度
M2309 試験 III 相 （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	24 ヵ月 （2 回）	5 mg P	588 名 611 名	新規椎体骨折
M2308 試験 III 相 （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	24 ヵ月 （2 回）	5 mg ALN	154 名 148 名	腰椎骨密度
L2310 試験 III 相 （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	36 ヵ月 e) （3 回 f)）	5 mg P	1,065 名 1,062 名	臨床骨折
N2312 試験 III 相 （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	24 ヵ月 （2 回）	5 mg×2 5 mg×1 P	198 名 181 名 202 名	腰椎骨密度

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

a) ゾレドロン酸の投与回数
b) 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）に基づき診断
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) テリパラチドプラセボを製造できなかったことから、ゾレドロン酸単剤群のみ非盲検であった
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 ヵ月間、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
f) 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

1.1 試験デザインの概観

以下に、有効性評価に用いた 15 試験の試験デザインを示す。

1.1.1 主要な試験

1.1.1.1 AK156-III-1 試験（国内）

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、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-1 に示した。

本試験では、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 2 年間（2 回）点滴静注し、新規椎体骨折を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証した。

対照薬は、「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）にプラセボまたは標準治療薬を対照とすべきとの記載があること、また H2301 試験の対照がプラセボであったことから、椎体骨折抑制効果を両試験で比較するためには、同様にプラセボを対照と

して実施することが適切であると考えた。なお、試験期間中は骨に栄養素を十分に補充する方策として、1 日当たりカルシウム 610 mg、ビタミン D_3 400 IU およびマグネシウム 30 mg を標準治療薬として使用した。

用法・用量は、H2301 試験と同様に「1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で点滴静注」とした。投与期間は、H2301 試験では 3 年間（3 回投与）であったが、AK156-III-1 試験は、2 年間（2 回投与）とした。H2301 試験の新規椎体骨折の相対リスク減少率は、2 年間および 3 年間でそれぞれ 71%、70%と大きな違いはなかったことから、2 年間の骨折抑制率をもって両試験の類似性を確認できると考えた（1.4 項）。

本試験では、治験薬投与開始前 2 年以内に、ビスホスホネート製剤の使用歴がある患者は除外とした。その他の骨粗鬆症治療薬（カルシトニン、活性型ビタミン D_3、ビタミン K、イプリフラボン、エストロゲン、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、蛋白同化ホルモン）の使用歴がある患者は、投与開始日までに 8 週以上のウォッシュアウトを必要とした。

また、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（1.1.1.2 項）。

治験薬の投与に先立ち、登録時の既存椎体骨折の最大グレードと性別を因子とした最小化法を用いた動的割り付けによってゾレドロン酸群またはプラセボ群に 1：1 で無作為に割り付けた。無作為化された被験者には治験薬を 1 年間隔で点滴静注し、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、2 回目投与の 1 年後まで（計 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。

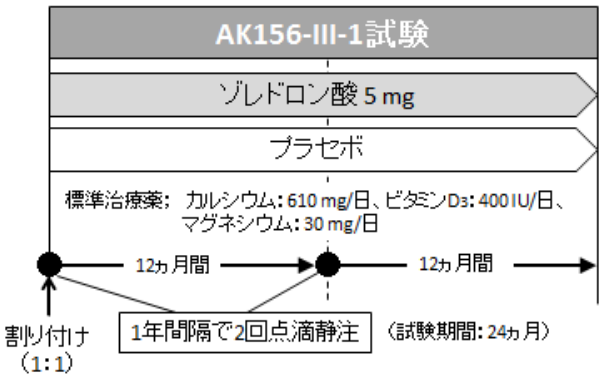


図 1-1 AK156-III-1 試験デザイン

1.1.1.2 H2301 試験（海外）

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、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-2 に示した。

本試験では、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し、新規椎体骨折および大腿骨近位部骨折を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証した。

被験者は、無作為割り付け時以前の骨粗鬆症治療薬（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 のみの治療が施行されていた患者は 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（通常療法[*1]）をひとつ併用可とした。主要評価項目のうち新規椎体骨折は Stratum I で、大腿骨近位部骨折は Stratum I および II で評価した。

いずれの被験者も（Stratum I および Stratum II）、使用歴のあるビスホスホネート製剤に関するウォッシュアウト基準[*2]を満たしている必要があった。また、過去にその他の骨粗鬆症治療薬（通常療法のうちカルシウムおよびビタミン D を除く）が使用され、無作為割り付け時には投与されていなかった場合、規定の休薬期間[*3]が確認できれば Stratum I に組み入れた。

各層内で被験者を置換ブロック法にてゾレドロン酸群またはプラセボ群に 1：1 で無作為に割り付けた。無作為化された被験者には治験薬を 1 年間隔で点滴静注し、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。

*1 ホルモン補充療法、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（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。

*2 ビスホスホネート製剤の経口投与歴が 48 週間以上ある場合は 2 年以上、8 週間を超え 48 週間未満の場合は 1 年以上、2 週間を超え 8 週間以下の場合は 6 ヵ月以上、2 週間以下の場合は 2 ヵ月以上、また点滴静注の場合は 2 年以上とした。

*3 26 週以上の場合は 1 年、12 週を超え 26 週未満の場合は 6 ヵ月、4 週以上 12 週以下の場合は 3 ヵ月、4 週未満の場合は 1 ヵ月とした。

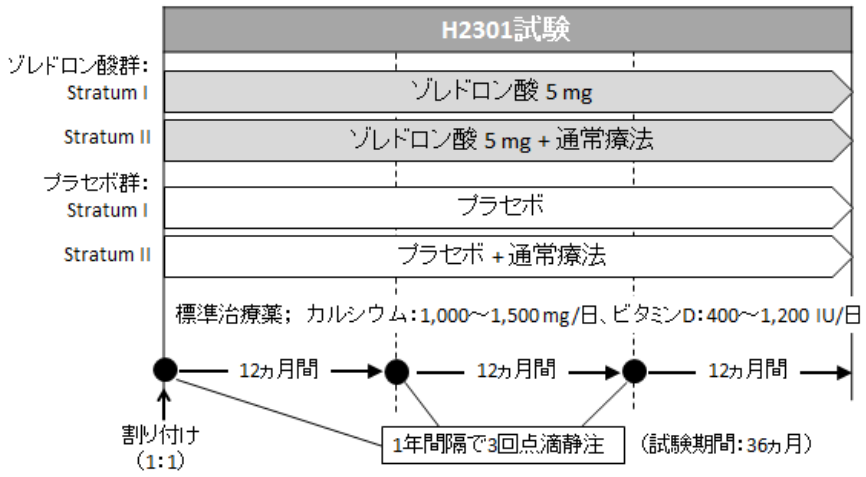


図 1-2 H2301 試験デザイン

1.1.2 用法・用量選択にかかわる試験

1.1.2.1 AK156-I-1 試験

AK156-I-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、単盲検、2 用量の並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-3 に示した。

本試験の目的は、日本人の原発性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注した際の薬物動態および安全性を検討することであった。群間で被験者

の腎機能状態のバランスがとれるよう投与前のクレアチニンクリアランスを因子として、被験者を 4 mg 群または 5 mg 群に無作為に割り付けた。試験期間は 12 ヵ月間、目標被験者数は 24 名（1 群 12 名）とした。

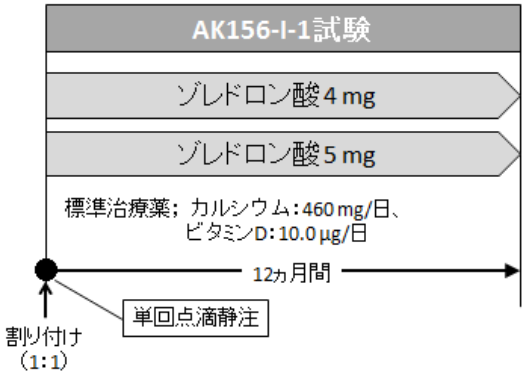


図 1-3 AK156-I-1 試験デザイン

1.1.2.2 0041 試験

0041 試験は、閉経後骨減少／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、並行群間比較の用量反応試験である。試験デザインを図 1-4 に示した。

本試験の目的は、5 用量のゾレドロン酸を低速 5 分でボーラス投与し、腰椎骨密度（以下、BMD）を主要評価項目として 5 用量のうちどの用量がプラセボより優れているかを検討することであった。被験者をゾレドロン酸 0.25 mg 群、0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。ゾレドロン酸 0.25 mg、0.5 mg および 1 mg は 3 ヵ月に 1 回（計 4 回）、2 mg は 6 ヵ月に 1 回（計 2 回）、4 mg は単回点滴静注した。試験期間は 12 ヵ月間、目標被験者数は 290 名（1 群 40 名を得るため）とした。

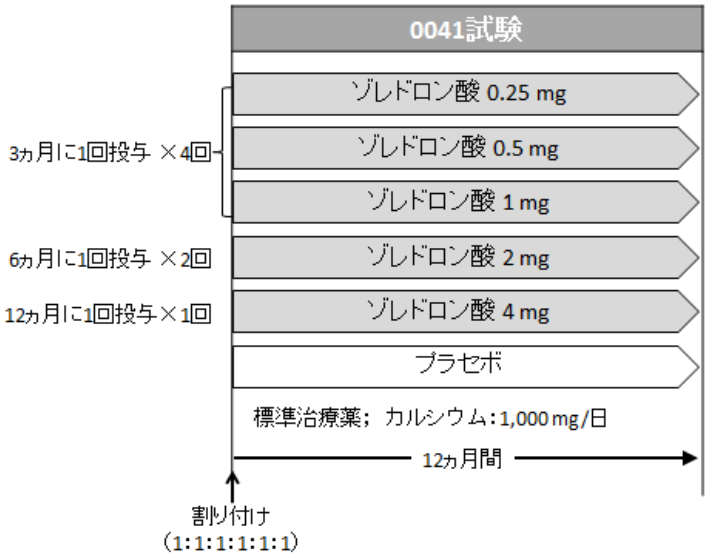


図 1-4 0041 試験デザイン

1.1.3 有効性を補完する試験

1.1.3.1 H2301E1 試験

H2301E1 試験は、H2301 試験（コア試験）を完了した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、並行群間比較の継続試験である。試験デザインを図 1-5 に示した。

本試験の目的は、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し（通算 6 年間）、大腿骨頸部 BMD を主要評価項目として長期有効性および安全性を評価することであった。コア試験でゾレドロン酸の投与を受けた被験者をゾレドロン酸群（Z6 群）またはプラセボ群（Z3P3 群）に 1：1 で無作為に割り付けた。進行中であるコア試験の盲検性を維持するため、コア試験でプラセボ群であった被験者は継続試験ではゾレドロン酸群（P3Z3 群）に割り付けた。試験期間は 36 ヵ月間、目標被験者数は 2,480 名とした。

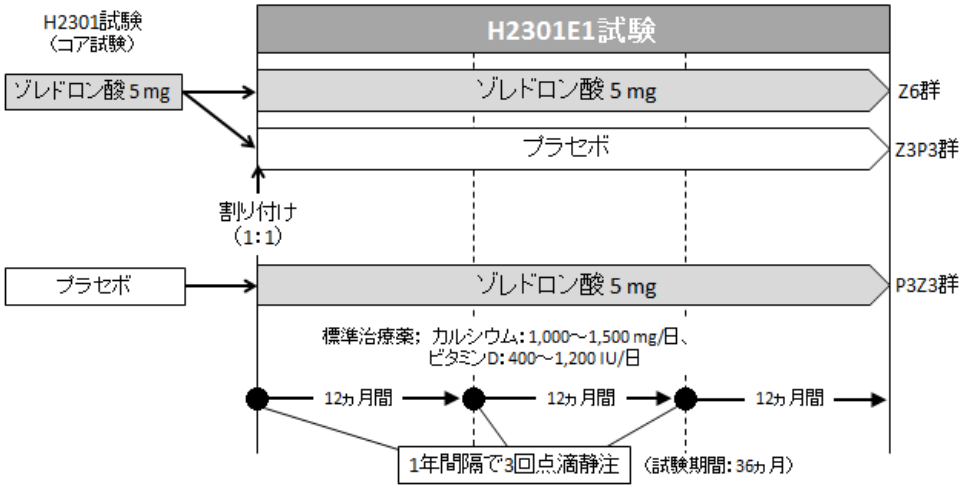


図 1-5 H2301E1 試験デザイン

1.1.3.2 H2301E2 試験

H2301E2 試験は、コア試験および H2301E1 試験を完了し、H2301E1 試験でゾレドロン酸群（Z6 群）であった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、並行群間比較の継続試験である。試験デザインを図 1-6 に示した。

本試験の目的は、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し（通算 9 年間）、大腿骨近位部 BMD を主要評価項目として長期有効性および安全性を評価することであった。コア試験および H2301E1 試験でゾレドロン酸の投与を受けた被験者をゾレドロン酸群（Z9 群）またはプラセボ群（Z6P3 群）に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 36 ヵ月間、目標被験者数は 500 名とした。

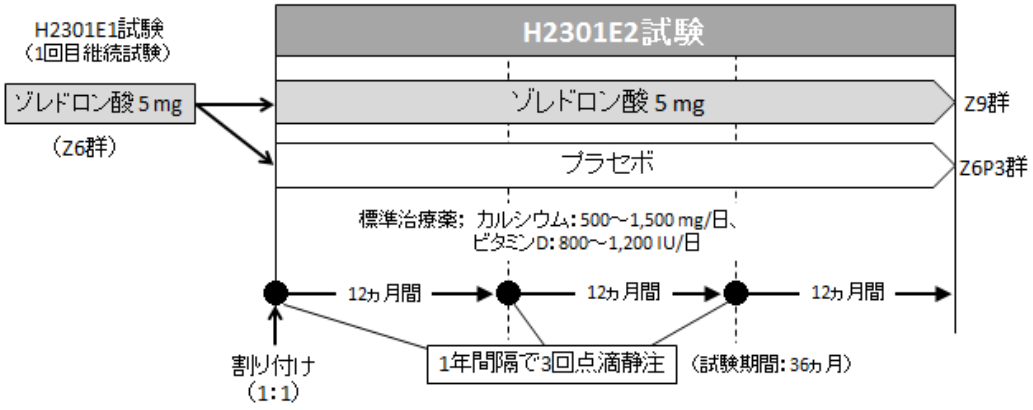


図 1-6 H2301E2 試験デザイン

1.1.3.3 H2313 試験

H2313 試験は、アレンドロン酸による 1 年以上の治療歴がある閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象とした多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-7 に示した。

本試験の目的は、腰椎 BMD を主要評価項目として、アレンドロン酸（1 日 1 回または週 1 回）からゾレドロン酸 5 mg 点滴静注に切り替えた際のアレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口投与に対する非劣性を検証することであった。被験者をゾレドロン酸の単回点滴静注とプラセボの週 1 回経口投与を併用する群およびプラセボの単回点滴静注とアレンドロン酸の週 1 回経口投与を併用する群に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 12 ヵ月間、目標被験者数は 220 名（1 群 110 名）とした。

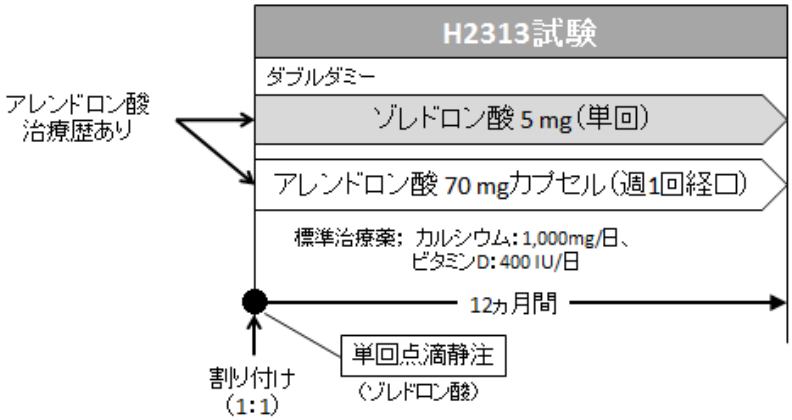


図 1-7 H2313 試験デザイン

1.1.3.4 H2315 試験

H2315 試験は、ビスホスホネート製剤による治療歴がない閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象とした多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-8 に示した。

本試験の目的は、ゾレドロン酸 5 mg を点滴静注した際の骨代謝への早期作用を尿中 NTx を主要評価項目として、アレンドロン酸 70 mg 週 1 回投与と比較することであった。被験者をゾレドロン酸群またはアレンドロン酸群に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 24 週間、目標被験者数は 120 名とした。

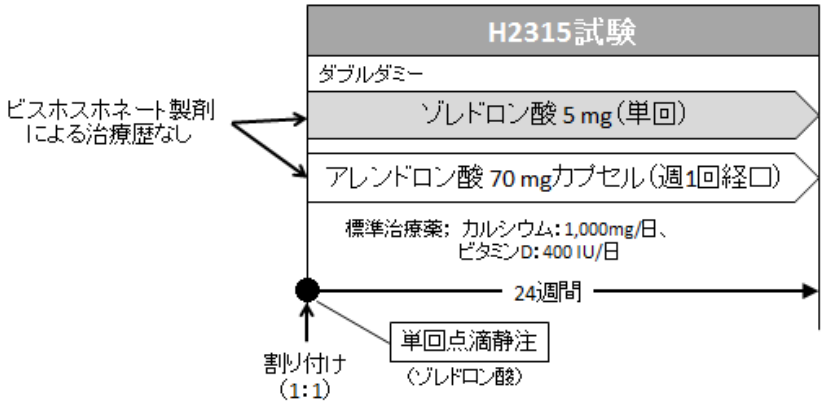


図 1-8 H2315 試験デザイン

1.1.3.5 HUS121 試験

HUS121 試験は、閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象とした多施設共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-9 に示した。

本試験の目的は、ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注の尿中 NTx に対する作用をラロキシフェン 60 mg 連日投与と比較することであった。被験者をゾレドロン酸群またはラロキシフェン群に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 6 ヵ月間、目標被験者数は 100 名とした。

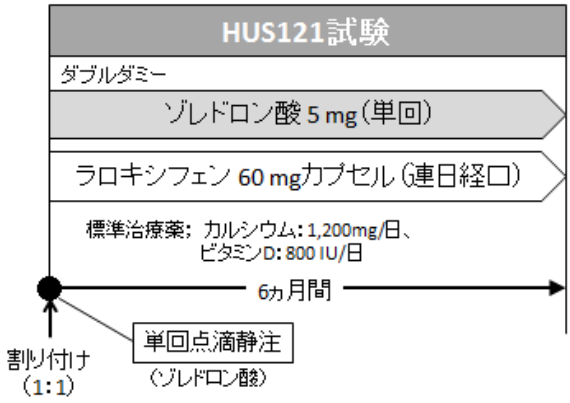


図 1-9 HUS121 試験デザイン

1.1.3.6 H2409 試験

H2409 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、実薬対照、部分的ダブルダミー[*1]、部分的二重盲検[*1]、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-10 に示した。

本試験の目的は、腰椎 BMD を主要評価項目として、ゾレドロン酸 5 mg の単回点滴静注とテリパラチド（以下、TPD）20 μg 連日皮下投与を併用した際の TPD 単独投与に対する非劣性

を検証すること、また非劣性が検証された場合、併用投与の TPD 単独投与に対する優越性を評価することであった。被験者を以下の 3 つの群に 1：1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 52 週間、目標被験者数は 360 名とした。

(1) ゾレドロン酸 5 mg を単独投与する群
(2) ゾレドロン酸 5 mg と TPD 20 µg を併用する群
(3) ゾレドロン酸に対応するプラセボと TPD 20 µg を併用する群

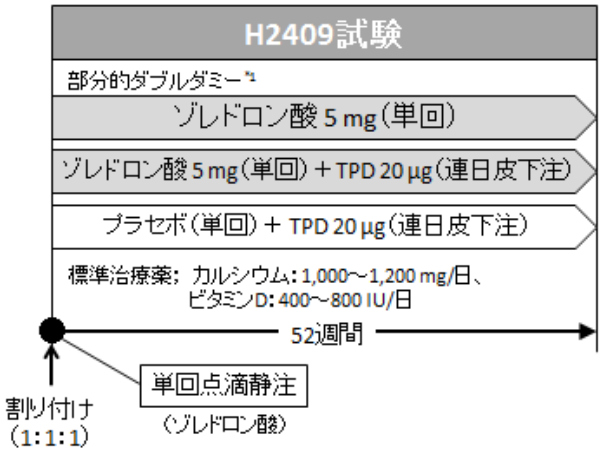


図 1-10 H2409 試験デザイン

*1 テリパラチドプラセボを製造できなかったことから、ゾレドロン酸単独群のみ非盲検であった

1.1.3.7 O2306 試験

O2306 試験は、ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同、無作為化、実薬対照、層別化、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-11 に示した。

本試験の目的は、高用量ステロイド療法を継続的に施行する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 を主要評価項目として、リセドロン酸 5 mg の連日経口投与に対する非劣性を検証することであった。高用量ステロイド（プレドニゾロン換算 7.5 mg/日以上）を使用しており、少なくとも試験期間中に 12 ヵ月間はステロイド療法の継続を要すると予想される被験者を組み入れた。無作為化前のステロイド投与期間が 3 ヵ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 ヵ月以下の被験者を「予防部分集団」とし、各部分集団内でゾレドロン酸群またはリセドロン酸群に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 12 ヵ月間、目標被験者数は 760 名とした。

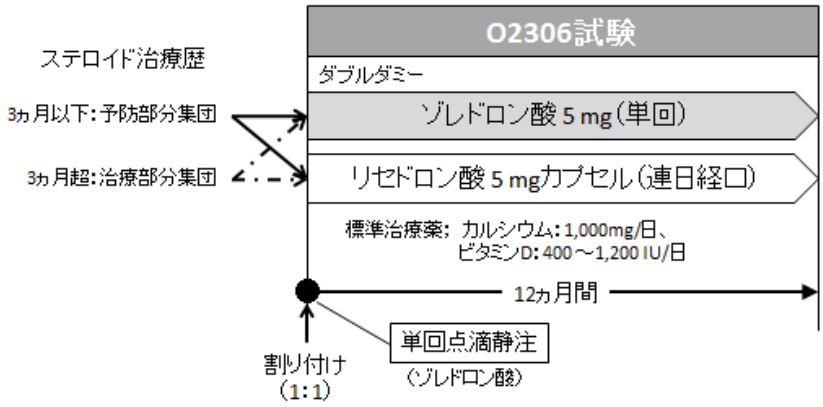


図 1-11 O2306 試験デザイン

1.1.3.8 M2309 試験

M2309 試験は、男性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、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-12 に示した。

本試験の目的は、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にゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 2 年間（2 回）点滴静注し、新規椎体骨折を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証することであった。被験者をゾレドロン酸群またはプラセボ群に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 24 ヵ月間、目標被験者数は 1,072 名とした。

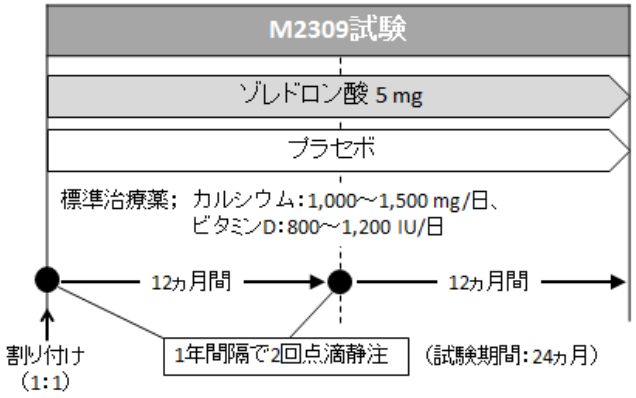


図 1-12 M2309 試験デザイン

1.1.3.9 M2308 試験

M2308 試験は、男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-13 に示した。

本試験の目的は、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 年間経口投与し、腰椎 BMD を主要評価項目として、本剤のアレンドロン酸に対する非劣性を検証することであった。被験者をゾレドロン酸群またはアレンドロン酸群に 1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 24 ヵ月間、目標被験者数は 288 名とした。

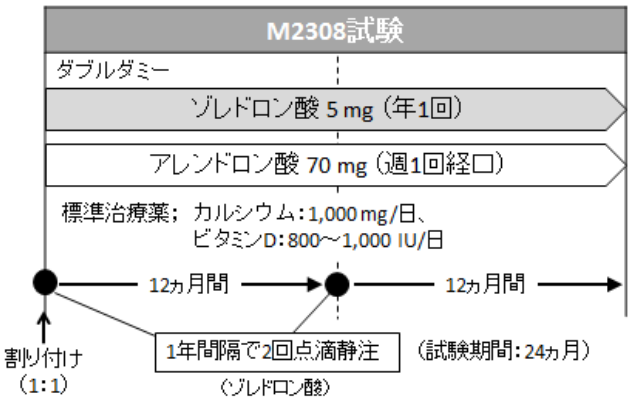


図 1-13 M2308 試験デザイン

1.1.3.10 L2310 試験

L2310 試験は、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、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-14 に示した。

本試験の目的は、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、臨床骨折を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証することであった。被験者をゾレドロン酸群またはプラセボ群に 1：1 で無作為に割り付けた。被験者に負荷用量のビタミン D_2（75,000～125,000 単位）またはビタミン D_3（50,000～75,000 単位）を筋肉内投与または経口投与したのち、維持用量のビタミン D 経口投与（800～1,200 IU/日）とカルシウム経口投与（1,000～1,500 mg/日を分割経口投与）を少なくとも 14 日間行ってから 1 回目の治験薬を投与した。治験薬の投与は、ビタミン D の維持用量の投与開始 14 日後から非外傷性の大腿骨近位部骨折に対する外科的手術の実施 90 日後までの任意の時点に行った。本試験は、211 名に臨床骨折が確認された時点で試験を終了する計画としたため、治験薬の投与回数が最大 5 回となり試験期間が当初計画していた 36 ヵ月を超える被験者もあった。目標被験者数は 211 名の臨床骨折の事象が得られるよう 2,038 名とした。

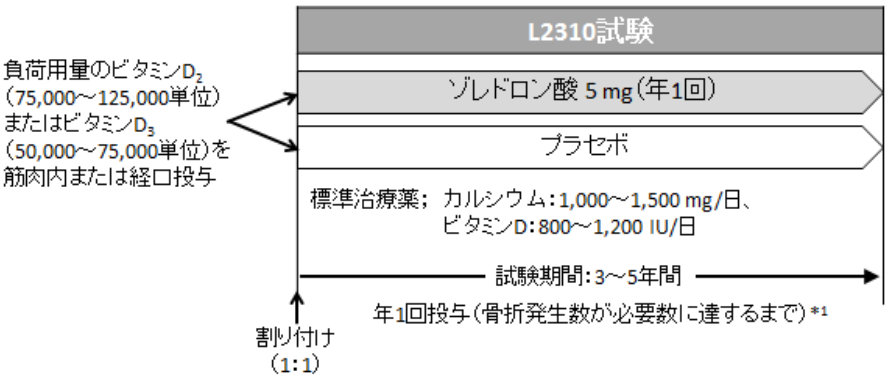


図 1-14 L2310 試験デザイン

*1 登録期間は 45 ヵ月、試験期間は 60 ヵ月であった。

1.1.3.11 N2312 試験

N2312 試験は、閉経後骨減少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、並行群間比較試験である。試験デザインを図 1-15 に示した。

本試験の目的は、ゾレドロン酸 5 mg を単回または 1 年間隔で 2 年間（2 回）点滴静注した際の 2 年後の腰椎 BMD を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証することであった。被験者を閉経期間に応じて層別化し（閉経から 5 年未満の患者は Stratum I に、閉経から 5 年以上の被験者は Stratum II に層別化）、次の 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 で無作為に割り付けた。試験期間は 24 ヵ月間、目標被験者数は 588 名とした。

(1) 無作為化時および 12 ヵ月後にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注
(2) 無作為化時にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注し、12 ヵ月後にプラセボを投与
(3) 無作為化時および 12 ヵ月後にプラセボを投与

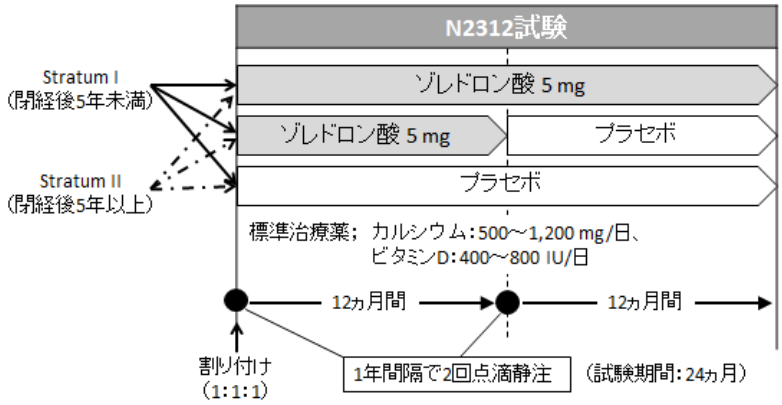


図 1-15 N2312 試験デザイン

1.2 治療法

本剤の骨粗鬆症患者に対する有効性および安全性は、0041 試験（用量反応試験）および N2312 試験の一部の被験者（ゾレドロン酸 5 mg/2 年）を除き、ほぼ一貫してゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で投与することにより検討された。また、全 15 試験で、骨に栄養素を十分に補充するため適切な用量のカルシウム剤やビタミン D 剤が標準治療薬として用いられた（表 7-2）。

主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験ではともに、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。

1.3 対象

各試験の対象疾患と選択・除外基準は、当該試験の目的に応じて設定された。

主要な試験である 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（表 1-2）。この違いについて以下に考察する。

表 1-2 主要な試験の対象疾患および主な組み入れ基準

	AK156-III-1 試験	H2301 試験
対象疾患	原発性骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症
主な組み入れ基準	男、女（閉経後） 65～89 歳 以下 2 つの基準を満たす患者 (1) 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 (2) Th4～L4 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	女（閉経後） 65～89 歳 以下のいずれかを満たす患者 (1) 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 (2) 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 自立歩行が可能な外来患者

Th: 胸椎、L: 腰椎

AK156-III-1 試験では、骨粗鬆症の診断に日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」（折茂肇 他, 2001）を用いた。この診断基準は、国内で骨粗鬆症の診断に広く使用されており、以下の(1)または(2)である場合に「原発性骨粗鬆症」と診断される。

(1) 脆弱性骨折[*1] がある

(2) 脆弱性骨折がない場合、骨密度値[*2] が YAM[*3] の 70%（T スコア−2.6 相当[*4]）未満または脊椎 X 線像で骨粗鬆化がある

*1 脆弱性骨折：低骨量（骨密度が YAM[*3] の 80%未満（T スコア−1.7 相当[*4]）、あるいは脊椎 X 線像で骨粗鬆化がある場合）が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他

*2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。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適当でないと判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度とする

*3 YAM：若年成人平均値（20～44 歳）

*4 文献より（Orimo H et al, 1998）

「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、既存椎体骨折を有する患者を組み入れることが望ましいとされている。よって、AK156-III-1 試験は、国内診断基準および当ガイドラインに従い、「既存椎体骨折を有する原発性骨粗鬆症患者」すなわち「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。なお、診断時に用いる骨密度の測定部位は、H2301 試験では大腿骨頸部であったが、AK156-III-1 試験では、上記診断基準に従い腰椎とした。いずれも低骨密度の患者を対象としており、この測定部位の違いにより両試験の対象が大きく異なるものではないと考えた。

年齢は両試験ともに 65～89 歳であった。

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、椎体骨折がなくとも大腿骨頸部の BMD T スコアが−2.5 以下であれば、組み入れが可能であった。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が（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る（藤原佐枝子, 2005）。また、AK156-III-1 試験では、既存椎体骨折数は 4 個までとしたが、H2301 試験では、

既存椎体骨折数に制限はなかった。よって、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、男性の骨粗鬆症患者も含まれた。女性同様、男性においても既存椎体骨折および低骨量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。

また両試験ともに、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、AK156-III-1 試験および H2301 試験はともに、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。

1.4 試験期間

各試験の試験期間は、有効性を適切に評価するために必要な期間が設定された。各試験の試験期間を表 1-1 に示した。

主要な 2 試験である 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。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、新規椎体骨折発生の相対リスク減少率は 2 年間および 3 年間でそれぞれ 71%、70%と大きな違いはなく、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も認められていなかった。また、対照薬がプラセボであることを考慮し、倫理的な配慮として、投与期間は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。

その他の試験は、骨折を主要評価項目とした試験（M2309 試験、L2310 試験）では 2 年以上、骨密度を主要評価項目とした試験（0041 試験、H2313 試験、H2409 試験、O2306 試験）では 1 年、骨代謝マーカーを主要評価項目とした試験（H2315 試験、HUS121 試験）では 6 ヵ月であった。また、M2308 試験および N2312 試験の主要評価項目は腰椎骨密度であったが、試験期間は 2 年であった。M2308 試験は、対照薬であるアレンドロン酸の男性骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照試験（Orwoll E et al, 2000）の試験デザインにあわせたためであり、N2312 試験は、閉経後骨減少症患者を対象にゾレドロン酸の単回投与時の持続効果を 2 年後まで評価するためであった。

H2301 試験の継続試験である H2301E1 試験および H2301E2 試験の試験期間は、各試験ともに 3 年間であり、H2301 試験の期間を含め最長 9 年間、本剤を投与した際の有効性および安全性の評価が可能となった。これは、長期有効性および安全性の評価に十分な期間と考える。

1.5 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。各試験の主な有効性評価項目を表 1-3 に示すとともに、本項では主要な 2 試験について以下に記載する。

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記載されている。主たる評価部位は、骨粗鬆症で骨折を起こしやすい部位であ

る椎体、大腿骨近位部、上腕骨近位部、橈骨遠位部との記載がある。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 線画像に基づき事前に定めた基準に従い判定した。当判定は、第三者による中央判定とし、評価者によるバイアスを最小化した。

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った。すなわち、Stratum I（通常療法なし）で新規椎体骨折、Stratum I および II（通常療法ありを含む）で大腿骨近位部骨折のゾレドロン酸のプラセボに対する優越性を検証した。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。部位ごとの骨折発生には民族差があるとされており、大腿骨近位部骨折に関しては、日本人は米国人に比べ発生数が少ないとされている（Kanis JA et al, 2002）。国内では、大腿骨近位部の骨折抑制効果を検証するためには非常に多くの被験者数を必要とすることが予想され、プラセボ投与に対する倫理的な側面からも、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。

表 1-3 各試験の主な有効性評価項目（15 試験）

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的または安全性評価項目、－：該当無

試験名	形態骨折		臨床骨折		骨密度				骨代謝マーカー	骨質
	新規椎体骨折	新規＋増悪椎体骨折	臨床椎体骨折	非椎体骨折	腰椎	大腿骨近位部	大腿骨頸部	橈骨遠位部		
主な試験										
AK156-III-1 試験	◎	○	○	○	○	○	○	－	○	－
H2301 試験	◎	○	○	◎[a)]	○	○	○	○	○	△
用法・用量選択にかかわる試験										
AK156-I-1 試験	－	－	－	－	－	－	－	－	○	－
0041 試験	○	－	－	－	◎	○	－	○	○	△
有効性を補完する試験										
H2301E1 試験	○	○	○	○	○	○	◎	○	○	△
H2301E2 試験	○	○	○	○	－	◎	○	－	○	－
H2313 試験	－	－	－	－	◎	－	－	－	○	△
H2315 試験	－	－	－	－	－	－	－	－	◎	－
HUS121 試験	－	－	－	－	－	－	－	－	◎	－
H2409 試験	－	－	△	△	◎	○	－	－	○	－
O2306 試験	○	－	○	○	◎	○	○	○	○	△
M2309 試験	◎	○	○	○	○	○	○	－	○	－
M2308 試験	△	－	△	△	◎	○	○	－	○	－
L2310 試験	－	－	◎[b)]		－	○	○	－	－	－
N2312 試験	－	－	△	△	◎	○	○	○	○	－

a) 主要評価項目：大腿骨近位部骨折

b) 主要評価項目：初回臨床骨折

1.6 有効性評価方法

主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験の各評価項目の定義や評価基準について以下に記載する。

1.6.1 骨折

1.6.1.1 椎体骨折

椎体骨折の評価項目は、以下のとおり定義した。

評価項目	定義
椎体骨折：	X 線フィルム上の椎体形態の程度から判定される骨折（形態骨折）
新規椎体骨折：	投与開始前と投与後評価時の X 線フィルムの比較により、投与開始前に正常であった椎体が期間経過後に変形を生じたと判定される形態骨折
増悪椎体骨折：	投与開始前と投与後評価時の X 線フィルムの比較により、投与開始前に既に変形していた椎体（既存椎体骨折）が期間経過後に再度変形を生じたと判定される形態骨折

椎体骨折（形態骨折）は、有効性評価に用いた 15 試験のうち 8 試験で評価した。このうち主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験の骨折判定法について、以下に示す。

AK156-III-1 試験では椎体高計測を伴う半定量的評価法（以下、SQ 法）により判定した。H2301 試験では、定量的評価法（以下、QM 法）を主としながら、SQ 法の結果を加味して判定した。なお、両試験ともに椎体骨折の判定者によるバイアスを防ぐため、専門の読影者が盲検下にて椎体骨折を判定した。

AK156-III-1 試験では、投与開始前の既存椎体骨折の有無を胸椎および腰椎 X 線像に基づき、Genant らのグレード分類（図 1-16）と椎体高計測（図 1-17）の結果から総合的に判断し、以下の判定基準に従い判定した。

- c/a、c/p のいずれかが 0.8 未満または a/p が 0.75 未満である
- 椎体の高さが全体的に減少する場合（扁平椎）は、判定椎体の上位または下位の a、c、p より各々が 20%以上減少している

投与後評価時の椎体骨折は、投与前後の胸椎および腰椎 X 線像を比較し、Genant らのグレード分類（図 1-16）によるグレード変化（SQ 法）と椎体高計測（図 1-17）による椎体高減少率に基づき判定した。その判定基準は、Genant らの方法（Genant HK et al, 1993）、Wu らの方法（Wu CY et al, 1995）を参考に、「投与開始前と投与後の椎体を比較し、グレード変化を認めかつ、後縁高（p）、中央高（c）、前縁高（a）のいずれかが 20%以上減高した場合」と定めた。

H2301 試験では、投与開始前の既存椎体骨折の有無は、QM 法で測定した結果が標準椎体高の平均値−3SD 以下の場合に、既存椎体骨折ありとした。

投与後評価時の椎体骨折は、QM 法および SQ 法に基づき判定した。QM 法での骨折判定基準は、「いずれかの椎体の高さが投与開始前から 20%以上かつ 4 mm 以上減高した場合」であった。SQ 法では、ベースラインから 1 以上グレードが悪化した場合に骨折ありと判定した。QM 法または SQ 法のいずれかで「骨折なし」と判定された場合は「骨折なし」とした。また、QM

法での判定結果がない場合は、SQ 法での判定結果が採用された。H2301 試験の最終的な骨折判定結果の取扱いを表 1-4 に示す。

表 1-4 椎体ごとの最終的な骨折判定結果 −H2301 試験

		SQ 法		
		−	骨折なし	骨折あり
QM 法	−	−	骨折なし	新規椎体骨折／増悪椎体骨折
	骨折なし	骨折なし	骨折なし	骨折なし
	新規椎体骨折	−	骨折なし	新規椎体骨折
	増悪椎体骨折	−	骨折なし	増悪椎体骨折

−: 欠測
Source: H2301 CSR Appendix 5 Table 5-4（5.3.5.1.2）

両試験ともに投与開始前の椎体が既に変形していたか否かの違いにより、新規椎体骨折と増悪椎体骨折を区別した。また、AK156-III-1 試験では、H2301 試験で設定されている「4 mm 以上減高」の基準は設定せず「20%以上減高」のみとした。

以上、両試験間で骨折判定基準に若干の違いはあるものの、いずれも椎体高計測およびグレード分類法を用いて判定しており、両試験の結果を比較することは可能であると考えた。

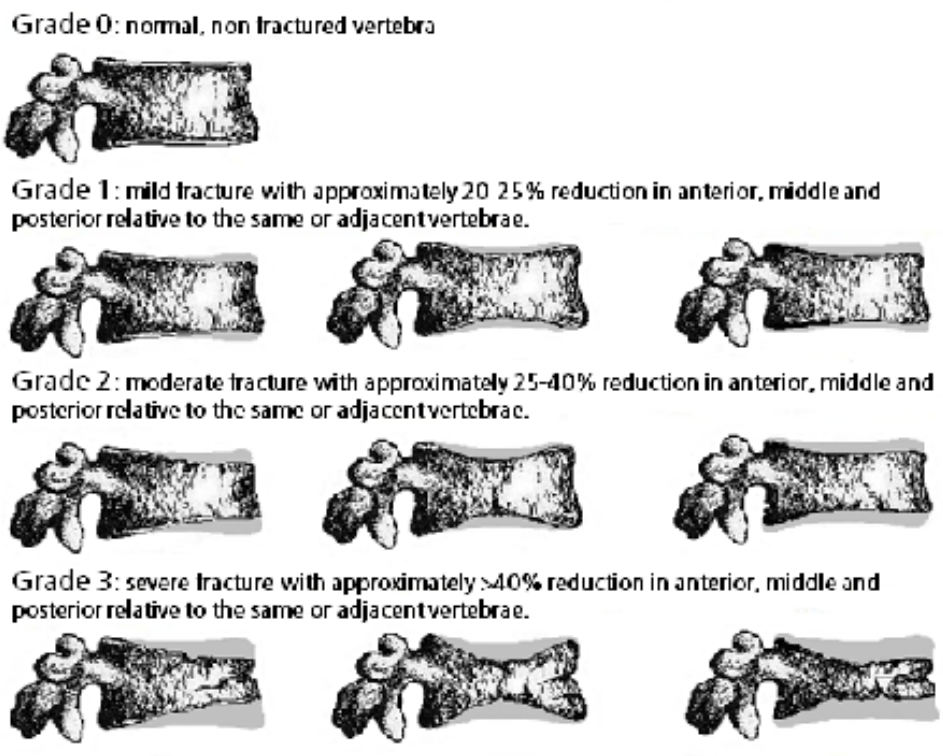


図 1-16 グレード分類の判定基準

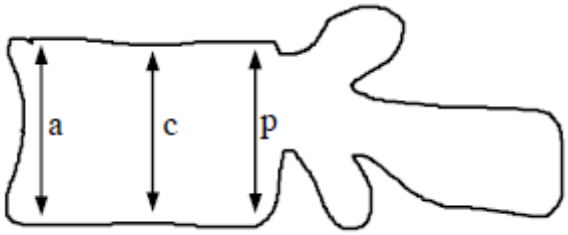


図 1-17 椎体高計測

a: 前縁高、c: 中央高、p: 後縁高、

1.6.1.2 臨床骨折（非椎体骨折、臨床椎体骨折）

臨床骨折は、以下のとおり定義した。

評価項目	定義
臨床骨折（AK156-III-1 試験）：	疼痛等の臨床的に明らかな症状があり、X 線フィルム等により確認される骨折
臨床骨折（H2301 試験）：	医師からの質問に対し被験者より骨折経験の申告があり、X 線フィルム等により確認される骨折 ただし、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（あご、鼻、ほお）の骨折を除く
臨床椎体骨折：	椎体の臨床骨折
非椎体骨折：	椎体以外の臨床骨折

臨床骨折は、有効性評価に用いた 15 試験のうち 7 試験（有効性評価項目として）で評価した。このうち主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験の臨床骨折の判定法について、以下に示す。

AK156-III-1 試験では、臨床骨折を副次評価項目として評価した。H2301 試験では臨床骨折のうち大腿骨近位部骨折を新規椎体骨折とあわせて主要評価項目とし、臨床骨折を副次評価項目として評価した。

臨床骨折は、AK156-III-1 試験では各施設の治験担当医師が判定し、H2301 試験では中央で判定された。具体的には、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に臨床骨折とした。H2301 試験では、治験担当医師からの質問に対し、被験者より骨折経験の申告があった場合、骨折記録、X 線検査報告書、外科手術記録または X 線の写しが中央の判定施設に送られ、これらの情報に基づき判定された。臨床椎体骨折については、担当医師より直近の X 線写真を入手し中央の読影担当者に送付され、投与開始前と比較し SQ 法にて判定された。

H2301 試験では、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（あご、鼻、ほお）の骨折は、臨床骨折の評価対象から除かれた。過度の外傷とは、骨粗鬆症ではない若年者に骨折が起きるほどの外力（交通事故など）によるものである。

AK156-III-1 試験では、すべての部位の臨床骨折を臨床骨折（1）とし、H2301 試験と同様の基準で分類した臨床骨折を臨床骨折（2）とした。分類にあたっては、必要に応じて医学専門家と相談の上、臨床骨折（1）から病的な骨折、過度の外傷による骨折、あるいはつま先、指

および顔面骨（あご、鼻、ほお）の骨折を除いた。よって、両試験結果の類似性は臨床骨折（2）で検討した。

1.6.2 骨密度（BMD）

骨密度は、有効性評価に用いた 15 試験のうち 12 試験で評価した。このうち主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験の骨密度の評価方法について、以下に示す。

骨密度は、骨強度の約 70%を説明するとされており、低骨密度は骨折の危険因子の一つとされている（NIH, 2001）。AK156-III-1 試験および H2301 試験では、腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部などの BMD を副次評価項目として測定し、投与開始時に対する評価時点での変化率により評価した。

腰椎は治療による BMD 変化の検出感度が高い部位として、骨粗鬆症の診断や治療の効果判定のために国内で広く測定されており、国際的には腰椎または大腿骨近位部での BMD 測定が基本となっている。H2301 試験で評価対象とした腰椎 BMD の測定部位は、第 1～4 腰椎（以下、L1-4）であったのに対し、AK156-III-1 試験では L1-4 および第 2～4 腰椎（以下、L2-4）であった。これは、国内では従来、L2-4 での評価が一般的とされてきたためである。しかしながら、AK156-III-1 試験では、L2-4 と L1-4 の BMD 値に大きな差はなく、両試験の結果を L1-4 で比較することに問題はないと考えた（3.2.1.3.1 項）。腰椎 BMD は、両試験ともに治験薬投与前後で評価可能な一部の被験者で評価した。

また、「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）および「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」（折茂肇 他, 2006）では、二重エネルギーX 線吸収測定法（以下、DXA）を用いて骨量の変化を追跡するのが最も望ましいとしている。両試験ともに BMD の測定は、DXA を用いた。

AK156-III-1 試験では、中央解析機関にてデータ解析され、骨量評価委員会にてデータの採否や再解析の必要性が確認された。H2301 試験では、DXA の結果は中央の画像解析施設に送付され読影担当者により評価された。

1.6.3 骨代謝マーカー

骨代謝マーカーは、有効性評価に用いた 15 試験のうち L2310 試験を除くすべての試験で測定した。各試験で測定した骨代謝マーカーを表 7-3 に示す。

主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験で測定した骨代謝マーカーを表 1-5 に示した。骨吸収および骨形成マーカーは、血液または尿検体により測定し、本剤の骨代謝に及ぼす影響を定量的に評価した。H2301 試験では、一部の被験者より検体を採取した。両試験ともに検体は中央測定機関にて測定された。

表 1-5 主要な試験で測定した骨代謝マーカー

試験名	血中マーカー			尿中マーカー	
	骨吸収	骨形成	その他	骨吸収	その他
AK156-III-1 試験	CTx、TRACP-5b	i-OC、BAP、P1NP	Ca、P、i-PTH、25-OH ビタミン D	NTx	Ca、P
H2301 試験	CTx	BAP、P1NP	−	−	−

1.6.4 骨質

海外で実施したいくつかの臨床試験の中で、本剤の骨質に及ぼす影響を骨生検にて評価した（表 1-3）。H2301 試験では、ゾレドロン酸投与 3 年後に一部の被験者より腸骨（テトラサイクリンにより二重標識したもの）の生検を行い評価した。骨生検した検体の骨組織を観察するとともに、マイクロ CT を用いた骨微細構造解析および骨組織学的形態計測を行った[2.7.4.4.3]。

1.6.5 その他の評価項目

その他の評価項目として、身長、QOL、骨ジオメトリーを評価した。

[1] 身長

AK156-III-1 試験では、各測定時点で可能な限り同一の身長測定計を使用した。H2301 試験では、スタジオメータで測定可能な施設にて身長を測定した。mm 単位で 2 回測定し、その測定値に 4 mm 以上の差がある場合は再測定した。

[2] QOL・障害日数

AK156-III-1 試験では、EQ-5D の QOL 効用値、VAS および EQ-5D の質問項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）について、質問票より評価した。H2301 試験では、入院被験者数、入院日数、入院回数、集中治療室の滞在日数、長期介護滞在の被験者数、長期介護の滞在日数、背部機能（背中を曲げる等）、骨折または背部痛の発生後に日常活動が制限された日数または床上安静を要した日数を質問票により評価した。また、QOL 評価簡略質問票（mini-OQLQ）を用いた QOL 評価は英語圏内でのみ実施した。

[3] 骨ジオメトリー

AK156-III-1 試験では、CT 撮影が可能な施設から CT データを取得し、大腿骨頸部、大腿骨転子間部、大腿骨骨幹部の測定部位別に、QCT 構造パラメータの測定値の要約および治験薬投与開始時からの変化率について評価した。H2301 試験では、大腿骨近位部および腰椎の QCT データを取得し解析した。両試験ともに限られた施設で測定し、中央の骨評価委員が判定した。

以上より、AK156-III-1 試験および H2301 試験で骨折、骨密度、骨代謝マーカーに関する有効性の評価方法に大きな違いはなく、両試験の類似性は、主要評価項目である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を含め総合的に評価することが可能と考えた。

1.7 統計解析

1.7.1 解析対象集団

主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験の有効性評価に関する解析対象集団について以下に記載した。

[1] AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験の有効性評価に関する解析対象集団は、最大の解析対象集団（以下、FAS）とした。また、試験の結果の頑健性を確認するため治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下、PPS）を定義した。

[2] H2301 試験

H2301 試験の有効性評価に関する解析対象集団は、主に Intent to treat（以下、ITT）集団および Modified ITT（以下、mITT）集団の 2 つを主とした。また試験の結果の頑健性を確認するため治験実施計画書に適合した集団を Per Protocol（以下、PP）集団として解析した。

主要評価項目のうち、新規椎体骨折発生率の解析は mITT 集団で、大腿骨近位部骨折初発までの期間の解析は ITT 集団に基づき解析した。また、副次評価項目では、椎体骨折に関する評価項目は mITT 集団、それ以外の評価項目は ITT 集団を対象として行った。個々の評価項目ごとの解析対象集団は［5.3.5.1.2：H2301 CSR Table 6-1］に示した。

ITT 集団は、無作為化された被験者のうち、モニタリングおよびデータレビューによりデータの信頼性に問題があることが確認された医療機関（0196）の被験者 29 名を除く全被験者とした。

mITT 集団は、ITT 集団のうち各年の来院時に 1 個以上の評価可能な椎体を有する Stratum I[*1] の被験者とした。各時点の mITT 集団は、以下の被験者から構成された。

- 1 年；1 個以上の椎体で 12 ヵ月間の椎体骨折評価が可能だった被験者
- 2 年；1 個以上の椎体で 24 ヵ月間の椎体骨折評価が可能だった被験者
- 3 年；1 個以上の椎体で 36 ヵ月間の椎体骨折評価が可能だった被験者

*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、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（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 のみを併用可とし、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 1 つ併用可とした。

1.7.2 解析方法

[1] AK156-III-1 試験

(1) 主要評価項目の解析

主要評価項目である新規椎体骨折発生までの期間の解析では生存時間解析を行った。Kaplan-Meier 法に基づく 24 ヵ月間の骨折発生率を算出するとともに log-rank 検定を行った。有意水準は両側 5%とした。また、骨折発生率のプラセボに対する Cox 回帰によるハザード比（以下、HR）とその両側 95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier 法に基づく時点ごと（6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月）の骨折発生率を算出した。

主要評価項目のその他の解析として、H2301 試験結果との類似性を確認する目的で、評価期間別の新規椎体骨折発生割合を算出した。また、新規椎体骨折発生割合について、プラセボに対する相対リスク（以下、RR）とその両側 95%信頼区間を算出した。

(2) 副次評価項目の解析

副次評価項目の解析は、以下の評価項目で実施した。

i) 椎体骨折（新規＋増悪）
ii) 臨床骨折（非椎体骨折、臨床椎体骨折）
iii) 腰椎骨密度
iv) 大腿骨骨密度
v) 骨代謝マーカー

i)、ii)に関しては、主要評価項目の解析と同様に Kaplan-Meier 法によりデータを要約した。iii)、iv)、v)に関しては、開始時からの経時的変化の要約分析を行った。

(3) その他の評価項目の解析

その他の評価項目の解析は、以下の評価項目で実施した。

i) 椎体骨折（増悪）
ii) 身長
iii) QOL
iv) 骨ジオメトリー（CT）

i)に関しては、主要評価項目の解析と同様に Kaplan-Meier 法によりデータを要約した。ii)、iii)、iv)に関しては、開始時からの経時的変化の要約分析を行った。

なお、主要評価項目以外の解析は副次的であるため、群間差の推定において信頼区間を算出する場合は、多重性の調整は行わず、一律に信頼係数は両側 95%とした。

[2] H2301 試験

H2301 試験では中間解析が 3 回実施され、3 回目の中間解析（2006 年 3 月 31 日カットオフ）の結果をもとに欧州で承認申請を行った。1 回目は無効中止を目的としたことから有意水準の調整は不要であり 2 回目と 3 回目の中間解析に対して、有意水準が調整された。

その後、2006 年 6 月 15 日までに収集された全データを用いた解析が報告された。この解析は記述目的であることから、有意水準は調整されなかった。3 回目の中間解析と全データを用いた解析の結果が同様であったことから本概要では、全データを用いた解析結果を提示する。

(1) 主要評価項目の解析

主要評価項目のうち、36 ヵ月間に新規椎体骨折を発生した被験者の割合は、群間の差を評価するためロジスティック回帰モデル（説明変数を投与群、ベースライン時の椎体骨折数とした）に基づき mITT 集団にて評価した。P 値は尤度比検定により求めた。また、新規椎体骨折発生割合について、プラセボに対する RR とその両側 95%信頼区間を算出した。

大腿骨近位部骨折初発までの期間の解析は、生存時間関数を群間比較するため Stratum I、II[*1] で層別調整した log-rank 検定を用いて評価した。大腿骨近位部骨折初発までの期間の Cox 回帰による HR とその両側 95%信頼区間を算出した。

*1 Stratum I の被験者は、カルシウムおよびビタミン D のみ併用可とし骨粗鬆症治療薬の併用は禁止（通常療法なし）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のいずれか 1 つを併用可（通常療法あり）とした。

(2) 主な副次評価項目の解析

主な副次評価項目のうち、椎体骨折に関する評価項目は mITT 集団、それ以外の評価項目は ITT 集団を対象として行った。

- BMD に関する解析は、ベースラインに対する各来院時の変化率を解析した。群間の差を投与群、Stratum、地域または施設を説明変数とした三元配置分散分析モデルを用いて評価した。群間差は最小二乗平均（以下、LSM）とその 95%信頼区間を算出した。
- 骨代謝マーカーの解析は、ベースラインに対する各来院時の数値の対数比に基づいて解析した。群間差は、投与群、Stratum、施設、ベースライン値の対数変換値を説明変数とした共分散分析モデルを用いて評価した。群間の対数比の LSM の差のべき乗を相対治療効果と定義し、その 95%信頼区間とともに示した。
- スタジオメータで計測した身長のベースラインからの変化量の群間差を投与群、Stratum、地域およびベースラインの身長を説明変数とした三元配置の共分散分析モデルを用いて評価した。
- 臨床骨折および背部痛による障害日数は、2 つの評価項目（日常活動が制限された日数とベッド療養を要した日数）について閉手順の検定を用い、有意水準は Hochberg の方法により多重性を調整した。行動制限のあった日数および床上安静を要した日数の群間差を Wilcoxon の順位和検定を用いて評価した。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、有効性評価に用いた 15 試験のうち、主要な試験である AK156-III-1 試験および H2301 試験の結果を中心に記載した。また、用法・用量選択にかかわる試験および有効性を補完する試験は、試験の概略と主な結果のみ記載した。

2.1 主要な試験

2.1.1 AK156-III-1 試験

添付資料番号［5.3.5.1.1］

目的：	ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 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する
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
対象：	原発性骨粗鬆症患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 333 名、プラセボ群: 332 名（計 665 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 新規椎体骨折 副次評価項目: 椎体骨折、臨床骨折、腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD、骨代謝マーカー その他の評価項目: 椎体骨折（増悪）、身長、QOL、骨ジオメトリー（CT）

本試験では、665 名が無作為化され治験薬が投与された（ゾレドロン酸群 333 名、プラセボ群 332 名）。主たる解析対象集団である FAS の採用被験者数は、661 名（ゾレドロン酸群 330 名、プラセボ群 331 名）であった。また、FAS 採用被験者のうち 4 名は、主要評価項目の解析から除外された。この 4 名はいずれもプラセボ群であり治験薬投与後の胸椎・腰椎 X 線フィルムが 1 時点も得られていない被験者であった。よって、主要評価項目の解析対象被験者数は、657 名（ゾレドロン酸群 330 名、プラセボ群 327 名）であった。

[1] 椎体骨折

(1) 新規椎体骨折

主要評価項目である新規椎体骨折について、FAS を対象とした Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の新規椎体骨折発生率を表 2-1 および図 2-1 に示した。

Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の新規椎体骨折の累積発生率は、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 HR は、0.35（95%信頼区間 0.17～0.72）であった。

24 ヵ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 RR は 0.34（95%信頼区間 0.17～0.69）、相対リスク減少率（以下、RRR）は 65.8%であった（表 7-6、表 7-7）。

このように、いずれの解析法でもゾレドロン酸はプラセボに対して新規椎体骨折の発生を抑制した。

また、PPS（ゾレドロン酸群 314 名、プラセボ群 317 名）でも FAS と同様に新規椎体骨折の発生リスクの低下が認められ、結果の頑健性が示された（表 7-8、図 7-2）。

Kaplan-Meier 推定法に基づく評価期間ごとの新規椎体骨折発生率は、24 ヵ月間だけでなく、6 ヵ月間、12 ヵ月間および 18 ヵ月間のいずれの期間でもゾレドロン酸群がプラセボ群より低く推移した（表 2-1）。

また、評価区間ごと（0～6、6～12、12～18 および 18～24 ヵ月）の新規椎体骨折発生率は、プラセボ群では、0～6 ヵ月および 6～12 ヵ月では約 2%と一定で、その後 12～18 ヵ月に 5.6%と増加し、18～24 ヵ月では 2%程度であった。これに対し、ゾレドロン酸群では、0～6 ヵ月で 1.2%、6～12 ヵ月で 0.9%、12～18 ヵ月で 0.0%、18～24 ヵ月では 1.2%といずれの評価区間でも 0.0～1.2%と新規椎体骨折発生率は低かった（表 7-9）。

表 2-1 Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

New Vertebral Fracture	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 327)	P-Value [a]	Hazard Ratio(95%CI) [b]
The Number of Patients with the Event	10	29	0.0029	0.35 (0.17, 0.72)
Number of Censored Patients	320	298		
Incidence (%) [c]:				
Month 6	1.2	1.8		
Month 12	2.1	3.1		
Month 18	2.1	8.3		
Month 24	3.3	9.7		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-1（5.3.5.1.1）

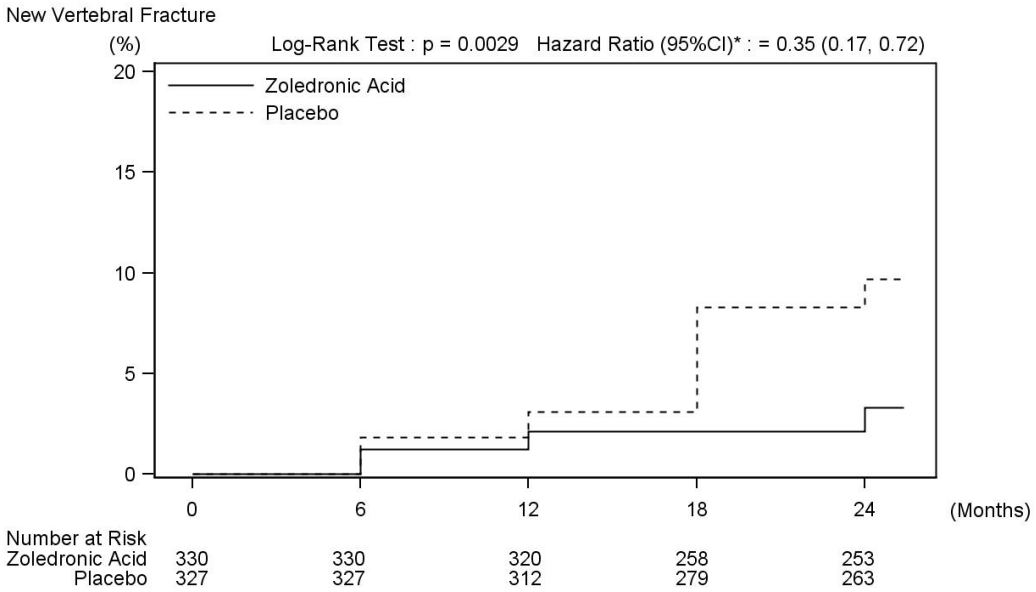


図 2-1 新規椎体骨折発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

*Calculated by Cox regression (95% CI = exact 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-1（5.3.5.1.1）

(2) 新規椎体骨折の発生個数別被験者数

FAS を対象とした新規椎体骨折の発生個数別被験者数の集計を表 2-2 に示した。

24 ヵ月間で新規椎体骨折を 2 個以上発生した被験者は、ゾレドロン酸群では認められず、プラセボ群では 8 名（2.4%）に認められた。

表 2-2 新規椎体骨折発生個数別の被験者数の集計（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid (N = 330) n (%)	Placebo (N = 327) n (%)
Number of New Vertebral Fracture		
0	320 (97.0)	298 (91.1)
1	10 (3.0)	21 (6.4)
2	0 (0.0)	6 (1.8)
3	0 (0.0)	2 (0.6)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
>=5	0 (0.0)	0 (0.0)
More than One	0 (0.0)	8 (2.4)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-2（5.3.5.1.1）

(3) 椎体骨折（新規＋増悪）

FAS を対象とした Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の椎体骨折（新規＋増悪）発生率を表 7-10 および図 7-3 に示した。

Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の椎体骨折（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。なお、増悪椎体骨折が発生した被験者は、ゾレドロン酸群の 1 名のみであった（表 7-11）。

24 ヵ月間の椎体骨折（新規＋増悪）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 3.3%（11/330 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 RR は 0.38（95%信頼区間 0.19～0.74）、RRR は 62.4%であった（表 7-12、表 7-13）。

[2] 臨床骨折

本試験では、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。また、海外で実施した H2301 試験と同様の基準で分類した臨床骨折を臨床骨折（2）として評価した。臨床骨折（2）では、臨床骨折（1）から病的な骨折、過度の外傷による骨折、あるいはつま先、指および顔面骨（あご、鼻、ほお）の骨折を除いた。

(1) すべての臨床骨折

FAS を対象とした Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間のすべての臨床骨折の累積発生率を臨床骨折（1）は表 2-3 および図 2-2 に、臨床骨折（2）は表 7-14 および図 7-4 に示した。

すべての臨床骨折（1）の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の累積発生率は、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。

すべての臨床骨折（2）の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の累積発生率は、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。

表 2-3 Kaplan-Meier 推定法に基づくすべての臨床骨折（1）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

All Clinical Fracture (1)	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)	P-Value [a]	Hazard Ratio(95%CI) [b]
The Number of Patients with the Event	24	52	0.0014	0.46 (0.29, 0.75)
Number of Censored Patients	306	279		
Incidence (%) [c]:				
Month 6	2.1	3.4		
Month 12	4.3	7.4		
Month 18	6.6	14.0		
Month 24	8.2	17.2		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-4（5.3.5.1.1）

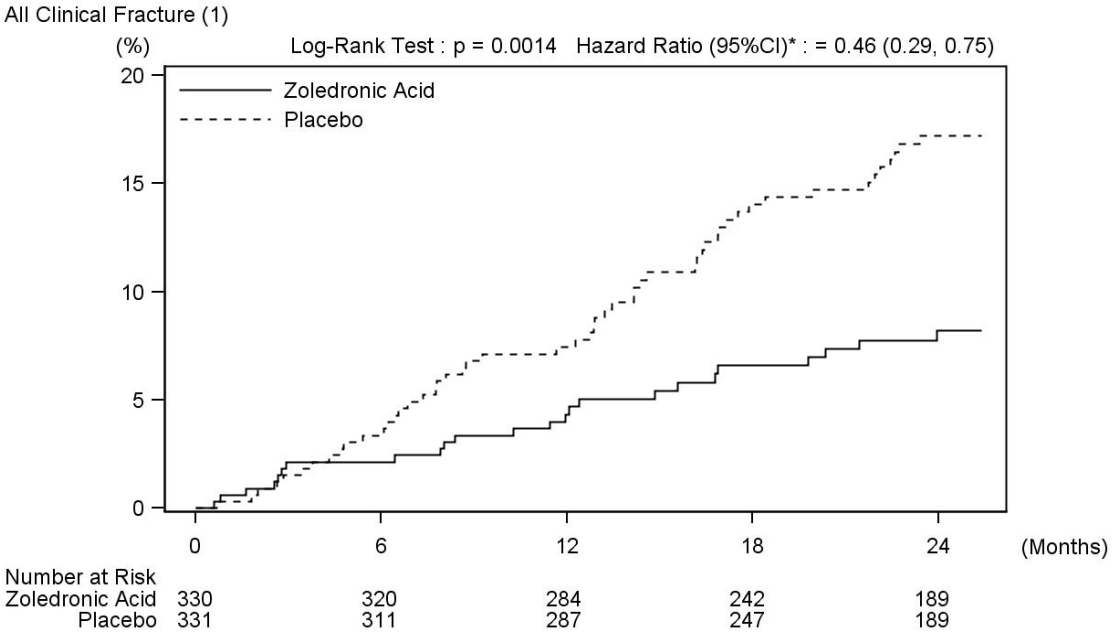


図 2-2 すべての臨床骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

*Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-2（5.3.5.1.1）

(2) 非椎体骨折

FAS を対象とした Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の非椎体骨折の累積発生率を非椎体骨折（1）は表 2-4 および図 2-3 に、非椎体骨折（2）は表 7-15 および図 7-5 に示した。

非椎体骨折（1）の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の累積発生率は、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。

非椎体骨折（2）の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の累積発生率は、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。

表 2-4 Kaplan-Meier 推定法に基づく非椎体骨折（1）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Clinical Non-Vertebral Fracture (1)	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)	P-Value [a]	Hazard Ratio(95%CI) [b]
The Number of Patients with the Event	20	37	0.0292	0.55 (0.32, 0.95)
Number of Censored Patients	310	294		
Incidence (%) [c]:				
Month 6	1.5	1.8		
Month 12	3.4	5.0		
Month 18	5.7	10.2		
Month 24	6.9	12.3		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-5（5.3.5.1.1）

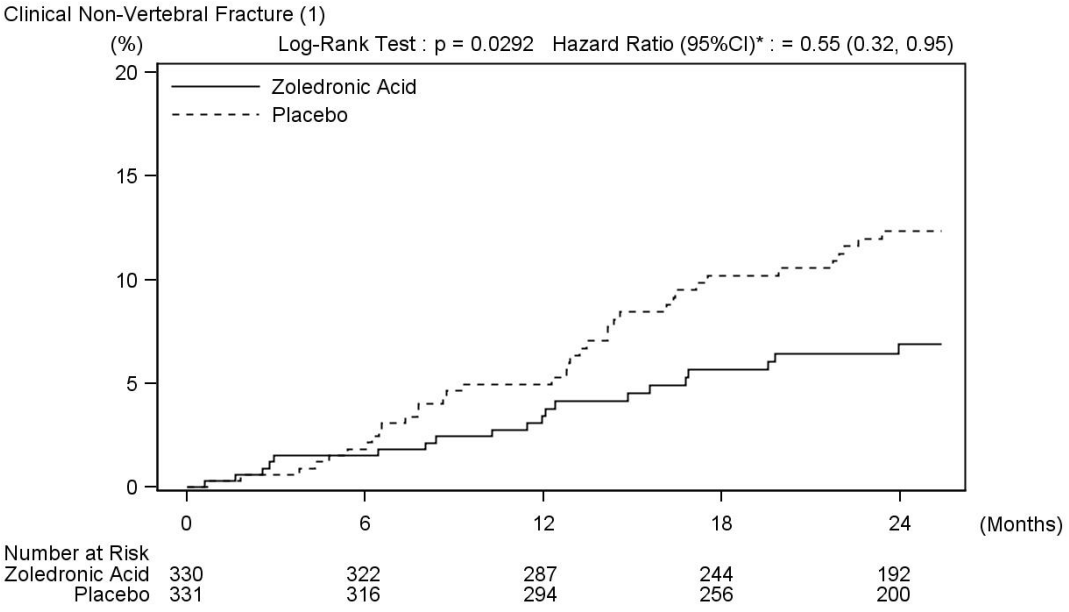


図 2-3 非椎体骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

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

Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-3（5.3.5.1.1）

(3) 臨床椎体骨折

FAS を対象とした Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の臨床椎体骨折の累積発生率を臨床椎体骨折（1）は表 2-5 および図 2-4 に、臨床椎体骨折（2）は表 7-16 および図 7-6 に示した。

臨床椎体骨折（1）の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の累積発生率は、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。

臨床椎体骨折（2）の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の累積発生率は、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。

表 2-5 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床椎体骨折（1）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Clinical Vertebral Fracture (1)	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)	P-Value [a)]	Hazard Ratio(95%CI) [b)]
The Number of Patients with the Event	5	17	0.0130	0.30 (0.11, 0.82)
Number of Censored Patients	325	314		
Incidence (%) [c)]:				
Month 6	0.6	1.5		
Month 12	0.9	2.5		
Month 18	0.9	4.2		
Month 24	1.7	5.6		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-7（5.3.5.1.1）

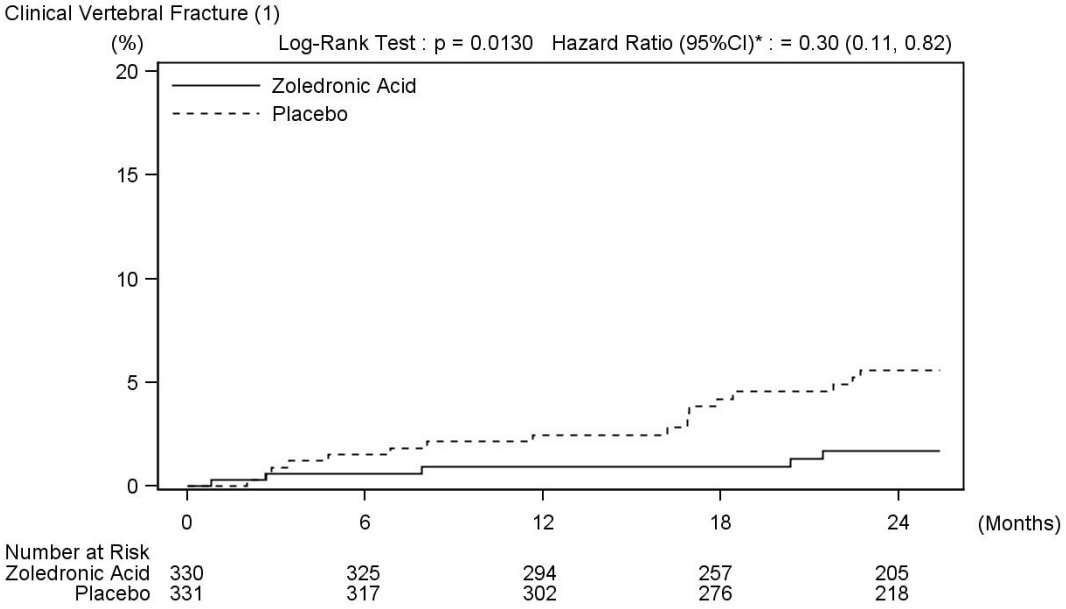


図 2-4 臨床椎体骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

*Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-4（5.3.5.1.1）

[3] 骨密度（BMD）

(1) 腰椎 BMD

腰椎（L2-4）BMD のベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ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、表 2-6 および図 2-5）。なお、腰椎（L1-4）BMD も同様な結果であった（表 7-19、図 7-8）。

表 2-6 腰椎 BMD（L2-4）のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Lumbar Spine BMD (L2-L4) (%)			P-Value [a]
Visit	Zoledronic Acid	Placebo	Estimate of Difference (95%CI)
Month 6			
n	142	159	<.0001
Mean (SD)	4.97 (3.82)	1.16 (3.88)	3.81 (2.94, 4.69)
Median	4.75	0.95	
Min : Max	-5.0 : 16.1	-7.5 : 11.3	
Q1, Q3	2.37, 7.58	-1.46, 3.92	
Month 12			
n	138	156	<.0001
Mean (SD)	6.32 (4.18)	0.21 (4.32)	6.12 (5.14, 7.09)
Median	6.55	-0.13	
Min : Max	-3.7 : 17.7	-12.5 : 12.4	
Q1, Q3	3.46, 8.85	-2.41, 3.53	
Month 24			
n	107	138	<.0001
Mean (SD)	8.60 (4.15)	0.58 (5.45)	8.02 (6.78, 9.27)
Median	9.03	1.21	
Min : Max	-3.4 : 20.7	-19.5 : 14.8	
Q1, Q3	5.71, 11.68	-2.91, 3.59	
Endpoint [b]			
n	145	161	<.0001
Mean (SD)	7.84 (4.23)	0.46 (5.38)	7.38 (6.28, 8.48)
Median	7.58	0.96	
Min : Max	-3.5 : 20.7	-19.5 : 14.8	
Q1, Q3	5.17, 11.08	-3.00, 3.77	

a)Calculated by t-test
b)24 month or discontinuation
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-14（5.3.5.1.1）

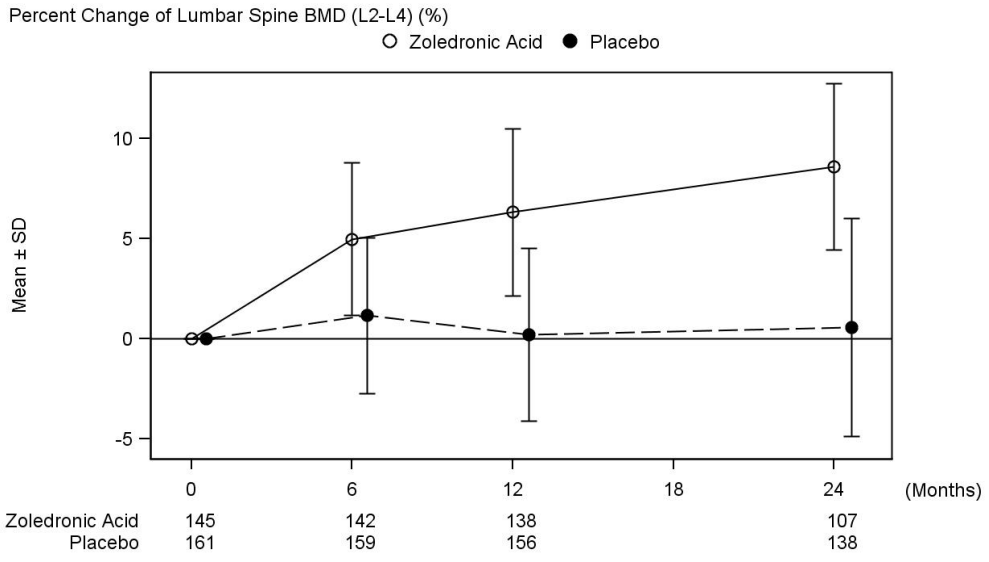


図 2-5 腰椎 BMD（L2-4）変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-10（5.3.5.1.1）

(2) 大腿骨頸部 BMD

大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ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（12 ヵ月以降いずれも p<0.0001、表 2-7 および図 2-6）。

表 2-7 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Femoral Neck BMD (%) Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value [a] Estimate of Difference (95%CI)
Month 6				
	n	222	226	0.0002
	Mean (SD)	1.89 (4.34)	0.37 (4.10)	1.52 (0.74, 2.30)
	Median	1.49	-0.11	
	Min : Max	-12.1 : 15.8	-14.7 : 16.1	
	Q1, Q3	-0.45, 4.60	-2.01, 2.93	
Month 12				
	n	217	220	<.0001
	Mean (SD)	3.02 (4.47)	0.82 (4.55)	2.20 (1.36, 3.05)
	Median	2.77	0.53	
	Min : Max	-8.1 : 19.4	-9.4 : 23.1	
	Q1, Q3	0.20, 5.12	-2.13, 3.53	
Month 24				
	n	172	198	<.0001
	Mean (SD)	3.63 (5.23)	-0.44 (4.94)	4.07 (3.03, 5.11)
	Median	3.15	-0.45	
	Min : Max	-9.7 : 31.8	-15.1 : 29.9	
	Q1, Q3	1.04, 5.44	-2.95, 2.08	
Endpoint [b]				
	n	229	231	<.0001
	Mean (SD)	3.54 (5.12)	-0.25 (5.06)	3.79 (2.85, 4.72)
	Median	3.26	-0.20	
	Min : Max	-9.7 : 31.8	-15.1 : 29.9	
	Q1, Q3	0.98, 5.66	-2.89, 2.04	

a)Calculated by t-test
b)24 month or discontinuation
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-18（5.3.5.1.1）

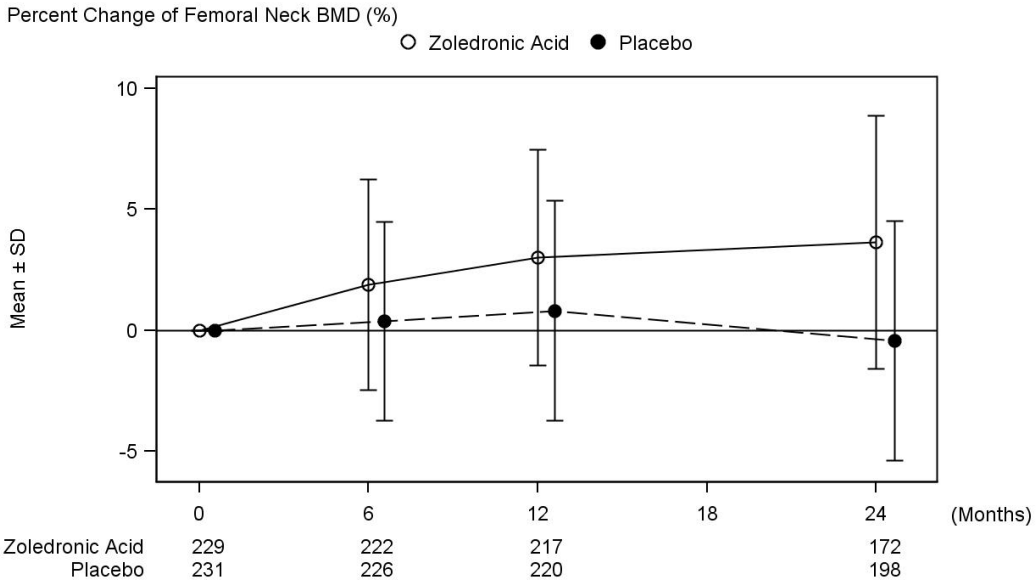


図 2-6 大腿骨頸部 BMD 変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-12（5.3.5.1.1）

(3) 大腿骨近位部 BMD

大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ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、表 2-8 および図 2-7）。

表 2-8 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（FAS）−AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Total Hip BMD (%) Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value [a] Estimate of Difference (95%CI)
Month 6				
	n	221	226	<.0001
	Mean (SD)	1.71 (2.94)	0.20 (2.79)	1.50 (0.97, 2.04)
	Median	1.98	0.09	
	Min : Max	-8.1 : 13.3	-7.5 : 10.9	
	Q1, Q3	0.05, 3.35	-1.44, 1.60	
Month 12				
	n	217	220	<.0001
	Mean (SD)	2.48 (3.09)	0.14 (3.05)	2.34 (1.76, 2.92)
	Median	2.31	0.39	
	Min : Max	-6.1 : 15.3	-9.1 : 10.3	
	Q1, Q3	0.61, 4.41	-1.79, 1.79	
Month 24				
	n	172	198	<.0001
	Mean (SD)	3.30 (3.41)	-0.73 (4.00)	4.03 (3.26, 4.79)
	Median	3.36	-0.70	
	Min : Max	-12.1 : 15.0	-18.4 : 14.1	
	Q1, Q3	1.38, 5.17	-2.71, 1.71	
Endpoint [b]				
	n	229	231	<.0001
	Mean (SD)	3.11 (3.31)	-0.73 (3.88)	3.84 (3.18, 4.50)
	Median	3.14	-0.63	
	Min : Max	-12.1 : 15.0	-18.4 : 14.1	
	Q1, Q3	1.21, 4.90	-2.66, 1.62	

a)Calculated by t-test
b)24 month or discontinuation
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-20（5.3.5.1.1）

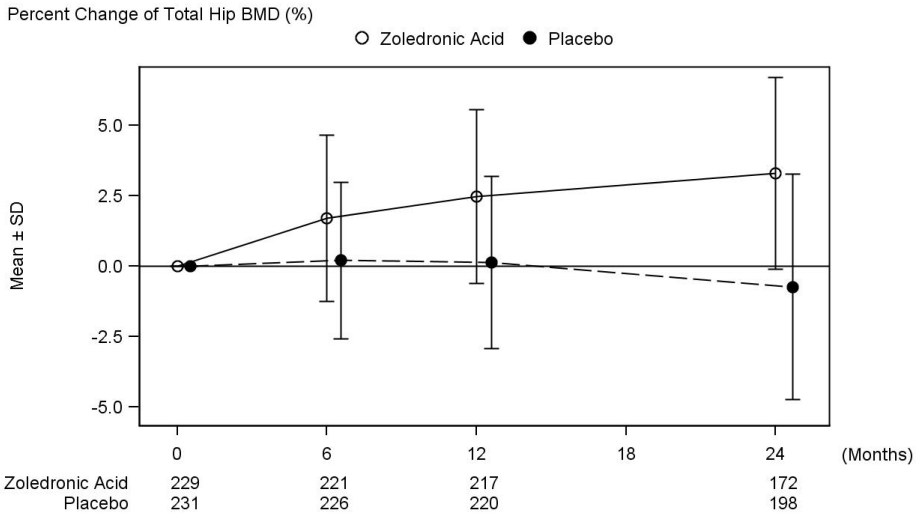


図 2-7 大腿骨近位部 BMD 変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-13（5.3.5.1.1）

[4] 骨代謝マーカー

(1) 骨吸収マーカー

血清 CTx、TRACP-5b および尿中 NTx は、ゾレドロン酸群では 1 回目および 2 回目の各投与 1 週後または 2 週後に最低値となり、その後徐々に回復したが、投与前値より低かった。また、各投与後の最低値は同程度であった。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。各マーカーの推移と要約値は、血清 CTx は図 7-9 および表 7-24 に、血清 TRACP-5b は図 7-10 および表 7-25 に、尿中 NTx は図 7-11 および表 7-26 に示した。

(2) 骨形成マーカー

血清 i-OC、BAP および P1NP は、ゾレドロン酸群では、1 回目投与から 3 ヵ月後まで低下し続け、以降 12 ヵ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。各マーカーの推移と要約値は、血清 i-OC は図 7-12 および表 7-27 に、血清 BAP は図 7-13 および表 7-28 に、血清 P1NP は図 7-14 および表 7-29 に示した。

[5] その他の評価項目

(1) 身長

開始時に対する最終時の身長の変化量の平均値は両群で同程度であり、ゾレドロン酸群で 0.3 cm、プラセボ群で 0.4 cm 低下した。

(2) QOL（EQ-5D）

QOL 効用値の平均値、EQ-5D の各質問項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）のシフトテーブルおよび、VAS の変化量の平均値は、いずれの項目も開始時から 24 ヵ月後で両群ともに大きな変化はみられなかった。

(3) 骨ジオメトリー（CT）

AK156-III-1 試験の骨ジオメトリーの結果について、QCT 構造パラメータの実測値の要約を表 7-30 に、変化率の要約を表 7-31 に示す。

本解析の対象は、FAS のうち、投与開始前後に CT データがあり、CT ジオメトリー解析による QCT 評価が可能なゾレドロン酸群 53 名、プラセボ群 57 名であった。両群の被験者背景に差はなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.2-37）。

大腿骨頸部、転子間部および骨幹部いずれの部位でもゾレドロン酸はプラセボに比べ骨周囲長を増加させることなく、皮質骨面積、全断面積および全骨密度を有意に増加させた。また、曲げ強度指標である CSMI および SM ならびに座屈強度指標である BR について、24 ヵ月間のゾレドロン酸投与はプラセボに比べて、大腿骨頸部では CSMI、SM を有意に改善させ、BR では改善傾向を示した。大腿骨転子間部ではいずれの指標も有意に改善させた。大腿骨骨幹部では SM、BR を有意に改善させ、CSMI では改善傾向を示した。

2.1.2 H2301 試験

添付資料番号［5.3.5.1.2］

目的：	ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し、新規椎体骨折および大腿骨近位部骨折を指標として、本剤のプラセボに対する優越性を検証する
デザイン：	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象：	閉経後骨粗鬆症患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 3,875 名、プラセボ群: 3,861 名（計 7,736 名）*1
主な評価項目：	主要評価項目: 新規椎体骨折、大腿骨近位部骨折 副次評価項目: 椎体骨折、臨床骨折、腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD、橈骨遠位部 BMD、骨代謝マーカー、身長、QOL、骨ジオメトリー（QCT）

*1 無作為化された 7,765 名のうち、データの信頼性に問題があることが確認された医療機関（0196）の被験者 29 名を除く全被験者

本試験では、7,736 名の被験者を無作為化した（ゾレドロン酸群 3,875 名、プラセボ群 3,861 名）。主要評価項目である新規椎体骨折発生率の解析対象集団は mITT 集団（1.7.1 項）であり、その採用被験者数は、5,675 名（ゾレドロン酸群：2,822 名、プラセボ群：2,853 名）であった。また、もう一つの主要評価項目である大腿骨近位部骨折発生率の解析対象集団は ITT 集団（1.7.1 項）であり、その採用被験者数は、7,736 名（ゾレドロン酸：3,875 名、プラセボ群：3,861 名）であった。

[1] 新規椎体骨折

36 ヵ月間の新規椎体骨折発生率を表 2-9 に示した。

36 ヵ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、ゾレドロン酸群のプラセボ群に対する RR は 0.30（95%信頼区間 0.24～0.38、p<0.0001）、RRR は 70%であった。

また、評価期間ごとの新規椎体骨折発生率は、36 ヵ月間だけでなく、すべての評価期間でゾレドロン酸群がプラセボ群より低く推移した（表 2-10）。

PP 集団（1.7.1 項）でも同様に新規椎体骨折の発生リスクの低下が認められ、結果の頑健性が示された（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.1-2）。

表 2-9 36 ヵ月間の新規椎体骨折発生率（mITT 集団） −H2301 試験

			Relative risk [2]	
Treatment	N	n (%) [1]	95% CI	p-value [3]
Zoledronic acid	2822	92 (3.26)	0.30 (0.24,0.38)	< 0.0001
Placebo	2853	310 (10.87)	---	---

[1] n is the number of patients with the event and % is calculated as n/N*100

[2] The relative risk is the likelihood of a vertebral fracture in the zoledronic acid group vs. the placebo group. A relative risk < 1 implies that zoledronic acid-treated patients have a lesser likelihood of having a vertebral fracture than placebo-treated patients

[3] The p-value comparing between-treatment differences in vertebral fracture rates is computed from a logistic regression with treatment and baseline fracture status as explanatory variables based on the likelihood ratio test.

