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

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）
Ac.f、Ac.F	activation frequency（骨梁単位活性化率）
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）
AUC	area under the curve（曲線下面積）
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to 24 hour after the dosing（投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to infinity（無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AVN	avascular necrosis（無血管性骨壊死）
BAP、BSAP	bone alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）
βCTx、CTx	type I collagen cross-linked C-telopeptide（I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
BMD	bone mineral density（骨密度）
BMI	body mass index（体格指数）
BR	buckling ratio（座屈比）
BUN	blood urea nitrogen（尿素窒素）
BVTV	cancellous bone volume（骨量）
CEC	clinical endpoint committee（臨床効果判定委員会）
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）
CONND	connectivity density（骨梁連結性）
COX2	cyclooxygenase-2（シクロオキシゲナーゼ 2）
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）
Ct.Th.	cortical thickness（皮質骨幅）
DPD	deoxypyridinoline（デオキシピリジノリン）
DSMB	data safety monitoring board（データおよび安全性モニタリング委員会）
DXA	dual energy X-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
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）
FLUV	fluvastatin（フルバスタチン）
G	grade（椎体骨折のグレード）
GnRH	gonadotropin releasing hormone（性腺刺激ホルモン）

略号	省略していない表現
HMG-CoA	hydroxy-methyl-glutaryl-CoA（ヒドロキシメチルグルタリル CoA レグクターゼ）
HR	hazard ratio（ハザード比）
HRT	hormone replacement therapy（ホルモン補充療法）
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein（高感度 C-反応性プロテイン）
IBU	ibuprofen（イブプロフェン）
IFN-γ	interferon-γ（インターフェロン-γ）
IL-6	interleukin-6（インターロイキン-6）
i-OC	intact osteocalcin（インタクトオステオカルシン）
ITT	Intent to treat
L	lumbar vertebra（腰椎）
LOCF	last-observation-carried-forward（時系列データの欠測値を直前の値で補完する方法）
LOD	limit of detection（検出限界）
LPLV	last patient last visit（最終被験者の最終来院日）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
micro-CT	micro-computed tomography（マイクロコンピュータ断層撮影）
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、MITT	modified intent to treat
MRI	magnetic resonance imaging（核磁気共鳴画像法）
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs（非ステロイド性抗炎症薬）
NTx	type I collagen cross-linked N-telopeptide（I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）
OC	observed cases（欠測データは欠測のままとし、実際に得られている観測値だけで解析する方法）
OV/BV	osteoid volume（類骨量）
P1NP	type I procollagen-N-propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
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
PA	postero-anterior（後前位）
pH	power of hydrogen（水素イオン指数）
PLAC	placebo（プラセボ）
PP	per-protocol
PPS	per protocol set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PSOC	primary system organ class（主要器官別大分類）
PT	preferred term（基本語）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PYD	pyridinoline（ピリジノリン）
QCT	quantitative computed tomography（定量的コンピュータ断層撮影法）
QM 法	quantitative method（定量的評価法）

略号	省略していない表現
QOL	quality of life（生活の質）
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）
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）
RANKL	receptor activator of NF kappa B ligand（NFκB 活性化受容体リガンド）
RMP	risk management plan（医薬品リスク管理計画）
SD	standard deviation（標準偏差）
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase（血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
SERM	selective estrogen receptor modulator （選択的エストロゲン受容体モジュレーター）
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SHBG	sex hormone binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
SM	section modulus（断面係数）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SpEER	special evaluation expert report
SQ 法	semiquantitative assessment method（半定量的評価法）
T	thoracic vertebra（胸椎）
TBN	trabecular number（骨梁数）
TBSP	trabecular separation（骨梁間隙）
TNF-α	tumor necrosis factor-α（腫瘍破壊因子-α）
TRACP-5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b）
ucOC	undercarboxylated osteocalcin（低カルボキシル化オステオカルシン）
UCSF	University of California at San Francisco（カリフォルニア大学サンフランシスコ校）
VAS	visual analogue scale
YAM	young adult mean（若年成人平均値）
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

略号	省略していない表現
ZOL	zoledronic acid（ゾレドロン酸）

目次

個々の試験の一覧表 7
1. AK156-I-1 試験（国内 I 相試験、評価資料） 14
2. AK156-III-1 試験（国内 III 相試験、評価資料） 31
3. H2301 試験（海外 III 相試験、評価資料） 93
4. H2301E1 試験（海外 IIIa 相試験、参考資料） 166
5. H2301E2 試験（海外 IIIb 相試験、参考資料） 209
6. 0041 試験（海外 II 相試験、参考資料） 241
7. H2313 試験（海外 IIIb 相試験、参考資料） 257
8. H2315 試験（海外 IIIb 相試験、参考資料） 279
9. HUS121 試験（海外 IV 相試験、参考資料） 299
10. H2409 試験（海外 IIIb 相試験、参考資料） 324
11. O2306 試験（海外 III 相試験、参考資料） 348
12. M2309 試験（海外 III 相試験、参考資料） 401
13. M2308 試験（海外 III 相試験、参考資料） 429
14. L2310 試験（海外 III 相試験、参考資料） 462
15. N2312 試験（海外 III 相試験、参考資料） 498
16. H2407 試験（海外 IIIb/IV 相試験、参考資料） 540
17. HUS136 試験（海外 IIIb/IV 相試験、参考資料） 564

個々の試験の一覧表

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頸部 BMD T スコアが−2.5 以下	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% ヒスパニック系: 5.57%	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
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
0041 試験 II 相	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	国際共同、無作為化、プラ	閉経後骨減少／骨粗鬆症患者	閉経後骨減少／骨粗鬆症の 45～80	0.25 mg/3 ヵ月× 4 回	0.25 mg 群： 60 名／51 名	0.25 mg 群： 64.1（53～76）歳	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
24 施設／海外 10 ヵ国 （5.3.5.1.5）	（完了） 290 名	セボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量反応	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	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	0.5 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）	0.5 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	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%	
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、並行群間比較	ビスホスホネート治療歴のない閉経後骨減少／骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を単回投与した際の作用発現の迅	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 歳の閉経後女性	5 mg 単回 ALN 70 mg カプセル週 1 回経口 （24 週間）	5 mg 群： 69 名／63 名 ALN 群： 59 名／54 名 Total： 128 名／117 名	5 mg 群： 62.1（46～80）歳 白人: 87.0% ALN 群： 64.1（49～78）歳 白人: 83.1%	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
			速性および安全性をアレンドロン酸投与と比較する					
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
O2306 試験 III 相	2004 年 6 月～ 2007 年 4 月	国際共同、無作為化、層化、	ステロイド性骨粗鬆症患者にゾ	プレドニゾン 7.5 mg/日以上の経	5 mg 単回 RIS 5 mg カプセ	治療部分集団； 5.0 mg 群：	治療部分集団； 5 mg 群：	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
54 施設／海外 16 ヵ国 （5.3.5.1.10）	（完了） 760 名	実薬対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較	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	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	ル連日経口 （12 ヵ月）	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	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%	
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 III 相 148 施設／海外	2002 年 2 月～2007 年 2 月 （完了）	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二	大腿骨近位部骨折の手術後 90 日以内の患者に	低外傷性の大腿骨近位部骨折の手術的治療後 90 日以	5 mg/年× 3 回 g) P /年× 3 回 g) （36 ヵ月 h)）	5 mg 群： 1,065 名／770 名 P 群：	5 mg 群： 男 248 名／女 817 名 74.4（50～95）歳	臨床骨折

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
23 ヵ国 （5.3.5.1.13）	2,038 名	重盲検、並行群間比較	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	内の 50 歳以上の男女		1,062 名／746 名 Total： 2,127 名／1,516 名	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%	
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、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 ヵ国 （5.3.5.1.15）	2004 年 12 月～2005 年 10 月（完了） 455 名	国際共同、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、二重盲検、並	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	末梢（踵または手首）または中枢（椎体または大腿骨近位部）の BMD T スコアが−1.0 以下	5 mg 単回+ APAP 5 mg 単回+ IBU 5 mg 単回+ P P + P （10 日）	5 mg + APAP 群： 135 名／119 名 5 mg + IBU 群： 137 名／125 名 5 mg + P 群：	5 mg + APAP 群： 60.5（47～76）歳 白人: 97.0% 5 mg + IBU 群： 59.7（45～74）歳	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
		行群間比較	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	および−2.5 以上である 45～75 歳の閉経後女性		137 名／110 名 P + P 群： 72 名／72 名 Total： 481 名／426 名	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

1. AK156-I-1 試験（国内 I 相試験、評価資料）

1.1 試験方法の概要

1.1.1 試験の標題

原発性骨粗鬆症患者を対象とした AK156 の薬物動態試験

1.1.2 治験責任医師

[redacted]、[redacted]

1.1.3 治験実施医療機関

[redacted]、
[redacted] [redacted]

1.1.4 公表文献

なし

1.1.5 試験期間

最初の被験者の同意取得日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の追跡検査終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

1.1.6 開発のフェーズ

I 相

1.1.7 試験の目的

原発性骨粗鬆症患者を対象にゾレドロン酸を 4 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。

1.1.8 試験方法

本試験は、日本人の原発性骨粗鬆症患者を対象に実施した、単盲検、2 用量の並行群間試験である。

2 つの群間で腎機能のバランスがとれるように、クレアチニンクリアランスを因子として被験者を 4 mg 群および 5 mg 群に 1:1 の割合で割り付けた。Day −1 に生理食塩液 100 mL を 15 分以上かけて点滴静注した。Day 1 に治験薬を 15 分以上かけて点滴静注した。血漿中薬物動態の評価は投与 28 日後まで、尿中薬物動態の評価は投与後 24 時間、安全性および骨代謝マーカーの評価は 12 ヵ月後まで行った。なお、被験者は治験薬投与日から 12 ヵ月後の検査前日までの毎日、カルシウム 460 mg およびビタミン D 10.0 μg を摂取した。

観察・検査スケジュールを表 1-1 に示す。

表 1-1 観察・検査スケジュール（全試験期間）

		適格性検査			治療期											中止時 b)
		同意時 a)	検査時 a)	Day -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 8	Day 15	Day 29	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後	
入院期間				←	―	―	→									
同意取得		●														
生理食塩液投与					●											
治験薬投与						●										
被験者背景	調査		●	●c)												
	検査		●													
身体計測			●	●d)											●d)	●d)
安全性	診察		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	心電図検査		●e)	●e)	←	―	→f)	●e)	●e)	●e)	●e)	●e)	●e)	●e)	●e)	●e)
	臨床検査		●	●		●g)	●g)	●	●h)	●	●	●	●	●	●	●
	有害事象調査					←	―	―	―	―	―	―	―	―	→	●
薬物動態	血漿中濃度					●	●	●	●	●	●					
	尿中濃度					●										
骨代謝マーカー i)						●				●	●	●	●		●	

a) Day -28からDay -3の間に実施する。
b) 治験薬投与後に中止した被験者のみ実施する。
c) 合併症、薬剤使用歴、歯科処置の予定の有無、治験参加歴、献血等の採血歴のみ確認する。
d) 体重のみ計測する。
e) 12誘導心電図
f) Day -1生理食塩液投与前からDay 2治験薬投与24時間後までホルター心電図を装着する。
g) アルブミン、無機P、Ca、補正Caのみ実施する。
h) アルブミン、無機P、Ca、補正Ca、血清クレアチニンのみ実施する。
i) 8時間以上絶食後に実施する。

Source: AK156-I-1 CSR 表 9.5.1-1（5.3.3.2.1）

1.1.9 目標被験者数

24 名（4 mg 群 12 名、5 mg 群 12 名）

1.1.10 診断および主な組み入れ基準

以下の基準をすべて満たす患者

[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。ただし、特発性骨粗鬆症（妊娠後骨粗鬆症や若年性骨粗鬆症など）を除く。

[2] 治験薬投与時の年齢が満 45 歳以上 80 歳未満の日本人患者

[3] 性別は問わない。ただし、女性は閉経後とする。

[4] 外来患者

[5] 試験の内容を十分理解し、本人の自由意思により文書同意が得られた患者

1.1.11 併用禁止療法

同意取得日から試験終了まで、以下の薬剤の使用を禁止した。

[1] シナカルセト

[2] サリドマイド

[3] カルシトニン製剤
[4] カルシウム製剤以外の骨粗鬆症治療薬
- 治験薬以外のビスホスホネート製剤
- 副甲状腺ホルモン
- 活性型ビタミン D3
- ビタミン K 製剤
- イプリフラボン製剤
- エストロゲン製剤
- 選択的エストロゲン受容体モジュレーター
- 蛋白同化ホルモン製剤
- フルオライド
- ストロンチウム　　等

[5] 副腎皮質ホルモン製剤
筋注、静注または経口投与。プレドニゾロン換算で、1 週間平均として 5 mg/日を超える場合、1 日投与量として 10 mg/日を超える場合または総投与量が 450 mg を超える場合
[6] アロマターゼ阻害剤
[7] 性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト
[8] フルベストラント
[9] 他の治験薬
[10] アミノグリコシド系抗生物質
[11] ループ系利尿剤

1.1.12 治験薬および投与方法

治験薬は、1 バイアル 100 mL 中にゾレドロン酸水和物 5.33 mg（ゾレドロン酸として 5.0 mg）を含有する無色澄明の水溶液で、プラスチックバイアルに充填されたものを提供した。

4 mg 群では注射液剤 80 mL（ゾレドロン酸として 4 mg）を、5 mg 群では注射液剤 100 mL（ゾレドロン酸として 5 mg）を、15 分以上かけて点滴静注した。

1.1.13 投与回数および観察期間

単回投与後、1 年間観察した。

1.1.14 評価方法

1.1.14.1 薬物動態評価

血漿中薬物動態の評価として、投与 28 日後までの経時的濃度推移の検討および薬物動態パラメータを算出した。また、尿中薬物動態の評価として、投与 24 時間後までの累積排泄率を算出した。

1.1.14.2 安全性評価

安全性の評価項目として、有害事象の調査、臨床検査、バイタルサインおよび心電図の各検査を実施した。

1.1.14.3 その他の評価

骨代謝マーカーの推移を評価した。

1.1.15 統計手法

被験者背景、安全性評価項目、薬物動態および骨代謝マーカーに関して、群ごとに計数値に対する頻度集計、計量値に対する要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値）の算出および一覧表・グラフ作成を行った。有害事象は器官別大分類（SOC）および基本語（PT）に読み替えて表示した。

1.2 結果の要約

1.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を図 1-1 に示す。

51 名が試験参加に同意し、そのうち 24 名（4 および 5 mg 群それぞれ 12 名）が治験薬の投与を受けた。治験薬を投与された全被験者が試験を完了した。

解析対象集団は、治験薬が投与された全 24 名とした。

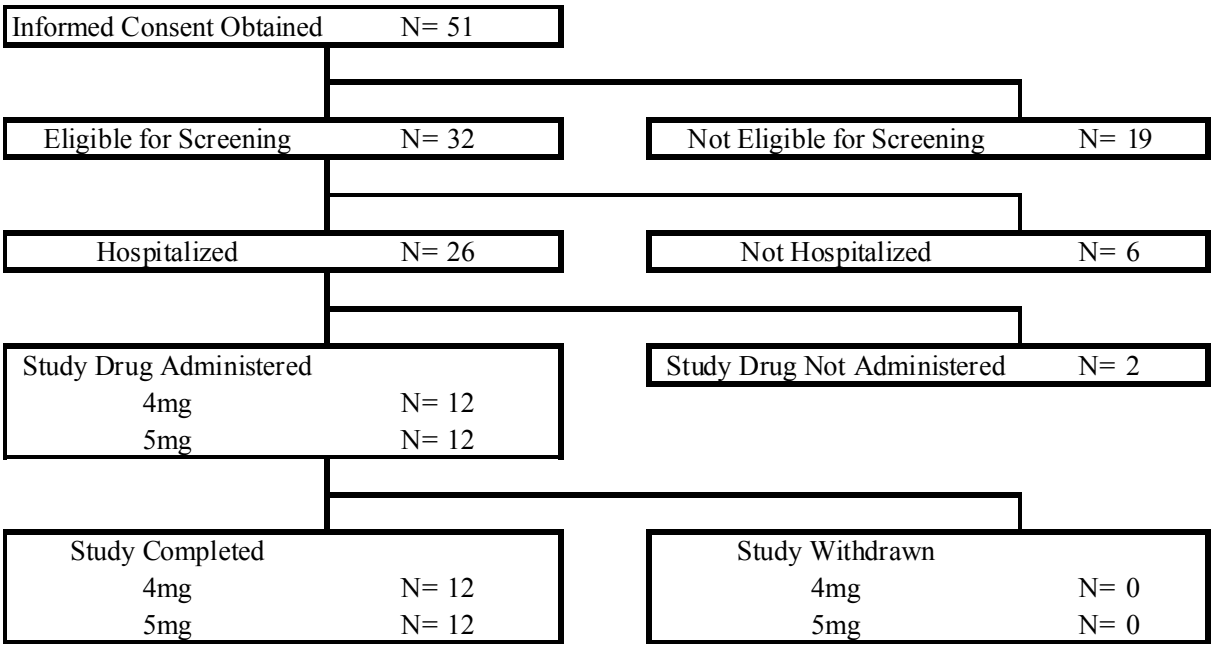


図 1-1 被験者の内訳

Source: AK156-I-1 CSR 図 10.1.1-1（5.3.3.2.1）

1.2.2 被験者背景

人口統計学的および他の基準値の特性を表 1-2 に示す。

治験薬を投与された被験者 24 名はすべて女性であった。クレアチニンクリアランスは 4 mg 群が平均 53.46 mL/min、5 mg 群が平均 52.80 mL/min であった。

表 1-2 人口統計学的および他の基準値の特性

Items*	Category/Summary Statistics	Dose Group	
		4mg	5mg
Number of Subjects		12	12
Sex	Male	0	0
	Female	12	12
Age (Years)	N	12	12
	Mean	66.8	66.2
	SD	5.7	8.2
	Min	58	53
	Median	68.0	68.0
	Max	76	77
Height (cm)	N	12	12
	Mean	150.28	153.02
	SD	7.59	3.27
	Min	135.0	148.1
	Median	150.60	152.85
	Max	160.8	159.8
Weight (kg)	N	12	12
	Mean	47.88	48.33
	SD	6.89	4.45
	Min	41.0	40.8
	Median	47.15	48.25
	Max	61.0	55.3
BMI (kg/m^2)	N	12	12
	Mean	21.35	20.69
	SD	3.95	2.38
	Min	17.6	18.0
	Median	19.65	20.45
	Max	31.8	25.1
Years Postmenopausal (Years)	N	12	12
	Mean	15.7	15.0
	SD	6.7	8.5
	Min	6	2
	Median	16.5	14.0
	Max	28	30
Creatinine Clearance (mL/min)	N	12	12
	Mean	53.46	52.80
	SD	8.35	9.48
	Min	41.7	38.0
	Median	51.95	52.60
	Max	66.9	74.0
Calcium (mg/dL)	N	12	12
	Mean	9.08	9.17
	SD	0.42	0.45
	Min	8.4	8.5
	Median	9.15	9.35
	Max	9.6	9.7

* Data measured at the following time points is used for tabulation.

Items	Time
Sex	Eligibility Test
Age	Eligibility Test
Height	Eligibility Test
Years Postmenopausal	Eligibility Test
Weight	Day-2
BMI	Day-2
Calcium	Day-2
Creatinine Clearance	Day-2

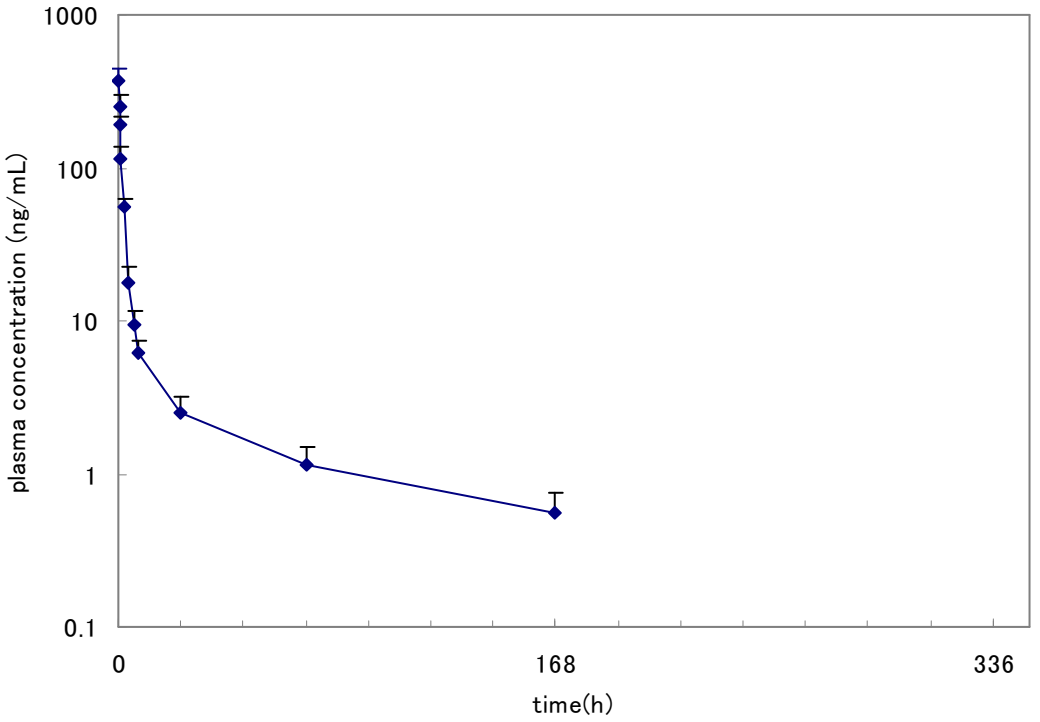
Source: AK156-I-1 CSR 表 11.2.1-1（5.3.3.2.1）

1.2.3 薬物動態の結果

血漿中ゾレドロン酸濃度の経時推移を図 1-2 および図 1-3 に、薬物動態パラメータを表 1-3 および表 1-4 に示す。

平均血漿中濃度は、4 mg 群、5 mg 群共、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 時間後には半数名以上で定量下限未満となった。

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（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。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。



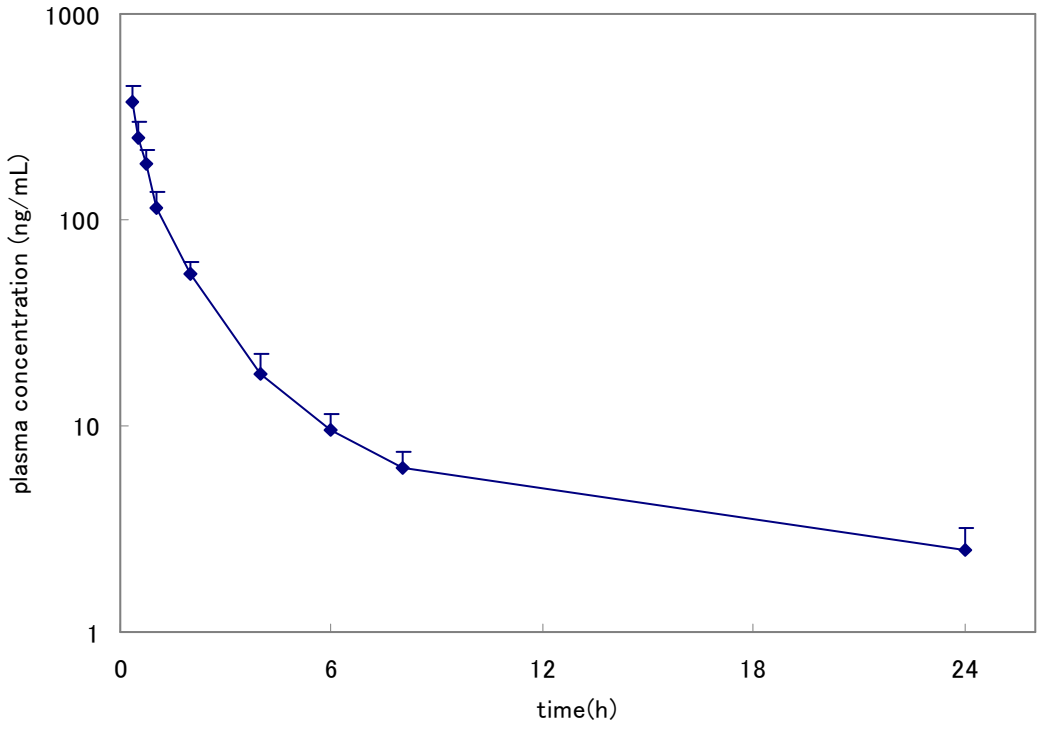


図 1-2 ゾレドロン酸 4 mg を点滴静注したときの血漿中濃度推移

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）

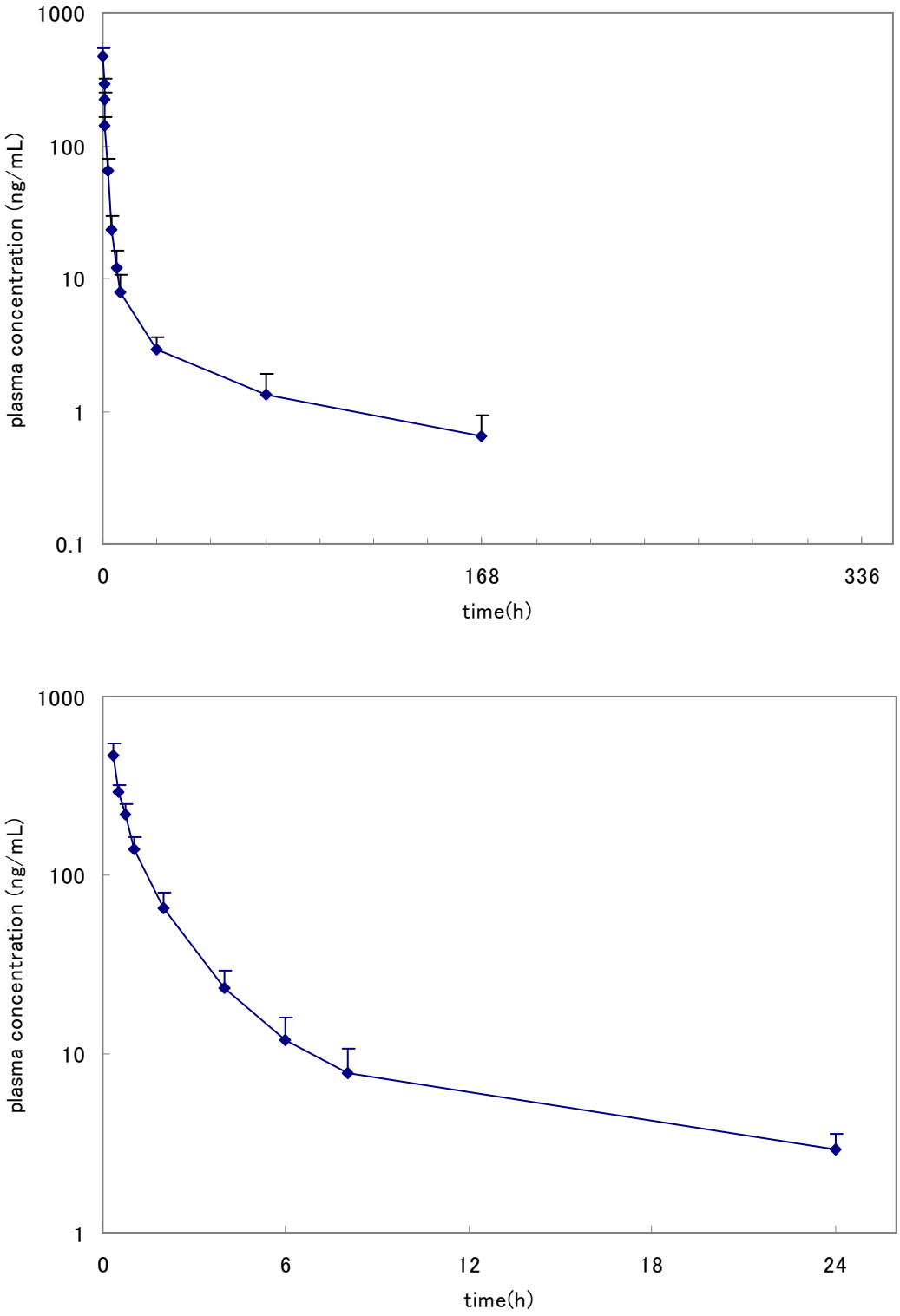


図 1-3 ゾレドロン酸 5 mg を点滴静注したときの血漿中濃度推移

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 1-3 ゾレドロン酸 4 mg を点滴静注したときの薬物動態パラメータ

parameter		N	Mean	SD	Min	Median	Max
C_{max}	(ng/mL)	12	370	78.5	215	373	486
T_{max}	(h)	12	0.371	0.0144	0.367	0.367	0.417
λ_z	(h^{-1})	12	0.0114	0.0114	0.00268	0.00945	0.0452
$T_{1/2}$	(h)	12	103	69.0	15.4	73.5	259
AUC_{0-t}	(ng･h/mL)	12	716	153	358	740	952
AUC_{0-24}	(ng･h/mL)	12	521	88.3	335	522	650
AUC_{0-inf}	(ng･h/mL)	12	788	181	374	839	1110
CL	(L/h)	12	5.43	1.81	3.61	4.77	10.7
V_z	(L)	12	705	363	237	608	1350
V_{ss}	(L)	12	285	154	81.1	247	526
Ae_{0-24}	(μg)	12	1786	401	788	1893	2165
Ae_{0-24}（%）	(% of dose)	12	44.7	10.0	19.7	47.3	54.1
CL_R	(L/h)	12	3.51	0.948	1.61	3.48	4.92
CL_R/CL		12	0.677	0.199	0.281	0.692	0.943

ノンコンパートメントモデルによる解析
Source: AK156-I-1 CSR 表 11.4.1-5（5.3.3.2.1）

表 1-4 ゾレドロン酸 5 mg を点滴静注したときの薬物動態パラメータ

parameter		N	Mean	SD	Min	Median	Max
C_{max}	(ng/mL)	12	471	76.1	322	497	544
T_{max}	(h)	12	0.368	0.00462	0.367	0.367	0.383
λ_z	(h^{-1})	12	0.0110	0.00551	0.00500	0.0101	0.0262
$T_{1/2}$	(h)	12	74.7	31.5	26.4	68.7	139
AUC_{0-t}	(ng･h/mL)	12	857	208	596	827	1280
AUC_{0-24}	(ng･h/mL)	12	636	114	487	651	857
AUC_{0-inf}	(ng･h/mL)	12	917	226	615	882	1370
CL	(L/h)	12	5.74	1.31	3.64	5.67	8.13
V_z	(L)	12	575	148	310	611	805
V_{ss}	(L)	12	211	62.7	101	232	297
Ae_{0-24}	(μg)	12	2267	342	1752	2284	2779
Ae_{0-24}（%）	(% of dose)	12	45.3	6.84	35.0	45.7	55.6
CL_R	(L/h)	12	3.70	0.925	2.05	3.97	4.89
CL_R/CL		12	0.644	0.0828	0.496	0.638	0.756

ノンコンパートメントモデルによる解析
Source: AK156-I-1 CSR 表 11.4.1-6（5.3.3.2.1）

1.2.4 骨代謝マーカーの結果

血清 I 型コラーゲン架橋 N–テロペプチド（以下、NTx）および血清 I 型プロコラーゲン–N–プロペプチド（以下、P1NP）の推移を図 1-4 に示す。

血清 NTx は、4 mg 群、5 mg 群共、投与 14 日後から低下し、6 ヵ月後頃よりやや上昇を認めたものの、12 ヵ月後においても治験薬投与前の値より低かった。他の骨吸収マーカー｛血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b（TRACP−5b）、尿中デオキシピリジノリン（DPD）、尿中ピリジノリン（PYD）、尿中 NTx｝も同様に投与 14 日後から低下し、3 ヵ月後もしくは 6 ヵ月後頃よりやや上昇を認めたものの、12 ヵ月後においても治験薬投与前の値より低かった。血清 I

型コラーゲン架橋 C–テロペプチド（以下、CTx）は投与 14 日後から 6 ヵ月後まで、尿中 CTx は投与 14 日後から 3 ヵ月まで、1/3 以上の被験者で測定下限値未満の値となった。

血清 P1NP は、4 mg 群、5 mg 群共、投与 3 ヵ月後より低下し、12 ヵ月後まで低値を維持した。他の骨形成マーカー｛血清骨型アルカリホスファターゼ（BAP）、血清インタクトオステオカルシン（i–OC）、血清低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）｝も同様に投与 3 ヵ月後に低下し、以降やや上昇を認めたものの、12 ヵ月後においても治験薬投与前より低値を示した。

血清スクレロスチンは、4 mg 群、5 mg 群共、投与 3 ヵ月後まで変化はみられなかったが、6 ヵ月後に低下し、12 ヵ月後にはやや上昇したものの治験薬投与前より低値を示した。

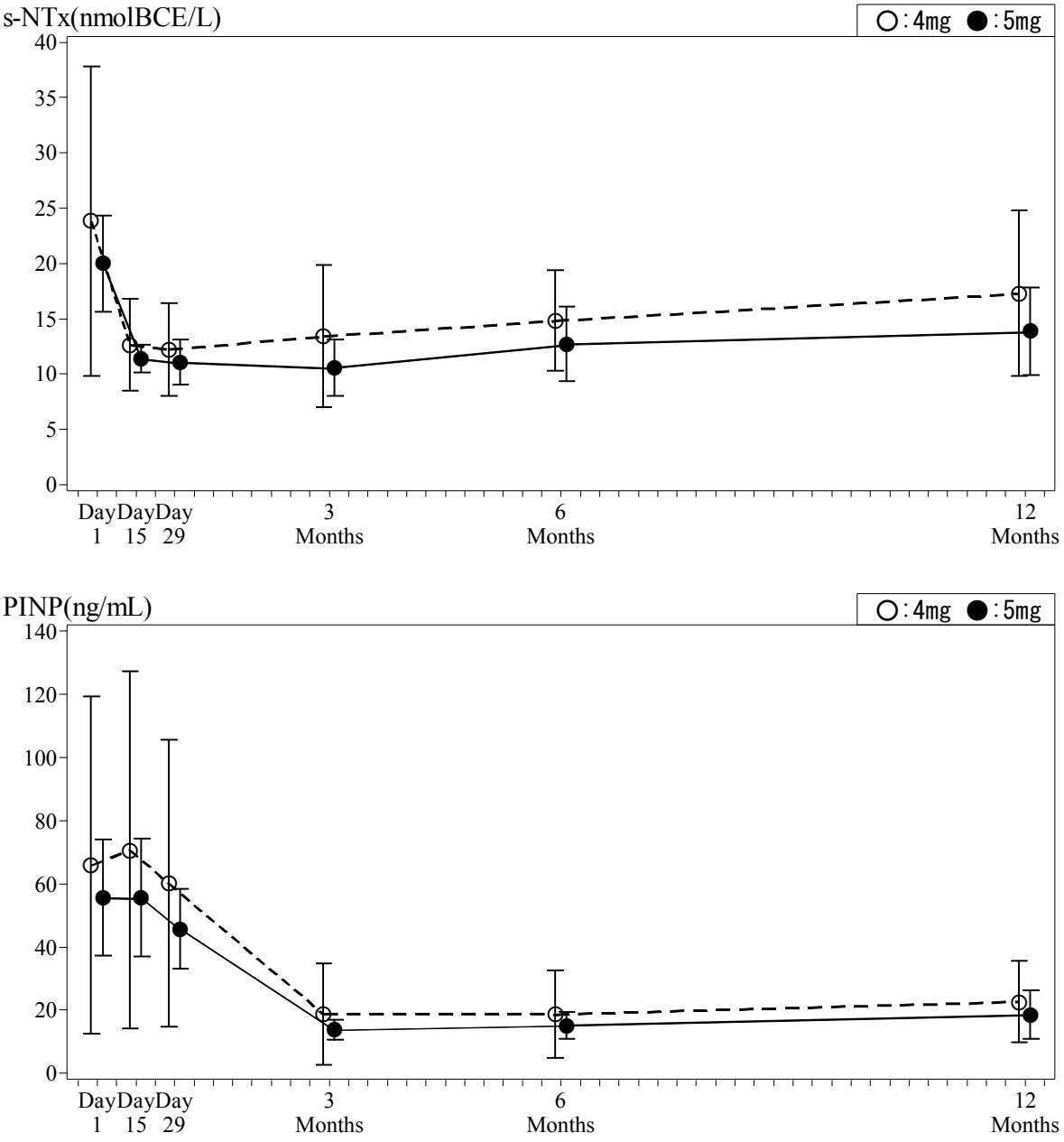


図 1-4 骨代謝マーカーの推移

平均値 ± 標準偏差
s−NTx: 血清 NTx
PINP: type I procollagen−N−propeptide
4 mg 群、5 mg 群共 N = 12
Source: AK156-I-1 CSR 図 11.4.7-1（5.3.3.2.1）

1.2.5 安全性の結果

1.2.5.1 暴露の程度

1.2.5.1.1 被験者暴露状況

ゾレドロン酸 4 および 5 mg がそれぞれ 12 名に単回投与された。4 mg 群および 5 mg 群の点滴静注時間（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 17.3 ± 0.9 および 17.1 ± 0.3 分であった。

1.2.5.2 有害事象

1.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 1-5 に示す。

表 1-5 有害事象の要約

Onset of Adverse Events	Dose Group	
	4mg	5mg
Number of Subjects	12	12
Adverse Events	10 (83.3%)	12 (100.0%)
Adverse Drug Reactions	7 (58.3%)	10 (83.3%)
Serious Adverse Events	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Serious Adverse Drug Reactions	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: AK156-I-1 CSR 表 12.2.1-1（5.3.3.2.1）

1.2.5.2.2 有害事象

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 群が 83.3%（10/12 名）、5 mg 群が 100.0%（12/12 名）であった。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。高頻度（いずれかの群で 4 名以上）に発現した有害事象は、発熱、関節痛、倦怠感、好中球数増加、頭痛、悪寒、上気道の炎症および C−反応性蛋白増加であった。また、4 mg 群の発熱 1 名を除くすべての有害事象が軽度であった。

有害事象の程度別発現状況を表 1-6 に、因果関係別発現状況を表 1-7 に示す。

表 1-6 有害事象の程度別発現状況 (1)

Adverse Events		4mg N=12 Severity				5mg N=12 Severity			
SOC[*1]	PT[*1]	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
		n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]
Total(SOC)		9 (75.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	10 (83.3)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)
Cardiac disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Supraventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Endocrine disorders		1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hyperthyroidism	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
	Photopsia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Vision blurred	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Gastrointestinal disorders		2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Vomiting	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions		5 (41.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	6 (50.0)	9 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (75.0)
	Pyrexia	4 (33.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)
	Chills	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Malaise	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Infections and infestations		4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Nasopharyngitis	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Bronchitis	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pharyngitis	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pulpitis dental	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Urinary tract infection	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications		1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Tooth fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Foot fracture	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations		4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	8 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (66.7)
	C-reactive protein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Neutrophil count increased	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Beta 2 microglobulin urine increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Blood pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	White blood cell count increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	White blood cells urine positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Blood calcium decreased	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*1 Terms described in MedDRA ver. 15.0

*2 n : number of subjects with onset of the adverse event
(%) : incidence rate of adverse events

Source: AK156-I-1 CSR 表 12.2.2-1（5.3.3.2.1）

表 1-6 有害事象の程度別発現状況 (2)

Adverse Events		4mg N=12 Severity				5mg N=12 Severity			
SOC[*1]	PT[*1]	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
		n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]	n(%)[*2]
Metabolism and nutrition disorders		2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
	Decreased appetite	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
	Hypercholesterolaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		6 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (50.0)
	Arthralgia	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Musculoskeletal stiffness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Oral torus	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Periarthritis	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Benign neoplasm of thyroid gland	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Nervous system disorders		3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Headache	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Dizziness	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)
	Upper respiratory tract inflammation	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
	Oropharyngeal pain	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Cough	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders		1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Eczema	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

*1 Terms described in MedDRA ver. 15.0

*2 n : number of subjects with onset of the adverse event
(%) : incidence rate of adverse events

Source: AK156-I-1 CSR 表 12.2.2-1（5.3.3.2.1）

表 1-7 有害事象の因果関係別発現状況 (1)

Category		Adverse Events		Adverse Drug Reactions	
Dose Group		4mg	5mg	4mg	5mg
Number of Subjects		12	12	12	12
SOC*	PT*				
Total(SOC)		10	12	7	10
Cardiac disorders		0	1	0	1
	Atrial fibrillation	0	1	0	1
	Tachycardia	0	1	0	1
	Ventricular extrasystoles	0	1	0	1
	Supraventricular extrasystoles	0	1	0	0
Endocrine disorders		1	0	0	0
	Hyperthyroidism	1	0	0	0
Eye disorders		0	2	0	2
	Photopsia	0	1	0	1
	Vision blurred	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders		2	1	2	1
	Vomiting	2	1	2	1
General disorders and administration site conditions		6	9	5	8
	Pyrexia	5	5	4	5
	Chills	2	4	2	4
	Malaise	3	4	3	4
	Chest pain	0	1	0	1
	Fatigue	0	1	0	0
Infections and infestations		4	1	0	0
	Nasopharyngitis	1	1	0	0
	Bronchitis	1	0	0	0
	Pharyngitis	1	0	0	0
	Pulpitis dental	1	0	0	0
	Urinary tract infection	1	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications		1	1	0	1
	Tooth fracture	0	1	0	1
	Contusion	0	1	0	0
	Foot fracture	1	0	0	0
Investigations		4	8	4	6
	C-reactive protein increased	0	4	0	4
	Neutrophil count increased	3	4	3	4
	Beta 2 microglobulin urine increased	0	2	0	1
	Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased	0	1	0	1
	Blood pressure increased	0	1	0	1
	White blood cell count increased	0	1	0	1
	Alanine aminotransferase increased	0	1	0	0
	Aspartate aminotransferase increased	0	1	0	0
	White blood cells urine positive	0	1	0	0
	Blood calcium decreased	1	0	1	0

* Terms described in MedDRA ver. 15.0

Adverse Drug Reaction：治験薬との因果関係が否定できない事象（治験責任医師により因果関係が「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」のいずれかと判定された事象）

Source: AK156-I-1 CSR 表 14.3.1-2（5.3.3.2.1）

表 1-7 有害事象の因果関係別発現状況 (2)

Category		Adverse Events		Adverse Drug Reactions	
Dose Group		4mg	5mg	4mg	5mg
Number of Subjects		12	12	12	12
SOC*	PT*				
Metabolism and nutrition disorders		2	3	2	2
	Decreased appetite	2	2	2	2
	Hypercholesterolaemia	0	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		6	6	4	6
	Arthralgia	4	4	4	4
	Back pain	0	1	0	1
	Myalgia	0	1	0	1
	Musculoskeletal stiffness	0	1	0	0
	Oral torus	1	0	0	0
	Periarthritis	1	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		0	1	0	0
	Benign neoplasm of thyroid gland	0	1	0	0
Nervous system disorders		3	4	2	4
	Headache	3	4	2	4
	Dizziness	2	1	2	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		3	5	1	1
	Upper respiratory tract inflammation	2	4	0	0
	Oropharyngeal pain	1	1	1	1
	Cough	1	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		1	1	0	0
	Eczema	1	1	0	0

* Terms described in MedDRA ver. 15.0

Adverse Drug Reaction：治験薬との因果関係が否定できない事象（治験責任医師により因果関係が「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」のいずれかと判定された事象）

Source: AK156-I-1 CSR 表 14.3.1-2（5.3.3.2.1）

1.2.5.2.3 死亡、その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象

[1] 死亡

本試験では、死に至った有害事象は認められなかった。

[2] 死亡以外の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

[3] その他の重要な有害事象

本試験では、その他の重要な有害事象は定義しなかった。なお、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

1.2.5.3 臨床検査値

臨床検査値の平均値については、5 mg 群の尿中 β2 マイクログロブリンが投与 3 日後に投与前と比較して 3 倍以上の値を示したものの、投与 28 日後には投与前の値まで復した。その他の項目は、いずれもゾレドロン酸投与後に大きく変動しなかった。

個々の被験者の変動については、4 mg 群の 1 名（被験者識別コード：AK0216）で補正カルシウム（血清アルブミンで補正した血清カルシウム値）が投与 3 日後に 7.5 mg/dL へ低下したが、無処置で投与 7 日後には正常値に復した。当該被験者は、ゾレドロン酸投与前より骨代謝マーカーの検査値が高値を示していたことから、治験薬投与後に「甲状腺機能亢進症」と判定された。

1.2.5.4 バイタルサインおよび心電図

[1] バイタルサイン

腋窩体温の平均値については、ゾレドロン酸投与 24 時間後に 4 mg 群で 0.88℃、5 mg 群で 1.00℃ 上昇したが、投与 3 日後には投与前の値までほぼ復した。収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数は、いずれもゾレドロン酸投与後に大きく変動しなかった。

個々の被験者の変動については、4 mg 群の 2 名、5 mg 群の 4 名で、腋窩体温が投与 8 時間後から 24 時間後までに 37.5℃ を超え上昇した。いずれも投与 3 日後の来院時には回復した。

[2] 心電図

心電図パラメータの平均値については、治験薬投与前日（生理食塩液投与日）、治験薬投与日共、大きな変動はなかった。

個々の被験者の心電図所見および心電図パラメータの変動については、以下のとおりであった。

(1) 5 mg 群の 1 名（被験者識別コード：AK0203）で、投与 2 時間後に一過性に心房細動、頻脈および心室期外収縮（三連発）が発現した。当該被験者は、ゾレドロン酸投与前日の検査時にも上室性期外収縮が発現したことから、治験責任医師はゾレドロン酸投与後による悪化ではないと判断した。

(2) 5 mg 群の上記とは異なる 1 名（被験者識別コード：AK0214）で、血漿中薬物濃度が最高値付近の投与 5 分後にタイムマッチ QTcF（ゾレドロン酸投与日と、前日同時刻の QTcF 値の差）が 40 msec 延長し 477 msec を示したが、ゾレドロン酸投与前（461 msec）からの変動は大きなものではなかった。

(3) 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、投与前より 60 msec を超えて延長した被験者もなかった。さらに、ヒステリシスにおいて血漿中薬物濃度上昇に伴って QT 間隔が延長するなどの一定の傾向はみられなかった。

1.3 結論

日本人骨粗鬆症患者にゾレドロン酸を単回点滴静注した結果、4 mg 群、5 mg 群共、1 年間の忍容性が認められた。

薬物動態プロファイルは、4 mg 群、5 mg 群共、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、その後も徐々に低下した。薬物動態パラメータについて、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ および $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量の増加に伴い大きくなった。

骨代謝マーカーは、骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーいずれも、4 mg 群、5 mg 群共、投与後の変化が 12 ヵ月後まで持続した。

2. AK156-III-1 試験（国内 III 相試験、評価資料）

2.1 試験方法の概要

2.1.1 試験の標題

原発性骨粗鬆症を対象とした AK156 の第 III 相臨床試験

2.1.2 治験責任医師

[redacted]、他

2.1.3 治験実施医療機関

国内 73 施設

2.1.4 公表文献

なし

2.1.5 試験期間

最初の被験者の同意取得日：2012 年 1 月 14 日
最後の被験者の最終検査終了日：2015 年 1 月 29 日

2.1.6 開発のフェーズ

III 相

2.1.7 試験の目的

プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により、原発性骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の年 1 回投与による 2 年間投与（2 回投与）での椎体骨折抑制効果の検証および安全性の検討を行う。

2.1.8 試験方法

本試験は、原発性骨粗鬆症患者を対象とした 2 年間のプラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。観察期に被験者の適格性を確認した後、ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを年 1 回、2 年間投与（2 回投与）した。投与に先立ち、登録時の既存椎体骨折のグレードと性別で層化し、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 に無作為化した。すべての被験者には同意取得時から 1 日当たり 610 mg のカルシウム、400 IU のビタミン D_3 および 30 mg のマグネシウムを投与した。

無作為化された被験者にはゾレドロン酸またはプラセボをそれぞれ年 1 回点滴静注し、投与後に有効性と安全性を評価するために、所定の調査・観察を行った。また、初回投与から 2 回目投与の 1 年後までの期間（2 年間）には、安全性の評価をするために有害事象の調査および臨床検査を実施した。なお、治験薬投与後に 38.5℃ を超えて発熱し、被験者がつらいと感じた

場合のみ解熱鎮痛剤（イブプロフェン 200 mg）を 1 回 1 錠服用することとし、服用後 2 時間経過しても熱が下がらず、つらさが続く場合のみ、もう 1 錠服用可とした。

観察・検査スケジュールを表 2-1 に示す。

表 2-1 観察・検査スケジュール

項目		観察期		治療期																		中止時
		同意取得時	1週間前 投与開始	投与開始日	b) 1日後	3日後	1週後	2週後	4週後	12週後	6カ月後	2回目投与の1週間前	(1年後) 12カ月後	b) 2回目投与の1日後	2回目投与の3日後	2回目投与の1週後	2回目投与の2週後	2回目投与の4週後	18カ月後	(2年後) 24カ月後		
治験薬投与				●									●									
標準治療薬の投与		毎日 1 回服薬																				
文書同意取得		●																				
Wash out		◀▶																				
被験者背景		●	●d)	●								●d),f)										
仮登録時骨密度		●																				
適格性確認		●		●									●									
診察 a)		◀					来院毎														▶	
標準薬の服薬状況				●	◀						月 1 回処方のため来院／処方ごとに服薬状況調査										▶	●
口腔内問診		●	●	◀			3 ヵ月に 1 回			▶		●	◀			3 ヵ月に 1 回					▶	●	
併用療法・併用薬の調査				●	◀					随時											▶	●
有効性評価	椎体骨折調査（X 線撮影）	●	●								●	●								●	●	●
	臨床骨折調査			◀						随時											▶	
	腰椎骨密度・大腿骨骨密度		▲								▲	▲								▲	▲	
	骨代謝マーカー（血液、尿）			●			●	●	●	●	●		●			●	●	●	●	●	●	●
	身長			●																●	●	
	QOL			●									●							●	●	
	骨ジオメトリー（CT 撮影）		▲									▲								▲	▲	
安全性評価	臨床検査（血液、尿）	●	●e)	●		●e)	●e)	●e)	●	●	●	●e),f)	●		●e)	●e)	●e)	●	●	●	●	
	心電図			▲h)			▲	▲														
	有害事象 g)	◀	▶	◀						随時											▶	

●：必須　▲：可能な場合測定
a) 検査がない時期（4ヵ月後など）も、月に1回標準治療薬処方のため、被験者に来院してもらう。
b) 電話で被験者の状況を確認。
c) 本剤の2回目投与時点の中止時に実施する。また、本剤の2回目投与時点以外の中止時も可能な限り中止時検査を実施する。
d) 体重のみ
e) アルブミン、血清 Ca、無機 P、血清クレアチニン、尿タンパクのみ測定
f) 2回目の投与を実施しない場合は検査不要。中止基準を確認。
g) ◆‥‥▶ 有害事象の準ずる事象の調査。 ◆―▶ 有害事象の調査。
h) 投与前後2回測定
Source: AK156-III-1 CSR 表 9.5-1（5.3.5.1.1）

2.1.9 目標被験者数

1群 300 名（両群で 600 名）

2.1.10 診断および主な組み入れ基準

以下の基準[1]～[6]のすべてを満たした患者を対象とした。

[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] 仮登録時点で第 4 胸椎～第 4 腰椎に 1～4 個の椎体骨折を有する患者
[3] 同意取得時に満年齢 65 歳以上、89 歳以下の日本人患者
[4] 性別は問わない。ただし、女性は閉経後とする。
[5] 自立歩行が可能な外来患者
[6] 同意能力があり、本人の自由意思により文書同意が得られた患者

2.1.11 併用禁止療法

同意取得時から試験終了時[*1]まで、本試験の有効性および安全性に影響を及ぼす可能性があるため、以下の薬剤の投与を禁止した。

*1 1本目または2本目の治験薬を投与してから1年後の検査が終了するまで。もしくは中止時まで。

[1] ビスホスホネート製剤
[2] PTH 製剤
[3] カルシトニン製剤
[4] 活性型ビタミン D_3 製剤
[5] カルシウム製剤（一般用医薬品および治験依頼者より提供された標準治療薬は除く）
[6] ビタミン K 製剤
[7] イプリフラボン製剤
[8] エストロゲン製剤
[9] SERM 製剤
[10] 抗 RANKL 抗体
[11] 蛋白同化ホルモン製剤
[12] 副腎皮質ホルモン製剤（筋注、静注または経口投与、プレドニゾロン換算で、1週間平均として 5 mg／日を超える場合、1日投与量として 10 mg／日を超える場合、または総投与量が 450 mg を超える場合）

[13] アロマターゼ阻害剤
[14] GnRH アゴニスト
[15] フルベストラント
[16] アミノグリコシド系抗生物質
[17] シナカルセト
[18] ループ系利尿剤
[19] 現在開発中の他の治験薬

2.1.12 治験薬、用量および投与方法

2.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸：1 バイアル（100 mL）中にゾレドロン酸水和物 5.33 mg（ゾレドロン酸として 5 mg）を含有する注射用液剤
- プラセボ：被験薬と外観上識別不能な、ゾレドロン酸水和物を含まない注射用液剤

2.1.12.2 投与方法

治験薬 1 バイアル（100 mL）を 1 年に 1 回、15 分以上かけて点滴静注した。なお、すべての被験者には同意取得時から 1 日当たり 610 mg のカルシウム、400 IU のビタミン D_3 および 30 mg のマグネシウムを投与した。

2.1.13 投与回数および観察期間

投与開始日および投与 12 ヵ月後に、被験者に対してゾレドロン酸またはプラセボを点滴静注し、1 回目の投与日から 2 回目投与の 1 年後までの 2 年間観察した。

