5. H2301E2 試験（海外 IIIb 相試験、参考資料）

5.1 試験方法の概要

5.1.1 試験の標題

閉経後骨粗鬆症患者に対して実施された H2301E1 試験に対する、有効性および長期安全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、国際多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

5.1.2 治験責任医師

Dr. Black D 他

5.1.3 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 19 ヵ国、計 65 施設

5.1.4 公表文献

Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2014 doi: 10.1002/ jbmr. 2442.

5.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2008 年 8 月 20 日
最終被験者の観察終了日：2013 年 4 月 11 日

5.1.6 開発のフェーズ

IIIb 相

5.1.7 試験の目的

5.1.7.1 主要目的

投与 6 年後から 9 年後までの DXA による大腿骨近位部 BMD の変化率がゾレドロン酸群（Z9 群）でプラセボ群（Z6P3 群）に比べて有意に大きいことを検証する。

- Z9 群：本試験の基本試験（以下、H2301 試験）、最初の延長試験（以下、H2301E1 試験）および 2 回目の延長試験（以下、本試験）合わせて最長 9 年間ゾレドロン酸を投与する群
- Z6P3 群：H2301 試験および H2301E1 試験で 6 年間ゾレドロン酸を投与した後、本試験で最長 3 年間プラセボを投与する群

5.1.7.2 副次目的

5.1.7.2.1 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、Z9 群と Z6P3 群の差を評価した。

- 0 年目から投与 7、8 および 9 年後までの大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部 BMD の変化率
- 投与 6 年後から 7 年後、8 年後までの大腿骨近位部 BMD の変化率
- 投与 6 年後から 7、8 および 9 年後までの大腿骨頸部 BMD の変化率
- 投与 6 年後から 7、8 および 9 年後までの骨代謝マーカーの相対変化
- 投与 6 年後から 9 年後の身長の変化
- 投与 6 年後から 7、8 および 9 年後までの臨床骨折および椎体骨折の累積発生率

5.1.7.2.2 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。

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

5.1.8 試験方法

本試験は、H2301 試験および H2301E1 試験で最長 6 年間ゾレドロン酸を投与した閉経後骨粗鬆症患者を対象とした、3 年間、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、継続試験であった。H2301 試験でゾレドロン酸の年 1 回投与を 3 回受け、H2301E1 試験で少なくともゾレドロン酸の 4 回目および 6 回目の年 1 回投与を受けていた被験者は、Z9 群または Z6P3 群のいずれかに 1 : 1 の比率で無作為に割り付けられた。H2301E1 試験の最終来院（Visit 11）を、本試験のベースラインおよびスクリーニングとした。

試験デザインの概要を表 5-1 に示した。

表 5-1 試験デザインの概要

Period	Screening/Baseline	Treatment period			
	E1 study final visit	E2 study visits			
Visit	11	12	13	14	15
Year		6	7	8	9
Randomization		X			
Study drug administration		X	X	X	
Treatment	E1 study treatment	Extension study treatment [1]			
Randomized	Zoledronic acid	Zoledronic acid (Group Z9) or placebo (Group Z6P3)			
[1] Patients who were receiving zoledronic acid in the E1 study were randomized in a 1:1 fashion to receive either zoledronic acid or placebo in the second extension study.					

Source: H2301E2 CSR Table 9-1（5.3.5.1.4）

長期の有効性を評価するため、大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD を本試験ベースライン（6 年後）の 1、2 および 3 年後に評価し、本試験ベースライン（6 年後）および H2301 試験ベースライン（0 年目）と比較した。骨形成マーカー（血清 P1NP および血清 BSAP）および骨吸収マーカー（血清 βCTx）は本試験ベースラインの 1、2 および 3 年後に測定し、本試験ベースライン（6 年後）と比較した。

長期の安全性を評価するため、年 1 回の骨減少および四半期ごとの臨床骨折、有害事象および併用療法の調査を実施した。H2301 試験で行われていた血液学的検査、尿検査および血液生化学的検査は、本試験では年 1 回測定した。身長、体重およびバイタルサインを含む身体的検査も年 1 回実施した。腎機能のモニタリングは治験薬投与前および投与 9～11 日目に行い、いずれの被験者も腎機能の有意な低下がみられないこと、または、腎機能の有意な低下が経過観察、治療されていることを確認した。

デジタル 12 誘導心電図による心電図検査をすべての被験者に実施し、ゾレドロン酸投与に伴う催不整脈作用の有無を調査した。

来院および評価スケジュールを表 5-2 に示した。各評価項目の実施時期を表中の「X」で示した。

表 5-2 来院および評価スケジュール (1)

Examination	Cat	Final Visit E1/ Screen-ing Visit E2	Treatment Period of Study CZOL446H2301E2										
Visit		**11**	**12**	**MV12A[5]**	**12B**	**13**	**MV13A[5]**	**13B**	**14**	**MV14A[5]**	**14B**	**15[7]**	**15A**
Visit Window			**10-18 mos after Visit 10**	**V12+9-11 days**	**V12+76 -104 days**	**11-14 mos after Visit 12**	**V13 +9-11 days**	**V13+76-104 days**	**11-14 mos after Visit 13**	**V14 +9-11 days**	**V14 +76-104 days**	**11-14 mos after Visit 14**	**V15 + 25-42 days**
Year		**Year 6**				**Year7**			**Year 8**			**Year 9**	
Informed consent	S	X											
Inclusion/ exclusion criteria	S	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	X	X	X	X
Vital signs including height and weight[10]	D	X				X			X			X	
Complete physical exam[10]	S	X				X			X			X	
Central Laboratory test	D	X[1]				X			X			X	
Study drug administration	D		X			X			X				
Bone markers for future analysis [3]	D	X[13]	X			X			X			X	
Calculated creatinine clearance[4]	D	X				X			X			X	
IVRS call	D	X	X			X			X			X	
DXA measurements hip	D	X	X[9]			X			X			X	
Renal monitoring: biochemistry and urinalysis[5]	D			X			X			X			
Lateral vertebral x-rays	D	X										X	
ECG	D		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Additional blood collection[8]	S	X										X	
Biopsy informed consent	S	X										X[11]	

表 5-2 来院および評価スケジュール (2)

Examination	Cat	Final Visit E1/ Screen-ing Visit E2	Treatment Period of Study CZOL446H2301E2										
Visit		**11**	**12**	**MV12A[5]**	**12B**	**13**	**MV13A[5]**	**13B**	**14**	**MV14A[5]**	**14B**	**15[7]**	**15A**
Visit Window			**10-18 mos after Visit 10**	**V12+9-11 days**	**V12+76 -104 days**	**11-14 mos after Visit 12**	**V13 +9-11 days**	**V13+76-104 days**	**11-14 mos after Visit 13**	**V14 +9-11 days**	**V14 +76-104 days**	**11-14 mos after Visit 14**	**V15 + 25-42 days**
Year		**Year 6**				**Year7**			**Year 8**			**Year 9**	
Bone labeling medications (tetracycline) dispensed to patients who consent to a bone biopsy [6]	S	X										X[6]	
Central laboratory test and urine samples for bone biopsy patients	D												X
Bone biopsy [6]	D												X
Collect data on clinical fractures[2]	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Collect data on Osteoporosis/Renal/Nutritional/Immune/Cardiac/ NSAIDs concomitant medications[2]	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Quarterly Telephone Contacts [12]	D				X								
Termination	D	X										X	

[1] Patients were required to have Visit 11 laboratory procedures (biochemistry, hematology, urinalysis, and biomarkers) completed again within 3 weeks prior to Visit 12 if they had not been re-randomized into the Study CZOL446H2301E2 within 3 weeks of the Visit 11 laboratory test date.

[2] In addition to each visit, this was completed during the quarterly telephone contacts starting at Visit 12B.

[3] Blood was drawn for future analysis of bone markers such as CTx , BSAP and P1NP. Samples were collected after an overnight fast, between 8:00am and 11:00am. There were no restrictions for drinking water.

[4] For all patients creatinine clearance was calculated up to 3 weeks prior to dosing. The results must have been known and reviewed by the investigator prior to dosing to ensure creatinine clearance was greater than or equal to 30.0 mL/min (0.5 mL/sec).

[5] All randomized patients had an assessment of biochemistry and urinalysis done by a central lab 9-11 days after each dose at Visits MV12A, MV13A, MV14A.

[6] Eligible patients who consented to bone biopsies were to be provided labeling supplies and start tetracycline treatment within 7 days of signing the informed consent. Biopsies were to be done 25-34 days after the patient began tetracycline treatment. Urine samples must have been collected by the patient in the afternoon after each course of tetracycline was finished for a total of 2 samples per patient. Samples were to be refrigerated until the sample could be brought into the study site.

[7] Visit 15 was the final study visit.

8 An additional tube of blood was collected between 8:00am and 11:00am in all patients at Visit 15 and the serum may have been analyzed for parameters of renal and endocrine function including but not limited to PTH, TSH, Vitamin D and markers of bone formation.

[9] Patients had a repeat DXA of the hip within 14 days prior to Visit 12 if they had not been randomized into the Study CZOL446H2301E2 within 12 weeks after the Visit 11 DXA date.

[10] For Visit 13 (Year 7) and Visit 14 (Year 8), physical exam and vital sign measurements for all patients were done prior to dosing (up to 3 weeks prior).

[11] Bone biopsy consent obtained prior to biopsy

[12] At quarterly phone contacts, information on new clinical fractures, adverse events and concomitant medication were collected.

[13] At V11, blood was drawn and urine collected for future analysis of bone markers such CTx and BSAP in a subset of patients at selected sites. Furthermore blood was drawn for future analysis of indicators of bone turnover such as P1NP on all patients.

Source: H2301E2 CSR Table 9-3（5.3.5.1.4）

5.1.9 目標被験者数

H2301 試験および H2301E1 試験で最長 6 年間ゾレドロン酸を投与した閉経後骨粗鬆症患者約 500 名の組み入れを計画した。

5.1.10 診断および主な組み入れ基準

選択基準を以下に示した。

- H2301E1 試験で Z6 群（最長 6 年間ゾレドロン酸を継続投与した群）に割り付けられ、H2301E1 試験での規定に従い、少なくとも 1 回目および 3 回目投与を受け、試験を完了した患者
- 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
- H2301E1 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）を本試験への組み入れ前に 3 ヵ月以上継続的に服用している患者
- H2301E1 試験の最終来院時（Visit 11）で、大腿骨近位部の DXA 測定を実施した患者

5.1.11 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、ストロンチウム

5.1.12 治験薬、用量および投与方法

5.1.12.1 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）

5.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸 5.0 mg/100 mL またはプラセボ 100 mL を末梢静脈内投与部位から 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 500～1,500 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）800～1,200 IU／日を服用した。

5.1.13 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。

5.1.14 評価方法

5.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目

  H2301 試験での投与開始 6 年後から 9 年後までの DXA で測定した大腿骨近位部 BMD の変化率

- 副次評価項目
  - 0 年目から投与 7、8 および 9 年後までの大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部 BMD の変化率
  - 投与 6 年後から 7 年後、8 年後までの大腿骨近位部 BMD の変化率

- 投与 6 年後から 7、8 および 9 年後までの大腿骨頸部 BMD の変化率
- 投与 6 年後から 7、8 および 9 年後までの骨代謝マーカーの相対変化
- 投与 6 年後から 9 年後の身長の変化
- 投与 6 年後から 7、8 および 9 年後までの臨床骨折および椎体骨折の累積発生率

[2] 評価方法

- BMD の測定：大腿骨近位部 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。
- 身長測定：スタジオメーター（試験実施施設で利用可能な場合）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 および 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：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。

5.1.14.2 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、血液生化学的検査、尿検査値の定期的モニタリング、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検査を実施した。また、試験期間中の腎の安全性、骨の安全性（大腿骨近位部 BMD の過度の骨減少、臨床骨折および骨組織学的形態計測）を詳細にモニタリングした。

- DSMB

  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）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。

5.1.15 統計手法

- 解析対象集団

  ITT 集団は、Visit 12 で本試験に参加したすべての被験者とした。これには Z9 群および Z6P3 群に無作為割り付けされた被験者が含まれた。MITT 集団は、6 年後（Visit 11）および 9 年後（Visit 15）の大腿骨近位部 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、ITT 集団のうち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

主要な有効性の解析は、Z9 群および Z6P3 群間の投与 6 年後（本試験のベースライン）から 9 年後までの大腿骨近位部 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。Z6P3 群に対する Z9 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 Z9 群および Z6P3 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 Z9 群および Z6P3 群間差の解析は、治療、地域および投与 6 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た共分散分析モデルを用いて行った。解析は対数変換を用いたベースライン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 Z9 群および Z6P3 群間の比較は、治療および H2301 試験および H2301E1 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）中の新規臨床骨折までの期間に基づいた。

6 年後から 9 年後までの新規椎体骨折および新規／増悪した椎体骨折の発生は、Z9 群および Z6P3 群間で、治療および 6 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。

- 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.16、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。

5.1.16 被験者数の設定根拠

Z9 群および Z6P3 群間の 6 年後（本試験のベースライン）から 9 年後までの大腿骨近位部 BMD の変化率の差を 1.57%、両群の標準偏差を 5.15%と仮定したとき、両側有意水準 5%で群間差を約 85%の検出力で検出するための被験者数は、各群で約 195 名と算出された。6 年後または 9 年後の大腿骨近位部 BMD データがない被験者の割合を約 20%と仮定し、H2301E1 試験で Z6 群に無作為割り付けされた被験者から約 488 名（Z9 群 244 名、Z6P3 群 244 名）が必要とされた。

なお、予想される群間の差 1.57%は、閉経後骨粗鬆症患者を対象とし平均 5 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。

この被験者数で、6 年後または 9 年後の 20%の欠測値を考慮し、両側有意水準 5%で 1.5%の差を約 81%の検出力で検出できる。

5.2 結果の要約

5.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

5.2.1.1 被験者の内訳

本試験には計 190 名が参加し、その大部分が試験を完了した（表 5-3）。試験中止は Z9 群が Z6P3 群に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、Z9 群が Z6P3 群と比べて多かった。その他の理由に関しては群間の差は小さかったが、死亡は Z6P3 群が Z9 群と比べて多かった。

表 5-3 被験者の内訳（ITT 集団）

Disposition/reason	Z9 N=95	Z6P3 N=95	Total N=190
Completed	74 (77.9)	77 (81.1)	151 (79.5)
Discontinued	21 (22.1)	18 (18.9)	39 (20.5)
Reason for discontinuation			
Subject withdrew consent	15 (15.8)	10 (10.5)	25 (13.2)
Adverse Event(s)	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
Lost to follow-up	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
Administrative problems	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Death	1 (1.1)	5 (5.3)	6 (3.2)

The primary reason for discontinuation as given by the investigator on the study completion CRF was summarized.

Reasons for discontinuation are ordered by descending frequency in the Z9 group.

N = the number of patients in the analysis population.

(%)= 100*n/N.

Source: H2301E2 CSR Table 10-1（5.3.5.1.4）

5.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団の被験者数を表 5-4 に示した。

表 5-4 解析対象集団

Population	Z9	Z6P3	Total
ITT population (N)	95 (100)	95 (100)	190 (100)
MITT population (N)	67 (70.5)	69 (72.6)	136 (71.6)
Per protocol population (N)	66 (69.5)	66 (69.5)	132 (69.5)
Safety population (N)	92 (96.8)	95 (100)	187 (98.4)

N = the number of patients in the analysis population.

Safety population includes all enrolled patients who have been exposed to at least one dose of study drug.

Patients in the safety population are tabulated based on the treatment actually received.

Source: H2301E2 CSR Table 11-1（5.3.5.1.4）

5.2.2 被験者背景

ベースライン時の人口統計学的データを表 5-5 に示した。被験者の大部分は白人で、平均年齢は 78.1 歳であった。人口統計学的特性は、Z9 群と Z6P3 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 5-5 ベースライン時の被験者背景－人口統計学的特性（ITT 集団） (1)

Demographic variable	Z9 N=95	Z6P3 N=95	Total N=190
Region, n (%)			
North America/Oceania	19 (20.0)	19 (20.0)	38 (20.0)
Western Europe	39 (41.1)	37 (38.9)	76 (40.0)
Eastern Europe	21 (22.1)	22 (23.2)	43 (22.6)
Asia/Latin America	16 (16.8)	17 (17.9)	33 (17.4)
Race, n (%)			
White/Caucasian	81 (85.3)	80 (84.2)	161 (84.7)
Japanese	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Other Asian or Pacific Islander	5 (5.3)	6 (6.3)	11 (5.8)
Hispanic	8 (8.4)	9 (9.5)	17 (8.9)
Age (years)			
n	95	95	190
Mean	78.0	78.1	78.1
SD	4.71	4.85	4.77
Median	77.0	78.0	77.0
Min	71.0	71.0	71.0
Max	91.0	90.0	91.0
Age group (years), n (%)			
>70 - 75	32 (33.7)	33 (34.7)	65 (34.2)
>75 - 80	35 (36.8)	37 (38.9)	72 (37.9)
>80	28 (29.5)	25 (26.3)	53 (27.9)
Weight (kg)			
n	95	95	190
Mean	59.3	59.9	59.6
SD	10.12	11.06	10.58
Median	57.6	60.2	59.0
Min	32.7	39.0	32.7
Max	99.0	92.0	99.0
Height (mm) - Stadiometer			
n	65	59	124
Mean	1566.4	1564.9	1565.7
SD	63.99	72.34	67.81
Median	1567.0	1565.0	1566.5
Min	1380.0	1403.0	1380.0
Max	1724.5	1725.5	1725.5

表 5-5 ベースライン時の被験者背景－人口統計学的特性（ITT 集団） (2)

Demographic variable	Z9 N=95	Z6P3 N=95	Total N=190
Height (mm) - Non-Stadiometer			
n	36	42	78
Mean	1522.2	1523.1	1522.7
SD	68.29	79.59	74.11
Median	1530.0	1515.0	1520.0
Min	1390.0	1390.0	1390.0
Max	1700.0	1730.0	1730.0
BMI (kg/m2)			
n	95	95	190
Mean	24.6	25.0	24.8
SD	4.13	3.98	4.04
Median	23.8	24.4	24.1
Min	14.3	18.1	14.3
Max	41.7	35.3	41.7
BMI groups (kg/m2), n (%)			
<19	4 (4.2)	3 (3.2)	7 (3.7)
19 – 25	51 (53.7)	51 (53.7)	102 (53.7)
>25	40 (42.1)	41 (43.2)	81 (42.6)

Age was calculated based on the date of randomization in the extension 2 study. Other measurements were done at Visit 11, the extension 2 study baseline.

BMI = body mass index = weight (kg)/height (m)^2.

Stadiometer height was used in BMI calculation. If there was no stadiometer height, the non-stadiometer height was used. There were 12 patients (6 patients in Z9 and 6 patients in Z6P3) with both measurements (stadiometer and non-stadiometer).

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 measurements (for continuous variable).

(%)=100*n/N.

Source: H2301E2 CSR Table 11-2（5.3.5.1.4）

病歴および背景特性を表 5-6 に示した。Z9 群および Z6P3 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。

Z9 群および Z6P3 群のベースライン時の BMD は同様であった。6 年後（本試験のベースライン）、1 個以上の椎体骨折があった被験者の割合は、Z9 群（57.9%）および Z6P3 群（54.8%）で同様であった。

表 5-6 ベースライン時の病歴および背景特性（ITT 集団） (1)

Background variable	Z9 N=95	Z6P3 N=95	Total N=190
Creatinine clearance (mL/min)			
n	94	94	188
Mean	53.89	55.39	54.64
SD	13.054	13.417	13.223
Median	52.80	53.70	53.05
Min	27.0	30.7	27.0
Max	96.6	99.6	99.6
Creatinine clearance grp (mL/min), n(%)			
<30	2 (2.1)	0	2 (1.1)
>=30 - <35	3 (3.2)	4 (4.2)	7 (3.7)
>=35 - <40	8 (8.4)	6 (6.3)	14 (7.4)
>=40 - <=50	25 (26.3)	24 (25.3)	49 (25.8)
>50 - <60	26 (27.4)	31 (32.6)	57 (30.0)
>= 60	30 (31.6)	29 (30.5)	59 (31.1)
Missing	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Serum calcium (mmol/L)			
n	94	94	188
Mean	2.42	2.44	2.43
SD	0.104	0.112	0.108
Median	2.42	2.43	2.42
Min	2.2	2.2	2.2
Max	2.7	2.8	2.8
Serum creatinine level (mg/dL)			
n	94	94	188
Mean	0.82	0.81	0.81
SD	0.146	0.115	0.131
Median	0.80	0.80	0.80
Min	0.6	0.6	0.6
Max	1.4	1.0	1.4
BUN (mmol/L)			
n	94	94	188
Mean	6.33	6.06	6.20
SD	2.078	1.715	1.905
Median	6.00	6.10	6.00
Min	2.8	2.8	2.8
Max	16.6	10.1	16.6
Urinary protein by dipstick, n (%)			
<1+	83 (87.4)	80 (84.2)	163 (85.8)
1+	10 (10.5)	14 (14.7)	24 (12.6)
2+	1 (1.1)	0	1 (0.5)
>=3+	0	0	0
Missing	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)

表 5-6 ベースライン時の病歴および背景特性（ITT 集団） (2)

Background variable	Z9 N=95	Z6P3 N=95	Total N=190
T-score at femoral neck, n (%)			
<= - 2.5	44 (46.3)	42 (44.2)	86 (45.3)
>-2.5 to -1.5	43 (45.3)	47 (49.5)	90 (47.4)
> -1.5	7 (7.4)	6 (6.3)	13 (6.8)
Missing	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Femoral neck T-score			
n	94	95	189
Mean	-2.44	-2.43	-2.44
SD	0.720	0.595	0.659
Median	-2.48	-2.44	-2.46
Min	-4.2	-3.7	-4.2
Max	1.0	-0.4	1.0
Standardized femoral neck BMD (g/cm2)			
n	94	95	189
Mean	0.58	0.58	0.58
SD	0.080	0.066	0.073
Median	0.57	0.58	0.58
Min	0.4	0.4	0.4
Max	1.0	0.8	1.0
Standardized total hip BMD (g/cm2)			
n	94	95	189
Mean	0.69	0.71	0.70
SD	0.088	0.092	0.090
Median	0.69	0.71	0.70
Min	0.4	0.5	0.4
Max	0.9	1.0	1.0
Number of vertebral fractures present at Year 6, n (%)			
0	40 (42.1)	43 (45.3)	83 (43.7)
1	32 (33.7)	22 (23.2)	54 (28.4)
>=2	23 (24.2)	30 (31.6)	53 (27.9)
Clinical fracture status during the core and extension 1 study, n (%)			
Yes	14 (14.7)	10 (10.5)	24 (12.6)
No	81 (85.3)	85 (89.5)	166 (87.4)
Number of study drug infusions received during the core and extension 1 study, n (%)			
5 infusions	3 (3.2)	2 (2.1)	5 (2.6)
6 infusions	92 (96.8)	93 (97.9)	185 (97.4)

Values are last measurements prior to the first study drug infusion in the extension 2 study.

Source: H2301E2 CSR Table 11-3（5.3.5.1.4）

大部分の被験者（90.0%）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）にみられた PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（48.4%）、血管障害 vascular disorders（38.9%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（26.8%）、代謝および栄養障害 metabolism and nutrition disorders（24.2%）であった。加えて、多くの被験者が心臓障害 cardiac disorders を合併していた（Z9 群 12.6%、

Z6P3 群 20.0%）。最も高頻度（全被験者の 10.0%以上）にみられた合併症は、PT で、高血圧 hypertension（34.2%）、変形性関節症 osteoarthritis（26.3%）、背部痛 back pain（16.8%）および高コレステロール血症 hypercholesterolemia（13.2%）であった。合併症では、Z9 群と Z6P3 群の間に特記すべき差はなかった。

ほぼすべて（98.9%）の被験者に、H2301 試験および H2301E1 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 40%以上）にみられた PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（84.7%）、感染症および寄生虫症 infections and infestations（69.5%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（56.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（47.9%）、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications（46.8%）、神経系障害 nervous system disorders（40.5%）であった。最も高頻度（全被験者の 20.0%以上）に報告された有害事象は、背部痛 back pain（41.6%）、関節痛 arthralgia（40.0%）、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（24.7%）、変形性関節症 osteoarthritis（24.2%）、四肢痛 pain in extremity（21.6%）、気管支炎 bronchitis（20.5%）であった。H2301 試験中に発現した有害事象には、Z9 群と Z6P3 群の間に特記すべき差はなかった。

大部分（85.3%）の被験者に、H2301 試験および H2301E1 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 20%以上）にみられた PSOC は、感染症および寄生虫症 infections and infestations（41.6%）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（41.6%）、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications（27.9%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（21.6%）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、関節痛 arthralgia（15.3%）、転倒 fall（11.1%）、変形性関節症 osteoarthritis（11.1%）、高血圧 hypertension（10.0%）であった。H2301E1 試験中に発現した有害事象のうち、本試験の初回投与時まで継続していた事象に、Z9 群と Z6P3 群の間で特記すべき差はなかった。

5.2.3 有効性の結果

5.2.3.1 主要な有効性の結果

MITT 集団での大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率を表 5-7 に示した。なお、H2301 試験での 6 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。大腿骨近位部 BMD の変化率は両群ともわずかに低下したが、投与 6 年後から 9 年後までの変化率の最小二乗平均は、Z9 群が Z6P3 群よりも小さかった（Z9 群−0.54%、Z6P3 群−1.31%）。最小二乗平均の差は 0.78%で、統計学的に有意ではなかった（p=0.1833）。

PP 集団でも同様の結果がみられた。変化率の最小二乗平均は、Z9 群で−0.58%に対し Z6P3 群で−1.44%であった。最小二乗平均の差は 0.86%で、統計学的に有意ではなかった（p=0.1470）。

表 5-7 6 年後から 9 年後までの大腿骨近位部 BMD 変化率の群間比較（MITT 集団）

Treatment	n	LS Mean (SE)	LS Mean Difference (95% CI)	P-value
Z9	67	-0.54 (0.433)	0.78 (-0.37, 1.93)	0.1833
Z6P3	69	-1.31 (0.427)		

LS = least squares, CI = confidence interval, SE = standard error.
95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
P-value is obtained from ANOVA with treatment and region as explanatory variables.
Source: H2301E2 CSR Table 11-4（5.3.5.1.4）

5.2.3.2 副次的な有効性の結果

5.2.3.2.1 大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD

ITT 集団で、大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部 BMD の 6 年後（本試験のベースライン）からの変化率を表 5-8 に示した。

大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、両群とも 6 年後と比較して 7 年後、8 年後にわずかな低下を示したが、その変化は Z9 群が Z6P3 群に比べて小さかった。Z9 群と Z6P3 群の最小二乗平均の差は、8 年後は有意水準 5%で統計学的に有意であったが（p=0.0334）、7 年後は有意ではなかった（p=0.2483）。

大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、両群とも 6 年後と比較して 7 年後、8 年後および 9 年後にわずかな低下（または変化なし）を示したが、その変化は Z9 群が Z6P3 群に比べて小さかった。Z9 群と Z6P3 群の最小二乗平均の差は、3 つのいずれの比較の場合も有意水準 5%で統計学的に有意ではなかった。

表 5-8 大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD の 6 年後からの変化率の群間比較（ITT 集団）

Location	Visit	Treatment	n	LS Mean (SE)	LS Mean Difference (95% CI)	P-value
Total Hip	Year 7	Z9	83	-0.28 (0.336)	0.55 (-0.39, 1.49)	0.2483
		Z6P3	76	-0.83 (0.347)		
	Year 8	Z9	73	-0.14 (0.311)	0.92 (0.07, 1.76)	0.0334
		Z6P3	72	-1.06 (0.315)		
Femoral neck	Year 7	Z9	83	-0.78 (0.433)	0.46 (-0.75, 1.67)	0.4539
		Z6P3	76	-1.24 (0.447)		
	Year 8	Z9	73	0.00 (0.521)	0.88 (-0.53, 2.30)	0.2201
		Z6P3	72	-0.88 (0.528)		
	Year 9	Z9	67	-1.11 (0.554)	0.06 (-1.41, 1.53)	0.9351
		Z6P3	69	-1.17 (0.547)		

n is the number of patients with values at Year 6 and the follow-up visit.
LS = least squares, CI = confidence interval, SE = standard error.
95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
P-value is obtained from ANOVA with treatment and region as explanatory variables.
Source: H2301E2 CSR Table 11-5（5.3.5.1.4）

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の最小二乗平均は、0 年目（H2301 試験のベースライン）から 7 年後、8 年後および 9 年後までで、Z9 群が Z6P3 群に比べて大きかった（表 5-9）。Z9 群と Z6P3 群間の差は、両部位の BMD でいずれの時点でも統計学的に有意ではなかった。

表 5-9 大腿骨近位部および大腿骨頸部 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 (SE)	LS Mean Difference (95% CI)	P-value
Total Hip	Year 7	Z9	83	4.81 (0.619)	1.08 (-0.65, 2.82)	0.2185
		Z6P3	75	3.73 (0.640)		
	Year 8	Z9	72	5.35 (0.677)	1.71 (-0.13, 3.54)	0.0685
		Z6P3	71	3.65 (0.684)		
	Year 9	Z9	67	4.64 (0.760)	0.96 (-1.07, 2.98)	0.3514
		Z6P3	68	3.68 (0.752)		
Femoral neck	Year 7	Z9	83	5.11 (0.921)	1.24 (-1.33, 3.82)	0.3424
		Z6P3	75	3.86 (0.952)		
	Year 8	Z9	72	6.12 (1.041)	1.69 (-1.14, 4.52)	0.2395
		Z6P3	71	4.43 (1.052)		
	Year 9	Z9	67	4.16 (0.963)	0.28 (-2.29, 2.85)	0.8293
		Z6P3	68	3.88 (0.954)		

n is the number of patients with values at Year 0 and the follow-up visit.
LS = least squares, CI = confidence interval, SE = standard error.
95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
P-value is obtained from ANOVA with treatment and region as explanatory variables.

Source: H2301E2 CSR Table 11-6（5.3.5.1.4）

5.2.3.2.2 椎体骨折

6 年後（本試験のベースライン）から 9 年後までの新規椎体骨折の発生および新規／増悪した椎体骨折を有する被験者の割合を表 5-10 に示した。

3 年間で新規の椎体形態骨折が発現した被験者の割合は、Z9 群 3.2%、Z6P3 群 5.3%であった。これは 2.1%の絶対リスク減少および 40%の相対リスク減少に相当する。オッズ比は 0.576 であり、Z9 群が Z6P3 群よりも椎体形態骨折の発生率が低いことを示したが、この差は統計学的に有意ではなかった（p=0.4607）。

椎体形態骨折の新規発生リスクと増悪リスクの結果は、同様であった。

表 5-10 6 年後から 9 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	Z9	3/95 (3.2)	0.600 (0.148, 2.440)	0.576 (0.130, 2.551)	0.4607
	Z6P3	5/95 (5.3)			
New/worsening morphometric vertebra	Z9	3/95 (3.2)	0.600 (0.148, 2.440)	0.576 (0.130, 2.551)	0.4607
	Z6P3	5/95 (5.3)			

N = the number of patients in the analysis population with x-rays at Year 6 and Year 9.

n= the number of patients with the event. (%)= n/N*100.

CI = confidence interval.

The relative risk is calculated based on a 2x2 table and the normal approximation is used to calculate its 95% CI.

A relative risk < 1 implies that the likelihood of having the event is less in Z9 than in Z6P3.

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 6 (0, 1, or >=2) using the log-likelihood type approach.

An odds-ratio < 1 implies that the odds of having the event is lesser in Z9 group than in Z6P3 group.

Source: H2301E2 CSR Table 11-7（5.3.5.1.4）

5.2.3.2.3 新規臨床骨折までの期間

新規臨床骨折までの期間の群間比較を表 5-11 に示した。Z9 群と Z6P3 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 1.10、95%信頼区間 0.42～2.87、p=0.8402、臨床骨折：ハザード比 1.01、95%信頼区間 0.06～16.19、p=0.9929）。

表 5-11 本試験期間中の新規臨床骨折までの期間の群間比較（ITT 集団）

Statistics	Z9	Z6P3	Hazard ratio (95% CI)	P-value
N	95	95	1.11 (0.45, 2.73)	0.8211
n	10	9		
Event rate (%)	12.24	9.51		
Mean	1212.05	1204.65		
SE	22.96	26.35		

N = the number of patients in the analysis population, n = the number of patients with clinical fracture.

The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 36 in the extension 2 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 Z9 vs Z6P3 is computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment and whether or not they had clinical fracture during the core study and extension 1 as explanatory variables.

A hazard ratio <1 implies that a Z9-treated patient has a lower risk of having a clinical fracture than a Z6P3-treated patient.
The p-value is calculated from the Wald test of the Cox proportional hazards regression model.
Source: H2301E2 CSR Table 11-8（5.3.5.1.4）

5.2.3.2.4 骨吸収マーカー（血清 βCTx）

血清 βCTx は両群共に、いずれの投与後時点（7 年後、8 年後および 9 年後）の中央値も 6 年後のベースライン値からの変化はわずかで、閉経前の基準内であった。

血清 βCTx の相対変化の群間比較では、両群とも 6 年後（本試験のベースライン）と比較して、7 年後、8 年後および 9 年後にわずかな上昇がみられたが、変化はわずかであった。Z9 群に比べて Z6P3 群の方が高かったが、その差はわずかで、ベースライン後の 3 時点のいずれも群間差は統計学的に有意ではなかった（表 5-12）。

Z9 群および Z6P3 群のいずれも、本試験中に LOD を下回る血清 βCTx 値を示した被験者はいなかった。

表 5-12 血清 βCTx（対数値）の 6 年後からの群間比較（ITT 集団）

Variable	Visit	Treatment	n	g-LSM (95% CI) of ratio (Visit/baseline)*	Relative treatment effect**	95% CI of ratio***	P-value
Serum b-CTx	Year 6	Z9	59				0.0483
		Z6P3	58				
	Year 7	Z9	46	1.00 (0.91, 1.09)	0.89	(0.78, 1.01)	0.0775
		Z6P3	46	1.12 (1.02, 1.23)			
	Year 8	Z9	42	1.09 (0.98, 1.21)	0.93	(0.81, 1.08)	0.3664
		Z6P3	41	1.16 (1.05, 1.29)			
	Year 9	Z9	42	1.12 (0.99, 1.26)	0.92	(0.78, 1.10)	0.3690
		Z6P3	41	1.21 (1.07, 1.37)			

n=the number of patients with measurements at both Year 6 and the follow-up visit as determined by analysis window.
The ratio is defined as visit value/Year 6 value. LS Mean(LSM) = least squares mean, CI = confidence interval.
At each follow-up visit, LSM and p-value are obtained from an analysis of covariance on log(e)(ratio) with treatment, log(Year 6 value) and region as explanatory variables.
* g-LSM of ratio = the exponential of LSM on the log(e)(ratio), that is, the geometric LSM of the ratio.
** Relative treatment effect = exponential of LSM difference on log(e)(ratio). For values < 1, the Z9 group has greater reduction than Z6P3.
*** The 95% confidence interval is calculated by anti-log inversing the 95% CI for log(e)(ratio).
The p-value at Year 9 is obtained from analysis of covariance on log(e)(Year 6 value) with treatment and region as explanatory variables.
Source: H2301E2 CSR Table 11-9（5.3.5.1.4）

5.2.3.2.5 骨形成マーカー（血清 P1NP）

血清 P1NP は両群共に、いずれの投与後時点（7 年後、8 年後および 9 年後）の中央値も 6 年後のベースライン値からの変化はわずかで、閉経前の基準内であった。

血清 P1NP の相対変化の群間比較では、両群とも 6 年後（本試験のベースライン）と比較して 7 年後、8 年後および 9 年後にわずかな上昇がみられたが、変化はわずかであった。Z9 群に比べて Z6P3 群の方が高かったが、その差はわずかであった。7 年後は群間に統計学的に有意な差（p=0.0007）がみられたが、8 年後および 9 年後の差は統計学的に有意ではなかった（表 5-13）。

Z9 群および Z6P3 群のいずれも、本試験中に LOD を下回る血清 P1NP 値を示した被験者はいなかった。

表 5-13 血清 P1NP（対数値）の 6 年後からの群間比較（ITT 集団）

Variable	Visit	Treatment	n	g-LSM (95% CI) of ratio (Visit/baseline)*	Relative treatment effect**	95% CI of ratio***	P-value
P1NP	Year 6	Z9	88				0.1985
		Z6P3	86				
	Year 7	Z9	56	0.97 (0.89, 1.05)	0.82	(0.73, 0.92)	0.0007
		Z6P3	61	1.19 (1.10, 1.29)			
	Year 8	Z9	52	0.99 (0.92, 1.07)	0.91	(0.81, 1.02)	0.0935
		Z6P3	53	1.09 (1.01, 1.18)			
	Year 9	Z9	50	1.09 (0.98, 1.21)	0.88	(0.76, 1.02)	0.0998
		Z6P3	52	1.23 (1.11, 1.37)			

n=the number of patients with measurements at both Year 6 and the follow-up visit as determined by analysis window.

The ratio is defined as visit value/Year 6 value. LS Mean(LSM) = least squares mean, CI = confidence interval.

At each follow-up visit, LSM and p-value are obtained from an analysis of covariance on log(e)(ratio) with treatment, log(Year 6 value) and region as explanatory variables.

* g-LSM of ratio = the exponential of LSM on the log(e)(ratio), that is, the geometric LSM of the ratio.

** Relative treatment effect = exponential of LSM difference on log(e)(ratio). For values < 1, the Z9 group has greater reduction than Z6P3.