Source: H2301 CSR Table 9-1（5.3.5.1.2）

表 2-10 評価期間別の新規椎体骨折発生率（mITT 集団） −H2301 試験

Endpoint	Period (months)	Treatment	N	n (%)	Relative Risk 95% CI [1,2]
At least one new vertebral fracture	0-12 †	Zoledronic acid	2822	42 (1.49)	0.40
		Placebo	2853	106 (3.72)	(0.28,0.57)***
	0-24	Zoledronic acid	2822	63 (2.23)	0.29
		Placebo	2853	220 (7.71)	(0.22,0.38)***
	0-36	Zoledronic acid	2822	92 (3.26)	0.30
		Placebo	2853	310 (10.87)	(0.24,0.38)***

† Corresponds to a secondary efficacy endpoint in the closed testing procedure specified for the interim analysis.
[1] The relative risk is the overall relative risk of zoledronic acid vs. placebo. A relative risk < 1 implies that zoledronic acid-treated patients have a lower chance of having the event than placebo-treated patients.
[2] The p-value for between-treatment difference is from a logistic regression with treatment and baseline fracture status in the model using log-likelihood type approach. ***p-value < 0.0001.
Source: H2301 CSR Table 9-5（5.3.5.1.2）

[2] 大腿骨近位部骨折

試験期間中の大腿骨近位部骨折の発生リスクは、ゾレドロン酸群の方がプラセボ群に比べて 41%低かった（HR=0.59、95%信頼区間 0.42～0.83、p=0.0024、表 2-11 および図 2-8、5.3.5.1.2：H2301 CSR 9.1.2 項）。

また、PP 集団（1.7.1 項）でも同様に大腿骨近位部骨折の発生リスクの低下が認められ、結果の頑健性が示された（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.1-5）。

表 2-11 36 ヵ月間の大腿骨近位部骨折発生率（ITT 集団） −H2301 試験

Treatment	N	n [1]	Event rate(%) [2]	Hazard ratio(%) 95% CI [3]	p-value [4]
Zoledronic acid	3875	52	1.44	0.59	0.0024
Placebo	3861	88	2.49	(0.42, 0.83)	

[1] n is the number of patients with the event.
[2] The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 36.
[3] The hazard ratio/95% CI of zoledronic acid vs. placebo is computed from a stratified Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor and stratified by study population stratum. A hazard ratio < 1 implies that zoledronic acid-treated patients have a lower risk of having a hip fracture than placebo-treated patients.
[4] The p-value is calculated from a stratified log-rank test analyzed by study population stratum.
Source: H2301 CSR Table 9-2（5.3.5.1.2）

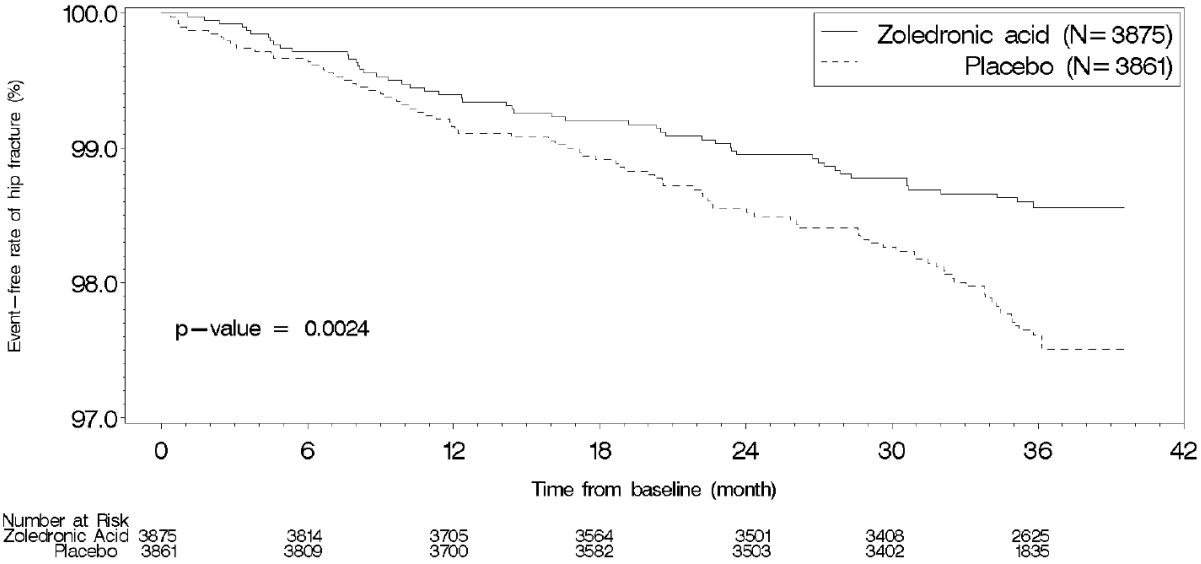


図 2-8 Kaplan-Meier 推定法に基づく大腿骨近位部骨折（ITT 集団） −H2301 試験

Note: The curve is estimated from the Kaplan-Meier survival curve.
Note: The p-value is from a stratified log-rank test by study population stratum.
Source: H2301 CSR Figure 9-1（5.3.5.1.2）

[3] 骨密度

大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎 BMD のベースラインからの変化率を表 2-12 に示す。

ゾレドロン酸群は、大腿骨近位部、大腿骨頸部および腰椎の 36 ヵ月間にわたる BMD 増加または維持の点で、プラセボよりも優れていた（いずれも p<0.0001）。投与 36 ヵ月後の BMD 変化率の LSM は、ゾレドロン酸群では、大腿骨近位部で 4.15%、大腿骨頸部で 3.92%、腰椎で 6.95%であり、プラセボ群では、大腿骨近位部で−1.87%、大腿骨頸部で−1.13%、腰椎で 0.24%であった。

橈骨遠位部を除くすべての部位において、投与 6 ヵ月後という早期にプラセボ群に対する有意な BMD 増加が認められた。また、投与 12、24 および 36 ヵ月後では、橈骨遠位部を含むすべての部位でプラセボ群に対する有意な BMD 増加が認められた（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.2-15）。

表 2-12 大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎 BMD のベースラインからの変化率（ITT 集団）−H2301 試験

Location	Visit	Treatment	n [1]	LS mean [2]	LS mean difference 95% CI [2]
Total hip	Month 6 †	Zoledronic acid	3515	2.18	1.93 (1.76, 2.09)***
		Placebo	3543	0.25	
	Month 12	Zoledronic acid	3516	2.83	2.83 (2.65, 3.01)***
		Placebo	3542	-0.00	
	Month 24	Zoledronic acid	3228	3.72	4.70 (4.48, 4.92)***
		Placebo	3248	-0.98	
	Month 36 †	Zoledronic acid	3061	4.15	6.02 (5.77, 6.28)***
		Placebo	3077	-1.87	
Femoral neck	Month 6 †	Zoledronic acid	3522	2.17	1.58 (1.36, 1.80)***
		Placebo	3549	0.60	
	Month 12	Zoledronic acid	3522	2.70	2.17 (1.94, 2.41)***
		Placebo	3548	0.53	
	Month 24	Zoledronic acid	3234	3.38	3.89 (3.62, 4.16)***
		Placebo	3254	-0.50	
	Month 36 †	Zoledronic acid	3067	3.92	5.06 (4.76, 5.36)***
		Placebo	3083	-1.13	
Lumbar spine	Month 6	Zoledronic acid	268	2.93	2.39 (1.81, 2.96)***
		Placebo	265	0.54	
	Month 12	Zoledronic acid	262	3.88	3.66 (2.99, 4.33)***
		Placebo	258	0.22	
	Month 24	Zoledronic acid	236	5.76	5.90 (5.09, 6.71)***
		Placebo	226	-0.14	
	Month 36 †	Zoledronic acid	228	6.95	6.71 (5.69, 7.74)***
		Placebo	212	0.24	

† Corresponds to a secondary efficacy endpoint in the closed testing procedure specified for the interim analysis.
Note: The percentage change from baseline is defined as 100x (post-baseline value minus baseline value) divided by baseline value.
[1] n is the number of patients with evaluable measurements at both baseline and post-baseline visit, as determined by efficacy window.
[2] The LS mean is the least squares mean of the percentage change from baseline. The LS mean, the LS mean difference of zoledronic acid vs. placebo, 95% CI, and p-values are calculated from a three-way analysis of variance model with treatment, region (center was used for lumbar spine), and stratum in the model.
***p-value < 0.0001
Source: H2301 CSR Table 9-8（5.3.5.1.2）

[4] 骨代謝マーカー

骨吸収マーカーである血清 CTx 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（図 3-2）。

骨形成マーカーである血清 BAP 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 ヵ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（図 3-5）。また、血清 P1NP は、評価時点が 12、24 および 36 ヵ月後の 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（図 3-7）。血清 BAP および血清 P1NP ともにプラセボ群に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。

[5] その他の評価項目

(1) 身長

ベースラインに対する身長は、ゾレドロン酸群、プラセボ群でそれぞれ、12 ヵ月後で 1.69 mm、2.18 mm、24 ヵ月後で 3.05 mm、4.83 mm、36 ヵ月後で 4.24 mm、6.96 mm 低下した。ゾレドロン酸群は、プラセボ群に対して、24 ヵ月および 36 ヵ月で身長の低下が有意に抑制された（いずれも $p<0.0001$、5.3.5.1.2：H2301 CSR Table 9-12）。

(2) 障害日数

骨折または背部痛による活動制限およびベッドでの休息が生じた障害日数を調査した。ゾレドロン酸群は骨折および背部痛により「日常活動が制限された」日数および「床上安静を要した」日数がプラセボ群に比べて有意に少なかった（いずれも $p<0.01$、5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.2-24 および PT-Table 9.2-25）。

2.2 用法・用量選択にかかわる試験

2.2.1 AK156-I-1 試験

添付資料番号［5.3.3.2.1］

目的：	ゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を単回投与した時の薬物動態および安全性を検討する
デザイン：	多施設共同、無作為化、単盲検、2 用量、並行群間比較
対象：	日本人原発性骨粗鬆症患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 4 mg 群: 12 名、ゾレドロン酸 5 mg 群: 12 名（計 24 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 血漿および尿中薬物濃度 副次評価項目: 骨代謝マーカー

ゾレドロン酸を 15 分以上かけて単回点滴静注した後の平均血漿中濃度は、4 mg 群、5 mg 群とも、投与終了直後に最高値を示し、投与終了 24 時間後までに最高値の 1%以下に低下した。薬物動態パラメータについて、C_{max}、投与 24 時間後までの AUC（AUC_{0-24}）および無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）は用量の増加に伴い大きくなった。また、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 群で大きな違いはみられなかった。

骨吸収マーカーである血清 NTx は、4 mg 群、5 mg 群ともに、投与 14 日後から低下し、6 ヵ月後よりやや上昇を認めたものの、12 ヵ月後においてもゾレドロン酸投与前値より低かった。骨形成マーカーである血清 P1NP は、4 mg 群、5 mg 群ともに、投与 3 ヵ月後より低下し、12 ヵ月後まで低値を維持した。

2.2.2 0041 試験

添付資料番号［5.3.5.1.5］

目的：	5 用量のゾレドロン酸（0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg および 4 mg）[*1] を低速 5 分でボーラス投与し、腰椎 BMD を指標として 5 用量のうちどの用量が閉経後骨減少予防に関してプラセボより優れているかを検討する
デザイン：	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
対象：	閉経後骨減少／骨粗鬆症患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 0.25 mg 群[*1]: 60 名、ゾレドロン酸 0.5 mg 群[*1]: 58 名、ゾレドロン酸 1 mg 群[*1]: 53 名、ゾレドロン酸 2 mg 群[*1]: 61 名、ゾレドロン酸 4 mg 群[*1]: 60 名、プラセボ群: 59 名（計 351 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 腰椎 BMD 副次評価項目: 大腿骨近位部 BMD、橈骨遠位部 BMD、骨代謝マーカー、椎体骨折、身長

*1 ゾレドロン酸 0.25 mg、0.5 mg および 1 mg は 3 ヵ月に 1 回（計 4 回）、2 mg は 6 ヵ月に 1 回（計 2 回）、4 mg は単回点滴静注した

ゾレドロン酸投与 12 ヵ月後の腰椎 BMD（L1-4）の変化率は、いずれの用量群でもプラセボ群より高く（P<0.001）、その増加幅は各用量群で同程度であった（4.8～5.7%）。また、各来院時の大腿骨近位部 BMD、前腕の橈骨遠位部 BMD および全身 BMD の変化率は、一部を除きゾレドロン酸群の方がプラセボ群より有意に増加した。

すべての骨代謝マーカー（血清 BAP、CTx、OC、尿中 NTx/クレアチニン比、ピリジノリン/クレアチニン比、デオキシピリジノリン/クレアチニン比）は、ゾレドロン酸のすべての用量群で試験期間を通して抑制された。特に尿中 NTx/クレアチニン比はすべての来院時点でプラセボ群に対する各用量群の p 値が 0.001 未満であった。

単回投与 6 ヵ月後の骨代謝マーカーをゾレドロン酸 2 mg 群と 4 mg 群で比較すると、すべての骨代謝マーカーで 4 mg 群の方がより強い抑制を示しており、ゾレドロン酸の 2 mg が骨代謝マーカーを 12 ヵ月間抑制するには不十分であることが示唆された。

2.3 有効性を補完する試験

2.3.1 H2301E1 試験

添付資料番号［5.3.5.1.3］

目的：	ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し、大腿骨頸部 BMD を指標として長期有効性を評価する
デザイン：	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象：	閉経後骨粗鬆症患者（H2301 試験を完了した患者）
無作為化数：	Z6 群: 616 名、Z3P3 群: 617 名、P3Z3 群: 1,223 名（計 2,456 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 大腿骨頸部 BMD 副次評価項目: 腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD、橈骨遠位部 BMD、臨床骨折、椎体骨折、骨代謝マーカー、身長

Z6 群: H2301 試験および H2301E1 試験ともにゾレドロン酸群、Z3P3 群: H2301 試験でゾレドロン酸群および H2301E1 試験でプラセボ群、P3Z3: H2301 試験でプラセボ群および H2301E1 試験でゾレドロン酸群

Z6 群（ゾレドロン酸を計 6 年間投与した群）と Z3P3 群（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、投与 3 年後（本試験のベースライン）に対する 6 年後の大腿骨頸部 BMD の増加率は、Z6 群の方が Z3P3 群より優れていた（群間差 1.04%、95%信頼区間 0.43～1.65%、p=0.0009）。ゾレドロン酸の継続投与により BMD は増加または維持されるが、治療をプラセボに切り替えた Z3P3 群では、ゾレドロン酸の BMD に対する効果が徐々に消失することが確認された。

本試験 3 年間での新規椎体骨折発生率は、Z6 群で 3.0%、Z3P3 群で 6.2%であり、Z6 群の Z3P3 群に対する RR は、0.48（95%信頼区間 0.26～0.90）であった。骨代謝マーカー（血清 β-CTx、P1NP および BAP）の平均値は、本試験のベースライン後すべての時点で、Z6 群が Z3P3 群よりも低かった。臨床骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折の発生リスクに群間で有意な差は認められなかった。

2.3.2 H2301E2 試験

添付資料番号［5.3.5.1.4］

目的：	ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し、大腿骨近位部 BMD を指標として長期有効性を評価する
デザイン：	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象：	閉経後骨粗鬆症患者（H2301 および H2301E1 試験を完了し両試験ともゾレドロン酸群であった患者）
無作為化数：	Z9 群: 95 名、Z6P3 群: 95 名（計 190 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 大腿骨近位部 BMD 副次評価項目: 大腿骨頸部 BMD、骨代謝マーカー、臨床骨折、椎体骨折、身長

Z9 群: H2301 試験、H2301E1 試験および H2301E2 試験すべてゾレドロン酸群、Z6P3 群: H2301 試験および H2301E1 試験でゾレドロン酸群、H2301E2 試験でプラセボ群

Z9 群（ゾレドロン酸を 9 年間投与した群）と Z6P3 群（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、投与 6 年後（本試験のベースライン）に対する 9 年後の大腿骨近位部 BMD 変化率の LSM は、Z9 群で−0.54%、Z6P3 群で−1.31%であり、群間差は認められなかった（p=0.1833）。

投与 6 年後に対する大腿骨近位部 BMD の変化率は、7 年後および 8 年後までの期間で両群ともにわずかな減少が認められたものの、その減少率は Z6P3 群より Z9 群の方が小さかった。また、投与 6 年後に対する大腿骨頸部 BMD の変化率も、7 年後、8 年後および 9 年後までの期間で両群にわずかな減少（または変化なし）が認められたものの、その減少率は Z6P3 群より Z9 群のほうが小さかった。投与開始時（H2301 試験のベースライン）に対する 7 年後、8 年後および 9 年後の大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD の変化率は、Z6P3 群と比較して Z9 群で高かった。

投与 6 年後から 3 年間で大腿骨近位部 BMD の増加が認められた被験者は、Z9 群で 53.7%、Z6P3 群で 40.6%であった。大腿骨近位部 BMD が増加した被験者の割合は、統計的に有意な群間差はないものの（p=0.1134）、Z6P3 群と比較して Z9 群で高かった（オッズ比 1.738）。

また、投与 6 年後から 3 年間で新規椎体骨折が認められた被験者は、Z9 群で 3.2%、Z6P3 群で 5.3%であった。臨床骨折の発現率に群間差は認められなかった。

血清 β-CTx、血清 P1NP および血清 BAP の投与 6 年後に対する変化の群間比較では、血清 P1NP および血清 BAP で投与 7 年後に有意差が認められた以外は、いずれも投与 6 年後から 3 年間で両群に大きな違いはなかった。

2.3.3 H2313 試験

添付資料番号［5.3.5.1.6］

目的：	腰椎 BMD を指標として、アレンドロン酸（1 日 1 回または週 1 回）からゾレドロン酸 5 mg 点滴静注に切り替えた際のアレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口投与に対する非劣性を検証する
デザイン：	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
対象：	閉経後骨減少／骨粗鬆症患者（アレンドロン酸使用歴が 1 年以上ある患者）
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 113 名、アレンドロン酸 70 mg 群: 112 名（計 225 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 腰椎 BMD 副次評価項目: 骨代謝マーカー その他の評価項目: 治療法に対する被験者の選好[*1]

*1 被験者に対し 4 つの質問（どちらの治療法を選択するか、どちらが自身のライフスタイルに適合するか、どちらが便利か、長期投与の場合どちらの投与法が好ましいか）で調査した

本試験にエントリーされた被験者のアレンドロン酸（1 日 1 回または週 1 回）の投与歴は、平均約 4 年であった。ゾレドロン酸群およびアレンドロン酸群はともに、腰椎 BMD 値を 12 ヵ月間維持し、ベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率（ゾレドロン酸群 0.120%、アレンドロン酸群 0.828%）では、ゾレドロン酸群のアレンドロン酸群に対する非劣性が示された。12 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率に統計学的に有意な群間差は認められなかった（$p>0.10$）。

ベースライン、3、6、9 および 12 ヵ月後に測定した 4 つの骨代謝マーカー（尿中 NTx、血清 β-CTx、P1NP および BAP）はいずれも各群で類似したプロファイルを示した。ゾレドロン酸群では、これらの骨代謝マーカーの平均値は 3 ヵ月後に一旦低下しベースライン値を下回った。その後、12 ヵ月後まで徐々に上昇しベースライン値を上回ったが、健康な閉経前女性の基準値範囲内であった。アレンドロン酸群では、これらの骨代謝マーカーの平均値にはわずかな変動が認められたものの 12 ヵ月後までベースライン値を下回った。

盲検下での治療法に対する被験者の選好は、被験者の大部分（78.7%）が年 1 回点滴静注を選好し、週 1 回経口投与を選好したのは 9.0%であった。

2.3.4 H2315 試験

添付資料番号［5.3.5.1.7］

目的：	ゾレドロン酸 5 mg を点滴静注した際の骨代謝への早期作用を骨代謝マーカーを指標として、アレンドロン酸 70 mg 週 1 回投与と比較する
デザイン：	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
対象：	閉経後骨減少／骨粗鬆症患者（ビスホスホネート製剤による治療歴なし）
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 69 名、アレンドロン酸 70 mg 群: 59 名（計 128 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 尿中 NTx 副次評価項目: 血清 β-CTx その他の評価項目: 治療法に対する被験者の選好[*1]

*1 被験者に対し 4 つの質問（どちらの治療法を選択するか、どちらが便利か、どちらが満足か、長期投与の場合どちらの投与法が好ましいか）で調査した

本試験の主要評価項目は、尿中 NTx のベースラインに対する投与 1 週後までの相対的変化（対数変換値により算出）とし、ビスホスホネート製剤による治療歴のない患者を対象とした。ベースラインの尿中 NTx 値に群間で有意な差はみられなかった。検出限界未満の NTx 値を補正せずに行った群間の比較では、尿中 NTx のベースラインに対する投与 1 週後までの相対的変化は、ゾレドロン酸群の方がアレンドロン酸群に比べて有意に減少した（$p<0.0001$）。また、検出限界（LOD）を下回る値を補正（LOD/2 を用いて補完）した場合でも同様の結果が得られた。

ゾレドロン酸群の尿中 NTx と血清 β-CTx は、投与 1 週後に低下し、その後はいずれの時点（2、4、8、12 および 24 週後）でもアレンドロン酸群より有意に低値を維持した。なお、安全性評価項目として測定した血清 BAP は、両群とも骨吸収マーカーに遅れ 12 週後までに低下を示したが、それ以降ほぼ一定を推移した。

盲検下での治療法に対する被験者の選好は、被験者の大部分（66.4%）が年 1 回点滴静注を選好し、週 1 回経口投与を選好したのは 19.7%であった。投与 3 日以内に有害事象を報告した被験者でも 73.8%は総合的に年 1 回点滴静注を選好した。

2.3.5 HUS121 試験

添付資料番号［5.3.5.1.8］

目的：	ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注の骨代謝マーカーに及ぼす作用を尿中 NTx を指標としてラロキシフェン 60 mg 連日投与と比較する
デザイン：	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
対象：	閉経後骨減少／骨粗鬆症患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 56 名、ラロキシフェン 60 mg 群: 54 名（計 110 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 尿中 NTx（クレアチニン補正） 副次評価項目: 血清 BAP その他の評価項目: 治療全般満足度（医療スタッフ、被験者）[*1]、治療法に対する被験者の選好[*2]

*1 治験責任医師、治験コーディネータおよび被験者に対し、「点滴時間」および「点滴手順」に対する満足度をそれぞれ 5 段階で調査した

*2 被験者に対し 4 つの質問（どちらの治療法を選択するか、どちらが自身のライフスタイルに適合するか、どちらが便利か、長期投与の場合どちらの投与法が好ましいか）で調査した

尿中 NTx のベースラインに対する 6 ヵ月後の変化量は、ゾレドロン酸群の方がラロキシフェン群と比較して、統計学的に有意な低下を示した（p<0.0001）。その他の時点（投与開始 2 および 4 ヵ月後）でも、尿中 NTx の低下は、ゾレドロン酸群の方が有意に大きかった。また、血清 BAP のベースラインに対する変化量も全測定時点（投与開始 2、4 および 6 ヵ月後）でゾレドロン酸群の方がラロキシフェン群と比較して、統計学的に有意な低下を示した（p<0.0001）。

満足度に関する質問票は、年 1 回点滴静注に関していずれの群でも、治験責任医師、治験協力者（看護師）、被験者の間で満足度が高いことを示し、治療法に対する選好では、89.7%の被験者が連日経口投与と比べ、年 1 回の点滴静注を選好した。

2.3.6 H2409 試験

添付資料番号［5.3.5.1.9］

目的：	腰椎 BMD を指標として、ゾレドロン酸 5 mg の単回点滴静注と TPD 20 μg 連日皮下投与を併用した際の TPD 単独投与に対する非劣性を検証し、非劣性が検証された場合、併用投与の TPD 単独投与に対する優越性を評価する
デザイン：	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
対象：	閉経後骨粗鬆症患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群（Z 単独群）: 137 名、 ゾレドロン酸 5 mg と TPD 20 μg の併用群（Z＋TPD 群）: 137 名、 ゾレドロン酸に対応するプラセボと TPD 20 μg の併用群（TPD 単独群）: 138 名 （計 412 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 腰椎 BMD 副次評価項目: 大腿骨近位部 BMD、骨代謝マーカー

腰椎 BMD のベースラインに対する投与 52 週後の増加について、ゾレドロン酸の単回点滴静注と TPD 連日皮下投与の併用群（以下、Z＋TPD 群）は、TPD 単独群に対して非劣性であることが示された。投与 52 週後の腰椎 BMD 変化率の LSM は、Z＋TPD 群で 7.51%、TPD 単独群で 7.05%であり、Z＋TPD 群は TPD 単独群に比べ増加率が大きかったが、群間に統計学的に有意差は認められなかった。なお、ゾレドロン酸単独群（以下、Z 単独群）の LSM は、4.37%であった。

Z＋TPD 群は TPD 単独群と比べ、13、26 週後に腰椎 BMD が、また、13、26、52 週後に大腿骨近位部 BMD が有意に増加した。投与 52 週後の大腿骨近位部 BMD 変化率の LSM は、Z＋TPD 群で 2.33%、TPD 単独群で 1.10%であり、TPD 単独群と比較して有意な上乗せ効果が得られた。なお、Z 単独群は 2.16%であった。

Z＋TPD 群は Z 単独群と比べ、13、26、52 週後に腰椎 BMD が、また、13 週後に大腿骨近位部 BMD が有意に増加した。

Z 単独群は TPD 単独群と比べ、13、26、52 週後に大腿骨近位部 BMD が有意に増加した。

Z＋TPD 群および Z 単独群は、いずれも TPD 単独群に比べて、投与 4、8、26、39 および 52 週後の血清 β-CTx および P1NP を有意に低下させた。Z＋TPD 群の骨吸収抑制作用は投与開始後早期にみられ、26、39 および 52 週後にわたり次第にその抑制作用は減弱した。

2.3.7 O2306 試験

添付資料番号［5.3.5.1.10］

目的：	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する非劣性を検証する
デザイン：	国際共同、無作為化、実薬対照、層別化、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較
対象：	高用量ステロイド療法を継続的に施行する骨粗鬆症患者
無作為化数：	治療部分集団（無作為化前のステロイド投与期間が 3 ヵ月を超える被験者）／ ゾレドロン酸 5 mg 群: 272 名、リセドロン酸 5 mg 群: 273 名（計 545 名） 予防部分集団（無作為化前のステロイド投与期間が 3 ヵ月以下の被験者）／ ゾレドロン酸 5 mg 群: 144 名、リセドロン酸 5 mg 群: 144 名（計 288 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 腰椎 BMD 副次評価項目: 大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD、橈骨遠位部 BMD、骨代謝マーカー、椎体骨折、臨床骨折、身長 その他の評価項目: QOL（EQ-5D）[*1]、治療法に対する被験者の選好[*2]

*1 健康に関連した質問票（効用値および Visual Analog Scale で評価）
*2 被験者に対し 4 つの質問（どちらの治療法を選択するか、どちらが便利か、どちらが満足か、長期投与の場合どちらの投与法が好ましいか）で調査した

腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率について、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。治療部分集団では、12 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率の LSM は、ゾレドロン酸群で 4.06%、リセドロン酸群で 2.71%であり、群間差は 1.36%であった（差の 95%信頼区間 0.67～2.05、p=0.0001）。予防部分集団では、ゾレドロン酸群で 2.60%、リセドロン酸群で 0.64%であり、群間差は 1.96%であった（差の 95%信頼区間 1.04～2.88、p<0.0001）。6 ヵ月後の腰椎 BMD でも同様の結果が認められた。また、その他の部位（治療部分集団では大腿骨近位部、大腿骨転子部、大腿骨頸部、橈骨遠位部、予防部分集団では大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部）でも、ゾレドロン酸群の 12 ヵ月後の BMD 増加率はリセドロン酸群を有意に上回った。

治療部分集団では、血清 β-CTx、P1NP、BAP および尿中 NTx はすべての時点（投与後 9～11 日目、3、6 および 12 ヵ月後）でゾレドロン酸群の方がリセドロン酸群に比べて有意に低かった。予防部分集団では、血清 β-CTx および尿中 NTx はすべての時点でゾレドロン酸群の方がリセドロン酸群に比べて有意に低く、血清 BAP および P1NP に関しては 3、6 および 12 ヵ月後の時点でゾレドロン酸群の方がリセドロン酸群に比べて有意に低かった。

新規椎体骨折および臨床骨折は、治療部分集団および予防部分集団を統合した集団を対象とした。12 ヵ月間に新規椎体骨折が発生したのはゾレドロン酸群が 5 名、リセドロン酸群が 3 名であった。臨床骨折が発生したのはゾレドロン酸群が 8 名、リセドロン酸群が 7 名であり、両群で同程度であった。

被験者の大部分（83.8%）は年 1 回点滴静注の方を選好した。治験薬の投与後 3 日以内に有害事象が発現した被験者でも、ほとんどの被験者（78.1%）が年 1 回点滴静注の方を選好した。

2.3.8 M2309 試験

添付資料番号［5.3.5.1.11］

目的：	男性骨粗鬆症患者にゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 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する
デザイン：	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象：	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の男性患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 588 名、プラセボ群: 611 名（計 1,199 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 新規椎体骨折 副次評価項目: 椎体骨折、臨床骨折、腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD、骨代謝マーカー、身長 その他の評価項目: 医療資源の利用[*1]、QOL（EQ-5D）[*2]

*1 骨粗鬆症に関連した入院の検討（入院被験者数、入院日数、集中治療室滞在日数など）
*2 健康に関連した質問票（効用値および Visual Analog Scale で評価）

24 ヵ月間に新規椎体骨折が発生した被験者の割合は、ゾレドロン酸群で 1.6%、プラセボ群で 4.9%であり、プラセボ群に対するゾレドロン酸群の RR は 0.33（95%信頼区間 0.16～0.70、p=0.0016）であり、ゾレドロン酸は新規椎体骨折発生リスクを有意に抑制した。また、12 ヵ月間のプラセボ群に対するゾレドロン酸群の RR は 0.32（95%信頼区間 0.12～0.88、p=0.0166）であった。

投与 12、24 ヵ月後の新規／増悪椎体骨折のプラセボ群に対するゾレドロン酸群の RR はそれぞれ 0.45（95%信頼区間 0.19～1.10、p=0.0677）および 0.41（95%信頼区間 0.21～0.81、p=0.0065）であった。

すべての臨床骨折、臨床椎体骨折および非椎体骨折の発生リスクは、プラセボ群と比較しゾレドロン酸投与による低減が示されたが、いずれも統計学的に有意な差ではなかった。

24 ヵ月間の腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部の BMD 増加または維持の点で、ゾレドロン酸はプラセボよりも優れていた。すべての部位で、投与 6 ヵ月後という早期にプラセボ群に対する有意な BMD 増加が認められた。

血清 β-CTx、血清 P1NP、血清 BAP および尿中 NTx は、すべての時点（3、6、12、15、18 および 24 ヵ月後）でゾレドロン酸群の方がプラセボ群に比べて有意に低下した。

2.3.9 M2308 試験

添付資料番号［5.3.5.1.12］

目的：	男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）点滴静注またはアレンドロン酸 70 mg を週 1 回 2 年間経口投与し、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する
デザイン：	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
対象：	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の男性患者
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 154 名、アレンドロン酸 70 mg 群: 148 名（計 302 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 腰椎 BMD 副次評価項目: 大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD、骨代謝マーカー その他の評価項目: 治療法に対する被験者の選好[*1]

*1 被験者に対し 4 つの質問（どちらの治療法を選択するか、どちらが便利か、どちらが満足か、長期投与の場合どちらの投与法が好ましいか）で調査した

ベースラインに対する投与 24 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率の LSM は、ゾレドロン酸群で 6.1%、アレンドロン酸群で 6.2%であり、ゾレドロン酸群のアレンドロン酸群に対する非劣性が示された。投与 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率も群間で同程度であった。

血清 CTx および尿中 NTx は、ゾレドロン酸群では、初回および 2 回目の投与 9～11 日目に最低値となり、その後徐々に回復した。アレンドロン酸群では、低下はより緩やかで 6 ヵ月後に最低値となった。12 ヵ月後および 24 ヵ月後の血清 CTx および尿中 NTx の平均変化量では、両群ともにベースラインに対して約 50%の低下が認められた。また、血清 P1NP は、ゾレドロン酸群では、初回および 2 回目の投与 3 ヵ月後に最低値となり、その後徐々に回復した。アレンドロン酸群では、低下はより緩やかで 12 ヵ月後に最低値となった。12 ヵ月後および 24 ヵ月後の血清 P1NP の平均変化量では、両群ともにベースラインに対して 50%を超える低下が認められた。12 ヵ月後およ 24 ヵ月後の血清 BAP の平均変化量では、両群ともにベースラインに対して約 20%の低下が認められた。

アンケート調査によると被験者の大部分（74.2%）は、週 1 回の経口投与よりも年 1 回点滴静注の方を選好した。治験薬の投与 3 日以内に有害事象が発現した被験者でも、ほとんどの被験者（約 70%）が年 1 回点滴静注の方を選好した。

2.3.10 L2310 試験

添付資料番号［5.3.5.1.13］

目的：	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する
デザイン：	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象：	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
無作為化数：	ゾレドロン酸 5 mg 群: 1,065 名、プラセボ群: 1,062 名（計 2,127 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 臨床骨折 副次評価項目: その他臨床骨折、大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD、入院の可能性の低減 その他の評価項目: 医療資源の利用[*1]、QOL（EQ-5D[*2]）

*1 入院、緊急治療室来院、クリニックへの来院、在宅医療介護の訪問のあった被験者の割合

*2 健康に関連した質問票（Visual Analog Scale で評価）

本試験は、211 名に臨床骨折が確認された時点で試験を終了する計画であった。そのため、治験薬を最大 5 回投与した被験者および試験期間が当初計画時の 36 ヵ月間を超える被験者もあった。

臨床骨折発生率のプラセボ群に対するゾレドロン酸群の HR は、0.65（95%信頼区間 0.50～0.84）であり、試験期間を通して臨床骨折の発生リスクを 35%有意に低減した（p=0.0012）。また、臨床骨折が発生した被験者数は、ゾレドロン酸群で 92 名（8.59%）、プラセボ群で 139 名（13.88%）であった。

ゾレドロン酸群はプラセボ群に対して臨床椎体骨折および非椎体骨折のリスクをそれぞれ 46%（HR=0.54、95%信頼区間 0.32～0.92、p=0.0210）および 27%（HR=0.73、95%信頼区間 0.55～0.98、p=0.0338）有意に低減し、また複数回発生した臨床骨折の発生リスクを 33%（HR=0.67、95%信頼区間 0.48～0.94、p=0.0197）有意に低減した。ゾレドロン酸群は、大腿骨近位部 BMD の増加または維持に関して、プラセボに対する優越性を示した。

ゾレドロン酸群は、プラセボ群と比較して 24 ヵ月後の EQ-5D VAS で評価した被験者の健康状態を有意に改善させるとともに緊急治療室への来院を有意に減少させた。

2.3.11 N2312 試験

添付資料番号［5.3.5.1.14］

目的：	ゾレドロン酸 5 mg を単回または 1 年間隔で 2 年間（2 回）点滴静注した際の 2 年後の腰椎 BMD を指標に、本剤のプラセボに対する優越性を検証する
デザイン：	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象：	閉経後骨減少症患者
無作為化数：	Stratum I／ゾレドロン酸 5 mg×2 群: 77 名、ゾレドロン酸 5 mg×1 群: 70 名、プラセボ群: 77 名（計 224 名） Stratum II／ゾレドロン酸 5 mg×2 群: 121 名、ゾレドロン酸 5 mg×1 群: 111 名、プラセボ群: 125 名（計 357 名）
主な評価項目：	主要評価項目: 腰椎 BMD 副次評価項目: 大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD、転子部 BMD、橈骨遠位部 BMD、骨代謝マーカー その他の評価項目: 身長、QOL（EQ-5D[*1]、SF-36[*2]）

Stratum I: 閉経から 5 年未満の被験者、Stratum II: 閉経から 5 年以上の被験者

*1 健康に関連した質問票（効用値で評価）

*2 short form-36 health survey（身体、精神的な要素に関連した質問票）

24 ヵ月後の腰椎 BMD 増加は、ゾレドロン酸（以下、ZOL）の 2 つの用法群（ZOL 5 mg×2 群および ZOL 5 mg×1 群）とも、閉経から 5 年未満の骨減少症患者（Stratum I）および閉経から 5 年以上の骨減少症患者（Stratum II）の双方においてプラセボ群より優れていた。12 ヵ月後の時点でも同様の結果が得られた。

12 および 24 ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部および橈骨遠位部の BMD 増加率は、両 Stratum ともにゾレドロン酸の 2 つの用法群がプラセボ群を有意に上回った。

血清 β-CTx、血清 P1NP および血清 BAP は、両 Stratum ともに、Stratum I の 1 ヵ月後の血清 BAP を除くすべての時点（1、3、6、9、12、15、18 および 24 ヵ月後）で、ゾレドロン酸の 2 つの用法群がプラセボ群と比較して有意に減少した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

本項では、有効性を評価する上で主要な試験と位置付けた AK156-III-1 試験および H2301 試験について記載した。他の試験の対象集団については、2.7.6 項に記載した。

3.1.1 被験者および解析対象集団の内訳

3.1.1.1 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験では、665 名が無作為化され治験薬が投与された。その内訳は、ゾレドロン酸群 333 名、プラセボ群 332 名であった。治験薬を投与した被験者のうち 542 名（ゾレドロン酸群 258 名、プラセボ群 284 名）が試験を完了した（図 7-1）。

治験薬投与後に試験を中止した被験者はゾレドロン酸群で 75 名、プラセボ群で 48 名であり、プラセボ群に比べゾレドロン酸群で中止した被験者が多かった。試験中止の主な理由と被験者数を表 3-1 に示す。試験中止の主な理由は、ゾレドロン酸群では、被験者の申し出が 25 名、2 回目投与前検査（臨床検査または口腔観察）での投与不適合が 20 名、有害事象が 10 名であった。プラセボ群では、2 回目投与前検査（臨床検査または口腔調査）での投与不適合が 19 名、被験者の都合が 11 名、被験者の申し出が 8 名であった。プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で有害事象と被験者の申し出による中止が多かった。

表 3-1 主な中止理由の集計 −AK156-III-1 試験

	Zoledronic Acid	Placebo
Adverse Event(s)	10	3
Protocol Violation	2	0
Abnormal Laboratory Value(s)(1) or Unsuitable at the oral cavity examination(2)	20	19
Wrong Study Drug Number	0	0
Death or SAE	5	3
Administrative Problems	8	11
Subject Withdrew Consent	25	8
Other Reason(s)	4	1
Unsatisfactory Therapeutic Effect	1	3
Total	75	48

With either one of the two following criteria at a week prior to 2nd infusion
(1)CLcr < 35mL/min, Urine protein level >= 2+ (except bacteria urine) or Serum calcium < 8.0 mg/dL or >11.0 mg/dL,
(2)Implementation of invasive dental procedures to jawbones or mouth condition is not appropriate for study drug infusion

Source: AK156-III-1 CSR 表 10.1-1（5.3.5.1.1）

有効性の解析対象集団の内訳を表 3-2 に示す。

治験薬を投与した 665 名の被験者のうち、661 名（ゾレドロン酸群 330 名、プラセボ群 331 名）を FAS として採用した。このうち、631 名（ゾレドロン酸群 314、プラセボ群 317 名）を PPS として採用した。骨密度の評価は FAS のうち、一部の被験者（測定可能な医療機関）で実施された。

表 3-2 有効性の解析対象集団の内訳 −AK156-III-1 試験

	Zoledronic Acid	Placebo	Total
Randomized(Administered)	333	332	665
Full Analysis Set [a)]			
Inclusion	330 (99.1%)	331 (99.7%)	661 (99.4%)
Exclusion	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Reason for Exclusion:			
Evaluation	0	1	1
Others （important)	3	0	3
Per Protocol Set [b)]			
Inclusion	314 (95.2%)	317 (95.8%)	631 (95.5%)
Exclusion	16 (4.8%)	14 (4.2%)	30 (4.5%)
Reason for Exclusion:			
Evaluation	1	5	6
Inclusion/Exclusion criteria	1	1	2
Others （important)	3	0	3
Study medication or concomitant medication	15	9	24

a)The percentage is based on the number of randomized patients in the respective treatment group.
b)The percentage is based on the number of full analysis set patients in the respective treatment group.
Reasons for Exclusion: The multiple selection to one patient counts for each reason.
Source: AK156-III-1 CSR 表 11.1-1（5.3.5.1.1）

3.1.1.2 H2301 試験

H2301 試験の試験完了の有無および中止理由別集計を表 3-3 に、また Stratum 別被験者数の内訳を表 3-4 に示した。

ITT 集団は 7,736 名（ゾレドロン酸群 3,875 名、プラセボ群 3,861 名）で、このうち Stratum I は 6,084 名（ゾレドロン酸群 3,045 名、プラセボ群 3,039 名）、Stratum II は 1,652 名（ゾレドロン酸群 830 名、プラセボ群 822 名）であった。ゾレドロン酸群は 3,248 名（83.82%）、プラセボ群は 3,269 名（84.67%）が試験を完了した。

試験を中止した被験者の割合は、ゾレドロン酸群では 16.18%、プラセボ群では 15.33%であり、試験中止の主な理由は、両群ともに、同意撤回、死亡、来院せず、有害事象であった。なお、治療効果の不満を理由に中止した被験者は、ゾレドロン酸群では 2 名（0.05%）、プラセボ群では 7 名（0.18%）であった。試験を中止した割合と中止理由に両群で大きな違いはなかった。

表 3-3 試験完了の有無および中止理由別集計（ITT 集団） −H2301 試験

	Zoledronic acid N=3875 n (%)	Placebo N=3861 n (%)	Total N=7736 n (%)
Total no. of patients			
Completed	3248 (83.82)	3269 (84.67)	6517 (84.24)
Discontinued	627 (16.18)	592 (15.33)	1219 (15.76)
Reason for discontinuation			
Subject withdrew consent	297 (7.66)	284 (7.36)	581 (7.51)
Death	130 (3.35)	112 (2.90)	242 (3.13)
Lost to follow-up	82 (2.12)	75 (1.94)	157 (2.03)
Adverse Event(s)	80 (2.06)	70 (1.81)	150 (1.94)
Administrative problems	19 (0.49)	22 (0.57)	41 (0.53)
Protocol violation	11 (0.28)	15 (0.39)	26 (0.34)
Abnormal laboratory value(s)	4 (0.10)	5 (0.13)	9 (0.12)
Unsatisfactory therapeutic effect	2 (0.05)	7 (0.18)	9 (0.12)
Abnormal test procedure result(s)	2 (0.05)	1 (0.03)	3 (0.04)
Subject's condition no longer requires study drug	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.01)

Source: H2301 CSR Table 7-1（5.3.5.1.2）

表 3-4 Stratum 別被験者数の内訳（ITT 集団） −H2301 試験

Background variables	Zoledronic acid N=3875	Placebo N=3861	Total N=7736
Stratum, n (%)			
I	3045 (78.58%)	3039 (78.71%)	6084 (78.65%)
II	830 (21.42%)	822 (21.29%)	1652 (21.35%)

Source: H2301 CSR Table 7-5（5.3.5.1.2）

有効性の解析対象集団の内訳を表 3-5 に示す。骨代謝マーカーおよび骨密度の評価は ITT 集団のうち、一部の被験者で評価した。

表 3-5 有効性の解析対象集団の内訳 −H2301 試験

Analysis population	Zoledronic acid N=3875 n (%)	Placebo N=3861 n (%)	Total N=7736 n (%)
ITT	3875 (100.0)	3861 (100.0)	7736 (100.0)
mITT	2822 (72.8)	2853 (73.9)	5675 (73.4)
Month 12	2822 (72.8)	2853 (73.9)	5675 (73.4)
Month 24	2822 (72.8)	2853 (73.9)	5675 (73.4)
Month 36	2822 (72.8)	2853 (73.9)	5675 (73.4)
Per-protocol			
Per-protocol for vertebral fracture endpoint [1]	2640 (68.1)	2574 (66.7)	5214 (67.4)
Per-protocol for hip fracture endpoint	3702 (95.5)	3572 (92.5)	7274 (94.0)
Stratum II x-ray population	689 (17.8)	669 (17.3)	1358 (17.6)
Bone marker (b-CTx, BSAP)	300 (7.7)	305 (7.9)	605 (7.8)
P1NP	619 (16.0)	627 (16.2)	1246 (16.1)
Spine/Distal radius	278 (7.2)	271 (7.0)	549 (7.1)

Source: H2301 CSR Table 7-3（5.3.5.1.2）

3.1.2 人口統計学的特性およびその他特性

3.1.2.1 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験の人口統計学的および他の基準値の特性を表 3-6 に示す。人口統計学的および他の基準値の特性に群間で特記すべき差異は認められなかった。

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。年齢は、全体で 65 歳から 88 歳まで分布し、各群の平均はゾレドロン酸群で 74.0 歳、プラセボ群で 74.3 歳、中央値は両群ともに 74.0 歳であった。平均体重は、ゾレドロン酸群で 52.35 kg、プラセボ群で 52.07 kg であった。BMI は両群ともに大部分の被験者が標準であり、いずれのカテゴリーでも両群の分布は同様であった。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被験者数は、両群ともに同様の分布であった。なお、登録時と開始時で最大グレード別の被験者数が異なることおよび開始時に既存椎体骨折のない被験者が存在する理由は、登録時と開始時の判定手順が異なったためである。登録時は 1 名の骨折評価委員による判定であったのに対し、投与前の骨折判定は 3 名の骨折評価委員による合議により判定された。開始時の腰椎、大腿骨頸部および大腿骨近位部 BMD（YAM 換算値および測定値）の平均および分布は、両群で同程度であった。

表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)
Sex		
Male	21 (6.4%)	19 (5.7%)
Female	309 (93.6%)	312 (94.3%)
Age (years) [a)]		
65-<70	85 (25.8%)	71 (21.5%)
70-<80	190 (57.6%)	199 (60.1%)
>=80	55 (16.7%)	61 (18.4%)
n	330	331
Mean (SD)	74.0 (5.4)	74.3 (5.4)
Median	74.0	74.0
Min : Max	65 : 88	65 : 87
Q1, Q3	69.0, 78.0	70.0, 78.0
Height (cm)		
<140	22 (6.7%)	21 (6.3%)
140-<150	147 (44.5%)	150 (45.3%)
150-<160	135 (40.9%)	149 (45.0%)
>=160	26 (7.9%)	11 (3.3%)
n	330	331
Mean (SD)	149.79 (6.57)	149.63 (5.97)
Median	149.50	149.80
Min : Max	133.0 : 168.6	130.4 : 168.2
Q1, Q3	145.50, 153.80	146.00, 153.30
Weight (kg)		
<40	8 (2.4%)	10 (3.0%)
40-<50	122 (37.0%)	136 (41.1%)
50-<60	150 (45.5%)	128 (38.7%)
>=60	50 (15.2%)	57 (17.2%)
n	330	331
Mean (SD)	52.35 (7.53)	52.07 (8.23)
Median	52.00	51.00
Min : Max	35.7 : 80.9	32.1 : 83.6
Q1, Q3	46.70, 57.00	46.50, 56.60

a) pre 1st infusion
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
Source: AK156-III-1 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1.1）

表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)
Body Mass Index (kg/m^2)		
<18.5	9 (2.7%)	23 (6.9%)
18.5-<25.0	229 (69.4%)	222 (67.1%)
>=25.0	92 (27.9%)	86 (26.0%)
n	330	331
Mean (SD)	23.36 (3.22)	23.26 (3.47)
Median	23.06	22.97
Min : Max	17.4 : 36.9	15.4 : 35.4
Q1, Q3	20.89, 25.48	20.87, 25.18
Number of Years Post-Menopausal		
<10	2 (0.6%)	3 (0.9%)
10-<20	84 (25.5%)	81 (24.5%)
>=20	223 (67.6%)	228 (68.9%)
Male	21 (6.4%)	19 (5.7%)
n	309	312
Mean (SD)	23.5 (6.4)	23.7 (6.2)
Median	23.0	24.0
Min : Max	6 : 40	9 : 39
Q1, Q3	19.0, 28.0	19.0, 29.0
History of Desease or Surgeries Affecting Bone Metabolism		
No	313 (94.8%)	308 (93.1%)
Yes	17 (5.2%)	23 (6.9%)
Goitre (甲状腺腫)	0	1
Hyperparathyroidism (副甲状腺機能亢進症)	0	1
Hysterectomy (子宮摘出)	14	15
Oophorectomy bilateral (両側卵巣摘出術)	1	0
Hysterosalpingo-oophorectomy (子宮卵管卵巣摘除)	2	2
Prostate cancer (前立腺癌)	0	1
Oophorectomy (卵巣摘除)	0	2
Gastrectomy (胃切除)	0	1
Spinal cord neoplasm (脊髄新生物)	0	1

Body Mass Index = weight / (height / 100)^2
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
Source: AK156-III-1 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1.1）

表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (3)

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)
Alcohol Consumption		
No	323 (97.9%)	324 (97.9%)
Yes	7 (2.1%)	7 (2.1%)
Smoking		
No	312 (94.5%)	324 (97.9%)
Yes	18 (5.5%)	7 (2.1%)
Parental History of Hip Fracture		
No	292 (88.5%)	295 (89.1%)
Yes	27 (8.2%)	21 (6.3%)
Unknown	11 (3.3%)	15 (4.5%)
Prior Usage of Bisphosphonate		
Never Used	298 (90.3%)	303 (91.5%)
Used with Sufficient Washout	32 (9.7%)	28 (8.5%)
Maximum Grade of Prevalent Vertebral Fractures at Registration		
1	66 (20.0%)	69 (20.8%)
2	154 (46.7%)	151 (45.6%)
3	110 (33.3%)	111 (33.5%)
Maximum Grade of Prevalent Vertebral Fractures at Baseline		
0	29 (8.8%)	35 (10.6%)
1	54 (16.4%)	53 (16.0%)
2	136 (41.2%)	144 (43.5%)
3	111 (33.6%)	99 (29.9%)
Number of Prevalent Vertebral Fractures at Baseline		
0	29 (8.8%)	35 (10.6%)
1	167 (50.6%)	161 (48.6%)
2	86 (26.1%)	84 (25.4%)
>=3	48 (14.5%)	51 (15.4%)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1.1）

表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (4)

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid (N = 149)	Placebo (N = 164)
Lumbar Spine BMD (Based on YAM) (L2-L4) (%)		
<60	31 (20.8%)	38 (23.2%)
60-<70	52 (34.9%)	67 (40.9%)
70-<80	61 (40.9%)	50 (30.5%)
>=80	5 (3.4%)	9 (5.5%)
n	149	164
Mean (SD)	67.198 (9.342)	66.471 (9.262)
Median	68.830	66.792
Min : Max	35.12 : 91.94	38.17 : 97.08
Q1, Q3	61.065, 75.048	60.278, 72.694
Lumbar Spine T-score (L2-L4)		
<=-2.5	82 (55.0%)	107 (65.2%)
>-2.5--1.5	65 (43.6%)	52 (31.7%)
>-1.5	2 (1.3%)	5 (3.0%)
Lumbar Spine BMD (Based on YAM) (L1-L4) (%)		
<60	34 (22.8%)	43 (26.2%)
60-<70	44 (29.5%)	66 (40.2%)
70-<80	67 (45.0%)	44 (26.8%)
>=80	4 (2.7%)	11 (6.7%)
n	149	164
Mean (SD)	67.221 (9.246)	66.302 (9.270)
Median	69.203	66.280
Min : Max	38.35 : 89.00	42.45 : 97.98
Q1, Q3	61.123, 73.832	59.891, 72.240
Lumbar Spine T-score (L1-L4)		
<=-2.5	93 (62.4%)	118 (72.0%)
>-2.5--1.5	53 (35.6%)	40 (24.4%)
>-1.5	3 (2.0%)	6 (3.7%)

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
Source: AK156-III-1 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1.1）

表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (5)

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid (N = 230)	Placebo (N = 233)
Femoral Neck BMD (Based on YAM) (%)		
<60	61 (26.5%)	56 (24.0%)
60-<70	82 (35.7%)	92 (39.5%)
70-<80	70 (30.4%)	69 (29.6%)
>=80	17 (7.4%)	16 (6.9%)
n	230	233
Mean (SD)	66.480 (9.909)	66.510 (9.703)
Median	66.549	67.041
Min : Max	41.17 : 95.78	40.16 : 94.59
Q1, Q3	59.270, 73.310	60.894, 72.774
Femoral Neck T-score		
<=-2.5	160 (69.6%)	167 (71.7%)
>-2.5--1.5	59 (25.7%)	56 (24.0%)
>-1.5	11 (4.8%)	10 (4.3%)
Total Hip BMD (Based on YAM) (%)		
<60	25 (10.9%)	20 (8.6%)
60-<70	59 (25.7%)	52 (22.3%)
70-<80	80 (34.8%)	87 (37.3%)
>=80	66 (28.7%)	74 (31.8%)
n	230	233
Mean (SD)	73.806 (10.736)	74.664 (10.176)
Median	73.714	74.897
Min : Max	50.08 : 102.76	49.39 : 100.28
Q1, Q3	66.421, 80.979	68.245, 82.106
Total Hip T-score		
<=-2.5	98 (42.6%)	82 (35.2%)
>-2.5--1.5	83 (36.1%)	98 (42.1%)
>-1.5	49 (21.3%)	53 (22.7%)

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
Source: AK156-III-1 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1.1）

表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (6)

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)
25-OH Vitamin D (ng/mL)		
<10	0 (0.0%)	0 (0.0%)
10-<20	57 (17.3%)	67 (20.2%)
20-<30	181 (54.8%)	176 (53.2%)
>=30	92 (27.9%)	88 (26.6%)
Creatinine Clearance (mL/min) [b)]		
30-<35	8 (2.4%)	10 (3.0%)
35-<40	42 (12.7%)	50 (15.1%)
40-<60	223 (67.6%)	213 (64.4%)
>=60	57 (17.3%)	58 (17.5%)
eGFR (mL/min/1.73m^2) [b)]		
<30	0 (0.0%)	0 (0.0%)
30-<60	262 (79.4%)	271 (81.9%)
60-<90	67 (20.3%)	60 (18.1%)
>=90	1 (0.3%)	0 (0.0%)

b) 1 Week prior to 1st infusion
Creatinine clearance is calculated by Cockcroft-Gault equation.
eGFR is calculated by MDRD equation.
Source: AK156-III-1 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1.1）

表 3-6 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） −AK156-III-1 試験 (7)

	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)
Lumbar Spine BMD (L1-4) (g/cm^2)		
n	149	164
Mean (SD)	0.663 (0.090)	0.655 (0.091)
Median	0.683	0.656
Min : Max	0.38 : 0.88	0.42 : 0.97
Q1, Q3	0.605, 0.728	0.592, 0.714
Femoral neck BMD (g/cm^2)		
n	230	233
Mean (SD)	0.527 (0.080)	0.527 (0.078)
Median	0.526	0.530
Min : Max	0.33 : 0.76	0.32 : 0.78
Q1, Q3	0.468, 0.583	0.485, 0.575
Total Hip BMD (g/cm^2)		
n	230	233
Mean (SD)	0.650 (0.097)	0.656 (0.091)
Median	0.651	0.657
Min : Max	0.44 : 0.90	0.43 : 0.89
Q1, Q3	0.582, 0.721	0.603, 0.718

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

3.1.2.2 H2301 試験

H2301 試験では 2 つの主要評価項目のうち、新規椎体骨折は mITT 集団、大腿骨近位部骨折は ITT 集団に基づき評価した。両集団ともに、人口統計学的および他の基準値の特性に群間で

特記すべき差異は認められなかった。なお、mITT 集団および ITT 集団の集団間においても大きな違いは認められなかった（3.1.2.3 項）。

主要な 2 試験の類似性は、主に新規椎体骨折発生率で検討したため、ここでは mITT 集団を中心に記載する。mITT 集団の人口統計学的特性を表 3-7、疾患および背景特性を表 3-8 に示し、ITT 集団の人口統計学的特性、疾患および背景特性をそれぞれ表 7-4 および表 7-5 に示した。

閉経後骨粗鬆症女性を対象としたことから全被験者が女性であった。また、両群ともに被験者の約 8 割近くが白人であった。世界の各地域から 1,000 名近くの被験者が治験に参加し、西欧からの被験者数が最も多く 1,594 名（28.09%）、アジアからの被験者は 934 名（16.46%）であった。

年齢は、64 歳から 89 歳まで分布し、各群の平均はゾレドロン酸群で 73.0 歳、プラセボ群で 73.1 歳、中央値はともに 73.0 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/m^2 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。

表 3-7 人口統計学的特性（mITT 集団） −H2301 試験

Demographic Variable	Zoledronic acid N=2822	Placebo N=2853	Total N=5675
Race, n (%)			
Caucasian	2135 (75.66%)	2179 (76.38%)	4314 (76.02%)
Black	11 (0.39%)	11 (0.39%)	22 (0.39%)
Hispanic	179 (6.34%)	173 (6.06%)	352 (6.20%)
Japanese	7 (0.25%)	11 (0.39%)	18 (0.32%)
Other Asian	475 (16.83%)	466 (16.33%)	941 (16.58%)
Other	15 (0.53%)	13 (0.46%)	28 (0.49%)
Age group (year) – n (%)			
< 65	3 (0.11%)	6 (0.21%)	9 (0.16%)
65 - 74	1736 (61.52%)	1769 (62.00%)	3505 (61.76%)
75 - 84	1022 (36.22%)	1002 (35.12%)	2024 (35.67%)
>= 85	61 (2.16%)	76 (2.66%)	137 (2.41%)
Age (year)			
n	2822	2853	5675
Mean (SD)	73.0 (5.25)	73.1 (5.37)	73.1 (5.31)
Min, Median, Max	64, 73.0, 89	64, 73.0, 89	64, 73.0, 89
Weight (kg)			
n	2819	2852	5671
Mean (SD)	59.9 (11.03)	60.6 (11.38)	60.2 (11.21)
Min, Median, Max	32, 59.0, 119	29, 60.0, 129	29, 59.5, 129
Height (cm) non-stadiometer			
n	1481	1509	2990
Mean (SD)	153.4 (7.10)	153.4 (7.03)	153.4 (7.06)
Min, Median, Max	126, 153.0, 176	115, 153.0, 177	115, 153.0, 177
Height (mm) - stadiometer			
n	1455	1476	2931
Mean (SD)	1549.0 (71.87)	1548.5 (69.81)	1548.8 (70.83)
Min, Median, Max	1295, 1549.0, 1790	1330, 1549.8, 1781	1295, 1549.0, 1790

Source: H2301 CSR PT-Table 7.4-2（5.3.5.1.2）

表 3-8 疾患および背景特性（mITT 集団） −H2301 試験

Background Variable	Zoledronic acid N=2822	Placebo N=2853	Total N=5675
Stratum, n (%)			
I	2822 (100.00%)	2853 (100.00%)	5675 (100.00%)
Region, n(%)			
North America/Oceania	381 (13.50%)	384 (13.46%)	765 (13.48%)
Latin America	536 (18.99%)	547 (19.17%)	1083 (19.08%)
Western Europe	781 (27.68%)	813 (28.50%)	1594 (28.09%)
Asia	473 (16.76%)	461 (16.16%)	934 (16.46%)
Eastern Europe	651 (23.07%)	648 (22.71%)	1299 (22.89%)
Alchohol use (drinks/day), n (%)			
< 1	2660 (94.26%)	2690 (94.29%)	5350 (94.27%)
1 - 2	150 (5.32%)	155 (5.43%)	305 (5.37%)
>= 3	12 (0.43%)	8 (0.28%)	20 (0.35%)
Is subject a current smoker, n (%)			
Yes	235 (8.33%)	218 (7.64%)	453 (7.98%)
No	2587 (91.67%)	2635 (92.36%)	5222 (92.02%)
Number of years post-menopausal, n (%)			
<= 5	0 (0.00%)	3 (0.11%)	3 (0.05%)
> 5 - 30	2239 (79.34%)	2241 (78.55%)	4480 (78.94%)
> 30	579 (20.52%)	599 (21.00%)	1178 (20.76%)
Missing	4 (0.14%)	10 (0.35%)	14 (0.25%)
Prior bisphosphonate use, n (%)			
No	2479 (87.85)	2502 (87.70)	4981 (87.77)
Yes	335 (11.87)	339 (11.88)	674 (11.88)
Unknown/missing	8 (0.28)	12 (0.42)	20 (0.35)
BMI (kg/m^2)			
n	2815	2849	5664
Mean (SD)	25.171 (4.2102)	25.460 (4.2933)	25.316 (4.2542)
Min, Median, Max	13.355, 24.826, 53.455	14.198, 25.054, 47.291	13.355, 24.936, 53.455
Standardized femoral neck BMD (g/cm^2)			
n	2803	2842	5645
Mean (SD)	0.532 (0.0618)	0.531 (0.0630)	0.532 (0.0624)
Min, Median, Max	0.284, 0.536, 0.812	0.225, 0.537, 0.768	0.225, 0.537, 0.812
Standardized total hip BMD (g/cm^2)			
n	2803	2842	5645
Mean (SD)	0.646 (0.0884)	0.646 (0.0895)	0.646 (0.0890)
Min, Median, Max	0.231, 0.647, 0.977	0.293, 0.649, 1.324	0.231, 0.648, 1.324
Femoral neck T-score, n (%)			
<= -2.5	2037 (72.18%)	2054 (71.99%)	4091 (72.09%)
> -2.5 - -1.5	741 (26.26%)	762 (26.71%)	1503 (26.48%)
> -1.5	25 (0.89%)	26 (0.91%)	51 (0.90%)
Missing	19 (0.67%)	11 (0.39%)	30 (0.53%)
Number of prevalent vertebral fractures, n (%)			
0	1070 (37.92%)	1038 (36.38%)	2108 (37.15%)
1	807 (28.60%)	815 (28.57%)	1622 (28.58%)
>=2	945 (33.49%)	1000 (35.05%)	1945 (34.27%)

Source: H2301 CSR PT-Table 7.4-4 および PT-Table 7.4-4a（5.3.5.1.2）

3.1.2.3 人口統計学的特性および他の基準値の特性の試験間比較

AK156-III-1 試験および H2301 試験の人口統計学的および他の基準値の特性を比較した。試験ごとに投与群を併合した結果を表 3-9 に示す。

H2301 試験では 2 つの主要評価項目のうち、新規椎体骨折は mITT 集団、大腿骨近位部骨折は ITT 集団に基づき評価した。AK156-III-1 試験および H2301 試験成績の類似性は、主要評価項目である新規椎体骨折発生率を中心に検討したため、以下に示す 2 試験の比較は、H2301 試

験のうち新規椎体骨折の評価対象集団である mITT 集団の結果を用いて行った。なお、mITT 集団および ITT 集団の集団間には、大きな違いは認められなかった（表 3-9）。

AK156-III-1 試験の被験者は、すべて日本人であり、90%以上が女性であった。H2301 試験の被験者は 75%以上が白人でありすべて女性であった。被験者の平均年齢は、AK156-III-1 試験で 74.1 歳、H2301 試験で 73.1 歳と同程度であった。AK156-III-1 試験および H2301 試験で、平均体重はそれぞれ 52.2 kg、60.2 kg、平均身長は 149.7 cm、153.4 cm、平均 BMI は 23.3 kg/m^2、25.3 kg/m^2 であり、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。両試験ともに被験者の 90%以上が非喫煙者であり、大部分がビスホスホネートの使用歴がなく閉経後 5～30 年であった。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 37.2%であるのに対し、AK156-III-1 試験では 9.7%と低かった。これは、両試験の組み入れ基準の相違（表 1-2）を反映したものと考えられる。

表 3-9 H2301 試験および AK156-III-1 試験の人口統計学的および他の基準値の特性

Demographic Variable	H2301 試験		AK156-III-1 試験	
	ITT	mITT	FAS	
	Total N=7736	Total N=5675	Total N=661	
Race, n (%)				
Caucasian	6109 (78.97%)	4314 (76.02%)	–	
Black	32 (0.41%)	22 (0.39%)	–	
Hispanic	441 (5.70%)	352 (6.20%)	–	
Japanese	21 (0.27%)	18 (0.32%)	100 (100.0%)	
Other Asian	1100 (14.22%)	941 (16.58%)	–	
Other	33 (0.43%)	28 (0.49%)	–	
Sex				
Male	–	–	40 (6.1%)	
Female	100 (100.0%)	100 (100.0%)	621 (93.9%)	
Age group (year) – n (%)				
< 65	15 (0.19%)	9 (0.16%)	0 (0.00%)	
65 - 74	4772 (61.69%)	3505 (61.76%)	344 (52.04%)	
75 - 84	2761 (35.69%)	2024 (35.67%)	303 (45.84%)	
>= 85	188 (2.43%)	137 (2.41%)	14 (2.12%)	
Age (year)				
n	7736	5675	661	
Mean (SD)	73.1 (5.37)	73.1 (5.31)	74.1 (5.4)	
Min, Median, Max	64, 73.0, 89	64, 73.0, 89	65, 74.0, 88	
Weight (kg)				
n	7732	5671	661	
Mean (SD)	60.3 (11.23)	60.2 (11.21)	52.21 (7.88)	
Min, Median, Max	26, 59.5, 129	29, 59.5, 129	32.1, 51.50, 83.6	
Height (cm) non-stadiometer				
n	3780	2990	661	
Mean (SD)	153.5 (7.14)	153.4 (7.06)	149.71 (6.27)	
Min, Median, Max	115, 153.0, 178	115, 153.0, 177	130.4, 149.70, 153.50	
Alchohol use (drinks/day), n (%)				
< 1	7228 (93.43%)	5350 (94.27%)	No	647 (97.9%)
1 - 2	477 (6.17%)	305 (5.37%)	Yes	14 (2.1%)
>= 3	30 (0.39%)	20 (0.35%)		
Missing	1 (0.01%)	–	–	
Is subject a current smoker, n (%)				
Yes	660 (8.53%)	453 (7.98%)	25 (3.8%)	
No	7075 (91.46%)	5222 (92.02%)	636 (96.2%)	
Missing	1 (0.01%)	–	–	

Demographic Variable	H2301 試験		AK156-III-1 試験
	ITT	mITT	FAS
	Total N=7736	Total N=5675	Total N=661
Number of years post-menopausal, n (%)			
Male	–	–	40 (6.1%)
<= 5	4 (0.05%)	3 (0.05%)	0 (0.0%)
> 5 - 30	6016 (77.77%)	4480 (78.94%)	527 (79.7%)
> 30	1691 (21.86%)	1178 (20.76%)	94 (14.2%)
Missing	25 (0.32%)	14 (0.25%)	–
Prior bisphosphonate use, n (%)			
No	6575 (84.99%)	4981 (87.77)	601 (90.9%)
Yes	1122 (14.50%)	674 (11.88)	60 (9.1%)
Unknown/missing	39 (0.50%)	20 (0.35)	
BMI (kg/m^2)			
N	7724	5664	661
Mean (SD)	25.255 (4.3215)	25.316 (4.2542)	23.31 (3.35)
Min, Median, Max	12.726, 24.806, 54.770	13.355, 24.936, 53.455	15.4, 23.05, 36.9
Standardized femoral neck BMD (g/cm^2)			
N	7696	5645	463
Mean (SD)	0.533 (0.0634)	0.532 (0.0624)	0.527 (0.079)
Min, Median, Max	0.211, 0.538, 0.958	0.225, 0.537, 0.812	0.32, 0.529, 0.78
Standardized total hip BMD (g/cm^2)			
N	7683	5645	463
Mean (SD)	0.648 (0.0903)	0.646 (0.0890)	0.653 (0.094)
Min, Median, Max	0.231, 0.648, 1.324	0.231, 0.650, 1.324	0.43, 0.653, 0.90
Femoral neck T-score, n (%)			
<= −2.5	5548 (71.72%)	4091 (72.09%)	327 (70.6%)
−2.5 - −1.5	2075 (26.82%)	1503 (26.48%)	115 (24.8%)
> −1.5	73 (0.94%)	51 (0.90%)	21 (4.5%)
Missing	40 (0.52%)	30 (0.53%)	
Number of prevalent vertebral fractures, n (%)			
0	2840 (36.71%)	2108 (37.15%)	64 (9.7%)
1	2169 (28.04%)	1622 (28.58%)	328 (49.6%)
>=2	2724 (35.21%)	1945 (34.27%)	269 (40.7%)
Missing	3 (0.04%)	–	–

Source: H2301 CSR Table 7-4、Table 7-5、PT-Table 7.4-4 および PT-Table 7.4-4a（5.3.5.1.2）

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、有効性を評価する上で主要な試験と位置付けた AK156-III-1 試験および H2301 試験の結果を有効性評価項目ごとに比較し検討した。また、有効性を補完する試験のうち、ステロイド性骨粗鬆症、男性骨粗鬆症および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実施した比較対照試験の結果を 3.2.3 項に示した。

3.2.1 主要な試験の結果の比較検討

3.2.1.1 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。以下に詳細を示す。

3.2.1.1.1 新規椎体骨折

AK156-III-1 試験および H2301 試験の新規椎体骨折に対する主な解析結果を表 3-10 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 ヵ月間の累積発生率は、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 HR は、0.35（95%信頼区間 0.17～0.72）であった。

AK156-III-1 試験の 24 ヵ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 RR は 0.34（95%信頼区間 0.17～0.69）、RRR は 65.8%であった（表 7-6 および表 7-7）。

H2301 試験の主たる解析である 36 ヵ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 ヵ月間では、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。

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（表 7-6）［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.2-1］。

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 3-10 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					
		n	N	発生率 (%) [a]	累積発生率 (%) [b]	n	N	発生率 (%) [a]	累積発生率 (%) [b]	RR (95%CI) [c]	log-rank 検定 HR (95%CI) [d]
AK156-III-1 試験	24 ヵ月	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 ヵ月	63	2822	2.23	−	220	2853	7.71	−	0.29 (0.22, 0.38)	−
	36 ヵ月	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*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（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）

3.2.1.1.2 椎体骨折（新規＋増悪）

AK156-III-1 試験および H2301 試験の椎体骨折（新規＋増悪）に対する解析結果を表 3-11 に示した。

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の椎体骨折（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。なお、AK156-III-1 試験で、増悪椎体骨折が発生した被験者は、ゾレドロン酸群の 1 名のみであった（表 7-11）。

AK156-III-1 試験の 24 ヵ月間の椎体骨折（新規＋増悪）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 3.3%（11/330 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 RR は 0.38（95%信頼区間 0.19～0.74）であった。

H2301 試験の 36 ヵ月間の椎体骨折（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）であり、ゾレドロン酸のプラセボに対する RR は 0.32（95%信頼区間 0.26～0.40）であった。また、AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヵ月間では、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）であり、ゾレドロン酸のプラセボに対する RR は 0.32（95%信頼区間 0.25～0.41）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椎体骨折（新規＋増悪）抑制効果が示され、その結果は H2301 試験と類似していた。

表 3-11 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					
		n	N	発生率 (%) [a]	累積発生率 (%) [b]	n	N	発生率 (%) [a]	累積発生率 (%) [b]	RR (95%CI) [c]	log-rank 検定 HR (95%CI) [d]
AK156-III-1 試験	24 ヵ月	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 ヵ月	75	2822	2.66	–	239	2853	8.38	–	0.32 (0.25, 0.41)	–
	36 ヵ月	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*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）

3.2.1.2 臨床骨折

AK156-III-1 試験では、2.1.1 項に示したとおり、日本人骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の臨床骨折（すべての臨床骨折、臨床椎体骨折、非椎体骨折）の抑制効果が示された。ここでは、H2301 試験成績との類似性を評価するため、H2301 試験と同様の基準で分類された「臨床骨折（2）」（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）での結果を記載した（1.6.1.2 項）。AK156-III-1 試験の結果をすべての臨床骨折（2）は表 7-14 および図 7-4 に、非椎体骨折（2）は表 7-15 および図 7-5 に、臨床椎体骨折（2）は表 7-16 および図 7-6 に、H2301 試験の結果を表 7-17 に示す。

AK156-III-1 試験の臨床骨折（2）では、すべての臨床骨折および臨床椎体骨折で、ゾレドロン酸のプラセボに対する骨折抑制効果が示され、それらの成績は H2301 試験と類似していた。非椎体骨折は、H2301 試験と同様の分類で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ものの、その発生率は H2301 試験の成績と大きく異なるものではなかった。以下に詳細を示す。

なお、H2301 試験では、臨床骨折評価の対象は ITT 集団（ゾレドロン酸群 3,875 名、プラセボ群 3,861 名）であった。よって、AK156-III-1 試験の解析対象集団に類似している Stratum I（通常療法なし）での成績も示すため、ITT 集団での成績に加えて Stratum I（ゾレドロン酸群 3,045 名、プラセボ群 3,039 名）での成績（36 ヵ月間のみ）もあわせて記載した（5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 9.2-3s）。

3.2.1.2.1 すべての臨床骨折

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ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 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 ヵ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。Stratum I での結果も同様に、ゾレドロン酸群の発生率の方がプラセボ群より有意に低く、HR は 0.66（95%信頼区間 0.56～0.77）であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.2-3s）。

H2301 試験の AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヵ月間でのすべての臨床骨折の累積発生率[*1] 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（5.3.5.1.2：H2301 CSR Appendix 5.1 Table 1-21）。

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すべての臨床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。

*1 24 ヵ月間を 730 日として、730 日以下で最も遅い日の Kaplan-Meier 推定値より抜粋

3.2.1.2.2 臨床椎体骨折

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の臨床椎体骨折の累積発生率は、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 ヵ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。Stratum I での結果も同様に、ゾレドロン酸群の発生率の方がプラセボ群より有意に低く、HR は 0.17（95%信頼区間 0.09～0.34）であった（5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 9.2-3s）。

H2301 試験の AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヵ月間での臨床椎体骨折の累積発生率[*1] 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（5.3.5.1.2：H2301 CSR Appendix 5.1 Table 1-23）。

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臨床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。

*1 24 ヵ月間を 730 日として、730 日以下で最も遅い日の Kaplan-Meier 推定値より抜粋

3.2.1.2.3 非椎体骨折

AK156-III-1 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の非椎体骨折の累積発生率は、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 ヵ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。Stratum I での結果も同様に、ゾレドロン酸群の発生率の方がプラセボ群より低く、HR は 0.74（95%信頼区間 0.62～0.88）であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.2-3s）。

H2301 試験の AK156-III-1 試験と同じ評価期間である 24 ヵ月間での非椎体骨折の累積発生率[*1]は、ゾレドロン酸群で 5.59%、プラセボ群で 7.30%であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR Appendix 5.1 Table 1-25）。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。

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非椎体骨折抑制効果は、プラセボに対して有意な差はなかったものの 24 ヵ月間での累積発生率では H2301 試験と大きな相違はなかった。

*1 24 ヵ月間を 730 日として、730 日以下で最も遅い日の Kaplan-Meier 推定値より抜粋

3.2.1.2.4 大腿骨近位部骨折

H2301 試験では、ITT 集団を対象とした大腿骨近位部骨折も主要評価項目の一つであった。H2301 試験の Kaplan-Meier 推定法に基づく 36 ヵ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、表 2-11 および図 2-8）。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。Stratum I での結果も同様に、ゾレドロン酸群の発生率の方がプラセボ群より有意に低く、HR は 0.59（95%信頼区間 0.41～0.87）であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.2-3s）。

AK156-III-1 試験では、24 ヵ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（表 7-18）。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。

3.2.1.3 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。部位ごとの結果の詳細を以下に示す。

なお、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（5.3.5.1.2：H2301 CSR Table 7-3）。

3.2.1.3.1 腰椎 BMD

AK156-III-1 試験および H2301 試験の腰椎（L1-4）BMD のベースラインに対する平均変化率をそれぞれ表 3-12、表 3-13 に示す。

AK156-III-1 試験では腰椎（L2-4）BMD も評価対象であったが、ここでは、結果の類似性を検討するため、両試験で評価した腰椎（L1-4）BMD の結果を記載した。また、AK156-III-1 試験の開始時に測定した腰椎（L1-4）BMD と腰椎（L2-4）BMD を散布図により比較したところ（図 7-7）、両部位の測定値に大きな違いは認められなかったことから、H2301 試験との類似性を腰椎（L1-4）BMD で比較することに問題はないと判断した。また、両試験ともに、群間の腰椎（L1-4）BMD のベースライン値は同程度であり、BMD 変化率を群間で比較することが可能であった（3.1.2 項）。

AK156-III-1 試験では、腰椎（L1-4）BMD のベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ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 $p<0.0001$）。また、ゾレドロン酸群の 24 ヵ月後の増加率は 8.11%であった。

H2301 試験では、腰椎（L1-4）BMD のベースラインに対する 6、12、24 および 36 ヵ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 $p<0.0001$）。また、ゾレドロン酸群の 24 および 36 ヵ月後の増加率は、それぞれ 5.76%、6.95%であった。

AK156-III-1 試験の方が H2301 試験より 24 ヵ月後の腰椎 BMD 増加率がやや高かったが、これは H2301 試験の腰椎 BMD のベースライン値が AK156-III-1 試験に比べて高めであったことを考慮すべきと考える（H2301 試験：0.822 g/cm^2、AK156-III-1 試験：0.663 g/cm^2）（表 7-20）。しかしながら、両試験の腰椎（L1-4）BMD をベースラインおよび 24 ヵ月後の測定値でみると、それぞれ H2301 試験では、0.822 g/cm^2、0.874 g/cm^2、AK156-III-1 試験では、0.663 g/cm^2、0.714 g/cm^2 であり、両試験で測定値の増加量は同様であった（表 7-20）。

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。

表 3-12 腰椎 BMD（L1-4）のベースラインからの変化率（FAS）−AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Lumbar Spine BMD (L1-L4) (%) Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value [a] Estimate of Difference (95%CI)
Month 6				
	n	142	159	<.0001
	Mean (SD)	4.68 (3.64)	1.09 (3.63)	3.60 (2.77, 4.42)
	Median	4.64	1.26	
	Min : Max	-3.8 : 16.1	-7.5 : 9.0	
	Q1, Q3	2.03, 7.20	-1.50, 4.06	
Month 12				
	n	138	156	<.0001
	Mean (SD)	6.00 (3.90)	0.21 (3.88)	5.79 (4.89, 6.68)
	Median	5.97	0.19	
	Min : Max	-4.2 : 18.4	-9.8 : 10.8	
	Q1, Q3	3.75, 8.63	-2.45, 3.20	
Month 24				
	n	107	138	<.0001
	Mean (SD)	8.11 (4.26)	0.50 (4.92)	7.61 (6.43, 8.79)
	Median	7.99	0.84	
	Min : Max	-3.2 : 21.6	-16.9 : 13.5	
	Q1, Q3	5.45, 11.09	-2.64, 3.41	
Endpoint [b]				
	n	145	161	<.0001
	Mean (SD)	7.44 (4.20)	0.41 (4.83)	7.03 (6.01, 8.05)
	Median	7.15	0.83	
	Min : Max	-4.2 : 21.6	-16.9 : 13.5	
	Q1, Q3	4.87, 10.31	-2.73, 3.44	

a)Calculated by t-test
b)24 month or discontinuation
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-16（5.3.5.1.1）

表 3-13 腰椎 BMD（L1-4）のベースラインからの変化率（Spine/Distal radius 集団） −H2301 試験

Location	Visit	Treatment	n [1]	LS mean [2]	LS mean difference 95% CI [2]
Lumbar spine	Month 6	Zoledronic acid	268	2.93	2.39 (1.81, 2.96)***
		Placebo	265	0.54	
	Month 12	Zoledronic acid	262	3.88	3.66 (2.99, 4.33)***
		Placebo	258	0.22	
	Month 24	Zoledronic acid	236	5.76	5.90 (5.09, 6.71)***
		Placebo	226	-0.14	
	Month 36 †	Zoledronic acid	228	6.95	6.71 (5.69, 7.74)***
		Placebo	212	0.24	

† Corresponds to a secondary efficacy endpoint in the closed testing procedure specified for the interim analysis.
Note: The percentage change from baseline is defined as 100x (post-baseline value minus baseline value) divided by baseline value.
[1] n is the number of patients with evaluable measurements at both baseline and post-baseline visit, as determined by efficacy window.
[2] The LS mean is the least squares mean of the percentage change from baseline. The LS mean, the LS mean difference of zoledronic acid vs. placebo, 95% CI, and p-values are calculated from a three-way analysis of variance model with treatment, region (center was used for lumbar spine), and stratum in the model.
***p-value < 0.0001

Source: H2301 CSR Table 9-8（5.3.5.1.2）

3.2.1.3.2 大腿骨近位部 BMD

AK156-III-1 試験および H2301 試験の大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する平均変化率をそれぞれ表 3-14、表 3-15 に示す。両試験ともに、大腿骨近位部 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（3.1.2 項）。また、試験間においても大腿骨近位部 BMD のベースライン値は同程度であった（表 7-20）。

AK156-III-1 試験では、大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ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 $p<0.0001$）。また、ゾレドロン酸群の 24 ヵ月後の BMD 増加率は 3.30%であった。

H2301 試験では、大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する 6、12、24 および 36 ヵ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 $p<0.0001$）。また、ゾレドロン酸群の 24 および 36 ヵ月後の増加率はそれぞれ 3.72%、4.15%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 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。

表 3-14 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Total Hip BMD (%) Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value [a] Estimate of Difference (95%CI)
Month 6				
	n	221	226	<.0001
	Mean (SD)	1.71 (2.94)	0.20 (2.79)	1.50 (0.97, 2.04)
	Median	1.98	0.09	
	Min : Max	-8.1 : 13.3	-7.5 : 10.9	
	Q1, Q3	0.05, 3.35	-1.44, 1.60	
Month 12				
	n	217	220	<.0001
	Mean (SD)	2.48 (3.09)	0.14 (3.05)	2.34 (1.76, 2.92)
	Median	2.31	0.39	
	Min : Max	-6.1 : 15.3	-9.1 : 10.3	
	Q1, Q3	0.61, 4.41	-1.79, 1.79	
Month 24				
	n	172	198	<.0001
	Mean (SD)	3.30 (3.41)	-0.73 (4.00)	4.03 (3.26, 4.79)
	Median	3.36	-0.70	
	Min : Max	-12.1 : 15.0	-18.4 : 14.1	
	Q1, Q3	1.38, 5.17	-2.71, 1.71	
Endpoint [b]				
	n	229	231	<.0001
	Mean (SD)	3.11 (3.31)	-0.73 (3.88)	3.84 (3.18, 4.50)
	Median	3.14	-0.63	
	Min : Max	-12.1 : 15.0	-18.4 : 14.1	
	Q1, Q3	1.21, 4.90	-2.66, 1.62	

a)Calculated by t-test
b)24 month or discontinuation
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-20（5.3.5.1.1）

表 3-15 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（ITT 集団）−H2301 試験

Location	Visit	Treatment	n [1]	LS mean [2]	LS mean difference 95% CI [2]
Total hip	Month 6 †	Zoledronic acid	3515	2.18	1.93 (1.76, 2.09)***
		Placebo	3543	0.25	
	Month 12	Zoledronic acid	3516	2.83	2.83 (2.65, 3.01)***
		Placebo	3542	-0.00	
	Month 24	Zoledronic acid	3228	3.72	4.70 (4.48, 4.92)***
		Placebo	3248	-0.98	
	Month 36 †	Zoledronic acid	3061	4.15	6.02 (5.77, 6.28)***
		Placebo	3077	-1.87	

† Corresponds to a secondary efficacy endpoint in the closed testing procedure specified for the interim analysis.
Note: The percentage change from baseline is defined as 100x (post-baseline value minus baseline value) divided by baseline value.
[1] n is the number of patients with evaluable measurements at both baseline and post-baseline visit, as determined by efficacy window.
[2] The LS mean is the least squares mean of the percentage change from baseline. The LS mean, the LS mean difference of zoledronic acid vs. placebo, 95% CI, and p-values are calculated from a three-way analysis of variance model with treatment, region (center was used for lumbar spine), and stratum in the model.
***p-value < 0.0001

Source: H2301 CSR Table 9-8（5.3.5.1.2）

3.2.1.3.3 大腿骨頸部 BMD

AK156-III-1 試験および H2301 試験の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する平均変化率をそれぞれ表 3-16、表 3-17 に示す。両試験ともに、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（3.1.2 項）。また、試験間においても大腿骨頸部 BMD のベースライン値は同程度であった（表 7-20）。

AK156-III-1 試験では、大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ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 ヵ月後の BMD 増加率は 3.63%であった。

H2301 試験では、大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する 6、12、24 および 36 ヵ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 $p<0.0001$）。また、ゾレドロン酸群の 24 および 36 ヵ月後の増加率は、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。

表 3-16 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（FAS）−AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Femoral Neck BMD (%) Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value [a] Estimate of Difference (95%CI)
Month 6				
	n	222	226	0.0002
	Mean (SD)	1.89 (4.34)	0.37 (4.10)	1.52 (0.74, 2.30)
	Median	1.49	-0.11	
	Min : Max	-12.1 : 15.8	-14.7 : 16.1	
	Q1, Q3	-0.45, 4.60	-2.01, 2.93	
Month 12				
	n	217	220	<.0001
	Mean (SD)	3.02 (4.47)	0.82 (4.55)	2.20 (1.36, 3.05)
	Median	2.77	0.53	
	Min : Max	-8.1 : 19.4	-9.4 : 23.1	
	Q1, Q3	0.20, 5.12	-2.13, 3.53	
Month 24				
	n	172	198	<.0001
	Mean (SD)	3.63 (5.23)	-0.44 (4.94)	4.07 (3.03, 5.11)
	Median	3.15	-0.45	
	Min : Max	-9.7 : 31.8	-15.1 : 29.9	
	Q1, Q3	1.04, 5.44	-2.95, 2.08	
Endpoint [b]				
	n	229	231	<.0001
	Mean (SD)	3.54 (5.12)	-0.25 (5.06)	3.79 (2.85, 4.72)
	Median	3.26	-0.20	
	Min : Max	-9.7 : 31.8	-15.1 : 29.9	
	Q1, Q3	0.98, 5.66	-2.89, 2.04	

a)Calculated by t-test
b)24 month or discontinuation
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-18（5.3.5.1.1）

表 3-17 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（ITT 集団）−H2301 試験

Location	Visit	Treatment	n [1]	LS mean [2]	LS mean difference 95% CI [2]
Femoral neck	Month 6 †	Zoledronic acid	3522	2.17	1.58 (1.36, 1.80)***
		Placebo	3549	0.60	
	Month 12	Zoledronic acid	3522	2.70	2.17 (1.94, 2.41)***
		Placebo	3548	0.53	
	Month 24	Zoledronic acid	3234	3.38	3.89 (3.62, 4.16)***
		Placebo	3254	-0.50	
	Month 36 †	Zoledronic acid	3067	3.92	5.06 (4.76, 5.36)***
		Placebo	3083	-1.13	

† Corresponds to a secondary efficacy endpoint in the closed testing procedure specified for the interim analysis.
Note: The percentage change from baseline is defined as 100x (post-baseline value minus baseline value) divided by baseline value.
[1] n is the number of patients with evaluable measurements at both baseline and post-baseline visit, as determined by efficacy window.
[2] The LS mean is the least squares mean of the percentage change from baseline. The LS mean, the LS mean difference of zoledronic acid vs. placebo, 95% CI, and p-values are calculated from a three-way analysis of variance model with treatment, region (center was used for lumbar spine), and stratum in the model.
***p-value < 0.0001

Source: H2301 CSR Table 9-8（5.3.5.1.2）

3.2.1.4 骨代謝マーカー

AK156-III-1 試験および H2301 試験ともに、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を推移した。代表的な骨代謝マーカーとして、骨吸収マーカーの血清 CTx、尿中 NTx、骨形成マーカーの血清 BAP、血清 P1NP について、結果の詳細を以下に示す。

両試験ともに投与前後で評価可能であった被験者を対象とし、H2301 試験では ITT 集団のうち、骨代謝マーカー（CTx および BAP）解析対象集団（ゾレドロン酸群 300 名、プラセボ群 305 名）、P1NP 解析対象集団（ゾレドロン酸群 619 名、プラセボ群 627 名）に対して評価した（5.3.5.1.2：H2301 CSR Table 7-3）。

3.2.1.4.1 骨吸収マーカー

3.2.1.4.1.1 血清 CTx

[1] AK156-III-1 試験

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 ヵ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（図 3-1 および表 7-24）。

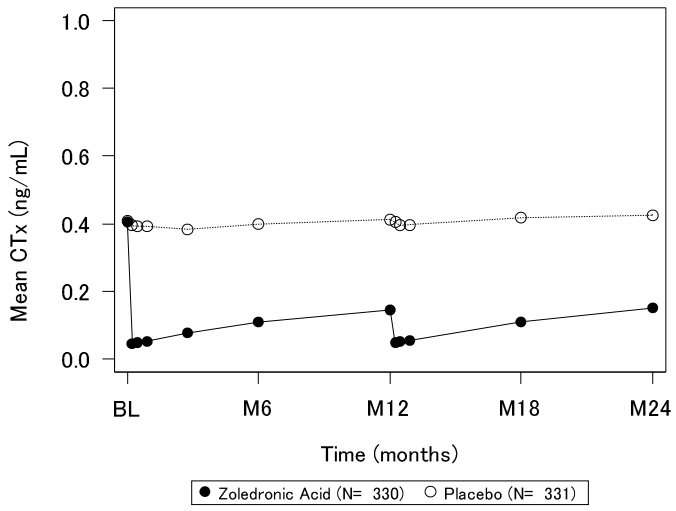


図 3-1 血清 CTx の推移図（FAS） −AK156-III-1 試験

[2] H2301 試験

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（図 3-2）。

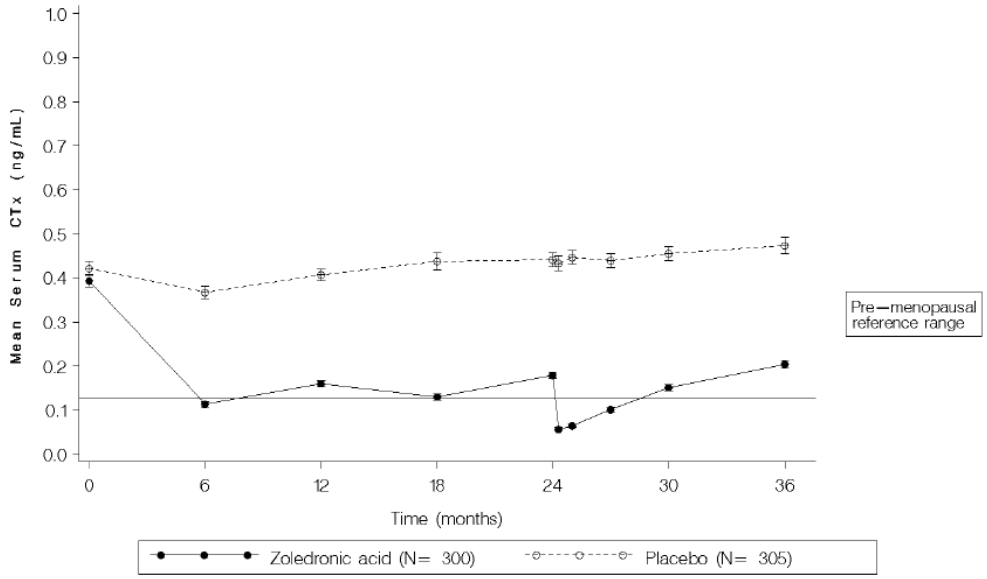


図 3-2 血清 CTx の推移図（骨代謝マーカー解析対象集団） −H2301 試験

Note: The mean (+ / - SE) of absolute value and the pre-menopausal reference range are presented.
Source: H2301 CSR Figure 9-2（5.3.5.1.2）

3.2.1.4.1.2 尿中 NTx

[1] AK156-III-1 試験

尿中 NTx の平均値は、ゾレドロン酸群では 1 回目投与 2 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 ヵ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（図 3-3 および表 7-26）。

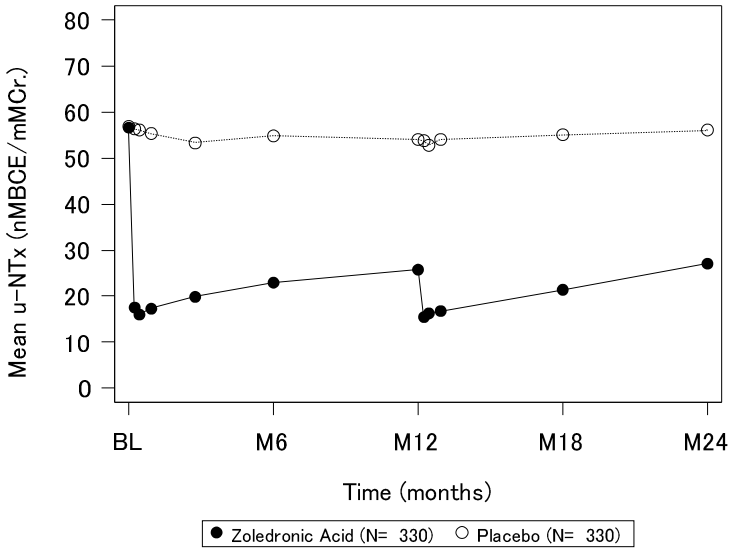


図 3-3 尿中 NTx の推移図（FAS） -AK156-III-1 試験

[2] H2301 試験

H2301 試験では尿中 NTx は測定していない。

3.2.1.4.2 骨形成マーカー

3.2.1.4.2.1 血清 BAP

[1] AK156-III-1 試験

血清 BAP の平均値は、ゾレドロン酸群では、1 回目投与から 3 ヵ月後まで低下し続け、以降 12 ヵ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たが、24 ヵ月後まで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（図 3-4 および表 7-28）。

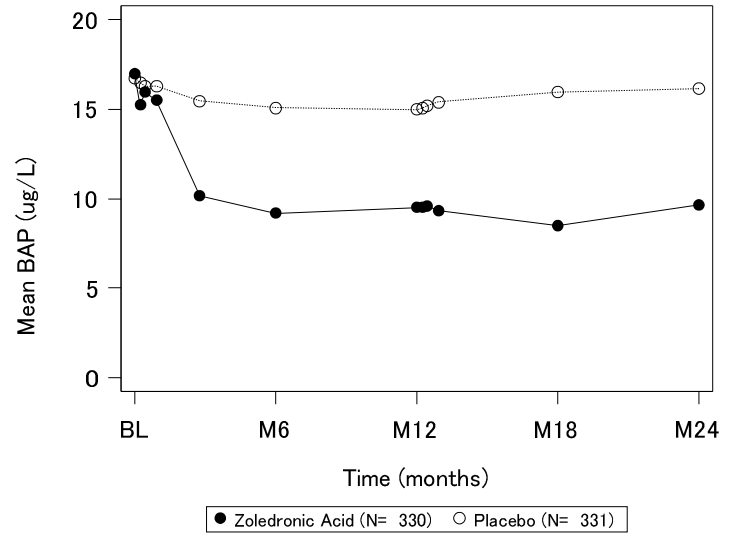


図 3-4 血清 BAP の推移図（FAS） -AK156-III-1 試験

[2] H2301 試験

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 ヵ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。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（図 3-5）。

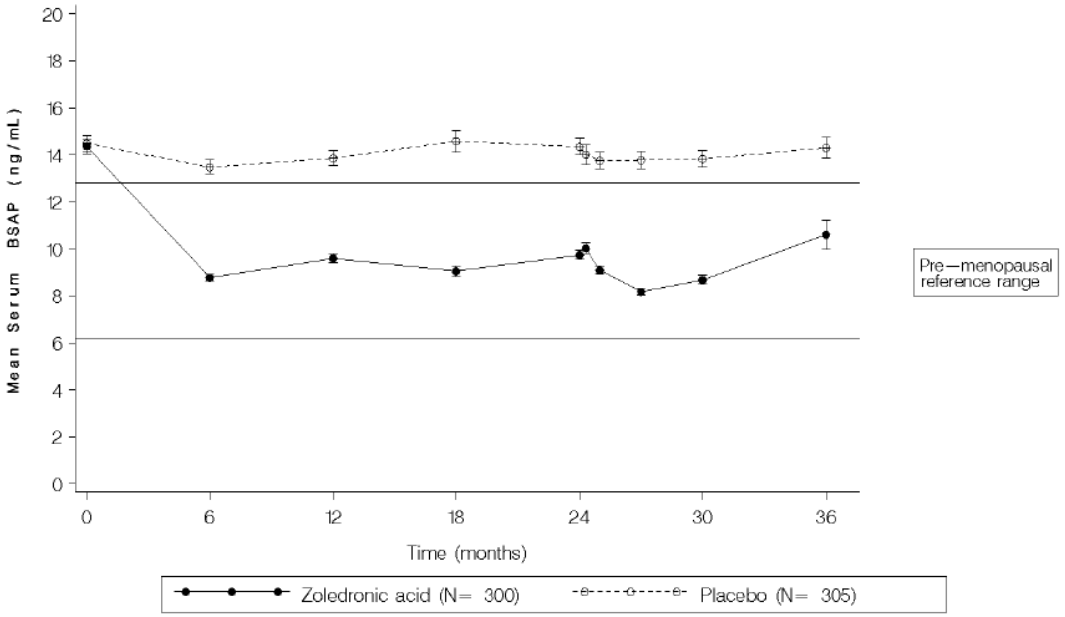


図 3-5 血清 BAP の推移図（骨代謝マーカー解析対象集団） −H2301 試験

Note: The mean (+ / - SE) of absolute value and the pre-menopausal reference range are presented.
Source: H2301 CSR Figure 9-3（5.3.5.1.2）

3.2.1.4.2.2 血清 P1NP

[1] AK156-III-1 試験

血清 P1NP の平均値は、ゾレドロン酸の 1 回目投与から 3 ヵ月後まで低下し続け、以降 12 ヵ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（図 3-6 および表 7-29）。

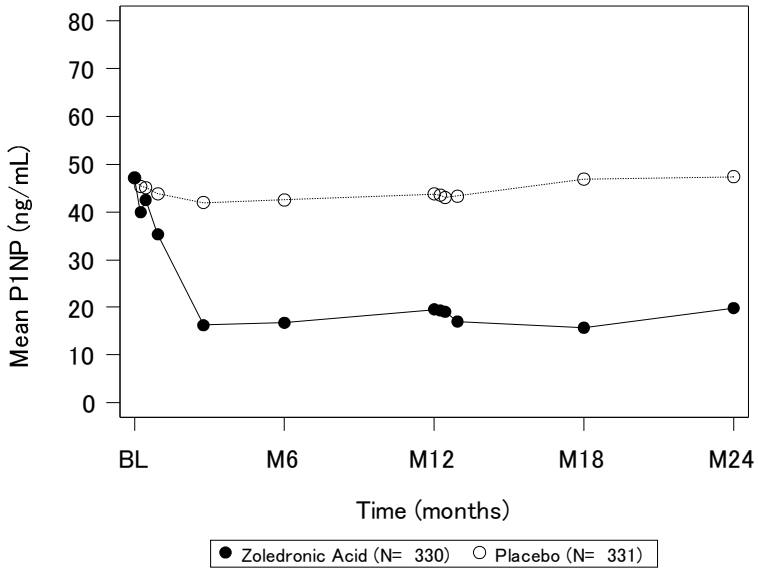


図 3-6 血清 P1NP の推移図（FAS） −AK156-III-1 試験

[2] H2301 試験

血清 P1NP は、評価時点が 12、24 および 36 ヵ月後の 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。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（図 3-7）。

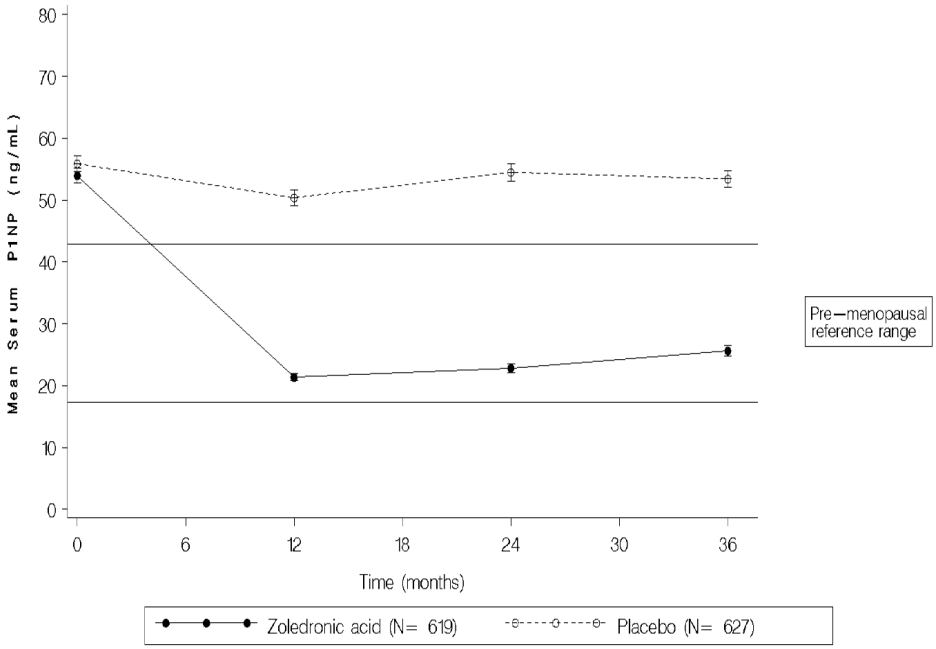


図 3-7 血清 P1NP の推移図（P1NP 解析対象集団） −H2301 試験

Note: The mean (+ / - SE) of absolute value and the pre-menopausal reference range are presented.
Source: H2301 CSR PT-Figure 9.2-14（5.3.5.1.2）

3.2.2 主要な試験の部分集団における結果

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。各試験の主要評価項目に対する部分集団解析の結果を以下に示す。

3.2.2.1 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験の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を部分集団別に解析した結果を表 7-32 に示す。AK156-III-1 試験では、性別、年齢、体重、BMI、投与前の 25-OH ビタミン D、クレアチニンクリアランス、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 ヵ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。

以上より、本剤の骨折抑制効果を減弱させる部分集団はないと考えた。

3.2.2.2 H2301 試験

[1] 新規椎体骨折

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、投与前の大腿骨頸部 BMD、既存椎体骨折数、ビスホスホネート製剤使用歴、クレアチニンクリアランスについて検討した。

被験者数が各群 100 名以上の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。この部分集団とは、すべての年齢カテゴリー（70 歳未満、70～74 歳、75 歳以上）、すべての地域、人種は白人、アジア人（日本人以外）およびヒスパニック、すべての BMI カテゴリー（19 kg/m^2 未満、19～25 kg/m^2、25 kg/m^2 超）、大腿骨頸部 BMD T スコア（−2.5 以下、−2.5 超）、既存椎体骨折数（0、1、2 個以上）、クレアチニンクリアランス（60 mL/min 未満、60 mL/min 以上）およびビスホスホネート製剤使用歴（有、無）であった［5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 9.1-3］。

[2] 大腿骨近位部骨折

H2301 試験の主要評価項目の一つであった Kaplan-Meier 推定法に基づく大腿骨近位部骨折発生率について、Stratum 別に解析した結果を表 3-18 に示した。

36 ヵ月間の Kaplan-Meier 推定法による大腿骨近位部骨折発生率は、Stratum I でゾレドロン酸群 1.48%、プラセボ群 2.56%、Stratum II でゾレドロン酸群 1.30%、プラセボ群 2.24%であった。大腿骨近位部骨折の骨折抑制率は、Stratum I で 41%、Stratum II で 42%であり、Stratum I で統計的に有意であった（log-rank 検定、p=0.0069）。

表 3-18 Stratum 別の Kaplan-Meier 推定法に基づく大腿骨近位部骨折発生率 -H2301 試験（ITT 集団）

Stratum	Treatment	N	n [1]	Event rate (%) [2]	Hazard ratio(%) 95% CI [3]	p-value [4]
I	Zoledronic acid	3045	42	(1.48)	0.59 (0.41, 0.87)	0.0069
	Placebo	3039	71	(2.56)		
II	Zoledronic acid	830	10	(1.30)	0.58 (0.27, 1.27)	0.1686
	Placebo	822	17	(2.24)		

[1] n is the number of patients with hip fractures over time.
[2] The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 36.
[3] The hazard ratio/95% CI of zoledronic acid vs. placebo is computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor. A hazard ratio < 1 implies that zoledronic acid-treated patients have a lower risk of having a hip fracture than placebo-treated patients.
[4] The p-value is calculated from a log-rank test.
Source: H2301 CSR Table 9-3（5.3.5.1.2）

また、ビスホスホネート製剤の使用歴の有無別で解析したところ、ビスホスホネート製剤の使用歴がない集団では、ゾレドロン酸はプラセボに対して、大腿骨近位部骨折発生率を 51%抑制した（HR=0.49、95%信頼区間 0.33～0.72、p<0.001、5.3.5.1.2：H2301 CSR p.102）。一方、ビスホスホネート製剤の使用歴がある被験者は少数であったが、ゾレドロン酸群の大腿骨近位部骨折（12/565 名）は、プラセボ群（8/557 名）に比べて多かった（HR=1.49、95%信頼区間 0.61～3.64、p=0.3817）。

その他の部分集団解析では、年齢、地域、BMI、人種、開始時の大腿骨頸部 BMD T-score、既存椎体骨折数、クレアチニンクリアランスについて検討した。その結果、ゾレドロン酸群がプラセボ群に比べ大腿骨近位部骨折の発生リスクが有意に低かった集団は、年齢が 70 歳未満、BMI が 25 kg/m^2 超、白人、大腿骨頸部 BMD T-score が−2.5 以下および−2.5 超、既存椎体骨折数が 1 個、クレアチニンクリアランス値が 60 mL/min 以上の集団であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 9.1-6）。

ビスホスホネート製剤の使用歴の有無の影響をいくつかの部分集団で検討した。過去にビスホスホネート製剤の使用歴がない集団のうち、ゾレドロン酸がプラセボに対して大腿骨近位部骨折の発生リスクを有意に抑制した集団は、Stratum I および Stratum II、年齢が 70 歳未満および 70～74 歳、白人、西欧（地域）、BMI 19～25 kg/m^2 および 25 kg/m^2 超、既存椎体骨折数が 1 個および 2 個以上、大腿骨頸部 BMD T-score が−2.5 以下および−2.5 超、クレアチニンクリアランス値が 60 mL/min 未満および 60 mL/min 以上の集団であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR Table 9-4）。

3.2.3 有効性を補完する試験の結果

ここでは、有効性を補完する試験のうち、ステロイド性骨粗鬆症、男性骨粗鬆症および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実施した比較対照試験の結果を以下に示した。

3.2.3.1 ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした O2306 試験の結果

添付資料番号［5.3.5.1.10］

O2306 試験は、高用量ステロイド療法を継続的に施行する患者を対象とした国際共同、無作為化、実薬対照、層別化、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験の目的は、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 を主要評価項目として、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することであった。

本試験では、無作為化前のステロイド投与期間が 3 ヵ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 ヵ月以下の被験者を「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。

無作為化された被験者数は、治療部分集団で 545 名（ゾレドロン酸群 272 名、リセドロン酸群 273 名）、予防部分集団で 288 名（ゾレドロン酸群 144 名、リセドロン酸群 144 名）であった。試験を中止した被験者の割合は、ゾレドロン酸およびリセドロン酸群で同程度であった（治療部分集団でそれぞれ 5.9%、6.6%、予防部分集団でそれぞれ 10.4%、9.0%）。

両部分集団で、人口統計学的特性および背景特性は両群で同様であった。両部分集団ともに被験者の 90%以上が白人であり、性別は女性が約 70%近くを占め、年齢の中央値は治療部分集団が 53 歳、予防部分集団が 57 歳であった。

本試験の主要評価項目である 12 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率は、両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。

治療部分集団では、ベースラインに対する腰椎 BMD 変化率の LSM は、ゾレドロン酸群が 4.06%、リセドロン酸群が 2.71%であり、群間差は 1.36%であった（95%信頼区間 0.67～2.05、p=0.0001、表 3-19）。また、6 ヵ月後の腰椎 BMD でも同様の結果が認められた（5.3.5.1.10：O2306 CSR PT-Table 14.2-1.4）。予防部分集団では、ベースラインからの腰椎 BMD 変化率の LSM は、ゾレドロン酸群が 2.60%、リセドロン酸群が 0.64%であり、群間差は 1.96%であった（95%信頼区間 1.04～2.88、p<0.0001、表 3-20）。両部分集団ともに PPS でも統計的有意差が認められた。

また、その他の部位（治療部分集団では大腿骨近位部、大腿骨転子部、大腿骨頸部、橈骨遠位部、予防部分集団では大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部）でも、ゾレドロン酸群の BMD 増加率はリセドロン酸群の BMD 増加率を有意に上回った。

表 3-19 ベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD 平均変化率（治療部分集団）−O2306 試験

Population	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI) (1)	p-value (1)
MITT for lumbar spine population	Zoledronic acid	249	4.06	1.36 (0.67, 2.05)	0.0001
	Risedronate	245	2.71		
PP population	Zoledronic acid	235	4.03	1.33 (0.64, 2.03)	0.0002
	Risedronate	230	2.70		

(1) 95% confidence interval and p-value are calculated from a three-way ANOVA with treatment, region and gender in the model.

Source: O2306 CSR Table 11-11（5.3.5.1.10）

表 3-20 ベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD 平均変化率（予防部分集団）−O2306 試験

Population	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI) (1)	p-value (1)
MITT for lumbar spine population	Zoledronic acid	129	2.60	1.96 (1.04, 2.88)	<0.0001
	Risedronate	136	0.64		
PP population	Zoledronic acid	112	2.34	1.98 (0.99, 2.96)	<0.0001
	Risedronate	116	0.36		

(1) 95% confidence interval and p-value are calculated from a three-way ANOVA with treatment, region and gender in the model.

Source: O2306 CSR Table 11-12（5.3.5.1.10）

治療部分集団では、血清 β-CTx、P1NP、BAP および尿中 NTx の平均変化量は、すべての時点（9〜11 日目、3、6 および 12 ヵ月後）でゾレドロン酸群の方がリセドロン酸群に比べて有意に低かった。予防部分集団では、血清 β-CTx および尿中 NTx の平均変化量は、すべての時点でゾレドロン酸群の方がリセドロン酸群に比べて有意に低く、血清 BAP および血清 P1NP の平均変化量に関しては 3、6 および 12 ヵ月後の時点でゾレドロン酸群の方がリセドロン酸群に比べて有意に低かった。

ベースラインから 6 または 12 ヵ月後までの身長の変化では、どちらの部分集団でも群間に有意な差はなかった。EQ-5D VAS により評価した健康状態の変化も両部分集団ともに 3、6 および 12 ヵ月後の時点で群間に有意な差はなかった。EQ-5D の効用値スコアでも、予防部分集団の 3 ヵ月後にリセドロン酸群で有意な改善がみられたことを除き、同様の結果であった。

新規椎体骨折および臨床骨折は、治療部分集団および予防部分集団を統合した集団を対象とした。12 ヵ月間に新規椎体骨折が発生したのはゾレドロン酸群が 5 名、リセドロン酸群が 3 名であった。臨床骨折が発生したのはゾレドロン酸群が 8 名、リセドロン酸群が 7 名であり、両群で同程度であった。

3.2.3.2 男性骨粗鬆症患者を対象とした M2309 試験、M2308 試験の結果

[1] M2309 試験の結果

添付資料番号［5.3.5.1.11］

M2309 試験は、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、並行群間比較試験である。本試験の目的は、男性骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 年間隔で 2 年間（2 回）点滴静注し、新規椎体骨折を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証することであった。無作為化された被験者数は、1,199 名（ゾレドロン酸群 588 名、プラセボ群 611 名）であった。試験を中止した被験者の割合は、両群ともに 10%程度であった。人口統計学的特性および背景特性は両群で同様であった。両群ともに被験者の 95%近くが白人であり、年齢の中央値は両群ともに 66 歳であった。

M2309 試験では、ゾレドロン酸群はプラセボ群に対し、24 ヵ月間の新規椎体骨折を 67%有意に抑制した（p=0.0016、表 3-21）。

表 3-21 24 ヵ月間の新規椎体骨折発生率（mITT 集団） −M2309 試験

Zoledronic acid n/N (%)	Placebo n/N (%)	Relative risk (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p-value
9/553 (1.6)	28/574 (4.9)	0.33 (0.16, 0.70)	0.32 (0.14, 0.66)	0.0016

- N = the number of subjects in the analysis population.
- n = the number of subjects with the event. (%)= n/N*100.
- CI = confidence interval.
- The relative risk is calculated based on a 2x2 table and the normal approximation is used to calculate its 95%CI. A relative risk < 1 implies that the likelihood of having the event is less in zoledronic acid than in placebo.
- The odds ratio, its 95% CI, and p-value are calculated from a logistic regression with treatment, region, and number of baseline vertebral fractures (0, 1, ≥2) as covariates using the log-likelihood type approach. An odds ratio < 1 implies that the odds of having the event is less in zoledronic acid than in placebo.
Source: M2309 CSR Table 11-4（5.3.5.1.11）

その他の椎体骨折に関する結果を表 3-22 に示した。投与後 12 ヵ月間の新規椎体骨折は、ゾレドロン酸がプラセボに対し 68%抑制し、投与 12 ヵ月および 24 ヵ月間の中等度／重度の新規椎体骨折は、ゾレドロン酸がプラセボに対しそれぞれ 81%および 63%抑制した（いずれも $p<0.05$）。

すべての臨床骨折、臨床椎体骨折および非椎体骨折の 24 ヵ月間の発現率は、いずれもゾレドロン酸群の方がプラセボ群に比べて低かった。ハザード比では、臨床椎体骨折、臨床骨折および非椎体骨折の発生リスクをゾレドロン酸群はプラセボ群に比べて低減することを示したが、いずれも統計学的に有意な差ではなかった（表 3-23）。

表 3-22 その他椎体骨折の発生率（mITT 集団） −M2309 試験

Endpoint	Zoledronic acid n/N (%)	Placebo n/N (%)	Relative risk (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p-value
At least one new morphometric vertebral fracture over 12 months	5/553 (0.9)	16/574 (2.8)	0.32 (0.12, 0.88)	0.32 (0.10, 0.82)	0.0166
At least one new moderate or severe morphometric vertebral fracture over 12 months	2/553 (0.4)	11/574 (1.9)	0.19 (0.04, 0.85)	0.19 (0.03, 0.71)	0.0117
At least one new moderate or severe morphometric vertebral fracture over 24 months	6/553 (1.1)	17/574 (3.0)	0.37 (0.15, 0.92)	0.37 (0.13, 0.89)	0.0260
At least one new or worsening morphometric vertebral fracture over 12 months	7/553 (1.3)	16/574 (2.8)	0.45 (0.19, 1.10)	0.45 (0.17, 1.06)	0.0677
At least one new or worsening morphometric vertebral fracture over 24 months	11/553 (2.0)	28/574 (4.9)	0.41 (0.21, 0.81)	0.39 (0.18, 0.77)	0.0065

- N = the number of patients in the analysis population.
- n = the number of patients with the event. (%)=n/N*100.
- CI = confidence interval
- The relative risk is calculated based on a 2x2 table and the normal approximation is used to calculate its 95%CI. A relative risk < 1 implies that the likelihood of having the event is less in zoledronic acid than in placebo.
- The odds ratio, its 95% CI, and p-value are calculated from a logistic regression with treatment, region,

and number of baseline vertebral fractures (0, 1, >=2) as covariates using the log-likelihood type approach. An odds ratio < 1 implies that the odds of having the event is less in zoledronic acid than in placebo.
- For the endpoints at 24 months, the LOCF method is used to impute any missing values at Month 24.
Source: M2309 CSR Table 11-5（5.3.5.1.11）

表 3-23 臨床骨折の発生率（ITT 集団） −M2309 試験

	Zoledronic acid	Placebo	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Time to first clinical vertebral fracture (days)				
N	588	611	0.3 (0.0,3.3)	0.3341
n	1	3		
Event rate (%)	0.2	0.5		
Mean	855.4	810.9		
SE	NC	1.63		
Time to first clinical fracture (days)				
N	588	611	0.6 (0.2,1.5)	0.2500
n	6	11		
Event rate (%)	1.0	1.8		
Mean	851.8	803.8		
SE	1.95	3.09		
Time to first non-vertebral fracture (days)				
N	588	611	0.6 (0.2,2.0)	0.4387
n	5	8		
Event rate (%)	0.9	1.3		
Mean	852.4	805.9		
SE	1.88	2.83		

NC=not calculated
- N is the number of patients in the analysis population.
- n is the number of patients with a fracture.
- The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 24.
- The mean of time to the first fracture is estimated from the area under the Kaplan-Meier curve. If the last observation is censored, the mean is underestimated.
- The hazard ratio/95% CI of zoledronic acid vs. placebo is computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor. A hazard ratio <1 implies that a zoledronic acid-treated patient has a lower risk of having a fracture than a placebo-treated patient.
- The p-value is calculated from a log-rank test.
Source: M2309 CSR Table 11-6（5.3.5.1.11）

投与後 24 ヵ月間の腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部の BMD 増加または維持の点で、ゾレドロン酸はプラセボよりも優れていた。すべての部位で、投与開始 6 ヵ月後という早期にプラセボ群に対する有意な BMD 増加が認められた（表 3-24）。

表 3-24 ベースラインに対する BMD 変化率（ITT 集団） −M2309 試験

BMD Site	Visit	Treatment	n	LSM (SE)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Lumbar spine	Month 6	Zoledronic acid	61	4.87 (0.412)	4.77 (3.62,5.93)	<0.0001
		Placebo	61	0.10 (0.412)		
	Month 12	Zoledronic acid	60	5.51 (0.437)	4.67 (3.45,5.88)	<0.0001
		Placebo	62	0.84 (0.430)		
	Month 24	Zoledronic acid	58	7.73 (0.459)	6.12 (4.85,7.39)	<0.0001
		Placebo	61	1.61 (0.448)		
Total hip	Month 6	Zoledronic acid	60	1.38 (0.294)	1.82 (1.00,2.63)	<0.0001
		Placebo	63	-0.44 (0.287)		
	Month 12	Zoledronic acid	58	1.66 (0.283)	1.40 (0.62,2.17)	0.0005
		Placebo	64	0.26 (0.269)		
	Month 24	Zoledronic acid	56	2.31 (0.346)	2.15 (1.21,3.09)	<0.0001
		Placebo	63	0.16 (0.326)		
Femoral neck	Month 6	Zoledronic acid	60	2.21 (0.448)	1.63 (0.39,2.87)	0.0103
		Placebo	63	0.58 (0.437)		
	Month 12	Zoledronic acid	58	2.06 (0.465)	1.47 (0.20,2.74)	0.0241
		Placebo	64	0.59 (0.443)		
	Month 24	Zoledronic acid	56	3.39 (0.544)	3.30 (1.82,4.78)	<0.0001
		Placebo	63	0.09 (0.513)		

- BMD was evaluated centrally in a predefined subset of subjects in selected sites.
- Percentage change from baseline = 100*(endpoint - baseline)/baseline).
- n = the number of subjects with evaluable measurements at both baseline and the post-baseline visit, as determined by the efficacy window.
- LSM = least squares mean, SE = standard error of LSM, CI = confidence interval.
- Treatment difference = the LSM difference of zoledronic acid vs. placebo in the percent change from baseline.
- LSM for each treatment group, treatment difference and the p-value are obtained from an ANCOVA on the percent change from baseline with treatment and baseline BMD as explanatory variables.
- * = Measurements were performed in a predefined subset of subjects in selected sites.