2.1.14 評価方法

2.1.14.1 有効性評価

[1] 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（新規＋増悪）、臨床骨折（臨床椎体骨折・非椎体骨折）、腰椎骨密度[*1]、大腿骨近位部骨密度[*1]、骨代謝マーカー
- その他の評価項目：椎体骨折（増悪）、身長、QOL（EQ-5D）、骨ジオメトリー（CT）[*1]

*1 可能な医療機関で実施

[2] 評価方法

- 椎体骨折（新規、増悪）：治験責任医師または治験分担医師は、胸椎・腰椎 X 線撮影を行った。骨折評価委員は、投与開始 1 週間前（投与開始時）の胸椎・腰椎 X 線フィルム（第 4 胸椎～第 4 腰椎）と治験薬投与後（治療期）の X 線フィルムを比較し、Genant らの方法（Genant HK et al, 1993）、Wu らの方法（Wu CY et al, 1995）を参考に下記の判定基準を骨折判定に関する手順書に定め、それに従い骨折の判定を行った。
  - Genannt らのグレード分類に準じた半定量的評価法（以下、SQ 法）により投与開始時（投与開始 1 週間前～投与開始日）からグレードが 1 以上増加

- 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会の原発性骨粗鬆症の診断基準に準じた定量的測定法（以下、QM 法）により、各椎体の前縁高、中央高、後縁高のいずれかの椎体高において、投与開始 1 週間前（投与開始時）からの変化率が 20%以上減少

また、投与開始 1 週間前（投与開始時）に正常であった椎体が治験薬投与後に形態骨折を認めた場合を新規骨折、投与開始 1 週間前（投与開始時）に既に認められた変形椎体がさらに変形し、形態骨折を認めた場合を増悪骨折とした。

- 臨床骨折（臨床椎体骨折、非椎体骨折）：治験薬投与開始から、24 ヵ月後までに、被験者の訴え（臨床症状）があり、かつ治験責任医師または治験分担医師が 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とした。特に、被験者が腰背部の急性疼痛を訴える場合は、X 線撮影を行い骨折の有無を確認した。
- 骨密度：実施医療機関に DXA 装置が設置されている、もしくは近医にて DXA 測定が可能な場合、治験責任医師または治験分担医師は、腰椎骨密度および大腿骨近位部骨密度を測定した。骨量評価委員は、治験依頼者と骨量評価委員の間で別途定めた骨量評価に関する業務手順書に従いデータの採否および再解析の必要性を判定した。
- 骨代謝マーカー：治験責任医師または治験分担医師は、8 時間以上の絶食の後の検体（血清・尿）を被験者から採取し、検査機関に提出した。なお、盲検性維持のため、骨代謝マーカー検査機関は結果を開鍵まで保管し、開鍵後に治験責任医師または治験分担医師および治験依頼者へ報告した。
- 身長：治験責任医師または治験分担医師は、被験者の身長を各測定時点で原則同一の身長計を用いて計測した。
- QOL：治験責任医師または治験分担医師は、被験者に EQ-5D（日本語版）の質問票を記入させた。
- 骨ジオメトリー：実施医療機関に CT 装置が設置されている場合、治験責任医師または治験分担医師は CT を撮影した。骨評価委員は、治験依頼者と骨ジオメトリー評価委員の間で別途定めた骨ジオメトリー評価業務手順書に従い、測定の適切性を判定し、CT ジオメトリーを解析した。

2.1.14.2 安全性評価

安全性の評価項目として、有害事象の調査、臨床検査および 12 誘導心電図の各検査を実施するとともに定期的に口腔内の状態を確認した。また、本試験では、以下の事象に該当し、重篤な有害事象以外の有害事象で治験責任医師または治験分担医師が重要と判断した事象を重要な有害事象とした。

- 低カルシウム血症
- アナフィラキシー
- 腎機能障害
- 顎骨骨髄炎・顎骨壊死
- 強膜炎、ぶどう膜炎など、眼の炎症
- 急性期反応：発熱、頭痛、関節痛・筋肉痛

2.1.15 統計手法

有効性評価は、最大の解析対象集団（以下、FAS）を主たる解析対象集団として解析を行った。なお、治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下、PPS）は、試験結果の頑健性（安定性）を確認するための補足的集団とした。

主要な有効性の解析は、新規椎体骨折発生までの期間について生存時間解析を行った。Kaplan-Meier 法に基づく 24 ヵ月後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%）。なお、参考として、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。

新規椎体骨折の副次的な解析として、新規椎体骨折の発生個数別被験者数の集計を行った。また、評価期間別（0～6 ヵ月、0～12 ヵ月、0～18 ヵ月、0～24 ヵ月）に新規椎体骨折発生割合を算出するとともにプラセボに対する相対リスクとその両側 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率検定を行った（有意水準は両側 5%）。

椎体骨折（新規＋増悪）および臨床骨折（非椎体骨折、臨床椎体骨折）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。

腰椎骨密度、大腿骨近位部骨密度は、開始時からの経時的変化の要約を行った。また、腰椎骨密度および大腿骨近位部骨密度の変化率について、時点ごと（6 ヵ月後、12 ヵ月後、24 ヵ月後および最終時）に 2 標本 t 検定にて群間比較を行い、差の推定値および 95%信頼区間を算出した。なお、本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。

骨代謝マーカーは、実測値について治験薬投与開始時から経時的変化の要約を行った。

身長、QOL、骨ジオメトリーは、開始時からの経時的変化の要約分析を行った。

中間解析は実施しなかった。

安全性評価は、安全性解析対象集団にて解析を行った。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（以下、MedDRA）の MedDRA/J Version 17.1 を用いてコード化され、発現状況を要約した。臨床検査値および 12 誘導心電図パラメータは、要約統計量やカテゴリー別集計を中心に検討した。

2.1.16 被験者数の設定根拠

国内の無治療の骨粗鬆症患者に対する疫学的調査の結果、ミノドロン酸の骨折抑制試験および自社で実施した PTH 製剤の骨折抑制試験の結果より、プラセボ群の新規椎体骨折発生率は 19～21%と推定した。一方、本剤のピボタルな海外 III 相試験、海外と国内で実施した他のビスホスホネート製剤の臨床試験結果より、本剤の新規椎体骨折発生の 2 年後の相対リスクは 0.29～0.45 程度と考えられた。また、日本の骨粗鬆症患者に本剤を投与した経験がないことから、本剤の相対リスクを保守的に 0.5 とした。算出条件を検出力 90%、2 年後の中止率 10%として被験者数を算出し、主要評価項目を評価するために必要な被験者数を 1 群 300 名と設定した。

2.2 結果の要約

2.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を図 2-1 に示した。1,311 名が試験参加に同意し、そのうち 665 名が無作為化され治験薬の投与が開始された（ゾレドロン酸群 333 名、プラセボ群 332 名）。このうち 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。

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多かった（表 2-2）。主な中止理由は、ゾレドロン酸群では、被験者の申し出（Subject Withdrew Consent）が 25 名、2 回目投与前検査（臨床検査または口腔内調査）での投与不適合（Abnormal Laboratory Value(s) or Unsuitable at the oral cavity examination）が 20 名、有害事象（Adverse Event(s)）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 名と最も多く、被験者の都合（Administrative Problems）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。ゾレドロン酸群の中止理由の中で、被験者の申し出によるもののうち約半数は、有害事象の発現が被験者の継続意思に影響した事例であった（5.3.5.1.1 : CSR AK156-III-1 付録 16.2.1-2）。なお、投与中止に至った有害事象については、2.2.4.3.4 項に記載した。

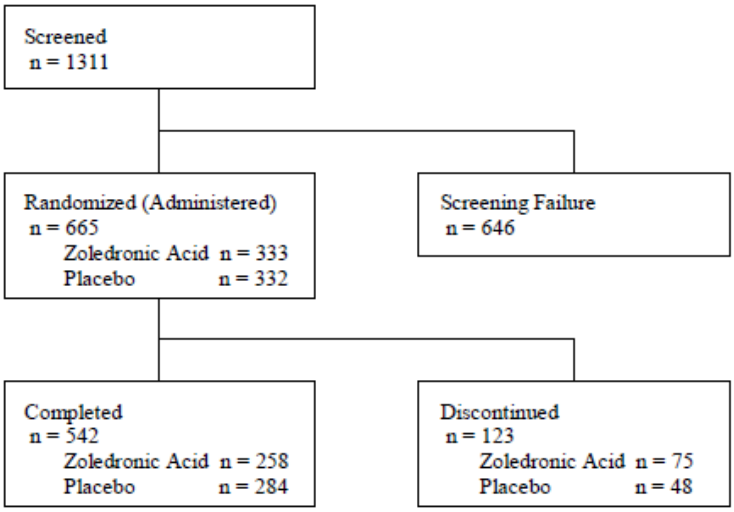


図 2-1 被験者の内訳

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

表 2-2 試験中止の主な理由

	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）

本試験は、実際の医療環境に近い状況下での有効性の検証が目的であるため、実際の医療環境により近いと考えられる「最大の解析対象集団（FAS）」を主たる解析対象集団とした。また、「治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）」は、試験結果の頑健性（安定性）を確認するための補足的集団とした。安全性解析対象集団は、「治験薬が割り付けられた全被験者」から「治験薬が未投与の被験者」および「治験薬投与後の安全性に関するデータが全く得られなかった被験者」を除いた被験者とした。

有効性および安全性解析対象集団の被験者数を表 2-3 および表 2-4 に示した。

表 2-3 有効性解析対象集団の内訳

	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）

表 2-4 安全性解析対象集団の内訳

Analysis Population: Safety Population

	Zoledronic Acid	Placebo	Total
Randomized(Administered)	333	332	665
Safety Population			
Inclusion	333 (100.0%)	332 (100.0%)	665 (100.0%)
Exclusion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.1-1（5.3.5.1.1）

2.2.2 被験者背景

FAS の人口統計学的および他の基準値の特性に関する分布を表 2-5 に示した。人口統計学的および他の基準値の特性は、いずれの項目も群間で特記すべき差は認められなかった。なお、PPS でも同様であった。

性別は、女性がゾレドロン酸群 93.6%、プラセボ群 94.3%であった。年齢は、ゾレドロン酸群では 65 歳から 88 歳、プラセボ群では 65 歳から 87 歳に分布しており、両群ともに中央値は 74.0 歳であった。BMI は、いずれのカテゴリーでも両群の分布は同様であった。

登録時の既存椎体骨折のグレード（G）は、動的割り付けの層化因子であり、G1、G2 および G3 のいずれのカテゴリーでも両群の分布は同様であった。投与前の既存椎体骨折数は、両

群の分布はほぼ同様であった。投与前 0 個がゾレドロン酸群 8.8%、プラセボ群 10.6%、3 個以上がゾレドロン酸群 14.5%、プラセボ群 15.4%であった。

投与前の腰椎（L2-4）骨密度（YAM 換算）は、ゾレドロン酸群では 35.1%から 91.9%まで分布しており中央値は 68.8%、プラセボ群では 38.2%から 97.1%に分布しており中央値は 66.8%であった。また、投与前の腰椎（L1-4）骨密度（YAM 換算）は、ゾレドロン酸群では 38.4%から 89.0%まで分布しており中央値は 69.2%、プラセボ群では 42.5%から 98.0%に分布しており中央値は 66.3%であった。いずれも両群の分布はほぼ同様であった。

クレアチニンクリアランスと eGFR は、いずれのカテゴリーでも両群の分布は同様であった。

以上、背景因子のいずれの項目でも両群間に明確な差は認められなかった。

表 2-5 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） (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 b)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2
Creatinine clearance is calculated by Cockcroft-Gault equation.
eGFR is calculated by MDRD equation.
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 2-5 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） (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

a)pre 1st infusion b)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2
Creatinine clearance is calculated by Cockcroft-Gault equation.
eGFR is calculated by MDRD equation.
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 2-5 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） (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%)

a)pre 1st infusion b)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2
Creatinine clearance is calculated by Cockcroft-Gault equation.
eGFR is calculated by MDRD equation.
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 2-5 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） (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%)

a)pre 1st infusion b)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2
Creatinine clearance is calculated by Cockcroft-Gault equation.
eGFR is calculated by MDRD equation.
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 2-5 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） (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%)

a)pre 1st infusion b)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2
Creatinine clearance is calculated by Cockcroft-Gault equation.
eGFR is calculated by MDRD equation.
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 2-5 人口統計学的および他の基準値の特性（FAS） (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%)

a)pre 1st infusion b)1 Week prior to 1st infusion
Body Mass Index = weight / (height / 100)^2
Creatinine clearance is calculated by Cockcroft-Gault equation.
eGFR is calculated by MDRD equation.
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）

2.2.3 有効性の結果

2.2.3.1 主要な有効性の結果

2.2.3.1.1 新規椎体骨折の主たる解析

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図 2-2 および表 2-6 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と比べて新規椎体骨折の発生を有意に抑制した（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。

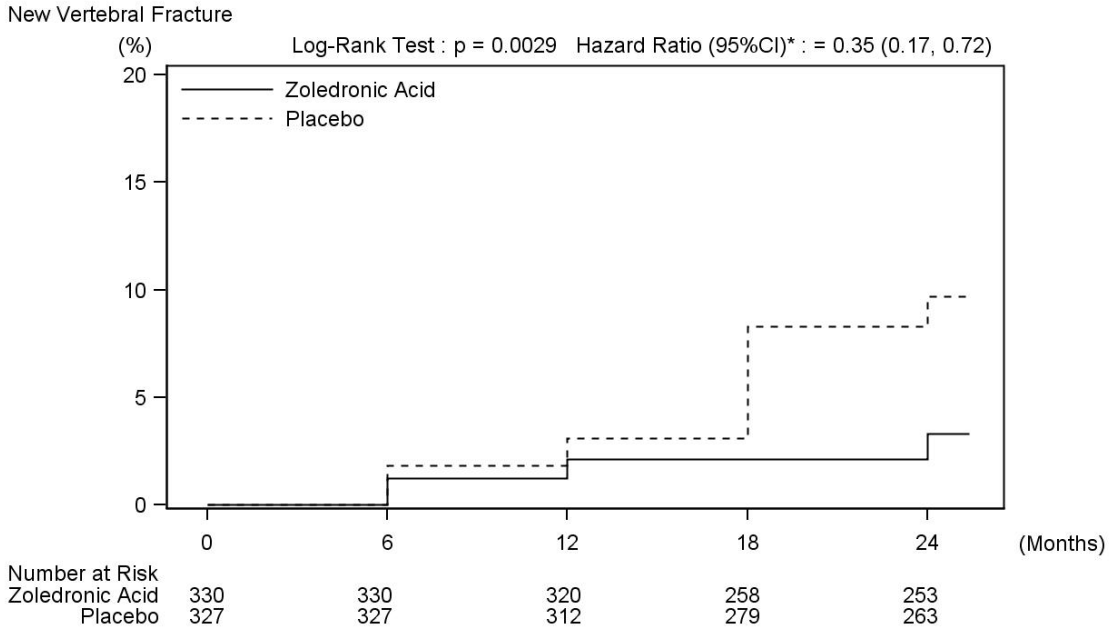


図 2-2 Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の新規椎体骨折発生率（FAS）

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

表 2-6 Kaplan-Meier 推定法に基づく各時点の新規椎体骨折発生率（FAS）

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）

主要評価項目のその他の解析として、評価期間別の新規椎体骨折発生割合について、プラセボ群に対する相対リスクとその両側 95%信頼区間を算出した（表 2-7）。また、Fisher 直接確率検定を行った。評価期間別の新規椎体骨折発生率は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群でそれぞれ 0～6 ヵ月では 1.2%、1.8%、0～12 ヵ月では 2.1%、3.1%、0～18 ヵ月では 2.1%、7.6%、0～24 ヵ月では 3.0%、8.9%であった。評価期間ごとの新規椎体骨折発生率は、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かった。

表 2-7 評価期間別の新規椎体骨折発生率（FAS）

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）

2.2.3.1.2 新規椎体骨折の副次的解析（多発椎体骨折）

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（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 11.4-2）。

2.2.3.2 副次的な有効性の結果

2.2.3.2.1 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 2-8 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、増悪椎体骨折はプラセボ群では認められず、ゾレドロン酸群で 1 名のみに認められた（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.2-32）。

表 2-8 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（FAS）

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）

2.2.3.2.2 臨床骨折（非椎体骨折、臨床椎体骨折）

本試験では、被験者の訴え（臨床症状）があり、かつ治験責任（分担）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は臨床骨折（1）とした。また、海外でのプラセボ対照二重盲検試験（H2301 試験）と同様の基準で分類された臨床骨折を臨床骨折（2）とした。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。

2.2.3.2.2.1 臨床骨折（1）

[1] すべての臨床骨折（1）

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（1）の累積発生率はゾレドロン酸群で 8.2%、プラセボ群で 17.2%であり、ゾレドロン酸はプラセボと比べてすべての臨床骨折の発生を有意に抑制した（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（図 2-3、表 2-9）。

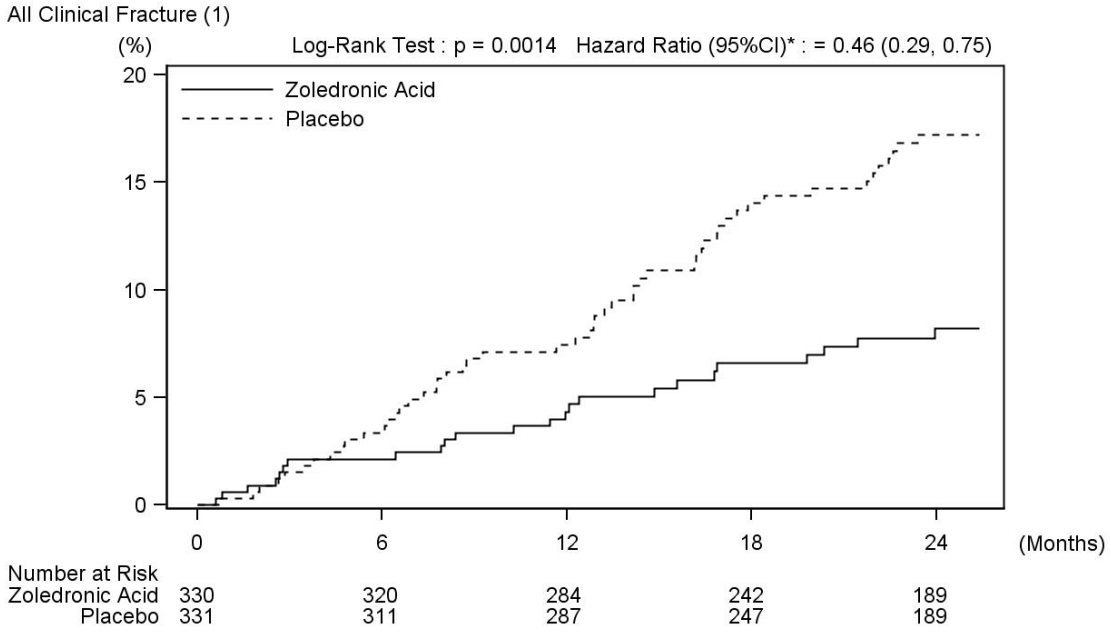


図 2-3 すべての臨床骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS）

*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）

表 2-9 Kaplan-Meier 推定法に基づくすべての臨床骨折（1）発生率（FAS）

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）

[2] 非椎体骨折（1）

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（1）の累積発生率はゾレドロン酸群で 6.9%、プラセボ群で 12.3%であり、ゾレドロン酸はプラセボと比べて非椎体骨折（1）の発生を有意に抑制した（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（図 2-4、表 2-10）。

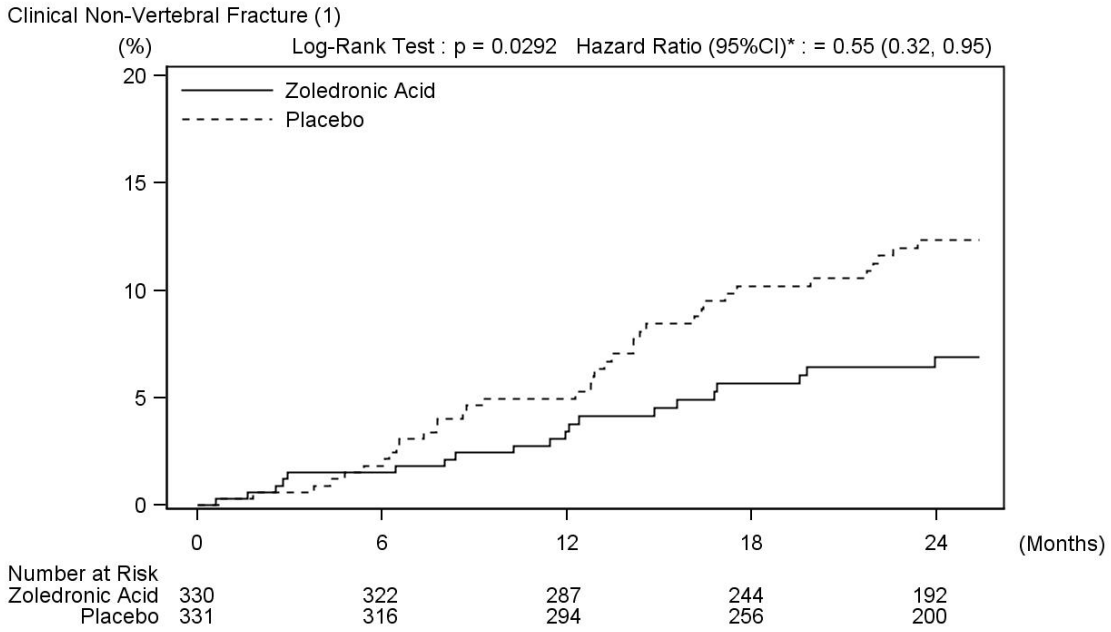


図 2-4 非椎体骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS）

*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）

表 2-10 Kaplan-Meier 推定法に基づく非椎体骨折（1）発生率（FAS）

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）

[3] 臨床椎体骨折（1）

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（1）の累積発生率はゾレドロン酸群で 1.7%、プラセボ群で 5.6%であり、ゾレドロン酸はプラセボと比べて臨床椎体骨折（1）の発生を有意に抑制した（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（図 2-5、表 2-11）。

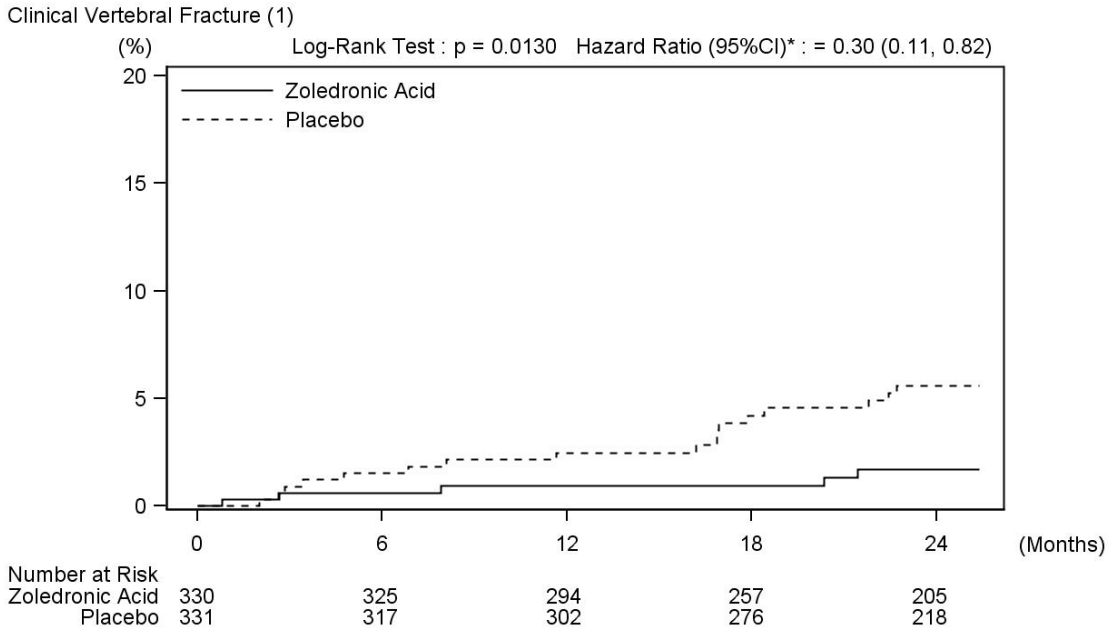


図 2-5 臨床椎体骨折（1）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS）

*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）

表 2-11 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床椎体骨折（1）発生率（FAS）

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）

2.2.3.2.2.2 臨床骨折（2）

[1] すべての臨床骨折（2）

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（2）の累積発生率はゾレドロン酸群で 6.9%、プラセボ群で 13.6%であり、ゾレドロン酸はプラセボと比べてすべての臨床骨折（2）の発生を有意に抑制した（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（図 2-6、表 2-12）。

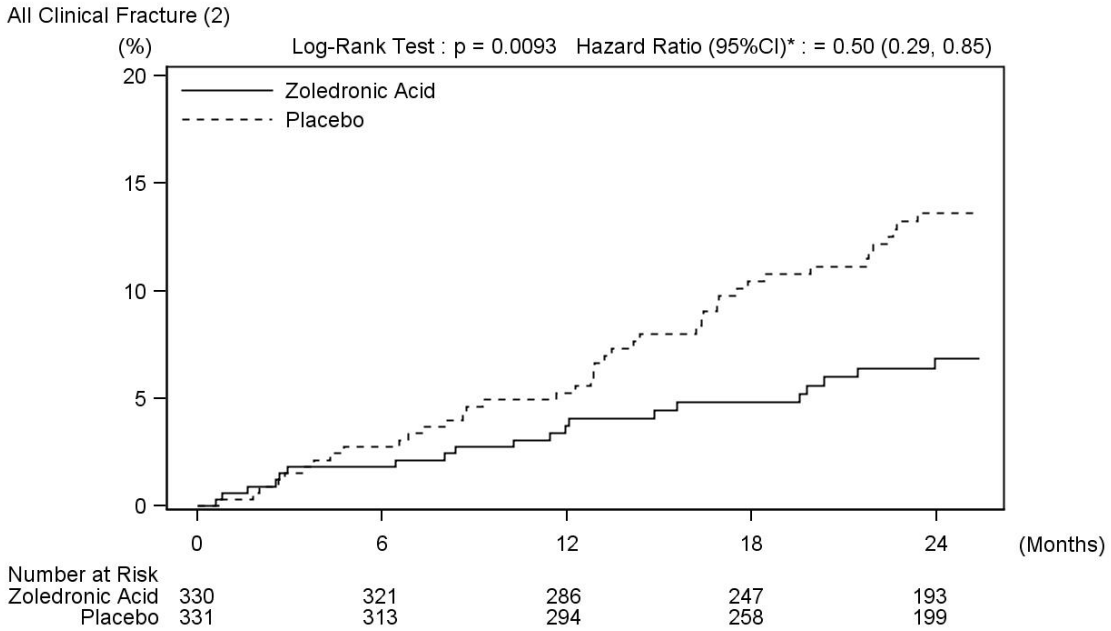


図 2-6 すべての臨床骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS）

*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 2-12 Kaplan-Meier 推定法に基づくすべての臨床骨折（2）発生率（FAS）

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）

[2] 非椎体骨折（2）

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（2）の累積発生率はゾレドロン酸群で 5.5%、プラセボ群で 8.4%であり、ゾレドロン酸はプラセボと比べて非椎体骨折（2）の発生率が低かった（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（図 2-7、表 2-13）。

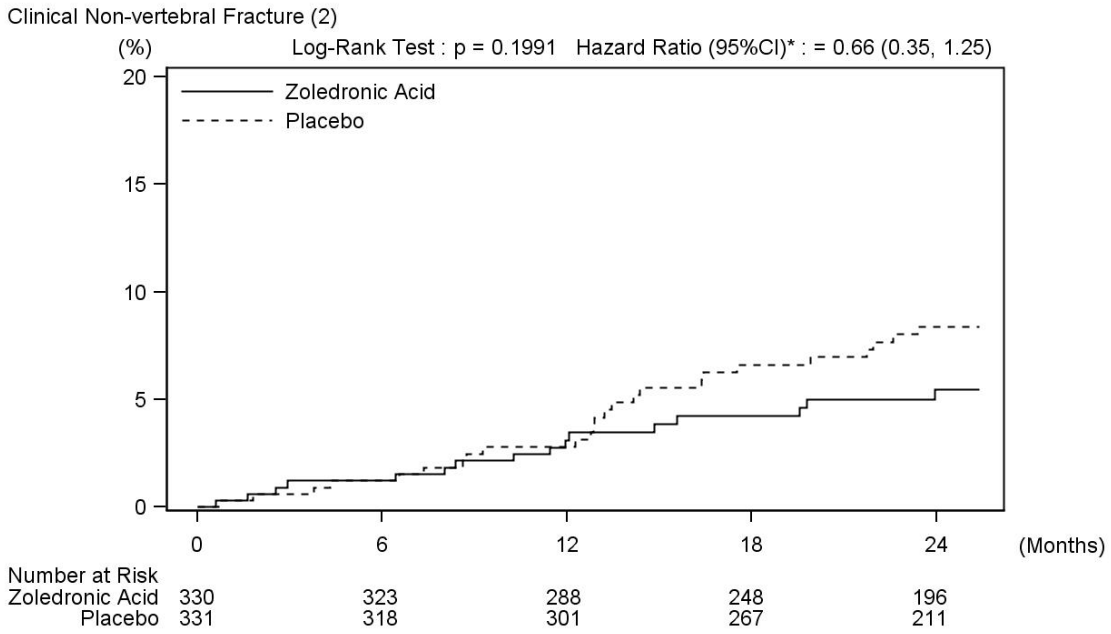


図 2-7 非椎体骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS）

*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 2-13 Kaplan-Meier 推定法に基づく非椎体骨折（2）発生率（FAS）

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）

[3] 臨床椎体骨折（2）

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（2）の累積発生率はゾレドロン酸群で 1.4%、プラセボ群で 5.6%であり、ゾレドロン酸はプラセボと比べて臨床椎体骨折（2）の発生を有意に抑制した（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（図 2-8、表 2-14）。

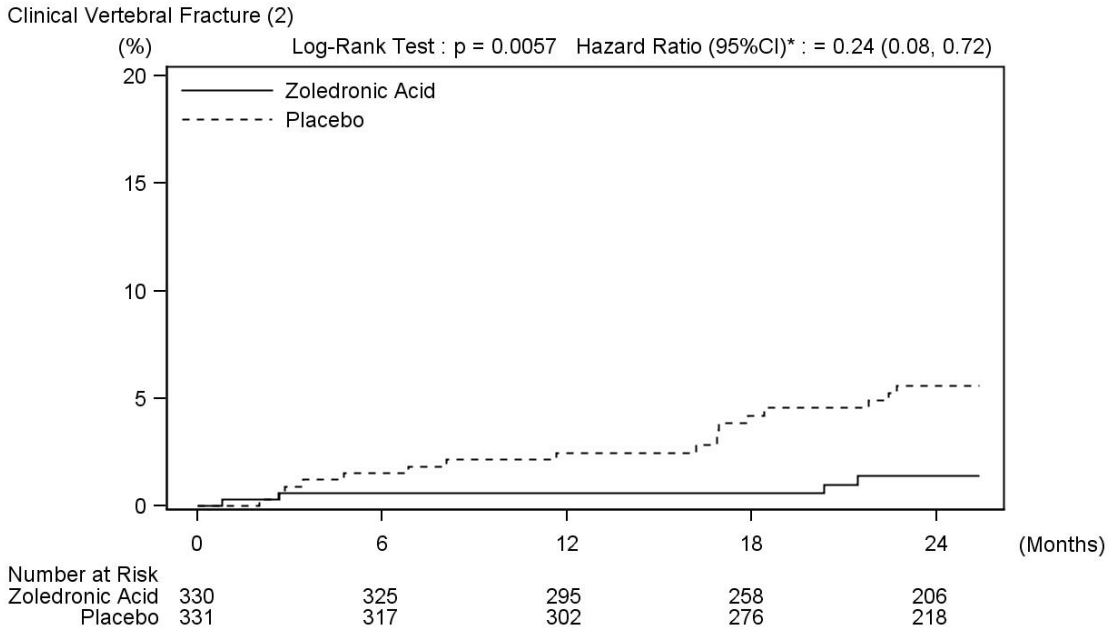


図 2-8 臨床椎体骨折（2）発生率の Kaplan-Meier plot（FAS）

*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 2-14 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床椎体骨折（2）発生率（FAS）

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）

2.2.3.2.3 腰椎骨密度

2.2.3.2.3.1 腰椎（L2-4）骨密度

開始時に対する各評価時点の腰椎（L2-4）骨密度変化率の要約を表 2-15 に示した。開始時に対する腰椎（L2-4）骨密度変化率の平均は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群でそれぞれ 6 ヵ月後では 4.97%、1.16%、12 ヵ月後では 6.32%、0.21%、24 ヵ月後では 8.60%、0.58%、最終時では 7.84%、0.46%であった。いずれの評価時点でもゾレドロン酸群の腰椎（L2-4）骨密度変化率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（t 検定、いずれの時点も $p<0.0001$）。

表 2-15 開始時に対する腰椎（L2-4）骨密度変化率の要約（FAS）

Analysis Population: Full Analysis Set

Percent Change of Lumbar Spine BMD (L2-L4) (%) Visit		Zoledronic Acid	Placebo	P-Value [a] 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 図 11.4-14（5.3.5.1.1）

2.2.3.2.3.2 腰椎（L1-4）骨密度

開始時に対する各評価時点の腰椎（L1-4）骨密度変化率の要約を表 2-16 示した。開始時に対する腰椎骨密度変化率（L1-4）の平均は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群でそれぞれ 6 ヵ月後では 4.68%、1.09%、12 ヵ月後では 6.00%、0.21%、24 ヵ月後では 8.11%、0.50%、最終時では 7.44%、0.41%であった。いずれの評価時点でもゾレドロン酸群の腰椎（L1-4）骨密度変化率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（t 検定、いずれの時点も $p<0.0001$）。

表 2-16 開始時に対する腰椎（L1-4）骨密度変化率の要約（FAS）

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）

2.2.3.2.4 大腿骨骨密度

2.2.3.2.4.1 大腿骨頸部骨密度

開始時に対する各評価時点の大腿骨頸部骨密度の変化率の要約を表 2-17 に示した。開始時に対する大腿骨頸部骨密度の変化率の平均は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群でそれぞれ 6 ヵ月後では 1.89%、0.37%、12 ヵ月後では 3.02%、0.82%、24 ヵ月後では 3.63%、−0.44%、最終時では 3.54%、−0.25%であった。大腿骨頸部骨密度の変化率は腰椎に比べ低かったものの、いずれの評価時点でもゾレドロン酸群の大腿骨頸部骨密度の変化率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（t 検定、6 ヵ月後は p=0.0002、以降いずれの時点も p<0.0001）。

表 2-17 開始時に対する大腿骨頸部骨密度の変化率の要約（FAS）

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）

2.2.3.2.4.2 大腿骨近位部骨密度

開始時に対する各評価時点の大腿骨近位部骨密度の変化率の要約を表 2-18 に示した。開始時に対する大腿骨近位部骨密度の変化率の平均は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群でそれぞれ 6 ヵ月後では 1.71%、0.20%、12 ヵ月後では 2.48%、0.14%、24 ヵ月後では 3.30%、−0.73%、最終時では 3.11%、−0.73%であった。大腿骨近位部骨密度の変化率は腰椎に比べ低かったものの、いずれの評価時点でもゾレドロン酸群の大腿骨近位部骨密度の変化率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（t 検定、いずれの時点も p<0.0001）。

表 2-18 開始時に対する大腿骨近位部骨密度の変化率の要約（FAS）

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）

2.2.3.2.5 骨代謝マーカー

2.2.3.2.5.1 骨吸収マーカー

[1] 血清 CTx

血清 CTx について、1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移および 1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移を図 2-9 に示す。血清 CTx の中央値は、ゾレドロン酸群では初回投与 1 週後に最低値を示し、その後徐々に回復する傾向を示したものの、1 年後でも投与前値よりは低値であった。2 回目投与後に再度低下し、その後徐々に回復傾向を示したが、24 ヵ月後まで投与前値より低値を維持した。一方、プラセボ群では 24 ヵ月後までほとんど変動がなかった。両群の血清 CTx の中央値を比べると、ゾレドロン酸群がいずれの時点でもプラセボ群より低値を維持した。

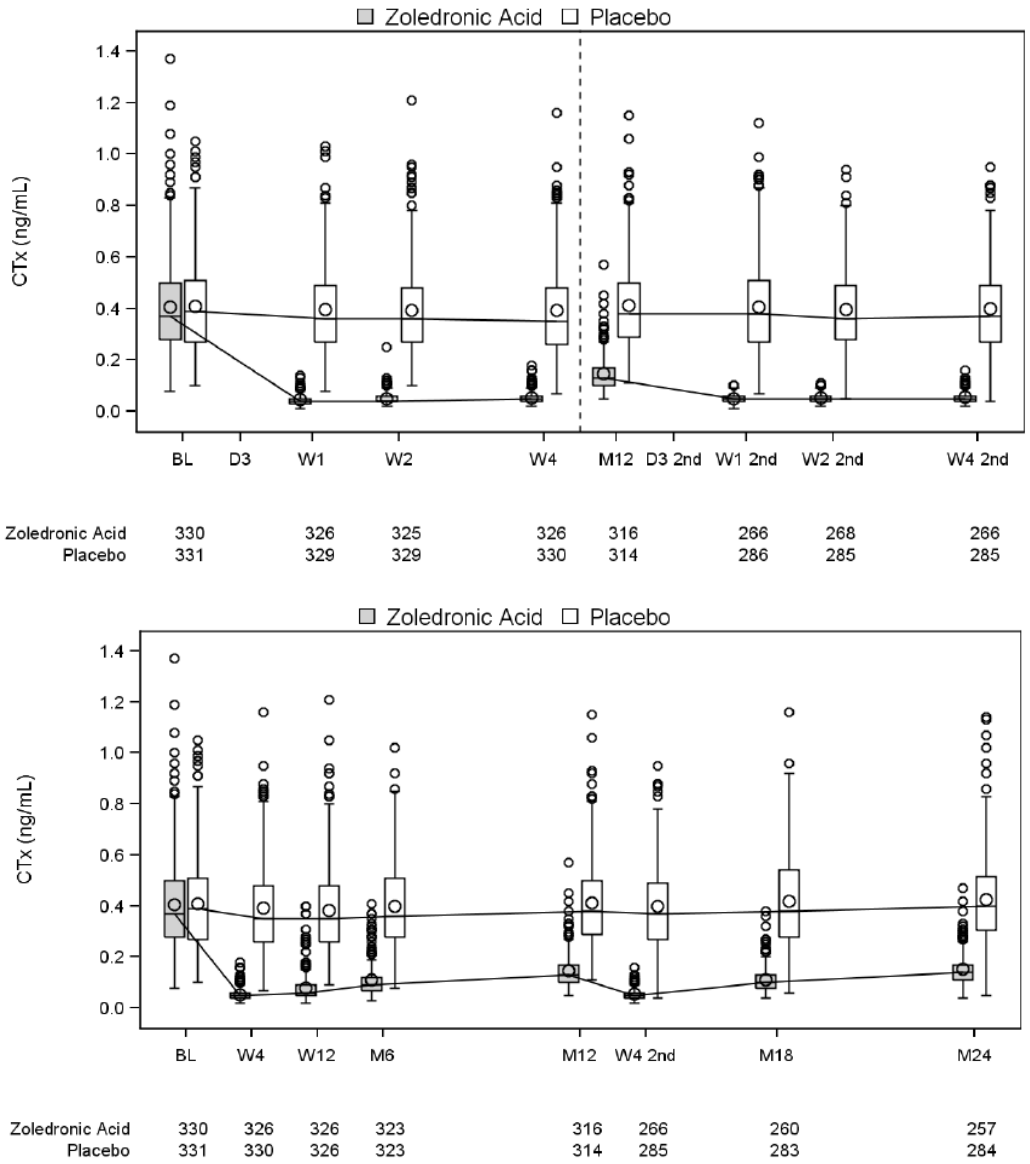


図 2-9 血清 CTx の要約値の推移（FAS）

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）

[2] 尿中 NTx

尿中 NTx について、1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移および 1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移を図 2-10 に示す。尿中 NTx の中央値は、ゾレドロン酸群では初回投与 2 週後に最低値を示し、その後徐々に回復する傾向を示したものの、1 年後でも投与前値よりは低値であった。2 回目投与後に再度低下し、その後徐々に回復傾向を示したが、24 ヵ月後まで投与前値より低値を維持した。一方、プラセボ群では、1 週後に投与前値よりわずかに低値になり、その後は 24 ヵ月後までほとんど変動がなかった。両群の尿中 NTx の中央値を比べると、ゾレドロン酸群がいずれの時点でもプラセボ群より低値を維持した。

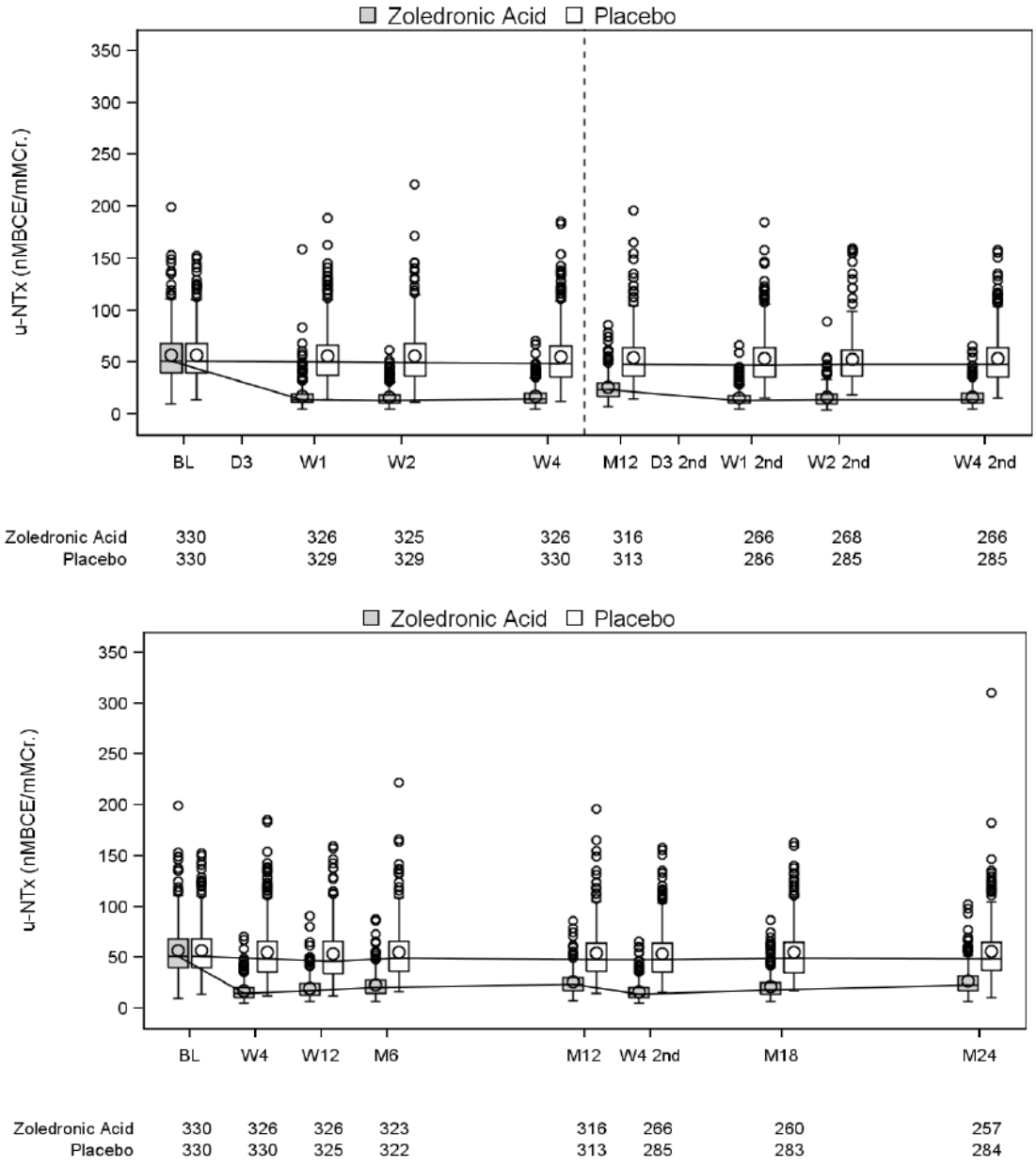


図 2-10 尿中 NTx の要約値の推移（FAS）

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）

2.2.3.2.5.2 骨形成マーカー

[1] 血清 BAP

血清 BAP について、1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移および 1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移を図 2-11 に示す。血清 BAP の中央値は、ゾレドロン酸群では投与 12 週後から低下が認められ、12 ヵ月後まで低値を示した。2 回目投与後も低値を維持したが、各投与後の最低値は同程度であった。一方、プラセボ群では、1 週後に投与前値よりわずかに低値になり、その後は 24 ヵ月後までほとんど変動がなかった。両群の血清 BAP の中央値を比べると、ゾレドロン酸群がいずれの時点でもプラセボ群より低値を維持した。

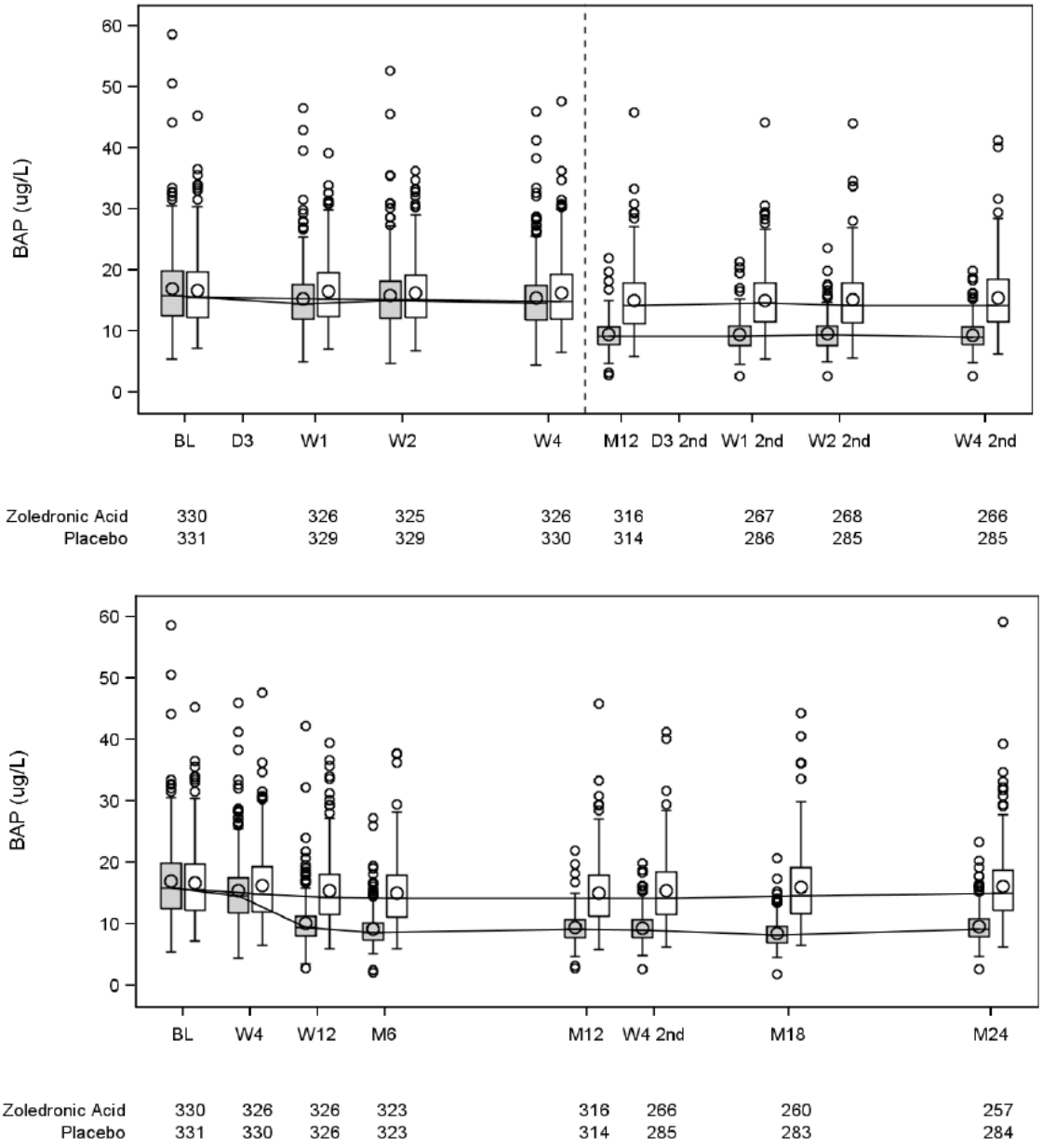


図 2-11 血清 BAP の要約値の推移（FAS）

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）

[2] 血清 P1NP

血清 P1NP について、1 回目および 2 回目の投与 4 週後までの推移および 1 回目投与から 24 ヵ月後までの推移を図 2-12 に示す。血清 P1NP の中央値は、ゾレドロン酸群では投与 12 週後から低下が認められ、12 ヵ月後まで低値を示した。2 回目投与後も低値を維持したが、各投与後の最低値は同程度であった。一方、プラセボ群では、1 週後に投与前値よりわずかに低値になり、その後は 24 ヵ月後までほとんど変動がなかった。両群の血清 P1NP の中央値を比べると、ゾレドロン酸群がいずれの時点でもプラセボ群より低値を維持した。

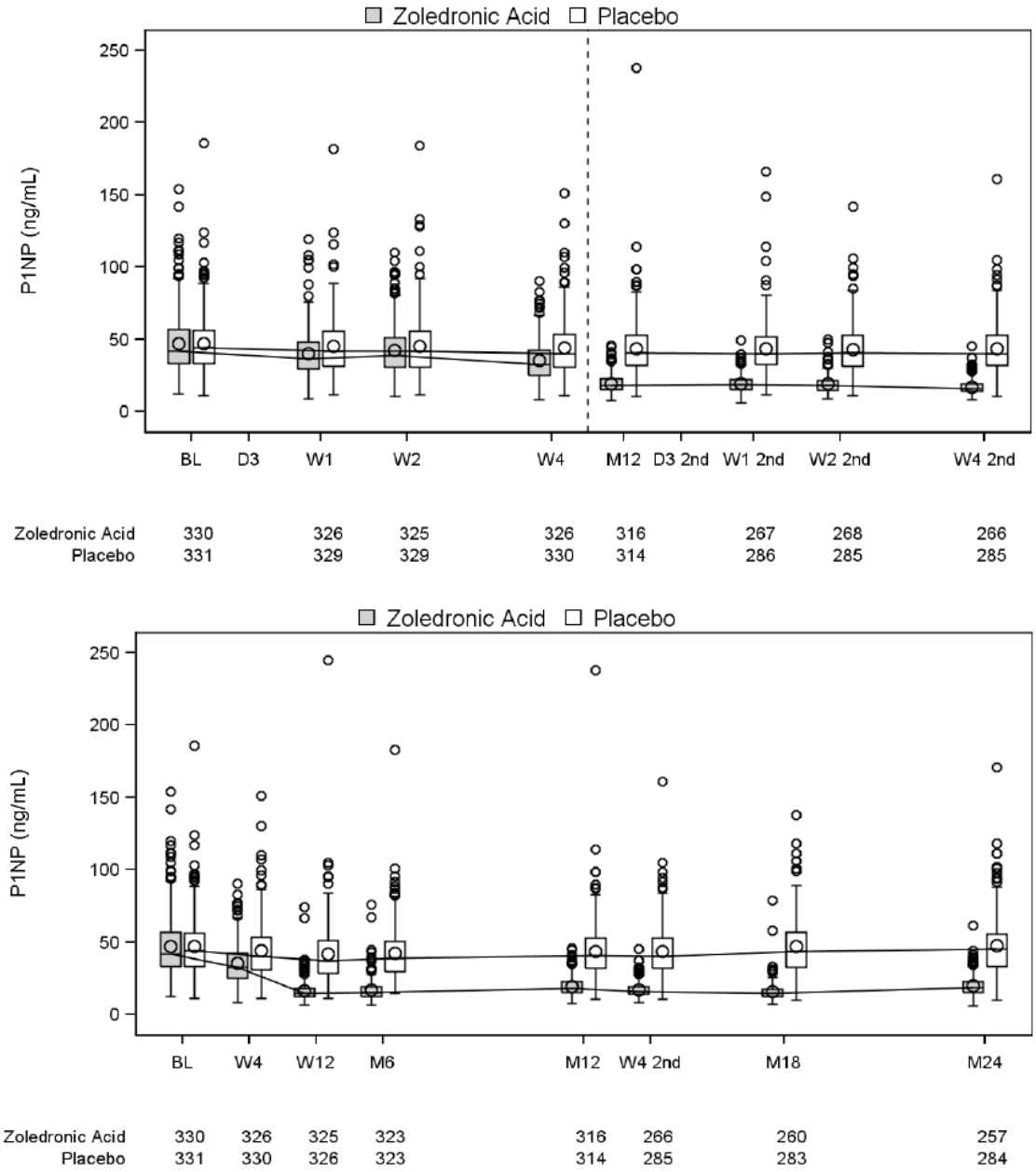


図 2-12 血清 P1NP の要約値の推移（FAS）

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）

2.2.3.2.6 その他の評価項目の解析

[1] 身長

本解析は、FAS の集団で、開始時と最終時に身長の測定がなされた被験者を対象に実施した。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（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.2-33）。