*** The 95% confidence interval is calculated by anti-log inversing the 95% CI for log(e)(ratio).

The p-value at Year 9 is obtained from analysis of covariance on log(e)(Year 6 value) with treatment and region as explanatory variables.

Source: H2301E2 CSR Table 11-10（5.3.5.1.4）

5.2.3.2.6 骨形成マーカー（血清 BSAP）

血清 BASP は両群共に、いずれの投与後時点（7 年後、8 年後および 9 年後）の中央値も 6 年後のベースライン値からの変化はわずかで、閉経前の基準内であった。

血清 BSAP の相対比較の群間比較では、両群とも 6 年後（本試験のベースライン）と比較して 7 年後、8 年後および 9 年後にわずかな上昇がみられたが、変化はわずかであった。Z9 群に比べて Z6P3 群の方が高かったが、その差はわずかであった。7 年後は群間に統計学的に有意な差（p=0.0012）がみられたが、8 年後および 9 年後の差は統計学的に有意ではなかった。

Z9 群および Z6P3 群のいずれも、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。

5.2.3.2.7 身長の変化

ITT 集団で、スタジオメーターで測定した身長の 6 年後（本試験ベースライン）からの変化について、群間比較を行った。7、8 および 9 年後で、Z9 群と Z6P3 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、9 年後で Z9 群−13.31 mm、Z6P3 群−11.65 mm、8 年後で Z9 群−10.16 mm、Z6P3 群−9.90 mm、7 年後で Z9 群−5.29 mm、Z6P3 群−4.84 mm であった。

5.2.4 安全性の結果

5.2.4.1 曝露の程度

5.2.4.1.1 投与量

被験者は、ゾレドロン酸群（Z9 群）またはプラセボ群（Z6P3 群）に 1：1 の比で割り付けられた。

- Z9 群は、被験者に割り付け時（Visit 12、6 年後）、Visit 13（7 年後）および Visit 14（8 年後）にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注（15 分間）した。
- Z6P3 群は、被験者に割り付け時（Visit 12、6 年後）、Visit 13（7 年後）および Visit 14（8 年後）にプラセボを点滴静注（15 分間）した。

投与量の変更は禁止した。

5.2.4.1.2 被験者曝露状況

点滴静注時間の要約を表 5-14 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 回とも両群で同様であり、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。

各回の治験薬投与で、大部分は 95 mL 以上の治験薬投与を受けた。

投与過誤により 2 回目投与を中止した被験者の割合は、Z9 群 1.1%、Z6P3 群 2.1%であった。有害事象および臨床検査値または検査での異常による 2 回目または 3 回目投与の中止は、両群の約 5%であった。データの欠測が、2 回目投与で Z9 群の 6.5%および Z6P3 群の 12.6%、3 回目投与で Z9 群の 15.2%および Z6P3 群の 17.9%に生じた。

表 5-14 点滴静注時間（安全性解析対象集団）

Infusion	Description	Z9 N=92	Z6P3 N=95
1st Infusion	Duration (min), n (%)		
	<15	1 (1.1)	0
	15-30	90 (97.8)	94 (98.9)
	>30	1 (1.1)	1 (1.1)
	Missing	0	0
	Duration (min)		
	n	92	95
	Mean	17.4	17.3
	SD	3.89	4.14
	Median	15.0	15.0
	Min	10	15
	Max	35	40
2nd Infusion	Duration (min), n (%)		
	<15	0	1 (1.1)
	15-30	78 (84.8)	79 (83.2)
	>30	1 (1.1)	2 (2.1)
	Missing	13 (14.1)	13 (13.7)
	Duration (min)		
	n	79	82
	Mean	18.4	18.6
	SD	6.69	6.65
	Median	15.0	16.0
	Min	15	10
	Max	65	60
3rd Infusion	Duration (min), n (%)		
	<15	0	1 (1.1)
	15-30	70 (76.1)	70 (73.7)
	>30	0	1 (1.1)
	Missing	22 (23.9)	23 (24.2)
	Duration (min)		
	n	70	72
	Mean	18.1	18.3
	SD	3.90	4.66
	Median	16.5	16.0
	Min	15	10
	Max	30	36

Duration = end time of infusion – start time of infusion, patients with infusion date and infusion volume > 0 contribute to the summary statistics for each infusion in the extension 2 study.

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.

Source: H2301E2 CSR Table 12-1（5.3.5.1.4）

5.2.4.2 有害事象

5.2.4.2.1 有害事象の表示

すべての有害事象は MedDRA によってコード化され、PSOC および PT で要約された。

高頻度に発現した PSOC 別（いずれかの群で 5.0%以上）および PT 別（いずれかの群で 5.0%以上）に有害事象をそれぞれ表 5-15 および表 5-16 に示した。

表 5-15 PSOC 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）

Primary system organ class	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Any primary system organ class	80 (87.0)	80 (84.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	39 (42.4)	40 (42.1)
Infections and infestations	39 (42.4)	40 (42.1)
Injury, poisoning and procedural complications	23 (25.0)	30 (31.6)
Gastrointestinal disorders	20 (21.7)	21 (22.1)
Eye disorders	18 (19.6)	13 (13.7)
Cardiac disorders	18 (19.6)	11 (11.6)
General disorders and administration site conditions	17 (18.5)	12 (12.6)
Vascular disorders	15 (16.3)	13 (13.7)
Nervous system disorders	14 (15.2)	20 (21.1)
Investigations	14 (15.2)	2 (2.1)
Metabolism and nutrition disorders	9 (9.8)	12 (12.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (9.8)	8 (8.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (8.7)	9 (9.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (6.5)	6 (6.3)
Psychiatric disorders	6 (6.5)	6 (6.3)
Renal and urinary disorders	6 (6.5)	5 (5.3)
Blood and lymphatic system disorders	5 (5.4)	3 (3.2)
Ear and labyrinth disorders	4 (4.3)	5 (5.3)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	5 (5.3)

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 Z9 group.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Source: H2301E2 CSR Table 12-2（5.3.5.1.4）

表 5-16 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	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Patients with any adverse event(s)	80 (87.0)	80 (84.2)
Arthralgia	17 (18.5)	12 (12.6)
Hypertension	10 (10.9)	8 (8.4)
Pain in extremity	10 (10.9)	1 (1.1)
Urinary tract infection	10 (10.9)	8 (8.4)
Cataract	9 (9.8)	5 (5.3)
Nasopharyngitis	9 (9.8)	5 (5.3)
Fall	8 (8.7)	13 (13.7)
Creatinine renal clearance decreased	6 (6.5)	0 (0.0)
Osteoarthritis	6 (6.5)	15 (15.8)
Atrial fibrillation	5 (5.4)	1 (1.1)
Back pain	5 (5.4)	13 (13.7)
Bronchitis	5 (5.4)	10 (10.5)
Cystitis	5 (5.4)	5 (5.3)
Fatigue	5 (5.4)	2 (2.1)
Insomnia	5 (5.4)	1 (1.1)
Musculoskeletal pain	5 (5.4)	8 (8.4)
Upper respiratory tract infection	3 (3.3)	5 (5.3)
Contusion	2 (2.2)	7 (7.4)
Diarrhoea	1 (1.1)	6 (6.3)
Sciatica	1 (1.1)	5 (5.3)

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 Z9 group.
A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

Source: H2301E2 CSR Table 12-3（5.3.5.1.4）

5.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

主な有害事象の発現率は各群で同様であった（表 5-15）。

高頻度に発現した（いずれかの群で 20.0%以上）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、障害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications、神経系障害 nervous system disorders、胃腸障害 gastrointestinal disorders であった（表 5-15）。

臨床的に重要な有害事象として、Z6P3 群と比較して Z9 群でより高頻度に発現した有害事象はクレアチニン・クリアランス減少 decreased renal creatinine clearance、心房細動 atrial fibrillation、四肢痛 pain in extremity であった（表 5-16）。Z9 群の被験者 10 名中 2 名に治

験薬投与後、早期に発現した四肢痛 pain in extremity の有害事象は、急性期反応に関連する可能性がある。

不眠症 Insomnia は Z6P3 群と比較して Z9 群でより高頻度に発現し、下痢 diarrhea および坐骨神経痛 sciatica は Z9 群と比較して Z6P3 群でより高頻度に発現した。しかしこれらには臨床的に特記すべき差はないと考えられた（表 5-16）。

- 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、Z9 群、Z6P3 群でそれぞれ 10.9%、5.3%に発現した。Z9 群で Z6P3 群と比べて発現率が高かった有害事象は、発熱 pyrexia、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、倦怠感 malaise、体温上昇 body temperature increased、骨痛 bone pain、頭痛 headache 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、Z9 群、Z6P3 群でそれぞれ 25.0%、16.8%に発現し、中等度の有害事象は、それぞれ 46.7%、44.2%に発現した。

重度の有害事象は、Z9 群、Z6P3 群でそれぞれ 14.1%、23.2%で報告された。多く発現した 2 つの PSOC は、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications｛Z9 群 5 名（5.4%）、Z6P3 群 4 名（4.2%）｝および筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders｛Z9 群 3 名（3.3%）、Z6P3 群 4 名（4.2%）｝であった。Z9 群と Z6P3 群で重度の有害事象の発現率の群間差が 2%を上回った PSOC は、感染症および寄生虫症 infections and infestations（Z9 群 1.1%、Z6P3 群 4.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（Z9 群 1.1%、Z6P3 群 3.2%）、心臓障害 cardiac disorders（Z9 群被験者なし、Z6P3 群 3.2%）、血管障害 vascular disorders（Z9 群被験者なし、Z6P3 群 2.1%）であった。

- 有害事象の発現時期

Z9 群は Z6P3 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（Z9 群 21.7%、Z6P3 群 15.8%）。これは、主に急性期反応（発熱 pyrexia、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、倦怠感 malaise、体温上昇 body temperature increased、骨痛 bone pain、頭痛 headache など）の発現が増加したことによる。投与 3 日超では、全般的な有害事象の発現率に群間差はほとんどなかった（Z9 群 84.8%、Z6P3 群 84.2%）。

5.2.4.3 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 5-17 に示した。

表 5-17 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）

	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Serious adverse event(s) or adverse event discontinuations	25 (27.2)	30 (31.6)
Deaths	1 (1.1)	5 (5.3)
SAEs	24 (26.1)	28 (29.5)
AE causing discontinuation of study drug	5 (5.4)	8 (8.4)
SAEs causing discontinuation of study drug	2 (2.2)	5 (5.3)
Non-serious AEs causing discontinuation of study drug	3 (3.3)	3 (3.2)
Discontinuation from study due to AE	0	1 (1.1)
Discontinuation from study due to lab abnormality	0	0

N = the number of patients in the analysis population.
n = the number of patients with the event.
(%)= 100*n/N.

Source: H2301E2 CSR Table 12-4（5.3.5.1.4）

5.2.4.3.1 死亡

本試験中に死亡したのは、Z9 群で 1 名（1.1%）、Z6P3 群で 5 名（5.3%）であった（表 5-17）。

被験者の死因と考えられる潜在的疾患の被験者ごとの判定結果の詳細を表 5-18 に示した。Z9 群の 1 名は悪性腫瘍 malignancy（脳新生物 brain neoplasm）により死亡した。Z6P3 群の 2 名は心臓疾患 cardiac in nature（両者とも突然死 sudden death）、その他の 3 名は基礎疾患不明（このうち 1 名は治験責任医師により死因は心筋虚血 myocardial ischemia と報告されていた）と判定された。

死亡までの期間に、群間差はみられなかった（ハザード比 0.20、95%信頼区間 0.02～1.74、p=0.1067）。

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。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死亡例はなかった。

表 5-18 死亡した被験者の詳細

Treatment Group Patient No. Age, Race Treatment date(s), Date of death	Principal cause of death / preferred term (other SAEs reported)	Investigator attributed relationship to study drug	Underlying disease thought to initiate the sequence of events that led to the patient's death / level of confidence (per adjudication)
Z9 treatment group			
PID H2301E2-0404-00050 71-year-old Caucasian First dose of 2nd extension: 13-Mar-2009 Died: 29-Nov-2009	Brain tumor / brain neoplasm (no other SAEs)	Not suspected	Other death (malignancy) / high
Z6P3 treatment group			
PID H2301E2-0165-00060 79-year-old Hispanic First, second dose of 2nd extension: 30-Apr-2009, 14-May-2010 Died: 31-Oct-2010	Acute myocardial infarct / acute myocardial infarction (no other SAEs)	Not suspected	Cardiac (sudden death) / high
PID H2301E2-0449-00034 75-year-old Caucasian First dose of 2nd extension: 26-May-2009 Died: 29-Aug-2009	Ischemic heart disease / myocardial ischemia (no other SAEs)	Not suspected	Unknown / low (committee commented on lack of or no documents submitted)
PID H2301E2-0537-00131 84-year-old Hispanic First, second, third dose of 2nd extension: 15-Jun-2009, 09-Jun-2010, 16-Jun-2011 Died: 29-Feb-2012	Sudden death / sudden death (SAEs of arrhythmia*, cardiomyopathy, and sudden death)	Not suspected	Cardiac (sudden death) / low
PID H2301E2-0677-00011 84-year-old Caucasian First, second dose of 2nd extension: 05-Nov-2008, 16-Oct-2009 Died: Jul-2011 (date not specified)	Unknown / death (SAEs of skin lesion and concussion)	Not suspected	Unknown / low
PID H2301E2-0735-00391 75-year-old 'Other' First and second dose of 2nd extension: 23-Apr-2010, 20-Apr-2011 Died: 11-Feb-2012	Death with unknown cause / death (no other SAEs)	Not suspected	Unknown / low

* Arrhythmia SAE was adjudicated 'indeterminate' by the adjudication committee.

Source: H2301E2 CSR Table 12-5（5.3.5.1.4）

5.2.4.3.2 重篤な有害事象

1 つ以上の重篤な有害事象の発現が報告された被験者の割合は、Z9 群 26.1%、Z6P3 群 29.5%と 2 群間で同様であった（表 5-19）。高頻度（いずれかの群で 2.0%以上）に発現した PSOC または重篤な有害事象の発現率に、臨床的に意味のある群間差はなかった。

それぞれの重篤な有害事象は、P6Z3 群の 3 名に発現した変形性関節症 osteoarthritis を除き、いずれかの群で 1 名（1.1%）または 2 名（2.1%）に報告された。

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報告された重篤な有害事象はZ6P3 群 1 名（1.1%）で、重篤な有害事象は 2 件（類天疱瘡 pemphigoid および動悸 palpitations）であった。

表 5-19 PSOC および PT 別の高頻度（いずれかの群で 2%以上）に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Z9 N=92 n (%)	Z6P3 N=95 n (%)
Patients with at least one SAE	24 (26.1)	28 (29.5)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (6.5)	9 (9.5)
Pelvic fracture	1 (1.1)	2 (2.1)
Fall	0	2 (2.1)
Femur fracture	0	2 (2.1)
Fractured sacrum	0	2 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.4)	3 (3.2)
Arthralgia	2 (2.2)	0
Back pain	2 (2.2)	0
Pain in extremity	2 (2.2)	0
Osteoarthritis	0	3 (3.2)
Infections and infestations	4 (4.3)	4 (4.2)
Pneumonia	1 (1.1)	2 (2.1)
General disorders and administration site conditions	2 (2.2)	4 (4.2)
Death	0	2 (2.1)

N = the number of patients in the analysis population.
n = the number of patients with the event.
(%) = 100*n/N.
Primary system organ class and preferred term are presented by descending frequency in the Z9 group.
A patient with multiple adverse events within a body system is counted only once in the body system class.
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.

Source: H2301E2 CSR Table 12-6（5.3.5.1.4）

- 重症骨折

重症骨折は合計で Z9 群の 5 名および Z6P3 群の 8 名に報告された（以下に示す）。

- Z9 群：大腿骨近位部骨折 hip fracture（1 名）、腰椎骨折 lumbar vertebral fracture および胸椎骨折 thoracic vertebral fracture（1 名）、骨盤骨折 pelvic fracture（1 名）、恥骨骨折 pubis fracture（1 名）、橈骨遠位部骨折 radius fracture（1 名）
- Z6P3 群：大腿骨近位部骨折 hip fracture（1 名）、腰椎骨折 lumbar vertebral fracture（1 名）、骨盤骨折 pelvic fracture および仙骨骨折 fractured sacrum（2 名）、顔面骨骨折 facial bones fracture（1 名）、大腿骨骨折 femur fracture（2 名）、手首関節骨折 wrist fracture（1 名）

5.2.4.3.3 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。

Z9 群の 5 名（5.4%）および Z6P3 群の 8 名（8.4%）に投与中止に至る有害事象が発現した。Z9 群では、胸椎骨折 thoracic vertebral fracture**（1 名）、腎クレアチニン・クリアランス低下 creatinine renal clearance decreased（3 名）、脳新生物 brain neoplasm**（1 名*）、Z6P3 群では、骨喪失 bone loss（1 名）、腎機能障害 renal impairment（1 名）、肺の悪性新生物 lung neoplasm malignant**（1 名）、心房細動 atrial fibrillation**および心不全 cardiac failure**（1 名）、心筋虚血 myocardial ischemia**（1 名*）、死亡 death**（1 名*）、健忘 amnesia（1 名）、乳腺浸潤性小葉癌 invasive lobular breast carcinoma**（1 名）であった（*：死亡が報告された被験者、**：重篤な有害事象）。

5.2.4.4 臨床検査値の評価

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のベースライン（6 年後）からの平均変化量を検討した。Z9 群と Z6P3 群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

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（6 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。Z9 群と Z6P3 群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

臨床的に顕著な臨床検査値異常があった被験者数は、Z9 群と Z6P3 群間で特記すべき差はなかった。

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。

5.2.4.5 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

5.2.4.5.1 バイタルサイン

臨床的に注目すべきバイタルサインの変化は、全般的に認められず、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。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。

5.2.4.5.2 心電図

Z9 群と Z6P3 群間で心電図に臨床的に特記すべき差はなかった。傾向も認められなかった。心房細動 atrial fibrillation の発現率は、Z9 群（4 名、4.4%）が Z6P3 群（1 名、1.1%）と比べて高かった。

本試験全体を通して発現した心電図異常は、Z9 群と Z6P3 群間で臨床的に特記すべき差はなかった。心房細動／心房粗動が治療中に発現した心電図異常として Z9 群の 2 名（2.2%）および Z6P3 群の 1 名（1.1%）で報告された。

5.2.4.5.3 安全性に関する特別な項目

➢ 腎の安全性

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のベースラインまたは投与前から 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

事前に規定された基準に合致した腎機能臨床検査値異常を発現した被験者数を、最終来院時および試験期間中を通して表 5-20 に要約した。試験期間中を通じて腎検査値異常の発現率は、Z9 群が Z6P3 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 5-20 事前に規定された基準に合致した腎機能臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

	Z9 (N=92) Total	n (%)	Z6P3 (N=95) Total	n (%)
Last visit				
Increase in serum creatinine >0.5 mg/dL	91	1 (1.1)	94	0
Creatinine clearance < 30 mL/min	85	5 (5.9)	86	3 (3.5)
CrCl decrease from baseline >= 30 % with extension 2 baseline value <= 60 mL/min	63	4 (6.3)	57	1 (1.8)
Urinary protein - dipstick > 2+	80	1 (1.3)	80	0
Anytime during the study				
Increase in serum creatinine >0.5 mg/dL	91	1 (1.1)	94	1 (1.1)
Creatinine clearance < 30 mL/min	85	7 (8.2)	86	3 (3.5)
CrCl decrease from baseline >= 30 % with extension 2 baseline value <= 60 mL/min	63	5 (7.9)	57	3 (5.3)
Urinary protein - dipstick > 2+	80	1 (1.3)	80	0

N = the number of patients in the analysis population.
Total = the number of patients with evaluable measurements at both extension 2 baseline and the post-extension 2 baseline visit.
n = the number of patients meeting the criterion. % = 100*n/Total.
For creatinine clearance <30 mL/min, an extension 2 baseline creatinine clearance >=30 mL/min is required.
For creatinine clearance decrease from baseline >= 30% with baseline value <= 60 mL/min,
an extension 2 baseline creatinine clearance <= 60 mL/min is required.
For Urinary protein – dipstick > 2+, an extension 2 baseline Urinary protein – dipstick <=2+ is required.

Source: H2301E2 CSR Table 12-9（5.3.5.1.4）

- 投与 9～11 日目の血清クレアチニン値の増加

7 年後の投与 9～11 日目、Z6P3 群の 1 名に 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。この事象は、委員会が検査過誤による値であると考えたため、不確定

と判定された。この他に、投与 9～11 日目に 0.5 mg/dL を超える血清クレアチニン値の増加は発現しなかった。

- 腎機能に関連する有害事象

  腎機能の変化に関連する有害事象は、Z9 群の 10.9%および Z6P3 群の 3.2%の被験者に発現した。Z9 群の発現率が Z6P3 群と比べて高くなったのは、有害事象のうち最も多かったクレアチニン・クリアランス減少 decreased renal creatinine clearance が Z9 群（6.5%）では Z6P3 群（被験者なし）に対し多く報告されたことが要因と考えられる。

- 腎に関する事象の判定

  Z9 群の 11 名（12.0%）および Z6P3 群の 9 名（9.5%）に腎に関する事象（腎機能に関連する有害事象や事前に規定した腎機能検査値異常）が発現し、評価のための情報が判定委員会に送られた。このうち Z9 群の 2 名（2.2%）および Z6P3 群の 3 名（3.2%）で臨床的に重要な腎に関する事象が発現したと判定された。

- 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からの変化

  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変化の平均を来院ごとに評価した。表 5-20 に示したように、試験全体を通じて、中等度の腎機能障害（ベースラインのクレアチニンクリアランスが 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の割合は、Z9 群（7.9%）が Z6P3 群（5.3%）と比べて高かった。本試験のベースラインからのクレアチニンクリアランス減少の平均値は、本試験 3 年間を通じて、Z9 群と Z6P3 群で同様であった。

➢ 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、Z9 群が Z6P3 と比べて多く発現した｛Z9 群 13 名（14.1%）、Z6P3 群 4 名（4.2%）｝。初発の発現率は、Z9 群が Z6P3 群と比べて有意に高かった（ハザード比 3.60、95%信頼区間 1.17～11.07、p=0.0253）。

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、Z9 群 5 名（5.4%）、Z6P3 群 1 名（1.1%）に発現した。Z9 群の 5 名のうち、4 名の有害事象は治験薬投与 30 日目超、1 名は治験薬投与日に発現した。初発の心房細動 atrial fibrillation の発現率は、Z9 群が Z6P3 群と比べて高かったが、統計学的な有意差はなかった（ハザード比 5.09、95%信頼区間 0.59～43.55、p=0.1375）。心電図では、治療中に発現していた心房細動 atrial fibrillation／心房粗動 atrial flutter は、Z9 群の 2 名（2.2%）および Z6P3 群の 1 名（1.1%）であった。

重篤な不整脈 cardiac arrhythmia は、Z9 群で 1 名（1.1%、心房細動 atrial fibrillation）、Z6P3 群で 2 名（2.1%、心房細動 atrial fibrillation および不整脈 cardiac arrhythmia）に発現した。重篤な不整脈 cardiac arrhythmia の初発の発現率に、有意な群間差はみられなかった（ハザード比 0.50、95%信頼区間 0.05～5.52、p=0.5720）。

心房細動 atrial fibrillation を発現した被験者のうち、不整脈 cardiac arrhythmia の発現前後で脳卒中 stroke を発現した被験者はいなかった。重篤な脳卒中 stroke は各群に 2 名ずつ発現した（Z9 群：脳梗塞 cerebral infarction および虚血性脳卒中 ischemic stroke 、Z6P3 群：脳出血 cerebral hemorrhage および脳血管発作 cerebrovascular accident）。いずれの事象も治験薬との因果関係はないとされ、治験薬投与後早期に発現した事象はなかった。

- 重篤な不整脈の判定

Z9 群の 1 名（心房細動 atrial fibrillation）および Z6P3 群の 3 名（心房細動 atrial fibrillation、不整脈 arrhythmia、動悸 palpitations）に重篤な不整脈 cardiac arrhythmia が独立判定委員会に報告され、各群それぞれ 1 名の心房細動 atrial fibrillation の事象が独立判定委員会で心房細動 atrial fibrillation と判定された。これらの被験者は、心房細動 atrial fibrillation の事象に関連した基礎疾患を有していたと判断された。

- Z9 群の被験者（被験者番号：H2301E2-0331-00042）は、独立判定委員会が基礎疾患の不整脈 cardiac arrhythmia が心房細動 atrial fibrillation の原因となった可能性があると判定した。心房細動 atrial fibrillation に伴うその他の特記すべき有害事象または重篤な有害事象の報告はなかった。心房細動 atrial fibrillation は特別な治療をせず回復した。治験責任医師はこの有害事象と治験薬との因果関係はないとした。
- Z6P3 群の被験者（被験者番号：H2301E2-0440-00063）は、心房細動 atrial fibrillation に伴う心不全 cardiac failure の悪化（心不全 cardiac failure の重篤な有害事象）を発現し、その後、心室中隔に動脈瘤 aneurysm が発見された（心臓瘤 cardiac aneurysm の有害事象）。独立判定委員会は、基礎疾患の慢性心不全 chronic heart failure および冠動脈疾患 coronary artery disease が心房細動 atrial fibrillation の原因となった可能性があると判定した。被験者は改善し、被験者は治験薬を中止した。治験責任医師はこの有害事象と治験薬との因果関係はないとした。

- 低カルシウム血症の判定

Z9 群の 4 名｛4.3%（Z6P3 群は被験者なし）｝が事前に定義された基準に合致し、評価のための情報が独立判定委員会に送られた。低カルシウム血症と判定された事象はなかった。

- 眼障害

Z9 群の 1 名（1.1%）および Z6P3 群の 3 名（3.2%）に発現した眼関連事象の情報が評価のため専門家に送られた。すべての事象が眼関連事象と判定されたが、専門家評価により、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

- 顎顔面の事象に関する判定

Z9 群の 4 名（4.3%）および Z6P3 群の 2 名（2.1%）に発現した顎顔面の事象の情報が評価のため独立判定委員会に送られた。いずれの事象も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」に合致しなかった。

- 無血管性骨壊死および骨折の偽関節／遷延治癒の判定

  Z6P3 群の 1 名（1.1%）に発現した無血管性骨壊死の情報が評価のため独立判定委員会に送られた。無血管性骨壊死とは判定されなかった。

- 大腿骨近位部の過度な BMD 減少

  Z9 群の 85 名中 5 名（5.9%）および Z6P3 群の 80 名中 3 名（3.8%）に大腿骨近位部の過度な BMD 減少（本試験のベースラインからの減少が 7%以上）が本試験中のすべての時点でみられた。Z9 群の被験者（86 歳、被験者番号：H2301E2-0165-00037）は 437 日目に手首関節骨折の有害事象を発現した。Z9 群の別の被験者（88 歳、被験者番号：H2301E2-0513-00071）は 993 日目に転倒し、大腿骨近位部骨折を発現した。この他の Z9 群および Z6P3 群の被験者には、骨折または骨減少の有害事象は報告されなかった。

5.3 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、長期にわたって続いた。骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に維持された。
- 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 試験や H2301E1 試験から変化していないことが示唆された。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。

6. 0041 試験（海外 II 相試験、参考資料）

6.1 試験方法の概要

6.1.1 試験の課題

閉経後骨粗鬆症患者に対してゾレドロン酸を静脈内ボーラス投与したときの安全性および有効性を評価する国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験

6.1.2 治験責任医師

Dr. J. Brown 他

6.1.3 治験実施医療機関

ヨーロッパ、北アメリカ、オセアニアを含む 10 ヵ国、計 24 施設

6.1.4 公表文献

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002; 346(9): 653-61.

6.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終被験者の観察終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

6.1.6 開発のフェーズ

II 相

6.1.7 試験の目的

6.1.7.1 主要目的

閉経後の骨減少症／骨粗鬆症患者を対象に、DXA 測定による骨減少予防を指標として 5 用量のゾレドロン酸のプラセボに対する優越性を検証する。

6.1.7.2 副次目的

- 骨代謝マーカーの評価
- 安全性の評価

6.1.8 試験方法

本試験は、閉経後の骨減少症／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、並行群間比較、用量設定試験であった。

腰椎（L1-4）の BMD が若年成人平均値を 2.0 SD 以上下回った被験者を選択した。ゾレドロン酸 0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg および 4 mg の 5 用量をプラセボと比較した。ゾレドロン酸を 0.25 mg、0.5 mg および 1 mg は 3 ヵ月ごと（年 4 回）、2 mg は 6 ヵ月ごと（年 2 回）、4 mg は年 1 回静脈内ボーラス投与した（5 分以上かけて低速投与）。

試験期間は 12 ヵ月間であった。適切なカルシウムを補給するために全被験者に 1,000 mg/日のカルシウムを投与した。

初回来院時に、試験の最終来院時の骨生検の実施可否について意思確認した。骨生検収集被験者数は最大 80 名とした。

試験デザインの概要を図 6-1 に、評価スケジュールを表 6-1 に示した。各評価項目および実施時期を表中の「X」で示した。

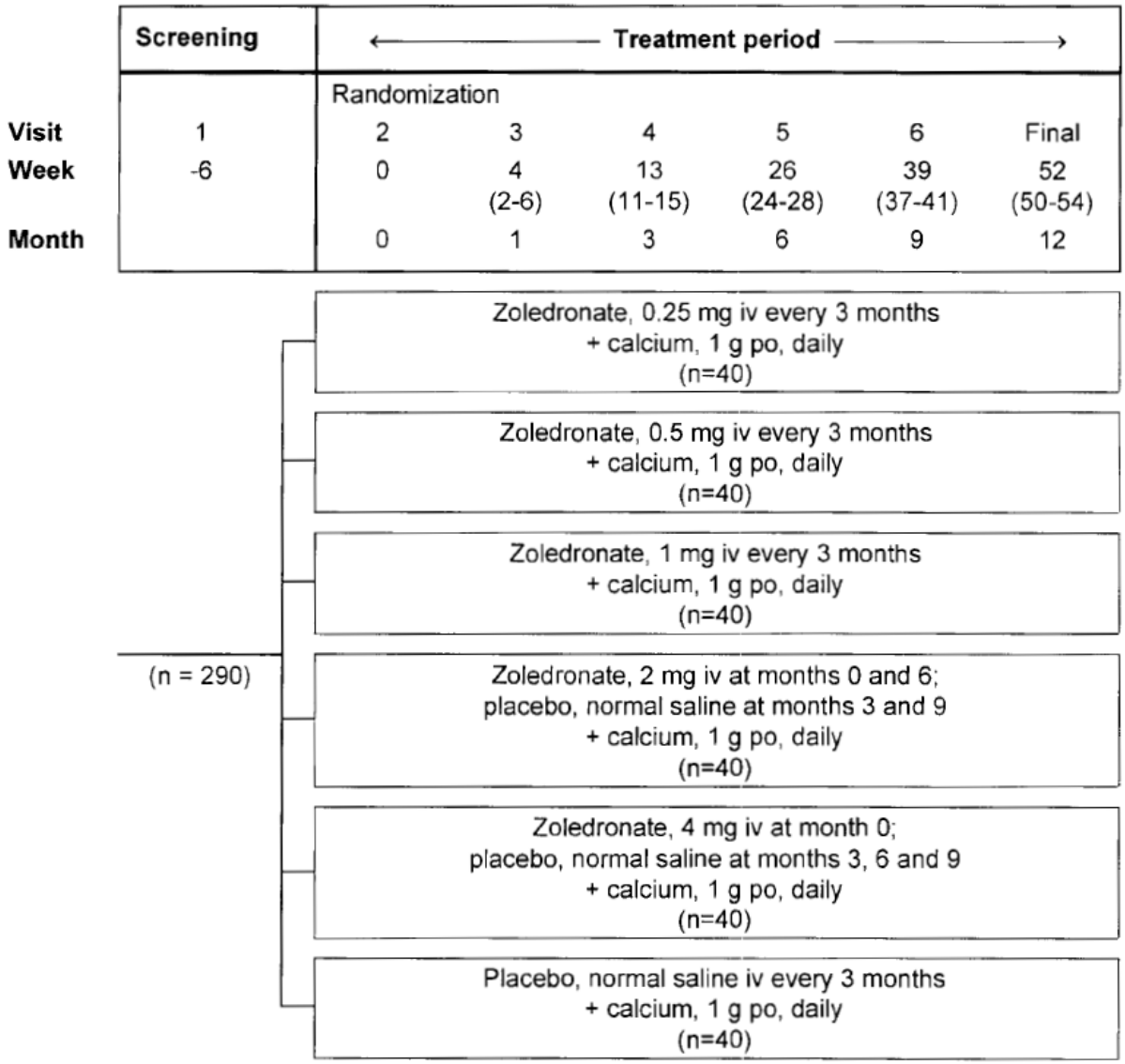


図 6-1 試験デザインの概要

Source: 0041 CSR Figure 3-1（5.3.5.1.5）

表 6-1 来院および評価スケジュール

	Screening	Double-blind treatment period					
Visit/Report No.	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**Final**
Week (Range)	-6	0	4 (2-6)	13 (11-15)	26 (24-28)	39 (37-41)	52 (50-54)
Month		0	1	3	6	9	12
Medical history/conditions	X	X					
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X
Weight	X						X
Concomitant medications/therapies	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events			X	X	X	X	X
Chest X-ray and 12-lead ECG	X						
Medication administered		X		X	X	X	
Oxytetracycline/demeclocycline						X	
Laboratory examinations[1]	X		X	X	X	X	X
25(OH)D, parathyroid hormone	X						X
X-ray of thoracic and lumbar spine[2]	X						X
Densitometry [3]	X				X	X	X
Duplicate lumbar spine DXA scans (PA)	X						X
Bone biopsy							X

1 including: hematology, serum chemistry (standard tests), urinalysis; bone alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin, C-telopeptide (CTx); and second morning void urine for creatinine, calcium, pyridinoline, deoxypyridinoline, N-telopeptides (NTx)
2 antero-posterior and lateral roentgenograms were to be performed at Visit 1 (screening).
Only lateral roentgenograms were to be performed at the final visit
3 Dual X-ray Absorptiometry (DXA) measurements of the lumbar spine (postero-anterior), proximal femur, distal radius and total body bone mineral density were to be performed.
Source: 0041 CSR Figure 3-2（5.3.5.1.5）

6.1.9 目標被験者数

240 名（1 群 40 名）を収集するため、290 名の組み入れを計画した。
骨生検収集被験者数は最大 80 名とした。

6.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、骨減少症または骨粗鬆症を有する閉経後女性患者とした。選択基準を以下に示した。

- 45～80 歳の外来患者で人種は不問
- 自然閉経または両側卵巣摘出術施行により閉経した患者
- 腰椎 BMD が若年成人平均値を 2.0 SD 以上下回る患者
- 骨粗鬆症性椎体骨折（T4−L5）が 1 個以下の患者

6.1.11 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。

- 1,000 IU／日を超えるビタミン D
- 1 日平均投与量がプレドニゾロン相当で 2.5 mg 以上の副腎皮質ステロイドの全身投与
- 1,000 μg／日を超えるベクロメタゾンまたはフルニソリドあるいはこれらに相当する量の他のステロイド剤の吸入投与
- 治験薬以外のビスホスホネート製剤
- フェニトイン、フェノバルビタールまたは他の抗てんかん薬
- ヘパリン治療（長期使用）
- フッ化ナトリウム
- 蛋白同化ステロイド
- カルシトニン製剤
- サイアザイド（コレスチラミン、テトラサイクリン等）以外の骨代謝または腸管でのカルシウム吸収を阻害する薬剤の併用および長期使用

6.1.12 治験薬、用量および投与方法

6.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸（0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg および 4 mg）：ゾレドロン酸 4 mg が充填されたバイアルに 1 本当たり滅菌水 5 mL を添加し溶解し、その溶液の一部を生理食塩水（0.9%）に混和して総注射量を 20 mL とした溶液
- プラセボ：20 mL 生理食塩水

6.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸（0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg および 4 mg）の生理食塩液による溶解液（全量 20 mL）を静脈内にボーラス投与（5 分以上かけて低速投与）した。12 ヵ月間の試験期間中、0.25 mg、0.5 mg、1 mg は 3 ヵ月ごとに、2 mg は試験開始時および 6 ヵ月後、4 mg は試験開始時に 1 回投与した。

プラセボは生理食塩液を 3 ヵ月ごとに静脈内にボーラス投与した。

なお、すべての被験者に 1 日 2 回、1,000 mg／日のカルシウムを投与した。

6.1.13 投与回数および観察期間

0.25 mg、0.5 mg、1 mg は 3 ヵ月ごとに計 4 回、2 mg は 6 ヵ月ごとに計 2 回、4 mg は単回投与された。観察期間は 12 ヵ月であった。

6.1.14 評価方法

6.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目：投与 12 ヵ月後の腰椎（L1−4）の後前位（以下、PA）撮影による BMD のベースラインに対する変化率
- 副次評価項目：
  - 6 および 9 ヵ月後の腰椎（L1-4）の PA 撮影による BMD

- 大腿骨近位部の BMD
- 前腕の橈骨遠位部の BMD
- 全身 BMD
- 身長
- 血清インタクト PTH
- 骨形成マーカー（BAP、血清オステオカルシン）
- 骨吸収マーカー（CTx、NTx／クレアチニン比、尿中ピリジノリン／クレアチニン比、尿中デオキシピリジノリン／クレアチニン比）
- 20%以上の椎体高減少の基準ルールを用いて X 線像で評価した 12 ヵ月後の骨粗鬆症性椎体骨折および 12 ヵ月間の標準化全身 BMD 曲線下面積（以下、AUC）。