Source: M2309 CSR Table 11-7（5.3.5.1.11）

血清 β-CTx、血清 P1NP、血清 BAP および尿中 NTx は、すべての時点（3、6、12、15、18 および 24 ヵ月後）でゾレドロン酸群はプラセボ群に対し有意に低下した。

ゾレドロン酸群では、12 および 24 ヵ月後の時点で身長（スタジオメータにより測定）の低下がプラセボ群に対し有意に抑制された。

[2] M2308 試験の結果

添付資料番号［5.3.5.1.12］

M2308 試験は、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とした国際共同、無作為化、実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験の目的は、男性骨粗鬆症患者を対象に、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 を主要評価項目として、本剤のアレンドロン酸に対する非劣性を検証することであった。無作為化された被験者数は、302 名（ゾレドロン酸群 154 名、アレンドロン酸群 148 名）であった。試験の中止率は、アレンドロン酸群（16.2%）がゾレドロン酸群（11.0%）に比

べて高かった。人口統計学的特性および背景特性は両群で同様であった。両群ともに被験者の約 95%が白人であり、平均年齢は 64 歳程度で同様であった。

ベースラインに対する投与開始 24 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率の LSM 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（表 3-25）。投与開始 6 ヵ月および 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率は群間に有意な差はなかった[5.3.5.1.12:M2308 CSR Table 11-7]。

表 3-25 ベースラインに対する 24 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率 −M2308 試験

Population/ treatment group	N	LS Mean (SE) (1)	LS Mean diff (SE) (1)	95% CI (2)	p-value (1)
Intent-to-treat					
Zoledronic acid	152	6.07 (0.383)	-0.13 (0.496)	-1.12, 0.85	0.7935
Alendronate	147	6.20 (0.394)			
Per-protocol					
Zoledronic acid	117	6.35 (0.437)	-0.15 (0.557)	-1.27, 0.97	0.7895
Alendronate	120	6.50 (0.449)			

(1) LS Mean (SE), LS Mean difference (SE) and p-value obtained from analysis of covariance on percent change from baseline of BMD with treatment and center as factors and baseline lumbar spine BMD as a covariate.
(2) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
For ITT population, N is the number of randomized patients with baseline lumber spine BMD results. For patients with missing baseline and/or post-baseline measurements, a value of zero was imputed for percent change from baseline for the ITT population. For Per-protocol population, N is as for ITT population and that the patient did not have any protocol deviations that were exclusionary from the PP population.
Non-inferiority margin, delta = -1.5%.
Source: M2308 CSR Table 11-6（5.3.5.1.12）

血清 CTx および尿中 NTx は、ゾレドロン酸群では、初回および 2 回目の投与 9～11 日目に最低値となり、その後徐々に回復した。アレンドロン酸群では、低下はより緩やかで 6 ヵ月後に最低値となった。12 ヵ月後および 24 ヵ月後の血清 CTx および尿中 NTx の平均変化量では、両群ともにベースラインに対して約 50%の低下が認められた。また、血清 P1NP は、ゾレドロン酸群では、初回および 2 回目の投与 3 ヵ月後に最低値となり、その後徐々に回復した。アレンドロン酸群では、低下はより緩やかで 12 ヵ月後に最低値となった。12 ヵ月後および 24 ヵ月後の血清 P1NP の平均変化量では、両群ともにベースラインに対して 50%を超える低下が認められた。12 ヵ月後および 24 ヵ月後の血清 BAP の平均変化量では、両群ともにベースラインに対して約 20%の低下が認められた。

3.2.3.3 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 L2310 試験の結果

添付資料番号［5.3.5.1.13］

L2310 試験は、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、並行群間比較試験である。本試験の目的は、非

外傷性大腿骨近位部骨折に対する手術後患者を対象に、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、臨床骨折を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証することであった。被験者に負荷用量のビタミン D_2（75,000～125,000 単位）またはビタミン D_3（50,000～75,000 単位）を筋肉内投与または経口投与したのち、維持用量のビタミン D 経口投与（800～1,200 IU/日）とカルシウム経口投与（1,000～1,500 mg/日を分割経口投与）を少なくとも 14 日間行ってから 1 回目の治験薬を投与した。

無作為化された被験者数は、2,127 名（ゾレドロン酸群 1,065 名、プラセボ群 1,062 名）であった。試験の中止率（死亡を除く）は、両群ともに 17%前後で同程度であった。人口統計学的特性および背景特性は両群で同様であった。両群ともに被験者の 90%以上が白人であり、年齢の中央値は両群ともに 76 歳であった。

初回臨床骨折の発生率の結果を表 3-26 および図 3-8 に示した。

24 ヵ月間の初回臨床骨折の発生率について、プラセボ群に対するゾレドロン酸群の HR は 0.65（95%信頼区間 0.50～0.84）であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群に対し初回臨床骨折を 35%有意に低減した（p=0.0012）。試験期間中に臨床骨折が発生した被験者数は、ゾレドロン酸群が 92 名（2 年間の発現率：8.59%）、プラセボ群が 139 名（2 年間の発現率：13.88%）であった。

なお、Kaplan-Meier 曲線の解釈において、36 ヵ月（1,080 日）以後では評価対象となる被験者数（at risk）が少ないため（ゾレドロン酸群 129 名、プラセボ群 119 名）、少数例の骨折発生が Kaplan-Meier 曲線に大きく影響していることを留意すべきである。

表 3-26 初回臨床骨折の発生率の群間比較（ITT 集団および PP 集団） −L2310 試験

Location	Treatment	N	n [1]	Event rate [2] (%)	Hazard ratio (95% CI) [3]	p-value [4]
ITT population						
Clinical fracture	Zoledronic acid	1065	92	8.59	0.65 (0.50, 0.84)	0.0012
	Placebo	1062	139	13.88		
PP population						
Clinical fracture	Zoledronic acid	968	74	7.30	0.65 (0.48, 0.87)	0.0041
	Placebo	941	107	12.21		

[1] n is the number of patients with a fracture.
[2] The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 24.
[3] The hazard ratio and 95% CI of zoledronic acid vs. placebo are computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor. A hazard ratio < 1 implies that zoledronic acid-treated patients have a lower risk of having a fracture than placebo-treated patients.
[4] The p-value is calculated from a log-rank test.
Note: Facial, skull, digital fractures, fracture due to metastatic cancer or osteomyelitis, or high energy trauma were not considered as endpoints in the analysis.
Source: L2310 CSR Table 11-4（5.3.5.1.13）

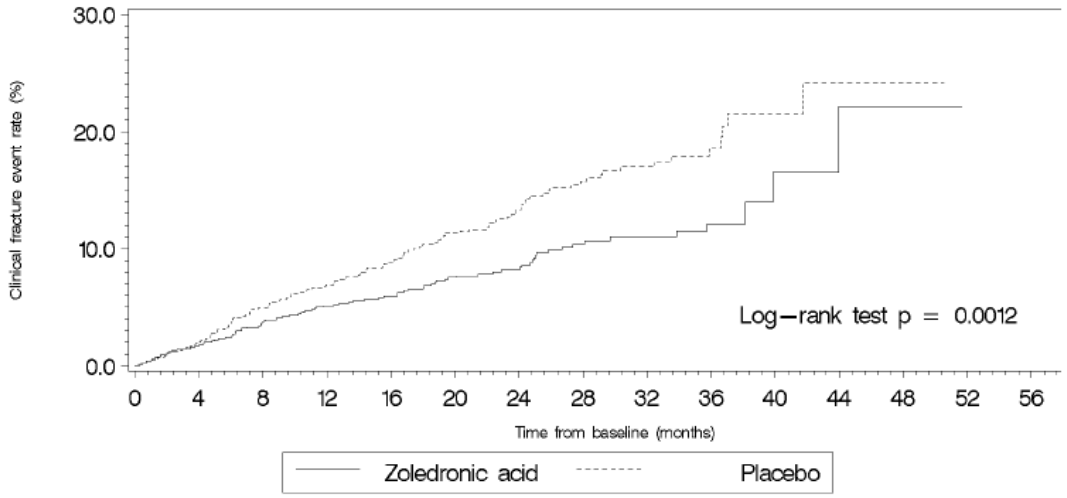


図 3-8 初回臨床骨折発生までの Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団） −L2310 試験

Source: L2310 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.13）

ゾレドロン酸群はプラセボ群に対して 24 ヵ月間での臨床椎体骨折および非椎体骨折のリスクをそれぞれ 46%（HR=0.54、95%信頼区間 0.32～0.92、p=0.0210）および 27%（HR=0.73、95%信頼区間 0.55～0.98、p=0.0338）有意に低減し（表 3-27）、また複数回発生した臨床骨折の発生リスクを 33%（HR=0.67、95%信頼区間 0.48～0.94、p=0.0197）有意に低減した（5.5.1.13：L2310 CSR PT-Table 16.1.9-1.10）。

ゾレドロン酸群は、大腿骨近位部 BMD の増加または維持に関して、プラセボに対する優越性を示した（表 3-28）。

表 3-27 非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折発生率の群間比較（ITT 集団） −L2310 試験

Location	Treatment	N	n [1]	Event rate (%) [2]	Hazard ratio (95% CI) [3]	p-value [4]
Non-vertebral fracture	Zoledronic acid	1065	79	7.57	0.73	0.0338
	Placebo	1062	107	10.72	(0.55, 0.98)	
Hip fracture	Zoledronic acid	1065	23	2.02	0.70	0.1815
	Placebo	1062	33	3.46	(0.41, 1.19)	
Clinical vertebral fracture [5]	Zoledronic acid	1065	21	1.74	0.54	0.0210
	Placebo	1062	39	3.82	(0.32, 0.92)	

[1] n is the number of patients with a fracture.
[2] The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 24.
[3] The hazard ratio and 95% CI of zoledronic acid vs. placebo are computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor. A hazard ratio < 1 implies that zoledronic acid-treated patients have a lower risk of having a fracture than placebo-treated patients.
[4] The p-value is calculated from a log-rank test.
[5] Clinical vertebral fracture includes thoracic spine fracture and lumbar spine fracture.
Source: L2310 CSR Table 11-9（5.3.5.1.13）

表 3-28 大腿骨近位部 BMD のベースライン時からの変化率（ITT 集団） −L2310 試験

Visit	Treatment	n [1]	LS Mean [2]	LS Mean difference (95% CI) [2]	p-value [2]
Month 12	Zoledronic acid	681	2.59	3.64 (2.98, 4.29)	<0.0001
	Placebo	683	-1.04		
Month 24	Zoledronic acid	405	4.68	5.42 (4.26, 6.57)	<0.0001
	Placebo	400	-0.74		
Month 36	Zoledronic acid	128	5.45	6.36 (4.38, 8.34)	<0.0001
	Placebo	124	-0.91		

Note: The percentage change from baseline is = 100x (post-baseline value - baseline value) divided by baseline value.
1 n is the number of patients with evaluable measurements at both baseline and post-baseline visit as determined by efficacy window.
2 The LS mean is the least squares mean of the percent change from baseline. The LS mean, the LS mean difference of zoledronic acid vs. placebo, 95% CI, and p-values are calculated from a two-way analysis of variance model with treatment and region in the model.
Source: L2310 CSR Table 11-5（5.3.5.1.13）

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 海外における用法・用量の検討経緯

本剤の骨粗鬆症に対する用法・用量は、Novartis Pharma AG（以下、NPAG）が海外 10 ヵ国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）により検討された。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 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、NPAG は骨吸収マーカーの低値を 1 年間持続させるために、1 回あたりのゾレドロン酸投与量を 5 mg に変更した上で第 III 相試験を実施することを計画し、米国食品医薬品局（以下、FDA）と協議・合意した。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、本剤は骨粗鬆症を対象に世界各国で開発が進められ、現在では、閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症およびステロイド性骨粗鬆症など様々な骨粗鬆症に対し、東アジア諸国（韓国、香港、台湾、中国）を含む世界 115 ヵ国以上で、同一の用法・用量「5 mg／1 年間隔」で承認されている。また、本剤は種々の骨粗鬆症のガイダンス（Kanis JA, 2013）、（Cosman F, 2014）、（Ip TP et al, 2013）にも骨粗鬆症の治療法として記載があり、世界的に広く使用されている。

4.2 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 H2301 試験と類似していた。また、本剤およびゾレドロン酸含有量の異なる製剤を用いた国内外の臨床試験成績を併合した母集団薬物動態（以下、PPK）解析の結果から、ゾレドロン酸の薬物動態に人種差はほとんど影響しないものと考えられた。さらに、疾患領域の背景や国内外の臨床試験結果に基づく内因性／外因性要因の検討結果から、骨粗鬆症に対する本剤治療は民族的要因の影響を受けにくい疾患であると考えられた。

以上を踏まえ、骨粗鬆症患者に対する本剤の推奨用法・用量は、国内でも海外と同様「5 mg／1 年間隔」と設定することが妥当と判断した。以下に詳細を示す。

[1] 国内第 III 相試験で得られた有効性および安全性

国内で実施した AK156-III-1 試験結果から、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新規椎体骨折抑制効果が検証された。この結果を海外ピボタル試験である H2301 試験と比較すると、本剤の 2 年間投与でのプラセボに対する相対リスク減少率は、AK156-III-1 試験で 65.8%、H2301 試験で 71%と両試験の成績は類似していた。また、骨密度についても、腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部において、すべての評価時点で有意に増加させ、その推移は H2301 試験と類似していた（3.2.1.3 項）。

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「すべての有害事象」、「死亡」、「重篤な有害事象」および「投与中止に至った有害事象」の割合は、両試験ともにゾレドロン酸群およびプラセボ群で同程度であった。また、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［2.7.4.2.1.1］。

したがって、骨粗鬆症患者を対象とした 2 つの検証試験の有効性および安全性の観点から、本剤の本邦における骨粗鬆症に対する用法・用量は、海外と同様に「5 mg／1 年間隔」が妥当であると判断した。

[2] 骨代謝マーカーの推移

国内で実施した AK156-I-1 試験結果から、日本人原発性骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸 5 mg の単回点滴静注により、骨代謝（骨吸収）マーカーの抑制作用が 12 ヵ月間持続することが確認された［2.7.2.2.1.1］。また、AK156-III-1 試験の結果から、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 回投与することにより、2 年間にわたって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、海外ピボタル試験である H2301 試験での骨代謝マーカー推移と同様であった（3.2.1.4 項）。

したがって、骨代謝マーカー推移の観点からも、本剤の本邦における骨粗鬆症に対する用法・用量は、「5 mg／1 年間隔」が妥当であると判断した。

[3] 薬物動態学的観点

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。

本承認申請のために、日本人骨粗鬆症患者を対象として実施した AK156-I-1 試験では、申請用量であるゾレドロン酸 5 mg 群に加え、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 群も設定した。骨粗鬆症患者におけるゾレドロン酸 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ても、疾患間で大きな違いは認められなかった［2.7.2.3.4.1］。

さらに、AK156-I-1 試験成績に加え、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、5 試験の成績を併合して PPK 解析を実施した。その結果、疾患（悪性腫瘍骨転移、骨粗鬆症）および人種（日本人、外国人）は、薬物動態に影響を及ぼす要因にならないと考察した［2.7.2.3.4］。

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考えられた。

[4] 外因性および内因性要因について

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結果を以下に示す。

➢ 外因性要因

- 骨粗鬆症の定義

  骨粗鬆症は、2000 年に米国の NIH で開催されたコンセンサス会議において、「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」と定義され（NIH, 2001）、現在、国内および海外にてこの疾患定義が広く浸透している。

- 骨粗鬆症の診断基準

  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（WHO, 2003）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、さらに脆弱性骨折を合わせ持つ場合には重症な骨粗鬆症とすることを提唱した。また欧米では、この WHO 診断基準にある低骨密度を基軸とし、その他の臨床的な骨折リスク因子として、脆弱性骨折、年齢、骨折家族歴、喫煙、飲酒などが挙げられている（Kanis JA et al, 2007）。

  国内では、日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」（折茂肇 他, 2001）に基づき、脆弱性骨折がある場合または骨密度が若年成人平均値の 70%未満の場合に、骨粗鬆症と診断される。国内の診断基準に用いられている BMD のカットオフ値（70%）は、T スコアでは−2.6 に相当し（Orimo H et al, 1998）、低骨量のカットオフ値は国内外でほぼ一致している。このように、骨粗鬆症の診断は、国内外でほぼ共通していると考える。

- 骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症の治療目的は、骨折の危険性を低下させQOLの維持改善を図ることであり、これは全世界で共通しており、国内外で差はない。骨粗鬆症による骨折のうち、特に大腿骨近位部骨折は、日常生活動作の低下や寝たきりに結びつき生命予後を悪化させることが報告されている（Lips P et al, 2005）、（Sakamoto K, 2006）、（Haentjens P et al, 2010）。

骨粗鬆症を予防するためには、食事療法や運動療法が欠かせないが、骨粗鬆症と診断された場合には薬物療法が中心となる。その薬物療法には、標準治療薬としてビスホスホネート製剤が選択される他、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤およびテリパラチド製剤が主体とされている。また、大腿骨近位部骨折が認められた場合には手術療法が適用される。これらの骨粗鬆症に対する治療法は、国内外で同様である。

以上、骨粗鬆症の定義、診断基準および治療など骨粗鬆症にかかわる外因性要因は、国内外で共通しており、骨粗鬆症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。

- 内因性要因

国内で実施したAK156-III-1試験の部分集団解析より、本剤の主要評価項目である骨折抑制効果は、年齢、性別、体格などの影響を受けないものと考えられた。また、海外で実施したH2301試験の部分集団解析結果も同様であった。したがって、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（3.2.2 項）。

以上、国内で実施した第III相試験の結果から、本剤の骨粗鬆症に対する至適用法・用量は、「1回5 mg、1年間隔投与」が妥当であると考えられた。また、本剤の各種臨床試験における骨代謝マーカー推移の結果も、この用法・用量の妥当性を示すものであった。さらに薬物動態学的観点および民族的要因の検討結果より、本剤による骨粗鬆症治療は民族差による影響を受けにくいと考えられ、日本人骨粗鬆症患者に対する本剤の用法・用量を、海外と同様とすることは妥当であると考えられた。

5. 効果の持続、耐薬性

国内で実施した主要な試験である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が2年間維持され、2回目の投与後に有意な骨折抑制効果が示された。また、骨密度は6ヵ月という早い時期から増加がみられ、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（2.1.1 項）。

また、海外で実施した主要な試験であるH2301試験（コア試験）ならびにその継続試験であるH2301E1試験およびH2301E2試験からも、長期にわたる効果の持続が得られている。以下、最大9年間の結果が得られた海外の継続試験の結果を中心に、本剤の効果の持続および耐薬性について考察する。

5.1 継続試験の概略

H2301E1 試験は、コア試験を完了した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、並行群間比較の継続試験であった。試験の目的は、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し（通算 6 年間）、大腿骨頸部 BMD を主要評価項目として長期有効性および安全性を評価することであった。

H2301E2 試験は、コア試験および H2301E1 試験を完了し、H2301E1 試験でゾレドロン酸群（Z6 群）であった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、並行群間比較の継続試験であった。試験の目的は、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 3 年間（3 回）点滴静注し（通算 9 年間）、大腿骨近位部 BMD を主要評価項目として長期有効性および安全性を評価することであった。

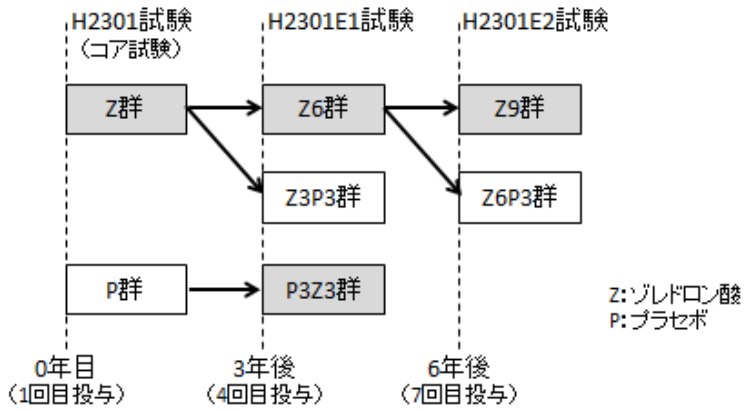


図 5-1 H2301 継続試験デザインの概略

H2301E1 試験は、コア試験でゾレドロン酸の投与を受けた被験者をゾレドロン酸群（Z6 群）またはプラセボ群（Z3P3 群）に 1：1 で無作為に割り付けた。進行中であるコア試験の盲検性を維持するため、コア試験でプラセボ群であった被験者は継続試験ではゾレドロン酸群（P3Z3 群）に割り付けた（図 5-1）。無作為化された被験者数は、Z6 群で 616 名、Z3P3 群で 617 名であり、無作為化されなかった P3Z3 群は 1,223 名であった。

H2301E2 試験は、コア試験および H2301E1 試験でゾレドロン酸の投与を受けた被験者を最終投与から 10～18 ヵ月後にゾレドロン酸群（Z9 群）またはプラセボ群（Z6P3 群）に 1：1 で無作為に割り付けた（図 5-1）。無作為化された被験者数は、Z9 群で 95 名、Z6P3 群で 95 名であった。

H2301E1 試験は、ゾレドロン酸を計 6 年間投与した群（Z6 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（Z3P3）で有効性を比較した。主要評価項目は、大腿骨頸部 BMD の 3 年後から 6 年後の変化率（%）であった。

H2301E2 試験は、ゾレドロン酸を計 9 年間投与した群（Z9 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（Z6P3）で有効性を比較した。主要評価項目は、大腿骨近位部 BMD の 6 年後から 9 年後までの変化率（%）であった。

5.2 継続試験の骨密度

[1] H2301E1 試験［5.3.5.1.3：H2301E1 CSR 11.4.1 p.97～100］

- 投与開始 3 年後の大腿骨頸部 BMD に対する 4.5 および 6 年後の変化率（以下、すべて LSM）は、4.5 年後では群間に差はなかったが、6 年後で Z6 群は Z3P3 群に比べて大きかった（p=0.0009）。また、コア試験のベースライン（以下、0 年目）に対する 4.5 および 6 年後の変化率は、Z3P3 群に比べて Z6 群の方が大きかった（いずれも p<0.05）。
- 投与開始 3 年後の大腿骨近位部 BMD および転子部 BMD に対する 4.5 および 6 年後の変化率は、いずれも Z6 群の方が Z3P3 群に比べて大きかった（いずれも p<0.01）。また、0 年目に対する 4.5 および 6 年後の変化率は、Z6 群の方が Z3P3 群に比べて大きかった（いずれも p<0.05）。
- 投与開始 3 年後の腰椎 BMD に対する 4.5 および 6 年後の変化率は、いずれも Z6 群の方が Z3P3 群に比べて大きかった（いずれも p<0.01）。また、0 年目に対する 4.5 および 6 年後の変化率では両群に有意差はなかったが、両群とも BMD 変化率は 10%以上を維持した。

[2] H2301E2 試験［5.3.5.1.4：H2301E2 CSR 11.4.1 p.79～82］

- 投与開始 6 年後の大腿骨近位部 BMD に対する 7、8 および 9 年後の変化率は、両群でわずかな減少が認められたが、Z9 群の減少率は Z6P3 群より小さかった。また、0 年目に対する 7、8 および 9 年後の変化率では、両群に有意差はなかったが、両群とも BMD 変化率は約 4～6%を維持した。
- 3 年間で大腿骨近位部 BMD が増加した被験者の割合では、有意な群間差は認められなかったものの（p=0.1134）、Z9 群で 53.7%、Z6P3 群で 40.6%であり、Z9 群の方が Z6P3 群に比べて高かった。
- 投与開始 6 年後の大腿骨頸部 BMD に対する 7、8 および 9 年後の変化率は、両群でわずかな減少（または変化なし）が認められたが、Z9 群の減少率は Z6P3 群より小さかった。また、0 年目に対する 7、8 および 9 年後の変化率では、両群に有意差はなかったが、両群とも BMD 変化率は約 4～6%を維持した。

5.3 継続試験の骨折

[1] H2301E1 試験［5.3.5.1.3：H2301E1 CSR 11.4.1 p.100～102］

- 投与開始 3 年後から 6 年後までの新規椎体骨折の発生リスクは、Z6 群の方が Z3P3 群に比べて 52%有意に低かった（p<0.05）。
- 椎体骨折の新規発生または増悪のリスクは、Z6 群の方が Z3P3 群に比べて 51%有意に低かった（p<0.05）。
- 臨床骨折、非椎体骨折、大腿骨骨折および臨床椎体骨折の発生リスクに関しては、Z6 群と Z3P3 群の間に有意な差は認められなかった。

[2] H2301E2 試験［5.3.5.1.4：H2301E2 CSR 11.4.1 p.82～84］

- 3 年間の新規椎体骨折発生率に群間で有意差は認められなかったものの（p=0.4607）、新規椎体骨折が認められた被験者は、Z6P3 群の 5.3%に対して Z9 群では 3.2%であった。
- 臨床骨折の発生リスクは、Z9 群と Z6P3 群との間に有意な差は認められなかった。

5.4 継続試験のマーカー

[1] H2301E1 試験［5.3.5.1.3：H2301E1 CSR 11.4.1 p.102～111］

- 血清 CTx の減少幅は、0 年目および 3 年後に対する 3.5 年後のみ Z6 群の方が Z3P3 群に比べて有意に大きかった（どちらも p<0.05）。試験期間を通して、血清 CTx の平均値は、両群ともに基準値範囲内（0.132～0.536 ng/mL）を維持し、0 年目の値を上回ることはなかった（図 3-2）。
- 血清 P1NP の減少幅は、3 年後に対する 4.5 および 6 年後および 0 年目に対する 4.5 年後で、Z6 群の方が Z3P3 群に比べて有意に大きかった（いずれも p<0.0001）。試験期間を通して、血清 P1NP の平均値は、両群ともに基準値範囲内（15.13～58.59 ng/mL）を維持し、0 年目の値を上回ることはなかった（図 3-5）。
- 血清 BAP の減少幅は、3 年後に対する 3.5、4、4.5 および 5 年後および 0 年目に対する 3.5、4 および 4.5 年後で、Z6 群の方が Z3P3 群に比べて有意に大きかった（いずれも p<0.05）。試験期間を通して、血清 BAP の平均値は、両群ともに基準値範囲内（6.2～12.8 ng/mL）を維持し、0 年目の値を上回ることはなかった（図 3-7）。

[2] H2301E2 試験［5.3.5.1.4：H2301E2 CSR 11.4.1 p.84～87］

- 骨代謝マーカー（血清 β-CTx、P1NP および BAP）は、Z9 群および Z6P3 群の両群で、6 年後に対して 7、8 および 9 年後にわずかな上昇が認められた。Z6P3 群における増加は Z9 群より大きかったが、その差はわずかであった。試験期間を通して、これら骨代謝マーカーの中央値は、両群ともに基準値範囲内を維持し、0 年目の値を上回ることはなかった。

以上の結果から、閉経後骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の 1 年間隔での点滴静注を長期継続した場合、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、骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の長期投与による耐薬性はないと考えられた。

6. 参考文献

Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014 Oct; 25(10): 235-81.

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

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.

Genant HK, Wu CY, Kuijk CV, Nevitt MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique. J Bone Miner Res 1993 Sep; 8(9): 1137.

Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 2010 Mar 16; 152(6): 380-90.

Ip TP, et al. The Osteoporosis Society of Hong Kong (OSHK): 2013 OSHK guideline for clinical management of postmenopausal osteoporosis in Hong Kong. Hong Kong Med J 2013 Apr; 19 Suppl 2: 1-40.

Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Disease; University of Sheffield: 2007.

Kanis JA, Johnell O, Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International Variations in Hip Fracture Probabilities: Implications for Risk Assessment. J Bone Miner Res 2002 Jul; 17(7): 1237-44.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2013 Jan; 24(1): 23-57.

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.

Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2005 May; 16 (5): 447-55.

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

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001 Feb 14; 285(6): 785-95.

Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, Muto Y, Hotokebuchi T, Gorai I, et al. Diagnostic criteria of primary osteoporosis. J Bone Miner Metab. 1998; 16: 139-50

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000 Aug 31; 343(9): 604-10.

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 Mar; 11(2): 127-34.

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

WHO. Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report. 2003.

Wu CY, Li J, Jergas M, Genant HK. Comparison of semiquantitative and quantitative techniques for the assessment of prevalent and incident vertebral fractures. Osteoporos Int 1995; 5(5): 354-70.

折茂肇, 林叟史, 福永仁夫, 曽根照喜, 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編集. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版. 2006.

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.

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.

7. 付録

7.1 有効性および安全性試験の一覧

表 7-1 有効性および安全性試験の一覧（17 試験）

試験名 相 施設数／場所 （添付資料番号）	実施期間 （試験の状況） 目標被験者数	試験デザイン	試験の概要	主要な適格基準	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	性別 [b] 平均年齢（範囲） 人種 [c]	主要評価項目
評価資料／国内								
AK156-I-1 試験 I 相 2 施設／日本 （5.3.3.2.1）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月 （完了） 24 名	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	原発性骨粗鬆症 [d] と診断された 45 歳以上 80 歳未満の男女	4 mg 単回 5 mg 単回 （12 ヵ月）	4 mg 群： 12 名／12 名 5 mg 群： 12 名／12 名 Total： 24 名／24 名	4 mg 群： 女 12 名 66.8（58～76）歳 5 mg 群： 女 12 名 66.2（53～77）歳	薬物動態
AK156-III-1 試験 III 相 73 施設／日本 （5.3.5.1.1）	2012 年 1 月～ 2015 年 1 月 （完了） 600 名	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	原発性骨粗鬆症 [d] と診断された 65 歳以上 89 歳以下の男女で、第 4 胸椎～第 4 腰椎に 1～4 個の椎体骨折を有する患者	5 mg/年× 2 回 P /年× 2 回 （24 ヵ月）	5 mg 群： 333 名／258 名 P 群： 332 名／284 名 Total： 665 名／542 名	5 mg 群： 男 21 名／女 309 名 74.0（65～88）歳 P 群： 男 19 名／女 312 名 74.3（65～87）歳	新規椎体骨折
評価資料／海外								
H2301 試験 III 相 240 施設／海外 27 ヵ国 （5.3.5.1.2）	2002 年 1 月～ 2006 年 6 月 （完了） 7,400 名	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	以下のいずれかにより骨粗鬆症と診断された 65～89 歳の閉経後女性患者 (1) 2 個以上の軽度または 1 個以上の中等度椎体骨折を有し、大腿骨頸部 BMD T スコアが −1.5 以下 (2) 椎体骨折の有無を問わず大腿骨	5 mg/年× 3 回 P /年× 3 回 （36 ヵ月）	5 mg 群： 3,875 名／3,248 名 P 群： 3,861 名／3,269 名 Total： 7,736 名 [e]／6,517 名	5 mg 群： 73.1（64～89）歳 白人: 78.81% 日本人以外のアジアまたは太平洋諸島系: 14.27% ヒスパニック系: 5.83% P 群： 73.0（64～89）歳 白人: 79.12% 日本人以外のアジアまたは太平洋諸島系: 14.17%	新規椎体骨折、大腿骨近位部骨折

試験名 相 施設数／場所 （添付資料番号）	実施期間 （試験の状況） 目標被験者数	試験デザイン	試験の概要	主要な適格基準	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	性別 [b] 平均年齢（範囲） 人種 [c]	主要評価項目
				頸部 BMD T スコアが−2.5 以下			ヒスパニック系: 5.57%	
参考資料／海外								
H2301E1 試験 IIIa 相 118 施設／海外 21 ヵ国 （5.3.5.1.3）	2005 年 5 月～2009 年 11 月（完了） 2,480 名	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	H2301 試験を完了した 93 歳以下（無作為化割り付け時）の女性患者	5 mg/年× 3 回 P /年× 3 回 （36 ヵ月）	Z6 群： 616 名／474 名 Z3P3 群： 617 名／493 名 P3Z3 群： 1,223 名 [f]／975 名 Total： 2,456 名／1,942 名	Z6 群： 75.5（68～90）歳 白人: 85.1% ヒスパニック系: 9.4% Z3P3 群： 75.5（68～88）歳 白人: 86.1% ヒスパニック系: 9.2% P3Z3 群： 75.6（68～90）歳 白人: 84.9% ヒスパニック系: 9.6%	大腿骨頸部 BMD
H2301E2 試験 IIIb 相 65 施設／海外 19 ヵ国 （5.3.5.1.4）	2008 年 8 月～2013 年 4 月（完了） 500 名	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	H2301 試験および H2301E1 試験を完了し、両試験でゾレドロン酸の投与を受けた女性患者	5 mg/年× 3 回 P /年× 3 回 （36 ヵ月）	Z9 群： 95 名／74 名 Z6P3 群： 95 名／77 名 Total： 190 名／151 名	Z9 群： 78.0（71～91）歳 白人: 85.3% ヒスパニック系: 8.4% 日本人以外のアジアまたは太平洋諸島系: 5.3% Z6P3 群： 78.1（71～90）歳 白人: 84.2% ヒスパニック系: 9.5% 日本人以外のアジアまたは太平洋諸島系: 6.3%	大腿骨近位部 BMD

試験名 相 施設数／場所 （添付資料番号）	実施期間 （試験の状況） 目標被験者数	試験デザイン	試験の概要	主要な適格基準	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	性別 [b] 平均年齢（範囲） 人種 [c]	主要評価項目
0041 試験 II 相 24 施設／海外 10 ヵ国 （5.3.5.1.5）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月 （完了） 290 名	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	閉経後骨減少／骨粗鬆症の 45～80 歳の女性で、BMD が若齢成人平均を 2.0 SD 以上下回り、骨粗鬆症性椎体骨折が 1 個以下（第 4 胸椎～第 5 腰椎）の患者	0.25 mg/3 ヵ月× 4 回 0.5 mg/3 ヵ月× 4 回 1 mg/3 ヵ月× 4 回 2 mg/6 ヵ月× 2 回 4 mg/年× 1 回 （12 ヵ月）	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	0.25 mg 群： 64.1（53～76）歳 白人: 100% 0.5 mg 群： 64.1（48～77）歳 白人: 100% 1 mg 群： 65.0（52～80）歳 白人: 100% 2 mg 群： 63.1（45～78）歳 白人: 98.4% 4 mg 群： 65.4（49～79）歳 白人: 100% P 群： 64.3（54～77）歳 白人: 98.3%	腰椎 BMD
H2313 試験 IIIb 相 13 施設／米国 （5.3.5.1.6）	2004 年 5 月～ 2005 年 12 月 （完了） 220 名	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	アレンドロン酸 1 日 1 回（10 mg/日）または週 1 回（70 mg/週）による 1 年以上の治療歴のある 45～79 歳の閉経後骨減少／骨粗鬆症患者	5 mg 単回 ALN 70 mg カプセル週 1 回経口 （12 ヵ月）	5 mg 群： 113 名／106 名 ALN 群： 112 名／110 名 Total： 225 名／216 名	5 mg 群： 67.6（46～84）歳 白人: 97.3% ALN 群： 68.0（52～82）歳 白人: 97.3%	腰椎 BMD
H2315 試験 IIIb 相 18 施設／米国 （5.3.5.1.7）	2004 年 6 月～ 2005 年 6 月 （完了） 120 名	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	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	腰椎または大腿骨頸部の BMD T スコアが−2.0 以下であることが確認された 45～79 歳の	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：	5 mg 群： 62.1（46～80）歳 白人: 87.0% ALN 群： 64.1（49～78）歳	尿中 NTx

試験名 相 施設数／場所 （添付資料番号）	実施期間 （試験の状況） 目標被験者数	試験デザイン	試験の概要	主要な適格基準	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	性別 [b] 平均年齢（範囲） 人種 [c]	主要評価項目
		群間比較	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	閉経後女性		128 名／117 名	白人: 83.1%	
HUS121 試験 IV 相 17 施設／米国 （5.3.5.1.8）	2007 年 1 月～ 2008 年 7 月 （完了） 100 名	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／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	BMD の低い 45～80 歳の閉経後女性（全患者が DXA 測定で腰椎、全大腿骨近位部または大腿骨頸部の T スコアが−1.5 以下であった）	5 mg 単回 RLX 60 mg カプセル連日経口 （6 ヵ月）	5 mg 群： 56 名／51 名 RLX 群： 54 名／47 名 Total： 110 名／98 名	5 mg 群： 58.8（47～77）歳 白人: 85.7% 黒人: 8.9% アジア人: 5.4% RLX 群： 61.5（47～78）歳 白人: 86.8% 黒人: 3.8% アジア人: 5.7%	尿中 NTx
H2409 試験 IIIb 相 35 施設／海外 4 ヵ国 （5.3.5.1.9）	2006 年 12 月～ 2009 年 2 月 （完了） 360 名	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とテリパラチドを併用した際の有効性および安全性をテリパラチド単独投与と比較する	以下のいずれかに該当する 45～89 歳の閉経後女性患者 (1)大腿骨頸部、大腿骨近位部または腰椎の BMD T スコアが−2.5 以下、(2) (1)と同部位の BMD T スコアが−2.0 以下で、骨粗鬆症性椎体骨折が 1 個以上、または大きな外力に起因するものではない骨粗鬆症性の椎体以外の臨床的骨折が記録されている	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	5 mg 群： 66.1（45～83）歳 白人: 98.5% 5 mg + TPD 群： 65.0（46～86）歳 白人: 96.4% P + TPD 群： 63.8（45～87）歳 白人: 97.8%	腰椎 BMD

試験名 相 施設数／場所 （添付資料番号）	実施期間 （試験の状況） 目標被験者数	試験デザイン	試験の概要	主要な適格基準	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	性別 [b] 平均年齢（範囲） 人種 [c]	主要評価項目
O2306 試験 III 相 54 施設／海外 16 ヵ国 （5.3.5.1.10）	2004 年 6 月～ 2007 年 4 月 （完了） 760 名	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	プレドニゾン 7.5 mg/日以上の経口投与を行っており、かつ少なくとも 12 ヵ月間はグルココルチコイド療法の継続が予定されている 18～85 歳の男女の患者	5 mg 単回 RIS 5 mg カプセル連日経口 （12 ヵ月）	治療部分集団； 5.0 mg 群： 272 名／256 名 RIS 群： 273 名／255 名 Sub Total： 545 名／511 名 予防部分集団； 5.0 mg 群： 144 名／129 名 RIS 群： 144 名／131 名 Sub Total： 288 名／260 名 Total； 833 名／771 名	治療部分集団； 5 mg 群： 男 87 名／女 185 名 53.2（18～83）歳 白人: 93.4% RIS 群： 男 90 名／女 183 名 52.7（20～83）歳 白人: 93.4% 予防部分集団； 5 mg 群： 男 44 名／女 100 名 56.3（19～83）歳 白人: 95.1% RIS 群： 男 44 名／女 100 名 58.1（19～84）歳 白人: 95.1%	腰椎 BMD
M2309 試験 III 相 134 施設／海外 23 ヵ国 （5.3.5.1.11）	2006 年 12 月～ 2010 年 10 月 （完了） 1,072 名	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	原発性骨粗鬆症または性腺機能低下症に続発する顕著な骨粗鬆症を有する 50～85 歳の男性患者	5 mg/年× 2 回 P /年× 2 回 （24 ヵ月）	5 mg 群： 588 名／530 名 P 群： 611 名／540 名 Total： 1,199 名／1,070 名	5 mg 群： 65.8（50～85）歳 白人: 94.4% P 群： 65.7（50～85）歳 白人: 94.6%	新規椎体骨折
M2308 試験 III 相 26 施設／海外 3 ヵ国 （5.3.5.1.12）	2004 年 4 月～ 2007 年 9 月 （完了） 288 名	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	原発性骨粗鬆症または性腺機能低下症に伴う顕著な骨粗鬆症を有する 25～85 歳の男性患者	5 mg/年× 2 回 ALN 70 mg カプセル週 1 回経口 （24 ヵ月）	5 mg 群： 154 名／137 名 ALN 群： 148 名／124 名 Total： 302 名／261 名	5 mg 群： 64.5（25～85）歳 白人: 94.8% ALN 群： 63.5（29～86）歳 白人: 95.9%	腰椎 BMD
L2310 試験	2002 年 2 月～	国際共同、無	大腿骨近位部骨	低外傷性の大腿骨	5 mg/年× 3 回 [g]	5 mg 群：	5 mg 群：	臨床骨

試験名 相 施設数／場所 （添付資料番号）	実施期間 （試験の状況） 目標被験者数	試験デザイン	試験の概要	主要な適格基準	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	性別 [b] 平均年齢（範囲） 人種 [c]	主要評価項目
III 相 148 施設／海外 23 ヵ国 （5.3.5.1.13）	2007 年 2 月 （完了） 2,038 名	作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	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	近位部骨折の手術的治療後 90 日以内の 50 歳以上の男女	P /年× 3 回 [g] （36 ヵ月 [h]）	1,065 名／770 名 P 群： 1,062 名／746 名 Total： 2,127 名／1,516 名	男 248 名／女 817 名 74.4（50～95）歳 白人: 91.36% ヒスパニック系: 6.57% P 群： 男 260 名／女 802 名 74.6（50～98）歳 白人: 90.87% ヒスパニック系: 6.59%	折
N2312 試験 III 相 28 施設／海外 5 ヵ国 （5.3.5.1.14）	2004 年 7 月～ 2008 年 2 月 （完了） 588 名	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	閉経後とみなされる 45 歳以上の骨減少症女性患者 Stratum I：閉経から 5 年未満の患者 Stratum II：閉経から 5 年以上の患者	5 mg/年× 2 回 5 mg/年× 1 回 P /年× 2 回 （24 ヵ月）	Stratum I； 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 Stratum II； 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 Total； 581 名／523 名	Stratum I； 5 mg×2 群： 53.6（46～63）歳 白人: 97.4% 5 mg×1 群： 53.7（46～65）歳 白人: 90.0% P 群： 54.4（45～68）歳 白人: 93.5% Stratum II； 5 mg×2 群： 63.9（46～78）歳 白人: 90.1% 5 mg×1 群： 63.4（47～83）歳 白人: 95.5% P 群： 64.2（46～81）歳 白人: 91.2%	腰椎 BMD
H2407 試験 IIIb/IV 相 28 施設／海外 5 ヵ	2004 年 12 月～ 2005 年 10 月 （完了）	国際共同、無作為化、プラセボ対照、ダ	閉経後骨減少症患者に対して、アセトアミノ	末梢（踵または手首）または中枢（椎体または大腿骨近	5 mg 単回+ APAP 5 mg 単回+ IBU	5 mg + APAP 群： 135 名／119 名 5 mg + IBU 群：	5 mg + APAP 群： 60.5（47～76）歳 白人: 97.0%	口腔体温

試験名 相 施設数／場所 （添付資料番号）	実施期間 （試験の状況） 目標被験者数	試験デザイン	試験の概要	主要な適格基準	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	性別 b) 平均年齢（範囲） 人種 c)	主要評価項目
国 （5.3.5.1.15）	455 名	ブルダミー、二重盲検、並行群間比較	フェン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	位部）の BMD T スコアが−1.0 以下および−2.5 以上である 45～75 歳の閉経後女性	5 mg 単回+ P P + P （10 日）	137 名／125 名 5 mg + P 群： 137 名／110 名 P + P 群： 72 名／72 名 Total： 481 名／426 名	5 mg + IBU 群： 59.7（45～74）歳 白人: 93.4% 5 mg + P 群： 60.1（45～74）歳 白人: 95.6% P + P 群： 62.5（48～75）歳 白人: 93.1%	
HUS136 試験 IIIb/IV 相 94 施設／米国 （5.3.5.1.16）	2007 年 6 月～ 2007 年 12 月 （完了） 729 名	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／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	中枢（椎体または大腿骨近位部）の BMD T スコアが−1.5 以下である 45～79 歳の閉経後女性	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	P 群： 61.9（47～79）歳 白人: 90.6% ACET 群： 61.4（45～79）歳 白人: 90.2% FLUV 群： 61.8（48～79）歳 白人: 90.8%	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、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) 男性および女性が対象である場合

c) ゾレドロン酸群で 5%以上である場合

d) 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）に基づき診断

e) 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

f) 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

g) 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

h) 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 ヵ月間、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

7.2 治療法

表 7-2 各試験のゾレドロン酸の用法・用量と標準治療薬

試験名	相	投与方法	1 回用量	投与頻度	投与回数	標準治療薬
主要な試験						
AK156-III-1 試験	III	15 分以上かけて点滴静注	5 mg	1 回/年	2 回	Ca：610 mg/日 VD：400 IU/日 Mg：30 mg/日
H2301 試験	III		5 mg	1 回/年	3 回	Ca：1,000～1,500 mg/日 VD：400～1,200 IU/日
用量選択にかかわる試験						
AK156-I-1 試験	I	15 分以上かけて点滴静注	4 mg 5 mg	単回	1 回	Ca：460 mg/日 VD：10.0 μg/日
0041 試験	II	低速で 5 分以上かけてボーラス投与	0.25 mg 0.5 mg 1 mg 2 mg 4 mg	1 回/3 ヵ月 1 回/3 ヵ月 1 回/3 ヵ月 1 回/6 ヵ月 単回	4 回 4 回 4 回 2 回 1 回	Ca：1,000 mg/日
有効性を補完する試験						
H2301E1 試験	IIIa	15 分以上かけて点滴静注	5 mg	1 回/年	3 回	Ca：1,000～1,500 mg/日 VD：400～1,200 IU/日
H2301E2 試験	IIIb		5 mg	1 回/年	3 回	Ca：500～1,500 mg/日 VD：800～1,200 IU/日
H2313 試験	IIIb		5 mg	単回	1 回	Ca：1,000 mg/日 VD：400 IU/日
H2315 試験	IIIb		5 mg	単回	1 回	Ca：1,000 mg/日 VD：400 IU/日
HUS121 試験	IV		5 mg	単回	1 回	Ca：1,200 mg/日 VD：800 IU/日
H2409 試験	IIIb		5 mg	単回	1 回	Ca：1,000～1,200 mg/日 VD：400～800 IU/日
O2306 試験	III		5 mg	単回	1 回	Ca：1,000 mg/日 VD：400～1,200 IU/日
M2309 試験	III		5 mg	1 回/年	2 回	Ca：1,000～1,500 mg/日 VD：800～1,200 IU/日
M2308 試験	III		5 mg	1 回/年	2 回	Ca：1,000 mg/日 VD：800～1,000 IU/日
L2310 試験	III		5 mg	1 回/年	3 回 [a)]	Ca：1,000～1,500 mg/日 VD：800～1,200 IU/日 [c)]
N2312 試験	III		5 mg	1 回/年 1 回/2 年	2 回 [b)]	Ca：500～1,200 mg/日 VD：400～800 IU/日

Ca: カルシウム、VD: ビタミン D、Mg: マグネシウム

a) 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

b) 2 回目にプラセボを投与した群のゾレドロン酸投与は 1 回

c) 被験者に負荷用量のビタミン D_2（75,000～125,000 単位）またはビタミン D_3（50,000～75,000 単位）を筋肉内投与または経口投与したのちに維持用量として少なくとも 14 日間投与してから 1 回目の治験薬を投与した

7.3 有効性評価項目

表 7-3 各試験で測定した骨代謝マーカー

試験名	相	血中マーカー			尿中マーカー	
		骨吸収	骨形成	その他	骨吸収	その他
主要な試験						
AK156-III-1 試験	III	CTx、TRACP-5b	i-OC、BAP、P1NP	Ca、P、i-PTH、25-OH ビタミン D	NTx	Ca、P
H2301 試験	III	CTx	BAP、PINP	−	−	−
用量選択にかかわる試験						
AK156-I-1 試験	I	CTx、TRACP-5b、NTx	i-OC、BAP、P1NP、ucOC	i-PTH、25-OH ビタミン D、カルシトニン、スクレロスチン	CTx、NTx、DPD、PYD	Ca、P
0041 試験	II	CTx	OC、BAP	i-PTH	NTx、DPD、PYD	−
有効性を補完する試験						
H2301E1 試験	IIIa	CTx	BAP、P1NP	−	−	−
H2301E2 試験	IIIb	CTx	BAP、P1NP	−	−	−
H2313 試験	IIIB	CTx	BAP、P1NP	−	NTx	−
H2315 試験	IIIB	CTx	BAP [a)]	−	NTx	−
HUS121 試験	IV	−	BAP	−	NTx	−
H2409 試験	IIIB	CTx	P1NP	−	−	−
O2306 試験	III	CTx	BAP、P1NP	−	NTx	−
M2309 試験	III	CTx	BAP、P1NP	−	NTx	−
M2308 試験	III	CTx	BAP、P1NP	−	NTx	−
L2310 試験	III	−	−	−	−	−
N2312 試験	III	CTx	BAP、P1NP	−	−	−

a) 安全性評価として

7.4 被験者の内訳

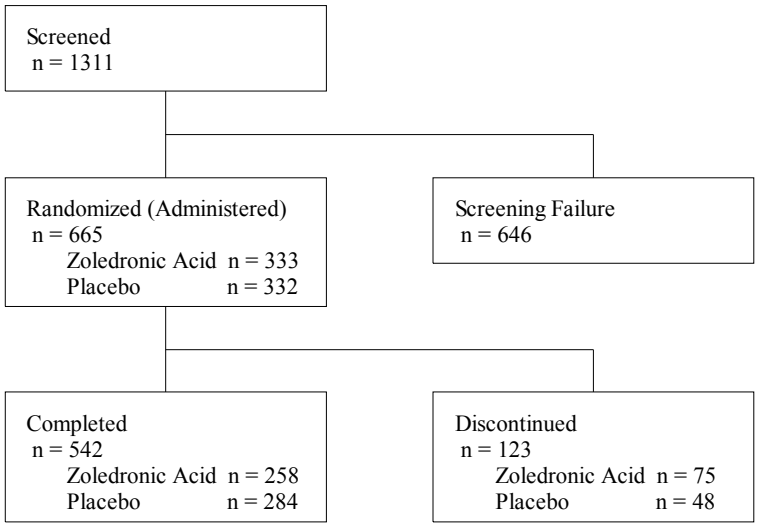


図 7-1 被験者の内訳 −AK156-III-1 試験

Source: AK156-III-1 CSR 図 10.1-1（5.3.5.1.1）

7.5 人口統計学的特性およびその他特性

表 7-4 人口統計学的特性（ITT 集団） −H2301 試験

Demographic variables	Zoledronic acid N=3875	Placebo N=3861	Total N=7736
Race, n (%)			
Caucasian	3054 (78.81%)	3055 (79.12%)	6109 (78.97%)
Black	15 (0.39%)	17 (0.44%)	32 (0.41%)
Hispanic	226 (5.83%)	215 (5.57%)	441 (5.70%)
Japanese	9 (0.23%)	12 (0.31%)	21 (0.27%)
Other Asian and Pacific Islander	553 (14.27%)	547 (14.17%)	1100 (14.22%)
Other	18 (0.46%)	15 (0.39%)	33 (0.43%)
Age group (year), n (%)			
< 65	7 (0.18%)	8 (0.21%)	15 (0.19%)
65 – 74	2371 (61.19%)	2401 (62.19%)	4772 (61.69%)
75 – 84	1405 (36.26%)	1356 (35.12%)	2761 (35.69%)
≥ 85	92 (2.37%)	96 (2.49%)	188 (2.43%)
Age (year)			
n	3875	3861	7736
Mean (SD)	73.1 (5.34)	73.0 (5.40)	73.1 (5.37)
Min, Median, Max	64, 73.0, 89	64, 73.0, 89	64, 73.0, 89
Weight (kg)			
n	3872	3860	7732
Mean (SD)	59.9 (11.11)	60.6 (11.33)	60.3 (11.23)
Min, Median, Max	32, 59.0, 119	26, 60.0, 129	26, 59.5, 129
Height (cm) – Non-Stadiometer			
n	1890	1890	3780
Mean (SD)	153.4 (7.19)	153.6 (7.09)	153.5 (7.14)
Min, Median, Max	126, 153.0, 178	115, 153.0, 177	115, 153.0, 178
Height (mm) – Stadiometer			
n	2179	2165	4344
Mean (SD)	1551.1 (70.73)	1550.9 (69.42)	1551.0 (70.07)
Min, Median, Max	1295, 1550.5, 1790	1330, 1551.0, 1791	1295, 1550.5, 1791

Source: H2301 CSR Table 7-4（5.3.5.1.2）

表 7-5 疾患および背景特性（ITT 集団） −H2301 試験 (1)

Background variables	Zoledronic acid N=3875	Placebo N=3861	Total N=7736
Stratum, n (%)			
I	3045 (78.58%)	3039 (78.71%)	6084 (78.65%)
II	830 (21.42%)	822 (21.29%)	1652 (21.35%)
Region, n (%)			
North America/ Oceania	766 (19.77%)	765 (19.81%)	1531 (19.79%)
Latin America	625 (16.13%)	622 (16.11%)	1247 (16.12%)
Western Europe	1160 (29.94%)	1162 (30.10%)	2322 (30.02%)
Asia	550 (14.19%)	540 (13.99%)	1090 (14.09%)
Eastern Europe	774 (19.97%)	772 (19.99%)	1546 (19.98%)
Alcohol use (drinks/day), n (%)			
< 1	3622 (93.47%)	3606 (93.40%)	7228 (93.43%)
1 - 2	237 (6.12%)	240 (6.22%)	477 (6.17%)
≥ 3	16 (0.41%)	14 (0.36%)	30 (0.39%)
Missing	0 (0.0%)	1 (0.03%)	1 (0.01%)
Is subject a current smoker, n (%)			
Yes	344 (8.88%)	316 (8.18%)	660 (8.53%)
No	3531 (91.12%)	3544 (91.79%)	7075 (91.46%)
Missing	0 (0.0%)	1 (0.03%)	1 (0.01%)
# of yrs postmenopausal, n (%)			
≤ 5	1 (0.03%)	3 (0.08%)	4 (0.05%)
>5 - 30	3005 (77.55%)	3011 (77.98%)	6016 (77.77%)
> 30	858 (22.14%)	833 (21.57%)	1691 (21.86%)
Missing	11 (0.28%)	14 (0.36%)	25 (0.32%)
Prior bisphosphonate use			
No	3293 (84.98%)	3282 (85.00%)	6575 (84.99%)
Yes	565 (14.58%)	557 (14.43%)	1122 (14.50%)
Unknown/missing	17 (0.44%)	22 (0.57%)	39 (0.50%)
BMI (kg/m^2)			
n	3868	3856	7724
Mean (SD)	25.132 (4.3316)	25.378 (4.3085)	25.255 (4.3215)
Min, Median, Max	13.355, 24.671, 54.770	12.726, 24.990, 48.225	12.726, 24.806, 54.770
Standardized femoral neck BMD (g/cm2)			
n	3851	3845	7696
Mean (SD)	0.533 (0.0624)	0.534 (0.0644)	0.533 (0.0634)
Min, Median, Max	0.281, 0.537, 0.842	0.211, 0.539, 0.958	0.211, 0.538, 0.958

Source: H2301 CSR Table 7-5（5.3.5.1.2）

表 7-5 疾患および背景特性（ITT 集団） −H2301 試験 (2)

Background variables	Zoledronic acid N=3875	Placebo N=3861	Total N=7736
Standardized total hip BMD (g/cm2)			
n	3844	3839	7683
Mean (SD)	0.647 (0.0897)	0.648 (0.0908)	0.648 (0.0903)
Min, Median, Max	0.231, 0.648, 1.100	0.251, 0.651, 1.324	0.231, 0.650, 1.324
Femoral neck T-score, n (%)			
≤ -2.5	2814 (72.62%)	2734 (70.81%)	5548 (71.72%)
>-2.5 - -1.5	1002 (25.86%)	1073 (27.79%)	2075 (26.82%)
> -1.5	35 (0.90%)	38 (0.98%)	73 (0.94%)
Missing	24 (0.62%)	16 (0.41%)	40 (0.52%)
# of prevalent vertebral fracture, n (%)			
0	1457 (37.60%)	1383 (35.82%)	2840 (36.71%)
1	1093 (28.21%)	1076 (27.87%)	2169 (28.04%)
≥ 2	1323 (34.14%)	1401 (36.29%)	2724 (35.21%)
Missing	2 (0.05%)	1 (0.03%)	3 (0.04%)

Source: H2301 CSR Table 7-5（5.3.5.1.2）

7.6 骨折

7.6.1 椎体骨折

表 7-6 評価期間別の新規椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

	Zoledronic Acid		Placebo			
Visit (Month)	N	n (%)	N	n (%)	Relative Risk (95%CI)	P-Value*
0-6	330	4 (1.2)	327	6 (1.8)	0.66 (0.19, 2.32)	0.5441
0-12	330	7 (2.1)	327	10 (3.1)	0.69 (0.27, 1.80)	0.4732
0-18	330	7 (2.1)	327	25 (7.6)	0.28 (0.12, 0.63)	0.0010
0-24	330	10 (3.0)	327	29 (8.9)	0.34 (0.17, 0.69)	0.0016

*Calculated by Fisher exact test
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-24（5.3.5.1.1）

表 7-7 新規椎体骨折の評価期間別の相対リスク減少率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

	new vertebral fracture				
	Zoledronic Acid		Placebo		
Visit (Month)	N	n(%)	N	n(%)	RRR (%)
0-6	330	4 (1.2)	327	6 (1.8)	33.9
0-12	330	7 (2.1)	327	10 (3.1)	30.6
0-18	330	7 (2.1)	327	25 (7.6)	72.3
0-24	330	10 (3.0)	327	29 (8.9)	65.8

RRR: Relative Risk Reduction

表 7-8 Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率（PPS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Per Protocol Set

New Vertebral Fracture	Zoledronic Acid (N = 314)	Placebo (N = 317)	P-Value [a)]	Hazard Ratio(95%CI) [b)]
The Number of Patients with the Event	9	25	0.0088	0.37 (0.17, 0.80)
Number of Censored Patients	305	292		
Incidence (%) [c)]:				
Month 6	1.3	1.3		
Month 12	1.9	2.6		
Month 18	1.9	7.6		
Month 24	3.1	8.7		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-43（5.3.5.1.1）

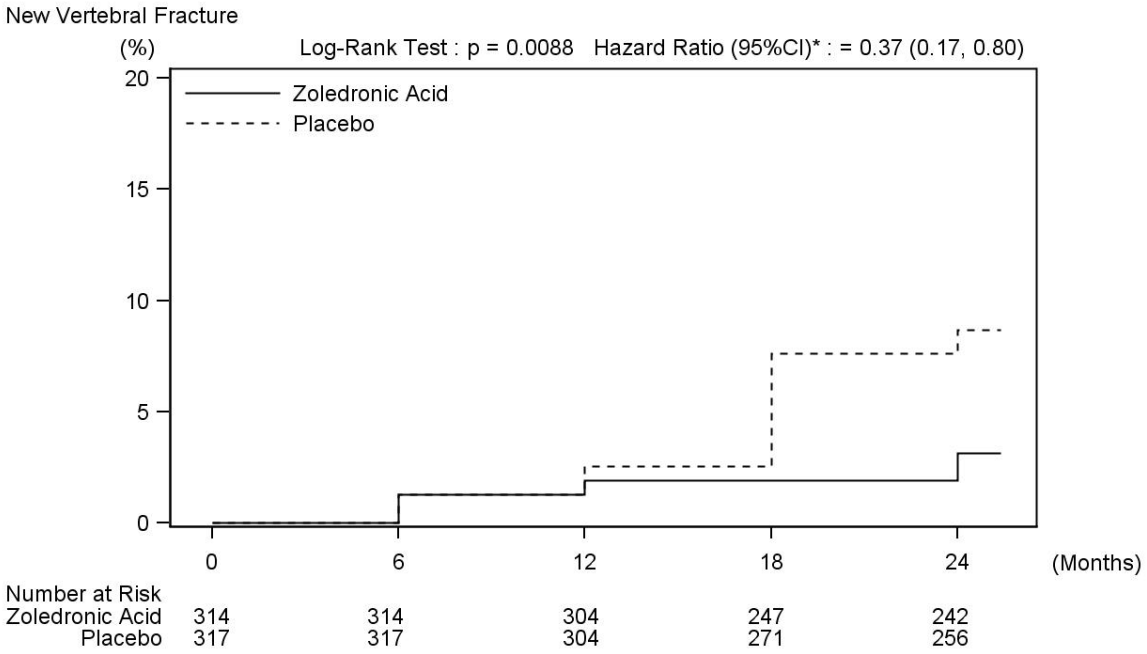


図 7-2 新規椎体骨折発生率の Kaplan-Meier plot（PPS） −AK156-III-1 試験

*Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
Source: AK156-III-1 CSR 図 14.2-26（5.3.5.1.1）

表 7-9 評価区間（6 ヵ月ごと）の新規椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

	New vertebral fracture						
	Zoledronic Acid			Placebo			
Visit (Month)	Number of patients	Incidence n(%)	Number of fractures	Number of patients	Incidence n(%)	Number of fractures	RRR (%)
0 - 6	327	4 (1.2)	4	324	6 (1.9)	7	33.9
6 < - 12	324	3 (0.9)	3	318	6 (1.9)	6	50.9
12 < - 18	262	0 (0.0)	0	285	16 (5.6)	20	100.0
18 < - 24	258	3 (1.2)	3	285	6 (2.1)	6	44.8

表 7-10 Kaplan-Meier 推定法に基づく椎体骨折（新規＋増悪）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

New and/or Worsening Vertebral Fracture	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 327)	P-Value [a]	Hazard Ratio(95%CI) [b]
The Number of Patients with the Event	11	29	0.0056	0.39 (0.19, 0.78)
Number of Censored Patients	319	298		
Incidence (%) [c]:				
Month 6	1.5	1.8		
Month 12	2.4	3.1		
Month 18	2.4	8.3		
Month 24	3.6	9.7		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-3（5.3.5.1.1）

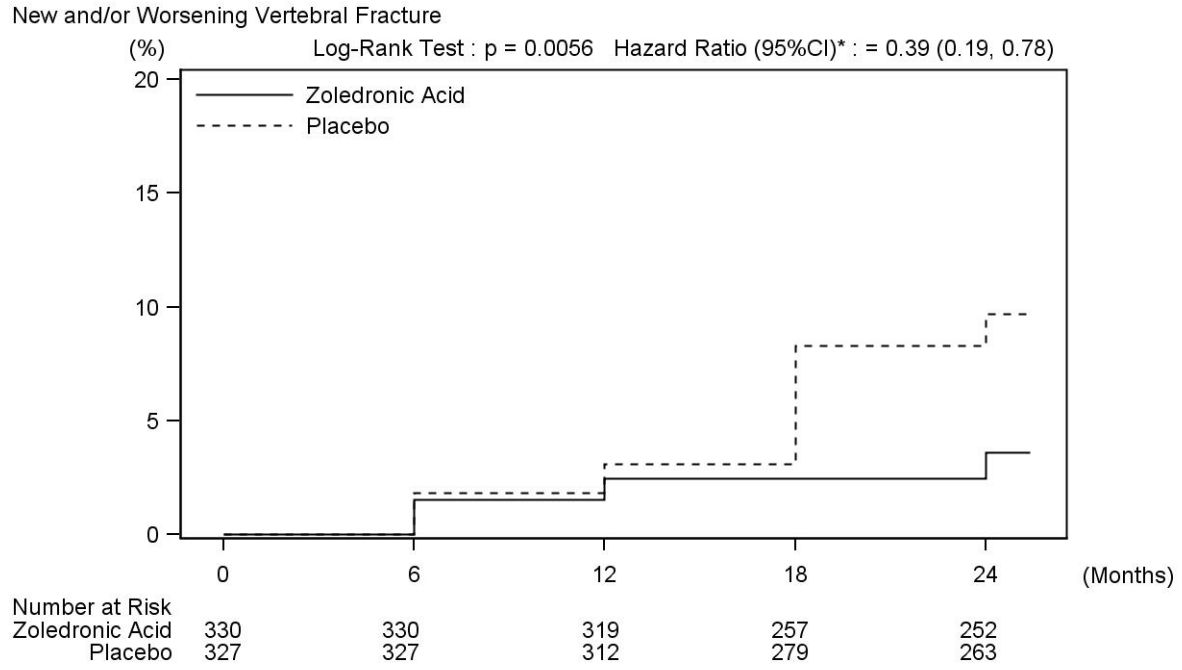


図 7-3 椎体骨折（新規＋増悪）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

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

Source: AK156-III-1 CSR 図 14.2-2（5.3.5.1.1）

表 7-11 Kaplan-Meier 推定法に基づく増悪椎体骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Worsening Vertebral Fracture	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 327)
The Number of Patients with the Event	1	0
Number of Censored Patients	329	327
Incidence (%)*:		
Month 6	0.3	0.0
Month 12	0.3	0.0
Month 18	0.3	0.0
Month 24	0.3	0.0

*The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-32（5.3.5.1.1）

表 7-12 評価期間別の椎体骨折（新規＋増悪）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

	new and/or worsening vertebral fracture					
	Zoledronic Acid		Placebo			
Visit (Month)	N	n(%)	N	n(%)	Relative Risk (95%CI)	P-value*
0-6	330	5 (1.5)	327	6 (1.8)	0.83 (0.25, 2.68)	0.7716
0-12	330	8 (2.4)	327	10 (3.1)	0.79 (0.32, 1.98)	0.6417
0-18	330	8 (2.4)	327	25 (7.6)	0.32 (0.15, 0.69)	0.0022
0-24	330	11 (3.3)	327	29 (8.9)	0.38 (0.19, 0.74)	0.0031

*Calculated by Fisher exact test
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

表 7-13 椎体骨折（新規＋増悪）の評価期間別の相対リスク減少率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

	new and/or worsening vertebral fracture				
	Zoledronic Acid		Placebo		
Visit (Month)	N	n(%)	N	n(%)	RRR (%)
0-6	330	5 (1.5)	327	6 (1.8)	17.4
0-12	330	8 (2.4)	327	10 (3.1)	20.7
0-18	330	8 (2.4)	327	25 (7.6)	68.3
0-24	330	11 (3.3)	327	29 (8.9)	62.4

RRR: Relative Risk Reduction

7.6.2 臨床骨折

表 7-14 Kaplan-Meier 推定法に基づくすべての臨床骨折（2）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

All Clinical Fracture (2)	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)	P-Value [a]	Hazard Ratio(95%CI) [b]
The Number of Patients with the Event	20	41	0.0093	0.50 (0.29, 0.85)
Number of Censored Patients	310	290		
Incidence (%) [c]:				
Month 6	1.8	2.7		
Month 12	3.7	5.3		
Month 18	4.8	10.4		
Month 24	6.9	13.6		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-8（5.3.5.1.1）

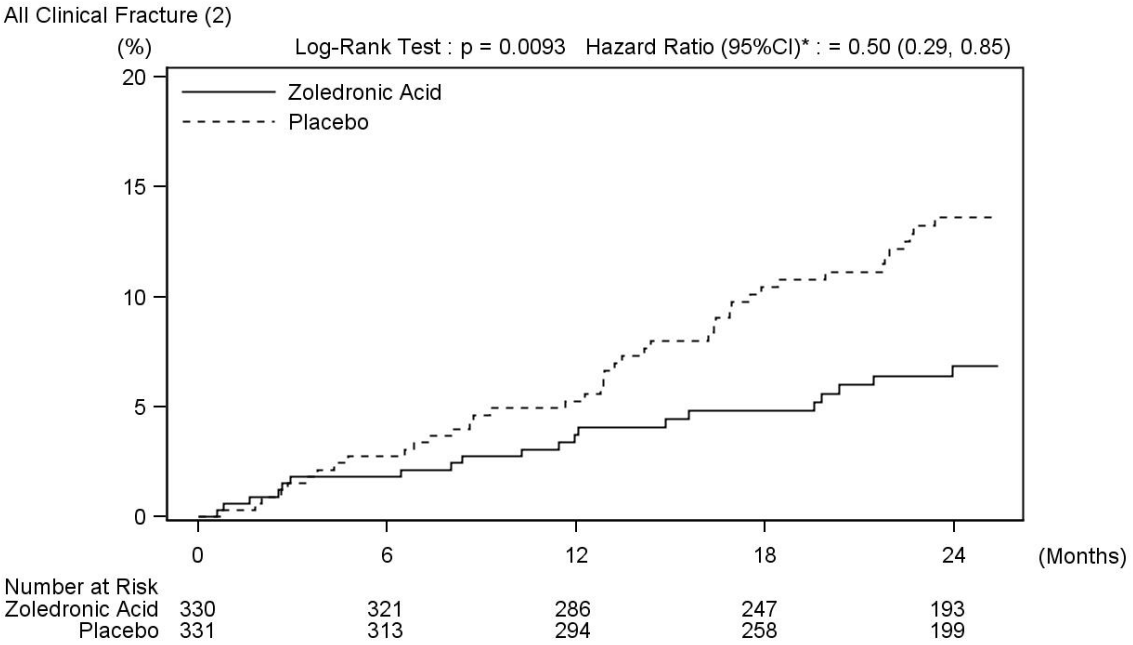


図 7-4 すべての臨床骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

*Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-5（5.3.5.1.1）

表 7-15 Kaplan-Meier 推定法に基づく非椎体骨折（2）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Clinical Non-Vertebral Fracture (2)	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)	P-Value [a]	Hazard Ratio(95%CI) [b]
The Number of Patients with the Event	16	25	0.1991	0.66 (0.35, 1.25)
Number of Censored Patients	314	306		
Incidence (%) [c]:				
Month 6	1.2	1.2		
Month 12	3.1	2.8		
Month 18	4.2	6.6		
Month 24	5.5	8.4		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-9（5.3.5.1.1）

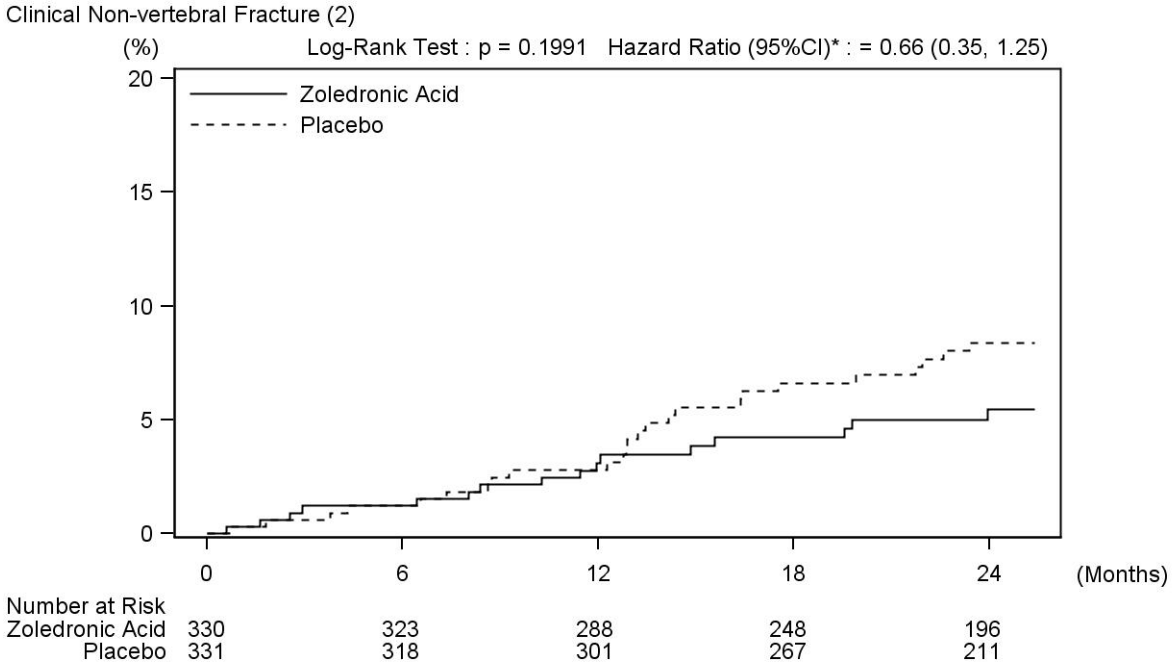


図 7-5 非椎体骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

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

Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-6（5.3.5.1.1）

表 7-16 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床椎体骨折（2）発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Clinical Vertebral Fracture (2)	Zoledronic Acid (N = 330)	Placebo (N = 331)	P-Value [a]	Hazard Ratio(95%CI) [b]
The Number of Patients with the Event	4	17	0.0057	0.24 (0.08, 0.72)
Number of Censored Patients	326	314		
Incidence (%) [c]:				
Month 6	0.6	1.5		
Month 12	0.6	2.5		
Month 18	0.6	4.2		
Month 24	1.4	5.6		

a)Calculated by Log-Rank test
b)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
c)The rate is from Kaplan-Meier estimate at each visit.

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-11（5.3.5.1.1）

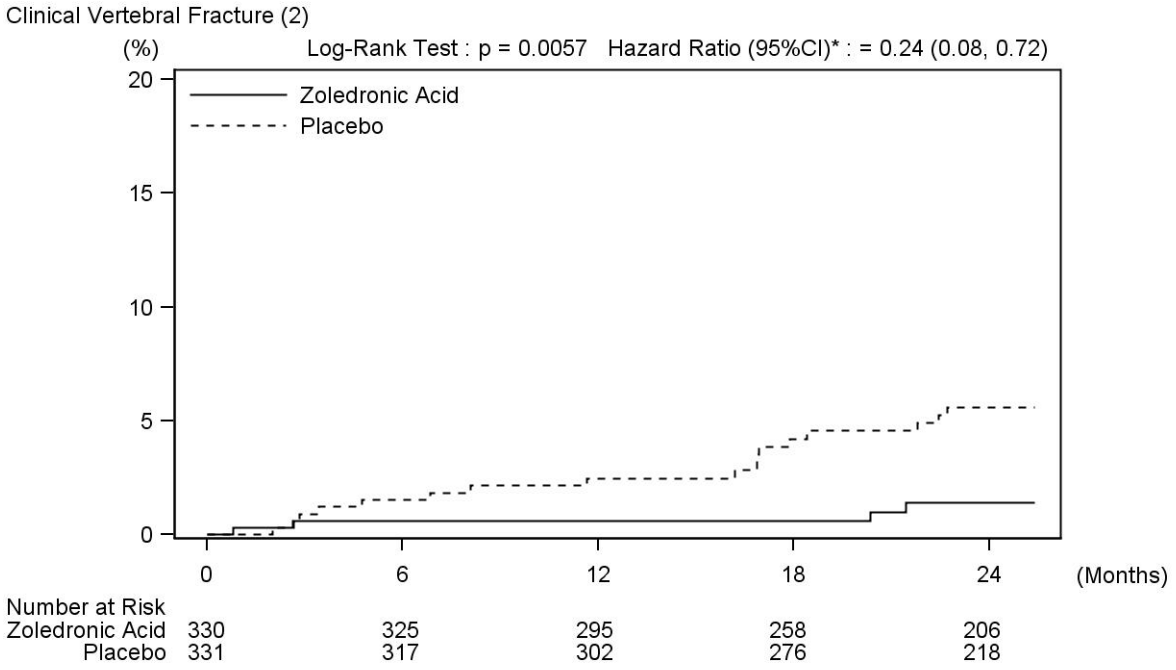


図 7-6 臨床椎体骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS） −AK156-III-1 試験

*Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-7（5.3.5.1.1）

表 7-17 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床骨折発生率（ITT） −H2301 試験

Location	Treatment	N	n	Event rate (%) [4]	Hazard ratio(%) 95% CI [5]	p-value [6]
Any clinical fracture [1]	Zoledronic acid	3875	308	8.42	0.67	<0.001
	Placebo	3861	456	12.83	(0.58, 0.77)	
Clinical vertebral fracture [2]	Zoledronic acid	3875	19	0.53	0.23	<0.001
	Placebo	3861	84	2.59	(0.14, 0.37)	
Non-vertebral fracture [1]	Zoledronic acid	3875	292	7.97	0.75	<0.001
	Placebo	3861	388	10.71	(0.64, 0.87)	
Hip	Zoledronic acid	3875	52	1.44	0.59	0.0024
	Placebo	3861	88	2.49	(0.42, 0.83)	
Wrist	Zoledronic acid	3875	97	2.68	0.81	0.1242
	Placebo	3861	120	3.32	(0.62, 1.06)	
Arm	Zoledronic acid	3875	41	1.13	0.58	0.0047
	Placebo	3861	71	1.95	(0.39, 0.85)	
Rib	Zoledronic acid	3875	35	0.93	1.06	0.8021
	Placebo	3861	33	0.95	(0.66, 1.71)	
Other [3]	Zoledronic acid	3875	92	2.53	0.76	0.0424
	Placebo	3861	122	3.36	(0.58, 0.99)	

[1] Excluding finger, toe, and facial bone fractures.

[2] Clinical vertebral fracture includes thoracic spine fracture and lumbar spine fracture.

[3] Other fracture excludes clinical vertebral, hip, wrist, arm, ribs, finger, toe, and facial bone fractures.

[4] The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 36.

[5] The hazard ratio/95% CI of zoledronic acid vs. placebo is computed from a stratified Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor and stratified by study population stratum. A hazard ratio <1 implies that a zoledronic acid-treated patient has a lower risk of having the event than a placebo-treated patient.

[6] The p-value is calculated from a stratified log-rank test by study population stratum.

Note: Pathological fractures and fractures due to excessive trauma are excluded.

Source: H2301 CSR Table 9-7（5.3.5.1.2）

表 7-18 部位ごとの臨床骨折発生率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Location	Treatment	N	n (%)*	Hazard ratio 95% CI	P-value**
Any clinical fracture (2)	Zoledronic Acid	330	20 (6.85)	0.50 (0.29, 0.85)	0.0093
	Placebo	331	41 (13.60)		
Clinical vertebral fracture	Zoledronic Acid	330	4 (1.38)	0.24 (0.08, 0.72)	0.0057
	Placebo	331	17 (5.60)		
Nonvertebral fracture	Zoledronic Acid	330	16 (5.47)	0.66 (0.35, 1.25)	0.1991
	Placebo	331	25 (8.39)		
Hip fracture	Zoledronic Acid	330	2 (0.61)		
	Placebo	331	3 (0.91)		
Wrist fracture	Zoledronic Acid	330	5 (1.52)		
	Placebo	331	4 (1.21)		
Arm fracture	Zoledronic Acid	330	1 (0.30)		
	Placebo	331	3 (0.91)		
Rib fracture	Zoledronic Acid	330	3 (0.91)		
	Placebo	331	7 (2.11)		
Other fracture	Zoledronic Acid	330	6 (1.82)		
	Placebo	331	10 (3.02)		

* 部位ごとの発生率は解析対象例数に対する発生例数の割合、その他はMonth24におけるKaplan-Meier推定値
** ログランク検定

7.7 骨密度

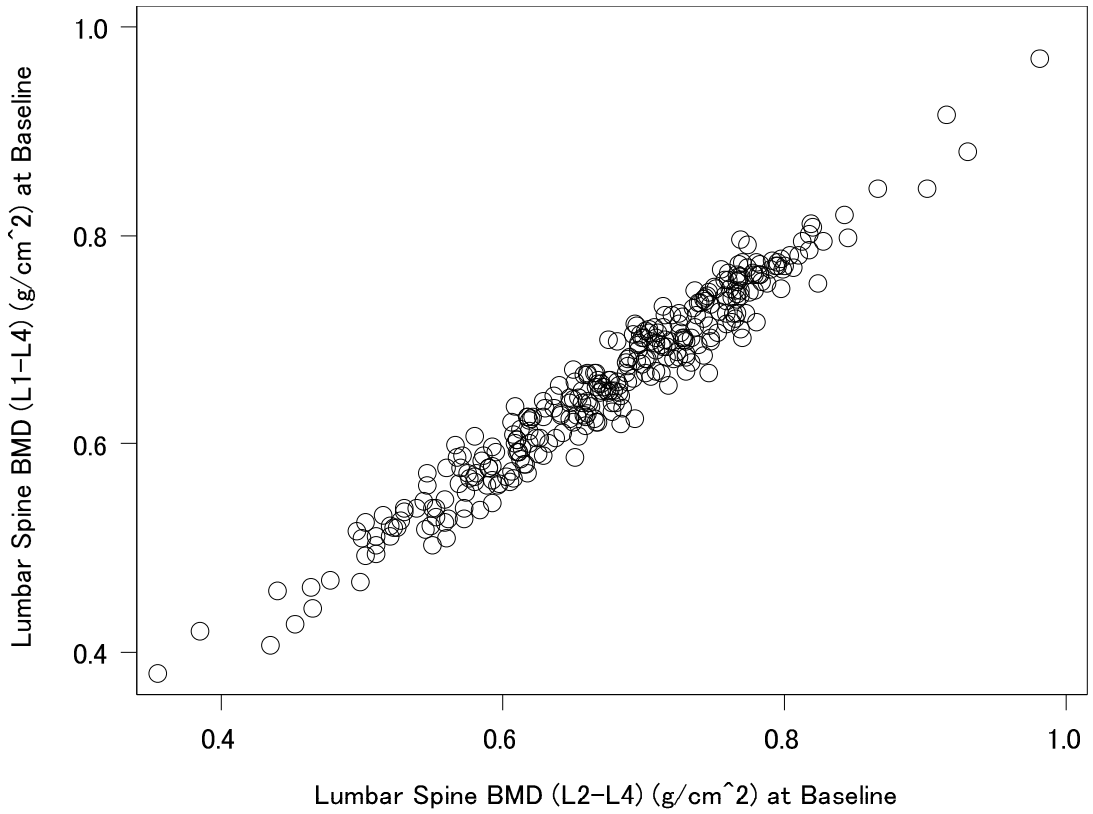


図 7-7 開始時の L1-4 および L2-4 の腰椎 BMD の比較（FAS） -AK156-III-1 試験

表 7-19 腰椎（L1-4）BMD のベースラインからの変化率（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Lumbar Spine BMD (L1-L4) (%)			P-Value [a]
Visit	Zoledronic Acid	Placebo	Estimate of Difference (95%CI)
Month 6			
n	142	159	<.0001
Mean (SD)	4.68 (3.64)	1.09 (3.63)	3.60 (2.77, 4.42)
Median	4.64	1.26	
Min : Max	-3.8 : 16.1	-7.5 : 9.0	
Q1, Q3	2.03, 7.20	-1.50, 4.06	
Month 12			
n	138	156	<.0001
Mean (SD)	6.00 (3.90)	0.21 (3.88)	5.79 (4.89, 6.68)
Median	5.97	0.19	
Min : Max	-4.2 : 18.4	-9.8 : 10.8	
Q1, Q3	3.75, 8.63	-2.45, 3.20	
Month 24			
n	107	138	<.0001
Mean (SD)	8.11 (4.26)	0.50 (4.92)	7.61 (6.43, 8.79)
Median	7.99	0.84	
Min : Max	-3.2 : 21.6	-16.9 : 13.5	
Q1, Q3	5.45, 11.09	-2.64, 3.41	
Endpoint [b]			
n	145	161	<.0001
Mean (SD)	7.44 (4.20)	0.41 (4.83)	7.03 (6.01, 8.05)
Median	7.15	0.83	
Min : Max	-4.2 : 21.6	-16.9 : 13.5	
Q1, Q3	4.87, 10.31	-2.73, 3.44	

a)Calculated by t-test
b)24 month or discontinuation
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 11.4-16（5.3.5.1.1）

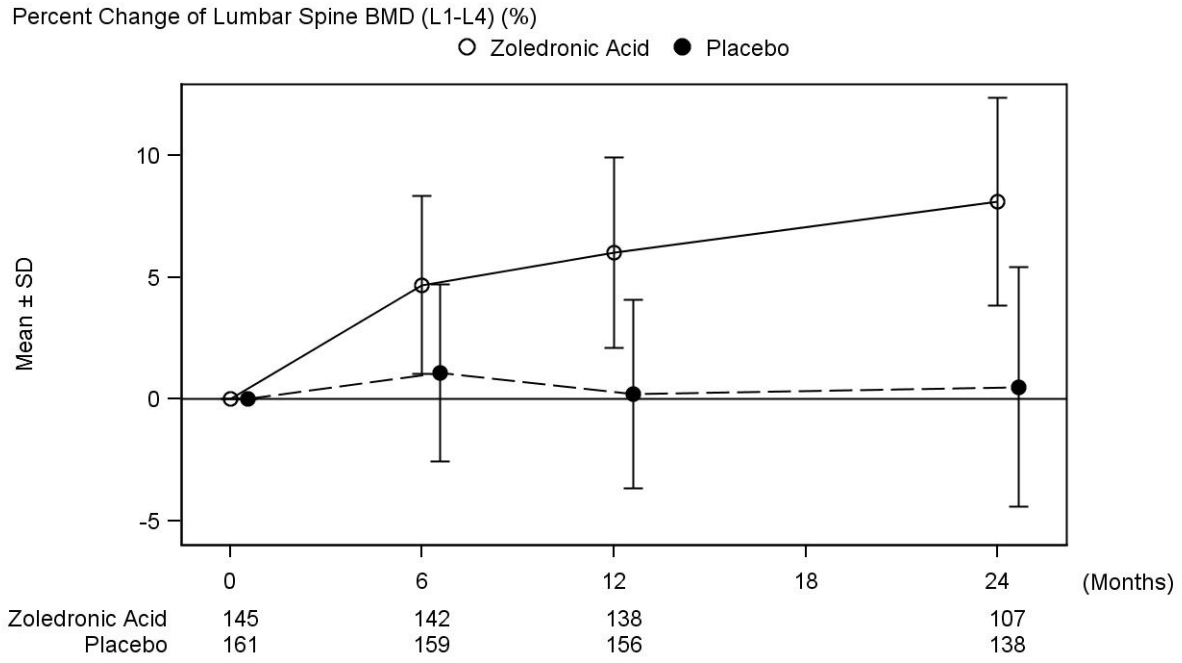


図 7-8 腰椎（L1-4）BMD 変化率の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-11（5.3.5.1.1）

表 7-20 H2301 試験および AK156-III-1 試験の時点ごとの BMD 測定値（平均値）

Visit		H2301 試験				AK156-III-1 試験			
		n	Zoledronic acid	n	Placebo	n	Zoledronic acid	n	Placebo
Lumbar spine	Month 0	272	0.822	269	0.814	145	0.663	161	0.657
	Month 6	268	0.849	266	0.821	142	0.693	159	0.664
	Month 12	262	0.858	259	0.820	138	0.702	156	0.658
	Month 24	236	0.874	227	0.820	107	0.714	138	0.658
	Month 36	230	0.880	213	0.816	–	–	–	–
Total hip	Month 0	3845	0.668	3840	0.669	229	0.650	231	0.657
	Month 6	3530	0.683	3553	0.672	221	0.664	226	0.659
	Month 12	3533	0.688	3553	0.671	217	0.665	220	0.658
	Month 24	3242	0.696	3258	0.667	172	0.675	198	0.656
	Month 36	3076	0.700	3086	0.663	–	–	–	–
Femoral neck	Month 0	3852	0.580	3846	0.581	229	0.527	231	0.528
	Month 6	3537	0.592	3559	0.585	222	0.538	226	0.530
	Month 12	3539	0.596	3559	0.584	217	0.542	220	0.532
	Month 24	3248	0.601	3264	0.580	172	0.550	198	0.528
	Month 36	3082	0.604	3092	0.579	–	–	–	–

Source: H2301 CSR PT-Table 9.2-12、PT-Table 9.2-6 および PT-Table 9.2-8（5.3.5.1.2）

表 7-21 腰椎（L1-4）BMD の要約（測定値）（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Lumbar Spine BMD (L1-L4)

Visit		Zoledronic Acid	Placebo
Baseline			
	n	145	161
	Mean (SD)	0.663 (0.090)	0.657 (0.091)
	Median	0.683	0.656
	Min : Max	0.38 : 0.88	0.42 : 0.97
	Q1, Q3	0.605, 0.728	0.593, 0.715
Month 6			
	n	142	159
	Mean (SD)	0.693 (0.095)	0.664 (0.093)
	Median	0.704	0.665
	Min : Max	0.39 : 0.94	0.43 : 1.01
	Q1, Q3	0.635, 0.766	0.603, 0.723
Month 12			
	n	138	156
	Mean (SD)	0.702 (0.097)	0.658 (0.093)
	Median	0.710	0.659
	Min : Max	0.39 : 0.93	0.38 : 0.98
	Q1, Q3	0.656, 0.777	0.594, 0.717
Month 24			
	n	107	138
	Mean (SD)	0.714 (0.094)	0.658 (0.098)
	Median	0.724	0.658
	Min : Max	0.40 : 0.89	0.36 : 0.98
	Q1, Q3	0.662, 0.786	0.593, 0.718

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

表 7-22 大腿骨近位部 BMD の要約（測定値）（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Total hip BMD Visit		Zoledronic Acid	Placebo
Baseline			
	n	229	231
	Mean (SD)	0.650 (0.097)	0.657 (0.091)
	Median	0.652	0.657
	Min : Max	0.44 : 0.90	0.43 : 0.89
	Q1, Q3	0.584, 0.721	0.603, 0.719
Month 6			
	n	221	226
	Mean (SD)	0.664 (0.096)	0.659 (0.090)
	Median	0.661	0.661
	Min : Max	0.40 : 0.90	0.44 : 0.88
	Q1, Q3	0.603, 0.727	0.604, 0.724
Month 12			
	n	217	220
	Mean (SD)	0.665 (0.095)	0.658 (0.092)
	Median	0.667	0.661
	Min : Max	0.41 : 0.93	0.44 : 0.89
	Q1, Q3	0.600, 0.732	0.596, 0.718
Month 24			
	n	172	198
	Mean (SD)	0.675 (0.097)	0.656 (0.094)
	Median	0.666	0.655
	Min : Max	0.44 : 0.94	0.41 : 0.90
	Q1, Q3	0.607, 0.741	0.591, 0.720

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

表 7-23 大腿骨頸部 BMD の要約（測定値）（FAS） −AK156-III-1 試験

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral neck BMD

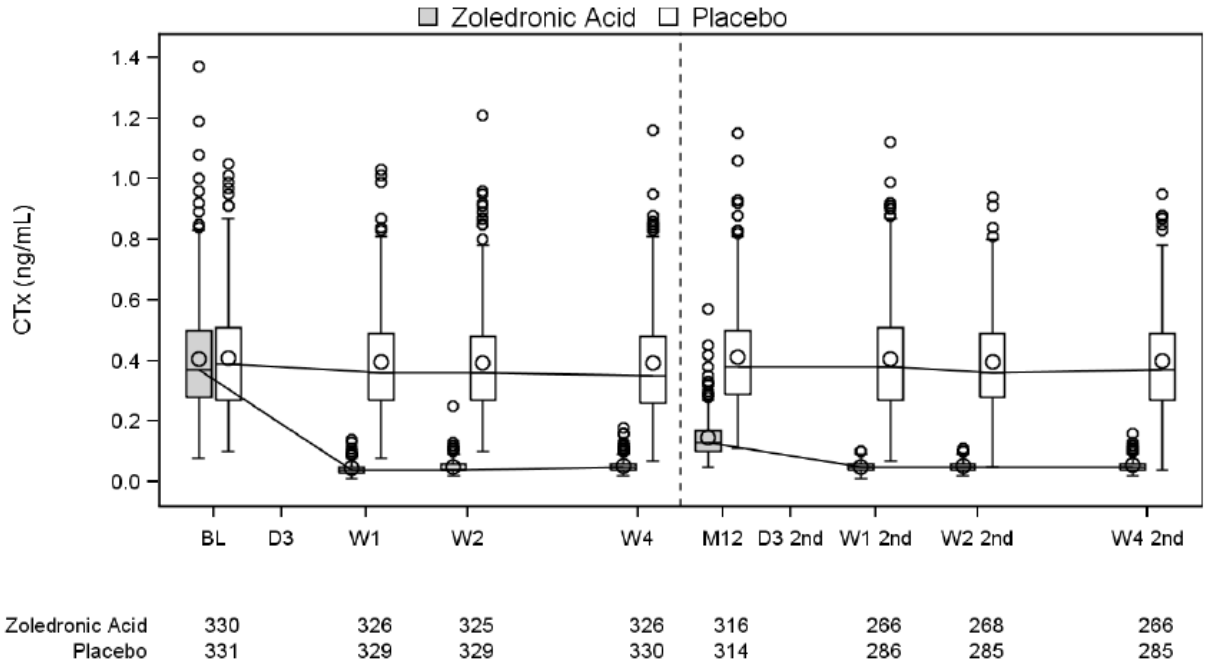
Visit		Zoledronic Acid	Placebo
Baseline			
	n	229	231
	Mean (SD)	0.527 (0.080)	0.528 (0.077)
	Median	0.527	0.530
	Min : Max	0.33 : 0.76	0.32 : 0.78
	Q1, Q3	0.471, 0.583	0.486, 0.576
Month 6			
	n	222	226
	Mean (SD)	0.538 (0.080)	0.530 (0.078)
	Median	0.538	0.530
	Min : Max	0.35 : 0.76	0.31 : 0.84
	Q1, Q3	0.480, 0.593	0.485, 0.580
Month 12			
	n	217	220
	Mean (SD)	0.542 (0.079)	0.532 (0.082)
	Median	0.540	0.539
	Min : Max	0.36 : 0.77	0.33 : 0.89
	Q1, Q3	0.488, 0.598	0.483, 0.578
Month 24			
	n	172	198
	Mean (SD)	0.550 (0.086)	0.528 (0.079)
	Median	0.546	0.528
	Min : Max	0.36 : 0.86	0.33 : 0.78
	Q1, Q3	0.491, 0.607	0.485, 0.577

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

7.8 骨代謝マーカー

7.8.1 骨吸収マーカー

[1] 血清 CTx



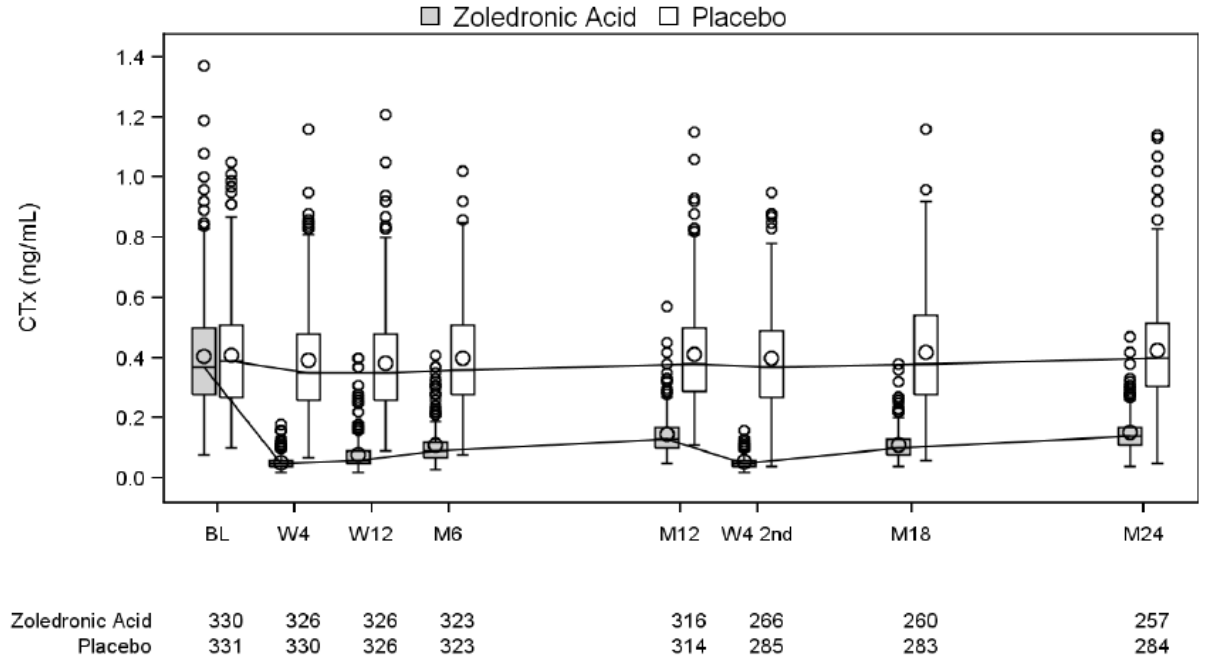


図 7-9 血清 CTx の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

上図：1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移、下図：1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-14（5.3.5.1.1）

表 7-24 血清 CTx の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Resorption Marker Visit		Zoledronic Acid	Placebo
CTx (ng/mL)			
Baseline			
	n	330	331
	Mean (SD)	0.404 (0.185)	0.409 (0.182)
	Median	0.370	0.390
	Min : Max	0.08 : 1.37	0.10 : 1.05
	Q1, Q3	0.280, 0.500	0.270, 0.510
Week 1			
	n	326	329
	Mean (SD)	0.045 (0.017)	0.395 (0.172)
	Median	0.040	0.360
	Min : Max	0.01 : 0.14	0.08 : 1.03
	Q1, Q3	0.030, 0.050	0.270, 0.490
Week 2			
	n	325	329
	Mean (SD)	0.048 (0.021)	0.393 (0.181)
	Median	0.040	0.360
	Min : Max	0.02 : 0.25	0.10 : 1.21
	Q1, Q3	0.040, 0.060	0.270, 0.480
Week 4			
	n	326	330
	Mean (SD)	0.054 (0.023)	0.393 (0.179)
	Median	0.050	0.350
	Min : Max	0.02 : 0.18	0.07 : 1.16
	Q1, Q3	0.040, 0.060	0.260, 0.480
Week 12			
	n	326	326
	Mean (SD)	0.077 (0.050)	0.384 (0.175)
	Median	0.060	0.350
	Min : Max	0.02 : 0.40	0.09 : 1.21
	Q1, Q3	0.050, 0.090	0.260, 0.480
Month 6			
	n	323	323
	Mean (SD)	0.110 (0.059)	0.399 (0.172)
	Median	0.090	0.360
	Min : Max	0.03 : 0.41	0.08 : 1.02
	Q1, Q3	0.070, 0.120	0.280, 0.510