[2] QOL（EQ-5D）

- 5 項目法

本解析は、FAS の集団で、開始時と投与後に EQ-5D の 5 項目の評価が行われた被験者を対象に実施した。QOL の評価には、日本語版 EQ-5D の効用値換算表に基づいた効用値を用いた。QOL 効用値の平均値は、開始時と比較し、24 ヵ月後で両群ともに大きな変化はなかった。また、各評価項目のシフトテーブルでは、いずれの項目でも、開始時と比較し、24 ヵ月後で両群ともに大きな変化はみられなかった。

- 視覚評価法（VAS）

本解析は、FAS のうち、開始時と投与後に視覚評価法（VAS）の評価が行われた被験者を対象に実施した。開始時に対する 24 ヵ月後の VAS の変化量の平均値は両群ともにほとんど変化はみられなかった。

[3] 骨ジオメトリー（CT）

本解析は、FAS のうち、開始時と投与後に CT のデータがあり、CT ジオメトリー解析がなされ、QCT 評価が可能であった被験者を対象とした（ゾレドロン酸群 53 名、プラセボ群 57 名）。測定部位は、大腿骨頸部（Femoral Neck）、大腿骨転子間部（Intertrochanter）、大腿骨骨幹部（Femoral Shaft）の 3 部位とした。

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（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.2-38、表 14.2-39）。

2.2.4 安全性の結果

2.2.4.1 曝露の程度

2.2.4.1.1 投与量

被験者は、ゾレドロン酸群またはプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で割り付けられ、治験薬を年 1 回、2 年間（計 2 回）投与された。ゾレドロン酸またはプラセボの 1 バイアル（100 mL）を 15 分以上かけて点滴静注した。

2.2.4.1.2 被験者曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬の投与回数別の被験者数を表 2-19 に、治験薬の点滴静注時間のカテゴリー別集計および要約統計量を表 2-20 に示した。両群ともに 80%以上が 2 回目の投与に至った。また、点滴静注時間はすべての被験者で 15 分以上かけて投与された。

表 2-19 投与回数別の被験者数（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

	Zoledronic Acid (N = 333)	Placebo (N = 332)	Total (N = 665)
Number of doses ,n(%)			
1	64 (19.2)	45 (13.6)	109 (16.4)
2	269 (80.8)	287 (86.4)	556 (83.6)

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.1-2（5.3.5.1.1）

表 2-20 点滴静注時間のカテゴリー別集計および要約統計量（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

	Zoledronic Acid	Placebo
1st Infusion Duration (min) ,n(%)		
Total	333	332
<15	0 (0.0)	0 (0.0)
15-30	236 (70.9)	237 (71.4)
>30	97 (29.1)	95 (28.6)
n	333	332
Mean (SD)	27.5 (8.5)	27.3 (8.3)
Median	26.0	25.0
Min	15	15
Max	95	73
2nd Infusion Duration (min) ,n(%)		
Total	269	287
<15	0 (0.0)	0 (0.0)
15-30	194 (72.1)	205 (71.4)
>30	75 (27.9)	82 (28.6)
n	269	287
Mean (SD)	27.8 (9.8)	27.2 (7.6)
Median	26.0	25.0
Min	15	15
Max	95	60

SD = standard deviation
The percentage is calculated by dividing the number of patients of safety population in each group per duration of infusion.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.1-3（5.3.5.1.1）

2.2.4.2 有害事象（AE）

2.2.4.2.1 有害事象の表示

有害事象は MedDRA/J（ver17.1）に従い、PT へ読み替え、SOC 別に集計を行った。集計の表示には PT を用いた。

比較的頻度の高い有害事象（いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象）を表 2-21 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%であった。ゾレドロン酸群で発現被験者数の多かった有害事象（10.0%以上）は、多い順に、発熱、鼻咽頭炎、関節痛、変形性関節症、筋肉痛であった。ゾレドロン酸群の発現率が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は、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、尿中蛋白陽性であった。

また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、ゾレドロン酸群が 59.2%、プラセボ群が 12.0%であった。ゾレドロン酸群で多く発現した副作用（5.0%以上）は、多い順に、発熱、関節痛、筋肉痛、倦怠感、インフルエンザ様疾患、血中カルシウム減少、頭痛であった。ゾレドロン酸群の発現率が 2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった副作用は、発熱、関節痛、筋肉痛、倦怠感、インフルエンザ様疾患、血中カルシウム減少、頭痛、悪寒、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中リン減少、悪心であった。

表 2-21 SOC 別、PT 別、因果関係別の比較的高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団） (1)

Analysis Population: Safety Population

System Organ Class 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		315 (94.6)	306 (92.2)	197 (59.2)	40 (12.0)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害					
Vertigo	回転性めまい	11 (3.3)	9 (2.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
Eye disorders 眼障害					
Cataract	白内障	13 (3.9)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	8 (2.4)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害					
Constipation	便秘	30 (9.0)	29 (8.7)	1 (0.3)	2 (0.6)
Dental caries	齲歯	16 (4.8)	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	15 (4.5)	10 (3.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Nausea	悪心	11 (3.3)	3 (0.9)	7 (2.1)	1 (0.3)
Diarrhoea	下痢	9 (2.7)	17 (5.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
Stomatitis	口内炎	8 (2.4)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periodontal disease	歯周病	7 (2.1)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastritis	胃炎	7 (2.1)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	7 (2.1)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth loss	歯の脱落	2 (0.6)	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態					
Pyrexia	発熱	131 (39.3)	11 (3.3)	131 (39.3)	9 (2.7)
Malaise	倦怠感	30 (9.0)	10 (3.0)	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)	23 (6.9)	0 (0.0)

n = Number of patients with at least one AE
Primary system organ classes are sorted alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1.1）

表 2-21 SOC 別、PT 別、因果関係別の比較的高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団） (2)

Analysis Population: Safety Population

System Organ Class / 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 (%)
Chills	悪寒	16 (4.8)	1 (0.3)	16 (4.8)	1 (0.3)
Chest pain	胸痛	8 (2.4)	6 (1.8)	4 (1.2)	0 (0.0)
Immune system disorders					
免疫系障害					
Seasonal allergy	季節性アレルギー	7 (2.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations					
感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	116 (34.8)	90 (27.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	15 (4.5)	11 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	15 (4.5)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	14 (4.2)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	13 (3.9)	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	10 (3.0)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periodontitis	歯周炎	9 (2.7)	25 (7.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	7 (2.1)	12 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
Influenza	インフルエンザ	7 (2.1)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications					
傷害、中毒および処置合併症					
Fall	転倒	29 (8.7)	29 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	28 (8.4)	43 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament sprain	靭帯捻挫	15 (4.5)	16 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	創傷	15 (4.5)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	9 (2.7)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chillblains	凍瘡	7 (2.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

n = Number of patients with at least one AE
Primary system organ classes are sorted alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1.1）

表 2-21 SOC 別、PT 別、因果関係別の比較的高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団） (3)

Analysis Population: Safety Population

System Organ Class 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 (%)
Investigations 臨床検査					
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	24 (7.2)	2 (0.6)	21 (6.3)	0 (0.0)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	21 (6.3)	4 (1.2)	14 (4.2)	2 (0.6)
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)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	12 (3.6)	0 (0.0)	10 (3.0)	0 (0.0)
Blood urine present	尿中血陽性	9 (2.7)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害					
Decreased appetite	食欲減退	10 (3.0)	6 (1.8)	6 (1.8)	2 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害					
Arthralgia	関節痛	54 (16.2)	24 (7.2)	36 (10.8)	1 (0.3)
Osteoarthritis	変形性関節症	44 (13.2)	39 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	36 (10.8)	6 (1.8)	27 (8.1)	0 (0.0)
Periarthritis	関節周囲炎	29 (8.7)	21 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	21 (6.3)	18 (5.4)	3 (0.9)	0 (0.0)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	17 (5.1)	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	15 (4.5)	16 (4.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
Tenosynovitis	腱鞘炎	11 (3.3)	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	9 (2.7)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthritis	関節炎	8 (2.4)	5 (1.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7 (2.1)	7 (2.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
Nervous system disorders 神経系障害					

n = Number of patients with at least one AE
Primary system organ classes are sorted alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1.1）

表 2-21 SOC 別、PT 別、因果関係別の比較的高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団） (4)

Analysis Population: Safety Population

System Organ Class / 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 (%)
Headache	頭痛	25 (7.5)	13 (3.9)	20 (6.0)	3 (0.9)
Dizziness	浮動性めまい	16 (4.8)	12 (3.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
Sciatica	坐骨神経痛	9 (2.7)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	4 (1.2)	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders					
精神障害					
Insomnia	不眠症	13 (3.9)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	21 (6.3)	18 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	10 (3.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	8 (2.4)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
皮膚および皮下組織障害					
Eczema	湿疹	31 (9.3)	24 (7.2)	2 (0.6)	1 (0.3)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	18 (5.4)	16 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miliaria	汗疹	7 (2.1)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Surgical and medical procedures					
外科および内科処置					
Cataract operation	白内障手術	7 (2.1)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth extraction	抜歯	6 (1.8)	11 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders					
血管障害					
Hypertension	高血圧	10 (3.0)	18 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

n = Number of patients with at least one AE
Primary system organ classes are sorted alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1.1）

2.2.4.2.2 有害事象の分析

➢ 全般的評価

有害事象発現頻度の概括を表 2-22 に示した。有害事象は、ゾレドロン酸群が 315/333 名（94.6%）、プラセボ群が 306/332 名（92.2%）に認められ、両群の発現率は同程度であっ

た。一方、副作用は、ゾレドロン酸群が 197/333 名（59.2%）、プラセボ群が 40/332 名（12.0%）に認められ、ゾレドロン酸群の副作用発現率はプラセボ群に比べて高かった。

プラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多く発現した主な副作用は、発熱、関節痛、筋肉痛、倦怠感、インフルエンザ様疾患、血中カルシウム減少、頭痛、悪寒であり、ほとんどが急性期反応に関連する有害事象であった（表 2-21）。これら急性期反応のほとんどが軽度で、多くが発現から 3 日以内に消失した（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-3、表 12.3-7）。

本試験期間中に認められた死亡は、ゾレドロン酸群では 2 名（心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症）、プラセボ群では 3 名（膵癌、心不全、脳出血）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群では 57 名（17.1%）、プラセボ群では 41 名（12.3%）に認められており、両群の発現率に大きな違いはなかった。重篤な副作用は各群 1 名で、ゾレドロン酸群の肺炎 1 名、プラセボ群の心房細動 1 名であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 12.3-3、表 12.3-4）。

重要な有害事象（2.1.14.2 項）は、ゾレドロン酸群では 179/333 名（53.8%）、プラセボ群では 23/332 名（6.9%）に認められ、ゾレドロン酸群の発現率がプラセボ群に比べて高かった。これは、プラセボ群に比べて、ゾレドロン酸群で急性期反応に関連する有害事象が多いことによって生じた差異であった。

表 2-22 有害事象発現頻度の概括（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

	Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)
Any AEs		
All AE	315 (94.6)	306 (92.2)
Drug-related AE	197 (59.2)	40 (12.0)
Death		
All AE	2 (0.6)	3 (0.9)
Drug-related AE	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs*		
All AE	57 (17.1)	41 (12.3)
Drug-related AE	1 (0.3)	1 (0.3)
Important AEs †		
All AE	179 (53.8)	23 (6.9)
Drug-related AE	169 (50.8)	12 (3.6)
Discontinuation from Study Drug		
All AE	12 (3.6)	6 (1.8)
Drug-related AE	0 (0.0)	1 (0.3)

*Death is excluded † SAEs are excluded

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-1（5.3.5.1.1）

- 因果関係が否定できない有害事象

比較的頻度の高い有害事象（いずれかの群で 2.0%以上）のうち、ゾレドロン酸群で治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された主な有害事象（発現率 5.0%以上）は、発熱、関節痛、筋肉痛、倦怠感、インフルエンザ様疾患、血中カルシウム減少、頭痛であった（表 2-21）。

➢ 有害事象の重症度

程度別の有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群で軽度 68.2%、中等度 22.2%、高度 4.2%、プラセボ群で軽度 74.7%、中等度 14.8%、高度 2.7%であり、両群ともにほとんどが軽度または中等度であった。いずれの群でも 2 名以上で認められた高度の有害事象はなく、特に多くみられた高度な有害事象はなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-3）。

また、程度別の副作用の発現率は、ゾレドロン酸群で軽度 49.8%、中等度 9.3%、プラセボ群で軽度 11.1%、中等度 0.9%であり、両群ともに高度の副作用の発現はなく、副作用のほとんどが軽度の事象であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-4）。

➢ 有害事象の発現時期

投与から有害事象発現までの日数を、投与回数別に投与 3 日以内、投与 4～15 日後、投与 16～30 日後、投与 31 日以降の 4 つに区分して、比較的頻度の高い有害事象の発現率を検討した。初回投与 3 日以内に発現した有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群が 55.6%、プラセボ群が 8.4%であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の発現率が顕著に高かった。それ以外の時期に発現した有害事象発現率は、ゾレドロン酸群、プラセボ群でそれぞれ初回投与 4～15 日後が 19.8%、13.0%、初回投与 16～30 日後が 13.5%、10.8%、初回投与 31 日以降が 79.9%、81.0%であり、初回投与 3 日以内の群間の差に比べると小さい差であった。2 回目投与でも初回投与と同様の傾向であった。このように、プラセボ群に比べて、ゾレドロン酸群では投与 3 日以内に発現する有害事象が多く、特に初回投与 3 日以内に発現する有害事象が多かった。しかしながら、投与 3 日以内に発現した有害事象発現率は、初回投与時に比べ 2 回目投与時は明らかに低く抑えられる傾向が認められた。

ゾレドロン酸群で投与 3 日以内に多くみられた有害事象（発現率 5%以上）は、発熱、倦怠感、インフルエンザ様疾患、関節痛、筋肉痛、頭痛であり、いずれもビスホスホネート製剤投与後に発現する急性期反応として知られている事象であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 12.2-3）。

➢ 有害事象の転帰

比較的頻度の高い有害事象の転帰は、両群ともにほとんどが回復または軽快であった。一方、未回復の有害事象として変形性関節症、関節周囲炎、変形性脊椎症、高血圧などの慢性疾患がみられたが、未回復であった有害事象の発現率は両群で大きな違いはなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 12.2-4）。

2.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象

2.2.4.3.1 死亡

死亡例の一覧（ゾレドロン酸群、プラセボ群）をそれぞれ表 2-23、表 2-24 に示した。

本試験期間中に死亡した被験者は、ゾレドロン酸群では 2/333 名（0.6%）、プラセボ群では 3/332 名（0.9%）であった（表 2-22）。死因は、ゾレドロン酸群の 2 名は心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症、プラセボ群の 3 名は膵癌、心不全、脳出血であった。いずれも、突発的に出現、もしく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、治験責任医師により死亡と治験薬との因果関係はすべて否定された。

なお、死亡例ごとの詳細は［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 12.3.2.1 項］に叙述した。

表 2-23 死亡例の一覧（ゾレドロン酸群）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver17.1
a) 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）
b) 1=死亡; 2=死亡のおそれ; 3=入院または入院期間の延長; 4=障害; 5=先天異常; 6=その他
c) 有害事象発現日からの日数

被験者識別コード	性別 年齢	総投与回数	医師記載 [PT] (SOC)	発現日[a]	重篤度 (理由[b])	程度	治験薬の投与状況	処置	転帰 転帰日[c]	治験薬との因果関係
AKP0904	男性 70 歳	2	心筋梗塞 [心筋梗塞] (心臓障害)	440 日 (76 日)	重篤 (1)	高度	変更なし（終了含む）	無	死亡 1 日	関連がないと考えられる
AKP6013	男性 78 歳	1	筋萎縮性側索硬化症 [筋萎縮性側索硬化症] (神経系障害)	203 日	重篤 (1,3,6)	高度	中止	併用薬投与	死亡 159 日	関連がないと考えられる

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.3-1（5.3.5.1.1）

表 2-24 死亡例の一覧（プラセボ群）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver17.1
a) 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）
b) 1=死亡; 2=死亡のおそれ; 3=入院または入院期間の延長; 4=障害; 5=先天異常; 6=その他
c) 有害事象発現日からの日数

被験者識別コード	性別 年齢	総投与回数	医師記載 [PT] (SOC)	発現日[a]	重篤度 (理由[b])	程度	治験薬の投与状況	処置	転帰 転帰日[c]	治験薬との因果関係
AKP2906	女性 81 歳	1	膵癌 [膵癌] (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）)	144 日	重篤 (1)	高度	中止	併用薬投与	死亡 201 日	関連がないと考えられる
AKP3405	女性 67 歳	1	心不全 [心不全] (心臓障害)	173 日	重篤 (1)	高度	中止	無	死亡 1 日	関連がないと考えられる
AKP3612	女性 84 歳	1	脳出血 [脳出血] (神経系障害)	42 日	重篤 (1)	高度	中止	無	死亡 1 日	関連がないと考えられる

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.3-2（5.3.5.1.1）

2.2.4.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群で 58 名、プラセボ群で 44 名に発現した［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.2-3］。死亡以外の重篤な有害事象の一覧表は、［5.3.5.1.1 : AK156-III-1 CSR 表 12.3-3、表 12.3-4］に示し、詳細は［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 14.3.3.2 項］で叙述した。

重篤な有害事象のうち、ゾレドロン酸との因果関係が否定されなかったものは肺炎の 1 名のみであった。

重篤な心臓障害は、ゾレドロン酸群で狭心症、心房細動、急性心筋梗塞、心筋梗塞、プラセボ群で心房細動、急性心筋梗塞、心不全、冠動脈狭窄が発現した。ゾレドロン酸群の心筋梗塞、プラセボ群の心不全は死亡例であったため、［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 12.3.2.1 項］に詳述した。

最も多く認められた重篤な有害事象は、白内障手術（ゾレドロン酸群 6 名、プラセボ群 5 名）であった。心房細動は、ゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 1 名であった。その他の有害事象では発現に特別な傾向は見られなかった。

重篤な副作用は、ゾレドロン酸群の肺炎 1 名、プラセボ群の心房細動 1 名に認められており、両群の発現率は同程度であった。

以上より、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で重篤な有害事象または特定の重篤な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。

2.2.4.3.3 重要な有害事象

重要な有害事象（2.1.14.2 項）は 1 回目の投与でゾレドロン酸群 174/333 名（52.3%）、プラセボ群 13/332 名（3.9%）、2 回目の投与でゾレドロン酸群 34/269 名（12.6%）、プラセボ群 11/287 名（3.8%）であった［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 12.3-6］。

ゾレドロン酸群で最も多く認められた重要な有害事象は、発熱であり、1 回目の投与で 129/333 名（38.7%）、2 回目の投与で 21/269 名（7.8%）であった。

ゾレドロン酸群、プラセボ群ともにほとんどの重要な有害事象が投与 3 日以内に発現し、多くが発現後 3 日以内に回復した。

2.2.4.3.4 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、ゾレドロン酸群で 12/333 名（3.6%）、プラセボ群で 6/332 名（1.8%）に発現した［5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 12.3-5］。ゾレドロン酸群で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は、齲歯のみであった。ゾレドロン酸群のみにみられた投与中止に至った口腔関連事象（齲歯、歯周病および歯周炎）は、いずれも抜歯による処置が必要なことから投与が中止された。

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プラセボ群の 1 名（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。

2.2.4.4 臨床検査値の評価

- 試験期間を通しての臨床検査値

臨床検査（血液生化学・血液一般）の長期的な推移を、投与開始時、4 週後、12 週後、6 ヵ月後、12 ヵ月後、2 回目投与 4 週後、18 ヵ月後、24 ヵ月後の測定値より検討した。長期的な推移では、血清 ALP のみで要約値の推移にわずかな群間差がみられたが、それ以外の検査値の要約値は両群とも変動なく同様に推移した。血清 ALP の平均値は、プラセボ群ではほとんど変動しなかったのに対して、ゾレドロン酸群では初回投与 12 週後に減少し、それ以降は 24 ヵ月後までプラセボ群より低値を推移した。血清 ALP は肝臓、骨、胎盤、小腸等の様々な組織に由来するが、ALP 活性の約 50%を骨由来が占めている。骨由来の ALP は骨形成の際に骨芽細胞膜から血中に流出すると考えられている。そのため、ゾレドロン酸の骨吸収抑制作用により骨代謝が低下したことにより、血清 ALP が低下したものと考えられた。

血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、e-GFR、血清無機リン、血清カルシウム、血清補正カルシウムについては、短期的な推移を各投与の投与時、3 日後、1 週後、2 週後、4 週後、12 週後の測定値より検討したところ、両群ともに大きな変動はなかった。

両群を比較すると、血清無機リン、血清カルシウムおよび血清補正カルシウムの平均値は、プラセボ群ではほとんど変動しなかったのに対して、ゾレドロン酸群では初回投与 3 日後にわずかに低下し、投与 7 日後には回復して、それ以降はプラセボ群と同程度の値を推移した。ゾレドロン酸が骨吸収を抑制して、骨から血中へのカルシウム・リン放出を抑制する作用を有することを反映して、ゾレドロン酸群でカルシウムおよび無機リンの軽微な一過性の低下が認められたものと考えられた。

以上より、両群ともに臨床検査の要約値に大きな変動は認められず、ゾレドロン酸の骨吸収抑制作用に基づく血清 ALP 値および血清無機リンおよび血清カルシウム値要約値のわずかな低下が認められるのみであった。

- 個々の被験者の変化

血清カルシウムの臨床的に重要な検査値異常を示した被験者は各群 1 名ずつであった。ゾレドロン酸群で、2 回目投与日に臨床的に重要な検査値異常の基準値下限を超える 7.1 mg/dL（1.8 mmol/L）を示した被験者が 1 名（被験者識別コード：AKP3413）みられた。プラセボ群で、投与 18 ヵ月後に血清カルシウム 2.2 mg/dL、血清補正カルシウム 2.4 mg/dL の外れ値を示した 1 名（被験者識別コード：AKP4322）は、同日に検査した他の電解質ではマグネシウム低値以外の異常は認められておらず、併発した有害事象はなかった。治験責任医師は検査手技のミスの可能性を疑い、原因を調査したが特定できなかった。特に臨床症状は認められず、4 日後の再検査で 8.6 mg/dL と正常範囲内であったため、いずれの臨床検査値異常も有害事象に取り上げられなかった。

その他に外れ値を示した被験者はみられなかった。

- 個々の臨床的に重要な異常

臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者数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。

2.2.4.5 バイタルサイン、身体所見および安全性に関するその他の所見

2.2.4.5.1 バイタルサインおよび身体所見

本試験では、来院時の診察および患者からの訴えにより測定したバイタルサイン、身体的所見等の異常については、治験責任医師および治験分担医師が異常と判断したものはすべて有害事象として 2.2.4.2 項に記載した。

2.2.4.5.2 12 誘導心電図検査

本試験では、治験薬投与開始前、投与 1 時間後、1 週後、2 週後に 12 誘導心電図検査を行った。治験責任医師（治験分担医師）が異常と判断したものはすべて有害事象として 2.2.4.2 項に記載した。

心電図パラメータ（心拍数、RR、QRS、QT、QTcB、QTcF）の要約値とその変化量は、いずれの検査項目でも両群で大きな違いはなかった。

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。

QT/QTc 間隔が治験薬投与後に 500 msec を超えた被験者は、ゾレドロン酸群の 1 名のみで認められた。当該被験者（被験者識別コード：AKP2301）は投与開始前で既に QT、QTcF および QTcB が 500 msec を超えており（それぞれ 561.7 msec、539.8 msec および 528.9 msec）、投与 1 時間後に最大値（それぞれ 570.2 msec、562.7 msec および 559.0 msec）を示した後、投与 1～2 週後には投与開始前相当の値まで低下した。

投与開始前から治験薬投与 1 時間後、1、2 週後のいずれかの時点に QT、QTcB、QTcF が 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 が延長する傾向は認められなかった。

2.2.4.5.3 安全性に関する特別な項目

ゾレドロン酸の欧州の医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、以下の重要な特定されたリスクと重要な潜在的なリスクについて、本試験での発現状況を解析した。

[1] 急性期反応
[2] 腎機能障害
[3] 低カルシウム血症
[4] 眼障害
[5] 顎骨壊死
[6] アナフィラキシー
[7] 顎以外の骨壊死
[8] 脳血管障害
[9] 心房細動
[10] 非定型大腿骨骨折

2.2.4.5.3.1 急性期反応

急性期反応を評価するため、初回投与 3 日以内に発現した比較的頻度の高い有害事象（いずれかの群で発現率が 2.0%以上の事象）を解析した。

ゾレドロン酸群で投与 3 日以内に発現する比較的頻度の高い有害事象は、初回投与時のみに発現した被験者は 159 名（47.7%）、2 回目投与時のみに発現した被験者は 17 名（6.3%）、初回投与時と投与 2 回目の両方に発現した被験者は 22 名（8.2%）であった（表 2-25）。すなわち、ゾレドロン酸投与後にみられる急性期反応は、初回投与時のみに発現する被験者が最も多かった。

また、個々の有害事象で投与回（初回投与のみ、2 回目投与のみ、両方）との関係を見ると、初回投与後のみでは、投与 3 日以内に発現した比較的頻度の高い有害事象のすべて（発熱、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、倦怠感、頭痛、血中カルシウム減少、悪寒、血中リン減少）の発現率がプラセボ群よりゾレドロン酸群で高かった。一方、2 回目投与のみでは、投与 3 日以内に発現した有害事象のうち、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の発現率が明らかに高い事象は倦怠感のみであり、その他の事象の発現率は両群でほぼ同程度であった。また、初回と 2 回目の両方で投与 3 日以内に認められた有害事象のほとんどが発熱（7.1%）で、その他の事象を再発した被験者は 1～2 名（0.4～0.7%）とわずかであり、再発のない事象もあった。これらの傾向は、初回投与 3 日以内に発現した比較的頻度の高い副作用でも同様であった。

以上より、ゾレドロン酸投与後にみられる急性期反応は、初回投与時に特に多く発現する傾向が認められた。また、投与する度に繰り返しみられた急性期反応のほとんどが発熱であった。

発熱を繰り返した 19 名のうち、再発した発熱の程度が初発時に比べて重症化した被験者はなかった。

初回投与 3 日以内に発現した比較的頻度の高い有害事象の回復までの期間は、両群ともに発現後 1～3 日以内に回復する割合が最も高く（ゾレドロン酸群 65.5%、プラセボ群 83.3%）、発現後 7 日以内には両群のそのほとんどが回復した（表 2-26）。

また、初回投与 3 日以内に発現した比較的頻度の高い有害事象の発現率は、両群とも投与開始時の 25-OH ビタミン D 値にかかわらず、同様であった。一方、ビスホスホネート製剤の使用経験別では、ゾレドロン酸の初回投与 3 日以内に発現した比較的頻度の高い有害事象の発現率は、ビスホスホネート製剤の使用経験がない患者では 163/301 名（54.2%）、使用経験がある患者では 10/32 名（31.3%）であり、ビスホスホネート製剤の使用経験がない患者に比べて使用経験がある患者での発現率が低い傾向が認められた（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-15）。

表 2-25 SOC 別、PT 別の初回投与 3 日以内に発現した比較的高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）の有害事象（安全性解析対象集団） (1)

Analysis Population: Safety Population

System Organ Class / Preferred Term		1st Infusion only		2nd Infusion only		1st,2nd Infusion	
		Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	Placebo (N = 332) n (%)	Zoledronic Acid (N = 269) n (%)	Placebo (N = 287) n (%)	Zoledronic Acid (N = 269) n (%)	Placebo (N = 287) n (%)
All AE		159 (47.7)	11 (3.3)	17 (6.3)	7 (2.4)	22 (8.2)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions							
一般・全身障害および投与部位の状態							
Pyrexia	発熱	110 (33.0)	5 (1.5)	2 (0.7)	3 (1.0)	19 (7.1)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	18 (5.4)	5 (1.5)	8 (3.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	21 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Chills	悪寒	13 (3.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Investigations							
臨床検査							
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders							
筋骨格系および結合組織障害							
Arthralgia	関節痛	34 (10.2)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	22 (6.6)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: The most frequent AEs (>=2.0%) in any treatment group within 3days after 1st Infusion
N is the number of patients who had treatment exposure during the time frame specified.
n = Number of patients with at least one AE
Primary system organ classes are sorted alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-6（5.3.5.1.1）

表 2-25 SOC 別、PT 別の初回投与 3 日以内に発現した比較的高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）の有害事象（安全性解析対象集団） (2)

Analysis Population: Safety Population

System Organ Class / Preferred Term		1st Infusion only: Zoledronic Acid (N = 333) n (%)	1st Infusion only: Placebo (N = 332) n (%)	2nd Infusion only: Zoledronic Acid (N = 269) n (%)	2nd Infusion only: Placebo (N = 287) n (%)	1st,2nd Infusion: Zoledronic Acid (N = 269) n (%)	1st,2nd Infusion: Placebo (N = 287) n (%)
Nervous system disorders							
神経系障害							
Headache	頭痛	16 (4.8)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)

Note: The most frequent AEs (>=2.0%) in any treatment group within 3days after 1st Infusion
N is the number of patients who had treatment exposure during the time frame specified.
n = Number of patients with at least one AE
Primary system organ classes are sorted alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-6（5.3.5.1.1）

表 2-26 初回投与 3 日以内に発現した比較的高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）の有害事象の回復までの期間（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

Infusion	Duration to resolution (days)	Zoledronic Acid n (%)	Placebo n (%)
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)
	15-30	1 (2.9)	0 (0.0)
	>30	0 (0.0)	1 (14.3)

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%) in any treatment group within 3days after 1st Infusion
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）

安全性解析対象集団のうち、投与 3 日以内に「発熱」または「インフルエンザ様疾患」の有害事象が発現し、体温データが得られた被験者を対象に体温の評価を行った。なお、体温の評価期間は投与 3 日（投与後 72 時間、すなわち投与日を 1 日目として 4 日目まで）とした。

[1] 最高体温の要約

1 回目投与後の最高体温の平均値は、ゾレドロン酸群で 38.08℃、プラセボ群で 37.60℃で、ゾレドロン酸群で高い傾向がみられた（表 2-27）。また 38.5℃ を超えて発熱した被験者は、ゾレドロン酸群で 40 名、プラセボ群で 1 名であり、ゾレドロン酸群で多い傾向がみられた。

2 回目投与後の最高体温の平均値は、ゾレドロン酸群で 37.47℃、プラセボ群で 38.10℃で、ゾレドロン酸群で 1 回目投与後より最高体温の平均値が下がる傾向がみられた。また 38.5℃ を超えて発熱した被験者は、ゾレドロン酸群で 3 名、プラセボ群で 1 名であり、ゾレドロン酸群で 1 回目投与より減少する傾向がみられた。

表 2-27 最高体温の要約（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

	Zoledronic Acid	Placebo
Max Body Temperature (C) within 3 Days after 1st Infusion		
n	150	6
Mean (SD)	38.08 (0.63)	37.60 (0.97)
Median	38.10	37.70
Min : Max	36.6 : 39.7	36.0 : 39.0
<=38.5	110	5
>38.5	40	1
Change from Baseline		
<-1.0	0	0
-1.0-<-0.5	0	0
-0.5-<0	0	0
0-<0.5	2	1
0.5-<1.0	6	0
>=1.0	142	5
Max Body Temperature (C) within 3 Days after 2nd Infusion		
n	30	3
Mean (SD)	37.47 (0.72)	38.10 (1.00)
Median	37.45	38.10
Min : Max	36.2 : 39.2	37.1 : 39.1
<=38.5	27	2
>38.5	3	1
Change from Baseline		
<-1.0	0	0
-1.0-<-0.5	1	0
-0.5-<0	0	0
0-<0.5	1	0
0.5-<1.0	8	0
>=1.0	20	3

SD = standard deviation
Analysis patient is safety population and AEs (fever or influenza-like) occurred patients.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-12（5.3.5.1.1）

[2] 1 回目投与後の「発熱」または「インフルエンザ様疾患」の有害事象有無別、2 回目投与後の「発熱」または「インフルエンザ様疾患」の有害事象発現被験者数

1 回目に「発熱」または「インフルエンザ様疾患」の有害事象有りの被験者で、2 回目に「発熱」または「インフルエンザ様疾患」を発現した被験者は少なかった（表 2-28）。

表 2-28 1 回目投与後の「発熱」または「インフルエンザ様疾患」の有害事象有無別、2 回目投与後の「発熱」または「インフルエンザ様疾患」の有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

	Zoledronic Acid			Placebo		
	2nd Year*			2nd Year*		
	Yes	No	No Infusion	Yes	No	No Infusion
Fever or Influenza-Like Occurred at 1st Year*						
Yes	23	100	29	0	4	1
No	0	146	35	3	280	44

Analysis patient is safety population and AEs (fever or influenza-like illness) occurred patients.
*within 3days after infusion

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-14（5.3.5.1.1）

[3] 「発熱」と同時期に発現した有害事象

ゾレドロン酸群で 1 回目投与後に「発熱」が発現した被験者で、関節痛、筋肉痛、倦怠感、頭痛、悪寒が多く認められた。2 回目投与後では、悪寒、頭痛、倦怠感、筋肉痛、食欲減退が数名に発現した。

2.2.4.5.3.2 腎機能障害

海外で実施された本剤の臨床試験の Special Expert Evaluation Report(SpEER)(120-day safety data update) : Renal SpEER（5.3.5.3.1 項）と同様に、腎機能変化に関連する有害事象を抽出した。また、腎機能に関連する臨床検査値（血清クレアチニンおよび尿蛋白）について、短期（投与 3 日後、1 週後、2 週後）および長期（12 ヵ月後、24 ヵ月後）の変化について解析した。

その結果、ゾレドロン酸群の一部の被験者で投与後に軽微かつ一過性の血中クレアチニン増加または尿蛋白陽性が認められたが、これらの長期的な変動は認められなかった。また、ゾレドロン酸群ではプラセボ群に比べて腎機能変化に関連する有害事象が多く認められたが、ほとんどが軽微な血中クレアチニン増加であった。

[1] 腎機能変化に関連する有害事象

腎機能変化に関連する有害事象として抽出された事象は、ゾレドロン酸群 14/333 名（4.2%）、プラセボ群 3/332 名（0.9%）であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群に多かった（表 2-29）。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見られたことから生じた差であった。ゾレドロン酸群で認められた血中クレアチニン増加は、いずれも軽度で処置なくそのほとんどが回復した。また、それら 13 名の血清クレアチニン値の推移は、いずれも軽微な変動であった。

重篤な腎機能変化に関する有害事象は、ゾレドロン酸群の腎機能障害 1 名（被験者識別コード：AKP0614）のみであった。当該被験者は、2 回目投与 248 日目に軽度な腎機能障害を発現した。胸腹部大動脈瘤をフォローするための造影 CT、PTA、PCI の施行により徐々に腎機能低下し、入院に至ったことから治験薬との因果関係は否定された。

以上より、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、いずれも軽微な血清クレアチニン値の変動であり、軽度で処置なく回復した有害事象であった。

表 2-29 PT 別の腎機能変化に関連する有害事象として抽出された事象（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

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		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)

n = Number of patients with at least one AE
Preferred terms are sorted by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-8（5.3.5.1.1）

[2] 腎機能に関連する臨床検査値（短期：投与 3 日後、1 週後、2 週後）

血清クレアチニンが開始時（または各投与前）から 0.5 mg/dL を超えて上昇した被験者は、ゾレドロン酸群では初回投与 2 週後に 1 名（被験者識別コード：AKP3815）、2 回目投与 1 週後に 1 名（被験者識別コード：AKP6115）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。尿蛋白が投与後 2+を超えた被験者は、ゾレドロン酸群で初回投与 1 週後に 2 名（被験者識別コード：AKP3611、AKP3820）、2 回目投与 1 週後に 1 名（被験者識別コード：AKP3611）認められたが、プラセボ群では認められなかった。このように、腎へ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 4 名 5 件に認められた。しかし、これらの血清クレアチニン上昇または尿蛋白の 5 件中 3 件は発現後 1 ヵ月以内に回復し、他の 2 件も発現から半年以内に回復した。

以上より、ゾレドロン酸群では投与後 2 週以内に血清クレアチニン上昇または尿蛋白が認められたが、いずれも一過性であり処置なく回復した。

[3] 腎機能に関連する臨床検査値（長期：12 ヵ月後、24 ヵ月後）

投与 12、24 ヵ月後に、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満もしくは血清クレアチニンが開始時から 0.5 mg/dL を超えて上昇もしくは尿蛋白が投与後 2+を超えた被験者の割合は、ゾレドロン酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった。また、血清クレアチニンとクレアチニンクリアランスの経時推移は、両群ともに血清クレアチニンは経時的にやや増加し、クレアチニンクリアランスは経時的にやや減少する傾向が認められた。これらの長期的な推移は両群で同様であった。

以上より、ゾレドロン酸投与による腎への長期的な作用は認められなかった。

2.2.4.5.3.3 低カルシウム血症

有害事象名の PT に「低カルシウム血症、テタニー」を含む事象を抽出した。また、血清カルシウムについて、基準値外データの頻度集計を行った。臨床検査の実施機関正常範囲下限

（2.1 mmol/L 未満）、臨床的に重要な臨床検査値異常の下限（1.87 mmol/L 未満）の被験者数および割合（%）を投与群ごとに集計した。

低カルシウム血症がゾレドロン酸群の 333 名中 1 名（0.3%）にみられたが、プラセボ群ではみられなかった。当該被験者（被験者識別コード：AKP3729）は、投与開始時に 9.5 mg/dL（2.4 mmol/L）であった血清カルシウム値が初回投与の 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。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 6 日後には 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な有害事象で、処置として投与中止に至らなかった。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の報告はなく、血清カルシウム値は軽微な変動であった。

血清カルシウムが投与後に正常範囲下限未満（2.1 mmol/L 未満）となった被験者は、プラセボ群ではみられず、ゾレドロン酸群では、初回投与 3 日後に 36 名（10.9%）、初回投与 1 週後に 7 名（2.1%）、初回投与 2 週後に 5 名（1.5%）、2 回目投与 3 日後に 2 名（0.7%）、2 回目投与 1 週後に 2 名（0.7%）、2 回目投与 2 週後に 1 名（0.4%）に認められた（表 2-30）。血清カルシウムの正常範囲下限未満（2.1 mmol/L 未満）への低下は、初回投与 3 日後に最も多く、次いで初回投与 1 週後に多く、それ以降の時点の発現率は 0.4%～1.5%と低かった。また、これらの血中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）。また、ゾレドロン酸群およびプラセボ群ともに、初回および 2 回目の投与 3 日、1 週、2 週後に血清カルシウムが 1.87 mmol/L 未満に低下した被験者は認められなかった。

ゾレドロン酸群で 2 回目投与当日（投与前）に 1 名、プラセボ群で投与 18 ヵ月後に 1 名、臨床的に重要な臨床検査値異常の基準未満（1.87 mmol/L 未満）に低下した被験者が認められた。ゾレドロン酸群の該当被験者（被験者識別コード：AKP3413）は、投与開始時に 8.8 mg/dL（2.2 mmol/L）であった血清カルシウム値が 2 回目投与日に 7.1 mg/dL（1.8 mmol/L）に低下した。同日に検査した他の電解質ではマグネシウム低値以外の異常は認められておらず、併発した有害事象はなかった。治験責任医師は検査手技のミスの可能性を疑い、原因を調査したが特定できなかった。特に臨床症状は認められず、1 週後の再検査で 8.8 mg/dL（2.2 mmol/L）と正常範囲内であった。2 回目投与前の測定で低値を示し、投与後に回復していることから、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、ゾレドロン酸投与後に軽微かつ一過性の血中カルシウム減少が認められたが、いずれも無症候性であった。また、ゾレドロン酸群の 1 名で倦怠感を伴う低カルシウム血症が認められたが、軽度かつ非重篤で、投与中止に至る有害事象ではなかった。

表 2-30 投与 2 週後までの血清カルシウムの基準値未満データの頻度集計（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

Visit	Zoledronic Acid			Placebo		
Criterion	N	n	(%)	N	n	(%)
Day3 post 1st Infusion						
<2.1 mmol/L [a]	329	36	(10.9)	331	0	(0.0)
<1.87 mmol/L [b]	329	0	(0.0)	331	0	(0.0)
Week1 post 1st Infusion						
<2.1 mmol/L [a]	330	7	(2.1)	330	0	(0.0)
<1.87 mmol/L [b]	330	0	(0.0)	330	0	(0.0)
Week2 post 1st Infusion						
<2.1 mmol/L [a]	330	5	(1.5)	329	0	(0.0)
<1.87 mmol/L [b]	330	0	(0.0)	329	0	(0.0)
Day3 post 2nd Infusion						
<2.1 mmol/L [a]	267	2	(0.7)	285	0	(0.0)
<1.87 mmol/L [b]	267	0	(0.0)	285	0	(0.0)
Week1 post 2nd Infusion						
<2.1 mmol/L [a]	269	2	(0.7)	286	0	(0.0)
<1.87 mmol/L [b]	269	0	(0.0)	286	0	(0.0)
Week2 post 2nd Infusion						
<2.1 mmol/L [a]	270	1	(0.4)	285	0	(0.0)
<1.87 mmol/L [b]	270	0	(0.0)	285	0	(0.0)

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
a: the lower limit of the reference range
b: the lower limit of clinically notable levels

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-9（5.3.5.1.1）

2.2.4.5.3.4 眼障害

海外で実施された本剤の臨床試験の Special Expert Evaluation Report(SpEER)(120-day safety data update)：Ocular SpEER（5.3.5.3.3 項）に従い、眼障害の事象を抽出した。

眼障害として抽出された事象の発現率は、ゾレドロン酸群が 19 名（5.7%）、プラセボ群が 6 名（1.8%）であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で高かった（表 2-31）。この群間差は、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で結膜炎が多く見られたことから生じた差であった。ゾレドロン酸群で認められた結膜炎のうち、治験薬の投与 7 日以内に発現した結膜炎はなかった。また、いずれの結膜炎も軽度で、治験薬との因果関係は否定されており、保存的治療によりほぼすべてが軽快または回復した（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.3.2-1）。

眼障害として抽出された副作用の発現率は、ゾレドロン酸群が 2 名（0.6%）、プラセボ群が 0 名（0.0%）であり、ゾレドロン酸群に虹彩炎が 2 名認められた。これら虹彩炎は、直前の投与から 3～5 日後に発現した。いずれも軽度な事象で、点眼剤などの治療薬による保存的治療により回復した（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.3.2-1）。

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。

以上より、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で炎症性の眼障害がやや多く認められたが、いずれも軽度であり、点眼剤などの治療薬による保存的治療によって回復した。

表 2-31 PT 別の眼障害の発現被験者数（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

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 (%)
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)

n = Number of patients with at least one AE
Preferred terms are sorted by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-10（5.3.5.1.1）

2.2.4.5.3.5 顎骨壊死

海外で実施された本剤の臨床試験の Special Expert Evaluation Report(SpEER)(120-day safety data update)：Maxillofacial SpEER（5.3.5.3.4 項）に従い、顎顔面の有害事象を抽出した。

両群ともに顎骨壊死の報告はなかった。顎顔面の有害事象として抽出された事象の発現率は、ゾレドロン酸群が 27 名（8.1%）、プラセボ群 37 名（11.1%）であり、ゾレドロン酸群の方がプラセボ群より低かった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-28）。また、両群で認められたそれらの事象は、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はなかった。

以上より、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で顎骨壊死の発現リスクが高い傾向は認められなかった。

2.2.4.5.3.6 アナフィラキシー

有害事象名で PT に「アナフィラキシー」を含む事象を抽出した。両群とも「アナフィラキシー」を含む有害事象の発現は認められなかった。

2.2.4.5.3.7 顎以外の骨壊死

海外で実施された本剤の臨床試験の Special Expert Evaluation Report(SpEER)(120-day safety data update)：Delayed Fracture Healing and AVN SpEER（5.3.5.3.5 項）に従い、無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒の事象を抽出した。

両群ともに無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒の報告はなかった。無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒に関連がある有害事象として抽出された事象の発現率は、ゾ

レドロン酸群が 1 名（0.3%）、プラセボ群が 3 名（0.9%）であり、ゾレドロン酸群の方がプラセボ群より低かった。無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒として抽出された副作用はなかった。

骨壊死に関連する事象は、プラセボ群の 1 名で骨壊死（医師報告用語：右大腿骨内顆部骨壊死）が認められた。当該被験者は合併症に「両変形性膝関節症」があり、長年膝に負担が掛かっていたことから治験薬および標準治療薬との因果関係はなしと判断された（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.3.2-2）。

以上より、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で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が高い傾向は認められなかった。

2.2.4.5.3.8 脳血管障害

海外でのプラセボ対照二重盲検試験（H2301 試験）、大腿骨近位部骨折後の骨折予防試験（L2310 試験）で Stroke-related adverse events として報告された有害事象に加え本試験で発現した脳血管関連の有害事象で PT「視床出血」、「脳幹梗塞」を脳血管障害の事象として抽出した。

脳血管障害として抽出された事象の発現率は、ゾレドロン酸群が 6 名（1.8%）、プラセボ群が 9 名（2.7%）であり、ゾレドロン酸群の方がプラセボ群より低かった（5.3.5.1.1 : AK156-III-1 CSR 表 14.3.1-31）。これら脳血管障害に関連する事象のほとんどが治験薬投与 30 日以降に発現した事象であった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.2.7-2）。脳血管障害として抽出された副作用はなかった。

以上より、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で脳血管障害の発現リスクが高い傾向は認められなかった。

2.2.4.5.3.9 心房細動

海外で実施された本剤の臨床試験の Special Expert Evaluation Report(SpEER)(120-day safety data update)：CV SpEER（5.3.5.3.6 項）に従い、不整脈の事象を抽出した。

不整脈として抽出された事象の発現率は、ゾレドロン酸群が 4 名（1.2%）、プラセボ群が 5 名（1.5%）であり、両群で同程度であった（表 2-32）。いずれの事象も治験薬投与 30 日以降に発現した事象であった。心房細動は、ゾレドロン酸群で 2 名、プラセボ群で 3 名に認められており、両群の発現被験者数に大きな違いはなかった。このうち、重篤と判断されたのはゾレドロン酸群で 2 名（0.6%）、プラセボ群で 1 名（0.3%）であり、重篤な副作用はプラセボ群の 1 名（0.3%）のみであった。なお、心房細動を発現した 5 名のうち、その後に脳卒中に関連する有害事象を発現した被験者はなかった（5.3.5.1.1：AK156-III-1 CSR 付録 16.2.7-2）。不整脈として抽出された副作用は、プラセボ群に心房細動が 2 名認められたのみであった。

以上より、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群で心房細動および不整脈の発現リスクが高い傾向は認められなかった。

表 2-32 PT 別の心血管疾患の発現被験者数（安全性解析対象集団）

Analysis Population: Safety Population

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 (%)
All AE		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)

n = Number of patients with at least one AE
Preferred terms are sorted by descending frequency in Zoledronic acid group.
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA version 17.1.

Source: AK156-III-1 CSR 表 12.2-11（5.3.5.1.1）

2.2.4.5.3.10 非定型大腿骨骨折

有害事象名で PT が「非定型大腿骨骨折」の事象を抽出した。両群とも「非定型大腿骨骨折」の発現は認められなかった。

2.3 結論

2.3.1 有効性

- 椎体骨折

  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 3.3%、プラセボ群 9.7%であり、ゾレドロン酸はプラセボと比べて新規椎体骨折の発生を有意に抑制した（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。

- 臨床骨折

  Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヵ月間の臨床骨折（1）の累積発生率は、すべての臨床骨折、非椎体骨折および臨床椎体骨折において、ゾレドロン酸はプラセボと比べて臨床骨折の発生を有意に抑制した。また、臨床骨折（2）では、すべての臨床骨折および臨床椎体骨折において、ゾレドロン酸はプラセボに対し臨床骨折の発生を有意に抑制した。非椎体骨折では有意差はなかったもののゾレドロン酸群はプラセボ群より非椎体骨折の発生率が低かった。

- 腰椎骨密度

  開始時に対する腰椎（L2-4）および腰椎（L1-4）骨密度の平均変化率は、6 ヵ月後、12 ヵ月後および 24 ヵ月後のいずれの評価時点でもゾレドロン酸群の方がプラセボ群と比較して有意に大きかった（t 検定、すべての時点で $p<0.0001$）。

- 大腿骨骨密度

開始時に対する大腿骨頸部および大腿骨近位部 total 骨密度の平均変化率は、6 ヵ月後、12 ヵ月後および 24 ヵ月後のいずれの評価時点でもゾレドロン酸群の方がプラセボ群と比較して有意に大きかった（t 検定、いずれの時点も $p<0.001$）。

- 骨代謝マーカー

骨吸収マーカーである血清 CTx および尿中 NTx の中央値は、ゾレドロン酸群では初回投与 1 週後または 2 週後に最低値を示し、その後徐々に回復する傾向を示したものの、1 年後でも投与前値よりは低値であった。2 回目投与後に再度低下し、その後徐々に回復傾向を示したが、24 ヵ月後まで投与前値より低値を維持した。一方、プラセボ群では 24 ヵ月後までほとんど変動がなかった。両群の血清 CTx および尿中 NTx の中央値を比べると、ゾレドロン酸群がいずれの時点でもプラセボ群より低値を維持した。また、骨形成マーカーである血清 BAP および血清 P1NP の中央値は、ゾレドロン酸群がいずれの時点でもプラセボ群より低値を維持した。

- その他の有効性評価項目

QOL（EQ-5D）効用値の平均値、各評価項目のシフトテーブルおよび VAS の変化量の平均値では、いずれの項目でも、開始時と比較し、24 ヵ月後で両群ともに大きな変化はみられなかった。

2.3.2 安全性

- 有害事象

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現率は両群で同程度であった。一方、副作用は、ゾレドロン酸群では 59.2%、プラセボ群では 12.0%に認められ、ゾレドロン酸群の副作用発現率の方がプラセボ群に比べて高かった。これは、投与 3 日以内に発現する急性期反応が多いことに起因していたが、急性期反応の多くは発現後 3 日以内に回復した。

ゾレドロン酸投与後に軽微かつ一過性の血中カルシウム減少が認められたが、いずれも無症候性であった。また、ゾレドロン酸群の 1 名で倦怠感を伴う低カルシウム血症が認められたが、軽度かつ非重篤で、投与中止に至る有害事象ではなかった。

ゾレドロン酸群の一部の被験者で投与後に軽微かつ一過性の血中クレアチニン増加または尿蛋白陽性が認められたが、これらの長期的な変動は認められなかった。また、ゾレドロン酸群ではプラセボ群に比べて腎機能変化に関連する有害事象が多く認められたが、ほとんどが軽微な血中クレアチニン増加であった。

- 重篤な有害事象

死亡例はゾレドロン酸群では 2 名（心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症）、プラセボ群では 3 名（膵癌、心不全、脳出血）であった。いずれも、突発的に出現、もしくは加齢や合併症の自然経過で死亡に至ったものであり、治験責任医師により死亡と治験薬との因果関係はすべて否定された。また、重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群では 17.4%、プラセボ群では 13.3%に認められた。このうち副作用は、ゾレドロン酸群の 1 名（肺炎）、プラセボ群の 1 名（心房細動）であった。

- 重要な有害事象

重要な有害事象は、1 回目の投与でゾレドロン酸群 52.3%、プラセボ群 3.9%、2 回目の投与でゾレドロン酸群 12.6%、プラセボ群 3.8%であった。ゾレドロン酸群で最も多く認められた重要な有害事象は、発熱であった。両群ともにほとんどの重要な有害事象が投与 3 日

以内に発現し、多くが発現後 3 日以内に回復した。また、繰り返し投与（2 回目投与）により、発現率は大きく低下した。

- 投与中止に至った有害事象

  投与中止に至った有害事象はゾレドロン酸群で 3.6%、プラセボ群で 1.8%に認められた。このうち副作用は、プラセボ群で 1 名のみであった。

- 臨床検査および心電図評価

  臨床検査値の要約値は、両群ともにいずれの検査項目でも大きな変動は認められなかった。臨床的に重要な臨床検査値異常に該当した被験者の割合も両群で大きな違いはなかった。

  血清無機リン、血清カルシウムおよび血清補正カルシウムの平均値は、プラセボ群ではほとんど変動しなかったのに対して、ゾレドロン酸群では初回投与 3 日後にわずかに低下し、投与 7 日後には回復して、それ以降はプラセボ群と同程度の値を推移した。

  心電図パラメータは、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、両群で同程度であった。ゾレドロン酸投与によって QT/QTc が延長する傾向は認められなかった。

3. H2301 試験（海外 III 相試験、評価資料）

3.1 試験方法の概要

3.1.1 試験の標題

カルシウムおよびビタミン D を投与している閉経後骨粗鬆症患者に対してゾレドロン酸 5 mg の有効性および安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

3.1.2 治験責任医師

Abruzzo J 他

3.1.3 治験実施医療機関

ヨーロッパ、北アメリカ、南アメリカ、オセアニア、アジアの 27 ヵ国、計 240 施設

3.1.4 公表文献

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356(18): 1809-22.