[2] 評価方法

- BMD の測定 : 腰椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端および全身 BMD を DXA により測定した。主要評価項目の腰椎（L1−4）の BMD は、PA 撮影により測定した。DXA の測定はスクリーニング時および最終来院時（12 ヵ月後）に実施した。
- X 線による測定：適格性確認のため X 線撮影を行った。また、最終来院時にも実施した。
- 身長測定：スタジオメータを用いて身長を測定した。
- 骨生検：12 ヵ月後の投与終了時に、オキシテトラサイクリン／塩酸デメクロサイクリンで二重標識した後、定量的な組織計測のための腸骨生検を局所麻酔下で実施した。生検像は、ゾレドロン酸またはプラセボが投与された被験者で、組織学的な有効性を比較した。

6.1.14.2 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および記録、最終来院時の胸・腰椎の X 線像、血液学検査、血液生化学検査および尿検査の定期的モニタリング、バイタルサインならびに身体的検査を実施した。また、12 ヵ月後の投与終了時にオキシテトラサイクリン／塩酸デメクロサイクリンで二重標識した後、定量的な組織計測のための腸骨生検を局所麻酔下で実施した（最大 80 名）。生検像は、ゾレドロン酸またはプラセボが投与された被験者で、組織学的な安全性を比較した。

6.1.15 統計手法

解析対象集団は、ITT 集団（無作為化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインのデータがあり、ベースライン後に 1 時点以上有効性のデータがある被験者）、PP 集団（ITT 集団のうち、実施計画書からの重大な逸脱のない被験者）および安全性解析対象集団（無作為化された被験者で、治験薬を 1 回以上投与された被験者）とした。

有効性の主要評価項目である、腰椎 BMD の 12 ヵ月後のベースラインに対する変化率（%）の検証的解析として、実施計画書に適合した集団を対象に、ゾレドロン酸の各用量群とプラセボの比較を stepwise 多重比較法により実施した。有意水準は片側 2.5%とし、多重性の調整は Marcus、Peritz および Gabriel の方法（Marcus, et al. 1976）で行った。施設と治療群を主効果としベースラインを共変量とする共分散分析により最小二乗平均を算出した。

有効性の副次評価項目の解析として、すべての群間の対比較を行った。探索的な解析のため、多重性の調整は行わなかった。

用量－反応／用法－反応の関連性は以下の線形回帰モデルにて検討した。

- 用量－反応（プラセボを 0 として、0.25 mg、0.5 mg、1 mg の年 4 回投与）の 4 用量
- 用法－反応（トータル 4 mg で、1 mg の年 4 回投与、2 mg の年 2 回投与、4 mg の年 1 回投与）

安全性に関しては、安全性解析対象集団を対象に解析した。有害事象は MedDRA コードを用いて PSOC、PT 別に集計した（MedDRA Ver.3.2、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。臨床検査値、バイタルサインは要約統計量を算出した。

6.1.16 被験者数の設定根拠

12 ヵ月後の腰椎 BMD｛後前位（L1-4）｝のベースラインからの平均変化率が 4%以上であると仮定してゾレドロン酸の各群とプラセボの差を検出できる被験者数を算出した。

少なくとも 2 つの群はプラセボとの差を検出できると期待し、全体の有意水準を 5%に保つため、症例数の算出における多重性の調整には Bonferroni 補正を用いた。

非心 t 分布を用いて、第 I 種の過誤 0.025、検出力 0.8、両側検定、標準偏差 5.745%と仮定すると、4%の差を検出するために 1 群 40 名が必要であった。脱落率を 15%とし、240 名（1 群 40 名）以上の解析対象例数を得るには 290 名の被験者が必要であった。

6.2 結果の要約

6.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を表 6-2、解析対象集団を表 6-3 に示した。合計 624 名の被験者を本試験に組み入れ、351 名が無作為に割り付けられた。このうち、60 名をゾレドロン酸 0.25 mg 年 4 回投与群、58 名をゾレドロン酸 0.5 mg 年 4 回投与群、53 名をゾレドロン酸 1 mg 年 4 回投与群、61 名をゾレドロン酸 2 mg 年 2 回投与群、60 名をゾレドロン酸 4 mg 年 1 回投与群、59 名をプラセボ群にそれぞれ割り付けた。316 名が試験を完了し、脱落率は 10%であった。中止例は 0.25 mg 年 4 回投与群に多く、プラセボ群では 2 名のみであった。プラセボ群では死亡が 1 名みられた以外、有害事象や同意撤回による中止はなかった。

表 6-2 被験者の内訳（すべての被験者）

	ZO446 4x0.25 mg n (%)	ZOL446 4x0.5 mg n (%)	ZOL446 4x1 mg n (%)	ZOL446 2x2 mg n (%)	ZOL446 1x4 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Total no. of patients							
screened							624
randomized	60 (100)	58 (100)	53 (100)	61 (100)	60 (100)	59 (100)	351 (100)
completed	51 (85.0)	52 (89.7)	48 (90.6)	55 (90.2)	53 (88.3)	57 (96.6)	316 (90.0)
Discontinuations							
total	9 (15.0)	6 (10.3)	5 (9.4)	6 (9.8)	7 (11.7)	2 (3.4)	35 (10.0)
death	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
AEs	4 (6.7)	2 (3.4)	2 (3.8)	2 (3.3)	3 (5.0)	0	13 (3.7)
protocol violations	2 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0	3 (0.9)
subj. withdrew consent	3 (5.0)	3 (5.2)	3 (5.7)	3 (4.9)	3 (5.0)	0	15 (4.3)
lost to follow-up	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)
admin. problems	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0	2 (0.6)

Source: 0041 CSR Table 7-1（5.3.5.1.5）

表 6-3 解析対象集団

Variable	ZO446 4x0.25 mg n (%)	ZOL446 4x0.5 mg n (%)	ZOL446 4x1 mg n (%)	ZOL446 2x2 mg n (%)	ZOL446 1x1 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Efficacy analyses							
intent-to-treat	60 (100)	58 (100)	53 (100)	61 (100)	60 (100)	59 (100)	351 (100)
acceptable patients	50 (83.3)	49 (84.5)	49 (92.5)	54 (88.5)	54 (90.0)	56 (94.9)	312 (88.9)
Safety analyses	60 (100)	58 (100)	53 (100)	61 (100)	60 (100)	59 (100)	351 (100)

Source: 0041 CSR Table 7-3（5.3.5.1.5）

6.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を以下に示した（表 6-4）。

ベースラインの人口統計学的特性および有効性に関するパラメータは各群で特記すべき差は認められなかった。

表 6-4 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	ZOL446 4x0.25 mg n (%) (N=60)	ZOL446 4x0.5 mg n (%) (N=58)	ZOL446 4x1 mg n (%) (N=53)	ZOL446 2x2 mg n (%) (N=61)	ZOL446 1x4 mg n (%) (N=60)	Placebo n (%) (N=59)
Age (yr.)						
mean (SD)	64.1 (6.4)	64.1 (6.7)	65.0 (6.6)	63.1 (7.3)	65.4 (7.2)	64.3 (5.7)
range	53-76	48-77	52-80	45-78	49-79	54-77
Race						
caucasian	60 (100)	58 (100)	53 (100)	60 (98.4)	60 (100)	58 (98.3)
oriental	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Sex						
male, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
female, n (%)	60 (100)	58 (100)	53 (100)	61 (100)	60 (100)	59 (100)

Source: 0041 CSR Table 7-4（5.3.5.1.5）

6.2.3 有効性の結果

6.2.3.1 主要な有効性の結果

PP 集団では、各群の 12 ヵ月後の腰椎（L1-4）BMD に関して、ベースラインに対する変化率は 4.8～5.7%に増加したのに対し、プラセボでは 0.4%の増加であった（表 6-5）。

Stepwise 多重比較法による解析では、すべてのゾレドロン酸用量群で変化率はプラセボと比較して大きく、統計学的に有意であった（表 6-6）。ITT 集団に対する解析でも同様の結果であった（表 6-7）。

年 4 回投与した用量（0.25 mg、0.5 mg、1 mg）およびプラセボに対する線形回帰モデルでは、回帰直線は用量依存的に腰椎 BMD 変化率が増加する傾向を示した。これは、ゾレドロン酸用量群間の腰椎 BMD 変化率増加は同程度であるのに対して、プラセボの変化率が小さいことが影響していた。回帰直線のフィッティングはあまり良くなく、ゾレドロン酸用量群間に差があるとはいえなかった。1 mg 年 4 回投与群、2 mg 年 2 回投与群、4 mg 年 1 回投与群に対する線形回帰分析では、用法間にほとんど差がなく、勾配はほぼ 0 であった。

各ゾレドロン酸用量群とプラセボ群の間に臨床的に意義があり統計学的にも有意な差が一貫して認められた。ゾレドロン酸用量群間の差は小さく、統計学的な有意差は認められなかった。ゾレドロン酸用量群とプラセボ群の差は、本試験で検出できると設定した値（4%）とほぼ同程度であった。

表 6-5 腰椎（L1-4）の BMD のベースラインに対する変化率（PP 集団）

	ZOL446 4x0.25 mg	ZOL446 4x0.5 mg	ZOL446 4x1 mg	ZOL446 2x2 mg	ZOL446 1x4 mg	Placebo
Baseline						
N	50	49	49	54	54	56
Mean (g/cm^2)	0.729	0.725	0.727	0.729	0.732	0.732
SD	0.061	0.081	0.063	0.065	0.075	0.066
Month 6						
N	50	48	48	53	54	56
Mean (g/cm^2)	0.761	0.751	0.750	0.756	0.764	0.738
SD	0.062	0.079	0.064	0.064	0.078	0.071
Month 12						
N	49	48	49	53	52	54
Mean (g/cm^2)	0.769	0.760	0.761	0.765	0.773	0.735
SD	0.062	0.078	0.062	0.064	0.073	0.067
% Change Month 6						
N	50	48	48	53	54	56
Mean (%)	4.4	4.0	3.5	3.9	4.5	0.7
SD	2.7	3.1	3.2	3.6	3.0	2.8
% Change Month 12						
N	49	48	49	53	52	54
Mean (%)	5.7	5.4	4.8	4.9	5.0	0.4
SD	2.8	3.2	2.6	3.3	3.3	3.3

Source: 0041 CSR Table 9-1（5.3.5.1.5）

表 6-6 腰椎（L1-4）の BMD のベースラインに対する変化率の各ゾレドロン酸用量群とプラセボ群の stepwise 多重比較（PP 集団）

Most significant contrast	Difference in % change in BMD (SE)	Lower 97.5% CL	P-value
ZOL 4x0.25 mg - placebo	5.0 (0.56)	3.6	<0.001
ZOL 4x0.5 mg - placebo	4.8 (0.58)	3.3	<0.001
ZOL 1x4 mg – placebo	4.6 (0.53)	3.3	<0.001
ZOL 4x1 mg - placebo	4.4 (0.54)	3.2	<0.001
ZOL 2x2 mg - placebo	4.3 (0.56)	3.1	<0.001

BMD = bone mineral density, SE = standard error, CL = confidence limit
Source: 0041 CSR Table 9-2（5.3.5.1.5）

表 6-7 腰椎（L1-4）の BMD のベースラインに対する変化率の各ゾレドロン酸用量群とプラセボ群の stepwise 多重比較（ITT 集団）

Most significant contrast	Difference in % change in BMD (SE)	Lower 97.5% CL	P-value
ZOL 4x0.25 mg - placebo	5.1 (0.55)	3.7	<0.001
ZOL 4x0.5 mg - placebo	4.9 (0.56)	3.5	<0.001
ZOL 1x4 mg – placebo	4.6 (0.53)	3.3	<0.001
ZOL 4x1 mg - placebo	4.5 (0.55)	3.2	<0.001
ZOL 2x2 mg - placebo	4.2 (0.57)	3.1	<0.001

BMD = bone mineral density, SE = standard error, CL = confidence limit
Source: 0041 CSR Table 9-3（5.3.5.1.5）

6.2.3.2 副次的な有効性の結果

- BMD の変化率

ベースラインに対する腰椎 BMD の変化率はすべての時点（6、9、12 ヵ月後）でゾレドロン酸用量群とプラセボ群の間に有意な差が認められた。6 ヵ月後の BMD 変化率は 2.7～3.6%の増加で、9 ヵ月後および 12 ヵ月後では臨床的に意味のある 4%を上回った。

ベースラインに対する大腿骨近位部 BMD の変化率はすべての来院時（6、9、12 ヵ月後）でプラセボ群と比較し、有意な差（$p<0.05$）が認められた。ゾレドロン酸用量群とプラセボ群の変化率の差は 6 ヵ月後で 1.4～2.2%、12 ヵ月後で 3.1～3.6%であった。

ベースラインに対する前腕の橈骨遠位部 BMD の変化率はゾレドロン酸用量群のすべての時点でベースラインからわずかに増加し、プラセボ群では減少した。ゾレドロン酸用量群とプラセボ群の比較では、2 mg 年 2 回投与群の 6 ヵ月後および 0.25 mg 年 4 回投与群、2 mg 年 2 回投与群、4 mg 年 1 回投与群の 12 ヵ月後を除き、統計学的に有意差がみられた（$p<0.05$）。すべての時点で変化率の両群の差は、2%未満であった。

ベースラインに対する全身 BMD の変化率は、すべてのゾレドロン酸用量群、プラセボ群でベースラインからわずかに増加した。ゾレドロン酸用量群とプラセボ群の比較では、ゾレドロン酸用量群はプラセボ群よりも良好な成績であったが、両群間の差は 1.5%未満であった。0.5 mg 年 4 回投与群を除き、12 ヵ月後での両群間の変化率の差は統計学的に有意であった。2 mg 年 2 回投与群では 9 ヵ月後、4 mg 年 1 回投与群では 6 ヵ月後のみ、両群間の変化率の差は統計学的に有意であった。

全身 BMD の AUC の解析では 1 mg 年 4 回投与群を除き、すべてのゾレドロン酸用量群でプラセボ群と比較し統計学的に顕著な差がみられた。

- 身長測定

いずれの投与群でも試験期間を通して身長はほぼ一定であった。ベースラインからわずかに変化がみられたが、ゾレドロン酸用量群とプラセボ群で顕著な群間差はなかった（$p>0.05$）。

- 骨代謝マーカー

BAP（骨形成マーカー）の結果を表 6-8、CTx（骨吸収マーカー）の結果を表 6-9 に示した。

骨代謝マーカー（BAP、CTx、オステオカルシン、NTx／クレアチニン比、ピリジノリン／クレアチニン比およびデオキシピリジノリン／クレアチニン比）の減少幅は、ゾレドロン酸用量群の方がプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった。尿中 NTx／クレアチニン比は、すべての来院時点で標準誤差も比較的小さかった（p<0.001）。

表 6-8 血清 BAP のベースラインに対する変化率（ITT 集団）

Month	Contrast	% Change in BAP	Standard error of % change	95% confidence limits of % change		P-value*
				Lower	Upper	
1	ZOL 4x0.25 mg - placebo	-9.47	3.34	-16.04	-2.91	0.005
	ZOL 4x0.5 mg - placebo	-8.49	3.36	-15.11	-1.87	0.012
	ZOL 4x1 mg - placebo	-4.59	3.48	-11.43	2.24	0.187
	ZOL 2x2 mg - placebo	-4.81	3.35	-11.41	1.79	0.152
	ZOL 1x4 mg - placebo	-7.80	3.36	-14.41	-1.19	0.021
3	ZOL 4x0.25 mg - placebo	-22.80	3.08	-28.86	-16.74	<0.001
	ZOL 4x0.5 mg - placebo	-23.23	3.15	-29.42	-17.04	<0.001
	ZOL 4x1 mg - placebo	-31.86	3.18	-38.11	-25.60	<0.001
	ZOL 2x2 mg - placebo	-32.09	3.11	-38.20	-25.98	<0.001
	ZOL 1x4 mg - placebo	-36.25	3.12	-42.40	-30.10	<0.001
12	ZOL 4x0.25 mg - placebo	-44.15	3.78	-51.59	-36.70	<0.001
	ZOL 4x0.5 mg - placebo	-39.98	3.83	-47.51	-32.44	<0.001
	ZOL 4x1 mg - placebo	-46.89	3.84	-54.44	-39.33	<0.001
	ZOL 2x2 mg - placebo	-38.97	3.76	-46.38	-31.56	<0.001
	ZOL 1x4 mg - placebo	-34.54	3.79	-42.00	-27.07	<0.001

Source: 0041 CSR Table 9-4（5.3.5.1.5）

表 6-9 血清 CTx のベースラインに対する変化率（ITT 集団）

Month	Contrast	% Change in CTx	Standard error of % change	95% confidence limits of % change		p-value*
				Lower	Upper	
1	ZOL 4x0.25 mg - placebo	-58.75	4.08	-66.78	-50.73	<0.001
	ZOL 4x0.5 mg - placebo	-64.44	4.08	-72.46	-56.42	<0.001
	ZOL 4x1 mg - placebo	-74.01	4.21	-82.30	-65.72	<0.001
	ZOL 2x2 mg - placebo	-71.97	4.06	-79.96	-63.97	<0.001
	ZOL 1x4 mg - placebo	-75.84	4.07	-83.85	-67.83	<0.001
12	ZOL 4x0.25 mg - placebo	-21.59	8.60	-38.53	-4.65	0.013
	ZOL 4x0.5 mg - placebo	-38.08	8.69	-55.20	-20.96	<0.001
	ZOL 4x1 mg - placebo	-44.08	8.72	-61.26	-26.91	<0.001
	ZOL 2x2 mg - placebo	-37.08	8.54	-53.90	-20.27	<0.001
	ZOL 1x4 mg - placebo	-39.96	8.61	-56.91	-23.00	<0.001

Source: 0041 CSR Table 9-5（5.3.5.1.5）

- 骨粗鬆症性椎体骨折

  試験期間中、骨粗鬆症性椎体骨折の発生はなかった。

6.2.4 安全性の結果

6.2.4.1 曝露の程度

6.2.4.1.1 投与量

被験者はゾレドロン酸の 0.25 mg、0.5 mg または 1 mg を 3 ヵ月に 1 回（計 4 回）、2 mg を 6 ヵ月に 1 回（計 2 回）、または 4 mg が年 1 回（単回）投与された。

用量の変更は禁止された。

6.2.4.1.2 被験者曝露状況

被験者の曝露状況に関する正式なデータは取得されなかった。

6.2.4.2 有害事象

6.2.4.2.1 有害事象の表示

最も一般的（いずれかの群で 10%以上）な PSOC による有害事象（表 6-10）および PT による有害事象（表 6-11）を以下に示した。

表 6-10 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 10%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	ZOL446 4x0.25 mg n (%) (N=60)	ZOL446 4x0.5 mg n (%) (N=58)	ZOL446 4x1 mg n (%) (N=53)	ZOL446 2x2 mg n (%) (N=61)	ZOL446 1x4 mg n (%) (N=60)	Placebo n (%) (N=59)
Total no. of patients with an AE	52 (86.7)	50 (86.2)	50 (94.3)	56 (91.8)	54 (90.0)	45 (76.3)
System organ class						
Musculoskeletal disorders	35 (58.3)	26 (44.8)	29 (54.7)	35 (57.4)	33 (55.0)	22 (37.3)
Infections and infestations	27 (45.0)	27 (46.6)	20 (37.7)	26 (42.6)	23 (38.3)	28 (47.5)
General disorders	21 (35.0)	16 (27.6)	21 (39.6)	31 (50.8)	25 (41.7)	14 (23.7)
Gastrointestinal disorders	10 (16.7)	19 (32.8)	17 (32.1)	22 (36.1)	20 (33.3)	17 (28.8)
Nervous system disorders	12 (20.0)	11 (19.0)	7 (13.2)	13 (21.3)	14 (23.3)	11 (18.6)
Vascular disorders	6 (10.0)	3 (5.2)	6 (11.3)	6 (9.8)	10 (16.7)	6 (10.2)
Skin disorders	7 (11.7)	7 (12.1)	6 (11.3)	4 (6.6)	5 (8.3)	5 (8.5)
Eye disorders	5 (8.3)	2 (3.4)	13 (24.5)	5 (8.2)	2 (3.3)	9 (15.3)
Injury and poisoning	4 (6.7)	5 (8.6)	5 (9.4)	7 (11.5)	6 (10.0)	5 (8.5)
Investigations	6 (10.0)	5 (8.6)	2 (3.8)	5 (8.2)	7 (11.7)	2 (3.4)
Respiratory disorders	6 (10.0)	8 (13.8)	2 (3.8)	3 (4.9)	6 (10.0)	7 (11.9)

Source: 0041 CSR Table 10-2（5.3.5.1.5）

表 6-11 PT 別の高頻度（いずれかの群で 10%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	ZOL446 4x0.25 mg n(%) (N=60)	ZOL446 4x0.5 mg n(%) (N=58)	ZOL446 4x1 mg n(%) (N=53)	ZOL446 2x2 mg n(%) (N=61)	ZOL446 1x4 mg n(%) (N=60)	Placebo n(%) (N=59)
Total no. of patients with an AE	52 (86.7)	50 (86.2)	50 (94.3)	56 (91.8)	54 (90.0)	45 (76.3)
Most frequent AEs						
Arthralgia	9 (15.0)	8 (13.8)	9 (17.0)	15 (24.6)	5 (8.3)	9 (15.3)
Myalgia	12 (20.0)	6 (10.3)	7 (13.2)	10 (16.4)	6 (10.0)	1 (1.7)
Back pain	6 (10.0)	5 (8.6)	11 (20.8)	9 (14.8)	8 (13.3)	11 (18.6)
Pyrexia	6 (10.0)	5 (8.6)	7 (13.2)	12 (19.7)	9 (15.0)	2 (3.4)
Nasopharyngitis	7 (11.7)	8 (13.8)	7 (13.2)	7 (11.5)	5 (8.3)	4 (6.8)
Pain in limb	7 (11.7)	6 (10.3)	5 (9.4)	5 (8.2)	7 (11.7)	4 (6.8)
Influenza like illness	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.8)	10 (16.4)	9 (15.0)	4 (6.8)
Nausea	3 (5.0)	4 (6.9)	5 (9.4)	6 (9.8)	8 (13.3)	3 (5.1)
Influenza	4 (6.7)	4 (6.9)	7 (13.2)	4 (6.6)	5 (8.3)	4 (6.8)
Fatigue	4 (6.7)	4 (6.9)	7 (13.2)	4 (6.6)	3 (5.0)	1 (1.7)
Headache	1 (1.7)	6 (10.3)	3 (5.7)	3 (4.9)	5 (8.3)	4 (6.8)
Drug intolerance	0	3 (5.2)	4 (7.5)	7 (11.5)	3 (5.0)	1 (1.7)
Constipation	2 (3.3)	6 (10.3)	2 (3.8)	4 (6.6)	2 (3.3)	2 (3.4)
Bronchitis	5 (8.3)	1 (1.7)	6 (11.3)	2 (3.3)	1 (1.7)	6 (10.2)
Upper respiratory tract infection	3 (5.0)	1 (1.7)	4 (7.5)	5 (8.2)	2 (3.3)	6 (10.2)

AEs are listed alphabetically
Source: 0041 CSR Table 10-3（5.3.5.1.5）

6.2.4.2.2 有害事象の分析

試験期間中に有害事象が報告された被験者数は、プラセボ群が最も少なかった。有害事象が報告された被験者数はゾレドロン酸用量群間でほとんど差がなかった。試験期間中の有害事象発現率はゾレドロン酸 0.25 mg 年 4 回投与群 86.7%、0.5 mg 年 4 回投与群 86.2%、1 mg 年 4 回投与群 94.3%、2 mg 年 2 回投与群 91.8%、4 mg 年 1 回投与群 90.0%であり、プラセボ群が 76.3%であった。PSOC 別の発現率では筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal,connective tissue and bone disorders、感染症および寄生虫症 infections and infestations が多かった。PT 別で発現率が 15%以上の有害事象は、関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、筋肉痛 myalgia、発熱 pyrexia であった。発熱 pyrexia は初回投与後に発現することが多かった。

ゾレドロン酸用量群では筋肉痛 myalgia（10.0～20.0%）および発熱 pyrexia（8.6～19.7%）の発現率がプラセボ群（それぞれ 1.7%、3.4%）よりかなり高かった。筋肉痛 myalgia および発熱 pyrexia はいずれも軽度～中等度であり、これらのため中止に至った被験者は 4 名のみであった（中止：筋肉痛 myalgia 1 名、筋肉痛 myalgia および発熱 pyrexia 1 名、発熱 pyrexia 2 名）。試験中に記録された体温の最高値は 38.2℃ であった。

因果関係が否定できない有害事象の発現率はゾレドロン酸用量群では 44.8～67.2%で、プラセボ群 27.1%の約 2 倍であった。

椎体骨折は報告されなかった。

6.2.4.3 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、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を発現した被験者数を以下に示した（表 6-12）。

重要な有害事象の発現率は、ゾレドロン酸用量群（10.3～17.0%）の方がプラセボ群（8.5%）より高かった 。

表 6-12 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）

No of patients	ZOL446 4x0.25 mg	ZOL446 4x0.5 mg	ZOL446 4x1 mg	ZOL446 2x2 mg	ZOL446 1x4 mg	Placebo
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
studied	60 (100)	58 (100)	53 (100)	61 (100)	60 (100)	59 (100)
with an AE	52 (86.7)	50 (86.2)	50 (94.3)	56 (91.8)	54 (90.0)	45 (76.3)
with clinically significant events	8 (13.3)	6 (10.3)	9 (17.0)	7 (11.5)	9 (15.0)	5 (8.5)
Death	0	0	0	0	0	1 (1.7)
Non-fatal SAEs	4 (6.7)	5 (8.6)*	8 (15.1)**	5 (8.2)	6 (10.0)	3 (5.1)
AEs/lab findings leading to discontinuation of study drug	4 (6.7)	2 (3.4)	2 (3.8)	2 (3.3)	3 (5.0)	1 (1.7)

Note: Patients may be counted in more than 1 category
*An SAE was reported for patient 2666/2045 at the end of the study. The patient was hospitalized for hallux surgery.
**An SAE was reported for patient 9502/9001 at the end of the study. The patient was hospitalized for a prolapse surgery.
Source: 0041 CSR Table 10-4（5.3.5.1.5）

6.2.4.3.1 死亡

死亡例はプラセボ群の 1 名のみであった。当該被験者は穿孔性胃潰瘍 perforated stomach ulcer の既往があり、高血圧 high blood pressure を合併していた。重篤な有害事象報告書には、死因は外傷 trauma（交通死亡事故 fatal road traffic）と記載されていた。

6.2.4.3.2 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は 30 名の被験者で報告された。死亡（被験者番号：8511/8009）も含め、重篤な有害事象の各群での内訳を表 6-13 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率はゾレドロン酸用量群が 6.7～15.1%で、プラセボ群（5.1%）より高かった。

重篤な有害事象のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係が疑われた事象は 2 名（失神 syncope、インフルエンザ influenza syndrome）であった。

表 6-13 死亡およびその他の重篤な有害事象が発現した被験者（安全性解析対象集団）

Treatment	No. of patients	Patient numbers
4x0.25mg	4	2665/2044, 2695/2098, 512/35, 7531/7022
4x0.5mg	5	1513/1002, 2666/2045*, 2519/2065, 7562/7043, 8513/8011
4x1mg	8	2506/2008, 2655/2038, 2679/2055, 3530/3014, 3601/3044, 4512/4029, 9502/9001**, 9541/9025
2x2mg	5	1542/1005, 2596/2075, 4507/4027, 528/28, 8516/8014,
1x4mg	6	2515/2061, 2603/2081, 5639/5066, 7551/7030, 8524/8022, 9505/9003
Placebo	3	4555/4004, 7502/7002, 8511/8009

Note: *An SAE was reported for patient 2666/2045 at the end of the study. The patient was hospitalized for hallux surgery.
**An SAE was reported for patient 9502/9001 at the end of the study. The patient was hospitalized for a prolapse surgery.
Source: 0041 CSR Table 10-5（5.3.5.1.5）

6.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

本試験では 14 名が有害事象により試験を中止した。14 名の内訳を表 6-14 に示した。中止に至った有害事象の発現率はゾレドロン酸用量群では 3.3～6.7%、プラセボ群では 1.7%であった。

表 6-14 他の重要な有害事象が発現した被験者（安全性解析対象集団）

Treatment	No. of patients	Patient numbers
4x0.25mg	4	2580/2018, 512/35, 7531/7022, 9545/9029
4x0.5mg	2	2519/2065, 7562/7043
4x1mg	2	2506/2008, 9541/9025
2x2mg	2	8503/8002, 9552/9035
1x4mg	3	2509/2007, 2515/2061, 5639/5066
Placebo	1	8511/8009

Source: 0041 CSR Table 10-6（5.3.5.1.5）

6.2.4.4 臨床検査値の評価

顕著な臨床検査値異常はほとんどみられなかった。臨床的に問題となる平均値の群間差は、有効性評価項目のアルカリホスファターゼを除いて、みられなかった。

6.2.4.5 バイタルサインおよび安全性に関するその他の所見

6.2.4.5.1 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温および体重）の平均値には、群間で臨床的に特記すべき差は認められなかった。

6.2.4.5.2 安全性に関する特別な項目

- 尿中蛋白

試験期間中に 86 名からさまざまな来院時期に採取した、115 検体に関して尿中蛋白が陽性であった。尿中蛋白の発現には群間や来院時期で有意差は認められなかった。ベースライン時点では 21 検体で蛋白陽性であった。被験者の大部分（86 名中 62 名）で尿中蛋白陽性 1 回、19 名は 2 回、5 名は 3 回検出された。この結果は尿中蛋白陽性とゾレドロン酸の関連性はないことを示している。

- 骨生検

試験終了時に 43 名の被験者（64 ± 7 歳、48～78 歳）からテトラサイクリン標識の腸骨生検標本を得た。27 標本（0.25 mg 年 4 回投与群 5 標本、0.5 mg 年 4 回投与群 3 標本、1 mg 年 4 回投与群 5 標本、2 mg 年 2 回投与群 6 標本、4 mg 年 1 回投与群 5 標本、プラセボ群 3 標本）が測定可能であった。すべてのゾレドロン酸用量群はプラセボ群と比較して、骨石灰化面、骨形成速度、補正石灰化速度、骨梁単位活性化率の統計学的に有意な減少（−71～−84%、$p<0.05$）、浸食面での境界線減少（−39%、$p<0.06$）および骨量減少（−48%、$p<0.07$）がみられた。皮質骨幅および多孔性、海綿骨量、骨梁幅、骨梁数、骨梁間隔、骨梁パケットの壁幅、結節の数／組織容量、類骨成熟時間に顕著な差はなく、用量依存性も認められなかった。骨軟化症は定性的にも定量的（類骨の厚さおよび量、骨石灰化速度）にも診断されなかった。ゾレドロン酸は、定量的な骨異常を誘発しなかった。ゾレドロン酸の 1 年投与は、骨軟化症を誘発することなく骨リモデリング速度を著しく減少させ、層板骨組織の欠損なく骨質を維持した。

6.3 結論

- ゾレドロン酸用量群はプラセボ群と比較し、すべての群で骨量減少を防ぎ、血中骨代謝マーカーを抑制する効果が高かった。
- 主要評価項目だけでなく、副次評価項目でもゾレドロン酸の有効性が確認された。
- ゾレドロン酸用量群は、すべての群で忍容性は良好であった。また、すべてのゾレドロン酸用量群で他の安全性上の懸念は認められなかった。筋肉痛 myalgia と発熱 pyrexia がすべてのゾレドロン酸用量群でよくみられる有害事象として報告された。
- 第 III 相試験では、1 mg 年 4 回投与、2 mg 年 2 回投与、4 mg 年 1 回投与を検証することを推奨する。

7. H2313 試験（海外 IIIb 試験、参考資料）

7.1 試験方法の概要

7.1.1 試験の標題

アレンドロン酸投与歴のある中等度／重度の閉経後骨減少症または骨粗鬆症女性患者を対象に、ゾレドロン酸点滴静注の安全性および忍容性をアレンドロン酸経口投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験

7.1.2 治験責任医師

Michael McClung, MD 他

7.1.3 治験実施医療機関

米国 13 施設

7.1.4 公表文献

McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41(1): 122-8.

7.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2004 年 5 月 26 日
最終被験者の観察終了日：2005 年 12 月 6 日

7.1.6 開発のフェーズ

IIIb 相

7.1.7 試験の目的

7.1.7.1 主要目的

アレンドロン酸を 1 日 1 回または週 1 回投与の治療歴が 1 年以上ある被験者がゾレドロン酸の年 1 回点滴静注に切り替えた場合とアレンドロン酸の週 1 回投与を継続した被験者とでベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率（%）を比較する。

7.1.7.2 副次目的

- 骨代謝マーカーに関して、アレンドロン酸を週 1 回投与した場合とゾレドロン酸を年 1 回点滴静注した場合を比較する。
- 一部の被験者で、骨生検標本の評価による骨リモデリングの持続を検討する。
- 年 1 回点滴静注または週 1 回経口投与のどちらを選択するか、被験者の選好を比較する。

7.1.8 試験方法

本試験は、アレンドロン酸（1 日 1 回または週 1 回）による 1 年以上の治療歴がある中等度／重度の閉経後骨減少症または骨粗鬆症女性被験者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験である（図 7-1）。被験者をゾレドロン酸 5 mg の点滴静注（15 分間）とプラセボの週 1 回経口投与またはプラセボの点滴静注とアレンドロン酸の週 1 回経口投与のいずれかに無作為に割り付けた。評価スケジュールを表 7-1 に示した。各評価項目および実施時期を「X」で示した。

Screening	← Treatment period →					
Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Screening	Randomization	Double-blind Treatment Period				
Day -14 to Day -1	Day 0	9-11 days	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12

図 7-1 試験デザインの概要

Source: H2313 CSR Figure 3-1（5.3.5.1.6）

表 7-1 来院および評価スケジュール

		Double-blind treatment period					
Examination	**Screening**	**Baseline**	**9-11 days**	**Month 3**	**Month 6**	**Month 9**	**Month 12**
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Informed consent	X						X
Background information	X						
Inclusion/exclusion	X						X
Safety laboratory [1]	X		X	X			X
Vital signs	X [2]	X					X
Physical examination	X						X
Vertebral x-ray	X						
Bone Mineral Density		X					X
BSAP, P1NP, CTx, NTx		X		X	X	X	X
Patient Pref. Question							X
Pharmacogenetics [3]		X					
Adverse events		X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X
I.V. Dose administration		X					
Oral dose administration		X	X	X	X	X	X
Dispense acetaminophen		X					
Dispense calcium/vit. D	X		X		X		
Follow-up evaluation [4]							X
Study completion [5]							X
Bone biopsy [6]							X

[1] Safety laboratory procedures included: Biochemistry (sodium, potassium, chloride, calcium, magnesium, phosphate, BUN, creatinine, glucose, uric acid, AST, ALT, alkaline phosphatase, albumin, total protein; urinalysis (dipstick); Hematology (hemoglobin, RBC, WBC and differential count, platelet count). For Visit 3, only serum chemistry was done.

[2] Weight only at Screening and Month 12.

[3] Blood sample drawn after obtaining separate signed consent for pharmacogenetic testing.

[4] Long-term follow-up information was collected at Month 12 for patients who discontinued the study prior to M12.

[5] All end of study evaluations were to be completed at the time of premature discontinuation of treatment, if applicable.

[6] A bone biopsy was planned in a subset of approximately 20 patients who signed Informed Consent. Tetracycline was dispensed approximately 6 weeks before the bone biopsy date (but could be dispensed at Visit 6 if the patient could not return at this time).