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-28（5.3.5.1.1）

表 7-24 血清 CTx の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

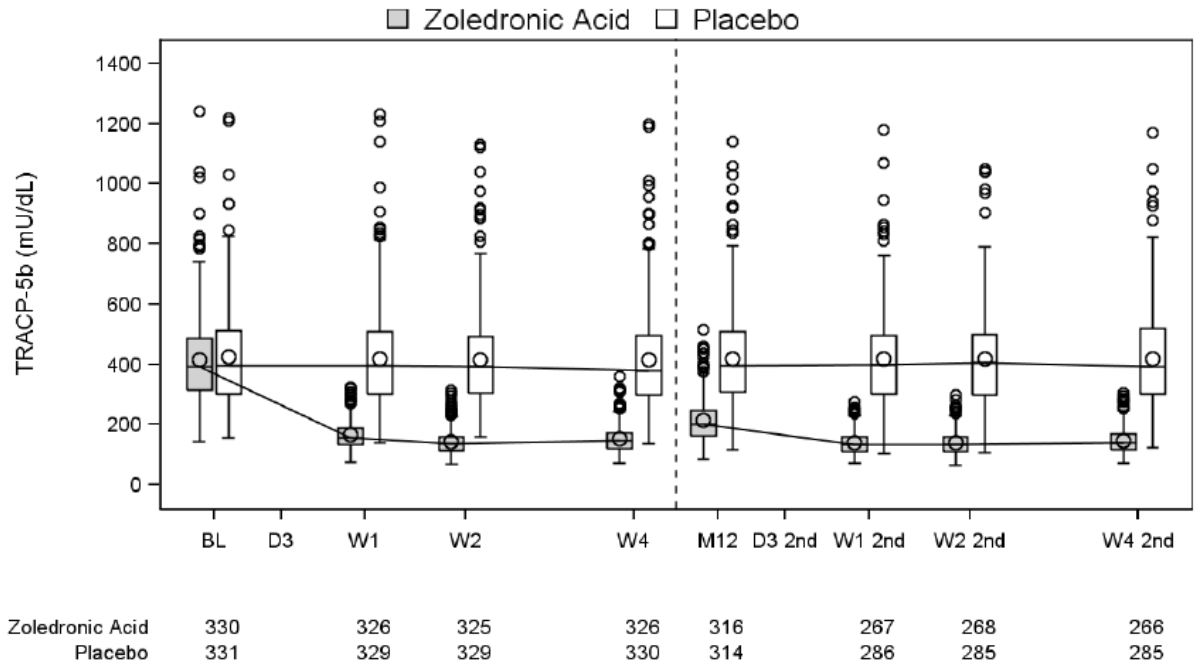
Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Resorption Marker Visit	Zoledronic Acid	Placebo
CTx (ng/mL)		
Month 12		
n	316	314
Mean (SD)	0.145 (0.066)	0.414 (0.171)
Median	0.130	0.380
Min : Max	0.05 : 0.57	0.11 : 1.15
Q1, Q3	0.100, 0.170	0.290, 0.500
Week 1 2nd Treatment		
n	266	286
Mean (SD)	0.050 (0.016)	0.405 (0.176)
Median	0.050	0.380
Min : Max	0.01 : 0.10	0.07 : 1.12
Q1, Q3	0.040, 0.060	0.270, 0.510
Week 2 2nd Treatment		
n	268	285
Mean (SD)	0.052 (0.017)	0.396 (0.158)
Median	0.050	0.360
Min : Max	0.02 : 0.11	0.05 : 0.94
Q1, Q3	0.040, 0.060	0.280, 0.490
Week 4 2nd Treatment		
n	266	285
Mean (SD)	0.056 (0.019)	0.398 (0.164)
Median	0.050	0.370
Min : Max	0.02 : 0.16	0.04 : 0.95
Q1, Q3	0.040, 0.060	0.270, 0.490
Month 18		
n	260	283
Mean (SD)	0.110 (0.050)	0.418 (0.181)
Median	0.100	0.380
Min : Max	0.04 : 0.38	0.06 : 1.16
Q1, Q3	0.080, 0.130	0.280, 0.540
Month 24		
n	257	284
Mean (SD)	0.152 (0.063)	0.425 (0.174)
Median	0.140	0.400
Min : Max	0.04 : 0.47	0.05 : 1.14
Q1, Q3	0.110, 0.170	0.305, 0.515

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-28（5.3.5.1.1）

[2] 血清 TRACP-5b



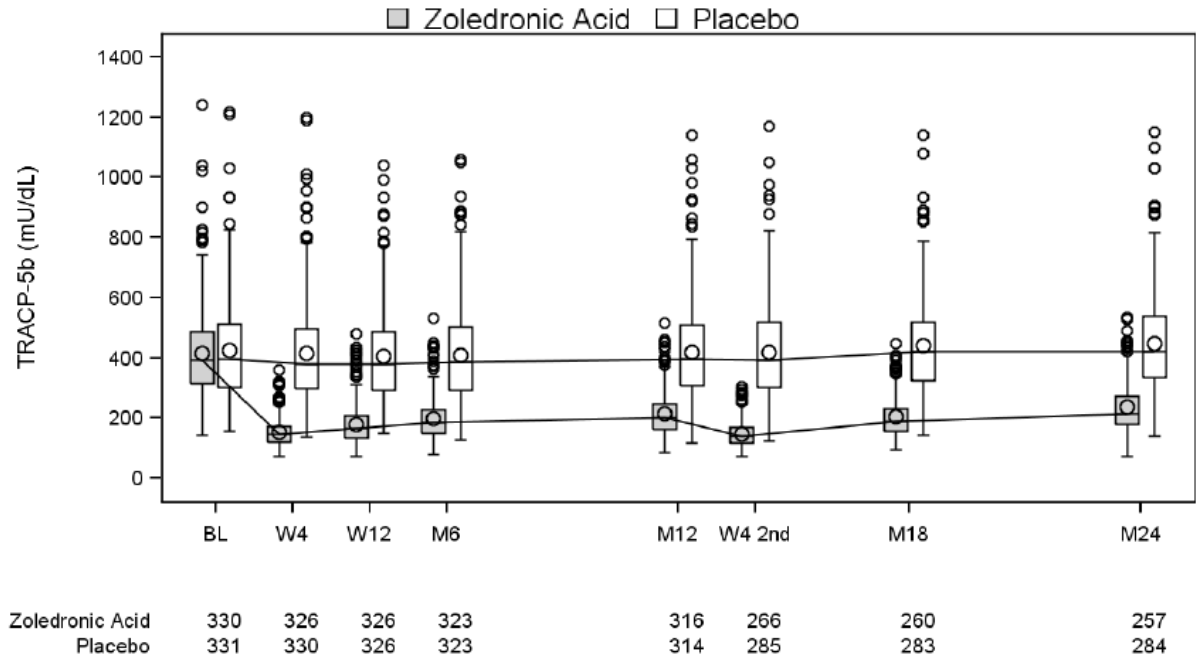


図 7-10 血清 TRACP-5b の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

上図：1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移、下図：1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-14（5.3.5.1.1）

表 7-25 血清 TRACP-5b の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Resorption Marker Visit		Zoledronic Acid	Placebo
TRACP-5b (mU/dL)			
Baseline			
	n	330	331
	Mean (SD)	416.4 (148.3)	424.5 (165.3)
	Median	394.0	396.0
	Min : Max	143 : 1240	157 : 1220
	Q1, Q3	314.0, 488.0	303.0, 514.0
Week 1			
	n	326	329
	Mean (SD)	164.4 (45.3)	420.1 (165.0)
	Median	155.0	397.0
	Min : Max	76 : 326	139 : 1230
	Q1, Q3	133.0, 187.0	301.0, 510.0
Week 2			
	n	325	329
	Mean (SD)	144.1 (42.1)	415.8 (159.6)
	Median	138.0	392.0
	Min : Max	70 : 314	161 : 1130
	Q1, Q3	115.0, 161.0	306.0, 494.0
Week 4			
	n	326	330
	Mean (SD)	153.0 (46.1)	413.8 (165.6)
	Median	145.0	380.5
	Min : Max	71 : 359	138 : 1200
	Q1, Q3	120.0, 173.0	299.0, 496.0
Week 12			
	n	326	326
	Mean (SD)	179.7 (64.4)	405.3 (150.8)
	Median	167.0	380.0
	Min : Max	72 : 480	151 : 1040
	Q1, Q3	134.0, 208.0	292.0, 486.0
Month 6			
	n	323	323
	Mean (SD)	198.1 (69.4)	410.0 (154.7)
	Median	186.0	387.0
	Min : Max	79 : 531	128 : 1060
	Q1, Q3	149.0, 227.0	291.0, 504.0

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-28（5.3.5.1.1）

表 7-25 血清 TRACP-5b の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

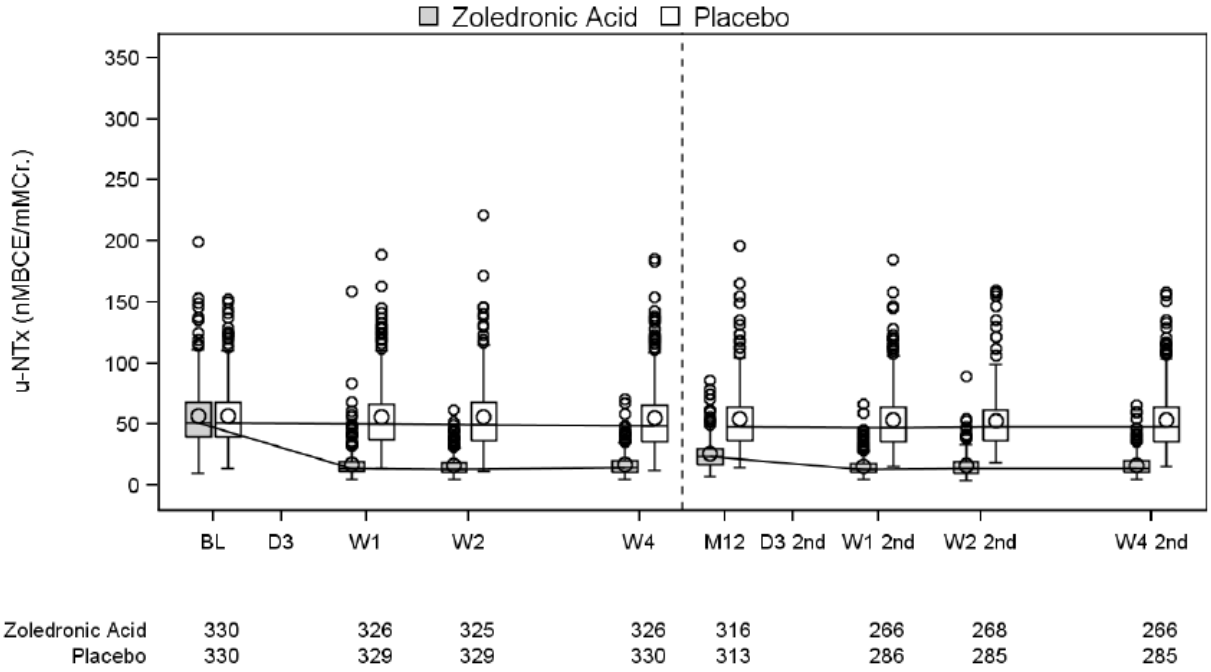
Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Resorption Marker Visit	Zoledronic Acid	Placebo
TRACP-5b (mU/dL)		
Month 12		
n	316	314
Mean (SD)	214.4 (73.1)	419.4 (163.0)
Median	200.5	395.0
Min : Max	84 : 517	118 : 1140
Q1, Q3	163.5, 248.0	310.0, 508.0
Week 1 2nd Treatment		
n	267	286
Mean (SD)	140.3 (40.2)	418.8 (161.0)
Median	133.0	398.0
Min : Max	71 : 276	104 : 1180
Q1, Q3	112.0, 161.0	301.0, 497.0
Week 2 2nd Treatment		
n	268	285
Mean (SD)	138.7 (41.2)	419.2 (159.4)
Median	133.0	406.0
Min : Max	65 : 299	108 : 1050
Q1, Q3	110.5, 161.0	300.0, 500.0
Week 4 2nd Treatment		
n	266	285
Mean (SD)	147.0 (44.6)	418.8 (159.9)
Median	140.0	391.0
Min : Max	72 : 305	124 : 1170
Q1, Q3	116.0, 169.0	301.0, 519.0
Month 18		
n	260	283
Mean (SD)	203.4 (66.7)	442.5 (163.6)
Median	189.0	421.0
Min : Max	96 : 449	144 : 1140
Q1, Q3	156.5, 231.5	324.0, 518.0
Month 24		
n	257	284
Mean (SD)	235.8 (80.5)	449.0 (164.0)
Median	216.0	422.0
Min : Max	71 : 535	141 : 1150
Q1, Q3	178.0, 273.0	334.0, 539.5

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-28（5.3.5.1.1）

[3] 尿中 NTx



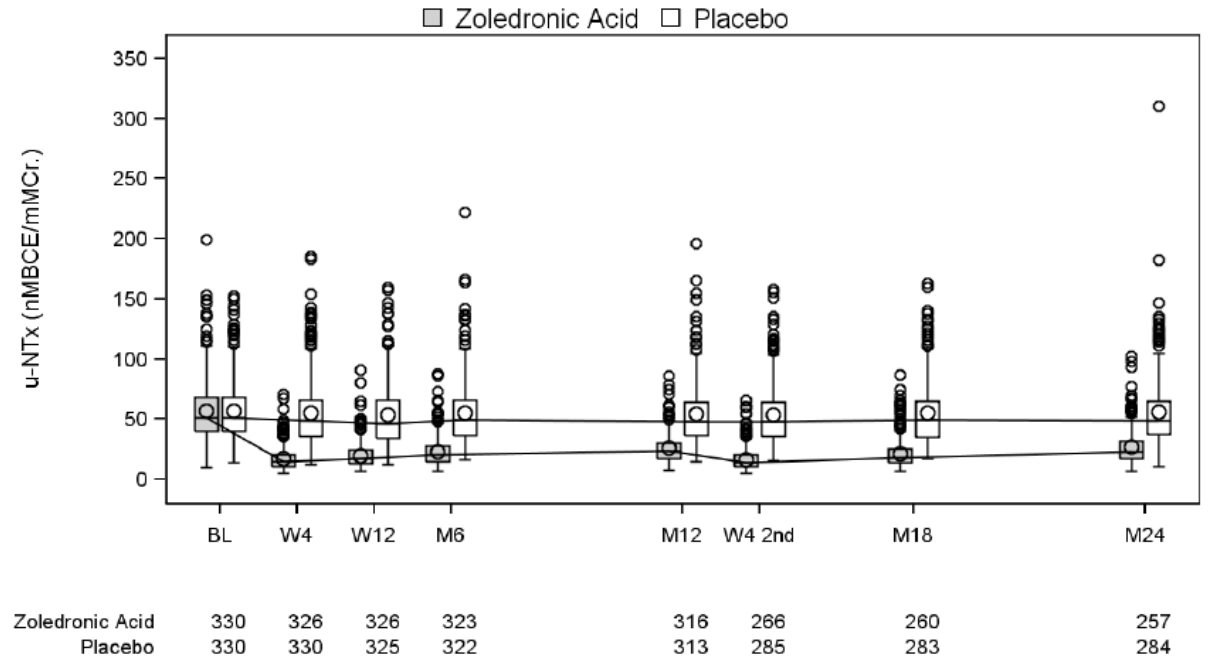


図 7-11 尿中 NTx の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

上図：1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移、下図：1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-14（5.3.5.1.1）

表 7-26 尿中 NTx の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Resorption Marker Visit		Zoledronic Acid	Placebo
u-NTx (nMBCE/mMCr.)			
Baseline			
	n	330	330
	Mean (SD)	56.65 (25.79)	56.80 (25.64)
	Median	50.90	51.05
	Min : Max	9.5 : 199.0	14.0 : 152.0
	Q1, Q3	39.60, 68.30	39.70, 68.50
Week 1			
	n	326	329
	Mean (SD)	17.51 (12.84)	56.34 (26.92)
	Median	14.25	50.30
	Min : Max	5.2 : 159.0	14.1 : 189.0
	Q1, Q3	11.20, 19.60	37.80, 66.90
Week 2			
	n	325	329
	Mean (SD)	16.06 (8.65)	56.07 (28.30)
	Median	13.40	49.90
	Min : Max	5.0 : 62.1	11.8 : 221.0
	Q1, Q3	10.40, 18.80	36.60, 68.50
Week 4			
	n	326	330
	Mean (SD)	17.42 (9.83)	55.27 (28.04)
	Median	14.85	48.80
	Min : Max	4.8 : 70.9	12.3 : 186.0
	Q1, Q3	10.80, 20.80	36.10, 65.50
Week 12			
	n	326	325
	Mean (SD)	19.95 (10.84)	53.39 (26.26)
	Median	17.35	46.70
	Min : Max	6.7 : 91.1	12.6 : 160.0
	Q1, Q3	12.80, 24.10	34.50, 65.40
Month 6			
	n	323	322
	Mean (SD)	22.97 (12.37)	54.89 (26.84)
	Median	20.30	49.65
	Min : Max	6.8 : 87.5	16.2 : 222.0
	Q1, Q3	14.50, 27.70	36.90, 66.10

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-28（5.3.5.1.1）

表 7-26 尿中 NTx の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

Analysis Population: Full Analysis Set

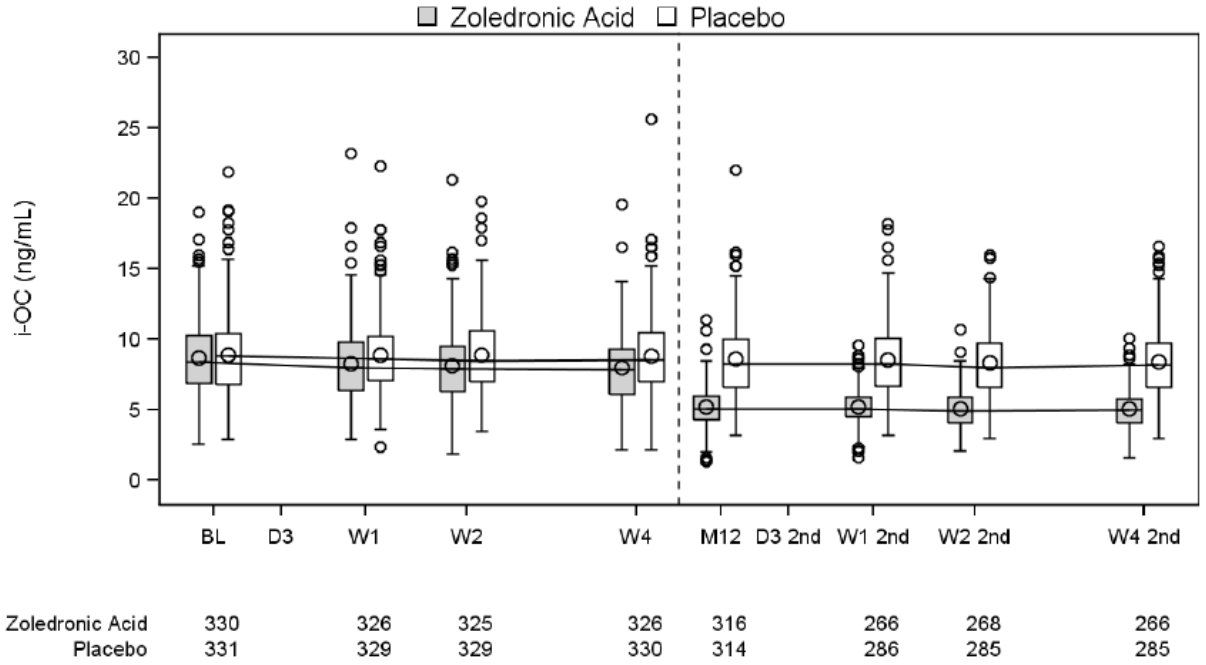
Bone Resorption Marker Visit	Zoledronic Acid	Placebo
u-NTx (nMBCE/mMCr.)		
Month 12		
n	316	313
Mean (SD)	25.83 (12.23)	54.05 (25.42)
Median	23.70	47.80
Min : Max	7.4 : 85.9	14.7 : 196.0
Q1, Q3	17.00, 29.85	36.90, 64.40
Week 1 2nd Treatment		
n	266	286
Mean (SD)	15.55 (8.48)	53.67 (26.64)
Median	13.10	46.90
Min : Max	5.3 : 66.5	15.4 : 185.0
Q1, Q3	10.30, 17.60	35.90, 64.50
Week 2 2nd Treatment		
n	268	285
Mean (SD)	16.33 (9.72)	52.85 (25.04)
Median	13.65	47.70
Min : Max	4.4 : 89.2	18.7 : 160.0
Q1, Q3	10.10, 20.00	36.80, 62.00
Week 4 2nd Treatment		
n	266	285
Mean (SD)	16.73 (9.59)	54.01 (26.62)
Median	13.80	48.00
Min : Max	5.1 : 65.5	15.9 : 158.0
Q1, Q3	10.70, 20.70	35.90, 64.20
Month 18		
n	260	283
Mean (SD)	21.38 (12.07)	54.97 (26.85)
Median	18.30	49.30
Min : Max	6.9 : 87.1	17.5 : 163.0
Q1, Q3	13.85, 24.90	35.10, 65.30
Month 24		
n	257	284
Mean (SD)	27.17 (14.75)	55.98 (30.68)
Median	23.00	48.60
Min : Max	6.5 : 102.0	10.7 : 310.0
Q1, Q3	17.50, 32.10	37.05, 64.70

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-28（5.3.5.1.1）

7.8.2 骨形成マーカー

[1] 血清 i-OC



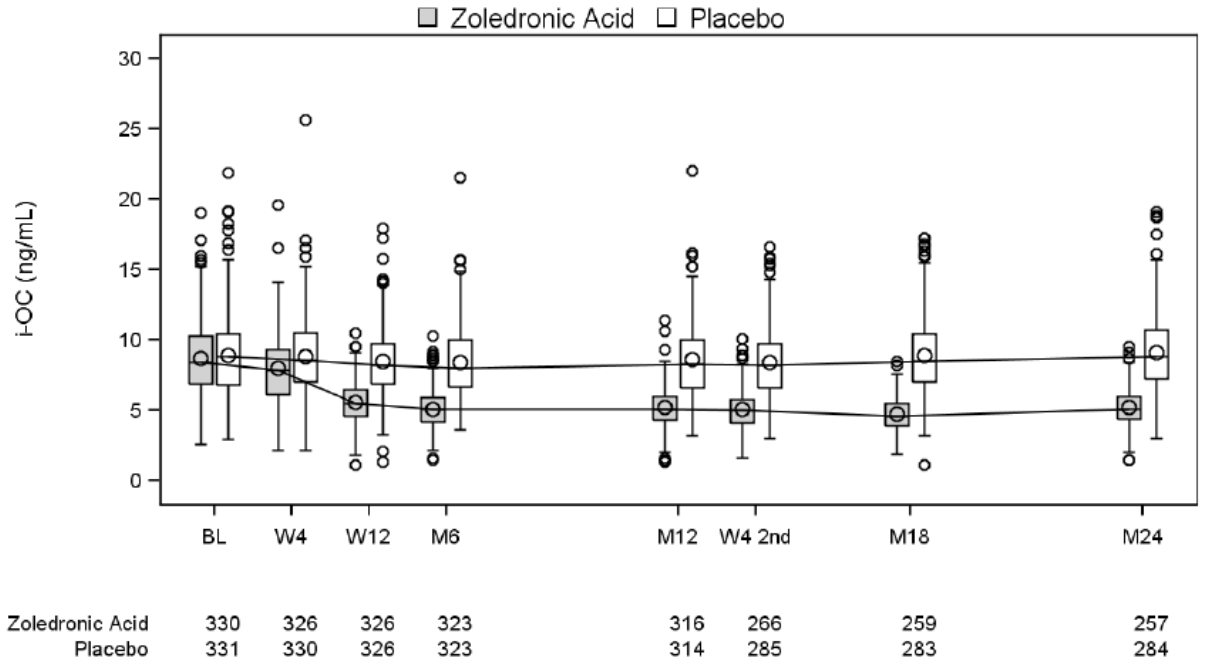


図 7-12 血清 i-OC の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

上図：1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移、下図：1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-15（5.3.5.1.1）

表 7-27 血清 i-OC の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Formation Marker Visit		Zoledronic Acid	Placebo
i-OC (ng/mL)			
Baseline			
	n	330	331
	Mean (SD)	8.69 (2.65)	8.87 (2.86)
	Median	8.40	8.80
	Min : Max	2.6 : 19.0	2.9 : 21.9
	Q1, Q3	6.90, 10.30	6.80, 10.40
Week 1			
	n	326	329
	Mean (SD)	8.27 (2.66)	8.90 (2.68)
	Median	8.00	8.60
	Min : Max	2.9 : 23.2	2.4 : 22.3
	Q1, Q3	6.40, 9.80	7.10, 10.20
Week 2			
	n	325	329
	Mean (SD)	8.11 (2.56)	8.91 (2.67)
	Median	7.90	8.50
	Min : Max	1.9 : 21.3	3.5 : 19.8
	Q1, Q3	6.30, 9.50	7.00, 10.60
Week 4			
	n	326	330
	Mean (SD)	7.97 (2.48)	8.84 (2.75)
	Median	7.85	8.55
	Min : Max	2.2 : 19.6	2.2 : 25.6
	Q1, Q3	6.10, 9.30	7.00, 10.50
Week 12			
	n	326	326
	Mean (SD)	5.57 (1.48)	8.46 (2.45)
	Median	5.50	8.20
	Min : Max	1.1 : 10.5	1.3 : 17.9
	Q1, Q3	4.60, 6.50	6.90, 9.70
Month 6			
	n	323	323
	Mean (SD)	5.11 (1.33)	8.38 (2.50)
	Median	5.10	8.00
	Min : Max	1.5 : 10.3	3.6 : 21.5
	Q1, Q3	4.20, 5.90	6.70, 10.00

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-29（5.3.5.1.1）

表 7-27 血清 i-OC の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

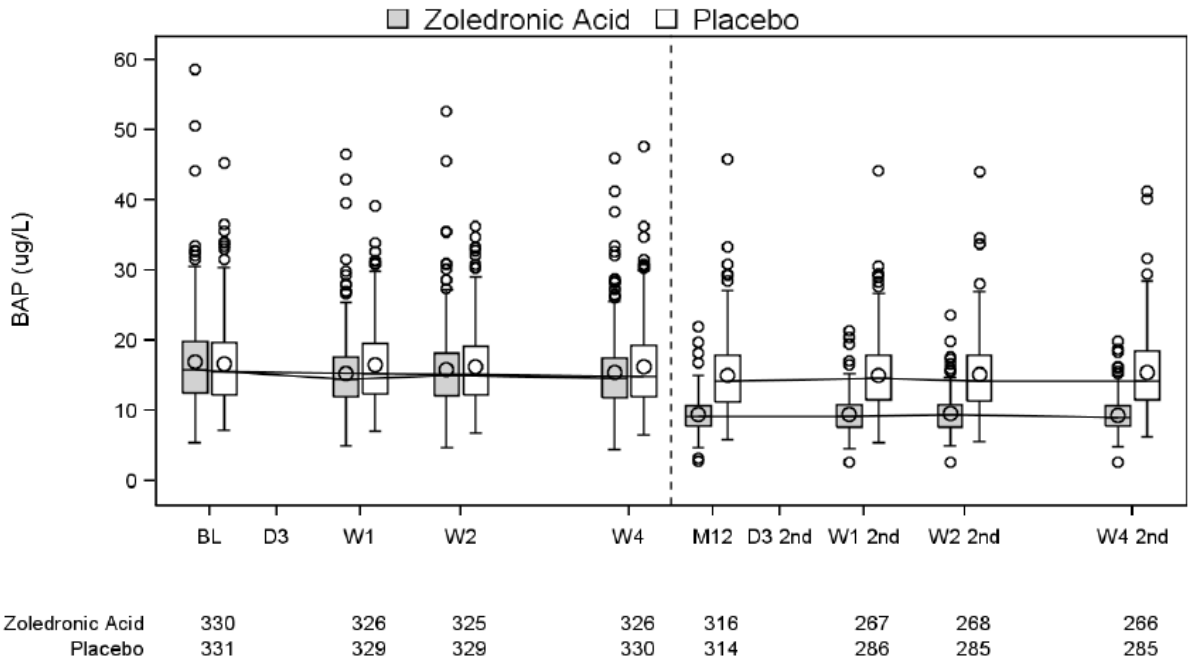
Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Formation Marker Visit	Zoledronic Acid	Placebo
i-OC (ng/mL)		
Month 12		
n	316	314
Mean (SD)	5.22 (1.39)	8.60 (2.71)
Median	5.10	8.30
Min : Max	1.3 : 11.4	3.2 : 22.0
Q1, Q3	4.30, 6.00	6.60, 10.00
Week 1 2nd Treatment		
n	266	286
Mean (SD)	5.20 (1.32)	8.56 (2.46)
Median	5.10	8.30
Min : Max	1.6 : 9.6	3.2 : 18.2
Q1, Q3	4.50, 5.90	6.70, 10.10
Week 2 2nd Treatment		
n	268	285
Mean (SD)	5.05 (1.25)	8.32 (2.38)
Median	4.95	8.00
Min : Max	2.1 : 10.7	3.0 : 16.0
Q1, Q3	4.10, 5.90	6.60, 9.70
Week 4 2nd Treatment		
n	266	285
Mean (SD)	5.05 (1.32)	8.42 (2.48)
Median	5.00	8.20
Min : Max	1.6 : 10.1	3.0 : 16.6
Q1, Q3	4.10, 5.80	6.60, 9.70
Month 18		
n	259	283
Mean (SD)	4.72 (1.13)	8.92 (2.74)
Median	4.60	8.50
Min : Max	1.9 : 8.5	1.1 : 17.2
Q1, Q3	3.90, 5.50	7.00, 10.40
Month 24		
n	257	284
Mean (SD)	5.25 (1.26)	9.12 (2.73)
Median	5.10	8.85
Min : Max	1.5 : 9.5	3.0 : 19.1
Q1, Q3	4.40, 6.00	7.20, 10.70

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-29（5.3.5.1.1）

[2] 血清 BAP



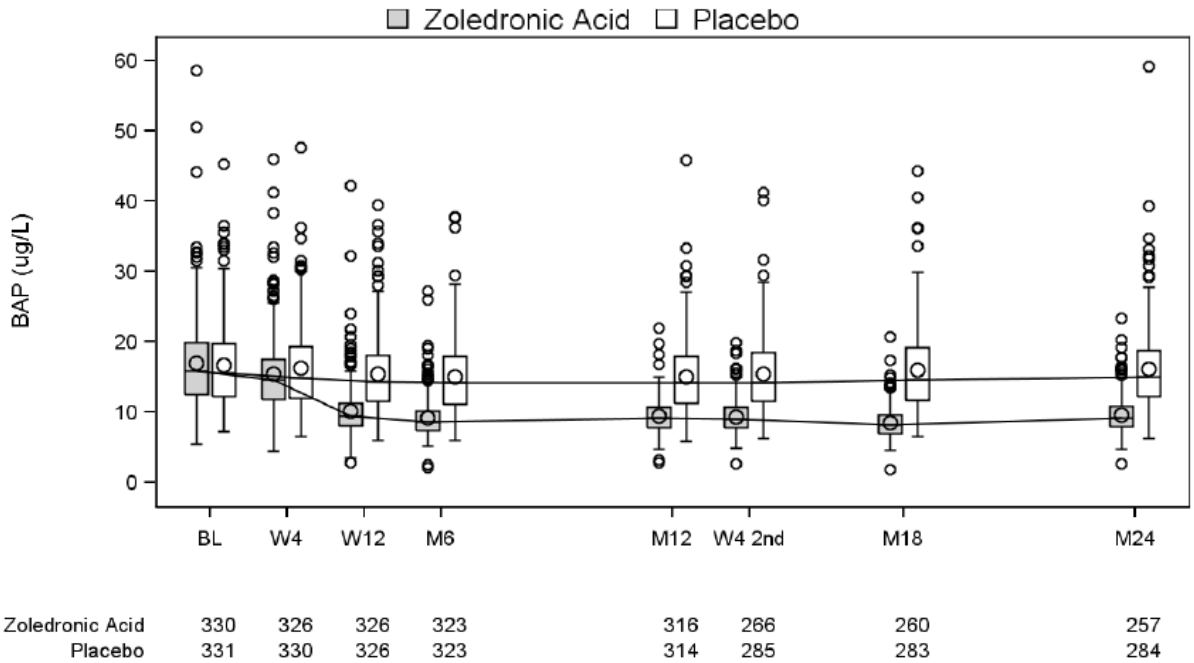


図 7-13 血清 BAP の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

上図：1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移、下図：1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-15（5.3.5.1.1）

表 7-28 血清 BAP の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Formation Marker Visit		Zoledronic Acid	Placebo
BAP (ug/L)			
Baseline			
	n	330	331
	Mean (SD)	16.97 (6.51)	16.75 (5.96)
	Median	15.90	15.60
	Min : Max	5.4 : 58.6	7.3 : 45.3
	Q1, Q3	12.50, 19.90	12.30, 19.80
Week 1			
	n	326	329
	Mean (SD)	15.25 (5.34)	16.49 (5.55)
	Median	14.45	15.30
	Min : Max	5.0 : 46.5	7.1 : 39.2
	Q1, Q3	12.00, 17.60	12.40, 19.60
Week 2			
	n	325	329
	Mean (SD)	15.92 (5.81)	16.27 (5.55)
	Median	15.00	15.10
	Min : Max	4.8 : 52.7	6.8 : 36.3
	Q1, Q3	12.10, 18.20	12.30, 19.20
Week 4			
	n	326	330
	Mean (SD)	15.49 (5.57)	16.29 (5.88)
	Median	14.65	14.90
	Min : Max	4.5 : 46.0	6.5 : 47.7
	Q1, Q3	11.80, 17.50	12.00, 19.30
Week 12			
	n	326	326
	Mean (SD)	10.16 (3.60)	15.46 (5.50)
	Median	9.45	14.35
	Min : Max	2.8 : 42.2	6.0 : 39.5
	Q1, Q3	8.10, 11.30	11.50, 18.10
Month 6			
	n	323	323
	Mean (SD)	9.19 (2.86)	15.08 (5.11)
	Median	8.60	14.20
	Min : Max	2.1 : 27.3	6.0 : 37.8
	Q1, Q3	7.40, 10.20	11.20, 18.00

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-29（5.3.5.1.1）

表 7-28 血清 BAP の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

Analysis Population: Full Analysis Set

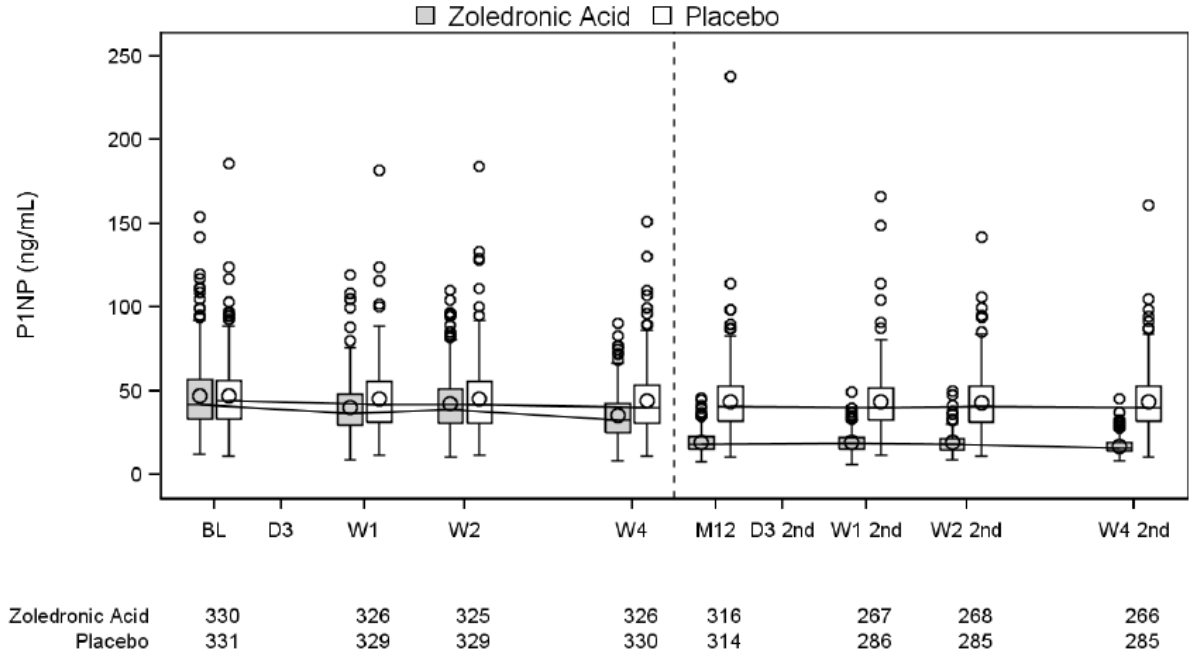
Bone Formation Marker

Visit	Zoledronic Acid	Placebo
BAP (ug/L)		
Month 12		
n	316	314
Mean (SD)	9.51 (2.46)	14.96 (5.18)
Median	9.20	14.20
Min : Max	2.8 : 21.9	5.9 : 45.9
Q1, Q3	7.80, 10.70	11.30, 17.90
Week 1 2nd Treatment		
n	267	286
Mean (SD)	9.53 (2.50)	15.05 (5.06)
Median	9.20	14.55
Min : Max	2.7 : 21.4	5.5 : 44.2
Q1, Q3	7.70, 10.90	11.50, 17.90
Week 2 2nd Treatment		
n	268	285
Mean (SD)	9.58 (2.50)	15.20 (5.32)
Median	9.40	14.20
Min : Max	2.7 : 23.6	5.6 : 44.0
Q1, Q3	7.70, 10.80	11.40, 18.00
Week 4 2nd Treatment		
n	266	285
Mean (SD)	9.35 (2.43)	15.40 (5.38)
Median	9.10	14.20
Min : Max	2.7 : 19.9	6.3 : 41.2
Q1, Q3	7.80, 10.70	11.50, 18.50
Month 18		
n	260	283
Mean (SD)	8.50 (2.27)	15.94 (5.76)
Median	8.20	14.60
Min : Max	1.9 : 20.7	6.5 : 44.3
Q1, Q3	7.00, 9.55	11.70, 19.20
Month 24		
n	257	284
Mean (SD)	9.66 (2.75)	16.14 (5.97)
Median	9.20	15.05
Min : Max	2.7 : 23.3	6.3 : 59.2
Q1, Q3	7.90, 10.80	12.25, 18.70

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-29（5.3.5.1.1）

[3] 血清 P1NP



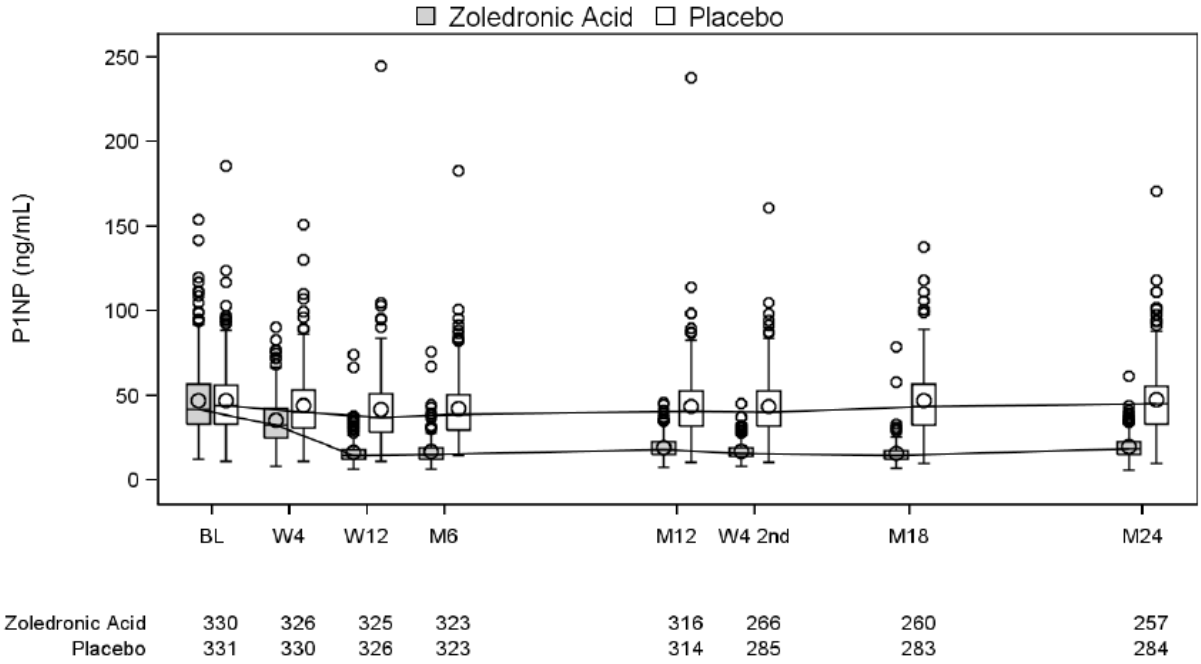


図 7-14 血清 P1NP の要約値の推移（FAS） −AK156-III-1 試験

上図：1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移、下図：1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移
Source: AK156-III-1 CSR 図 11.4-15（5.3.5.1.1）

表 7-29 血清 P1NP の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Formation Marker Visit		Zoledronic Acid	Placebo
P1NP (ng/mL)			
Baseline			
	n	330	331
	Mean (SD)	47.16 (20.82)	47.11 (20.38)
	Median	41.50	43.80
	Min : Max	12.1 : 154.0	11.3 : 186.0
	Q1, Q3	33.10, 56.70	33.30, 56.30
Week 1			
	n	326	329
	Mean (SD)	40.02 (16.11)	45.40 (19.59)
	Median	36.80	41.90
	Min : Max	8.8 : 119.0	11.8 : 182.0
	Q1, Q3	29.50, 48.20	31.40, 55.80
Week 2			
	n	325	329
	Mean (SD)	42.37 (17.04)	45.06 (20.68)
	Median	38.90	41.60
	Min : Max	10.8 : 110.0	11.9 : 184.0
	Q1, Q3	30.70, 50.90	30.60, 55.40
Week 4			
	n	326	330
	Mean (SD)	35.39 (13.57)	43.83 (19.03)
	Median	32.80	40.15
	Min : Max	8.1 : 90.5	10.9 : 151.0
	Q1, Q3	25.10, 42.40	30.50, 53.10
Week 12			
	n	325	326
	Mean (SD)	16.34 (7.05)	41.85 (20.57)
	Median	14.80	37.30
	Min : Max	6.4 : 74.0	11.3 : 245.0
	Q1, Q3	12.40, 18.30	28.60, 51.00
Month 6			
	n	323	323
	Mean (SD)	16.85 (7.09)	42.52 (18.37)
	Median	15.40	39.10
	Min : Max	6.2 : 75.7	14.5 : 183.0
	Q1, Q3	12.50, 19.30	29.60, 50.50

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-29（5.3.5.1.1）

表 7-29 血清 P1NP の要約値（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

Analysis Population: Full Analysis Set

Bone Formation Marker Visit	Zoledronic Acid	Placebo
P1NP (ng/mL)		
Month 12		
n	316	314
Mean (SD)	19.48 (6.20)	43.69 (19.55)
Median	18.20	40.75
Min : Max	7.6 : 45.7	10.6 : 238.0
Q1, Q3	15.10, 22.85	32.10, 52.60
Week 1 2nd Treatment		
n	267	286
Mean (SD)	19.32 (6.24)	43.49 (18.09)
Median	18.40	40.20
Min : Max	6.1 : 49.4	11.5 : 166.0
Q1, Q3	15.20, 22.20	32.50, 51.80
Week 2 2nd Treatment		
n	268	285
Mean (SD)	19.10 (6.03)	43.04 (17.08)
Median	18.25	40.50
Min : Max	8.8 : 49.9	11.3 : 142.0
Q1, Q3	14.85, 21.70	31.50, 52.80
Week 4 2nd Treatment		
n	266	285
Mean (SD)	17.02 (5.15)	43.37 (17.47)
Median	15.85	39.80
Min : Max	8.3 : 45.2	10.3 : 161.0
Q1, Q3	13.80, 19.20	32.20, 53.00
Month 18		
n	260	283
Mean (SD)	15.74 (6.49)	46.83 (19.28)
Median	14.45	43.40
Min : Max	7.3 : 78.8	10.2 : 138.0
Q1, Q3	12.00, 17.70	32.60, 57.00
Month 24		
n	257	284
Mean (SD)	19.83 (6.99)	47.32 (19.70)
Median	18.60	45.30
Min : Max	5.7 : 61.4	9.9 : 171.0
Q1, Q3	14.90, 22.50	33.05, 55.45

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-29（5.3.5.1.1）

7.9 その他の評価項目

7.9.1 骨ジオメトリー

表 7-30 QCT 構造パラメータの実測値の要約 −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

CT geometry	Femoral Neck		Femoral Intertrochanter		Femoral Shaft	
Visit	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo
CSMI (cm^4)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	0.63 (0.27)	0.61 (0.19)	1.80 (0.78)	1.78 (0.70)	1.34 (0.43)	1.29 (0.30)
Median	0.57	0.58	1.69	1.70	1.25	1.27
Min : Max	0.3 : 2.0	0.2 : 1.2	0.8 : 5.2	0.8 : 4.6	0.8 : 2.9	0.6 : 2.3
Q1, Q3	0.50, 0.72	0.50, 0.69	1.29, 2.10	1.27, 2.15	1.09, 1.56	1.09, 1.45
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	0.61 (0.20)	0.61 (0.20)	1.79 (0.61)	1.76 (0.74)	1.30 (0.33)	1.29 (0.31)
Median	0.57	0.59	1.68	1.59	1.28	1.25
Min : Max	0.3 : 1.4	0.2 : 1.3	0.8 : 3.3	0.9 : 5.2	0.8 : 2.1	0.7 : 2.2
Q1, Q3	0.48, 0.68	0.48, 0.68	1.34, 2.12	1.21, 1.97	1.07, 1.45	1.10, 1.45
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	0.66 (0.26)	0.58 (0.19)	1.97 (0.83)	1.63 (0.62)	1.45 (0.44)	1.35 (0.32)
Median	0.63	0.56	1.82	1.57	1.39	1.29
Min : Max	0.3 : 1.9	0.3 : 1.2	1.1 : 5.2	0.6 : 3.6	0.8 : 3.0	0.9 : 2.4
Q1, Q3	0.49, 0.76	0.45, 0.66	1.43, 2.18	1.33, 1.89	1.15, 1.63	1.15, 1.57
SM (cm^3)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	0.45 (0.16)	0.43 (0.13)	0.85 (0.30)	0.85 (0.29)	1.02 (0.24)	0.99 (0.20)
Median	0.40	0.42	0.82	0.83	0.98	0.98
Min : Max	0.2 : 1.1	0.1 : 0.9	0.4 : 1.9	0.4 : 2.0	0.6 : 1.8	0.6 : 1.7
Q1, Q3	0.35, 0.54	0.36, 0.48	0.63, 1.03	0.61, 1.01	0.88, 1.12	0.89, 1.09
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	0.43 (0.13)	0.43 (0.13)	0.84 (0.24)	0.85 (0.29)	1.00 (0.20)	0.99 (0.20)
Median	0.42	0.43	0.79	0.78	0.99	0.97
Min : Max	0.2 : 0.9	0.1 : 0.9	0.4 : 1.4	0.4 : 2.1	0.6 : 1.5	0.6 : 1.6
Q1, Q3	0.34, 0.50	0.35, 0.47	0.64, 1.02	0.66, 1.03	0.85, 1.10	0.88, 1.07
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	0.47 (0.15)	0.41 (0.12)	0.92 (0.30)	0.78 (0.26)	1.09 (0.26)	1.01 (0.20)
Median	0.46	0.39	0.88	0.78	1.03	1.01
Min : Max	0.2 : 1.1	0.2 : 0.9	0.5 : 2.0	0.4 : 1.5	0.7 : 1.9	0.6 : 1.6
Q1, Q3	0.37, 0.55	0.35, 0.48	0.71, 1.02	0.60, 0.91	0.92, 1.19	0.90, 1.09

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-38（5.3.5.1.1）

表 7-30 QCT 構造パラメータの実測値の要約 −AK156-III-1 試験 (2)

Analysis Population: Full Analysis Set

CT geometry	Femoral Neck		Femoral Intertrochanter		Femoral Shaft	
Visit	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo
Buckling Ratio						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	12.39 (3.05)	13.07 (3.43)	19.58 (3.98)	19.48 (4.02)	3.34 (0.72)	3.36 (0.75)
Median	12.03	12.54	19.54	19.18	3.24	3.23
Min : Max	7.1 : 19.8	6.4 : 26.1	11.1 : 26.8	10.5 : 29.6	2.0 : 5.8	2.3 : 6.3
Q1, Q3	9.96, 13.96	10.82, 14.86	16.72, 22.24	16.64, 22.57	2.93, 3.69	2.79, 3.80
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	12.09 (3.24)	13.12 (4.16)	18.48 (4.06)	19.80 (4.18)	3.28 (0.67)	3.34 (0.68)
Median	11.84	12.37	18.42	19.68	3.20	3.17
Min : Max	7.1 : 21.0	6.5 : 30.8	10.6 : 28.8	11.3 : 34.1	2.2 : 5.4	2.3 : 5.3
Q1, Q3	9.71, 13.50	10.50, 14.69	15.39, 21.23	17.00, 22.44	2.78, 3.59	2.83, 3.80
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	11.88 (3.22)	12.73 (3.08)	18.37 (4.14)	20.11 (4.45)	3.26 (0.74)	3.48 (0.83)
Median	11.21	12.64	17.77	19.22	3.11	3.27
Min : Max	6.8 : 20.3	6.0 : 21.1	11.0 : 28.2	11.7 : 33.4	2.1 : 5.5	2.5 : 6.5
Q1, Q3	9.55, 13.79	10.54, 13.56	14.74, 21.46	17.56, 21.14	2.76, 3.66	2.97, 3.97
Normalized Cortical Thickness (mm)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	1.65 (0.31)	1.60 (0.30)	1.53 (0.26)	1.51 (0.29)	4.00 (0.58)	3.96 (0.65)
Median	1.60	1.58	1.52	1.50	4.04	3.96
Min : Max	1.1 : 2.6	0.8 : 2.6	1.1 : 2.2	1.0 : 2.3	2.7 : 5.3	2.4 : 5.5
Q1, Q3	1.45, 1.90	1.38, 1.79	1.35, 1.74	1.25, 1.72	3.58, 4.32	3.52, 4.44
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	1.68 (0.32)	1.62 (0.33)	1.58 (0.28)	1.51 (0.28)	4.03 (0.53)	3.96 (0.64)
Median	1.63	1.67	1.56	1.49	4.05	3.96
Min : Max	1.1 : 2.6	0.7 : 2.7	1.0 : 2.3	1.0 : 2.2	2.9 : 4.9	2.7 : 5.3
Q1, Q3	1.43, 1.93	1.42, 1.80	1.41, 1.81	1.28, 1.69	3.61, 4.45	3.43, 4.45
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	1.75 (0.36)	1.62 (0.32)	1.62 (0.28)	1.48 (0.28)	4.15 (0.56)	3.88 (0.63)
Median	1.77	1.63	1.60	1.46	4.20	3.84
Min : Max	1.1 : 2.7	1.1 : 2.9	1.1 : 2.2	0.9 : 2.2	2.9 : 5.2	2.4 : 5.2
Q1, Q3	1.51, 1.95	1.41, 1.82	1.44, 1.81	1.29, 1.67	3.76, 4.48	3.41, 4.40

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-38（5.3.5.1.1）

表 7-30 QCT 構造パラメータの実測値の要約 −AK156-III-1 試験 (3)

Analysis Population: Full Analysis Set

CT geometry	Femoral Neck		Femoral Intertrochanter		Femoral Shaft	
Visit	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo
Cortical Area (cm^2)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	0.99 (0.18)	0.96 (0.19)	1.58 (0.31)	1.54 (0.33)	2.43 (0.36)	2.37 (0.40)
Median	0.99	0.96	1.55	1.53	2.44	2.30
Min : Max	0.6 : 1.5	0.4 : 1.6	1.0 : 2.3	1.0 : 2.4	1.7 : 3.6	1.6 : 3.4
Q1, Q3	0.88, 1.09	0.85, 1.04	1.35, 1.74	1.27, 1.77	2.15, 2.67	2.08, 2.66
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	0.99 (0.17)	0.97 (0.21)	1.60 (0.30)	1.54 (0.34)	2.43 (0.32)	2.37 (0.40)
Median	0.98	0.95	1.63	1.50	2.46	2.31
Min : Max	0.6 : 1.4	0.4 : 1.7	1.0 : 2.1	1.0 : 2.6	1.7 : 3.1	1.6 : 3.3
Q1, Q3	0.89, 1.11	0.84, 1.07	1.36, 1.88	1.29, 1.81	2.16, 2.70	2.07, 2.69
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	1.04 (0.18)	0.95 (0.19)	1.72 (0.33)	1.51 (0.34)	2.56 (0.37)	2.37 (0.40)
Median	1.03	0.94	1.67	1.49	2.58	2.25
Min : Max	0.6 : 1.4	0.6 : 1.7	1.1 : 2.5	0.9 : 2.3	1.8 : 3.8	1.5 : 3.3
Q1, Q3	0.92, 1.17	0.84, 1.04	1.54, 1.96	1.22, 1.80	2.34, 2.73	2.12, 2.68
Total Area (cm^2)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	1.35 (0.21)	1.34 (0.23)	2.63 (0.39)	2.62 (0.53)	2.59 (0.35)	2.53 (0.40)
Median	1.37	1.35	2.67	2.57	2.60	2.47
Min : Max	0.9 : 1.8	0.9 : 2.0	1.8 : 3.3	1.7 : 4.0	1.9 : 3.7	1.9 : 3.6
Q1, Q3	1.19, 1.49	1.16, 1.47	2.35, 2.95	2.15, 3.00	2.32, 2.83	2.26, 2.84
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	1.34 (0.20)	1.35 (0.23)	2.68 (0.39)	2.63 (0.55)	2.59 (0.32)	2.54 (0.40)
Median	1.35	1.35	2.72	2.60	2.60	2.52
Min : Max	0.9 : 1.8	0.9 : 2.1	1.8 : 3.4	1.7 : 4.4	1.9 : 3.2	1.8 : 3.6
Q1, Q3	1.18, 1.53	1.18, 1.47	2.44, 2.98	2.16, 2.98	2.32, 2.84	2.26, 2.89
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	1.41 (0.20)	1.33 (0.22)	2.79 (0.41)	2.56 (0.52)	2.72 (0.35)	2.55 (0.39)
Median	1.44	1.34	2.79	2.57	2.74	2.47
Min : Max	1.1 : 1.8	0.9 : 2.0	2.0 : 3.8	1.6 : 3.9	2.1 : 3.9	1.8 : 3.5
Q1, Q3	1.26, 1.55	1.17, 1.44	2.55, 3.10	2.11, 2.93	2.46, 2.90	2.30, 2.84

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-38（5.3.5.1.1）

表 7-30 QCT 構造パラメータの実測値の要約 −AK156-III-1 試験 (4)

Analysis Population: Full Analysis Set

CT geometry	Femoral Neck		Femoral Intertrochanter		Femoral Shaft	
Visit	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo
Perimeter (cm)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	11.14 (1.01)	11.14 (0.93)	17.47 (1.37)	17.24 (1.14)	10.53 (0.76)	10.45 (0.68)
Median	11.14	11.16	17.23	17.17	10.46	10.43
Min : Max	9.3 : 14.1	9.6 : 13.0	14.8 : 21.2	14.9 : 20.6	9.1 : 12.3	9.0 : 12.1
Q1, Q3	10.49, 11.97	10.53, 11.78	16.67, 18.14	16.59, 17.94	10.05, 11.07	9.98, 10.79
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	10.89 (0.87)	11.08 (0.89)	17.36 (1.38)	17.32 (1.13)	10.41 (0.68)	10.40 (0.67)
Median	10.89	10.94	17.20	17.32	10.29	10.25
Min : Max	9.3 : 13.3	9.3 : 12.9	14.9 : 22.2	15.1 : 19.7	9.0 : 12.1	9.1 : 12.0
Q1, Q3	10.21, 11.51	10.44, 11.75	16.29, 18.22	16.39, 18.04	10.00, 10.84	9.87, 10.79
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	11.21 (1.01)	10.92 (0.79)	17.50 (1.37)	17.18 (1.14)	10.51 (0.75)	10.57 (0.56)
Median	11.23	10.80	17.30	17.13	10.36	10.46
Min : Max	9.7 : 14.2	9.5 : 13.1	15.1 : 21.9	15.3 : 19.3	9.3 : 12.1	9.6 : 12.2
Q1, Q3	10.51, 11.68	10.41, 11.38	16.51, 18.09	16.25, 18.23	9.95, 11.07	10.24, 10.84
Cortical vBMD (mg/cm^3)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	666.22 (41.79)	669.23 (47.77)	645.74 (45.70)	633.94 (40.20)	896.87 (71.82)	891.46 (59.01)
Median	671.70	669.00	642.20	635.80	907.30	889.60
Min : Max	572.0 : 758.2	556.9 : 782.5	550.0 : 738.2	549.7 : 720.6	724.8 : 1038.5	755.3 : 1034.6
Q1, Q3	636.40, 696.20	638.50, 709.40	616.30, 676.20	609.00, 658.60	845.80, 944.90	854.15, 934.60
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	666.25 (46.45)	671.38 (45.23)	639.87 (40.71)	634.81 (41.50)	905.37 (64.78)	892.73 (56.10)
Median	665.10	676.00	641.80	639.70	912.00	884.75
Min : Max	568.9 : 786.5	572.4 : 788.7	558.0 : 720.9	533.9 : 717.5	742.8 : 1014.5	774.6 : 1034.0
Q1, Q3	632.30, 701.70	643.30, 697.90	609.50, 668.90	606.60, 663.90	856.50, 964.10	859.90, 939.70
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	673.28 (48.12)	668.24 (45.81)	649.62 (38.47)	637.40 (39.41)	916.90 (72.52)	884.95 (62.40)
Median	677.15	675.40	639.75	637.40	922.20	875.10
Min : Max	592.0 : 776.9	550.5 : 781.4	566.9 : 727.9	547.6 : 728.9	750.9 : 1038.6	746.0 : 1025.3
Q1, Q3	633.80, 705.90	632.90, 693.10	623.20, 676.30	609.10, 658.40	878.10, 965.50	849.20, 928.80

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-38（5.3.5.1.1）

表 7-30 QCT 構造パラメータの実測値の要約 −AK156-III-1 試験 (5)

Analysis Population: Full Analysis Set

CT geometry	Femoral Neck		Femoral Intertrochanter		Femoral Shaft	
Visit	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo	Zoledronic Acid	Placebo
Total vBMD (mg/cm^3)						
Baseline						
n	53	56	53	57	53	56
Mean (SD)	236.05 (38.75)	234.33 (40.55)	194.80 (35.76)	192.98 (35.12)	484.88 (78.49)	480.87 (75.80)
Median	232.70	237.85	192.10	193.00	480.70	477.00
Min : Max	166.9 : 342.9	145.1 : 339.4	127.6 : 290.2	122.0 : 288.9	310.6 : 687.0	316.9 : 635.0
Q1, Q3	212.20, 260.20	209.65, 259.70	166.80, 212.20	174.50, 210.90	435.40, 544.60	426.70, 539.25
Month 12						
n	51	54	51	54	51	54
Mean (SD)	239.36 (42.41)	235.19 (42.93)	199.90 (36.94)	191.47 (33.12)	493.92 (75.27)	482.92 (70.94)
Median	237.00	235.30	198.30	190.40	489.70	483.90
Min : Max	160.9 : 358.1	140.6 : 340.9	130.2 : 292.9	108.8 : 281.6	326.5 : 620.9	350.6 : 623.5
Q1, Q3	213.40, 272.40	208.50, 262.30	169.60, 226.50	172.60, 206.50	445.30, 563.50	429.80, 541.00
Month 24						
n	38	45	38	46	37	46
Mean (SD)	244.84 (42.77)	234.10 (43.15)	206.69 (37.93)	189.60 (33.51)	507.64 (81.50)	472.95 (73.95)
Median	241.35	230.40	210.25	186.15	519.20	467.30
Min : Max	163.1 : 357.2	148.0 : 365.4	133.0 : 307.8	116.5 : 269.9	325.9 : 660.1	288.6 : 641.4
Q1, Q3	218.60, 272.50	206.70, 257.80	183.90, 225.40	169.90, 210.40	443.10, 572.90	425.20, 518.40

SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-38（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Neck Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
CSMI (cm^4)				
Month 12				
	n	51	54	0.4258
	Mean (SD)	1.17 (8.64)	-0.41 (11.31)	1.58 (-2.34, 5.49)
	Median	0.45	-1.41	
	Min : Max	-24.0 : 21.7	-14.9 : 53.4	
	Q1, Q3	-2.31, 5.59	-7.46, 3.35	
Month 24				
	n	38	45	0.0085
	Mean (SD)	-0.03 (12.37)	-6.24 (8.55)	6.22 (1.63, 10.81)
	Median	-1.13	-6.16	
	Min : Max	-25.7 : 52.5	-18.5 : 20.6	
	Q1, Q3	-5.07, 4.48	-13.62, -0.81	
SM (cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.1783
	Mean (SD)	1.59 (7.17)	-0.76 (10.25)	2.35 (-1.09, 5.79)
	Median	0.88	-2.19	
	Min : Max	-17.2 : 22.1	-16.5 : 52.1	
	Q1, Q3	-2.54, 5.08	-5.67, 2.33	
Month 24				
	n	38	45	0.0155
	Mean (SD)	1.25 (11.17)	-4.22 (8.98)	5.47 (1.07, 9.87)
	Median	1.47	-4.61	
	Min : Max	-19.8 : 50.7	-20.4 : 33.1	
	Q1, Q3	-4.42, 4.49	-11.01, 0.00	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (2)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Neck Visit	Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Buckling Ratio			
Month 12			
n	51	54	0.2057
Mean (SD)	-2.44 (6.85)	-0.38 (9.41)	-2.06 (-5.26, 1.15)
Median	-2.47	0.18	
Min : Max	-27.3 : 16.9	-25.7 : 19.9	
Q1, Q3	-6.10, 1.42	-4.69, 4.10	
Month 24			
n	38	45	0.3329
Mean (SD)	-3.04 (9.15)	-1.24 (7.71)	-1.80 (-5.48, 1.88)
Median	-3.92	-1.59	
Min : Max	-29.4 : 16.0	-22.9 : 13.0	
Q1, Q3	-7.56, 3.35	-5.45, 3.91	
Normalized Cortical Thickness (mm)			
Month 12			
n	51	54	0.6050
Mean (SD)	2.25 (5.94)	1.47 (9.05)	0.78 (-2.20, 3.76)
Median	2.32	-0.29	
Min : Max	-10.5 : 22.1	-13.9 : 33.6	
Q1, Q3	-1.54, 5.13	-4.91, 4.18	
Month 24			
n	38	45	0.1150
Mean (SD)	3.66 (8.44)	0.94 (7.07)	2.71 (-0.67, 6.10)
Median	2.90	-0.25	
Min : Max	-15.6 : 25.3	-11.4 : 19.9	
Q1, Q3	-1.13, 7.31	-4.33, 4.18	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (3)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Neck Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Cortical Area (cm^2)				
Month 12				
	n	51	54	0.8170
	Mean (SD)	1.32 (6.16)	0.97 (8.77)	0.34 (-2.60, 3.29)
	Median	0.71	-1.13	
	Min : Max	-11.2 : 18.6	-8.8 : 33.0	
	Q1, Q3	-3.01, 2.76	-4.61, 2.79	
Month 24				
	n	38	45	0.0040
	Mean (SD)	2.08 (7.63)	-2.08 (5.08)	4.16 (1.37, 6.96)
	Median	0.94	-2.25	
	Min : Max	-9.2 : 30.3	-12.2 : 12.9	
	Q1, Q3	-3.02, 4.09	-5.96, 1.15	
Total Area (cm^2)				
Month 12				
	n	51	54	0.7611
	Mean (SD)	0.48 (4.19)	0.80 (6.38)	-0.32 (-2.43, 1.78)
	Median	0.07	-0.34	
	Min : Max	-9.5 : 12.3	-9.3 : 22.6	
	Q1, Q3	-1.91, 2.77	-2.78, 3.04	
Month 24				
	n	38	45	0.0060
	Mean (SD)	1.07 (5.25)	-1.67 (3.53)	2.73 (0.81, 4.66)
	Median	0.77	-1.63	
	Min : Max	-9.3 : 21.4	-8.9 : 6.8	
	Q1, Q3	-2.07, 3.24	-4.21, 0.58	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (4)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Neck Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Perimeter (cm)				
Month 12				
	n	51	54	0.4482
	Mean (SD)	-1.38 (5.61)	-0.54 (5.66)	-0.84 (-3.02, 1.34)
	Median	-0.95	-0.40	
	Min : Max	-25.5 : 10.4	-16.2 : 9.9	
	Q1, Q3	-3.45, 1.52	-3.49, 2.72	
Month 24				
	n	38	45	0.4543
	Mean (SD)	-1.10 (7.32)	-2.13 (5.07)	1.03 (-1.69, 3.75)
	Median	-1.25	-1.41	
	Min : Max	-23.7 : 18.3	-17.3 : 10.1	
	Q1, Q3	-4.55, 1.94	-4.87, 0.71	
Cortical vBMD (mg/cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.7792
	Mean (SD)	0.28 (2.95)	0.47 (3.75)	-0.19 (-1.50, 1.13)
	Median	0.61	0.16	
	Min : Max	-10.6 : 8.1	-6.5 : 17.8	
	Q1, Q3	-1.44, 1.60	-2.00, 2.15	
Month 24				
	n	38	45	0.1095
	Mean (SD)	0.89 (3.04)	-0.08 (2.43)	0.97 (-0.22, 2.17)
	Median	1.01	-0.75	
	Min : Max	-10.4 : 10.4	-5.3 : 5.4	
	Q1, Q3	-0.30, 1.95	-1.58, 1.03	
Total vBMD (mg/cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.2978
	Mean (SD)	1.23 (4.43)	0.31 (4.61)	0.93 (-0.83, 2.68)
	Median	1.59	0.00	
	Min : Max	-10.7 : 11.1	-7.8 : 15.5	
	Q1, Q3	-1.49, 4.07	-2.62, 3.28	
Month 24				
	n	38	45	0.0017
	Mean (SD)	2.34 (3.98)	-0.69 (4.48)	3.04 (1.17, 4.90)
	Median	2.12	-0.98	
	Min : Max	-6.7 : 13.5	-8.9 : 10.3	
	Q1, Q3	0.04, 4.17	-3.08, 1.68	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (5)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Intertrochanter Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
CSMI (cm^4)				
Month 12				
	n	51	54	0.0801
	Mean (SD)	6.04 (15.92)	0.33 (17.09)	5.71 (-0.70, 12.11)
	Median	3.53	1.25	
	Min : Max	-27.3 : 50.9	-34.4 : 41.7	
	Q1, Q3	-3.90, 12.68	-10.60, 11.12	
Month 24				
	n	38	46	0.0004
	Mean (SD)	4.54 (18.23)	-9.21 (15.86)	13.75 (6.35, 21.15)
	Median	1.13	-9.26	
	Min : Max	-29.6 : 48.6	-34.8 : 32.8	
	Q1, Q3	-6.18, 12.99	-21.34, 0.55	
SM (cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.2444
	Mean (SD)	4.30 (14.90)	0.74 (16.15)	3.56 (-2.47, 9.58)
	Median	2.85	-0.03	
	Min : Max	-34.3 : 32.0	-34.3 : 37.9	
	Q1, Q3	-4.15, 13.44	-10.11, 10.11	
Month 24				
	n	38	46	0.0002
	Mean (SD)	4.98 (17.95)	-8.78 (14.85)	13.77 (6.65, 20.88)
	Median	3.49	-9.72	
	Min : Max	-27.7 : 45.7	-33.8 : 29.5	
	Q1, Q3	-5.37, 10.37	-20.50, 3.14	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (6)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Intertrochanter Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Buckling Ratio				
Month 12				
	n	51	54	<.0001
	Mean (SD)	-5.73 (8.52)	2.93 (12.64)	-8.66 (-12.86, -4.46)
	Median	-4.64	1.95	
	Min : Max	-41.8 : 12.4	-17.9 : 70.0	
	Q1, Q3	-10.76, -0.08	-3.22, 5.55	
Month 24				
	n	38	46	0.0026
	Mean (SD)	-2.70 (9.20)	3.85 (9.92)	-6.55 (-10.74, -2.37)
	Median	-3.60	2.54	
	Min : Max	-27.5 : 21.3	-12.7 : 37.0	
	Q1, Q3	-8.00, 1.29	-4.03, 9.81	
Normalized Cortical Thickness (mm)				
Month 12				
	n	51	54	0.0009
	Mean (SD)	4.57 (8.19)	-0.78 (7.78)	5.35 (2.26, 8.44)
	Median	3.79	-0.81	
	Min : Max	-11.9 : 33.9	-31.6 : 18.1	
	Q1, Q3	0.33, 8.31	-3.85, 3.09	
Month 24				
	n	38	46	0.0021
	Mean (SD)	3.11 (7.36)	-1.99 (7.29)	5.10 (1.91, 8.29)
	Median	2.64	-1.79	
	Min : Max	-11.0 : 25.4	-21.1 : 14.6	
	Q1, Q3	-0.73, 6.06	-6.26, 3.80	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (7)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Intertrochanter Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Cortical Area (cm^2)				
Month 12				
	n	51	54	0.0038
	Mean (SD)	3.50 (6.87)	-0.39 (6.59)	3.89 (1.29, 6.49)
	Median	3.73	-0.36	
	Min : Max	-11.7 : 26.8	-18.1 : 12.1	
	Q1, Q3	-0.37, 6.65	-4.90, 4.90	
Month 24				
	n	38	46	<.0001
	Mean (SD)	4.33 (6.20)	-2.38 (6.86)	6.71 (3.85, 9.58)
	Median	5.70	-1.69	
	Min : Max	-11.3 : 26.3	-15.8 : 14.0	
	Q1, Q3	1.26, 7.73	-8.13, 1.92	
Total Area (cm^2)				
Month 12				
	n	51	54	0.1173
	Mean (SD)	2.79 (5.31)	0.68 (8.02)	2.11 (-0.54, 4.76)
	Median	2.08	0.00	
	Min : Max	-10.8 : 17.2	-21.2 : 22.0	
	Q1, Q3	-0.72, 5.80	-3.65, 5.49	
Month 24				
	n	38	46	0.0008
	Mean (SD)	2.60 (6.44)	-2.72 (7.40)	5.32 (2.28, 8.36)
	Median	3.08	-2.99	
	Min : Max	-7.9 : 18.1	-19.9 : 13.4	
	Q1, Q3	-2.46, 5.94	-7.73, 2.32	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (8)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Intertrochanter Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Perimeter (cm)				
Month 12				
	n	51	54	0.1052
	Mean (SD)	-0.23 (3.59)	0.93 (3.68)	-1.16 (-2.57, 0.25)
	Median	-0.46	1.15	
	Min : Max	-6.6 : 16.9	-6.1 : 11.7	
	Q1, Q3	-2.65, 1.18	-1.31, 2.70	
Month 24				
	n	38	46	0.7598
	Mean (SD)	-0.42 (4.14)	-0.70 (4.12)	0.28 (-1.52, 2.08)
	Median	-0.69	-1.04	
	Min : Max	-13.6 : 6.5	-11.7 : 7.5	
	Q1, Q3	-2.57, 2.80	-2.42, 2.02	
Cortical vBMD (mg/cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.4999
	Mean (SD)	-0.32 (2.15)	0.07 (3.44)	-0.38 (-1.50, 0.74)
	Median	-0.28	-0.34	
	Min : Max	-4.6 : 3.5	-7.3 : 15.7	
	Q1, Q3	-1.55, 1.30	-1.72, 1.16	
Month 24				
	n	38	46	0.5772
	Mean (SD)	0.21 (2.08)	0.49 (2.38)	-0.28 (-1.26, 0.71)
	Median	0.07	0.51	
	Min : Max	-4.0 : 4.9	-4.1 : 6.0	
	Q1, Q3	-1.32, 1.55	-1.24, 1.82	
Total vBMD (mg/cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.0012
	Mean (SD)	3.00 (5.00)	-0.72 (6.34)	3.72 (1.50, 5.94)
	Median	2.27	-1.08	
	Min : Max	-6.8 : 25.6	-21.0 : 15.2	
	Q1, Q3	-0.06, 5.29	-3.65, 2.48	
Month 24				
	n	38	46	0.0004
	Mean (SD)	2.93 (6.60)	-2.17 (6.04)	5.10 (2.36, 7.85)
	Median	3.03	-2.45	
	Min : Max	-10.8 : 23.9	-18.6 : 12.6	
	Q1, Q3	-0.79, 6.00	-6.04, 2.18	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (9)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Shaft Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
CSMI (cm^4)				
Month 12				
	n	51	54	0.6432
	Mean (SD)	0.89 (7.37)	0.35 (4.24)	0.54 (-1.77, 2.85)
	Median	0.97	-0.09	
	Min : Max	-22.3 : 34.7	-6.5 : 11.6	
	Q1, Q3	-1.87, 2.97	-3.04, 2.57	
Month 24				
	n	37	46	0.1113
	Mean (SD)	2.99 (5.92)	1.20 (4.20)	1.79 (-0.42, 4.00)
	Median	2.33	0.56	
	Min : Max	-10.6 : 19.3	-5.9 : 12.7	
	Q1, Q3	-0.45, 4.76	-1.72, 3.18	
SM (cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.0954
	Mean (SD)	1.56 (5.84)	-0.26 (5.27)	1.82 (-0.33, 3.98)
	Median	1.32	-1.11	
	Min : Max	-14.9 : 13.7	-15.3 : 12.9	
	Q1, Q3	-1.14, 4.05	-3.73, 2.14	
Month 24				
	n	37	46	0.0045
	Mean (SD)	2.89 (5.85)	-0.35 (4.25)	3.24 (1.03, 5.45)
	Median	1.61	-0.67	
	Min : Max	-4.5 : 18.0	-9.3 : 12.9	
	Q1, Q3	-1.00, 4.73	-3.60, 2.02	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (10)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Shaft Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Buckling Ratio				
Month 12				
	n	51	54	0.0695
	Mean (SD)	-1.76 (6.54)	0.94 (8.38)	-2.70 (-5.62, 0.22)
	Median	-1.10	0.07	
	Min : Max	-25.0 : 19.6	-18.1 : 28.4	
	Q1, Q3	-5.31, 2.55	-3.81, 4.03	
Month 24				
	n	37	46	0.0018
	Mean (SD)	-0.16 (4.96)	4.70 (7.98)	-4.86 (-7.85, -1.87)
	Median	0.14	3.99	
	Min : Max	-10.6 : 10.0	-13.5 : 32.9	
	Q1, Q3	-2.96, 3.29	1.31, 8.73	
Normalized Cortical Thickness (mm)				
Month 12				
	n	51	54	0.0337
	Mean (SD)	1.71 (4.89)	-0.48 (5.48)	2.19 (0.17, 4.20)
	Median	1.34	-0.33	
	Min : Max	-11.3 : 19.8	-15.2 : 12.6	
	Q1, Q3	-1.35, 4.06	-3.33, 2.35	
Month 24				
	n	37	46	0.0006
	Mean (SD)	0.76 (3.81)	-2.77 (4.98)	3.53 (1.55, 5.51)
	Median	0.56	-2.70	
	Min : Max	-7.5 : 9.4	-14.8 : 11.3	
	Q1, Q3	-1.12, 2.66	-6.11, 0.15	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (11)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Shaft Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Cortical Area (cm^2)				
Month 12				
	n	51	54	0.0217
	Mean (SD)	1.66 (3.39)	0.10 (3.46)	1.56 (0.23, 2.89)
	Median	1.48	-0.20	
	Min : Max	-6.1 : 15.0	-6.2 : 11.3	
	Q1, Q3	-0.41, 3.40	-2.63, 2.19	
Month 24				
	n	37	46	0.0003
	Mean (SD)	1.57 (2.95)	-0.93 (3.05)	2.50 (1.18, 3.82)
	Median	0.77	-0.71	
	Min : Max	-3.5 : 9.7	-8.8 : 5.3	
	Q1, Q3	-0.15, 2.82	-3.11, 1.02	
Total Area (cm^2)				
Month 12				
	n	51	54	0.0308
	Mean (SD)	1.24 (2.97)	0.03 (2.72)	1.22 (0.11, 2.32)
	Median	1.34	0.20	
	Min : Max	-6.0 : 13.0	-6.1 : 7.1	
	Q1, Q3	-0.73, 2.99	-2.16, 1.69	
Month 24				
	n	37	46	0.0007
	Mean (SD)	1.38 (2.52)	-0.62 (2.58)	2.00 (0.87, 3.12)
	Median	0.87	-0.69	
	Min : Max	-3.3 : 6.8	-6.5 : 3.8	
	Q1, Q3	0.00, 2.65	-2.42, 1.44	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

表 7-31 QCT 構造パラメータの変化率（%）の要約 −AK156-III-1 試験 (12)

Analysis Population: Full Analysis Set

Femoral Shaft Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value* Estimate of Difference (95%CI)
Perimeter (cm)				
Month 12				
	n	51	54	0.5015
	Mean (SD)	-0.78 (3.88)	-0.15 (5.43)	-0.62 (-2.46, 1.21)
	Median	-0.67	-0.25	
	Min : Max	-8.3 : 12.3	-19.4 : 19.1	
	Q1, Q3	-2.37, 1.11	-2.49, 2.63	
Month 24				
	n	37	46	0.0258
	Mean (SD)	-1.16 (4.19)	1.34 (5.55)	-2.50 (-4.69, -0.31)
	Median	0.09	1.01	
	Min : Max	-12.4 : 5.9	-11.0 : 18.4	
	Q1, Q3	-2.36, 0.98	-1.45, 4.17	
Cortical vBMD (mg/cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.0341
	Mean (SD)	1.54 (3.40)	0.01 (3.86)	1.53 (0.12, 2.94)
	Median	1.01	0.27	
	Min : Max	-5.2 : 10.5	-8.7 : 8.9	
	Q1, Q3	-0.79, 3.46	-2.32, 2.29	
Month 24				
	n	37	46	0.0027
	Mean (SD)	1.40 (3.30)	-0.85 (3.29)	2.25 (0.80, 3.70)
	Median	1.38	-1.07	
	Min : Max	-4.8 : 11.9	-8.5 : 7.8	
	Q1, Q3	0.25, 2.80	-2.72, 1.02	
Total vBMD (mg/cm^3)				
Month 12				
	n	51	54	0.0278
	Mean (SD)	2.75 (5.61)	0.16 (6.25)	2.59 (0.29, 4.90)
	Median	1.95	-0.41	
	Min : Max	-13.3 : 22.8	-13.5 : 16.1	
	Q1, Q3	-0.31, 5.23	-3.38, 3.74	
Month 24				
	n	37	46	0.0014
	Mean (SD)	2.24 (4.87)	-1.79 (5.97)	4.03 (1.61, 6.45)
	Median	2.41	-2.43	
	Min : Max	-9.0 : 18.3	-16.7 : 18.4	
	Q1, Q3	0.17, 4.29	-4.53, 1.54	

*Calculated by t-test
SD = standard deviation Q1 = lower quartile (25th percentile) Q3 = upper quartile (75th percentile)
95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit)

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-39（5.3.5.1.1）

7.10 主要な試験の部分集団における結果

表 7-32 主要評価項目の部分集団解析（FAS） −AK156-III-1 試験 (1)

Analysis Population: Full Analysis Set

		Number of Patients	Number of Events	Number of Censored	Kaplan-Meier Estimate of Incidence (%) Month12	Kaplan-Meier Estimate of Incidence (%) Month24	Hazard Ratio (95%CI)[a]
Sex							
Male	Zoledronic Acid	21	1	20	0.0	7.1	0.55
	Placebo	19	2	17	5.3	10.8	(0.05, 6.05)
Female	Zoledronic Acid	309	9	300	2.3	3.1	0.34
	Placebo	308	27	281	3.0	9.6	(0.16, 0.72)
Age (years) [b]							
65-<70	Zoledronic Acid	85	4	81	3.5	5.0	0.69
	Placebo	70	5	65	2.9	7.5	(0.18, 2.60)
70-<80	Zoledronic Acid	190	5	185	1.6	2.9	0.33
	Placebo	198	16	182	3.1	8.7	(0.12, 0.91)
>=80	Zoledronic Acid	55	1	54	1.8	1.8	0.13
	Placebo	59	8	51	3.5	17.0	(0.02, 1.06)
Weight (kg)							
<50	Zoledronic Acid	130	6	124	3.1	5.0	0.45
	Placebo	142	14	128	3.6	11.3	(0.17, 1.19)
>=50	Zoledronic Acid	200	4	196	1.5	2.2	0.26
	Placebo	185	15	170	2.7	8.6	(0.09, 0.80)
Body Mass Index (kg/m^2)							
<18.5	Zoledronic Acid	9	1	8	11.1	11.1	1.32
	Placebo	22	2	20	0.0	10.5	(0.12, 15.11)
18.5-<25.0	Zoledronic Acid	229	7	222	1.8	3.4	0.36
	Placebo	219	19	200	3.7	9.4	(0.15, 0.85)
>=25.0	Zoledronic Acid	92	2	90	2.3	2.3	0.25
	Placebo	86	8	78	2.4	10.2	(0.05, 1.19)
25-OH Vitamin D (ng/mL)							
<10	Zoledronic Acid	0	0	0	-	-	-
	Placebo	0	0	0	-	-	(-, -)
10-<20	Zoledronic Acid	57	3	54	1.9	6.7	0.58
	Placebo	65	6	59	1.5	11.4	(0.14, 2.35)
20-<30	Zoledronic Acid	181	2	179	0.6	1.3	0.17
	Placebo	174	12	162	1.7	7.4	(0.04, 0.76)
>=30	Zoledronic Acid	92	5	87	5.4	5.4	0.43
	Placebo	88	11	77	6.9	13.3	(0.15, 1.25)

a)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
b)Pre 1st infusion
c)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-44（5.3.5.1.1）

表 7-32 主要評価項目の部分集団解析（FAS） −AK156-III-1 試験 (2)

Analysis Population: Full Analysis Set

		Number of Patients	Number of Events	Number of Censored	Kaplan-Meier Estimate of Incidence (%) Month12	Month24	Hazard Ratio (95%CI)[a]
Creatinine Clearance (mL/min) [c]							
<60	Zoledronic Acid	273	8	265	1.8	3.2	0.35
	Placebo	270	23	247	3.0	9.3	(0.16, 0.80)
>=60	Zoledronic Acid	57	2	55	3.6	3.6	0.33
	Placebo	57	6	51	3.5	11.5	(0.07, 1.65)
Prior Usage of Bisphosphonate							
Never Used	Zoledronic Acid	298	10	288	2.4	3.6	0.37
	Placebo	300	28	272	3.0	10.3	(0.18, 0.76)
Used with Sufficient Washout	Zoledronic Acid	32	0	32	0.0	0.0	<.01
	Placebo	27	1	26	3.7	3.7	(0.00, -)
Maximum Grade of Prevalent Vertebral Fractures at Registration							
1	Zoledronic Acid	66	1	65	1.5	1.5	0.28
	Placebo	67	4	63	1.5	6.2	(0.03, 2.51)
2	Zoledronic Acid	154	4	150	2.0	2.8	0.36
	Placebo	150	11	139	3.4	7.9	(0.11, 1.13)
3	Zoledronic Acid	110	5	105	2.8	5.1	0.36
	Placebo	110	14	96	3.7	14.6	(0.13, 1.00)
1-2	Zoledronic Acid	220	5	215	1.8	2.4	0.34
	Placebo	217	15	202	2.8	7.4	(0.12, 0.94)
3	Zoledronic Acid	110	5	105	2.8	5.1	0.36
	Placebo	110	14	96	3.7	14.6	(0.13, 1.00)
Maximum Grade of Prevalent Vertebral Fractures at Baseline							
0	Zoledronic Acid	29	0	29	0.0	0.0	<.01
	Placebo	35	2	33	2.9	5.9	(0.00, -)
1	Zoledronic Acid	54	1	53	1.9	1.9	0.35
	Placebo	51	3	48	0.0	6.3	(0.04, 3.42)
2	Zoledronic Acid	136	4	132	2.2	3.1	0.46
	Placebo	143	9	134	3.5	6.8	(0.14, 1.51)
3	Zoledronic Acid	111	5	106	2.7	5.1	0.29
	Placebo	98	15	83	4.2	17.6	(0.11, 0.81)

a)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
b)Pre 1st infusion
c)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-44（5.3.5.1.1）

表 7-32 主要評価項目の部分集団解析（FAS） −AK156-III-1 試験 (3)

Analysis Population: Full Analysis Set

		Number of Patients	Number of Events	Number of Censored	Kaplan-Meier Estimate of Incidence (%) Month12	Kaplan-Meier Estimate of Incidence (%) Month24	Hazard Ratio (95%CI)[a)]
Number of Prevalent Vertebral Fractures at Baseline							
0	Zoledronic Acid	29	0	29	0.0	0.0	<.01
	Placebo	35	2	33	2.9	5.9	(0.00, -)
1	Zoledronic Acid	167	6	161	2.4	3.9	0.85
	Placebo	158	7	151	1.9	4.8	(0.28, 2.53)
2	Zoledronic Acid	86	2	84	2.4	2.4	0.19
	Placebo	84	10	74	2.4	13.6	(0.04, 0.88)
>=3	Zoledronic Acid	48	2	46	2.1	4.9	0.20
	Placebo	50	10	40	8.3	22.0	(0.04, 0.93)
0-1	Zoledronic Acid	196	6	190	2.1	3.4	0.69
	Placebo	193	9	184	2.1	5.0	(0.24, 1.95)
>=2	Zoledronic Acid	134	4	130	2.3	3.2	0.19
	Placebo	134	20	114	4.6	16.7	(0.07, 0.57)
Lumbar Spine BMD (based on YAM) (L2-L4) (%)							
<70	Zoledronic Acid	83	4	79	4.8	4.8	0.76
	Placebo	103	7	96	1.9	7.2	(0.22, 2.62)
>=70	Zoledronic Acid	66	1	65	1.5	1.5	0.23
	Placebo	59	4	55	3.4	7.3	(0.03, 2.08)
Femoral Neck BMD (Based on YAM) (%)							
<70	Zoledronic Acid	143	7	136	2.8	5.5	0.65
	Placebo	146	11	135	4.2	8.2	(0.25, 1.70)
>=70	Zoledronic Acid	87	2	85	2.3	2.3	0.31
	Placebo	85	7	78	2.4	8.5	(0.06, 1.51)
Total Hip BMD (Based on YAM) (%)							
<70	Zoledronic Acid	84	4	80	4.8	4.8	0.43
	Placebo	70	8	62	5.8	12.7	(0.13, 1.43)
>=70	Zoledronic Acid	146	5	141	1.4	3.9	0.58
	Placebo	161	10	151	2.5	6.6	(0.20, 1.70)

a)Calculated by Cox regression (95% CI = 95% confidence interval (lower limit, upper limit))
b)Pre 1st infusion
c)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.2-44（5.3.5.1.1）

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）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

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）
ACET	acetaminophen（アセトアミノフェン）
ACFSGL/Ac.f	activation frequency（骨梁単位活性化率）
AE	adverse event（有害事象）
ALN	alendronate（アレンドロン酸ナトリウム水和物）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase
APAP	acetaminophen（アセトアミノフェン）
APC	premature atrial contraction（心房性期外収縮）
AST	asparate aminotransferase
AV	atrio-ventricular（房室）
AVN	avascular necrosis（無血管性骨壊死）
BFR	bone formation rate（骨形成速度）
BMI	body mass index（体格指数）
BP	bisphosphonate（ビスホスホネート）
bpm	beats per minute （拍/分）
BVTV	cancellous bone volume（骨量）
CDS	core data sheet（中核データシート）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval（信頼区間）
CLcr	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CONND	connectivity density（骨梁連結性）
CTTH	cortical thickness（皮質骨幅）
CV	cardiovascular（心臓血管の）
DHCP	dear healthcare professional
ECG	electrocardiogram（心電図）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FLUV	fluvastatin（フルバスタチン）
GIO	glucocorticoid-induced osteoporosis（ステロイド性骨粗鬆症）
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase
GPT	glutamic pyruvate transaminase
HLGT	high level group term（高位グループ用語）
HMG-CoA	hydroxy-methyl-glutaryl- CoA（ヒドロキシメチルグルタリル CoA レダクターゼ）
HR	heart rate（心拍数）
IBU	ibuprofen（イブプロフェン）
ICSR	individual case safety reports（個別症例安全性報告）
IFN	interferon（インターフェロン）

略号	省略していない表現
IL	interleukin（インターロイキン）
IPP	isopentyl diphosphate（イソペンチル二リン酸）
IRBBB	incomplete right bundle branch block（不完全右脚ブロック）
ITT	intent to treat
IVCD	intraventricular conduction disturbance（心室内伝導障害）
LBBB	left bundle branch block（左脚ブロック）
MAH	marketing approval holder（製造販売承認取得者）
MAR	mineral apposition rate（骨石灰化速度）
MREMPD/Rm.P	remodeling period（リモデリング期間）
MRESP/Rs.P	resorption period（吸収期間）
MS/BS	mineralizing surface（骨石灰化面）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
msec	milliseconds（ミリ秒）
NAG	N-acetyl-β -D-glucosaminidase（β-D-N アセチルグルコサミニダーゼ）
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs（非ステロイド性抗炎症薬）
OP	osteoporosis（骨粗鬆症）
OS/BS	osteoid surface（類骨面）
OTH/O.Th	osteoid thickness（類骨幅）
OV/BV	osteoid volume（類骨量）
P3Z3	H2301E1 試験の投与群の 1 つ。H2301 試験でプラセボを 1 年間隔で 3 回投与した後に、H2301E1 試験でゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 3 回投与する群
PLAC	placebo（プラセボ）
PMO	postmenopausal osteoporosis（閉経後骨粗鬆症）
PSUR	periodic safety update report（定期的安全性最新報告）
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）
RBBB	right bundle branch block（右脚ブロック）
RMP	risk management plan（医薬品リスク管理計画）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SD	standard deviation（標準偏差）
SJS	Stevens-Johnson syndrome（スティーブンス・ジョンソン症候群）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SpEER	special evaluation expert report
TBN/Tb.N	trabecular number（骨梁数）
TBSP/Tb.Sp	trabecular separation（骨梁間隙）
TBTH/Tb.Th	trabecular thickness（骨梁幅）
TEN	toxic epidermal necrolysis（中毒性表皮壊死融解症）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
VPC	ventricular premature contraction（心室性期外収縮）

略号	省略していない表現
Z3P3	H2301E1 試験の投与群の 1 つ。H2301 試験でゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 3 回投与した後に、H2301E1 試験でプラセボを 1 年間隔で 3 回投与する群
Z6	H2301E1 試験の投与群の 1 つ。H2301 試験および H2301E1 試験の両試験でゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 6 回投与する群
Z6P3	H2301E2 試験の投与群の 1 つ。H2301 試験および H2301E1 試験の両試験でゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 6 回投与した後に、H2301E2 試験でプラセボを 1 年間隔で 3 回投与する群
Z9	H2301E2 試験の投与群の 1 つ。H2301 試験、H2301E1 試験および H2301E2 試験を通じてゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 9 回投与する群
ZOL	zoledronic acid（ゾレドロン酸）
マイクロ CT	micro-computed tomography（マイクロコンピュータ断層撮影）
本剤	Aclasta®／Reclast®、リクラスト点滴静注液 5mg

目次

1. 医薬品への曝露 15
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 15
1.1.2 安全性の評価方法 22
1.1.3 安全性データの提示 27
1.2 全般的な曝露状況 29
1.2.1 治験薬の曝露状況 29
1.2.2 被験者の内訳 31
1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
1.3.1 AK156-I-1 試験 35
1.3.2 AK156-III-1 試験 35
1.3.3 H2301 試験 36
1.3.4 海外参考試験 37
2. 有害事象 39
2.1 有害事象の解析 39
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 40
2.1.2 死亡 58
2.1.3 重篤な有害事象 67
2.1.4 その他の重要な有害事象 82
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 84
2.1.6 特定の有害事象 88
2.1.7 長期投与時の安全性 142
2.2 個別有害事象の文章による説明 144
3. 臨床検査値の評価 145
3.1 AK156-I-1 試験 145
3.2 AK156-III-1 試験 146
3.3 H2301 試験 146
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 147
4.1 バイタルサイン 147
4.1.1 AK156-I-1 試験 147
4.1.2 H2301 試験 149
4.2 心電図評価 149
4.2.1 AK156-I-1 試験 149
4.2.2 AK156-III-1 試験 149
4.2.3 H2301 試験 152
4.3 骨生検 156
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 158
5.1 内因性要因 158
5.1.1 部分集団別解析 158
5.1.2 男性骨粗鬆症患者での安全性 163
5.1.3 ステロイド性骨粗鬆症患者での安全性 165
5.2 外因性要因 166
5.3 薬物相互作用 168
5.4 妊娠及び授乳時の使用 168
5.5 過量投与 169

5.6 薬物乱用 169
5.7 離脱症状及び反跳現象 169
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 169
6. 市販後データ 170
6.1 国内市販後データ 170
6.2 海外市販後データ 170
6.2.1 最新の PSUR 概要 170
6.2.2 主な規制上の措置 172
7. 参考文献 174
8. 付録 175
8.1 医薬品への曝露 175
8.2 比較的よく見られる有害事象 183
8.3 死亡 442
8.4 重篤な有害事象 449
8.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 489
8.6 特定の有害事象 499
8.6.1 腎機能障害 499
8.6.2 眼障害 511
8.6.3 低カルシウム血症 513
8.6.4 顎骨壊死 518
8.6.5 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） 520
8.6.6 脳血管障害 521
8.6.7 心房細動 529
8.7 臨床検査、バイタルサインおよび心電図 534
8.8 部分集団別解析 542
8.9 市販後データ 2771

表目次

表 1-1 安全性を評価した臨床試験一覧（評価資料） 15
表 1-2 安全性を評価した臨床試験一覧（参考資料） (1) 15
表 1-3 安全性評価項目 23
表 1-4 重篤性の判定基準 24
表 1-5 臨床検査項目 25
表 1-6 安全性データの提示の概略 28
表 1-7 治験薬の曝露状況 −AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験（いずれも安全性解析対象集団） 29
表 1-8 治験薬の曝露状況 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 30
表 1-9 ゾレドロン酸 5 mg の曝露状況 −H2313 試験、H2315 試験、HUS121 試験、H2409 試験、H2407 試験、HUS136 試験、L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験、N2312 試験および O2306 試験（いずれも安全性解析対象集団） 30
表 1-10 ゾレドロン酸 5 mg の累積曝露状況 −H2301 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験（いずれの試験も安全性解析対象集団） 31
表 1-11 被験者の内訳 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 32
表 1-12 被験者の内訳 −H2301 試験（ITT） 33
表 1-13 安全性を評価した解析対象集団 −H2301 試験 33
表 1-14 単回投与の海外参考試験の被験者の内訳 −H2313 試験、H2315 試験、HUS121 試験、H2409 試験、H2407 試験、HUS136 試験、O2306 試験（HUS121 および HUS136 試験；無作為化された全被験者数、それ以外の試験；ITT） 34

表 1-15 反復投与の海外参考試験の被験者の内訳 −L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験、N2312 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験（いずれも ITT）.....35
表 1-16 人口統計学的特性 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....36
表 1-17 人口統計学的特性 −H2301 試験（ITT）.....37
表 2-1 有害事象の要約 −AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....39
表 2-2 有害事象の要約 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....39
表 2-3 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） (1).....41
表 2-4 基本語別の比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 1.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....43
表 2-5 投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の発現時期別の発現状況の比較 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....44
表 2-6 初回投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の投与回別（初回、2 回目）の発現状況の比較 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.45
表 2-7 投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の回復までの期間 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....46
表 2-8 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）(1).....47
表 2-9 基本語別の比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 1.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....49
表 2-10 投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の発現時期別の発現状況の比較 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....51
表 2-11 初回投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の投与回別（初回、2 回目、3 回目）の発現状況の比較 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....52
表 2-12 投与 3 日以内にいずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象の回復までの期間 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....53
表 2-13 ビスホスホネート投与歴別、基本語別の投与 3 日以内に認められた有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....57
表 2-14 基本語別の投与 3 日以内に認められた有害事象（いずれかの試験のゾレドロン酸群で 2.0%以上） −H2313 試験および H2315 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....58
表 2-15 死亡一覧 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....59
表 2-16 SOC 別の治験担当医師から報告された死亡 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....61
表 2-17 基本語別の治験担当医師から報告された死亡（いずれかの群で 0.1%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....62
表 2-18 死亡に至る一連の病的事象を起こした基礎疾患／医学的状態（独立判定委員会で確定された結果） −H2301 試験.....63
表 2-19 SOC 別の重篤な有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....69
表 2-20 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 0.5%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....70
表 2-21 SOC 別および基本語別の重篤な副作用 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....71
表 2-22 SOC 別の重篤な有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） (1).....72
表 2-23 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 0.5%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....74
表 2-24 SOC 別の重篤な有害事象（いずれかの群で 0.8%以上） −H2301E1 試験（安全性解析対象集団）.....76

表 2-25 SOC 別および基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −H2301E2 試験（安全性解析対象集団）.....77
表 2-26 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 1.0%以上） −L2310 試験（安全性解析対象集団）.....80
表 2-27 基本語別の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 0.1%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....83
表 2-28 治験薬の投与中止に至った有害事象 −H2301E1 試験、H2301E2 試験、L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験および N2312 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....84
表 2-29 有害事象がよくみられた SOC（いずれかの群で 5.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） (1).....85
表 2-30 有害事象がよくみられた SOC（いずれかの群で 5.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団） (1).....86
表 2-31 規定された検索用語に該当する「腎機能変化に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....89
表 2-32 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または尿蛋白 2+超を示した被験者 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....91
表 2-33 ベースラインの CLcr 値別、いずれかの投与回で各投与 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または尿蛋白 2+超を示した被験者 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....92
表 2-34 検査時期別、血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超える増加、CLcr 値が 30 mL/min 未満、尿蛋白が 2+超、ベースライン 60 mL/min 以下の CLcr 値が 30%以上減少を示した被験者 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....93
表 2-35 血清クレアチニンおよび CLcr のベースラインからの平均変化量 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....94
表 2-36 規定された検索用語に該当する「腎機能変化に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....95
表 2-37 各投与 9～11 日後にベースラインから血清クレアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加または尿蛋白 2+超を示した被験者 −H2301 試験（腎安全性解析対象集団）.....96
表 2-38 各投与 9～11 日後に各投与前から血清クレアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者 −H2301 試験（腎安全性解析対象集団）.....97
表 2-39 ベースラインの CLcr 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が 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者または尿蛋白 2+超を示した被験者 −H2301 試験（腎安全性解析対象集団）.....98
表 2-40 検査時期別の血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加、CLcr が 30 mL/min 未満、尿蛋白が 2+超を示した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....99
表 2-41 血清クレアチニンおよび CLcr のベースラインからの平均変化量 –H2301 試験（安全性解析対象集団）.....100
表 2-42 ベースラインの CLcr 値別、試験期間中に CLcr 値が 30 mL/min 未満を示した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....101
表 2-43 独立判定委員会が確定した腎機能障害 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....102
表 2-44 独立判定委員会が確定した腎機能障害に関連する有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....103
表 2-45 規定された検索用語に該当する「眼障害に関連する有害事象」 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....105
表 2-46 規定された検索用語に該当する「眼障害に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....106
表 2-47 規定された検索用語に該当する「眼障害に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....107

表 2-48 独立判委員が確定した眼障害 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....108
表 2-49 規定された検索用語に該当する「顎に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....116
表 2-50 規定された検索用語に該当する「顎に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....117
表 2-51 規定された検索用語に該当する「重篤な顎に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....118
表 2-52 独立判定委員会が顎骨壊死の基準に合致していると判定した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....119
表 2-53 規定された検索用語に該当する「無血管性骨壊死に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....121
表 2-54 独立判定委員会が確定した無血管性骨壊死を認めた被験者一覧 −H2301 試験.....123
表 2-55 基本語別の治験担当医師から報告された「重篤な脳卒中に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....126
表 2-56 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された「重篤な脳卒中に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....127
表 2-57 治験担当医師が報告した「脳卒中関連の死亡」、「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」 −L2310 試験、O2306 試験および M2308 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....128
表 2-58 治験担当医師が報告した「脳卒中関連の死亡」、「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」 −H2301 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....129
表 2-59 規定された検索用語に該当する「重篤な不整脈に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....130
表 2-60 規定された検索用語に該当する「不整脈に関連する有害事象」 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....131
表 2-61 規定された検索用語に該当する「不整脈に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....131
表 2-62 投与年別かつ投与後日数別の心房細動 −AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....132
表 2-63 規定された検索用語に該当する「重篤な不整脈に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....134
表 2-64 独立判委員会が確定した重篤な不整脈 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....136
表 2-65 規定された検索用語に該当する「不整脈に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....137
表 2-66 投与年別かつ投与後日数別の心房細動 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....138
表 2-67 有害事象の要約 −H2301 試験、H2301E1 試験および H2301E2 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....143
表 2-68 独立判定委員会が確定した腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、眼障害、無血管性骨壊死、骨折の偽関節／遷延治癒、重篤な不整脈 −H2301 試験、H2301E1 試験および H2301E2 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....143
表 2-69 個別有害事象の詳細な叙述の記載箇所.....144
表 3-1 臨床的に重要な臨床検査値の異常の基準.....145
表 4-1 臨床的に重要なバイタルサイン異常の基準.....147
表 4-2 ゾレドロン酸を投与してから 4 日間の最高体温の分布 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....148
表 4-3 心電図パラメータのベースライン要約値および各時点の変化量の要約値 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....150
表 4-4 治験薬投与後の QT/QTc のカテゴリカル解析 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集

団）.....151
表 4-5 ベースラインから治験薬投与後の QT/QTc 変化量のカテゴリカル解析 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....152
表 4-6 心電図パラメータのベースライン要約値およびベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の変化量の要約値 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）.....153
表 4-7 ベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の QT/QTc のカテゴリカル解析 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）.....154
表 4-8 ベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の QT/QTc 変化量のカテゴリカル解析 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）.....154
表 4-9 心電図異常所見 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）.....155
表 5-1 性別の有害事象の要約 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....164
表 5-2 有害事象の要約 −M2308 試験および M2309 試験（いずれも安全性解析対象集団）.....165
表 5-3 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5.0%以上） −O2306 試験（安全性解析対象集団）.....166
表 5-4 重篤または重要な有害事象の要約 −O2306 試験（安全性解析対象集団）.....166
表 6-1 PSUR の調査期間.....170
表 6-2 主な規制上の措置.....173
表 8.1-1 治験薬の曝露状況 −H2301E1 試験（安全性解析対象集団）.....175
表 8.1-2 治験薬の曝露状況 −H2301E2 試験（安全性解析対象集団）.....176
表 8.1-3 人口統計学的特性 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....177
表 8.1-4 腎機能に関連する背景因子 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....178
表 8.1-5 背景因子 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....179
表 8.1-6 腎機能に関連する背景因子 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....180
表 8.1-7 背景因子 −H2301 試験（ITT）.....181
表 8.1-8 腎機能に関連する背景因子 −H2301 試験（ITT）.....182
表 8.2-1 因果関係別、SOC 別および基本語別の有害事象 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....183
表 8.2-2 SOC 別、基本語別、重症度別の有害事象 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....186
表 8.2-3 因果関係別、SOC 別および基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....191
表 8.2-4 投与 3 日後を超えてから発現した比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....213
表 8.2-5 投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の回復までの期間の要約統計量 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....215
表 8.2-6 基本語別、投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の回復までの期間 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....216
表 8.2-7 SOC 別、基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....221
表 8.2-8 SOC 別、基本語別、重症度別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....285
表 8.2-9 投与 3 日以内に比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の回復までの期間 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....428
表 8.2-10 ゾレドロン酸投与後 3 日間に臨床的に意味のある体温上昇を認めた被験者の割合 −H2407 試験（MITT）.....435
表 8.2-11 ゾレドロン酸投与後 3 日間に質問票の自覚症状（3 症状）のいずれかが 2 ランク以上悪化した被験者の割合 −H2407 試験（MITT）.....436
表 8.2-12 ゾレドロン酸投与後 3 日間に質問票の自覚症状（3 症状）のいずれかが高度であった被験者の割合 −H2407 試験（MITT）.....437