3.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2002 年 1 月 22 日
最終被験者の観察終了日：2006 年 6 月 15 日

3.1.6 開発のフェーズ

III 相

3.1.7 試験の目的

3.1.7.1 主要目的

有効性評価の主要評価目的として、以下の点を評価する。

- ベースラインに骨粗鬆症治療を受けていない被験者（Stratum I）のうち、新規椎体骨折を 3 年間に 1 個以上発生した被験者の割合がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群で有意に低いことを検証する。
- Stratum I*および Stratum II**のすべての被験者で、大腿骨近位部骨折の初発までの期間がプラセボ群に比べてゾレドロン酸群で有意に長いことを検証する。
  Stratum I*：ベースに骨粗鬆症治療を受けていない被験者グループ
  Stratum II**：ベースに使用可能とした骨粗鬆症治療薬 1 剤を投与している被験者グループ

3.1.7.2 副次目的

3.1.7.2.1 有効性

有効性評価の副次目的として、以下の評価項目に関してゾレドロン酸群がプラセボ群よりも治療効果を有することを評価する。

- 椎体骨折
  - Stratum I で、1 および 2 年間に新規椎体骨折が 1 個以上発生した被験者の割合
  - Stratum I で、1、2 および 3 年間に新規／増悪した椎体骨折が 1 個以上発生した被験者の割合
  - 1、2 および 3 年間に、中等度／重度の椎体の変形（骨折）があった被験者の割合
- 臨床骨折
  - 臨床骨折、臨床椎体骨折および臨床非椎体骨折の初発までの期間
- BMD
  - 6、12、24 および 36 ヵ月後の大腿骨近位部（全部位）、腰椎および橈骨遠位部 BMD のベースラインからの変化率
- 骨代謝マーカー
  - 点滴静注前後の各規定来院時における骨代謝マーカーのベースラインからの相対変化（βCTx、BSAP、P1NP）
- スタジオメーターで測定した身長
  - 1、2 および 3 年後のスタジオメーターで測定した身長のベースラインからの変化
- 身体障害
  - 治験期間中に骨折によって日常活動が制限され、床上安静を要した日数
  - 治験期間中に背部痛によって日常活動が制限され、床上安静を要した日数

3.1.7.2.2 安全性

以下を指標として、プラセボ群に対するゾレドロン酸群の安全性を評価する。

- 全体的な有害事象
- 臨床検査値のベースラインからの変化
- 部分集団での治験薬投与 9～11 日後および治験期間中の腎機能の変化
- 部分集団での 3 回目投与後の心電図パラメータの変化
- 部分集団での 36 ヵ月後の骨生検標本の形態計測による骨質

3.1.7.3 その他の目的

探索的目的で、以下の点を評価する。

- 大腿骨近位部および椎体の定量的コンピュータ断層撮影（以下、QCT）で測定した BMD およびその他の指標の変化
- Stratum II での 3 年間の新規椎体骨折の発生率

QOL および医療経済評価の目的で、以下の点を評価する。

- 入院被験者の割合、入院日数、集中治療室での滞在日数
- 長期介護滞在の被験者の割合およびその日数

- 「背部機能（背中を曲げる等）」に関する質問の総スコアおよび背部痛による「背部機能」に関する質問の総スコアの経時変化
- 骨粗鬆症に対する mini-OQLQ 質問票およびその小分類の総スコアの経時変化

3.1.8 試験方法

3.1.8.1 試験デザイン

本試験は、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

被験者は、無作為化以前の骨粗鬆症治療薬（通常治療）の使用歴に基づいて、2 つの Stratum に層化された。「通常治療」には、ホルモン補充療法（以下、HRT）、SERMs（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、イプリフラボンおよびメドロキシプロゲステロンなどによる薬物治療を含み、治験薬以外のビスホスホネート製剤は除外した。

それぞれの Stratum で、ゾレドロン酸 5 mg 群またはプラセボ群のいずれかに被験者を 1：1 の割合で無作為に割り付け、治験薬を年 1 回（開始時、12 ヵ月後および 24 ヵ月後）15 分間点滴静注し、すべての被験者がカルシウム（1,000～1,500 mg/日）およびビタミン D（400～1,200 IU/日）を併用した。

Stratum I では、カルシウムおよびビタミン D のみ併用可とした。Stratum II では、カルシウムおよびビタミン D に加え、上記の「通常治療」のいずれか 1 つを併用した。被験者（Stratum I および Stratum II）はいずれも過去のビスホスホネート製剤の使用に対する以下の休薬基準を満たしている者とした。

- 規定の休薬期間：ビスホスホネート製剤の経口投与
  - 無作為割り付け前 2 年以上の休薬（48 週以上投与されていた場合）
  - 無作為割り付け前 1 年以上の休薬（8 週超、48 週未満投与されていた場合）
  - 無作為割り付け前 6 ヵ月以上の休薬（2 週超、8 週以下投与されていた場合）
  - 無作為割り付け前 2 ヵ月以上の休薬（2 週以下投与されていた場合）
- 規定の休薬期間：ビスホスホネート製剤の点滴静注
  - 無作為割り付け前 2 年以上の休薬

過去にその他の骨粗鬆症治療薬（通常治療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、無作為化時点（Visit 3）で以下の休薬期間が確認できれば Stratum I に組み入れた。休薬基準を満たさなかった被験者は、Stratum II に組み入れた。

- 規定の休薬期間：その他の治療（HRT、SERMs、カルシトニン、チボロン、タモキシフェン、イプリフラボン、デヒドロエピアンドロステロンおよびメドロキシプロゲステロン）
  - 1 年（26 週以上使用）
  - 6 ヵ月（12 週超、26 週未満使用）
  - 3 ヵ月（4 週以上 12 週以下使用）
  - 1 ヵ月（4 週未満使用）

スクリーニング期間（2 ヵ月以内）の後、ゾレドロン酸群またはプラセボ群に被験者を割り付け、6 ヵ月後、1、2 および 3 年後に有効性および安全性を評価した。

ただし、一部の被験者（腎安全性解析対象集団）で投与 9～11 日後に短期の腎に対する安全性を調査した。

データおよび安全性モニタリング委員会（以下、DSMB）は、被験者の安全性を確保するため、試験期間中約 6 ヵ月ごとに被験者の全般的安全性を評価した。

3.1.8.2 来院および評価スケジュール

来院および評価スケジュールを以下に示した（表 3-1）。各評価項目の実施時期を表中の「X」で示した。

表 3-1 来院および評価スケジュール (1)

Examination	Screening		Dose administration/ Evaluation														
Visit	1	2	3	MV3A [5]	MV3B [6]	4	5	MV5A [5]	BM5B	6	MV6A [5]	BM6B	BM6C	BM6D		7 [14]
Day	Maximum of 2 months prior to V3 [1]		0	9-11 days after V3				9-11 days after V5	6 months after V5		9-11 days after V6	1 month after V6	3 months after V6	6 months after V6		
Month					1 month after V3	6	12		18 ± 3 weeks	24		25 ± 1 week	27 ± 2 weeks	30 ± 3 weeks	-1 month prior to biopsy [8]	36
Informed consent/pharmacogenetics informed consent	X															
Medical history	X															
Inclusion/exclusion criteria	X	X														
Adverse experiences [2]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Concomitant medications [2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Vital signs	X						X			X						X
Physical examination including height (stadiometer, where available at clinical sites) and weight	X	X [10]					X (ht & wt only)			X (ht & wt only)						X
Central Laboratory test (hematology) including urinalysis	X						X			X	X [13]					X
Central Laboratory test (biochemistry)	X						X		X	X	X	X	X	X		X
Study drug administration (zoledronic acid or placebo)			X				X			X						
Serum CTx, BSAP [3]			X			X	X		X	X	X	X	X	X		X
P1NP and other indicators of bone turnover (in a cohort of approximately 2500 selected randomized patients at selected sites) [3a]			X				X			X						X
Urine and blood collection (stored for future analysis, 800 randomized patients, at least 400 patients in Stratum I)			X			X	X			X						X
Calculated creatinine clearance [4]	X	X					X			X						X
IVRS Call	X	X	X			X	X			X						X
Renal monitoring: serum creatinine, BUN, electrolytes, calcium, magnesium, phosphorous and urinalysis [5]	X	X		X	X			X			X [13]					
24-hour urine measurement for creatinine clearance																X [15]
DXA measurements hip (all patients)	X [11]	X				X	X			X						X
DXA measurements spine (400 patients, at least 200 patients in Stratum I)			X			X	X			X						X
DXA distal radius (400 patients, at least 200 patients in Stratum I)			X			X	X			X						X
Lateral vertebral x-rays [7]	X	X					X			X						X
QCT of hip and spine (300 patients, at least 150 patients in Stratum I)			X													X
Blood collection for pharmacogenetics (pre-dose)			X													
Electrocardiogram (400 Stratum I patients) [12]										X	X					
Bone biopsy informed consent										X						
Labeling medications (tetracycline) dispensed to patients who agreed to a bone biopsy (approximately 200 patients) [8]															X	
Bone biopsy (approximately 200 patients) [8]																X
Urine samples for bone biopsy patients [8]															X	
Blood and urine collection from biopsy patients [16]																X
Quarterly Back Pain Questionnaire [2]			X			X	X			X						X

表 3-1 来院および評価スケジュール (2)

Examination	Screening		Dose administration/ Evaluation													
Visit	1	2	3	MV3A [5]	MV3B [6]	4	5	MV5A [5]	BM5B	6	MV6A [5]	BM6B	BM6C	BM6D		7[14]
Day	Maximum of 2 months prior to V3 [1]		0	9-11 days after V3				9-11 days after V5	6 months after V5		9-11 days after V6	1 month after V6	3 months after V6	6 months after V6		
Month					1 month after V3	6	12		18 ± 3 weeks	24		25 ± 1 week	27 ± 2 weeks	30 ± 3 weeks	-1 month prior to biopsy [8]	36
Back Function Questionnaire [9]			X				X			X						X
Mini Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (MiniOQLQ)[9]			X				X			X						X
Health Care Resource Utilization Questionnaire [2]			X			X	X			X						X
Collect data on clinical fractures						X	X			X						X
Days of Disability After Fracture [2]						X	X			X						X
Termination																X

[1] A maximum of 2 months was allowed between V1 and V3. V1 lab results should have been available prior to V2. DXA results should have been available and reviewed by the site prior to performing x-rays to avoid unnecessary exposure to radiation and to improve efficiency in screening. Both DXA and x-ray results should have been available prior to V3. However, vertebral fracture confirmation from Synarc prior to randomization was only needed for those patients whose BMD T-score was less than or equal to -1.5 but greater than -2.5.

[2] In addition to each visit, this was completed during the quarterly telephone contact.

[3] Blood was drawn for bone marker analysis on a subset of 500 patients (at least 300 patients in Stratum I) at selected clinical sites. Specimen collection was prior to dosing at V5 and V6. Serum bone turnover markers were to be assessed after an overnight fast, between 8:00 to 11:00 AM. There were no water restrictions. Samples will be shipped frozen on the day of collection.

[3a] Blood was drawn for analysis of indicators of bone turnover such as P1NP on an additional subset of approximately 2500 selected randomized patients at selected sites. Specimen collection was just prior to dosing at Visit 3, up to 3 weeks prior to dosing at Visits 5 and 6, and at Visit 7. Samples were shipped ambient on the day of collection along with the other lab samples for the visit.

[4] For all patients, creatinine clearance was calculated for Visits 5, 6 (prior to dosing), and 7. Baseline calculated creatinine clearance was the average of the creatinine clearance from Visit 1 and Visit 2, using the serum creatinine from each visit in the calculation.

Creatinine clearance was performed for all patients by the Central Laboratory for Visit 5 and Visit 6 up to 3 weeks prior to dosing. The result was reviewed by the investigator prior to dosing to ensure the creatinine clearance was greater than or equal to 30.0 mL/min. All Visit 5 and Visit 6 labs were drawn and performed at this time (up to 3 weeks prior to dosing). The patient was weighed, and the weight was used to calculate creatinine clearance.

[5] In addition to 2 baseline measurements for all screened patients, a cohort of 3500 randomized patients had assessment of serum creatinine, BUN, and urinalysis performed by a central lab at 9-11 days after each dose (Visits 3, 5, and 6). For MV6A (9-11 days after the 3rd dose, Visit 6), a full chemistry panel was performed.

[6] Results of MV3A were reviewed for each of the first 600 patients of the 3500 patient group being monitored for renal safety. If the 9-11 day (MV3A) assessment showed no impairment of renal function, then MV3B was not required. But if the 9-11 day visit showed evidence of impaired renal function, then follow-up was required. A 1-month post-dose assessment was done (MV3B). If renal impairment was still seen at MV3B, further monitoring visits were required until resolution (e.g., MV3C at 3 months).

[7] Lateral vertebral x-rays were performed on all screened patients at Visit 1 or 2 and all randomized patients at Visit 7. Patients allocated to Stratum I had an additional lateral vertebral X-ray at Visit 5 and Visit 6. The baseline x-ray was not performed until results of DXA were reviewed and confirmed by the site that the patient was eligible for continued screening.

[8] Patients who consented to bone biopsies returned to the clinic 1 month prior to the biopsy for labeling supplies. Patients were reminded at the Month 30 telephone contact of this. Biopsies could be done at any time between month 33 and 36 (Visit 7). Urine samples were collected by the patient in the afternoon of each course of tetracycline was finished, for a total of 2 samples per patient. Samples were refrigerated until the sample could be brought into the study site.

[9] Completed by subset of patients (patients in native English speaking countries) only.

[10] Physical exam at screening could be performed at Visit 1 or 2.

[11] DXA of the hip for screening could be performed at Visit 1 or 2.

[12] Three sequential ECGs wereperformed for a subset of 400 Stratum I patients at each time point.

[13] At MV6A only, the 3500 patients in the renal safety cohort had a full chemistry panel and urinalysis instead of a renal chemistry panel and urinalysis.

[14] Visit 7 procedures were done within 105 days (3.5 months) from the communication of early stopping of the trial.

[15] 24-hour urine was done on patients with protocol-defined renal lab abnormalities and a subset of approximately 300 patients without abnormalities as a control (a list of controlled patients were provided by the sponsor based on similar range in age and body weight as patients with renal lab abnormalities at the same sites.)

[16] Patients undergoing a bone biopsy had serum collected and stored for markers of bone turnover, safety hematology, and biochemistry labs, PTH, and 25-hydroxy D . These could be collected up to 4 weeks prior to or on the day the biopsy procedure.

Source: H2301 CSR Table 3-2（5.3.5.1.2）

3.1.9 目標被験者数

本試験には約 7,400 名を登録する予定であった。被験者は、無作為化以前に使用していた骨粗鬆症治療薬に基づき、2 つの Stratum に層化し、Stratum I に 3,114 名以上、Stratum II に 4,286 名以下を予定した。

3.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、閉経後骨粗鬆症患者とした。選択基準は、以下に示した。

- 65～89 歳の患者（無作為割り付け時点）
- 以下の 2 つの骨折基準のうち、いずれかを満たす患者

- 2 個以上の軽度または 1 個以上の中等度の椎体骨折を有し、大腿骨頸部 BMD T スコアが−1.5 以下の患者
- 既存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 以下の患者

- 経口ビスホスホネート製剤、フッ化物、ストロンチウム製剤および PTH 製剤を投与できなかったまたは投与しないことが決められていた患者
- 歩行可能または杖、歩行器等を使用して歩行可能な患者
- 文書による試験参加の同意が得られている患者

3.1.11 併用禁止療法

試験期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。

- 治験薬以外のビスホスホネート製剤
- PTH 製剤
- フッ化ナトリウム
- ストロンチウム製剤
- タンパク同化ステロイド
- 現在開発中の他の治験薬

3.1.12 治験薬、用量および投与方法

3.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

治験薬は以下を提供した。

- 旧製剤（バイアル）
  - ゾレドロン酸 5 mg：滅菌水 5 mL 中にゾレドロン酸 5 mg を含む溶液
  - プラセボ：注射用の滅菌水 5 mL の溶液

  治験薬はバイアルとして供給され、100 mL の生理食塩水で希釈する必要があった。
- 新製剤（治験実施計画書の改訂 3、2003 年 11 月 25 日以降）（プラスチックボトル）
  - ゾレドロン酸 5 mg：あらかじめ 100 mL の生理食塩水で希釈されたゾレドロン酸 5 mg を含む希釈不要の溶液
  - プラセボ：100 mL の生理食塩水

  ゾレドロン酸 5 mg を含有する 100 mL が投与できるよう、ボトルの総容量は 103 mL であった。点滴静注時は点滴ラインの洗浄のため治験薬投与前後に 10 mL の生理食塩水を投与したため、総投与容量は 120 mL であった。

3.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを末梢点滴静注部位から 15 分以上かけて点滴静注した。

すべての被験者には、カルシウム 1,000～1,500 mg/日およびビタミン D 400～1,200 IU/日を投与した。

3.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は年 1 回、3 回投与した。観察期間は 3 年間であった。

3.1.14 評価方法

3.1.14.1 有効性評価

- 椎体骨折

  胸椎（T4-12）および腰椎（L1-4）のすべての椎体骨折を評価した。X 線は定量的評価法（以下、QM 法）で確認され、ベースライン時から椎体高が 4 mm 以上かつ 20%以上減少した場合に骨折ありとした。QM 法で椎体に骨折があることが示された場合には、さらに半定量的評価（以下、SQ 法）による判定が行われ、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確定した。椎体骨折の有無は、中央の画像解析室の読影担当者によって個別に判断された。

  ベースライン時の既存椎体骨折の定義は、骨粗鬆症骨折の研究（Black et al, 1999）データを参照し、QM 法で測定された椎体高の平均値が標準椎体高の−3SD 以下の場合とした。既存椎体骨折の有無は、Synarc の中央の画像解析室により決定された。

  新規骨折は、ベースライン時に既存骨折のなかった椎体で新たに骨折が発生した場合とし、増悪骨折は、ベースライン時に既に骨折していた椎体に骨折が発生した場合とした。

- 大腿骨近位部骨折およびその他の臨床骨折

  各来院時および 3 ヵ月ごとの電話連絡で被験者が骨折したことを申告した場合は、カルフォルニア大学サンフランシスコ校（以下、UCSF）調整センターが X 線検査報告書の写し、外科手術確認書または X 線写真の写しに基づき、骨折の有無を判定した。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（顎、鼻、ほお）の骨折は、臨床骨折の評価対象から除かれた。

  臨床椎体骨折は、医師から送付された直近の X 線写真とベースラインの写真に基づき、中央の読影担当者が SQ 法を用いて判定した。

- DXA 測定

  大腿骨近位部 BMD は、大腿骨頸部、転子部および転子間部の BMD 測定から得られた。腰椎 BMD は、第 1 腰椎から第 4 腰椎の BMD 測定から得られた。DXA の測定結果は、Synarc の読影担当者に送られ、盲検下で判定された。ただし、エントリー時の大腿骨頸部 BMD の選択／除外基準の評価は治験実施医療機関で行い、結果を中央の読影担当者に転送した。

- 骨代謝マーカー測定

  血清 βCTx および BSAP の検査を特定の医療機関の被験者 605 名で実施した。βCTx 検査は、絶食下で行った。

  上記の部分集団に加えて、特定の医療機関の被験者 1,246 名で、骨形成マーカーP1NP および今後利用できる新しいマーカーの解析のため、追加の採血を行った。

  骨生検した被験者は、生検実施時または生検前の 1 ヵ月以内に骨代謝マーカー（NTx、βCTx および P1NP など）、PTH、25（OH）ビタミン D および通常の臨床検査の採血および採尿が行われた。

- 身長測定

  身長は、病院で使えるスタジオメーターを用いて、ベースライン時（Visit 1）、12、24および36ヵ月後に測定した。2回の測定をmm単位で実施し、2回の測定値に4 mmを超える差があれば再測定を行った。

- QCT測定

  大腿骨近位部および椎体のQCTを特定の治験実施医療機関で無作為割り付けされた部分集団でベースライン（初回投与日）および36ヵ月後に実施した（予定被験者数：300名、Stratum Iで150名以上）。QCTの結果は評価のため中央の読影担当者に送付された。実際にQCTを測定した被験者数は184名であった。

- 骨折後の障害の評価

  調査前3ヵ月以内に骨折があった場合には、以下の情報を収集した。

  - 日常活動が制限された日（週）数
  - 半日以上床上安静を要した日（週）数

- 3ヵ月ごとの背部痛の調査

  試験に参加した被験者に、背部痛の発現およびそれによる活動制限に関して3ヵ月ごとに質問した。

3.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、試験期間中すべての有害事象、重篤な有害事象のモニタリングおよび記録、血液学的検査、血液生化学検査および尿検査の定期的なモニタリング、バイタルサイン、身体検査および体重測定を実施した。試験期間中の腎に対する安全性、骨の安全性、臨床上の骨折イベントも綿密にモニタリングした。また、腎に対する安全性を評価した部分集団で、追加として、心電図検査を実施した。

- データおよびDSMB

  DSMBは、本試験期間中の安全性情報を評価するために年2回開催された。DSMBへの報告書は、UCSF調整センターおよびNovartis社で作成された。DSMBは、半年ごとのデータ検討に基づき、治験依頼者および運営委員会に治験実施計画書の変更を推奨した。

- 専門医からなる独立判定委員会

  特に関心がある有害事象（腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、無血管性骨壊死、骨折の偽関節／遷延治癒、眼障害、重篤な不整脈、主たる死因）については、各領域の専門家からなる独立判定委員会が、予め定めた基本語または臨床検査値異常に該当する事例の関連情報をレビューし、盲検下で中央判定した。

3.1.14.3 QOLおよび医療経済評価

試験期間中の健康に関連したQOLを、各地域の言語に翻訳したアンケートにより評価した。

- 入院

  治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のために、集中治療室に滞在した日数および入院日数を調査した。

- 介護施設への長期滞在

  骨粗鬆症に関連した介護施設への入所日および退院日をすべて調査した。

- 背部機能に対するアンケート

  背部機能に対するアンケート（2 部構成、8 問）を毎年実施した。

- 骨粗鬆症 QOL 評価簡略質問票（以下、mini-OQLQ）

  mini-OQLQ（Cook et al, 1999）を用いて、QOL を評価した。mini-OQLQ は、10 の質問で構成され、それぞれ最高 7 点、最低 1 点の 7 点満点で採点した。スコアは、被験者の回答の合計となり、最良の機能スコアは 70 点、最悪の機能スコアは 10 点であった。アンケートは、英語圏でのみ実施した。

3.1.15 統計手法

本試験のすべてのデータは、Novartis 社で解析を実施した。規制当局との合意に従い、2006 年 3 月 31 日付のカットオフデータでの解析（以下、中間解析）を本試験での有効性の最終的な解析として位置づけ、このデータで閉経後骨粗鬆症の適応症でグローバルに申請するための主要有効性および安全性データベースが構成された。

なお、中間解析の前に、以下に示す 2 回の試験途中での解析を実施した。

- 1 年後解析：Stratum I のすべての被験者で 1 年後の X 線が評価された時点で、2004 年 8 月 6 日のカットオフまでに収集された椎体の X 線データに基づき新規椎体骨折の中間解析を実施した。試験の無効中止を判断するための中間解析であり、有意水準の補正はされなかった。
- 2 年後解析：すべての被験者が 24 ヵ月後の来院（Visit 6）を完了した時点で、2005 年 8 月 6 日までに得られた情報に基づき新規椎体骨折および大腿骨近位部骨折について解析を実施した。2 年後解析は、試験の有効中止を判定するために実施したことから、統計的有意差が得られなかった場合にはその後の解析で有意水準を調整することを規定した（表 3-2、なお、表中の「Interim」は 2 年後解析、「Final」は中間解析を表す）。

表 3-2 2 年後解析および中間解析時の臨界値

Analysis	Vertebral			Hip		
	Assumed information function	Critical Z-value	Significance level	Assumed information function	Critical Z-value	Significance Level
Interim	66.7%	3	0.0027	88%	2.123	0.0338
Final	100%	1.963	0.0496	100%	2.048	0.0406

Source: H2301 CSR Table 6-3（5.3.5.1.2）

中間解析は、2006 年 3 月 31 日までに得られたすべてのデータに基づき実施した。3 年後の Stratum I における新規椎体骨折の検定を最初に有意水準 4.96%（臨界値 z=1.963）で解析した。新規椎体骨折で統計学的に有意な結果が得られた場合、Stratum I および Stratum II における大腿骨近位部骨折の検証的解析を有意水準 4.06%（臨界値 z=2.048）で実施した。この中間解析が有効性の最終的な検証的解析である。

本試験は、事前に計画していたとおり、すべての被験者が 36 ヵ月の来院（Visit 7）を完了する（以下、LPLV）まで継続し、LPLV（2006 年 6 月 15 日）までに得られた最終データベースに基づく解析（以下、最終解析）も実施した。最終解析には有効性データの完全なデータが含まれるが、この有効性解析は探索的な目的のためのみに使用し、添付文書に使用しないことと

したことから、p 値の調整は行わなかった。最終解析の安全性データは、規制当局に審査期間中に提出した。

3.1.15.1 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示した。

- 無作為割り付けされた集団

  Visit 3（投与開始時）に割付番号が付与されたすべての被験者とした。合計 7,765 名の被験者が無作為に割り付けられた。

- Intent-to-treat（以下、ITT）集団

  ITT 集団は、治験実施医療機関 No.0196 を除く、割り付けられたすべての被験者とした。ITT 集団は、特別な定めのない限りすべての有効性解析対象集団として用いた。

  治験実施医療機関 No.0196 の 29 名は、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認められたため、ITT 集団から除外し、すべての有効性および安全性の解析から除外された。

- Modified Intent-to-treat（以下、mITT）集団

  mITT 集団は、期間を通じて 1 年ごとの来院時に椎体骨折評価が可能で、1 つ以上の解析可能な椎体を有する Stratum I のすべての ITT 集団の被験者とした。

  各評価時点で、以下の mITT 集団を設定した。

  - 1 年後：12 ヵ月間で 1 個以上の椎体骨折評価が可能であった Stratum I の被験者
  - 2 年後：24 ヵ月間で 1 個以上の椎体骨折評価が可能であった Stratum I の被験者
  - 3 年後：36 ヵ月間で 1 個以上の椎体骨折評価が可能であった Stratum I の被験者

  椎体骨折を発生した被験者割合を含むすべての有効性評価項目の解析は、mITT 集団を用いて実施した。

- 治験実施計画書準拠（以下、PP）集団 I（大腿骨近位部骨折の初発までの期間の解析）

  この PP 集団は、大腿骨近位部骨折の初発までの期間の解析に用いた。本集団は Stratum I および Stratum II で大腿骨近位部骨折の初発までの期間の解析にバイアスを与える可能性のある主要な治験実施計画書からの逸脱のない ITT 集団の被験者であった。

  大腿骨近位部骨折の評価項目の PP 集団の解析は、ITT 集団での解析結果を確認するために使用した。

- PP 集団 II（36 ヵ月間で新規椎体骨折のあった被験者の割合の評価）

  この PP 集団は椎体骨折の評価に用いた。本集団は Stratum I で 1 個以上の新規椎体骨折を有し、被験者の割合の評価にバイアスを与える可能性のある主要な治験実施計画書からの逸脱のない mITT 集団であった。

  主要な椎体骨折の評価項目の PP 集団の解析は、mITT 集団での解析から得られた結果の確認のために使用した。

  データの盲検下レビューは、PP 集団から除外する被験者を決定するために実施された。最終決定は、最終報告のための非盲検化の前に実施され、記録された。

- ITT 集団の部分集団

  - Stratum II X 線集団：Stratum II で、36 ヵ月間に骨折評価が可能な椎体を 1 個以上有する被験者

- 骨代謝マーカー集団：ITT 集団で、血清 βCTx または血清 BSAP の測定値をベースライン時およびベースライン後に 1 つ以上有する被験者
- P1NP 集団：ITT 集団で P1NP の評価をベースライン時およびベースライン後に 1 回以上実施した被験者
- 椎体／橈骨遠位部集団：ITT 集団で椎体／橈骨遠位部の DXA 評価をベースライン時およびベースライン後に 1 回以上実施した被験者
- QCT 集団：ITT 集団で QCT 評価をベースライン時およびベースライン後に 1 回以上実施した被験者

➢ 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、治験薬が 1 回以上投与された ITT 集団の被験者が含まれた。ただし、治験実施医療機関 No. 0196 の被験者 29 名は、データの信頼性の問題から安全性の解析から除外された。安全性解析対象集団は、特別な定めのない限りすべての安全性評価の解析対象集団として用いられた。

安全性解析対象集団の部分集団は以下のとおりである。

- 腎安全性解析対象集団：ベースラインで血清クレアチニン値を測定し、かつベースライン後に血清クレアチニン値または尿タンパク（定性）を 1 回以上測定したすべての被験者
- 心電図安全性解析対象集団：定量的または定性的な心電図検査を 1 回以上実施したすべての被験者
- 骨生検安全性解析対象集団：採取された標本に対して骨生検またはマイクロコンピュータ断層撮影（以下、micro-CT）パラメータの評価を 1 回以上実施したすべての被験者

➢ 治験実施医療機関 No.0196 の集団

治験実施医療機関 No.0196 の集団には 29 名の割り付けられた被験者が含まれた。この集団の有害事象は、本試験の他の治験実施医療機関とは別に集約し、その他すべての有効性および安全性の解析には使用しなかった。

3.1.15.2 被験者背景および人口統計学的特性

ベースライン時の背景および人口統計学的変数を 2 群間で比較した。

連続変数では、平均値、中央値、標準偏差、最小値および最大値の要約統計量を各群および全体で集計した。カテゴリー変数では各カテゴリーに含まれる被験者数および被験者の割合を各群および全体で集計した。

ITT 集団で、カテゴリー変数の群間比較は各 Stratum で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel test、連続変数の群間比較は投与群と Stratum を説明変数とする二元配置分散分析モデルを用いて評価した。mITT 集団では、Stratum I のみのベースラインの比較可能性を評価した。

3.1.15.3 治験薬

投与群ごとに点滴時間、投与回数別または累積投与回数別の被験者数、中止被験者数などの情報を要約した。

3.1.15.4 併用療法

併用薬および骨粗鬆症に対する治療薬（前治療薬含む）は、WHO Drug Dictionary を用いてコード化し、PT 別、投与群別に被験者数とその割合を示した。

3.1.15.5 有効性評価

主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目および QOL の評価項目を以下に示した（表 3-3）。

表 3-3 有効性および QOL の評価項目 (1)

Class	Variables	Analysis population[2]
Primary efficacy variables	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 36 months in Stratum I	mITT and PP
	Time to first hip fracture over time in Stratum I and II	ITT and PP
Key secondary efficacy variables[1]	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 12 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one new and/or worsening vertebral fracture over 36 months in Stratum I Proportion of patients with at least one moderate to severe new vertebral fracture over 36 months in Stratum I	mITT mITT
	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 36 months in patients with 75 years and older in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 36 months in patients without any prevalent vertebral fracture in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 36 months in patients with one prevalent vertebral fracture in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 36 months in patients with at least two prevalent vertebral fractures in Stratum I	mITT
	Time to first clinical fracture over time in Stratum I and II (any clinical fracture)	ITT
	Time to first clinical vertebral fracture over time in Stratum I and II	ITT
	Time to first non-vertebral fracture over time in Stratum I and II	ITT
	Percentage change from baseline at Month 6 and 36 in total hip BMD in Stratum I+II	ITT
	Percentage change from baseline at Month 6 and 36 in femoral neck BMD in Stratum I+II	ITT
	Percentage change from baseline at Month 36 in lumbar spine BMD in Stratum I+II	Spine/Distal radius
	Relative change from baseline at Month 36 in biochemical markers of bone turnover (b-CTx, BSAP and P1NP) in Stratum I and II	(b-CTX, BSAP), P1NP
	Change from baseline at Month 36 in height in Stratum I and II	ITT
	Total number of days with limited-activities during the study due to fracture	ITT
	Total number of days with bed-rest during the study due to fracture	ITT
	Total number of days with limited-activities during the study due to back pain	ITT
	Total number of days with bed-rest during the study due to back pain	ITT

表 3-3 有効性および QOL の評価項目 (2)

Class	Variables	Analysis population[2]
Other variables	Proportion of patients with at least one new and/or worsening vertebral fracture over 12 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one moderate or severe new vertebral fracture over 12 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one moderate or severe new and/or worsening vertebral fracture over 12 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 24 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one new and/or worsening vertebral fracture over 24 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least two new vertebral fractures over 24 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one moderate or severe new vertebral fracture over 24 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one moderate or severe new and/or worsening vertebral fracture over 24 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least two new vertebral fractures over 36 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one moderate or severe new and/or worsening vertebral fracture over 36 months in Stratum I	mITT
	Proportion of patients with at least one new vertebral fracture over 36 months in Stratum II	Stratum II x-ray
	Proportion of patients with at least one new and/or worsening vertebral fracture over 36 months in Stratum II	Stratum II x-ray
	Proportion of patients with at least one moderate to severe new vertebral fracture over 36 months in Stratum II	Stratum II x-ray
	Proportion of patients with at least one moderate or severe new and/or worsening vertebral fracture over 36 months in Stratum II	Stratum II x-ray
	Proportion of patients with at least two new vertebral fractures over 36 months in Stratum II	Stratum II x-ray
	Time to first wrist fracture over time in Stratum I+II	ITT
	Time to first other clinical fracture, excluding hip, clinical vertebral, and wrist fracture, over time in Stratum I+II	ITT
	Percentage change from baseline at Month 12 and 24 in total hip BMD in Stratum I+II	ITT
	Percentage change from baseline at Month 12 and 24 in femoral neck BMD in Stratum I+II	ITT
	Percentage change from baseline at Month 6, 12, 24, and 36 in trochanter BMD in Stratum I+II	ITT
	Percentage change from baseline at Month 6, 12, and 24 in lumbar spine BMD in Stratum I+II	Spine/Distal radius
	Percentage change from baseline at Month 6, 12, 24, and 36 in distal radius BMD in Stratum I+II	Spine/Distal radius
	Relative change from baseline at all other time points in biochemical markers of bone turnover (b-CTx, BSAP and P1NP) in Stratum I+II	(b-CTX, BSAP), P1NP
	Change from baseline at Month 12 and 24 in height in Stratum I+II	ITT

表 3-3 有効性および QOL の評価項目 (3)

Class	Variables	Analysis population[2]
	Percentage change from baseline at Month 36 in QCT variables in Stratum I+II	ITT
	Long-term care facility days in Stratum I+II	ITT
	Hospitalizations in Stratum I+II	ITT
	Shortened osteoporosis quality of life questionnaire (English speaking countries only)	ITT
	Back function questionnaire in Stratum I+II	ITT

[1] Closed test procedure was used in the interim analysis with a 31-Mar-2006 cut-off to analyze the key secondary efficacy variables in the order listed in Section 6.1.5.2.
[2] ITT = Intent-to-treat population, mITT = Modified intent-to-treat population, PP = Per-protocol population

Source: H2301 CSR Table 6-1（5.3.5.1.2）

最終データベース（2006 年 6 月 15 日）を用いた有効性解析では、中間解析（2006 年 3 月 31 日カットオフ）で実施したすべての解析を繰り返し実施した。最終解析は、中間解析の結果を確認するための探索的解析であることから、p 値は調整しなかった。特別な定めのない限り信頼区間は両側 95%とした。

施設を説明変数とした解析では、医療機関の規模が小さい国が含まれることから治験実施医療機関の代わりに地域を説明変数に用いた。

3.1.15.5.1 主要評価項目の解析

主要評価項目の解析は、ITT 集団（大腿骨近位部骨折の初発までの期間）、mITT 集団（新規椎体骨折の割合）および PP 集団で実施した。

- 36 ヵ月間で新規椎体骨折のあった被験者の割合

  36 ヵ月間で新規椎体骨折のあった被験者の割合について、投与群およびベースライン時の既存椎体骨折数（0、1 および 2 以上）を説明変数としたロジスティック回帰モデルで解析し、尤度比検定に基づく p 値を示すとともに、オッズ比とその 95%信頼区間を算出した。またプラセボ群と比較したゾレドロン酸群の相対リスクを 95%信頼区間とともに示した。

  mITT 集団での解析で、年 1 回の来院時に骨折の状態が欠測している場合は、欠測値の代わりに解析される時点直近の骨折状態の結果を使用した（以下、LOCF）。椎体の主要評価項目の欠損がある状態で主要なロジスティック回帰分析の頑健性を評価するために、4 通りの感度分析を実施した。

- 大腿骨近位部骨折の初発までの期間

  大腿骨近位部骨折の初発の累積生存率を評価するために Stratum で層別した log-rank 検定を用いて群間比較した。それぞれの投与群で Kaplan Meier 推定値による累積生存率もプロットし、骨折の初発までの期間を評価した。

  大腿骨近位部骨折の初発までの期間のハザード比とその 95%信頼区間および p 値に関して、投与群を因子として Stratum で層別した Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて算出した。

  大腿骨近位部骨折の初発までの期間の頑健性を評価するために、log-rank 検定および Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて実施した群間比較は、Stratum I、Stratum II および PP 集団の全体でも実施した。

3.1.15.5.2 副次評価項目の解析

重要な副次評価項目およびその他の評価項目に関して、特に定めのない限り、椎体骨折に関しては mITT 集団で、その他の解析は ITT 集団で実施した。これらの解析は、特に定めのない限り、Stratum I、Stratum II および Stratum I+Stratum II 併合で実施した。

下記の重要な副次評価項目について、2006 年 3 月 31 日までのカットオフデータでの中間解析で、閉手順の解析が実施された。また、中間解析から得られた結論を確認するために、最終データベースを用いた最終解析でも同様の解析を実施した。

[1] 12 ヵ月間での新規椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[2] 身長のベースライン時から 36 ヵ月後までの変化（有意水準 0.05）
[3] 36 ヵ月間での新規／増悪した椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[4] 試験期間中を通じて、臨床椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[5] 大腿骨近位部 BMD のベースラインから 36 ヵ月後までの変化率（有意水準 0.05）
[6] 大腿骨頸部 BMD のベースラインから 36 ヵ月後までの変化率（有意水準 0.05）
[7] 大腿骨近位部 BMD のベースラインから 6 ヵ月後までの変化率（有意水準 0.05）
[8] 大腿骨頸部 BMD のベースラインから 6 ヵ月後までの変化率（有意水準 0.05）
[9] 腰椎 BMD ベースラインから 36 ヵ月後までの変化率（有意水準 0.05）
[10] 試験期間中を通じて、非椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[11] 試験期間中を通じて、臨床骨折の抑制（有意水準 0.05）
[12] 血清 βCTx のベースラインから 36 ヵ月後までの相対変化（有意水準 0.05）
[13] 血清 BSAP のベースラインから 36 ヵ月後までの相対変化（有意水準 0.05）
[14] 血清 P1NP のベースラインから 36 ヵ月後までの相対変化（有意水準 0.05）
[15] 36 ヵ月間での重症度が中等度／重度の新規椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[16] 36 ヵ月間での 75 歳以上の被験者の新規椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[17] 36 ヵ月間でのベースラインで椎体骨折がない被験者の新規椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[18] 36 ヵ月間でのベースラインで 1 個の椎体骨折を有する被験者の新規椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[19] 36 ヵ月間でのベースラインで 2 個以上の椎体骨折を有する被験者の新規椎体骨折の抑制（有意水準 0.05）
[20] 背部痛による活動制限のあった日数の減少（有意水準 0.05）
（注）2 つの評価項目（活動制限のあった日数、床上安静を要した日数）の有意水準は Hochberg の方法により多重性を調整
[21] 臨床骨折による活動制限のあった日数の減少（有意水準 0.05）
（注）2 つの評価項目（活動制限のあった日数、床上安静を要した日数）の有意水準は Hochberg の方法により多重性を調整

- その他の椎体骨折の解析

  椎体骨折を含むすべての副次および探索的評価項目では、新規椎体骨折と同様の解析を実施した。

- 臨床骨折の解析

  臨床骨折の評価項目では、大腿骨近位部骨折と同様の解析を実施した。

- BMD の解析

各部位の BMD について、投与群および測定時点ごとにベースラインからの変化率の記述統計量を示すとともに、投与群、Stratum および地域（または治験実施医療機関）を説明変数とした三元配置分散分析により群間比較した。

- 骨代謝マーカーの解析

骨代謝マーカーは、対数変換を用いて算出したベースラインに対する投与後データの比に基づき、投与群、Stratum、治験実施医療機関およびベースラインの対数値を説明変数とした共分散分析モデルにより群間比較した。最小二乗平均の群間差を逆変換し、ゾレドロン酸群のプラセボ群に対する相対治療効果を比と 95%信頼区間として示した。

- 身長の変化

身長のベースラインからの変化量の記述統計量を投与群および測定時点ごとに示した。

群間差は、投与群、Stratum、地域およびベースライン時の身長を説明変数とした三元配置共分散分析を用いて評価した。最小二乗平均の群間差は、その 95%信頼区間とともに示された。

- 骨折による活動制限のあった日数の評価

骨折による活動制限のあった日数および骨折によって床上安静を要した日数の記述統計量を投与群ごとに示し、Wilcoxon の順位和検定で群間比較した。

- 背部痛による活動制限のあった日数の評価

以下の評価変数の記述統計量を投与群ごとに示した。また、背部痛の日数、活動制限のあった日数および床上安静日数を要した日数は、Wilcoxon の順位和検定で群間比較した。

- 背部痛を有した日数
- 1 回以上の中等度の背部痛を有した日数
- 1 回以上の重度の背部痛を有した日数
- 背部痛による活動制限のあった日数
- 背部痛によって床上安静を要した日数

3.1.15.5.3 部分集団解析

人口統計学および背景特性の部分集団間で有効性の結果の頑健性を評価するために、以下の主要評価項目および重要な副次評価項目について部分集団別解析を実施した。

- 2 値応答

(1) Stratum I で 12 ヵ月間に 1 個以上の新規椎体骨折のあった被験者の割合
(2) Stratum I で 24 ヵ月間に 1 個以上の新規椎体骨折のあった被験者の割合
(3) Stratum I で 36 ヵ月間に 1 個以上の新規椎体骨折のあった被験者の割合

- 骨折発生までの期間

(1) 大腿骨近位部骨折の初発までの期間
(2) 臨床骨折の初発までの期間

3.1.15.6 安全性評価

治験薬を投与したすべての被験者は、治験実施医療機関 No.0196 の被験者を除いて、安全性評価対象集団に含まれた。

- 有害事象

有害事象は、治療中に発現した有害事象に基づき要約した。ベースライン時になかった有害事象が投与後新たに発現した場合およびベースラインにあった有害事象の重症度が投与後に増悪した場合を有害事象と定義した。ベースラインは、治験薬の初回投与前の期間全体とした。

有害事象は、MedDRA の PT および PSOC を用いて被験者数およびその割合（%）を表示した（MedDRA Ver.9、日本語訳は MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。臨床検査値、バイタルサイン、体重および心電図パラメータは、それぞれデータの要約統計量を算出した。

- 骨の安全性

腸骨生検は、被験者部分集団の骨形態計測および micro-CT を用いた骨微細構造の解析を実施した。解析は、骨質および構造パラメータの記述統計量（平均値、中央値、標準誤差、最小値および最大値）を算出し、Wilcoxon の順位和検定を用いて群間比較した。

3.1.16 被験者数の設定根拠

0041 試験の成績に基づき、試験に参加した被験者集団の選択特性に適応して、3 年間のプラセボ投与による大腿骨近位部骨折発生率を 2.4%と予測した。Stratum II の被験者の併用療法の効果を考慮して、大腿骨近位部骨折の発生率は 1.8%とした。

各群の被験者数を 3,700 名、有意水準を 5%としたとき、生存曲線の同等性の log-rank 検定によって、3 年後に大腿骨骨折のなかった被験者の割合をゾレドロン酸群 0.991、プラセボ群 0.982（ハザード比 2.009）、3 年間の脱落率を 15%（または指数関数的脱落率 0.054）として、2 群の違いを検出するための検出力は約 90%であった。検出力は、nQuery Advisor 4.0 を用いて 1,000 回のシミュレーションから算出した。

3 年間で新規椎体骨折のあった被験者の割合は、0041 試験の成績に基づき、本試験の被験者集団の選択特性に適応して、Stratum I へのプラセボ投与による骨折発生率を年間で 1.9%と仮定した。これは、Stratum I に募集された被験者の 25%にベースライン時に椎体骨折の既往を有すると仮定している。3 年間、プラセボ群の被験者が毎年一定の骨折率として、5.7%の被験者がこの期間に新規椎体骨折を経験すると仮定した。各群の被験者を 1,126 名、有意水準を両側 5%としたとき、2 群の連続性を補正したカイ 2 乗検定で 3 年の追跡期間で新規椎体骨折の発現率の 50%の抑制を検出するための検出力は約 90%であった。追跡期間中、15%の X 線写真が入手または評価できないと想定し、Stratum I で投与群当たり約 1,325 名が必要であった。

重要な副次評価項目の 1 つは、最初の 1 年間での椎体骨折に対するゾレドロン酸 5 mg の効果を評価することであった。プラセボ群で本試験の最初の 1 年間で新規／増悪した椎体骨折の割合を 2.25%、ゾレドロン酸群は新規／増悪した椎体骨折の発生を 60%抑制すると仮定した。Stratum I の各群の被験者を約 1,479 名、有意水準を両側 5%としたとき、2 群の連続性を修正したカイ 2 乗検定で新規／増悪した椎体骨折発生の 60%抑制を検出するための検出力は約 80%であった。追跡期間中の欠測を 5%と予測し、Stratum I で投与群当たり約 1,557 名が必要であった。

3.2 結果の要約

3.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 3-4 に示した。全体として 7,736 名の被験者｛Stratum I 6,084 名（78.65%）、Stratum II 1,652 名（21.35%）｝をゾレドロン酸群（3,875 名）またはプラセボ群（3,861 名）に無作為に割り付けた。無作為に割り付けられた被験者のうち、6,517 名（84.24%）は試験を完了し、1,219 名（15.76%）は試験を中止した。

試験を中止した被験者の割合は、両群で同様であった。2 つの主な中止理由は、同意撤回および死亡であり、両群ともに同じであった。

表 3-4 被験者の内訳（ITT 集団）

	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）

試験を中止した被験者の割合は両 Stratum で同様であった。中止理由および中止理由別の被験者割合は、各 Stratum の群間で同様であった。

3.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

PP 集団から除外された主な治験実施計画書の違反を表 3-5 に示した。治験実施計画書違反のあった被験者の割合は、ゾレドロン酸群 12.08%、プラセボ群 14.12%であった。

最も多い逸脱は手順上のものであり、Stratum I で、評価可能な X 線写真が 2 来院時以上ない被験者であった。当該被験者はいずれの評価時点でも mITT 集団の解析には含まなかった（被験者の 5.29%）。

群間での唯一の不均衡は、試験期間中の併用禁止薬（経口ビスホスホネート製剤、フッ素化合物、ストロンチウム製剤、PTH 製剤など）の使用であった。併用禁止薬を使用した被験者の割合は、プラセボ群（5.18%）がゾレドロン酸群（2.27%）の 2 倍以上であった。この差は、プラセボ群で椎体骨折および臨床骨折の発生率が高く、骨折発生後にこれらの薬剤の使用を開始

しているために生じたと考えられた。椎体骨折または臨床骨折は、ゾレドロン酸群 418 名、プラセボ群 730 名に発生し、このうちゾレドロン酸群の 18 名（4.31%）、プラセボ群の 84 名（11.51%）は、試験期間中 1 つ以上の併用禁止薬を服用した。割り付けされた投与群にかかわらず、骨折のあった被験者は他の骨粗鬆症治療を求める傾向があった。骨折と併用禁止薬剤使用の一般的な関連性はプラセボ群（p<0.0001）と同様ゾレドロン酸群（p=0.0031）でも統計学的に有意であった。

盲検化が保てなかったものはほとんど起こらなかったが、ゾレドロン酸群と比較して、プラセボ群に多かった（ゾレドロン酸群 6 名、プラセボ群 10 名）。

38 名の被験者（ゾレドロン酸群 22 名、プラセボ群 16 名）は、1 ヵ月以上の試験中断があり、その後試験に復帰したが、その大部分は同意撤回により試験を中止した。治験実施計画書に従い、これらの被験者は評価を終了したが、ゾレドロン酸 5 mg の薬理活性は 1 年を超えているため、追加観察および安全性の追跡調査を引き続き実施することが推奨され、治験責任医師との協議の上、追跡期間中は試験に再登録することとした。被験者および治験責任医師から開鍵を要求されなかったが、38 名中 1 名（被験者 ID : 0652/00084、プラセボ群）は有害事象のために開鍵の処置を行った（上記総数に含まれる）。

Stratum II（5.75%）では、Stratum I（3.17%）と比較して骨粗鬆症に対する併用禁止薬剤を服用している割合が多かった。それ以外では、両 Stratum 間で、主要な治験実施計画書からの逸脱に大きな違いはなかった。

表 3-5 主な治験実施計画書の違反（ITT 集団）

Major protocol violation [1]	Zoledronic acid N=3875 n (%)	Placebo N=3861 n (%)	Total N=7736 n (%)
Overall			
Total	468 (12.08)	545 (14.12)	1013 (13.09)
Inclusion/Exclusion criteria			
Patients with <-2.5 femoral neck BMD T-score <=-1.5 with no V-FX at baseline [2,3]	27 (0.70)	27 (0.70)	54 (0.70)
Prior concomitant medication			
Stratum I patients without sufficient washout for HRT prior to randomization [3]	56 (1.45)	51 (1.32)	107 (1.38)
Patients (Stratum I or Stratum II) without sufficient washout for bisphosphonates prior to randomization [2,3]	40 (1.03)	49 (1.27)	89 (1.15)
Stratum I patients without sufficient washout for SERMs prior to randomization [3]	27 (0.70)	30 (0.78)	57 (0.74)
Stratum I patients without sufficient washout for calcitonin prior to randomization [3]	23 (0.59)	26 (0.67)	49 (0.63)
History			
History of Paget's disease [2,3]	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.03)
Current concomitant medication			
Patients (Stratum I or Stratum II) started taking oral bisphosphonates, fluoride, strontium, or PTH during the study [2,3]	88 (2.27)	200 (5.18)	288 (3.72)
Study medication			
Patient was randomized but did not take the study drug [2,3]	13 (0.34)	9 (0.23)	22 (0.28)
Wrong study treatment dispensed during the whole study including switch of study treatment during the study [2,3]	6 (0.15)	8 (0.21)	14 (0.18)
Procedure			
Patient in Stratum I does not have evaluable radiograph for at least 2 visits [3]	223 (5.75)	186 (4.82)	409 (5.29)

Note: Overall is the number of patients with at least one major protocol violation.

[1] These protocol violations exclude patients from either of the per-protocol analyses of the primary efficacy variables.

[2] These protocol violations exclude patients from the per-protocol analyses of hip fracture endpoint.

[3] These protocol violations exclude patients from the per-protocol analyses of vertebral fracture endpoint.