Source: H2313 CSR Table 3-2（5.3.5.1.6）

7.1.9 目標被験者数

約 220 名（ゾレドロン酸群 110 名、アレンドロン酸群 110 名）の組み入れを計画した。
20 名の部分集団を対象に骨生検を計画した。

7.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、骨減少症／骨粗鬆症を有する閉経後女性患者とした。選択基準は以下の通り。

- 45～79 歳の閉経後女性。なお、次の基準のうちいずれか 1 つを満たす場合、患者は閉経後とみなした。
  - 50 歳未満で最終月経から 18 ヵ月間以上経過

- 50 歳以上で最終月経から 12 ヵ月以上経過
- 1 年以上前に両側卵巣摘除の記録がある

➢ 少なくとも 1 年間、10 mg／日または 70 mg／週のアレンドロン酸で BMD 減少を治療している患者
➢ アレンドロン酸による治療開始前に、DXA により、腰椎または大腿骨頸部 BMD の T スコアが−2.0 以下であり中等度から重度の骨減少症または骨粗鬆症であることが確認されている患者

7.1.11 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。

➢ ラロキシフェン製剤、カルシトニン製剤およびホルモン補充療法
➢ 治験薬以外のビスホスホネート製剤、チボロン製剤、副甲状腺ホルモン、フッ化ナトリウム、蛋白同化ステロイドおよび現在開発中の他の治験薬
➢ 静注用ラニチジン（緊急用を除く）

7.1.12 治験薬、用量および投与方法

7.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

➢ ゾレドロン酸:希釈不要のゾレドロン酸溶液（ゾレドロン酸 5 mg を含む生理食塩水 100 mL）
➢ ゾレドロン酸プラセボ：生理食塩水 100 mL
➢ アレンドロン酸：アレンドロン酸 70 mg カプセル
➢ アレンドロン酸プラセボ：アレンドロン酸に対応するプラセボカプセル

7.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸およびそのプラセボは、15 分間かけて単回点滴静注した。アレンドロン酸およびそのプラセボカプセルは、12 ヵ月間週 1 回経口投与した。なお、すべての被験者にはスクリーニング時からカルシウム 1,000 mg／日およびビタミン D400 IU／日を経口投与した。

7.1.13 投与回数および観察期間

ゾレドロン酸およびゾレドロン酸プラセボは単回投与であった。アレンドロン酸およびそのプラセボは観察期間終了まで週 1 回投与された。観察期間は 12 ヵ月間であった。

7.1.14 評価方法

7.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

➢ 主要評価項目：ベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD 変化率
➢ 副次評価項目：骨代謝マーカー（尿中 NTx、血清 βCTx、P1NP、BSAP）

これらは実施計画書では安全性の評価項目と記されているが、他のゾレドロン酸臨床試験の表示と一致させるため、有効性の評価項目として解析された。

[2] 評価方法

- BMD の測定：腰椎（L1-4）の BMD を DXA により測定した。測定はベースラインおよび 12 ヵ月後に実施した。BMD は中央の評価機関にて評価された。
- 骨代謝マーカー解析：血液は絶食状態で採取した。尿は早朝第二尿を採取した。

7.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、すべての非重篤および重篤な有害事象のモニタリングおよび記録、定期的な臨床検査（血液学的・血液生化学的検査、尿）、バイタルサイン、身体的検査を実施した。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）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。

骨リモデリングが持続することを示すため書面による同意が得られた被験者約 20 名を対象に骨生検を実施した。

7.1.14.3 その他の評価

- 被験者の選好に関するアンケート：異なる治療法に対する被験者の選好を調査するために 4 つの質問を用意した。どちらの治療法を選択するか、どちらが便利か、どちらが自身のライフスタイルに適合するか、長期投与（複数年）の場合どちらの投与法が好ましいかを試験終了時にすべての被験者が回答した。

7.1.14.4 探索的評価

- 遺伝薬理学的検査：ゾレドロン酸治療に対する反応性や、相対的な薬物相互作用の受けやすさ、重篤な副作用の起こりやすさを予測する、骨減少症／骨粗鬆症関連の潜在的遺伝要素を調べるために、同意を得られた被験者に対して遺伝薬理学的検査を実施した。

7.1.15 統計手法

ITT 集団は無作為化されたすべての被験者とし、MITT 集団は ITT 集団のうち 1 回以上治験薬が投与され、ベースラインおよび 12 ヵ月後の BMD の測定値を有する被験者とした。PP 集団は、ITT 集団のうち実施計画書からの主要な逸脱のない被験者とした。

投与 12 か月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率（%）について、2 群間の差の両側 95%信頼区間を t-分布に基づき算出した。アレンドロン酸に対するゾレドロン酸の非劣性を MITT 集団および ITT 集団の両方で両側 95%信頼区間の下限と事前に定めた非劣性限界値（−1.5%）を比較することにより評価した。

骨代謝マーカーの解析は、正規分布に近似するため、対数変換（$\log_e$）した値を用いた。時点ごとに、対ベースライン比を治療群間で比較するために、治療法、施設、ベースライン時における過去のアレンドロン酸の使用期間（2 年以下、2 年超）を説明変数とする分散分析モデルを用いた。治療群間の効果は、対数変換した対ベースライン比の群間差を逆変換し、比と 95%信頼区間として示した。対ベースライン比はベースラインに対する変化率（%）と同様に解釈することができる。

すべての仮説検定で有意水準 5%での評価を行い、いずれの副次変数でも多重性の調整は行わなかった。

安全性解析対象集団は、無作為化された後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者とした。安全性は、試験期間中に有害事象を発現した被験者数およびその割合（%）を MedDRA コードを用いて PSOC 別、PT 別、重症度別、因果関係別に要約した（MedDRA Ver.8.1、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。また、臨床検査値、バイタルサインおよび体重を要約統計量により評価した。

7.1.16 被験者数の設定根拠

被験者数は、ベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率（%）に関してアレンドロン酸に対するゾレドロン酸の非劣性を示すために算出した。

腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率（%）が、ゾレドロン酸群とアレンドロン酸群間で等しく、標準偏差 3.3%と仮定すると、1 群当たり約 100 例の場合に、両群間の差の両側 95%信頼区間の下限が−1.5%より大きい確率（検出力）は約 90%となる。脱落率を 10%として調整し、必要な総被験者数を約 220 名とした。

なお標準偏差は、ゾレドロン酸 4 mg 年 1 回の投与量を用いた先行する第 II 相試験のデータに基づき 3.3%と仮定した（Reid, 2002）。また、非劣性限界値 δ =1.5%は、アレンドロン酸の 1 日 1 回投与と週 1 回投与の試験で示された臨床的に意味のある最小の差に基づいて設定した（Schnitzer, et al. 2000）。

7.2 結果の要約

7.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を表 7-2 に示した。二重盲検下での治療に無作為割り付けした被験者 225 名中 9 名（4.0%）が試験を中止した。中止率は、ゾレドロン酸群がアレンドロン酸群に比べ高かった（ゾレドロン酸群 6.2%、アレンドロン酸群 1.8%）。この差は主に有害事象による中止の割合がゾレドロン酸群で高かったこと（ゾレドロン酸群 3.5%、アレンドロン酸群 0.9%）に起因する。

表 7-2 被験者の内訳（ITT 集団）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)	Total n (%)
Total no. of patients - n(%)			
ITT	113 (100)	112 (100)	225 (100)
Completed	106 (93.8)	110 (98.2)	216 (96.0)
Discontinuations – n(%)			
Total	7 (6.2)	2 (1.8)	9 (4.0)
Primary reason			
Adverse event	4 (3.5)	1 (0.9)	5 (2.2)
Patient withdrew consent	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
Administrative problems	1 (0.9)	0	1 (0.4)

Source: H2313 CSR Table 7-1（5.3.5.1.6）

解析対象集団を表 7-3 に示した。無作為化された被験者 225 名の内訳は、ゾレドロン酸群 113 名、アレンドロン酸群 112 名であった。これらの被験者すべてが治験薬の投与を受けた（ゾレドロン酸群 113 名、アレンドロン酸群 112 名）。

なお、骨生検は 20 名の部分集団を予定していたが、ゾレドロン酸群 11 名（9.7%）、アレンドロン酸群 14 名（12.5%）、合計 25 名（11.1%）で行われた。

表 7-3 解析対象集団

Population	Zoledronic acid N=113 n (%)	Alendronate N=112 n (%)	Total N=225 n (%)
Intent-to-treat (ITT)	113 (100.0)	112 (100.0)	225 (100.0)
Modified Intent-to-treat (MITT)	106 (93.8)	110 (98.2)	216 (96.0)
Per protocol (PP)	102 (90.3)	109 (97.3)	211 (93.8)
Safety	113 (100.0)	112 (100.0)	225 (100.0)
Bone biopsy	11 (9.7)	14 (12.5)	25 (11.1)

Source: H2313 CSR Table 7-3（5.3.5.1.6）

7.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性は両群で特記すべき差はみられなかった（表 7-4）。ベースラインの人口統計学的特性に関して、ITT 集団および MITT 集団で群間に有意な差はなかった。

表 7-4 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

Characteristic	Zoledronic acid (N=113)	Alendronate (N=112)	Total (N=225)
Race – n (%)			
Caucasian	110 (97.3%)	109 (97.3%)	219 (97.3%)
Other (1)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	6 (2.7%)
Age (years)			
n	113	112	225
Mean (SD)	67.6 (8.26)	68.0 (7.50)	67.8 (7.88)
Median	69.0	68.0	68.0
Min	46	52	46
Max	84	82	84
Age – n (%)			
<65 years	37 (32.7%)	39 (34.8%)	76 (33.8%)
≥65 years	76 (67.3%)	73 (65.2%)	149 (66.2%)
Weight (kg)			
n	113	112	225
Mean (SD)	63.51 (11.224)	63.67 (11.542)	63.59 (11.359)
Median	61.30	61.90	61.40
Min	40.4	40.9	40.4
Max	100.5	115.9	115.9

(1) Asian, Hispanic or Latino, Japanese, Native American, Pacific Islander, and Other.
Source: H2313 CSR Table 7-4（5.3.5.1.6）

ITT 集団のベースラインの被験者背景特性は、両群で特記すべき差はみられなかった（表 7-5）。

MITT 集団で現在の喫煙状況に有意差（p=0.0338）がみられたが、症例数が少ないための偏りであり、それ以外は、ITT 集団または MITT 集団でベースラインの背景特性について両群間に統計的な有意差はなかった。

表 7-5 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（ITT 集団）

Characteristic	Zoledronic acid (N=113)	Alendronate (N=112)	Total (N=225)
Number of years postmenopausal - n (%)			
≤5 years	8 (7.1%)	3 (2.7%)	11 (4.9%)
> 5 years	105 (92.9%)	109 (97.3%)	214 (95.1%)
Prior use of alendronate (years)			
n	113	112	225
Mean (SD)	3.950 (2.149)	4.065 (2.671)	4.007 (2.418)
Median	3.340	3.290	3.326
Range	0.827 - 9.339	0.895 - 14.368	0.827 - 14.368
Prior use of alendronate - n (%)			
≤ 2 years	20 (17.7%)	25 (22.3%)	45 (20.0%)
> 2 years	93 (82.3%)	87 (77.7%)	180 (80.0%)
Prior regimen of alendronate – n (%)			
Daily	17 (15.0%)	13 (11.6%)	30 (13.3%)
Weekly	96 (85.0%)	99 (88.4%)	195 (86.7%)
Baseline standardized lumbar spine BMD (g/cm^2)			
n	112	111	223
Mean (SD)	0.856 (0.127)	0.877 (0.101)	0.867 (0.115)
Median	0.847	0.871	0.864
Range	0.552 - 1.219	0.642 - 1.142	0.552 - 1.219
T-score at lumbar spine - n (%)			
≤ -2.5	47 (44.3%)	34 (31.8%)	81 (38.0%)
> -2.5	59 (55.7%)	73 (68.2%)	132 (62.0%)
Missing	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Not evaluable [b]	6 (5.3%)	4 (3.6%)	10 (4.4%)
Baseline serum calcium (mmol/L)			
n	113	112	225
Mean (SD)	2.460 (0.089)	2.440 (0.098)	2.450 (0.094)
Median	2.450	2.420	2.450
Range	2.25 - 2.74	2.20 - 2.72	2.20 - 2.74
Calculated creatinine clearance at baseline (mL/min)			
n	113	112	225
Mean (SD)	73.45 (21.985)	73.78 (22.090)	73.61 (21.988)
Median	69.50	70.20	69.90
Range	31.2 - 133.5	30.3 - 178.5	30.3 - 178.5
Calculated creatinine clearance at baseline – n (%)			
< 30 mL/min [a]	0	0	0
30 - < 35 mL/min	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
35 - <40 mL/min	3 (2.7%)	0	3 (1.3%)
40 - 50 mL/min	10 (8.8%)	9 (8.0%)	19 (8.4%)
> 50 mL/min	99 (87.6%)	102 (91.1%)	201 (89.3%)

[a] Protocol violation

[b] Not calculated because one or more of the 4 vertebral bodies were not evaluable.

Source: H2313 CSR Table 7-5（5.3.5.1.6）

PSOC による最も高頻度（いずれかの群で 40.0%以上）にみられた病歴は（データはゾレドロン酸群 vs.アレンドロン酸群で記載）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and

connective tissue disorders（88.5% vs. 83.0%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（46.9% vs. 37.5%）、血管障害 vascular disorders（44.2% vs. 36.6%）、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications（40.7% vs. 41.1%）、神経系障害 nervous system disorders（40.7% vs. 33.9%）、眼障害 eye disorders（40.7% vs. 33.0%）、感染症および寄生虫症 infections and infestations（33.6% vs. 40.2%）であった。

PT による最も高頻度（いずれかの群で 15.0%以上）にみられた病歴は（データはゾレドロン酸群 vs.アレンドロン酸群で記載）、変形性関節症 osteoarthritis（38.1% vs. 36.6 %）、高血圧 hypertension（28.3% vs. 24.1%）、薬物過敏症 drug hypersensitivity（19.5% vs.23.2%）、季節性アレルギー seasonal allergy（16.8% vs. 15.2%）、甲状腺機能低下症 hypothyroidism（11.5% vs. 17.0%）、うつ病 depression（15.9% vs. 13.4%）、背部痛 back pain（13.3% vs. 15.2%）であった。

7.2.3 有効性の結果

7.2.3.1 主要な有効性の結果

腰椎 BMD の 12 ヵ月後のベースラインに対する変化率（%）の群間比較を表 7-6 に示す。両群ともに 12 ヵ月間の治療後に BMD が維持されていた。MITT 集団、ITT 集団いずれも、腰椎 BMD の 12 ヵ月後のベースラインに対する変化率（%）の差の両側 95%信頼区間の下限が−1.5%を上回ったため、非劣性の基準は満たされた。また、MITT 集団、ITT 集団いずれも、12 ヵ月後の BMD 変化率（%）に統計的に有意な群間差は認められなかった（両群ともに p>0.10）。

PP 集団で予定された解析では、両側 95%信頼区間の下限は閾値をわずかに下回った。最小二乗平均に基づく補助的な解析では、3 つの解析対象集団すべてで、ベースラインのアレンドロン酸使用期間により調整した信頼区間の下限が、事前に定めた非劣性の限界値−1.5%を上回った。

表 7-6 腰椎 BMD（g/cm^2）の 12 ヶ月後のベースラインに対する変化率の群間比較

Treatment	N	Mean (SE)	Mean difference	95% CI[1]	P-value[2]
MITT population					
Zoledronic acid	106	0.120 (0.273)	-0.708	-1.491, 0.075	0.1199
Alendronate	110	0.828 (0.288)			
ITT population (LOCF)					
Zoledronic acid	113	0.167 (0.258)	-0.646	-1.400, 0.108	0.1544
Alendronate	112	0.813 (0.283)			
Per-protocol population					
Zoledronic acid	102	0.100 (0.283)	-0.753	-1.552, 0.045	0.1061
Alendronate	109	0.853 (0.289)			

[1] 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
[2] P-value is calculated from a three-way ANOVA with treatment, center, and duration of prior alendronate usage at baseline in the model.
For MITT population, N represents the number of randomized patients who received at least one dose of study drug and had both baseline and Month 12 measurements of BMD.
For ITT population, N represents the number of randomized patients. For missing Month 12 measurements, the last observed post-baseline value was carried forward (LOCF). For patients with missing baseline and /or post-baseline measurements, a value of zero was imputed for percent change from baseline.

For Per-Protocol population, N represents the number of randomized patients without any major protocol violations.
Source: H2313 CSR Table 9-1（5.3.5.1.6）

7.2.3.2 副次的な有効性の結果

➢ 尿中 NTx のベースラインに対する変化

尿中 NTx の平均値（および標準誤差）の経時的推移を図 7-2 に示した。

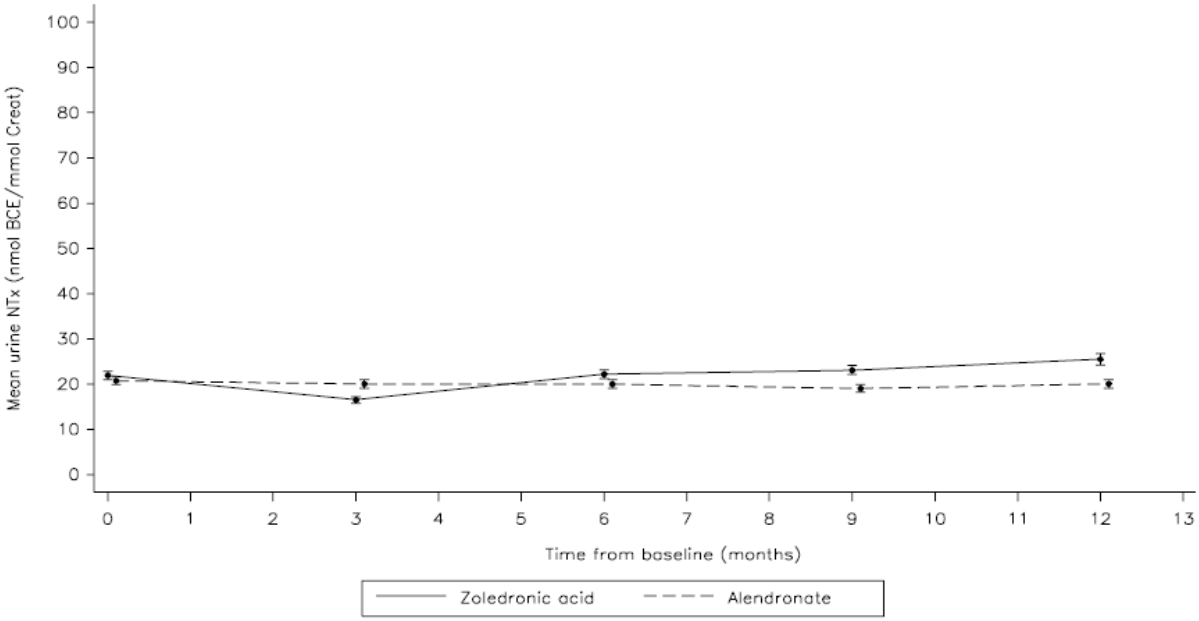


図 7-2 尿中 NTx（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

Note: Urine NTx values below lower level of detection (LOD) were imputed using the value of (0.5 x LOD) / (patient's creatinine level), where LOD was 10 nmol BCE.
Source: H2313 CSR Figure 9-1（5.3.5.1.6）

ゾレドロン酸群の尿中 NTx の平均値は 3 ヵ月後に低下した後、徐々に上昇し、12 ヵ月後ではベースラインより 16%高かった。アレンドロン酸群の尿中 NTx の平均値は、ベースラインからわずかに変動しながら低下し、12 ヵ月後ではベースラインより 3%低かった。各時点での両群の尿中 NTx は、ゾレドロン酸の 3 ヵ月後の値（16.5 nmol BCE/mmol Creat）を除き、健康な閉経前女性の基準範囲内（Synarc laboratory の基準値 17.8～46.4 nmol BCE/mmol Creat）であった。

➢ 血清 P1NP のベースラインに対する変化

血清 P1NP の平均値（および標準誤差）の経時的推移を図 7-3 に示した。

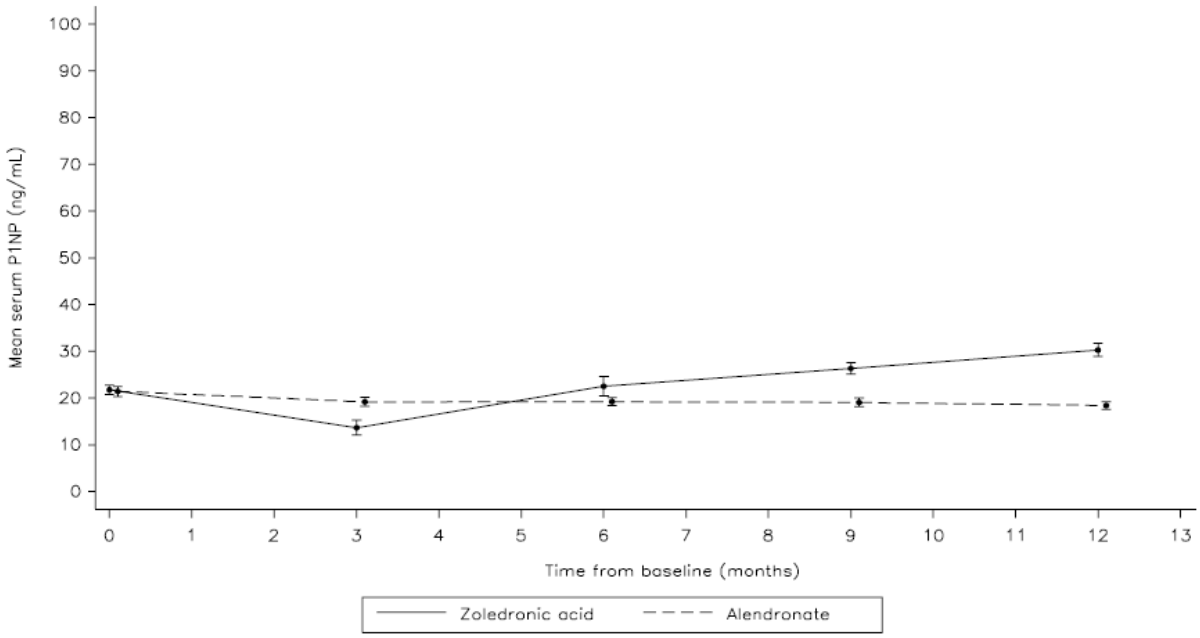


図 7-3 血清中 PINP（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

Note: Serum P1NP values below lower level of detection (LOD) were imputed using the value of LOD/2, where LOD was 5 ng/mL
Source: CSR Figure 9-3（5.3.5.1.6）から引用

ゾレドロン酸群の血清 P1NP の平均値は 3 ヵ月後で低下した後、徐々に上昇し、12 ヵ月後ではベースラインより 39%高かった。アレンドロン酸群の血清 P1NP の平均値は、ベースラインからわずかに変動しながら低下し､12 ヵ月後ではベースラインより 14%低かった。各時点での両群の血清 P1NP は、ゾレドロン酸の 3 ヵ月後の値（13.645 ng/mL）を除き、健康な閉経前女性の基準範囲内（Synarc laboratory の基準値 15.13～58.59 ng/mL）であった。

7.2.3.3 その他の結果

- 被験者の選好に関するアンケート

  全被験者の 78.7%が年 1 回点滴静注を選好した。全被験者の 9%は週 1 回経口投与を選好し、11.8%は両方の治療法が同じと回答した。治験薬の点滴静注 3 日以内に有害事象を発現した被験者も、大部分（78.1%）が年 1 回点滴静注を選好した。

7.2.4 安全性の結果

7.2.4.1 曝露の程度

7.2.4.1.1 投与量

被験者ゾレドロン酸 5 mg の年 1 回点滴静注（15 分間）とプラセボカプセルの週 1 回 12 ヵ月間経口投与またはプラセボの年 1 回点滴静注（15 分間）とアレンドロン酸カプセル 70 mg の週 1 回 12 ヵ月間経口投与を行った。なお、用量の変更は禁止した。

7.2.4.1.2 被験者曝露状況

- 点滴静注

  実施計画書では、点滴静注時間は 15 分間とした。投与時間の中央値は、ゾレドロン酸群およびアレンドロン酸群でそれぞれ 17 分および 18 分であった。平均投与時間は、両群ともに 22.6 分であった。各群の 80%を超える被験者で、投与時間は 15～30 分であった。ただし、1 人の被験者（ゾレドロン酸群）が、推奨される投与時間より短い 10 分であった。実施計画書では、点滴静注の総容量は、100 mL 以上であった。投与容量の中央値は、両群ともに 100 mL、平均投与容量はともに 100.6 mL であった。投薬遵守は、治験薬の 90%以上を投与された被験者と定義した。両群のすべての被験者は投与量を遵守した。なお、被験者の 1 人（ゾレドロン酸群、被験者番号：0501/00002）は、投与を中断した。治験責任医師のコメントによると、中断は欠陥のある IV チューブの交換が必要となったためであり、計 98 mL の治験薬が 17 分間かけて投与された。

- 経口投与

  実施計画書では、治験薬（週 1 回 1 カプセル）を 12 ヵ月間経口投与するとした。投与期間の中央値は、ゾレドロン酸群およびアレンドロン酸群ともに 12 ヵ月間であった。服薬遵守の定義は、12 ヵ月間提供された経口治験薬のうち、80%以上服用することとした。ゾレドロン酸群 9 名とアレンドロン酸群 2 名の被験者が 80%未満であった。服薬不遵守の理由は、ゾレドロン酸群 5 名とアレンドロン酸群 2 名の試験中止によるものであった。ゾレドロン酸群の他の 1 名も早期に中止したが、服薬状況は情報が入手できなかった。また服薬不遵守の他の 4 名は試験を完了した。

7.2.4.2 有害事象

7.2.4.2.1 有害事象の表示

すべての有害事象は MedDRA によってコード化され、PSOC および PT で要約された。PSOC 別および PT 別に高頻度（いずれかの群で 5%以上）にみられた有害事象をそれぞれ表 7-7 および表 7-8 に示した。

表 7-7 PSOC 別の高頻度（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）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied		
Total no. patients	113 (100)	112 (100)
Total no. of patients with AEs	98 (86.7)	90 (80.4)
Primary system organ class affected		
Infections and infestations	47 (41.6)	38 (33.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	43 (38.1)	53 (47.3)
Nervous system disorders	34 (30.1)	25 (22.3)
Gastrointestinal disorders	26 (23.0)	20 (17.9)
General disorders and administration site conditions	25 (22.1)	15 (13.4)
Injury, poisoning and procedural complications	23 (20.4)	23 (20.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (15.0)	16 (14.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (15.0)	8 (7.1)
Metabolism and nutrition disorders	9 (8.0)	9 (8.0)
Investigations	8 (7.1)	5 (4.5)
Psychiatric disorders	8 (7.1)	6 (5.4)
Eye disorders	7 (6.2)	5 (4.5)
Vascular disorders	7 (6.2)	9 (8.0)
Ear and labyrinth disorders	3 (2.7)	9 (8.0)

Source: H2313 CSR Table 10-1（5.3.5.1.6）

表 7-8 PT 別の高頻度（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）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied		
Total no. patients	113 (100)	112 (100)
Total no. of patients with AEs	98 (86.7)	90 (80.4)
Preferred term		
Arthralgia	20 (17.7)	13 (11.6)
Headache	19 (16.8)	15 (13.4)
Fatigue	11 (9.7)	2 (1.8)
Upper respiratory tract infection	9 (8.0)	14 (12.5)
Urinary tract infection	9 (8.0)	7 (6.3)
Back pain	8 (7.1)	11 (9.8)
Pain in extremity	8 (7.1)	6 (5.4)
Pain	7 (6.2)	3 (2.7)
Sinusitis	7 (6.2)	5 (4.5)
Bronchitis	6 (5.3)	2 (1.8)
Diarrhea	6 (5.3)	2 (1.8)
Cough	3 (2.7)	6 (5.4)

Source: H2313 CSR Table 10-2（5.3.5.1.6）

7.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

  有害事象が報告された被験者の割合は、両群でほぼ同程度であった（ゾレドロン酸 86.7%、アレンドロン酸 80.4%）。最も多く（いずれかの群で 30%以上）みられた PSOC は、感染症および寄生虫症 infections and infestations、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders および神経系障害 nervous system disorders であった（表 7-7）。また、いずれかの群で 5%以上に見られた有害事象のうち、ゾレドロン酸群でアレンドロン酸群の 2 倍以上に発現した有害事象は、疲労 fatigue、疼痛 pain、気管支炎 bronchitis および下痢 diarrhea であった（表 7-8）。一方、アレンドロン酸群でゾレドロン酸群の 2 倍以上に発現した有害事象は咳 cough だった。

- 有害事象の重症度

  軽度または中等度の有害事象は、ゾレドロン酸群の 72.6%およびアレンドロン酸群の 68.8%の被験者に発現した。重症の有害事象の発現頻度は、ゾレドロン酸とアレンドロン酸群でほぼ同程度（14.2% vs. 11.6%）であった。PSOC の筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders で、重度の有害事象は、ゾレドロン酸群では、関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、四肢痛 pain in extremity、肩痛 shoulder pain および肩回旋筋腱板症候群 rotator cuff syndrome の 5 名、アレンドロン酸群では、関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、肩痛 shoulder pain および肩回旋筋腱板症候群 rotator cuff syndrome の 4 名に発現した。

- 因果関係が否定できない有害事象

  治験責任医師の評価で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頻度は、ゾレドロン酸群（35.4%）がアレンドロン酸群（18.8%）と比較して高かった。最も高頻度（いずれかの群で 5%以上）な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 headache（ゾレドロン酸群 11.5%、アレンドロン酸群 7.1%）、疲労 fatigue（ゾレドロン酸群 6.2%、アレンドロン酸群 0.9%）、関節痛 arthralgia（ゾレドロン酸群 5.3%、アレンドロン酸群 0.9%）であった。

- 有害事象の発現時期

  表 7-8 で示した高頻度（いずれかの群で 5%以上）な有害事象に関して、発現時期別（点滴静注 3 日以内および 3 日超）の発現頻度を表 7-9 に示した。点滴静注 3 日以内に有害事象を発現した被験者数は、ゾレドロン酸群で多かった（ゾレドロン酸群 36.3%、アレンドロン酸群 21.4%）。点滴静注 3 日以内に最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛 headache、関節痛 arthralgia、疲労 fatigue であった。3 日を過ぎてからは、ゾレドロン酸とアレンドロン酸の間に有害事象発現率の差は認められなかった（77.9%と 73.2%）。
  また、点滴静注 3 日超、すなわち投与 4～15 日目、16～30 日目および 30 日超に発現した有害事象を検討した。点滴静注 4～15 日目には、ゾレドロン酸群 21.2%、アレンドロン酸

群 12.5%で有害事象が発現した。15 日目の有害事象発現率は両群で同程度であった（16～30 日目：両群ともに 8.0%、30 日超：ゾレドロン酸群 74.3%、アレンドロン酸群 72.3%）。

表 7-9 PT 別の点滴静注 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）

	≤ 3 days		> 3 days	
	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied				
Total no. patients	113 (100)	112 (100)	113 (100)	112 (100)
Total no. of patients with AE	41 (36.3)	24 (21.4)	88 (77.9)	82 (73.2)
Preferred term				
Headache	14 (12.4)	7 (6.3)	5 (4.4)	8 (7.1)
Arthralgia	6 (5.3)	1 (0.9)	14 (12.4)	12 (10.7)
Fatigue	6 (5.3)	1 (0.9)	5 (4.4)	1 (0.9)
Pain	4 (3.5)	3 (2.7)	3 (2.7)	0
Pain in extremity	3 (2.7)	2 (1.8)	5 (4.4)	4 (3.6)
Back pain	2 (1.8)	0	6 (5.3)	11 (9.8)
Upper respiratory tract infection	0	2 (1.8)	9 (8.0)	12 (10.7)
Urinary tract infection	0	0	9 (8.0)	7 (6.3)
Sinusitis	0	0	7 (6.2)	5 (4.5)
Bronchitis	0	0	6 (5.3)	2 (1.8)
Diarrhea	0	0	6 (5.3)	2 (1.8)
Cough	0	0	3 (2.7)	6 (5.4)

Note: Patients with more than one AE may appear in both time of occurrence categories.
Source: H2313 CSR Table 10-3（5.3.5.1.6）

7.2.4.3 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、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象を以下に示した（表 7-10）。

表 7-10 死亡、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）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied		
Total no. of patients studied	113 (100)	112 (100)
Deaths	0	0
SAEs	12 (10.6)	11 (9.8)
AEs requiring discontinuation from study	4 (3.5)	1 (0.9)
Other events considered clinically important		
AEs requiring administration of concomitant medication	84 (74.3)	72 (64.3)
AEs of hypocalcemia	0	0
AEs associated with change in renal function	2 (1.8)	0
AEs of upper GI disorder	13 (11.5)	17 (15.2)
Laboratory abnormality resulting in discontinuation from the study	0	0

Source: H2313 CSR Table 10-4（5.3.5.1.6）

7.2.4.3.1 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

7.2.4.3.2 重篤な有害事象

ゾレドロン酸群 12 名（10.6%）とアレンドロン酸群 11 名（9.8%）に重篤な有害事象が発現した。これらの被験者の一覧を表 7-11 に示した。重篤な有害事象のために試験を中止したのは 3 名で、その内訳は、ゾレドロン酸群 2 名での側頭動脈炎 temporal arteritis、肺腫瘤 pulmonary mass およびアレンドロン酸群 1 名の乳癌 breast cancer であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された（表 7-11）。

表 7-11 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）

Patient ID	Age/Sex	Preferred term	Duration to onset (days)	Relatedness to study drug
Zoledronic acid				
0504/00016	69	Basal cell carcinoma	167	Not suspected
		Spinal compression fracture	296	Not suspected
0505/00026	79	Atrial fibrillation	30	Not suspected
		Pneumonia	30	Not suspected
		Cerebrovascular accident	56	Not suspected
0506/00002	73	Fall	114	Not suspected
0508/00013	75	Arthralgia	55	Not suspected
0508/00019	84	Osteoarthritis	14	Not suspected
0509/00017	84	Blood pressure increased	198	Not suspected
		Sinus tachycardia	267	Not suspected
0510/00016	73	Escherichia urinary tract infection	116	Not suspected
0510/00022	69	Atrioventricular block	257	Not suspected
		Fatigue	257	Not suspected
0513/00016	70	Temporal arteritis [a]	227	Not suspected
0513/00023	77	Abdominal abscess	264	Not suspected
0513/00030	69	Shoulder pain	124	Not suspected
0515/00005	66	Pulmonary mass [a]	47	Not suspected
Alendronate				
0504/00008	72	Carotid artery stenosis	120	Not suspected
		Transient ischemic attack	120	Not suspected
0505/00007	74	Coagulopathy	147	Not suspected
		Splenic infarction	156	Not suspected
0505/00016	71	Anaphylactic reaction	53	Not suspected
0505/00028	71	Arteriospasm coronary	229	Not suspected
0507/00001	68	Pelvic fracture	254	Not suspected
0509/00004	82	Pain in extremity	84	Not suspected
0509/00012	74	Breast cancer female [a]	2	Not suspected
0510/00021	64	Rheumatoid arthritis	161	Not suspected
0512/00013	57	Foot fracture	335	Not suspected
0513/00005	75	Electrolyte imbalance	264	Not suspected
0515/00004	73	Chest pain	49	Not suspected

[a] Patient discontinued from oral study medication due to these SAEs.
Source: H2313 CSR Table 10-5（5.3.5.1.6）

7.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

- 投与中止に至った有害事象

ゾレドロン酸群 4 名（3.5%）とアレンドロン酸群 1 名（0.9%）が有害事象により試験を中止した。そのうち、重篤な有害事象はゾレドロン酸群 2 名とアレンドロン酸群 1 名に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

ゾレドロン酸群の 2 名で、重篤ではないが、投与中止に至った有害事象が発現した。1 名（被験者番号：0509/00001）は、胃潰瘍 gastric ulcer の有害事象で試験を中止した。重度で、治験薬との因果関係が否定できないと考えられた。

もう 1 名（被験者番号：0509/00017）は、心筋梗塞 myocardial infarction により試験を中止したが、治験担当医師は当該事象を重篤としなかった。この被験者は、重篤な血圧上昇 increased blood pressure で救急搬送された後に、心発作と同時もしくはそれ以前に重篤な洞性頻脈 sinus tachycardia を発現した被験者であった。

- 併用薬の投与を必要とした有害事象

併用薬の投与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 74.3%、アレンドロン酸群 64.3%であり、ゾレドロン酸群がアレンドロン酸群と比較して、わずかに高かった。

高頻度（いずれかの群の 5.0%以上）の併用薬の投与を必要とした有害事象は、尿路感染 urinary tract infection、上気道感染 upper respiratory tract infection、副鼻腔炎 sinusitis、関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、四肢痛 pain in extremity および頭痛 headache であった。

- その他の臨床的に重要な有害事象

• 上部消化管の有害事象

上部消化管の有害事象は、ゾレドロン酸群で 11.5%、アレンドロン酸群で 15.2%の被験者で報告された。最も高頻度（いずれかの群で 2%以上）な上部消化管の有害事象は、消化不良 dyspepsia（4.4% vs. 3.6% ; ゾレドロン酸群 vs.アレンドロン酸群、以下同様）、嘔吐 vomiting（4.4% vs. 2.7%）、悪心 nausea（2.7% vs. 3.6%）、胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease（0 vs. 3.6%）および上腹部痛 upper abdominal pain（0 vs. 2.7%）であった。

• 低カルシウム血症

低カルシウム血症はみられなかった。

• 腎機能の変化に関連した有害事象

ゾレドロン酸群の 2 名に腎機能の変化に関連した有害事象が発現した（有害事象名：腎クレアチニンクリアランス減少 creatinine renal clearance decreased および腎機能障害 renal impairment）。

7.2.4.4 臨床検査値の評価

7.2.4.4.1 血液学的検査

血液学的検査変数のベースラインに対する要約変化統計量は、いずれの変数でも傾向は見られなかった。変動分析では、両群間で臨床的に意味のある差はなかった。

臨床的に注目すべき血液学的検査異常値の発現率は低く、両群間で特記すべき差はなかった。

7.2.4.4.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査値のベースラインに対する変化の要約統計では、どの検査項目にも明らかな傾向はみられなかった。検査値のシフト分析では、ほとんどの検査項目に関して、群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

点滴静注 9～11 日目の来院時に、SGPT がベースラインの正常範囲から高値へシフトした被験者がゾレドロン酸群 4 名（3.6%）、アレンドロン酸群 3 名（2.7%）にみられた。

SGPT の正常範囲は、6 U/L～32 または 34 U/L（年齢依存）である。7 名すべての 9～11 日目来院時の上昇は軽度で、36 U/L～60 U/L の範囲であった。これらの上昇のほとんどは一過性であり、試験終了時までに正常レベルに戻った。

投与後の臨床的に注目すべき血液生化学検査値異常の発現率は低く、両群間に特記すべき大きな差はなかった。ゾレドロン酸群の 1 名で、臨床的に顕著な BUN 値の上昇がみられた。当該被験者（被験者番号：0505/00026）に関しては、腎に対する安全性の項で詳しく説明する。

7.2.4.4.3 尿検査

尿検査評価項目のベースラインに対する変化に特記すべき傾向はみられなかった。

7.2.4.5 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

7.2.4.5.1 バイタルサイン

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に対する平均変化量は、両群で臨床的に特記すべき傾向はなかった。

7.2.4.5.2 安全性に関する特別な項目

- 独立判定委員会による安全性事象の検討

  19 名の被験者に、独立判定委員会で検討される事象が発現した。

  顎顔面に関する事象で 12 名の被験者（ゾレドロン酸群 7 名、アレンドロン酸群 5 名）が独立判定委員会で検討されたが、いずれも顎骨壊死と確定されなかった。

  低カルシウム血症の疑いで 3 名の被験者（ゾレドロン酸群 2 名、アレンドロン酸群 1 名）が独立判定委員会で検討された。ゾレドロン酸群の 1 名は（被験者番号：0515/00008）舌の灼熱感が有害事象として報告されたが、低カルシウム血症と確定されなかった。ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号:0510/00022）およびアレンドロン酸群の 1 名（被験者番号：0510/00019）はカルシウムの検査結果を入手できなかったため、判定不能であった。上記 2 名の点滴静注 9～11 日目の評価時および試験終了時の血清カルシウム値は、すべて 2 mmol/L（8.0 mg/dL）を上回っていた。

  腎機能に関する事象でゾレドロン酸群の 4 名が独立判定委員会で検討された。以下の項で詳しく説明する。

  事前に定めた眼障害に該当する有害事象は認められなかった。

  また、開鍵後に、ノバルティス社の臨床医が全有害事象をレトロスペクティブにレビューしたところ、ゾレドロン酸群で無血管性骨壊死または骨折の偽関節／遷延治癒の疑いにより独立判定委員会の検討が必要となる事例はなかった。

- 腎に対する安全性

  本試験では、腎機能臨床検査値異常を、血清クレアチニン値のベースラインから 0.5 mg/dL を超える増加、尿タンパク検査で 2+より大またはクレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満と定義した。

ゾレドロン酸群 2 名（被験者番号：0505/00026、0508/00010）が本試験で規定した腎機能臨床検査値異常（表 7-12）を示した。いずれも、試験は中止しなかった。いずれの症例も、腎機能障害の独立判定委員会にて検討された。

また、ゾレドロン酸群 2 名（被験者番号：0506/00004、0510/00010）が腎機能に関連する有害事象を発現し、独立判定委員会で検討された。

表 7-12 事前に規定された基準に合致した腎機能臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid		Alendronate	
	N	n (%)	N	n (%)
End of Study Visit [1]				
Increase in serum creatinine from baseline > 0.5 mg/dL	113	0	112	0
Protein urine dip stick > 2+	111	0	112	0
Creatinine clearance < 30 mL/min	113	1 (0.9)	112	0
During the study [2]				
Increase in serum creatinine from baseline > 0.5 mg/dL	113	1 (0.9)	112	0
Protein urine dip stick > 2+	111	0	112	0
Creatinine clearance < 30 mL/min	113	2 (1.8)	112	0

1 From the last non-missing laboratory data available.
2 Any renal laboratory abnormality occurring during the study.
For serum creatinine, N = the number of treated patients with baseline and at least one post-baseline values;
For protein urine dipstick, N = the number of treated patients with baseline protein urine dipstick ≤2+ and at least one post-baseline visit.
For calculated serum creatinine clearance, N = number of treated patients with baseline value ≥30 mL/min and a post-baseline calculated serum creatinine clearance.
Source: H2313 CSR Table 10-9（5.3.5.1.6）

➢ 骨生検

試験終了時に 25 名の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。ゾレドロン酸群 10 標本、アレンドロン酸群 13 標本の合計 23 の骨生検標本が評価対象として妥当と判断された。23 の標本はすべて外観が正常で、テトラサイクリン標識が十分確認できたことから、両群ともに骨リモデリングが持続していることが示された。骨髄線維症のエビデンスはなく、骨組織は正常な層板骨で、石灰化していない類骨の過剰な蓄積は認められなかった。組織学的形態計測の構造の指標および動的指標に対する作用は、両群ともにほぼ同等であった。両群の Ac.f の中央値はゾレドロン酸群 0.08、アレンドロン酸群 0.09 であった。これは両群で同様であり、健康な閉経前女性 51 名の Ac.f 中央値 0.13 と比較して特記すべき有意な差はなかった。一方 Ac.f は未治療の閉経後骨粗鬆症被験者の値を下回った。すなわち、ゾレドロン酸およびアレンドロン酸ともに骨粗鬆症によって亢進したリモデリングを抑制するものの、そのリモデリングの程度は健康な閉経前女性と同様であり、骨リモデリングを過剰に抑制するものではないことが示唆された。

7.3 結論

- アレンドロン酸を1年以上経口投与した閉経後女性にゾレドロン酸5 mgを年1回点滴静注したときの12ヵ月後のBMDおよび骨代謝マーカーは、アレンドロン酸投与を継続した場合とほぼ同等であった。
- 平均4年間のアレンドロン酸投与後、ゾレドロン酸への切り替えまたはアレンドロン酸を継続し治療することにより、健康な閉経前女性で認められるレベルの骨リモデリングを維持した。
- 大部分の被験者が年1回点滴静注を選好した。
- ゾレドロン酸は安全で忍容性は良好であり、腎機能への影響はみられず、また、低カルシウム血症の発現もなかった。
- アレンドロン酸の経口投与からゾレドロン酸の年1回点滴静注に安全に切り替えることができ、治療効果を維持された。

8. H2315 試験（海外 IIIb 相試験、参考資料）

8.1 試験方法の概要

8.1.1 試験の標題

閉経後の中等度／重度の骨減少症または骨粗鬆症患者を対象としてゾレドロン酸の作用発現の迅速性をアレンドロン酸と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験

8.1.2 治験責任医師

Kenneth Saag, MD 他

8.1.3 治験実施医療機関

米国 18 施設

8.1.4 公表文献

Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone 2007; 40: 1238–43.