表 8.2-13 ゾレドロン酸投与後 3 日間に臨床的に意味のある体温上昇または救済薬の使用を経験した被験者の割合 −HUS136 試験（ITT）.....438
表 8.2-14 ゾレドロン酸投与後 3 日間に質問票の自覚症状（3 症状）が 2 ランク以上悪化した被験者の割合 −HUS136 試験（ITT）.....440
表 8.2-15 ゾレドロン酸投与後 3 日間に質問票の自覚症状（3 症状）が高度であった被験者の割合 −HUS136 試験（ITT）.....441
表 8.3-1 死亡一覧表（ゾレドロン酸群） −AK156-III-1 試験.....443
表 8.3-2 死亡一覧表（プラセボ群） −AK156-III-1 試験.....443
表 8.3-3 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された死亡 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....444
表 8.3-4 死亡までの時間のカテゴリカル解析：死亡に至る一連の病的事象を起こした基礎疾患／医学的状態（独立判定委員会で確定された結果） −H2301 試験.....448
表 8.4-1 因果関係別、SOC 別および基本語別の重篤な有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象）.....449
表 8.4-2 発現時期別、SOC 別および基本語別の重篤な有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....454
表 8.4-3 SOC 別および基本語別の重篤な有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....461
表 8.5-1 因果関係別、SOC 別および基本語別の投与中止に至った有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....489
表 8.5-2 SOC 別および基本語別の投与中止に至った有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....491
表 8.6-1 腎機能変化に関連する有害事象の検索用語.....499
表 8.6-2 発現時期別の重篤な腎機能変化に関連する有害事象（検索用語に該当） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....500
表 8.6-3 発現時期別の腎機能変化に関連する有害事象（検索用語に該当） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....501
表 8.6-4 基本語別の腎機能障害に変化する有害事象（検索用語に該当）の再発 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....502
表 8.6-5 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または尿蛋白 2+超を示した被験者 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....503
表 8.6-6 各投与 3~14 日後に各投与前から血清クレアチニンが 0.5mg/dL を超えて増加した被験者 –AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....504
表 8.6-7 投与 12ヵ月後に血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超える増加、CLcr 値が 30 mL/min 未満、尿蛋白が 2+超を示した被験者 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....505
表 8.6-8 ベースラインの CLcr 値別かつ検査時期別、血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超える増加、CLcr 値が 30 mL/min 未満を示した被験者 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）.....506
表 8.6-9 ベースラインの CLcr 値別、検査時期別の CLcr 値が 30 mL/min 未満を示した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....507
表 8.6-10 ベースラインの CLcr 値別、検査時期別の尿蛋白が 2+超を示した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....508
表 8.6-11 ベースラインの CLcr 別、検査時期別の血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....509
表 8.6-12 ベースラインの CLcr 別、検査時期別のベースラインに 60 mL/min 以下であった CLcr 値が投与後に 30%以上減少した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）..510
表 8.6-13 眼障害の検索用語.....511

表 8.6-14 発現時期別の眼障害に関連する有害事象(検索用語に該当) −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 512
表 8.6-15 投与後 14 日以内のいずれかの時点で血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満に減少した被験者の割合 −AK156-I-1 試験(安全性解析対象集団) 513
表 8.6-16 投与後 14 日以内のいずれかの時点で補正血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満に減少した被験者の割合 −AK156-I-1 試験(安全性解析対象集団) 514
表 8.6-17 各投与 3、7、14 日後のいずれかの時点で血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満(2.1 mmol/L 未満)に減少した被験者の割合 −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 515
表 8.6-18 各投与 3、7、14 日後のいずれかの時点で補正血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満(2.1 mmol/L 未満)に減少した被験者の割合 −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 516
表 8.6-19 低カルシウム血症の検索用語 517
表 8.6-20 顎骨壊死の検索用語 518
表 8.6-21 無血管性骨壊死の検索用語 520
表 8.6-22 骨折の偽関節/遷延治癒の検索用語 520
表 8.6-23 基本語別の治験担当医師から報告された「脳卒中に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 521
表 8.6-24 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された脳卒中関連の死亡 −H2301 試験(安全性解析対象集団) 522
表 8.6-25 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された脳卒中に関連する有害事象(ゾレドロン酸群で 0.1%以上) −H2301 試験(安全性解析対象集団) 524
表 8.6-26 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された「脳卒中関連の死亡」 −L2310 試験(安全性解析対象集団) 526
表 8.6-27 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された「脳卒中に関連する有害事象」 −L2310 試験(安全性解析対象集団) 527
表 8.6-28 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された「重篤な脳卒中に関連する有害事象」 −L2310 試験(安全性解析対象集団) 528
表 8.6-29 不整脈の検索用語 529
表 8.6-30 因果関係別および基本語別の HLGT が不整脈の有害事象 −AK156-I-1 試験(安全性解析対象集団) 530
表 8.6-31 因果関係別および基本語別の HLGT が不整脈の有害事象 −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 531
表 8.6-32 重篤な洞不全症候群 Sick sinus syndrome を発現した被験者 −H2301 試験(安全性解析対象集団) 532
表 8.6-33 基本語別の HLGT が不整脈の有害事象(いずれかの群で 0.1%以上) −H2301 試験(安全性解析対象集団) 533
表 8.7-1 臨床的に重要な臨床検査値の異常(生化学的検査) −AK156-I-1 試験(安全性解析対象集団) 534
表 8.7-2 臨床的に重要な臨床検査値の異常(血液学的検査) −AK156-I-1 試験(安全性解析対象集団) 535
表 8.7-3 臨床的に重要な臨床検査値の異常(生化学的検査) −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 536
表 8.7-4 臨床的に重要な臨床検査値の異常(血液学的検査) −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 537
表 8.7-5 ゾレドロン酸を投与してから 4 日間の最高体温の分布 −AK156-III-1 試験(安全性解析対象集団) 539
表 8.7-6 臨床的に重要なバイタルサイン異常 −AK156-I-1 試験(安全性解析対象集団) 540

表 8.7-7 ベースラインに対する ECG パラメータ変化量の最大値（平均値）の群間差とその90%信頼区間 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 541
表 8.8-1 性別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 543
表 8.8-2 年齢（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 569
表 8.8-3 BMI（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 595
表 8.8-4 BMI 別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 622
表 8.8-5 高血圧の合併有無別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 649
表 8.8-6 ベースラインの CLcr 値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 675
表 8.8-7 ベースラインの CLcr 値（～50 mL/min）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 703
表 8.8-8 ベースラインの CLcr 値（50 mL/min～）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 731
表 8.8-9 ベースラインの血清クレアチニン値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 759
表 8.8-10 ベースライン血清尿素窒素値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 786
表 8.8-11 ベースラインの血清カルシウム値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 813
表 8.8-12 ベースラインのヘマトクリット値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 841
表 8.8-13 ビスホスホネートの使用歴別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 868
表 8.8-14 NSAIDs／ACE 阻害剤の使用別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） 894
表 8.8-15 年齢別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 921
表 8.8-16 BMI（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1033
表 8.8-17 BMI 別、器官分類別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1150
表 8.8-18 人種別（白人／黒人／その他）、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1262
表 8.8-19 人種別（日本人／他のアジア人・太平洋諸島の住民／ヒスパニック）、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1366
表 8.8-20 高血圧の有無別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1418
表 8.8-21 ベースラインの CLcr 値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1530
表 8.8-22 ベースラインの CLcr 値（～50 mL/min）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1653
表 8.8-23 ベースラインの CLcr 値（50 mL/min～）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） 1776

表 8.8-24 ベースラインの血清クレアチニン値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....1899
表 8.8-25 ベースラインの血清尿素窒素値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....2022
表 8.8-26 ベースラインの血清カルシウム値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....2145
表 8.8-27 ベースラインのヘマトクリット値（三分位値）別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....2268
表 8.8-28 地域別（アジア／北アメリカ・オセアニア／西ヨーロッパ）、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....2385
表 8.8-29 地域別（東ヨーロッパ／ラテンアメリカ）、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....2483
表 8.8-30 ビスホスホネートの使用歴別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....2542
表 8.8-31 NSAIDs／ACE 阻害剤の使用別、SOC 別かつ基本語別の有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....2654
表 8.9-1 市販後の重篤副作用（器官別大分類、基本語） −承認から 2014 年 8 月 31 日まで [a] 2771

図目次

図 2-1 舌下体温のベースラインからの平均変化量 −H2407 試験（MITT）.....55
図 4-1 体温（平均値）の推移 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）.....148
図 8.2-1 体温のベースラインからの平均変化量 −HUS136 試験（ITT）.....439
図 8.6-1 「脳卒中関連の死亡」までの期間 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....523
図 8.6-2 最初の「脳卒中に関連する有害事象」発現までの期間 −H2301 試験（安全性解析対象集団）.....525
図 8.7-1 ベースラインからの体温変化量（平均値）の推移 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団.....538

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

1.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

ゾレドロン酸 5 mg の 1 年間隔投与での安全性は、骨粗鬆症患者を対象とした国内 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）の成績に基づき評価した。これら安全性評価に用いた臨床試験を表 1-1 および表 1-2 に示した。

安全性の主たる評価には、評価資料とした国内 2 試験（AK156-I-1、AK156-III-1 試験）および海外 1 試験（H2301 試験）の 3 試験を用いた。H2301 試験は、日本以外のアジアを含む 27 ヵ国で実施された国際共同試験で、本剤の最大規模の比較対照試験である。また、本申請では、参考として、海外で骨減少症／骨粗鬆症患者を対象に実施された 14 試験の安全性を評価した。加えて、海外で蓄積された豊富な市販後の安全性情報を評価に用いた。

表 1-1 安全性を評価した臨床試験一覧（評価資料）

試験番号 (添付資料番号)	実施場所	試験デザイン	対象	治験薬の投与 [a]	被験者数 [b]	試験期間
AK156-I-1 (5.3.3.2.1)	国内	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	ゾレドロン酸 4 mg 単回 ゾレドロン酸 5 mg 単回	12 12	12 ヵ月
AK156-III-I (5.3.5.1.1)	国内	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	原発性骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5 mg/年 ×2 回 プラセボ/年 ×2 回	333 332	24 ヵ月
H2301 (5.3.5.1.2)	海外	国際共同、無作為化、層化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	閉経後骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5mg /年× 3 回 プラセボ/年 ×3 回	3,862 3,852	36 ヵ月

a) ゾレドロン酸とそのプラセボは 15 分以上かけて点滴静注
b) 安全性評価対象とした被験者数

表 1-2 安全性を評価した臨床試験一覧（参考資料） (1)

試験番号 (添付資料番号)	試験デザイン	対象	治験薬の投与 [a]	被験者数 [b]	試験期間
用量反応試験					
0041 (5.3.5.1.5)	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応	閉経後骨減少／骨粗鬆症	ゾレドロン酸 0.25 mg/3 ヵ月 ×4 回 ゾレドロン酸 0.5 mg/3 ヵ月 ×4 回 ゾレドロン酸 1 mg/3 ヵ月 ×4 回 ゾレドロン酸 2 mg/6 ヵ月 ×2 回 ゾレドロン酸 4 mg/年 ×1 回 プラセボ	60 58 53 61 60 59	12 ヵ月

表 1-2 安全性を評価した臨床試験一覧（参考資料） (2)

試験番号 (添付資料番号)	試験デザイン	対象	治験薬の投与 [a]	被験者数 [b]	試験期間
H2301 継続試験					
H2301E1 (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、3 年継続試験（通算 6 年）	閉経後骨粗鬆症	無作為化あり：H2301 で ZOL 群 ・Z6：ゾレドロン酸 5mg /年 ×3 回 ・Z3P3：プラセボ /年 ×3 回 無作為化なし：H2301 でプラセボ群 P3Z3：ゾレドロン酸 5mg /年 ×3 回	 616 617 1223	36 ヵ月
H2301E2 (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、3 年継続試験（通算 9 年）	閉経後骨粗鬆症	無作為化あり：H2301E1 で ZOL 群 ・Z9：ゾレドロン酸 5mg /年 ×3 回 ・Z6P3：プラセボ /年 ×3 回	 92 95	36 ヵ月
閉経後骨粗鬆症に対する実薬対照試験					
H2313 (5.3.5.1.6)	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較	閉経後骨減少／骨粗鬆症 (ALN 治療歴あり)	ゾレドロン酸 5 mg 単回 アレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口	113 112	12 ヵ月
H2315 (5.3.5.1.7)	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較	閉経後骨減少症／骨粗鬆症 (BP 治療歴なし)	ゾレドロン酸 5 mg 単回 アレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口	69 59	24 週
HUS121 (5.3.5.1.8)	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較	閉経後骨減少症／骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5 mg 単回 ラロキシフェン 60 mg 連日経口	56 53	6 ヵ月
H2409 (5.3.5.1.9)	国際共同、無作為化、部分的二重盲検 [c]、実薬対照、部分的ダブルダミー [c]、並行群間比較	閉経後骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5 mg 単回 ゾレドロン酸 5 mg 単回 + テリパラチド 20 μg 連日皮下注 テリパラチド 20 μg 連日皮下注	137 137 137	52 週
急性期反応に関する特別な安全性試験					
H2407 (5.3.5.1.15)	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較	閉経後骨減少症 (BP 治療歴なし)	ゾレドロン酸 5 mg 単回 + APAP ゾレドロン酸 5 mg 単回 + IBU ゾレドロン酸 5 mg 単回 + プラセボ プラセボ + プラセボ	133 136 140 72	10 日
HUS136 (5.3.5.1.16)	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較	閉経後骨減少症／骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5 mg 単回 + プラセボ + アセトアミノフェン 650 mg + フルバスタチン 80 mg	 267 264 262	21 日
閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験					
L2310 (5.3.5.1.13)	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	大腿骨近位部骨折の手術後	ゾレドロン酸 5 mg /年 ×3 回 [d] プラセボ /年 ×3 回 [d]	1,054 1,057	36 ヵ月 [e]

表 1-2 安全性を評価した臨床試験一覧（参考資料） (3)

試験番号 (添付資料番号)	試験デザイン	対象	治験薬の投与 a)	被験者数 b)	試験期間
M2308 (5.3.5.1.12)	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較	男性骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5 mg /年 ×2 回 アレンドロン酸 70mg 週 1 回経口	153 148	24 ヵ月
M2309 (5.3.5.1.11)	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	男性骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5 mg /年 ×2 回 プラセボ /年 ×2 回	588 611	24 ヵ月
N2312 (5.3.5.1.14)	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	閉経後骨減少症	ゾレドロン酸 5 mg /年 ×2 回 ゾレドロン酸 5 mg /2 年 × 単回 プラセボ /年 ×2 回	198 181 202	24 ヵ月
O2306 (5.3.5.1.10)	国際共同、無作為化、層化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較	ステロイド性骨粗鬆症	ゾレドロン酸 5 mg 単回 リセドロン酸 5 mg 連日経口	416 417	12 ヵ月

ZOL: ゾレドロン酸、APAP: アセトアミノフェン、IBU: イブプロフェン

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は 15 分以上かけて点滴静注

b) 安全性評価対象とした被験者数

c) テリパラチドプラセボを製造できなかったことから、ゾレドロン酸単剤群のみ非盲検であった

d) 治験薬の投与回数を最大 3 回と定めるプロトコル追補の発行までに、治験薬が 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 ヵ月間、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。

1.1.1.2 安全性評価に用いた各臨床試験

1.1.1.2.1 AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験（評価資料）

安全性の主たる評価に用いた国内 2 試験（AK156-I-1、AK156-III-1 試験）および海外 1 試験（H2301 試験）の概要を以下に示した。

[1] AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験は、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を単回投与した際の薬物動態および安全性を検討した第 I 相、単盲検、単回、並行群間比較試験である。45 歳～79 歳の原発性骨粗鬆症患者 24 名にゾレドロン酸 4 mg または 5 mg を 15 分以上かけて点滴静注した。また、試験期間中はカルシウム配合剤（1 日当たりカルシウム 460 mg およびビタミン D 10.0 μg）を補給した。試験期間は 12 ヵ月間であった。

[2] 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に、ゾレドロン酸の 1 年間隔での投与が新規椎体骨折を抑制する効果を検証した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。治験薬が 1 回以上投与された 65 歳～89 歳の原発性骨粗鬆症患者 665 名で安全性が評価された。治験薬の投与回数は 2 回で、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で点滴静注した。また、試験期間

中はカルシウム配合剤（1 日当たりカルシウム 610 mg、ビタミン D_3 400 IU およびマグネシウム 30 mg）を補給した。試験期間は 24 ヵ月間であった。

[3] H2301 試験

H2301 試験は、閉経後骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸の 1 年間隔での投与が骨折を抑制する効果を検証した第 III 相、国際共同、無作為化、層化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。65 歳～89 歳の閉経後骨粗鬆症患者を骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート除く）使用の有無で層化し、カルシウムとビタミン D 以外の骨粗鬆症薬を使用していない患者を Stratum I、使用している患者を Stratum II とし、Stratum I で新規椎体骨折、Stratum I および Stratum II で大腿骨近位部骨折を評価した。治験薬が 1 回以上投与された 65 歳～89 歳の閉経後骨粗鬆症患者 7,714 名（Stratum I：6,066 名、Stratum II：1,648 名）で安全性が評価された。治験薬の投与回数は 3 回で、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で点滴静注した。また、試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000～1,500 mg、ビタミン D を 1 日当たり 400～1,200 IU 補給した。試験期間は 36 ヵ月間であった。

1.1.1.2.2 H2301 試験以外の海外試験（参考資料）

安全性の評価で参考とした海外試験（以下、海外参考試験）の試験方法の概要を以下に示した。

本剤の用法・用量は、海外参考試験の 14 試験のうち 13 試験で同一であった。すなわち、0041 試験を除く 13 試験で、ゾレドロン酸の投与量は 5 mg とし、単回または 1 年間隔で 1 回 15 分以上かけて点滴静注した。一方、0041 試験では、ゾレドロン酸の 5 用量（0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg）を種々の投与間隔でボーラス投与した。

[1] 用量反応試験：0041 試験

0041 試験は、閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸を異なる用法・用量で投与した際の腰椎骨密度をプラセボと比較した第 II 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験である。45 歳～80 歳の閉経後骨減少／骨粗鬆症患者に対して、ゾレドロン酸 0.25 mg、0.5 mg または 1 mg を 3 ヵ月間隔で 4 回、ゾレドロン酸 2 mg を 6 ヵ月間隔で 2 回、ゾレドロン酸 4 mg を単回、プラセボを 3 ヵ月間隔で 4 回投与して、有効性および安全性を評価した。また、試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000 mg 補給した。試験期間は 12 ヵ月間であった。

[2] H2301 継続試験

H2301E1 および H2301E2 試験は、H2301 試験終了後の継続試験であり、ゾレドロン酸 5 mg の長期投与（最大 9 年間）での安全性を評価した試験である。骨粗鬆症治療は長期に及ぶことが想定されることから、本申請で長期の安全性を評価する際の参考とした。

(1) H2301E1 試験

H2301E1 試験は、先行する H2301 試験（コア試験）を完了した閉経後骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸を 1 年間隔で 6 年間投与した際の安全性および有効性を検討した

第 IIIa 相、国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、3 年継続試験である。H2301 試験でゾレドロン酸が 3 回投与された被験者は、本試験でさらにゾレドロン酸 5 mg を 3 回投与する Z6 群、プラセボに切り替えて 3 回投与する Z3P3 群に無作為化された。Z6 群と Z3P3 群を比較することにより、ゾレドロン酸を 1 年間隔で 3 年投与した後の 3 年間の継続投与における効果の減弱や長期の安全性を評価した。H2301 試験でプラセボ群が投与された被験者は、本試験でゾレドロン酸 5 mg を 3 回投与する P3Z3 群とした。試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000～1,500 mg、ビタミン D_3 を 1 日当たり 400～1,200 IU（相当量のビタミン D_2 でも可）補給した。

試験期間は 36 ヵ月であった。ただし、試験期間が途中で変更された P3Z3 群の一部では試験期間は 25 ヵ月間であった。P3Z3 群は進行中の H2301 試験の盲検性を維持するために設定されたため、試験開始当初は 3 回目投与 30 日後の観察で完了する予定であった。しかし、その後の治験実施計画書追補で、P3Z3 群の試験期間も他の群と同じ 36 ヵ月間（3 回目投与の 1 年後まで）に変更された。追補発行までに P3Z3 群の約 500 名（約 40%）が 3 回目投与 30 日後で試験を完了していたため、これらの被験者のみで試験期間が 25 ヵ月間となった。

(2) H2301E2 試験

H2301E2 試験は、先行する 2 試験（H2301 および H2301E1 試験）でゾレドロン酸を 1 年間隔で 6 年間投与された閉経後骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸を 1 年間隔で 9 年間投与した際の安全性および有効性を検討した第 IIIb 相、国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、3 年継続試験である。先行する 2 試験（H2301 および H2301E1 試験）でゾレドロン酸が投与された被験者を、本試験でさらにゾレドロン酸 5 mg を 3 回投与する Z9 群、プラセボに切り替えて 3 回投与する Z6P3 群に無作為化した。Z9 群と Z6P3 群を比較することにより、ゾレドロン酸を 1 年間隔で 6 年投与した後の 3 年間の継続投与における効果の減弱や長期の安全性について評価した。治験薬の投与回数は 3 回であった。試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 500～1,500 mg、ビタミン D_3 を 1 日当たり 800～1,200 IU（相当量のビタミン D_2 でも可）補給した。試験期間は 36 ヵ月であった。

[3] 閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験

H2313 試験、H2315 試験、HUS121 試験および H2409 試験は、いずれも閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象に、既存の骨粗鬆症治療薬とゾレドロン酸の安全性を比較した試験である。H2313 試験は他のビスホスホネート使用中の患者、H2315 試験はビスホスホネート治療経験のない患者を対象とした点に特徴がある。本剤の安全性を類薬と比較することは有益であることから参考とした。

(1) H2313 試験

H2313 試験は、閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象に、アレンドロン酸からゾレドロン酸投与に切り替えた際の腰椎骨密度をアレンドロン酸と比較した第 IIIb 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、ダブルダミー試験である。アレンドロン酸を 1 年以上使用している 45 歳～79 歳の閉経後骨減少／骨粗鬆症患者に対して、

ゾレドロン酸 5 mg を単回点滴静注またはアレンドロン酸 70 mg を週 1 回で経口投与した。また、試験期間中は、カルシウム配合剤（1 日当たりカルシウム 1,000 mg およびビタミン D 400 IU）を補給した。試験期間は 12 ヵ月間であった。

(2) H2315 試験

H2315 試験は、閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象に、骨代謝マーカーの変化をゾレドロン酸とアレンドロン酸で比較した第 IIIb 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、ダブルダミー試験である。ビスホスホネート製剤の投与経験がない 45 歳～79 歳の閉経後骨減少／骨粗鬆症患者に対して、ゾレドロン酸 5 mg を単回点滴静注またはアレンドロン酸 70 mg を週 1 回で経口投与した。また、試験期間中は、カルシウム配合剤(1 日当たりカルシウム 1,000 mg およびビタミン D 400 IU)を補給した。試験期間は 24 週間であった。

(3) HUS121 試験

HUS121 試験は、閉経後骨減少／骨粗鬆症患者を対象に、骨代謝マーカーの変化をゾレドロン酸とラロキシフェンで比較した第 IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、ダブルダミー試験である。45 歳～80 歳の閉経後骨減少／骨粗鬆症患者に対して、ゾレドロン酸 5 mg を単回点滴静注またはラロキシフェン 60 mg を連日で経口投与した。また、試験期間中は、カルシウム配合剤（1 日当たりカルシウム 1,200 mg およびビタミン D 800 IU）を補給した。試験期間は 6 ヵ月間であった。

(4) H2409 試験

H2409 試験は、閉経後骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸とテリパラチドを併用した際の腰椎骨密度についてテリパラチド単剤投与との非劣性を検証した第 IIIb 相、国際共同、無作為化、部分的二重盲検、実薬対照、部分的ダブルダミー試験である。45 歳～89 歳の閉経後骨粗鬆症患者をゾレドロン酸とテリパラチド併用、ゾレドロン酸単剤、テリパラチド単剤の 3 群に無作為に割り付け、ゾレドロン酸は 5 mg を単回点滴静注、テリパラチドは 20 μg を連日で皮下注射した。テリパラチドプラセボが製造できなかったことから、ゾレドロン酸単剤群のみ非盲検で投与された。試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000～1,200 mg、ビタミン D を 400～800 IU 補給した。試験期間は 52 週間であった。

[4] 急性期反応に関する特別な安全性試験

H2407 試験および HUS136 試験は、ゾレドロン酸投与後に発現する急性期反応の詳細を検討した試験である。急性期反応の治療および管理に関する知見が得られるため参考とした。

(1) H2407 試験

H2407 試験は、閉経後骨減少症患者に対して、アセトアミノフェン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した第 IIIb/IV 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。ビスホスホ

ネート治療経験がない 45～75 歳の閉経後骨減少症患者に対して、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを単回点滴静注し、その投与 4 時間後からアセトアミノフェン 1,000 mg、イブプロフェン 400 mg またはプラセボを 6 時間おきに 3 日間投与した。試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000～2,000 mg、ビタミン D を 1 日当たり 400～800 IU 補給した。試験期間は 10 日間であった。

(2) HUS136 試験

HUS136 試験は、閉経後骨減少／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使用を抑制する効果について検討した第 IIIb/IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験である。45～79 歳の閉経後骨減少／骨粗鬆症患者に対して、ゾレドロン酸 5 mg を単回点滴静注し、その 45 分前からアセトアミノフェン 650 mg、フルバスタチン 80 mg またはプラセボを 6 時間おきに 3 日間投与した。また、高度な不快感がある場合には、救済薬としてイブプロフェン 200 mg を投与可能とした。試験期間中は、カルシウム配合剤（1 日当たりカルシウム 1,200 mg およびビタミン D_3 800 IU）を補給した。試験期間は 21 日間であった。

[5] 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

ゾレドロン酸 5 mg 製剤は、海外で ACLASTA®／RECLAST®として、非外傷性大腿骨近位部骨折後の臨床骨折の予防、男性骨粗鬆症の治療、ステロイド性骨粗鬆症の治療と予防、閉経後骨粗鬆症の予防の適応を有している。これら様々な骨減少／骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験の安全性も参考とした。

(1) L2310 試験（大腿骨骨折後の骨折予防）

L2310 試験は、大腿骨近位部骨折の手術後の患者を対象に、ゾレドロン酸の 1 年間隔投与が新たな臨床骨折を抑制する効果を検証した第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。およそ 90 日以内に非外傷性の大腿骨近位部骨折への外科手術を経験した 50 歳以上の男女に対して、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た。被験者には、導入用量としてビタミン D_2 の 1 日当たり 75,000～125,000 IU またはビタミン D_3 の 1 日当たり 50,000～75,000 IU を投与した後、試験期間を通じて維持用量としてカルシウムの 1 日当たり 1,000～1,500 mg およびビタミン D の 1 日当たり 800～1,200 IU を補給した。維持用量の補給が 14 日以上経過した後に治験薬の投与を開始した。

この試験は、被験者 211 名が臨床骨折と確認された時点で試験を終了するデザインであった。そのため、治験薬の投与回数は最大 5 回となり、試験期間は当初想定の 36 ヵ月間を超える被験者も一部に認められた。

(2) M2308 試験（男性骨粗鬆症）

M2308 試験は、男性骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸を投与した際の腰椎骨密度についてアレンドロン酸との非劣性を検証した第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。25 歳～85 歳の原発性骨粗鬆

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に対して、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で点滴静注またはアレンドロン酸 70 mg を週 1 回で経口投与した。また、試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000 mg、ビタミン D を 1 日当たり 800～1,000 IU 補給した。ゾレドロン酸の投与回数は 2 回で、試験期間は 24 ヵ月間であった。

(3) M2309 試験（男性骨粗鬆症）

M2309 試験は、男性骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸が新規椎体骨折を抑制する効果を検証した第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。50 歳～85 歳の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に対して、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た。また、試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000～1,500 mg、ビタミン D を 800～1,200 IU 補給した。治験薬の投与回数は 2 回、試験期間は 24 ヵ月間であった。

(4) O2306 試験（ステロイド性骨粗鬆症）

O2306 試験は、ゾレドロン酸のステロイド性骨粗鬆症の予防と治療に対する効果を評価するために実施された。高用量ステロイドを継続的に使用する男女を対象として、ゾレドロン酸を投与した際の腰椎骨密度についてリセドロン酸との非劣性を検証した第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、層化、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。試験対象は、高用量ステロイド（プレドニゾロン換算 7.5 mg/日以上）を使用しており、さらにステロイド治療を 12 ヵ月以上継続する予定である 18 歳～85 歳の男女とした。ステロイド治療歴によって層化し、ステロイド治療期間が 3 ヵ月以下の集団では予防効果、3 ヵ月を超える集団では治療効果を評価した。治験薬として、ゾレドロン酸 5 mg を単回点滴静注またはリセドロン酸 5 mg を連日経口投与した。また、試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 1,000 mg、ビタミン D を 1 日当たり 400～1,200 IU 補給した。試験期間は 12 ヵ月間であった。

(5) N2312 試験（閉経後骨粗鬆症の予防）

N2312 試験は、ゾレドロン酸の骨粗鬆症予防効果を評価するために実施された。閉経後骨減少症患者を対象に、ゾレドロン酸を単回または 1 年間隔で投与した際の腰椎骨密度についてプラセボとの優越性を検証した第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、層化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。45 歳以上の閉経後骨減少患者を閉経年数によって層化し、閉経後年数 5 年未満を Stratum I、閉経後年数 5 年以上を Stratum II として、それぞれの層で有効性を評価した。治験薬として、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で 2 回（無作為化時および 12 ヵ月後）、ゾレドロン酸 5 mg を 1 回（無作為化時のみ）またはプラセボを点滴静注した。また、試験期間中は、カルシウムを 1 日当たり 500～1,200 mg、ビタミン D を 1 日当たり 400～800 IU 補給した。試験期間は 24 ヵ月間であった。

1.1.2 安全性の評価方法

評価資料である国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）と海外 1 試験（H2301 試験）の安全性評価方法を以下に記載した。

1.1.2.1 安全性の評価対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与され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 施設で治験薬が投与された 29 名を安全性解析対象集団から除外した。

1.1.2.2 安全性の評価項目

本剤の安全性評価項目には、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、腎の安全性、骨生検が含まれた。

表 1-3 安全性評価項目

	AK156-I-1 試験	AK156-III-1 試験	H2301 試験
有害事象	○	○	○
臨床検査	○	○	○
バイタルサイン	○	×	○
心電図	○	△	△
腎の安全性（短期／長期）	○／○	○／○	△／○
骨生検	×	×	△

○：実施、×：実施せず、△：一部の被験者で実施

1.1.2.2.1 有害事象

有害事象については、治験担当医師が診察、被験者からの自発報告、各種検査（臨床検査、バイタルサイン、心電図）を通じて情報を収集し、重症度、重篤性、治験薬との因果関係、持続時間、転帰を判定した。

[1] 有害事象の定義

いずれの試験も、有害事象は「治験薬を投与された被験者に、治験薬投与後に生じたすべての好ましくないまたは意図しない疾病またはその徴候」と定義した。ただし、AK156-III-1 試験では、頭部骨折と非定型大腿骨骨折以外の骨折は有害事象として取り扱わなかった。

[2] 有害事象の判定

(1) 重症度

いずれの試験も、有害事象の重症度は、軽度（mild）、中等度（moderate）、高度（severe）の 3 段階で判定した。

(2) 治験薬との因果関係

AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験では、有害事象の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とした。

(3) 重篤性

表 1-4 に示す基準に従い重篤な有害事象を判定した。

表 1-4 重篤性の判定基準

	AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験	H2301 試験
重篤性の判定基準	以下の(a)～(f)のいずれかの基準に該当すると判断した有害事象 (a) 死に至るもの (b) 生命を脅かすもの (c) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの (d) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの (e) 先天異常を来すもの (f) その他の医学的に重要なもの	以下の(a)～(e)のいずれかの基準に該当する有害事象 (a) 死に至るものまたは生命を脅かすもの (b) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの (c) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの (d) 先天異常または出生時欠損を来すもの (e) 医学的に重要なもの、すなわち患者の生命を危険に曝し、上述の転帰に至ることを防止するために医学的または手術的介入を要する事象。 ただし、以下の場合を除く i) 対象疾患または当該試験の治療には無関係な既存の病態に対する待機的治療または以前から計画されていた治療のための入院であって、治験薬の投与開始以降に悪化していない場合 ii) 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で、入院に至らない場合 iii) 対象疾患の規定どおりの治療または観察のための入院であり、状態の悪化を伴わない場合 iv) 社会的事由および介護者の一時休息のための入院で、全身状態の悪化を伴わない場合

[3] 有害事象名の読み替え

いずれの試験も、治験担当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）により読み替えた。

AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験は、それぞれ MedDRA version17.1 を使用して読み替えた。

H2301 試験は、総括報告書で読み替えられた有害事象名を使用し、日本語に翻訳する際には MedDRA/J version17.1 を用いた。ただし、一部の表に限り、MedDRA バージョンの違いによる影響を排して国内試験との比較を可能とするため、MedDRA version17.1 を用いて有害事象を読み替えた表を今般作成し、本書の第 2 項～8 項に示した。

本書では、特に明記しない限り、有害事象名には基本語（Preferred term）を記載した。

なお、海外参考試験は、それぞれの総括報告書で読み替えられた有害事象名を使用し、日本語の翻訳には MedDRA/J version17.1 を用いた。

1.1.2.2.2 臨床検査

[1] 臨床検査項目

AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験の臨床検査項目を表 1-5 に示した。いずれの試験でも、臨床検査（血液一般、血液生化学および尿検査）を実施した。臨床検査値は、AK156-III-1 試験および H2301 試験では臨床検査測定機関で集中測定し、AK156-I-1 試験では各施設で測定した。

表 1-5 臨床検査項目

	AK156-I-1 試験	AK156-III-1 試験	H2301 試験
血液一般検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数		赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数
血液生化学検査	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総蛋白、アルブミン、血糖、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、リン、カルシウム、マグネシウム		
尿検査	蛋白、糖、潜血、ウロビリノゲン、ビリルビン、ケトン体、比重、沈渣、β2 マイクログロブリン、NAG	蛋白、糖、潜血、ウロビリノゲン	蛋白、PH、比重

[2] 腎の安全性

腎の安全性を、血清クレアチニン、尿蛋白および Cockcroft-Gault 計算式より求めたクレアチニンクリアランス（以下、CLcr）により評価した。

本剤の腎臓への短期的な作用は、国内 2 試験では各投与 3、7、14 日後、H2301 試験では各投与 9～11 日後に測定した血清クレアチニン、尿蛋白（定性）および CLcr により評価した。本剤の腎臓への長期的な作用は、各投与前および最終来院時、すなわちベースライン、12 ヵ月後、24 ヵ月後、36 ヵ月後に測定した血清クレアチニン、尿蛋白（定性）および CLcr により評価した。

H2301 試験では、短期作用を評価する各投与 9～11 日後の臨床検査は一部の被験者（腎安全性解析対象集団）で実施し、長期作用を評価する各投与前および最終来院時の臨床検査はすべての被験者（安全性解析対象集団）で実施した。一方、国内 2 試験では、すべての被験者（安全性解析対象集団）で短期作用および長期作用を評価する臨床検査を実施した。

Cockcroft-Gault 計算式
男性：｛（140－ 年齢（年））× 体重（kg）｝／｛72 × 血清クレアチニン値[*1]（mg/dL）｝
女性：｛（140－ 年齢（年））× 体重（kg）× 0.85｝／｛72 × 血清クレアチニン値（mg/dL）｝
*1 酵素法により測定された場合は 0.2 mg/dL を加算した血清クレアチニン値（AK156-III-1 試験の男性が該当）

[3] 有害事象として取り扱う臨床検査値の異常変動

AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験では、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（厚生省薬務局通知平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」のグレード変化、変動の方向、程度から、治験担当医師が臨床的に意味のある変動と判断した臨床検査値の異常変動を有害事象とした。

H2301 試験では、臨床検査値または他の検査結果の異常は、臨床徴候または症状を呈した場合、治療を要した場合または治験担当医師が医学的に重要と判断した場合にのみ有害事象とした。

1.1.2.2.3 バイタルサイン

AK156-I-1 試験では、バイタルサインとして座位の収縮期／拡張期血圧、脈拍数、体温を測定した。H2301 試験では、バイタルサインとして座位の収縮期／拡張期血圧、脈拍数、体重を測定し、体温は測定しなかった。AK156-III-1 試験ではバイタルサインの測定は規定せず、発熱を自覚した被験者自身が任意で体温を測定した。

1.1.2.2.4 骨生検

H2301 試験では、試験終了時に、一部の被験者（骨生検安全性解析対象集団）でテトラサイクリンにより二重標識した腸骨の骨生検を行った。骨生検では、骨組織の観察および骨形態計測、Micro-computed tomography（マイクロ CT）を用いた骨微細構造の解析を実施した。AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験では骨生検を実施しなかった。

1.1.2.2.5 心電図

AK156-I-1 試験では、治験薬投与前日から投与翌日には 12 誘導ホルター心電図を測定し、投与 3 日以降は 12 誘導心電図を測定した。AK156-III-1 試験では、心電図が測定可能であった一部の被験者で、初回投与日と初回投与 1 時間後、1 週後、2 週後に 12 誘導心電図を測定した。H2301 試験では、特定の施設から参加した Stratum I の一部の被験者（心電図安全性解析対象集団）で、3 回目投与前（初回投与から 24 ヵ月後）と 3 回目投与 9～11 日後に 12 誘導心電図を測定した。

心電図パラメータは、いずれの試験でも中央判定された。AK156-I-1 試験のホルター心電図データ、AK156-III-1 試験および H2301 試験の 12 誘導心電図データは独立した心電図中央評価機関に送られ、当該機関の判読者が心電図パラメータ（RR、QRS、QT 等）を盲検下にて判読した。また、QT 間隔は心拍数と負の相関を有することから、一般によく用いられる Bazett 補正法および Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔（QTcB および QTcF）を求めた。

心電図の異常所見は、AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験では治験担当医師が有害事象として報告し、H2301 試験では心電図中央評価機関が判定した。

1.1.2.3 専門医からなる独立判定委員会による評価

H2301 試験では、特に注目する有害事象を専門医からなる独立判定委員会（Independent Adjudication/Expert Review Committees）が盲検下で中央判定した。中央判定した事象は、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）、重篤な不整脈および主たる死因である。これらの事象では、それぞれの独立判定委員会が事前に有害事象用語または臨床検査値異常の基準を取り決めており、その基準に該当する被験者がレビュー対象とされた。また、レビュー対象の詳細情報は、治験担当医師から独立判定委員会に提供された。独立判定委員会は、眼障害では専門医 1 名、その他の事象では専門医 3～6 名で構成された。

H2301 試験の独立判定委員会の評価手順および結果の詳細は、H2313 試験、H2315 試験および H2407 試験の結果と合わせて、特定の有害事象ごとに Special Evaluation Expert Report（以下、SpEER）に報告されている。これらの SpEER は 5.3.5.3.1～5.3.5.3.6 項に添付した。

1.1.3 安全性データの提示

本書にて提示した安全性データの概略を表 1-6 に示した。

本書は、評価資料である国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）と海外 1 試験（H2301 試験）を中心に構成し、これら 3 試験の安全性情報を網羅的に記載した。ただし、死亡、重篤な有害事象は、海外参考試験を含むすべての臨床試験の成績を記載した。投与中止に至った有害事象は、ゾレドロン酸 5 mg を 2 回以上投与した臨床試験の成績を記載した。

また、これまでに得られた知見に基づき、特定の有害事象として、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着目した。これら特定の事象については、AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験の詳細な結果を記すとともに、独立判定委員会が設置された海外参考試験の判定結果を記載した。いずれの試験でも独立判定委員会が設置されていないアナフィラキシー、非定型大腿骨骨折は、治験担当医師が報告した有害事象名に基づき、すべての臨床試験での発現状況を記載した。脳血管障害は、治験担当医師が報告した有害事象名より脳卒中に関連する有害事象の発現割合を求め、AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験、H2301 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験、L2310 試験、M2308 試験および O2306 試験の結果を記載した。

表 1-6 安全性データの提示の概略

		評価資料	参考資料（海外参考試験）							
		国内： AK156-I-1 AK156-III-1 海外： H2301	用量反応	H2301 継続	PMO 実薬対照	急性期 反応	大腿骨 骨折後	男性 骨粗鬆症	PMO 予防	GIO
			0041	H2301E1 H2301E2	H2313 H2315 HUS121 H2409	H2407 HUS136	L2310	M2308 M2309	N2312	O2306
有害事象／副作用		○								
死亡／重篤		○	○	○	○	○	○	○	○	○
投与中止		○[a]		○			○	○	○	
SOC 別集計		○								
特定の有害事象	急性期反応	○				○				
	腎機能障害	○		○	○[d]	○[f]	○	○[g]	○	○
	眼障害	○		○	○[d]	○[f]	○	○[g]	○	○
	低カルシウム血症	○		○	○[d]	○[f]	○	○[g]	○	○
	顎骨壊死	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	顎以外の骨壊死	○		○	○[d]	○[f]	○	○[g]	○	○
	脳血管障害	○		○			○	○[g]		○
	心房細動	○		○			○	○	○	○
	非定型大腿骨骨折	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	アナフィラキシー	○	○	○	○	○	○	○	○	○
長期の安全性		○[a]		○						
臨床検査値		○								
バイタルサイン		○[b]								
心電図		○								
骨生検		○[c]	○	○[h]	○[e]					○
部分集団		○[a]								

PMO: Postmenopausal osteoporosis、GIO: Glucocorticoid-induced osteoporosis、SOC: System organ class

a) Study AK156-III-1 and Study H2301
b) Study AK156-I-1and Study H2301
c) Study H2301
d) Study H2313 and Study H2315
e) Study H2313
f) Study H2407
g) Study M2308
h) Study H2301E1

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 治験薬の曝露状況

1.2.1.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験の治験薬の曝露状況を表 1-7 に示した。

AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験の 2 試験で、日本人原発性骨粗鬆症患者 345 名にゾレドロン酸 5 mg が点滴静注された。

AK156-I-1 試験では、ゾレドロン酸 4 mg が 12 名、ゾレドロン酸 5 mg が 12 名に単回投与された。すべての被験者で治験薬が 17～20 分かけて点滴静注された（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 表 11.3.1-1 および表 11.3.1-2）。

AK156-III-1 試験では、ゾレドロン酸 5 mg が 333 名、プラセボが 332 名に 1 年間隔で点滴静注された。治験薬の曝露状況はゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなく、両群ともに被験者の 80%以上が治験薬を 2 回投与された。点滴時間（平均値）は、いずれの投与回でも 27～28 分であった。点滴時間が 15 分未満の被験者はなく、すべての被験者で治験薬が 15 分以上かけて点滴静注された（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 12.1-3）。

表 1-7 治験薬の曝露状況 −AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	AK156-III-1		AK156-I-1		計
	Zoledronic Acid 5mg N = 333 n (%)	Placebo N = 332 n (%)	Zoledronic Acid 4mg N = 12 n (%)	Zoledronic Acid 5mg N = 12 n (%)	Zoledronic Acid 5mg N = 345 n (%)
Number of doses					
1	64 (19.2)	45 (13.6)	12 (100.0)	12 (100.0)	76 (22.0)
2	269 (80.8)	287 (86.4)	-	-	269 (78.0)

t_274_body_all_dosfrq.rtf

Source: AK156-I-1 CSR 図 10.1.1-1（5.3.3.2.1）、AK156-III-1 CSR 表 12.1-2（5.3.5.1.1）

1.2.1.2 H2301 試験

H2301 試験の治験薬の曝露状況を表 1-8 に示した。

H2301 試験では、完全除外例を除き、ゾレドロン酸 5 mg が 3,862 名、プラセボが 3,852 名の閉経後骨粗鬆症患者に 1 年間隔で点滴静注された。治験薬の曝露状況はゾレドロン酸群とプラセボ群で同様であり、両群ともに被験者の約 80%が治験薬を 3 回投与された（表 1-8）。

いずれの投与回でも、点滴時間（平均値）は 16～18 分であり、点滴時間が 15～30 分の被験者が約 80%以上を占めた。点滴時間が 15 分未満であった被験者は、ゾレドロン酸群で 0.47～1.19%、プラセボ群で 0.31～0.96%であり、すべての投与回で両群ともにわずかであった（5.3.5.1.2：H2301 CSR Table 8-1）。

なお、H2301 試験では、治験薬の誤投与が 14 名に認められた。その内訳は、ゾレドロン酸群に割り付けられたがプラセボが 1 回投与された被験者が 6 名、プラセボ群に割り付けられたがゾレドロン酸が 1 回投与された被験者が 8 名であった。これら 14 名は、割り付けられた投与群の被験者として安全性解析対象集団に含めた（5.3.5.1.2：H2301 CSR p.94 および Table 7-2）。

表 1-8 治験薬の曝露状況 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Cumulative exposure	Zoledronic acid (N=3862)		Placebo (N=3852)		Total (N=7714)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1st infusion only	432	(11.19)	319	(8.28)	751	(9.74)
1st and 2nd infusion only	323	(8.36)	343	(8.90)	666	(8.63)
1st and 3rd infusion only	21	(0.54)	16	(0.42)	37	(0.48)
1st , 2nd , and 3rd infusions	3086	(79.91)	3174	(82.40)	6260	(81.15)

Note: Patients with infusion date and infusion duration > 0 contributed to the summary statistics for each infusion.
Source: H2301 CSR Table 8-2（5.3.5.1.2）

1.2.1.3 海外参考試験

海外参考試験（0041 試験、H2301E1 および H2301E2 試験を除く）でゾレドロン酸 5 mg が 1 回以上投与された被験者は 4,300 名であった。投与回数別の内訳は、1 回が 2,719 名、2 回が 1,257 名、3 回が 281 名、4 回が 42 名、5 回が 1 名であり、1 回のみ投与された被験者がおよそ 6 割であった（表 1-9）。

H2301 継続試験（H2301E1 および H2301E2 試験）は、H2301 試験で治験薬を 3 回投与された被験者のみが参加したことから、H2301、H2301E1 および H2301E2 試験の 3 試験の累積投与回数を求めた。これら 3 試験を通して、ゾレドロン酸 5 mg が 1 回以上投与された被験者は 5,083 名であった。ゾレドロン酸 5 mg の投与回数別の被験者数は、3 回が 3,355 名と最も多く、6 回が 362 名、9 回が 67 名であった（表 1-10）。H2301E1 試験および H2301E2 試験の各試験の曝露状況は、それぞれ［付録 表 8.1-1］および［付録 表 8.1-2］に示した。

ほとんどの被験者がゾレドロン酸 5 mg を 15 分以上かけて点滴静注されており、各試験のゾレドロン酸 5 mg の平均点滴時間は 15.0～22.6 分であった。

なお、0041 試験でゾレドロン酸 0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg または 4 mg が 1 回以上投与された被験者は 292 名であり、この試験では治験薬が 5 分かけてボーラス投与された（5.3.5.1.5：0041 CSR p.26 および Table 7-3）。

表 1-9 ゾレドロン酸 5 mg の曝露状況 −H2313 試験、H2315 試験、HUS121 試験、H2409 試験、H2407 試験、HUS136 試験、L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験、N2312 試験および O2306 試験（いずれも安全性解析対象集団）

No. of Infusions	Total No. of patients (%)	PMO active controlled studies				Post-dose symptom		After hip fracture	Male osteoporosis		PMO prevention	GIO
		H2313	H2315	HUS121	H2409	H2407	HUS136	L2310	M2308	M2309	N2312	O2306
		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
1≤	4300	113	69	56	274	409	789 a)	1054	153	588	379	416 b)
1	2719	113	69	56	274	409	789 a)	314	16	52	211	416 b)
2	1257							416	137	536	168	
3	281							281				
4	42							42				
5	1							1				

PMO: postmenopausal osteoporosis、GIO: glucocorticoid-induced osteoporosis

a) Excluded 4 patients did not receive zoledronic acid infusion (1 in the PLAC group, 2 in the ACET group, and 1 in the FLUV group).
b) Included 1 patient who was randomized by error and did not receive study drug infusion.
Source: H2313 CSR Table 8-1（5.3.5.1.6）、H2315 CSR Table 8-1（5.3.5.1.7）、HUS121 CSR PT-Table 14.3-1.2（5.3.5.1.8）、H2409 CSR Table 12-1（5.3.5.1.9）、H2407 CSR Table 8-1（5.3.5.1.15）、HUS136 12.1 項および Table 12-1（5.3.5.1.16）、L2310 CSR Table 14.3-1.1 および 14.3-1.3（5.3.5.1.13）、M2308 CSR Table 12-1（5.3.5.1.12）、M2309 CSR Table 12-1（5.3.5.1.11）、N2312 CSR Table 12-1（5.3.5.1.14）、O2306 CSR Table 14.3-1.2（5.3.5.1.10）、RMP version 9 Table 4-1、SCS in glucocorticoid-induced osteoporosis Table 1-6

表 1-10 ゾレドロン酸 5 mg の累積曝露状況 −H2301 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験（いずれの試験も安全性解析対象集団）

No. of Infusions	H2301/H2301E1/H2301E2	
	Patients n (%)	Patient-time years
>=1	5083 (100.0)	15651.362
1	604 (11.9)	
2	511 (10.1)	
3	3355 (66.0)	
4	69 (1.4)	
5	90 (1.8)	
6	362 (7.1)	
7	13 (0.3)	
8	12 (0.2)	
9	67 (1.3)	

N_Table 2_revised.rtf

1.2.2 被験者の内訳

1.2.2.1 AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験では、治験薬が投与された全 24 名が試験を完了した（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 図 10.1.1-1）。

1.2.2.2 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験に参加した被験者の試験完了の有無と中止理由を表 1-11 に示した。

AK156-III-1 試験では、無作為化されたすべての被験者に治験薬が投与された。治験薬が投与された 665 名のうち、ゾレドロン酸群では 258 名（77.5%）、プラセボ群では 284 名（85.5%）の被験者が試験を完了した。

試験を中止した被験者は、ゾレドロン酸群で 75 名（22.5%）、プラセボ群で 48 名（14.5%）であった。プラセボ群に比べてゾレドロン酸群では、死亡・有害事象または被験者の申し出による中止が多く、それ以外の理由による中止は両群で大きな違いはなかった。

このように、ゾレドロン酸群ではプラセボ群に比べて試験中止がやや多くみられたものの、両群ともにおよそ 80%の被験者が試験を完了した。

表 1-11 被験者の内訳 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic Acid N = 333 n (%)	Placebo N = 332 n (%)	Total N = 665 n (%)
Completed	258 (77.5)	284 (85.5)	542 (81.5)
Discontinued	75 (22.5)	48 (14.5)	123 (18.5)
No. discontinued			
Death, adverse event(s)	15 (4.5)	6 (1.8)	21 (3.2)
Protocol violation [a)]	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
Abnormal laboratory value(s) or Abnormal oral examination [b)]	20 (6.0)	19 (5.7)	39 (5.9)
Administrative problems	8 (2.4)	11 (3.3)	19 (2.9)
Subject withdraws consent	25 (7.5)	8 (2.4)	33 (5.0)
Other reason(s)	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (0.8)
Unsatisfactory therapeutic effect	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)

t_274_body_301_ds.rtf

a) 選択・除外基準違反、誤った番号の治験薬投与
b) 2 回目投与の 1 週前に、以下の(1)～(4)のいずれかに該当する被験者
(1) CLcr が 35 mL/min 未満または尿蛋白が 2+以上（細菌尿を除く）
(2) 血清カルシウム値 < 8.0 mg/dL or > 11.0 mg/dL
(3) 顎骨に対する侵襲的な歯科処置の実施または実施予定の被験者
(4) 口腔内の問診により歯周炎、歯肉炎または顎骨骨髄炎等に関連する症状等を有することが判明し、投与に不適切と判断された被験者
Source: AK156-III-1 CSR 表 10.1-1 および図 10.1-1（5.3.5.1.1）

1.2.2.3 H2301 試験

H2301 試験の Intent-to treat（以下、ITT）の試験完了の有無と中止理由を表 1-12 に示した。

H2301 試験の ITT 7,736 名のうち、ゾレドロン酸群では 3,248 名（83.82%）、プラセボ群では 3,269 名（84.67%）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合はゾレドロン酸群では 16.18%、プラセボ群では 15.33%であり、試験中止の主な中止理由は、両群ともに、同意撤回、死亡、来院せず、有害事象であった。試験を中止した割合と中止理由に両群で大きな違いはなかった（表 1-12）。

表 1-12 被験者の内訳 −H2301 試験（ITT）

	Zoledronic acid N=3875 n (%)	Placebo N=3861 n (%)	Total N=7736 n (%)
Total no. of patients			
Completed	3248 (83.82)	3269 (84.67)	6517 (84.24)
Discontinued	627 (16.18)	592 (15.33)	1219 (15.76)
Reason for discontinuation			
Subject withdrew consent	297 (7.66)	284 (7.36)	581 (7.51)
Death	130 (3.35)	112 (2.90)	242 (3.13)
Lost to follow-up	82 (2.12)	75 (1.94)	157 (2.03)
Adverse Event(s)	80 (2.06)	70 (1.81)	150 (1.94)
Administrative problems	19 (0.49)	22 (0.57)	41 (0.53)
Protocol violation	11 (0.28)	15 (0.39)	26 (0.34)
Abnormal laboratory value(s)	4 (0.10)	5 (0.13)	9 (0.12)
Unsatisfactory therapeutic effect	2 (0.05)	7 (0.18)	9 (0.12)
Abnormal test procedure result(s)	2 (0.05)	1 (0.03)	3 (0.04)
Subject's condition no longer requires study drug	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.01)

ITT：無作為化された 7,765 名のうち、モニタリングおよびデータレビューでデータの信頼性が確認できなかった 1 施設の 29 名を除外した 7,736 名。治験薬未投与の 22 名を含む
Source: H2301 CSR Table 7-1（5.3.5.1.2）

H2301 試験の安全性解析対象集団は、ITT のうち治験薬が 1 回以上投与された 7,714 名（ゾレドロン酸群 3,862 名、プラセボ群 3,852 名）であった。安全性評価に用いた解析対象集団を表 1-13 に示した。

H2301 試験では、腎への短期作用、心電図および骨生検を一部の被験者のみで評価した。そこで、安全性解析対象集団のうち、これらの観察・評価がなされた被験者をそれぞれ腎安全性解析対象集団、心電図安全性解析対象集団および骨生検安全性解析対象集団として評価に用いた。

表 1-13 安全性を評価した解析対象集団 −H2301 試験

Analysis population	Zoledronic acid N=3875 n (%)	Placebo N=3861 n (%)	Total N=7736 n (%)
Safety	3862 (99.7)	3852 (99.8)	7714 (99.7)
1st infusion	3862 (99.7)	3852 (99.8)	7714 (99.7)
2nd infusion	3409 (88.0)	3517 (91.1)	6926 (89.5)
3rd infusion	3107 (80.2)	3190 (82.6)	6297 (81.4)
Renal safety	2521 (65.1)	2514 (65.1)	5035 (65.1)
9-11 day post 1st infusion	2120 (54.7)	2135 (55.3)	4255 (55.0)
9-11 day post 2nd infusion	1664 (42.9)	1725 (44.7)	3389 (43.8)
9-11 day post 3rd infusion	1561 (40.3)	1605 (41.6)	3166 (40.9)
ECG	278 (7.2)	281 (7.3)	559 (7.2)
Bone biopsy	79 (2.0)	68 (1.8)	147 (1.9)

Source: H2301 CSR Table 7-3（5.3.5.1.2）

1.2.2.4 海外参考試験

海外参考試験において未完了であった被験者の割合を表 1-14 および表 1-15 に示した。

いずれの試験でも、試験を未完了であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群と対照群で大きな違いはなかった。また、試験ごとで試験未完了であった被験者の割合は、単回投与の海外参考試験では 4.0%～11.4%であり、反復投与の海外参考試験では 10.0%～20.9%であり、ほとんどの被験者が試験を完了した。

なお、0041 試験でも、試験全体の 90.0%（316/351 名）の被験者が試験を完了した（5.3.5.1.5：0041 CSR Table 7-1）。

表 1-14 単回投与の海外参考試験の被験者の内訳 −H2313 試験、H2315 試験、HUS121 試験、H2409 試験、H2407 試験、HUS136 試験、O2306 試験（HUS121 および HUS136 試験；無作為化された全被験者数、それ以外の試験；ITT）

	Study No.	Group	Number of patients	Discontinued N (%)
PMO active controlled studies	H2313	Zoledronic acid	113	7 (6.2)
		Alendronate	112	2 (1.8)
		Total	225	9 (4.0)
	H2315	Zoledronic acid	69	6 (8.7)
		Alendronate	59	5 (8.5)
		Total	128	11 (8.6)
	HUS121	Zoledronic acid	56	5 (8.9)
		Raloxifene	54	7 (13.0)
		Total	110	12 (10.9)
	H2409	Zoledronic acid	137	6 (4.4)
		Zoledronic acid + Teriparatide	137	11 (8.0)
		Placebo + Teriparatide	138	7 (5.1)
		Total	412	24 (5.8)
Post-dose symptom	H2407	Zoledronic acid +APAP	135	16 (11.9)
		Zoledronic acid +IBU	137	12 (8.8)
		Zoledronic acid + Placebo	137	27 (19.7)
		Placebo + Placebo	72	0 (0.0)
		Total	481	55 (11.4)
	HUS136	Zoledronic acid + Placebo	267	4 (1.5)
		Zoledronic acid + ACET	264	5 (1.9)
		Zoledronic acid + FLUV	262	5 (1.9)
		Total	793	14 (1.8)
Glucocorticoid-induced osteoposis	O2306	Zoledronic acid	416	31 (7.5)
		Risedronate	417	31 (7.4)
		Total	833	62 (7.4)

PMO: postmenopausal osteoporosis、APAP: acetaminophen/paracetamol、IBU: ibuprofen、ACET: acetaminophen、FLUV: fluvastatin

Source: H2313 CSR Table 7-1（5.3.5.1.6）、H2315 CSR Table 7-1（5.3.5.1.7）、HUS121 CSR Table 10-1（5.3.5.1.8）、H2409 CSR Table 10-1（5.3.5.1.9）、H2407 CSR Table 7-1（5.3.5.1.15）、HUS136 CSR Table10-1（5.3.5.1.16）、O2306 CSR Table 14.1-1.2（5.3.5.1.10）

表 1-15 反復投与の海外参考試験の被験者の内訳 −L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験、N2312 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験（いずれも ITT）

	Study No.	Group	Number of patients	Discontinued [a] N (%)
Prevention of clinical fracture after hip fracture	L2310	Zoledronic acid	1065	193 (18.1)
		Placebo	1062	174 (16.4)
		Total	2127	367 (17.3)
Male Osteoporosis	M2308	Zoledronic acid	154	17 (11.0)
		Alendronate	148	24 (16.2)
		Total	302	41 (13.6)
	M2309	Zoledronic acid	588	58 (9.9)
		Placebo	611	71 (11.6)
		Total	1199	129 (10.8)
PMO prevention	N2312	Zoledronic acid 2 × 5 mg	198	17(8.6)
		Zoledronic acid 1 × 5 mg	181	27(14.9)
		Placebo	202	14(6.9)
		Total	581	58(10.0)
H2301 Extention studies	H2301E1	Z6	616	141 (22.9)
		Z3P3	617	124 (20.1)
		P3Z3	1233	247 (20.2)
		Total	2456	512 (20.9)
	H2301E2	Z9	95	21 (22.1)
		Z6P3	95	18 (18.9)
		Total	190	39 (20.5)

PMO: postmenopausal osteoporosis、Z6: Zoledronic acid × 6、Z3P3: Zoledronic acid × 3→Placebo × 3、P3Z3: Placebo × 3→Zoledronic acid × 3、Z9: Zoledronic acid × 9、Z6P3: Zoledronic acid × 6→Placebo × 3

a) Excludes death.

Source: L2310 CSR Table 10-1（5.3.5.1.13）、M2308 CSR Table 10-1（5.3.5.1.12）、M2309 CSR Table 10-1（5.3.5.1.11）、N2312 CSR Table 14.1-1.2（5.3.5.1.14）、H2301E1 CSR Table 10-1（5.3.5.1.3）、H2301E2 CSR Table 10-1（5.3.5.1.4）

1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験の人口統計学的特性および腎機能に関連する背景因子を、それぞれ［付録 表 8.1-3］および［付録 表 8.1-4］に示した。

AK156-I-1 試験は、すべての被験者が女性で、平均年齢は 66.5 歳、平均身長は 151.65 cm、平均体重は 48.10 kg であった。人口統計学的特性および腎機能に関連する背景因子はゾレドロン酸 4 mg 群とゾレドロン酸 5 mg 群で同様であった。

1.3.2 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験の人口統計学的特性を表 1-16 に示した。また、AK156-III-1 試験の背景因子および腎機能に関連する背景因子をそれぞれ［付録 表 8.1-5］および［付録 表 8.1-6］に示した。

AK156-III-1 試験は、ほとんどの被験者が女性であり、平均年齢は 74.1 歳、平均体重は 52.2 kg であった。年齢分布では 65～74 歳に約半数が含まれた。また、すべての人口統計学的特性および背景因子はゾレドロン酸群とプラセボ群で類似していた。

腎機能に関連する背景因子は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で類似していた。全体として、ベースラインの CLcr 値が 40～50 mL/min の被験者が 38.95%と最も多く、50～60 mL/min の被験者が 27.07%、60 mL/min 以上の被験者が 17.29%であった。ほとんどの被験者が尿蛋白陰性であった。

表 1-16 人口統計学的特性 –AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Demographic variables	Zoledronic Acid N = 333	Placebo N = 332	Total N = 665
Sex, n (%)			
Male	21 (6.31%)	19 (5.72%)	40 (6.02%)
Female	312 (93.69%)	313 (94.28%)	625 (93.98%)
Age group (year), n (%)			
< 65	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
65 - 74	176 (52.85%)	169 (50.90%)	345 (51.88%)
75 - 84	153 (45.95%)	153 (46.08%)	306 (46.02%)
>= 85	4 (1.20%)	10 (3.01%)	14 (2.11%)
Age (year)			
n	333	332	665
Mean (SD)	74.0 (5.34)	74.3 (5.41)	74.1 (5.37)
Min, Median, Max	65 , 74.0 , 88	65 , 74.0 , 87	65 , 74.0 , 88
Weight (kg)			
n	333	332	665
Mean (SD)	52.3 (7.53)	52.1 (8.22)	52.2 (7.88)
Min, Median, Max	35.7 , 52.0 , 80.9	32.1 , 51.0 , 83.6	32.1 , 51.5 , 83.6
Height (cm)			
n	333	332	665
Mean (SD)	149.7 (6.56)	149.6 (6.00)	149.7 (6.28)
Min, Median, Max	133 , 149.5 , 168.6	130.4 , 149.8 , 168.2	130.4 , 149.7 , 168.6

t_274_body_301_demo.rtf

Source: AK156-III-1 CSR 表 14.1-8（5.3.5.1.1）

1.3.3 H2301 試験

H2301 試験の人口統計学的特性を表 1-17 に示した。また、H2301 試験の背景因子および腎機能に関連する背景因子をそれぞれ［付録 表 8.1-7］および［付録 表 8.1-8］に示した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象としたことから、すべての被験者が女性であり、その他の人口統計学的特性もゾレドロン酸群とプラセボ群で類似していた。試験全体として、ほとんどの被験者（約 8 割）が白人であり、平均年齢は 73.1 歳、平均体重は 60.3 kg であった。年齢分布では、65 歳～74 歳に 61.69%という多くの被験者が含まれた。ビスホスホネートの投与経験がない被験者は約 85%であった。なお、H2301 試験の ITT には、日本人が 21 名（ゾレドロン酸群 9 名、プラセボ群 12 名）含まれた。

腎機能に関連する背景因子は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で類似していた。全体として、約 55%の被験者で CLcr が 60 mL/min を超えており、ほぼすべての被験者で尿蛋白が+1 未満であったことから、大半の被験者が腎機能は正常であった。また、血清カルシウム値の平均は 2.39 mmol/L（正常範囲：2.07～2.64 mmol/L）であった。

表 1-17 人口統計学的特性 −H2301 試験（ITT）

Demographic variables	Zoledronic acid N=3875	Placebo N=3861	Total N=7736
Race, n (%)			
Caucasian	3054 (78.81%)	3055 (79.12%)	6109 (78.97%)
Black	15 (0.39%)	17 (0.44%)	32 (0.41%)
Hispanic	226 (5.83%)	215 (5.57%)	441 (5.70%)
Japanese	9 (0.23%)	12 (0.31%)	21 (0.27%)
Other Asian and Pacific Islander	553 (14.27%)	547 (14.17%)	1100 (14.22%)
Other	18 (0.46%)	15 (0.39%)	33 (0.43%)
Age group (year), n (%)			
< 65	7 (0.18%)	8 (0.21%)	15 (0.19%)
65 – 74	2371 (61.19%)	2401 (62.19%)	4772 (61.69%)
75 – 84	1405 (36.26%)	1356 (35.12%)	2761 (35.69%)
≥ 85	92 (2.37%)	96 (2.49%)	188 (2.43%)
Age (year)			
n	3875	3861	7736
Mean (SD)	73.1 (5.34)	73.0 (5.40)	73.1 (5.37)
Min, Median, Max	64, 73.0, 89	64, 73.0, 89	64, 73.0, 89
Weight (kg)			
n	3872	3860	7732
Mean (SD)	59.9 (11.11)	60.6 (11.33)	60.3 (11.23)
Min, Median, Max	32, 59.0, 119	26, 60.0, 129	26, 59.5, 129
Height (cm) – Non-Stadiometer			
n	1890	1890	3780
Mean (SD)	153.4 (7.19)	153.6 (7.09)	153.5 (7.14)
Min, Median, Max	126, 153.0, 178	115, 153.0, 177	115, 153.0, 178
Height (mm) – Stadiometer			
n	2179	2165	4344
Mean (SD)	1551.1 (70.73)	1550.9 (69.42)	1551.0 (70.07)
Min, Median, Max	1295, 1550.5, 1790	1330, 1551.0, 1791	1295, 1550.5, 1791

Source: H2301 CSR Table 7-4（5.3.5.1.2）

1.3.4 海外参考試験

海外参考試験に参加した被験者の人口統計学的特性およびその他の特性は、各試験の 2.7.6 項および治験総括報告書に記載した。

海外参考試験のいずれの試験でも、ゾレドロン酸群と比較対照群に患者背景の大きな違いはなく、安全性を群間で比較することが可能であった。

海外参考試験の試験対象集団を俯瞰すると、白人の中高年女性が多くを占めた。

人種では、すべての海外参考試験でほとんどの被験者が白人であった。

年齢では、H2301 試験に比べ、高齢な集団を含む試験は L2310 試験であった。L2310 試験の平均年齢は 74.5 歳であり、75 歳以上の被験者が 56%を占めた（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 11-2）。一方、H2301 試験に比べて、N2312 試験および O2306 試験は低年齢な集団であった。N2312 試験および O2306 試験は、試験全体の平均年齢がそれぞれ 60.0 歳および 54.4 歳であり、65 歳未満の割合はともに 72%であった（5.3.5.1.14：N2312 CSR Table 14.1-3.2、5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.1-3.3）。L2310 試験は大腿骨近位部骨折の手術を経験した患者を対象としたため高齢者が多く、N2312 試験と O2306 試験は閉経後骨減少症やステロイド性骨粗鬆症の患者を対象としたため低年齢者が多く含まれたものと考えた。

性別では、M2308 および M2309 試験は全被験者が男性である以外では、L2310 試験の 508 名（24%）、O2306 試験の 265 名（32%）が男性であった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 11-2、5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.1-3.3）。それ以外の試験はすべての被験者が女性であった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）および海外の H2301 試験の有害事象の発現状況を、それぞれ表 2-1 および表 2-2 に要約した。

AK156-I-1 試験では、有害事象および副作用の発現割合はゾレドロン酸 4 mg 群に比べてゾレドロン酸 5 mg 群でやや高かったが、両群ともに死亡または重篤な有害事象の発現はなかった。

AK156-III-1 試験および H2301 試験では、有害事象の発現割合はゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度であったが、副作用の発現割合はゾレドロン酸群の方がプラセボ群より高かった。また、両試験ともに、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はいずれも、ゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度の発現割合であった。このように、ゾレドロン酸群の有害事象および副作用の発現割合をプラセボ群と比較した結果は、AK156-III-1 試験と H2301 試験で類似していた。

表 2-1 有害事象の要約 −AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	AK156-III-1				AK156-I-1			
	Zoledronic Acid 5mg N = 333		Placebo N = 332		Zoledronic Acid 4mg N = 12		Zoledronic Acid 5mg N = 12	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AEs	315	(94.6)	306	(92.2)	10	(83.3)	12	(100.0)
Death	2	(0.6)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious (including death)	58	(17.4)	44	(13.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinuation from study drug	12	(3.6)	6	(1.8)	-	-	-	-
Drug-Related AEs	197	(59.2)	40	(12.0)	7	(58.3)	10	(83.3)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious (including death)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinuation from study drug	0	(0.0)	1	(0.3)	-	-	-	-

t_274_body_all_ae_summary.rtf

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-1（5.3.5.1.1）、AK156-I-1 CSR 表 12.2.1-1（5.3.3.2.1）

表 2-2 有害事象の要約 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Any AEs	3688 (95.49)	3616 (93.87)
Death	130 (3.37)	112 (2.91)
Serious (including death)	1126 (29.16)	1158 (30.06)
Discontinuation from study drug	209 (5.41)	187 (4.85)
Drug Related AEs[a)]	1749 (45.29)	660 (17.13)
Death	1 (0.03)	0
Serious(including death)	31 (0.80)	16 (0.42)
Discontinuation from study drug	30 (0.78)	16 (0.42)

N_WI_SEC_1_mod.xml

a) Relationship to study drug is coded as 'suspected' in cases where relationship is unknown.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted as suspected if at least one AE is coded as suspected
Source: H2301 CSR Table 10-1、Table 10-7（5.3.5.1.2）

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験の 3 試験で共通して、ゾレドロン酸投与後に比較的よくみられる有害事象は、発熱、筋肉痛、関節痛、頭痛などであった。これらの有害事象の多くは投与 3 日以内に発現する急性期反応であり、特に初回投与時に多く発現した。急性期反応のほとんどは軽度または中等度であり、多くが発現から 3 日以内に回復した。比較的よくみられる有害事象の種類、程度、発現時期および回復までの期間は、国内 2 試験と海外 H2301 試験で同様であった。

以下に、AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験の比較的よくみられる有害事象の詳細を示した。また、参考として、急性期反応に関する特別な試験（H2407 試験および HUS136 試験）の結果の概要を示した。これら 2 試験より、アセトアミノフェン、イブプロフェン投与が急性期反応の発現を抑制することが確認されている。

なお、海外参考試験でも、ゾレドロン酸投与後に比較的よくみられる有害事象は、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、インフルエンザ様疾患などの急性期反応であり、その特徴は H2301 試験と類似していた。これら海外参考試験で認められた有害事象の詳細は、各試験の 2.7.6 項に示した。

2.1.1.1 AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験で認められた有害事象を、因果関係別、器官別大分類（以下、SOC）別および基本語別に［付録 表 8.2-1］に示した。

AK156-I-1 試験では、有害事象を発現した被験者の割合は、4 mg 群が 83.3%（10/12 名）、5 mg 群が 100.0%（12/12 名）であり、副作用を発現した被験者の割合は、4 mg 群が 58.3%（7/12 名）、5 mg 群が 83.3%（10/12 名）であった。主な有害事象（いずれかの群で 4 名以上）は、発熱、関節痛、倦怠感、好中球数増加、頭痛、悪寒、上気道の炎症、C−反応性蛋白増加であった（付録 表 8.2-1）。これらの多くが投与 3 日以内に発現し、発現から 3 日以内に消失した（5.3.3.2.1 AK156-I-1 CSR 付録 16.2.8-1）。有害事象の程度は、4 mg 群の発熱 1 名（中等度）を除くすべてで軽度であった［付録 表 8.2-2］。

2.1.1.2 AK156-III-1 試験

2.1.1.2.1 有害事象の表示

AK156-III-1 試験で比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）を表 2-3 に示した。また、AK156-III-1 試験で認められたすべての有害事象は、因果関係別、SOC 別および基本語別に［付録 表 8.2-3］に示した。

有害事象を発現した被験者の割合はゾレドロン酸群が 94.6%、プラセボ群が 92.2%であり、両群で同程度であった。主な有害事象（≥10.0%）は、ゾレドロン酸群では、発熱（39.3%）、鼻咽頭炎（34.8%）、関節痛（16.2%）、変形性関節症（13.2%）、筋肉痛（10.8%）であり、プラセボ群では、鼻咽頭炎（27.1%）、挫傷（13.0%）、変形性関節症（11.7%）であった。比較

的よくみられる有害事象のうち、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の発現割合が 2 倍以上の事象は、発熱、関節痛、筋肉痛、倦怠感、血中カルシウム減少、インフルエンザ様疾患、尿中蛋白陽性、悪寒、結膜炎、血中クレアチニン増加、血中リン減少、悪心、咳嗽、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー、凍瘡であった。

表 2-3 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）−AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） (1)

Preferred term		All AE	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
All AE		315 (94.6)	306 (92.2)
Pyrexia	発熱	131 (39.3)	11 (3.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	116 (34.8)	90 (27.1)
Arthralgia	関節痛	54 (16.2)	24 (7.2)
Osteoarthritis	変形性関節症	44 (13.2)	39 (11.7)
Myalgia	筋肉痛	36 (10.8)	6 (1.8)
Eczema	湿疹	31 (9.3)	24 (7.2)
Constipation	便秘	30 (9.0)	29 (8.7)
Malaise	倦怠感	30 (9.0)	10 (3.0)
Fall	転倒	29 (8.7)	29 (8.7)
Periarthritis	関節周囲炎	29 (8.7)	21 (6.3)
Contusion	挫傷	28 (8.4)	43 (13.0)
Headache	頭痛	25 (7.5)	13 (3.9)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	24 (7.2)	2 (0.6)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	23 (6.9)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	21 (6.3)	18 (5.4)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	21 (6.3)	18 (5.4)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	21 (6.3)	4 (1.2)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	18 (5.4)	16 (4.8)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	17 (5.1)	14 (4.2)
Dental caries	齲歯	16 (4.8)	14 (4.2)
Dizziness	浮動性めまい	16 (4.8)	12 (3.6)
Chills	悪寒	16 (4.8)	1 (0.3)
Ligament sprain	靭帯捻挫	15 (4.5)	16 (4.8)
Muscle spasms	筋痙縮	15 (4.5)	16 (4.8)
Cystitis	膀胱炎	15 (4.5)	11 (3.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	15 (4.5)	10 (3.0)
Bronchitis	気管支炎	15 (4.5)	9 (2.7)
Wound	創傷	15 (4.5)	8 (2.4)
Conjunctivitis	結膜炎	14 (4.2)	3 (0.9)
Cataract	白内障	13 (3.9)	9 (2.7)
Insomnia	不眠症	13 (3.9)	9 (2.7)
Pharyngitis	咽頭炎	13 (3.9)	7 (2.1)

表 2-3 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）
−AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） (2)

Preferred term		All AE	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13 (3.9)	2 (0.6)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	12 (3.6)	0 (0.0)
Vertigo	回転性めまい	11 (3.3)	9 (2.7)
Tenosynovitis	腱鞘炎	11 (3.3)	7 (2.1)
Nausea	悪心	11 (3.3)	3 (0.9)
Hypertension	高血圧	10 (3.0)	18 (5.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	10 (3.0)	8 (2.4)
Decreased appetite	食欲減退	10 (3.0)	6 (1.8)
Cough	咳嗽	10 (3.0)	2 (0.6)
Periodontitis	歯周炎	9 (2.7)	25 (7.5)
Diarrhoea	下痢	9 (2.7)	17 (5.1)
Sciatica	坐骨神経痛	9 (2.7)	9 (2.7)
Arthropod sting	節足動物刺傷	9 (2.7)	6 (1.8)
Blood urine present	尿中血陽性	9 (2.7)	6 (1.8)
Pain in extremity	四肢痛	9 (2.7)	5 (1.5)
Stomatitis	口内炎	8 (2.4)	8 (2.4)
Chest pain	胸痛	8 (2.4)	6 (1.8)
Arthritis	関節炎	8 (2.4)	5 (1.5)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	8 (2.4)	4 (1.2)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	8 (2.4)	4 (1.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	7 (2.1)	12 (3.6)
Influenza	インフルエンザ	7 (2.1)	8 (2.4)
Periodontal disease	歯周病	7 (2.1)	8 (2.4)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7 (2.1)	7 (2.1)
Cataract operation	白内障手術	7 (2.1)	6 (1.8)
Gastritis	胃炎	7 (2.1)	6 (1.8)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	7 (2.1)	6 (1.8)
Miliaria	汗疹	7 (2.1)	5 (1.5)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	7 (2.1)	3 (0.9)
Chillblains	凍瘡	7 (2.1)	2 (0.6)
Tooth extraction	抜歯	6 (1.8)	11 (3.3)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	4 (1.2)	7 (2.1)
Tooth loss	歯の脱落	2 (0.6)	7 (2.1)
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	7 (2.1)

t_274_body_301_ae_pt1.rtf

MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1.1）

2.1.1.2.2 副作用の表示

AK156-III-1 試験で比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 1.0%以上に認められた副作用）を表 2-4 に示した。

ゾレドロン酸群の主な副作用（≥5.0%）は、発熱（39.3%）、関節痛（10.8%）、筋肉痛（8.1%）、倦怠感（7.8%）、インフルエンザ様疾患（6.9%）、血中カルシウム減少（6.3%）、頭痛（6.0%）であった。プラセボ群では 5.0%以上に認められた副作用はなく、最も多く認められた副作用は発熱（2.7%）であった。

副作用を発現した被験者の割合はゾレドロン酸群が 59.2%、プラセボ群が 12.0%であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の発現割合は約 5 倍であった。これは、後述するとおり、発熱、関節痛、倦怠感、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛など、投与 3 日以内に発現する急性期反応がゾレドロン酸群に多く発現したことによって生じた差であった。

表 2-4 基本語別の比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 1.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term		Drug-related AE	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Drug-related AE		197 (59.2)	40 (12.0)
Pyrexia	発熱	131 (39.3)	9 (2.7)
Arthralgia	関節痛	36 (10.8)	1 (0.3)
Myalgia	筋肉痛	27 (8.1)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	26 (7.8)	6 (1.8)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	23 (6.9)	0 (0.0)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	21 (6.3)	0 (0.0)
Headache	頭痛	20 (6.0)	3 (0.9)
Chills	悪寒	16 (4.8)	1 (0.3)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	14 (4.2)	2 (0.6)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	10 (3.0)	0 (0.0)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	10 (3.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	7 (2.1)	1 (0.3)
Decreased appetite	食欲減退	6 (1.8)	2 (0.6)
Rash	発疹	4 (1.2)	2 (0.6)
Chest pain	胸痛	4 (1.2)	0 (0.0)

t_274_body_301_ae_pt2.rtf

MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1.1）

2.1.1.2.3 程度

有害事象の程度別の発現割合は、軽度がゾレドロン酸群 68.2%、プラセボ群 74.7%、中等度がゾレドロン酸群 22.2%、プラセボ群 14.8%であり、両群ともにほとんどの有害事象が軽度または中等度であった。高度の有害事象を発現した被験者の発現割合は、ゾレドロン酸群では 4.2%、プラセボ群では 2.7%であり、両群で大きな違いはなかった［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-3］。

高度の有害事象がみられた SOC 別の発現割合をゾレドロン酸群とプラセボ群で比較したところ、群間差が 1.0%を超える SOC はなく、両群の SOC 別の発現割合に大きな違いはなかった。

また、いずれの群でも 2 名以上に発現した高度な有害事象はなく、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多くみられる高度な有害事象はなかった。

2.1.1.2.4 治験薬投与から発現、回復までの期間

2.1.1.2.4.1 投与から有害事象発現までの期間

いずれかの投与回で治験薬の投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）について、発現時期別（投与 3 日以内、投与後 3 日超）の発現状況を表 2-5 にて比較した。

治験薬の投与 3 日以内に有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 57.4%、プラセボ群が 11.7%であり、ゾレドロン酸群の発現割合がプラセボ群の約 5 倍であった。ゾレドロン酸投与 3 日以内に認められた主な有害事象（≥5.0%）は、発熱、関節痛、倦怠感、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛であり、これらすべての事象でゾレドロン酸群の発現割合はプラセボ群の 3 倍以上であった。また、これらの有害事象の投与 3 日を超えてからの発現割合は、両群で同程度であった（表 2-5）。

一方、投与 3 日後を超えてから有害事象を発現した被験者の割合は両群ともに 91.3%であった。ゾレドロン酸投与から 3 日を超えて認められた主な有害事象（≥5.0%）は、鼻咽頭炎、変形性関節症、湿疹、便秘、関節周囲炎、挫傷、転倒、関節痛、上気道の炎症、背部痛、尿中蛋白陽性、接触性皮膚炎であり、尿中蛋白陽性以外のすべての事象で両群の発現割合は同程度であった［付録 表 8.2-4］。

以上より、ゾレドロン酸投与後に比較的よくみられる有害事象の多くは、投与 3 日以内に発現する発熱、関節痛、倦怠感、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛などの急性期反応であった。

表 2-5 投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の発現時期別の発現状況の比較 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term		<=3days after any infusion Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	<=3days after any infusion Placebo (N = 332) n (%)	> 3days after any infusion Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	> 3days after any infusion Placebo (N = 332) n (%)
All AE		191 (57.4)	39 (11.7)	304 (91.3)	303 (91.3)
Pyrexia	発熱	131 (39.3)	8 (2.4)	4 (1.2)	4 (1.2)
Arthralgia	関節痛	35 (10.5)	2 (0.6)	22 (6.6)	23 (6.9)
Malaise	倦怠感	27 (8.1)	7 (2.1)	4 (1.2)	3 (0.9)
Myalgia	筋肉痛	25 (7.5)	0 (0.0)	11 (3.3)	6 (1.8)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	23 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	20 (6.0)	2 (0.6)	7 (2.1)	11 (3.3)
Chills	悪寒	16 (4.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	14 (4.2)	0 (0.0)	12 (3.6)	2 (0.6)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	8 (2.4)	0 (0.0)	6 (1.8)	0 (0.0)

t_274_body_301_ae_pt_d3.rtf

MedDRA version 17.1

2.1.1.2.4.2 投与回と有害事象発現の関係

初回投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）について、投与回別（初回、2 回目）の発現状況を表 2-6 にて比較した。

ゾレドロン酸群では、投与 3 日以内に発現する急性期反応（例えば、発熱、関節痛、倦怠感、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛）は、2 回目投与に比べて初回投与で多く発現した。また、投与 3 日以内に有害事象を発現した被験者の割合の群間差は、2 回目投与に比べて初回投与で大きかった。

初回投与 3 日以内に比較的よくみられる各事象の再発を検討したところ、同一事象をゾレドロン酸の 2 回目投与 3 日以内に発現した被験者は 22 名（8.2%）であった。再発した事象のほとんどが発熱であり、その他の事象の再発は 1～2 名とわずかであった。再発した発熱が初発時に比べて重症化した事例はなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 12.2.3.3.1 項）。

表 2-6 初回投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の投与回別（初回、2 回目）の発現状況の比較 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		<=3 days after 1st infusion		<=3 days after 2nd infusion	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)	Zoledronic Acid (N = 269) n (%)	Placebo (N = 287) n (%)
All AE		185 (55.6)	28 (8.4)	45 (16.7)	14 (4.9)
Pyrexia	発熱	129 (38.7)	5 (1.5)	21 (7.8)	3 (1)
Arthralgia	関節痛	34 (10.2)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.3)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	23 (6.9)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	22 (6.6)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	19 (5.7)	5 (1.5)	9 (3.3)	2 (0.7)
Headache	頭痛	18 (5.4)	1 (0.3)	4 (1.5)	1 (0.3)
Chills	悪寒	15 (4.5)	1 (0.3)	3 (1.1)	0 (0.0)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

t_274_body_301_ae_socpt_w3.rtf

Note: AEs with an incidence of at least 2.0% in the first 3 days of the first infusion are compared to their incidence within the first 3 days of the second infusions.
MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-3（5.3.5.1.1）

2.1.1.2.4.3 投与回と有害事象の回復までの期間の関係

投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）の回復までの期間を、投与回別に表 2-7 および［付録 表 8.2-5］に示した。

投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象の回復までの期間（中央値）は、ゾレドロン酸群が 3 日、プラセボ群が 2 日であり、両群で同程度であった（付録 表 8.2-5）。また、投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象は、発現から 3 日以内にゾレドロン酸群の 65.5%、プラセボ群の 83.3%が回復し、7 日以内にゾレドロン酸群の 83.3%、プラセボ群の 83.3%が回復した。

これらの事象の発現から回復までの期間は、投与 1 回目と 2 回目で大きな違いはなかった（表 2-7）。

また、投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）について、事象ごとに回復までの期間を［付録 表 8.2-6］に示した。ゾレドロン酸投与から 3 日以内に発現した急性期反応（発熱、関節痛、倦怠感、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛、悪寒など）はいずれも一過性であった。

表 2-7 投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の回復までの期間 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Infusion	Duration to resolution (days)	Zoledronic Acid	Placebo
Overall [a)]	Total No. of Patients with Infusion	333	332
	Total No. of Patients with an AE	174 (100.0)	18 (100.0)
	1-3	114 (65.5)	15 (83.3)
	4-7	31 (17.8)	0 (0.0)
	8-14	17 (9.8)	0 (0.0)
	15-30	9 (5.2)	0 (0.0)
	>30	3 (1.7)	3 (16.7)
1st Infusion [b)]	Total No. of Patients with Infusion	333	332
	Total No. of Patients with an AE	173 (100.0)	11 (100.0)
	1-3	114 (65.9)	9 (81.8)
	4-7	31 (17.9)	0 (0.0)
	8-14	17 (9.8)	0 (0.0)
	15-30	8 (4.6)	0 (0.0)
	>30	3 (1.7)	2 (18.2)
2nd Infusion [c)]	Total No. of Patients with Infusion	269	287
	Total No. of Patients with an AE	34 (100.0)	7 (100.0)
	1-3	28 (82.4)	6 (85.7)
	4-7	5 (14.7)	0 (0.0)
	8-14	0 (0.0)	0 (0.0)
	15-30	1 (2.9)	0 (0.0)
	>30	0 (0.0)	1 (14.3)

t_274_body_301_ae_dur_d3.rtf

Note: The adverse event with the longest duration to resolution is used in determining the event duration.
Note: A patient with any ongoing AE is counted in the category of > 30 days
Note: The most frequent AEs (>=2.0%) within 3 days after infusion include Arthralgia, Blood calcium decreased, Chills, Headache, Influenza like illness, Malaise, Myalgia, Pyrexia, Blood phosphorus decreased

a) AEs occurred after any infusion
b) AEs occurred between 1st and 2nd infusions
c) AEs occurred after 2nd infusion

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-7（5.3.5.1.1）

2.1.1.3 H2301 試験

2.1.1.3.1 有害事象の表示

H2301 試験で比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）を表 2-8 に示した。また、H2301 試験で認められたすべての有害事象を SOC 別かつ基本語別に［付録 表 8.2-7］に示した。

有害事象を発現した被験者の割合はゾレドロン酸群が 95.49%、プラセボ群が 93.87%であり、両群で同程度であった。主な有害事象（≥15.0%）は、ゾレドロン酸群では背部痛（24.29%）、関節痛（23.74%）、発熱（17.94%）であり、プラセボ群では背部痛（25.05%）、関節痛（20.38%）であった。比較的よくみられる有害事象のうち、ゾレドロン酸群にプラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した事象は、発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、骨痛、悪寒、疼痛であった。

表 2-8 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）(1)

Preferred Term		Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
-Patients studied			
-Total no. of patients		3862	3852
-Total no. of patients with AEs		3688 (95.49)	3616 (93.87)
Back pain	背部痛	938 (24.29)	965 (25.05)
Arthralgia	関節痛	917 (23.74)	785 (20.38)
Pyrexia	発熱	693 (17.94)	176 (4.57)
Hypertension	高血圧	492 (12.74)	477 (12.38)
Headache	頭痛	477 (12.35)	308 (8.00)
Urinary tract infection	尿路感染	468 (12.12)	451 (11.71)
Myalgia	筋肉痛	457 (11.83)	146 (3.79)
Pain in extremity	四肢痛	437 (11.32)	383 (9.94)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	433 (11.21)	424 (11.01)
Influenza	インフルエンザ	365 (9.45)	343 (8.90)
Osteoarthritis	変形性関節症	351 (9.09)	374 (9.71)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	341 (8.83)	103 (2.67)
Nausea	悪心	330 (8.54)	199 (5.17)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	296 (7.66)	229 (5.94)
Dizziness	浮動性めまい	294 (7.61)	255 (6.62)
Constipation	便秘	285 (7.38)	294 (7.63)
Bronchitis	気管支炎	283 (7.33)	313 (8.13)
Cataract	白内障	244 (6.32)	222 (5.76)
Diarrhoea	下痢	232 (6.01)	215 (5.58)
Fatigue	疲労	209 (5.41)	135 (3.50)
Bone pain	骨痛	206 (5.33)	63 (1.64)
Chills	悪寒	206 (5.33)	38 (0.99)
Asthenia	無力症	194 (5.02)	111 (2.88)
Depression	うつ病	191 (4.95)	168 (4.36)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	190 (4.92)	185 (4.80)

表 2-8 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団） (2)

Preferred Term		Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Vomiting	嘔吐	178 (4.61)	124 (3.22)
Cough	咳嗽	176 (4.56)	190 (4.93)
Neck pain	頚部痛	170 (4.40)	148 (3.84)
Anaemia	貧血	170 (4.40)	140 (3.63)
Dyspepsia	消化不良	165 (4.27)	153 (3.97)
Vertigo	回転性めまい	164 (4.25)	155 (4.02)
Insomnia	不眠症	163 (4.22)	156 (4.05)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	156 (4.04)	151 (3.92)
Pneumonia	肺炎	147 (3.81)	149 (3.87)
Muscle spasms	筋痙縮	144 (3.73)	131 (3.40)
Abdominal pain upper	上腹部痛	139 (3.60)	120 (3.12)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	128 (3.31)	120 (3.12)
Pain	疼痛	127 (3.29)	50 (1.30)
Cystitis	膀胱炎	123 (3.18)	134 (3.48)
Abdominal pain	腹痛	123 (3.18)	130 (3.37)
Contusion	挫傷	108 (2.80)	127 (3.30)
Decreased appetite	食欲減退	98 (2.54)	51 (1.32)
Dyspnoea	呼吸困難	96 (2.49)	105 (2.73)
Sciatica	坐骨神経痛	96 (2.49)	90 (2.34)
Atrial fibrillation	心房細動	94 (2.43)	73 (1.90)
Angina pectoris	狭心症	88 (2.28)	92 (2.39)
Anxiety	不安	88 (2.28)	91 (2.36)
Sinusitis	副鼻腔炎	86 (2.23)	103 (2.67)
Gastritis	胃炎	83 (2.15)	99 (2.57)
Arthritis	関節炎	79 (2.05)	80 (2.08)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	77 (1.99)	90 (2.34)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	73 (1.89)	80 (2.08)
Wrist fracture	手首関節骨折	59 (1.53)	90 (2.34)
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	48 (1.24)	94 (2.44)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	34 (0.88)	83 (2.15)

001_Output_Table_2_8.rtf

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA version 17.1
Source: H2301 CSR PT-Table 10.1-3（5.3.5.1.2）

2.1.1.3.2 副作用の表示

H2301 試験で比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 1.0%以上に認められた副作用）を表 2-9 に示した。また、H2301 試験で認められたすべての副作用を SOC 別かつ基本語別に［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.1-18］に添付した。

ゾレドロン酸群の主な副作用（≥5.0%）は、発熱（15.98%）、筋肉痛（9.40%）、インフルエンザ様疾患（7.79%）、関節痛（6.76%）、頭痛（6.47%）であった。プラセボ群では 5.0%以上の被験者に認められた副作用はなく、最も多くみられた副作用は発熱（2.02%）であった。

副作用を発現した被験者の割合はゾレドロン酸群が 45.29%、プラセボ群が 17.13%であり、ゾレドロン酸群の発現割合はプラセボ群の 2 倍以上であった。これは、後述するとおり、発熱、

筋肉痛、インフルエンザ様疾患、関節痛、頭痛、悪寒など、投与 3 日以内に発現する急性期反応がゾレドロン酸群に多く発現したためであった。

表 2-9 基本語別の比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 1.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
-Patients studied			
-Total no. of patients		3862	3852
-Total no. of patients with AEs suspected to be raleted to study drug		1749 (45.29)	660 (17.13)
Pyrexia	発熱	617 (15.98)	78 (2.02)
Myalgia	筋肉痛	363 (9.40)	62 (1.61)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	301 (7.79)	59 (1.53)
Arthralgia	関節痛	261 (6.76)	52 (1.35)
Headache	頭痛	250 (6.47)	73 (1.90)
Chills	悪寒	187 (4.84)	28 (0.73)
Nausea	悪心	173 (4.48)	46 (1.19)
Bone pain	骨痛	172 (4.45)	40 (1.04)
Back pain	背部痛	118 (3.06)	35 (0.91)
Fatigue	疲労	115 (2.98)	53 (1.38)
Asthenia	無力症	103 (2.67)	31 (0.80)
Pain	疼痛	92 (2.38)	25 (0.65)
Pain in extremity	四肢痛	67 (1.73)	21 (0.55)
Vomiting	嘔吐	66 (1.71)	8 (0.21)
Dizziness	浮動性めまい	61 (1.58)	33 (0.86)
Body temperature increased	体温上昇	56 (1.45)	5 (0.13)
Malaise	倦怠感	50 (1.29)	16 (0.42)
Diarrhoea	下痢	41 (1.06)	18 (0.47)
Decreased appetite	食欲減退	40 (1.04)	7 (0.18)

002_Output_Table_2_9.rtf

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA version 17.1
Source: H2301 CSR PT-Table 10.1-18（5.3.5.1.2）

2.1.1.3.3 程度

H2301 試験の有害事象を程度別、SOC 別かつ基本語別に［付録 表 8.2-8］に示した。

有害事象の程度別の発現割合は、軽度がゾレドロン酸群 15.38%、プラセボ群 16.43%、中等度がゾレドロン酸群 52.54%、プラセボ群 50.00%であり、両群ともに、多くの有害事象が軽度または中等度であった。高度の有害事象を発現した被験者の発現割合は、ゾレドロン酸群では 27.50%、プラセボ群では 27.41%であり、両群で同程度であった。

高度の有害事象の発現割合をゾレドロン酸群とプラセボ群で比較したところ、群間差が 1.0%を超える SOC は、「心臓障害」のゾレドロン酸群 4.30%、プラセボ群 2.91%、「一般・全身障害および投与部位の状態」のゾレドロン酸群 3.50%、プラセボ群 1.64%、「傷害、中毒および処置合併症」のゾレドロン酸群 4.07%、プラセボ群 6.44%であった。

高度な「心臓障害」の群間差は、心房細動（ゾレドロン酸群 0.67%、プラセボ群 0.23%）、冠動脈疾患（ゾレドロン酸群 0.31%、プラセボ群 0.10%）、うっ血性心不全（ゾレドロン酸群 0.49%、プラセボ群 0.16%）、徐脈（ゾレドロン酸群 0.16%、プラセボ群 0.00%）がゾレドロン酸群でプラセボ群のおよそ 3 倍発現したことに起因していた。

また、「一般・全身障害および投与部位の状態」には、ビスホスホネート投与により発現が知られている急性期反応に関連する事象が含まれる。急性期反応を発現する被験者の一部では高度な事象が発現することもあり、それにより「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合がゾレドロン酸群の方がプラセボ群より高かった。

「傷害、中毒および処置合併症」の高度な有害事象は、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で低く、これはプラセボ群に比べてゾレドロン酸群で骨折が少なかったことに関連したものであった。

2.1.1.3.4 治験薬投与から発現、回復までの期間

2.1.1.3.4.1 投与から有害事象発現までの期間

いずれかの投与回で治験薬の投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）について、発現時期別（投与 3 日以内、投与後 3 日超）の発現状況を表 2-10 にて比較した。

投与 3 日以内に有害事象を発現した被験者の割合はゾレドロン酸群が 51.3%、プラセボ群が 26.3%であり、ゾレドロン酸群の発現割合がプラセボ群の約 2 倍であった。ゾレドロン酸投与 3 日以内に認められた主な有害事象（≥5.0%）は、発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛、関節痛であり、これらすべての事象でゾレドロン酸群の発現割合はプラセボ群の 3 倍以上であった。また、これらの有害事象の投与から 3 日を超えてからの発現割合は、両群で同程度であった（表 2-10）。

一方、投与 3 日後を超えてから有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 91.8%、プラセボ群が 92.4%であり、両群で同程度であった。ゾレドロン酸投与から 3 日を超えて認められた主な有害事象（≥5.0%）は、背部痛、関節痛、高血圧、尿路感染、鼻咽頭炎、インフルエンザ、変形性関節症、肩痛、頭痛、白内障、浮動性めまい、気管支炎、便秘、四肢痛であり、これらすべての事象で両群の発現割合は同程度であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.1-7）。

以上より、ゾレドロン酸投与後に比較的よくみられる有害事象の多くは、投与 3 日以内に発現する発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛、関節痛などの急性期反応であった。

表 2-10 投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の発現時期別の発現状況の比較 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		<= 3days after any infusion		> 3days after any infusion	
		Zoledronic acid n (%)	Placebo n (%)	Zoledronic acid n (%)	Placebo n (%)
Total no. of patients		3862	3852	3862	3852
Total no. of patients with AEs		1983 (51.3)	1014 (26.3)	3547 (91.8)	3561 (92.4)
Pyrexia	発熱	621 (16.1)	79 (2.1)	120 (3.1)	107 (2.8)
Myalgia	筋肉痛	366 (9.5)	66 (1.7)	126 (3.3)	89 (2.3)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	301 (7.8)	61 (1.6)	54 (1.4)	44 (1.1)
Headache	頭痛	273 (7.1)	89 (2.3)	246 (6.4)	242 (6.3)
Arthralgia	関節痛	246 (6.4)	76 (2.0)	737 (19.1)	744 (19.3)
Chills	悪寒	188 (4.9)	27 (0.7)	20 (0.5)	11 (0.3)
Nausea	悪心	180 (4.7)	52 (1.3)	167 (4.3)	152 (3.9)
Bone pain	骨痛	170 (4.4)	34 (0.9)	40 (1.0)	32 (0.8)
Back pain	背部痛	160 (4.1)	85 (2.2)	826 (21.4)	912 (23.7)
Fatigue	疲労	135 (3.5)	55 (1.4)	84 (2.2)	86 (2.2)
Asthenia	無力症	107 (2.8)	35 (0.9)	94 (2.4)	76 (2.0)
Pain	疼痛	89 (2.3)	24 (0.6)	44 (1.1)	29 (0.8)
Dizziness	浮動性めまい	76 (2.0)	46 (1.2)	234 (6.1)	220 (5.7)
Vomiting	嘔吐	76 (2.0)	10 (0.3)	107 (2.8)	115 (3.0)

003_Output_Table_2_10.rtf

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA version 17.1
Source: H2301 CSR PT-Table 10.1-5 および PT-Table 10.1-7（5.3.5.1.2）

2.1.1.3.4.2 投与回と有害事象発現の関係

初回投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）について、投与回別（初回、2 回目、3 回目）の発現状況を表 2-11 にて比較した。

ゾレドロン酸群では、投与 3 日以内に発現する急性期反応（例えば、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、頭痛 headache、関節痛 arthralgia）は、2 回目投与や 3 回目投与に比べて、初回投与で最も多く発現した。また、その群間差は初回投与時が最も大きく、投与 2 回目、3 回目と投与回数を重ねると群間差は小さくなった。

投与 3 日以内にいずれかの群で 5.0%以上に認められた各事象（発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛、関節痛）の再発を検討した。それぞれの事象をその後のゾレドロン酸投与 3 日以内に繰り返し発現した被験者の割合は、発熱が 0.13～1.70%、筋肉痛が 0.10～0.41%、インフルエンザ様疾患が 0.13～0.79%、頭痛が 0.10～0.50%、関節痛が 0.06～0.62%であった。すなわち、ゾレドロン酸を投与する度に急性期反応を再発する被験者はわずかであった［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.1-17］。