Source: H2301 CSR Table 7-2（5.3.5.1.2）

3.2.1.3 解析対象集団

割り付けられたすべての被験者の各解析対象集団の被験者数を表 3-6 に示した。合計 7,736 名が ITT 集団に含まれ、ゾレドロン酸群 3,875 名、プラセボ群 3,861 名であった。各解析対象集団で、被験者の割合は両群で同様であった。

安全性解析対象集団は、完全除外を除き、1 回以上の治験薬投与があった 7,714 名の被験者とした。このうち 5,035 名（65.1%）が、治験薬投与後 1 回以上の腎に対するモニタリングを受けた、腎に対する安全性の解析対象集団であった。

36 ヵ月間の新規椎体骨折の評価は、mITT 集団で実施された。特に規定がない限り、大腿骨近位部骨折の初発までの期間の解析は ITT 集団で実施された。

表 3-6 解析対象集団

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)
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)
QCT	94 (2.4)	90 (2.3)	184 (2.4)

[1] Over 3 years

Source: H2301 CSR Table 7-3（5.3.5.1.2）

3.2.2 被験者背景

ITT 集団の人口統計学的特性は両群間で同様であった（表 3-7）。被験者の大部分（78.97%）は白人であった。平均年齢（73.1 歳）および平均体重（60.3 kg）はゾレドロン酸群とプラセボ群でほぼ等しかった。非スタジオメーターで測定した身長の平均値は 153.5 cm（範囲：115～178 cm）、スタジオメーターで測定した身長の平均値は 1,551.0 mm（範囲：1,295～1,791 mm）であった。被験者の大部分（61.69%）は、年齢 65～74 歳であった。

Stratum ごとのベースライン時の人口統計学的データでは、Stratum I および Stratum II で人種、年齢、年齢群で群間に差はないかあるいは差は小さかった。ベースライン時の人口統計学的特性は、両 Stratum 間で、白人の被験者の割合で、Stratum II（86.92%）が Stratum I（76.81%）と比較して約 10%高いこと、アジア人（日本人を除く）の割合で、Stratum II（7.63%）が Stratum I（16.01%）と比較して約 10%低いことを除き、同様に分布していた。また、Stratum II（平均年齢 72.6 歳）では、Stratum I（平均年齢 73.2 歳）と比較して年齢がわずかに若かった。

mITT 集団のベースライン時の人口統計学的特性は、ITT 集団と同様で、群間でも同等であった。

ITT 集団の Stratum II のベースライン時の体重と同様、ベースライン時の体重および BMI は、ITT 集団および mITT 集団において群間で統計学的な有意差がみられた。しかしながら、これ

らの差は臨床的に重要なものではなく、被験者数が多くなったことで、群間の小さな差が検出されたと考えられた。

表 3-7 ベースライン時の被験者背景－人口統計学的特性（ITT 集団）

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）

ITT 集団および mITT 集団のベースライン時のすべての疾患および背景特性は、両群間で同様であった（表 3-8）。ITT 集団の半数（50%）は東西ヨーロッパ出身であった。被験者の大部分は、禁煙者（91.46%）で、ビスホスホネート製剤の使用歴がなく（84.99%）、閉経後 5～30 年が経過していた（77.77%）。すべての被験者の約 72%は大腿骨頸部 T スコアが−2.5 以下

で、63.25%はベースライン時に 1 個以上の既存椎体骨折を有していた。ITT 集団全体での平均 BMI は、25.26 kg/m^2（範囲：12.73～54.77 kg/m^2）であった。

Stratum ごとの被験者背景特性では、背景および疾患特性のほとんどに各 Stratum で群間に差はなかった。

Stratum II のゾレドロン酸群ではプラセボ群と比較して、標準化された大腿骨頸部 BMD、標準化された大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部の T スコアは統計学的に有意に低い値であった。しかし、これらの差は臨床的に重要なものではないと考えられた。

表 3-8 ベースライン時の疾患および背景特性（ITT 集団） (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%)

表 3-8 ベースライン時の疾患および背景特性（ITT 集団） (2)

Background variables	Zoledronic acid N=3875	Placebo N=3861	Total N=7736
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
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）

地域に関しては、2 つの Stratum は異なる分布を示した。Stratum II は主に北アメリカ／オセアニア（42.25%）および西ヨーロッパ（35.59%）出身者から構成され、Stratum I は 5 つの地域から均等に分布していた（表 3-9）。ビスホスホネート製剤の使用歴がある被験者の割合が最も高かった地域は、北アメリカ／オセアニア（27.3%）であった（表 3-10）。

表 3-9 各地域の被験者数

Region	Stratum I			Stratum II		
	Zoledronic acid N=3045 n (%)	Placebo N=3039 n (%)	Total N=6084 n (%)	Zoledronic acid N=830 n (%)	Placebo N=822 n (%)	Total N=1652 n (%)
North America\Oceania	420 (13.79)	413(13.59)	833 (13.69)	346 (41.69)	352 (42.82)	698 (42.25)
Latin America	574 (18.85)	574 (18.89)	1148 (18.87)	51 (6.14)	48 (5.84)	99 (5.99)
Western Europe	863 (28.34)	871 (28.66)	1734 (28.50)	297 (35.78)	291 (35.40)	588 (35.59)
Asia	486 (15.96)	480 (15.79)	966 (15.88)	64 (7.71)	60 (7.30)	124 (7.51)
Eastern Europe	702 (23.05)	701 (23.07)	1403 (23.06)	72 (8.67)	71 (8.64)	143 (8.66)

Source: H2301 CSR Table 7-6（5.3.5.1.2）

表 3-10 各地域のビスホスホネート製剤の使用歴

Region	Prior BP use	Zoledronic acid			Placebo			Total		
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
North America\Oceania	No	766	548	(71.54)	765	558	(72.94)	1531	1106	(72.24)
	Yes	766	215	(28.07)	765	203	(26.54)	1531	418	(27.30)
	Unknown/ Missing	766	3	(0.39)	765	4	(0.52)	1531	7	(0.46)
Latin America	No	625	560	(89.60)	622	549	(88.26)	1247	1109	(88.93)
	Yes	625	62	(9.92)	622	71	(11.41)	1247	133	(10.67)
	Unknown/ Missing	625	3	(0.48)	622	2	(0.32)	1247	5	(0.40)
Western Europe	No	1160	933	(80.43)	1162	936	(80.55)	2322	1869	(80.49)
	Yes	1160	220	(18.97)	1162	219	(18.85)	2322	439	(18.91)
	Unknown/ Missing	1160	7	(0.60)	1162	7	(0.60)	2322	14	(0.60)
Asia	No	550	521	(94.73)	540	508	(94.07)	1090	1029	(94.40)
	Yes	550	27	(4.91)	540	25	(4.63)	1090	52	(4.77)
	Unknown/ Missing	550	2	(0.36)	540	7	(1.30)	1090	9	(0.83)
Eastern Europe	No	774	731	(94.44)	772	731	(94.69)	1546	1462	(94.57)
	Yes	774	41	(5.30)	772	39	(5.05)	1546	80	(5.17)
	Unknown/ Missing	774	2	(0.26)	772	2	(0.26)	1546	4	(0.26)

Source: H2301 CSR Table 7-7（5.3.5.1.2）

カルシウム値および腎に関連した被験者の背景特性を表 3-11 に示した。ITT 集団の約半数（54.58%）は、ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上であった。ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 から 60 の間であった被験者の割合は両群で同様であった。ほとんどすべて（98.33%）の被験者はベースライン時の尿タンパクが 1+より小さかった。すべての被験者のベースライン時の血清カルシウム平均値は 2.39 mmol/L であった。

mITT 集団でのカルシウム値および腎に関連した被験者の背景特性は両群で同様であった。

表 3-11 被験者背景－ベースライン時のカルシウム値および腎に関連した特性（ITT 集団）

	Zoledronic acid N=3875	Placebo N=3861	Total N=7736
Creatinine clearance (mL/min)			
N	3875	3861	7736
Mean	63.40	63.87	63.64
SD	17.334	17.652	17.494
Median	61.50	62.00	61.80
Min	30.50	25.30	25.30
Max	184.80	180.90	184.80
Creatinine clearance groups (mL/min)- n(%)			
< 30 mL/min †	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.04%)
≥ 30 - < 35 mL/min	73 (1.88%)	93 (2.41%)	166 (2.15%)
≥ 35 - < 40 mL/min	167 (4.31%)	148 (3.83%)	315 (4.07%)
≥ 40 - ≤ 50 mL/min	625 (16.13%)	626 (16.21%)	1251 (16.17%)
> 50 - < 60 mL/min	921 (23.77%)	858 (22.22%)	1779 (23.00%)
≥ 60 mL/min	2089 (53.91%)	2133 (55.24%)	4222 (54.58%)
Urinary protein by dipstick - n(%)			
< 1+	3821 (98.61%)	3786 (98.06%)	7607 (98.33%)
1+	38 (0.98%)	58 (1.50%)	96 (1.24%)
2+ †	13 (0.34%)	13 (0.34%)	26 (0.34%)
≥ 3+ †	2 (0.05%)	3 (0.08%)	5 (0.06%)
Missing	1 (0.03%)	1 (0.03%)	2 (0.03%)
Serum calcium level (mmol/L)			
N	3875	3861	7736
Mean	2.394	2.393	2.393
SD	0.1072	0.1056	0.1064
Median	2.390	2.390	2.390
Min	1.800	1.950	1.800
Max	2.750	2.750	2.750

† Denotes a protocol violation.

Source: H2301 CSR Table 7-8（5.3.5.1.2）

ITT集団およびmITT集団で、ベースライン時の骨折のリスク因子は両群間で同様であった。

既往歴／合併症は、閉経後骨粗鬆症患者に代表的なもので、高血圧 hypertension、脳卒中 stroke、糖尿病 diabetes および心臓障害 cardiac disorders などであった。ITT 集団で試験開始時に合併していたもののみ要約した。ほとんど（92.50%）の被験者は 1 つ以上の既往歴／合併症を有していた。ゾレドロン酸群とプラセボ群の間で 1.0%超の差があった PSOC は、胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 29.29%、プラセボ群 28.28%）、代謝および栄養障害 metabolism and nutrition disorders（ゾレドロン酸群 24.62%、プラセボ群 23.49%）であった。PSOC が胃腸障害 gastrointestinal disorders のゾレドロン酸群とプラセボ群の差は、主に胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease（ゾレドロン酸群 6.22%、プラセボ群 5.67%）および便秘 constipation（ゾレドロン酸群 5.94%、プラセボ群 4.90%）の発現率がゾレドロン酸群で高いことによるものであると考えられた。

PSOC が代謝および栄養障害 metabolism and nutrition disorders のゾレドロン酸群とプラセボ群の差は、主に高脂血症 hyperlipidemia（ゾレドロン酸群 5.34%、プラセボ群 4.56%）および糖

尿病 diabetes mellitus（ゾレドロン酸群 4.70%、プラセボ群 3.63%）の発生率がゾレドロン酸群で高いことによるものであった。

3.2.3 有効性の結果

3.2.3.1 主要な有効性の結果

すべての主要な有効性評価でゾレドロン酸群のプラセボ群に対する優越性が示された。最終解析によって、中間解析の結果が確認された。

以降、主要な評価項目については、中間解析結果と最終解析結果を示した。

3.2.3.1.1 椎体骨折

3.2.3.1.1.1 中間解析結果

36 ヵ月間の新規椎体骨折は、ゾレドロン酸群で 3.85%、プラセボ群で 12.76%の被験者に発生した。これは、統計学的に有意な絶対リスクの 8.91%の抑制、相対リスクの 70%の抑制（95%信頼区間 62～76%、p<0.0001）に相当した。この結果は、椎体骨折の抑制に関して、ゾレドロン酸群のプラセボ群に対する優越性を立証したものである（表 3-12）。PP 集団でも一貫した統計学的に有意な抑制を示し、70%の相対リスクの抑制およびほぼ同一のオッズ比 0.28（95%信頼区間 0.21～0.36）としてみられた。

表 3-12 36 ヵ月で 1 個以上の新規椎体骨折のあった被験者の割合－中間解析結果（Stratum I、mITT 集団）

Treatment	N	n (%)	Relative Risk 95% CI	P-value
Zoledronic acid	2260	87 (3.85)	0.30	<0.0001
Placebo	2352	300 (12.76)	(0.24,0.38)	

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.

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 interim report Table 9-1（5.3.5.4.1）

Stratum I の被験者 6,084 名のうち、35.47%に椎体の主要評価項目で欠測データがあった。主要評価は、欠測データを LOCF の方法を用いて補完した。LOCF によるデータ補完に関しての頑健性を評価するために感度分析を実施し、36 ヵ月間の新規椎体骨折のリスク抑制で、プラセボ群に対するゾレドロン酸群の優越性が立証された（すべて p<0.001）。

3.2.3.1.1.2 最終解析結果

36 ヵ月間の新規椎体骨折は、ゾレドロン酸群で 3.26%、プラセボ群で 10.87%の被験者に発生した。これは、統計学的に有意な絶対リスクの 7.61%の抑制、相対リスクの 70%の抑制（95%信頼区間 62～76%、p<0.0001）に相当した。この結果は、椎体骨折の抑制に関して、ゾレドロン酸群のプラセボ群に対する優越性を立証したものである（表 3-13）。PP 集団でも一貫した

統計学的に有意な抑制を示し、69%の相対リスクの抑制（95%信頼区間 0.60～0.76）としてみられた。

表 3-13 36ヵ月で1個以上の新規椎体骨折のあった被験者の割合－最終解析結果（Stratum I、mITT 集団）

Treatment	N	n (%) [1]	Relative risk [2] 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）

Stratum I の被験者 6,084 名のうち、1,115 名（18.33%）に椎体の主要評価項目で欠測データがあった。主要評価は、欠測データを LOCF の方法を用いて補完した。LOCF によるデータ補完に関しての頑健性を評価するために感度分析を実施し、36 ヵ月間の新規椎体骨折のリスク抑制で、プラセボ群に対するゾレドロン酸群の優越性が立証された（すべて p<0.0001）。

- 部分集団解析

  3 年間の椎体骨折抑制効果の頑健性は人口統計学的および背景特性の部分集団でも立証された。各群で 100 名以上のすべての部分集団｛年齢別、地域別、人種別（白人、日本人を除くアジア人およびヒスパニック）、BMI 別、大腿骨頸部 BMD T スコア別、既存椎体骨折数別、クレアチニンクリアランス別、ビスホスホネート使用歴別｝でゾレドロン酸群ではプラセボ群より椎体骨折が統計学的に有意に少なかった。

3.2.3.1.2 大腿骨近位部骨折

3.2.3.1.2.1 中間解析結果

ITT 集団で 139 名の被験者が大腿骨近位部骨折を有し、ゾレドロン酸群 52 名、プラセボ群 87 名であった。Kaplan-Meier 推定法に基づく 3 年間の大腿骨近位部骨折発生率は、ゾレドロン酸群で 1.45%、プラセボ群で 2.50%であった。ゾレドロン酸群対プラセボ群のハザード比は 0.60（95%信頼区間 0.43～0.85）で、これは大腿骨近位部骨折リスクの 40%の抑制（p=0.0032）を示していた。

この結果は、大腿骨近位部骨折の初発までの期間がゾレドロン酸群はプラセボ群に対して有意に長く、大腿骨近位部骨折発生抑制はゾレドロン酸群がプラセボ群に対して優越性を示した（表 3-14）。大腿骨近位部骨折の骨折非発生率の Kaplan-Meier 曲線を図 3-1 に示した。

PP 集団ではゾレドロン酸群 50 名、プラセボ群 77 名が大腿骨近位部骨折を発生し、大腿骨近位部骨折抑制率は 37%で統計学的に有意であった（p=0.0105）。PP 集団では ITT 集団と比較して大腿骨近位部骨折を発生した被験者が 12 名少なかったのは、12 名が試験期間中禁止された骨粗鬆症治療薬を併用する治験実施計画書の違反を引き起こしていたためであった。

表 3-14 新規大腿骨近位部骨折－中間解析結果（ITT 集団）

Treatment	N	n	Event rate (%)	Hazard ratio (%) 95% CI	p-value
Zoledronic acid	3875	52	1.45	0.60 (0.43, 0.85)	0.0032
Placebo	3861	87	2.50		

- The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 36
- 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.
- The p-value is calculated from a stratified log-rank test analyzed by study population stratum.

Source: H2301 CSR interim report Table 9-2（5.3.5.4.1）

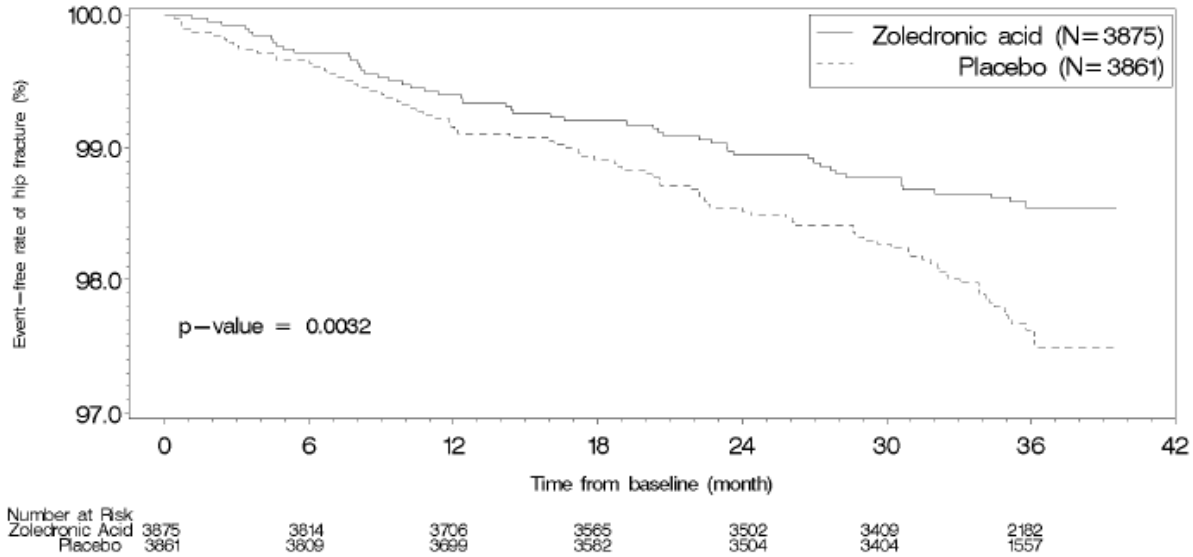


図 3-1 新規大腿骨近位部骨折の Kaplan-Meier 曲線－中間解析結果（ITT 集団）

- The curve is estimated from the Kaplan-Meier survival curve.
- The p-value is from the stratified log-rank test analyzed by study population stratum.

Source: H2301 CSR interim report Figure 9-1（5.3.5.4.1）

3.2.3.1.2.2 最終解析結果

ITT 集団で 140 名の被験者が大腿骨近位部骨折を有し、ゾレドロン酸群 52 名、プラセボ群 88 名であった。Kaplan-Meier 推定法に基づく 3 年間の大腿骨近位部骨折発生率は、ゾレドロン酸群で 1.44%、プラセボ群で 2.49%であった。ゾレドロン酸群対プラセボ群のハザード比は 0.59（95%信頼区間 0.42～0.83）で、これは大腿骨近位部骨折リスクの 41%の抑制（p=0.0024）を示していた。

この結果は、大腿骨近位部骨折の初発までの期間がゾレドロン酸群はプラセボ群に対して有意に長く、大腿骨近位部骨折発生抑制はゾレドロン酸群がプラセボ群に対して優越性を示した（表 3-15）。大腿骨近位部骨折の骨折非発生率の Kaplan-Meier 曲線を図 3-2 に示した。

PP 集団ではゾレドロン酸群 50 名、プラセボ群 77 名が大腿骨近位部骨折を発生し、大腿骨近位部骨折抑制率は 37%で統計学的に有意であった（p=0.0100）。PP 集団から除外された 462 名の被験者のうち、13 名は大腿骨近位部骨折があったが、試験期間中禁止された骨粗鬆症治療薬を併用していた。

表 3-15 新規大腿骨近位部骨折－最終解析結果（ITT 集団）

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）

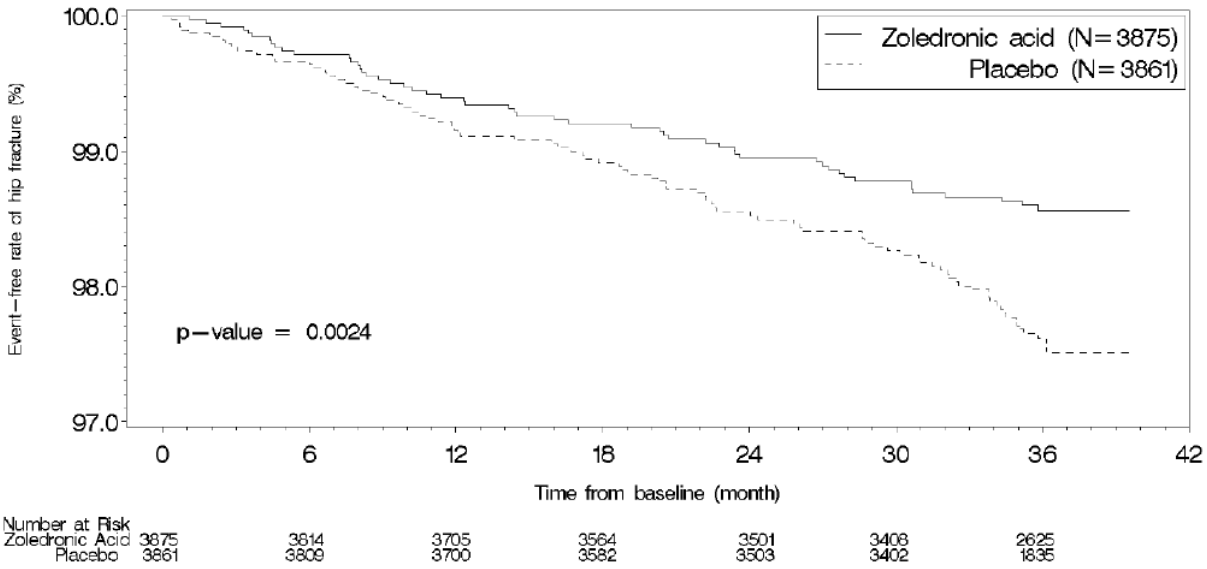


図 3-2 新規大腿骨近位部骨折の Kaplan-Meier 曲線－最終解析結果（ITT 集団）

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）

➢ 部分集団解析

• 各 Stratum の解析

各 Stratum での Kaplan-Meier 推定法に基づく 3 年間の大腿骨近位部骨折発生率は、Stratum I ではゾレドロン酸群で 1.48%、プラセボ群で 2.56%、Stratum II ではゾレドロン酸群で 1.30%、プラセボ群で 2.24%であった。大腿骨近位部骨折抑制の Stratum ごとの比較では、Stratum I で 41%、Stratum II で 42%のリスク抑制がみられ、両 Stratum で一致し

た結果であった（表 3-16）。Stratum I 単独での結果は群間で統計学的に有意であった（p=0.0069）。

表 3-16 新規大腿骨近位部骨折－最終解析結果（各 Stratum の比較、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）

- ビスホスホネート製剤の使用歴の有無

全体的に大腿骨近位部骨折の発生率が低いことが想定されるため、本試験では部分集団で差を評価する検出力は低かったが、ゾレドロン酸群では、ビスホスホネート製剤の使用歴がない被験者で、大腿骨近位部骨折リスクの 51%の抑制が示された（ハザード比 0.49、95%信頼区間 0.33～0.72、p<0.001）。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）と比較して多かった（ハザード比 1.49、95%信頼区間 0.61～3.64、p=0.3817）。

- その他の部分集団解析

大腿骨近位部骨折に関して、ゾレドロン酸群は、以下の部分集団で統計学的に有意な骨折抑制がみられた。抑制率は、それぞれ 70 歳未満では 70%（p=0.0029）、BMI 25 kg/m^2 超では 43%（p=0.0331）、白人では 37%（p=0.0147）、大腿骨頸部 BMD T スコアで分類した部分集団では、−2.5 以下で 34%（p=0.0263）、−2.5 超で 80%（p=0.0048）、ベースライン時の椎体骨折の既往が 1 個の被験者では 66%（p=0.0063）およびベースライン時のクレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上の被験者では 46%（p=0.0126）であった。

いくつかの部分集団でビスホスホネート製剤使用歴の影響を検討した。以下の部分集団では、ビスホスホネート製剤の使用歴がない被験者で、ゾレドロン酸群の大腿骨近位部骨折の有意な抑制がみられた。Stratum I、Stratum II、年齢（70 歳未満、70～74 歳）、白人、西ヨーロッパ、BMI（19～25 kg/m^2、25 kg/m^2 超）、ベースライン時に 1 個および 2 個以上の椎体骨折、大腿骨頸部 T スコア（−2.5 以下、−2.5 超）、クレアチニンクリアランス（60 mL/min 未満、60 mL/min 以上）。また、すべての部分集団のハザード比は、全体でみられたものよりも小さかった。新規大腿骨骨折に関し、ビスホスホネート製剤の使用歴がない被験者は、全体の部分集団分類より高い効果がみられた。

各部分集団およびその中でビスホスホネート製剤を服用していない被験者のハザード比を表 3-17 に示した。

表 3-17 各部分集団およびビスホスホネート製剤を服用していない被験者の新規大腿骨近位部骨折（ITT 集団） (1)

Subgroup	Patient inclusion	Hazard ratio(%) 95% CI [1]	p-value [2]
Stratum			
I	All	0.59 (0.41, 0.87)	0.0069
	BP-naïve only	0.52 (0.34, 0.79)	0.0017
II	All	0.58 (0.27, 1.27)	0.1686
	BP-naïve only	0.37 (0.15, 0.95)	0.0317
Age (years)			
<70	All	0.30 (0.13, 0.70)	0.0029
	BP-naïve only	0.28 (0.11, 0.70)	0.0033
70 - 74	All	0.53 (0.27, 1.03)	0.0556
	BP-naïve only	0.42 (0.20, 0.88)	0.0171
≥ 75	All	0.80 (0.50, 1.28)	0.3501
	BP-naïve only	0.66 (0.39, 1.12)	0.1182
Region			
Asia	All	0.33 (0.09, 1.20)	0.0763
	BP-naïve only	0.36 (0.10, 1.37)	0.1189
Eastern Europe	All	0.50 (0.23, 1.12)	0.0871
	BP-naïve only	0.53 (0.24, 1.20)	0.1227
Latin America	All	0.54 (0.22, 1.36)	0.1863
	BP-naïve only	0.46 (0.17, 1.21)	0.1066
North America/Oceania	All	0.85 (0.40, 1.85)	0.6883
	BP-naïve only	0.68 (0.28, 1.66)	0.3945
Western Europe	All	0.63 (0.36, 1.08)	0.0888
	BP-naïve only	0.44 (0.23, 0.84)	0.0103
BMI (kg/m^2)			
<19	All	0.31 (0.08, 1.18)	0.0692
	BP-naïve only	0.39 (0.10, 1.51)	0.1558
19 - 25	All	0.66 (0.41, 1.07)	0.0912
	BP-naïve only	0.51 (0.30, 0.88)	0.0130
> 25	All	0.57 (0.33, 0.96)	0.0331
	BP-naïve only	0.48 (0.26, 0.86)	0.0118

表 3-17 各部分集団およびビスホスホネート製剤を服用していない被験者の新規大腿骨近位部骨折（ITT 集団） (2)

Subgroup	Patient inclusion	Hazard ratio(%) 95% CI [1]	p-value [2]
Race			
Caucasian	All	0.63 (0.44, 0.92)	0.0147
	BP-naïve only	0.51 (0.34, 0.78)	0.0015
Other Asian and Pacific Islander	All	0.33 (0.09, 1.21)	0.0790
	BP-naïve only	0.37 (0.10, 1.38)	0.1220
Hispanics	All	0.54 (0.16, 1.83)	0.3121
	BP-naïve only	0.40 (0.10, 1.56)	0.1721
Femoral neck T-score			
≤ -2.5	All	0.66 (0.46, 0.96)	0.0263
	BP-naïve only	0.53 (0.35, 0.79)	0.0016
> -2.5	All	0.20 (0.06, 0.69)	0.0048
	BP-naïve only	0.25 (0.07, 0.87)	0.0178
Baseline vertebral fracture			
0	All	0.77 (0.43, 1.37)	0.3753
	BP-naïve only	0.60 (0.31, 1.14)	0.1138
1	All	0.34 (0.15, 0.77)	0.0063
	BP-naïve only	0.37 (0.16, 0.84)	0.0130
≥ 2	All	0.63 (0.38, 1.06)	0.0768
	BP-naïve only	0.49 (0.27, 0.89)	0.0163
Baseline creatinine clearance			
<60 mL/min	All	0.64 (0.40, 1.05)	0.0737
	BP-naïve only	0.45 (0.25, 0.80)	0.0053
≥ 60 mL/min	All	0.54 (0.34, 0.88)	0.0126
	BP-naïve only	0.52 (0.31, 0.87)	0.0113

[1] The hazard ratio/95% CI of zoledronic acid vs. placebo is computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor within the subgroup. A hazard ratio <1 implies that a zoledronic acid-treated patient has a lower risk of having a hip fracture than a placebo-treated patient.

[2] The within-subgroup p-value is calculated from a log-rank test.

Source: H2301 CSR Table 9-4（5.3.5.1.2）

3.2.3.2 副次的な有効性の結果

副次評価項目は、特別な規定がない限り、mITT 集団で椎体骨折に関する変数を、ITT 集団でその他のすべての変数を解析した。

主な副次評価項目について、中間解析で閉手順の解析が実施された。最終解析で事前に規定したすべての副次評価項目で、ゾレドロン酸群のプラセボ群に対する優越性が示され、中間解析の結果が確認された。

3.2.3.2.1 椎体骨折

以下の椎体骨折に関する評価項目は、中間解析で規定された閉手順の解析の一部としてmITT 集団（Stratum I）で評価された。12 ヵ月間での新規椎体骨折の抑制、36 ヵ月間での新規／増悪した椎体骨折の抑制、36 ヵ月間での重症度が中等度／重度の新規椎体骨折の抑制、36 ヵ月間での 75 歳以上の被験者の新規椎体骨折の抑制、36 ヵ月間でのベースラインの椎体骨折がない被験者の新規椎体骨折の抑制、36 ヵ月間での 1 個の椎体骨折を有する被験者の新規椎体骨折の抑制、36 ヵ月間での 2 個以上の椎体骨折を有する被験者の新規椎体骨折の抑制。主な副次評価項目の要約（最終解析結果）を表 3-18 に示した。中間解析で規定された閉手順のこれらの解析結果はすべて、最終解析結果で確認されている。

12 ヵ月後の新規椎体骨折は、ゾレドロン酸群の 1.49%、プラセボ群の 3.72%で発生し、プラセボ群と比較して有意な骨折抑制がみられた（p<0.0001）（中間解析の閉手順[1]）。

36 ヵ月後で新規／増悪した椎体骨折は、ゾレドロン酸群の 3.79%、プラセボ群の 11.67%で発生し、プラセボ群と比較して有意な骨折および増悪の抑制がみられた（p<0.0001）（中間解析の閉手順[3]）。

36 ヵ月後で重症度が中等度／重度の新規椎体骨折は、ゾレドロン酸群の 2.80%、プラセボ群の 9.36%で発生し、プラセボ群と比較して有意な骨折抑制がみられた（p<0.0001）（中間解析の閉手順[15]）。mITT 集団において、重症度が中等度／重度の新規椎体骨折のリスクを 70%抑制することは、36 ヵ月後のすべての新規椎体骨折の相対リスクの抑制と同様であった。

表 3-18 Stratum I で椎体骨折のあった被験者（mITT 集団）(1)

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)***
At least one new/worsening vertebral fracture	0-12	Zoledronic acid	2822	48 (1.70)	0.42
		Placebo	2853	115 (4.03)	(0.30,0.59)***
	0-24	Zoledronic acid	2822	75 (2.66)	0.32
		Placebo	2853	239 (8.38)	(0.25,0.41)***
	0-36 †	Zoledronic acid	2822	107 (3.79)	0.32
		Placebo	2853	333 (11.67)	(0.26,0.40)***
At least one moderate/severe new vertebral fracture	0-12	Zoledronic acid	2822	35 (1.24)	0.40
		Placebo	2853	89 (3.12)	(0.27,0.59)***
	0-24	Zoledronic acid	2822	54 (1.91)	0.30
		Placebo	2853	185 (6.48)	(0.22,0.40)***
	0-36 †	Zoledronic acid	2822	79 (2.80)	0.30
		Placebo	2853	267 (9.36)	(0.23,0.38)***

表 3-18 Stratum I で椎体骨折のあった被験者（mITT 集団） (2)

Endpoint	Period (months)	Treatment	N	n (%)	Relative Risk 95% CI [1,2]
At least one moderate/severe new/worsening vertebral fracture	0-12	Zoledronic acid	2822	41 (1.45)	0.42
		Placebo	2853	98 (3.43)	(0.29,0.61)***
	0-24	Zoledronic acid	2822	66 (2.34)	0.32
		Placebo	2853	206 (7.22)	(0.25,0.43)***
	0-36	Zoledronic acid	2822	93 (3.30)	0.32
		Placebo	2853	293 (10.27)	(0.26,0.40)***
At least two new vertebral fractures	0-12 [3]	Zoledronic acid	N/A	N/A	N/A
		Placebo	N/A	N/A	N/A
	0-24	Zoledronic acid	2822	4 (0.14)	0.10
		Placebo	2853	41 (1.44)	(0.04, 0.27)***
	0-36	Zoledronic acid	2822	7 (0.25)	0.11
		Placebo	2853	66 (2.31)	(0.05, 0.23)***

† 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.

[3] Endpoint not analyzed and thus results not available.

Source: H2301 CSR Table 9-5（5.3.5.1.2）

3.2.3.2.2 臨床骨折

臨床骨折は、指、つま先および顔面の骨折を除き、椎体骨折および非椎体骨折に分けられた。

中間解析で規定された閉手順の解析の一部として、以下の臨床骨折に関する項目を評価した。臨床椎体骨折の初発までの期間、新規非椎体骨折の初発までの期間、新規臨床骨折の初発までの期間。これらの評価項目の結果の概略を表 3-19 に示した。結果から、中間解析の閉手順で評価項目を満たしていることが確認された。

表 3-19 骨折部位ごとの新規臨床骨折（ITT 集団）

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）

- 臨床椎体骨折

  臨床椎体骨折は、胸椎体骨折および腰椎体骨折で構成されていた。

  臨床椎体骨折の発生は、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して有意に抑制された（表 3-19）。Kaplan-Meier 推定法に基づく 3 年間の臨床椎体骨折発生率は、ゾレドロン酸群で 0.53%、プラセボ群で 2.59%であった（ハザード比 0.23、95%信頼区間 0.14～0.37、p<0.001）。これは、3 年間の臨床椎体骨折リスクの 77%の抑制を示していた（中間解析の閉手順[4]）。

- 臨床非椎体骨折

  臨床非椎体骨折は、大腿骨近位部、手首、腕、肋骨および「その他」の骨折で構成されていた。「その他」の骨折からは、椎体、大腿骨近位部、手首、腕、肋骨、指、つま先および顔面骨の骨折は除外した。

  臨床非椎体骨折の発生は、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して有意に抑制された（表 3-19）。Kaplan-Meier 推定法に基づく 3 年間の臨床非椎体骨折発生率は、ゾレドロン酸群で 7.97%、プラセボ群で 10.71%であった（ハザード比 0.75、95%信頼区間 0.64～0.87、p<0.001）。これは、3 年間の臨床非椎体骨折リスクの 25%の抑制を示していた（中間解析の閉手順[10]）。

  非椎体骨折に分類される骨折の種類で最も多い骨折部位は、手首、大腿骨近位部、腕および肋骨であった。「その他」の臨床骨折と同様、大腿骨近位部および腕の骨折リスクは、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して有意に抑制された（すべて p<0.05）。手首の骨

折リスクは、プラセボ群がゾレドロン酸群と比較して数字的に高かったが、有意差はなかった（ハザード比 0.81、p=0.1242）。肋骨骨折の発生率は、群間でほとんど同じであった。

- 臨床骨折

全臨床骨折の発生は、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して有意に抑制された（表 3-19）。Kaplan-Meier 推定法に基づく 3 年間の臨床骨折発生率は、ゾレドロン酸群で 8.42%、プラセボ群で 12.83%であった（ハザード比 0.67、95%信頼区間 0.58～0.77、p<0.001）。これは、3 年間の臨床骨折リスクの 33%の抑制を示していた。（中間解析の閉手順[11]）

複数回の臨床骨折数の抑制に関して、ゾレドロン酸 5 mg の効果を評価するために比例平均モデルを用いた。比例平均モデルから推定された治療効果は有意であり（ハザード比 0.622、95%信頼区間 0.536～0.723、p<0.0001）、ゾレドロン酸 5 mg の投与により、試験期間中の臨床骨折イベントの発生がプラセボより少ないことを示した。

3.2.3.2.3 BMD のベースラインからの変化率

中間解析で規定された閉手順の解析の一部として、大腿骨近位部 BMD のベースラインから 6 ヵ月後までの変化率、大腿骨近位部 BMD のベースラインから 36 ヵ月後までの変化率、大腿骨頸部 BMD のベースラインから 6 ヵ月後までの変化率、大腿骨頸部 BMD のベースラインから 36 ヵ月後までの変化率および腰椎 BMD ベースラインから 36 ヵ月後までの変化率を評価した。また、大腿骨近位部、大腿骨頸部および腰椎 BMD の結果の概略を表 3-20 に示した。これらの結果は、中間解析の閉手順の評価項目を満たしていた。

3 年間のゾレドロン酸 5 mg の投与により、大腿骨近位部 BMD は 4.15%（最小二乗平均、以下同様）、大腿骨頸部 BMD は 3.92%、腰椎 BMD は 6.95%増加した。一方プラセボ群では、大腿骨近位部 BMD は 1.87%、大腿骨頸部 BMD は 1.13%減少し、腰椎 BMD は 0.24%増加した。

大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率は、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して、初回投与 6 ヵ月後（両部位ともに p<0.0001）および 36 ヵ月後（両部位ともに p<0.0001）で、有意に大きかった（中間解析の閉手順[5]、[6]、[7]および[8]）。ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して、36 ヵ月後の大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD がそれぞれ 6.02%、5.06%増加した。その他の時点でも有意な増加がみられた（すべて p<0.0001）。

腰椎 BMD のベースラインからの変化率は、36 ヵ月後でプラセボ群と比較して、ゾレドロン酸群で有意に大きかった（最小二乗平均の差 6.71%、p<0.0001）（中間解析の閉手順[9]）。腰椎 BMD の有意な増加は、それ以外のすべての時点でも示された。

表 3-20 大腿骨近位部、大腿骨頸部および腰椎 BMD のベースラインからの変化率（ITT 集団）

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）

橈骨遠位部 BMD は、ゾレドロン酸群でプラセボ群に対して 6 ヵ月後を除くすべての時点で有意な増加がみられた（すべて p<0.0001）。転子部 BMD は、ゾレドロン酸群でプラセボ群に対してすべての時点で有意な増加がみられた（すべて p<0.0001）。

3.2.3.2.4 骨代謝マーカー

- 骨吸収マーカー（血清 βCTx）

中間解析で規定された閉手順の解析の一部として、骨吸収マーカーである血清 βCTx のベースラインから 36 ヵ月後までの相対変化を評価した。各観察時点での血清 βCTx の相対変化を群別で表 3-21 に示した。

ベースライン時の血清 βCTx の中央値は、ゾレドロン酸群、プラセボ群で 0.36～0.37 ng/mL であった。初回投与 6 ヵ月後で、中央値は、ゾレドロン酸群で 0.085 ng/mL、プラセボ群では、0.329 ng/mL に減少した。ゾレドロン酸群のベースライン後の来院時の中央値は、0.04～0.18 ng/mL の間で、閉経期前の正常範囲内であった。プラセボ群での中央値は、約 0.4 ng/mL で維持していた。

表 3-21 来院時の血清 βCTx（ng/mL、骨代謝マーカー解析対象集団）

Visit	Treatment	n [1]	Mean (SE), Median	p-value
Baseline	Zoledronic acid	257	0.393 (0.015), 0.362	0.1337 [2]
	Placebo	260	0.421 (0.015), 0.370	
6 months post 1st infusion	Zoledronic acid	237	0.113 (0.006), 0.085	<0.0001 [3]
	Placebo	248	0.367 (0.013), 0.329	
2nd infusion (Month 12)	Zoledronic acid	201	0.160 (0.007), 0.141	<0.0001 [3]
	Placebo	214	0.406 (0.014), 0.380	
6 months post 2nd infusion	Zoledronic acid	136	0.130 (0.007), 0.105	<0.0001 [3]
	Placebo	156	0.437 (0.019), 0.414	
3rd infusion (Month 24)	Zoledronic acid	191	0.179 (0.008), 0.157	<0.0001 [3]
	Placebo	196	0.441 (0.017), 0.418	
9-11 days post 3rd infusion	Zoledronic acid	143	0.056 (0.004), 0.042	<0.0001 [3]
	Placebo	155	0.433 (0.017), 0.414	
1 month post 3rd infusion	Zoledronic acid	178	0.064 (0.004), 0.047	<0.0001 [3]
	Placebo	192	0.446 (0.016), 0.411	
3 months post 3rd infusion	Zoledronic acid	191	0.101 (0.006), 0.082	<0.0001 [3]
	Placebo	200	0.439 (0.015), 0.396	
6 months post 3rd infusion	Zoledronic acid	190	0.151 (0.007), 0.125	<0.0001 [3]
	Placebo	197	0.455 (0.016), 0.433	
Month 36 †	Zoledronic acid	174	0.205 (0.009), 0.174	<0.0001 [3]
	Placebo	170	0.473 (0.018), 0.460	

† Endpoint in closed testing procedure for secondary efficacy variables specified for the interim analysis.

[1] n is the number of patients with evaluable measurements at each visit, as determined by efficacy window

[2] The p-value for the between-treatment baseline comparison is from analysis of variance model on loge(baseline) with treatment, stratum, and center as explanatory variables.

[3] The p-value for the post-randomization between-treatment comparisons is obtained from the analysis of covariance model on loge(ratio) with treatment, stratum, center, and loge(baseline) as explanatory variables, where ratio is defined as the post-baseline value divided by the baseline value.

Source: H2301 CSR Table 9-9（5.3.5.1.2）

36 ヵ月後の骨吸収マーカーである血清 βCTx は、ゾレドロン酸群がプラセボ群と比較して約 55%（95%信頼区間 40～51%、p<0.0001）減少した（中間解析の閉手順[12]）。それ以外のすべての測定時点でも、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して有意な減少がみられた（すべて p<0.0001）。

血清 βCTx の実測値の変化を図 3-3 に示した。平均値はゾレドロン酸 5 mg 投与後、一時的に閉経前の範囲の下限を下回ったが、1 ヵ月以内に増加し、6 ヵ月後までに閉経前の範囲内になった。各 12 ヵ月後の期間終了時には、平均値は閉経前の範囲内の下半分の値の中で安定していた。

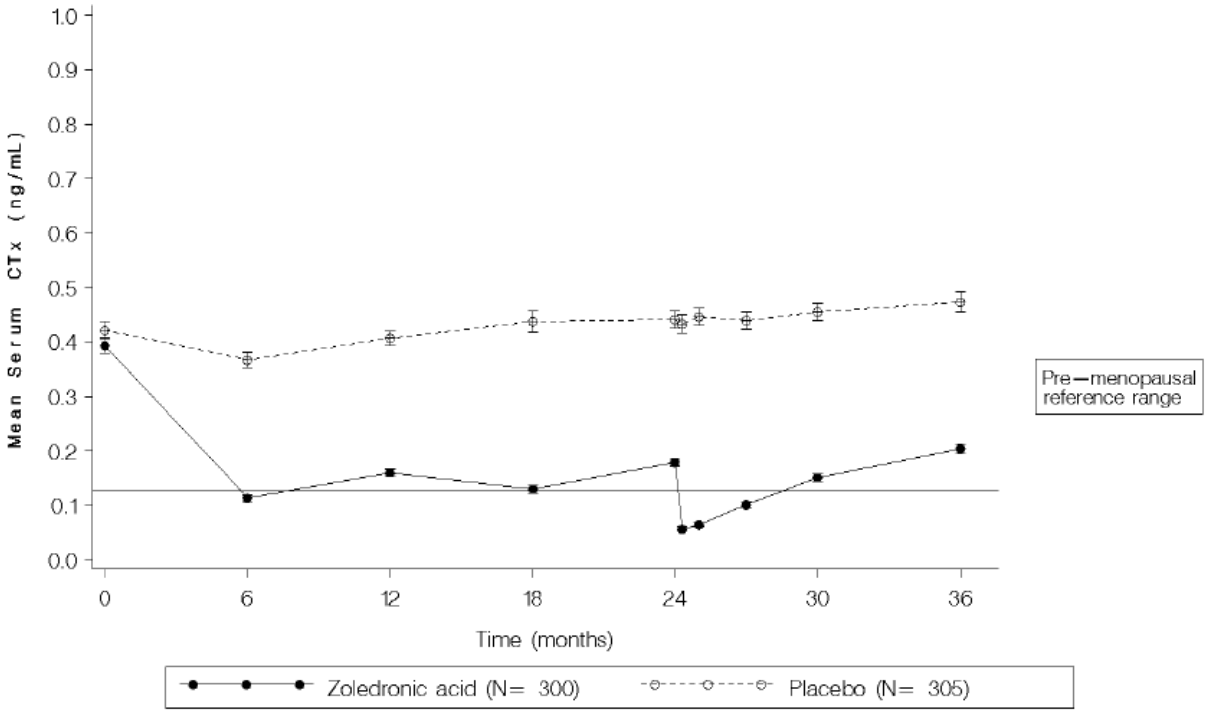


図 3-3 血清 βCTx 平均値の推移（骨代謝マーカー解析対象集団）

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）

➢ 骨形成マーカー（血清 BSAP）

中間解析で規定された閉手順の解析の一部として、血清 BSAP のベースラインから 36 ヵ月後までの相対変化を評価した。各観察時点での血清 BSAP の相対変化を群別で表 3-22 に示した。

ベースライン時の血清 BSAP の中央値は、両群ともに約 13 ng/mL であった。ゾレドロン酸群では、6 ヵ月後の中央値は 8.45 ng/mL に減少し、各 12 ヵ月後の最終時点でも一定に維持されていた。プラセボ群では、中央値は 3 年間を通じて 12.6～13.5 ng/mL の間で一定に維持された。

表 3-22 来院時の血清 BSAP（ng/mL、骨代謝マーカー解析対象集団）

Visit	Treatment	n	Mean (SE), Median	p-value
Baseline	Zoledronic acid	299	14.37 (0.32), 13.03	0.8152
	Placebo	305	14.49 (0.35), 13.36	
6 months post 1st infusion	Zoledronic acid	288	8.78 (0.14), 8.45	<0.0001
	Placebo	295	13.48 (0.30), 12.67	
2nd infusion (Month 12)	Zoledronic acid	240	9.60 (0.19), 8.96	<0.0001
	Placebo	258	13.86 (0.32), 12.78	
6 months post 2nd infusion	Zoledronic acid	147	9.05 (0.22), 8.58	<0.0001
	Placebo	166	14.59 (0.46), 12.80	
3rd infusion (Month 24)	Zoledronic acid	230	9.75 (0.19), 9.23	<0.0001
	Placebo	237	14.35 (0.35), 13.46	
9-11 days post 3rd infusion	Zoledronic acid	158	10.03 (0.23), 9.54	<0.0001
	Placebo	168	14.02 (0.42), 13.14	
1 month post 3rd infusion	Zoledronic acid	202	9.08 (0.18), 8.65	<0.0001
	Placebo	220	13.75 (0.36), 12.69	
3 months post 3rd infusion	Zoledronic acid	213	8.18 (0.16), 7.80	<0.0001
	Placebo	227	13.78 (0.36), 12.80	
6 months post 3rd infusion	Zoledronic acid	211	8.69 (0.20), 8.31	<0.0001
	Placebo	223	13.83 (0.35), 12.82	
Month 36 †	Zoledronic acid	177	10.61 (0.62), 9.33	<0.0001
	Placebo	174	14.30 (0.44), 13.16	

† Endpoint in closed testing procedure for secondary efficacy variables specified for the interim analysis.

n is the number of patients with evaluable measurements at each visit, as determined by efficacy window

The p-value for the between-treatment baseline comparison is from analysis of variance model on loge(baseline) with treatment, stratum, and center as explanatory variables.

The p-value for the post-randomization between-treatment comparisons is obtained from the analysis of covariance model on loge(ratio) with treatment, stratum, center, and loge(baseline) as explanatory variables, where ratio is defined as the post-baseline value divided by the baseline value.

Source: H2301 CSR Table 9-10（5.3.5.1.2）

36 ヵ月後の血清 BSAP は、ゾレドロン酸群がプラセボ群と比較して約 29%減少し、統計学的に有意であった（95%信頼区間 24～34%、p<0.0001）（中間解析の閉手順[13]）。それ以外のすべての測定時点でもゾレドロン酸群はプラセボ群に対して有意に減少した（すべて p<0.0001）。

血清 BSAP の実測値の変化を図 3-4 に示した。ゾレドロン酸群は、投与後 6 ヵ月間は減少したが、閉経前正常範囲で一定に維持された。

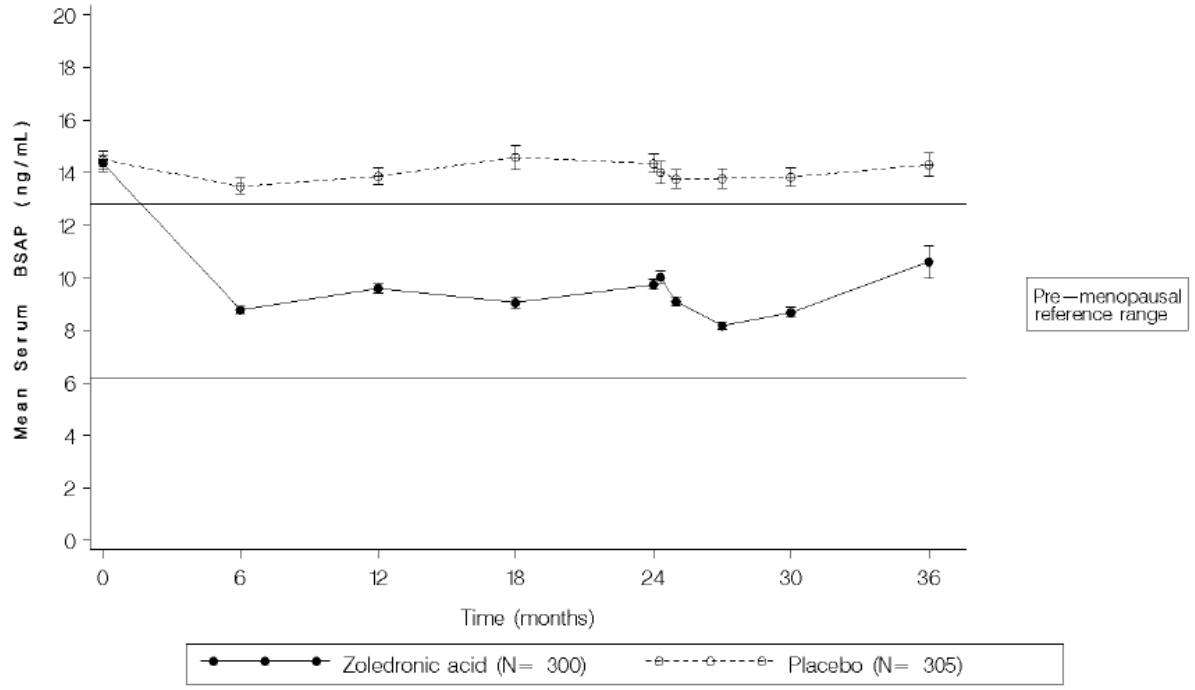


図 3-4 血清 BSAP 平均値の推移（骨代謝マーカー解析対象集団）

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）

➢ 骨形成マーカー（血清 P1NP）

中間解析で規定された閉手順の解析の一部として、血清 P1NP のベースラインから 36 ヵ月後までの相対変化を評価した。各観察時点での血清 P1NP の相対変化を群別で表 3-23 に示した。

ベースライン時の血清 P1NP の中央値は、両群ともに約 50 ng/mL であった。年 1 回の来院時の測定で、ゾレドロン酸群では中央値の減少がみられ、試験期間を通じて 18～22 ng/mL の間に維持された。プラセボ群はベースラインに近い 46～49 ng/mL の間で維持された。

36 ヵ月後、ゾレドロン酸群の血清 P1NP は、プラセボ群と比較して 52%減少し、統計学的に有意であった（95%信頼区間 49～55%、p<0.0001）（中間解析の閉手順[14]）。それ以外のすべての測定時点でも、ゾレドロン酸群はプラセボ群に対して有意に減少した（すべて p<0.0001）。

血清 P1NP の実測値の変化は、ゾレドロン酸群では、最初の 12 ヵ月間減少した後、閉経前正常範囲で一定に維持された。

表 3-23 来院時の血清 P1NP（ng/mL、P1NP 解析対象集団）

Visit	Treatment	n	Mean (SE), Median	p-value
Baseline	Zoledronic acid	619	53.98 (1.21), 49.95	0.6750
	Placebo	627	55.90 (1.28), 49.00	
2nd infusion (Month 12)	Zoledronic acid	553	21.35 (0.57), 18.12	<0.0001
	Placebo	579	50.38 (1.22), 46.18	
3rd infusion (Month 24)	Zoledronic acid	514	22.84 (0.75), 18.64	<0.0001
	Placebo	520	54.50 (1.38), 48.16	
Month 36 †	Zoledronic acid	411	25.65 (0.83), 21.86	<0.0001
	Placebo	401	53.43 (1.39), 48.88	

† Endpoint in closed testing procedure for secondary efficacy variables specified for the interim analysis.

n is the number of patients with evaluable measurements at each visit, as determined by efficacy window

The p-value for the between-treatment baseline comparison is from analysis of variance model on loge(baseline) with treatment, stratum, and center as explanatory variables.

The p-value for the post-randomization between-treatment comparisons is obtained from the analysis of covariance model on loge(ratio) with treatment, stratum, center, and loge(baseline) as explanatory variables, where ratio is defined as the post-baseline value divided by the baseline value.

Source: H2301 CSR Table 9-11（5.3.5.1.2）

- ゾレドロン酸 5 mg 反復投与の骨代謝マーカーに対する効果

  表 3-21、表 3-22、表 3-23、図 3-3 および図 3-4 に示したように、ゾレドロン酸群での 12、24 および 36 ヵ月後でのすべての骨代謝マーカーの値は同様であった。3 回目投与後の血清 βCTx は、投与 9～11 日後に最小値を示した。また、3 回目投与 6 ヵ月後に閉経前の正常範囲に戻った後、徐々に増加し、1 年後には 3 回目以降の点滴静注前の値に達した。血清 BSAP は 3 回目投与の 3 ヵ月後に最小値を示した後、増加した。

3.2.3.2.5 身長（スタジオメーターによる測定）

身長のベースラインから各測定時点までの変化量を群別で表 3-24 に示した。ゾレドロン酸群では、プラセボ群に対して 24 ヵ月後および 36 ヵ月後にスタジオメーターで測定した身長の減少が有意に小さかった（ともに $p<0.0001$）。

表 3-24 来院時の身長（mm）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	Treatment	n [1]	LS mean [2]	LS mean difference 95% CI [2]
Month 12	Zoledronic acid	1955	-1.69	0.49 (-0.11, 1.09)
	Placebo	1960	-2.18	
Month 24	Zoledronic acid	1813	-3.05	1.78 (1.06, 2.50)***
	Placebo	1801	-4.83	
Month 36 †	Zoledronic acid	1707	-4.24	2.72 (1.92, 3.52)***
	Placebo	1686	-6.96	

† Endpoint in closed testing procedure for secondary efficacy variables specified for the interim analysis.

[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 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 covariance model with treatment, region, stratum, and baseline height in the model.

***p-value < 0.0001

Source: H2301 CSR Table 9-12 （5.3.5.1.2）

3.2.3.2.6 骨折および背部痛による活動制限のあった日数

QOL 評価の一部として、ITT 集団で骨折または背部痛によって活動制限のあった日数および床上安静を要した日数を調査した。

ゾレドロン酸群では、プラセボ群に対して骨折による活動制限のあった日数および床上安静を要した日数ともに統計学的に有意に少なかった（ともに $p<0.001$）。同様にゾレドロン酸群では、プラセボ群に対して背部痛による活動制限のあった日数および床上安静を要した日数がともに統計学的に有意に少なかった（ともに $p\leq0.008$）。

骨折および背部痛のあった被験者で障害のあった日数の分布を表 3-25 および表 3-26 に示した。

表 3-25 試験期間中、骨折による活動制限のあった日数（ITT 集団）

			Zoledronic acid N=3875		Placebo N=3861	
Parameters	**Fracture**	**Days**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Bed Rest	Missing/Unknown	Missing	22	(0.57)	15	(0.39)
	Pt had no fracture	0	3433	(88.59)	3215	(83.27)
	Pt had a fracture	0	250	(6.45)	362	(9.38)
		1 -7	57	(1.47)	79	(2.05)
		8 - 14	29	(0.75)	45	(1.17)
		15 - 30	33	(0.85)	73	(1.89)
		31 - 60	27	(0.70)	40	(1.04)
		61 - 90	11	(0.28)	16	(0.41)
		> 90	13	(0.34)	16	(0.41)
Limited Activity	Missing/Unknown	Missing	22	(0.57)	15	(0.39)
	Pt had no fracture	0	3433	(88.59)	3215	(83.27)
	Pt had a fracture	0	89	(2.30)	154	(3.99)
		1 -30	132	(3.41)	155	(4.01)
		31 -60	86	(2.22)	111	(2.87)
		61 -90	54	(1.39)	90	(2.33)
		91 - 182	41	(1.06)	84	(2.18)
		> 182	18	(0.46)	37	(0.96)

Note: The fracture category is defined based on the quarterly CRF record on days of disability after fracture.