8.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2004 年 6 月 3 日
最終被験者の観察終了日：2005 年 6 月 28 日

8.1.6 開発のフェーズ

IIIb 相

8.1.7 試験の目的

8.1.7.1 主要目的

ゾレドロン酸を投与した閉経後女性の尿中 NTx の 1 週後のベースラインに対する変化率(%)*を、アレンドロン酸を投与した閉経後女性と比較することにより、骨代謝回転に対する作用発現の迅速性を評価する。

*治験実施計画書で規定されているベースラインに対する「変化率（%)」は、測定値の対数変換により解析した各時点のベースラインに対する比で示した。以下、この変化率（%）を「相対変化」と表記する。

8.1.7.2 副次目的

- ゾレドロン酸を投与した閉経後女性の血清 βCTx および尿中 NTx のベースラインに対する相対変化を、アレンドロン酸を投与した閉経後女性と比較することにより、骨代謝マーカーに対する作用を評価する。

- ゾレドロン酸を年 1 回点滴静注した被験者での、Nepean 式機能性胃腸症に関する質問票（短縮版）で評価した消化不良の発現頻度、重症度および煩わしさを、アレンドロン酸を週 1 回経口投与した被験者と比較する。
- 年 1 回点滴静注に対する被験者の選好を、週 1 回経口投与と比較する。

8.1.8 試験方法

本試験は、ビスホスホネート製剤の投与歴がない閉経後の中等度／重度の骨減少症または骨粗鬆症の患者を対象に、ゾレドロン酸の骨代謝マーカーに対する作用発現の迅速性をアレンドロン酸と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験である（図 8-1）。

適格性を調べるため、治験薬初回投与前 21 日以内に来院してスクリーニング検査を実施し、その後 24 週間を治療期間とする。文書による同意後、組み入れ基準を満たす被験者はゾレドロン酸 5 mg の単回 15 分点滴静注群、またはアレンドロン酸週 1 回 70 mg 経口投与群に無作為に割り付けた。盲検性を維持するために、被験者はゾレドロン酸 5 mg の単回 15 分点滴静注（100 mL）と経口プラセボ製剤の 24 週経口投与群、またはプラセボ製剤の単回 15 分点滴静注（100 mL）とアレンドロン酸の 24 週経口投与群とに無作為割り付けした。

評価スケジュールを表 8-1 に示した。各評価項目および実施時期を「X」で示した。

Screening	← Treatment period →						
Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Screening	Randomization	Double-blind Treatment Period					
Day -21 to Day -1	Day 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24

図 8-1 試験デザインの概要

Source: H2315 CSR Figure 3-1（5.3.5.1.7）

表 8-1 来院および評価スケジュール

Examination	Screen	Base line	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Informed consent	X							
Background information	X							
Inclusion/exclusion criteria	X							
Serum chemistry, hematology, urinalysis	X		X					X
Vital Signs	X		X					X
Weight	X							
Serum CTx, Urine NTx		X	X	X	X	X	X	X
BSAP		X			X		X	X
Physical examination	X							
Pharmacogenetic blood sample		X						
Serum 25 hydroxy vitamin D	X							
Nepean Dyspepsia Index		X		X				X
Patient Pref. Questionnaire								X
Adverse events			X	X	X	X	X	X
Concomitant medication		X	X	X	X	X	X	X
Dispense acetaminophen		X						
Dispense vitamin and calcium supplements	X				X		X	
Dispense oral medication		X					X	
I.V. dosage admin.		X						
Oral dosage admin.		X	X	X	X	X	X	
Follow-up evaluation [1]								
Study completion [2]								X

[1] Collected approximately 1 year post-infusion for all patients.
[2] Or premature discontinuation from the study .

Source: H2315 CSR Table 3-2（5.3.5.1.7）

8.1.9 目標被験者数

中程度から重度の骨減少症または骨粗鬆症と診断された 45～79 歳の閉経後患者約 120 名の組み入れを計画した。

8.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、閉経後の中等度から重度の骨減少症または骨粗鬆症を有する女性患者とした。選択基準は以下のとおり。

- 45～79 歳の閉経後女性
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に DXA により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患者

8.1.11 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。

- ラロキシフェン製剤、カルシトニン製剤およびホルモン補充療法
- 治験薬以外のビスホスホネート製剤、チボロン製剤、PTH 製剤、フッ化ナトリウム、蛋白同化ステロイドおよび現在開発中の他の治験薬
- 静注用ラニチジン（緊急用を除く）

8.1.12 治験薬、用量および投与方法

8.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸：希釈不要のゾレドロン酸溶液（生理食塩水 100 mL 中ゾレドロン酸 5 mg を含有）
- ゾレドロン酸プラセボ：生理食塩水 100 mL
- アレンドロン酸：アレンドロン酸 70 mg カプセル
- アレンドロン酸プラセボ：プラセボカプセル

8.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸および対応するプラセボは、15 分間かけて単回点滴静注した。アレンドロン酸および対応するプラセボカプセルは、24 週間週 1 回経口投与した。なお、すべての被験者にはスクリーニング期から 1,000 mg／日のカルシウムおよび 400 IU／日のビタミン D を投与した。

8.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は単回投与であった。アレンドロン酸およびそのプラセボは観察期間終了まで週 1 回投与された。観察期間は 24 週間であった。

8.1.14 評価方法

8.1.14.1 有効性評価

- 主要評価項目：尿中 NTx の 1 週後のベースラインに対する相対変化
- 副次的評価項目：
  - 尿中 NTx の 2、4、8、12 および 24 週後のベースラインに対する相対変化
  - 血清 βCTx の 1、2、4、8、12 および 24 週後のベースラインに対する相対変化

8.1.14.2 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および記録、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査値の定期的モニタリンク、バイタルサインおよび体重の定期的測定ならびに身体的検査を実施した。加えて、BSAP の相対変化を評価した。

特に注目すべき有害事象（腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死）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。

8.1.14.3 その他の評価

- QOL：消化不良の発現頻度、重症度および煩わしさについて、Nepean 式機能性胃腸症に関する質問票（Nepean Dyspepsia Index）（短縮版）の合計スコアのベースラインから 2 および 24 週後までの変化をゾレドロン酸を年 1 回点滴静注した被験者とアレンドロン酸を週 1 回投与した被験者で比較した。
- 被験者の選好に関するアンケート：異なる治療法に対する被験者の選好を調査するために 4 つの質問を用意した。どちらの治療法を選択するか、どちらが便利か、どちらが満足か、長期投与（複数年）の場合どちらの投与法が好ましいかを試験終了時にすべての被験者が回答した。
- 遺伝薬理学的検査：ゾレドロン酸治療に対する反応性や、相対的な薬物相互作用の受けやすさ、重篤な副作用の起こりやすさを予測する、骨減少症／骨粗鬆症関連の潜在的遺伝要素を調べるために、同意を得られた被験者に対して遺伝薬理学的検査を実施した。

8.1.15 統計手法

ITT 集団および安全性解析対象集団は無作為化され治験薬を投与されたすべての被験者とした。PP 集団は ITT 集団のうち、実施計画書から重大な逸脱のない被験者とした。

有効性の主要評価項目の解析は、ITT を対象に、1 週後の尿中 NTx の相対変化について、治療群と施設を説明変数とする二元配置分散分析を用いて実施した。

骨代謝マーカーの解析は、正規分布に近似するため対数変換（$\log_e$）した値を用いた。治療群間の効果は、対数変換した相対変化の群間差を逆変換し、比と 95%信頼区間として示した。相対変化はベースラインに対する変化率（%）と同様に解釈することができる。

すべての仮説検定で有意水準 5%での評価を行い、信頼区間はすべて、信頼水準 95%で両側の区間を求めた。いずれの副次変数でも多重性の調整は行わなかった。1 週後の尿中 NTx の主要な解析では、欠測値の補完は行わなかった。尿中 NTx および血清 βCTx の補足的な解析では、LOD の下限を下回る値は LOD/2 を用いて補完した。

安全性に関しては、試験期間中に発現した有害事象は MedDRA コードを用いて PSOC、PT 別に集計した（MedDRA Ver.8、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。臨床検査値、バイタルサイン、体重は要約統計量によって評価した。血清 BSAP は、上記と同じ分散分析モデルを用いて解析した。

8.1.16 被験者数の設定根拠

被験者数は尿中 NTx のベースラインから 1 週後までの変化率に関して、ゾレドロン酸とアレンドロン酸間で 25%以上の差を検出するために必要な被験者数を計算した。非心 t 分布で有意水準 0.05、検出力 90%、標準偏差 42%と仮定すると、nQuery を用いて 25%の差を検出するためには 1 群当たり 60 名と計算された。脱落例は想定しなかった。

なお、標準偏差 42%の選択は、先行する第 II 相試験のデータに基づいた（Reid, 2002）。ゾレドロン酸 4 mg を用いた第 II 相試験（0041 試験）で、尿中 NTx のベースラインから投与 1 ヵ月後までの変化率は、中央値で約 67%の減少が観察された。また、ゾレドロン酸 4 mg を用いた溶骨性骨転移被験者での癌臨床試験（Berenson et al, 2001）では、尿中 NTx のベースライン

から投与1週後までの変化率は、中央値で約70%の減少が観察された。未発表データによると、アレンドロン酸10 mg／日経口投与の尿中NTxのベースラインから投与15日後までの変化率では約33%の減少が観察された。したがって、本試験ではベースラインに対する相対変化の25%の差を検出するための検出力を与えた。

8.2 結果の要約

8.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を表 8-2に示した。二重盲検下での治療に無作為割り付けした被験者128名中、11名（8.6%）が試験を中止した。脱落率は両群でほぼ同様であった（ゾレドロン酸群8.7%、アレンドロン酸群8.5%）。有害事象による中止の割合は両群でほぼ同様であった（ゾレドロン酸群5.8%、アレンドロン酸群5.1%）。

表 8-2 被験者の内訳（ITT集団）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)	Total n (%)
Total no. of patients - n(%)			
ITT	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Completed	63 (91.3)	54 (91.5)	117 (91.4)
Discontinuations – n(%)			
Total	6 (8.7)	5 (8.5)	11 (8.6)
Primary reason			
Adverse event	4 (5.8)	3 (5.1)	7 (5.5)
Patient withdrew consent	2 (2.9)	2 (3.4)	4 (3.1)

Source: H2315 CSR Table 7-1（5.3.5.1.7）

解析対象集団を表 8-3に示した。登録が完了した時点で、無作為化された被験者128名の内訳は、ゾレドロン酸群69名、アレンドロン酸群59名であった。

表 8-3 解析対象集団

Population	Zoledronic acid N=69 n (%)	Alendronate N=59 n (%)	Total N=128 n (%)
Intent-to-treat (ITT)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Per protocol (PP)	63 (91.3)	56 (94.9)	119 (93.0)
Safety	69 (100)	59 (100)	128 (100)

Source: H2315 CSR Table 7-2（5.3.5.1.7）

8.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性は、両群で特記すべき差はみられなかった（表 8-4）。ゾレドロン酸群はアレンドロン酸群と比較して平均年齢がわずかに低く（ゾレドロン酸群62.1歳、アレンドロン酸群64.1歳）、65歳未満の被験者が占める割合が高かった（ゾレドロン酸

群 55.1%、アレンドロン酸群 47.5%）が、ITT 集団のベースラインの人口統計学的特性に関して、両群間で統計学的に有意な差はなかった。

表 8-4 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

	Zoledronic acid (N=69)	Alendronate (N=59)	Total (N=128)
Race – n (%)			
Caucasian	60 (87.0)	49 (83.1)	109 (85.2)
Black	3 (4.3)	3 (5.1)	6 (4.7)
Others (1)	6 (8.7)	7 (11.9)	13 (10.2)
Age (years)			
n	69	59	128
Mean (SD)	62.1 (7.88)	64.1 (8.24)	63.0 (8.08)
Median	63.0	66.0	64.0
Range	46-80	49-78	46-80
Age – n (%)			
<65 years	38 (55.1)	28 (47.5)	66 (51.6)
≥65 years	31 (44.9)	31 (52.5)	62 (48.4)
Weight (kg)			
n	69	59	128
Mean (SD)	68.2 (12.27)	68.6 (14.25)	68.4 (13.17)
Median	66.6	67.3	67.0
Range	41.5-108.6	48.1-131.8	41.5-131.8

(1) Asian, Hispanic or Latino, Japanese, Native American, Pacific Islander, and Other.
Source: H2315 CSR Table 7-3（5.3.5.1.7）

ITT 集団のベースラインの疾患および背景特性は、両群で特記すべき差はみられなかった（表 8-5）。ITT 集団のベースラインの疾患および背景特性は、両群間で統計学的に有意差はなかった。

表 8-5 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（ITT 集団）

	Zoledronic acid (N=69)	Alendronate (N=59)	Total (N=128)
Number of years post-menopausal - n (%)			
≤ 5 years	9 (13.0)	11 (18.6)	20 (15.6)
> 5 years	60 (87.0)	48 (81.4)	108 (84.4)
Calculated creatinine clearance at baseline (mL/min)			
Mean (SD)	85.28(21.564)	84.62 (30.003)	84.97 (25.694)
Median	83.40	77.30	82.70
Range	42.1-174.2	49.0-205.0	42.1-205.0
Calculated creatinine clearance at baseline – n (%)			
n	69	59	128
< 30 mL/min [1]	0	0	0
30 - < 35 mL/min	0	0	0
35 - <40 mL/min	0	0	0
40 - 50 mL/min	4 (5.8)	2 (3.4)	6 (4.7)
> 50 mL/min	65 (94.2)	57 (96.6)	122 (95.3)
Baseline urine NTx (nmol BCE/mmol Creat)			
n	69	59	128
Mean (SD)	46.11 (24.211)	45.82 (20.788)	45.98 (22.610)
Median	39.70	42.40	40.25
Range	18.6-160.5	15.3-101.2	15.3-160.5
Baseline serum β-CTx (ng/mL)			
n	68	58	126
Mean (SD)	0.443 (0.212)	0.429 (0.174)	0.437 (0.195)
Median	0.415	0.427	0.423
Range	0.12-1.41	0.09-0.90	0.09-1.41
Baseline serum BSAP (ng/mL)			
n	68	59	127
Mean (SD)	16.80 (7.749)	16.85 (7.893)	16.82 (7.785)
Median	15.04	14.84	14.92
Range	6.3-46.0	8.5-56.9	6.3-56.9
Baseline serum calcium (mmol/L)			
n	69	59	128
Mean (SD)	2.471 (0.100)	2.468 (0.088)	2.469 (0.094)
Median	2.470	2.470	2.470
Range	2.20-2.67	2.27-2.67	2.20-2.67

[1] protocol violation.
Source: H2315 CSR Table 7-4（5.3.5.1.7）

PSOC による最も高頻度（いずれかの群で 25.0%以上）な病歴は（データはゾレドロン酸群 vs.アレンドロン酸群で記載）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective

tissue disorders（68.1% vs. 74.6%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（44.9% vs. 55.9%）、免疫系障害 immune system disorders（44.9% vs. 40.7%）、血管障害 vascular disorders（34.8% vs. 45.8%）、感染症および寄生虫症 infections and infestations（34.8% vs. 28.8%）、代謝および栄養障害 metabolism and nutrition disorders（33.3% vs. 42.4%）、神経系障害 nervous system disorders（29.0% vs. 42.4%）、精神障害 psychiatric disorder（24.6% vs. 32.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 respiratory, thoracic and mediastinal disorders（24.6% vs. 30.5%）であった。

PT による最も高頻度（いずれかの群で 10.0%以上）な病歴は（データはゾレドロン酸群 vs. アレンドロン酸群で記載）、変形性関節症 osteoarthritis（34.8% vs. 47.5%）、高血圧 hypertension（30.4% vs. 39.0%）、薬物過敏症 drug hypersensitivity（29.0% vs. 25.4%）、甲状腺機能低下症 hypothyroidism（20.3% vs. 18.6%）、季節性アレルギー seasonal allergy（26.1% vs. 18.6%）、背部痛 back pain（14.5% vs. 22.0%）、高コレステロール血症 hypercholesterolemia（14.5% vs. 8.5%）、高脂血症 hyperlipidemia（13.0% vs. 27.1%）、胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease（13.0% vs. 18.6%）、うつ病 depression（13.0% vs. 18.6%）、消化不良 dyspepsia（13.0% vs. 13.6%）、副鼻腔炎 sinusitis（13.0% vs. 10.2%）、頭痛 headache（8.7% vs. 16.9%）、不眠症 insomnia（8.7% vs. 11.9%）、喘息 asthma（8.7% vs. 11.9%）、関節痛 arthralgia（4.3% vs. 13.6%）であった。

8.2.3 有効性の結果

8.2.3.1 主要な有効性の結果

1 週後の尿中 NTx の群間比較を表 8-6 に示す。LOD 未満の NTx 値を補正せずに行った群間の比較では、尿中 NTx の 1 週後の相対変化は、ゾレドロン酸群の方がアレンドロン酸群に比較して有意に大きく減少した（p<0.0001）。

LOD を下回る値を補正して行った感度分析（LOD/2 を用い、被験者のクレアチニン値で調整した）でも同様の結果が得られた。1 週後の尿中 NTx 値が LOD（10 nmol BCE 未満）を下回った被験者は、ゾレドロン酸群が 6 名であった。試験終了時には、6 名中 1 名を除く全員で、尿中 NTx 値が LOD を超えていた。この 1 名の被験者は、ベースライン後のある来院時点で尿中 NTx が LOD を上回っていた。血清 βCTx は 6 ヵ月時点で LOD を上回っていた。アレンドロン酸群では、1 週後の尿中 NTx 値が LOD を下回った被験者はいなかった。

表 8-6 1 週後の尿中 NTx（nmol BCE/mmol Creat）の群間比較（ITT 集団）

Visit day	Treatment	N	Mean (SE), median	p-value
Baseline	Zoledronic acid	69	46.11 (2.915), 39.70	0.6469 [a]
	Alendronate	59	45.82 (2.706), 42.40	
Week 1	Zoledronic acid	58	16.38 (1.138), 15.10	<0.0001 [b]
	Alendronate	56	35.45 (2.600), 32.70	
Week 1 (with imputation) [c]	Zoledronic acid	64	15.23 (1.128), 14.35	<0.0001 [b]
	Alendronate	56	35.45 (2.600), 32.70	

N=number of patients with measurements at each specific visit.

[a] The p-value is obtained from the analysis of variance on loge(baseline) with treatment and center as explanatory variables.

[b] The p-value is obtained from analysis of variance on loge(Week1/baseline) with treatment and center as explanatory values.

[c] NTx values below lower level of detection (LOD) were imputed using the value of (0.5 x LOD) / (patient's creatinine level). LOD for urine NTx was 10 nmol BCE in this study.
Source: H2315 CSR Table 9-1（5.3.5.1.7）

8.2.3.2 副次的な有効性の結果

➢ 尿中 NTx のベースラインに対する変化

尿中 NTx の平均値の経時的推移を図 8-2 に示した。0 から検出下限の間の中間値を、LOD を下回る値の補正として用いた。ゾレドロン酸群で、1 週後に最低となり、その後徐々に上昇し、8 週後に健康な若い女性の基準値（17.8～46.4 nmol BCE/mmol Creat, Synarc）より低値を維持した。アレンドロン酸群での低下はゾレドロン酸群と比較して緩やかであり、低下の程度は小さかった。

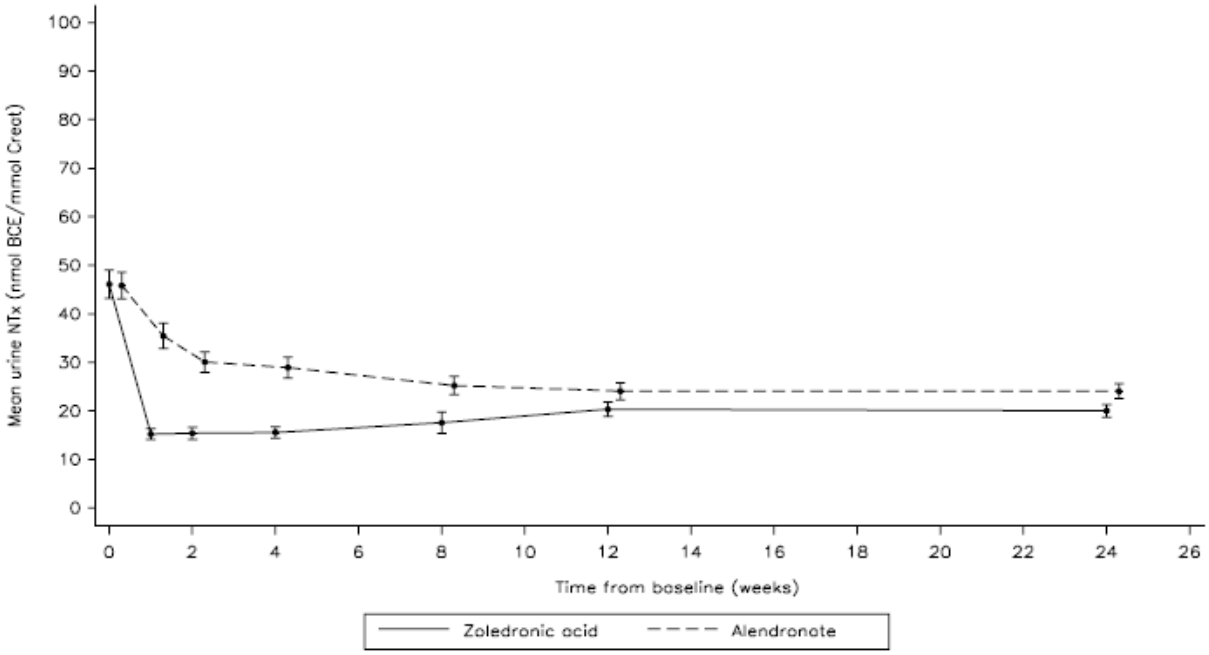


図 8-2 尿中 NTx（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

Note: NTx values below lower level of detection (LOD) were imputed using the value of (0.5 x LOD) /(patient's creatinine level). LOD for urine NTx was 10 nmol BCE in this study.
Source: H2315 CSR Figure 9-1（5.3.5.1.7）

尿中 NTx の抑制に関して、測定したすべての時点でアレンドロン酸に対するゾレドロン酸の優越性が認められた（2、4、8、12、24 週後のいずれも $p<0.05$）。補正しなかった尿中 NTx の群間比較でも、測定を行ったすべての時点でアレンドロン酸に対するゾレドロン酸の優越性が示された（2、4、8、12、24 週後のいずれも $p<0.01$）。

ゾレドロン酸群では、LOD を下回る値が得られた被験者は、2 週後 5 名、4 週後 4 名、8 週後 3 名、12 週後 2 名、24 週後 2 名であった。アレンドロン酸群では、LOD を下回る値が得られた被験者は、2 週後 1 名、4 週後 2 名、8 週後 0 名、12 週後 1 名、24 週後 1 名であった。

- 血清 βCTx のベースラインに対する変化

  血清 βCTx の平均値は、ゾレドロン酸群で投与 1 週後に最低となり、その後徐々に上昇した。アレンドロン酸群での低下はゾレドロン酸群と比較して緩やかであり、低下の程度は小さかった。

  血清 βCTx の抑制に関して測定を行ったすべての時点でアレンドロン酸に対するゾレドロン酸の優越性が認められた（1、2、4、8、12、24 週後のいずれも $p<0.01$）。補正しなかった血清 βCTx の群間比較も、測定を行ったすべての時点でアレンドロン酸と比較してゾレドロン酸の優越性が示された（1、2、4、8、12、24 週後のいずれも $p<0.01$）。

  ゾレドロン酸群では、LOD を下回る値が得られた被験者数は 1 週後で 19 名、2 週後で 15 名、4 週後で 14 名、8 週後で 9 名、12 週後で 3 名、24 週後で 1 名であった。アレンドロン酸群では、LOD を下回る値が得られた被験者数は 1 週後および 4 週後が各 1 名であった（その他の時点はいずれも 0 名）。

8.2.3.3 その他の結果

- QOL

  Neapean 式機能性胃腸症に関する質問票（短縮版）の総スコア、発現頻度の総スコア、重症度の総スコア、煩わしさの総スコアの、ベースラインから 2 および 24 週後までの平均変化に関して、ゾレドロン酸とアレンドロン酸の間に有意な差は認められなかった。

- 被験者の選好に関するアンケート

  すべての被験者に対して試験期間中に治験薬の点滴静注と経口投与の双方が行われた。質問票に記入した被験者の多く（66.4%）は年 1 回点滴静注を選好した。週 1 回経口投与を選好した被験者は 19.7%、両方の治療法を同じと回答した被験者は 13.9%であった。点滴静注 3 日以内に有害事象を報告した被験者でも、多く（73.8%）が年 1 回点滴静注を選好した。

8.2.4 安全性の結果

8.2.4.1 曝露の程度

8.2.4.1.1 投与量

被験者は、ゾレドロン酸 5 mg の年 1 回点滴静注（15 分間）とプラセボカプセルの週 1 回 24 週間経口投与またはプラセボの年 1 回点滴静注（15 分間）とアレンドロン酸カプセル 70 mg の週 1 回 24 週間経口投与を行った。なお、用量の変更は禁止した。

8.2.4.1.2 被験者曝露状況

- 点滴静注

  実施計画書では、点滴静注時間は 15 分間とした。投与時間の中央値は、ゾレドロン酸群およびアレンドロン酸群でそれぞれ 18 分および 19 分であった。平均投与時間は、両群ともに 20～21 分であった。各群の 91%以上で、投与時間は 15～30 分であった。ただし、アレンドロン酸群 1 名の被験者が、推奨される投与時間より短い 14 分であった。実施計画書では、点滴静注の総容量は、100 mL 以上であった。投与容量の中央値は、両群ともに 103 mL、平均投与容量はともに 101.5 mL であった。投薬遵守は、被験者に治験薬の 90%以上が投与

された場合と定義した。両群のすべての被験者は投与量を遵守した。点滴静注の変更および中断を必要とした被験者はいなかった。

➢ 経口投与

実施計画書では、治験薬（週 1 回 1 カプセル）を 24 週間経口投与することとした。投与期間の中央値は、ゾレドロン酸群およびアレンドロン酸群で、それぞれ 22.2 および 22.9 週であった。服薬遵守は、24 週間提供された経口治験薬のうち、80%以上服用した場合と定義した。ゾレドロン酸群の 9 名およびアレンドロン酸群の 8 名がこの値を下回る服薬率であった。ゾレドロン酸群 6 名の被験者が試験中止による服薬不遵守であった。服薬不遵守の理由は、有害事象による試験中止 4 名と同意撤回による試験中止 2 名であった。アレンドロン酸群 5 名の被験者が試験中止による服薬不遵守であった。服薬不遵守の理由は、有害事象による試験中止 3 名と同意撤回による試験中止 2 名であった。ゾレドロン酸群の他の 1 名も有害事象により経口投与を中止したが、試験を完了した。また、ゾレドロン酸群で 2 名、アレンドロン酸群では 3 名の被験者が経口治験薬の服薬を忘れたが、試験は完了した。

8.2.4.2 有害事象

8.2.4.2.1 有害事象の表示

PSOC および PT による最も高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）な有害事象をそれぞれ表 8-7 および表 8-8 に示した。

表 8-7 PSOC 別の高頻度（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）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied		
Total no. patients	69 (100)	59 (100)
Total no. of patients with AEs	63 (91.3)	51 (86.4)
Primary system organ class affected		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	32 (46.4)	25 (42.4)
General disorders and administration site conditions	29 (42.0)	12 (20.3)
Gastrointestinal disorders	25 (36.2)	22 (37.3)
Infections and infestations	23 (33.3)	16 (27.1)
Nervous system disorders	17 (24.6)	17 (28.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (14.5)	4 (6.8)
Investigations	7 (10.1)	4 (6.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (5.8)	7 (11.9)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (4.3)	6 (10.2)
Vascular disorders	2 (2.9)	3 (5.1)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.4)	4 (6.8)
Eye disorders	0	3 (5.1)

Source: H2315 CSR Table 10-1（5.3.5.1.7）

表 8-8 PT 別の高頻度（いずれかの群 5%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied		
Total no. patients	69 (100)	59 (100)
Total no. of patients with AEs	63 (91.3)	51 (86.4)
Preferred term		
Influenza-like illness	14 (20.3)	3 (5.1)
Myalgia	12 (17.4)	3 (5.1)
Headache	11 (15.9)	13 (22.0)
Dyspepsia	10 (14.5)	5 (8.5)
Nausea	9 (13.0)	6 (10.2)
Arthralgia	8 (11.6)	8 (13.6)
Nasopharyngitis	7 (10.1)	3 (5.1)
Back pain	6 (8.7)	4 (6.8)
Chills	5 (7.2)	1 (1.7)
Diarrhea	5 (7.2)	4 (6.8)
Pain	5 (7.2)	1 (1.7)
Upper respiratory tract infection	5 (7.2)	8 (13.6)
Chest pain	4 (5.8)	1 (1.7)
Fatigue	4 (5.8)	4 (6.8)
Flatulence	4 (5.8)	2 (3.4)
Osteoarthritis	4 (5.8)	3 (5.1)
Pyrexia	4 (5.8)	2 (3.4)
Rash	4 (5.8)	1 (1.7)
Dizziness	3 (4.3)	3 (5.1)
Muscle spasms	3 (4.3)	4 (6.8)
Pain in extremity	3 (4.3)	5 (8.5)
Sinusitis	3 (4.3)	3 (5.1)
Abdominal distension	2 (2.9)	4 (6.8)
Abdominal pain	2 (2.9)	3 (5.1)
Eructation	2 (2.9)	3 (5.1)
Constipation	1 (1.4)	4 (6.8)
Shoulder pain	1 (1.4)	3 (5.1)

Source: H2315 CSR Table 10-2（5.3.5.1.7）

8.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

  有害事象が報告された被験者の割合は両群でほぼ同程度であった（ゾレドロン酸群 91.3%、アレンドロン酸群 86.4%）。最も一般的（いずれかの群で 20.0%以上）な PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders、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、感染症および寄生虫症 infections and infestations および神経系障害 nervous system disorders であった（表 8-7）。

2 群間で最も大きい差を示した PSOC は、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions で、ゾレドロン酸 42.0%、アレンドロン酸 20.3%であった（表 8-7）。これは、アレンドロン酸群と比較して、ゾレドロン酸群でのインフルエンザ様疾患 influenza-like illness のより高い発生率（ゾレドロン酸群 20.3%、アレンドロン酸群 5.1%）によるものであった（表 8-8）。

また、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness に加えて、高頻度な有害事象（いずれかの群で 5%以上）のうち、筋肉痛 myalgia、悪寒 chills、胸痛 chest pain および発疹 rash の発現率は、ゾレドロン酸群でアレンドロン酸群の 2 倍以上であった（表 8-8）。アレンドロン酸群でゾレドロン酸群の 2 倍以上で発現した一般的な有害事象は、腹部膨満 abdominal distention 、便秘 constipation および肩痛 shoulder pain であった（表 8-8）。

- 因果関係が否定できない有害事象

治験責任医師の評価で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頻度は、ゾレドロン酸群（63.8%）の方がアレンドロン酸群（32.2%）と比較して高かった。最も一般的（いずれかの群で 10%以上）な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness（ゾレドロン酸群 17.4%、アレンドロン酸群 3.4%）、筋肉痛 myalgia（ゾレドロン酸群 14.5%、アレンドロン酸群 3.4%）、消化不良 dyspepsia（ゾレドロン酸群 14.5%、アレンドロン酸群 3.4%）および悪心 nausea（ゾレドロン酸群 11.6%、アレンドロン酸群 5.1%）であった。

- 有害事象の重症度

軽度または中等度の有害事象は、ゾレドロン酸群の 71.0%およびアレンドロン酸群 67.8%の被験者に発現した。重度の有害事象の発現頻度はゾレドロン酸とアレンドロン酸群でほぼ同程度（ゾレドロン酸群 20.3%、アレンドロン酸群 18.6%）であった。重度の有害事象が最も多かった PSOC は一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions であり、ゾレドロン酸群では、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、疼痛 pain、胸痛 chest pain および疲労 fatigue が計 5 名、アレンドロン酸群では、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、疲労 fatigue および胆石症 cholelithiasis が計 3 名で発現した。