表 2-11 初回投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）の投与回別（初回、2 回目、3 回目）の発現状況の比較 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)	Zoledronic acid N=3409 n (%)	Placebo N=3517 n (%)	Zoledronic acid N=3107 n (%)	Placebo N=3190 n (%)
	≤ 3 days of 1st infusion		≤ 3 days of 2nd infusion		≤ 3 days of 3rd infusion	
Preferred term						
Total no. of patients	3862	3852	3409	3517	3107	3190
Total no. of patients with AEs	1725 (44.67)	567 (14.72)	570 (16.72)	361 (10.26)	317 (10.20)	276 (8.65)
Preferred Term						
Pyrexia	598 (15.48)	64 (1.66)	82 (2.41)	12 (0.34)	29 (0.93)	7 (0.22)
Myalgia	319 (8.26)	53 (1.38)	50 (1.47)	11 (0.31)	27 (0.87)	7 (0.22)
Influenza-like illness	272 (7.04)	45 (1.17)	52 (1.53)	11 (0.31)	29 (0.93)	9 (0.28)
Headache	225 (5.83)	59 (1.53)	56 (1.64)	21 (0.60)	24 (0.77)	13 (0.41)
Arthralgia	203 (5.26)	40 (1.04)	55 (1.61)	28 (0.80)	19 (0.61)	11 (0.34)
Chills	164 (4.25)	19 (0.49)	30(0.88)	9 (0.26)	9(0.29)	1(0.03)
Nausea	158 (4.09)	37 (0.96)	21 (0.62)	12 (0.34)	10 (0.32)	8 (0.25)
Bone pain	153 (3.96)	27 (0.70)	25 (0.73)	10 (0.28)	19 (0.61)	5 (0.16)
Back pain	119 (3.08)	55 (1.43)	34 (1.00)	22 (0.63)	15 (0.48)	12 (0.38)
Fatigue	98 (2.54)	34 (0.88)	31 (0.91)	16 (0.45)	13 (0.42)	10 (0.31)
Asthenia	86 (2.23)	25 (0.65)	22 (0.65)	8 (0.23)	7 (0.23)	2 (0.06)

Note: AEs with an incidence of at least 2.0% in the first 3 days of the first infusion are compared to their incidence within the first 3 days of the second and third infusions.
Source: H2301 CSR Table 10-5（5.3.5.1.2）

2.1.1.3.4.3 投与回と有害事象の回復までの期間の関係

投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）について、事象ごとに回復までの期間を［付録 表 8.2-9］に示した。

投与 3 日以内に比較的よくみられる有害事象の回復までの期間（中央値）は、両群ともに 3 日であった。また、これらの有害事象は、発現から 3 日以内にゾレドロン酸群の 61.7%、プラセボ群の 53.7%が回復し、7 日以内にゾレドロン酸群の 82.6%、プラセボ群の 70.0%が回復した（付録 表 8.2-9）。また、ゾレドロン酸投与から 3 日以内に発現した急性期反応の個々の有害事象（発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛、関節痛、悪寒、悪心など）のほとんどが一過性であった（付録 表 8.2-9）。

投与 3 日以内にいずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象の回復までの期間は、投与 1 回目、2 回目、3 回目とすべての投与回で同様であった（表 2-12）。

表 2-12 投与 3 日以内にいずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象の回復までの期間
−H2301 試験（安全性解析対象集団）

Infusion	Duration to resolution (days)	Zoledronic acid n (%)	Placebo n (%)
Overall [a)]	Total no. of patients with infusion	3862	3852
	Total no. of patients with an AE	1309 (100.0)	325 (100.0)
	1 - 3	847 (64.71)	191 (58.77)
	4 - 7	283 (21.62)	58 (17.85)
	8 - 14	88 (6.72)	17 (5.23)
	15 - 30	38 (2.90)	7 (2.15)
	> 30	53 (4.05)	52 (16.00)
1st Infusion [b)]	Total no. of patients with infusion	3862	3852
	Total no. of patients with an AE	1221 (100.0)	237 (100.0)
	1 - 3	825 (67.57)	164 (69.20)
	4 - 7	249 (20.39)	40 (16.88)
	8 - 14	80 (6.55)	10 (4.22)
	15 - 30	35 (2.87)	2 (0.84)
	> 30	33 (2.62)	21 (8.86)
2nd Infusion [c)]	Total no. of patients with infusion	3409	3517
	Total no. of patients with an AE	253 (100.0)	79 (100.0)
	1 - 3	191 (75.49)	39 (49.37)
	4 - 7	41 (16.21)	11 (13.92)
	8 - 14	7 (2.77)	8 (10.13)
	15 - 30	3 (1.19)	3 (3.80)
	> 30	11 (4.35)	18 (22.78)
3rd Infusion [d)]	Total no. of patients with infusion	3107	3190
	Total no. of patients with an AE	108 (100.0)	42 (100.0)
	1 - 3	68 (62.96)	18 (42.86)
	4 - 7	21 (19.44)	9 (21.43)
	8 - 14	7 (6.48)	0 (0.00)
	15 - 30	0 (0.00)	2 (4.76)
	> 30	12 (11.11)	13 (30.95)

Note: The adverse event with the longest duration to resolution is used in determining the event duration.
Note: A patient with any ongoing AE is counted in the category of > 30 days
Note: The most frequent AEs (≥5.0%) within 3 days after infusion include pyrexia, myalgia, influenza-like illness, headache, and arthralgia.

a) AEs occurred after any infusion
b) AEs occurred between 1st and 2nd infusions
c) AEs occurred between 2nd and 3rd infusions
d) AEs occurred after 3rd infusion

Source: H2301 CSR Tables 10-6（5.3.5.1.2）

2.1.1.4 急性期反応に関する特別な安全性試験

ゾレドロン酸投与後に認められる急性期反応の治療および管理を探索する目的で、海外でH2407 試験および HUS136 試験が実施された。これらの試験により、急性期反応は、アセトアミノフェンまたはイブプロフェンの使用によって発現を抑制し、軽減できることが示された。参考として、以下に H2407 試験および HUS136 試験の概要を示した。

2.1.1.4.1 H2407 試験

H2407 試験では、アセトアミノフェン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した。ビスホスホネート治療経験がない閉経後骨減少症患者に対して、ゾレドロン酸 5 mg（ZOL）またはプラセボ（PLAC）を単回点滴静注し、その投与 4 時間後からアセトアミノフェン 1,000 mg（APAP）、イブプロフェン 400 mg（IBU）またはプラセボ（PLAC）を 6 時間おきに 3 日間投与した。主要評価項目は、臨床的に意味のある体温上昇（37.5°C 超かつ 1°C 以上増加）とした。さらに救済薬の使用、効果不満足による中止または投与後 3 日間に有害事象を発現した被験者も、主要評価項目に該当するものと取り扱った。

この試験では、閉経後骨減少症患者 481 名が無作為化された。そのうち、治験薬が投与されて投与前後の体温が測定された 479 名（ZOL+APAP 群 134 名、ZOL+IBU 群 136 名、ZOL+PLAC 群 137 名、PLAC+PLAC 群 72 名）を Modified intent-to-treat（MITT）として主たる解析を行った（5.3.5.1.15：H2407 CSR Table 7-3）。

ゾレドロン酸投与後 3 日間に臨床的に意味のある体温上昇を認めた被験者の割合は、ZOL+APAP 群で 37.3%（50/134 名）、ZOL+IBU 群で 36.8%（50/136 名）であり、ZOL+PLAC 群の 63.5%（87/137 名）に比べて有意に低かった（ともに $p < 0.0001$）［付録 表 8.2-10］。また、体温は、PLAC+PLAC 群以外のゾレドロン酸を投与された 3 群で投与 24～48 時間後に上昇したが、ZOL+PLAC 群に比べて ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群では体温上昇の程度が小さかった（図 2-1）。

急性期反応については、代表的な 3 症状として「熱感」、「頭痛」、「筋肉／関節痛または他の症状」を患者自身が 4 段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）で評価した。その結果、ゾレドロン酸投与後のアセトアミノフェンまたはイブプロフェン投与は、これらの症状の発現を抑制することが確認された［付録 表 8.2-11］［付録 表 8.2-12］。

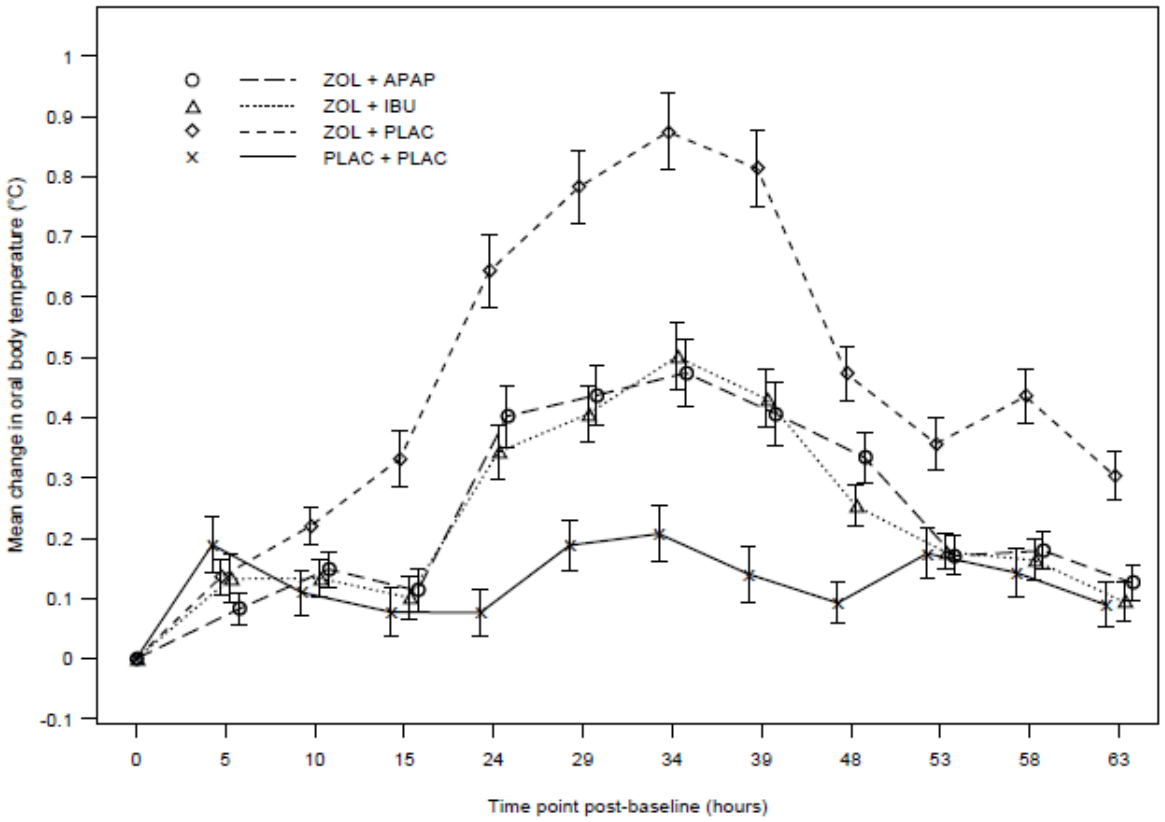


図 2-1 舌下体温のベースラインからの平均変化量 −H2407 試験（MITT）

Source: H2407 CSR PT-Figure 9.1-1（5.3.5.1.15）

2.1.1.4.2 HUS136 試験

HUS136 試験では、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使用を抑制する効果について検討した。閉経後骨減少／骨粗鬆症患者に対して、ゾレドロン酸 5 mg（ZOL）を単回点滴静注し、その 45 分前からアセトアミノフェン 650 mg（ACET）、フルバスタチン 80 mg（FLUV）またはプラセボ（PLAC）を 1 日 4 回、3 日間投与した。高度な不快感がある場合には、救済薬としてイブプロフェン 200 mg を 4～6 時間おきに使用可能とした。

この試験では、閉経後骨減少／骨粗鬆症患者 793 名が無作為化され、ZOL+ACET 群に 264 名、ZOL+FLUV 群に 262 名、ZOL+PLAC 群に 267 名が割り付けられた（5.3.5.1.16：HUS136 CSR Table 10-1）。

臨床的に意味のある体温上昇（38.5°C 以上かつ 1°C 以上増加）または救済薬の使用をゾレドロン酸投与後 3 日間に経験した被験者の割合は、ZOL+ACET 群で 39.8%（105/264 名）、ZOL+FLUV 群で 61.8%（162/262 名）、ZOL+PLAC 群で 60.7%（162/267 名）であった［付録 表 8.2-13］。この被験者の割合を群間比較すると、ZOL+ACET 群は ZOL+PLAC 群に比べて有意に低かったが、ZOL+FLUV 群は ZOL+PLAC 群と同程度であった（5.3.5.1.16：HUS136 CSR Table 11-4 および Table 11-5）。また、体温は、すべての群で投与 24～48 時間後に上昇したが、ZOL+PLAC 群に比べて ZOL+ACET 群では体温上昇の程度が小さかった。ZOL+FLUV 群の体温は ZOL+PLAC 群と同様に推移した［付録 図 8.2-1］

急性期反応の自覚症状については、H2407 試験と同様の方法で患者自身が評価した。その結果、ゾレドロン酸投与前からのアセトアミノフェン投与により急性期反応の発現は抑制されたが、フルバスタチン投与では同様の効果は認められなかった[付録 表 8.2-14][付録 表 8.2-15]。

炎症性サイトカイン（IL-6、IFNγ、TNFα）は、すべての群で、ゾレドロン酸投与の 24 時間後に上昇した後に 72 時間後にはベースライン時の程度まで低下した。また、アセトアミノフェン群の投与 24 時間後の IL-6 および IFNγ の中央値は、プラセボ群およびフルバスタチン群より低かった（5.3.5.1.16：HUS136 CSR Table 11-16 および Table 11-17）。このように、炎症性サイトカインの上昇時期が体温上昇等の発現時期と類似していることから、一過性の炎症性サイトカイン放出が急性期反応の発現機序に関与している可能性が示唆された。

本試験では、窒素含有ビスホスホネートの作用機序を考慮して、フルバスタチンを併用する群を設定した。窒素含有ビスホスホネートは、メバロン酸の代謝経路の下流で、ファルネシル二リン酸合成酵素を阻害することにより、イソペンテニル二リン酸（以下、IPP）からのプレニル基合成を阻害し、破骨細胞の機能喪失とアポトーシスを生じさせる（CTD2.4.2.1.1 項）。その過程で中間代謝産物の IPP が蓄積し、増加した IPP が γ,δ-T 細胞を増殖させ、炎症性サイトカインが上昇して急性期反応が引き起こされると考えられている（CTD 2.4.2.2.1 項）。そこで、メバロン酸経路で IPP より上流にある HMG-CoA 還元酵素をフルバスタチンで阻害し、IPP の蓄積が起こらない状態にすることによって、γ,δ-T 細胞の細胞障害を介した急性期反応が抑制される可能性を検討した。しかし、HUS136 試験では、ゾレドロン酸投与後の急性期反応をフルバスタチンでは抑制できなかった。

2.1.1.5 急性期反応に影響する他の因子

2.1.1.5.1 国内試験

ビスホスホネート投与歴別、ベースラインの 25-OH ビタミン D 値別に、AK156-III-1 試験で投与 3 日以内に認められた有害事象の発現状況を検討した。

その結果、ビスホスホネート投与歴別のゾレドロン酸投与 3 日以内に認められた有害事象は、ビスホスホネート投与歴がある患者（31.3%、10/32 名）に比べて、投与歴がない患者（54.2%、163/301 名）で発現が多かった（表 2-13）。一方、ベースラインの血中 25-OH ビタミン D 値を 10 ng/mL 未満、10～20 ng/mL、20～30 ng/mL、30 ng/mL 以上の 4 つに区分し、投与 3 日以内に認められた有害事象の発現割合を比較した結果では、ゾレドロン酸群の発現割合に一定の傾向は認められなかった。血中 25-OH ビタミン D 値が低い患者（<30 ng/mL）では正常の患者に比べて急性期反応が多く発現するとの報告（Bertoldo F et al, 2010）があるが、AK156-III-1 試験で同様の傾向は認められなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-14）。

以上より、急性期反応は、ビスホスホネート投与経験がある患者に比べてビスホスホネートの投与経験がない患者での発現が多い可能性が示唆された。

表 2-13 ビスホスホネート投与歴別、基本語別の投与 3 日以内に認められた有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		Prior Usage of Bisphosphonate: Never Used: Zoledronic Acid (N = 301) n (%)	Never Used: Placebo (N = 304) n (%)	Used with Sufficient Washout: Zoledronic Acid (N = 32) n (%)	Used with Sufficient Washout: Placebo (N = 28) n (%)
All AE		163 (54.2)	11 (3.6)	10 (31.3)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	122 (40.5)	5 (1.6)	7 (21.9)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	33 (11.0)	1 (0.3)	1 (3.1)	0 (0.0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	22 (7.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	22 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	18 (6.0)	5 (1.6)	1 (3.1)	0 (0.0)
Headache	頭痛	17 (5.6)	1 (0.3)	1 (3.1)	0 (0.0)
Chills	悪寒	15 (5.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	12 (4.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	8 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

t_274_body_301_ae_socpt_w3_bis.rtf

MedDRA version 17.1.
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-15（5.3.5.1.1）

2.1.1.5.2 海外試験

海外試験では、以下の参考試験でビスホスホネート投与歴、年齢が急性期反応の発現に影響することが示された。

ゾレドロン酸の投与 3 日以内に認められた各有害事象の発現割合を H2313 試験と H2315 試験で比較すると、H2313 試験（ビスホスホネート治療を平均 4 年受けている患者の試験）より H2315 試験（ビスホスホネート治療経験がない患者の試験）での発現割合が高かった（表 2-14）。

H2407 試験では、ゾレドロン酸の投与後 3 日間に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 歳未満）が高齢集団（66 歳以上）の約 1.8 倍であった（5.3.5.1.15: H2407 CSR PT-Table 9.1-10）。

以上より、急性期反応は、ビスホスホネート投与経験がある患者に比べてビスホスホネートの投与経験がない患者での発現が多く、高齢の患者に比べて年齢が若い患者で発現が多い傾向が認められた。同様の傾向は、H2301 試験を用いて急性期反応のリスク因子を検討した論文でも報告されている（Reid IR et al, 2010）。

表 2-14 基本語別の投与 3 日以内に認められた有害事象（いずれかの試験のゾレドロン酸群で 2.0%以上） −H2313 試験および H2315 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	H2313		H2315	
	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied				
Total no. patients	113 (100%)	112 (100%)	69 (100%)	59 (100%)
Total no. of patients with AE	41 (36.3%)	24 (21.4%)	44 (63.8%)	22 (37.3%)
Preferred term				
Influenza like illness	0 (0.0%)	2 (1.8%)	13 (18.8%)	3 (5.1%)
Nausea	2 (1.8%)	0 (0.0%)	8 (11.6%)	3 (5.1%)
Myalgia	4 (3.5%)	3 (2.7%)	8 (11.6%)	1 (1.7%)
Headache	14 (12.4%)	7 (6.3%)	5 (7.2%)	7 (11.9%)
Arthralgia	6 (5.3%)	1 (0.9%)	5 (7.2%)	4 (6.8%)
Pain	4 (3.5%)	3 (2.7%)	5 (7.2%)	1 (1.7%)
Dyspepsia	1 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (5.8%)	2 (3.4%)
Pyrexia	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (5.8%)	1 (1.7%)
Back pain	2 (1.8%)	0 (0.0%)	4 (5.8%)	0 (0.0%)
Chills	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (5.8%)	0 (0.0%)
Flatulence	1 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)	0 (0.0%)
Chest pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)	0 (0.0%)
Rash	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)	0 (0.0%)
Dizziness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)	0 (0.0%)
Fatigue	6 (5.3%)	1 (0.9%)	2 (2.9%)	3 (5.1%)
Diarrhea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (3.4%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	1 (0.9%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)
Vomiting	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)
Chest wall pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)	0 (0.0%)
Bone pain	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (2.9%)	1 (1.7%)
Neck pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)

H2313 試験はアレンドロン酸からゾレドロン酸への切り替え投与、H2315 試験はビスホスホネート治療歴のない患者へのゾレドロン酸投与の試験である。
いずれかの試験のゾレドロン酸で 2.0%以上認められた有害事象を表記
Source: H2313 CSR PT-Table 10.1-3（5.3.5.1.6）および H2315 CSR PT-Table 10.1-3（5.3.5.1.7）

2.1.2 死亡

死亡は、AK156-III-1 試験ではゾレドロン酸群 0.6%およびプラセボ群 0.9%、H2301 試験ではゾレドロン酸群 3.37%およびプラセボ群 2.91%に認められており、いずれの試験でも死亡した被験者の割合はゾレドロン酸群とプラセボ群に大きな違いはなかった。H2301 試験では脳血管障害による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が、すべてがゾレドロン酸投与後 30 日以降の死亡であった。なお、H2301 試験以外で、ゾレドロン酸群に脳血管障害による死亡が特に多い傾向を示す試験はなかった。

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）、H2301 試験および海外参考試験で認められた死亡について、試験ごとに以下に示した。海外試験では、主たる死因に関して独立判定委員会が設置された試験は H2301 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験、H2313 試験、H2315 試験、

H2407 試験、L2310 試験、N2312 試験、M2308 試験および O2306 試験であった。以下に、これらの試験で独立判定委員会が判定した死因についても記載した。

2.1.2.1 AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験では試験中の死亡はなかった（表 2-1）。

2.1.2.2 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験では、ゾレドロン酸群の 333 名中 2 名（0.6%）、プラセボ群の 332 名中 3 名（0.9%）が死亡した（表 2-1）。死亡した被験者の割合は、両群ともに小さく、群間に大きな違いはなかった。

死亡に至った有害事象は、ゾレドロン酸群では心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症が各 1 名、プラセボ群では膵癌、心不全、脳出血が各 1 名であった（表 2-15）。いずれも、突発的に出現、または治験薬投与前より合併していたと考えられる事象、加齢や合併症の自然経過で死亡に至ったものであり、治験担当医師はすべての死亡と治験薬との因果関係を否定した（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 12.3.3 項）。

AK-156-III-1 試験で認められた死亡の一覧表を［付録 表 8.3-1］および［付録 表 8.3-2］に示し、死亡までの経過などの詳細を［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 12.3.2.1 項］に示した。

表 2-15 死亡一覧 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

被験者識別コード 性別 年齢	総投与回数	医師記載[PT][a)]	発現日[b)]	転帰 転帰日[c)]	治療薬との因果関係	備考
ゾレドロン酸群						
AKP0904 男性 70 歳	2	心筋梗塞 [心筋梗塞]	440 日 (76 日)	死亡 1 日	関連がないと考えられる	入浴中に突如発生した心筋梗塞による死亡。
AKP6013 男性 78 歳	1	筋萎縮性側索硬化症 [筋萎縮性側索硬化症]	203 日	死亡 159 日	関連がないと考えられる	試験前より頚椎症および両肩腱板断裂を合併し、神経症状あり。試験中に筋委縮性側索硬化症と診断され、その後に全身状態が悪化して死亡。
プラセボ群						
AKP2906 女性 81 歳	1	膵癌 [膵癌]	144 日	死亡 201 日	関連がないと考えられる	試験開始の約 5 ヵ月後に膵頭部に 35 mm × 28 mm の腫瘍性病変を認め、膵頭部癌 stageIVb と診断。積極的な治療は行わず、その後に死亡。
AKP3405 女性 67 歳	1	心不全 [心不全]	173 日	死亡 1 日	関連がないと考えられる	自宅にて死亡していたことが判明。検死により死因は心不全。
AKP3612 女性 84 歳	1	脳出血 [脳出血]	42 日	死亡 1 日	関連がないと考えられる	試験前より高血圧症および高脂血症の合併あり。

a) MedDRA version 17.1

b) 治験薬の初回投与日からの日数（2 回目投与日からの日数）。初回投与日または最終投与日を 1 日とする。
c) 有害事象発現日からの日数。発現日を 1 日とする。
Source: AK156-III-1 CSR 表 12.3-1 および 12.3.2.1 項（5.3.5.1.1）

2.1.2.3 H2301 試験

[1] 治験担当医師から報告された死亡

死亡は、ゾレドロン酸群で 3,862 名中 130 名（3.37%）、プラセボ群で 3,852 名中 112 名（2.91%）に認められた。死亡した被験者の割合は、両群ともに小さく、群間に大きな違いはなかった。

Kaplan-Meier 推定法による 36 ヵ月時点の死亡率は、ゾレドロン酸群が 4.00%、プラセボ群が 3.11%であった。そのハザード比は 1.17（95%信頼区間 0.91～1.51）であり、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、両群の死亡率に統計的に有意な差は認められなかった（p=0.2246）（5.3.5.3.6：CV SpEER 3.1.2 項）。

治験担当医師から報告された死亡の SOC を表 2-16 に示した。また、いずれかの群で 0.1%以上に認められた死亡を基本語別に表 2-17 に示した。また、すべての死亡を SOC 別および基本語別に［付録 表 8.3-3］に示した。

いずれの群でも、死亡がみられた SOC は、多い順に、心臓障害、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）であった。両群を比較すると、神経系障害の死亡がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群でやや多かった（表 2-16）。

主な死亡（いずれかの群で 0.1%以上）は、脳血管発作、死亡、心肺停止、心筋梗塞、急性心筋梗塞、心不全、心停止、肺塞栓症、肺炎、敗血症、呼吸不全であった。これらのうち、ゾレドロン酸群にプラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した死亡は、脳血管発作、心肺停止、急性心筋梗塞および肺炎であった。このように、ゾレドロン酸群では、プラセボ群に比べて、脳卒中および心疾患による死亡が多かった（表 2-17）。

H2301 試験で認められた死亡一覧を［5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Listing 10.2-1］に添付し、死亡までの経過などの詳細を［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Supplement 2］に示した。

表 2-16 SOC 別の治験担当医師から報告された死亡 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
-Any primary system organ class	130 (3.37)	112 (2.91)
Cardiac disorders 心臓障害	39 (1.01)	33 (0.86)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	23 (0.60)	23 (0.60)
Nervous system disorders 神経系障害	22 (0.57)	12 (0.31)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	14 (0.36)	11 (0.29)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	11 (0.28)	11 (0.29)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (0.26)	10 (0.26)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	4 (0.10)	4 (0.10)
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害	2 (0.05)	0 (0.00)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	1 (0.03)	3 (0.08)
Vascular disorders 血管障害	1 (0.03)	3 (0.08)
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	1 (0.03)	1 (0.03)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	1 (0.03)	0 (0.00)
Psychiatric disorders 精神障害	1 (0.03)	0 (0.00)
Hepatobiliary disorders 肝胆道系障害	0 (0.00)	1 (0.03)

t_274_body_h2301_death_soc.rtf

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- Principal cause of death.

MedDRA version 17.1

Source: H2301 CSR PT-Table 10.2-2（5.3.5.1.2）

表 2-17 基本語別の治験担当医師から報告された死亡（いずれかの群で 0.1%以上）
−H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	13 (0.34)	5 (0.13)
Death	死亡	9 (0.23)	8 (0.21)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	9 (0.23)	2 (0.05)
Myocardial infarction	心筋梗塞	7 (0.18)	7 (0.18)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	7 (0.18)	1 (0.03)
Cardiac failure	心不全	6 (0.16)	8 (0.21)
Cardiac arrest	心停止	4 (0.10)	7 (0.18)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	4 (0.10)	3 (0.08)
Pneumonia	肺炎	4 (0.10)	1 (0.03)
Sepsis	敗血症	3 (0.08)	4 (0.10)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.03)	4 (0.10)

t_274_body_h2301_death_pt.rtf

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- Principal cause of death.
MedDRA version 17.1
Source: H2301 CSR PT-Table 10.2-2（5.3.5.1.2）

[2] 独立判定委員会が判定した死因

前項に示したとおり、治験担当医師から報告された死亡には心臓疾患が多く含まれた。死亡の場合、様々な疾患や病状が推移する一連の過程の中で、最終的に心臓疾患を生じて死亡に至り、その心臓疾患が死因として報告されることがある。そこで、死亡に至った根本的な原因を包括的かつ正確に検討するため、心血管／脳血管疾患の専門医からなる独立判定委員会がすべての死亡例の死因を盲検下で評価した。この判定では、試験終了時の症例報告書では死亡が報告されていなかったが、各被験者の試験完了後 30 日以内の死亡が緊急安全性報告として報告された 7 名（ゾレドロン酸群 1 名、プラセボ群 6 名）も含めた 249 名の死因を判定した（5.3.5.3.6：CV SpEER p.21）。

判定の結果、心疾患による死亡 Due to cardiac は、ゾレドロン酸群が 17 名（0.44%）、プラセボ群が 18 名（0.47%）であり、両群に差はなかった。一方、脳血管障害による死亡 Due to cerebrovascular は、ゾレドロン酸群が 16 名（0.41%）、プラセボ群が 6 名（0.16%）であり、ゾレドロン酸群に多かった（表 2-18）。情報不足により、死亡のきっかけとなった基礎疾患が不明 Unknown と判定された被験者は死亡全体のおよそ 35%であった。

ゾレドロン酸投与から死亡までの時間を調べると、ゾレドロン酸群で心疾患による死亡と判定された 17 名中 16 名、脳血管障害による死亡と判定された全 16 名は投与後 30 日以降に死亡していた。すなわち、心疾患または脳血管障害による死亡のいずれにおいても、ゾレドロン酸投与との明確な時間関係は認められなかった［付録 表 8.3-4］。

このように、独立判定委員会の判定前および判定後ともに、ゾレドロン酸群では脳血管障害の死亡がプラセボ群より多かったことから、脳血管障害については詳細を 2.1.6.7 項に記載した。

表 2-18 死亡に至る一連の病的事象を起こした基礎疾患／医学的状態（独立判定委員会で確定された結果） −H2301 試験

	Zoledronic acid N=3862	Placebo N=3852
Level of confidence	n (%)	n (%)
Overall		
Total	131 (3.39)	118 (3.06)
Due to cardiac	17 (0.44)	18 (0.47)
Due to cerebrovascular	16 (0.41)	6 (0.16)
Other	50 (1.29)	55 (1.43)
Unknown	48 (1.24)	39 (1.01)

Source: CV SpEER Table 3-2（5.3.5.3.6）

2.1.2.4 海外参考試験

2.1.2.4.1 用量反応試験：0041 試験

0041 試験で無作為化後に治験薬が投与された被験者数は 351 名であり、ゾレドロン酸 0.25 mg 年 4 回を 60 名、ゾレドロン酸 0.5 mg 年 4 回を 58 名、ゾレドロン酸 1 mg 年 4 回を 53 名、ゾレドロン酸 2 mg 年 2 回を 61 名、ゾレドロン酸 4 mg 年 1 回を 60 名、プラセボを 59 名に投与した。

死亡は、プラセボ群の 59 名中 1 名（1.7%）に交通事故による死亡が認められたのみで、ゾレドロン酸群では認められなかった（5.3.5.1.5：0041 CSR 10.2.1 項および Table 10-4）。

2.1.2.4.2 H2301 継続試験

H2301 試験終了後にゾレドロン酸を継続投与した H2301E1 試験および H2301E2 試験の結果からは、ゾレドロン酸の 3 年を超える長期投与により死亡リスクが増大する傾向は認められなかった。

[1] H2301E1 試験

H2301E1 試験では、H2301 試験でゾレドロン酸が 3 年間投与された被験者に、ゾレドロン酸を継続して 3 回投与する Z6 群、プラセボに切り替えて 3 回投与する Z3P3 群に無作為に割り付けた。また、H2301 試験でプラセボ群が投与された被験者は、無作為化せず、ゾレドロン酸を 3 回投与する P3Z3 群として組み入れた。

死亡は、Z6 群では 613 名中 26 名（4.2%）、Z3P3 群では 616 名中 18 名（2.9%）に認められた。生存時間解析により死亡までの日数を比較したところ、両群に統計的な差はなかった（ハザード比 1.49、95%信頼区間 0.82～2.72、p=0.1888）。死亡が Z3P3 群に比べて Z6 群に多かった SOC（発現割合が 0.5%以上かつ Z3P3 群の 2 倍以上）は、心臓障害、感染症

および寄生虫症、神経系障害であった。いずれかの群で 3 名以上に認められた死亡は、肺炎、結腸癌であった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-2.1、Table 14.3.1-1.12）。

専門医からなる独立判定委員会が死因を評価したところ、心疾患による死亡は Z6 群 0 名（0.00%）、Z3P3 群 1 名（0.16%）、脳血管障害による死亡は Z6 群 3 名（0.49%）、Z3P3 群 1 名（0.16%）であり、いずれも両群の発現割合は同程度であった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 12-7）。

なお、無作為化しない P3Z3 群では、死亡が 1,221 名中 30 名（2.5%）に認められた。P3Z3 群で認められた死亡の SOC は心臓障害が最も多く、個々の有害事象では 3 名以上に認められた事象はなかった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table14.3.1-1.12）。

H2301E1 試験の死亡一覧を［5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

[2] H2301E2 試験

H2301E2 試験では、H2301 試験および H2301E1 試験でゾレドロン酸が 6 年間投与された被験者に、ゾレドロン酸を継続して 3 回投与する Z9 群、プラセボに切り替えて 3 回投与する Z6P3 群に無作為に割り付けた。

死亡は、Z9 群では 92 名中 1 名（1.1%）、Z6P3 群では 95 名中 5 名（5.3%）に認められた。死亡した被験者の割合は Z6P3 群に比べ Z9 群で低かった。治験担当医師から報告された死亡は、Z9 群では脳腫瘍 1 名、Z6P3 群では急性心筋梗塞 1 名、虚血性心疾患 1 名、突然死 1 名、原因不明の死亡が 2 名であった。いずれの事象も、治験担当医師が死因と治験薬の因果関係を否定した（5.3.5.1.4：H2301E2 CSR Table 12-4 および Table 12-5）。

専門医からなる独立判定委員会がすべての死因を評価したところ、Z9 群の 1 名はその他の死亡（脳腫瘍）と判定され、Z6P3 群の 5 名は心疾患による死亡 2 名および不明 3 名と判定された。いずれの群でも脳血管障害による死亡は認められなかった（5.3.5.1.4：H2301E2 CSR Listing 14.3.2-1.21）。

H2301E2 試験の死亡一覧を［5.3.5.1.4 H2301E2 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

2.1.2.4.3 閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験

閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験の 4 試験（H2313、H2315、HUS121、H2409 試験）を合わせると、ゾレドロン酸 5 mg が 375 名、ゾレドロン酸 5 mg およびテリパラチドの併用が 137 名、アレンドロン酸が 171 名、ラロキシフェンが 53 名、テリパラチドが 137 名に投与された。そのうち、死亡は、H2409 試験のゾレドロン酸群で膵癌による死亡が 1 名に認められたのみであった。すなわち、いずれの試験でも、ゾレドロン酸群の死亡割合は実薬対照群と同様であった。

[1] H2313 試験

H2313 試験では、アレンドロン酸を 1 年以上使用している閉経後骨減少／骨粗鬆症患者が無作為化され、ゾレドロン酸が 113 名、アレンドロン酸が 112 名に投与された。両群ともに、試験中に死亡した被験者はなかった（5.3.5.1.6：H2313 CSR Table 7-1 および Table 10-4）。

[2] H2315 試験

H2315 試験では、ビスホスホネート治療経験がない閉経後骨減少／骨粗鬆症患者 128 名が無作為化され、ゾレドロン酸が 69 名、アレンドロン酸が 59 名に投与された。両群ともに、試験中に死亡した被験者はなかった（5.3.5.1.7：H2315 CSR Table 7-2 および Table 10-4）。

[3] HUS121 試験

HUS121 試験では、無作為化された閉経後骨減少／骨粗鬆症患者 110 名のうち、ゾレドロン酸が 56 名、ラロキシフェンが 53 名に投与された。両群ともに、試験中に死亡した被験者はなかった（5.3.5.1.8：HUS121 CSR Table 10-1 および 12.3.1 項）。

[4] H2409 試験

H2409 試験では、無作為化された閉経後骨粗鬆症患者 412 名のうち、ゾレドロン酸のみが 137 名、ゾレドロン酸およびテリパラチド併用が 137 名、テリパラチドのみが 137 名に投与された。

試験期間中に死亡した被験者は、ゾレドロン酸単剤群の膵癌による死亡 1 名（0.7%）のみであり、他の群には認められなかった。この膵癌と治験薬との因果関係は治験担当医師により否定された（5.3.5.1.9：H2409 CSR 11.1 項および 12.3.3 項）。

H2409 試験の死亡一覧を［5.3.5.1.9：H2409 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

2.1.2.4.4 急性期反応に関する特別な試験

急性期反応に関する特別な 2 試験（H2407 試験および HUS136 試験）では、試験中の死亡はなかった（5.3.5.1.15：H2407 CSR Table 10-3 および 5.3.5.1.16：HUS136 CSR Table 12-5）。

2.1.2.4.5 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

大腿骨近位部骨折に対する外科的手術の経験者、閉経後骨減少症、男性骨粗鬆症またはステロイド性骨粗鬆症といった多様な骨粗鬆症患者集団を対象とした二重盲検比較試験のいずれの試験でも、ゾレドロン酸投与により死亡または特定の事象による死亡が増加する傾向は認められなかった。L2310 試験では、ゾレドロン酸群の死亡リスクはプラセボ群に比べて 28%低かった。

2.1.2.4.5.1 L2310 試験（大腿骨骨折後の再骨折予防）

[1] 治験担当医師から報告された死亡

L2310 試験では、およそ 90 日以内に大腿骨近位部骨折に対する外科的手術を経験した男女 2,127 名が無作為化され、そのうち 2,111 名（ゾレドロン酸群 1,054 名、プラセボ群 1,057 名）に治験薬が投与された。投与回数別の被験者数は、1 回が 616 名、2 回が 850 名、3 回が 569 名、4 回が 75 名、5 回が 1 名であった。

L2310 試験では、治験薬投与後にゾレドロン酸群で 1,054 名中 101 名（9.58%）、プラセボ群で 1,057 名中 141 名（13.34%）が死亡した。累積死亡率について、ハザード比を求めるとともに log-rank 検定を用いて群間比較したところ、ゾレドロン酸群の死亡リスクはプラセボ群に比べて 28%低く、統計的にも有意に低かった（ハザード比 0.72、95%信頼区間 0.56～0.93、p=0.0117）（5.3.5.1.13：L2310 CSR p.121 および Table 12-6）。

死亡が報告されたSOCは多い順に、心臓障害（ゾレドロン酸群3.42%、プラセボ群4.92%）、感染症および寄生虫症（ゾレドロン酸群1.71%、プラセボ群1.32%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（ゾレドロン酸群1.23%、プラセボ群2.08%）であった。ゾレドロン酸群で0.5%以上かつプラセボ群の2倍以上の発現割合を示したSOCはなかった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 12-7）。

主な死亡（いずれかの群で0.5%以上）は、心停止、心不全、心肺停止、敗血症、肺炎、脳血管発作および呼吸不全であった。これらのうち、ゾレドロン酸群にプラセボ群の2倍以上の割合で発現した死亡は、敗血症｛ゾレドロン酸群8名（0.76%）、プラセボ群4名（0.38%）｝、脳血管発作｛ゾレドロン酸群6名（0.57%）、プラセボ群3名（0.28%）｝であった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 14.3.1-1.18）。

L2310試験の死亡一覧を［5.3.5.1.13：L2310 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

[2] 独立判定委員会が判定した死因

独立判定委員会が死因を評価したところ、心疾患による死亡はゾレドロン酸で11名（1.04%）、プラセボ群で18名（1.70%）であり、両群で大きな違いはなかった。脳血管障害による死亡は、ゾレドロン酸群で7名（0.66%）、プラセボ群で7名（0.66%）であり、群間差はなかった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 14.3.1-1.38）。

脳血管障害による死亡は、H2301試験ではゾレドロン酸群がプラセボ群より多かったが、L2310試験では群間差は認められなかった。

2.1.2.4.5.2 M2308試験およびM2309試験（男性骨粗鬆症）

男性骨粗鬆症患者を対象としたM2308試験およびM2309試験でも、ゾレドロン酸群の死亡の発現割合は対照群と同程度であった。

[1] M2308試験

M2308試験では、男性骨粗鬆症患者302名が無作為化され、そのうち301名（ゾレドロン酸群153名、アレンドロン酸群148名）に治験薬が投与された。

死亡は、ゾレドロン酸群で1名（0.7%）、アレンドロン酸群で1名（0.7%）に認められており、発現割合に群間差はなかった。治験担当医師が報告した死因は、ゾレドロン酸群では呼吸不全1名、アレンドロン酸群では肺塞栓症1名であった。独立判定委員会で心疾患または脳血管障害による死亡と判定された事例はなかった（5.3.5.1.12：M2308 CSR Table 11-1およびp.105-106）。

M2308試験の死亡一覧を［5.3.5.1.12：M2308 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

[2] M2309試験

M2309試験では、男性骨粗鬆症患者1,199名が無作為化され、ゾレドロン酸が588名、プラセボが611名に投与された。

死亡は、ゾレドロン酸群で15名（2.6%）、プラセボ群で18名（2.9%）に認められており、発現割合に群間差はなかった。SOC別の死亡割合は、すべてのSOCで両群に大きな違いはなかった。また、治験担当医師が報告した死因で特に発現が多い事象はなく、いずれ

の事象も発現例数は 2 名以下であった（5.3.5.1.11：M2309 CSR Table 11-1、Table 12-6）。なお、本試験では独立判定委員会による死因判定は行われなかった。

M2309 試験の死亡一覧を［5.3.5.1.11：M2309 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

2.1.2.4.5.3 O2306 試験（ステロイド性骨粗鬆症）

O2306 試験では、ステロイドを継続的に使用している男女が、ゾレドロン酸群 416 名（予防 144 名、治療 272 名）、リセドロン酸群 417 名（予防 144 名、治療 273 名）に無作為化された。本試験は、無作為化後に治験薬が投与されなかった 6 名（ゾレドロン酸群 1 名、リセドロン酸群 5 名）も含め、無作為化されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

死亡は、ゾレドロン酸群で 4 名（1.0%）、リセドロン酸群で 3 名（0.7%）に認められ、発現割合に群間差はなかった。治験担当医師が報告した死亡は、ゾレドロン酸群では、バッドキアリ症候群、心停止、心筋梗塞、肺塞栓症が各 1 名、リセドロン酸群では呼吸不全、敗血症、敗血症性ショックが各 1 名であった。すべての死亡で、治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した（5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.3.1-1.16、Listing 14.3.2-1.1）。

独立判定委員会の判定によると、心疾患による死亡がゾレドロン酸群で 3 名（0.72%）、リセドロン酸群で 0 名（0.00%）であり、その他の死亡がゾレドロン酸群で 1 名（0.24%）、リセドロン酸群で 3 名（0.72%）であった。両群ともに、脳血管障害による死亡と判定された被験者はなかった。

ゾレドロン酸群で心疾患による死亡と判定された 3 名は、心筋梗塞による死亡が 2 名、冠動脈バイパス術後の血栓塞栓症による死亡が 1 名であった。これら 3 名はいずれもゾレドロン酸投与から 5 ヵ月以上が経過した後に死亡しており、3 名中 2 名が心臓関連疾患の既往歴を有していた。その他の死亡の内訳は、感染症が 3 名（いずれもリセドロン酸群）、血管炎および抗リン脂質抗体症候群が 1 名（ゾレドロン酸群）であった（5.3.5.1.10：O2306 CSR p.176-177 および p. 4362-63）。

O2306 試験の死亡一覧を［5.3.5.1.10：O2306 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

2.1.2.4.5.4 N2312 試験（閉経後骨粗鬆症の予防）

N2312 試験では、閉経後骨減少症患者 581 名が無作為化され、ゾレドロン酸が 1 年間隔で 2 回投与される ZOL 2 × 5 mg 群で 198 名、ゾレドロン酸が 1 回投与される ZOL 1 × 5 mg 群で 181 名、プラセボ群で 202 名が治験薬を投与された。

死亡は、ZOL 2 × 5 mg 群の 1 名（0.5%）に敗血症による死亡が認められ、ZOL 1 × 5 mg 群およびプラセボ群では認められなかった。治験担当医師は治験薬と敗血症の因果関係を否定した。また、独立判定委員会は本件を死因不明と判定した（5.3.5.1.14：N2312 CSR Table 11-1 および 12.3.3 項）。

N2312 試験の死亡一覧を［5.3.5.1.14：N2312 CSR Listing 14.3.2-1.1］に添付した。

2.1.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、AK156-III-1 試験ではゾレドロン酸群 17.4%およびプラセボ群 13.3%、H2301 試験ではゾレドロン酸群 29.16%およびプラセボ群 30.06%に認められ、いずれの試験でも発現割合はゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった。また、AK156-III-1 試験

および H2301 試験で、重篤な有害事象が多くみられた SOC はほぼ同様であった。個々の有害事象では、H2301 試験で心房細動がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かった以外には、ゾレドロン酸群で特に多く発現した重篤な有害事象はなかった。なお、H2301 試験以外の試験では、ゾレドロン酸群の重篤な心房細動の発現割合は対照群と大きく異ならなかった。

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）、H2301 試験および海外参考試験で認められた重篤な有害事象について、試験ごとに以下に示した。

2.1.3.1 AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験で重篤な有害事象は認められなかった（表 2-1）。

2.1.3.2 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験で、治験担当医師から報告された重篤な有害事象を SOC 別に表 2-19 に示し、いずれかの群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象を基本語別に表 2-20 に示した。すべての重篤な有害事象は、因果関係別、SOC 別かつ基本語別に［付録 表 8.4-1］に示した。

AK156-III-1 試験中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 17.4%（58/333 名）、プラセボ群が 13.3%（44/332 名）であり、両群で大きな違いはなかった。

重篤な有害事象が多く認められた SOC（上位 5 つ）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）」、「神経系障害」、「外科および内科処置」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」であった。両群を比較すると、「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）」に含まれる重篤な有害事象がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群で多かった。

最も多く認められた重篤な有害事象は、両群ともに白内障手術であった。その他の事象はいずれの群でも 3 名以下の発現であり、ゾレドロン酸群で特に多い重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象の発現時期別の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、1 年目（9.9% vs 8.4%）、2 年目（10.8% vs 6.3%）のどちらも両群で大きな違いはなかった。また、ゾレドロン酸の投与期間に伴って、特定の重篤な有害事象が増加する傾向はなかった［付録 表 8.4-2］。

AK156-III-1 試験の死亡以外の重篤な有害事象一覧は［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 12.3-3 および表 12.3-4］に添付した。

表 2-19 SOC 別の重篤な有害事象 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
All SAE	58 (17.4)	44 (13.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12 (3.6)	5 (1.5)
Nervous system disorders 神経系障害	9 (2.7)	9 (2.7)
Surgical and medical procedures 外科および内科処置	9 (2.7)	9 (2.7)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	8 (2.4)	5 (1.5)
Cardiac disorders 心臓障害	7 (2.1)	3 (0.9)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	6 (1.8)	6 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	3 (0.9)	5 (1.5)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)	3 (0.9)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害	2 (0.6)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	0 (0.0)
Eye disorders 眼障害	1 (0.3)	3 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	2 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	1 (0.3)
Vascular disorders 血管障害	1 (0.3)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders 肝胆道系障害	1 (0.3)	0 (0.0)
Investigations 臨床検査	1 (0.3)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害	1 (0.3)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders 生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0 (0.0)

t_274_body_301_sae_soc.rtf

MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 表 14.3.2-3（5.3.5.1.1）

表 2-20 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 0.5%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Total number of patients with at least one SAE		58 (17.4)	44 (13.3)
Cataract operation	白内障手術	6 (1.8)	5 (1.5)
Cerebral infarction	脳梗塞	3 (0.9)	2 (0.6)
Gastric cancer	胃癌	3 (0.9)	2 (0.6)
Angina pectoris	狭心症	3 (0.9)	0 (0.0)
Colon cancer	結腸癌	3 (0.9)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (0.6)	1 (0.3)
Intestinal obstruction	腸閉塞	2 (0.6)	1 (0.3)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.3)	2 (0.6)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0 (0.0)	2 (0.6)
Herpes zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	2 (0.6)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	2 (0.6)

t_274_body_301_sae_pt.rtf

MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 表 14.3.2-3（5.3.5.1.1）

AK156-III-1 試験で認められた重篤な副作用を、SOC 別および基本語別に表 2-21 に示した。重篤な副作用は、ゾレドロン酸群では 333 名中 1 名（0.3%）、プラセボ群では 332 名中 1 名（0.3%）に認められ、その発現割合に群間差はなかった。

前述のとおり、「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）」の重篤な有害事象はプラセボ群に比べてゾレドロン酸群で多かったが、当該 SOC に含まれるすべての事象が治験薬との因果関係を否定された。

表 2-21 SOC 別および基本語別の重篤な副作用 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Total no. of patients with at least one drug-related SAE		1 (0.3)	1 (0.3)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	1 (0.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)

t_274_body_301_sae_socpt.rtf

MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 表 14.3.2-3（5.3.5.1.1）

2.1.3.3 H2301 試験

治験担当医師から報告された重篤な有害事象を SOC 別に表 2-22 に示し、いずれかの群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象を基本語別に表 2-23 に示した。また、すべての重篤な有害事象は、SOC 別および基本語別に［付録 表 8.4-3］に示した。

H2301 試験中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 29.16%（1,126/3,862 名）、プラセボ群が 30.06%（1,158/3,852 名）であり、両群で同様であった。

重篤な有害事象が多く認められた SOC（上位 5 つ）は、「心臓障害」、「感染症および寄生虫症」、「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）」、「傷害、中毒および処置合併症」、「神経系障害」であった。両群を比較すると、プラセボ群で骨折の発生が多いことに起因して「傷害、中毒および処置合併症」に含まれる重篤な有害事象がゾレドロン酸群に比べてプラセボ群に多かった。

主な重篤な有害事象（上位 5 つ）は、ゾレドロン酸群では肺炎、心房細動、変形性関節症、脳血管発作、心筋梗塞であり、プラセボ群では肺炎、変形性関節症、股関節部骨折、心筋梗塞、脳血管発作であった。プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で多い重篤な有害事象（発現割合が 1.0%以上かつプラセボ群の 2 倍以上）は、心房細動のみであった。

心房細動については、試験実施中に独立データモニタリング委員会がそのリスクを検出し、ゾレドロン酸の不整脈および心血管系リスクを評価する独立判定委員会の設置を勧告した。心

房細動や重篤な不整脈については、これら独立判定委員会の判定結果を含めて詳細を 2.1.6.8 項に示した。

重篤な有害事象の発現時期別の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、初回投与から 2 回目投与（14.84% vs 14.12%）、2 回目投与から 3 回目投与（13.02% vs 13.93%）、3 回目投与より後（11.30% vs 11.03%）のいずれの区間でも両群で同程度であった。また、ゾレドロン酸の投与期間が長くなるにつれて発現が増加する個別事象はなかった（5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 10.2-4a、PT-Table 10.2-4b および PT-Table 10.2-4c）。

H2301 試験の重篤な有害事象一覧は［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Listing 10.2-2］に添付した。

表 2-22 SOC 別の重篤な有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） (1)

Primary system organ class	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
-Any primary system organ class	1126 (29.16)	1158 (30.06)
Cardiac disorders 心臓障害	228 (5.90)	191 (4.96)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	194 (5.02)	180 (4.67)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	184 (4.76)	167 (4.34)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	182 (4.71)	295 (7.66)
Nervous system disorders 神経系障害	163 (4.22)	175 (4.54)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	157 (4.07)	151 (3.92)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	150 (3.88)	155 (4.02)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	99 (2.56)	94 (2.44)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	80 (2.07)	74 (1.92)
Vascular disorders 血管障害	67 (1.73)	66 (1.71)
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	44 (1.14)	32 (0.83)
Eye disorders 眼障害	43 (1.11)	42 (1.09)
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害	43 (1.11)	36 (0.93)

表 2-22 SOC 別の重篤な有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団） (2)

Primary system organ class	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	35 (0.91)	23 (0.60)
Hepatobiliary disorders 肝胆道系障害	34 (0.88)	45 (1.17)
Reproductive system and breast disorders 生殖系および乳房障害	26 (0.67)	24 (0.62)
Psychiatric disorders 精神障害	25 (0.65)	23 (0.60)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害	21 (0.54)	18 (0.47)
Investigations 臨床検査	16 (0.41)	14 (0.36)
Endocrine disorders 内分泌障害	9 (0.23)	10 (0.26)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	8 (0.21)	11 (0.29)
Surgical and medical procedures 外科および内科処置	7 (0.18)	8 (0.21)
Immune system disorders 免疫系障害	5 (0.13)	2 (0.05)
Congenital, familial and genetic disorders 先天性、家族性および遺伝性障害	4 (0.10)	4 (0.10)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions 妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.03)	0 (0.00)

004_Output_Table_2_19.rtf

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
MedDRA version 17.1
Source: H2301 CSR PT-Table 10.2-3（5.3.5.1.2）

表 2-23 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 0.5%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Pneumonia	肺炎	51 (1.32)	55 (1.43)
Atrial fibrillation	心房細動	50 (1.29)	20 (0.52)
Osteoarthritis	変形性関節症	47 (1.22)	50 (1.30)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	39 (1.01)	34 (0.88)
Myocardial infarction	心筋梗塞	36 (0.93)	36 (0.93)
Hip fracture	股関節部骨折	31 (0.80)	49 (1.27)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	30 (0.78)	14 (0.36)
Angina pectoris	狭心症	28 (0.73)	31 (0.80)
Cataract	白内障	25 (0.65)	23 (0.60)
Cardiac failure	心不全	23 (0.60)	18 (0.47)
Anaemia	貧血	23 (0.60)	11 (0.29)
Breast cancer	乳癌	22 (0.57)	27 (0.70)
Hypertension	高血圧	21 (0.54)	22 (0.57)
Syncope	失神	21 (0.54)	19 (0.49)
Urinary tract infection	尿路感染	21 (0.54)	17 (0.44)
Abdominal pain	腹痛	21 (0.54)	15 (0.39)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	21 (0.54)	13 (0.34)
Back pain	背部痛	19 (0.49)	33 (0.86)
Femur fracture	大腿骨骨折	19 (0.49)	32 (0.83)
Dyspnoea	呼吸困難	19 (0.49)	25 (0.65)
Arthralgia	関節痛	19 (0.49)	20 (0.52)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	18 (0.47)	27 (0.70)
Cholelithiasis	胆石症	16 (0.41)	20 (0.52)
Wrist fracture	手首関節骨折	14 (0.36)	23 (0.60)
Humerus fracture	上腕骨骨折	7 (0.18)	20 (0.52)

005_Output_Table_2_20.rtf

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA version 17.1
Source: H2301 CSR PT-Table 10.2-3（5.3.5.1.2）

2.1.3.4 海外参考試験

海外参考試験で認められた重篤な有害事象を試験ごとに以下に記載した。また、各試験の重篤な有害事象一覧表等は、各試験の治験総括報告書に添付した。

2.1.3.4.1 用量反応試験：0041 試験

0041 試験では、死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸 4 × 0.25 mg 群が 6.7%（4/60 名）、ゾレドロン酸 4 × 0.5 mg 群が 8.6%（5/58 名）、ゾレドロン酸 4 × 1 mg 群が 15.1%（8/53 名）、ゾレドロン酸 2 × 2 mg 群 8.2%（5/61 名）、ゾレドロン酸 1 × 4 mg

群 10.0%（6/60 名）、プラセボ群が 5.1%（3/59 名）であった。0041 試験で認められた死亡以外の重篤な有害事象 31 名のうち、治験担当医師が治験薬との因果関係を否定しなかった事象は 2 名（失神、インフルエンザ様疾患）のみであった（5.3.5.1.5：0041 CSR Table 10-4 および PT-Supplement 2）。

0041 試験の重篤な有害事象を発現した個々の被験者の情報を［5.3.5.1.5：0041 CSR PT-Supplement 2 (Patient narratives)］に添付した。

2.1.3.4.2 H2301 継続試験

H2301 試験終了後にゾレドロン酸を継続投与した H2301E1 試験および H2301E2 試験の結果からは、ゾレドロン酸の 3 年以上の長期投与により重篤な有害事象または特定の重篤な有害事象が増加する傾向は認められなかった。以下に試験ごとの結果を示した。

[1] H2301E1 試験

H2301E1 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、Z6 群では 31.2%（191/613 名）、Z3P3 群では 27.3%（168/616 名）であり、Z6 群の方がやや高かった。

重篤な有害事象が多く認められた SOC 分類の上位 4 つは、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications、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)、心臓障害 cardiac disorders、神経系障害 nervous system disorders であり、いずれの SOC でも Z6 群の発現割合が Z3P3 群よりわずかに高かった（表 2-24）。

Z3P3 群に比べて Z6 群で多く認められた重篤な有害事象（発現割合が 1.0%以上かつ Z3P3 群の 2 倍以上）は、肺炎（Z6 群 vs Z3P3 群；1.6% vs 0.8%）、乳癌（1.1% vs 0.3%）、一過性脳虚血発作（1.1% vs 0.3%）、脳血管発作（1.0% vs 0.5%）であった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.13）。心房細動は、Z6 群の 12 名（2.0%）、Z3P3 群の 7 名（1.1%）に認められており、Z3P3 群に比べて Z6 群にやや多かったが、log-rank 検定を用いた群間比較では両群に統計的な差はなかった（ハザード比 1.78、95%信頼区間 0.70～4.52、p=0.2192）（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.13 および Table 14.3.1-2.12）。

治験担当医師から重篤な副作用とされた被験者の割合は、Z6 群が 0.7%（4/613 名）、Z3P3 群が 0.5%（3/616 名）であり、両群で同程度であった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.14）。

以上より、重篤な有害事象は Z3P3 群に比べて Z6 群にやや多く認められたが、重篤な副作用の発現割合は Z6 群と Z3P3 群で同様であった。また、重篤な有害事象が多く認められた SOC および個々の事象は、H2301 試験のゾレドロン酸群の傾向とほぼ同様であった。

なお、無作為化されていない P3Z3 群では、重篤な有害事象の発現割合は 24.3%（297/1,221 名）であり、重篤な有害事象が多くみられた SOC は他の 2 群と同様であった。また、P3Z3 群で 1.0%以上にみられた重篤な有害事象は、肺炎（1.1%）、変形性関節症（1.1%）、白内障（1.1%）であった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.13）。

H2301E1 試験の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Listing 14.3.2-1.2］に添付した。

表 2-24 SOC 別の重篤な有害事象（いずれかの群で 0.8%以上） －H2301E1 試験（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Any serious adverse event	191 (31.2)	168 (27.3)	297 (24.3)
Injury, poisoning and procedural complications	46 (7.5)	39 (6.3)	56 (4.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	36 (5.9)	28 (4.5)	30 (2.5)
Cardiac disorders	32 (5.2)	24 (3.9)	58 (4.8)
Nervous system disorders	30 (4.9)	16 (2.6)	43 (3.5)
Gastrointestinal disorders	27 (4.4)	18 (2.9)	44 (3.6)
Infections and infestations	26 (4.2)	25 (4.1)	37 (3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (4.2)	19 (3.1)	40 (3.3)
Vascular disorders	17 (2.8)	10 (1.6)	31 (2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (1.8)	15 (2.4)	19 (1.6)
General disorders and administration site conditions	10 (1.6)	4 (0.6)	22 (1.8)
Eye disorders	7 (1.1)	8 (1.3)	17 (1.4)
Hepatobiliary disorders	7 (1.1)	8 (1.3)	8 (0.7)
Psychiatric disorders	7 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	6 (1.0)	1 (0.2)	8 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	6 (1.0)	5 (0.8)	8 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	5 (0.8)	6 (1.0)	11 (0.9)

Primary system organ classes are presented by descending frequency in the Z6 group.
A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the primary system organ class.
MedDRA version 12.1
Source: H2301E1 CSR Table 12-8（5.3.5.1.3）

[2] H2301E2 試験

H2301E2 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、Z9 群が 26.1%（24/92 名）、Z6P3 群が 29.5%（28/95 名）であり、両群で同様だった。また、表 2-25 に示すとおり、Z6P3 群に比べて Z9 群で特に多い重篤な有害事象はなかった。

治験担当医師から重篤な副作用とされたのは、Z6P3 群 1 名に認められた 2 件（類天疱瘡および動悸）のみであった（5.3.5.1.4：H2301E2 CSR Table 14.3.1-2.2）。

H2301E2 の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.4：H2301E2 CSR Listing 14.3.2-1.2］に添付した。

表 2-25 SOC 別および基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 2.0%以上） −H2301E2 試験（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Patients with at least one SAE	24 (26.1)	28 (29.5)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (6.5)	9 (9.5)
Pelvic fracture	1 (1.1)	2 (2.1)
Fall	0	2 (2.1)
Femur fracture	0	2 (2.1)
Fractured sacrum	0	2 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.4)	3 (3.2)
Arthralgia	2 (2.2)	0
Back pain	2 (2.2)	0
Pain in extremity	2 (2.2)	0
Osteoarthritis	0	3 (3.2)
Infections and infestations	4 (4.3)	4 (4.2)
Pneumonia	1 (1.1)	2 (2.1)
General disorders and administration site conditions	2 (2.2)	4 (4.2)
Death	0	2 (2.1)

A patient with multiple adverse events within a body system is counted only once in the body system class.
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA version 16.0
Source: H2301E2 CSR Table12-6（5.3.5.1.4）

2.1.3.4.3 閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験

閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験の 4 試験のうち 3 試験（H2313、H2315、HUS121 試験）で、ゾレドロン酸群の重篤な有害事象の発現割合が実薬対照群と同様であった。H2409 試験では、重篤な有害事象が他の群に比べてゾレドロン酸単剤群でやや多く認められたが、ゾレドロン酸単剤群のみで特に発現が多い特定事象はなく、重篤な副作用の発現割合は他の群と同程度であることから、安全性の新たな兆候を示すものではないと考えた。

[1] H2313 試験

H2313 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 10.6%（12/113 名）、アレンドロン酸群が 9.8%で（11/112 名）であり、両群で同様だった。アレンドロン酸群に比べてゾレドロン酸群で特に多く発現した事象はなく、すべての重篤な有害事象が治験担当医師から治験薬との因果関係を否定された（5.3.5.1.6：H2313 CSR Table 10-4 および Table 10-5）。

H2313 試験の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.6：H2313 CSR PT-listing 10.2-2］に添付した。

[2] H2315 試験

H2315 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 2.9%（2/69 名）、アレンドロン酸群が 5.1%で（3/59 名）であり、アレンドロン酸群の方が高かった。アレンドロン酸群に比べてゾレドロン酸群で特に多く発現した事象はなく、すべての重篤

な有害事象が治験担当医師から治験薬との因果関係を否定された（5.3.5.1.7：H2315 CSR Table 10-4 および Table 10-5）。

H2315 試験の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.7：H2315 CSR PT-listing 10.2-2］に添付した。

[3] HUS121 試験

HUS121 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 1.8%（1/56 名）、ラロキシフェン群が 1.9%（1/53 名）であり、両群で同様だった。重篤な有害事象の内容は、ゾレドロン酸群が帯状疱疹、ラロキシフェン群が出血性胃潰瘍であり、いずれも治験担当医師から治験薬との因果関係を否定された（5.3.5.1.8：HUS121 CSR Table 12-4 および PT-listing 14.3.2-1.2）。

HUS121 試験の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.8：HUS121 CSR PT-listing 14.3.2-1.2］に添付した。

[4] H2409 試験

H2409 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸単剤群が 14.6%（20/137 名）、ゾレドロン酸とテリパラチド併用群が 9.5%（13/137 名）、テリパラチド単剤群が 10.9%（15/137 名）であり、他の 2 群に比べてゾレドロン酸単剤群の発現割合がやや高かった（5.3.5.1.9：H2409 CSR Table 12-6）。重篤な有害事象が多くみられた SOC（ゾレドロン酸単剤群 vs 両剤併用群 vs テリパラチド単剤群）は、心臓障害（4 名 vs 2 名 vs 3 名）、一般・全身障害および投与部位の状態（4 名 vs 2 名 vs 1 名）、筋骨格系および結合組織障害（4 名 vs 1 名 vs 1 名）、感染症および寄生虫症（3 名 vs 0 名 vs 2 名）であった。これら 4 つの SOC でゾレドロン酸単剤群の発現例数が他の 2 群より多いことに起因して、重篤な有害事象の発現割合に差が生じていた。いずれの群でも 3 名（2.2%）以上に認められた重篤な有害事象はなく、4 事象（変形性関節症、脳血管発作、膀胱癌、血腫）以外のすべての事象が各群 0～1 名の発現であった（5.3.5.1.9：H2409 CSR Table 14.3.1-1.9）。すなわち、ゾレドロン酸単剤群に多くみられる特定の重篤な有害事象はなかった。

治験担当医師から重篤な副作用とされたのは、テリパラチド単剤群に発現した末梢性浮腫 1 名のみであった（5.3.5.1.9：H2409 CSR Listing 14.3.2-1.2）。

このように、重篤な有害事象は他の 2 群に比べてゾレドロン酸単剤群にやや多く認められたが、重篤な副作用の発現割合は 3 群で同程度であり、新たな安全性の兆候は認められなかった。

H2409 試験の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.9：H2409 CSR Listing 14.3.2-1.2］に添付した。

2.1.3.4.4 急性期反応に関する特別な試験

急性期反応に関する特別な 2 試験（H2407 試験および HUS136 試験）では、ゾレドロン酸に対してアセトアミノフェン、イブプロフェンまたはフルバスタチンを併用しても重篤な有害事象の発現が増加することはなかった。

[1] H2407 試験

H2407 試験では、ゾレドロン酸とアセトアミノフェン併用群の 133 名中 1 名（0.8%）に非心臓性胸痛が認められたのみで、ゾレドロン酸とイブプロフェン併用群 136 名、ゾレドロン酸とプラセボ併用群 140 名、プラセボ群 72 名では重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.1.15：H2407 CSR Table 10-3）。

H2407 試験の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.15：H2407 CSR PT-Listing 10.2-2］に添付した。

[2] HUS136 試験

HUS136 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸とプラセボ併用群が 0.4%（1/267 名）、ゾレドロン酸とアセトアミノフェン併用群が 0.8%（2/264 名）、ゾレドロン酸とフルバスタチン併用群が 0.8%（2/262 名）であった。重篤な有害事象の内訳は、ゾレドロン酸とプラセボ併用群で低カルシウム血症 1 名、ゾレドロン酸とアセトアミノフェン併用群で失神、胸膜痛が各 1 名、ゾレドロン酸とフルバスタチン併用群で痙攣および発熱が 1 名、ぶどう膜炎が 1 名であった。いずれの事象も、治験担当医師から治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.1.16：HUS136 CSR 12.3 項、Table12-5 および PT-listing 10.1-3）。

HUS136 試験の重篤な有害事象一覧を［5.3.5.1.16：HUS136 CSR PT-listing 10.1-3］に添付した。

2.1.3.4.5 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

大腿骨近位部骨折に対する外科的手術の経験者、閉経後骨減少症、男性骨粗鬆症またはステロイド性骨粗鬆症といった多様な患者集団を対象とした二重盲検比較試験のいずれにおいても、ゾレドロン酸投与により重篤な有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

2.1.3.4.5.1 L2310 試験（大腿骨骨折後の再骨折予防）

L2310 試験で治験担当医師から報告された重篤な有害事象のうち、いずれかの群で 1.0%以上に認められた重篤な有害事象を基本語別に表 2-26 に示した。また、L2310 試験の重篤な有害事象一覧は［5.3.5.1.13：L2310 CSR Listing 14.3.2-1.2］に示した。

L2310 試験中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群 38.33%（404/1,054 名）、プラセボ群 41.25%（436/1,057 名）であり、両群で同様だった。重篤な有害事象が多く認められた SOC の上位 5 つ（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、傷害、中毒および処置合併症（10.82% vs. 13.15%）、感染症および寄生虫症（9.30% vs. 9.27%）、心臓障害（9.11% vs. 10.03%）、神経系障害（6.93% vs. 6.72%）、筋骨格系および結合組織障害（6.36% vs. 5.68%）であった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 14.3.1-1.19）。主な重篤な有害事象（上位 5 つ）は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群ともに、肺炎 pneumonia、処置後合併症 post-procedural complication、関節痛 arthralgia、脳血管発作 cerebrovascular accident、うっ血性心不全 cardiac failure congestive、股関節部骨折 hip fracture であり、これらの発現割合は両群で同程度であった（表 2-26）。

重篤な副作用を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群で 0.76%（8/1,054 名）、プラセボ群で 0.85%（9/1,057 名）であり、両群で同様だった（5.3.5.1.13 : L2310 CSR Table 14.3.1-1.20）。

以上より、大腿骨近位部骨折を経験した男女を対象とした L2310 試験において、重篤な有害事象および副作用の発現割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度であった。

表 2-26 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの群で 1.0%以上） −L2310 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Total no. of patients with an SAE	404 (38.33)	436 (41.25)
Pneumonia	33 (3.13)	36 (3.41)
Post procedural complication	30 (2.85)	30 (2.84)
Arthralgia	25 (2.37)	24 (2.27)
Cerebrovascular accident	21 (1.99)	20 (1.89)
Cardiac failure congestive	18 (1.71)	20 (1.89)
Hip fracture	18 (1.71)	22 (2.08)
Cardiac failure	15 (1.42)	13 (1.23)
Sepsis	15 (1.42)	11 (1.04)
Medical device complication	14 (1.33)	16 (1.51)
Anemia	13 (1.23)	7 (0.66)
Cardiac arrest	13 (1.23)	13 (1.23)
Fall	13 (1.23)	10 (0.95)
Urinary tract infection	13 (1.23)	15 (1.42)
Atrial fibrillation	12 (1.14)	14 (1.32)
Myocardial infarction	12 (1.14)	15 (1.42)
Osteoarthritis	12 (1.14)	10 (0.95)
Femur fracture	11 (1.04)	14 (1.32)
Syncope	11 (1.04)	13 (1.23)
Dehydration	10 (0.95)	15 (1.42)
Respiratory failure	9 (0.85)	13 (1.23)
Dyspnea	8 (0.76)	11 (1.04)
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (0.66)	13 (1.23)
Abdominal pain	4 (0.38)	11 (1.04)
Cardio-respiratory arrest	4 (0.38)	11 (1.04)
Femoral neck fracture	2 (0.19)	14 (1.32)

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
Source: L2310 CSR Table 12-9（5.3.5.1.13）

2.1.3.4.5.2 M2308 および M2309 試験（男性骨粗鬆症）

[1] M2308 試験

M2308 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 17.6%（27/153 名）、アレンドロン酸群が 20.9%（31/148 名）であり、両群で同様だった。アレンドロン酸群に比べてゾレドロン酸群で特に多く発現した事象および SOC はなかった（5.3.5.1.12：M2308 CSR Table 14.3.1-1.10）。

[2] M2309 試験

M2309 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 25.3%（149/588 名）、プラセボ群が 25.2%（154/611 名）であり、両群で同様だった。また、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多く発現した事象および SOC はなかった（5.3.5.1.11：M2309 CSR Table 14.3.1-1.7）。

M2308 試験および M2309 試験の重篤な有害事象一覧は、それぞれ［5.3.5.1.12：M2308 CSR Listing 14.3.2-1.2］および［5.3.5.1.11：M2309 CSR Listing 14.3.2-1.2］に示した。

2.1.3.4.5.3 O2306 試験（ステロイド性骨粗鬆症）

O2306 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 18.3%（76/416 名）、リセドロン酸群が 18.5%（77/417 名）であり、両群で同様だった。

重篤な有害事象が多く認められた SOC の上位 5 つ（ゾレドロン酸群 vs リセドロン酸群）は、筋骨格系および結合組織障害（4.1% vs 5.3%）、感染症および寄生虫症（4.1% vs 4.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2.9% vs 2.4%）、心臓障害（2.2% vs 1.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（2.2% vs 1.9%）であり、いずれの SOC でも両群の発現割合は同様であった。よくみられた重篤な有害事象（1.0%以上）は、ゾレドロン酸群では関節リウマチ（1.7%）、発熱（1.4%）であり、リセドロン酸群では関節リウマチ（1.4%）、肺炎（1.2%）、全身性エリテマトーデス（1.0%）であった（5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.3.1-1.18）。

重篤な副作用を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 1.7%（7/416 名）、リセドロン酸群が 0.2%（1/417 名）であった。この群間差は、重篤な急性期反応（発熱、悪寒、筋痙縮および筋肉痛）がゾレドロン酸群のみで発現したことによるものであった（5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.3.1-1.20）。

以上より、ステロイド性骨粗鬆症を対象とした O2306 試験において、重篤な有害事象および副作用の発現割合はゾレドロン酸群とリセドロン酸群で同様だった。

O2306 試験の重篤な有害事象一覧は［5.3.5.1.10：O2306 CSR Listing 14.3.2-1.2］に示した。

2.1.3.4.5.4 N2312 試験（閉経後骨粗鬆症の予防）

N2312 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸 2 × 5 mg 群が 10.6%（21/198 名）、ゾレドロン酸 1 × 5 mg 群が 9.4%（17/181 名）、プラセボ群が 11.4%（23/202 名）であり、すべての群で同様だった。いずれかの群で 2.0%以上に認められた SOC（ゾレドロン酸 2 × 5 mg 群 vs ゾレドロン酸 1 × 5 mg 群 vs プラセボ群）は、胃腸障害（2.0% vs 1.7% vs 2.0%）、筋骨格系および結合組織障害（1.5% vs 2.8% vs 0.5%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（2.0% vs 2.2% vs 3.0%）、神経系障害（0.5% vs 1.7% vs 2.5%）であり、いずれの SOC でも 3 群の発現割合は同様であった（5.3.5.1.14：N2312 CSR Table 14.3.1-1.12）。

重篤な副作用を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸 2 × 5 mg 群では 0.5%（低カルシウム血症 1 名）、ゾレドロン酸 1 × 5 mg 群では 1.1%（骨髄炎および骨壊死 1 名、失神 1 名）、プラセボ群 0.5%（痙攣 1 名）であり、すべての群で同様だった（5.3.5.1.14：N2312 CSR Table 14.3.1-1.13）。

以上より、閉経後骨減少症患者を対象とした N2312 試験において、重篤な有害事象および副作用の発現割合は、ゾレドロン酸を 1 年間隔で 2 回投与した群、ゾレドロン酸を 2 年間に 1 回投与した群、プラセボ群の 3 群で同様だった。

N2312 試験の重篤な有害事象一覧は［5.3.5.1.14：N2312 CSR Listing 14.3.2-1.2］に示した。

2.1.4 その他の重要な有害事象

重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象を評価した。投与中止に至った有害事象は、次回の治験薬投与を中止すると判断された有害事象（有害事象の処置として治験薬の投与が中止された有害事象）とした。ゾレドロン酸 5 mg の投与回数が 2 回以上の臨床試験で投与中止に至った有害事象を評価した。

その結果、AK156-III-1 試験および H2301 試験のいずれの試験でも、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった。また、両試験ともに、投与中止に至った有害事象の事象ごとの発現割合は 0.6%以下であった。

AK156-III-1 試験、H2301 試験および海外参考試験で認められた投与中止に至った有害事象について、試験ごとに以下に示した。

2.1.4.1 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を因果関係別、SOC 別および基本語別に［付録 表 8.5-1］に示した。

AK156-III-1 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 3.6%（12/333 名）、プラセボ群が 1.8%（6/332 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は齲歯のみであり、ゾレドロン酸群の 2 名に認められた。これらの齲歯は、いずれも処置に抜歯が必要なことから 2 回目投与が中止された事象であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 12.3.3 項）。

投与中止に至った有害事象のほとんどが因果関係を否定されており、投与中止に至った副作用はゾレドロン酸群にはなく、プラセボ群の 1 名 9 件（腹部不快感、悪心、無力症、悪寒、発熱、食欲減退、浮動性めまいおよび傾眠）のみであった。

なお、治験薬が 1 年間隔の投与であることから、2 回目投与より後には両群ともに投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.1.1 : AK156-III-1 CSR 付録 16.2.7-2 および付録 16.2.7-3）。

2.1.4.2 H2301 試験

H2301 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの群で 0.1%以上に認められた有害事象を基本語別に表 2-27 に示した。また、H2301 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を SOC 別および基本語別に［付録 表 8.5-2］に示した。

H2301 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群が 5.41%（209/3,862 名）、プラセボ群が 4.85%（187/3,852 名）であり、両群で同様であった。主な投与中止に至った有害事象は（上位 3 つ）は、ゾレドロン酸群では、腎クレアチニン・クリアランス減少、脳血管発作、腎機能障害であり、プラセボ群では腎クレアチニン・クリアランス減少、腎機能障害、腎不全、心筋梗塞であった。いずれの群でも 0.5%以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

投与中止に至った有害事象の発現時期別の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、初回投与から 2 回目投与（3.31% vs 2.57%）、2 回目投与から 3 回目投与（2.38% vs 2.50%）のいずれの区間でも両群で同程度であった。ゾレドロン酸の投与回数の増加とともに投与中止に至った有害事象が増加する傾向はなかった。なお、治験薬が年 1 回投与であることから、3 回目投与より後には両群ともに投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.2-6a、10.2-6b および 10.2-6c）。

表 2-27 基本語別の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 0.1%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
-Any primary system organ class			
-Total		209 (5.41)	187 (4.85)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	18 (0.47)	15 (0.39)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	13 (0.34)	5 (0.13)
Renal impairment	腎機能障害	7 (0.18)	7 (0.18)
Death	死亡	6 (0.16)	5 (0.13)
Breast cancer	乳癌	6 (0.16)	2 (0.05)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	6 (0.16)	1 (0.03)
Cardiac arrest	心停止	5 (0.13)	6 (0.16)
Dementia	認知症	5 (0.13)	4 (0.10)
Renal failure	腎不全	4 (0.10)	7 (0.18)
Cardiac failure	心不全	4 (0.10)	4 (0.10)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (0.10)	1 (0.03)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	4 (0.10)	1 (0.03)
Arthralgia	関節痛	4 (0.10)	0 (0.00)
Chills	悪寒	4 (0.10)	0 (0.00)
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.08)	7 (0.18)
Back pain	背部痛	1 (0.03)	5 (0.13)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.03)	4 (0.10)

006_Output_Table_2_24.rtf

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA version17.1
Source: H2301 CSR PT-table 10.2-5（5.3.5.1.2）

2.1.4.3 海外参考試験

ゾレドロン酸 5 mg の投与回数が 2 回以上の海外参考試験は、H2301E1 試験、H2301E2 試験、L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験および N2312 試験であった。これらの試験の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2-28 に示した。N2312 試験では、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で投与中止に至った有害事象が多かったが、それ以外のすべての試験では投与中止に至った有害事象の発現割合に群間差はなかった。N2312 試験で多くみられた投与中止に至っ

た有害事象（ZOL 2 × 5 mg 群、ZOL 1 × 5 mg 群およびプラセボ群）は、悪心（0.5%、1.7%および 0.5%）、筋肉痛（1.0%、1.1%および 0.0%）、疲労（0.5%、1.1%および 0.5%）、発熱（0.5%、1.7%および 0.0%）、悪寒（0.0%、2.2%および 0.0%）で、急性期反応に関連した有害事象であった（5.3.5.1.14：N2312 CSR Table 14.3.1-1.14 および p.126-127）。

表 2-28 治験薬の投与中止に至った有害事象 −H2301E1 試験、H2301E2 試験、L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験および N2312 試験（いずれも安全性解析対象集団）

			Discontinuation from study drug		
			SAEs	Non-serious AEs	AEs
			n (%)	n (%)	n (%)
H2301E1	Z6	(N=613)	31 (5.1)	23 (3.8)	51 (8.3)
	Z3P3	(N=616)	19 (3.1)	24 (3.9)	43 (7.0)
	P3Z3	(N=1221)	49 (4.0)	46 (3.8)	93 (7.6)
H2301E2	Z9	(N=92)	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (5.4)
	Z6P3	(N=95)	5 (5.3)	3 (3.2)	8 (8.4)
L2310	Zoledronic acid	(N=1054)	NA	NA	56 (5.31)
	Placebo	(N=1057)	NA	NA	50 (4.73)
M2308	Zoledronic acid	(N=153)	NA	NA	13 (8.5)
	Alendronate	(N=148)	NA	NA	12 (8.1)
M2309	Zoledronic acid	(N=588)	13 (2.2)	11 (1.9)	23 (3.9)
	Placebo	(N=611)	11 (1.8)	12 (2.0)	23 (3.8)
N2312	Zoledronic acid 2 × 5 mg	(N=198)	2 (1.0)	12 (6.1)	14 (7.1)
	Zoledronic acid 1 × 5 mg	(N=181)	0 (0.0)	13 (7.2)	13 (7.2)
	Placebo	(N=202)	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (3.0)

Z6: Zoledronic acid × 6、Z3P3: Zoledronic acid × 3→Placebo × 3、P3Z3: Placebo × 3→Zoledronic acid × 3
Z9: Zoledronic acid × 9、Z6P3: Zoledronic acid × 6→Placebo × 3、NA: Not applicable
Source: H2301E1 CSR Table 12-5（5.3.5.1.3）、H2301E2 CSR Table 12-4（5.3.5.1.4）、L2310 CSR Table 12-6（5.3.5.1.13）、M2308 CSR Table 12-8（5.3.5.1.12）、M2309 CSR Table 12-5（5.3.5.1.11）および N2312 CSR Table 12-5（5.3.5.1.14）

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）および H2301 試験で共通して、有害事象が多く認められた SOC は、筋骨格系および結合組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、胃腸障害などであり、主な SOC は国内外で類似していた。なお、海外参考試験で有害事象が多くみられた SOC も H2301 試験とほぼ同様であった。

以下に、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）、H2301 試験、海外参考試験の SOC 別の有害事象について記載した。

2.1.5.1 AK156-I-1 試験の SOC 別解析

AK156-I-1 試験で有害事象が多く認められた SOC（上位 3 つ）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「臨床検査」であった。急性期反応の

代表的な症状である発熱、倦怠感、悪寒の基本語を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合が最も高かった［付録 表 8.2-1］。

2.1.5.2 AK156-III-1 試験の SOC 別解析

AK156-III-1 試験のいずれかの群で 5.0%以上の発現割合を示した SOC を表 2-29 に示した。

有害事象が多く認められた SOC（上位 5 つ）は、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」であった。これらのうち、ゾレドロン酸群がプラセボ群の 2 倍以上の発現割合であった SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」のみであり、プラセボ群の 13.3%に対してゾレドロン酸群では 51.4%と高かった。ゾレドロン酸群では投与 3 日以内に急性期反応が多く発現するため、その代表的な症状である発熱、インフルエンザ様疾患、倦怠感、悪寒等の基本語を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合が高かった。

表 2-29 有害事象がよくみられた SOC（いずれかの群で 5.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） (1)

Primary system organ class	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Any primary system organ class		
Total	315 (94.6)	306 (92.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	193 (58.0)	154 (46.4)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	171 (51.4)	44 (13.3)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	170 (51.1)	151 (45.5)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	118 (35.4)	123 (37.0)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	109 (32.7)	104 (31.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	90 (27.0)	75 (22.6)
Nervous system disorders 神経系障害	82 (24.6)	63 (19.0)
Investigations 臨床検査	76 (22.8)	40 (12.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (14.1)	35 (10.5)
Eye disorders 眼障害	33 (9.9)	26 (7.8)
Vascular disorders 血管障害	23 (6.9)	26 (7.8)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害	22 (6.6)	19 (5.7)

表 2-29 有害事象がよくみられた SOC（いずれかの群で 5.0%以上） −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団） (2)

Primary system organ class	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	22 (6.6)	18 (5.4)
Surgical and medical procedures 外科および内科処置	16 (4.8)	21 (6.3)
Psychiatric disorders 精神障害	15 (4.5)	17 (5.1)

t_274_body_301_ae_soc.rtf

MedDRA version17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-5（5.3.5.1.1）

2.1.5.3 H2301 試験の SOC 別解析

H2301 試験のいずれかの群で 5.0%以上の発現割合を示した SOC を表 2-30 に示した。

ゾレドロン酸群で有害事象が多く認められた SOC（上位 5 つ）は、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」および「神経系障害」であった。これらのうち、ゾレドロン酸群がプラセボ群のおよそ 2 倍の発現割合であった SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」のみであり、プラセボ群の 22.35%に対してゾレドロン酸群では 43.47%と高かった。ゾレドロン酸群では投与 3 日以内に急性期反応が多く発現するため、その代表的な症状である発熱、インフルエンザ様疾患、疲労、悪寒等の基本語を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合が高かった。

表 2-30 有害事象がよくみられた SOC（いずれかの群で 5.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団） (1)

Primary system organ class	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
-Any primary system organ class	3688 (95.49)	3616 (93.87)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	2517 (65.17)	2333 (60.57)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	1977 (51.19)	1937 (50.29)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	1679 (43.47)	861 (22.35)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	1479 (38.30)	1363 (35.38)
Nervous system disorders 神経系障害	1273 (32.96)	1085 (28.17)

表 2-30 有害事象がよくみられた SOC（いずれかの群で 5.0%以上） −H2301 試験（安全性解析対象集団） (2)

Primary system organ class	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	1011 (26.18)	1198 (31.10)
Vascular disorders 血管障害	768 (19.89)	751 (19.50)
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	580 (15.02)	567 (14.72)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	576 (14.91)	602 (15.63)
Cardiac disorders 心臓障害	541 (14.01)	484 (12.56)
Eye disorders 眼障害	504 (13.05)	472 (12.25)
Psychiatric disorders 精神障害	456 (11.81)	436 (11.32)
Investigations 臨床検査	455 (11.78)	385 (9.99)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	408 (10.56)	422 (10.96)
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害	385 (9.97)	328 (8.52)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	297 (7.69)	276 (7.17)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害	262 (6.78)	262 (6.80)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	242 (6.27)	221 (5.74)

007_Output_Table_2_27.rtf

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
MedDRA version17.1
Source: H2301 CSR PT-Table 10.1-1（5.3.5.1.2）

2.1.5.4 海外参考試験の SOC 別解析

海外参考試験の各試験で、ゾレドロン酸投与後に有害事象が多くみられる SOC は「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「神経系障害」等であり、H2301 試験と同様であった。

海外参考試験で有害事象がよくみられた SOC は、各試験の 2.7.6 項および治験総括報告書に示した。

2.1.6 特定の有害事象

これまでに得られた知見に基づき、特定の有害事象とした急性期反応、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）、心房細動、非定型大腿骨骨折、脳血管障害、アナフィラキシーの臨床試験での発現状況を以下に示す。

ゾレドロン酸の臨床開発では、多くの海外試験で専門医からなる独立判定委員会が設置され、死因、低カルシウム血症、腎機能障害、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）、顎骨壊死、心房細動を含む重篤な不整脈、眼障害が盲検下で中央判定された。得られた臨床データから予め定めた有害事象名（事象によっては臨床検査値異常を含む）に基づきレビュー対象を抽出し、当該事象の詳細情報も踏まえて独立判定委員会が判定した。そこで、国内 2 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示した。

以下に、これら特定の事象について、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）および H2301 試験の詳細な結果を示すとともに、独立判定委員会が設置されたすべての海外参考試験の判定結果を記載した。なお、いずれの試験でも独立判定委員会が設置されていない急性期反応、アナフィラキシー、非定型大腿骨骨折、脳血管障害は、治験担当医師が報告した有害事象名に基づき結果を記載した。

2.1.6.1 急性期反応

窒素含有ビスホスホネートの静脈内投与では投与後早期に急性期反応の発現が知られている（Rogers MJ, 2003）ことから、急性期反応を特定の事象とした。

国内 2 試験および H2301 試験ともに、ゾレドロン酸の投与 3 日以内に発熱、筋肉痛、関節痛、インフルエンザ様疾患などの一過性の急性期反応が認められた。急性期反応としてゾレドロン酸投与 3 日以内に発現した有害事象の発現割合を求めたところ、AK156-III-1 試験が 57.4%（191/333 名）、H2301 試験では 51.3%（1,983/3,862 名）であり、国内外の発現割合に大きな違いはなかった。また、これらの急性期反応は、多くが軽度または中等度で、大半が 3 日以内に回復しており、ゾレドロン酸の 2 回目投与以降には発現が低下した。このような特徴は、AK156-III-1 試験および H2301 試験で類似していた。

本書において、急性期反応の詳細は比較的よくみられる有害事象として 2.1.1 項に記載した。

2.1.6.2 腎機能障害

ビスホスホネートは腎排泄されることから、腎機能障害を特定の事象として評価した。

国内 2 試験および H2301 試験ともに、ゾレドロン酸投与後に軽微かつ一過性の血清クレアチニン増加または尿蛋白が少数の被験者で認められたが、これらの長期的な変動は認められなかった。海外参考試験の結果は、国内試験および H2301 試験から得られた結果と概ね同様であった。

以下に、腎の有害事象、腎への短期作用および長期作用について、試験ごとに結果の詳細を記載した。

2.1.6.2.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

2.1.6.2.1.1 腎機能変化に関連する有害事象

[1] AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験では、SOC が「腎および尿路障害」に含まれる有害事象の報告はなかった［付録 表 8.2-1］。また、H2301 試験の独立判定委員会が事前に規定した検索用語［付録 表 8.6-1］に該当する有害事象を「腎機能変化に関連する有害事象」とし、その発現状況を調査したところ、腎機能変化に関連する有害事象の報告はなかった。

[2] AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験では、SOC が「腎および尿路障害」に含まれる有害事象は、ゾレドロン酸群では 8 名（2.4%）、プラセボ群では 10 名（3.0%）に認められた［付録 表 8.2-3］。これらのうち、重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群 1 名（0.3%）、プラセボ群 0 名（0.0%）であった［付録 表 8.4-1］。このように、SOC が「腎および尿路障害」に含まれる有害事象および重篤な有害事象の発現割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度であった。

AK156-III-1 試験で治験担当医師が報告した腎機能変化に関連する有害事象（規定された検索用語に該当）を、因果関係別および基本語別に表 2-31 に示した。

腎機能変化に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群で 14 名（4.2%）、プラセボ群で 3 名（0.9%）に認められており、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かった。この群間差は、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で血中クレアチニン増加が多くみられたことから生じた差であった。そこで、ゾレドロン酸群 13 名に認められた血中クレアチニン増加を調査したところ、すべてが軽度で処置を要さない血中クレアチニン増加であり、血清クレアチニン値の変動はいずれも軽微であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.2.7-2 および図 12.2-1）。

表 2-31 規定された検索用語に該当する「腎機能変化に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE		Drug-related AE	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Total no. of patients with AEs associated with change in renal function		14 (4.2)	3 (0.9)	10 (3.0)	1 (0.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13 (3.9)	2 (0.6)	10 (3.0)	0 (0.0)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)

t_274_body_301_renal_ae.rtf

Based on pre-defined search terms.
MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 表 12.2-8（5.3.5.1.1）

重篤な腎機能変化に関連する有害事象はゾレドロン酸群の腎機能障害 1 名のみに認められた［付録 表 8.6-2］。当該被験者（被験者番号：AKP0614）は、2 回目投与 248 日目に軽度な腎機能障害（血清クレアチニン 3.05 mg/dL、尿素窒素 64.1 mg/dL、カリウム 6.12 meq/L）を発現した。この被験者は腎機能障害の発現前 1 ヵ月間に下肢閉塞性動脈硬化症の手術、狭心症治療で 2 回にわたり入院しており、治験担当医師はこれらと数ヵ月にわたる食欲不振が相まって腎機能障害が徐々に進行したと判断し、治験薬との因果関係を否定した（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 14.3.3.2 項）。腎機能変化に関連する有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った事象は両群ともに認められなかった［付録 表 8.5-1］。

腎機能変化に関連する有害事象の発現時期別の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、初回投与から 2 回目投与（3.3% vs 0.9%）、2 回目投与より後（2.2% vs 0.0%）であった。両区間の群間差は同様であり、ゾレドロン酸の投与期間に応じて腎機能変化に関連する有害事象が増加することはなかった［付録 表 8.6-3］。また、治験薬の再投与後に腎機能変化に関連する有害事象を再発した被験者は、ゾレドロン酸群の 3 名（1.1%）のみとわずかであった［付録 表 8.6-4］。

以上より、AK156-III-1 試験で、腎機能変化に関連する有害事象として血中クレアチニン増加がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多く認められたものの、いずれも軽度で処置を要さない有害事象であり、血清クレアチニン値の変動も軽微であった。重篤または投与中止に至る腎機能変化に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群の 1 名のみで発現しており、両群の発現割合に大きな違いはなかった。

2.1.6.2.1.2 腎臓への短期作用

国内 2 試験（AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験）では、ゾレドロン酸投与の腎臓への短期的な作用をモニタリングするため、各投与の 3、7、14 日後の血清クレアチニン値および尿蛋白（定性）を測定した。腎への短期作用は、各投与の 3、7、14 日後のいずれかの時点で血清クレアチニンまたは尿蛋白が以下の基準に該当する被験者の割合を検討することにより評価した。なお、AK156-I-1 試験では、特記すべき他の尿検査（定量）の結果も合わせて記載した。

- ベースライン（または各投与前）から血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加
- ベースラインに 2+以下であった尿蛋白（定性）が各投与 3～14 日後には 2+を超えた場合

[1] AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験で、投与の 3～14 日後（Day 4、8、15）のいずれかの時点で、血清クレアチニン値がベースラインから 0.5 mg/dL を超える増加または尿蛋白が 2+を超えた被験者はなかった［付録 表 8.6-5］。

その他、AK156-I-1 試験では、ゾレドロン酸 5 mg 群で尿中 β2 マイクログロブリンの一過性の上昇が認められた。5 mg 群の尿中 β2 マイクログロブリンの中央値は、投与 3 日後に増加し（65.5 μg/L→3 日後 220 μg/L）、その後は低下して、投与 28 日後以降は投与前値付近に回復した（5.3.3.2.1：AK156-I-1 試験 CSR 表 14.3.4-11）。また、尿中 β2 マイクログロブリンまたは尿中 NAG の検査値が、投与 3～14 日後（Day 4、15）に正常範囲上限の 3

倍を超えた被験者が 5 mg 群の 12 名中 2 名に認められた。その内訳は、投与 3 日後の尿中 NAG 増加が 1 名、投与 3 日後の尿中 β2 マイクログロブリン増加が 1 名であった。それぞれの事象は、発現から 11 日後、3 日後には回復した（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 表 14.3.4-3 および表 14.3.4-5）。

[2] 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はゾレドロン酸群の 2 名（0.6%）、尿蛋白が 2+を超えた被験者はゾレドロン酸群の 2 名（0.6%）に認められ、いずれもプラセボ群での発現はなかった（表 2-32）。このように、腎の短期作用として検討した血清クレアチニン上昇または尿蛋白はゾレドロン酸群のみで認められた。しかし、これら 4 名の血清クレアチニン値または尿蛋白は、発現直後に実施した検査でいずれも回復する傾向を示しており、すべて一過性の変動であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.4-7 および表 14.3.4-13）

また、ゾレドロン酸の投与 3～14 日後に血清クレアチニンまたは尿蛋白が異常とする基準に該当した被験者の割合は、初回投与時と 2 回目投与時で大きな違いはなかった（表 2-32）。すなわち、ゾレドロン酸の腎への短期作用が、投与回数に伴って増大する傾向はなかった。

なお、治験薬の投与間隔が 1 年と長いことから、ベースラインからの変化ではなく、各投与前からの変化に着目し、各投与 3～14 日後に各投与前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についても検討した。その結果は、ベースラインからの変化で得られた結果と同様であった［付録 表 8.6-6］。

表 2-32 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または尿蛋白 2+超を示した被験者 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Visit		Zoledronic Acid			Placebo		
	Criterion	N	n	(%)	N	n	(%)
3-14 day post 1st infusion							
	Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	332	1	(0.30)	331	0	(0.00)
	Urinary protein - dipstick > 2+	332	2	(0.60)	331	0	(0.00)
3-14 day post 2nd infusion							
	Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	269	1	(0.37)	287	0	(0.00)
	Urinary protein - dipstick > 2+	269	1	(0.37)	287	0	(0.00)
Overall [a)]							
	Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	332	2	(0.60)	331	0	(0.00)
	Urinary protein - dipstick > 2+	332	2	(0.60)	331	0	(0.00)

t_274_body_301_renal1.rtf

Note: N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit, as determined by safety window. For protein urine dipstick, baseline urine dipstick <= 2+ is required.
Note: n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit, as determined by safety window.
a) The overall indicates any 3-14 day post-infusion visit.

次に、ベースラインの CLcr 値別に、各投与の 3～14 日後に血清クレアチニン値または尿蛋白が異常とする基準に該当した被験者を表 2-33 に示した。AK156-III-1 試験では、ベースラインの CLcr 値にかかわらず、血清クレアチニン値または尿蛋白が異常とする基準に該当した被験者は少なかった。そのため、ベースラインの腎機能がゾレドロン酸投与後の短期作用に与える影響は明確にはならなかった。

表 2-33 ベースラインの CLcr 値別、いずれかの投与回で各投与 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または尿蛋白 2+超を示した被験者 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Criterion	Zoledronic Acid			Placebo		
Baseline creatinine clearance (mL/min)	N	n	(%)	N	n	(%)
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL						
< 35	8	0	(0.00)	10	0	(0.00)
>= 35 < 40	42	1	(2.38)	50	0	(0.00)
>= 40 < 60	225	1	(0.44)	213	0	(0.00)
>= 60	57	0	(0.00)	58	0	(0.00)
Total	332	2	(0.60)	331	0	(0.00)
Urinary protein - dipstick > 2+						
< 35	8	0	(0.00)	10	0	(0.00)
>= 35 < 40	42	1	(2.38)	50	0	(0.00)
>= 40 < 60	225	1	(0.44)	213	0	(0.00)
>= 60	57	0	(0.00)	58	0	(0.00)
Total	332	2	(0.60)	331	0	(0.00)

t_274_body_301_renal2.rtf

Note: N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit, as determined by safety window. For protein urine dipstick, baseline urine dipstick <= 2+ is required.
Note: n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit, as determined by safety window.