Source: H2301 CSR Table 9-13（5.3.5.1.2）

表 3-26 試験期間中、背部痛による活動制限のあった日数（ITT 集団）

			Zoledronic acid N=3875		Placebo N=3861	
Parameters	**Back Pain**	**Days**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Bed Rest	Missing/Unknown	Missing	14	(0.36)	8	(0.21)
		0	14	(0.36)	12	(0.31)
	Pt had no back pain	0	491	(12.67)	456	(11.81)
	Pt had back pain	0	2778	(71.69)	2719	(70.42)
		1 -7	162	(4.18)	216	(5.59)
		8 -14	95	(2.45)	99	(2.56)
		15 -30	111	(2.86)	127	(3.29)
		31 - 182	169	(4.36)	175	(4.53)
		183 - 365	26	(0.67)	32	(0.83)
		> 365	15	(0.39)	17	(0.44)
Limited Activity	Missing/Unknown	Missing	14	(0.36)	8	(0.21)
		0	14	(0.36)	12	(0.31)
	Pt had no back pain	0	491	(12.67)	456	(11.81)
	Pt had back pain	0	1742	(44.95)	1682	(43.56)
		1 -91	986	(25.45)	987	(25.56)
		92 - 182	246	(6.35)	252	(6.53)
		183 - 273	113	(2.92)	125	(3.24)
		274 - 365	81	(2.09)	105	(2.72)
		366 - 547	91	(2.35)	100	(2.59)
		548 - 730	48	(1.24)	69	(1.79)
		> 730	49	(1.26)	65	(1.68)

Note: The back pain category is defined based on the quarterly CRF record on back pain questionnaire.

Source: H2301 CSR Table 9-14（5.3.5.1.2）

3.2.4 安全性の結果

3.2.4.1 曝露の程度

3.2.4.1.1 投与量

ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを年 1 回点滴静注した。投与量の変更は禁止した。

3.2.4.1.2 被験者曝露状況

点滴静注時間の要約統計量を表 3-27 に示した。3 回の投与で点滴静注時間の中央値は両群ともに 15 分であった。各年の平均投与時間はわずかに長かった（16.5～17.2 分）が、各年の投与時間は両群間で同じであった。また、Stratum 別でも点滴静注時間は同様であった。

無作為化された被験者は 7,736 名で、22 名にはいずれの治験薬も投与されなかった。1 回目投与の被験者は 7,714 名、2 回目投与の被験者は 6,926 名、3 回目投与の被験者は 6,297 名であった。

表 3-27 投与時間（安全性解析対象集団）

Infusion	Duration [1]	Zoledronic acid N=3862	Placebo N=3852
1st Infusion	**Duration (min), n (%)**		
	< 15	46 (1.19%)	37 (0.96%)
	15 - 30	3729 (96.56%)	3728 (96.78%)
	>30	87 (2.25%)	87 (2.26%)
	Duration (min)		
	n	3862	3852
	Mean (SD)	17.2 (5.62)	17.2 (4.79)
	Median	15.0	15.0
	Min	6	1
	Max	168	75
2nd Infusion	**Duration (min), n (%)**		
	< 15	33 (0.85%)	13 (0.34%)
	15 - 30	3335 (86.35%)	3472 (90.13%)
	>30	41 (1.06%)	32 (0.83%)
	Missing	453 (11.73%)	335 (8.70%)
	Duration (min)		
	n	3409	3517
	Mean (SD)	16.5 (3.81)	16.5 (3.44)
	Median	15.0	15.0
	Min	3	1
	Max	78	60
3rd Infusion	**Duration (min), n (%)**		
	< 15	18 (0.47%)	12 (0.31%)
	15 - 30	3084 (79.85%)	3174 (82.40%)
	>30	5 (0.13%)	4 (0.10%)
	Missing	755 (19.55%)	662 (17.19%)
	Duration (min)		
	n	3107	3190
	Mean (SD)	16.7 (3.08)	16.7 (3.04)
	Median	15.0	15.0
	Min	2	10
	Max	49	60

[1] Patients with infusion date and infusion duration > 0 contribute to the summary statistics for each infusion.
Source: H2301 CSR Table 8-1（5.3.5.1.2）

1、2 および 3 回目投与の被験者数および割合を表 3-28 に示した。1 回目のみ投与された被験者の割合は、ゾレドロン酸群がプラセボ群と比較して高かった（ゾレドロン酸群 11.19%、プラセボ群 8.28%）が、治験薬が 2 回投与された被験者の割合は両群間でほとんど差はなかった。

表 3-28 治験薬の累積曝露状況（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）

3 回すべて治験薬が投与された被験者の割合は、Stratum I で 81.40%、Stratum II で 80.22%であった。

14 名の被験者で誤投与があった。ゾレドロン酸群に無作為化された 6 名に誤ってプラセボが 1 回投与され、プラセボ群に無作為化された 8 名にゾレドロン酸 5 mg が 1 回投与された。プラセボが誤投与されたゾレドロン酸群の 1 名で腎不全 renal failure の有害事象が発現した。残りの 13 名には、腎の有害事象および心房細動 atrial fibrillation の報告はなかった。ゾレドロン酸 5 mg が誤投与されたプラセボ群の被験者で、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness 2 名、発熱 pyrexia 1 名、高熱 hyperthermia 1 名および悪寒 chills 1 名が報告された。

3.2.4.1.3 前治療薬

試験開始前（治験薬投与開始前）の併用薬の使用率は、群間で同様であった。高頻度に使用されていた薬剤の 3 つは、アセチルサリチル酸、レボチロキシンナトリウムおよびパラセタモール（アセトアミノフェン）であった。その他の一般的に使用されていた薬剤は、この被験者集団が有する合併症を反映していた。

治験薬開始前に最も多く使用されていた骨粗鬆症治療薬の 2 つは、HRT（すべての被験者の 21.17%）およびビスホスホネート製剤（すべての被験者の 14.50%）であった。

治験薬開始前に最も多く使用されていた骨粗鬆症治療薬は、Stratum I で HRT（ゾレドロン酸群 13.23%、プラセボ群 11.85%）およびビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸群 11.99%、プラセボ群 12.01%）、Stratum II で高頻度（いずれかの群で 10%超）に使用されていたのは、HRT（ゾレドロン酸群 50.84%、プラセボ群 55.11%）、SERMs（ゾレドロン酸群 41.45%、プラセボ群 39.54%）、カルシトニン（ゾレドロン酸群 28.19%、プラセボ群 26.64%）、ビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸群 24.10%、プラセボ群 23.36%）であった。

無作為化前の前治療薬であるビスホスホネート製剤、HRT、SERMs およびカルシトニンで、十分な休薬期間があった／なかった被験者数を Stratum ごとに要約して表 3-29 に示した。ビスホスホネート製剤は、Stratum I、Stratum II ともに 97%以上の被験者で治験実施計画書に規定されている休薬の基準を満たしていた。

表 3-29 前治療として高頻度に使用されていた骨粗鬆症治療の種類（ITT 集団）

	Stratum I		Stratum II	
	Zoledronic acid (N=3045)	Placebo (N=3039)	Zoledronic acid (N=830)	Placebo (N=822)
Class	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bisphosphonates				
Never used	2666 (87.6)	2656 (87.4)	627 (75.5)	626 (76.2)
Used with sufficient washout	339 (11.1)	327 (10.8)	183 (22.0)	180 (21.9)
Used with insufficient washout	25 (0.8)	38 (1.3)	17 (2.0)	12 (1.5)
Used with unknown washout	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	14 (0.5)	18 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.5)
HRT				
Never used	2623 (86.1)	2657 (87.4)	404 (48.7)	366 (44.5)
Used with sufficient washout	313 (10.3)	280 (9.2)	118 (14.2)	147 (17.9)
Used with insufficient washout	57 (1.9)	53 (1.7)	291 (35.1)	294 (35.8)
Used with unknown washout	33 (1.1)	27 (0.9)	13 (1.6)	12 (1.5)
Missing	19 (0.6)	22 (0.7)	4 (0.5)	3 (0.4)
SERMs				
Never used	2934 (96.4)	2931 (96.4)	484 (58.3)	496 (60.3)
Used with sufficient washout	58 (1.9)	52 (1.7)	18 (2.2)	19 (2.3)
Used with insufficient washout	27 (0.9)	30 (1.0)	317 (38.2)	291 (35.4)
Used with unknown washout	5 (0.2)	5 (0.2)	9 (1.1)	15 (1.8)
Missing	21 (0.7)	21 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)
Calcitonin				
Never used	2817 (92.5)	2813 (92.6)	592 (71.3)	599 (72.9)
Used with sufficient washout	186 (6.1)	175 (5.8)	51 (6.1)	48 (5.8)
Used with insufficient washout	22 (0.7)	26 (0.9)	180 (21.7)	167 (20.3)
Used with unknown washout	2 (0.1)	5 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
Missing	18 (0.6)	20 (0.7)	4 (0.5)	4 (0.5)

Source: H2301 CSR Table 8-3（5.3.5.1.2）

3.2.4.1.4 併用薬剤

- 一般的な薬剤

全般的に併用薬剤（治験薬投与開始前から試験期間中のいずれかの時期で使用）の分布は群間で同様であった。高頻度に使用された併用薬剤の 3 つは、市販薬の鎮痛薬であるパラセタモール、アセチルサリチル酸およびイブプロフェンであった。アセチルサリチル酸およびイブプロフェンの使用頻度は、両群間で同様であった。パラセタモールは、ゾレドロン酸群（43.10%）でプラセボ群（33.59%）と比較して高頻度に使用されていた。その理由として、ゾレドロン酸 5 mg の初回投与 3 日以内に発現する急性期反応の管理にパラセタモールの使用が治験実施計画書で推奨されているためと考えられた。

➢ 骨粗鬆症に対する薬剤

試験開始後、高頻度（被験者の 1.0%以上）に使用された骨粗鬆症治療薬を表 3-30 に示した。Stratum I の被験者は骨粗鬆症治療薬の併用は禁止されていたため、併用率は、Stratum II と比較して少なかった。試験期間中、禁止されていた骨粗鬆症治療薬の併用率は、プラセボ群がゾレドロン酸群と比較してどちらの Stratum とも高かった。これは、主にプラセボ群に椎体骨折または臨床骨折が高頻度に発現し、これらの発生後に禁止された骨粗鬆症治療薬を使用したためと考えられた。

表 3-30 試験開始後高頻度（いずれかの群で 1.0%以上）に使用された骨粗鬆症に対する薬剤（ITT 集団）

	Stratum I		Stratum II	
	Zoledronic acid (N = 3045)	Placebo (N = 3039)	Zoledronic acid (N = 830)	Placebo (N = 822)
WHO preferred term [1]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total no. of patients	248 (8.1)	348 (11.5)	672 (81.0)	672 (81.8)
Raloxifene hydrochloride	45 (1.5)	72 (2.4)	345 (41.6)	346 (42.1)
Calcitonin, salmon	44 (1.4)	65 (2.1)	137 (16.5)	144 (17.5)
Alendronate sodium	38 (1.2)	91 (3.0)	19 (2.3)	30 (3.6)
Estriol	38 (1.2)	38 (1.3)	34 (4.1)	19 (2.3)
Estradiol	26 (0.9)	19 (0.6)	68 (8.2)	69 (8.4)
Estrogens conjugated	22 (0.7)	18 (0.6)	109 (13.1)	101 (12.3)
Risedronate sodium	21 (0.7)	48 (1.6)	11 (1.3)	26 (3.2)
Calcitonin	15 (0.5)	18 (0.6)	39 (4.7)	34 (4.1)
Tamoxifen	6 (0.2)	5 (0.2)	4 (0.5)	10 (1.2)
Raloxifene	4 (0.1)	10 (0.3)	24 (2.9)	28 (3.4)
Medroxyprogesterone acetate	1 (0.0)	2 (0.1)	23 (2.8)	20 (2.4)

[1] Concomitant medications entered into the database were coded using the World Health Organization (WHO) Drug Reference List, which employs the Anatomical Therapeutic Chemical classification system.

Source: H2301 CSR Table 8-4（5.3.5.1.2）

➢ NSAIDs または ACE 阻害薬

ゾレドロン酸 5 mg 年 1 回投与の潜在的な作用を把握するうえで腎に対する安全性（クレアチニンクリアランス）を観察することは重要であることから、腎に対する安全性（クレアチニンクリアランス）に影響を与えることが知られており、一般的に使用される薬剤｛NSAIDs、ACE 阻害薬およびシクロオキシゲナーゼ 2（以下、COX2）阻害薬など｝に関して使用状況を要約した（表 3-31）。

これらに分類された薬剤を使用していた被験者の割合は、両群で同様であった。高頻度（被験者の 10%以上）に使用されていた NSAIDs は、アセチルサリチル酸、ジクロフェナクおよびイブプロフェンであった。NSAIDs および ACE 阻害薬の両方が使用された被験者の割合は、ゾレドロン酸群 22.84%、プラセボ群 23.54%と同様であった。

表 3-31 試験開始後高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）に使用された NSAIDs、COX2 阻害薬および ACE 阻害薬（ITT 集団）

Class Preferred term	Zoledronic acid N=3875 n (%)	Placebo N=3861 n (%)
Total	2794 (72.10)	2793 (72.34)
NSAIDs (excluding COX2)		
-Total	2212 (57.08)	2173 (56.28)
Acetylsalicylic acid	1162 (29.99)	1139 (29.50)
Ibuprofen	511 (13.19)	469 (12.15)
Diclofenac sodium	493 (12.72)	483 (12.51)
Diclofenac	472 (12.18)	466 (12.07)
Naproxen	125 (3.23)	96 (2.49)
Piroxicam	115 (2.97)	117 (3.03)
Naproxen sodium	102 (2.63)	102 (2.64)
COX2		
-Total	655 (16.90)	699 (18.10)
Rofecoxib	349 (9.01)	372 (9.63)
Celecoxib	269 (6.94)	317 (8.21)
Valdecoxib	72 (1.86)	80 (2.07)
Etoricoxib	68 (1.75)	80 (2.07)
ACE Inhibitors		
-Total	1281 (33.06)	1294 (33.51)
Enalapril	331 (8.54)	359 (9.30)
Enalapril maleate	226 (5.83)	225 (5.83)
Captopril	176 (4.54)	151 (3.91)
Lisinopril	109 (2.81)	129 (3.34)
Ramipril	102 (2.63)	104 (2.69)
Perindopril	89 (2.30)	92 (2.38)
Losartan potassium	79 (2.04)	79 (2.05)

Source: H2301 CSR Table 8-5（5.3.5.1.2）

3.2.4.2 有害事象

3.2.4.2.1 有害事象の表示

有害事象が発現した被験者の割合は、両群間で同様（ゾレドロン酸群 95.49%、プラセボ群 93.87%）であった。

高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）に発現した有害事象を PSOC 別で表 3-32 に示した。最も高頻度（いずれかの群で 20.0%以上）に発現した PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders、感染症および寄生虫症 infections and infestations、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions、胃腸障害 gastrointestinal disorders、神経系障害 nervous system disorders、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications であった。

表 3-32 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	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)
Primary system organ class affected		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2515 (65.12)	2335 (60.62)
Infections and infestations	1968 (50.96)	1930 (50.10)
General disorders and administration site conditions	1669 (43.22)	853 (22.14)
Gastrointestinal disorders	1477 (38.24)	1359 (35.28)
Nervous system disorders	1271 (32.91)	1085 (28.17)
Injury, poisoning and procedural complications	1014 (26.26)	1200 (31.15)
Vascular disorders	768 (19.89)	750 (19.47)
Metabolism and nutrition disorders	581 (15.04)	567 (14.72)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	557 (14.42)	591 (15.34)
Cardiac disorders	542 (14.03)	485 (12.59)
Eye disorders	538 (13.93)	500 (12.98)
Investigations	458 (11.86)	385 (9.99)
Psychiatric disorders	456 (11.81)	436 (11.32)
Skin and subcutaneous tissue disorders	408 (10.56)	429 (11.14)
Renal and urinary disorders	390 (10.10)	335 (8.70)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	298 (7.72)	279 (7.24)
Ear and labyrinth disorders	265 (6.86)	262 (6.80)
Blood and lymphatic system disorders	241 (6.24)	218 (5.66)

Source: H2301 CSR Table 10-1（5.3.5.1.2）

3.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

  高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）に発現した有害事象を PT 別で表 3-33 に示した。

表 3-33 PT 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）にみられた有害事象（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	3688 (95.49)	3616 (93.87)
Preferred term		
Back pain	933 (24.16)	963 (25.00)
Arthralgia	918 (23.77)	785 (20.38)
Pyrexia	693 (17.94)	176 (4.57)
Hypertension	492 (12.74)	477 (12.38)
Headache	478 (12.38)	310 (8.05)
Urinary tract infection	468 (12.12)	451 (11.71)
Myalgia	452 (11.70)	143 (3.71)
Pain in extremity	437 (11.32)	383 (9.94)
Nasopharyngitis	435 (11.26)	425 (11.03)
Influenza	365 (9.45)	343 (8.90)
Osteoarthritis	351 (9.09)	374 (9.71)
Influenza-like illness	341 (8.83)	103 (2.67)
Nausea	330 (8.54)	199 (5.17)
Dizziness	295 (7.64)	257 (6.67)
Constipation	285 (7.38)	294 (7.63)
Shoulder pain	267 (6.91)	214 (5.56)
Cataract	244 (6.32)	222 (5.76)
Diarrhea	232 (6.01)	215 (5.58)
Bone pain	222 (5.75)	87 (2.26)
Fatigue	209 (5.41)	135 (3.50)
Chills	206 (5.33)	38 (0.99)
Bronchitis	205 (5.31)	234 (6.07)
Asthenia	194 (5.02)	112 (2.91)

Source: H2301 CSR Table 10-2（5.3.5.1.2）

報告された有害事象のうち、ゾレドロン酸群（43.2%）でプラセボ群（22.1%）と比較して発現率が 2 倍あった PSOC は、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions のみであった。この差は、ゾレドロン酸 5 mg の投与 3 日以内にみられた急性期反応の発現率が高いことによるものであった。

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、骨痛 bone pain および悪寒 chills

であった。これらは、急性期反応と一致しており、治験薬の初回投与 3 日以内に最も高頻度に発現した。

➢ 因果関係が否定できない有害事象

治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないとされた有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群（45.3%）がプラセボ群（17.1%）と比較して 2 倍を上回っていた。この差は、投与 3 日以内に発現する有害事象（発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness など）の発現率がゾレドロン酸群で高かったことによるものであった（表 3-34）。

表 3-34 PT 別の高頻度（いずれかの群で 1.0%以上）にみられた因果関係が否定できない有害事象（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 related to study drug	1749 (45.29)	660 (17.13)
Preferred Term		
Pyrexia	617 (15.98)	78 (2.02)
Myalgia	362 (9.37)	62 (1.61)
Influenza-like illness	301 (7.79)	59 (1.53)
Arthralgia	260 (6.73)	52 (1.35)
Headache	250 (6.47)	75 (1.95)
Chills	187 (4.84)	28 (0.73)
Bone pain	178 (4.61)	42 (1.09)
Nausea	173 (4.48)	46 (1.19)
Back pain	117 (3.03)	35 (0.91)
Fatigue	115 (2.98)	53 (1.38)
Asthenia	103 (2.67)	31 (0.80)
Pain	92 (2.38)	25 (0.65)
Pain in extremity	67 (1.73)	21 (0.55)
Vomiting	66 (1.71)	8 (0.21)
Dizziness	61 (1.58)	33 (0.86)
Body temperature increased	56 (1.45)	5 (0.13)
Malaise	50 (1.29)	16 (0.42)
Diarrhea	41 (1.06)	18 (0.47)

Source: H2301 CSR Table 10-3（5.3.5.1.2）

➢ 有害事象の重症度

両群に発現した有害事象の大部分は、軽度（ゾレドロン酸群 15.38%、プラセボ群 16.43%）および中等度（ゾレドロン酸群 52.54%、プラセボ群 50.00%）であった。重度の有害事象が報告された被験者の割合は、ゾレドロン酸群（27.50%）、プラセボ群（27.41%）でほぼ同様であった。

➢ 有害事象の発現時期

投与 3 日以内に 1 件以上の有害事象が発現したのは、ゾレドロン酸群 51.35%、プラセボ群 26.32%で、群間差は 25.03%であった。投与 4～15 日目では 1 件以上の有害事象が発現したのは、ゾレドロン酸群 20.43%、プラセボ群 16.69%で、群間差は 3.74%に減少した。投与 16～30 日目および 31 日目以降に発現した有害事象の群間差はほとんどなかった。

各治験薬投与 30 日経過後の有害事象の発現は同様であった（初回および 2 回目の投与後約 70%、3 回目の投与後約 64%）。

治験薬投与 3 日以内に高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）に発現した有害事象について、発現時期別（投与 3 日以内、3 日超）の発現率を表 3-35 に示した。投与 3 日以内に発現した有害事象で最も高頻度（5.0%以上）なものは、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、頭痛 headache および関節痛 arthralgia であり、これらすべての有害事象でゾレドロン酸群の発現率はプラセボ群の 2 倍を上回った。投与から 3 日を超えて発現した有害事象で高頻度（10%以上）なものは、背部痛 back pain、関節痛 arthralgia、高血圧 hypertension、尿路感染 urinary tract infection および鼻咽頭炎 nasopharyngitis であり、それらはすべて両群間で同様の頻度で発現した。

表 3-35 PT 別、発現時期（投与 3 日以内および 3 日超）別の投与 3 日以内に高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）でみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	≤ 3 days after any infusion		> 3 days after any infusion	
	Zoledronic acid	Placebo	Zoledronic acid	Placebo
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients studied				
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)
Preferred Term				
Pyrexia	621 (16.1)	79 (2.1)	120 (3.1)	107 (2.8)
Myalgia	365 (9.5)	66 (1.7)	122 (3.2)	85 (2.2)
Influenza-like illness	301 (7.8)	61 (1.6)	54 (1.4)	44 (1.1)
Headache	273 (7.1)	90 (2.3)	247 (6.4)	243 (6.3)
Arthralgia	245 (6.3)	76 (2.0)	739 (19.1)	744 (19.3)
Chills	188 (4.9)	27 (0.7)	20 (0.5)	11 (0.3)
Nausea	180 (4.7)	52 (1.3)	167 (4.3)	152 (3.9)
Bone pain	175 (4.5)	40 (1.0)	51 (1.3)	50 (1.3)
Back pain	160 (4.1)	85 (2.2)	821 (21.3)	910 (23.6)
Fatigue	135 (3.5)	55 (1.4)	84 (2.2)	86 (2.2)
Asthenia	107 (2.8)	35 (0.9)	94 (2.4)	77 (2.0)
Pain	89 (2.3)	24 (0.6)	44 (1.1)	29 (0.8)

Note: AEs with an incidence of at least 2.0% in the first 3 days are compared to their incidence after the first 3 days.

Source: H2301 CSR Table 10-4（5.3.5.1.2）

初回投与の 3 日以内に高頻度（2.0%以上）に発現した有害事象を、2 回目および 3 回目投与と比較して表 3-36 に示した。急性期反応に関連した有害事象は一般的に初回投与後 3 日以内に最も高頻度に発現した。初回投与 3 日以内の有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群（44.67%）がプラセボ群（14.72%）と比較して高かった。2 回目および 3 回目投与後、

群間差はかなり小さくなった（2 回目投与後：ゾレドロン酸群 16.72%、プラセボ群 10.26%、3 回目投与後：ゾレドロン酸群 10.20%、プラセボ群 8.65%）。

表 3-36 PT 別、発現時期（初回、2 回目および 3 回目投与 3 日以内）別の初回投与 3 日以内に高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）でみられた有害事象（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 (%)
Preferred term	**≤ 3 days of 1st infusion**		**≤ 3 days of 2nd infusion**		**≤ 3 days of 3rd infusion**	
Patients studied						
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）

- 投与 3 日以内に高頻度に発現した有害事象の消失および再発

投与 3 日以内に発現した有害事象は、ほとんどが一過性であった。いずれかの投与後に高頻度（5.0%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 および関節痛 arthralgia であった。これらの有害事象の多く（ゾレドロン酸群 64.71%、プラセボ群 58.77%）は、発現後 3 日以内に消失した。これらの有害事象の発現 7 日以内の消失率は、ゾレドロン酸群で 86.33%、プラセボ群 76.62%であった。この結果の要約を表 3-37 に示した。

投与 3 日以内に発現した有害事象が、その後のゾレドロン酸 5 mg の繰り返し投与により再発した被験者の割合は、いずれもわずかであった。

表 3-37 治験薬投与後 3 日以内に高頻度（5.0%以上）にみられた有害事象の消失までの時間（安全性解析対象集団）

Infusion	Duration to resolution (days)	Zoledronic acid n (%)	Placebo n (%)
Overall [1]	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 [2]	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 [3]	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 [4]	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.

[1] AEs occurred after any infusion

[2] AEs occurred between 1st and 2nd infusions

[3] AEs occurred between 2nd and 3rd infusions

[4] AEs occurred after 3rd infusion

Source: H2301 CSR Table 10-6（5.3.5.1.2）

3.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、試験または治験薬投与の中止に至った有害事象、投薬を必要とした有害事象、腎機能変化に関連する有害事象および低カルシウム血症を発現した被験者の割合は、両群間で同様であった（表 3-38）。

試験期間中 242 名（ゾレドロン酸群 130 名、プラセボ群 112 名）の被験者が死亡した。重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は、ゾレドロン酸群で 29.16%、プラセボ群で 30.06%であった。また、ゾレドロン酸群の 209 名（5.41%）、プラセボ群の 187 名（4.85%）は有害事象のために治験薬の投与を中止した。死亡、その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象の叙述は、［H2301 CSR PT supplement 2（Patient narratives）］に示した。

表 3-38 死亡、その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象（安全性解析対象集団）

Category	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Total	3436 (88.97)	3368 (87.44)
Death and SAEs		
Death	130 (3.37)	112 (2.91)
SAEs [1]	1126 (29.16)	1158 (30.06)
Other significant AEs		
Discontinuation from study drug		
SAEs	135 (3.50)	121 (3.14)
Non-serious AEs	75 (1.94)	70 (1.82)
AEs	209 (5.41)	187 (4.85)
Discontinuation from study		
AEs	80 (2.07)	70 (1.82)
Lab abnormalities	4 (0.10)	4 (0.10)
AEs requiring concomitant medications	3352 (86.79)	3282 (85.20)
Targeted AEs		
AEs associated with change in renal function	190 (4.92)	168 (4.36)
AEs of hypocalcemia	11 (0.28)	5 (0.13)

Note: A patient with multiple clinical significant events is counted only once in the total row.
[1] Death is included.
Source: H2301 CSR Table 10-7（5.3.5.1.2）

3.2.4.3.1 死亡

被験者の死亡率は、ゾレドロン酸群 130 名（3.37%）およびプラセボ群 112 名（2.91%）で同様であった（表 3-39）。治験責任医師が評価した死因は、いずれの PSOC でも両群で同様であった。高頻度に発現した 3 つの PSOC は、心臓障害 cardiac disorders、良性、悪性および詳細不明の新生物 neoplasms benign、malignant and unspecified および神経系障害 nervous system disorders であった。

高頻度（0.1%以上）に発現した死因は、脳血管発作 cerebrovascular accident、心肺停止 cardio-respiratory arrest、死亡 death、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction、心筋梗塞 myocardial infarction、心不全 cardiac failure、心停止 cardiac arrest、肺炎 pneumonia、肺塞栓症 pulmonary embolism、敗血症 sepsis および呼吸不全 respiratory failure であった。これらのうち、プラセボ群に対しゾレドロン酸群で 2 倍以上発現した事象は、脳血管発作 cerebrovascular accident｛ゾレドロン酸群 13 名（0.34%）、プラセボ群 5 名（0.13%）｝、心肺停止 cardio-respiratory arrest｛ゾレドロン酸群 9 名（0.23%）、プラセボ群 2 名（0.05%）｝、急性心筋梗塞 acute myocardial

infarction｛ゾレドロン酸群 7 名（0.18%）、プラセボ群 1 名（0.03%）｝および肺炎 pneumonia ｛ゾレドロン酸群 4 名（0.10%）、プラセボ群 1 名（0.03%）｝であった。

表 3-39 PSOC 別の死因（安全性解析対象集団）

Primary system organ class affected	Zoledronic acid N=3862 n (%)	Placebo N=3852 n (%)
Total no. of patients died	130 (3.37)	112 (2.91)
Cardiac disorders	39 (1.01)	33 (0.86)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	23 (0.60)	23 (0.60)
Nervous system disorders	22 (0.57)	12 (0.31)
Infections and infestations	14 (0.36)	11 (0.29)
General disorders and administration site conditions	11 (0.28)	11 (0.29)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (0.26)	10 (0.26)
Gastrointestinal disorders	4 (0.10)	4 (0.10)
Renal and urinary disorders	2 (0.05)	0 (0.00)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.03)	3 (0.08)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.03)	1 (0.03)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.03)	0 (0.00)
Psychiatric disorders	1 (0.03)	0 (0.00)
Vascular disorders	1 (0.03)	3 (0.08)
Hepatobiliary disorders	0 (0.00)	1 (0.03)

Source: H2301 CSR Table 10-8（5.3.5.1.2）

3.2.4.3.2 重篤な有害事象

高頻度（0.5%以上）に発現した重篤な有害事象を PT 別に表 3-40 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、両群間で同様（ゾレドロン酸群 29.16%、プラセボ群 30.06%）であった。重篤な有害事象で最も発現率の高かった 5 つの PSOC は、心臓障害 cardiac disorders（ゾレドロン酸群 5.90%、プラセボ群 4.98%）、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications（ゾレドロン酸群 4.82%、プラセボ群 7.71%）、感染症および寄生虫症 infections and infestations（ゾレドロン酸群 4.95%、プラセボ群 4.67%）、良性、悪性および詳細不明の新生物 neoplasms benign、malignant and unspecified（ゾレドロン酸群 4.79%、プラセボ群 4.34%）および神経系障害 nervous system disorders（ゾレドロン酸群 4.19%、プラセボ群 4.54%）であった。PSOC が心臓障害 cardiac disorders の発現率で群間差がみられたのは、心房細動 atrial fibrillation の発現率がゾレドロン酸群（1.29%）でプラセボ群（0.52%）の約 2.5 倍高かったことによるものであった。

表 3-40 PT 別の高頻度（いずれかの群で 0.5%以上）にみられた重篤な有害事象（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 an SAE	1126 (29.16)	1158 (30.06)
Pneumonia	51 (1.32)	55 (1.43)
Atrial fibrillation	50 (1.29)	20 (0.52)
Osteoarthritis	47 (1.22)	50 (1.30)
Cerebrovascular accident	39 (1.01)	34 (0.88)
Myocardial infarction	36 (0.93)	37 (0.96)
Breast cancer	31 (0.80)	29 (0.75)
Hip fracture	31 (0.80)	49 (1.27)
Basal cell carcinoma	30 (0.78)	14 (0.36)
Angina pectoris	28 (0.73)	31 (0.80)
Cataract	25 (0.65)	23 (0.60)
Anemia	23 (0.60)	11 (0.29)
Cardiac failure	23 (0.60)	18 (0.47)
Abdominal pain	21 (0.54)	15 (0.39)
Cardiac failure congestive	21 (0.54)	13 (0.34)
Hypertension	21 (0.54)	22 (0.57)
Urinary tract infection	21 (0.54)	17 (0.44)
Arthralgia	19 (0.49)	20 (0.52)
Back pain	19 (0.49)	33 (0.86)
Femur fracture	19 (0.49)	32 (0.83)
Chronic obstructive pulmonary disease	18 (0.47)	27 (0.70)
Dyspnea	18 (0.47)	23 (0.60)
Cholelithiasis	16 (0.41)	20 (0.52)
Wrist fracture	14 (0.36)	23 (0.60)
Humerus fracture	7 (0.18)	20 (0.52)

Source: H2301 CSR Table 10-9（5.3.5.1.2）

3.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

- 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象のうち、高頻度（0.1%以上）に発現したものを表 3-41 に示した。投与中止に至った有害事象が発現した場合でも、安全性および有効性の追跡調査のため、試験を継続することが推奨された。投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、両群間で同様（ゾレドロン酸群 5.41%、プラセボ群 4.85%）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、両群ともにすべて 0.50%を下回っていた。

治験薬投与中止に至った有害事象のうち、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して発現率が 2 倍以上のものは、脳血管発作 cerebrovascular accident、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction、乳癌 breast cancer、関節痛 arthralgia、うっ血性心不全 cardiac failure congestive、心肺停止 cardio-respiratory arrest および悪寒 chills であった。急性心筋梗塞 acute myocardial infarction および心筋梗塞 myocardial infarction の 2 つの有害事象をあわせた場合の被験者数は、ゾレドロン酸群およびプラセボ群で同数（9 名）であった。

表 3-41 PT 別の高頻度（いずれかの群で 0.1%以上）にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（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 an AE leading to discontinuation from study drug	209 (5.41)	187 (4.85)
Creatinine renal clearance decreased	18 (0.47)	15 (0.39)
Cerebrovascular accident	13 (0.34)	5 (0.13)
Renal impairment	7 (0.18)	7 (0.18)
Acute myocardial infarction	6 (0.16)	1 (0.03)
Breast cancer	6 (0.16)	2 (0.05)
Death	6 (0.16)	5 (0.13)
Cardiac arrest	5 (0.13)	6 (0.16)
Dementia	5 (0.13)	4 (0.10)
Arthralgia	4 (0.10)	0 (0.00)
Cardiac failure	4 (0.10)	4 (0.10)
Cardiac failure congestive	4 (0.10)	1 (0.03)
Cardiorespiratory arrest	4 (0.10)	1 (0.03)
Chills	4 (0.10)	0 (0.00)
Renal failure	4 (0.10)	7 (0.18)
Myocardial infarction	3 (0.08)	8 (0.21)
Back pain	1 (0.03)	5 (0.13)
Lung neoplasm malignant	1 (0.03)	4 (0.10)

Source: H2301 CSR Table 10-10（5.3.5.1.2）

- 治療を必要とした有害事象

  治療を必要と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（86.79%）およびプラセボ群（85.20%）で同様であった。

3.2.4.4 臨床検査値の評価

3.2.4.4.1 血液学的検査

血液学的検査パラメータの推移に群間差はなかった。ベースラインからの検査値の変化の要約統計量には傾向はなかった。さらに血液学的検査値の推移の解析では、両群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

治験薬投与後に臨床的に重要な血液学的検査値の異常（高値／低値）を示した被験者は非常に少なく、群間で同様であったが、リンパ球の高値（60%超）がゾレドロン酸群の 17 名、プラセボ群の 4 名にみられた。

3.2.4.4.2 血液生化学検査

血液生化学検査パラメータの推移に群間差はなかった。ベースラインからの検査値の変化の要約統計量には傾向はなかった。さらに血液生化学検査値の推移の解析では、両群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

投与後に臨床的に重要な血液生化学検査値の異常（高値／低値）を示した被験者は非常に少なく、群間で同様であった。

3.2.4.4.3 尿検査

pH、比重および顕微鏡検査を含んだ尿検査でベースラインからの臨床的変化はみられなかった。

3.2.4.5 バイタルサイン、身体所見および安全性に関するその他の所見

3.2.4.5.1 バイタルサイン

全体的に、バイタルサインに特記すべき変化はみられず、座位の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数および体重のベースラインからの平均変化量に臨床的に特記すべき傾向はなかった。

3.2.4.5.2 心電図

心電図安全性解析対象集団の 559 名（ゾレドロン酸群 278 名、プラセボ群 281 名）は Visit 6（24 ヵ月後）に 1 回以上の心電図評価を実施した。心電図は、3 回目の投与前および投与 9～11 日後に実施した。各評価で RR、PR、QRS および QT 間隔の測定を行った。心拍数で補正した QT 間隔（QTcB および QTcF）も得られた。

臨床的に特記すべき心拍数および心臓の状態への影響はなかった。心室再分極に対する影響を評価するため、QTcF 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ところ、中心傾向に影響はなく、特定の外れ値のエビデンスもみられなかった。本試験では、プラセボ群と比べてゾレドロン酸群が心電図に悪影響を及ぼすことを示唆するエビデンスは認められなかった。

心電図安全性解析対象集団で 3 回目投与前および投与 9～11 日後に心房細動 atrial fibrillation がみられた被験者は、ゾレドロン酸群 6 名（2.16%）、プラセボ群 8 名（2.85%）であり、両群で同様の発現率であった。

3.2.4.5.3 安全性に関する特別な項目

3.2.4.5.3.1 腎に対する安全性

- 腎機能変化に関連した有害事象

  腎機能変化に関連した有害事象を発現した被験者は、ゾレドロン酸群 190 名（4.92%）、プラセボ群 168 名（4.36%）と同様の発現率であった。ゾレドロン酸群の発現率が 0.1%以上かつプラセボの 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 increased blood creatinine（ゾレドロン酸群 0.78%、プラセボ群 0.31%）および高窒素血症 azotemia（ゾレドロン酸群 0.13%、プラセボ群被験者なし）であった（表 3-42）。

表 3-42 腎機能の変化に関連した有害事象（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)

Source: H2301 CSR Table 10-11（5.3.5.1.2）

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%）であり、発現被験者数および頻度は両群で同様であった。

表 3-42 に示した有害事象のうち、高頻度に発現した重篤な有害事象は、腎不全 renal failure｛ゾレドロン酸群 4 名（0.10%）、プラセボ群 7 名（0.18%）｝および急性腎不全 renal failure acute｛ゾレドロン酸群 4 名（0.10%）、プラセボ群 3 名（0.08%）｝であった。その他には、重篤な腎機能変化に関連した有害事象は各群で 1 名以下の発現であった。

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 7 名（ゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 5 名）であった。

➢ 腎の短期的な臨床検査値異常（投与 9～11 日後）

ゾレドロン酸 5 mg の腎臓への短期的な作用を評価するため、腎安全性解析対象集団（5,035 名）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）がベースラインまたは投与前と比較して以下に示す変化を示した被験者数を評価した。結果の要約を表 3-43 に示した。

- 血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加
- 尿タンパク検査でベースライン時は 2+以下で、2+超

ベースラインから血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超える増加の発現率は、ゾレドロン酸群（1.81%）がプラセボ群（0.81%）よりも 1%高かった。3 回の各投与後、ベースラインと比較して 0.5 mg/dL を超える血清クレアチニン値の増加がみられた被験者の割合は、ゾレドロン酸群で 0.61～1.14%であった。

各投与の 9～11 日後の尿検査で、治療中に尿タンパクが 2+を超えた被験者数は少なく、ゾレドロン酸群 14 名（0.62%）、プラセボ群 4 名（0.18%）であった。

表 3-43 ベースラインから各投与 9～11 日後の事前に規定された基準に合致した腎機能検査値異常（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）

次に、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 3-44 に示した。

全体として、ゾレドロン酸群の 31 名（1.34%）、プラセボ群の 10 名（0.43%）が投与前から投与 9～11 日後の間に、血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えて増加した。ゾレドロン酸群の 31 名の血清クレアチニン値は経時的に徐々に減少し、投与前と比較して 0.5 mg/dL を超える増加が事象発現 12 ヵ月後まで持続した被験者はいなかった。ゾレドロン酸群の 2 名は、2 回の別々の投与後にそれぞれ、血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加がみられた。プラセボ群の 10 名中 8 名は、12 ヵ月後には血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加は消失した。プラセボ群で再増加のあった被験者はなかった。

表 3-44 各投与前から各投与 9～11 日後の血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加のみられた被験者（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）

➢ 腎の長期的な臨床検査値異常

腎の長期的な臨床検査値異常は、安全性解析対象集団でベースライン時と Visit 5（12 ヵ月後）、Visit 6（24 ヵ月後）の再投与前および 36 ヵ月後の試験終了時に得られた検査値に関して、以下に示す変化を評価した。結果の要約を表 3-45 に示した。

- クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満
- 血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL を超える増加
- 尿タンパク検査がベースライン時は 2+以下で、2+超

2 回目、3 回目の点滴静注前および 36 ヵ月後にクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に減少した被験者の割合は群間で同様であった。

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 ヵ月後ではゾレドロン酸群がプラセボ群と比較してわずかに低く、群間に明らかな傾向はなかった。

タンパク尿 proteinuria の全体の発現率は、試験期間中、いずれの投与前および 36 ヵ月後でも両群間で同じ（0.51%）であった。

表 3-45 事前に規定された基準に合致した腎機能検査値異常（安全性解析対象集団）

Visit / Criterion	Zoledronic acid N	n	(%)	Placebo 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 [1]						
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 [2]						
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.

[1] Patients with abnormal renal lab data at the last assessment.

[2] 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）

各来院時の血清クレアチニン値およびクレアチニンクリアランスの平均変化を表 3-46 に示した。各来院時で変化の大きさは両群で同様であった。

表 3-46 血清クレアチニン値およびクレアチニンクリアランスのベースライン時からの経時的平均変化（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）

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および腎機能障害に関連する有害事象を盲検下にて判定した。その結果、独立判定委員会が確定した臨床的に意味のある腎機能障害は、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。臨床的に意味のある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%）であり、最も多くみられた有害事象は、血中クレアチニン増加 increased blood creatinine であった。

3.2.4.5.3.2 低カルシウム血症

- 臨床検査値

腎安全性解析対象集団では、投与 9～11 日後に血清カルシウム値を測定した。この集団で、初回、2 回目および 3 回目投与 9～11 日後に血清カルシウム値が 2.075 mmol/L（基準値範囲の下限）未満に変化した被験者は、ゾレドロン酸群でそれぞれ 2.3%（49/2,114 名）、0.1%（2/1,663 名）および 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%）のみであった。

本試験の安全性解析対象集団で、臨床的に重要な血清カルシウムの低値（1.87 mmol/L 未満）を発現した被験者は、ゾレドロン酸群の 9 名、プラセボ群の 5 名であった。低カルシウム血症の徴候があった被験者はなく、ほとんどの血清カルシウム値の減少は、次の測定時までに正常範囲に戻った。

- 有害事象

有害事象として低カルシウム血症 hypocalcemia は、ゾレドロン酸群の 11 名（0.28%）、プラセボ群の 5 名（0.13%）に発現した（表 3-38）。これらの被験者のうち、臨床的に重要な血清カルシウム値（1.87 mmol/L 未満）を示した被験者は 3 名のみであり、その 3 名中 2 名はプラセボ群であった。

低カルシウム血症 hypocalemia の有害事象で重篤または重度なものはなく、試験の中止に至った被験者はいなかった。ゾレドロン酸群の 3 名およびプラセボ群の 1 名の低カルシウム血症 hypocalemia の有害事象のみが治験責任医師によって治験薬との因果関係が疑われた。

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。その結果、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。

3.2.4.5.3.3 心房細動

ゾレドロン酸群の 228 名（5.90%）およびプラセボ群の 192 名（4.98%）で PSOC として心臓障害 cardiac disorders の重篤な有害事象がみられた。ゾレドロン酸群で最も高頻度に報告された重篤な有害事象は、心房細動 atrial fibrillation（50 名、1.29%）で、プラセボ群（20 名、0.52%）と比較して約 2.5 倍発現率が高かった。

心房細動 atrial fibrillation が、ゾレドロン酸 5 mg 投与後の血清電解質の変化または急性期反応に関連したその他の全身性の変化によるものかを検討するために、薬剤投与と心房細動発現のタイミングを調査した（表 3-47）。心房細動 atrial fibrillation の大部分は、投与 30 日目超に発現した。全体として、ゾレドロン酸群の 2 名は投与 3 日以内に心房細動 atrial fibrillation が発現したが、急性の心房細動 atrial fibrillation とは考えられなかった。

表 3-47 点滴静注後の時期別の心房細動の有害事象の発現数および発現率（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)

Note: 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.

Note: 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）

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盲検下にて判定した。その結果、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%）であった。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率は両群で大きな違いはなかった。

3.2.4.5.3.4 眼障害

PSOC が眼障害 eye disorders の有害事象は、ゾレドロン酸群 538 名（13.93%）、プラセボ群 500 名（12.98%）で報告された。

独立した眼科専門医が盲検下にてビスホスホネート製剤に関連する眼障害の有無を判定した。判定の結果、ビスホスホネート製剤に関連する眼障害は、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。この眼障害の発現率の群間差は 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、これらの眼障害は、他のビスホスホネート製剤で報告されているものと一致しており、抗炎症の点眼剤の投与などの保存的治療により管理することが可能であった。

3.2.4.5.3.5 無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節

ビスホスホネート製剤と無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節との因果関係は、現在のエビデンスでは認められていないが、これらの有害事象について評価した。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／偽関節か否かを盲検下で判定した。

骨折後の遷延治癒に関して独立判定委員会で検討・確認した 21 名（ゾレドロン酸群 10 名、プラセボ群 11 名）のうち、3 名（ゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 1 名）が偽関節と確定し、プラセボ群 2 名は確定できないと判定された。

無血管性骨壊死に関して独立判定委員会で検討・確認した 27 名（ゾレドロン酸群 14 名、プラセボ群 13 名）のうち、7 名（ゾレドロン酸群 4 名、プラセボ群 3 名）が無血管性骨壊死と判定された。無血管性骨壊死は 6 名が大腿骨近位部に、1 名が膝部に発現した。

ゾレドロン酸 5 mg 投与が無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節のリスクを増大させるエビデンスは認められなかった。

3.2.4.5.3.6 顎骨壊死

顎骨壊死の自発報告はなかった。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、歯科専門医 5 名からなる独立判定委員会が疑わしい事例について顎骨壊死の基準に該当するか否かを盲検下で判定した。

顎骨壊死の可能性があるあるいはおそらく顎骨壊死であろうと判定された顎骨有害事象は、各群の 1 名であった。

3.2.4.5.3.7 骨生検

部分集団にて塩酸テトラサイクリンによる二重標識後の腸骨生検を実施した。定性的な組織学的形態計測データは 152 名（ゾレドロン酸群 82 名、プラセボ群 70 名）、定量的な組織学的形態計測データは 111 名（ゾレドロン酸群 59 名、プラセボ群 52 名）からそれぞれ入手することができた。Micro-CT のデータは、143 名（ゾレドロン酸群 76 名、プラセボ群 67 名）から入手することができた。

骨微細構造は、micro-CT を用いて解析された。この評価は合計 99 core（Ct.Th.の測定がない 4 人の被験者を含む）で可能であり、ゾレドロン酸群ではプラセボ群と比較してより骨量（BVTV）の有意な増加がみられた（中央値でゾレドロン酸群 16.62%、プラセボ群 12.81%、p=0.0200）。ゾレドロン酸 5 mg による骨梁構造保存の裏付けとなるエビデンスとしては、ゾレドロン酸群の骨生検から有意に高い骨梁数（p=0.0081）、骨梁間隙の減少（p=0.0105）および骨梁連結性の改善（p=0.0617）が確認された。皮質骨幅および骨梁骨幅、構造モデル指数（骨梁形態の指標）は群間で有意差は認められなかった。

ゾレドロン酸群から得られた骨生検で骨髄線維化および線維性骨のエビデンスはなかった。また、1 名を除きすべての骨生検標本で、海綿骨または皮質骨のいずれかに二重標識を含んで

いた。ゾレドロン酸群で 1 つの不完全で断片化された骨生検では標識はなかった。定量的な組織学的形態解析では、ゾレドロン酸群で、活性化頻度（p<0.0001）、骨石灰化面（p<0.0001）、類骨面（p<0.0001）および類骨量（p<0.0001）および類骨量を対象とした骨形成速度（p<0.0001）の有意な減少が認められた。これらの変化はすべて、活性化頻度に基づいてプラセボ群の 71%に対して骨代謝の相対平均が減少したことによるものであった。ゾレドロン酸群のリモデリング期間および吸収時間の延長は、その他のすべてのビスホスホネート製剤でも報告されており、これらの薬剤の作用機序によるものであることが知られている。骨構造の組織学的形態解析では、構造維持の傾向が認められたが、骨梁数（p<0.02）を除いて、有意な変化ではなかった。Goldner 染色切片上で測定された類骨厚の中央値は、ゾレドロン酸群（5.10 µm）はプラセボ群（5.65 µm）と比較して有意（p=0.00094）に低かった。類骨量率の中央値は、ゾレドロン酸群（0.50%）はプラセボ群（1.78%）と比較して有意（p<0.0001）に低かった。これらの所見は、ゾレドロン酸 5 mg 投与後に骨軟化症が発現しないことを支持している。

結論として、骨生検の組織学的形態解析および micro-CT 解析で以下のことが明らかとなった。

- ビスホスホネート製剤の作用機序として特徴的な骨代謝の抑制がみられる
- 1 標本以外すべての骨生検標本が、骨代謝回転の過剰な抑制を否定する
- ゾレドロン酸 5 mg 投与後に骨梁構造が維持されたエビデンスがある
- ゾレドロン酸 5 mg 投与後に骨髄線維化、線維性骨および骨軟化症のエビデンスはない

表 3-48 定量的骨生検パラメータの記述要約（骨生検解析対象集団） (1)

Parameter (Code) (Unit)	Statistics	Zoledronic acid	Placebo	p-value
Micro-CT parameters				
Bone volume (BVTV) (%)	n	50	49	0.0200
	Median	16.620	12.810	
Connectivity density (CONND) ($1/mm^3$)	n	50	49	0.0617
	Median	4.400	3.300	
Trabecular number (TBN) (1/mm)	n	50	49	0.0081
	Median	1.360	1.220	
Trabecular spacing (TBSP) (mm)	n	50	49	0.0105
	Median	0.715	0.800	
Histomorphometry parameters				
Activation frequency (ACFSGL) (/ yr)	n	38	48	<0.0001
	Median	0.100	0.270	
Bone formation rate (BFRBVX) ($mm^2/mm^2/yr$)	n	38	48	<0.0001
	Median	0.048	0.152	

表 3-48 定量的骨生検パラメータの記述要約（骨生検解析対象集団） (2)

Parameter (Code) (Unit)	Statistics	Zoledronic acid	Placebo	p-value
Histomorphometry parameters				
Mineral appositional rate (MAR) (um/day)	n	38	48	0.0002
	Median	0.600	0.530	
Mineralizing surface (MS/BS) (%)	n	59	52	<0.0001
	Median	0.450	4.790	
Osteoid surface (OS/BS) (%)	n	59	52	<0.0001
	Median	5.020	17.750	
Osteoid thickness (OTH) (um)	n	59	52	0.0094
	Median	5.100	5.650	
Osteoid volume (OVBV) (%)	n	59	52	<0.0001
	Median	0.500	1.780	

Source: H2301 CSR Table 10-19（5.3.5.1.2）

3.3 結論

3.3.1 有効性

- ゾレドロン酸 5 mg の年 1 回投与は、3 年間における新規椎体骨折のリスクを有意に抑制した（70%の相対リスク抑制、p<0.0001）。
- ゾレドロン酸 5 mg の年 1 回投与は、試験期間における大腿骨近位部骨折リスクを 41%有意に抑制した（p=0.0024）。
- その他の主な副次有効性評価項目および臨床骨折の結果から、すべての評価時点で骨折リスクの有意な抑制を示した。
- ゾレドロン酸 5 mg は、3 年間の大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎および橈骨遠位部の BMD を有意に増加させた。
- ゾレドロン酸 5 mg は、3 年間の骨代謝マーカー（骨形成マーカーおよび骨吸収マーカー）を有意に減少させた。
- ゾレドロン酸 5 mg は、36 ヵ月の身長低下を有意に抑制した（p<0.0001）。
- ゾレドロン酸 5 mg は、骨折および背部痛による活動制限のあった日数および床上安静を要した日数をプラセボに比べて有意に減少させた。

3.3.2 安全性

- ゾレドロン酸 5 mg は、概ね安全で良好な忍容性を示した。
- 有害事象および重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、群間で同等であった。
- 急性期反応に関連した有害事象は、治験薬投与 3 日以内に発現し、1 週間以内に消失する傾向があった。ビスホスホネート製剤に関連した共通の作用｛低カルシウム血症 hypocalcemia、炎症性眼疾患（結膜炎 conjuctivitis、ぶどう膜炎 uveitis）、短期的な腎機能

低下 short-term renal inpairment〕を発現した被験者はごく少数であった。これらの有害事象はいずれも一過性であった。

- ゾレドロン酸群は、骨折治癒に対して有害な作用を示さず、顎骨壊死のリスクを増大させなかった。
- 重篤な有害事象として報告された心房細動 atrial fibrillation の発現率は、ゾレドロン酸群がプラセボ群と比較して高かった。数種類のエビデンスに基づき、心房細動 atrial fibrillation はおそらく偶然の所見であると考えられた。
- 骨生検検体の形態計測ならびに骨代謝マーカーの経時変化の解析の結果、ゾレドロン酸 5 mg を投与した被験者において、3 年間骨リモデリングが維持されていることが示された。
- ゾレドロン酸 5 mg 投与後の腎機能に対する長期的な影響を示すエビデンスはなかった。

4. H2301E1 試験（海外 IIIa 相試験、参考資料）

4.1 試験方法の概要

4.1.1 試験の標題

カルシウムおよびビタミン D を投与している閉経後骨粗鬆症患者に対して実施された H2301 試験に対する、長期安全性および有効性を評価することを目的とした、ゾレドロン酸の 3 年間継続二重盲検試験

4.1.2 治験責任医師

Dr. Black D 他

4.1.3 治験実施医療機関

ヨーロッパ、北アメリカ、南アメリカ、アジア、オセアニアを含む 21 ヵ国、計 118 施設

4.1.4 公表文献

Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randonlized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012; 27 (2): 243-54.