- 有害事象の発現時期

高頻度（いずれかの群で 5%以上）な有害事象の発現時期別（点滴静注 3 日以内および 3 日超）の発現頻度を表 8-9 に示した。点滴静注 3 日以内に発現した有害事象は、ゾレドロン酸群の方がアレンドロン酸群に比べ報告頻度が高かった（ゾレドロン酸 63.8%、アレンドロン酸 37.3%）。ゾレドロン酸投与群で最も高頻度な有害事象は、インフルエンザ様疾患 iInfluenza-like illness、筋肉痛 myalgia、悪心 nausea の 3 つであった。これらの症状が、ビスホスホネート静脈内投与後すぐに発現することは十分に立証されている。点滴静注 3 日超では、ゾレドロン酸群とアレンドロン酸群の間に有害事象発現率の差は認められなかった（79.7%および 78.0%）。

また、点滴静注 3 日超、すなわち点滴静注 4～15 日後、16～30 日後および 31 日後以降に発現した有害事象の要約を追記した。治験薬点滴静注 4～15 日後に、ゾレドロン酸群

43.5%、アレンドロン酸群 35.6%で新たな有害事象が発現した。15 日後の有害事象発現率は両群で同程度であった（16～30 日後：ゾレドロン酸群 23.2%、アレンドロン酸群 27.1%、31 日後以降：ゾレドロン酸群 55.1%、アレンドロン酸群 55.9%）。

表 8-9 PT 別の点滴静注 3 日以内および 3 日超に発現した高頻度（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）

	≤ 3 days		> 3 days	
	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied				
Total no. patients	69 (100)	59 (100)	69 (100)	59 (100)
Total no. of patients with AE	44 (63.8)	22 (37.3)	55 (79.7)	46 (78.0)
Preferred term				
Influenza-like illness	13 (18.8)	3 (5.1)	1 (1.4)	1 (1.7)
Nausea	8 (11.6)	3 (5.1)	1 (1.4)	4 (6.8)
Myalgia	8 (11.6)	1 (1.7)	5 (7.2)	2 (3.4)
Headache	5 (7.2)	7 (11.9)	6 (8.7)	9 (15.3)
Arthralgia	5 (7.2)	4 (6.8)	4 (5.8)	6 (10.2)
Pain	5 (7.2)	1 (1.7)	0	0
Dyspepsia	4 (5.8)	2 (3.4)	7 (10.1)	3 (5.1)
Pyrexia	4 (5.8)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Back pain	4 (5.8)	0	2 (2.9)	4 (6.8)
Chills	4 (5.8)	0	1 (1.4)	1 (1.7)
Flatulence	3 (4.3)	0	1 (1.4)	2 (3.4)
Chest pain	3 (4.3)	0	1 (1.4)	1 (1.7)
Rash	3 (4.3)	0	1 (1.4)	1 (1.7)
Dizziness	3 (4.3)	0	0	3 (5.1)
Fatigue	2 (2.9)	3 (5.1)	2 (2.9)	1 (1.7)
Diarrhea	2 (2.9)	0	3 (4.3)	4 (6.8)
Pain in extremity	1 (1.4)	2 (3.4)	2 (2.9)	4 (6.8)
Abdominal pain	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (5.1)
Eructation	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (5.1)
Shoulder pain	1 (1.4)	0	0	3 (5.1)
Nasopharyngitis	0	0	7 (10.1)	2 (3.4)
Upper respiratory tract infection	0	0	5 (7.2)	7 (11.9)
Osteoarthritis	0	0	4 (5.8)	3 (5.1)
Muscle spasms	0	0	3 (4.3)	4 (6.8)
Sinusitis	0	0	3 (4.3)	3 (5.1)
Abdominal distension	0	0	2 (2.9)	4 (6.8)
Constipation	0	0	1 (1.4)	3 (5.1)

Note: Patients with more than one AE may appear in both time of occurrence categories.
Source: H2315 CSR Table 10-3（5.3.5.1.7）

8.2.4.3 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、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象を発現した被験者数を以下に示した（表 8-10）。

表 8-10 死亡、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）

	Zoledronic acid n (%)	Alendronate n (%)
Patients studied		
Total no. of patients studied	69 (100)	59 (100)
Deaths	0	0
SAEs	2 (2.9)	3 (5.1)
AEs requiring discontinuation		
From oral study drug [a]	5 (7.2)	3 (5.1)
From the study	4 (5.8)	3 (5.1)
Other events considered clinically important		
AEs requiring administration of concomitant medication	53 (76.8)	43 (72.9)
AEs of hypocalcemia	0	0
AEs associated with change in renal function	1 (1.4)	0
AEs of upper GI disorder	25 (36.2)	16 (27.1)
Laboratory abnormality resulting in discontinuation from the study	0	0

[a] One patient discontinued from study drug but completed the study.
Source: H2315 CSR Table 10-4（5.3.5.1.7）

8.2.4.3.1 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

8.2.4.3.2 重篤な有害事象

ゾレドロン酸群 2 名（2.9%）とアレンドロン酸群 3 名（5.1%）に重篤な有害事象が発現した。治験薬との因果関係が疑われた重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象のために試験が中止となった被験者はなかった（表 8-11）。

表 8-11 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）

Patient ID	Age	Preferred term	Duration to onset (days)	Relatedness to study drug
Zoledronic acid				
0508/00002	67	Osteoarthritis	64	Not suspected
0521/00007	58	Chest pain	43	Not suspected
Alendronate				
0503/00016	69	Patella fracture	127	Not suspected
0508/00011	54	Osteoarthritis	24	Not suspected
0513/00012	73	Osteoarthritis	25	Not suspected

Source: H2315 CSR Table 10-5（5.3.5.1.7）

8.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

- 投与中止に至った有害事象

  ゾレドロン酸群 5 名（7.2%）とアレンドロン酸群 3 名（5.1%）で、有害事象により治験薬の経口投与を中止した。

  ゾレドロン酸群 1 名（被験者番号：0508/00003）はフォローアップ来院を経て、試験は終了した。本被験者は血中クレアチニン増加 blood creatinine increased、血中尿素増加 blood urea increased を発現した。当該事象は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者に関しては、腎に対する安全性の項で詳しく説明する。投与中止に至った有害事象のうち、重篤な有害事象はなく、重度な有害事象はゾレドロン酸群の 65 歳（被験者番号：0509/00006）でみられた筋肉痛 myalgia のみであった。

- 併用薬の投与を必要とした有害事象

  併用薬の投与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（76.8%）、アレンドロン酸群（72.9%）であり、ゾレドロン酸群の方がアレンドロン酸群と比較して、わずかに高かった。

  併用薬の投与を必要とした高頻度な（いずれかの群で 5.0%以上）有害事象は、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、疼痛 pain、消化不良 dyspepsia、鼻咽頭炎 nasopharyngitis、上気道感染 upper respiratory tract infection、副鼻腔炎 sinusitis、関節痛 arthralgia、筋肉痛 myalgia および頭痛 headache であった。

8.2.4.4 臨床検査値の評価

臨床上問題となる臨床検査値変化は認められなかった。低カルシウム血症または臨床的に注目すべきカルシウム減少を発現した被験者はいなかった。新規の、稀な、または予期しない有害事象を示す証拠は認められなかった。

8.2.4.4.1 血液学的検査

臨床的に注目すべき血液学的検査異常値の発現率は低く、両群間で特記すべき差はなかった。

8.2.4.4.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査値のベースラインに対する変化の要約統計では、どの検査項目にも明らかな傾向はみられなかった。検査値のシフト分析では、ほとんどの検査項目に関して、群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

投与 1 週後の SGPT 上昇は、ゾレドロン酸群（13 名、19.7%）の方がアレンドロン酸群（2 名、3.5%）より多く認められた。こうした上昇のほとんどは軽度で一過性であり、有害事象または試験の中止に至ったものはなかった。試験終了時（24 週後）に、ゾレドロン酸群の 2 名（3.2%）の SGPT がベースライン時の正常値から高値に推移した。

ゾレドロン酸群の 2 名は、試験期間中、臨床的にも注目すべき SGPT 高値を示した。このうち 1 名（被験者番号 : 0510/00003）の上昇は 1 週後（173 U/L）、また、他の 1 名（被験者番号 : 0508/00002）の上昇は 24 週後（116 U/L）で SGOT 上昇（174 U/L）を伴った（表 8-12）。

ゾレドロン酸群の 3 人目の被験者（前述被験者とは異なる）は、スクリーニング時 SGPT が高値（62 U/L）であり、投与 1 週後では臨床的に注目すべき高値（163 U/L）に上昇した。他に、SGOT またはアルカリホスファターゼの臨床的に注目すべき上昇はなかった。

ゾレドロン酸群の別の 1 名で、臨床的に注目すべき血液生化学的異常値（BUN およびクレアチニン）がみられた（表 8-12）。当該被験者に関しては、腎に対する安全性の項で詳しく説明する。

表 8-12 臨床的に注目すべき血液生化学検査異常値（安全性解析対象集団）

		Zoledronic acid		Alendronate	
Variable	Notable criteria †	N	n (%)	N	n (%)
Blood urea nitrogen	> 14.3 mmol/L	67	1 (1.5)	59	0
Creatinine	> 221 µmol/L	67	1 (1.5)	59	0
SGOT (AST)	> 100 U/L	66	1 (1.5)	59	0
SGPT (ALT)	> 110 U/L	67	3 (4.5)	59	0

N = number of patients with a non-notable baseline value and at least one post-baseline value.
† Criteria are extensions of the normal ranges provided by the central laboratory (Covance)
Source: H2315 CSR Table 10-7（5.3.5.1.7）

8.2.4.4.3 尿検査

尿検査項目のベースラインに対する変化に特記すべき傾向はみられなかった。

8.2.4.5 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

8.2.4.5.1 バイタルサイン

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に対する平均変化量は、両群で臨床的に特記すべき傾向はなかった。

8.2.4.5.2 その他の安全性評価項目

- BSAP

  ゾレドロン酸群およびアレンドロン酸群の平均血清 BSAP は、投与 12 週後までに健康な若年女性の正常範囲内まで低下した（図 8-3）。

投与 12 週後のみ、ゾレドロン酸群の平均血清 BSAP がアレンドロン酸群と比較して大きく低下し、統計学的に有意であった。投与 24 週後での平均血清 BSAP は、両群ともに閉経前の健康な若年女性の正常範囲（6.2～12.8 ng/mL）内であり、この時点で両群の間に有意差はなかった。

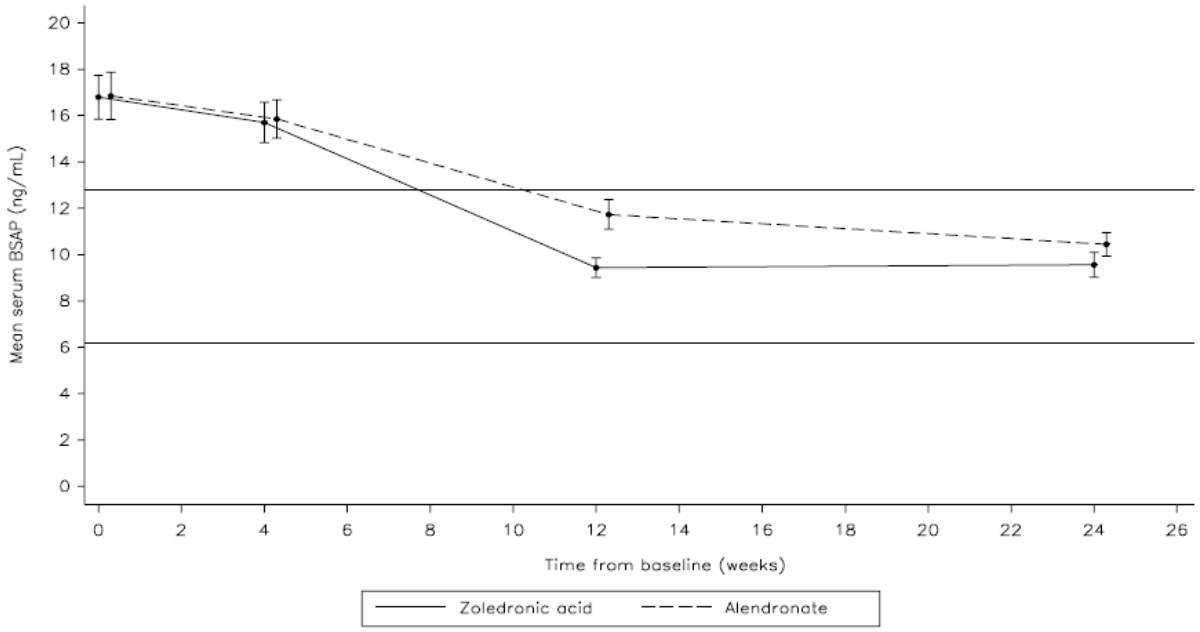


図 8-3 血清 BSAP（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

Note: Horizontal lines represent the normal ranges for healthy pre-menopausal women.
Source: H2315 CSR Figure 10-1（5.3.5.1.7）

8.2.4.5.3 安全性に関する特別な項目

- 独立判定委員会による安全性事象の検討

12 名の被験者に、独立判定委員会で検討される事象が発現した。

顎顔面に関する事象で 9 名の被験者（ゾレドロン酸群 6 名、アレンドロン酸群 3 名）が独立判定委員会で検討されたが、いずれも顎骨壊死と確定されなかった。

低カルシウム血症の疑いでアレンドロン酸群の被験者 1 名が独立判定委員会で検討されたが、低カルシウム血症と確定されなかった。

腎機能に関する事象でゾレドロン酸群の被験者 2 名が独立判定委員会で検討され、1 名が腎機能障害と確定された。以下の項で詳しく説明する。

また、開鍵後に、ノバルティス社の臨床医が全有害事象をレトロスペクティブにレビューしたところ、ゾレドロン酸群で眼障害、無血管性骨壊死または骨折の偽関節/遷延治癒の疑いにより独立判定委員会の検討が必要となる事例はなかった。

- 腎に対する安全性

本試験では、腎機能臨床検査値異常を、血清クレアチニン値のベースラインから 0.5 mg/dL を超える増加、尿タンパク検査で 2+より大、またはクレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満と定義した。

ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：0508/00003）は、投与 1 週後の評価で上記 3 つの腎機能臨床検査値異常の定義と合致し（表 8-13）、さらに血中クレアチニン増加 blood creatinine increased および血中尿素増加 blood urea increased を発現していた。この被験者は腎機能障害と確定された。もう 1 名（被験者番号：0522/00007）はベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下で、ベースラインから 30%以上の減少という基準に合致し、独立判定委員会で検討されたが、臨床的に重要な腎機能変化とは判定されなかった。

表 8-13 事前に規定された基準に合致した腎機能臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid		Alendronate	
	N	n (%)	N	n (%)
During the study (1)				
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	67	1 (1.5)	59	0
Urinary protein – dip stick > 2+	67	1 (1.5)	59	0
Creatinine clearance < 30 mL/min	67	1 (1.5)	59	0
End of study visit (2)				
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	67	0	59	0
Urinary protein – dip stick > 2+	67	0	59	0
Creatinine clearance < 30 mL/min	67	0	59	0

(1) Patient with any abnormal renal laboratory data during the study.
(2) Patient with abnormal renal laboratory data at the last non-missing study visit.
For serum creatinine, N = number of treated patients with baseline value and at least one postbaseline value.
For urine dipstick, N = number of treated patients with baseline protein urine dipstick ≤2+ and at least one post-baseline value.
For calculated serum creatinine clearance, N = number of treated patients with baseline value ≥ 30 mL/min and a post-baseline calculated serum creatinine clearance.
Source: H2315 CSR Table 10-10（5.3.5.1.7）

- 低カルシウム血症

  低カルシウム血症はみられなかった。

8.3 結論

- ゾレドロン酸 5 mg 単回点滴静注はアレンドロン酸週 1 回 70 mg 経口投与と比較し、骨形成と同様の作用を有する骨吸収マーカーをより急速に、かつ大幅に低下させた。
- ゾレドロン酸は全般的に安全で忍容性は良好であり、腎機能への悪影響はみられず、低カルシウム血症の発現もなかった。
- 多くの被験者が年 1 回の点滴静注を選好した。

9. HUS121 試験（海外 IV 相試験、参考資料）

9.1 試験方法の概要

9.1.1 試験の標題

低骨密度の閉経後患者を対象に、ゾレドロン酸 5 mg 単回点滴静注が骨代謝マーカーに及ぼす作用をラロキシフェン 60 mg 1 日 1 回経口投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験

9.1.2 治験責任医師

Gloria Bachmann, MD 他

9.1.3 治験実施医療機関

米国 17 施設

9.1.4 公表文献

Bachmann G, Kriegman A, Goncalves J, Kianifard F, Warren M, Simon JA, et al. Effect of zoledronic acid compared with raloxifene on bone turnover markers in postmenopausal women with low bone density. Menopause 2011;18(8):851-6.

9.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2007 年 1 月 26 日
最終被験者の観察終了日：2008 年 7 月 28 日（最終被験者の最終来院日）

9.1.6 開発のフェーズ

IV 相

9.1.7 試験の目的

9.1.7.1 主要目的

ゾレドロン酸が骨代謝回転に及ぼす作用に関し、クレアチニンで補正した尿中 NTx の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量をラロキシフェンと比較する。

9.1.7.2 副次目的

- 尿中 NTx の 2 および 4 ヵ月後のベースラインに対する変化量および BSAP の 2、4 および 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量をラロキシフェンと比較することにより、骨代謝マーカーへの作用を評価する。
- 医師、看護師、被験者の全般的満足度を評価する。
- 年 1 回点滴静注または 1 日 1 回経口投与に対する被験者の選好を 6 ヵ月後の時点で評価する。

9.1.8 試験方法

本試験は、ゾレドロン酸単回点滴静注が骨代謝マーカーに及ぼす作用をラロキシフェン 1 日 1 回経口投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー試験である。

試験デザインを表 9-1 に示した。

被験者は適格性確認のために、治験薬の初回投与の 35 日から 14 日前に 1 回来院した。総投与期間は 6 ヵ月とした。組み入れ基準を満たし、文書による同意が得られた全被験者をゾレドロン酸（単回点滴静注）群またはラロキシフェン（1 日 1 回経口投与）群に無作為に割り付けた。盲検性を保つため、ゾレドロン酸群の被験者にはゾレドロン酸 5 mg の単回点滴静注と 6 ヵ月間のプラセボ 1 日 1 回経口投与を行い、ラロキシフェン群の被験者にはプラセボ単回点滴静注と 6 ヵ月間のラロキシフェン 1 日 1 回経口投与を行った。ゾレドロン酸または対応するプラセボは、100 mL を 15 分間かけて単回点滴静注した。被験者はスクリーニング開始時からベースライン時（Visit 2）まで、カルシウム 600 mg およびビタミン D_3 400 IU を 2 週間以上 1 日 2 回経口投与し、その後も被験者は試験期間を通じて、この投与を継続した。

尿中 NTx および血清 BSAP は、ベースライン、2、4 および 6 ヵ月後に測定した。

安全性評価は、臨床検査｛血液生化学検査、血液学的検査、尿検査（尿試験紙による）｝、身体的検査、バイタルサインと有害事象のモニタリングを実施した。

評価スケジュールを表 9-2 に示した。各評価項目および実施時期を「X」で示した。

表 9-1 試験デザインの概要

Phase	Pre-Randomization	Randomization	Treatment Period		
Period	Screening	Baseline	Double-blind Dosing		
Visit	1	2	3	4	5
Day	-35 to -14	1	60 +/- 7	120 +/- 7	180 +/- 7

Source: HUS121 CSR Table 9-1（5.3.5.1.8）

表 9-2 来院および評価スケジュール

Examination	Screening	Baseline/ Randomization	Month 2	Month 4	Month 6
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5
	Day -35 to -14	Day 1	Day 60 +/- 7	Day 120 +/- 7	Day 180 +/- 7
Informed consent	X				
Inclusion/exclusion criteria	X				
Medical history	X				
Physical examination	X				
DXA measurement review	X				
Vital signs	X		X		X
Safety laboratory [a]	X		X		X
Dispense calcium and vitamin D3	X	X	X	X	
Urine NTx, serum BSAP		X	X	X	X
Administration of i.v. dosage		X			
Oral dosage administration [b]		X	X	X	
Concomitant medications		X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X
Compliance (study drug) [c]			X	X	X
Comments	X	X	X	X	X
Satisfaction questionnaire (Patient, Investigator, Nurse)		X			
Patient preference questionnaire					X
Study completion [d]					X

BSAP = bone specific alkaline phosphatase; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; i.v. = intravenous; NTx = N-telopeptide of Type 1 collagen;

a Safety laboratory assessments included biochemistry (sodium, potassium, chloride, calcium, magnesium, phosphate, blood urea nitrogen [BUN], creatinine, glucose, uric acid, aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], alkaline phosphatase, albumin, total protein, and bilirubin [total]), hematology (hemoglobin, red blood cell [RBC] count, white blood cell [WBC] count, differential WBC count, and platelet count), and urinalysis (dipstick).

b Patients took one 60-mg capsule of Raloxifene or matching placebo once daily for 6 months.

c Compliance (by capsule count) was recorded in the case report form.

d All end-of-study evaluations were performed in the event of premature discontinuation from study.

Source: HUS121 CSR Table 9-2（5.3.5.1.8）

9.1.9 目標被験者数

約 100 名を無作為化する計画とした。

9.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、低骨密度の閉経後女性患者とした。選択基準を以下に示した。

- 45～80 歳の閉経後女性。なお、次の基準のうちいずれか 1 つを満たす場合、患者は閉経後とみなした。
  - 50 歳未満で最終月経から 18 ヵ月以上経過
  - 50 歳以上で最終月経から 12 ヵ月以上経過
  - 1 年以上前に両側卵巣摘徐の記録がある

- スクリーニング前 24 ヵ月以内の DXA で、腰椎、大腿骨近位部または大腿骨頸部の T スコアが−1.5 以下であることが確認されている患者で、骨減少症または骨粗鬆症に対してビスホネート製剤による治療が臨床的に適用される患者

9.1.11 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。

- ラロキシフェン製剤（治験薬を除く）、カルシトニン製剤およびホルモン補充療法
- ビスホスホネート製剤、チボロン製剤、PTH 製剤、フッ化ナトリウム、蛋白同化ステロイドおよび現在開発中の他の治験薬

9.1.12 治験薬、用量および投与方法

9.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸：滅菌水 100 mL 中にゾレドロン酸 5 mg を含む溶液
- ゾレドロン酸プラセボ：滅菌水 100 mL
- ラロキシフェン：ラロキシフェン 60 mg カプセル
- ラロキシフェンプラセボ：プラセボカプセル

9.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸および対応するプラセボは、15 分かけて単回点滴静注された。ラロキシフェンおよび対応するプラセボカプセルは、1 日 1 回経口投与された。なお、すべての被験者にはスクリーニング期から 600 mg のカルシウムおよび 400 IU のビタミン D を 1 日 2 回投与した。

9.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は単回投与であった。ラロキシフェンおよびそのプラセボは観察期間終了まで 1 日 1 回投与された。観察期間は最長 180 日（6 ヵ月）間であった。

9.1.14 評価方法

9.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目 : 投与開始 6 ヵ月後のクレアチニンで補正した尿中 NTx（nMBCE/mM）のベースラインに対する変化量。その他の解析時点は投与開始 2 および 4 ヵ月後とした。
- 副次評価項目：血清 BSAP の 2、4 および 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量。

[2] 評価方法

- 骨代謝マーカー解析：尿は早朝第二尿（またはその次）を採取した。BSAP は、新規の分析方法を用いて中央検査施設で行われた。本報告書では、BSAP（U/L）を用いて評価したが、中央検査施設では、BSAP 値を公表文献の値とも比較できるように、以前の標準的な分析方法とされた BSAP Ostase（ng/mL）の値も算出した。

9.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、臨床検査、身体的検査、有害事象およびバイタルサインのモニタリングを実施した。

9.1.14.3 その他の評価

- 満足度に関するアンケート：治験責任医師および治験コーディネーター（看護師）に、各被験者の点滴静注が行われるベースライン（Visit 2／投与 1 日目）時点で満足度アンケートを実施した。被験者にも、ベースライン時点で同じ満足度アンケートを実施した。アンケートでは、点滴開始から終了までの点滴時間および点滴手順について複数の回答選択肢を用いて評価した。選択肢は「不満足」「少し満足」「やや満足」「かなり満足」および「完全に満足」であった。
- 被験者の選好に関するアンケート：本試験終了時である投与 6 ヵ月後（Visit 5／投与 180 日目）に、2 つの治療法（年 1 回点滴静注または 1 日 1 回経口投与）に対する被験者の選好を調査する質問が用意された。被験者は、どちらの治療法が便利か、どちらの治療法が自身のライフスタイルに適合するか、長期投与（複数年）の場合どちらの治療法を選択するか、どちらの治療法が好ましいかを回答した。

9.1.15 統計手法

特記されていない限り、統計による検定はすべて、有意水準両側 0.05 で実施した。

本試験では、2 つの解析対象集団を定義した。安全性解析対象集団は、1 回でも治験薬の投与を受けた全被験者から構成され、ITT 集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、有効性の主要評価項目である尿中 NTx のベースライン後の評価が 1 回以上行われた、すべての無作為に割り付けられた被験者から構成された。

有効性の主要評価項目である尿中 NTx の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量および副次評価項目について、ITT 集団を対象に、投与群別、時点別に要約統計量を算出した。必要に応じて、投与群内でベースラインに対する平均変化量について対応のある t 検定を用いて検定し、95%信頼区間を示した。

2 種類の解析が行われた。1 つは観察例を用いた解析（以下、OC 解析）で、もう 1 つは LOCF を用いた。OC 解析は主要な解析とし、LOCF 解析は感度分析とした。OC 解析では、早期に試験中止となった被験者、6 ヵ月時点の尿中 NTx または BSAP の評価がない被験者に対して、補正は行わなかった。

有効性の主要および副次評価項目は各時点で、投与群、実施医療機関、ベースラインを説明変数とする共分散分析モデルを用いて解析した。適合した線形モデルから、最小二乗平均値、差の 95%信頼区間、p 値を算出した。また、モデルからのその他の説明変数の p 値も示した。

安全性に関する解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。試験期間中に有害事象を発現した被験者数および割合を MedDRA の PSOC および PT 別に要約した（MedDRA Ver.10.1/11、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。重症度、治験薬との関連性、中止の原因となった有害事象、重篤な有害事象も同様に要約した。

バイタルサインと臨床検査は、時期ごとに測定値およびベースラインに対する変化量の要約統計量を算出した。また、ベースライン後の各臨床検査値評価に関して、基準範囲外の符号を用いたシフトテーブルを示した。

被験者の選好に関する質問票と満足度に関する質問票からのデータは、回答数と割合を用いて要約した。各質問に関する群間比較にはカイ 2 乗検定を用いた。

9.1.16 被験者数の設定根拠

目標被験者数は有効性の主要評価項目、すなわち、6 ヵ月後のクレアチニンで補正した尿中 NTx のベースラインに対する変化量に基づいて計算した。z 検定、予想される治療の平均差 15、（共通の）標準偏差 20、組入れ比率 1：1、両側有意水準 0.05、検出力 0.90 を用い、必要な被験者数は約 80 名となった。20%の脱落を考慮し、約 100 名の被験者を無作為化することとした。

9.2 結果の要約

9.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳および解析対象集団を表 9-3 に示した。スクリーニングされた 138 名の被験者のうち、28 名が不適格で除外され、110 名の被験者が無作為に割り付けられた（ゾレドロン酸群 56 名、ラロキシフェン群 54 名）。そのうち合計 109 名（ゾレドロン酸群 56 名、ラロキシフェン群 53 名）が安全性解析対象集団に含まれ、107 名（ゾレドロン酸群 54 名、ラロキシフェン群 53 名）が ITT 集団に含まれた。無作為化された 110 名の被験者のうち、12 名が試験を中止した（ゾレドロン酸群 5 名、ラロキシフェン群 7 名）。主な理由はプロトコールからの逸脱、有害事象および同意の撤回であった。

表 9-3 被験者の内訳および解析対象集団

	Zoledronic acid	Raloxifene	Overall
Number of patients			
Screened			138
Screening failures			28
Randomized [a]	56	54	110
Safety population [b] – n (%)	56 (100.0%)	53 (98.1%)	109 (99.1%)
ITT population [c] – n (%)	54 (96.4%)	53 (98.1%)	107 (97.3%)
Discontinued – n (%)	5 (8.9%)	7 (13.0%)	12 (10.9%)
Reason for discontinuation – n (%)			
Adverse event(s)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	3 (2.7%)
Abnormal laboratory value(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abnormal test procedure result(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Unsatisfactory therapeutic effect	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Patient withdrew consent	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (1.8%)
Lost to follow-up	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Administrative problems	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (0.9%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Protocol deviation	1 (1.8%)	4 (7.4%)	5 (4.5%)

ITT = intent-to-treat; NTx = N-telopeptide of Type 1 collagen
a If patients were not randomized, but took study drug accidentally, they were counted as randomized.
b The safety population included all randomized patients who received at least one dose of study drug.
c The ITT population included all randomized patients who received at least one dose of study drug and had at least one post-baseline assessment of the primary efficacy variable of urine NTx.

Note: The denominator for the percentages is the number of patients randomized.
Source: HUS121 CSR Table 10-1（5.3.5.1.8）

9.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性は両群で統計学的に有意な差はなかった（表 9-4）。

表 9-4 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性および閉経歴（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N = 56	Raloxifene N = 53	Overall N = 109	p-value
Age (years)				0.0623 [a]
Missing	0	0	0	
Mean ± SD	58.8 ± 6.97	61.5 ± 8.20	60.1 ± 7.68	
Median	58.0	61.0	60.0	
Min, Max	47, 77	47, 78	47, 78	
Age group – n (%)				---
< 65 years	43 (76.8%)	35 (66.0%)	78 (71.6%)	
≥ 65 years	13 (23.2%)	18 (34.0%)	31 (28.4%)	
Sex – n (%)				---
Female	56 (100.0%)	53 (100.0%)	109 (100.0%)	
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Predominant race – n (%)				0.3549 [b]
Caucasian	48 (85.7%)	46 (86.8%)	94 (86.2%)	
Black	5 (8.9%)	2 (3.8%)	7 (6.4%)	
Asian	3 (5.4%)	3 (5.7%)	6 (5.5%)	
Native American	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (1.8%)	
Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Other (specify)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ethnicity – n (%)				0.9414 [b]
Hispanic / Latino	2 (3.6%)	2 (3.8%)	4 (3.7%)	
Chinese	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Indian (Indian subcontinent)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Japanese	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Mixed ethnicity (specify)	12 (21.4%)	9 (17.0%)	21 (19.3%)	
Unknown	19 (33.9%)	18 (34.0%)	37 (33.9%)	
Other (specify)	23 (41.1%)	24 (45.3%)	47 (43.1%)	
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Post-menopausal [c] – n (%)				0.5915 [a]
Missing	0	0	0	
Mean ± SD	12.5 ± 8.94	13.4 ± 9.17	13.0 ± 9.03	
Median	10.0	12.0	11.0	
Min, Max	2, 36	1, 50	1, 50	

SD = standard deviation
a P-values from a two-sample t-test.
b P-value is from a chi-square test (excluding missing values).
c Number of years the patient had been post-menopausal.
Source: HUS121 CSR Table 11-2（5.3.5.1.8）

安全性解析対象集団でのベースラインのバイタルサインおよびDXA測定値を表 9-5 に示した。

座位での平均拡張期血圧（ゾレドロン酸群 77.5 mmHg、ラロキシフェン群 74.0 mmHg、p=0.0203）を除き、両群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

表 9-5 被験者背景ーバイタルサインおよびDXA測定値（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N = 56	Raloxifene N = 53	Overall N = 109	p-value
Height (cm)	N = 56	N = 52	N = 108	0.2212 [a]
Mean ± SD	162.3 ± 7.83	160.4 ± 7.91	161.4 ± 7.89	
Median	161.0	160.0	160.0	
Min, Max	150, 188	142, 178	142, 188	
Weight (kg)	N = 56	N = 53	N = 109	0.7099 [a]
Mean ± SD	67.0 ± 15.07	68.1 ± 14.28	67.5 ± 14.63	
Median	64.3	66.0	65.9	
Min, Max	42, 112	47, 124	42, 124	
BMI (kg/m^2)	N = 56	N = 52	N = 108	0.2944 [a]
Mean ± SD	25.5 ± 5.43	26.6 ± 5.38	26.0 ± 5.41	
Median	24.5	25.8	25.3	
Min, Max	17, 40	17, 48	17, 48	
Body temperature (ºC)	N = 55	N = 50	N = 105	0.8583 [a]
Mean ± SD	36.6 ± 0.36	36.6 ± 0.41	36.6 ± 0.38	
Median	36.7	36.7	36.7	
Min, Max	36, 37	35, 38	35, 38	
Sitting pulse (bpm)	N = 56	N = 53	N = 109	0.2086 [a]
Mean ± SD	72.2 ± 7.66	70.1 ± 9.34	71.2 ± 8.54	
Median	72.0	71.0	72.0	
Min, Max	58, 90	50, 92	50, 92	
Sitting SBP (mm Hg)	N = 56	N = 53	N = 109	0.6893 [a]
Mean ± SD	125.0 ± 11.97	126.0 ± 15.81	125.5 ± 13.92	
Median	122.5	124.0	124.0	
Min, Max	100, 150	100, 160	100, 160	
Sitting DBP (mm Hg)	N = 56	N = 53	N = 109	0.0203 [a]
Mean ± SD	77.5 ± 7.71	74.0 ± 7.72	75.8 ± 7.87	
Median	78.0	76.0	76.0	
Min, Max	60, 100	58, 92	58, 100	
DXA within last 24 months? [b]				0.3284 [c]
Yes	55 (98.2%)	53 (100.0%)	108 (99.1%)	
No	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
T-score [d]				0.5644 [c]
Less than or equal to -2.5	22 (39.3%)	18 (34.0%)	40 (36.7%)	
Between -2.4 and -1.5	34 (60.7%)	35 (66.0%)	69 (63.3%)	
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

BMI = Body Mass Index; DBP = diastolic blood pressure; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation

a P-value is from a two-sample t-test.

b DXA measurement performed within the last 24 months?

c P-value is from a chi-square test (excluding missing values).
d T-score measurement (lumbar spine, total hip, or femoral neck).
Source: HUS121 CSR Table 11-3（5.3.5.1.8）

安全性解析対象集団での PSOC による一般的な病歴または合併症は、外科および内科処置 surgical and medical procedures（56.0%）、代謝および栄養障害 metabolism and nutrition disorders（42.2%）および筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（41.3%）であった。ゾレドロン酸群でラロキシフェン群よりも 2 倍以上高い頻度でみられた病歴または合併症は心臓障害 cardiac disorders（12.5% vs. 5.7%、ゾレドロン酸群 vs. ラロキシフェン群、以下同様）および先天性、家族性および遺伝性障害 congenital, familial, and genetic disorders（7.1% vs. 1.9%）であった。ラロキシフェン群でゾレドロン酸群よりも 2 倍以上高い頻度でみられた病歴または合併症は、腎および尿路障害 renal and urinary disorders（7.1% vs. 26.4%、ゾレドロン酸群 vs. ラロキシフェン群、以下同様）、内分泌障害 endocrine disorders（8.9% vs. 20.8%）および肝胆道系疾患 hepatobiliary disorders（1.8% vs. 13.2%）であった。

特定の疾患／病歴で被験者のいずれかの群の 10%以上で報告されたのは、背部痛 back pain、帝王切開 caesarean section、胆嚢切除 cholecystectomy、胆石症 cholelithiasis、便秘 constipation、うつ病 depression、薬物過敏症 drug hypersensitivity、胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease、頭痛 headache、高コレステロール血症 hypercholesterolemia、高脂血症 hyperlipidemia、高血圧 hypertension、甲状腺機能低下症 hypothyroidism、子宮摘出 hysterectomy、不眠症 insomnia、変形性関節症 osteoarthritis、季節性アレルギー seasonal allergy および卵管結紮 tubal ligation であった。これらの発現頻度は両群間で類似していた。ラロキシフェン群でゾレドロン酸群と比較しで 2 倍以上高い頻度でみられたのは、胆嚢切除 cholecystectomy（3.6% vs. 11.3%、ゾレドロン酸群 vs. ラロキシフェン群、以下同様）、胆石症 cholelithiasis（被験者なし vs. 11.3%）、便秘 constipation（5.4% vs. 11.3%）および卵管結紮 tubal ligation（5.4% vs. 11.3%）であった。

9.2.3 有効性の結果

9.2.3.1 主要な有効性の結果

- 尿中 NTx の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量

  ITT 集団の OC 解析による尿中 NTx の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量を表 9-6 および図 9-1 に示した。6 ヵ月後の尿中 NTx のベースラインに対する変化量は、ゾレドロン酸群が−24.646 nMBCE/mM（p<0.0001）、ラロキシフェン群が−8.362 nMBCE/mM（p=0.0005）であった。ベースラインに対する変化量の最小二乗平均の群間差（−14.270 nMBCE/mM）は、統計学的に有意であった（p<0.0001）。

  また、LOCF 解析の結果も OC 解析と同様であった。

表 9-6 尿中 NTx（nM BCE/mM）の 6 ヵ月後のベースラインからの変化量の群間比較（ITT 集団）

	Zoledronic acid N = 54	Raloxifene N = 53	Zoledronic acid vs. Raloxifene	p-value
Baseline	N = 52	N = 53		
Mean ± SD	49.054 ± 20.4515	44.460 ± 23.2789		
Min, Max	17.40, 102.50	14.80, 125.40		
Month 6	N = 49	N = 47		
Mean ± SD	23.676 ± 11.9152	34.183 ± 16.4667		
Min, Max	7.00, 74.50	10.50, 86.40		
Change from baseline to Month 6	N = 48	N = 47		
Mean ± SD	-24.646 ± 13.9893	-8.362 ± 15.3852		
Min, Max	-65.20, -0.80	-76.20, 15.90		
p-value [a]	< 0.0001	0.0005		
95% CI [b]	(-28.71, -20.58)	(-12.88, -3.84)		
LS mean [c]	-24.134	-9.864		
LS mean difference [c]			-14.270	
95% CI [c]			(-18.557, -9.983)	
Explanatory variables [c]				
Treatment				< 0.0001
Center				0.5765
Baseline				< 0.0001
P-value for treatment comparison from Wilcoxon Rank-Sum test				< 0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; NTx = N-telopeptide of Type 1 collagen; SD = standard deviation

a From a paired t-test to test if the mean change from baseline differed from zero within each treatment group.

b 95% CI for the mean change from baseline within each treatment group.

c From an ANCOVA model with treatment, center, and baseline as the explanatory variables.