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）で、ゾレドロン酸の投与 3～14 日後に血清クレアチニン増加または尿検査異常を示した被験者がわずかに認められたものの、いずれも軽微かつ一過性の変動であった。

2.1.6.2.1.3 腎臓への長期作用

[1] AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験の 4 mg 群および 5 mg 群ともに、血清クレアチニン値の要約値は投与前から 3、6、9、12 ヵ月後にわたる変動はなかった（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 表 14.3.4-8 および表 14.3.4-9）。また、5 mg 群で短期的な上昇を示した尿中 β2 マイクログロブリンの中央値でも、投与前から 3、6、9、12 ヵ月後にわたる長期的な変動はみられず、尿中 NAG の中央値も変動なく推移した（5.3.3.2.1：AK156-I-1 試験 CSR 表 14.3.4-10 および表 14.3.4-11）。

AK156-I-1 試験の 4 mg 群および 5 mg 群ともに、投与 12 ヵ月後に、血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超える増加、CLcr 値が 30 mL/min 未満、尿蛋白が 2+超を示した被験者はなかった［付録 表 8.6-7］。

[2] AK156-III-1 試験

腎臓への長期作用を評価するため、ベースラインから 2 回目投与前（12 ヵ月後）および投与 24 ヵ月後に以下に該当する臨床検査値異常を示した被験者の割合を表 2-34 に示した。

- CLcr < 30 mL/min
- 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
- ベースラインには 2+以下であった尿蛋白（定性）が 2+超
- ベースラインには 60 mL/min 以下であった CLcr 値が投与後に 30%以上減少

AK156-III-1 試験では、CLcr 値、血清クレアチニン値または尿蛋白が異常とする基準に該当した被験者の割合は、2 回目投与前（12 ヵ月後）および投与 24 ヵ月後のいずれの時点でも両群に大きな違いはなかった。また、両群ともに、これら異常の基準に該当する被験者の経時的な増加はなかった。

なお、ベースラインの CLcr 値別に、CLcr 値、血清クレアチニン値が異常とする基準に該当した被験者の割合を［付録 表 8.6-8］に示した。しかし、表 2-34 に示すとおり、AK156-III-1 試験では異常の基準に該当した被験者がわずかであったことから、ベースラインの CLcr 値の影響を評価することは困難であった。

表 2-34 検査時期別、血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超える増加、CLcr 値が 30 mL/min 未満、尿蛋白が 2+超、ベースライン 60 mL/min 以下の CLcr 値が 30%以上減少を示した被験者 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Zoledronic Acid			Placebo		
Criterion	N	n	(%)	N	n	(%)
Pre 2nd infusion (Month 12)						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	322	0	(0.0)	315	0	(0.0)
Creatinine clearance < 30 mL/min	322	0	(0.0)	315	1	(0.3)
Urinary protein - dipstick > 2+	322	1	(0.3)	315	0	(0.0)
Creatinine clearance decreases >= 30% with baseline value <= 60 mL/min	322	1	(0.3)	315	0	(0.0)
Month 24						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	258	1	(0.4)	284	0	(0.0)
Creatinine clearance < 30 mL/min	258	1	(0.4)	284	2	(0.7)
Urinary protein - dipstick > 2+	258	0	(0.0)	284	0	(0.0)
Creatinine clearance decreases >= 30% with baseline value <= 60 mL/min	258	1	(0.4)	284	1	(0.4)

t_274_body_301_renal3.rtf

Note: N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit, as determined by safety window.
Note: n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit, as determined by safety window.
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-22（5.3.5.1.1）

次に、2 回目投与前（12 ヵ月後）および投与 24 ヵ月後での血清クレアチニンおよび CLcr のベースラインからの平均変化量を表 2-35 に示した。血清クレアチニンおよび CLcr ともに、いずれの時点でも平均変化量はゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度であった。

表 2-35 血清クレアチニンおよび CLcr のベースラインからの平均変化量 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Lab parameter	Visit	Treatment	N	Mean change (SD)
Creatinine (umol/L)	Month12	Zoledronic Acid	322	0.42 (5.36)
		Placebo	315	0.65 (5.19)
	Month 24	Zoledronic Acid	258	2.46 (7.34)
		Placebo	284	2.52 (5.50)
	Last Visit	Zoledronic Acid	319	2.02 (7.11)
		Placebo	317	2.26 (5.49)
Creatinine clearance (mL/min)	Month12	Zoledronic Acid	322	-1.14 (3.86)
		Placebo	315	-1.26 (3.70)
	Month 24	Zoledronic Acid	258	-3.15 (3.96)
		Placebo	284	-3.14 (4.10)
	Last Visit	Zoledronic Acid	319	-2.74 (3.99)
		Placebo	317	-2.94 (4.16)

t_274_body_301_renal_chg.rtf

Note: N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit, as determined by safety window.
Note: n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit, as determined by safety window.
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-23（5.3.5.1.1）

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）のいずれの試験でも、ゾレドロン酸の腎臓に対する長期的な作用は認められなかった。

2.1.6.2.2 H2301 試験

2.1.6.2.2.1 腎機能変化に関連する有害事象

治験担当医師が報告した有害事象のうち、SOC が「腎および尿路障害」に含まれる有害事象は、ゾレドロン酸群では 390 名（10.10%）、プラセボ群では 335 名（8.70%）に認められた（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.1-1）。また、SOC が「腎および尿路障害」に含まれる重篤な有害事象の発現割合は、ゾレドロン酸群では 43 名（1.11%）、プラセボ群では 36 名（0.93%）であり、両群で同程度であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.2-3）。

治験担当医師が報告した腎機能変化に関連する有害事象を、基本語別に表 2-36 に示した。腎機能変化に関連する有害事象は、腎の独立判定委員会が事前に規定した検索用語［付録 表 8.6-1］に該当する有害事象とした

腎機能変化に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群で 190 名（4.92%）、プラセボ群で 168 名（4.36%）に認められ、両群の発現割合は同程度であった。ゾレドロン酸群の発現割合が 0.1%

以上かつプラセボ群の 2 倍以上を示した腎機能変化に関連する有害事象は、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased、高窒素血症 azotemia であった。

発現時期別の腎機能変化に関連する有害事象の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、初回投与から 2 回目投与（1.66% vs 1.35%）、2 回目投与から 3 回目投与（2.23% vs 2.16%）、3 回目投与より後（1.77% vs 1.41%）であり、いずれの区間でも両群で同程度であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.2-9a、10.2-9b および 10.2-9c）。また、腎機能変化に関連する有害事象を治験薬の再投与によって再発した被験者はゾレドロン酸群では 2 名、プラセボ群では 5 名と少なく、再発を 2 回繰り返した被験者は両群ともになかった（5.3.5.1.2：H2301 CSR p.136、PT-Table 10.2-10）。

治験薬の投与中止に至った腎機能変化に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群では 30 名（0.78%）、プラセボ群では 29 名（0.75%）に認められ、発現割合に群間差はなかった（5.3.5.1.2：H2301 CSR Table 10-12）。

重篤な有害事象のうち、いずれかの群で 2 名以上に認められた腎機能変化に関連する有害事象の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は腎不全｛4 名（0.10%） vs 7 名（0.18%）｝、急性腎不全｛4 名（0.10%） vs 3 名（0.08%）｝のみであり、その他の事象は各群 1 名以下の発現であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.2-3）。

表 2-36 規定された検索用語に該当する「腎機能変化に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Total no. of patients with AEs associated with change in renal function	190 (4.92)	168(4.36)
Creatinine renal clearance decreased	78 (2.02)	91 (2.36)
Renal impairment	35 (0.91)	33 (0.86)
Blood creatinine increased	30 (0.78)	12 (0.31)
Renal failure	29 (0.75)	23 (0.60)
Proteinuria	13 (0.34)	8 (0.21)
Renal failure acute	12 (0.31)	6 (0.16)
Azotemia	5 (0.13)	0 (0.00)
Nephritis	2 (0.05)	0 (0.00)
Glomerulonephritis	1 (0.03)	1 (0.03)
Glomerulonephritis acute	1 (0.03)	0 (0.00)
Glomerulonephritis membranoproliferative	1 (0.03)	0 (0.00)
Glomerulonephritis proliferative	1 (0.03)	0 (0.00)
Renal failure chronic	1 (0.03)	4 (0.10)
Scleroderma renal crisis	1 (0.03)	0 (0.00)
Acute prerenal failure	0 (0.00)	2 (0.05)
Nephrotic syndrome	0 (0.00)	1 (0.03)

Based on pre-defined search terms
Source: H2301 CSR Table 10-11（5.3.5.1.2）

2.1.6.2.2.2 腎臓への短期作用

ゾレドロン酸の腎臓への短期的な作用をモニタリングするため、H2301 試験では一部の被験者（腎安全性解析対象集団）で各投与の 9～11 日後の血清クレアチニン値および尿検査（定性）を測定した。ベースラインから各投与 9～11 日後に血清クレアチニンまたは尿蛋白が以下の基準に該当する被験者を表 2-37 に示した。

- 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
- ベースラインには 2+以下であった尿蛋白（定性）が各投与 9～11 日後には 2+超

各投与 9～11 日後に血清クレアチニンがベースラインから 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者は、ゾレドロン酸群では 42 名（1.81%）、プラセボ群では 19 名（0.81%）であり、ゾレドロン酸群に多かった。また、各投与 9～11 日後に尿蛋白が 2+を超えた被験者は、ゾレドロン酸群で 14 名（0.62%）、プラセボ群では 4 名（0.18%）であり、ゾレドロン酸群に多かった。

腎への短期作用と投与回数の関係をみると、血清クレアチニンおよび尿蛋白ともに、初回、2 回目、3 回目投与と投与回が異なっても異常変動を示した被験者の割合は同様であった。

表 2-37 各投与 9～11 日後にベースラインから血清クレアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加または尿蛋白 2+超を示した被験者 –H2301 試験（腎安全性解析対象集団）

Visit / Criterion	Zoledronic acid N	n	(%)	Placebo N	n	(%)
9-11 day post 1st infusion						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	2114	13	(0.61)	2130	6	(0.28)
Urinary protein – dipstick > 2+	2086	6	(0.29)	2101	3	(0.14)
9-11 day post 2nd infusion						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	1663	19	(1.14)	1721	8	(0.46)
Urinary protein – dipstick > 2+	1644	5	(0.30)	1706	1	(0.06)
9-11 day post 3rd infusion						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	1560	15	(0.96)	1600	7	(0.44)
Urinary protein – dipstick > 2+	1469	4	(0.27)	1514	0	(0.00)
Overall [1]						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	2320	42	(1.81)	2338	19	(0.81)
Urinary protein – dipstick > 2+	2244	14	(0.62)	2262	4	(0.18)

Note: N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit, as determined by safety window. For protein urine dipstick, baseline urine dipstick ≤ 2+ is required.
Note: n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit, as determined by safety window.
1: The overall indicates any 9-11 day post-infusion visit.
Source: H2301 CSR Table 10-13（5.3.5.1.2）

表 2-37 に示したベースラインからの変化では、初回投与時には腎に及ぼす短期的な影響が評価できる一方で、ベースラインからの経過時間が長い投与 2 回目または投与 3 回目の変化には、治験薬投与の影響よりも他の合併症が腎に及ぼす影響がより強く反映されている可能性がある。そこで、各投与前値（2 回目または 3 回目の投与前値）とその直後の投与 9～11 日後の血清クレアチニンを比較することで、合併症の影響を最小化し、治験薬投与の短期的な腎への影響を評価し得ると考えた。各投与前から各投与 9～11 日後に血清クレアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者を表 2-38 に示した。

各投与 9～11 日後に血清クレアチニンが各投与前値から 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者は、試験全体でゾレドロン酸群に 31 名（1.34%）、プラセボ群に 10 名（0.43%）認められた。これらゾレドロン酸群 31 名の血清クレアチニン値は、31 名中 27 名で発現後 1 ヵ月以内には回復し、血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加が次回投与（12 ヵ月後）まで持続した被験者はなかった。また、ゾレドロン酸群で次の投与以降に血清クレアチニン異常を再発した被験者は 2 名のみであった。プラセボ群では、10 名中 8 名が 12 ヵ月後には血清クレアチニンの増加は回復した。また、その後のプラセボ投与で血清クレアチニン増加を再発した被験者はなかった（5.3.5.1.2：H2301 CSR p.137、PT-Listing 10.3-3）。

表 2-38 各投与 9～11 日後に各投与前から血清クレアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者 −H2301 試験（腎安全性解析対象集団）

Visit	Zoledronic acid			Placebo		
Criteria	N	n	(%)	N	n	(%)
9-11 days post 1st infusion						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	2114	13	(0.61)	2130	6	(0.28)
9-11 days post 2nd infusion						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	1663	12	(0.72)	1721	1	(0.06)
9-11 days post 3rd infusion						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	1560	8	(0.51)	1600	3	(0.19)
Overall [1]						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	2320	31	(1.34)	2338	10	(0.43)

Note: N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit, as determined by safety window.
Note: n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit, as determined by safety window.
1: Overall indicates any 9–11 day post infusion visit.
Source: H2301 CSR Table 10-14（5.3.5.1.2）

ゾレドロン酸の腎への短期作用にベースラインの腎機能が影響するか否かを検討するため、ベースラインの CLcr 値別に、各投与 9～11 日後に血清クレアチニンまたは尿蛋白が異常の基準に該当する被験者の割合を表 2-39 に示した。

血清クレアチニンの 0.5 mg/dL を超える増加は、CLcr 値が 30～35 mL/min の層のみでプラセボ群に比べゾレドロン酸群で多かった（ゾレドロン酸群 10.64% vs プラセボ群 1.54%）。また、ゾレドロン酸群での血清クレアチニン増加の割合をベースラインの CLcr 値別に比較すると、CLcr 値が 35 mL/min 以上の各層では 1.27～2.38%であるのに対して、CLcr 値が 30～35 mL/min では 10.64%と高かった。

以上より、ゾレドロン酸投与の 9～11 日後にみられる血清クレアチニン増加は、ベースラインの CLcr 値が 35 mL/min 未満の被験者に多かった。

表 2-39 ベースラインの CLcr 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が 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者または尿蛋白 2+超を示した被験者 –H2301 試験（腎安全性解析対象集団）

Visit		Zoledronic acid			Placebo		
Lab Test							
Baseline creatinine clearance level		N	n	(%)	N	n	(%)
Overall							
Increase in serum creatinine > 0.5mg/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)
Urinary protein - dipstick > 2+							
	< 30 ml/min	0	0		3	0	(0.00)
	>=30 - < 35 ml/min	44	1	(2.27)	64	0	(0.00)
	>=35 - < 40 ml/min	81	0	(0.00)	94	0	(0.00)
	>=40 - <=50 ml/min	362	2	(0.55)	347	1	(0.29)
	> 50 - < 60 ml/min	534	3	(0.56)	495	3	(0.61)
	>=60 ml/min	1223	8	(0.65)	1259	0	(0.00)
	All patients	2244	14	(0.62)	2262	4	(0.18)

- N = the number of patients with evaluable measurements at both baseline and the post-baseline visit, as determined by the safety window.
For protein urine dipstick, baseline urine dipstick <=2+ is required.
- n = the number of patients meeting the criterion.
- The overall includes any 9-11 day post infusion visit.
Source: H2301 CSR PT-Table 10.6-1（5.3.5.1.2）

2.1.6.2.2.3 腎臓への長期作用

長期的な腎臓への作用では、安全性解析対象集団を対象に、ベースラインから各投与の投与前（12、24 ヵ月後）および投与 36 ヵ月後に以下に該当する臨床検査値異常を示した被験者の割合を表 2-40 に示した。

- 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
- CLcr < 30 mL/min
- ベースライン時には 2+以下であった尿蛋白（定性）が 2+超

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、2 回目投与前（12 ヵ月後）ではゾレドロン酸群がプラセボ群に比較して高かったが、3 回目投与前（24 ヵ月後）および 36 ヵ月後では両群に大きな違いはなかった。また、いずれの群でも、血清クレアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加する被験者が、長期的に増加する傾向は認められなかった。

CLcr 値が 30 mL/min 未満に減少した被験者の割合は、2 回目投与前（12 ヵ月後）、3 回目投与前（24 ヵ月後）、36 ヵ月後のいずれの時点でも、ゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

尿蛋白が 2+を超えた被験者の割合は、2 回目投与前（12 ヵ月後）、3 回目投与前（24 ヵ月後）、36 ヵ月後のいずれの時点でも両群に大きな違いはなかった。

このように、各投与の 1 年後に血清クレアチニン、CLcr または尿蛋白が異常の基準に該当する被験者の割合は、ゾレドロン酸投与によって長期的に増加することはなかった。

表 2-40 検査時期別の血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加、CLcr が 30 mL/min 未満、尿蛋白が 2+超を示した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Zoledronic acid			Placebo		
Criterion	N	n	(%)	N	n	(%)
Pre 2nd infusion (Month 12)						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	3595	19	(0.53)	3624	9	(0.25)
Urinary protein – dipstick > 2+	3581	1	(0.03)	3606	3	(0.08)
Creatinine clearance < 30 mL/min	3574	49	(1.37)	3615	44	(1.22)
Pre 3rd infusion (Month 24)						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	3289	16	(0.49)	3345	20	(0.60)
Urinary protein – dipstick > 2+	3277	3	(0.09)	3323	5	(0.15)
Creatinine clearance < 30 mL/min	3284	57	(1.74)	3337	63	(1.89)
Month 36						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	3022	36	(1.19)	3066	38	(1.24)
Urinary protein – dipstick > 2+	2980	2	(0.07)	3021	5	(0.17)
Creatinine clearance < 30 mL/min	2994	97	(3.24)	3035	96	(3.16)
End of study visit [a)]						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	3752	36	(0.96)	3767	37	(0.98)
Urinary protein – dipstick > 2+	3749	5	(0.13)	3758	12	(0.32)
Creatinine clearance < 30 mL/min	3621	103	(2.84)	3658	106	(2.90)
During the study [b)]						
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	3752	104	(2.77)	3767	77	(2.04)
Urinary protein – dipstick > 2+	3749	19	(0.51)	3758	19	(0.51)
Creatinine clearance < 30 mL/min	3621	160	(4.42)	3658	152	(4.16)

Note: N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit, as determined by safety window. For protein urine dipstick, baseline urine dipstick ≤ 2+ is required.
Note: n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit, as determined by safety window.

a) Patients with abnormal renal lab data at the last assessment.

b) Patients with abnormal renal lab data any time during the study. For patients in renal safety population, this includes the abnormality observed at the renal monitoring visits.

Source: H2301 CSR Table 10-16（5.3.5.1.2）

各投与の投与前（12、24 ヵ月後）および投与 36 ヵ月後での血清クレアチニン値および CLcr 値のベースラインからの平均変化量を表 2-41 に示した。血清クレアチニンおよび CLcr ともに、いずれの時点でも平均変化量はゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度であった。

以上のことから、ゾレドロン酸の腎臓への長期作用は認められなかった。

表 2-41 血清クレアチニンおよび CLcr のベースラインからの平均変化量 –H2301 試験（安全性解析対象集団）

Lab parameter	Visit	Treatment	n	Mean change (SD)
Creatinine (umol/L)	Month 12	Zoledronic acid	3595	2.5 (10.30)
		Placebo	3624	2.5 (10.75)
	Month 24	Zoledronic acid	3289	4.3 (10.84)
		Placebo	3345	4.1 (11.94)
	Month 36	Zoledronic acid	3022	7.2 (12.27)
		Placebo	3066	6.9 (13.17)
	Last visit	Zoledronic acid	3752	6.6 (12.66)
		Placebo	3767	6.4 (13.14)
Creatinine clearance (mL/min)	Month 12	Zoledronic acid	3574	-3.05 (8.921)
		Placebo	3615	-3.35 (9.232)
	Month 24	Zoledronic acid	3284	-5.73 (8.986)
		Placebo	3338	-5.71 (9.498)
	Month 36	Zoledronic acid	2989	-8.75 (9.575)
		Placebo	3031	-8.67(9.625)
	Last visit	Zoledronic acid	3621	-8.28 (9.820)
		Placebo	3658	-8.19 (9.769)

Note: n is the number of patients with evaluable measurements at both baseline and the post-baseline visit, as determined by the safety window.
Source: H2301 CSR Table 10-17（5.3.5.1.2）

次に、ベースラインの腎機能の程度によってゾレドロン酸が腎に長期的に作用する可能性を調査するため、ベースラインの CLcr 値別に、各投与前（12、24 ヵ月後）、36 ヵ月後、最終時に CLcr 値、血清クレアチニン値または尿蛋白が異常の基準に該当した被験者の割合を求めた。その結果、いずれの検査項目でも、投与 12、24、36 ヵ月後の各時点で異常に該当した被験者の割合は、ベースラインの CLcr 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（表 2-42）［付録 表 8.6-9］［付録 表 8.6-10］［付録 表 8.6-11］。

加えて、ベースラインに 60 mL/min 以下であった CLcr が試験期間中に 30%以上減少した被験者についても検討したところ、その発現割合はゾレドロン酸群が 10.85%、プラセボ群が 10.77%であり、両群で同程度であった。また、CLcr が 30%以上減少した被験者の割合は、ベースラインの CLcr 値がいずれの層でも両群で同程度であった［付録 表 8.6-12］。

以上より、ベースラインの CLcr 値に関わらず、ゾレドロン酸の腎臓への長期的な作用は認められなかった。

表 2-42 ベースラインの CLcr 値別、試験期間中に CLcr 値が 30 mL/min 未満を示した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Visit		Zoledronic acid			Placebo		
Lab Test							
	Baseline creatinine clearance level	N	n	(%)	N	n	(%)
During the study [a)]							
Creatinine clearance < 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.

a) Patients with abnormal renal lab data at any time during the study. For patients in renal safety population, this includes the abnormality observed at the renal monitoring visits.
Source: H2301 CSR PT-Table 10.3-7（5.3.5.1.2）

2.1.6.2.2.4 独立判定委員会が確定した腎機能障害

独立判定委員会で臨床的に意味のある腎機能障害と判定された被験者は、ゾレドロン酸群では 178 名（4.6%）、プラセボ群では 157 名（4.1%）であり、絶対リスク差は 0.5%とわずかにゾレドロン酸群が高かった。これらの詳細は［5.3.5.3.1：Renal SpEER］に示した。

[1] 独立判定委員会の判定方法

独立判定委員会のレビュー対象は、委員会が事前に規定した以下の臨床検査値異常または有害事象の基準に該当する被験者とした。

- 臨床検査値の異常：
  - 血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加
  - CLcr 値 ＜30 mL/min
  - ベースラインに 60 mL/min 以下であった CLcr 値が投与後に 30%以上減少
- 腎機能変化と関連する有害事象として、委員会が事前に規定した検索用語に該当する有害事象名が報告された被験者［付録 表 8.6-1］

これらの基準に該当する被験者の情報が独立判定委員会に送られ、腎臓専門医 2 名および内分泌専門医 1 名の 3 名からなる独立判定委員会が臨床的に意味のある「腎機能障害 change in renal function」および「腎機能障害に関連する有害事象 adverse events associated with a change in renal function」を判定した。また、腎機能障害に関連する有害事象と治験薬との因果関係は、既往歴などの背景因子も踏まえて判定した。すべての判定は盲検下で実施した（5.3.5.3.1：Renal SpEER 2.4.2 項）。

[2] 腎機能障害（臨床検査値の異常も含む）に対する判定結果

独立判定委員会が臨床的に意味のある腎機能障害と確定した被験者は、ゾレドロン酸群では 178 名（4.6%）、プラセボ群では 157 名（4.1%）であった（表 2-43）。確定された腎機能障害のうち、腎イベント renal adverse event および血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加 increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL はプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かったが、CLcr 値減少に関わる 2 イベント（calculated creatinine clearance < 30 mL/min、baseline calculated creatinine clearance ≤60 mL/min and declined by ≥30%）は両群で同様の発現割合であった。なお、腎イベント renal adverse event は、治験担当医師から有害事象として報告されたか否かに関わらず、独立判定委員会が臨床検査値より腎の異常があると判定した被験者を含むことから、表 2-44 に示した「腎機能障害に関連する有害事象」とは該当者数に差異が生じている。

独立判定委員会により治験薬との因果関係が否定されなかったのは、ゾレドロン酸群では 138 名（3.6%）、プラセボ群では 129 名（3.3%）であった（5.3.5.3.1：Renal SpEER Table 4-2）。

表 2-43 独立判定委員会が確定した腎機能障害 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=3862)		Placebo (N=3852)	
	n	(%)	n	(%)
Overall	178	(4.6)	157	(4.1)
Renal adverse event	175	(4.5)	154	(4.0)
Increase in serum creatinine >0.5 mg/dL	55	(1.4)	41	(1.1)
Calculated creatinine clearance <30 mL/min	62	(1.6)	57	(1.5)
Baseline calculated creatinine clearance ≤60 mL/min and declined by ≥30%	114	(3.0)	115	(3.0)

Source: Renal SpEER Table 4-1（5.3.5.3.1）

[3] 腎機能障害に関連する有害事象に対する判定結果

独立判定委員会が腎機能障害に関連する有害事象と確定した被験者は、ゾレドロン酸群では 90 名（2.33%）、プラセボ群では 74 名（1.92%）に認められた。この腎機能障害に関連する有害事象の群間差は、血中クレアチニン増加のゾレドロン酸群（0.57%）とプラセボ群（0.16%）の差に因るところが大きく、その他の事象に両群間で大きな違いはなかった。

独立判定委員会は、血清クレアチニンまたは CLcr の臨床的に意味のある変化を伴う有害事象のみを「腎機能障害に関連する有害事象」として判定したため、治験担当医師が報告した有害事象（表 2-36）よりも、判定委員会が確定した有害事象（表 2-44）は少なかった。

表 2-44 独立判定委員会が確定した腎機能障害に関連する有害事象 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid (N=3862) n (%)	Placebo (N=3852) n (%)
Total	90 (2.33)	74 (1.92)
Creatinine renal clearance decreased	29 (0.75)	33 (0.86)
Blood creatinine increased	22 (0.57)	6 (0.16)
Renal failure	16 (0.41)	14 (0.36)
Renal impairment	11 (0.28)	20 (0.52)
Proteinuria	9 (0.23)	6 (0.16)
Renal failure acute	9 (0.23)	2 (0.05)
Azotemia	4 (0.10)	0 (0.00)
Glomerulonephritis acute	1 (0.03)	0 (0.00)
Glomerulonephritis membranoproliferative	1 (0.03)	0 (0.00)
Glomerulonephritis proliferative	1 (0.03)	0 (0.00)
Renal failure chronic	1 (0.03)	2 (0.05)
Scleroderma renal crisis	1 (0.03)	0 (0.00)
Glomerulonephritis	0 (0.00)	1 (0.03)

A patient with multiple occurrences of an adverse event under one treatment is counted only once in the adverse-event category for that treatment
Source: Renal SpEER Table 4-3（5.3.5.3.1）

2.1.6.2.3 海外参考試験

海外参考試験では、腎機能障害の独立判定委員会が設置された試験は H2301E1 試験、H2301E2 試験、H2313 試験、H2315 試験、H2407 試験、L2310 試験、N2312 試験、M2308 試験および O2306 試験であった。以下に、これらの試験で独立判定委員会が、臨床的に意味のある腎機能障害と判定した結果を記載した。

また、H2301E1 試験、H2301E2 試験、O2306 試験、M2308 試験、M2309 試験および H2409 試験では、治験薬投与 9〜11 日後に血清クレアチニン値、尿蛋白が評価された。それらの結果の詳細は各試験の治験総括報告書に示した。

[1] H2301 継続試験

H2301E1 試験では、臨床的に意味のある腎機能障害と確定された被験者は Z6 群が 30 名（4.9%）、Z3P3 群が 17 名（2.8%）であり、Z3P3 群に比べて Z6 群でやや多かった。P3Z3 群で腎機能障害と確定された被験者は 40 名（3.3%）であった（5.3.5.1.3 : H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.21）。

H2301E2 試験では、臨床的に意味のある腎機能障害と確定された被験者は Z9 群が 2 名（2.2%）、Z6P3 群が 3 名（3.2%）であり、両群で同程度であった（5.3.5.1.4 : H2301E2 CSR Table 14.3.1-2.12）

[2] 閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験

H2313 試験および H2315 試験では、アレンドロン酸群での腎機能障害は認められず、両試験を併合したゾレドロン酸群 182 名中 4 名（2.20%）が臨床的に意味のある腎機能障害と

確定された。その内訳は、腎イベントが 4 名（2.20%）、血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加が 2 名（1.10%）、CLcr 値 30 mL/min 未満が 2 名（1.10%）およびベースラインに 60 mL/min 以下の CLcr 値の 30%以上の減少が 2 名（1.10%）であった（5.3.5.3.1 : Renal SpEER 4.2 項および 5.3.5.3.7：PMO safety update Appendix Table 8.2-1）。

[3] 急性期反応に関する特別な試験

H2407 試験では、臨床的に意味のある腎機能に関連する有害事象の発現はなかった（5.3.5.3.1：Renal SpEER 4.3 項）。

[4] 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

L2310 試験では、臨床的に意味のある腎機能障害と確定された被験者は、ゾレドロン酸群では 87 名（8.25%）、プラセボ群では 90 名（8.51%）であり、群間差はなかった（5.3.5.1.13 : L2310 CSR Table14.3.1-1.36）。

M2308 試験では、臨床的に意味のある腎機能障害と確定された被験者は、ゾレドロン酸群では 7 名（4.6%）、アレンドロン酸群では 2 名（1.4%）であった。これらゾレドロン酸群の全 7 名が投与 9～11 日後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であったが、その後血清クレアチニンはベースライン値付近まで減少した。アレンドロン酸群 2 名の内訳は、腎機能障害が 1 名、腎不全が 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1.12：M2308 CSR p.105）。

O2306 試験では、臨床的に意味のある腎機能障害と確定された被験者は、ゾレドロン酸群では 9 名（2.16%）、リセドロン酸群では 7 名（1.68%）であり、両群に大きな違いはなかった（5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.3.1-1.37）。

N2312 試験では、臨床的に意味のある腎機能障害と確定された被験者は ZOL 1 × 5 mg 群の腎不全 1 名（0.55%）のみであり、ZOL 2 × 5 mg 群およびプラセボ群での発現はなかった。当該被験者（被験者番号：0102/00021）は投与 296 日目に腎不全を発症した。独立判定委員会は、高血圧の合併やオルメサルタンの使用が影響した可能性を指摘しながらも、ゾレドロン酸と関連ありと判定した（5.3.5.1.14 : N2312 CSR Table 14.3.1-1.16、Listing 14.3.2-1.14、p.1229）。

2.1.6.3 眼障害

非特異的な結膜炎、ぶどう膜炎および上強膜炎などの眼の炎症とビスホスホネート投与との関連を示す報告（Fraunfelder FW et al, 2003）があることから、眼障害を特定の事象として評価した。

国内試験および H2301 試験ともに、ゾレドロン酸群で炎症性眼障害の有害事象がプラセボ群に比べてやや多く認められた。しかし、これらは視力を脅かすようものではなく、ほぼすべてが保存的治療で入院することなく回復した。なお、海外参考試験では、プラセボ対照試験では眼障害がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群でやや多い試験もみられたが、実薬対照試験の 4 試験ではゾレドロン酸の眼障害の発現割合は他の経口ビスホスホネートと同程度であった。

2.1.6.3.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

[1] AK156-I-1 試験

AK-156-I-1 試験では、治験担当医師が報告した有害事象のうち、SOC が「眼障害」に含まれる有害事象は、ゾレドロン酸 5 mg 群の光視症が 1 名、霧視が 1 名に認められた［付録 表 8.2-1］。これらは、いずれも軽度かつ非重篤な事象であった（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 付録 16.2.8-1）。

AK156-I-1 試験で治験担当医師が報告した「眼障害に関連する有害事象」を、因果関係別および基本語別に表 2-45 に示した。眼障害に関連する有害事象とは、H2301 試験の独立判定委員が事前に規定した眼障害の検索用語［付録 表 8.6-13］に該当する有害事象とした。

眼障害に関連する有害事象は、ゾレドロン酸 5 mg 群の 1 名（8.3%）に認められた。当該被験者（被験者番号：AK0124）は、ゾレドロン酸投与 8 日後に軽度の霧視を発現し、発現 6 日後から点眼剤で約 1 週間治療して、発現の約 5 ヵ月後に回復が確認された。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判定した（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 付録 16.2.4-2 および付録 16.2.8-1）。

表 2-45 規定された検索用語に該当する「眼障害に関連する有害事象」 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term	All AE		Drug-related AE	
	Zoledronic Acid 4mg (N = 12)	Zoledronic Acid 5mg (N = 12)	Zoledronic Acid 4mg (N = 12)	Zoledronic Acid 5mg (N = 12)
Total no. of patients with Ocular AEs	0(0.0%)	1(8.3%)	0(0.0%)	1(8.3%)
Vision blurred 霧視	0(0.0%)	1(8.3%)	0(0.0%)	1(8.3%)

t_274_body_101_oclarae.rtf

Based on pre-defined search terms
MedDRA version 17.1

[2] AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験で治験担当医師が報告した有害事象のうち、SOC が「眼障害」に含まれる有害事象は、ゾレドロン酸群では 33 名（9.9%）、プラセボ群では 26 名（7.8%）に認められており、両群の発現割合に大きな違いはなかった［付録 表 8.2-3］。また、SOC が「眼障害」の重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群では 1 名（0.3%）、プラセボ群では 3 名（0.9%）に認められており、両群の発現割合は同程度であった。これら SOC が「眼障害」の重篤な有害事象のうち、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事象はなく、いずれの事象も各群 0〜1 名の発現であった［付録 表 8.4-1］。

AK156-III-1 試験で治験担当医師が報告した眼障害に関連する有害事象（規定された検索用語に該当）を、因果関係別および基本語別に表 2-46 に示した。

眼障害に関連する有害事象は、ゾレドロン酸群では 19 名（5.7%）、プラセボ群では 6 名（1.8%）に認められ、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かった。ゾレドロン酸群で 2 名以上かつプラセボ群の 2 倍以上に認められた事象は、結膜炎と虹彩炎であった。ゾレドロン酸群にみられた結膜炎および虹彩炎は、いずれも軽度で、ほぼすべてが点眼剤や投薬の保存的治療により軽快または回復した。眼障害に関連する有害事象のうち、視力を脅かす事象または後遺症が残った事象の報告はなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.2.7-2）。

ゾレドロン酸群で特に多くみられた結膜炎は、感染や物理的刺激、外部環境等によるものと判断され、すべてが治験担当医師より治験薬との因果関係を否定された。眼障害に関連する副作用は、ゾレドロン酸群の虹彩炎 2 名（0.6%）のみであり、プラセボ群での発現はなかった。

表 2-46 規定された検索用語に該当する「眼障害に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	All AE Placebo (N = 332) n (%)	Drug-related AE Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Drug-related AE Placebo (N = 332) n (%)
All AE		19 (5.7)	6 (1.8)	2 (0.6)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	14 (4.2)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blepharitis	眼瞼炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iritis	虹彩炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Based on pre-defined search terms
MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-10（5.3.5.1.1）

発現時期別（各投与の 3 日以内、4〜15 日後、16〜30 日後、30 日超）に眼障害に関連する有害事象の発現割合を検討したところ、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の発現割合が高いのは「投与 30 日超」のみであった［付録 表 8.6-14］。AK156-III-1 試験では、治験薬以外の理由により発現した結膜炎が「眼障害に関連する有害事象」の大半を占めたため、本解析では治験薬投与と眼障害の発現に時間的な相関関係を見出すことができなかった可能性があると考えた。なお、治験薬との因果関係が否定されなかった虹彩炎は、2 名ともにゾレドロン酸の初回投与 3〜5 日後に発現した（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.2.7-2）。

2.1.6.3.2 H2301 試験

2.1.6.3.2.1 治験担当医師から報告された眼障害

H2301 試験で治験担当医師が報告した有害事象のうち、SOC が「眼障害」に含まれる有害事象は、ゾレドロン酸群では 538 名（13.93%）、プラセボ群では 500 名（12.98%）に認められており、両群の発現割合は同様であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.1-1）。SOC が「眼

障害」の重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群では 44 名（1.14%）、プラセボ群では 43 名（1.12%）に認められており、両群の発現割合は同様であった。これらの重篤な眼障害のうち、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多い有害事象はなく、最も多くみられた事象は両群ともに白内障であった（5.3.5.1.2：H2301CSR PT-Table 10.2-3）。

SOC が「眼障害」の有害事象を発現した被験者数は、投与回数が増えるとともに減少した。発現時期別の SOC「眼障害」の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、初回投与から 2 回目投与｛275 名（7.12%） vs 220 名（5.71%）｝、2 回目投与から 3 回目投与｛176 名（5.16%） vs 198 名（5.63%）｝、3 回目投与より後｛149 名（4.80%） vs 150 名（4.70%）｝であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT- Table 10.1-2a、PT-Table 10.1-2b および PT-Table 10.1-2c）。

治験担当医師が報告した有害事象のうち、事前に規定した眼障害の検索用語[付録 表 8.6-13]に該当する有害事象は、眼専門医の独立判定委員によるレビューを受けた。この検索用語に該当する「眼障害に関連する有害事象」の発現状況を基本語別に表 2-47 に示した。眼障害に関連する有害事象のうち、ゾレドロン酸群で 0.1%以上かつプラセボ群の 2 倍以上に認められた事象は、眼痛 eye pain、複視 diplopia、ぶどう膜炎 uveitis であった。

表 2-47 規定された検索用語に該当する「眼障害に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Zoledronic acid N = 3862 n (%)	Placebo N = 3852 n (%)
Conjunctivitis	54 (1.40)	48 (1.25)
Eye pain	18 (0.47)	9 (0.23)
Eye irritation	14 (0.36)	11 (0.29)
Vision blurred	14 (0.36)	16 (0.42)
Blepharitis	9 (0.23)	13 (0.34)
Lacrimation increased	9 (0.23)	8 (0.21)
Diplopia	8 (0.21)	2 (0.05)
Uveitis	6 (0.16)	0 (0.00)
Episcleritis	2 (0.05)	1 (0.03)
Photophobia	2 (0.05)	1 (0.03)
Iridocyclitis	1 (0.03)	1 (0.03)
Iritis	1 (0.03)	0 (0.00)

Based on pre-defined search terms
Note: A patient with multiple occurrences of an adverse event under one treatment is counted only once in the adverse event category for that treatment.
Source: Ocular SpEER Table 3-1（5.3.5.3.3）

2.1.6.3.2.2 独立判定委員が確定した眼障害

眼専門医の独立判定委員が、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定した有害事象を表 2-48 に示した。眼障害は、ゾレドロン酸群で 129 名（3.34%）、プラセボ群で 102 名（2.65%）に認められた。眼障害の発現割合の群間差は 0.7%であり、ゾレドロン酸群での眼障害の発生リスクはプラセボ群に比べて約 26%高かった。しかし、ゾレドロン酸群でみられた眼障害は、いずれも視力を脅かすようなものではなく、ほぼすべてが無処置または点眼剤などの保存的治療によって回復した（5.3.5.3.3：Oclar SpEER 4.3 項）。

独立判定委員が治験薬との因果関係を否定しなかった眼障害は、ゾレドロン酸群では 42 名（1.09%）、プラセボ群では 8 名（0.21%）であった（5.3.5.3.3：Oclar SpEER Table 3-5）。

表 2-48 独立判委員が確定した眼障害 –H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Zoledronic acid N = 3862 n (%)	Placebo N = 3852 n (%)
Total	**129 (3.34)**	**102 (2.65)**
Conjunctivitis	54 (1.40)	48 (1.25)
Eye pain	18 (0.47)	9 (0.23)
Eye irritation	14 (0.36)	10 (0.26)
Vision blurred	13 (0.34)	16 (0.42)
Blepharitis	9 (0.23)	13 (0.34)
Diplopia	7 (0.18)	2 (0.05)
Lacrimation increased	7 (0.18)	8 (0.21)
Uveitis	6 (0.16)	0 (0.00)
Episcleritis	2 (0.05)	1 (0.03)
Photophobia	2 (0.05)	1 (0.03)
Iridocyclitis	1 (0.03)	1 (0.03)
Iritis	1 (0.03)	0 (0.00)

Note: A patient with multiple occurrences of an adverse events under 1 treatment is counted only once in the adverse event category for that treatment
Note: There are 15 adverse events listed in Safety Update Appendix Table 8.2-5 (5.3.5.3.7) that are not included in this Table. These events were not part of the predefined ocular term criteria and include cataract, conjunctivitis viral, eyelid oedema, hordeolum, hyalosis asteroid, keratitis, optic neuritis, meibomianitis, retinal haemorrhage, cataract operation, conjunctivitis allergic, dry eye, eye pruritius, retinal tear, and retinal vein thrombosis. These events occurred in patients who had other ocular events that met the key term criteria, and were expert reviewed in error. The total number of patients with confirmed ocular AEs does not change.
Source: Ocular SpEER Table 3-3（5.3.5.3.3）

眼障害が急性期反応の一部であることが知られていることから（Tanvetyanon T et al, 2006）、治験薬投与と眼障害の発現時期について検討した。その結果、各投与の 3 日以内に発現した眼障害の割合はプラセボ群 0.13%に対してゾレドロン酸群が 0.65%と高かったが、それ以外の区間（各投与 4～15 日後、各投与 16～30 日後、各投与 30 日超）で発現した眼障害の割合は両群で大きな違いはなかった。各投与 3 日以内にゾレドロン酸群で特に多く発現した眼障害（発現割合が 0.05%以上かつプラセボ群の 2 倍以上）は、眼痛、結膜炎、眼刺激、ぶどう膜炎であった（5.3.5.3.3：Oclar SpEER Table 3-4）。このように、ゾレドロン酸投与 3 日以内に眼障害が多く発現しており、これらの眼障害が急性期反応に伴う炎症症状の一部であると考えられた。

独立判定委員がビスホスホネートに関連する眼障害と判定した重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群の 1 名で発現したぶどう膜炎のみであった。当該被験者（被験者番号：0404/00054）は、ゾレドロン酸の 2 回目投与の約 11 ヵ月後に左眼のぶどう膜炎を発症し、入院して硝子体切除術を受けた。治験担当医師および独立判定委員会ともに、ぶどう膜炎と治験薬との因果関係を否定した。独立判定委員会は、ぶどう膜炎発症の 8 ヵ月前に行った白内障手術の合併症のおそれを指摘した（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-supplement 2）。

なお、独立判定委員の判定に関する詳細は［5.3.5.3.3：Oclar SpEER］に示した。

2.1.6.3.3 海外参考試験

海外参考試験では、眼障害の独立判定委員会が設置された試験は H2301E1 および H2301E2 試験、H2313 試験、H2315 試験、H2407 試験、L2310 試験、N2312 試験、M2308 試験、O2306 試験であった。以下に、これらの試験で独立判定委員がビスホスホネートに関連する眼障害と確定した事象を記載した。

[1] H2301 継続試験

H2301E1 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定された被験者は、Z6 群では 12 名（2.0%）、Z3P3 群では 17 名（2.8%）、P3Z3 群では 39 名（3.2%）であり、Z6 群と Z3P3 群で大きな違いはなかった。これらのうち、治験薬との因果関係があると判定された被験者は、Z3P3 群の 2 名（0.3%）および P3Z3 群の 15 名（1.2%）であり、Z6 群にはなかった。重篤な眼障害と確定された事象は、Z6 群の眼痛 1 名（3 日で回復）、Z3P3 群のぶどう膜炎 1 名であった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR p.143、Table 14.3.1-1.21 および Listing 14.3.2-1.8）。

H2301E2 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定された被験者は、Z9 群では 1 名（1.1%）、Z6P3 群では 3 名（3.2%）であった。これらのうち、治験薬との因果関係があると判定された眼障害または重篤な眼障害はなかった（5.3.5.1.4：H2301E2 CSR p.110 および Listing 14.3.2-1.9）。

[2] 閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験

H2313 試験および H2315 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定された被験者はなかった（5.3.5.3.3：Ocular SpEER 3 項）。

[3] 急性期反応に関する特別な試験

H2407 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定された被験者はなかった（5.3.5.3.3：Ocular SpEER 3 項）。

[4] 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

L2310 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定された被験者は、ゾレドロン酸群 21 名（1.99%）およびプラセボ群 16 名（1.51%）であり、両群で同程度であった。これらのうち、治験薬との因果関係があると判定された被験者は、ゾレドロン酸群では 4 名、プラセボ群では 1 名であった。重篤な眼障害と確定された事象はなかった（5.3.5.1.13：L2310 CSR p.130 および Listing 14.3.2-1.7）。

O2306 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定された被験者は、ゾレドロン酸群では 6 名（1.44%）、リセドロン酸群では 6 名（1.44%）であり、群間差はなかった。これらのうち、眼障害と治験薬との因果関係があると判定された事象は、ゾレドロン酸群の 1 名にみられた結膜炎のみであった。重篤な眼障害と確定された事象は、ゾレドロン酸

群の 1 名で初回投与 5～6 ヵ月後に発現した帯状疱疹に続発する結膜炎であり、18 日間で回復した（5.3.5.1.10：O2306 CSR p.178、Listing 14.3.2-1.5、p.4386 および p.4504）。

M2308 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と判定された被験者は、ゾレドロン酸群では 4 名（2.6%）、アレンドロン酸群では 3 名（2.0%）であり、両群で同程度であった。これらのうち、眼障害と治験薬との因果関係があると判定された被験者は、ゾレドロン酸群の 3 名であった。重篤な眼障害と確定された事象はなかった（5.3.5.1.12 : M2308 CSR p.106 および Listing 14.3.2-1.16）。

N2312 試験では、ビスホスホネートに関連する眼障害と確定された被験者は、ゾレドロン酸 2 × 5 mg 群 11 名（5.56%）、ゾレドロン酸 1 × 5 mg 群 11 名（6.08%）およびプラセボ群 15 名（7.43%）であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の発現割合はわずかに低かった。これらのうち、眼障害と治験薬との因果関係があると判定された被験者は、ゾレドロン酸 2 × 5 mg 群の 4 名、ゾレドロン酸 1 × 5 mg 群の 7 名、プラセボ群の 2 名であった。重篤な眼障害と確定された事象はなかった（5.3.5.1.14 : N2312 CSR p.133、Listing 14.3.2-1.8）。

2.1.6.4 低カルシウム血症

ビスホスホネートは、破骨細胞による骨吸収を抑制して骨から血中へのカルシウム放出を減少させることから、血中カルシウム値を低下させることが知られている。そこで、低カルシウム血症を特定の事象として評価した。なお、国内および海外のいずれの試験でも、カルシウムおよびビタミン D を基礎治療薬として補給し、被験者の安全性確保に配慮して実施した。

国内 2 試験および H2301 試験ともに、ゾレドロン酸投与後に認められた血中カルシウム値の減少のほとんどが一過性かつ無症候性であり、2 回目投与以降には発現が減少した。また、これらの試験で低カルシウム血症がわずかな被験者に認められたが、重篤または投与中止に至る低カルシウム血症はなかった。なお、海外参考試験の結果は、H2301 試験から得られた結果を支持するものであった。

2.1.6.4.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

2.1.6.4.1.1 低カルシウム血症と報告された有害事象

[1] AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験では、治験担当医師から低カルシウム血症と報告された有害事象はなかった［付録 表 8.2-1］。

[2] AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験では、治験担当医師から低カルシウム血症と報告された被験者はゾレドロン酸群の 1 名（0.3%）のみであった［付録 表 8.2-3］。当該患者（被験者番号 : AKP3729）は、ベースラインに 9.5 mg/dL（2.4 mmol/L）であった血清カルシウム値がゾレドロン酸投与 3 日後に 8.4 mg/dL（2.1 mmol/L）に低下し、自覚症状として倦怠感が認められた。カルシウムまたはビタミン D 剤の追加投与なく、倦怠感は発現の 3 日後に消失し、血清カルシウム値は発現の 4 日後に 8.6 mg/dL（2.2 mmol/L）に回復した。この低カルシウム血症は軽

度かつ非重篤であり、処置として治験薬投与が中止されることはなかった。また、低カルシウム血症でよく知られている口唇や手指のしびれや痙攣の報告はなく、血清カルシウム値は軽微な変動であった［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.4-9 および付録 16.2.7-4］。

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）では、ゾレドロン酸投与後に軽度な低カルシウム血症が 1 名に認められたが、重篤、高度または投与中止に至るような低カルシウム血症の発現はなかった。

2.1.6.4.1.2 血清カルシウム値の減少

[1] AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験では、投与日（1、2、4、6、8 時間後）、投与翌日（24 時間後）、投与 3、7、14 日後に血清カルシウムを測定した。投与後 14 日以内のいずれかの時点で、血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満｛2.1 mmol/L（8.4 mg/dL）または 2.2 mmol/L（8.6 mg/dL）未満｝に減少した被験者は、ゾレドロン酸 4 mg 群およびゾレドロン酸 5 mg 群でそれぞれ 5 名（41.67%）および 4 名（36.36%）であった［付録 表 8.6-15］。9 名中 8 名が発現から 4 週以内、残る 1 名は 12 週以内に回復しており、いずれも一過性かつ無症候性の血清カルシウム値の減少であった（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 表 14.3.4-4 および付録 16.2.8-1）。なお、この結果は、アルブミン値で補正した補正血清カルシウム値で評価しても同様であった［付録 表 8.6-16］。

AK156-I-1 試験の期間中に、補正血清カルシウム値が臨床的に重要な臨床検査値異常の基準（1.87 mmol/L 未満）に該当した被験者はなかった［付録 表 8.7-1］。

[2] AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験では、各投与の 3、7、14 日後のいずれかの時点で血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満｛2.1 mmol/L（8.4 mg/dL）未満｝に減少した被験者は、ゾレドロン酸群では、初回投与では 13.15%（43/327 名）、2 回目投与では 1.50%（4/266 名）に認められた。一方、プラセボ群では、初回および 2 回目ともに該当した被験者はなかった［付録 表 8.6-17］。このように、血清カルシウム値の正常範囲下限未満への減少はゾレドロン酸群のみで認められた。

これらの血清カルシウム減少を発現時期別にみると、ゾレドロン酸の初回投与 3 日後の発現が特に多く、初回投与の 3 日後に 36 名（10.9%）、7 日後に 7 名（2.1%）、14 日後に 5 名（1.5%）で認められ、2 回目投与 3、7、14 日後の発現は 1～2 名（0.4～0.7%）であった。また、これらの血清カルシウム減少は、いずれも一過性で無症候性であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.4-9、表 12.2-9 および付録 16.2.7-2）。

なお、各投与の 3、7、14 日後のいずれかの時点で補正血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満｛2.1 mmol/L（8.4 mg/dL）未満｝に減少した被験者数は、血清カルシウム値での結果と大きな違いはなかった［付録 表 8.6-18］。

試験期間中に補正血清カルシウム値が臨床的に重要な臨床検査値異常の基準（1.87 mmol/L 未満）に該当した被験者は、ゾレドロン酸群で 1 名（0.3%）、プラセボ群で 1 名（0.3%）であった［付録 表 8.7-3］。これら 2 名（被験者番号：AKP3413、AKP4322）

の血清カルシウム値は 12 ヵ月後または 18 ヵ月後に臨床的に重要な減少を示したが、その直後（3～4 日後）の検査で正常範囲内に回復しており、低カルシウム血症の症状はみられなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.4-5、表 14.3.4-6、付録 16.2.7-2 および付録 16.2.7-3）。

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）の一部の被験者でゾレドロン酸投与後に血清カルシウム値の低下が認められたが、いずれも一過性かつ無症候性であった。

2.1.6.4.2 H2301 試験

2.1.6.4.2.1 治験担当医師から低カルシウム血症と報告された有害事象

H2301 試験では、低カルシウム血症は、ゾレドロン酸群で 11 名（0.28%）、プラセボ群で 5 名（0.13%）に認められた。これらのうち、治験担当医師から治験薬との因果関係が否定されなかった低カルシウム血症は、ゾレドロン酸群では 3 名（0.08%）、プラセボでは 1 名（0.03%）に認められた。低カルシウム血症は、いずれの群でも 0.1%に満たないわずかな発現割合であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table10.1-1 および PT-Table 10.1-18）。

H2301 試験で認められた低カルシウム血症はいずれも非重篤で、軽度の事象がゾレドロン酸群では 11 名中 8 名、プラセボ群では 5 名中 4 名であり、それ以外はすべて中等度であった。また、処置なく回復した低カルシウム血症は、ゾレドロン酸群では 11 名中 9 名、プラセボ群では 5 名中 3 名であった。いずれの群でも、処置として治験薬投与を中止した低カルシウム血症はなかった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Listing 10.2-7）。

以上より、H2301 試験のゾレドロン酸群ではプラセボ群よりやや多くの被験者で低カルシウム血症が認められたものの、その発現割合は低かった。また、低カルシウム血症のほとんどが軽度で、重篤または治験薬の投与中止に至った事象はなく、多くが処置なく回復した。

2.1.6.4.2.2 血清カルシウム値の減少

H2301 試験の一部の被験者（腎安全性解析対象集団）で、各投与の 9～11 日後の血清カルシウムを測定した。この腎安全性解析対象集団で、血清カルシウム値が正常範囲内から正常範囲下限未満（2.075 mmol/L 未満）に減少した被験者は、ゾレドロン酸群では初回投与時に多く、初回投与 9～11 日後では 2.3%（49/2,114 名）、2 回目投与 9～11 日後では 0.1%（2/1,663 名）、3 回目投与 9～11 日後では 0.3%（5/1,559 名）であった。一方、プラセボ群では、初回、2 回目および 3 回目投与の 9～11 日後のいずれの時点でも該当した被験者は 1 名（< 0.1%）のみだった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.6-4 および 10.6.1 項）。

治験薬が投与されたすべての被験者（安全性解析対象集団）で、試験期間中に血清カルシウム値が臨床的に重要な臨床検査値異常の基準（1.87 mmol/L 未満）に該当した被験者は、ゾレドロン酸群では 0.24%（9/3,750 名）、プラセボ群では 0.13%（5/3,767 名）であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.3-6）。これらの被験者のうち、低カルシウム血症の症状を伴った被験者はなく、多くの血清カルシウム減少が次の測定時点で正常範囲内に回復した（5.3.5.1.2：H2301 CSR p.134）。

2.1.6.4.2.3 独立判定委員会が確定した低カルシウム血症

独立判定委員会にレビュー依頼されたゾレドロン酸群 36 名（0.93%）およびプラセボ群 13 名（0.34%）のうち、独立判定員委員会で臨床的に意味のある低カルシウム血症と判定された被験者は、ゾレドロン酸群では 16 名（0.41%）、プラセボ群では 2 名（0.05%）であった（5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER 3.3.3 項および 5.3.5.3.7：PMO Safety Update Appendix Table 8.2-4）。

これらの詳細は［5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER］に示した。

[1] 独立判定委員会の判定方法

独立判定委員会のレビュー対象は、委員会が事前に規定した検索用語［付録 表 8.6-19］に該当する有害事象名が報告された被験者、または無作為化後に中央測定された血清カルシウム値が 2.0 mmol/L（8.0 mg/dL）未満を示した被験者とした。これらの基準に該当する被験者の情報が独立判定委員会に送られ、腎臓専門医 2 名および内分泌専門医 1 名の 3 名からなる独立判定委員会が臨床的に意味のある低カルシウム血症を判定した。また、低カルシウム血症と治験薬との因果関係は、甲状腺摘出歴など関連する背景因子を踏まえて判定した。すべての判定は盲検下で実施した（5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER 2.4 項）。

[2] 有害事象の判定結果

独立判定委員会へは、事前に規定した検索用語に該当する有害事象が認められた 16 名がレビュー依頼された。そのうち、独立判定委員会に臨床的に意味のある低カルシウム血症と判定された被験者は、ゾレドロン酸群では 4 名、プラセボ群では 2 名であった。独立判定委員会は、これらすべての低カルシウム血症と治験薬との因果関係があると判定した（5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER Table 3-1、p.13）。ゾレドロン酸群で低カルシウム血症と判定された 4 名のすべてが無症候性で、処置なく回復した（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Supplement 2）。

[3] 臨床検査値（血清カルシウム値の減少）の判定結果

独立判定委員会へは、事前に規定した血清カルシウム減少に該当した 34 名がレビュー依頼された。そのうち、独立判定員委員会で臨床的に意味のある低カルシウム血症と判定された被験者は、ゾレドロン酸群では 13 名（前項と 1 名重複）、プラセボ群では 2 名（前項と 2 名重複）であった。ゾレドロン酸群の 13 名中 11 名が、初回投与の 9～11 日後に血清カルシウム値が最も低値を示した（5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER Table 3-2、p.14）。ゾレドロン酸群で認められたすべての血清カルシウム低値は無症候性であり、次の測定時点には処置なく回復した（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Supplement 2 および 5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER p.14）。

2.1.6.4.3 海外参考試験

海外参考試験では、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 および H2301E2 試験、H2313 試験、H2315 試験、H2407 試験、L2310 試験、M2308 試験、O2306 試験、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重篤な低カルシウム血症は甲状腺摘出歴がある被験者のみで発現しており、その他の低カルシウム血症はすべてが無症候性かつ一時的な事象であった。

以下に、これらの試験で独立判定委員会が臨床的に意味のある低カルシウム血症と確定した事象を記載した。

[1] H2301 継続試験

H2301E1 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者は P3Z3 群の 5 名（0.4%）のみであり、無作為化した Z6 群および Z3P3 群では認められなかった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.21）。初回投与 13 日以内に 4 名、3 回目投与 14 日以内に 1 名が血清カルシウム値の低下または有害事象（低カルシウム血症）を呈しており、これら 5 名のすべてが独立判定委員会から治験薬との因果関係が否定できない低カルシウム血症と判定された。いずれの低カルシウム血症も無症候性であり、処置薬の使用や治験薬投与の中止はされなかった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR p.143、Listing 14.3.2-1.13）。

H2301E2 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者はなかった（5.3.5.1.4：H2301E2 CSR Table 14.3.1-2.12）。

[2] 閉経後骨減少／骨粗鬆症に対する実薬対照試験

H2313 試験および H2315 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者はなかった（5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER 3.2 項）。

[3] 急性期反応に関する特別な試験

H2407 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者はなかった（5.3.5.3.2：Hypocalcemia SpEER 3.1 項）。

[4] 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

L2310 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者はゾレドロン酸群では 3 名（0.28%）のみであった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 14.3.1-1.36）。これら 3 名中 1 名は、ゾレドロン酸の初回投与の翌日に軽度の低カルシウム血症が発現して 5 日間で回復しており、治験担当医師および独立判定委員会ともに治験薬との因果関係ありと判定した。その他の 2 名は、ゾレドロン酸投与から 30 日以上経過した後に低カルシウム血症が発現しており、治験担当医師および独立判定委員会ともに治験薬との因果関係を否定した（5.3.5.1.13：L2310 CSR p.129、Listing 14.3.2-1.5 および 14.3.3.9.1 項）。

症状を伴う重篤な低カルシウム血症は 1 名（被験者番号：0245-00004）のみに認められた。この被験者は、甲状腺の悪性腫瘍に対する根治的甲状腺摘出術の 4 日後に急性の低カルシウム血症（血清カルシウム値 5.90 mg/dL）を発現しており、カルシウム剤の静脈内投与により回復した（5.3.5.1.13：L2310 CSR Listing 16.2.7-1.1 および p.2890-91）。

M2308 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者は、ゾレドロン酸群で 1 名（0.7%）、アレンドロン酸群で 1 名（0.7%）であり、群間差はなかった。これらの低カルシウム血症は、いずれも無症候性であり、血清カルシウム値は次の測定時点には回復した（5.3.5.1.12：M2308 CSR Table 14.3.1-1.15 および 14.3.3 項）。

O2306 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者は、ゾレドロン酸の 1 名（0.24%）のみであった。この低カルシウム血症は、無症候性で、発現から 4 週以内に回復した（5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.3.1-1.37、p.4407-10 および Listing 14.3.2-1.9）。

N2312 試験では、低カルシウム血症と確定された被験者は、ZOL 2 × 5 mg 群の 1 名（0.51%）、プラセボ群の 1 名（0.50%）であった（5.3.5.1.14：N2312 CSR Table 14.3.1-1.16）。

ZOL 2 × 5 mg 群の 1 名（被験者番号：0113/00007）は、初回投与の約 3 週後に重篤な低カルシウム血症を発現した。血清カルシウム値は、投与 1 ヵ月後の来院時に 1.70 mmol/L と最低値を示した。治験薬の投与を中止し、カルシトリオールによる治療を行い、発現からおよそ 4 ヵ月後に低カルシウム血症は回復した。当該被験者は、甲状腺摘出歴がある甲状腺機能低下症の患者であり、独立判定員委員会は治験薬との因果関係を否定した（5.3.5.1.14：N2312 CSR p.132 および p.1208-09）。

2.1.6.5 顎骨壊死

ビスホスホネートが投与されているがん患者や骨粗鬆症患者が侵襲的歯科治療を受けた後に顎骨壊死を発生し、ビスホスホネートと顎骨壊死の関連性を示唆する報告（Yoneda T et al, 2010）があることから、顎骨壊死を特定の事象として評価した。

国内 2 試験では、顎骨壊死を発現した被験者はなかった。H2301 試験では、顎骨壊死と確定した被験者はゾレドロン酸群に 1 名（0.03%）、プラセボ群に 1 名（0.03%）であり、群間差はなかった。海外参考試験では、顎骨壊死と確定した被験者が H2301E1 試験でゾレドロン酸が投与された 2 名（Z6 群に 1 名、P3Z3 群に 1 名）に認められた。海外の臨床試験でゾレドロン酸投与後に顎骨壊死を認めた 3 名はいずれも、顎骨壊死の危険因子（口腔衛生不良、歯周病などの歯性感染症またはコントロール不良な重度の糖尿病）を有する被験者であった。

2.1.6.5.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

国内 2 試験（AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験）で顎骨壊死の報告はなかった［付録 表 8.2-1］［付録 表 8.2-3］。

以下に、H2301 試験の独立判定委員会が事前に規定した顎骨壊死の検索用語［付録 表 8.6-20］に該当する「顎に関連する有害事象」の発現状況を検討した。その結果、「顎に関連する有害事象」は、AK156-I-1 試験では認められず、AK156-III-1 試験ではその発現割合がプラセボ群とゾレドロン酸群で同程度であった。また、それらの事象は、齲歯、歯周炎、副鼻腔炎であり、顎骨の骨露出が疑われるような有害事象ではなかった（表 2-49）。重篤な顎に関連する有害事象は認められなかった［付録 表 8.4-1］。

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験）で、ゾレドロン酸による顎骨壊死の発生リスク増大は認められなかった。

表 2-49 規定された検索用語に該当する「顎に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	All AE Placebo (N = 332) n (%)	Drug-related AE Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Drug-related AE Placebo (N = 332) n (%)
All AE		27 (8.1)	37 (11.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
Dental caries	齲歯	16 (4.8)	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periodontitis	歯周炎	9 (2.7)	25 (7.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

084_t_ae_target_socpt_other2.rtf

Based on pre-defined search terms
MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-28（5.3.5.1.1）

2.1.6.5.2 H2301 試験

2.1.6.5.2.1 治験担当医師から報告された顎骨壊死

H2301 試験では、治験担当医師から報告された顎骨壊死はなかった［付録 表 8.2-7］。

治験担当医師が報告した有害事象のうち、独立判定委員会が事前に規定した顎骨壊死の検索用語［付録 表 8.6-20］に該当する「顎に関連する有害事象」を基本語別に表 2-50 に示した。全体として、これらの有害事象の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なく、両群ともに最も多かった事象は副鼻腔炎 sinusitis であった。

表 2-50 規定された検索用語に該当する「顎に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Zoledronic acid N = 3862 n (%)	Placebo N = 3852 n (%)
Sinusitis	86 (2.23)	103 (2.67)
Tooth abscess	23 (0.60)	18 (0.47)
Dental caries	18 (0.47)	23 (0.60)
Exostosis	17 (0.44)	19 (0.49)
Soft tissue injury	11 (0.28)	12 (0.31)
Mouth ulceration	11 (0.28)	10 (0.26)
Periodontitis	7 (0.18)	12 (0.31)
Osteitis	7 (0.18)	7 (0.18)
Osteonecrosis *	5 (0.13)	2 (0.05)
Osteomyelitis	2 (0.05)	0 (0.00)
Periodontal infection	1 (0.03)	3 (0.08)
Osteitis deformans	1 (0.03)	1 (0.03)
Sinusitis bacterial	1 (0.03)	1 (0.03)
Bone cyst	1 (0.03)	2 (0.05)
Bone infarction	1 (0.03)	0 (0.00)
Bone lesion	1 (0.03)	0 (0.00)
Osteolysis	1 (0.03)	0 (0.00)
Osteomyelitis chronic	1 (0.03)	0 (0.00)
Sinusitis fungal	1 (0.03)	0 (0.00)
Soft tissue inflammation	1 (0.03)	0 (0.00)
Dry socket	0 (0.00)	3 (0.08)
Periostitis	0 (0.00)	2 (0.05)
Apical granuloma	0 (0.00)	1 (0.03)
Bone fistula	0 (0.00)	1 (0.03)
Bone lesion excision	0 (0.00)	1 (0.03)
Dental alveolar anomaly	0 (0.00)	1 (0.03)
Soft tissue infection	0 (0.00)	1 (0.03)
Soft tissue disorder	0 (0.00)	1 (0.03)

Based on pre-defined search terms
* Reports were of osteonecrosis of the hip
Note: A patient with multiple occurrences of an adverse event under 1 treatment is counted only once in the adverse event category for that treatment.
Source: Maxillofacial SpEER Table 4-1（5.3.5.3.4）

2.1.6.5.2.2 治験担当医師から報告された重篤な顎骨壊死

治験担当医師から報告された重篤な顎骨壊死はなかった［付録 表 8.4-3］。

治験担当医師が報告した重篤な有害事象のうち、独立判定委員会が事前に規定した顎骨壊死の検索用語に該当する「重篤な顎に関連する有害事象」を基本語別に表 2-51 に示した。全体として、これらの有害事象の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なかった。

なお、骨壊死 osteonecrosis がゾレドロン酸群で 3 名、プラセボ群で 1 名に報告されたが、すべてが大腿骨（大腿骨内顆または大腿骨頭）の骨壊死であった（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Spplement 2）。

表 2-51 規定された検索用語に該当する「重篤な顎に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Zoledronic acid N = 3862 n (%)	Placebo N = 3852 n (%)
Exostosis	1 (0.03)	0 (0.00)
Osteitis deformans	1 (0.03)	0 (0.00)
Osteomyelitis	1 (0.03)	0 (0.00)
Periodontal infection	1 (0.03)	0 (0.00)
Sinusitis fungal	1 (0.03)	0 (0.00)
Tooth abscess	1 (0.03)	0 (0.00)
Osteonecrosis *	3 (0.08)	1 (0.03)
Soft tissue injury	1 (0.03)	2 (0.05)
Sinusitis	0 (0.00)	3 (0.08)
Bone lesion excision	0 (0.00)	1 (0.03)
Dental alveolar anomaly	0 (0.00)	1 (0.03)
Osteitis	0 (0.00)	1 (0.03)

Based on pre-defined search terms
* Reports were of aseptic necrosis and osteonecrosis of the hip.
Source: Maxillofacial SpEER Table 4-2（5.3.5.3.4）

2.1.6.5.2.3 独立判定委員会が確定した顎骨壊死

H2301 試験で独立判定委員会が顎骨壊死の疑いがあると確定した被験者は、ゾレドロン酸群で 1 名（0.03%）、プラセボ群で 1 名（0.03%）であり、群間差はなかった。

これらの詳細は［5.3.5.3.4：Maxillofacial SpEER］に示した。

[1] 独立判定委員会の判定方法

独立判定委員会のレビュー対象は、委員会が事前に規定した顎骨壊死の検索用語［付録表 8.6-20］に該当する有害事象名が報告された被験者とした。顎骨壊死の基準は、「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。レビュー対象の被験者の情報が独立判定委員会に送られ、歯科専門医 5 名からなる独立判定委員会が顎骨壊死の基準に該当するか否かを判定した。検索用語を用いた検索に加えて、有害事象の術後合併症が歯科に関連した事象か否か、併用薬／併用治療欄に記載された外科的処置が顎顔面の合併症と関連しているか否かについても評価した。すべての判定は盲検下で実施した（5.3.5.3.4：Maxillofacial SpEER 2.3 項）。

[2] 独立判定委員会が確定した顎骨壊死

独立判定委員会へは、ゾレドロン酸群 119 名（3.08%）、プラセボ群 149 名（3.87%）がレビュー依頼された。独立判定委員会の判定の結果、ゾレドロン酸群の 1 名（0.03%）が顎骨壊死の基準に合致し、プラセボ群の 1 名（0.03%）が顎骨壊死の可能性ありと判定された。

重篤な有害事象のうち、独立判定委員会が顎骨壊死の疑いがあると確定した事象はなかった（表 2-52、5.3.5.3.4：Maxillofacial SpEER 4.3 項）。

表 2-52 独立判定委員会が顎骨壊死の基準に合致していると判定した被験者 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Treatment (Study)	Country/ Center/Patient	Age	Adverse events (Preferred term)	Date of onset/ Day	Date of end/ Day	ONJ
Zoledronic acid (2301)	CHN/ 0311/00020	70	Tooth abscess	22APR2004/ 522	14MAY2004/ 544	Yes
			Periodontal infection	14MAY2004/ 544	18AUG2004/ 640	Yes
			Periodontal infection	15JAN2005/	25JAN2005/	Yes
Placebo (2301)	FRA/ 0601/00019	67	Osteitis	19APR2005/ 904		Possible

Note: A patient with multiple occurrences of an adverse event under 1 treatment is counted only once in the adverse event category for that treatment
Source: Maxillofacial SpEER Table 4-4（5.3.5.3.4）

顎骨壊死と判定された 2 名ともに、下顎または上顎に対する外科的処置後に数ヵ月間にわたる治癒の遅延が記録されており、抗生物質と創面切除により最終的には回復した。また、両患者が臨床経過に影響する複数の因子を有していた。以下に顎骨壊死と判定された 2 名の臨床経過の要約を示した。

- ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：0311/00020）は、網膜炎および神経障害を合併するインスリン依存型糖尿病を有する 70 歳のアジア人女性で、定期的な歯科ケアを受けた経験がなかった。当該患者は、歯の衛生状態が悪く、合併症を伴う糖尿病を長期罹患し、直近では重度の心筋梗塞を認めており、治癒が遅延する危険性が高い患者であった。2004 年 4 月 22 日（初回投与の 522 日目）に、左下顎の過去の抜歯の残根に膿瘍を発現した。完治前ながら腫れがひいた時点で、さらに 12 ヵ所の抜歯と掻破術を施行したところ、その 1 週以内に病態が悪化し、歯周感染と診断された。患者が入院を拒否し、その歯周感染は下顎に拡大して骨髄炎となり、さらに骨髄炎が下顎一部の骨壊死をもたらしたことが X 線写真で確認された。その後、抗生物質による治療が行われ、X 線写真にて治癒が確認されたのは初発から 2 年後であった。当該患者の状態は、合併症、感染部位の外科的処置、入院の拒否などの様々な要因が折り重なって生じており、この患者の臨床経過に対するビスホスホネート投与の影響を評価することは困難であった（5.3.5.3.4：Maxillofacial SpEER p.23 および 5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-supplement 2）。

- プラセボ群の 1 名（被験者番号：0601/00019）は、67 歳の白人女性であり、2005 年 4 月 19 日（初回投与後 904 日目）左顎部に炎症性で触診に痛みを伴う病変を発現した。軟組織感染の臨床的エビデンスが得られないまま骨炎と診断され、感染部 2 ヵ所の創面切除と抗生物質による治療が行われた。また、創治癒を障害するとされるプレドニゾロン、クロモグリク酸ナトリウム吸入薬も使用した。骨炎の発現から回復までに約 8 ヵ月間を要した（5.3.5.3.4：Maxillofacial SpEER p.23 および 5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-supplement 2）。

2.1.6.5.3 海外参考試験

海外参考試験では、顎骨壊死の独立判定委員会が設置された試験は H2301E1 および H2301E2 試験、H2313 試験、H2315 試験、H2407 試験、L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験、O2306 試験、N2312 試験であった。これらの試験で、独立判定委員会が顎骨壊死の基準に該当すると確定した被験者は、H2301E1 試験の Z6 群の 1 名（0.2%）と P3Z3 群の 1 名（0.1%）であった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.21）。なお、その他の海外参考試験（0041 試験、HUS121 試験、H2409 試験、HUS136 試験）で、治験担当医師から報告された顎骨壊死はなかった。

以下に顎骨壊死と判定された 2 名の臨床経過の要約を示した。

- Z6 群の 1 名（被験者番号：0736/00120）は、79 歳のアジア人女性で、喫煙者であり、歯の衛生状態は悪く、貧血、歯周病、歯の欠損の既往歴があり、緊急時以外は歯科を受診していなかった。当該患者は、2008 年 7 月 28 日（最終投与 10 ヵ月後）に下顎痛、腫脹、歯茎からの排膿、下唇のしびれおよび体重減少を発現して、左顎の骨髄炎と診断されて入院した。抗生物質、創面切除および腐骨摘出の治療により完治した。治験担当医師により重篤な有害事象（骨髄炎および骨壊死）として報告され、程度は中等度、治験薬との因果関係があると判定された（5.3.5.1.3：H2301E1 p.144 および 14.3.3 項）。

- P3Z3 群の 1 名（被験者番号：0324/00062）は、78 歳の白人女性で、アルコール飲酒歴、齲歯および歯周病の既往歴を有していた。当該患者は、2008 年 2 月 25 日（2 回目投与 313 日後）に感染した歯槽が原因となって軽度の歯感染を発現した後、抗生物質と創面切除の治療により完治した。治験担当医師により歯感染として報告され、程度は軽度、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1.3：H2301E1 p.144 および 14.3.3 項）。

なお、2011 年 9 月 9 日の FDA Advisory Committee Meeting でのノバルティス社の報告によると、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率は 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 人）と同程度であった（Novartis, 2011）。

2.1.6.6 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や骨壊死に影響することは明らかにされていないものの、ゾレドロン酸が長期にわたり骨吸収を抑制することから、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）を特定の有害事象とした。

国内 2 試験では、ゾレドロン酸投与後に認められた無血管性骨壊死または偽関節／遷延治癒はなかった。H2301 試験では、独立判定委員会が確定した無血管性骨壊死はゾレドロン酸群 4 名（0.10%）およびプラセボ群 3 名（0.08%）、骨折の偽関節／遷延治癒はゾレドロン酸群 2 名（0.05%）およびプラセボ群 1 名（0.03%）であり、いずれも両群の発現割合は同程度であった。このように、国内 2 試験および H2301 試験で、ゾレドロン酸投与による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。なお、いずれの海外参考試験も、ゾレドロン酸が無血管性骨壊死または骨折の偽関節／遷延治癒の発現リスクを高めることを示す結果ではなかった。

2.1.6.6.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

[1] 無血管性骨壊死

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）では、AK156-III-1 試験のプラセボ群 1 名でみられた右大腿骨内顆部骨壊死以外に骨壊死の報告はなく、ゾレドロン酸投与後に認められた無血管性骨壊死はなかった［付録 表 8.2-1］［付録 表 8.2-3］（5.3.5.1.1 : AK156-III-1 CSR 12.2.3.3.7 項）。

以下に、H2301 試験の独立判定委員会が事前に規定した無血管性骨壊死の検索用語［付録 表 8.6-21］に該当する「無血管性骨壊死に関連する有害事象」の発現状況を検討した。その結果、無血管性骨壊死に関連する有害事象は、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とプラセボ群の発現割合が同程度であった（表 2-53）。また、AK156-III-1 試験で「無血管性骨壊死に関連する有害事象」を認めた全被験者が治験開始前より該当部位に変形性関節症を合併しており、治験担当医師から治験薬との因果関係を否定された。

表 2-53 規定された検索用語に該当する「無血管性骨壊死に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE		Drug-related AE	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Total no. of patients with osteonecrosis outside of the jaws		1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hip arthroplasty	股関節形成	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteonecrosis	骨壊死	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

t_274_body_301_avn_ae.rtf

Based on pre-defined search terms

MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-30（5.3.5.1.1）

[2] 骨折の偽関節／遷延治癒

国内 2 試験（AK-156-I-1 試験および AK156-III-1 試験）では、治験担当医師から報告された偽関節／遷延治癒はなかった［付録 表 8.2-1］［付録 表 8.2-3］。

また、H2301 試験の独立判定委員会が事前に規定した「骨折の偽関節／遷延治癒」の検索用語［付録 表 8.6-22］に該当する「骨折の偽関節／遷延治癒に関連する有害事象」の発現状況を検討した。その結果、いずれの試験でも「骨折の偽関節／遷延治癒に関連する有害事象」の報告はなかった。

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験）で、ゾレドロン酸による無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒の発生リスク増大は認められなかった。

2.1.6.6.2 H2301 試験

H2301 試験で、独立判定員会が確定した無血管性骨壊死はゾレドロン酸群 4 名（0.10%）およびプラセボ群 3 名（0.08%）であり、遷延治癒／偽関節はゾレドロン酸群の 2 名（0.05%）およびプラセボ群 1 名（0.03%）であった。

これらの詳細は［5.3.5.3.5：AVN SpEER］に示した。

[1] 独立判定委員会の判定方法

独立判定委員会のレビュー対象は、有害事象名または筋骨格の外科的処置が事前に規定した検索用語に該当した被験者とした。無血管性骨壊死の検索用語を［付録 表 8.6-21］、骨折の遷延治癒／偽関節の検索用語を［付録 表 8.6-22］に示した。レビュー対象の被験者の情報が独立判定委員会に送られ、老年医学、放射線科または整形外科の専門医 4 名からなる独立判定委員会が無血管性骨壊死または遷延治癒／偽関節か否かを判定した。すべての判定は盲検下で実施した（5.3.5.3.5：AVN SpEER 3.4 項および 4.2.1 項）。

[2] 独立判定委員会が確定した無血管性骨壊死

独立判定委員会へは、ゾレドロン酸群 14 名（0.36%）、プラセボ群 13 名（0.34%）がレビュー依頼された。判定の結果、独立判定委員会が無血管性骨壊死と確定した被験者はゾレドロン酸群の 4 名（0.10%）、プラセボ群 3 名（0.08%）であり、両群で同程度であった（表 2-54）。この 7 名中 6 名（ゾレドロン酸群 3 名、プラセボ群 3 名）が大腿骨の骨壊死、1 名（ゾレドロン酸群）が膝の骨壊死であった（5.3.5.3.5：AVN SpEER 4.2.4 項）。

表 2-54 独立判定委員会が確定した無血管性骨壊死を認めた被験者一覧 −H2301 試験

Treatment (Study)	Country/ Center/ Patient	Age/ Race	Adverse events (Preferred term)	Date of onset/ Day	Date of end/ Day
Zoledronic acid (2301)	Russia/ 0432/ 00047	67/Ca	Aseptic necrosis bone	04 Oct 2003/ 339	27 Oct 2003/ 362
Zoledronic acid (2301)	USA/ 0513/ 00029	73/Ca	Aseptic necrosis bone	26 Mar 2003/ 84	
Zoledronic acid (2301)	ITA/ 0641/ 00070	76/Ca	Osteonecrosis	02 Sep 2005/ 848	
Zoledronic acid (2301)	Korea/ 0702/ 00078	70/Ot	Aseptic necrosis bone	13 Apr 2004/ 348	30 May 2004/ 395
Placebo (2301)	Belgium/ 0185/ 00054	77/Ca	Aseptic necrosis bone	20 Jun 2003/ 47	
Placebo (2301)	Russia/ 0436/ 00052	68/Ca	Osteonecrosis	11 Feb 2003/ 78	01 Apr 2003/ 127
Placebo (2301)	USA/ 0580/ 00034	65/Ca	Hip pain due to preexisting avascular necrosis	11 Aug 2004/ 651	

Ca = Caucasian; Ot = Other
Source: AVN SpEER Table 4-2（5.3.5.3.5）

[3] 独立判定委員会が確定した骨折の遷延治癒／偽関節

遷延治癒／偽関節の検索用語に該当した被験者は 21 名であり、ゾレドロン酸群では 10 名（0.26%）、プラセボ群では 11 名（0.29%）が独立判定委員会にレビュー依頼された。判定の結果、独立判定委員会が骨折の遷延治癒／偽関節と確定した被験者は、ゾレドロン酸群の 2 名（0.05%）、プラセボ群 1 名（0.03%）であり、両群で同程度であった（5.3.5.3.5：AVN SpEER Table 4-1）。

ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：0673/00177）は舟状骨骨折の偽関節、他の 1 名（被験者番号：0192/00108）は大腿骨骨折の偽関節を発現した。プラセボ群の 1 名（被験者番号：0435/00040）は右大腿骨頚部骨折後の偽関節を発現した（5.3.5.3.5：AVN SpEER 4.2.3 項）。

2.1.6.6.3 海外参考試験

海外参考試験では、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）の独立判定委員会が設置された試験は H2301E1 試験、H2301E2 試験、H2313 試験、H2315 試験、H2407 試験、L2310 試験、N2312 試験、M2308 試験および O2306 試験であった。また、L2310 試験では、大腿骨骨折の遷延治癒を臨床効果判定委員会が判定した。これらの試験結果からは、ゾレドロン酸による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。以下に、試験ごとに独立判定委員会の判定結果を記載した。

[1] 無血管性骨壊死

L2310 試験では、独立判定委員会にゾレドロン酸群 23 名（2.18%）およびプラセボ群 26 名（2.46%）がレビュー依頼された。それらのうち、独立判定委員会が無血管性骨壊死と判定した被験者はゾレドロン酸群では 6 名（0.57%）、プラセボ群では 4 名（0.38%）であり、両群で大きな違いはなかった。確定された無血管性骨壊死のすべてが大腿骨に認められた（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 14.3.1-1.36 および Listing 14.3.2-1.8）。

O2306 試験では、独立判定委員会にゾレドロン酸群 2 名（0.48%）およびリセドロン酸群 3 名（0.72%）がレビュー依頼された。それらのうち独立判定委員会が無血管性骨壊死と判定した被験者はゾレドロン酸群の 1 名（0.24%）のみであった。当該被験者（被験者番号：0263-00022）は、独立判定委員会が試験開始前から無血管性骨壊死の疑いがある関節リウマチを有していたと指摘した（5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.3.1-1.37、Listing 14.3.2-1.13 および p.4400）。

上記 2 試験以外の 7 試験では、独立判定委員会が無血管性骨壊死と判定した被験者はなかった。

[2] 骨折の偽関節／遷延治癒

L2310 試験では、独立判定委員会にゾレドロン酸群 9 名（0.85%）およびプラセボ群 8 名（0.76%）がレビュー依頼された。それらのうち、独立判定委員会が骨折の偽関節／遷延治癒と判定した被験者は、ゾレドロン酸群では 3 名（0.28%）、プラセボ群では 3 名（0.28%）であり、群間差はなかった。偽関節／遷延治癒の部位は、いずれの群でも大腿骨が 2 名、上腕骨が 1 名であった（5.3.5.1.13：L2310 CSRTable 14.3.1-1.36 および Listing 14.3.2-1.9）。

L2310 試験以外の 8 試験では、独立判定委員会が骨折の偽関節／遷延治癒と判定した被験者はなかった。

[3] 大腿骨骨折の偽関節／遷延治癒

ゾレドロン酸は骨への親和性が非常に高いことから、ゾレドロン酸が骨折治癒過程に影響を及ぼすのであれば、その影響はゾレドロン酸投与日に近い時期に発生した骨折でより顕著に表れる可能性がある。そこで、大腿骨骨折術のおよそ 90 日以内にゾレドロン酸を投与した L2310 試験では、独立判定委員会とは別に、大腿骨近位部骨折の偽関節／遷延治癒または整復不良を臨床効果判定委員会が判定した。

臨床効果判定委員会の放射線医および整形外科医は、術後の大腿骨に新たな外傷なく疼痛の持続または体重がかけられないとの訴えがある場合に画像を評価した。偽関節／遷延治癒または整復不良は、以下の形態学的基準 (1)～(4) を 1 つ以上満たす場合と定義した（5.3.5.1.13：L2310 CSR p.70）。

(1) 最初の X 線写真で認められた骨折線が変化なく持続してみられる場合（X 線写真がある場合のみ）
(2) 最初の X 線写真では認められない新たな骨折線が MRI、CT または骨スキャンにより確認された場合

(3) 骨折内固定のタイプによらず骨接合部がずれている場合（スライディングヒップスクリューによる固定でのずれ、粉砕による接合部位のずれ）
(4) 2 ヵ所以上での骨折部位の仮骨または石灰化の不足

前述の偽関節／遷延治癒の被験者を除き、効果判定委員会が大腿骨骨折の偽関節／遷延治癒と判定した被験者は、ゾレドロン酸群では 34 名（3.23%）、プラセボ群では 29 名（2.74%）であり、両群で大きな違いはなかった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 14.3.1-1.34）。

2.1.6.7 脳血管障害

H2301 試験で脳血管障害による死亡がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多く認められたことから、脳血管障害を特定の有害事象とした。

H2301 試験では「脳卒中関連の死亡」がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かった。しかし、「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、国内 2 試験および H2301 試験ともに両群で同様であった。また、H2301 試験のゾレドロン酸群でみられた脳卒中の発現率は同年齢層の一般集団よりも低いと考えられた。なお、海外参考試験でゾレドロン酸の投与により脳卒中のリスクが高まる傾向は認められなかった。

2.1.6.7.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

2.1.6.7.1.1 治験担当医師から報告された「脳卒中関連の死亡」

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」とし、治験担当医が報告した死因に基づき「脳卒中関連の死亡」の発現状況を評価した。

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）では、AK156-III-1 試験のプラセボ群 1 名で脳出血による死亡がみられた以外に「脳卒中関連の死亡」はなかった。すなわち、ゾレドロン酸投与後に認められた「脳卒中関連の死亡」はなかった（2.1.2.1 項および 2.1.2.2 項）。

2.1.6.7.1.2 治験担当医師から報告された「脳卒中に関連する有害事象」

AK156-I-1 試験では、「脳卒中に関連する有害事象」の報告はなかった［付録 表 8.2-1］。

AK156-III-1 試験では、「脳卒中に関連する有害事象」は、ゾレドロン酸群では 6 名（1.8%）、プラセボ群では 9 名（2.7%）に認められており、両群の発現割合に大きな違いはなかった［付録 表 8.6-23］。「重篤な脳卒中に関連する有害事象」を発現した被験者は、ゾレドロン酸群では 6 名（1.8%）、プラセボ群では 7 名（2.1%）であり、両群で同程度であった。重篤な脳卒中に関連する有害事象のうち、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多く発現した事象はなく、すべてで治験担当医師より治験薬との因果関係を否定された（表 2-55）。

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）で、ゾレドロン酸による「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」の発生リスク増大は認められなかった。

表 2-55 基本語別の治験担当医師から報告された「重篤な脳卒中に関連する有害事象」
−AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE		Drug-related AE	
		Zoledronic Acid (N = 333)	Placebo (N = 332)	Zoledronic Acid (N = 333)	Placebo (N = 332)
All Stroke-related SAE		6 (1.8%)	7 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebral infarction	脳梗塞	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Thalamus haemorrhage	視床出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

t_274_body_301_stroke_sae.rtf

MedDRA version 17.1

2.1.6.7.2 H2301 試験

H2301 試験では、独立判定員会が確定した「脳血管障害による死亡」および治験担当医師が報告した「脳卒中関連の死亡」はプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かったが、「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同様であった。これらの詳細は［5.3.5.3.6：CV SpEER］に示した。

2.1.6.7.2.1 治験担当医師から報告された「脳卒中関連の死亡」

治験担当医師から報告された「脳卒中関連の死亡」は、ゾレドロン酸群で 20 名（0.52%）、プラセボ群で 11 名（0.29%）に認められた［付録 表 8.6-24］。「脳卒中関連の死亡」の発現割合はプラセボ群に比べてゾレドロン酸群で高かったが、log-rank 検定を用いて群間比較したところ両群に統計的な差はなかった（p=0.1014）。また、いずれの群でも、投与から 1 ヵ月以内に発現した「脳卒中関連の死亡」はなく、投与から 1 年以内に発生した「脳卒中関連の死亡」もわずかであった［付録 図 8.6-1］。

2.1.6.7.2.2 治験担当医師から報告された「脳卒中に関連する有害事象」

治験担当医師が報告した有害事象のうち、「脳卒中に関連する有害事象」はゾレドロン酸群の 154 名（3.99%）、プラセボ群の 151 名（3.92%）に発現し、両群で同程度の発現割合であった。これらの個々の有害事象で群間差が 0.2%以上を示した事象はなく、ゾレドロン酸群で特定の「脳卒中に関連する有害事象」が多い傾向は認められなかった［付録 表 8.6-25］。「脳卒中に関連する有害事象」の発現までの日数を群間で比較したところ、両群に差はなかった（log-rank 検定、p=0.8264）［付録 図 8.6-2］。

また、治験担当医師が報告した「重篤な脳卒中に関連する有害事象」を SOC 別および基本語別に表 2-56 に示した。「重篤な脳卒中に関連する有害事象」は、ゾレドロン酸群の 87 名（2.25%）、プラセボ群の 88 名（2.28%）に認められており、両群で同程度の発現割合であっ

た。このうち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 39 名（1.01%）、プラセボ群で 34 名（0.88%）と両群で同様の発現割合を示した。脳血管発作も含め、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多く発現した「重篤な脳卒中に関連する有害事象」はなかった。

このように、H2301 試験で「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、ゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

表 2-56 SOC 別および基本語別の治験担当医師から報告された「重篤な脳卒中に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Total	87 (2.25)	88 (2.28)
General disorders and administration site conditions		
Total	0 (0.00)	1 (0.03)
Brain death	0 (0.00)	1 (0.03)
Nervous system disorders		
Total	87 (2.25)	88 (2.28)
Cerebrovascular accident	39 (1.01)	34 (0.88)
Transient ischaemic attack	15 (0.39)	14 (0.36)
Ischaemic stroke	8 (0.21)	3 (0.08)
Cerebral infarction	6 (0.16)	6 (0.16)
Cerebral haemorrhage	4 (0.10)	7 (0.18)
Vertebrobasilar insufficiency	4 (0.10)	3 (0.08)
Cerebral ischaemia	3 (0.08)	5 (0.13)
Hemiparesis	3 (0.08)	3 (0.08)
Subarachnoid haemorrhage	3 (0.08)	3 (0.08)
Aphasia	2 (0.05)	2 (0.05)
Cerebral arteriosclerosis	2 (0.05)	0 (0.00)
Haemorrhage intracranial	2 (0.05)	1 (0.03)
Haemorrhagic stroke	2 (0.05)	3 (0.08)
Hemiplegia	2 (0.05)	4 (0.10)
Brain stem ischaemia	1 (0.03)	0 (0.00)
Cerebellar haemorrhage	1 (0.03)	1 (0.03)
Cerebral artery embolism	1 (0.03)	0 (0.00)
Cerebral haematoma	1 (0.03)	0 (0.00)
Cerebrovascular insufficiency	1 (0.03)	2 (0.05)
Carotid artery stenosis	0 (0.00)	2 (0.05)
Cerebellar artery occlusion	0 (0.00)	1 (0.03)
Cerebral thrombosis	0 (0.00)	2 (0.05)
Cerebrovascular disorder	0 (0.00)	1 (0.03)
Embolic stroke	0 (0.00)	1 (0.03)
Hypoxic encephalopathy	0 (0.00)	1 (0.03)
Lacunar infarction	0 (0.00)	2 (0.05)

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Source: CV SpEER Table 3-4（5.3.5.3.6）

次に、ゾレドロン酸群での「脳卒中に関連する有害事象」の発生状況を試験当時の一般患者集団と比較した。Thom らの報告によると、65～74 歳の女性の脳卒中発生率は 6.3%、75 歳以上では 11.5%である（Thom T et al, 2006）。H2301 試験には、65～74 歳が 4,772 名（61.69%）、75 歳以上が 2,949 名（38.12%）含まれており、ほとんどの被験者が 65 歳以上であった（表 1-17）。この試験対象集団で「脳卒中に関連する有害事象」はゾレドロン酸群では 3.99%、プラセボ群では 3.92%、「脳血管障害による死亡」はゾレドロン酸群では 0.41%、プラセボ群では 0.16%に発現した（表 2-18 および付録 表 8.6-25）。文献情報と比較すると、H2301 試験のゾレドロン酸群に認められた脳卒中の発現割合は、年齢層が類似する一般集団での発現割合よりも低かった。

このように、H2301 試験では、独立判定委員会が確定した「脳血管障害による死亡」（表 2-18）および治験担当医師が報告した「脳卒中関連の死亡」（2.1.6.7.2.1 項）は、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かった。しかし、ゾレドロン酸群でみられた「脳卒中関連の死亡」のほとんどが投与 1 年を超えてからの死亡であり、ゾレドロン酸投与との明確な時間関係は認められなかった。また、「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同程度であり、ゾレドロン酸による脳卒中の発現リスク増大はなかった。加えて、H2301 試験のゾレドロン酸群での「脳卒中に関連する有害事象」の発生割合は、年齢層が類似する一般集団よりも低いことが推定された。

2.1.6.7.3 海外参考試験

海外参考試験のうち L2310 試験、O2306 試験および M2308 試験において、「脳卒中関連の死亡」、「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」のいずれの発現割合も、ゾレドロン酸群と対照群で大きな違いはなかった（表 2-57）。H2301 試験とその継続試験での「脳卒中関連の死亡」、「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」の発現状況からは、ゾレドロン酸投与が長くなるにつれて脳卒中リスクが増大する傾向はみられなかった（表 2-58）。

また、2.1.2.4 項に示したとおり、他のいずれの海外参考試験でも、独立判定委員会が判定した「脳血管障害による死亡」はゾレドロン酸群と対照群で大きな違いはなかった。

表 2-57 治験担当医師が報告した「脳卒中関連の死亡」、「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」 −L2310 試験、O2306 試験および M2308 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	L2310		O2306		M2308	
	Zoledronic acid n (%)	Placebo n (%)	Zoledronic Acid n (%)	Risedronate n (%)	Zoledronic Acid n (%)	Alendronate n (%)
Number of patients	1054 (100.0)	1057 (100.0)	416 (100.0)	417 (100.0)	153 (100.0)	148 (100.0)
Stroke-related death	9 (0.85)	6 (0.57)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stroke-related SAEs	46 (4.36)	38 (3.60)	2 (0.5)	2(0.5)	2 (1.3)	2 (1.4)
Stroke-related AEs	62(5.88)	64(6.05)	3 (0.7)	2(0.5)	3 (2.0)	2 (1.4)

Source: SCS Appendix in the prevention of clinical fractures after hip fracture PT-Table 2.1.5-26、PT-Table

2.1.5-27およびPT-Table 2.1.5-28、SCS in male osteoporosis and glucocorticoid-induced osteoporosis Table 2-14 および Table 2-7、SCS in glucocorticoid-induced osteoporosis Table 2-3、SCS Appendix in GIO Table 2.1.5-7 および Table 2.1.5-8

表 2-58 治験担当医師が報告した「脳卒中関連の死亡」、「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」 −H2301 試験、H2301E1 試験、H2301E2 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	H2301		H2301E1			H2301E2	
	Randomized		Randomized		Non-Randomized	Randomized	
	Z3 N=3862 n (%)	P3 N=3852 n (%)	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Stroke-related death	20 (0.5)	11 (0.3)	4 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stroke-related SAEs	87 (2.3)	88 (2.3)	19 (3.1)	9 (1.5)	21 (1.7)	2 (2.2)	2 (2.1)
Stroke-related AEs	154 (4.0)	151 (3.9)	26 (4.2)	19 (3.1)	38 (3.1)	4 (4.3)	2 (2.1)

Source: H2301E2 CSR Table 14.3.1-2.15、Table 14.3.1-2.16 および Table 14.3.1-2.17（5.3.5.1.4）、H2301E1 CSR Table 14.3.1-2.2、Table 14.3.1-2.3 および Table 14.3.1-2.4（5.3.5.1.3）
Note: The H2301 data is the repost of 表 2-56、Appendix Table 8.6-24 and Table 8.6-25

なお、L2310 試験は、安全性評価試験のうち最も高齢な集団であることから、脳卒中の危険因子を有する患者が多く含まれると考えられる。そこで、L2310 試験の「脳卒中関連の死亡」、「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」を、基本語別にそれぞれ［付録 表 8.6-26］、［付録 表 8.6-27］および［付録 表 8.6-28］に示した。個々の有害事象（基本語）でも、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多く認められた「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」はなかった。

2.1.6.8 心房細動

H2301 試験で重篤な心房細動がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多く認められたことから、心房細動を特定の有害事象とした。

国内 2 試験では、重篤な心房細動および重篤な不整脈の発現割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった。H2301 試験では、重篤な不整脈、特に重篤な心房細動がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多く認められた。しかし、重篤度を問わない心房細動の発現割合は両群で大きな違いはなく、その発現時期と治験薬投与に時間的な関連性は認められなかった。また、海外参考試験のいずれの試験も、ゾレドロン酸の投与により重篤な不整脈リスクが高まることを示す結果ではなかった。

2.1.6.8.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

2.1.6.8.1.1 治験担当医師から報告された重篤な不整脈

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）で治験担当医師が報告した重篤な有害事象のうち、H2301 試験の独立判定委員会が事前に規定した不整脈の検索用語［付録 表 8.6-29］に該当する有害事象を「重篤な不整脈に関連する有害事象」として発生状況を検討した。

その結果、「重篤な不整脈に関連する有害事象」は、AK156-I-1 試験での発現はなく、AK156-III-1 試験ではプラセボ群とゾレドロン酸群の発現割合が同程度であった。AK156-III-1 試験でみられた「重篤な不整脈に関連する有害事象」のすべてが心房細動であり、ゾレドロン酸群では 2 名（0.6%）、プラセボ群では 1 名（0.3%）に認められた。このうち、ゾレドロン酸群の心房細動はいずれも治験薬との因果関係を否定された（表 2-59）。

以上より、国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）で、ゾレドロン酸による重篤な不整脈の発生リスク増大はみられなかった。

表 2-59 規定された検索用語に該当する「重篤な不整脈に関連する有害事象」
−AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE		Drug-related AE	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Total no. of patients with serious arrhythmias		2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)

t_274_body_301_cv_sae.rtf

Based on pre-defined search terms
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA version 17.1

2.1.6.8.1.2 治験担当医師から報告された不整脈

[1] 治験担当医師から報告された「不整脈に関連する有害事象」

国内 2 試験で治験担当医師が報告した有害事象のうち、不整脈の検索用語に該当する有害事象を「不整脈に関連する有害事象」とし、因果関係別および基本語別に表 2-60 および表 2-61 に示した。

AK156-I-1 試験では、心房細動および頻脈が 5 mg 群の 1 名（8.3%）に認められた。当該被験者は、ゾレドロン酸投与の約 2 時間後に心房細動、頻脈、心室期外収縮（三連発）を発現したが、処置なく発現から約 2 時間半で回復した。その後、投与 9 ヵ月後に心電図を再測定したところ、一過性の心室性期外収縮、上室性期外収縮、上室性期外収縮（三段脈）、上室性期外収縮（二段脈）が認められた。この被験者は、ゾレドロン酸投与前日にも上室性期外収縮が認められた被験者であり、上記の 2 件ともに、治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した。また、いずれも非重篤であった（5.3.3.2.1：AK156-I-1 試験 CSR 12.5.2 項）。

表 2-60 規定された検索用語に該当する「不整脈に関連する有害事象」 −AK156-I-1 試験
（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE		Drug-related AE	
		Zoledronic Acid 4mg (N = 12)	Zoledronic Acid 5mg (N = 12)	Zoledronic Acid 4mg (N = 12)	Zoledronic Acid 5mg (N = 12)
Total no. of patients with arrhythmias		0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
Tachycardia	頻脈	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)

t_274_body_101_cv_ae.rtf

Based on pre-defined search terms
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
MedDRA version 17.1

AK156-III-1 試験では、「不整脈に関連する有害事象」は、ゾレドロン酸群では 4 名（1.2%）、プラセボ群では 5 名（1.5%）に認められ、両群の発現割合は同程度であった。また、不整脈に関連する個々の有害事象のうち、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で特に多く認められた事象はなかった。

表 2-61 規定された検索用語に該当する「不整脈に関連する有害事象」 −AK156-III-1 試験
（安全性解析対象集団）

Preferred Term		All AE		Drug-related AE	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Total no. of patients with arrhythmias		4 (1.2)	5 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	失神	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrhythmia	不整脈	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

t_274_body_301_cv_ae.rtf

Based on pre-defined search terms
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
MedDRA version 17.1
Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-11（5.3.5.1.1）

[2] 治験担当医師から報告された HLGT が不整脈の有害事象

AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験で高位グループ用語（以下、HLGT）が不整脈に該当する有害事象を因果関係別および基本語別にそれぞれ［付録 表 8.6-30］および［付録 表 8.6-31］に示した。

AK156-I-1 試験で HLGT が不整脈の有害事象は、4 mg 群では 0 名（0.0%）、5 mg 群では 1 名（8.3%）に認められた。また、AK156-III-1 試験で HLGT が不整脈の有害事象は、ゾレドロン酸群では 4 名（1.2%）、プラセボ群では 6 名（1.8%）に認められ、両群で同程度であった。

[3] 心房細動の発現時期と治験薬投与日との関係

2.1.6.8.2.3 項に後述する H2301 試験と同様に、国内 2 試験でみられた心房細動の発現時期と治験薬投与との関係を検討した。

AK156-III-1 試験のゾレドロン酸群およびプラセボ群ともに、すべての心房細動が投与 30 日後を超えてから発現した。投与 3 日以内に発現した心房細動は、AK156-I-1 試験の 5 mg 群の 1 名のみであった。また、心房細動の発現がゾレドロン酸の投与回数の増加に伴って増加する傾向はなかった（表 2-62）。

以上より、心房細動の発現と治験薬投与に明確な時間的な相関関係は認められなかった。

表 2-62 投与年別かつ投与後日数別の心房細動 −AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験（いずれも安全性解析対象集団）

Criteria	AK156-III-1		AK156-I-1	
Time after dosing	Zoledronic acid n/N (%)	Placebo n/N (%)	Zoledronic acid 4mg n/N (%)	Zoledronic acid 5mg n/N (%)
<= 3days				
Year 1	0/333 (0.00)	0/332 (0.00)	0/12 (0.00)	1/12 (8.33)
Year 2	0/269 (0.00)	0/287 (0.00)	-	-
Cummulative	0/269 (0.00)	0/287 (0.00)	0/12 (0.00)	1/12 (8.33)
4-15 days				
Year 1	0/333 (0.00)	0/332 (0.00)	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)
Year 2	0/269 (0.00)	0/287 (0.00)	-	-
Cummulative	0/269 (0.00)	0/287 (0.00)	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)
16-30 days				
Year 1	0/333 (0.00)	0/332 (0.00)	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)
Year 2	0/269 (0.00)	0/287 (0.00)	-	-
Cummulative	0/269 (0.00)	0/287 (0.00)	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)
>30 days				
Year 1	1/333 (0.30)	2/332 (0.60)	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)
Year 2	1/269 (0.37)	1/287 (0.35)	-	-
Cummulative	2/269 (0.74)	3/287 (1.05)	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)
Overall				
Year 1	1/333 (0.30)	2/332 (0.60)	0/12 (0.00)	1/12 (8.33)
Year 2	1/269 (0.37)	1/287 (0.35)	-	-
Cummulative	2/269 (0.74)	3/287 (1.05)	0/12 (0.00)	1/12 (8.33)

t_274_body_301_cv.rtf

N = Number of patients who received a study drug infusion for that year in the trial.
n =the number of patients who had atrial fibrillation over that time period.
Patients are counted once in the overall and can be counted in multiple time periods in the event that they had more than 1 event.