4.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2005 年 5 月 17 日
最終被験者の観察終了日：2009 年 11 月 24 日

4.1.6 開発のフェーズ

IIIa 相

4.1.7 試験の目的

4.1.7.1 主要目的

投与 3 年後から 6 年後までの DXA による大腿骨頸部の BMD 変化率を、以下の群で比較する。

- Z6 群：本試験の基本試験（以下、H2301 試験）および本試験合わせて最長 6 年間ゾレドロン酸を投与する群
- Z3P3 群：H2301 試験で 3 年間ゾレドロン酸を投与した後、本試験でプラセボを最長 3 年間投与する群

4.1.7.2 副次目的

4.1.7.2.1 有効性

有効性評価の副次目的として、以下のパラメータに関し、Z6 群と Z3P3 群の差を評価する。

- 0 年目から投与 4.5、6 年後までの大腿骨頸部 BMD、大腿骨近位部 BMD および転子部 BMD の変化率
- 投与 3 年後から 4.5 年後までの大腿骨頸部 BMD、大腿骨近位部 BMD および転子部 BMD の変化率
- 投与 3 年後から 6 年後までの大腿骨近位部 BMD、転子部 BMD の変化率
- 0 年目から投与 4.5、6 年後までの骨代謝マーカーに関する相対変化
- 投与 3 年後から 4.5、6 年後までの骨代謝マーカーに関する相対変化
- H2301 試験で骨代謝マーカーを測定した被験者約 200 名の部分集団での 0 年目から投与 3.5、4、4.5、5 および 6 年後までの骨代謝マーカーの相対的変化
- H2301 試験で骨代謝マーカーを測定した被験者約 200 名の部分集団での投与 3 年後から 3.5、4、4.5、5 および 6 年後までの骨代謝マーカーの相対的変化
- 0 年目から投与 4.5、6 年後までの腰椎 BMD、橈骨遠位部 BMD の変化率
- 投与 3 年後から 4.5、6 年後までの腰椎 BMD、橈骨遠位部 BMD の変化率
- 本試験中 3 年間の臨床骨折発生率
- 投与 3 年後から 6 年後までの新規椎体骨折発生率
- 投与 3 年後から 6 年後までの新規／増悪した椎体骨折の発生率

なお、Z6 群および Z3P3 群の他に P3Z3 群を以下のように定義した。

- P3Z3 群：H2301 試験で 3 年間プラセボを投与した後、本試験でゾレドロン酸を最長 3 年間投与する群

4.1.7.2.2 安全性

有害事象、臨床検査値、腎機能および心電図パラメータの変化を評価する。また、骨生検標本により骨質を評価する。

専門医からなる独立判定委員会は、盲検下で以下の有害事象および臨床検査値に関する情報を評価し判定する。

- 腎の事象および特記すべき腎機能検査値の変化、顎骨壊死を含む顎顔面の事象、重篤な不整脈、無血管性骨壊死、骨折後の遷延治癒／偽関節を含む骨関連事象、低カルシウム血症、眼障害、主たる死因

4.1.7.3 その他の目的

本試験の探索的目的として、以下の点を評価する。

- 投与 3 年後から 4.5、6 年後までの QCT で評価した大腿骨近位部 BMD、腰椎 BMD およびその他の指標の変化。
- 投与 3 年後から 4、5 および 6 年後までのスタジオメーターにより測定された身長の変化の差。

4.1.8 試験方法

本試験は H2301 試験を完了した閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。H2301 試験でゾレドロン酸を投与していた被験者は、本試験ではゾレドロン酸群（Z6 群）またはプラセボ群（Z3P3 群）のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。H2301 試験が進行中で盲検性が維持されている間は H2301 試験での割り付けをマスクする必要があったため、H2301 試験でプラセボを投与していた被験者は本試験ではゾレドロン酸群（P3Z3 群）に割り付けられた。

なお、P3Z3 群は進行中の H2301 試験の盲検性を維持するために設定したため、試験開始当初は 3 回目投与 30 日後の観察で完了するデザインだったが、試験実施中に他の群と同様の 36 ヵ月間（3 回目投与 1 年後まで）に変更された（治験実施計画書の改訂 3、2007 年 10 月 8 日）。

試験デザインの概要を表 4-1 に、来院および評価スケジュールを表 4-2 に示した。各評価項目の実施時期を表中の「X」で示した。

表 4-1 試験デザインの概要

Period	**Screening/Baseline**	**Treatment period**			
	Core study final visit	**Extension study visits**			
Visit	7	8	9	10	11
Year		3	4	5	6
Randomization		X			
Study drug administration		X	X	X	
Treatment	**Core study treatment**	**Extension study treatment** [1]			
Randomized	Zoledronic acid	Zoledronic acid (Group Z6) or placebo (Group Z3P3)			
Assigned	Placebo	Zoledronic acid (Group P3Z3)			

[1] Patients who were receiving zoledronic acid in the core study were randomized in a 1:1 fashion to receive either zoledronic acid or placebo in the extension study. Patients who were receiving placebo in the core study were assigned to zoledronic acid in the extension study in order to retain the core study blind.

Source: H2301E1 CSR Table 9-1（5.3.5.1.3）

表 4-2 来院および評価スケジュール (1)

		Core study final visit / Screening	Extension study treatment period										
Visit	**Cat.**	**7**	**8**	**MV8A[6]**	**BM8B**	**9**	**MV9A[6]**	**9B**	**10**	**MV10A[6]**	**MV10B**	**11[8]**	**11A**
Timing		**Month 36**	**V6 + 10-18 months**	**V8 + 9-11 days**	**Month 42 (.5 years after V8)**	**Month 48 (1 year after V8)**	**V9 + 9-11 days**	**Month 54 (1.5 years after V8)**	**Month 60 (2 years after V8)**	**V10 + 9-11 days**	**V10 + 90 days**	**Month 72 (3 years after V8)**	**V11 + 4 weeks**
IVRS call	D	X	X			X			X			X	
Informed consent	S	X											
Inclusion/ exclusion criteria	S	X	X										
Vital signs including height and weight [13]	D	X				X			X			X	
Complete physical examination [13]	S	X				X			X			X	
Calculated creatinine clearance[5]	D	X[1]				X			X			X	
Study drug administration (zoledronic acid or placebo)	D		X			X			X				
Adverse events[2]	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications[2]	D	X	X	X	X	X	X	X	X[16]	X[16]	X[16]	X	X
Calcium diary and pill counts (subset of approx. 250 patients in US/Canada)	D		X	X									
DXA measurements hip (all patients)	D	X[11]						X				X	
DXA measurements spine/distal radius (subset of approximately 452 patients)	D	X[11, 14]	X[14]					X				X	
QCT of hip and spine (approx. 200 patients)	D	X[9]	X[9]					X				X	
Lateral vertebral x-rays	D	X										X	
Clinical fracture data[2]	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Bone markers for future analysis such as P1NP[4]	D		X					X				X	
Bone markers for future analysis such as CTx and BSAP in a subset of approx. 400 patients[3]	D	X[1]			X	X		X	X			X	
Central laboratory test (hematology, biochemistry, urinalysis, and urine calcium/ creatinine ratio)	D	X[1]				X			X			X	
Renal monitoring: biochemistry and urinalysis[6]	D			X			X			X			
Central laboratory test (bone markers, vitamin D and PTH) [7]	D											X	X
Concomitant medications (osteoporosis/ renal/nutritional/immune/ cardiac/NSAIDs)[2]	D		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Electrocardiogram[15]	D								X	X	X		
Additional blood collection[10]												X	
Bone biopsy informed consent (up to 60 patients)	S								X			X	
Dispense tetracycline to bone biopsy patients[7]	S											X	
Urine samples for bone biopsy patients[7]	D												X

表 4-2 来院および評価スケジュール (2)

		Core study final visit / Screening	Extension study treatment period										
Visit	Cat.	7	8	MV8A[6]	BM8B	9	MV9A[6]	9B	10	MV10A[6]	MV10B	11[8]	11A
Timing		Month 36	V6 + 10-18 months	V8 + 9-11 days	Month 42 (.5 years after V8)	Month 48 (1 year after V8)	V9 + 9-11 days	Month 54 (1.5 years after V8)	Month 60 (2 years after V8)	V10 + 9-11 days	V10 + 90 days	Month 72 (3 years after V8)	V11 + 4 weeks
Bone biopsy [7]	D												X
Termination	D											X	X[17]

Cat. = category

[1] Patients were required to have Visit 7 laboratory procedures (biochemistry, hematology, urinalysis, and biomarkers if a subset patient) completed again within 3 weeks prior to Visit 8 if they had not been randomized into the extension within 3 weeks following the Visit 7 laboratory test date.

[2] In addition to each visit, this was completed during the quarterly telephone contacts.

[3] Blood was drawn and urine collected for future analysis of bone markers such as CTx and BSAP in a subset of approximately 400 patients at selected clinical sites.

[4] Blood was drawn for future analysis of indicators of bone turnover such as P1NP on all patients.

[5] For all patients, creatinine clearance was calculated up to 3 weeks prior to dosing. The result was to be known and reviewed by the investigator prior to dosing to ensure the creatinine clearance was greater than or equal to 30.0 mL/min (0.5 mL/sec). The patient was weighed to calculate creatinine clearance.

[6] All randomized patients had an assessment of biochemistry and urinalysis done by a central lab 9-11 days after each dose at Monitoring Visits MV8A, MV9A, MV10A.

[7] Bone biopsies were done 4-6 weeks after Visit 11. Eligible patients who had consented to bone biopsies were provided labeling supplies and started tetracycline treatment within 7 days of signing the informed consent. All end of study (Visit 11) and bone biopsy labs (including bone markers, vitamin D and PTH) were done at the Study Completion visit (Visit 11). Patients participating in the CTx and BSAP bone marker subset were not required to repeat the bone marker sampling prior to the biopsy. Urine samples were collected by the patient in the afternoon after each course of tetracycline was finished for a total of 2 samples per patient. Samples were refrigerated until the sample could be brought into the study site.

[8] Visit 11 was the final study visit.

[9] QCT measurements of the hip and spine were done in a subset of approximately 200 patients. The QCT measurement was done in patients at selected clinical sites who participated in this subset in the core study at Visit 7 (final core study visit), Visit 9B (Year 4.5) and Visit 11 (Year 6) and at Visit 8 (randomization visit), 9B (Year 4.5) and 11 (Year 6) for patients at selected clinical sites who had not participated in this subset in the core study. Patients with a baseline QCT done at Visit 7 (patients who participated in the QCT subset in the core study) had QCT repeated within 15 days prior to Visit 8 if they had not been randomized into the extension within 6 months after the Visit 7 QCT date.

[10] An additional tube of blood was collected between 8:00am and 11:00am in all patients at Visit 11 and the serum could be analyzed for parameters of renal and endocrine function including but not limited to PTH, TSH, vitamin D and markers of bone formation (e.g., P1NP).

[11] Patients had a repeat DXA of the hip (and a repeat DXA of the spine and distal radius for subset patients if the baseline was done at Visit 7) within 15 days prior to Visit 8 if they had not been randomized into the extension within 3 months after the Visit 7 DXA date. However, in the event that the patient failed to comply to this rule, it was acceptable to have the DXA of the hip, spine, or distal radius repeated up to 6 weeks after dosing. This was considered an exception, however, as the correct procedure was to acquire the DXA baseline prior to dosing.

[12] Urine calcium/creatinine ratio was done only as part of the central laboratory test urinalysis at Visit 9, 10 and 11.

[13] For Visit 9 (Year 4) and Visit 10 (Year 5), the physical exam and vital sign measurements for all patients were done prior to dosing (up to 3 weeks prior).

[14] DXA measurements of the spine and distal radius were done in a subset of approximately 452 patients. The DXA measurement was done in patients at selected clinical sites who participated in this subset in the core study at Visit 7 (final core study visit), 9B (Year 4.5), and 11 (Year 6) and at Visit 8 (randomization visit), 9B (Year 4.5) and 11 (Year 6) for patients at selected clinical sites who had not participated in this subset in the core study.

[15] A single ECG was performed at Visits 10, MV10A, and MV10B (before, 9-11 days, and 90 days after the 3rd study drug infusion).

[16] Collection of concomitant medications included all pro-arrhythmic medications.

[17] Study termination occurred at Visit 11A for patients participating in the bone biopsy subset.

Source: H2301E1 CSR Table 9-4（5.3.5.1.3）

4.1.9 目標被験者数

H2301 試験を完了した閉経後骨粗鬆症患者約 2,480 名の組み入れを計画した。

4.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、次の基準を満たす患者とした。選択基準を以下に示した。

- 本試験の無作為割り付け時に 93 歳以下で、H2301 試験で 3 回の治験薬投与を受けた患者
- 文書により本試験の参加同意が得られている患者
- 歩行可能または杖、歩行器などを使用して歩行可能な患者
- H2301 試験で義務付けられたカルシウム（1,000～1,500 mg／日）とビタミン D（400～1,200 IU／日）を本試験の組入れ前 3 ヵ月以上継続的に服用し、ベースライン時の血清カルシウム値が正常範囲である患者
- Visit 7 で大腿骨近位部の DXA 測定を実施した患者
- H2301 試験の Visit 6 で 3 回目の治験薬投与を受けた後、Visit 8（10 ヵ月～18 ヵ月）で、本試験に移行するための無作為割り付けがなされた患者

骨生検部分集団の組み入れ基準（60 名まで）

- 本試験で 3 回の治験薬投与を受けた患者
- 文書により骨生検部分集団参加の同意が得られている患者

QCT 部分集団の組み入れ基準（約 200 名）

- ベースライン時（H2301 試験の QCT 部分集団に参加した治験実施医療機関は Visit 7、H2301 試験の QCT 部分集団に参加しなかった治験実施医療機関は Visit 8 に該当）に腰椎と大腿骨近位部の QCT 測定が行われた患者

4.1.11 併用禁止療法

試験期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。

- 静注ビスホスホネート製剤（治験薬を除く）
- 累積 4 週間を超える経口ビスホスホネート製剤、PTH 製剤、フッ化物またはストロンチウム

4.1.12 治験薬、用量および投与方法

4.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸（5.0 mg）：点滴静注時にゾレドロン酸 5 mg を含有する 100 mL が投与できるよう、プラスチックボトルに過量充填（計 103 mL）された希釈不要の溶液
- プラセボ：プラスチックボトルに充填された希釈不要の 100 mL 滅菌水（0.9%生理食塩液）

4.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸 5.0 mg/100 mL またはプラセボ 100 mL を末梢点滴静注部位から 15 分以上かけて点滴静注した。

すべての被験者はカルシウム 1,000～1,500 mg／日とビタミン D_3（または生物学的同等量のビタミン D_2）400～1,200 IU／日を服用した。

4.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は年 1 回、3 回投与した。観察期間は 3 年間であった。

4.1.14 評価方法

4.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

有効性の評価項目を表 4-3 に示した。

表 4-3 有効性の評価項目

	Variables	Analysis population
Primary efficacy variable	Percentage change in BMD of the femoral neck at Year 6 relative to Year 3.	MITT
Secondary efficacy variables	Percentage changes in BMD of the femoral neck, total hip, trochanter, lumbar spine and distal radius at Years 4.5 and 6 relative to Year 3.	ITT
	Percentage changes in BMD of the femoral neck, total hip, trochanter, lumbar spine and distal radius at Years 4.5 and 6 relative to Year 3.	ITT
	Change in biochemical markers of bone turnover at all post-baseline visit relative to Year 0 and Year 3.	ITT
	Proportion of patients with clinical fractures over 3 years of the extension study	ITT
	Proportion of patients with new morphometric vertebral fracture at year 6 relative to Year 3	ITT
	Proportion of patients with new/worsening morphometric vertebral fracture at Year 6 relative to Year 3	ITT
Exploratory efficacy variables	Changes in QCT-assessed bone mineral density and other derived variables at the hip and spine at Years 4.5 and 6 relative to Year 3	ITT
	Change in height as measured by wall-mounted stadiometer at Years 4,5 and 6 relative to Year 3	ITT

Source: H2301E1 CSR Table 9-5（5.3.5.1.3）

[2] 評価方法

- BMD の測定：大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部、腰椎および橈骨遠位部 BMD を DXA で測定した。BMD の結果は、評価のために中央の読影担当者に送付された。
- QCT 測定：大腿骨近位部および椎体の QCT 測定を約 200 名の部分集団で行った。QCT の結果は、評価のために中央の読影担当者に送付された。
- 身長測定：スタジオメーター（治験実施医療機関で利用可能な場合）を用いて、2 回の測定を mm 単位で実施した。2 回の測定値に 4 mm を超える差があれば再測定を行った。
- 骨代謝マーカー：βCTx、BSAP 測定のため、H2301 試験に参加し、いずれかの骨マーカーを収集するために選択された治験実施医療機関の約 400 名の被験者で、採血および採尿を行った。P1NP 測定のため、すべての被験者で採血を行った。
- 臨床骨折：各来院時および四半期ごとに、前回の来院以後の骨折の有無を電話調査した。骨折ありの回答に対しては、X 線検査報告書の写し、外科手術確認書または X 線写真の写しを入手し、調整センターが妥当性を確認した。臨床椎体骨折を確認するため、直近の X 線写真が調整センターに送られた。その X 線写真をベースラインの X 線写真と比較し、SQ 法により臨床椎体骨折が新規骨折であるかを判定した。その他の臨床骨折は、X 線写真、放射線専門医の報告書、または外科手術記録により確認した。
- 椎体骨折：Visit 7 および Visit 11（H2301 試験の投与開始 6 年後）に椎骨の X 線を撮影し、椎体骨折の形態計測評価を行うため、中央の画像解析室の読影担当者が椎体の X 線写真（胸部および腰部の側方像）の読影を行った。

4.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、すべての有害事象および重篤な有害事象のモニタリングと記録、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の定期的なモニタリング、バイタルサイン、体重の定期的な測定、身体的検査および心電図測定を実施した。また、試験期間中の腎の安全性、骨減少および臨床骨折を詳細にモニタリングした。

- DSMB

  H2301 試験で設立された DSMB は、本試験期間中の安全性情報を評価するために定期的に（年 1 回の直接会合および電話会議）開催された。

- 専門医からなる独立判定委員会

  特に関心がある有害事象（腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、無血管性骨壊死、骨折の偽関節／遷延治癒、眼障害、重篤な不整脈、主たる死因。ただしこれらに限定しない）については、各領域の専門家からなる独立判定委員会が、予め定めた基本語または臨床検査値異常に該当する事例の関連情報をレビューし、盲検下で中央判定した。

4.1.15 統計手法

- 解析対象集団

  ITT 集団は、Visit 8 で無作為化されたまたは本試験に参加したすべての被験者とした。これには Z6 群および Z3P3 群に無作為割り付けされた被験者ならびに P3Z3 群に組み入れられた被験者が含まれた。MITT 集団は、3 年後および 6 年後に大腿骨頸部の DXA 測定を行ったすべての ITT 集団とした。これを主要有効性評価項目の主要集団とした。PP 集団は MITT 集団のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱のないすべての被験者とした。

  安全性解析対象集団は、ITT 集団のうち本試験期間中に 1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者とした。

- 有効性評価

  推測統計解析には無作為割り付けされた 2 群（Z6 群および Z3P3 群）の被験者のみ含まれたが、記述的統計解析は 3 群（Z6 群、Z3P3 群および P3Z3 群）すべての被験者が含まれた。

  主要な有効性の解析は、Z6 群および Z3P3 群間の投与 3 年後から 6 年後までの大腿骨頸部 BMD の変化率の差について、治療および地域を説明変数とした分散分析モデルから求めた t 検定に基づいた。

  Z3P3 群に対する Z6 群の優越性の解析は、欠測値の補完を行わない MITT 集団を対象に行われた。

  BMD に関する各副次目的の Z6 群および Z3P3 群間差の解析は、ITT 集団での治療および地域を説明変数とした分散分析モデルを用いて実施した。

  各時点での骨代謝マーカーに関する Z6 群および Z3P3 群間差の解析は、治療、地域および投与 3 年後（本試験のベースライン）の対数変換値を説明変数として共分散分析を用いて行った。解析は対数変換を用いたベースライン値に対するベースライン後の値の比（相対変化）に基づいた。

  臨床骨折の Z6 群および Z3P3 群間の比較は、治療および H2301 試験中の臨床骨折の有無を説明変数として Cox 回帰モデルを用いて行った。解析は、本試験（3 年間）中の臨床骨折初発までの期間に基づいた。

3 年後から 6 年後までの新規椎体骨折および新規／悪化した椎体骨折の発生は、Z6 群および Z3P3 群間で、治療および 3 年後（本試験のベースライン）の椎体骨折数（0、1、2 以上）を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて比較した。

すべての推測統計解析は Z6 群および Z3P3 群間で行った。

- 安全性評価

安全性評価は安全性解析対象集団で行った。有害事象は、MedDRA を用いて PSOC および PT 別に要約した（MedDRA Ver.12.1、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。臨床検査値は、測定時期ごとに要約統計量を提示した。

4.1.16 被験者数の設定根拠

Z6 群および Z3P3 群間の 3 年後から 6 年後までの大腿骨頸部 BMD の変化率の差を 1.1%、両群の標準偏差を 5.5%と仮定したとき、両側有意水準 5%で群間差を約 90%の検出力で検出するための被験者数は、各群で約 526 名と算出された。6 年後の大腿骨頸部 BMD データがない被験者の割合を約 15%と仮定し、H2301 試験でゾレドロン酸群に無作為割り付けされた被験者から約 1,240 名（Z6 群 620 名、Z3P3 群 620 名）が必要とされた。

なお、予想される群間の差 1.1%は、閉経後骨粗鬆症を対象とし 3 年間の 5 mg または 10 mg のアレンドロン酸治療を行った FLEX 試験（Ensrud K,et al, 2004）より得られたデータに基づいた。

本試験への参加可能な被験者数は、H2301 試験のゾレドロン酸群とプラセボ群とで同程度と予想された。36 ヵ月間の H2301 試験を完了した閉経後骨粗鬆症被験者約 2,480 名が本試験への参加が計画され、Z6 群 620 名、Z3P3 群 620 名および P3Z3 群 1,240 名の割り付けを計画した。

この被験者数で、3 年後または 6 年後の 15%の欠測値を考慮し、両側有意水準 5%で 1.0%の差を約 84%の検出力で検出できる。

4.2 結果の要約

4.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

4.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 4-4 に示した。無作為割り付けされた被験者の大部分は、試験を完了した。試験中止は Z6 群が Z3P3 群と比較してわずかに多かった。最も多かった中止理由は、同意撤回であった。次に多かった理由は死亡および有害事象であり、どちらの理由も Z6 群が Z3P3 群と比べて多かった。

P3Z3 群の被験者の大部分は試験を完了した。最も多かった中止理由は同意撤回、死亡、有害事象であった。

表 4-4 被験者の内訳（ITT 集団）

	Randomized			Non-randomized	Total overall
	Z6 N=616 n (%)	Z3P3 N=617 n (%)	Total N=1233 n (%)	P3Z3 N=1223 n (%)	N=2456 n (%)
Total no. of patients					
Completed	474 (76.95)	493 (79.90)	967 (78.43)	975 (79.72)	1942 (79.07)
Discontinued	141 (22.89)	124 (20.10)	265 (21.49)	247 (20.20)	512 (20.85)
Reason for discontinuation					
Subject withdrew consent	77 (12.50)	72 (11.67)	149 (12.08)	164 (13.41)	313 (12.74)
Death	26 (4.22)	18 (2.92)	44 (3.57)	30 (2.45)	74 (3.01)
Adverse event(s)	14 (2.27)	11 (1.78)	25 (2.03)	22 (1.80)	47 (1.91)
Lost to follow-up	9 (1.46)	14 (2.27)	23 (1.87)	14 (1.14)	37 (1.51)
Administrative problems	12 (1.95)	9 (1.46)	21 (1.70)	13 (1.06)	34 (1.38)
Protocol violation	2 (0.32)	0 (0.00)	2 (0.16)	2 (0.16)	4 (0.16)
Abnormal laboratory value(s)	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.08)	2 (0.16)	3 (0.12)
Missing – not stated	1 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.08)	1 (0.08)	2 (0.08)

Reasons for discontinuation are presented by descending frequency in the total group.

Source: H2301E1 CSR Table 10-1（5.3.5.1.3）

4.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団の被験者数を表 4-5 に示した。

表 4-5 解析対象集団

Population	Randomized			Non-randomized	Total overall
	Z6	Z3P3	Total	P3Z3	
ITT population (N)	616	617	1233	1223	2456
MITT population (N)	451	470	921	507	1428
Per-protocol population (N)	429	453	882	468	1350
Safety population (N)	613	616	1229	1221	2450

N = number of patients in the analysis population.

Safety population includes all enrolled patients who were exposed to at least one dose of study drug. Patients were tabulated based on the treatment actually received.

Source: H2301E1 CSR Table 11-1（5.3.5.1.3）

4.2.2 被験者背景

ベースライン時の人口統計学的データを表 4-6 に示した。人口統計学的特性は、Z6 群および Z3P3 群で同様であった。いずれの人口統計学的変数についても、2 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 4-6 ベースライン時の被験者背景－人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographic variable	Randomized		Non-randomized	Total
	Z6 N=616	Z3P3 N=617	P3Z3 N=1223	N=2456
Race - n (%)				
White/Caucasian	524 (85.1)	531 (86.1)	1038 (84.9)	2093 (85.2)
Black /African American	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Hispanic	58 (9.4)	57 (9.2)	118 (9.6)	233 (9.5)
Japanese	4 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.2)
Other Asian or Pacific Islander	28 (4.5)	28 (4.5)	65 (5.3)	121 (4.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
Age (years) (1)				
n	616	617	1223	2456
Mean	75.5	75.5	75.6	75.5
SD	4.88	4.89	4.95	4.92
Median	75.0	75.0	75.0	75.0
Min	68	68	68	68
Max	90	88	90	90
Age group (years) – n (%)				
65-74	286 (46.4)	279 (45.2)	554 (45.3)	1119 (45.6)
75-84	301 (48.9)	314 (50.9)	610 (49.9)	1225 (49.9)
≥ 85	29 (4.7)	24 (3.9)	59 (4.8)	112 (4.6)
Weight (kg)				
n	615	617	1219	2451
Mean	60.4	61.1	61.3	61.0
SD	9.92	11.28	11.22	10.93
Median	59.5	60.0	60.5	60.0
Min	36	33	29	29
Max	104	110	116	116
Height (mm) - stadiometer				
n	367	370	725	1462
Mean	1558.5	1553.0	1552.7	1554.2
SD	65.89	65.31	67.80	66.70
Median	1559.5	1556.8	1551.0	1555.5
Min	1390	1343	1356	1343
Max	1732	1740	1750	1750
Height (cm) - non-stadiometer				
n	255	254	507	1016
Mean	152.8	153.4	153.1	153.1
SD	7.46	7.66	6.79	7.18
Median	153.0	153.0	153.0	153.0
Min	130	135	135	130
Max	173	199	175	199

Note: Baseline data as measured at Visit 7, baseline of the extension study.

(1) Age was calculated based on the date of randomization in the extension. Other measurements were done at Visit 7, the extension baseline.

Source: H2301E1 CSR Table 11-2（5.3.5.1.3）

疾患および背景特性を表 4-7 に示した。Z6 群および Z3P3 群のベースライン時の血清カルシウム値、クレアチニンクリアランスは同様であった。

Z6 群および Z3P3 群のベースライン時の BMD、臨床骨折状況は、Z6 群および Z3P3 群で同様であった。3 年後（本試験のベースライン）に椎体骨折があった被験者数は Z3P3 群が Z6 群より多かったが、有意差はなかった（p=0.0567）。

表 4-7 ベースライン時の病歴および背景特性（ITT 集団） (1)

Background variable (1)	Randomized		Non-randomized	Total
	Z6 N=616	Z3P3 N=617	P3Z3 N=1223	N=2456
Creatinine clearance (mL/min)				
N	616	616	1221	2453
Mean	56.648	57.035	57.074	56.957
SD	13.9475	16.1076	14.9175	14.9874
Median	54.65	54.00	55.20	54.80
Min	28.30	25.80	28.20	25.80
Max	112.0	230.0	138.5	230.0
Creatinine clearance group (mL/min) – n (%)				
<30	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
30-<35	18 (2.9)	27 (4.4)	39 (3.2)	84 (3.4)
35-<40	42 (6.8)	37 (6.0)	97 (7.9)	176 (7.2)
40-50	157 (25.5)	157 (25.4)	300 (24.5)	614 (25.0)
>50-<60	174 (28.2)	161 (26.1)	305 (24.9)	640 (26.1)
≥60	224 (36.4)	233 (37.8)	479 (39.2)	936 (38.1)
Missing	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.1)
Serum calcium (mmol/L)				
N	616	617	1223	2456
Mean	2.443	2.450	2.458	2.452
SD	0.0982	0.1008	0.1012	0.1005
Median	2.450	2.450	2.450	2.450
Min	2.160	2.160	2.150	2.150
Max	2.730	2.840	2.830	2.840
Urine protein dipstick – n (%)				
<1+	609 (98.9)	609 (98.7)	1206 (98.6)	2424 (98.7)
1+	4 (0.6)	4 (0.6)	8 (0.7)	16 (0.7)
2+	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
Missing	2 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.5)	11 (0.4)
T-score at femoral neck – n (%)				
≥ -2.5	353 (57.3)	325 (52.7)	890 (72.8)	1568 (63.8)
-2.5 to -1.5	238 (38.6)	262 (42.5)	315 (25.8)	815 (33.2)
> -1.5	23 (3.7)	28 (4.5)	16 (1.3)	67 (2.7)
Missing	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.2)

表 4-7 ベースライン時の病歴および背景特性（ITT 集団） (2)

Background variable (1)	Randomized		Non-randomized	Total
	Z6 N=616	Z3P3 N=617	P3Z3 N=1223	N=2456
Femoral neck T-score				
N	614	615	1221	2450
Mean	-2.584	-2.551	-2.798	-2.682
SD	0.5488	0.5687	0.5806	0.5812
Median	-2.578	-2.532	-2.784	-2.676
Min	-4.126	-4.414	-4.748	-4.748
Max	-0.018	-0.476	0.955	0.955
Standardized femoral neck BMD (g/cm^2)				
N	614	615	1221	2450
Mean	0.562	0.566	0.538	0.551
SD	0.0609	0.0631	0.0645	0.0645
Median	0.563	0.568	0.540	0.552
Min	0.391	0.359	0.322	0.322
Max	0.847	0.796	0.955	0.955
Standardized total hip BMD (g/cm^2)				
N	614	615	1221	2450
Mean	0.687	0.694	0.652	0.672
SD	0.0851	0.0881	0.0906	0.0907
Median	0.689	0.693	0.655	0.674
Min	0.357	0.416	0.286	0.286
Max	0.947	0.940	0.914	0.947
Number of vertebral fractures present at Year 3 – n (%)				
0	256 (41.6)	227 (36.8)	434 (35.5)	917 (37.3)
1	177 (28.7)	168 (27.2)	343 (28.0)	688 (28.0)
≥ 2	183 (29.7)	222 (36.0)	446 (36.5)	851 (34.6)
Clinical fracture status during core study				
Yes	48 (7.8)	50 (8.1)	150 (12.3)	248 (10.1)
No	568 (92.2)	567 (91.9)	1073 (87.7)	2208 (89.9)
Number of times study drug was received during the core study (%)				
3	616 (100.0)	617 (100.0)	1223 (100.0)	2456 (100.0)

(1) Last measurement prior to the first study drug infusion in the extension study.

Source: H2301E1 CSR Table 11-3（5.3.5.1.3）

大部分の被験者（92.1%）は H2301 試験の無作為化時に 1 つ以上の合併症があった。最も高頻度（全被験者の 20%以上）な PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（52.8%）、血管障害 vascular disorders（46.1%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（27.1%）、代謝および栄養障害 metabolism and nutrition disorders（24.1%）であった。最も高頻度（全被験者の 15.0%以上）な合併症は、PT で、高血圧 hypertension（38.5%）、変形性関節症 osteoarthritis（23.2%）、背部痛 back pain（18.2%）および高コレステロール血症 hypercholesterolemia（15.1%）であった。合併症で Z6 群および Z3P3 群間に特記すべき差はなかった。

ほぼすべて（94.9%）の被験者に、H2301 試験中に発現した有害事象が 1 件以上あった。最も高頻度（全被験者の 25%以上）に発現した PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（66.8%）、感染症および寄生虫 infections and infestations（51.3%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（35.8%）、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications（29.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（29.7%）および神経系障害 nervous system disorders（26.8%）であった。最も高頻度（全被験者の 10.0%以上）に報告された有害事象は、背部痛 back pain（26.3%）、関節痛 arthralgia（24.1%）、高血圧 hypertension（14.9%）、変形性関節症 osteoarthritis（12.5%）、尿路感染 urinary tract infection（11.9%）、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（11.7%）、四肢痛 pain in extremity（11.0%）およびインフルエンザ influenza（10.3%）であった。H2301 試験中に発現した有害事象報告は、Z6 群および Z3P3 群間に特記すべき差はなかった。

大部分（72.2%）の被験者に、H2301 試験中に発現し、本試験の初回投与時まで継続していた有害事象が 1 件以上あった。最も高頻度（全被験者の 10%以上）に発現した PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（40.3%）、血管障害 vascular disorders（15.3%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（14.2%）および神経系障害 nervous system disorders（10.5%）であった。最も多く報告された（全被験者の 5.0%以上）有害事象は、背部痛 back pain（12.0%）、高血圧 hypertension（10.9%）、関節痛 arthralgia（10.3%）および変形性関節症 osteoarthritis（9.4%）であった。本試験の初回投与時まで継続していた有害事象に、Z6 群および Z3P3 群の間で特記すべき差はなかった。

4.2.3 有効性の結果

4.2.3.1 主要な有効性の結果

MITT 集団での大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率を表 4-8 に示した。なお、H2301 試験での投与 3 年後は本試験のベースラインであり、初回治験薬投与前である。大腿骨頸部 BMD の 3 年後から 6 年後までの変化率の最小二乗平均は、Z6 群が Z3P3 群よりも大きかった（Z6 群 0.24%、Z3P3 群−0.80%）。3 年後から 6 年後までの Z6 群と Z3P3 群間の最小二乗平均の差は 1.04%で、統計学的に有意であった（p=0.0009）。

PP 集団でも同様の結果がみられた。大腿骨頸部 BMD の 3 年後から 6 年後までの変化率の最小二乗平均は、Z6 群が Z3P3 群よりも大きかった（Z6 群−0.02%、Z3P3 群−1.01%）。最小二乗平均の差は 0.99%で、統計学的に有意であった（p=0.0019）。

表 4-8 3 年後から 6 年後までの大腿骨頸部 BMD 変化率の群間比較（MITT 集団）

Treatment	N	LS mean	LS mean difference (95% CI)	p-value
Z6	451	0.24	1.04 (0.43, 1.65)	0.0009
Z3P3	470	-0.80	---	---

LSM=least squares mean; CI=confidence interval
95% CI calculated based on a t-distribution.
p-value is obtained from ANOVA with treatment and region as explanatory variables.

Source: H2301E1 CSR Table 11-4（5.3.5.1.3）

4.2.3.2 副次的な有効性の結果

4.2.3.2.1 大腿骨頸部、大腿骨近位部、転子部、腰椎および橈骨遠位部 BMD

ITT 集団で、大腿骨近位部、転子部、腰椎および橈骨遠位部 BMD の 3 年後（本試験のベースライン）から 4.5 年、6 年後までの変化率を表 4-9 に示した。

大腿骨近位部、転子部および腰椎 BMD のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、4.5 年後、6 年後とも Z6 群が Z3P3 群よりも大きかった。Z6 群および Z3P3 群間の差はすべての時点で統計学的に有意であった（p<0.01）。

大腿骨頸部 BMD の、3 年後から 4.5 年後までの Z6 群および Z3P3 群間の最小二乗平均の差は 0.53%であった。両群間には 5%有意水準で統計学的な有意差はなかった（p=0.0568）が、3 年後から 4.5 年後までの大腿骨頸部 BMD の変化率は、Z3P3 群が 0.06%増加したのに対して、Z6 群は 0.59%増加した。

橈骨遠位部 BMD の Z6 群および Z3P3 群間の差は、3 年後から 4.5 年後までの変化率のみ統計学的に有意であった（p=0.0053）。

表 4-9 大腿骨近位部、転子部、腰椎および橈骨遠位部 BMD の 3 年後からの変化率の群間比較（ITT 集団）

Location	Visit	Treatment	N	LS mean	LS mean difference (95% CI)	p-value
Femoral neck	Year 4.5	Z6	525	0.59	0.53 (-0.02, 1.08)	0.0568
		Z3P3	544	0.06	---	---
Total hip	Year 4.5	Z6	525	0.37	0.55 (0.18, 0.92)	0.0037
		Z3P3	544	-0.18	---	---
	Year 6	Z6	451	-0.36	1.22 (0.75, 1.70)	<0.0001
		Z3P3	470	-1.58	---	---
Trochanter	Year 4.5	Z6	525	0.63	0.78 (0.25, 1.31)	0.0042
		Z3P3	544	-0.15	---	---
	Year 6	Z6	451	0.03	1.52 (0.87, 2.17)	<0.0001
		Z3P3	470	-1.49	---	---
Lumbar spine*	Year 4.5	Z6	101	2.41	1.40 (0.38, 2.42)	0.0075
		Z3P3	102	1.01	---	---
	Year 6	Z6	100	3.20	2.03 (0.76, 3.29)	0.0018
		Z3P3	84	1.18	---	---
Distal radius*	Year 4.5	Z6	100	0.45	1.32 (0.40, 2.24)	0.0053
		Z3P3	99	-0.86	---	---
	Year 6	Z6	96	-0.12	0.37 (-0.71, 1.45)	0.5036
		Z3P3	82	-0.49	---	---

LSM=least squares mean; CI=confidence interval

*subset population

n is the number of patients with values at Year 3 and the follow-up visit

95% CI is calculated based on a t-distribution.

p-value is obtained from ANOVA with treatment and region as explanatory variables.

Source: H2301E1 CSR Table 11-5（5.3.5.1.3）

ITT 集団で、大腿骨頸部、大腿骨近位部、転子部、腰椎および橈骨遠位部 BMD の 0 年目（H2301 試験のベースライン）から 4.5 年後、6 年後までの変化率を表 4-10 に示した。

大腿骨頸部、大腿骨近位部、転子部 BMD の 0 年目から 4.5 年後、6 年後までの変化率の最小二乗平均は、Z6 群が Z3P3 群よりも大きかった。Z6 群および Z3P3 群間の差はすべての時点で統計学的に有意であった（$p<0.05$）。腰椎および橈骨遠位部 BMD は Z6 群および Z3P3 群間に有意差はなかった。

表 4-10 大腿骨頸部、大腿骨近位部、転子部、腰椎および橈骨遠位部 BMD の 0 年目からの変化率の群間比較（ITT 集団）

Location	Visit	Treatment	N	LS mean	LS mean difference (95% CI)	p-value
Femoral neck	Year 4.5	Z6	524	4.86	0.75 (0.02, 1.48)	0.0444
		Z3P3	540	4.11	---	---
	Year 6	Z6	450	4.50	1.36 (0.58, 2.15)	0.0007
		Z3P3	467	3.14	---	---
Total hip	Year 4.5	Z6	524	4.86	0.62 (0.04, 1.20)	0.0356
		Z3P3	540	4.24	---	---
	Year 6	Z6	450	4.28	1.47 (0.80, 2.14)	<0.0001
		Z3P3	467	2.81	---	---
Trochanter	Year 4.5	Z6	524	7.98	1.36 (0.53, 2.20)	0.0014
		Z3P3	540	6.61	---	---
	Year 6	Z6	450	7.67	2.50 (1.56, 3.44)	<0.0001
		Z3P3	467	5.17	---	---
Lumbar spine*	Year 4.5	Z6	44	11.30	1.10 (-1.72, 3.91	0.4402
		Z3P3	45	10.20	---	---
	Year 6	Z6	42	12.14	2.06 (-1.05, 5.17)	0.1910
		Z3P3	38	10.08	---	---
Distal radius*	Year 4.5	Z6	41	0.90	0.23 (-1.20, 1.66	0.7512
		Z3P3	43	0.67	---	---
	Year 6	Z6	36	0.57	-0.39 (-2.33, 1.56)	0.6929
		Z3P3	35	0.95	---	---

*subset population
LSM=least squares mean; CI=confidence interval
95% CI is calculated based on a t-distribution.
p-value is obtained from ANOVA with treatment and region as explanatory variables.
Source: H2301E1 CSR Table 11-6（5.3.5.1.3）

4.2.3.2.2 椎体骨折

3 年後（本試験のベースライン）から 6 年後までの新規椎体骨折の発生率および新規／増悪した椎体骨折を有する被験者の割合を表 4-11 に示した。

3 年間での新規椎体骨折の発生率は、Z3P3 群 6.2%と比較して、Z6 群 3.0%であり、絶対リスクが 3.2%、相対リスクが 52%（95%信頼区間 10～74%、p=0.0348）と統計学的に有意に低かった。

新規／増悪した椎体骨折は、Z3P3 群 7.0%と比較して Z6 群 3.4%に発生し、絶対リスクが 3.6%、相対リスクが 51%（95%信頼区間 13～63%、p=0.0302）と統計学的に有意に低かった。

表 4-11 3 年後から 6 年後までの椎体骨折を有する被験者の割合の群間比較（ITT 集団）

Endpoint	Treatment	n/N (%)	Relative risk (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p-value
New morphometric vertebral fracture	Z6	14/469 (3.0)	0.48 (0.26, 0.90)	0.51 (0.26, 0.95)	0.0348
	Z3P3	30/486 (6.2)	---	---	---
New/worsening morphometric vertebral fracture	Z6	16/469 (3.4)	0.49 (0.27, 0.87)	0.52 (0.27, 0.94)	0.0302
	Z3P3	34/486 (7.0)	---	---	---

N= the number of patients in the analysis population with x-rays at Year 3 and Year 6. 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 lesser in Z6 than in Z3P3.

The odds ratio, its 95% CI, and p-value are calculated from a logistic regression with treatment and number of vertebral fractures present at Year 3 using the log-likelihood type approach. An odds-ratio < 1 implies that the odds of having the event is lesser in Z6 group than in Z3P3 group.

Source: H2301E1 CSR Table 11-7（5.3.5.1.3）

4.2.3.2.3 臨床骨折の初発までの期間

臨床骨折の初発までの期間の群間比較を表 4-12 に、累積臨床骨折率の Kaplan-Meier 曲線を図 4-1 に示した。Z6 群と Z3P3 群間で骨折リスクに有意差はみられず、ゾレドロン酸の投与を継続した場合と投与中止した場合とで骨折リスクは同程度であることが示された。

同様の結果は、非椎体、大腿骨近位部および臨床椎体の骨折リスクの評価でもみられた。（非椎体骨折：ハザード比 0.99、95%信頼区間 0.66～1.50、p=0.9795、大腿骨近位部骨折：ハザード比 0.90、95%信頼区間 0.33～2.49、p=0.8424、臨床椎体骨折：ハザード比 1.81、95%信頼区間 0.53～6.19、p=0.3433）。

表 4-12 本試験期間中の臨床骨折の初発までの期間の群間比較（ITT 集団）

Statistics	Z6	Z3P3	Hazard ratio (95% CI)	p-value
N	616	617	1.04 (0.71, 1.54)	0.8368
n	51	51	---	---
Event rate (%)	9.24	8.28	---	---
Mean (day)	1130.82	1126.36	---	---
SE	8.15	8.52	---	---

N is the number of patients in the analysis population

n is the number of patients with clinical fracture

The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 36 in the extension study.

The mean of time to the first clinical 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 Z6 vs Z3P3 is computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment and whether or not they had clinical fracture during the core study as explanatory variables . A hazard ratio <1 implies that a Z6-treated patient has a lower risk of having a clinical fracture than a Z3P3-treated patient.

The p-value is calculated from the Wald test of the Cox proportional hazards regression model.

Source: H2301E1 CSR Table 11-8（5.3.5.1.3）

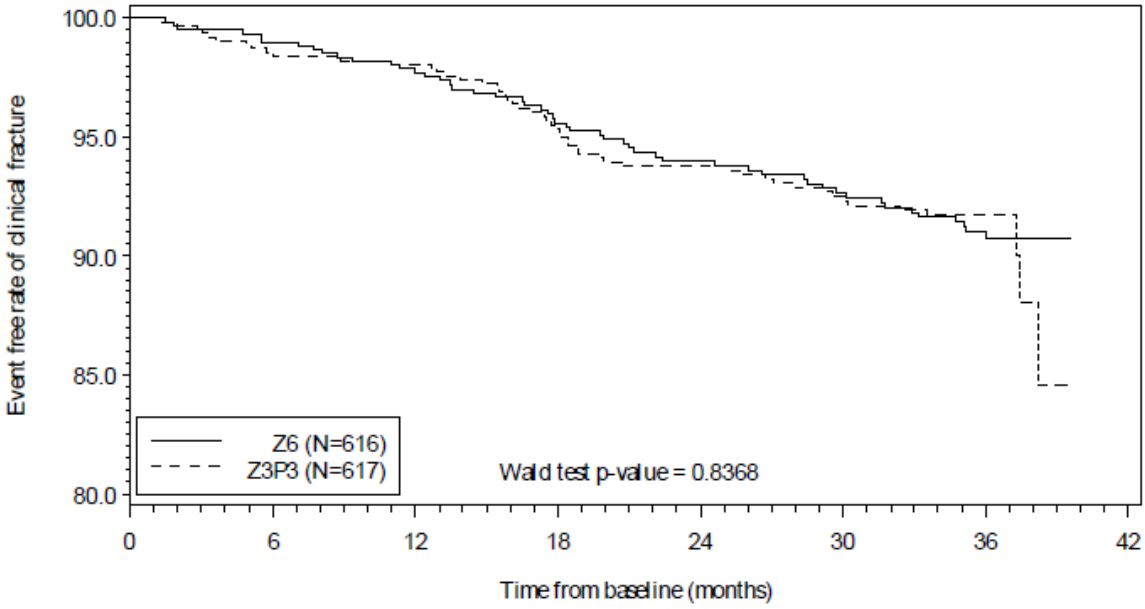


図 4-1 本試験中の臨床骨折初発までの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Source: H2301E1 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.3）

4.2.3.2.4 骨吸収マーカー（血清 βCTx）

血清 βCTx の平均値（および標準誤差）の経時的推移を図 4-2 に示した。血清 βCTx の本試験のベースラインの平均値は、Z6 群が Z3P3 群に比べてわずかに低かった。非絶食下で採取されたサンプルを解析から除外したため、被験者数は少なかったが、全体の傾向は以前公表されたデータと同様であった。血清 βCTx の平均値はベースライン後のすべての時点で Z6 群が Z3P3 群よりも低かった。両群の平均値はすべての時点で閉経前の正常な基準値の範囲内であった（0.132～0.536 ng/mL、Synarc Technical protocol for βCTx. 2010 Mar）。

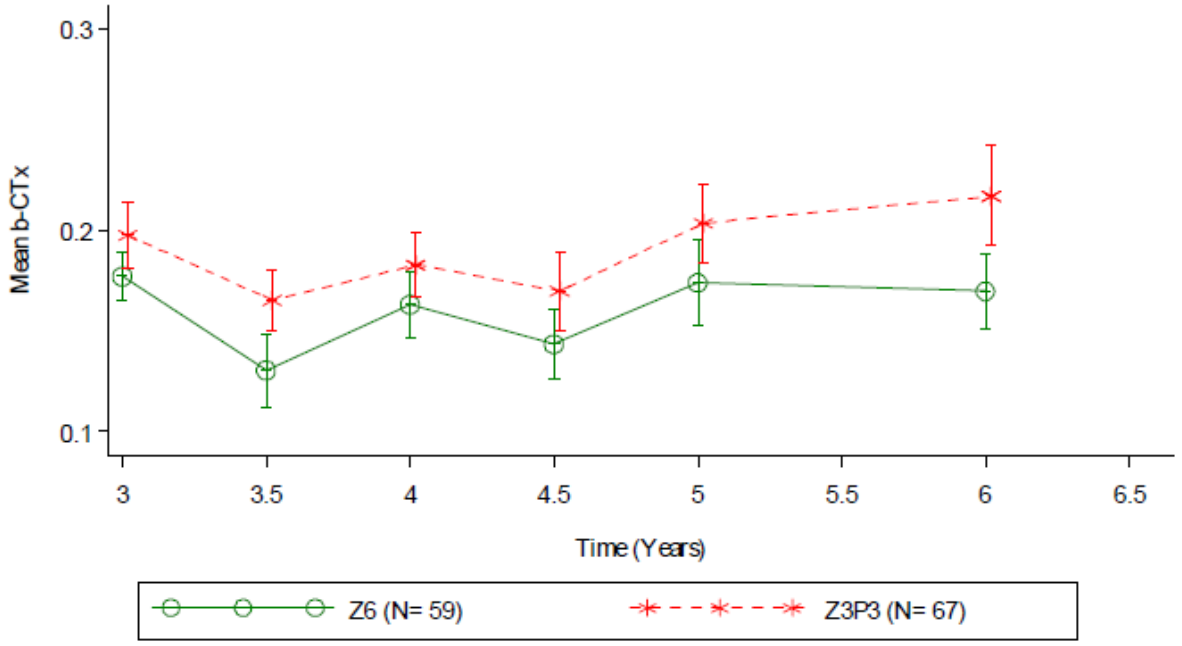


図 4-2 血清 βCTx（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

Source: H2301E1 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.3）

血清 βCTx の 3 年後（本試験のベースライン）からの相対変化は、3.5 年後の Z6 群で Z3P3 群に比べて統計学的に有意な減少がみられた（p<0.05）が、その他の測定時点では差はなかった。しかし、非絶食下で採取したサンプルを解析から除外したため、被験者数は少なかった。

血清 βCTx の 0 年目（H2301 試験のベースライン）からの相対変化は、3.5 年後の Z6 群で Z3P3 群に比べて統計学的に有意な減少がみられた（p<0.05）が、その他の測定時点では差はなかった。しかし、非絶食下で採取されたサンプルを解析から除外したため、被験者数は少なかった。

Z6 群および Z3P3 群のいずれも、本試験中に LOD を下回る血清 βCTx レベルを示した被験者はいなかった。P3Z3 群の 1 名で 4.5 年後の血清 βCTx が LOD を下回った。

4.2.3.2.5 骨形成マーカー（血清 P1NP）

血清 P1NP の平均値（および標準誤差）の経時的推移を図 4-3 に示した。血清 P1NP の本試験のベースラインの平均値は Z6 群および Z3P3 群で同様であった。ベースライン後の血清 P1NP の平均値は 4.5 年後、6 年後で Z6 群が Z3P3 群と比べて低かった。両群の平均値は全時点で閉経前の正常値であった（15.13～58.59 ng/mL、Synarc Technical protocol for serum P1NP. 2010 Mar）。

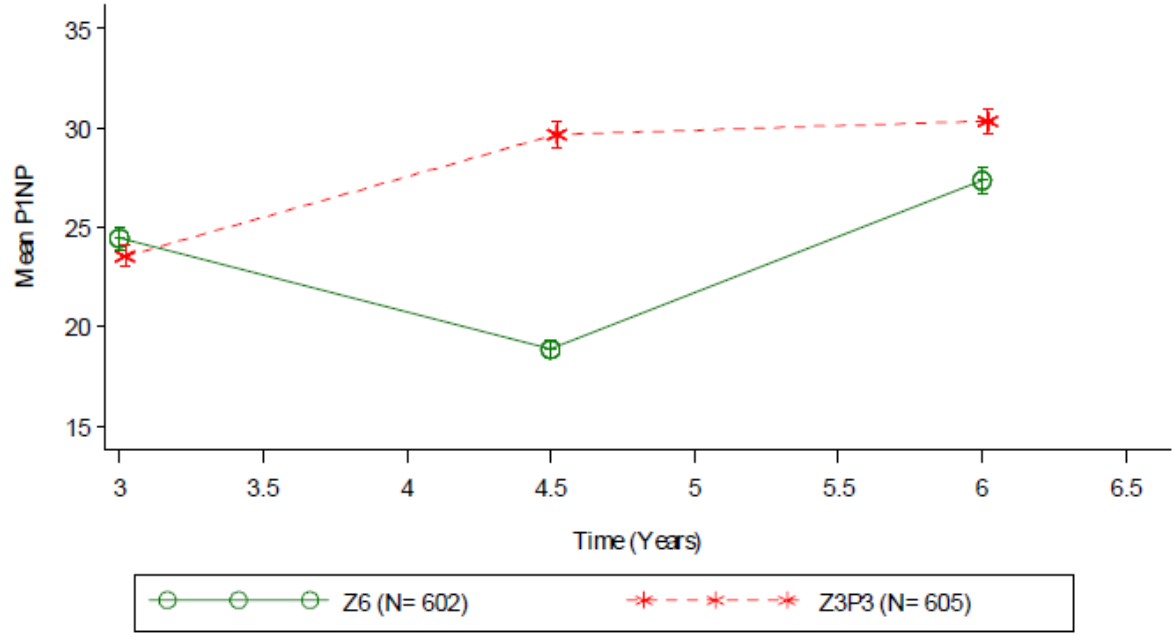


図 4-3 血清 P1NP（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

- The mean (+- SE) are presented for each treatment at each visit.
- N is the number of patients with baseline or at least one post-baseline measurement.