Note: Observed cases were used, no imputation was performed.

Source: HUS121 CSR Table 11-5（5.3.5.1.8）

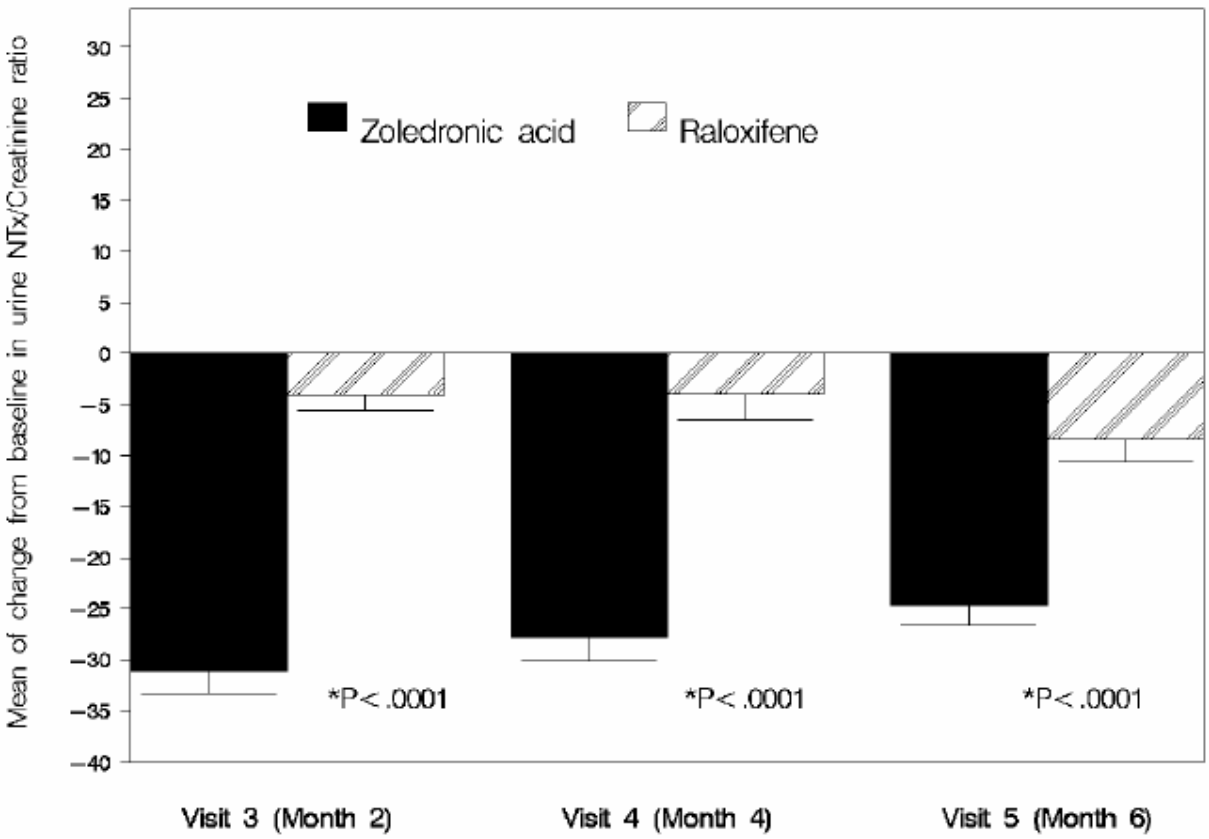


図 9-1 尿中 NTx のベースラインに対する変化量（ITT 集団）

ANCOVA = analysis of covariance; NTx = N-telopeptide of Type 1 collagen
Note: P-value from ANCOVA with treatment, center, and baseline as the explanatory variables. Error bars represent one standard error of the mean.
Source: HUS121 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.8）

- 尿中 NTx の投与開始 2 および 4 ヵ月後のベースラインに対する変化量

ITT 集団(OC)での尿中 NTx の 2 および 4 ヵ月後のベースラインに対する変化量を表 9-7 および図 9-1 に示した。尿中 NTx の 2 ヵ月後のベースラインに対する平均変化量は、ゾレドロン酸群が−31.065 nMBCE/mM（p<0.0001）、ラロキシフェン群が−4.000 nMBCE/mM（p=0.0155）であった。尿中 NTx の 4 ヵ月後のベースラインに対する平均変化量は、ゾレドロン酸群が−27.832 nMBCE/mM（p<0.0001）、ラロキシフェン投与群が−3.920 nMBCE/mM（p=0.1278）であった。

尿中 NTx のベースラインに対する変化量の最小二乗平均の群間差は、2 ヵ月後と 4 ヵ月後で、それぞれ−26.081 nMBCE/mM および−22.478 nMBCE/mM であり、いずれの時点でも統計学的に有意であった（p<0.0001）。

また、LOCF 解析の結果も OC 解析と同様であった。

表 9-7 尿中 NTx（nMBCE/mM）の 2 および 4 ヵ月後のベースラインに対する変化量の群間比較（ITT 集団） (1)

	Zoledronic acid N = 54	Raloxifene N = 53	Zoledronic acid vs. Raloxifene	p-value
Baseline	N = 52	N = 53		
Mean ± SD	49.054 ± 20.4515	44.460 ± 23.2789		
Min, Max	17.40, 102.50	14.80, 125.40		
Month 2	N = 54	N = 50		
Mean ± SD	17.774 ± 9.1107	40.756 ± 23.3700		
Min, Max	5.70, 45.60	9.00, 117.90		
Change from baseline to Month 2	N = 52	N = 50		
Mean ± SD	-31.065 ± 16.4960	-4.000 ± 11.2757		
Min, Max	-71.00, -5.40	-30.60, 27.80		
p-value [a]	< 0.0001	0.0155		
95% CI [b]	(-35.66, -26.47)	(-7.20, -0.80)		
LS mean [c]	-30.618	-4.537		
LS mean difference [c]			-26.081	
95% CI [c]			(-30.979, -21.183)	
Explanatory variables [c]				
Treatment				< 0.0001
Center				0.9926
Baseline				< 0.0001
P-value for treatment comparison from Wilcoxon Rank-Sum test				< 0.0001
Month 4	N = 48	N = 46		
Mean ± SD	20.802 ± 13.1632	38.143 ± 24.9307		
Min, Max	7.30, 86.00	9.10, 133.30		

表 9-7 尿中 NTx（nMBCE/mM）の 2 および 4 ヵ月後のベースラインに対する変化量の群間比較（ITT 集団） (2)

	Zoledronic acid N = 54	Raloxifene N = 53	Zoledronic acid vs. Raloxifene	p-value
Change from baseline to Month 4	N = 47	N = 46		
Mean ± SD	-27.832 ± 15.4142	-3.920 ± 17.1348		
Min, Max	-75.80, -6.60	-50.80, 59.90		
p-value [a]	< 0.0001	0.1278		
95% CI [b]	(-32.36, -23.31)	(-9.01, 1.17)		
LS mean [c]	-27.726	-5.247		
LS mean difference [c]			-22.478	
95% CI [c]			(-28.734, -16.223)	
Explanatory variables [c]				
Treatment				< 0.0001
Center				0.4181
Baseline				0.0001
P-value for treatment comparison from Wilcoxon Rank-Sum test				< 0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; NTx = N telopeptide of Type 1 collagen; SD = standard deviation
a From a paired t-test to test if the mean change from baseline differed from zero within each treatment group.
b 95% CI for the mean change from baseline within each treatment group.
c From an ANCOVA model with treatment, center, and baseline as the explanatory variables.
Note: Observed cases were used, no imputation was performed.
Source: HUS121 CSR Table 11-6（5.3.5.1.8）

9.2.3.2 副次的な有効性の結果

- 血清 BSAP の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量

ITT 集団（OC）で、血清 BSAP の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量を表 9-8 および図 9-2 に示した。6 ヵ月後の血清 BSAP のベースラインに対する平均変化量は、ゾレドロン酸群が−10.572 U/L（p<0.0001）、ラロキシフェン群が−2.250 U/L（p=0.0473）であった。ベースラインに対する変化量の最小二乗平均の群間差（−6.938 U/L）は、統計学的に有意であった。

また、LOCF 解析の結果も OC 解析と同様であった。

表 9-8 血清 BSAP（U/L）の 6 ヵ月後のベースラインから変化量の群間比較（ITT 集団）

	Zoledronic acid N = 54	Raloxifene N = 53	Zoledronic acid vs. Raloxifene	p-value
Baseline	N = 50	N = 48		
Mean ± SD	30.104 ± 10.8868	27.094 ± 9.4039		
Min, Max	15.80, 66.60	8.80, 55.50		
Month 6	N = 51	N = 47		
Mean ± SD	19.237 ± 5.5181	24.981 ± 7.9932		
Min, Max	10.10, 33.60	13.20, 51.00		
Change from baseline to Month 6	N = 47	N = 42		
Mean ± SD	-10.572 ± 7.3263	-2.250 ± 7.1307		
Min, Max	-41.30, -0.30	-13.70, 33.60		
p-value [a]	< 0.0001	0.0473		
95% CI [b]	(-12.72, -8.42)	(-4.47. -0.03)		
LS mean [c]	-10.791	-3.854		
LS mean difference (95% CI) [c]			-6.938	
95% CI [c]			(-9.192, -4.683)	
Explanatory variables [c]				
Treatment				< 0.0001
Center				0.8300
Baseline				< 0.0001
P-value for treatment comparison from Wilcoxon Rank-Sum test				< 0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; BSAP = bone specific alkaline phosphatase; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation

a From a paired t-test to test if the mean change from baseline differed from zero within each treatment group.

b 95% CI for the mean change from baseline within each treatment group.

c From an ANCOVA model with treatment, center, and baseline as the explanatory variables.

Note: Observed cases were used, no imputation was performed.

Source: HUS121 CSR Table 11-7（5.3.5.1.8）

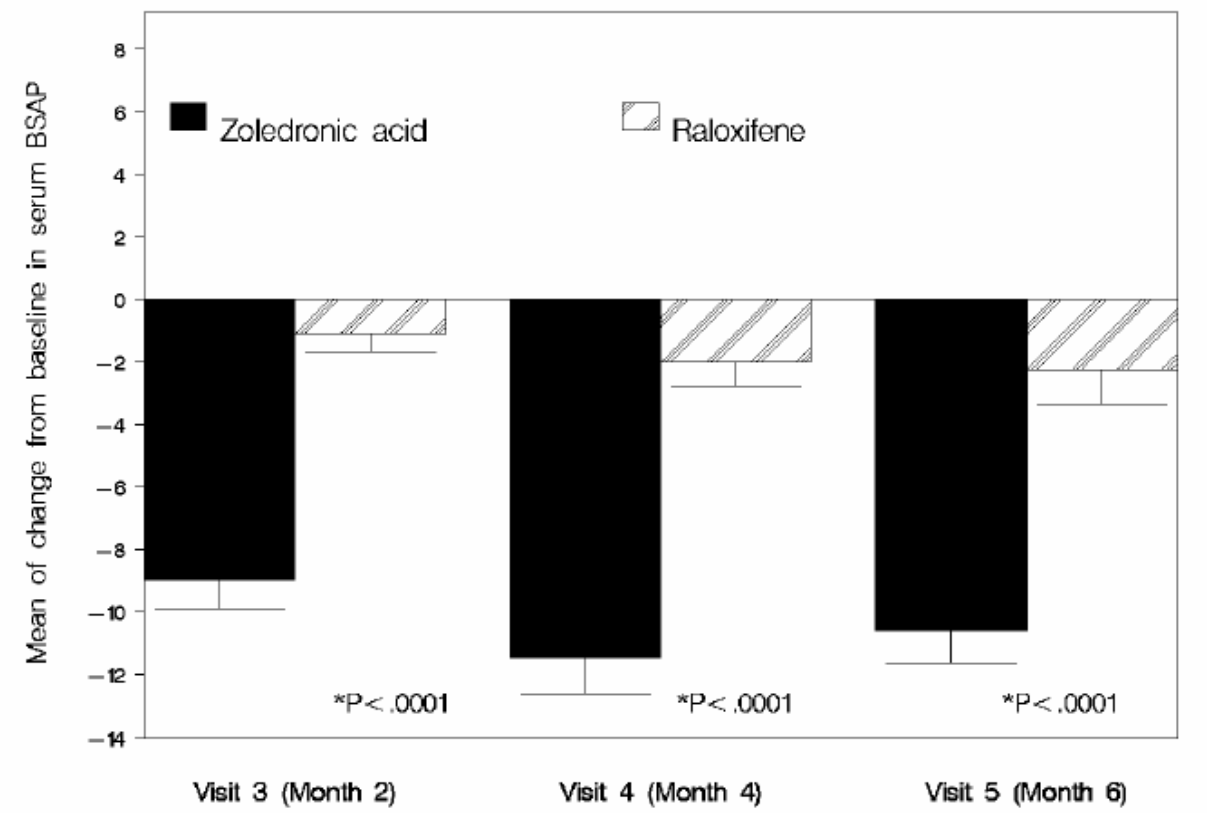


図 9-2 血清 BSAP（U/L）のベースラインに対する変化量（ITT 集団）

ANCOVA = analysis of covariance; BSAP = bone specific alkaline phosphatase
Note: P-value from ANCOVA with treatment, center, and baseline as the explanatory variables. Error bars represent one standard error of the mean.
Source: HUS121 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.8）

- 2 および 4 ヵ月後の血清 BSAP のベースラインに対する変化量

  ITT 集団（OC）での 2 および 4 ヵ月後の血清 BSAP のベースラインに対する変化量を表 9-9 および図 9-2 に示した。2 ヵ月後の血清 BSAP のベースラインに対する平均変化量は、ゾレドロン酸群で−8.947 U/L（p<0.0001）、ラロキシフェン群で−1.085 U/L（p=0.0792）であった。4 ヵ月後のベースラインに対する平均変化量は、ゾレドロン酸群で−11.442 U/L（p<0.0001）、ラロキシフェン投与群で−2.00 U/L（p=0.0138）であった。ベースラインに対する変化量の最小二乗平均の群間差（2 ヵ月後、4 ヵ月後でそれぞれ、−6.763 U/L、−8.036 U/L）は、いずれの時点でも統計学的に有意であった（p<0.0001）。

表 9-9 血清 BSAP（U/L）の 2 および 4 ヵ月後のベースラインに対する変化量の群間比較（ITT 集団） (1)

	Zoledronic acid N = 54	Raloxifene N = 53	Zoledronic acid vs. Raloxifene	p-value
Baseline	N = 50	N = 48		
Mean ± SD	30.104 ± 10.8868	27.094 ± 9.4039		
Min, Max	15.80, 66.60	8.80, 55.50		
Month 2	N = 51	N = 51		
Mean ± SD	20.855 ± 5.8499	26.424 ± 7.8699		
Min, Max	12.40, 35.40	15.30, 54.40		
Change from baseline to Month 2	N = 47	N = 46		
Mean ± SD	-8.947 ± 6.4181	-1.085 ± 4.0969		
Min, Max	-31.20, -1.90	-10.20, 14.50		
p-value [a]	< 0.0001	0.0792		
95% CI [b]	(-10.83, -7.06)	(-2.30, 0.13)		
LS mean [c]	-8.780	-2.017		
LS mean difference [c]			-6.763	
95% CI [c]			(-8.242, -5.283)	
Explanatory variables [c]				
Treatment				< 0.0001
Center				0.5559
Baseline				< 0.0001
P-value for treatment comparison from Wilcoxon Rank-Sum test				< 0.0001
Month 4	N = 49	N = 47		
Mean ± SD	18.218 ± 5.1846	25.111 ± 8.4530		
Min, Max	11.00, 33.60	13.70, 55.00		

表 9-9 血清 BSAP（U/L）の 2 および 4 ヵ月後のベースラインに対する変化量の群間比較（ITT 集団） (2)

	Zoledronic acid N = 54	Raloxifene N = 53	Zoledronic acid vs. Raloxifene	p-value
Change from baseline to Month 4	N = 45	N = 42		
Mean ± SD	-11.442 ± 7.8097	-2.000 ± 5.0356		
Min, Max	-40.80, -2.40	-12.90, 12.80		
p-value [a]	< 0.0001	0.0138		
95% CI [b]	(-13.79, -9.10)	(-3.57, -0.43)		
LS mean [c]	-11.340	-3.304		
LS mean difference [c]			-8.036	
95% CI [c]			(-10.116, -5.956)	
Explanatory variables [c]				
Treatment				< 0.0001
Center				0.7627
Baseline				< 0.0001
P-value for treatment comparison from Wilcoxon Rank-Sum test				< 0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; BSAP = bone specific alkaline phosphatase; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation
a From a paired t-test to test if the mean change from baseline differed from zero within each treatment group.
b 95% CI for the mean change from baseline within each treatment group.
c From an ANCOVA model with treatment, center, and baseline as the explanatory variables.
Note: Observed cases were used, no imputation was performed.
Source: HUS121 CSR Table 11-8（5.3.5.1.8）

➢ 部分集団解析

主要評価項目（尿中 NTx のベースラインに対する変化量）および副次評価項目（血清 BSAP のベースラインに対する変化量）について投与開始 2、4 および 6 ヵ月後の年齢別（65 歳未満および 65 歳以上）の評価を行った。対象は ITT 集団（OC）とした。

- 主要評価項目（尿中 NTx のベースラインに対する変化量）：どちらの部分集団でも、尿中 NTx はいずれの時点もゾレドロン酸群の方がラロキシフェン群と比較して有意に低下した（p≤0.0014）。ゾレドロン酸群の年齢別（65 歳未満および 65 歳以上）部分集団でのベースラインに対する低下幅は、いずれの時点でも統計学的に有意であった（p≤0.0004）。ラロキシフェン群では、ベースラインに対する統計学的に有意な低下が認められたのは、65 歳未満の部分集団の 2 ヵ月後（p=0.0031）および 6 ヵ月後（p=0.0026）のみであった。他の部分集団では統計学的に有意な低下はみられなかった（p≥0.0839）。また、LOCF 解析の結果も OC 解析と同様であった。
- 副次評価項目（血清 BSAP のベースラインに対する変化量）：どちらの部分集団でも、血清 BSAP はいずれの時点もゾレドロン酸群の方がラロキシフェン群と比較して、統計学的に有意に低下した（p≤0.0249）。ゾレドロン酸群の年齢別（65 歳未満および 65 歳

以上）部分集団でのベースラインに対する低下は、いずれの時点でも統計学的に有意であった（p≤0.0005）。ラロキシフェン群でのベースラインに対する低下で統計学的に有意な差がみられたのは、65 歳未満の部分集団の投与 4 ヵ月後（p=0.0282）および 65 歳以上の部分集団の 6 ヵ月後（p=0.0135）のみであった。他の測定時点では統計学的に有意な差はみられなかった（p≥0.0748）。

また、LOCF 解析の結果も概して OC 解析と同様であるが、ラロキシフェン群でのベースラインに対する低下は、65 歳未満の部分集団では統計学的に有意な差がみられず、65 歳以上の部分集団の 6 ヵ月後のみに統計学的に有意な差がみられた。

9.2.3.3 その他の結果

- 満足度に関するアンケート

  治験責任医師、治験コーディネーター、被験者は年 1 回点滴静注に対して高い満足度を示した。
- 被験者の選好に関するアンケート

  89.7%の患者が 1 日 1 回経口投与に比べ、年 1 回点滴静注を選好した。

9.2.4 安全性の結果

9.2.4.1 曝露の程度

9.2.4.1.1 投与量

被験者は、以下の投与群のどちらかに割り付けられた。

- ゾレドロン酸 5 mg の単回点滴静注（15 分間） ＋6 ヵ月間、プラセボの 1 日 1 回経口投与
- プラセボの単回点滴静注（15 分間） ＋6 ヵ月間、ラロキシフェン（60 mg/日）の 1 日 1 回経口投与

すべての被験者は、スクリーニングから試験期間中を通してカルシウム 1,200 mg／日およびビタミン D_3 錠剤 800 IU／日を摂取した。なお、用量の変更および中断は禁止した。

9.2.4.1.2 被験者曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬の曝露期間（すなわち試験参加期間）を表 9-10 に要約した。

治験薬の平均曝露期間は、ゾレドロン酸 169.2 日およびラロキシフェン 168.1 日であり、両投与群でほぼ同様であった。

表 9-10 治験薬の平均曝露期間（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N = 56	Raloxifene N = 53
Duration (days)		
N	56	53
Missing	0	0
Mean ± SD	169.2 ± 41.83	168.1 ± 39.55
Min, Max	1, 205	1, 204

SD = standard deviation

Note: Duration of exposure to study drug is calculated as: last date patient took study drug - first date of study drug + 1.
Source: HUS121 CSR Table 12-1（5.3.5.1.8）

9.2.4.2 有害事象

9.2.4.2.1 有害事象の表示

PT 別の高頻度（いずれかの群で 5%以上）にみられた有害事象を表 9-11 に示した。なお、有害事象発現頻度、重症度、治験薬との因果関係に関しては、両群間の統計学的な比較はしていない。

表 9-11 PT 別の高頻度（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）

	Zoledronic acid N = 56	Raloxifene N = 53	Overall N = 109
Patients with AE(s) – n (%)	42 (75.0%)	31 (58.5%)	73 (67.0%)
AE Preferred Term [a b] – n (%)			
Nausea	7 (12.5%)	1 (1.9%)	8 (7.3%)
Sinusitis	4 (7.1%)	4 (7.5%)	8 (7.3%)
Myalgia	4 (7.1%)	3 (5.7%)	7 (6.4%)
Pyrexia	6 (10.7%)	0 (0.0%)	6 (5.5%)
Diarrhea	5 (8.9%)	1 (1.9%)	6 (5.5%)
Arthralgia	4 (7.1%)	2 (3.8%)	6 (5.5%)
Urinary tract infection	4 (7.1%)	2 (3.8%)	6 (5.5%)
Pain	4 (7.1%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)
Chills	3 (5.4%)	1 (1.9%)	4 (3.7%)
Fatigue	3 (5.4%)	1 (1.9%)	4 (3.7%)
Constipation	1 (1.8%)	3 (5.7%)	4 (3.7%)
Back pain	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Headache	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Hypertension	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Influenza-like illness	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a AEs were coded using MedDRA.
b If a patient experienced more than one episode of a particular AE, the patient was counted only once for the event.
Note: The denominator for the percentages was the total number of patients in each treatment group. AEs are listed in descending order of frequency in the overall population, then by descending frequency in the zoledronic acid group, then alphabetically.
Source: HUS121 CSR Table 12-3（5.3.5.1.8）

9.2.4.2.2 有害事象の分析

本試験中に観察された有害事象は、本試験対象集団および薬効群で予測されたものであり、大部分は軽度か中等度で、一過性であった。

- 全般的評価

安全性解析対象集団の 109 名中 73 名（67.0%）｛ゾレドロン酸群で 42 名（75.0%）およびラロキシフェン群で 31 名（58.5%）｝に 1 つ以上の有害事象が発現した。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象の PSOC は、感染症および寄生虫症 infections and infestations（ゾレドロン酸群 32.1%、ラロキシフェン群 26.4%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 25.0%、ラロキシフェン群 20.8%）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（ゾレドロン酸群 21.4%、ラロキシフェン群 15.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（ゾレドロン酸群 28.6%、ラロキシフェン群 5.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 respiratory, thoracic and mediastinal disorders（ゾレドロン酸群 10.7%、ラロキシフェン群 5.7%）であった。

ゾレドロン酸群で試験期間中に最も発現率が高かった有害事象は悪心 nausea（12.5%）と発熱 pyrexia（10.7%）であった。

- 因果関係が否定できない有害事象

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、22 名（20.2%）でみられた。ゾレドロン酸群（18 名、32.1%）はラロキシフェン群（4 名、7.5%）と比較し、発現頻度が高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PSOC は、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（ゾレドロン酸群 25.0%、ラロキシフェン群 3.8%）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（ゾレドロン酸群 14.3%、ラロキシフェン群 5.7%）および胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 14.3%、ラロキシフェン群被験者なし）であった。治験薬との因果関係が否定できない他の有害事象の PSOC は、神経系障害 nervous system disorders（各群 1 名）、心臓障害 cardiac disorders、眼障害 eye disorders、臨床検査 investigations 、呼吸器、胸郭および縦隔障害 respiratory, thoracic and mediastinal disorders および皮膚および皮下組織障害 skin and subcutaneous tissue disorders（ゾレドロン酸群各 1 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のうち、いずれかの投与群で 5%以上の発現率であったものは、筋肉痛 myalgia（ゾレドロン酸群 7.1%、ラロキシフェン群 5.7%）、発熱 pyrexia（ゾレドロン酸群 10.7%、ラロキシフェン群被験者なし）、悪心 nausea（ゾレドロン酸群 8.9%、ラロキシフェン群被験者なし）、疼痛 pain（ゾレドロン酸群 7.1%、ラロキシフェン群被験者なし）、悪寒 chills（ゾレドロン酸群 5.4%、ラロキシフェン群 1.9%）、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness（ゾレドロン酸群 5.4%、ラロキシフェン群被験者なし）および関節痛 arthralgia（ゾレドロン酸群 5.4%、ラロキシフェン群被験者なし）であった。

- 有害事象の重症度

大部分の有害事象は軽度または中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。重度の有害事象は 6 名（ゾレドロン酸群 5 名、ラロキシフェン群 1 名）計 10 件が報告された。これらは蜂巣炎 cellulitis、帯状疱疹 herpes zoster（重篤な有害事象）、高血圧 hypertension（悪化）、インフルエンザ influenza、悪心 nausea、変形性関節症 osteoarthritis、疼痛 pain、処置による疼痛 procedural pain、ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection および歯膿瘍 tooth abscess であった。ゾレドロン酸群の悪心 nausea および疼痛

pain 1名と変形性関節症 osteoarthritis 1名は治験薬との因果関係は否定できないと判定された。これらは2～5日以内に回復した。他の重度の有害事象はすべて治験薬との因果関係は否定された。

- 有害事象の発現時期

PTによる発現時期別（点滴静注3日以内または3日超）の高頻度な（いずれかの群で5%以上）有害事象を表 9-12に示した。

点滴静注3日以内に有害事象を発現した被験者数は、ゾレドロン酸群で多かった（ゾレドロン酸群35.7%、ラロキシフェン群11.3%）。3日超では、ゾレドロン酸群とラロキシフェン群の有害事象発現率は均衡していた（ゾレドロン酸群64.3%、ラロキシフェン群54.7%）。

早発性の有害事象は、悪心 nausea および発熱 pyrexia の2つであり、それぞれ10.7%であった。いずれもゾレドロン酸群6名で報告された。いずれかの群で5%以上の発現率を示したその他の早発性有害事象は、関節痛 arthralgia（ゾレドロン酸群5.4%、ラロキシフェン群被験者なし）、悪寒 chills（ゾレドロン酸群5.4%、ラロキシフェン群1.9%）、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、（ゾレドロン酸群5.4%、ラロキシフェン群被験者なし）、筋肉痛 myalgia（ゾレドロン酸群5.4%、ラロキシフェン群5.7%）および疼痛 pain（ゾレドロン酸群7.1%、ラロキシフェン群被験者なし）であった。

いずれかの群で10%以上の発現率を示した遅発性有害事象はなかった。いずれかの群で5%以上の発現率を示した遅発性有害事象は、背部痛 back pain（ゾレドロン酸群5.4%、ラロキシフェン群被験者なし）、便秘 constipation（ゾレドロン酸群1.8%、ラロキシフェン群5.7%）、下痢 diarrhea（ゾレドロン酸群7.1%、ラロキシフェン群1.9%）、高血圧 hypertension（ゾレドロン酸群5.4%、ラロキシフェン群被験者なし）、副鼻腔炎 sinusitis（ゾレドロン酸群7.1%、ラロキシフェン群7.5%）および尿路感染 urinary tract infection（ゾレドロン酸群7.1%、ラロキシフェン群3.8%）であった。

表 9-12 PT 別の点滴静注 3 日以内および 3 日超に発現した高頻度（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）

AE Preferred Term [a,b] – n (%)	Zoledronic acid N = 56	Raloxifene N = 53	Overall N = 109
Early Onset AEs (onset ≤ 3 days after first dosing date) – n (%)			
Patients with any AE(s)	20 (35.7%)	6 (11.3%)	26 (23.9%)
Individual AE			
Nausea	6 (10.7%)	0 (0.0%)	6 (5.5%)
Pyrexia	6 (10.7%)	0 (0.0%)	6 (5.5%)
Myalgia	3 (5.4%)	3 (5.7%)	6 (5.5%)
Pain	4 (7.1%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)
Chills	3 (5.4%)	1 (1.9%)	4 (3.7%)
Arthralgia	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Influenza-like illness	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Later Onset AEs (onset > 3 days after first dosing date) – n (%)			
Patients with any AE(s)	36 (64.3%)	29 (54.7%)	65 (59.6%)
Individual AE			
Sinusitis	4 (7.1%)	4 (7.5%)	8 (7.3%)
Urinary tract infection	4 (7.1%)	2 (3.8%)	6 (5.5%)
Diarrhea	4 (7.1%)	1 (1.9%)	5 (4.6%)
Constipation	1 (1.8%)	3 (5.7%)	4 (3.7%)
Back pain	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Hypertension	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a AEs were coded using MedDRA.
b If a patient experienced more than one episode of a particular AE, the patient was counted only once for the event.
Note: The denominator for the percentages was the total number of patients in each treatment group. AEs are listed in descending order of frequency in the overall population, then by descending frequency in the zoledronic acid group, then alphabetically.
Source: HUS121 CSR Table 12-2（5.3.5.1.8）

- 部分集団（65 歳未満および 65 歳以上）の有害事象

全体の被験者集団と比較すると、両群ともに有害事象発現率は、65 歳未満の部分集団でわずかに高く、65 歳以上の部分集団おいてわずかに低かった。65 歳未満の部分集団では 1 件以上の有害事象を発現した被験者は、ゾレドロン酸群 76.7%、ラロキシフェン群 71.8%であった。65 歳以上の部分集団では、ゾレドロン酸群 69.2%、ラロキシフェン群 44.4%であった。全体の被験者集団ではゾレドロン酸群 75.0%、ラロキシフェン群 67.0%であった。

65 歳未満の部分集団で重度の有害事象がみられたのは、4 名（5.1%）（ゾレドロン酸群 3 名、ラロキシフェン群 1 名）8 件であった。ゾレドロン酸群の被験者番号：501/00006 では歯膿瘍 tooth abscess、蜂巣炎 cellulitis および帯状疱疹 herpes zoster（重篤な有害事象）、被験者番号：510/00001 では処置による疼痛 procedural pain、被験者番号：511/00006 では悪心 nausea、疼痛 pain およびブドウ球菌感染 Staphylococcal infection が認められた。ラロキシフェン群の 1 名（被験者番号：514/00011）はインフルエンザ influenza であった。

65 歳以上の部分集団では、重度な有害事象としてゾレドロン酸群で変形性関節症 osteoarthritis および高血圧 hypertension 各 1 名、計 2 名が報告された。

9.2.4.3 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

試験期間中の死亡例はなかった。重篤な有害事象を発現した被験者はゾレドロン酸群、ラロキシフェン群でそれぞれ 1 例であった。

9.2.4.3.1 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

9.2.4.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 9-13 に示した。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象は、年齢層別部分集団（65 歳未満および 65 歳以上）の各 1 名で発現した（65 歳未満の部分集団の 1 名にみられた重篤な有害事象は試験終了後に発現）。

表 9-13 PSOC 別かつ PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N = 56	Raloxifene N = 53	Overall N = 109
Patients with SAE(s) – n (%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (1.8%)
System Organ Class [a b] Preferred term			
Infections and infestations – n (%)	**1 (1.8%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.9%)**
Herpes zoster	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders – n (%)	**0 (0.0%)**	**1 (1.9%)**	**1 (0.9%)**
Gastric ulcer hemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (0.9%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event
a AEs were coded using MedDRA.
b If a patient experienced more than one episode of a particular AE, the patient was counted only once for the event.
Note: The denominator for the percentages was the total number of patients in each treatment group. AEs are listed in descending order of frequency by system organ class in the overall population, then by descending order of frequency in the zoledronic acid group.
Note: This table includes patients who experienced an SAE during their 6-month study treatment period. In addition, 1 raloxifene patient experienced an SAE (gastric ulcer), which had date of onset 3 days after her last study visit.
Source: HUS121 CSR Table 12-4（5.3.5.1.8）

9.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 9-14 に示した。

試験の中止に至った有害事象は、ゾレドロン酸群 2 名（3.6%）、ラロキシフェン群 1 名（1.9%）の計 3 名（2.8%）でみられた。ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：505/00003）は、中程度の悪心 nausea および浮動性めまい dizziness、1 名（被験者番号：517/00005）は、中程度のインフルエンザ様疾患 influenza-like illness および腎盂腎炎 pyelonephritis であった。ラロキシフェ

ン群の 1 名（被験者番号：517/00002）は中等度の浮動性めまい dizziness であった。これらのうちゾレドロン酸群のインフルエンザ様疾患 influenza-like illness、ラロキシフェン群の浮動性めまい dizziness は治験薬の因果関係は否定できないと判断され、他の有害事象は治験薬の因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象を有した 3 名の被験者はすべて 65 歳未満の部分集団であった。

表 9-14 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N = 56	Raloxifene N = 53	Overall N = 109
Patients with AE(s) leading to discontinuation – n (%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	3 (2.8%)
System Organ Class [a b] Preferred term			
Nervous system disorders – n (%)	**1 (1.8%)**	**1 (1.9%)**	**2 (1.8%)**
Dizziness	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (1.8%)
Gastrointestinal disorders – n (%)	**1 (1.8%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.9%)**
Nausea	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
General disorders [c] **– n (%)**	**1 (1.8%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.9%)**
Influenza-like illness	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Infections and infestations – n (%)	**1 (1.8%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.9%)**
Pyelonephritis	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
a AEs were coded using MedDRA.
b If a patient experienced more than one episode of a particular AE, the patient was counted only once for the event.
c General disorders and administration site conditions.
Note: The denominator for the percentages was the total number of patients in each treatment group. AEs are listed in descending order of frequency by system organ class in the overall population, then by descending order of frequency in the Zoledronic acid group, then by alphabetical order of system organ class.
Source: HUS121 CSR Table 12-5（5.3.5.1.8）

9.2.4.4 臨床検査値の評価

試験期間中の臨床検査値の変化では、本試験の有効性評価項目に直接関連したパラメータを除き、臨床検査値のベースラインに対する変化は小さく、群間で臨床上問題となる変化はなかった。

大多数の被験者は、試験中に異常検査値を示さなかった。

臨床検査値異常により試験中止となった被験者はなかった。正常範囲外の臨床検査値の割合で、臨床上問題となる群間差はみられなかった。ラロキシフェン群 4 名で、臨床検査値異常に関連する以下の有害事象として、中等度の脂質異常症の悪化 worsening dyslipidemia、中等度の鉄欠乏性貧血 iron deficiency anemia、軽度の甲状腺機能低下症 hypothyroidism および中等度の貧血 anemia がみられた。これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された。2 件の貧血は治療により回復した。甲状腺機能低下症、脂質異常症は、試験終了時に継続していた。一方、ゾレドロン酸群では臨床検査値異常に関連する有害事象の報告はなかった。

臨床検査値が増悪、未変化または改善した被験者の割合も両群ともに同程度であった。

9.2.4.5 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

9.2.4.5.1 バイタルサイン

バイタルサインに臨床上問題となる変化は認められなかった。ゾレドロン酸群の 3 名（5.4%）にバイタルサインに関連する有害事象として高血圧の悪化 worsening hypertension がみられたが、いずれも処置なく回復した。ラロキシフェン群にはなかった。

9.3 結論

- 有効性の主要評価項目である尿中 NTx の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化量は、ゾレドロン酸群の方がラロキシフェンの群と比較して、統計学的に有意な低下が認められた。その他の時点（2 および 4 ヵ月後）でも、尿中 NTx はゾレドロン酸が有意に低下した。
- もう一つの重要な生化学的有効性評価尺度である血清 BSAP のベースラインに対する変化も、すべての時点（2、4 および 6 ヵ月後）でゾレドロン酸群の方がラロキシフェン群と比較して、統計学的に有意な低下を示した。
- 有害事象の総発現率は、ゾレドロン酸群がラロキシフェン群と比べて高く、両群の差が最も大きかったのは初回投与 3 日以内の有害事象であった。発現頻度の高い有害事象のうち、ゾレドロン酸群の方がラロキシフェン群より発現率が高かったのは、悪心 nausea、発熱 pyrexia、疼痛 pain、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness 等の既知の急性期反応であった。
- いずれの投与群とも、点滴静注に対する満足度は高く、1 日 1 回経口投与よりも、年 1 回の点滴静注を選好することが示された。

10. H2409 試験（海外 IIIb 相試験、参考資料）

10.1 試験方法の概要

10.1.1 試験の標題

閉経後骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸（5 mg）年 1 回投与とテリパラチド（20 μg）1 日 1 回皮下投与の併用療法の作用を評価する 1 年間の国際多施設共同、無作為化、部分的二重盲検試験

10.1.2 治験責任医師

Dr. Felicia Cosman 他

10.1.3 治験実施医療機関

ヨーロッパ、米国を含む 4 ヵ国、計 35 施設

10.1.4 公表文献

Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, Mckay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet 2013; 382(9886): 50-6.