2.1.6.8.2 H2301 試験

2.1.6.8.2.1 治験担当医師から報告された重篤な不整脈

治験担当医師が報告した重篤な有害事象のうち、独立判定委員会が事前に規定した不整脈の検索用語［付録 8.6-29］に該当する有害事象を「重篤な不整脈に関連する有害事象」とし、基本語別に表 2-63 に示した。

「重篤な不整脈に関連する有害事象」を発現した被験者は、ゾレドロン酸群では 112 名（2.90%）、プラセボ群では 80 名（2.08%）であった。個々の有害事象でプラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多くみられた事象は、心房細動 atrial fibrillation、洞不全症候群 sick sinus syndrome であった。特に、重篤な心房細動 atrial fibrillation は、ゾレドロン酸群で 50 名（1.29%）、プラセボ群で 20 名（0.52%）に認められ、ゾレドロン酸群はプラセボ群の約 2.5 倍の発現割合であった。「重篤な不整脈に関連する有害事象」の全体の発現割合の群間差（0.82%）は、重篤な心房細動の群間差（0.77%）を反映した結果であった。

重篤な心房細動の発現時期別の発現割合（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）は、初回投与から 2 回目投与（0.47% vs 0.29%）、2 回目投与から 3 回目投与（0.53% vs 0.17%）、3 回目投与より後（0.51% vs 0.09%）であり、ゾレドロン酸群の重篤な心房細動が経時的に増加する傾向はなかった（5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 10.2-4a、PT-Table 10.2-4b および PT-Table 10.2-4c）。

また、ゾレドロン酸群で重篤な洞不全症候群 sick sinus syndrome を発現したすべての被験者が洞不全症候群の素因となる有害事象の併発または合併症を有しており、ほとんどの被験者が高血圧、心房細動または頻脈を併発または合併していた［付録 表 8.6-32］。

表 2-63 規定された検索用語に該当する「重篤な不整脈に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Total	112 (2.90)	80 (2.08)
Atrial fibrillation	50 (1.29)	20 (0.52)
Syncope	17 (0.44)	19 (0.49)
Sick sinus syndrome	10 (0.26)	5 (0.13)
Cardiac arrest	8 (0.21)	8 (0.21)
Arrhythmia	6 (0.16)	7 (0.18)
Atrioventricular block complete	5 (0.13)	3 (0.08)
Supraventricular tachycardia	5 (0.13)	2 (0.05)
Bradycardia	4 (0.10)	3 (0.08)
Loss of consciousness	4 (0.10)	9 (0.23)
Syncope vasovagal	4 (0.10)	1 (0.03)
Tachycardia	4 (0.10)	1 (0.03)
Bradyarrhythmia	3 (0.08)	2 (0.05)
Atrial flutter	2 (0.05)	2 (0.05)
Sinus bradycardia	2 (0.05)	1 (0.03)
Atrioventricular block	1 (0.03)	1 (0.03)
Cardiac flutter	1 (0.03)	0 (0.00)
Circulatory collapse	1 (0.03)	0 (0.00)
Paroxysmal arrhythmia	1 (0.03)	0 (0.00)
Sinoatrial block	1 (0.03)	0 (0.00)
Sinus tachycardia	1 (0.03)	2 (0.05)
Tachyarrhythmia	1 (0.03)	2 (0.05)
Tachycardia paroxysmal	1 (0.03)	0 (0.00)
Ventricular tachycardia	1 (0.03)	0 (0.00)
Adams-Stokes syndrome	0 (0.00)	1 (0.03)
Atrial tachycardia	0 (0.00)	2 (0.05)
Ventricular arrhythmia	0 (0.00)	1 (0.03)

Based on pre-defined search terms
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
Source: CV SpEER Table 3-6（5.3.5.3.6）

心房細動は脳卒中のリスク因子として知られていることから、H2301 試験でみられた重篤な心房細動／心房粗動とその後に発生した脳卒中との関係を調査した。その結果、重篤な心房細動または心房粗動の発現以降に「脳卒中に関連する有害事象」を発現した被験者は、ゾレドロン酸群では 51 名中 3 名（5.9%）、プラセボ群では 22 名中 1 名（4.5%）であった。また、重篤な心房細動または心房粗動の発現以降に「脳卒中関連の死亡」に至った被験者は、ゾレドロン酸群で 51 名中 2 名（3.9%）、プラセボ群で 22 名中 0 名（0.0%）であった（5.3.5.3.7 : PMO Safety Update Appendix Table 8.5-2 および Table 8.5-4）。

以上より、心房細動／心房粗動の発現以降にみられた脳卒中と脳卒中死の発現割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

2.1.6.8.2.2 独立判定委員会が確定した重篤な不整脈

H2301 試験の独立判定委員会の判定結果でも、重篤な心房細動と確定された被験者はプラセボ群 17 名（0.44%）に対してゾレドロン酸群では 50 名（1.29%）と多く、ゾレドロン酸群の発現割合がプラセボ群の約 3 倍であった。

不整脈に関する詳細は［5.3.5.3.6：CV SpEER］に示した。

[1] 独立判定委員会の判定方法

独立判定委員会のレビュー対象は、委員会が事前に規定した不整脈の検索用語［付録 表 8.6-29］に該当する有害事象名が報告された被験者、または心停止に対して蘇生処置を施行された被験者とした。ただし、失神または意識消失のみを発現した被験者はレビュー対象から除外した。

これらの基準に該当する被験者の情報が独立判定委員会に送られ、心血管系の専門医 6 名からなる独立判定委員会が「重篤な不整脈」を判定した。また、不整脈と治験薬との因果関係は、既往歴などの背景因子も踏まえて判定した。すべての判定は盲検下で実施した。なお、不整脈の中央判定は、独立データモニタリング委員会の指示により試験開始から 3 年以上経過した時点で開始されたため、各医療機関からのデータ収集が事後的となりデータの質にばらつきが生じたことから、判定結果には信頼度（低、中、高）が合わせて記録された（5.3.5.3.6：CV SpEER 2.4 項）。

[2] 重篤な不整脈に対する判定結果

独立判定委員会が確定した重篤な不整脈は、ゾレドロン酸群では 82 名（2.12%）、プラセボ群では 48 名（1.25%）に認められた。治験担当医師から報告された重篤な心房細動のほとんどが独立判定委員会で確定されたため、判定前後で結果に変化はなかった。独立判定委員会が確定した重篤な心房細動は、プラセボ群 17 名（0.44%）に対してゾレドロン酸群では 50 名（1.29%）と多かったが、その他の事象の発現割合は両群で大きな違いはなかった（表 2-64）。

治験薬投与から事象発現までの時間を検討したところ、重篤な不整脈と確定されたゾレドロン酸群 82 名中 77 名（93.9%）、プラセボ群 48 名中 46 名（95.8%）、重篤な心房細動と確定されたゾレドロン酸群 50 名中 47 名（94.0%）、プラセボ群 17 名中 16 名（94.1%）が治験薬投与後 30 日を超えてからの発現であった（5.3.5.3.7：PMO safety update Appendix Table 8.2-17）。すなわち、重篤な不整脈および重篤な心房細動のほとんどで治験薬投与との時間的な相関関係が認められなかった（5.3.5.3.6：CV SpEER p.26）。

表 2-64 独立判委員会が確定した重篤な不整脈 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Total	82 (2.12)	48 (1.25)
Atrial fibrillation	50 (1.29)	17 (0.44)
Sick sinus syndrome	10 (0.26)	5 (0.13)
Supraventricular tachycardia	5 (0.13)	2 (0.05)
Arrhythmia	4 (0.10)	7 (0.18)
Atrioventricular block complete	4 (0.10)	3 (0.08)
Bradycardia	4 (0.10)	3 (0.08)
Bradyarrhythmia	3 (0.08)	0 (0.00)
Atrial flutter	2 (0.05)	2 (0.05)
Sinus bradycardia	2 (0.05)	1 (0.03)
Syncope vasovagal	2 (0.05)	0 (0.00)
Tachycardia	2 (0.05)	1 (0.03)
Atrioventricular block	1 (0.03)	0 (0.00)
Cardiac arrest	1 (0.03)	0 (0.00)
Cardiac flutter	1 (0.03)	0 (0.00)
Circulatory collapse	1 (0.03)	0 (0.00)
Paroxysmal arrhythmia	1 (0.03)	0 (0.00)
Syncope	1 (0.03)	5 (0.13)
Tachyarrhythmia	1 (0.03)	2 (0.05)
Tachycardia paroxysmal	1 (0.03)	0 (0.00)
Ventricular tachycardia	1 (0.03)	0 (0.00)
Adams-Stokes syndrome	0 (0.00)	1 (0.03)
Atrial tachycardia	0 (0.00)	2 (0.05)
Loss of consciousness	0 (0.00)	2 (0.05)
Sinus tachycardia	0 (0.00)	1 (0.03)
Ventricular arrhythmia	0 (0.00)	1 (0.03)

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the confidence level for that treatment.
Source: CV SpEER Table 3-7（5.3.5.3.6）

2.1.6.8.2.3 治験担当医師から報告された不整脈

[1] 治験担当医師から報告された「不整脈に関連する有害事象」

独立判定委員会が事前に規定した不整脈の検索用語に該当する有害事象（不整脈に関連する有害事象）が報告された被験者は、ゾレドロン酸群では 284 名（7.35%）、プラセボ群では 242 名（6.28%）であった（表 2-65）。心房細動を発現した被験者はゾレドロン酸群が 94 名（2.43%）、プラセボ群が 73 名（1.90%）であり、重篤性を問わない心房細動の発現割合は両群に大きな違いはなかった。

表 2-65 規定された検索用語に該当する「不整脈に関連する有害事象」 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Total	284 (7.35)	242 (6.28)
Cardiac disorders		
Total	223 (5.77)	171 (4.44)
Atrial fibrillation	94 (2.43)	73 (1.90)
Arrhythmia	50 (1.29)	39 (1.01)
Tachycardia	28 (0.73)	16 (0.42)
Bradycardia	13 (0.34)	11 (0.29)
Sick sinus syndrome	11 (0.28)	6 (0.16)
Cardiac arrest	9 (0.23)	8 (0.21)
Supraventricular tachycardia	8 (0.21)	3 (0.08)
Atrioventricular block complete	7 (0.18)	4 (0.10)
Sinus tachycardia	7 (0.18)	5 (0.13)
Sinus bradycardia	5 (0.13)	8 (0.21)
Atrioventricular block	4 (0.10)	4 (0.10)
Tachycardia paroxysmal	4 (0.10)	1 (0.03)
Atrial flutter	3 (0.08)	3 (0.08)
Bradyarrhythmia	3 (0.08)	2 (0.05)
Cardiac fibrillation	3 (0.08)	0 (0.00)
Tachyarrhythmia	3 (0.08)	3 (0.08)
Atrioventricular block second degree	2 (0.05)	0 (0.00)
Cardiac flutter	2 (0.05)	0 (0.00)
Ventricular tachycardia	2 (0.05)	2 (0.05)
Atrial tachycardia	1 (0.03)	5 (0.13)
Paroxysmal arrhythmia	1 (0.03)	0 (0.00)
Sinoatrial block	1 (0.03)	0 (0.00)
Adams-Stokes syndrome	0 (0.00)	1 (0.03)
Arrhythmia supraventricular	0 (0.00)	1 (0.03)
Atrioventricular block third degree	0 (0.00)	1 (0.03)
Ventricular arrhythmia	0 (0.00)	2 (0.05)
Nervous system disorders		
Total	65 (1.68)	82 (2.13)
Syncope	49 (1.27)	61 (1.58)
Loss of consciousness	10 (0.26)	20 (0.52)
Syncope vasovagal	8 (0.21)	4 (0.10)
Vascular disorders		
Total	3 (0.08)	1 (0.03)
Circulatory collapse	3 (0.08)	1 (0.03)

Based on pre-defined search terms

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Source: CV SpEER Table 3-18（5.3.5.3.6）

[2] 治験担当医師から報告された HLGT が不整脈の有害事象

H2301 試験で HLGT が不整脈に該当する有害事象（いずれかの群で 0.1%以上）を基本語別に［付録 表 8.6-33］に示した。H2301 試験で HLGT が不整脈の有害事象は、ゾレドロン酸群では 266 名（6.89%）、プラセボ群では 203 名（5.27%）に認められた。

[3] 心房細動の発現時期と治験薬投与日との関係

ゾレドロン酸投与後に生じる血中カルシウム変動または急性期反応に関連する他の全身変化が心房細動を惹起した可能性を検討するため、心房細動の発現時期と治験薬投与との関係を検討した（表 2-66）。

ゾレドロン酸群およびプラセボ群ともに、ほとんどの心房細動が投与 30 日後を超えてから発現していた。投与 3 日以内に発現した心房細動は、ゾレドロン酸群では 2 名、プラセボ群では 1 名であり、群間に差はなかった。また、心房細動および重篤な心房細動ともに、ゾレドロン酸の投与回数の増加に伴って発現割合が増加する傾向はなかった（表 2-66、5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.2-4a、10.2-4b および 10.2-4c）。

以上より、心房細動の発現と治験薬投与に明確な時間的関連性は認められなかった。

表 2-66 投与年別かつ投与後日数別の心房細動 −H2301 試験（安全性解析対象集団）

Criteria	Zoledronic Acid	Placebo
Time after dosing	n/N (%)	n/N (%)
≤ 3 days		
Year 1	1/3862 (0.03)	0/3852 (0.00)
Year 2	0/3409 (0.00)	0/3517 (0.00)
Year 3	1/3107 (0.03)	1/3190 (0.03)
Cumulative	2/3862 (0.05)	1/3852 (0.03)
4-15 days		
Year 1	0/3862 (0.00)	0/3852 (0.00)
Year 2	2/3409 (0.06)	1/3517 (0.03)
Year 3	0/3107 (0.00)	1/3190 (0.03)
Cumulative	2/3862 (0.05)	2/3852 (0.05)
16-30 days		
Year 1	1/3862 (0.03)	1/3852 (0.03)
Year 2	0/3409 (0.00)	2/3517 (0.06)
Year 3	1/3107 (0.03)	0/3190 (0.00)
Cumulative	2/3862 (0.05)	3/3852 (0.08)
>30 days		
Year 1	29/3862 (0.75)	30/3852 (0.78)
Year 2	31/3409 (0.91)	21/3517 (0.60)
Year 3	35/3107 (1.13)	17/3190 (0.53)
Cumulative	90/3862 (2.33)	67/3852 (1.74)
Overall		
Year 1	31/3862 (0.80)	31/3852 (0.80)
Year 2	33/3409 (0.97)	24/3517 (0.68)
Year 3	37/3107 (1.19)	19/3190 (0.60)
Cumulative	94/3862 (2.43)	73/3852 (1.90)

N = Number of patients who received a study drug infusion for that year in the trial
n = the number of patients who had atrial fibrillation over that time period.
Patients are counted once in the overall and can be counted in multiple time periods in the event that they

had more than 1 event.
Source: H2301 CSR Table 10-18（5.3.5.1.2）

2.1.6.8.2.4 心電図安全性解析対象集団での心房細動

H2301 試験では、3 回目投与前（24 ヵ月）および 3 回目投与 9～11 日後の 12 誘導心電図を 559 名で測定した（表 1-13）。これらの心電図安全性解析対象集団で心房細動を発現した被験者は、ゾレドロン酸群では 6 名（投与前 5 名、投与後 1 名）、プラセボ群では 8 名（投与前 8 名、投与後 0 名）であり、プラセボ群の方が多かった（5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 10.5-8x）。また、ゾレドロン酸による心拍数または心伝導の大きな変動はなく、プラセボに比べてゾレドロン酸が心電図に悪影響を及ぼすことを示唆する結果ではなかった。

心電図の結果の詳細は 4.2.3 項に記載した。

2.1.6.8.3 海外参考試験

海外参考試験では、重篤な不整脈の独立判定委員会が設置された試験は H2301E1 および H2301E2 試験、L2310 試験、M2308 試験、M2309 試験、O2306 試験、N2312 試験であった。これらの試験結果からは、ゾレドロン酸による重篤な不整脈および心房細動の発生リスク増大は認められなかった。以下に、試験ごとに独立判定委員会の判定結果を中心に記載した。

[1] H2301 継続試験

H2301E1 試験では、重篤な不整脈と確定された被験者は、Z6 群の 17 名（2.8%）、Z3P3 群の 9 名（1.5%）、P3Z3 群の 14 名（1.1%）であった。そのうち心房細動は、Z6 群の 11 名（1.8%）、Z3P3 群の 6 名（1.0%）、P3Z3 群の 6 名（0.5%）に認められた（5.3.5.1.3 : H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.21 および Table 14.3.1-1.23）。

治験担当医師が報告した重篤な心房細動の多くは、心房細動に関連する医学的状態の合併、不整脈の既往歴または先行試験で不整脈の有害事象が報告された被験者で認められた。また、心房細動のほとんどが直近の治験薬投与から 30 日を超えてから発現しており、治験薬の投与と発現に時間的な相関関係はみられなかった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR p.128 および Table 14.3.1-2.28）。

なお、重篤な心房細動の発現以降に脳卒中を発現した被験者は P3Z3 群の 1 名のみであった（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-2.24）。

H2301E2 試験では、重篤な不整脈と確定された被験者は、Z9 群では 1 名（1.1%）、Z6P3 群では 1 名（1.1%）であり、群間差はなかった（5.3.5.1.4 : H2301E2 CSR Table 14.3.1-2.14）。

いずれの被験者も直近の治験薬投与後 30 日を超えてから心房細動を発現しており、心房細動に関連する医学的状態（不整脈の既往、心筋虚血と慢性心不全の合併）を有していた（5.3.5.1.4：H2301E2 CSR p.1220、p.1241）。

なお、重篤な心房細動の発現以降に脳卒中を発現した被験者はなかった（5.3.5.1.4 : H2301E2 CSR Table 14.3.1-2.19）。

[2] 閉経後骨粗鬆症以外の適応に対する比較対照試験

L2310 試験では、重篤な不整脈と確定された被験者は、ゾレドロン酸群では 19 名（1.80%）、プラセボ群では 28 名（2.65%）であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の発現割合が低かった（5.3.5.1.13：L2310 CSR Table 14.3.1-1.37）。そのうち、心房細動は、ゾレドロン酸群 11 名（1.04%）、プラセボ群 13 名（1.23%）であり、両群の発現割合は同程度であった。直近の治験薬投与後 30 日以内に発現した重篤な不整脈は、プラセボ群の心房細動 2 名および洞性頻脈 1 名のみで、ゾレドロン酸群にはなかった。

また、L2310 試験で HLGT が不整脈に該当する有害事象は、ゾレドロン酸群では 72 名（6.83%）、プラセボ群では 85 名（8.04%）であった。すなわち、治験担当医師から報告された有害事象名で検討した場合でも、不整脈の発現割合に両群で大きな違いはなかった。

M2308 試験では、重篤な不整脈と確定された被験者は、アレンドロン酸群の 2 名（1.4%）のみで、ゾレドロン酸群にはなかった。これら重篤な不整脈の内訳は、心室性頻脈が 1 名、心房細動が 2 件 1 名であった。また、HLGT が不整脈に該当する有害事象は、ゾレドロン酸群では 9 名（5.9%）、プラセボ群では 7 名（4.7%）であり、治験担当医師から報告された事象名でも不整脈の発現割合は両群で同程度であった（5.3.5.1.12：M2308 CSR Table 14.3.1-1.16、Listing 14.3.2-1.10 および Table 14.3.1-1.17）。

M2309 試験では、重篤な不整脈と確定された被験者は、ゾレドロン酸群の 7 名（1.2%）、プラセボ群の 7 名（1.1%）であり、両群の発現割合に群間差はなかった。これら重篤な不整脈の内訳は、ゾレドロン酸群では心房細動 7 名、心房粗動 1 名であり、プラセボ群では心房細動 5 名、頻脈 1 名、心室性頻脈 1 名であった（5.3.5.1.11 : M2309 CSR Table 14.3.1-1.23 および Table 14.3.1-1.24）。

O2306 試験では、重篤な不整脈と確定された被験者は、ゾレドロン酸群の 3 名（0.7%）のみであり、リセドロン酸群にはなかった。これら重篤な不整脈の内訳は、上室性頻脈 1 名、心停止 1 名、第三度房室ブロック 1 名であった。この 3 名中 2 名は、合併する医学的状態（心筋梗塞、不整脈）によって不整脈を生じたものと判定された（5.3.5.1.10 : O2306 CSR p.174-76）。

N2312 試験では、独立判定委員会が重篤な不整脈と判定した被験者はなかった（5.3.5.1.14：N2312 CSR Listing 14.3.2-1.21）。

2.1.6.9 非定型大腿骨骨折

ビスホスホネートを長期投与された骨粗鬆症患者で非定型の大腿骨転子下部骨折が発生したとの報告があることから、非定型大腿骨骨折を特定の事象として評価した。

非定型大腿骨骨折は、大きな外力に因らず、大腿骨小転子下から顆上部の直上までの部分に発生する骨折で、単純横骨折または短い斜骨折像、内側骨皮質のスパイク、外側骨皮質の肥厚等の特徴的な X 線像を有する骨折である（Shane E et al, 2010）。

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）、H2301 試験および海外参考試験のすべての試験で、非定型大腿骨骨折と特定された有事事象はなかった。

2.1.6.10 アナフィラキシー

ゾレドロン酸が投与された被験者で稀にアナフィラキシーの報告があることから、特定の有害事象として評価した。

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK156-III-1 試験）、H2301 試験および海外参考試験で、治験担当医師からゾレドロン酸投与との関連があると判定されたアナフィラキシーの報告はなかった。

2.1.6.10.1 AK156-I-1 試験および AK156-III-1 試験

国内 2 試験（AK156-I-1 および AK-156-III-1 試験）では、アナフィラキシーを発現した被験者はなかった［付録 表 8.2-1］［付録 表 8.2-3］。

2.1.6.10.2 H2301 試験

H2301 試験では、ゾレドロン酸群でアナフィラキシー反応が 2 名、アナフィラキシーショックが 1 名に認められ、プラセボ群でアナフィラキシー様反応が 1 名に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された（5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Supplement 2 および PT-Table 10.1-1）。

- ゾレドロン酸群
  - アナフィラキシー反応（被験者番号：0108-00012）：急性気管支炎へのコデインおよびアジスロマイシン投与後に発現。治験薬との関連なし。
  - アナフィラキシー反応（被験者番号：0206-00110）：ヨード造影剤を用いて腹部 CT スキャン実施後に発現。治験薬との関連なし。
  - アナフィラキシーショック（被験者番号：0449-00028）：慢性膵炎へのアプロチニン点滴静注後 2 分以内に発現。治験薬との関連なし。

- プラセボ群：
  - アナフィラキシー様反応（被験者番号：0620-00337）：昆虫毒アレルギーを有する患者がふくらはぎに虫刺され後に発現。治験薬との関連なし。

2.1.6.10.3 海外参考試験

海外参考試験では、H2301E1 試験の P3Z3 群の 1 名（0.1%）でアナフィラキシー反応が認められた。当該事象は、治験担当医師から「アナフィラキシー（胸やけの悪化による）」と報告された事象で、2 回目投与 138 日後に発現してその日のうちに回復した。治験担当医師から治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1.3：H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.1 および Listing 14.3.2-1.4）。

その他の試験では、ゾレドロン酸が投与された被験者でアナフィラキシーの報告はなかった。

なお、H2313 試験のアレンドロン酸群では、狩蜂刺傷のアレルギー歴を有する被験者 1 名でスズメバチ刺傷後のアナフィラキシー反応が認められた（5.3.5.1.6 : H2313 CSR PT-Table 10.1-1 および PT-Supplement 2）。

2.1.7 長期投与時の安全性

ゾレドロン酸を長期投与したときの安全性は、AK156-III-1 試験（国内）および H2301 試験とその継続試験（海外）によって確認されている。以下に詳細を示した。

2.1.7.1 AK156-III-1 試験

国内では AK156-III-1 試験でゾレドロン酸を 1 年間隔で 2 回投与したときの 2 年間の安全性を評価したところ、有害事象、投与中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった（表 2-1）。また、重篤な有害事象がゾレドロン酸の投与期間が長くなるにつれて増加する傾向はなかった［付録 表 8.4-2］。

2.1.7.2 H2301 試験および H2301 継続試験

H2301 試験および H2301 継続試験（H2301E1 および H2301E2 試験）を通じて、ゾレドロン酸を 1 年間隔で最大 9 年間投与したときの安全性を評価した。

ゾレドロン酸の初回投与時には急性期反応が多くみられることを反映して、H2301 試験および H2301E1 試験のゾレドロン酸群（Z3 群、P3Z3 群）の副作用発現割合がプラセボ群（P3 群、Z3P3 群）に比べて高かった。しかし、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象および臨床検査値異常のいずれの事象でも、3 試験ともに、ゾレドロン酸群（Z3 群、Z6 群、Z9 群）とプラセボ群（P3 群、Z3P3 群、Z6P3 群）の発現割合に大きな違いはなかった。また、それらの事象のゾレドロン酸群の発現割合を試験間で比較しても、H2301 試験（Z3 群）、H2301E1 試験（Z6 群）および H2301E2（Z9 群）の発現割合は同様であった（表 2-67）。独立判定委員会が確定した腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、眼障害、無血管性骨壊死、骨折の偽関節／遷延治癒、重篤な不整脈でも、H2301 試験（Z3 群）、H2301E1 試験（Z6 群）および H2301E2（Z9 群）の発現割合を試験間で比較したところ、ゾレドロン酸投与の長期化に伴って発現が増加する傾向はみられなかった（表 2-68）。

このように、ゾレドロン酸の初回投与からの 3 年間、4 回目投与からの 3 年間、7 回目投与からの 3 年間で安全性に大きな違いはなかった。

表 2-67 有害事象の要約 −H2301 試験、H2301E1 試験および H2301E2 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	H2301		H2301E1			H2301E2	
	Randomized		Randomized		Non-Randomized	Randomized	
Category	Z3 N=3862 n (%)	P3 N=3852 n (%)	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Any AEs	3688(95.5)	3616(93.9)	552 (90.0)	552(89.6)	1096(89.8)	80 (87.0)	80 (84.2)
Drug-related AEs	1749(45.3)	660(17.1)	111(18.1)	94(15.3)	478(39.1)	10(10.9)	5(5.3)
Death	130 (3.4)	112 (2.9)	26 (4.2)	18 (2.9)	30 (2.5)	1 (1.1)	5 (5.3)
SAEs	1126 (29.2)	1158 (30.1)	191 (31.2)	168 (27.3)	297 (24.3)	24 (26.1)	28 (29.5)
AEs causing discontinuation of study drug	209 (5.4)	187 (4.9)	51 (8.3)	43 (7.0)	93 (7.6)	5 (5.4)	8 (8.4)
SAEs	135 (3.5)	121 (3.1)	31 (5.1)	19 (3.1)	49 (4.0)	2 (2.2)	5 (5.3)
Non-serious AEs	75 (1.9)	70 (1.8)	23 (3.8)	24 (3.9)	46 (3.8)	3 (3.3)	3 (3.2)
AEs causing discontinuation from study	80 (2.1)	70 (1.8)	14 (2.3)	11 (1.8)	22 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
Lab abnormalities causing discontinuation from study	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: H2301 CSR PT-Table 10.1-1、PT-Table 10.1-18 および PT-Table 10.2-1（5.3.5.1.2）、H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.1、Table 14.3.1-1.4 および Table 14.3.1-1.11（5.3.5.1.3）、H2301E2 CSR Table 14.3.1-1.1、Table 14.3.1-1.4 および Table 14.3.1-1.9（5.3.5.1.4）

表 2-68 独立判定委員会が確定した腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、眼障害、無血管性骨壊死、骨折の偽関節／遷延治癒、重篤な不整脈 −H2301 試験、H2301E1 試験および H2301E2 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	H2301		H2301E1			H2301E2	
	Randomized		Randomized		Non-Randomized	Randomized	
Target events	Z3 N=3862 n (%)	P3 N=3852 n (%)	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Renal	178 (4.61)	157 (4.08)	30 (4.9)	17 (2.8)	40 (3.3)	2 (2.2)	3(3.2)
Hypocalcemia	16 (0.41)	2 (0.05)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maxillofacial	1 (0.03)	1 [a] (0.03)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular	129(3.34)	102(2.65)	12 (2.0)	17 (2.8)	39 (3.2)	1 (1.1)	3 (3.2)
Avascular necrosis	4 (0.10)	3 (0.08)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Delayed union / nonunion	2 (0.05)	1 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrhythmia SAEs	82 (2.12)	48 (1.25)	17 (2.8)	9 (1.5)	14 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)

a) A case is adjudicated “possible” by committee.

Source: H2301E1 CSR Table 14.3.1-1.21 および Section 12.5.3.5（5.3.5.1.3）、H2301E2 CSR Table 14.3.1-2.12 および Listing 14.3.2-1.19（5.3.5.1.4）

Note: The H2301 data is the repost of Section 2.1.5.2

次に、ゾレドロン酸が投与後 1 年にわたり骨代謝回転を抑制することから、骨の安全性を H2301 試験の 152 名（ゾレドロン酸群 82 名、プラセボ群 70 名）および H2301E1 試験の 5 名（Z6 群 3 名、Z3P3 群 2 名）で骨生検することにより評価した。その結果、ゾレドロン酸が 3 年間または 6 年間投与されたすべての被験者で骨代謝回転の過剰な抑制は認められず、骨髄線維症、

線維性骨または骨軟化症を示す異常所見は認められなかった（4.3 項）。また、H2301 試験およびその継続試験で、顎骨壊死、無血管性骨壊死、骨折の遷延治癒／偽関節および非定型大腿骨骨折がゾレドロン酸投与の長期化に伴い増加することはなかった（表 2-68 および 2.1.6.9 項）。

以上より、ゾレドロン酸の長期投与時の安全性は確認されているものと考える。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、死亡以外の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象の叙述は、各試験の CSR に記載した。

表 2-69 個別有害事象の詳細な叙述の記載箇所

試験	資料区分	記載箇所
AK156-I-1 試験	評価資料	該当なし
AK156-III-1 試験	評価資料	［5.3.5.1.1　CSR 12.3.2.1 項および 14.3.3 項］
H2301 試験	評価資料	［5.3.5.1.2　CSR Post-text supplement 2］
H2301E1 試験	参考資料	［5.3.5.1.3　CSR 14.3.3 項］
H2301E2 試験	参考資料	［5.3.5.1.4　CSR 14.3.3 項］
0041 試験	参考資料	［5.3.5.1.5　CSR Post-text supplement 2］
H2313 試験	参考資料	［5.3.5.1.6　CSR Post-text supplement 2］
H2315 試験	参考資料	［5.3.5.1.7　CSR Post-text supplement 2］
HUS121 試験	参考資料	［5.3.5.1.8　CSR 14.3.3 項］
H2409 試験	参考資料	［5.3.5.1.9　CSR 14.3.3 項］
O2306 試験	参考資料	［5.3.5.1.10　CSR 14.3.3 項］
M2309 試験	参考資料	［5.3.5.1.11　CSR 14.3.3 項］
M2308 試験	参考資料	［5.3.5.1.12　CSR 14.3.3 項］
L2310 試験	参考資料	［5.3.5.1.13　CSR 14.3.3 項］
N2312 試験	参考資料	［5.3.5.1.14　CSR 14.3.3 項］
H2407 試験	参考資料	［5.3.5.1.15　CSR Post-text supplement 2］
HUS136 試験	参考資料	［5.3.5.1.16　CSR 14.3.3 項］

3. 臨床検査値の評価

ゾレドロン酸が臨床検査値に及ぼす影響を、AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験および H2301 試験でのベースラインから各測定時点の要約値の変化および治験依頼者が規定した臨床的に重要な臨床検査値の異常を示した被験者の割合により評価した。

臨床的に重要な臨床検査値の異常の基準を表 3-1 に示した。ベースラインの検査値が当該基準に該当せず、投与後の検査値が臨床的に重要な臨床検査値異常の基準に該当した被験者の割合を解析した。

特定の有害事象である低カルシウム血症、腎機能障害に関連する臨床検査値については、それぞれ 2.1.6.4 項および 2.1.6.2 項に詳細を記載した。

表 3-1 臨床的に重要な臨床検査値の異常の基準

Hematology	Less Than	Greater Than
Basophills	0%	6%
Eosinophills	0%	10%
Hemoglobin	100g/L	200g/L
Hematocrit	30%	60%
Lymphocytes	10%	60%
Monocytes	0%	20%
RBC's / Erythrocytes	$3.3\times 10E^{12}$/L	$6.8 \times 10E^{9}$/L
Platelets	$100 \times 10E^{9}$/L	$600 \times 10E^{9}$/L
WBC's / Leukocytes	$3.0 \times 10E^{9}$/L	$15.0 \times 10E^{9}$/L
Chemistry	**Less Than**	**Greater Than**
Albumin	25 g/L	60 g/L
Alkaline phosphatase	0 U/L	280 U/L／812 U/L [a)]
Blood Urea Nitrogen	0.7 mmol/L	14.3 mmol/L
Calcium	1.87 mmol/L	2.89 mmol/L
Chloride	85 mmol/L	119 mmol/L
Creatinine	18 µmol/L	221 µmol/L
Sodium	125 mmol/L	154 mmol/L
Potassium	3 mmol/L	6 mmol/L
SGOT / Aspartate Aminotransferase	0 U/L	100 U/L
SGPT / Alanine Aminotransferase	0 U/L	110 U/L
Total Protein / Protein	40 g/L	95 g/L
Uric acid	89 mmol/L	595 mmol/L

a) H2301 試験：280 U/L、AK156-I-1 および AK156-III-1 試験：812 U/L
Source: H2301 CSR PT-Supplement l Table 1-1（5.3.5.1.2）

3.1 AK156-I-1 試験

[1] 臨床検査値の要約値の変化

AK156-I-1 試験では、5 mg 群の尿中 β2 マイクログロブリン以外には、いずれの群でも治験薬投与前後で各臨床検査値の要約値が大きく変動した項目はなかった。5 mg 群の尿中 β2 マイクログロブリンの中央値は、投与 3 日後に投与前と比較して 3 倍以上の値を示し、投与 28 日後には投与前の値まで復した［5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 12.4.2.1 項］。

[2] 臨床的に重要な臨床検査値の異常

AK156-I-1 試験では、臨床的に重要な臨床検査値の異常を示した被験者は、ヘモグロビン低値が 1 名（4 mg 群）、白血球数低値が 3 名（5 mg 群 2 名、4 mg 群 1 名）、リンパ球低値が 3 名（5 mg 群）であった［付録 表 8.7-1］［付録 表 8.7-2］。これらのうち、有害事象に取り上げられた異常はなかった［5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 付録 16.2.8］。

3.2 AK156-III-1 試験

[1] 臨床検査値の要約値の変化

AK156-III-1 試験の血液学的および生化学的検査、尿検査のすべての検査項目で、ゾレドロン酸群とプラセボ群の要約値の推移に大きな違いはなかった。両群を比較すると、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で血清 ALP 値の平均値が投与 12 週以降にやや低値を推移し、ゾレドロン酸群のみで血清無機リンおよび血清カルシウム値の平均値が投与 3 日後にわずかに低下した。このように、一部の検査項目（ALP、無機リン、カルシウム）ではゾレドロン酸の骨吸収抑制作用に基づく軽微な変動が認められたものの、両群の臨床検査値の要約値に群間で大きな違いはなかった［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 図 14.3.4-1］。

[2] 臨床的に重要な臨床検査値の異常

AK156-III-1 試験では、臨床的に重要な臨床検査値の異常を示した被験者の割合は、いずれの検査項目も両群ともにわずかであり、群間に大きな違いはなかった［付録 表 8.7-3］［付録 表 8.7-4］。

3.3 H2301 試験

[1] 臨床検査値の要約値の変化

H2301 試験の血液学的および生化学的検査、尿検査のすべての検査項目で、ゾレドロン酸群とプラセボ群の要約値の推移に大きな違いはなかった。また、ゾレドロン酸投与後に要約値がベースラインから大きく変動した検査項目はなかった［5.3.5.1.2：H2301 CSR 10.3 項］。

[2] 臨床的に重要な臨床検査値の異常

H2301 試験では、臨床的に重要な臨床検査値の異常を示した被験者の割合は、いずれの検査項目も両群ともにわずかであり、群間に大きな違いはなかった［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.3-5 および PT-Table 10.3-6］。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

ゾレドロン酸がバイタルサインに及ぼす影響をAK156-I-1試験およびH2301試験でのベースラインから各測定時点の要約値の変化および治験依頼者が規定した臨床的に重要なバイタルサイン異常（表 4-1）を示した被験者の割合により評価した。なお、AK156-III-1試験では、AK156-I-1試験で本剤がバイタルサインに影響しないことが確認されたため、バイタルサインを測定しなかった。

表 4-1 臨床的に重要なバイタルサイン異常の基準

Table	Criterion value
Pulse rate (bpm)	> 120 and increase from baseline > 15 units
	< 50 and decrease from baseline > 15 units
Systolic blood pressure (mmHg)	> 180 and increase from baseline > 20 units
	< 90 and decrease from baseline > 20 units
Diastolic blood pressure (mmHg)	> 105 and increase from baseline > 15 units
	< 50 and decrease from baseline > 15 units
Body weight (kg)	Increase from baseline >7%
	Decrease from baseline > 7%

Source: H2301 CSR PT-Supplement l Table 1-2（5.3.5.1.2）

4.1.1 AK156-I-1 試験

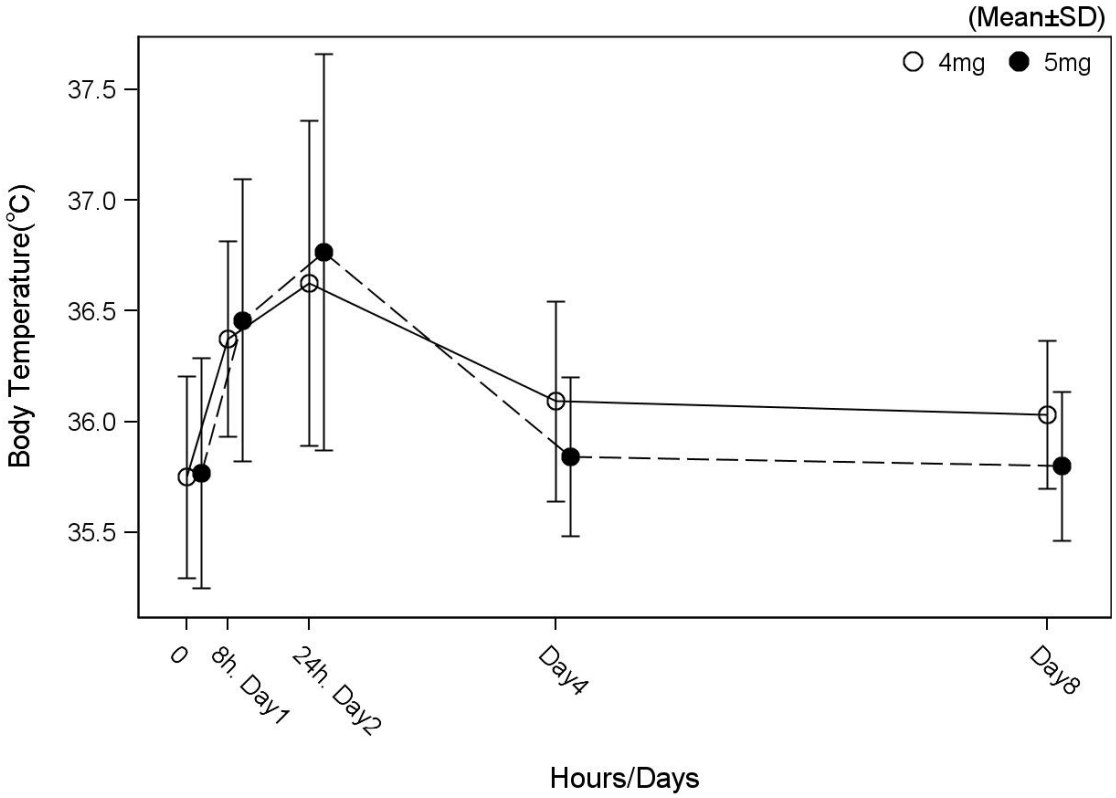
[1] バイタルサインの要約値の変化

AK156-I-1試験のゾレドロン酸4 mg群および5 mg群ともに、収縮期／拡張期血圧および脈拍数の要約値はゾレドロン酸投与前後で大きな変動を示さなかった［5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 表 14.3.5-1 および表 14.3.5-2］。

腋下体温は、4 mg群および5 mg群ともに、治験薬投与24時間後に約1°C上昇したが、投与3日後（Day 4）には治験薬投与前とほぼ同等となった（図 4-1）［付録 図 8.7-1］。

ゾレドロン酸を投与してからの4日間に体温上昇がみられることから、AK156-I-1試験で投与後4日間に測定された体温の最高値の分布を表 4-2 に示した。AK156-I-1試験で体温が38.5°Cを超えて上昇した被験者は、いずれの群でも3名以下とわずかだった。

AK156-III-1試験は、AK156-I-1試験とは異なり、規定の時点で全被験者の体温を測定しておらず、被験者自らが体温を測定した場合に限って体温データを入手した。そこで、参考として、AK156-III-1試験でゾレドロン酸の各投与後4日間に測定された体温の最高値の分布を［付録 表 8.7-5］に示した。AK156-III-1試験でも、自ら体温を測定した被験者の大半が38.5°Cに至らない体温上昇であった。



f_274_101_temp_mean.rtf

図 4-1 体温（平均値）の推移 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）

表 4-2 ゾレドロン酸を投与してから 4 日間の最高体温の分布 −AK156-I-1 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic Acid 4mg N= 12	Zoledronic Acid 5mg N= 12
Max Value (C)	n (%)	n (%)
<= 36	1 (8.3%)	1 (8.3%)
36< -37	7 (58.3%)	6 (50.0%)
37< -38	2 (16.7%)	2 (16.7%)
38< -38.5	1 (8.3%)	0 (0.0%)
>38.5	1 (8.3%)	3 (25.0%)

t_274_101_temp_w3_freq.rtf

投与日を 1 日目（Day 1）として 4 日目（Day 4）までに測定された体温を集計に含めた

[2] 臨床的に重要なバイタルサイン異常

臨床的に重要なバイタルサイン異常を示した被験者は、5 mg 群の体重減少の 1 名のみであり、4 mg 群と 5 mg 群で大きな違いはなかった［付録 表 8.7-6］。

4.1.2 H2301 試験

[1] バイタルサインの要約値の変化

H2301 試験の収縮期／拡張期血圧、脈拍数、体重のすべての検査項目で、ゾレドロン酸群とプラセボ群の要約値の推移に大きな違いはなかった。また、ゾレドロン酸投与後に要約値がベースラインから大きく変動した項目はなかった［5.3.5.1.2：H2301 CSR 10.4 項］。

[2] 臨床的に重要なバイタルサイン異常

H2301 試験では、収縮期／拡張期血圧、脈拍数、体重のすべての検査項目で、臨床的に重要なバイタルサイン異常を示した被験者の割合は両群で大きな違いはなかった［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.4-2］。

4.2 心電図評価

4.2.1 AK156-I-1 試験

AK156-I-1 試験の被験者 24 名（ゾレドロン酸 4 mg 群 12 名、ゾレドロン酸 5 mg 群 12 名）で治験薬投与前日（生理食塩液投与日）と治験薬投与当日の投与 0、5、15、30 分後、1、2、4、6、8、24 時間後に 12 誘導ホルター心電図が測定された。

ゾレドロン酸 4 mg 群および 5 mg 群ともに、治験薬投与前日および投与当日の心電図パラメータ（HR、RR、QRS、QT、QTcB、QTcF）の要約値に大きな変動はなかった［5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 12.5.2 項］。

また、心拍数で補正した QT 間隔（QTcF および QTcB）が治験薬投与後に 480 msec を超えた被験者はなく、投与前より 60 msec を超えて延長した被験者もなかった［5.3.3.2.1 : AK156-I-1 CSR 表 14.3.5-9 および表 14.3.5-10］。また、血漿中薬物濃度上昇に伴って QT 間隔が延長する傾向はみられなかった（5.3.3.2.1：AK156-I-1 CSR 12.5.2 項）。

4.2.2 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験では、初回投与日（ベースライン）と初回投与 1 時間後、1 週後、2 週後に 12 誘導心電図を測定した。心電図が測定された被験者は 96 名（ゾレドロン酸群 49 名、プラセボ群 47 名）であり、そのうちベースラインおよび治験薬投与後の 1 時点以上で心電図が評価された被験者は 85 名（ゾレドロン酸群 40 名、プラセボ群 45 名）であった。

心電図パラメータ（HR、RR、QRS、QT、QTcB、QTcF）のベースラインはゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度であり、投与 1 時間後、1 週後、2 週後のいずれの時点でもベースラインからの変化量は両群で同程度であった。また、両群ともに、心電図パラメータの要約値に大きな変動はなかった（表 4-3）。

表 4-3 心電図パラメータのベースライン要約値および各時点の変化量の要約値
−AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

			Change from baseline					
	Baseline		1hr		Week 1		Week 2	
ECG parameter	Zoledronic acid	Placebo	Zoledronic acid	Placebo	Zoledronic acid	Placebo	Zoledronic acid	Placebo
HR (bpm)								
n	40	45	38	43	38	43	40	45
Mean	66.2	64.2	-4.1	-3.2	1.1	1.9	0.2	0.2
SD	9.5	9.9	4.5	5.4	6.7	5.6	7.2	7.3
RR (msec)								
n	40	45	38	43	38	43	40	45
Mean	925.1	958.1	57.0	48.5	-12.4	-31.6	-2.8	1.4
SD	121.3	155.9	62.5	79.2	82.0	83.6	94.4	107.2
QRS (msec)								
n	40	45	38	43	38	43	40	45
Mean	82.5	86.0	-0.6	1.0	-0.5	-0.9	0.2	-1.2
SD	11.7	8.3	4.2	6.2	5.2	6.3	5.9	6.6
QT (msec)								
n	40	45	38	43	38	43	40	45
Mean	390.3	399.1	12.6	9.4	-0.6	-8.5	2.3	-4.2
SD	42.5	28.8	15.0	17.3	19.1	20.7	23.1	24.0
QTcB (msec)								
n	40	45	38	43	38	43	40	45
Mean	406.6	409.9	0.7	-0.8	2.6	-2.7	3.0	-4.5
SD	32.4	23.8	14.6	17.6	14.0	20.1	14.5	22.5
QTcF (msec)								
n	40	45	38	43	38	43	40	45
Mean	400.8	405.9	4.8	2.7	1.5	-4.7	2.8	-4.4
SD	33.9	20.4	13.2	15.5	13.4	18.4	15.3	20.5

t_274_body_301_eg1.rtf

ECG = electrocardiogram; bpm=beats per minute; msec=milliseconds; SD=standard deviation;
QTcB=Bazett correction; QTcF=Fridericia correction
Change from baseline=endpoint - baseline.
Only patients with a value at both baseline and post-baseline specific visit were included.
ECG parameter value is results of II induction obtained by a standard 12 induction method.
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.5-1 および表 14.3.5-2（5.3.5.1.1）

ゾレドロン酸の心室再分極に対する影響を評価するため、心拍数で補正した QT 間隔の中心傾向および一定の異常値を示した被験者の割合について評価した。

上記のとおり、心拍数で補正した QT 間隔（QTcB および QTcF）は、両群でベースラインから投与後に変動しなかった（表 4-3）。また、各被験者のベースラインに対する QTcF 変化量および QTcB 変化量の最大値（平均値）に群間差は認められなかった［付録 表 8.7-7］。

QT/QTc 間隔および QT/QTc 間隔の変化量のカテゴリカル解析をそれぞれ表 4-4 および表 4-5 に示した。

QTcB が治験薬投与 1 時間後、1、2 週後のいずれかの時点で 450～480 msec となった被験者がゾレドロン酸群に比べてプラセボ群で多かった以外は、QT/QTc 間隔が治験薬投与後に 450 msec、480 msec または 500 msec を超えた被験者の割合は両群で同程度であった。

QTc 間隔（QTcF または QTcB）が治験薬投与後に 500 msec を超えた被験者は、ゾレドロン酸群の 1 名のみに認められた。当該患者（被験者番号：AKP2301）は、ベースラインで既に QTcF および QTcB が 500 msec を超えており（それぞれ 539.8 msec および 528.9 msec）、投与 1 時間後に最大値（それぞれ 562.7 msec および 559.0 msec）を示した後、投与 1～2 週後にはベースライン相当の値まで低下した（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.2.8-1）。

また、治験薬投与後に QT、QTcB、QTcF がベースラインから 30 msec または 60 msec 以上に増加した被験者の割合は、両群で大きな違いはなかった。

以上より、ゾレドロン酸投与によって QT/QTc 間隔が延長する傾向は認められなかった。

表 4-4 治験薬投与後の QT/QTc のカテゴリカル解析 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic Acid (N = 47) n (%)	Placebo (N = 46) n (%)
QT (msec)		
<=450	41 (87.2)	41 (89.1)
>450-480	5 (10.6)	5 (10.9)
>480-500	0 (0.0)	0 (0.0)
>500	1 (2.1)	0 (0.0)
QTcF (msec)		
<=450	44 (93.6)	43 (93.5)
>450-480	2 (4.3)	3 (6.5)
>480-500	0 (0.0)	0 (0.0)
>500	1 (2.1)	0 (0.0)
QTcB (msec)		
<=450	45 (95.7)	41 (89.1)
>450-480	1 (2.1)	5 (10.9)
>480-500	0 (0.0)	0 (0.0)
>500	1 (2.1)	0 (0.0)

msec = milliseconds; QTcB=Bazett correction; QTcF=Fridericia correction
ECG parameter value is max value (baseline is excluded) by patients.
ECG parameter value is results of II induction obtained by a standard 12 induction method.
Only patients with a value at post-baseline specific visit were included.
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.5-3（5.3.5.1.1）

表 4-5 ベースラインから治験薬投与後の QT/QTc 変化量のカテゴリカル解析
−AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic Acid (N = 40) n (%)	Placebo (N = 45) n (%)
QT (msec)		
<=30	34 (85.0)	38 (84.4)
>30-60	5 (12.5)	7 (15.6)
>60	1 (2.5)	0 (0.0)
QTcF (msec)		
<=30	38 (95.0)	40 (88.9)
>30-60	2 (5.0)	5 (11.1)
>60	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcB (msec)		
<=30	37 (92.5)	40 (88.9)
>30-60	3 (7.5)	5 (11.1)
>60	0 (0.0)	0 (0.0)

msec = milliseconds; QTcB=Bazett correction; QTcF=Fridericia correction
Only patients with a value at both baseline and post-baseline specific visit were included.
The change from baseline value of ECG parameter is max value by patients.
ECG parameter value is results of II induction obtained by a standard 12 induction method.
Source: AK156-III-1 CSR 表 14.3.5-4（5.3.5.1.1）

4.2.3 H2301 試験

[1] 心電図パラメータ

H2301 試験では、3 回目投与前（24 ヵ月後）と 3 回目投与 9～11 日後に 12 誘導心電図を測定した。心電図が測定された被験者は 559 名であり、そのうちベースラインおよび治験薬投与後の少なくとも 1 時点以上で心電図が評価された被験者は 510 名であった。

すべての心電図パラメータ（HR、RR、PR、QRS、QT、QTcB、QTcF）は、ベースラインではゾレドロン酸群とプラセボ群で同程度であり、ベースラインからの変化量も両群に大きな違いはなかった（表 4-6）。また、心電図パラメータが外れ値を示した被験者の割合は、QRS、PR および HR のすべてで両群に差はなかった［5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 10.5-7］。

表 4-6 心電図パラメータのベースライン要約値およびベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の変化量の要約値 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）

	Baseline		Change from baseline	
ECG parameter	Zoledronic acid	Placebo	Zoledronic acid	Placebo
HR (bpm)				
n	250	260	250	260
Mean (SD)	67.8 (10.5)	67.4 (10.4)	0.8 (7.3)	0.4 (7.4)
RR (msec)				
n	250	260	250	260
Mean (SD)	906.5 (134.9)	912.9 (135.3)	-8.8 (90.9)	-6.6 (96.3)
PR (msec)				
n	241	253	241	253
Mean (SD)	166.8 (23.1)	166.3 (22.9)	-0.7 (12.5)	0.3 (12.4)
QRS (msec)				
n	250	260	250	260
Mean (SD)	83.7 (12.9)	85.5 (14.9)	0.3 (7.2)	0.1 (6.2)
QT (msec)				
n	250	260	250	260
Mean (SD)	394.9 (29.2)	398.1 (30.6)	-0.8 (20.0)	0.6 (18.2)
QTcB (msec)				
n	250	260	250	260
Mean (SD)	416.8 (21.7)	418.7 (21.8)	1.1 (15.8)	2.0 (14.4)
QTcF (msec)				
n	250	260	250	260
Mean (SD)	409.1 (19.8)	411.4 (20.8)	0.4 (14.6)	1.5 (12.0)

ECG = electrocardiogram; bpm=beats per minute; msec=milliseconds; SD=standard deviation; QTcB=Bazett correction; QTcF=Fridericia correction
Change from baseline=endpoint - baseline.
Only patients with a value at both baseline and post-baseline specific visit were included.
Baseline ECG value was defined as the average of the 3 Visit 6 values, by parameter.
Source: H2301 CSR PT-Table 10.5-1（5.3.5.1.2）

ゾレドロン酸の心室再分極に対する影響を評価するため、心拍数で補正した QT 間隔の中心傾向および一定の異常値を示した被験者の割合について評価した。

上記のとおり、心拍数で補正した QT 間隔（QTcB および QTcF）は、両群ともにベースラインから投与後に変動しなかった（表 4-6）。また、ゾレドロン酸群のベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の QTcF 平均変化量は、プラセボに比べて 1.1 msec（群間差の 90%信頼区間 −0.8～3.1 msec）短い値であり、ゾレドロン酸によって QT/QTc 間隔が延長する傾向はみられなかった［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.5-2］。

QT/QTc 間隔が一定の異常値を示した被験者の割合を両群で比較したところ、3 回目投与 9～11 日後に QT、QTcF、QTcB が 450 msec、480 msec または 500 msec を超えた被験者の割合は両群で大きな違いはなかった（表 4-7）。QTcF が 3 回目投与 9～11 日後に 500 msec を超えた被験者は、ゾレドロン酸群 1 名のみに認められた。当該被験者の QTcF は 3 回目投与前の 484 msec から投与後に 536 msec に増加した（5.3.5.3.6：CV SpEER 3.3 項）。ベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の QT、QTcB、QTcF が 30 msec または 60 msec 以上増加した被験者の割合は、両群で大きな違いはなかった（表 4-8）。

以上より、ゾレドロン酸によって QT/QTc 間隔が延長する傾向はみられなかった。

表 4-7 ベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の QT/QTc のカテゴリカル解析 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid		Placebo	
Parameter	Total	n (%)	Total	n (%)
QT (msec)				
> 450 msec	278	9 (3.2)	281	15 (5.3)
> 480 msec	278	3 (1.1)	281	4 (1.4)
> 500 msec	278	2 (0.7)	281	0 (0.0)
QTcB - Bazett interval (msec)				
> 450 msec	278	15 (5.4)	281	25 (8.9)
> 480 msec	278	2 (0.7)	281	3 (1.1)
> 500 msec	278	1 (0.4)	281	1 (0.4)
QTcF - Fridericia interval (msec)				
> 450 msec	278	8 (2.9)	281	13 (4.6)
> 480 msec	278	2 (0.7)	281	1 (0.4)
> 500 msec	278	1 (0.4)	281	0 (0.0)

- Cell percentage is calculated based on baseline category.
- A patient must have at least one ECG measurement to be included.
- Baseline ECG value is defined as the average of the 3 Visit 6 values, by parameter.
Source: H2301 CSR PT-Table 10.5-4、PT-Table 10.5-5 および PT-Table 10.5-6（5.3.5.1.2）

表 4-8 ベースラインから 3 回目投与 9～11 日後の QT/QTc 変化量のカテゴリカル解析 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid		Placebo	
Parameter	Total	n (%)	Total	n (%)
QT (msec)				
≥ 30 msec	250	12 (4.8)	260	17 (6.5)
≥ 60 msec	250	0 (0.0)	260	2 (0.8)
QTcB - Bazett interval (msec)				
≥ 30 msec	250	11 (4.4)	260	4 (1.5)
≥ 60 msec	250	0 (0.0)	260	0 (0.0)
QTcF - Fridericia interval (msec)				
≥ 30 msec	250	7 (2.8)	260	4 (1.5)
≥ 60 msec	250	0 (0.0)	260	0 (0.0)

msec = milliseconds
N=the number of patients in the analysis population.
Total=the number of patients with baseline value and at least 1 post-baseline value.
n=the number of patients meeting the criterion.
(%) = n/Total * 100.
Baseline ECG value was defined as the average of the 3 Visit 6 values, by parameter.
Source: H2301 CSR PT-Table 10.5-3（5.3.5.1.2）

[2] 心電図の異常所見

心電図安全性解析対象集団の心電図に認められた心電図異常所見を表 4-9 に示した。不整脈 arrhythmia はゾレドロン酸群の 5.56%、プラセボ群の 8.02%に認められ、心伝導障害 conduction がゾレドロン酸群の 3.17%、プラセボ群の 4.96%に認められており、ゾレドロン

酸群の発現割合がプラセボ群よりやや少なかった。また、表 4-9 に示すとおり、ゾレドロン酸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。

心電図安全性解析対象集団で心房細動 atrial fibrillation が認められた被験者数は、ベースライン時には 13 名（ゾレドロン酸群 5 名、プラセボ群 8 名）であり、3 回目投与 9～11 日後には 1 名（ゾレドロン酸群 1 名）であった（表 4-9 および 5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table10.5-8x）。

表 4-9 心電図異常所見 −H2301 試験（心電図安全性解析対象集団）

	Baseline	Zoledronic acid	Placebo
	Total=555	Total=252	Total=262
Electrocardiogram finding abnormality	n (%)	n (%)	n (%)
Arrhythmia Total	54 (9.73)	14 (5.56)	21 (8.02)
VPC	21 (3.78)	5 (1.98)	7 (2.67)
APC	36 (6.49)	9 (3.57)	14 (5.34)
Conduction Total	121 (21.80)	8 (3.17)	13 (4.96)
First degree AV block	51 (9.19)	5 (1.98)	9 (3.44)
RBBB	16 (2.88)	0 (0.00)	1 (0.38)
IVCD	6 (1.08)	1 (0.40)	1 (0.38)
LBBB	11 (1.98)	0 (0.00)	0 (0.00)
Left anterior hemiblock	56 (10.09)	1 (0.40)	0 (0.00)
IRBBB	1 (0.18)	0 (0.00)	2 (0.76)
Prolonged QTc	5 (0.90)	1 (0.40)	0 (0.00)
MYOCARDIAL Total	7 (1.26)	0 (0.00)	0 (0.00)
Septal MI V1, V2, (V3)	3 (0.54)	0 (0.00)	0 (0.00)
Antero septal MI V1-V4	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)
Inferior MI (2), 3, F	3 (0.54)	0 (0.00)	0 (0.00)
Rhythm Total	46 (8.29)	13 (5.16)	5 (1.91)
Sinus bradycardia	20 (3.60)	6 (2.38)	1 (0.38)
Sinus tachycardia	4 (0.72)	4 (1.59)	0 (0.00)
Atrial fibrillation	13 (2.34)	1 (0.40)	0 (0.00)
Artificial Pacemaker	4 (0.72)	0 (0.00)	0 (0.00)
Ventricular bigeminy	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)
Ventricular trigeminy	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.38)
Atrial bigeminy	0 (0.00)	4 (1.59)	1 (0.38)
Ectopic Supraventricular Rhythm	2 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.38)
Other abnormal rhythm	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.38)
ST segment Total	5 (0.90)	3 (1.19)	2 (0.76)
Depressed ST segment	5 (0.90)	3 (1.19)	2 (0.76)
T waves Total	49 (8.83)	14 (5.56)	4 (1.53)
Flat T waves	20 (3.60)	6 (2.38)	3 (1.15)
Inverted T waves	26 (4.68)	3 (1.19)	1 (0.38)
Biphasic T waves	5 (0.90)	5 (1.98)	0 (0.00)
U waves Total	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)
U waves present	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)

Total for treatment groups is the number of patients with at least 1 evaluable post-baseline ECG examination.
Total for baseline is the number of patients with a baseline ECG examination.
Total is used as the denominator in calculations of percentages.
A patient with multiple occurrences of an abnormality was counted only once for that treatment.

Baseline ECG value is defined as the average of the 3 Visit 6 values, by parameter.
Source: H2301 CSR PT-Table 10.5-8（5.3.5.1.2）

以上のとおり、H2301 試験の心電図を評価したところ、ゾレドロン酸による心拍数または心伝導の大きな変動はなく、プラセボに比べてゾレドロン酸が心電図に悪影響を及ぼすことを示唆する結果ではなかった。また、心拍数で補正した QT 間隔の中心傾向またはカテゴリカル解析の結果、ゾレドロン酸により QT/QTc 間隔が延長する傾向は認められなかった。

なお、H2301 試験の心電図データの詳細は、治験総括報告書の付録の心電図中間報告書に示した［5.3.5.1.2 : H2301 CSR Appendix 8.2 ECG Report］。中間解析以降に新たな心電図データの入手はないことから、この中間報告書がすべての心電図データを含む最終版に該当する。

4.3 骨生検

H2301 試験では、ゾレドロン酸 5 mg を年 1 回投与したときの骨の安全性を評価するため、一部の被験者で試験終了時（36 ヵ月）にテトラサイクリンにより二重標識した腸骨の骨生検を行った。骨生検した検体の骨組織を観察するとともに、マイクロ CT を用いた骨微細構造解析および骨組織学的形態計測を行った。

骨生検した 152 名（ゾレドロン酸群 82 名、プラセボ群 70 名）の骨組織を観察したところ、ゾレドロン酸群で骨髄線維症、線維性骨、骨軟化症を示す所見は認められなかった。また、ゾレドロン酸群では 82 名中 81 名、プラセボ群では全 70 名で海綿骨または皮質骨がテトラサイクリンで標識されており、いずれの群でも、過剰な骨代謝回転の抑制はなくリモデリングが維持されていることが示唆された。標識されなかったゾレドロン酸群 1 名の検体は、不完全かつ断片化した検体であった［5.3.5.1.2 : H2301 CSR 10.6.7 項］。

骨生検した被験者のうち 147 名（ゾレドロン酸群 79 名、プラセボ群 68 名）で骨形態計測（マイクロ CT または骨形態計測）を評価した（表 1-13）。

マイクロ CT による骨微細構造解析が評価された 99 名（皮質骨幅が未測定の 4 名を含む）では、ゾレドロン酸群の骨量（BVTV）はプラセボ群に比べて高値であった。また、プラセボ群に比べて、ゾレドロン酸群では骨梁数（TBN）が大きく、骨梁間隙（TBSP）が小さく、骨梁連結性（CONND）がやや大きい値を示しており、ゾレドロン酸投与後に海綿骨構造が改善されていた。骨梁幅（TBTH）および皮質骨幅（CTTH）は両群に違いはなかった［5.3.5.1.2 : H2301 CSR PT-Table 10.6-6］。

骨組織学的形態計測では、ゾレドロン酸が骨代謝回転を抑制することが示唆された。ゾレドロン酸群の骨梁単位活性化率（ACFSGL）、骨石灰化面（MS/BS）、類骨面（OS/BS）、類骨量（OVBV）および骨形成速度（BFRBSX および BFRBVX）はプラセボ群より有意に低値であり、ゾレドロン酸群では骨代謝回転の低下が認められた。骨石灰化速度（MAR）はプラセボ群よりゾレドロン酸群で大きかった。ゾレドロン酸群のリモデリング期間（MREMPD）および吸収期間（MRESP）はともにプラセボ群より延長しており、他のビスホスホネートと同様に骨代謝回転を抑制することが裏付けられた。構造の指標からはゾレドロン酸群ではプラセボ群に比べて海綿骨構造が改善している傾向が認められた。また、ゾレドロン酸群の類骨幅（OTH）および類骨量（OVBV）はプラセボ群より低値であり、石灰化の抑制は認められなかった。これ

は、ゾレドロン酸投与後に骨軟化症を生じないことを支持する結果であった［5.3.5.1.2：H2301 CSR PT-Table 10.6-6］。

以上、H2301 試験の骨形態計測の結果から、ゾレドロン酸の薬理作用に関連した骨代謝回転の抑制が認められたが、テトラサイクリンによる標識が確認されていることから過剰な抑制ではなかった。また、ゾレドロン酸投与後に海綿骨構造は改善されていた。骨組織の観察で、骨髄線維症、線維性骨または骨軟化症を示す異常所見は認められなかった。

なお、H2301 試験の骨生検の詳細は、治験総括報告書の付録 8.2 骨形態計測報告書に示した［5.3.5.1.2：H2301 CSR Appendix 8.2 Bone histomorphometry report］。

H2301 試験以外でも、ゾレドロン酸を 6 年間継続投与した H2301E1 試験、アレンドロン酸からゾレドロン酸へ投与を切り替えた H2313 試験、ステロイド性骨粗鬆症を対象とした O2306 試験、0041 試験に参加した一部の被験者で骨生検が実施された。いずれの試験でも、骨形態計測および骨組織観察において、ゾレドロン酸投与による過剰な骨代謝回転の抑制、骨微細構造の劣化、骨髄線維症、線維性骨または骨軟化症を示す異常所見は認められなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 部分集団別解析

5.1.1.1 AK156-III-1 試験

AK156-III-1 試験で認められた有害事象の部分集団別解析を付録 表 8.8-1～表 8.8-14 に示した。

内因性要因の影響を検討するため、性別、年齢、BMI、高血圧の合併、CLcr 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、ヘマトクリット値別の有害事象の発現割合を検討した。

[1] 性別

性別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した[付録 表 8.8-1]。男性、女性の全有害事象の発現割合は、92.0～100.0%であり、性別にかかわらず両群で同程度であった。個々の有害事象では、以下に列記したとおり、ゾレドロン酸群での関節痛の発現割合が女性に比べて男性で低く、湿疹の発現割合が女性に比べて男性で高かった。その他の事象では、性別により発現割合に大きな違いは認められなかった。

男性のゾレドロン酸群で多く（10.0%以上）に認められた有害事象は、多い順に、鼻咽頭炎、発熱、湿疹、転倒、筋肉痛、便秘、変形性関節症であり、これらは女性でも上位 1～9 位の発現割合を示した有害事象であった。すなわち、ゾレドロン酸群で多くみられた有害事象は性別にかかわらず類似していた。

以上より、男性が各群で約 20 名と少ないことから個々の有害事象の一部で性別による発現割合の差が認められたものの、男性と女性で主な有害事象は類似しており、性別によってゾレドロン酸投与後の有害事象に大きな違いが生じることはないと考えた。

- 関節痛（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：男性（4.8% vs 5.3%）、女性（17.0% vs 7.3%）、試験全体（16.2% vs 7.2%）
- 湿疹：男性（23.8% vs 0.0%）、女性（8.3% vs 7.7%）、試験全体（9.3% vs 7.2%）

[2] 年齢

年齢を 71 歳以下、72～77 歳、77 歳超の 3 つに区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-2］。71 歳以下、72～77 歳、77 歳超の 3 つの年齢区分で全有害事象の発現割合は 88.8～96.5%であり、いずれの年齢区分でも両群で同程度であった。個々の有害事象では、以下に列記したとおり、ゾレドロン酸群での発熱の発現割合が 71 歳以下では他の年齢層に比べてやや高かった。発熱は急性期反応の代表的な症状であることから、急性期反応の発現には年齢が影響する可能性が示唆された。その他は、年齢によって発現割合が大きく異なる有害事象はなかった。

- 発熱（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：71 歳以下（48.0% vs 0.9%）、72～77 歳（33.0% vs 5.2%）、77 歳超（35.8% vs 3.4%）、試験全体（39.3% vs 3.3%）

[3] BMI

BMI を 19 kg/m^2 未満（痩せ）、19～25 kg/m^2（普通）、25 kg/m^2 超（肥満）の 3 つに区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-4］。痩せ、普通、肥満の 3 つの体格区分で全有害事象の発現割合は 87.5～97.8%であり、いずれの体格区分でも両群で同程度であった。個々の有害事象では、体格の変化とともに発現割合が一定方向に変化する有害事象は認められなかった。また、この結果は BMI を三分位に区分した結果でも同様であった［付録 表 8.8-3］。したがって、いずれの体格でもゾレドロン酸投与後の有害事象に大きな違いはないと考えた。

[4] 高血圧の合併

高血圧の合併有無別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-5］。

全有害事象の発現割合は、高血圧の合併がない被験者ではゾレドロン酸群が 93.4%、プラセボ群が 91.2%、高血圧の合併がある被験者ではゾレドロン酸群が 96.0%、プラセボ群が 93.5%であり、高血圧の合併にかかわらず両群で同程度であった。個々の有害事象では、高血圧の合併の有無により、ゾレドロン酸群での発現割合が大きく異なる事象や群間差が広がる有害事象はなかった。したがって、高血圧の合併有無にかかわらず、ゾレドロン酸投与後の有害事象は同様であると考えた。

[5] ベースラインの CLcr 値

ベースラインの CLcr 値別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した。三分位別で区分した結果を［付録 表 8.8-6］に示し、35 mL/min 未満、35～40 mL/min、40～50 mL/min、50～60 mL/min、60 mL/min 以上の 5 つで区分した結果を［付録 表 8.8-7］および［付録 表 8.8-8］に示した。

全有害事象の発現割合は、ベースラインの CLcr 値にかかわらず、両群で大きな違いはなかった。区分の仕方が異なる 2 つの解析で共通してみられた傾向は、以下に列記したとおり、ゾレドロン酸群では CLcr 値がより低い集団で SOC が「臨床検査」の発現割合が高いことであった。これは、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加が、ゾレドロン酸群では CLcr 値がより低い集団で多いことを反映していた。しかし、いずれの解析でも、SOC が「腎および尿路障害」の発現割合は CLcr 値が低い集団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。したがって、ベースラインの CLcr 値はゾレドロン酸投与後の臨床検査異常の発現に影響するものの、それに伴う臨床的に明らかなリスクの増大はないと考えた。

- SOC「臨床検査」（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：低三分位（32.1% vs 13.4%）、中三分位（20.9% vs 11.3%）、高三分位（15.6% vs 11.4%）、試験全体（22.8% vs 12.0%）
- SOC「臨床検査」: 35 mL/min 未満（0.0% vs 10.0%）、35～40 mL/min（38.1% vs 15.7%）、40～50 mL/min（27.1% vs 13.5%）、50～60 mL/min（16.1% vs 8.0%）、60 mL/min 以上（15.8% vs 12.1%）、試験全体（22.8% vs 12.0%）

[6] ベースラインの臨床検査値（血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、血清カルシウム値、ヘマトクリット値）

ベースラインの血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、血清カルシウム値、ヘマトクリット値を三分位で区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-9］［付録 表 8.8-10］［付録 表 8.8-11］［付録 表 8.8-12］。

これらすべての臨床検査値で、ベースライン値がいずれの区分でもゾレドロン酸投与後の有害事象に特記すべき違いは認められなかった。この検討では、特に腎機能にかかわる有害事象の発現に差異が生じることが懸念されたが、血清クレアチニン、血清カルシウム、血清尿素窒素およびヘマトクリットのベースライン値の違いによる影響は認められなかった。

5.1.1.2 H2301 試験

H2301 試験で認められた有害事象の部分集団別解析を付録 表 8.8-15～表 8.8-31 に示した。

内因性要因の影響を検討するため、年齢、BMI、人種、高血圧の合併、CLcr 値、血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、血清カルシウム値、ヘマトクリット値別の有害事象の発現割合を検討した。

[1] 年齢

年齢を 70 歳以下、71～75 歳、75 歳超の 3 つに区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-15］。70 歳以下、71～75 歳、75 歳超の 3 つの年齢区分で全有害事象の発現割合は 93.05%～95.67%であり、いずれの年齢区分でも両群で同程度であった。個々の有害事象では、以下に列記したとおり、ゾレドロン酸群での発熱、インフルエンザ様疾患および頭痛の発現割合が、年齢の層がより若くなるにつれて高くなる傾向がみられた。これらの事象は急性期反応の代表的な症状であることから、急性期反応の発現に年齢が影響する可能性が示唆された。その他には、より高齢の区分で両群ともに発現割合が高まる事象が散見されたが、年齢の変化とともに群間差が広がる傾向は認められておらず、年齢がこれらの有害事象の発現リスクを高めるものではないと考えた。

- 発熱（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：70 歳以下（21.06% vs 4.54）、71～75 歳（18.95% vs 5.00%）、75 歳超（13.47% vs 4.19%）、試験全体（17.94% vs 4.57%）
- インフルエンザ様疾患：70 歳以下（11.25% vs 2.31%）、71～75 歳（9.11% vs 2.97%）、75 歳超（5.85% vs 2.82%）、試験全体（8.83% vs 2.67%）
- 頭痛：70 歳以下（14.83% vs 9.36%）、71～75 歳（12.96% vs 7.20%）、75 歳超（8.98% vs 7.17%）、試験全体（12.35% vs 8.00%）

[2] BMI

BMI を 19 kg/m^2 未満（痩せ）、19～25 kg/m^2（普通）、25 kg/m^2 超（肥満）の 3 つに区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-17］。痩せ、普通、肥満の 3 つの体格区分で全有害事象の発現割合は 93.16～95.98%であり、いずれの体格区分でも両群で同程度であった。個々の有害事象では、体格の変化とともに発現割合が高まる有害事象（例：痩せで食欲減退が多い、肥満で変形性関節症が多い等）が散見

されたが、両群で同様に発現割合が変化しており群間差が広がる傾向はなかった。すなわち、体格の違いによって固有の有害事象の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。また、これらの結果は BMI を三分位に区分した結果でも同様であった［付録 表 8.8-16］

以上より、いずれの体格でもゾレドロン酸投与後の有害事象に大きな違いはないと考えた。

[3] 人種

人種を白人、黒人、日本人、他のアジア人または太平洋諸島系、ヒスパニック、その他の 6 つに区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-18］［付録 表 8.8-19］。黒人は 32 名（ゾレドロン酸群 15 名、プラセボ群 17 名）、日本人は 21 名（ゾレドロン酸群 9 名、プラセボ群 12 名）、その他は 33 名（ゾレドロン酸 18 名、プラセボ群 15 名）と被験者数が少なかった。

白人、黒人、日本人、他のアジア人または太平洋諸島系、ヒスパニック、その他の 6 つの人種区分で、全有害事象の発現割合は 86.67～100.00%であり、いずれの人種でも両群で同程度であった。

個々の有害事象については、黒人、日本人、その他は各群の被験者数が 20 名にも満たなかったことから、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 区分を中心に人種別の発現割合を比較した。個々の有害事象では、ゾレドロン酸群でのインフルエンザ様疾患は、他の人種に比べて白人に多くみられた。一方、ゾレドロン酸群での発熱、筋肉痛、疼痛、浮動性めまいおよび食欲減退の発現割合が、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、他のアジア人または太平洋諸島系のゾレドロン酸群での関節痛の発現割合はヒスパニックと同様ではあるが、試験全体や白人と比べると高かった。その他には、人種の違いによりゾレドロン酸投与後に固有の有害事象の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。

以上より、全体として、アジア人では他の人種に比べて急性期反応に関連する有害事象が多く発現する傾向が認められた。その他には人種により有害事象に大きな違いはないと考えた。

- 発熱（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：白人（14.30% vs 2.66%）、他のアジア人または太平洋諸島系（43.30% vs 15.23%）、ヒスパニック（6.64% vs 5.12%）、試験全体（17.94% vs 4.57%）
- インフルエンザ様疾患：白人（10.98% vs 3.18%）、他のアジア人または太平洋諸島系（0.54% vs 0.18%）、ヒスパニック（1.33% vs 2.33%）、試験全体（8.83% vs 2.67%）
- 関節痛：白人（21.60% vs 19.98%）、他のアジア人または太平洋諸島系（31.52% vs 20.73%）、ヒスパニック（30.09% vs 26.98%）、試験全体（23.74% vs 20.38%）
- 筋肉痛：白人（9.86% vs 3.38%）、他のアジア人または太平洋諸島系（25.00% vs 7.52%）、ヒスパニック（7.08% vs 0.47%）、試験全体（11.83% vs 3.79%）
- 疼痛：白人（2.50% vs 1.05%）、他のアジア人または太平洋諸島系（8.33% vs 3.12%）、ヒスパニック（0% vs 0.47%）、試験全体（3.29% vs 1.30%）
- 背部痛：白人（22.75% vs 23.56%）、他のアジア人または太平洋諸島系（30.80% vs 30.46%）、ヒスパニック（28.32% vs 33.02%）、試験全体（24.29% vs 25.05%）

- 浮動性めまい：白人（5.88% vs 5.31%）、他のアジア人または太平洋諸島系（16.49% vs 13.94%）、ヒスパニック（6.64% vs 5.58%）、試験全体（7.61% vs 6.62%）
- 食欲減退：白人（1.41% vs 1.02%）、他のアジア人または太平洋諸島系（9.60% vs 3.30%）、ヒスパニック（0.00% vs 0.47%）、試験全体（2.54% vs 1.32%）

[4] 高血圧の合併

高血圧の合併有無別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-20］。

全有害事象の発現割合は、高血圧の合併がない被験者ではゾレドロン酸群が 95.71%、プラセボ群が 93.50%、高血圧の合併がある被験者ではゾレドロン酸群が 95.22%、プラセボ群が 94.36%であり、高血圧の合併にかかわらず両群で同程度であった。個々の有害事象では、高血圧の合併の有無により、ゾレドロン酸群での発現割合が大きく異なる事象や群間差が広がる有害事象はなかった。

以上より、高血圧の合併有無にかかわらず、ゾレドロン酸投与後の有害事象は同様であると考えた。

[5] ベースラインの CLcr 値

ベースラインの CLcr 値別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した。ベースラインの CLcr 値を三分位別で区分した結果を［付録 表 8.8-21］に示した。また、ベースラインの CLcr 値を 30 mL/min 未満、30～35 mL/min、35～40 mL/min、40～50 mL/min、50～60 mL/min、60 mL/min 以上の 6 つで区分した結果を［付録 表 8.8-22］［付録 表 8.8-23］に示した。なお、CLcr 値が 30 mL/min 未満は、除外基準に抵触するため 3 名（すべてプラセボ群）とわずかであった。

全有害事象の発現割合は、ベースラインの CLcr 値にかかわらず、両群で大きな違いはなかった。区分の仕方が異なる 2 つの解析で共通してみられた傾向は、以下に列記したとおり、CLcr 値がより低い集団で腎機能障害の発現割合がゾレドロン酸群で高く、プラセボ群との群間差が大きいことであった。また、いずれの解析でも、両群ともに、CLcr 値がより低い集団で腎不全および急性腎不全の発現が多かった。その他には、特記すべき傾向は認められなかった。

以上より、腎機能が低下している患者では、ゾレドロン酸投与後に腎障害が発現するリスクが高まる可能性が示唆された。

- 腎機能障害（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：30 mL/min 未満（0% vs 0%）、30～35 mL/min（9.59% vs 1.08%）、35～40 mL/min（4.19% vs 2.03%）、40～50 mL/min（1.45% vs 1.76%）、50～60 mL/min（0.76% vs 0.47%）、60 mL/min 以上（0.24% vs 0.66%）、試験全体（0.91% vs 0.86%）
- 腎機能障害（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：低三分位（2.07% vs 1.35%）、中三分位（0.53% vs 0.46%）、高三分位（0.08% vs 0.77%）、試験全体（0.91% vs 0.86%）

[6] ベースラインの臨床検査値（血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、血清カルシウム値、ヘマトクリット値）

ベースラインの血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、血清カルシウム値、ヘマトクリット値を三分位で区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-24］［付録 表 8.8-25］［付録 表 8.8-26］［付録 表 8.8-27］。

これらすべての臨床検査値で、ベースライン値がいずれの区分でもゾレドロン酸投与後の有害事象に大きな違いはなかった。この検討では、特に腎機能にかかわる有害事象の発現に差異が生じることが懸念されたが、血清クレアチニン、血清カルシウム、血清尿素窒素およびヘマトクリットのベースライン値の違いによる影響は認められなかった。

5.1.2 男性骨粗鬆症患者での安全性

ゾレドロン酸の男性骨粗鬆症患者での安全性を、AK156-III-1 試験の部分集団別解析、M2308 試験および M2309 試験（いずれも海外参考試験）より評価した。

AK156-III-1 試験では、原発性骨粗鬆症患者の診断基準を満たした男性骨粗鬆症患者 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。有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象を発現した男性の割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 5-1）。重篤な有害事象を発現した男性は、ゾレドロン酸群で 12 名（57.1%）、プラセボ群で 3 名（15.8%）であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かった。ゾレドロン酸群の男性と女性を比較すると、重篤な有害事象が男性に多いこと以外に大きな違いはなかった。

このように、女性に比べ、男性では重篤な有害事象が多かった。しかし、男性でみられた重篤な有害事象は、治験前からの合併症またはその関連疾患、薬剤／食品、加齢等の影響が疑われ、全件が治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。また、男性でみられた重篤な有害事象のほとんどが治験薬投与から 30 日を超えてから発現していた。有害事象の程度に着目すると、男性でみられた重篤な有害事象は軽度または中等度が多く、高度な有害事象のゾレドロン酸群の発現割合は男女で大きな違いはなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.2.7-2）。これらより、重篤な有害事象の発現割合の性差は、男性でのリスクが高いことを示すものではなく、評価人数が少ないために生じた偶発的な差である可能性が高いと考えた。

以上より、国内でゾレドロン酸が投与された男性骨粗鬆症患者が限定的なため明確な結論は得られないものの、男性患者でゾレドロン酸投与後のリスクが高まる可能性は低いと考えた。

表 5-1 性別の有害事象の要約 −AK156-III-1 試験（安全性解析対象集団）

	AK156-III-1							
	Male				Female			
	Zoledronic Acid N = 21		Placebo N = 19		Zoledronic Acid N = 312		Placebo N = 313	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AEs	21	(100.0)	18	(94.7)	294	(94.2)	288	(92.0)
Death	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Serious (including death)	12	(57.1)	3	(15.8)	46	(14.7)	41	(13.1)
Discontinuation from study drug	2	(9.5)	0	(0.0)	10	(3.2)	6	(1.9)
Severe	2	(9.5)	0	(0.0)	12	(3.8)	9	(2.9)
Drug Related AEs	8	(38.1)	3	(15.8)	189	(60.6)	37	(11.8)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious (including death)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Discontinuation from study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

t_274_body_301_ae_summary_sex.rtf

M2308 試験および 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重度な骨粗鬆症を有する男性患者がおよそ 1,500 名組み入れられた。M2308 試験および M2309 試験ともに、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群と対照群で大きな違いはなかった（表 5-2）。

また、両試験で共通して、ゾレドロン酸投与後に多くみられた有害事象は、発熱、筋肉痛、関節痛等の急性期反応であり、それらの多くが一過性で、投与 3 日以内に発現して発現後 3 日以内に回復した。

いずれの試験でも、心臓疾患に起因する死亡、重篤な不整脈、顎骨壊死、無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒、眼障害および低カルシウム血症は、ゾレドロン酸投与によって発現リスクが増加しなかった。腎については、両試験でゾレドロン酸投与 9～11 日後に血清クレアチニンが増加しており、ゾレドロン酸の腎臓への短期的な作用は認められたが、長期的な腎機能への影響は認められなかった［5.3.5.1.11：M2309 CSR］［5.3.5.1.12：M2308 CSR］。

以上より、ゾレドロン酸を骨粗鬆症男性患者に投与したときの安全性に問題は認められなかった。

表 5-2 有害事象の要約 −M2308 試験および M2309 試験（いずれも安全性解析対象集団）

	M2308		M2309	
	Zoledronic acid	Alendronate	Zoledronic acid	Placebo
	N = 153	N = 148	N=588	N=611
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total no. of patients with a serious or significant AE	34 (22.2%)	39 (26.4%)	158 (26.9%)	162 (26.5%)
Death	1 (0.7%)	1 (0.7%)	15 (2.6%)	18 (2.9%)
SAEs	27 (17.6%)	31 (20.9%)	149 (25.3%)	154 (25.2%)
AEs causing discontinuation of study drug	13 (8.5%)	12 (8.1%)	23 (3.9%)	23 (3.8%)
SAE causing discontinuation of study drug	NA	NA	13 (2.2%)	11 (1.8%)
Non-serious AEs causing discontinuation of study drug	NA	NA	11 (1.9%)	12 (2.0%)
AEs causing discontinuation from study	NA	NA	11 (1.9%)	11 (1.8%)
Laboratory abnormality causing discontinuation from the study	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

NA: Not applicable
Source: M2308 CSR Table 14.3.1-1.8（5.3.5.1.12）、M2309 CSR Table 14.3.1-1.5（5.3.5.1.11）

5.1.3 ステロイド性骨粗鬆症患者での安全性

ゾレドロン酸のステロイド性骨粗鬆症患者での安全性を O2306 試験（海外参考試験）より評価した。O2306 試験では、高用量ステロイドを継続的に使用する男女に対して、ゾレドロン酸またはリセドロン酸を投与して安全性を比較した。

O2306 試験の有害事象の発現割合は、ゾレドロン酸群が 77.4%（322/416 名）、リセドロン酸群が 66.9%（279/417 名）であり、リセドロン酸群に比べてゾレドロン酸群で高かった。ゾレドロン酸群で 5.0%以上かつリセドロン酸群の 2 倍以上に発現した有害事象は、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、頭痛 headache であった（表 5-3）。リセドロン酸群に比べてゾレドロン酸群で有害事象が多いのは、投与 3 日以内に発現する急性期反応がゾレドロン酸群に多いことに起因していた（表 5-3 および 5.3.5.1.10：O2306 CSR Table 14.3.1-1.8）。また、O2306 試験で死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群とリセドロン酸群で大きな違いはなかった（表 5-4）。

また、心臓疾患に起因する死亡、重篤な不整脈、顎骨壊死、無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒、眼障害、腎機能障害は、ゾレドロン酸投与によって発現リスクが増加しなかった。低カルシウム血症と確定されたのはゾレドロン酸群の 1 名のみであり、当該事象は無症候性であった。骨生検では、ゾレドロン酸投与から 12 ヵ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、骨質の安全性が確認された［5.3.5.1.10：O2306 CSR］。

以上より、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に問題は認められなかった。

表 5-3 基本語別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5.0%以上） −O2306 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=416) n (%)	Risedronate (N=417) n (%)
Total no. of patients with an AE	322 (77.4)	279 (66.9)
Pyrexia	53 (12.7)	15 (3.6)
Arthralgia	41 (9.9)	31 (7.4)
Nausea	40 (9.6)	35 (8.4)
Myalgia	38 (9.1)	14 (3.4)
Rheumatoid arthritis	26 (6.3)	21 (5.0)
Influenza like illness	25 (6.0)	4 (1.0)
Dyspepsia	23 (5.5)	18 (4.3)
Headache	22 (5.3)	10 (2.4)
Abdominal pain upper	21 (5.0)	13 (3.1)
Urinary tract infection	21 (5.0)	17 (4.1)
Back pain	18 (4.3)	26 (6.2)

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment
Source: O2306 CSR Table 14.3.1-1.4（5.3.5.1.10）

表 5-4 重篤または重要な有害事象の要約 −O2306 試験（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=416) n (%)	Risedronate (N=417) n (%)
Total no. of patients with serious or significant AEs	98 (23.56)	89 (21.34)
Deaths	4 (0.96)	3 (0.72)
SAEs [a)]	76 (18.27)	77 (18.47)
AE causing discontinuation of study drug	33 (7.93)	22 (5.28)
SAE causing discontinuation of study drug	7 (1.68)	7 (1.68)
Non-serious AEs causing discontinuation of study drug	26 (6.25)	15 (3.60)
AEs causing discontinuation from study	9 (2.16)	6 (1.44)
Laboratory abnormalities causing discontinuation from study	0 (0.00)	0 (0.00)

a) Death is included
- A patient with multiple events is counted only once in the total row
Source: O2306 CSR Table 14.3.1-1.14（5.3.5.1.10）

5.2 外因性要因

外因性要因の影響を検討するため、各試験における地域別、ビスホスホネート使用歴別、NSAIDs/ACE 阻害剤の使用別の有害事象の発現状況を検討した。

[1] 地域別

H2301 試験では地域をアジア、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 5 つに区分し、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-28］［付録 表 8.8-29］。なお、アジアには、韓国、台湾、タイ、中国および香港が含まれた。

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 5 つの地域区分で、全有害事象の発現割合は 90.00～98.00%であり、いずれの地域でも両群で同程度であった。

個々の有害事象では、ゾレドロン酸群での発熱、関節痛および筋肉痛の発現割合が、他の地域に比べてアジアで高い傾向がみられた。その他には、地域の違いにより発現割合が大きく異なる有害事象はなかった。この結果は、人種別の部分集団別解析で得られた結果と類似していた（5.1.1.2 項）。

以上より、全体として、アジアでは他の地域に比べて急性期反応が多く発現すると考えられた。

- 発熱（ゾレドロン酸群 vs プラセボ群）：アジア（43.35% vs 15.43%）、北アメリカ・オセアニア（8.01% vs 3.67%）、西ヨーロッパ（17.30% vs 2.84%）、東ヨーロッパ（17.23% vs 2.21%）、ラテンアメリカ（9.79% vs 2.42%）、試験全体（17.94% vs 4.57%）
- 関節痛：アジア（31.51% vs 20.45%）、北アメリカ・オセアニア（26.25% vs 25.95%）、西ヨーロッパ（23.88% vs 23.02%）、東ヨーロッパ（14.64% vs 9.87%）、ラテンアメリカ（24.88% vs 21.58%）、試験全体（23.74% vs 20.38%）
- 筋肉痛：アジア（24.59% vs 7.43%）、北アメリカ・オセアニア（14.30% vs 6.42%）、西ヨーロッパ（10.90% vs 3.79%）、東ヨーロッパ（5.83% vs 0.78%）、ラテンアメリカ（6.74% vs 1.13%）、試験全体（11.83% vs 3.79%)

[2] ビスホスホネート使用歴

AK156-III-1 試験でビスホスホネート使用歴の有無別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-13］。

全有害事象の発現割合は、ビスホスホネート使用歴がない被験者ではゾレドロン酸群が 94.4%、プラセボ群が 92.8%、ビスホスホネートの使用歴がある被験者ではゾレドロン酸群が 96.9%、プラセボ群が 85.7%であり、ビスホスホネートの使用歴の有無にかかわらず両群で大きな違いはなかった。個々の有害事象では、発熱、筋肉痛、倦怠感およびインフルエンザ様疾患の発現割合が、ビスホスホネートの使用歴がある被験者に比べて、使用歴がない被験者でやや高い傾向がみられた。その他では、ビスホスホネート使用歴の有無でゾレドロン酸投与後の有害事象に大きな違いはなかった。

H2301 試験でビスホスホネート使用歴の有無別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-30］。

全有害事象の発現割合は、ビスホスホネート使用歴がない被験者ではゾレドロン酸群が 95.38%、プラセボ群が 93.54%、ビスホスホネートの使用歴がある被験者ではゾレドロン酸群が 96.27%、プラセボ群が 95.86%であり、ビスホスホネートの使用歴の有無にかかわらず両群で同程度であった。個々の有害事象では、発熱の発現割合がビスホスホネートの使用歴がある被験者（ゾレドロン酸群 10.30% vs プラセボ群 5.40%）に比べて、ビスホスホネートの使用歴がない被験者（ゾレドロン酸群 19.31% vs プラセボ群 4.42%）でやや高い傾向がみられた。その他では、ビスホスホネート使用歴の有無でゾレドロン酸投与後の有害事象に大きな違いはなかった。

以上より、国内および海外の試験で共通して、ビスホスホネート使用歴のない患者では使用歴がある患者に比べて急性期反応が多く発現する傾向が認められた。この傾向はH2313 試験と H2315 試験を比較して得られた結果（2.1.1.5 項）を支持するものであった。

[3] NSAIDs/ACE 阻害剤の使用別

AK156-III-1 試験で NSAIDs/ACE 阻害剤の使用別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-14］。

NSAIDs のみ使用、ACE 阻害剤のみ使用、NSAIDs および ACE 阻害剤の両方を使用、両剤とも使用なしの 4 つの使用区分のいずれにおいても、全有害事象の発現割合は両群で同程度であった。個々の有害事象では、NSAIDs の使用がある被験者を含む使用区分では、NSAIDs 使用がない使用区分に比べて発熱の発現が多かったが、その他に特記すべき傾向はなかった。

H2301 試験で NSAIDs/ACE 阻害剤の使用別に、SOC 別および基本語別に両群の有害事象の発現割合を比較した［付録 表 8.8-31］。

NSAIDs のみ使用、ACE 阻害剤のみ使用、NSAIDs および ACE 阻害剤の両方を使用、両剤とも使用なしの 4 つの使用区分で、全有害事象の発現割合は 88.18～98.49%であり、いずれの使用区分でも両群で同程度であった。個々の有害事象では、NSAIDs の使用がある被験者を含む使用区分では、NSAIDs 使用がない区分に比べて、背部痛、関節痛、筋肉痛、四肢痛、変形性関節症、筋骨格筋痛、骨痛、頭痛などの疼痛の発現が多かった。また、ACE 阻害剤の使用がある被験者を含む使用区分では、ACE 阻害剤の使用がない区分に比べて、高血圧の発現が多かった。これらは両剤の適応を反映した結果と考える。その他に特記すべき傾向は認められなかった。

以上より、NSAIDs/ACE 阻害剤の使用によってゾレドロン酸投与後の有害事象に大きな違いが生じることはないと考えた。NSAIDs および ACE 阻害剤ともに腎排泄される薬剤であることから、腎機能にかかわる有害事象の発現に差異が生じることが懸念されたが、両試験で腎への影響は認められなかった。

5.3 薬物相互作用

ゾレドロン酸で薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

ゾレドロン酸と併用薬との関係については NSAIDs/ACE 阻害剤の影響を検討し、5.2 項に記載した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内 2 試験および H2301 試験では、妊婦、妊娠の可能性がある女性および授乳中の女性が除外されたことから、これらの患者での投与経験はない。海外参考試験では、O2306 試験の試験期間中にリセドロン酸群の 3 名が妊娠し、2 名が中絶、1 名が正常な男児を出産しており（5.3.5.1.10：O2306 CSR 12.5 項）、その他の試験では妊婦、妊娠の可能性がある女性および授

乳中は除外された。また、これまでに、本剤では、妊婦および授乳時の安全性の検討を目的とした臨床試験は実施されていない。

非臨床試験では、ゾレドロン酸を皮下投与した妊娠ラットで催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が報告されている（CTD 2.6.6.6 項）。また、ゾレドロン酸が母乳中に移行するかどうかは不明であるが、他のビスホスホネートでラット乳汁中への移行が報告されている（望月勉 他, 1995）。

以上のことから、妊婦および授乳中の婦人には本剤を投与すべきではないと考えている。

5.5 過量投与

骨減少／骨粗鬆症患者を対象とした国内 2 試験、H2301 試験および海外参考試験のすべてのでゾレドロン酸の過量投与は報告されていない。

5.6 薬物乱用

薬物依存性を示唆する臨床所見は報告されていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状および反跳現象を示唆する臨床所見は報告されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ゾレドロン酸投与の自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害を示唆する臨床所見は報告されていない。

6. 市販後データ

ゾレドロン酸を有効成分とする製剤は、海外では、適応および用法・用量等の違いにより腫瘍領域で ZOMETA®、変形性骨炎や骨粗鬆症領域では ACLASTA®あるいは RECLAST®の販売名で承認されている。国内では、ノバルティスファーマ株式会社が、4 mg 製剤について腫瘍領域を適応としてゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL およびゾメタ点滴静注 4 mg/100 mL（以下、ゾメタ®）の販売名で既に承認を取得している。「ZOMETA®／ゾメタ®」製剤の投与対象となるがん患者と、「ACLASTA®／RECLAST®」製剤（以下、本剤）の投与対象となる骨粗鬆症領域の患者では、用法・用量および病態、治療環境背景が異なるため、両剤の安全性プロファイルが異なっている。そのため、本項では本剤に関するデータを要約する。

6.1 国内市販後データ

本剤は、国内で市販されていない。

6.2 海外市販後データ

海外の安全性情報に関しては，定期的安全性最新報告（以下、PSUR）として，発売国で収集された安全性情報が定期的に評価されている。2015 年 9 月時点で、PSUR が 11 報作成されている。各 PSUR の調査期間を表 6-1 に示す。

表 6-1 PSUR の調査期間

版数	調査期間
1	2005 年 4 月 15 日～2005 年 10 月 31 日
2	2005 年 11 月 1 日～2006 年 4 月 30 日
3	2006 年 5 月 1 日～2006 年 10 月 31 日
4	2006 年 11 月 1 日～2007 年 4 月 30 日
5	2007 年 5 月 1 日～2008 年 4 月 30 日
6	2008 年 5 月 1 日～2009 年 4 月 30 日
7	2009 年 5 月 1 日～2010 年 4 月 30 日
8	2010 年 5 月 1 日～2011 年 4 月 30 日
9	2011 年 5 月 1 日～2012 年 4 月 30 日
10	2012 年 5 月 1 日～2013 年 8 月 31 日
11	2013 年 9 月 1 日～2014 年 8 月 31 日

6.2.1 最新の PSUR 概要

最新の PSUR（調査期間：2013 年 9 月 1 日～2014 年 8 月 31 日）［5.3.6.1 : Aclasta®（zoledronic acid）Periodic Safety Update Report（PSUR11）］（以下、本 PSUR）の概要を以下に示す。

[1] 本剤は、2005 年 4 月 15 日に欧州（中央審査方式）で最初に承認された。2014 年 8 月 31 日現在、本剤は 110 以上の国または地域で、ACLASTA®あるいは RECLAST®の販売名で承認

されている。最新である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の中核データシート（以下、CDS）には、本剤の適応として以下の 6 つが記載されている。

- 閉経後骨粗鬆症女性に対して大腿骨近位部、椎体、非椎体骨折発生を減少させ骨密度を増加させる治療
- 男女の大腿骨近位部骨折後の臨床的骨折の予防
- 男性の骨粗鬆症治療
- ステロイド性骨粗鬆症の予防および治療
- 閉経後骨粗鬆症の予防
- 骨パジェット病治療

[2] 本剤の最初の承認日である 2005 年 4 月 15 日から 2014 年 8 月 31 日までの間に、本剤の投与を受けた患者は 4,997,018 人･年と推定された。この値は、世界中の原薬出荷量の合計を、本剤の 1 患者当たり 1 年間の投与量である 5 mg で除して概算した。このうち、本 PSUR の調査期間（2013 年 9 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日の 1 年間）に、本剤の投与を受けた患者は 650,013 人・年と推定された。

[3] [redacted] の調査期間中の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CDS が改訂された。改訂内容は以下の 2 点である。

- 「Warnings and precautions」および「Adverse drug reactions」の項に、顎骨壊死のリスク因子として「血管新生阻害剤」が追加された。
- 「Women of child-bearing potential, pregnancy, breastfeeding and fertility」の項に、妊娠する可能性のある女性は、本剤の投与中は妊娠を避けるようアドバイスされるべきである旨が追加された。

[4] 本剤の最初の承認日である 2005 年 4 月 15 日から 2014 年 8 月 31 日までの間に、44,769 例の個別症例安全性報告（以下、ICSR）を入手した。このうち、本 PSUR の調査期間中に入手した ICSR は 3,433 例であった。市販後に報告された重篤な副作用の一覧は［付録 表 8.9-1］に記載したとおりである。

[5] 以下の重要なリスクあるいは不足情報に関して、本 PSUR の調査期間中に入手した情報の詳細な評価を行った。その結果、新たな安全性に係わる懸念事項は見出されなかった。これらの項目は今後も監視が継続され、次回の PSUR で報告する予定である。

- 重要な特定されたリスク
  - 腎機能障害
  - 眼障害
  - 低カルシウム血症
  - 顎骨壊死
  - アナフィラキシー
- 重要な潜在的リスク
  - 脳血管障害
  - 心房細動

- 非定型大腿骨骨折
- 顎以外の骨壊死｛無血管性壊死（AVN）および骨折の偽関節／遷延治癒｝

• 不足情報
- 妊婦および授乳婦での使用
- 重度な腎機能障害を有する患者への投与

[6] 本 PSUR の調査期間中である 2014 年 8 月 27 日に、米国食品医薬品局（以下、FDA）よりスティーブンス・ジョンソン症候群（以下、SJS）および中毒性表皮壊死融解症（以下、TEN）を、本剤の米国添付文書の副作用に追加するよう要求された。これを受けて、SJS および TEN に関する情報について詳細な評価を行った。その結果、現在得られている情報は本剤と SJS あるいは TEN との因果関係を示唆するものではなく、CDS への追記は不要であると判断した。

[7] 死亡あるいは転帰が死亡となった事象は医薬品リスク管理計画（RMP）および CDS に論述したリスクではないが、保健当局からの要求に従い、本剤の販売開始以降すべての PSUR で注意深く監視し、詳細な検討を行ってきた。しかしながら、本 PSUR 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。また、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、製造販売承認取得者（MAH）は、今後は死亡症例について通常の医薬品安全性監視と検討を行う事を計画している。

[8] 本剤の有効性およ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・リスクバランスは引き続き良好に保たれていた。本 PSUR の調査期間中に有効性の情報に関する変更はなく、安全性のデータは過去の PSUR における情報および [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の CDS に記載されている安全性情報と一致している。

6.2.2 主な規制上の措置

本剤の発売開始後に行われた、主な規制上の措置を表 6-2 に示す。

表 6-2 主な規制上の措置

対象項目	国	実施された措置	日付
腎臓に関する安全性情報	欧州	Committee for Medicinal Products for Human Use（以下、CHMP）より、以下の目的のために Dear Healthcare Professional レター（以下、DHCP）を配布するよう要求された。 ・ACLASTA®の腎機能障害および腎不全に関する製造販売後の安全性情報を伝達する。 ・腎臓に関する副作用リスクを最小化するために取るべき注意事項を、添付文書改定案に一致した内容で医療関係者に助言する。	2010 年 2 月 18 日：CHMP の決定
	米国	FDA より、米国添付文書を改訂し、CLcr < 35 mL/min の患者への投与を禁忌とするよう要求された。また、DHCP レターの配布を行った。	2011 年 8 月 31 日：添付文書改訂の FDA 承認
	全世界	米国での対応に基づき CDS を改訂し、腎機能障害患者（CLcr < 35 mL/min）に対する使用を禁忌に変更した。	2011 年 9 月より、全世界の添付文書へ反映を実施
	欧州	単回投与後に腎機能障害が発現した患者が存在する旨を欧州添付文書の「Special warnings and precautions for use」に追加し、医師向けの教育資材を更新した。	2013 年 7 月 25 日：CHMP より肯定的な評価を受領
非定型大腿骨骨折に関する安全性情報	米国	FDA より、ビスホスホネート系薬剤による非定型的な大腿骨転子下骨折および大腿骨骨幹部骨折の潜在的リスクをクラスラベリングとして米国添付文書の「Warnings and Precautions」および「Important Limitations of Use」の項目に記載するよう要求された。	2011 年 1 月 25 日：添付文書改訂の FDA 承認
	欧州	CHMP より、非定型大腿骨のリスクを欧州添付文書の「Special warnings and precautions for use」および「Undesirable effects」の項目に記載するよう要求された。	2011 年 6 月 29 日：欧州委員会の決定

7. 参考文献

Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, Boldini S, Giovanazzi B, Zanatta M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. J Bone Miner Res 2010; 25(3): 447-54.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. Am J Ophthalmol 2003; 135(2): 219-22.

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.

Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, Lakatos P, Black DM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(9): 4380-7.

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

Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010; 25(11): 2267-94.

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): e85-151.

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab 2010; 28(4): 365-83.

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.

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）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

旭化成ファーマ株式会社

1. CTD 2.7.1 項の参考文献

該当資料なし

2. CTD 2.7.2 項の参考文献

該当資料なし

3. CTD 2.7.3 項の参考文献

Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014 Oct; 25(10): 235-81.

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

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.

Genant HK, Wu CY, Kuijk CV, Nevitt MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique. J Bone Miner Res 1993 Sep; 8(9): 1137.

Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 2010 Mar 16; 152(6): 380-90.

Ip TP, et al. The Osteoporosis Society of Hong Kong (OSHK): 2013 OSHK guideline for clinical management of postmenopausal osteoporosis in Hong Kong. Hong Kong Med J 2013 Apr; 19 Suppl 2: 1-40.

Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Disease; University of Sheffield: 2007.

Kanis JA, Johnell O, Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International Variations in Hip Fracture Probabilities: Implications for Risk Assessment. J Bone Miner Res 2002 Jul; 17(7): 1237-44.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2013 Jan; 24(1): 23-57.

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.

Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2005 May; 16 (5): 447-55.

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

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001 Feb 14; 285(6): 785-95.

Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, Muto Y, Hotokebuchi T, Gorai I, et al. Diagnostic criteria of primary osteoporosis. J Bone Miner Metab. 1998; 16: 139-50

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000 Aug 31; 343(9): 604-10.

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 Mar; 11(2): 127-34.

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

WHO. Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report. 2003.

Wu CY, Li J, Jergas M, Genant HK. Comparison of semiquantitative and quantitative techniques for the assessment of prevalent and incident vertebral fractures. Osteoporos Int 1995; 5(5): 354-70.

折茂肇, 林叁史, 福永仁夫, 曽根照喜, 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編集. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版. 2006.

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.

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.

4. CTD 2.7.4 項の参考文献

Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, Boldini S, Giovanazzi B, Zanatta M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. J Bone Miner Res 2010; 25(3): 447-54.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. Am J Ophthalmol 2003; 135(2): 219-22.

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.

Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, Lakatos P, Black DM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(9): 4380-7.

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

Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010; 25(11): 2267-94.

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): e85-151.

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab 2010; 28(4): 365-83.

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.