Source: H2301E1 CSR Figure 11-3（5.3.5.1.3）

血清 P1NP の 3 年後（本試験のベースライン）からの相対変化は、4.5 年後、6 年後の Z6 群で Z3P3 群に比べて統計学的に有意な減少がみられた（p<0.0001）。

血清 P1NP の 0 年目（H2301 試験のベースライン）からの相対変化は、4.5 年後の Z6 群で Z3P3 群に比べて統計学的に有意な減少がみられた（p<0.0001）が、6 年後では有意差はなかった。

本試験中に LOD を下回る血清 P1NP 値を示した被験者は Z6 群にはいなかった。Z3P3 群では、3 年後で 2 名、6 年後で 1 名が、P3Z3 群は、4.5 年後で 3 名の被験者の血清 P1NP が LOD を下回った。

4.2.3.2.6 骨形成マーカー（血清 BSAP）

血清 BSAP の本試験のベースラインの平均値は Z6 群が Z3P3 群に比べてわずかに低かった。血清 BSAP の平均値は Z6 群が Z3P3 群と比べてベースライン後のすべての時点で低かった。両群の平均値はすべての時点で閉経前の正常値であった（6.2～12.8 ng/mL、Synarc Technical protocol for serum BSAP. 2010 Mar）。

血清 BSAP の 3 年後（本試験のベースライン）からの相対変化は、3.5、4、4.5 および 5 年後の Z6 群で Z3P3 群に比べて統計学的に有意な減少がみられた（すべて p<0.05）が、6 年後では有意差はなかった。

血清 P1NP の 0 年目（H2301 試験のベースライン）からの相対変化は、3.5、4 および 4.5 年後の Z6 群で Z3P3 群に比べて統計学的に有意な減少がみられた（すべて p<0.05）が、5 年後、6 年後では有意差はなかった。

いずれの群も、本試験中に LOD を下回る血清 BSAP 値を示した被験者はいなかった。

4.2.3.2.7 身長の変化

ITT 集団におけるスタジオメーターで測定した身長の 3 年後（本試験のベースライン）からの変化について、4、5 および 6 年後で、Z6 群と Z3P3 群間に有意差はみられなかった。

身長のベースラインからの最小二乗平均の変化は、6 年後で Z6 群−5.59 mm、Z3P3 群−6.09 mm、5 年後で Z6 群−4.72 mm、Z3P3 群−4.16 mm、4 年後で Z6 群−1.64 mm、Z3P3 群−2.20 mm であった。

4.2.4 安全性の結果

4.2.4.1 曝露の程度

4.2.4.1.1 投与量

H2301 試験で 3 回ゾレドロン酸を投与された被験者は、ゾレドロン酸群（Z6 群）またはプラセボ群（Z3P3 群）に 1：1 の比で割り付けられた。

- Z6 群は、被験者に割り付け時（Visit 8、3 年後）、Visit 9（4 年後）および Visit 10（5 年後）にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注（15 分間）した。
- Z3P3 群は、被験者に割り付け時（Visit 8、3 年後）、Visit 9（4 年後）および Visit 10（5 年後）にプラセボを点滴静注（15 分間）した。

H2301 試験で 3 回プラセボを投与された被験者は、H2301 試験の盲検性を維持するために本試験ではゾレドロン酸群（P3Z3 群）に割り付けて、Visit 8（割り付け時、3 年後）、Visit 9（4 年後）および Visit 10（5 年後）にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注（15 分間）した。

投与量の変更は禁止した。

4.2.4.1.2 被験者曝露状況

点滴静注時間の要約を表 4-13 に示した。実施計画書では、点滴静注時間は 15 分以上と規定した。投与時間の平均および中央値は 3 回とも 3 群で同様であり、大部分は 15〜30 分であった。15 分未満はほとんどいなかった。

表 4-13 点滴静注時間（安全性解析対象集団）

Infusion	Description	Randomized		Non-randomized
		Z6 N=613	Z3P3 N=616	P3Z3 N=1221
1st infusion	Duration (min) - n (%)			
	<15	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.1)
	15-30	605 (98.7)	610 (99.0)	1213 (99.3)
	>30	7 (1.1)	3 (0.5)	5 (0.4)
	Missing	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
	Duration (min)			
	n	612	616	1219
	Mean	17.4	17.2	17.2
	SD	4.41	3.95	4.38
	Median	15.0	15.0	15.0
	Min	15	12	14
	Max	60	60	90
2nd infusion	Duration (min) - n (%)			
	<15	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)
	15-30	533 (86.9)	546 (88.6)	1025 (83.9)
	>30	5 (0.8)	9 (1.5)	10 (0.8)
	Missing	74 (12.1)	59 (9.6)	184 (15.1)
	Duration (min)			
	n	539	557	1037
	Mean	17.6	17.6	17.6
	SD	4.35	4.46	4.85
	Median	15.0	15.0	15.0
	Min	14	13	13
	Max	50	50	100
3rd infusion	Duration (min) - n (%)			
	<15	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
	15-30	446 (72.8)	472 (76.6)	883 (72.3)
	>30	5 (0.8)	4 (0.6)	7 (0.6)
	Missing	160 (26.1)	139 (22.6)	330 (27.0)
	Duration (min)			
	n	453	477	891
	Mean	17.5	17.7	17.6
	SD	4.29	4.53	4.11
	Median	15.0	16.0	15.0
	Min	10	4*	13
	Max	60	68	45

N = the number of patients in the analysis population

n = the number of patients meeting the criterion (for categorical variables) or the number of patients with a measurement (for continuous variable)

(%) = n/N*100 for categorical variables

Duration = end time of infusion – start time of infusion, patients with infusion date and infusion duration > 0 contribute to the summary statistics for each infusion in the extension study.

* Study medication infusion was stopped at 4 minutes due to an AE of syncope for Patient 0537/00130. The patient subsequently had a second partial infusion for 11 minutes without incident. Only the first infusion was considered in the analysis.

Source: H2301E1 CSR Table 12-1（5.3.5.1.3）

各回の治験薬投与で、大部分の被験者は 95 mL 以上の治験薬投与を受けた。

投与過誤による試験中止はいずれの群でも、0.5%未満であった。有害事象および臨床検査値異常による中止は、いずれの群でも 2 または 3 回目投与時点で約 2～4%であった。データの欠測が、2 回目投与で全体の約 5.0～8.4%、、3 回目投与で 14.1～17.5%に生じた。

4.2.4.2 有害事象

4.2.4.2.1 有害事象の表示

高頻度に発現した PSOC 別（いずれかの群で 10%以上）および PT 別（いずれかの群で 5.0%以上）の有害事象を表 4-14 および表 4-15 に示した。

表 4-14 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 10%以上）に発現した有害事象（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 primary system organ class	552 (90.0)	552 (89.6)	1096 (89.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	327 (53.3)	319 (51.8)	690 (56.5)
Infections and infestations	281 (45.8)	298 (48.4)	506 (41.4)
Gastrointestinal disorders	194 (31.6)	170 (27.6)	368 (30.1)
Nervous system disorders	169 (27.6)	168 (27.3)	331 (27.1)
Injury, poisoning and procedural complications	166 (27.1)	184 (29.9)	306 (25.1)
General disorders and administration site conditions	132 (21.5)	107 (17.4)	446 (36.5)
Vascular disorders	103 (16.8)	135 (21.9)	236 (19.3)
Cardiac disorders	96 (15.7)	92 (14.9)	158 (12.9)
Metabolism and nutrition disorders	80 (13.1)	71 (11.5)	157 (12.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	74 (12.1)	87 (14.1)	144 (11.8)
Eye disorders	73 (11.9)	85 (13.8)	154 (12.6)
Psychiatric disorders	68 (11.1)	59 (9.6)	127 (10.4)
Investigations	67 (10.9)	57 (9.3)	148 (12.1)

N = the number of patients in the analysis population
n = the number of patients with the event
(%)= 100*n/N
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.

Source: H2301E1 CSR Table 12-2（5.3.5.1.3）

表 4-15 PT 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Total no. of patients with an AE	552 (90.0)	552 (89.6)	1096 (89.8)
Arthralgia	119 (19.4)	108 (17.5)	257 (21.0)
Back pain	117 (19.1)	114 (18.5)	209 (17.1)
Urinary tract infection	77 (12.6)	94 (15.3)	145 (11.9)
Nasopharyngitis	61 (10.0)	61 (9.9)	95 (7.8)
Osteoarthritis	59 (9.6)	52 (8.4)	97 (7.9)
Fall	53 (8.6)	62 (10.1)	115 (9.4)
Pain in extremity	53 (8.6)	54 (8.8)	121 (9.9)
Bronchitis	48 (7.8)	52 (8.4)	81 (6.6)
Hypertension	48 (7.8)	93 (15.1)	138 (11.3)
Cataract	37 (6.0)	45 (7.3)	83 (6.8)
Headache	37 (6.0)	41 (6.7)	125 (10.2)
Musculoskeletal pain	35 (5.7)	32 (5.2)	76 (6.2)
Influenza	32 (5.2)	31 (5.0)	64 (5.2)
Contusion	31 (5.1)	26 (4.2)	53 (4.3)
Diarrhea	31 (5.1)	32 (5.2)	61 (5.0)
Bone pain	30 (4.9)	16 (2.6)	88 (7.2)
Pyrexia	30 (4.9)	20 (3.2)	183 (15.0)
Dizziness	29 (4.7)	31 (5.0)	69 (5.7)
Myalgia	28 (4.6)	25 (4.1)	147 (12.0)
Fatigue	25 (4.1)	20 (3.2)	65 (5.3)
Nausea	21 (3.4)	27 (4.4)	95 (7.8)
Chills	9 (1.5)	4 (0.6)	62 (5.1)

N = the number of patients in the analysis population
n = the number of patients with the event
(%)= 100*n/N
Preferred terms are presented by descending frequency in the Z6 group.
A patient with multiple adverse events of an AE is counted only once in the AE category.
Source: H2301E1 CSR Table 12-3（5.3.5.1.3）

4.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

有害事象の発現率は各群で同様であった（表 4-14）。

高頻度（いずれかの群で 25%以上）に発現した PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal connective tissue disorders、感染症および寄生虫症 infections and infestation、胃腸障害 gastrointestinal disorders、神経系障害 nervous system disorders、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders administration site conditions であった（表 4-14）。

Z6 群の発現率が Z3P3 群と比較して 1.0%を上回った有害事象は、関節痛 arthralgia、変形性関節症 osteoarthritis、骨痛 bone pain および発熱 pyrexia であった（表 4-15）。

Z3P3 群の発現率が Z6 群と比較して 1.0%を上回った有害事象は、尿路感染 urinary tract infection、転倒 fall、高血圧 hypertension および白内障 cataract であった。高血圧 hypertension の発現率は、Z3P3 群（15.1%）が Z6 群（7.8%）に比べてほぼ 2 倍であった。

P3Z3 群で 10%以上の発現率であった有害事象は、関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、尿路感染 urinary tract infection、高血圧 hypertension および頭痛 headache であった。これら共通の有害事象（関節痛 arthralgia、骨痛 bone pain、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia および頭痛 headache）の多くは、静脈内投与または高用量経口ビスホスホネートでみられる急性期反応である。

- 因果関係が否定できない有害事象

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないとされた有害事象は、Z6 群 18.1%、Z3P3 群 15.3%に発現した。Z6 群で Z3P3 群と比べて発現率が高かった事象は、発熱 pyrexia（Z6 群 2.9%、Z3P3 群 1.6%）、筋肉痛 myalgia（Z6 群 3.1%、Z3P3 群 2.4%）、骨痛 bone pain（Z6 群 3.3%、Z3P3 群 1.3%）および頭痛 headache（Z6 群 2.8%、Z3P3 群 1.9%）など、急性期反応に関連した事象であった。

因果関係が否定できない有害事象は、P3Z3 群で 39.1%に発現した。発現率が高かった事象は、発熱 pyrexia（12.9%）、筋肉痛 myalgia（10.4%）、悪寒 chills（4.5%）、疲労 fatigue（3.8%）、悪心 nausea（3.6%）およびインフルエンザ様疾患 influenza like illness（2.3%）など主に急性期反応に関連した事象であった。

- 有害事象の重症度

軽度の有害事象は、Z6 群、Z3P3 群および P3Z3 群でそれぞれ 20.1%、20.0%および 21.7%に発現した。一方、中等度の有害事象はそれぞれ 44.7%、48.9%および 46.4%に発現した。

重度の有害事象は、Z6 群 25.3%、Z3P3 群 20.8%で報告された。Z6 群と Z3P3 群で重度の有害事象の発現率の群間差が 1.0%を上回った PSOC は、感染症および寄生虫症 infections and infestation（Z6 群 3.8%、Z3P3 群 2.4%）、心臓障害 cardiac disorders（Z6 群 3.8%、Z3P3 群 1.9%）および胃腸障害 gastrointestinal disorders（Z6 群 3.1%、Z3P3 群 1.9%）であった。Z6 群と Z3P3 群で発現率の群間差が 0.5%を上回った重度の有害事象は、肺炎 pneumonia（Z6 群 1.5%、Z3P3 群 0.3%）、心房細動 atrial fibrillation（Z6 群 1.0%、Z3P3 群 0.3%）、心不全 cardiac failure（Z6 群 0.8%、Z3P3 群 0.2%）および挫傷 contusion（Z6 群 0.8%、Z3P3 群被験者なし）であった。

P3Z3 群では、重度の有害事象が被験者の 21.5%に報告された。重度の有害事象として高頻度（2.0%以上）に報告された PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal connective tissue disorders（6.2%）、神経系障害 nervous system disorders（3.8%）、心臓障害 cardiac disorders、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（2.5%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（2.5%）および感染症および寄生虫症 infections and infestation（2.5%）であった。発現率が 0.5%を超える重度の有害事象の多くは、頭痛 headache、悪心 nausea、悪寒 chills、関節痛 arthralgia および筋肉痛 myalgia など急性期反応であった。その他、発現率が 0.5%を超える重度の有害事象は、背部痛 back pain（1.2%）、肺炎 pneumonia（0.9%）、変形性関節症 osteoarthritis（0.8%）および心不全 cardiac failure（0.7%）であった。

- 有害事象の発現時期

Z6 群は Z3P3 群と比較して、投与 3 日以内に 1 件以上の有害事象を発現した被験者が多かった（Z6 群 26.8%、Z3P3 群 22.2%）。これは、主に急性期反応（頭痛 headache、筋肉痛 myalgia、発熱 pyrexia など）の発現が増加したことによる（表 4-16）。投与 3 日超では、Z6 群（7.8%）が Z3P3 群（14.6%）よりも高血圧 hypertension の発現率が低かったことを除き、群間で発現率にほとんど差はなかった。

Z6 群および Z3P3 群の投与 3 日以内の有害事象発現率は、初回投与後で Z6 群 15.0%、Z3P 群 12.8%、2 回目投与後で Z6 群 11.9%、Z3P3 群 10.6%および 3 回目投与後で Z6 群 11.6%、Z3P3 群 6.5%と徐々に減少した。

P3Z3 群は、治験薬投与 3 日以内に高頻度（46.3%）に有害事象が発現したが、これはビスホスホネートの急性期反応であり、投与 3 日超ではこれらの症状（頭痛 headache、筋肉痛 myalgia、発熱 pyrexia）の発現率が大きく減少した。P3Z3 群で投与 3 日以内に発現した有害事象の大部分（37.2%）は、本試験の初回投与後に発現し、2 回目（17.5%）および 3 回目（10.8%）投与後は比較的少なった。

投与 3 日以内に高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）に発現した有害事象の大部分は、発症後 3 日以内に回復した（Z6 群 76.1%、Z3P3 群 80.0%、P3Z3 群 65.2%）。

表 4-16 PT 別の投与 3 日以内および 3 日超に高頻度（いずれかの群で 5%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	≤ 3 days after infusion			> 3 days after infusion		
	Randomized		Non-randomized	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Total no. of patients with an AE	164 (26.8)	137 (22.2)	565 (46.3)	544 (88.7)	542 (88.0)	1041 (85.3)
Headache	20 (3.3)	16 (2.6)	77 (6.3)	19 (3.1)	26 (4.2)	52 (4.3)
Myalgia	19 (3.1)	15 (2.4)	131 (10.7)	11 (1.8)	10 (1.6)	22 (1.8)
Pyrexia	19 (3.1)	10 (1.6)	168 (13.8)	13 (2.1)	10 (1.6)	21 (1.7)
Bone pain	18 (2.9)	9 (1.5)	73 (6.0)	12 (2.0)	7 (1.1)	19 (1.6)
Back pain	14 (2.3)	9 (1.5)	29 (2.4)	106 (17.3)	107 (17.4)	187 (15.3)
Arthralgia	10 (1.6)	8 (1.3)	84 (6.9)	112 (18.3)	102 (16.6)	187 (15.3)
Nasopharyngitis	6 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	56 (9.1)	61 (9.9)	94 (7.7)
Pain in extremity	6 (1.0)	2 (0.3)	32 (2.6)	47 (7.7)	52 (8.4)	95 (7.8)
Cataract	4 (0.7)	2 (0.3)	7 (0.6)	33 (5.4)	43 (7.0)	76 (6.2)
Urinary tract infection	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	75 (12.2)	91 (14.8)	142 (11.6)
Osteoarthritis	3 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.3)	56 (9.1)	50 (8.1)	94 (7.7)
Musculoskeletal pain	3 (0.5)	2 (0.3)	13 (1.1)	33 (5.4)	30 (4.9)	64 (5.2)
Bronchitis	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	47 (7.7)	52 (8.4)	80 (6.6)
Hypertension	0 (0.0)	4 (0.6)	9 (0.7)	48 (7.8)	90 (14.6)	133 (10.9)
Influenza	0 (0.0)	1 (0.2)	8 (0.7)	32 (5.2)	30 (4.9)	56 (4.6)
Fall	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.3)	53 (8.6)	61 (9.9)	112 (9.2)

N = the number of patients in the analysis population

n = the number of patients with the event

Note: Patients with more than one AE may appear in both times of occurrence categories.

Data are sorted by descending frequency in Z6 group.

Source: H2301E1 CSR Table 12-4（5.3.5.1.3）

4.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象またはその他の重要な有害事象を発現した被験者数を表 4-17 に示した。P3Z3 群での事象を解釈する場合は、被験者の約 40%が 3 回目の治験薬投与 30 日目に試験を完了したことに注意する必要がある。

表 4-17 死亡、その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象（安全性解析対象集団）

	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Total no. of patients with serious or significant AEs	205 (33.4)	184 (29.9)	332 (27.2)
Deaths	26 (4.2)	18 (2.9)	30 (2.5)
SAEs	191 (31.2)	168 (27.3)	297 (24.3)
AEs causing discontinuation of study drug	51 (8.3)	43 (7.0)	93 (7.6)
SAE causing discontinuation of study drug	31 (5.1)	19 (3.1)	49 (4.0)
Non-serious AEs causing discontinuation of study drug	23 (3.8)	24 (3.9)	46 (3.8)
AEs causing discontinuation of study	14 (2.3)	11 (1.8)	22 (1.8)
Laboratory abnormalities causing discontinuation from study	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)

N = the number of patients in the analysis population

n = the number of patients with the event

(%)= 100*n/N

Data are sorted by descending frequency in Z6 group.

Source: H2301E1 CSR Table 12-5（5.3.5.1.3）

4.2.4.3.1 死亡

全体の死亡率は、Z6 群（4.24%）が Z3P3 群（2.92%）に比べて高かった。本試験の初回投与から死亡までの期間に群間差はみられなかった（ハザード比 1.49、95%信頼区間 0.82～2.72、p=0.1888）。P3Z3 群の死亡率は 2.46%であった。多く報告された（全体で 2 名以上）死因を、PSOC 別および PT 別に表 4-18 に示した。

治験責任医師が評価した死因のうち、最も高頻度な 4 つの PSOC は心臓障害 cardiac disorders、良性、悪性および詳細不明の新生物 neoplasms benign, malignant and unspecified、神経系障害 nervous system disorders、感染症および寄生虫症 infections and infestations であった。高頻度（全体で 4 名以上）の死因は、肺炎 pneumonia、心不全 cardiac failure、心停止 cardiac arrest および結腸癌 colon cancer であった。

死因の判定から、心臓または脳血管障害に起因する死亡のリスクを増大するエビデンスはなかった。

表 4-18 PSOC 別かつ PT 別の高頻度（全体で 2 名以上）にみられた死因（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Any cause of death	26 (4.24)	18 (2.92)	30 (2.46)
Cardiac disorders	8 (1.31)	3 (0.49)	10 (0.82)
Cardiac arrest	2 (0.33)	0 (0.00)	2 (0.16)
Cardiac failure	1 (0.16)	1 (0.16)	2 (0.16)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.16)	1 (0.16)	1 (0.08)
Myocardial infarction	2 (0.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
Cardiopulmonary failure	0 (0.00)	1 (0.16)	1 (0.08)
Infections and infestations	5 (0.82)	1 (0.16)	2 (0.16)
Pneumonia	4 (0.65)	1 (0.16)	2 (0.16)
Nervous system disorders	4 (0.65)	2 (0.32)	3 (0.25)
Cerebral hemorrhage	2 (0.33)	0 (0.00)	1 (0.08)
Cerebrovascular accident	1 (0.16)	0 (0.00)	2 (0.16)
General disorders and administration site conditions	3 (0.49)	0 (0.00)	4 (0.33)
Adverse event (1)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.16)
Gastrointestinal disorders	2 (0.33)	1 (0.16)	2 (0.16)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.33)	3 (0.49)	1 (0.08)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.16)	1 (0.16)	0 (0.00)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.16)	3 (0.49)	0 (0.00)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.16)	5 (0.81)	3 (0.25)
Colon cancer	0 (0.00)	3 (0.49)	1 (0.08)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.16)
Vascular disorders	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.25)

N = the number of patients in the analysis population
n = the number of patients with the event
(%)= 100*n/N
Primary system organ classes are presented by descending frequency in the Z6 group.
(1) The cause of death was unknown.

Source: H2301E1 CSR Table 12-6（5.3.5.1.3）

4.2.4.3.2 重篤な有害事象

高頻度（いずれかの群で 0.8%以上）に発現した重篤な有害事象を PSOC 別に表 4-19 に示した。重篤な有害事象の発現率は、Z6 群（31.2%）が Z3P3 群（27.3%）と比較して高かった。P3Z3 群では、重篤な有害事象の発現率は 24.3%であった。

重篤な有害事象で発現率の高かった 4 つの PSOC 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 neoplasms benign, malignant, and unspecified、心臓障害 cardiac disorders および神経系障害 nervous system disorders であり、それらはすべて Z6 群が Z3P3 群よりも 1.0%以上高かった。

高頻度（0.8%以上）に発現した重篤な有害事象のうち、Z6 群で Z3P3 群と比べて 2 倍以上発現率が高かったのは、硬膜下血腫 subdural hematoma（Z6 群 0.8%、Z3P3 群被験者なし）、乳

癌 breast cancer（Z6 群 1.1%、Z3P3 群 0.3%）、一過性脳虚血発作 transient ischemic attack（Z6 群 1.1%、Z3P3 群 0.3%）、脳血管発作 cerebrovascular accident（Z6 群 1.0%、Z3P3 群 0.5%）および肺炎 pneumonia（Z6 群 1.6%、Z3P3 群 0.8%）であった。P3Z3 群で高頻度（0.8%以上）に発現した重篤な有害事象は、肺炎 pneumonia（1.1%）、変形性関節症 osteoarthritis（1.1%）、白内障 cataract（1.1%）および心房細動 atrial fibrillation（0.8%）であった。

表 4-19 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 0.8%以上）にみられた重篤な有害事象（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)

N = the number of patients in the analysis population; n = the number of patients with the event

(%)= 100*n/N

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.

Source: H2301E1 CSR Table 12-8（5.3.5.1.3）

高頻度（いずれかの群で 0.5%以上）に発現した、PSOC が心臓障害 cardiac disorders および神経系障害 nervous system disorders の重篤な有害事象を表 4-20 に示した。

表 4-20 PSOC 別および PT 別の高頻度（いずれかの群で 0.5%以上）にみられた重篤な心臓障害および神経系障害（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Cardiac disorders	32 (5.2)	24 (3.9)	58 (4.8)
Atrial fibrillation	12 (2.0)	7 (1.1)	10 (0.8)
Myocardial infarction	5 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.4)
Cardiac failure	4 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.7)
Angina pectoris	3 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.5)
Cardiac failure congestive	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)
Coronary artery disease	3 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.3)
Nervous system disorders	30 (4.9)	16 (2.6)	43 (3.5)
Transient ischemic attack	7 (1.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
Cerebrovascular accident	6 (1.0)	3 (0.5)	8 (0.7)
Dizziness	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)

N = the number of patients in the analysis population; n = the number of patients with the event

(%)= 100*n/N

Preferred terms 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.

Source: H2301E1 CSR Table 12-9（5.3.5.1.3）

治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないとされた重篤な有害事象の発現率は、いずれの群も 1%未満であった｛Z6 群 4 名（0.7%）、Z3P3 群 3 名（0.5%）および P3Z3 群 8 名（0.7%）｝。心臓障害 cardiac disorders の重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は合計 4 名であった。4 名の被験者番号、PT、重篤な有害事象の発現日および回復日（本試験の初回投与日を起点）を表 4-21 に示した。神経系障害 nervous system disorders の重篤な有害事象で治験薬との因果関係が疑われた事象はなかった。

表 4-21 治験薬との因果関係が否定できない心血管系障害の重篤な有害事象

Treatment group	Center/patient number	Preferred term	Start day	Stop day
Z6				
	0327/00043	Atrial fibrillation	811	Cont.
	0301/00792	Atrial fibrillation	947	954
Z3P3				
	0103/00257	Atrial fibrillation	489	493
	0642/00022	Atrial fibrillation	319	646

Cont.=continuing

Day is relative to the first day of treatment in the extension study (Day 1).

Source: H2301E1 CSR Table 12-10（5.3.5.1.3）

4.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

- 投与中止に至った有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象は点滴静注時にはみられなかった。したがって、有害事象による投与中止は、初回投与後からその後の治験薬投与前に発現したものである。投与を中止した被験者は、安全性および有効性評価のフォローアップのため試験継続が推奨された。

高頻度（いずれかの群で 0.3%以上）に発現した投与中止に至った有害事象を PSOC 別および PT 別で表 4-22 に示した。有害事象による投与中止の割合は、Z6 群が Z3P3 群と比較してわずかに高かった（Z6 群 8.3%、Z3P3 群 7.0%）。その差は、中止に至った心臓障害 cardiac disorders の PSOC の発現率が Z6 群で高かったことによるものと考えられた（Z6 群 1.8%、Z3P3 群 0.5%）。

最も多く報告された投与中止に至った有害事象は、クレアチニン・クリアランス減少 decreased creatinine clearance で、Z6 群および Z3P3 群で同様の発現率であった（Z6 群 1.0%、Z3P3 群 0.8%）。続いてアルツハイマー型認知症 Alzheimer's type dementia（Z6 群 0.5%、Z3P3 群被験者なし）および結腸癌 colon cancer（Z6 群 0.2%、Z3P3 群 0.5%）であった。その他の中止に至った有害事象は、Z6 群または Z3P3 群で 2 名以下であった。

P3Z3 群で多い投与中止に至った有害事象は、クレアチニン・クリアランス減少 decreased creatinine clearance（0.7%）、脳血管発作 cerebrovascular accident（0.4%）および筋肉痛 myalgia（0.3%）であった。この群で中止に至ったその他すべての有害事象の発現は、3 名以下であった。

表 4-22 PSOC 別および PT 別の高頻度（いずれかの群で 0.3%以上）にみられた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Any primary system organ class	51 (8.3)	43 (7.0)	93 (7.6)
Cardiac disorders	11 (1.8)	3 (0.5)	12 (1.0)
Myocardial infarction	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	9 (1.5)	6 (1.0)	17 (1.4)
Dementia Alzheimer's type	3 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
Cerebral hemorrhage	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
Cerebrovascular accident	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.4)
Amnesia	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
Investigations	7 (1.1)	6 (1.0)	18 (1.5)
Creatinine renal clearance decreased	6 (1.0)	5 (0.8)	8 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (0.8)	5 (0.8)	3 (0.2)
Subdural hematoma	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Road traffic accident	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (0.8)	9 (1.5)	7 (0.6)
Breast cancer	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Colon cancer	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.2)
Infections and infestations	4 (0.7)	4 (0.6)	6 (0.5)
Pneumonia	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Urinary tract infection	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)
Renal and urinary disorders	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.2)
Renal failure	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Gastrointestinal disorders	2 (0.3)	1 (0.2)	8 (0.7)
General disorders and administration site conditions	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	2 (0.3)	7 (0.6)
Arthralgia	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)
Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)

N = the number of patients in the analysis population

n = the number of patients with the event

(%)= 100*n/N

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.

Source: H2301E1 CSR Table 12-12（5.3.5.1.3）

4.2.4.4 臨床検査値の評価

臨床検査値で Z6 群および Z3P3 群間に臨床的に特記すべき差はなかった。P3Z3 群で臨床的に注目すべき変化はなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査パラメータの本試験ベースライン（3 年後）を標準とした正常範囲内から正常範囲外（低値／高値）への推移を検討した。Z6 群および Z3P3 群間に臨床的に特記すべき差はなかった。

臨床的に注目すべき検査値異常があった被験者数を表 4-23 に示した。Z6 群の 3 名および P3Z3 群の 2 名（Z3P3 群は被験者なし）でクレアチニンの著しい増加が報告された。それ以外の顕著な臨床検査値異常があった被験者数に関しては、Z6 群および Z3P3 群間に臨床的に特記すべき差はなかった。また、P3Z3 群でも被験者数に関して、臨床的に注目すべき変化はなかった。

全般的に、各所見はゾレドロン酸の既知の安全性プロファイルと一致していた。

表 4-23 本試験での初回の治験薬投与後の臨床検査において臨床的に注目すべき検査値異常があった被験者数（安全性解析対象集団）

Lab test	Notable criterion	Randomized						Non-randomized		
		Z6 N=613			Z3P3 N=616			P3Z3 N=1221		
		Total	n	(%)	Total	n	(%)	Total	n	(%)
Albumin	< 25 g/L	610	1	0.2	614	0	0.0	1209	0	0.0
Alkaline phosphatase, serum	> 280 U/L	612	0	0.0	615	2	0.3	1210	2	0.2
Potassium	< 3 mmol/L	611	1	0.2	613	1	0.2	1208	6	0.5
Potassium	> 6 mmol/L	611	5	0.8	613	3	0.5	1208	7	0.6
SGOT (AST)	> 100 U/L	608	1	0.2	610	4	0.7	1197	3	0.3
SGPT (ALT)	> 110 U/L	609	1	0.2	612	3	0.5	1208	3	0.2
Sodium	< 125 mmol/L	612	1	0.2	614	1	0.2	1209	0	0.0
Sodium	> 154 mmol/L	612	2	0.3	614	0	0.0	1209	5	0.4
Chloride	< 85 mmol/L	612	0	0.0	615	1	0.2	1210	1	<0.1
Chloride	> 119 mmol/L	612	0	0.0	615	0	0.0	1210	1	<0.1
Creatinine	< 18 umol/L	612	1	0.2	615	0	0.0	1210	1	<0.1
Creatinine	> 221 umol/L	612	3	0.5	615	0	0.0	1210	2	0.2
Calcium	< 1.87 mmol/L	612	0	0.0	615	0	0.0	1210	1	<0.1
Calcium	> 2.89 mmol/L	612	4	0.7	615	0	0.0	1210	4	0.3
Urea	> 14.3 mmol/L	612	9	1.5	615	10	1.6	1209	17	1.4
Uric acid	< 89 umol/L	612	2	0.3	612	1	0.2	1209	4	0.3
Uric acid	> 595 umol/L	612	3	0.5	612	3	0.5	1209	7	0.6

Total = number of patients with no notable extension baseline value and at least one post-extension baseline values

N = number of patients meeting the clinically notable criterion

% = 100*n/Total

Source: H2301E1 CSR Table 12-13（5.3.5.1.3）

4.2.4.5 バイタルサイン、身体所見および安全性に関するその他の所見

4.2.4.5.1 バイタルサイン

臨床的に注目すべきバイタルサイン（座位の脈拍、または座位での拡張期または収縮期血圧）の変化が認められた被験者数で、Z6 群および Z3P3 群間に特記すべき差はなかった。P3Z3 群では、臨床的に注目すべき値はまれに発現し、大部分が単発的であった。所見はゾレドロン酸の既知の安全性プロファイルと一致していた。

4.2.4.5.2 心電図

H2301 試験では、心房細動 atrial fibrillation の発現率は低かったが、ゾレドロン酸群がプラセボ群よりも高かった。ゾレドロン酸投与後の催不整脈作用の有無を調べるために、すべての被験者は 5 年後投与前、投与後 9～11 日目および 90 日目に 12 誘導心電図検査を実施した。

Z6 群、Z3P3 群および P3Z3 群の 251 名、266 名および 504 名が、5 年後の治験薬投与前に心電図検査を受けた。投与前の心電図は、Z6 群および Z3P3 群間に臨床的に注目すべき差や傾向はみられなかった。心房細動 atrial fibrillation の発現は、Z6 群で 5 名（2.0%）であり、Z3P3 群 8 名（3.0%）と比較して少なかった。P3Z3 群では心房細動 atrial fibrillation は 10 名（2.0%）に発現した。

5 年後投与 9～11 日目に、Z6 群で Z3P3 群と比較して多くみられた異常は、伝導異常（Z6 群 7.7%、Z3P3 群 2.5%）および T 波異常（Z6 群 3.8%、Z3P3 群 1.7%）であった。心房細動 atrial fibrillation の発現率は 5 年後投与時点と比べて低く、Z6 群で 2 名（0.9%）、Z3P3 群で 1 名（0.4%）および P3Z3 群で 2 名（0.5%）であった。

5 年後投与 90 日目の心電図異常 ECG abnormalities に群間差はほとんどなかった。心房細動 atrial fibrillation は、Z6 群で 2 名（0.9%）、Z3P3 群で被験者なし、および P3Z3 群で 2 名（0.5%）であった。

本試験中（5 年後投与前および投与後の来院時）、心電図異常 ECG abnormalities の報告で群間差はほとんどなかった。心房細動 atrial fibrillation の発現は Z6 群で 7 名（2.6%）であり、Z3P3 群 9 名（3.3%）と比較して少なかった。P3Z3 群の心房細動 atrial fibrillation は 13 名（2.5%）に発現した。

4.2.4.5.3 安全性に関する特別な項目

- 腎に対する安全性

潜在的な腎機能障害を検討するために以下の基準を規定した。

- 以下のいずれかに該当する臨床検査結果

(1) 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
(2) 尿タンパク検査で 2+より大
(3) 換算クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満
(4) クレアチニンクリアランスのベースラインが 60 mL/min 以下の場合、ベースラインから 30%以上の減少

- 腎機能に関連した有害事象の発現

事前に規定した基準に合致する腎機能臨床検査値異常を発現した被験者数を表 4-24 に示した。試験期間中を通じて、腎機能臨床検査値異常の発現率は Z6 群が Z3P3 群と比

べて高く、ベースラインで中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以下）を有する被験者で最も顕著であった。

表 4-24 事前に規定された基準に合致した腎機能検査値異常（安全性解析対象集団） (1)

Time criteria	Randomized						Non-randomized		
	Z6			Z3P3			P3Z3		
	Total	n	(%)	Total	n	(%)	Total	n	(%)
9-11 days post Year 3 infusion									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	585	1	(0.17)	580	1	(0.17)	1148	6	(0.52)
Urinary protein - dipstick > 2+	575	1	(0.17)	570	0	(0.00)	1122	1	(0.09)
Creatinine clearance < 30 mL/min	6	0	(0.00)	7	0	(0.00)	12	1	(8.33)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	4	0	(0.00)	4	0	(0.00)	8	0	(0.00)
Year 4									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	573	0	(0.00)	585	1	(0.17)	1131	7	(0.62)
Urinary protein - dipstick > 2+	567	0	(0.00)	583	1	(0.17)	1125	0	(0.00)
Creatinine clearance < 30 mL/min	569	7	(1.23)	580	9	(1.55)	1119	18	(1.61)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	366	4	(1.09)	362	4	(1.10)	686	9	(1.31)
9-11 days post Year 4 infusion									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	518	2	(0.39)	534	1	(0.19)	999	14	(1.40)
Urinary protein - dipstick > 2+	518	0	(0.00)	527	0	(0.00)	987	1	(0.10)
Creatinine clearance < 30 mL/min	4	1	(25.00)	4	1	(25.00)	12	2	(16.67)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	4	1	(25.00)	3	0	(0.00)	9	2	(22.22)
Year 5									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	518	7	(1.35)	537	1	(0.19)	1038	4	(0.39)
Urinary protein - dipstick > 2+	517	0	(0.00)	531	0	(0.00)	1021	1	(0.10)
Creatinine clearance < 30 mL/min	505	14	(2.77)	529	9	(1.70)	1021	25	(2.45)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	324	15	(4.63)	335	5	(1.49)	626	15	(2.40)
9-11 days post Year 5									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	449	9	(2.00)	460	1	(0.22)	866	8	(0.92)
Urinary protein - dipstick > 2+	446	1	(0.22)	455	0	(0.00)	864	1	(0.12)
Creatinine clearance < 30 mL/min	10	1	(10.00)	3	0	(0.00)	14	1	(7.14)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	5	1	(20.00)	4	0	(0.00)	9	2	(22.22)

表 4-24 事前に規定された基準に合致した腎機能検査値異常（安全性解析対象集団） (2)

Time criteria	Randomized						Non-randomized		
	Z6			Z3P3			P3Z3		
	Total	n	(%)	Total	n	(%)	Total	n	(%)
Year 6									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	460	2	(0.43)	475	0	(0.00)	934	7	(0.75)
Urinary protein - dipstick > 2+	453	0	(0.00)	469	0	(0.00)	922	0	(0.00)
Creatinine clearance < 30 mL/min	453	20	(4.42)	468	11	(2.35)	913	23	(2.52)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	287	10	(3.48)	291	5	(1.72)	559	13	(2.33)
Last visit									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	612	4	(0.65)	615	1	(0.16)	1210	11	(0.91)
Urinary protein - dipstick > 2+	609	0	(0.00)	612	0	(0.00)	1201	1	(0.08)
Creatinine clearance < 30 mL/min	576	23	(3.99)	584	11	(1.88)	1137	27	(2.37)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	372	16	(4.30)	365	5	(1.37)	698	16	(2.29)
Overall during the study									
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	612	18	(2.94)	615	4	(0.65)	1210	35	(2.89)
Urinary protein - dipstick > 2+	609	2	(0.33)	612	1	(0.16)	1201	4	(0.33)
Creatinine clearance < 30 mL/min	576	28	(4.86)	584	21	(3.60)	1137	48	(4.22)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min	372	23	(6.18)	365	14	(3.84)	698	30	(4.30)

N = the number of patients in the analysis population

Total = the number of patients with evaluable measurements at both extension baseline and the post-extension baseline visit

n = the number of patients meeting the criterion

For creatinine clearance <30mL/min, an extension baseline creatinine clearance ≥30 mL/min was required

For creatinine clearance decrease from baseline ≥ 30% with baseline value ≤ 60 mL/min, an extension baseline creatinine clearance ≤ 60 mL/min was required

For urinary protein – dipstick > 2+, an extension baseline urinary protein – dipstick ≤2+ was required.

Source: H2301E1 CSR Table 12-14（5.3.5.1.3）

腎機能に関連した有害事象は、Z6 群で被験者の 5.9%、Z3P3 群で 4.4%および P3Z3 群で 4.3%に発現した（表 4-25）。Z6 群で Z3P3 群に比べ発現率が高かったのは、最も高頻度な有害事象であるクレアチニン・クリアランス減少 decreased creatinine renal clearance が Z6 群（2.9%）で Z3P3 群（1.9%）よりも高頻度に報告されているためであると考えられた。その他の腎機能に関連した有害事象の報告で、Z6 群と Z3P3 群間に臨床的に特記すべき差はなかった。P3Z3 群でも、他の 2 群と同様に最も多く報告された有害事象はクレアチニン・クリアランス減少 decreased creatinine renal clearance であった（1.8%）。

表 4-25 腎機能に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	Randomized		Non-randomized
	Z6 N=613 n (%)	Z3P3 N=616 n (%)	P3Z3 N=1221 n (%)
Total no. of patients with an AE	36 (5.9)	27 (4.4)	52 (4.3)
Creatinine renal clearance decreased	18 (2.9)	12 (1.9)	22 (1.8)
Proteinuria	4 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.2)
Renal failure	4 (0.7)	6 (1.0)	13 (1.1)
Renal impairment	4 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.2)
Renal failure chronic	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)
Blood creatinine increased	2 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.8)
Renal failure acute	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Blood creatinine abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
Creatinine renal clearance abnormal	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Glomerulonephritis chronic	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Urinary tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

N = the number of patients in the analysis population
n = the number of patients with the event
(%)= 100*n/N
Preferred terms are presented by descending frequency in the Z6 group.
A patient with multiple adverse events of an AE is counted only once in the AE category.
Source: H2301E1 CSR Table 12-15（5.3.5.1.3）

表 4-25 に記載された事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは蛋白尿 proteinuria（Z3P3 群 1 名）、腎不全 renal failure（P3Z3 群 1 名）、急性腎不全 acute renal failure（Z6 群 1 名、P3Z3 群 2 名）および慢性糸球体腎炎 chronic glomeruronephritis（Z3P3 群 1 名）であった。

Z6 群の 60 名（9.8%）、Z3P3 群の 49 名（8.0%）および P3Z3 群の 98 名（8.0%）に腎の事象（腎機能の有害事象および事前に規定された検査値異常）が発現し、評価のため情報が独立判定委員会へ送られた。これらのうち、Z6 群の 30 名（4.9%）、Z3P3 群の 17 名（2.8%）および P3Z3 群の 40 名（3.3%）が臨床的に重要な腎機能障害であると判定された。

血清クレアチニン値および換算クレアチニンクリアランスを表 4-26 に各来院ごとに示した。

Z6 群は Z3P3 群と比較して 5 年後投与 9～11 日目の時点で血清クレアチニンの大きな増加があったが、6 年後までに血清クレアチニンのベースラインからの平均変化は両群で小さくなった（0.5 µmol/L 未満または 0.006 mg/dL 未満）。6 年後に 176.8 µmol/L 以下の血清クレアチニン濃度を示した被験者はいなかった。

表 4-24 で示したように、試験期間中、中等度の腎障害（ベースラインのクレアチニンクリアランス 60 mL/min 以下）を有する被験者で、換算クレアチニンクリアランスが 30%以上減少した被験者は、Z6 群が Z3P3 群と比較して多かった（Z6 群 6.18%、Z3P3 群 3.84%）。クレアチニンクリアランスのベースラインからの平均変化は、試験期間の 3 年にわたって 2 群間で同様であった（表 4-26）。ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min を超えていた被験者では、クレアチニンクリアランスの変化に関してに長期的な傾向はみられなかった。

表 4-26 血清クレアチニン値および換算クレアチニンクリアランスのベースラインに対する経時的変化（安全性解析対象集団）

Lab parameter	Visit	Treatment	n	Mean change (SD)
Creatinine (umol/L)	9-11 days after Year 3	Z6	585	1.96 (9.364)
		Z3P3	580	1.28 (8.757)
		P3Z3	1148	0.21 (12.360)
	Year 4	Z6	573	2.27 (9.331)
		Z3P3	585	2.34 (10.137)
		P3Z3	1131	1.39 (9.765)
	9-11 days after Year 4	Z6	518	3.35 (23.580)
		Z3P3	534	2.23 (9.891)
		P3Z3	999	2.47 (13.042)
	Year 5	Z6	518	1.94 (11.748)
		Z3P3	537	1.00 (10.504)
		P3Z3	1038	1.20 (11.834)
	9-11 days after Year 5	Z6	449	3.46 (21.735)
		Z3P3	460	0.71 (10.278)
		P3Z3	866	1.04 (11.882)
	Year 6	Z6	459†	0.40 (10.601)
		Z3P3	475	-0.26 (11.681)
		P3Z3	934	0.51 (11.325)
Creatinine clearance (mL/min)	Year 4	Z6	569	-2.59 (6.498)
		Z3P3	581	-2.71 (8.039)
		P3Z3	1120	-2.39 (6.912)
	Year 5	Z6	505	-2.88 (7.561)
		Z3P3	530	-2.73 (7.742)
		P3Z3	1021	-2.67 (6.933)
	Year 6	Z6	452†	-3.18 (8.060)
		Z3P3	469	-2.85 (9.745)
		P3Z3	913	-2.72 (7.515)

- Change from extension baseline = endpoint - extension baseline
- N = the number of patients in the analysis population
- n = the number of patients with evaluable measurements at both extension baseline and the post-baseline visit as determined by the analysis window.

† Extreme values for Patient 0736/00120 (creatinine of 1334.8 umol/L and creatinine clearance of 1.8 mL/min) were in error due to incorrect sample handling, and are removed from this summary.

Source: H2301E1 CSR Table 12-16（5.3.5.1.3）

- 重篤な不整脈

H2301 試験で重篤な心房細動 atrial fibrillation の発現率が高かったことから、本試験では不整脈 cardiac arrhythmia の有害事象および重篤な有害事象を詳細に評価した。不整脈 cardiac arrhythmia は Z6 群が Z3P3 群と比べてわずかに多く発現した｛Z6 群 60 名（9.8%）、Z3P3 群 52 名（8.4%）｝。初発の発現率は 2 群間で有意差はなかった（ハザード比 1.19、95%信頼区間 0.82～1.72、p=0.3689）。

最も多く報告された不整脈 cardiac arrhythmia の有害事象は心房細動 atrial fibrillation であり、Z6 群で 21 名（3.4%）、Z3P3 群で 13 名（2.1%）に発現した。初発の心房細動 atrial fibrillation の発現率は、2 群間で有意差はなかった（ハザード比 1.68、95%信頼区間 0.84～3.36、p=0.1371）。

重篤な不整脈は、心血管系および意識消失 loss of consciousness、失神 syncope などの神経系障害の PT を含む広義な分類であり、Z6 群で 21 名（3.4%）、Z3P3 群で 10 名（1.6%）に発現した。初発の不整脈 cardiac arrhythmia の発現率は、2 群間で有意差がみられた（ハザード比 2.18、95%信頼区間 1.03～4.64、p=0.0370）。しかし、重篤な不整脈 cardiac arrhythmia の初発の発現率は、Z6 群 20 名（3.3%）、Z3P3 群 11 名（1.8%）で、2 群間に有意差はなかった（ハザード比 1.89、95%信頼区間 0.90～3.94、p=0.0850）。

重篤な心房細動 atrial fibrillation は、Z6 群 12 名（2.0%）、Z3P3 群 7 名（1.1%）に発現した。初発の発現率は 2 群間に有意差はなかった（ハザード比 1.78、95%信頼区間 0.70～4.52、p=0.2192）。

P3Z3 群では、不整脈 cardiac arrhythmia は 86 名（7.0%）に発現し、重篤な不整脈 cardiac arrhythmia は 23 名（1.9%）、重篤な心房細動 atrial fibrillation は 10 名（0.8%）に発現した。被験者の大多数は、不整脈 arrhythmia の合併、既往歴または H2301 試験での不整脈 arrhythmia の有害事象の報告という潜在的な医学的状態を有していた。事象の大半は、直近の治験薬投与 30 日経過後に発現した。

- 重篤な不整脈の判定

Z6 群の 20 名（3.3%）、Z3P3 群の 9 名（1.5%）および P3Z3 群の 20 名（1.6%）の情報が評価のために独立判定委員会に送られた。このうち、Z6 群の 17 名（2.8%）、Z3P3 群の 9 名（1.5%）および P3Z3 群の 14 名（1.1%）が重篤な不整脈 arrhythmia であると判定された。

重篤な心房細動 atrial fibrillation は、Z6 群 12 名（2.0%）、Z3P3 群 7 名（1.1%）および P3Z3 群 10 名（0.8%）で報告された。このうち Z6 群 11 名（1.8%）、Z3P3 群 6 名（1.0%）および P3Z3 群 6 名（0.5%）が独立判定委員会で重篤な心房細動 atrial fibrillation と判定された。

- 低カルシウム血症の判定

Z6 群の 2 名（0.3%）、Z3P3 群の 3 名（0.5%）および P3Z3 群の 15 名（1.2%）が事前に定義された基準に合致し、評価のために情報が独立判定委員会に送られた。これらのうち、P3Z3 群の 5 名（0.4%）のみ低カルシウム血症と判定された。5 名とも、独立判定委員会で治験薬とおそらく関連があるとされた。4 名は初回の治験薬投与の 13 日以内、他の 1 名は 3 回目投与の 14 日以内に発現した有害事象または臨床検査値異常に基づいて判定された。5 名のうち 3 名は有害事象として報告されたが、重篤または重度ではなかった。5 名はすべて無症状であり、治療介入は要求されず、治験薬投与は中止した。

- 眼障害

Z6 群の 12 名（2.0%）、Z3P3 群の 17 名（2.8%）および P3Z3 群の 39 名（3.2%）が眼の事象を有し、評価のために情報が専門家に送られた。送られた最も多い眼の事象は、結膜炎 conjunctivitis であった。すべての事象が眼障害と判定された。Z6 群は被験者なし、Z3P3

群の 2 名（0.3%）および P3Z3 群の 15 名（1.2%）が専門家の評価により、治験薬との因果関係は、おそらく関連ありまたは関連あるかもしれないと考えられた。確定した眼障害のうち、2 名は重篤であり、1 名は眼痛 eye pain（Z6 群）および 1 名はぶどう膜炎 uveitis（Z3P3 群）であった。

- 顎顔面の事象に関する判定

  Z6 群の 11 名（1.8%）、Z3P3 群の 5 名（0.8%）および P3Z3 群の 20 名（1.6%）が顎顔面の事象を有し、評価のために情報が独立判定委員会に送られた。これらのうち、2 名（Z6 群 1 名、P3Z3 群 1 名）のみが事前に定義された基準「適切な治療にもかかわらず 6 週間以上にわたって顎骨の露出が認められる」に合致した。2 名とも歯の衛生状態は不良であり、いずれも治療後完全に回復した。

- 無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節

  無血管性骨壊死の可能性がある 2 名（Z6 群 1 名、Z3P3 群 1 名）の情報が評価のために独立判定委員会に送られた。2 名とも判断不能と判定された。4 名（Z3P3 群 1 名、P3Z3 群 3 名）の骨折後の遷延治癒／偽関節が評価のために情報が独立判定委員会に送られた。2 名（P3Z3 群 2 名）は遷延治癒／偽関節とは確認できない、他の 2 名（Z3P3 群 1 名、P3Z3 群 1 名）は判断不能と判定された。

- H2301 試験の終了後および本試験の初回投与前に発現した有害事象の判定

  Z6 群の 2 名、Z3P3 群の 3 名および P3Z3 群の 4 名が専門家の評価により眼障害であることが確定された。すべての事象が専門家により治験薬との因果関係はないと考えられた。

  P3Z3 群の 2 名の顎顔面の事象があった。1 名は判断不能と判定され、1 名は事前に定義した基準に合致しないことが確認された。

- 骨生検

  部分集団でテトラサイクリンによる二重標識後の腸骨生検を実施した。組織学的形態計測（定量および定性）および Micro-CT データを 5 名から入手し（Z6 群 3 名および Z3P3 群 2 名）、骨生検および骨構造の質を評価した。この評価は 5 core で可能であり、Z6 群は Z3P3 群と比較して高い海綿骨量（BVTV）を示した（中央値で Z6 群 17.7%、Z3P3 群 16.1%および平均値で Z6 群 16.9%、Z3P3 群 16.1%）。被験者から得た生検標本で、わずかに多い骨梁数（TBN）（中央値で Z6 群 1.41/mm、Z3P3 群 1.28/mm、平均値で Z6 群 1.32/mm、Z3P3 群 1.28/mm）および連結密度（CONND）の改善（中央値で Z6 群 5.70/mm^3、Z3P3 群 5.39/mm^3、平均値で Z6 群 4.76/mm^3、Z3P3 群 5.39/mm^3）を伴う骨梁間隔（TBSP）の減少（中央値で Z6 群 0.67 mm、Z3P3 群 0.75 mm、平均値で Z6 群 0.74 mm、Z3P3 群 0.75 mm）から、ゾレドロン酸による骨梁構造の保護効果が明らかになった。皮質骨幅および骨梁幅は、構造モデル指数（骨梁形態指数）と同様、群間差は示されなかった。5 つの骨生検の定性分析では、骨軟化症、線維性骨、皮層骨の多孔性形成または骨髄繊維症は示さず、正常な石灰化および類骨がみられた。

4.3 結論

- 閉経後の骨粗鬆症女性患者に対して、年 1 回のゾレドロン酸投与による BMD の維持または増加という治療のベネフィットは、長期にわたって続く一方、治療を中止することで骨量へのベネフィットは徐々に減少した。
- 年 1 回のゾレドロン酸投与を続けた患者は、6 年間にわたって新規椎体骨折の発現率が有意に低かった。
- 骨代謝マーカーは H2301 試験での治療開始時（6 年前）よりも低く維持された。
- 3 年間追加でゾレドロン酸による治療を受けた被験者において、ゾレドロン酸の安全性プロファイルは H2301 試験から変化していないことが示唆された。
- 閉経後の骨粗鬆症において、ゾレドロン酸の長期使用による新たな安全性上の問題は生じなかった。