10.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2006 年 12 月 4 日
最終被験者の観察終了日：2009 年 2 月 3 日

10.1.6 開発のフェーズ

IIIb 相

10.1.7 試験の目的

10.1.7.1 主要目的

ゾレドロン酸（5 mg）年 1 回点滴静注とテリパラチド（20 μg）1 日 1 回皮下投与の併用療法がテリパラチド単独投与に対して 52 週後の腰椎 BMD の増加率で非劣性であることを検証する。また、非劣性が検証された場合、優越性も評価する。

10.1.7.2 副次目的

- ゾレドロン酸（5 mg）とテリパラチド（20 μg）併用療法が、52 週後の大腿骨近位部の BMD 変化率に及ぼす影響をテリパラチド（20 μg）単独療法と比較する。
- ゾレドロン酸（5 mg）とテリパラチド（20 μg）併用療法が、13 および 26 週後の腰椎および大腿骨近位部の BMD 変化率に及ぼす影響を、テリパラチド（20 μg）単独療法と比較する。

- ゾレドロン酸（5 mg）とテリパラチド（20 μg）併用療法が、13、26 および 52 週後の腰椎および大腿骨近位部の BMD 変化率に及ぼす影響をゾレドロン酸（5 mg）単独療法と比較する。
- ゾレドロン酸（5 mg）とテリパラチド（20 μg）併用療法が、4、8、26、39 および 52 週後の骨代謝マーカー（P1NP および βCTx）に及ぼす影響をテリパラチド（20 μg）単独療法およびゾレドロン酸（5 mg）単独療法と比較する。

10.1.8 試験方法

本試験は、閉経後骨粗鬆症患者にゾレドロン酸年 1 回投与とテリパラチド 1 日 1 回皮下投与の併用療法による作用を評価する国際多施設共同、無作為化、部分的ダブルダミー、1 年間の部分的二重盲検試験であった。

被験者を以下の 3 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

(1) ゾレドロン酸 5 mg（無作為化時に 1 回、点滴静注）およびテリパラチド 20 μg（52 週間 1 日 1 回皮下投与）
(2) ゾレドロン酸 5 mg（無作為化時に 1 回、点滴静注）
(3) ゾレドロン酸に対応するプラセボ（無作為化時に 1 回、点滴静注）およびテリパラチド 20 μg（52 週間 1 日 1 回、皮下投与）

すべての被験者にスクリーニング時から試験期間を通してカルシウム 500～600 mg 以上を 1 日 2 回およびビタミン D 400～800 IU／日を投与した。

来院時期と評価スケジュールを表 10-1 に示した。各評価項目の実施時期を表中の「X」で示した。

表 10-1 来院および評価スケジュール

Visit	Cat.	1 (Scr)	2 (Rand /treat)	3	4	5	6	7	8	9
Week					**4**	**8**	**13**	**26**	**39**	**52**
Day[1]		**-35 to -1**	**1**	**10 +/- 1**	**28 +/- 5**	**56 +/-5**	**91 +/- 7**	**182 +/- 14**	**273 +/- 14**	**365 - 14**
Informed consent	S	X								
Medical history	D	X	X							
Demography/background	D	X								
Inclusion/exclusion criteria	S	X	X							
Prior/concomitant medications	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse experiences	D			X	X	X	X	X	X	X
Physical exam[2]	D	X								X
Vital signs	D	X[3]	X[4]					X[4]		X[4]
Central laboratory tests (hematology, biochemistry, urinalysis)[5]	D	X						X		X
Serum creatinine for creatinine clearance and weight[6]	D	X								X
Renal monitoring: serum calcium & creatinine, BUN, electrolytes, magnesium, phosphorus and urinalysis	D			X						
Serum 25(OH) vitamin D	D**	X								
DXA lumbar spine and total hip[7, 8]	D	X[9]					X	X		X
Vertebral x-ray (lumbar spine)[8]	D	X[10]								X
Bone marker (blood)[11]	D		X		X	X		X	X	X
Dispense calcium / vitamin D[12]		X			X			X		
Zoledronic acid administration[13]	D		X							
Dispense/administer teriparatide[14]	D		X		X	X	X	X	X	
Compliance – teriparatide medication	D			X	X	X	X	X	X	X
Study completion/premature discontinuation visit	D									X

[1] The visit window for Visit 3 was 9-11 days following Visit 2. The remaining visit windows were as follows: Visits 4 and 5, ± 5 days; Visit 6, ± 7 days; and Visits 7, 8, and 9, ± 14 days.

[2] Physical exam at Visit 1 included smoking history, alcohol history, fracture risk factors, and menstruation history.

[3] Vital signs at baseline: sitting blood pressure, pulse rate, weight, body temp and respiratory rate.

[4] Vital signs at Visits 2, 7 and 9: sitting blood pressure, pulse rate, weight.

[5] If serum calcium at the dosing visit (randomization visit) was less than 8 mg/dL (2 mmol/L), the patient was not to receive study medication.

[6] Creatinine clearance values were calculated within 3 weeks prior to the dosing visit (randomization visit) and the results known to the investigator prior to dosing. The patient's weight was obtained and recorded each time a blood sample was drawn for creatinine clearance determination.

[7] DXA machines were cross-calibrated by the central imaging laboratory and monitored for drift.

[8] The Visit 9 vertebral lumbar spine x-ray and BMD lumbar spine and total hip scans were completed within 10-15 days prior to the Visit 9 procedures.

[9] The BMD value for femoral neck was also assessed for patient inclusion at the screening visit (Visit 1).

[10] A lateral thoracic vertebral x-ray could be taken at the screening visit (Visit 1) in order to meet the fracture inclusion criteria associated with the BMD T score of -2.0 or less.

[11] Serum samples for bone markers were collected after an overnight fast for at least 8 hours, between 7:00 and 11:00 AM. Patients were not discouraged from drinking water. Serum samples were drawn for measurements of beta-CTx and P1NP.

[12] Patients received elemental calcium 500 – 600 mg BID and vitamin D 400 – 800 IU daily, beginning at screening.

[13] Zoledronic acid 5 mg or placebo was administered once as an i.v. infusion over 15 minutes

[14] Teriparatide 20 μg was self-administered daily by subcutaneous injection beginning on Day 1 (randomization) and continued through week 52. An adequate supply of teriparatide was dispensed to the patient to last until the next visit.

Source: H2409 CSR Table 9-3（5.3.5.1.9）

10.1.9 目標被験者数

閉経後骨粗鬆症患者を 3 群に 1 群当たり 120 名を割り付け、3 群で 360 名を組み入れる計画とした。

10.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、骨粗鬆症を有する閉経後女性患者とした。選択基準を以下に示した。

- 45～89 歳の閉経後女性。なお、次の基準のうちいずれか 1 つを満たす場合、患者は閉経後とみなした。
  - 50 歳未満で最終月経から 18 ヵ月以上経過
  - 50 歳以上で最終月経から 12 ヵ月以上経過
  - 1 年以上前に両側卵巣摘徐の記録がある
- 以下のいずれかに合致する患者
  - 大腿骨頸部、大腿骨近位部または腰椎 BMD の T スコアが−2.5 以下
  - 大腿骨頸部、大腿骨近位部または腰椎 BMD の T スコアが−2.0 以下で、骨粗鬆症性椎体骨折が 1 個以上あるか、または過度の外力に起因するものではない椎体以外の骨粗鬆症性骨折歴がある

10.1.11 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。

- ビスホスホネート製剤（治験薬以外）
- ラネル酸ストロンチウム製剤
- カルシトニン製剤
- SERM
- HRT
- チボロン
- 現在開発中の他の治験薬

10.1.12 治験薬、用量および投与方法

10.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸：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 103 mL 過量充填された希釈不要の溶液
- ゾレドロン酸プラセボ : 100 mL の点滴静注ができるように、プラスチックボトルに 103 mL 過量充填された希釈不要の 100 mL 滅菌水（0.9%生理食塩液）
- テリパラチド（Forteo/Forsteo^{TM}）：テリパラチド 250 µg/mL 溶液が 3.3 mL ペン型注入器に充填された Eli Lilly 社により製造されたペン型製剤。テリパラチド製剤は Novartis 社の現地の Country Pharma Organizations から購入した。テリパラチドのプラセボ製造が困難なため、本試験は部分的ダブルダミーで試験を実施した。

10.1.12.2 投与方法

Visit 2（無作為化時）にゾレドロン酸 5.0 mg/100 mL またはプラセボ 100 mL を末梢静脈内に 15 分かけて投与した。また、28 日分のテリパラチドが充填されているペン型テリパラチド製剤を、試験終了（52 週後）まで 1 日当たり 20 µg 自己注射により皮下投与した。なお、すべての被験者にはスクリーニング期から最低 500～600 mg／日のカルシウムおよび 400～800 mg／日のビタミン D を投与した。

10.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は単回投与であった。テリパラチドは観察期間終了まで 1 日 1 回投与された。
観察期間は 1 年間であった。

10.1.14 評価方法

10.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目：52 週後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率
- 副次評価項目：以下の項目に関して、ゾレドロン酸およびテリパラチド併用療法の作用をテリパラチド単独療法またはゾレドロン酸単独療法と比較した。
  - 13 および 26 週後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率
  - 13、26 および 52 週後の大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率
  - 4、8、26、39 および 52 週後の骨形成マーカー（P1NP）のベースラインに対する変化
  - 4、8、26、39 および 52 週後の骨吸収マーカー（βCTx）のベースラインに対する変化

[2] 評価方法

- BMD の測定：スクリーニング、13、26 および 52 週後（または早期終了）に腰椎（L1-4）および大腿骨近位部の BMD を DXA により測定した。スクリーニング時には大腿骨頸部も測定した。BMD は各治験実施医療機関で測定し、画像の評価は中央の読影担当者が行った。
- X 線による測定：スクリーニング（Visit 1）および 52 週後（または早期終了時）に腰椎の側面 X 線撮影を行った。X 線は各治験実施医療機関で撮影し、画像の評価は中央の読影担当者が行った。

- 骨代謝マーカーの解析：Visit 2、4、5、7、8 および 9（ベースライン、4、8、26、39 および 52 週後）に骨形成マーカー（P1NP）および骨吸収マーカー（βCTx）を測定した。8 時間以上の一晩絶食後の採血とし、午前 7 時～11 時の間に行った。採血日の採血前の治験薬、カルシウムおよびビタミン D の投与は禁止した。

10.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、すべての有害事象のモニタリングと記録、臨床検査（血液学検査、血液生化学検査、尿検査）の定期的なモニタリング、身体的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数）および体重を測定した。腎に対する安全性、骨の安全性および臨床骨折の発生を、試験期間を通じ綿密にモニタリングした。

10.1.15 統計手法

主要評価項目の主要な解析は ITT 集団および PP 集団を解析対象とした。ITT 集団は、無作為化されたすべての被験者とした。PP 集団は、ITT 集団のうち実施計画書からの重要な逸脱のない被験者とした。

主要評価項目の主要な解析は、腰椎 BMD のベースラインから 52 週後までの変化率の差{（ゾレドロン酸およびテリパラチド群）−テリパラチド群} の両側 95%信頼区間に基づいた。信頼区間は、国、治療（3 群）を因子とした分散分析から差の最小二乗平均値を用いて算出した。ITT および PP 集団の両方で、信頼区間の下限が事前に定義した−2.0%より大きい場合、非劣性とした。両側 5%の有意水準で非劣性が示された場合、ITT 集団で投与群、国を因子とする二元配置分散分析を用いて、テリパラチド単独投与群に対するゾレドロン酸およびテリパラチド併用群の優越性を両側有意水準 5%で検定した。

副次評価項目の解析は、各 Visit の腰椎および大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率の群間差の両側 95%信頼区間とした。

信頼区間は主要解析で定義したモデルを用いて、国、3 群を因子とした分散分析から差の最小二乗平均値を用いて算出した。副次解析では投与群、国を因子とした二元配置分散分析を用いて行った。

骨代謝マーカーの副次解析は対数変換を用いて算出したベースラインに対する各測定時期の比を基にした。対ベースライン比は、ベースラインからの変化率と同様に解釈できる。

各時点での骨代謝マーカーの解析は、対数変換した値を用いて、投与群、国を因子とし、ベースライン値を共変量とした二元配置共分散分析を用いて行った。

安全性に関しては、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む、安全性解析対象集団を対象に解析した。有害事象は、MedDRA を用いて PSOC および PT 別に要約した（MedDRA Ver.12、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。

10.1.16 被験者数の設定根拠

52 週後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率がゾレドロン酸およびテリパラチド群とテリパラチド群で等しいとして仮定し、標準偏差が 4.5%であるとする対立仮説に基づき、ゾレドロン酸およびテリパラチド群とテリパラチド群の 52 週後の腰椎 BMD のベースラインに対す

る変化率の差の両側 95%信頼区間の下限が−2.0%以上を約 90%の検出力で検出する被験者数は、1 群当たり約 108 名と算出された。脱落率を 10%とし、総被験者数を約 360 名と設定した。

10.2 結果の要約

10.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳および解析対象集団を表 10-2 および表 10-3 に示した。412 名の被験者を無作為化し、ITT 集団とした。ゾレドロン酸群 137 名、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 137 名、テリパラチド群 138 名を割り付けた。このうち、24 名（5.8%）が試験を中止し、388 名（94.2%）が試験を完了した。中止例の割合はゾレドロン酸群（4.4%）、テリパラチド群（5.1%）よりゾレドロン酸およびテリパラチド群（8.0%）で高かった。テリパラチド群の 1 名が無作為化後に治験薬投与を受けなかったため、ITT からこの 1 名を除いた 411 名を安全性解析対象集団とした。

表 10-2 被験者の内訳（ITT 集団）

Disposition	Zol 5 mg N=137 n (%)	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137 n (%)	Placebo + PTH 20 µg N=138 n (%)	Total N=412 n (%)
Completed	131 (95.6)	126 (92.0)	131 (94.9)	388 (94.2)
Discontinued	6 (4.4)	11 (8.0)	7 (5.1)	24 (5.8)
Adverse event (s)	2 (1.5)	5 (3.6)	3 (2.2)	10 (2.4)
Subject withdrew consent	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.4)	6 (1.5)
Lost to follow-up	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.4)	5 (1.2)
Death	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Protocol deviation	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Administrative problems	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source: H2409 CSR Table 10-1（5.3.5.1.9）

表 10-3 解析対象集団

Population	Zol 5 mg N=137 n (%)	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137 n (%)	Placebo + PTH 20 µg N=138 n (%)	Total N=412 n (%)
ITT	137 (100.0)	137 (100.0)	138 (100.0)	412 (100.0)
Per-protocol	124 (90.5)	104 (75.9)	109 (79.0)	337 (81.8)
Safety	137 (100.0)	137 (100.0)	137 (99.3)	411 (99.8)

Source: H2409 CSR Table 11-1（5.3.5.1.9）

10.2.2 被験者背景

ITT 集団の被験者背景を表 10-4、表 10-5 および表 10-6 に示した。ベースラインの人口統計学的特性には 3 群間に大きな差は認められなかった。

ベースラインの腰椎 BMD T スコアが−3.0 以下はゾレドロン酸群（48.2%）がゾレドロン酸およびテリパラチド群（40.1%）、テリパラチド群（42.8%）より多かった。T スコアが−2.0 超

はゾレドロン酸群（13.1%）がゾレドロン酸およびテリパラチド群（10.9%）、テリパラチド群（7.2%）よりやや多かった。

表 10-4 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographic variable	Zol 5 mg N=137	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137	Placebo + PTH 20 µg N=138	Total N=412
Race – n (%)				
Caucasian	135 (98.5)	132 (96.4)	135 (97.8)	402 (97.6)
Other	2 (1.5)	5 (3.6)	3 (2.2)	10 (2.4)
Age (years)				
n	137	137	138	412
Mean	66.1	65.0	63.8	65.0
SD	9.02	8.78	9.08	8.99
Median	67.0	64.0	62.5	65.0
Min	45.0	46.0	45.0	45.0
Max	83.0	86.0	87.0	87.0
Age group (years) – n (%)				
45–64 years	57 (41.6)	69 (50.4)	77 (55.8)	203 (49.3)
65–74 years	50 (36.5)	44 (32.1)	43 (31.2)	137 (33.3)
≥ 75 years	30 (21.9)	24 (17.5)	18 (13.0)	72 (17.5)
Weight (kg)				
n	137	137	138	412
Mean	62.6	63.5	63.6	63.2
SD	12.00	11.11	9.97	11.04
Median	62.0	61.4	61.3	61.8
Min	30.9	40.2	46.8	30.9
Max	110.0	93.2	100.9	110.0
Height (cm)				
n	137	137	138	412
Mean	157.1	158.4	158.7	158.1
SD	7.19	6.96	6.25	6.83
Median	157.0	158.5	158.4	158.2
Min	140.0	141.6	144.0	140.0
Max	172.7	175.3	174.0	175.3
Body mass index (kg/m^2)				
n	137	137	138	412
Mean	25.3	25.3	25.3	25.3
SD	4.42	4.14	4.15	4.22
Median	25.0	24.5	24.7	24.6
Min	13.1	17.2	17.7	13.1
Max	41.6	38.0	39.1	41.6

Source: H2409 CSR Table 11-2（5.3.5.1.9）

表 10-5 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（ITT 集団）

Background variable	Zol 5 mg N=137	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137	Placebo + PTH 20 µg N=138	Total N=412
Creatinine clearance group (mL/min) – n (%)				
<30 (1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 – <35	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.2)	5 (1.2)
35 – <40	2 (1.5)	4 (2.9)	5 (3.6)	11 (2.7)
40 – 50	15(10.9)	8 (5.8)	8 (5.8)	31 (7.5)
>50 – < 60	21 (15.3)	26 (19.0)	20 (14.5)	67 (16.3)
≥60	97 (70.8)	99 (72.3)	102 (73.9)	298 (72.3)
Creatinine clearance (mL/min)				
n	137	137	138	412
Mean	72.3	73.5	73.2	73.0
SD	22.61	20.28	20.32	21.05
Median	65.5	71.4	73.5	70.8
Min	31.8	36.0	30.6	30.6
Max	156.5	149.4	136.5	156.5
Alcohol consumption (drinks/day) – n (%)				
< 1	123 (89.8)	117 (85.4)	115 (83.3)	355 (86.2)
1 – 2	14 (10.2)	17 (12.4)	23 (16.7)	54 (13.1)
3 or more	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
Has the patient smoked in the past 6 months? – n (%)				
Yes	22 (16.1)	12 (8.8)	23 (16.7)	57 (13.8)
No	115 (83.9)	125 (91.2)	115 (83.3)	355 (86.2)
Years since menopause				
n	137	137	138	412
Mean	19.6	18.1	17.5	18.4
SD	9.55	10.00	10.58	10.07
Median	21.0	18.0	16.5	18.0
Min	1.0	1.0	1.0	1.0
Max	48.0	50.0	43.0	50.0
Serum 25-OH vitamin D level (nmol/L)				
n	137	137	138	412
Mean	74.1	73.4	76.2	74.6
SD	37.92	25.18	38.02	34.19
Median	67.0	68.0	70.0	68.0
Min	36.0	39.0	38.0	36.0
Max	372.0	210.0	362.0	372.0

(1) Protocol deviation

Source: H2409 CSR Table 11-3（5.3.5.1.9）

表 10-6 被験者背景－ベースラインの BMD（ITT 集団）

Baseline variable	Zol 5 mg N=137	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137	Placebo + PTH 20 µg N=138	Total N=412
Standardized lumbar spine BMD (g/cm^2)				
n	135	137	138	410
Mean	0.72	0.74	0.73	0.73
SD	0.095	0.096	0.087	0.093
Median	0.72	0.73	0.73	0.73
Min	0.51	0.41	0.54	0.41
Max	1.11	1.11	1.14	1.14
Standardized total hip BMD (g/cm^2)				
n	136	137	138	411
Mean	0.68	0.71	0.71	0.70
SD	0.087	0.104	0.087	0.094
Median	0.68	0.71	0.71	0.70
Min	0.46	0.42	0.47	0.42
Max	0.90	1.00	0.94	1.00
Standardized femoral neck BMD (g/cm^2)				
n	136	137	138	411
Mean	0.59	0.63	0.63	0.62
SD	0.079	0.094	0.077	0.085
Median	0.58	0.63	0.62	0.61
Min	0.41	0.38	0.42	0.38
Max	0.86	0.94	0.83	0.94
Lumbar spine T-score – n (%)				
≤ -3.0	66 (48.2)	55 (40.1)	59 (42.8)	180 (43.7)
> -3.0 – -2.5	33 (24.1)	47 (34.3)	47 (34.1)	127 (30.8)
> -2.5 – -2.0	17 (12.4)	19 (13.9)	22 (15.9)	58 (14.1)
> -2.0 (1)	18 (13.1)	15 (10.9)	10 (7.2)	43 (10.4)
Missing	3 (2.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.0)
Lumbar spine T-score				
n	134	136	138	408
Mean	-2.88	-2.79	-2.87	-2.85
SD	0.883	0.892	0.807	0.860
Median	-2.97	-2.80	-2.80	-2.89
Min	-5.05	-6.00	-4.90	-6.00
Max	0.73	0.70	1.10	1.10

(1) Protocol deviation

Source: H2409 CSR Table 11-4（5.3.5.1.9）

多くの被験者（93.7%）が合併症を 1 つ以上有していた。PSOC で最も多かった 2 つの分類は筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（57.3%）および血管系疾患 vascular disorders（44.2%）であった。最も一般的に（10%以上）に報告された合併症は高血圧 hyperension（33.0%）、変形性関節症 osteoarthritis（24.0%）、背部痛 back pain（22.8%）、高コレステロール血症 hypercholesterolemia（22.1%）、うつ病 depression（13.1%）、不眠症 insomnia（12.1%）、関節炎 arthralgia（10.9%）、薬物過敏症 drug hypersensitivity（10.7%）、胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease（10.2%）であった。

10.2.3 有効性の結果

10.2.3.1 主要な有効性の結果

ITT 集団の腰椎 BMD のベースラインから 52 週後（欠測値は除外）までの変化率の群間比較を表 10-7 に示した。

腰椎 BMD の変化率率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 7.51%、テリパラチド群 7.05%、ゾレドロン酸群 4.37%であった。ゾレドロン酸およびテリパラチド群とテリパラチド群の最小二乗平均の差の 95%信頼区間の下限が−0.65%であり、非劣性マージン（−2.0%）より大きいので、ベースラインに対する 52 週後の腰椎 BMD の増加に関して、ゾレドロン酸およびテリパラチド群はテリパラチド群に対し非劣性であると結論づけられた。

52 週後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸およびテリパラチド群がテリパラチド群に比べて高かったが、両群間に有意差は認められなかった（p=0.4147）。

52 週時の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸およびテリパラチド群（7.51%）がゾレドロン酸群（4.37%）に比べ高く、両群間に有意差が認められた（最小二乗平均の差 3.14%、p<0.0001）。

ITT 集団を対象とした 52 週後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率に対し分散分析では、投与群と国とは相互に影響しなかった（p=0.1756）。

表 10-7 腰椎 BMD の 52 週後のベースラインに対する変化率の群間比較（ITT 集団）

Treatment	n	LSM (SE)	Pair-wise treatment comparison	LSM difference	95% CI of LSM difference (1)	p-value (2)
ZOL 5 mg + PTH 20 µg	122	7.51 (0.414)	(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (Placebo + PTH 20 µg)	0.46 (0.565)	-0.65, 1.57	0.4147
			(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	3.14 (0.568)	2.02, 4.25	<0.0001
Placebo + PTH 20 µg	131	7.05 (0.398)	(Placebo + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	2.68 (0.557)	1.58, 3.77	<0.0001
ZOL 5 mg	128	4.37 (0.401)				

ZOL=zoledronic acid; PTH=parathyroid hormone; SE=standard error; LSM = least squares mean, CI = confidence interval

(1) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
(2) p-value is obtained from ANOVA with treatment and country as explanatory variables.

Source: H2409 CSR Table 11-6（5.3.5.1.9）

10.2.3.2 副次的な有効性の結果

- 測定時期ごとの腰椎 BMD のベースラインに対する変化率

  各測定時点の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較を表 10-8 に示した。ゾレドロン酸およびテリパラチド群の腰椎 BMD のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、テリパラチド群と比較して 26 週後（それぞれ 6.31% vs 4.45%）同様、13 週後（それぞれ 4.65% vs 2.88%）でも大きかった。両群間には有意水準 5%で有意差が認められた。最小二乗平均群間差は 13 週後が 1.77%、26 週後が 1.85%であった（いずれも p<0.0001）。

テリパラチド群ではゾレドロン酸群に比し 52 週時点の腰椎 BMD が有意に増加した（p<0.0001）。

表 10-8 腰椎 BMD の 13 および 26 週後のベースラインに対する変化率（ITT 集団）

Treatment	n	LSM (SE)	Pair-wise treatment comparison	LSM difference	95% CI of LSM difference (1)	p-value (2)
Week 13						
ZOL 5 mg + PTH 20 µg	127	4.65 (0.302)	(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (Placebo + PTH 20 µg)	1.77 (0.418)	0.95, 2.59	<0.0001
			(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	1.68 (0.418)	0.86, 2.50	<0.0001
Placebo + PTH 20 µg	131	2.88 (0.297)	(Placebo + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	-0.09 (0.415)	-0.91, 0.72	0.8249
ZOL 5 mg	131	2.97 (0.297)				
Week 26						
ZOL 5 mg + PTH 20 µg	128	6.31 (0.337)	(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (Placebo + PTH 20 µg)	1.85 (0.465)	0.94, 2.77	<0.0001
			(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	2.43 (0.466)	1.52, 3.35	<0.0001
Placebo + PTH 20 µg	132	4.45 (0.330)	(Placebo + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	0.58 (0.462)	-0.33, 1.49	0.2118
ZOL 5 mg	130	3.87 (0.333)				

ZOL=zoledronic acid; PTH=parathyroid hormone; SE=standard error; LSM = least squares mean, CI = confidence interval

(1) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
(2) p-value is obtained from ANOVA with treatment and country as explanatory variables.

Source: H2409 CSR Table 11-7（5.3.5.1.9）

- 測定時期ごとの大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率

測定時期ごとの大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率を表 10-9 に示した。ゾレドロン酸およびテリパラチド群の大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、テリパラチド群と比較して 13 週後（それぞれ 2.54% vs 0.75%）、26 週後（それぞれ 2.31% vs 0.89%）および 52 週後（それぞれ 2.33% vs 1.10%）のいずれでも大きかった。3 時点すべてで両群間に有意差が認められた（最小二乗平均の差 1.79%、1.42%、1.23%、いずれも p<0.005）。

ゾレドロン酸およびテリパラチド群の大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群と比較して 13 週後（それぞれ 2.54% vs 1.53%）、26 週後（それぞれ 2.31% vs 1.73%）および 52 週後（それぞれ 2.33% vs 2.16%）のいずれでも大きかった。13 週後には両群間の差に有意差が認められた（最小二乗平均の差 1.01%、p=0.0010）、26 および 52 週後には有意差は認められなかった（それぞれ p=0.1105、0.7038）。ゾレドロン酸群ではテリパラチド群に比べ 13、26 および 52 週後の大腿骨近位部 BMD が有意に増加した（すべて p<0.05）。

表 10-9 大腿骨近位部 BMD の 13、26 および 52 週後のベースラインに対する変化率

Treatment	n	LSM (SE)	Pair-wise treatment comparison	LSM difference	95% CI of LSM difference (1)	p-value (2)
Week 13						
ZOL 5 mg + PTH 20 µg	127	2.54 (0.222)	(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (Placebo + PTH 20 µg)	1.79 (0.305)	1.19, 2.39	<0.0001
			(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	1.01 (0.305)	0.41, 1.61	0.0010
Placebo + PTH 20 µg	133	0.75 (0.216)	(Placebo + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	-0.78 (0.302)	-1.37, -0.19	0.0100
ZOL 5 mg	133	1.53 (0.216)				
Week 26						
ZOL 5 mg + PTH 20 µg	128	2.31 (0.265)	(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (Placebo + PTH 20 µg)	1.42 (0.364)	0.71, 2.14	0.0001
			(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	0.59 (0.366)	-0.13, 1.31	0.1105
Placebo + PTH 20 µg	133	0.89 (0.259)	(Placebo + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	-0.84 (0.363)	-1.55, -0.12	0.0218
ZOL 5 mg	130	1.73 (0.262)				
Week 52						
ZOL 5 mg + PTH 20 µg	123	2.33 (0.312)	(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (Placebo + PTH 20 µg)	1.23 (0.429)	0.38, 2.07	0.0045
			(ZOL 5 mg + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	0.16 (0.429)	-0.68, 1.01	0.7038
Placebo + PTH 20 µg	129	1.10 (0.304)	(Placebo + PTH 20 µg) – (ZOL 5 mg)	-1.06 (0.423)	-1.89, -0.23	0.0125
ZOL 5 mg	129	2.16 (0.303)				

ZOL=zoledronic acid; PTH=parathyroid hormone; SE=standard error; LSM = least squares mean, CI = confidence interval

(1) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
(2) p-value is obtained from ANOVA with treatment and country as explanatory variables.

Source: H2409 CSR Table 11-8（5.3.5.1.9）

➢ 血清 βCTx の推移

各群の試験期間中の血清 βCTx の経時的推移を図 10-1 に示した。

ゾレドロン酸およびテリパラチド群の血清 βCTx 抑制作用は 4 および 8 週後に最も大きく、その後、26、39 および 52 週後にわたり次第に減弱した。ゾレドロン酸群では、4 週後に最大の低下を示し、その後 52 週後までわずかに上昇した。テリパラチド群の血清 βCTx は 4 週後から 26 週後までは上昇し、その後 52 週後までわずかに低下した。

ゾレドロン酸およびテリパラチド群の血清 βCTx はいずれの時点（4、8、26、39 および 52 週後）でもテリパラチド群と比較して有意に低下した（すべて p<0.0001）。

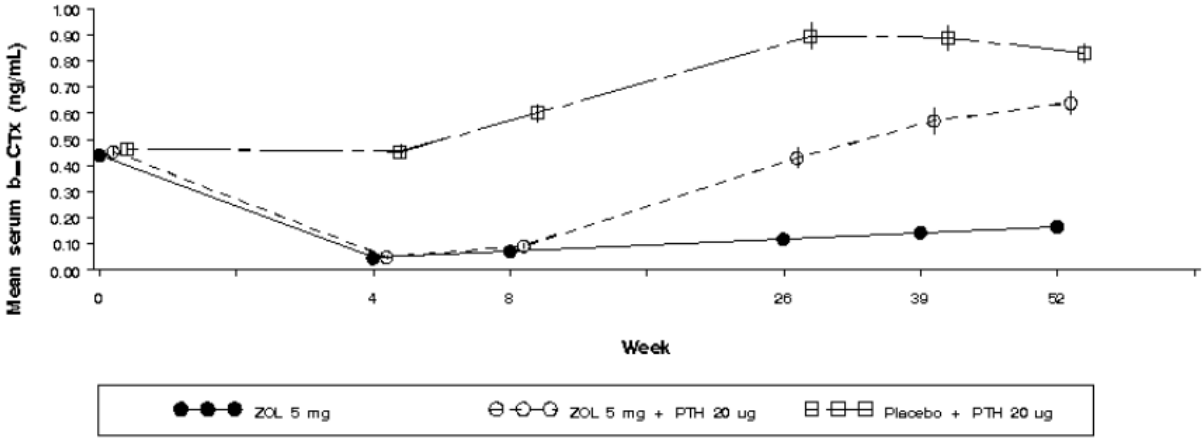


図 10-1 血清 βCTx（平均値）の経時的推移

-Measurements are included at specific visits by efficacy window
-Error bars present raw absolute means +/− standard error
Source: H2409 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.9）

➢ 血清 P1NP の推移

各群の試験期間中の血清 P1NP の経時的推移を図 10-2 に示した。

ゾレドロン酸およびテリパラチド群の血清 P1NP 抑制作用は 8 週後が最も大きく、その後、26、39 および 52 週後にわたり次第に減弱した。ゾレドロン酸群の血清 P1NP 抑制作用は、26 週後が最も大きく、その後 52 週後まで低下したまま変化は見られなかった。テリパラチド群では 26 週後まで血清 P1NP の平均値は上昇し、その後 52 週後までわずかに低下した。

ゾレドロン酸およびテリパラチド群の血清 P1NP はいずれの時点（4、8、26、39 および 52 週後）でもテリパラチド群と比較して有意に低下した（すべて $p<0.002$）。

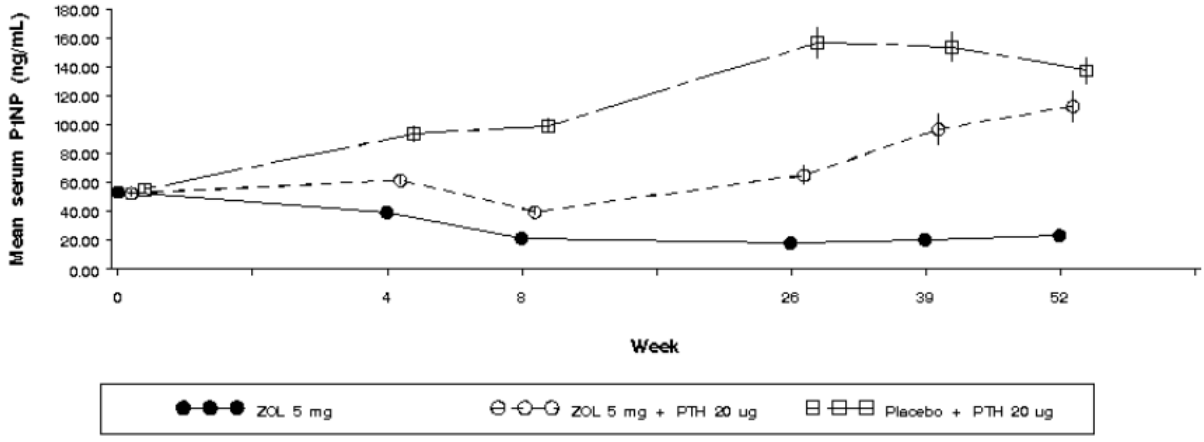


図 10-2 血清 P1NP（平均値）の経時的推移

-Measurements are included at specific visits by efficacy window
-Error bars present raw absolute means +/− standard error
Source: H2409 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.9）

10.2.4 安全性の結果

10.2.4.1 曝露の程度

10.2.4.1.1 投与量

被験者は以下の投与群に無作為に割り付けられた。

- ゾレドロン酸 5 mg（無作為化時に 1 回、点滴静注）およびテリパラチド 20 µg（52 週間 1 日 1 回、皮下投与）
- ゾレドロン酸 5 mg（無作為化時に 1 回、点滴静注）
- ゾレドロン酸に対応するプラセボ（無作為化時に 1 回、点滴静注）およびテリパラチド 20 µg（52 週間 1 日 1 回、皮下投与）

投与量の変更は禁止した。

10.2.4.1.2 被験者曝露状況

実施計画書では、点滴静注時間は 15 分とした。3 群の投与時間の中央値はほぼ同じであった（それぞれ約 20 分、19 分）。ほとんどの被験者（約 97%）で投与時間は 15～30 分であり、15 分未満の被験者はいなかった（表 10-10）。

テリパラチドの投与日数の中央値は、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 361 日、テリパラチド群 362 日であった。

服薬遵守率は、52 週間の服薬率が 80%以上を「服薬遵守」と定義した。各群 20 名の被験者（ゾレドロン酸およびテリパラチド群 14.6%、テリパラチド群 14.5%）が服薬率 80%未満であった（表 10-11）。

表 10-10 ゾレドロン酸の投与時間

Duration	Zol 5 mg N=137	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137	Placebo + PTH 20 µg N=137
Duration of infusion (min)			
n	136	137	137
Mean	19.5	19.5	19.6
SD	4.81	5.09	5.04
Median	18.5	18.0	19.0
Min	15.0	15.0	15.0
Max	35.0	38.0	34.0
Duration of infusion – n (%)			
< 15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 - 30	132 (96.4)	132 (96.4)	133 (97.1)
>30	4 (2.9)	5 (3.6)	4 (2.9)
Missing	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: H2409 CSR Table 12-1（5.3.5.1.9）

表 10-11 テリパラチドの投与期間

	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137	Placebo + PTH 20 µg N=137
Duration of exposure (teriparatide pen – daily)		
n	135	136
Mean	325.0	332.2
SD	94.08	83.60
Median	361.0	362.0
Min	1.0	5.0
Max	392.0	396.0
Duration group (weeks) (1) – n (%)		
> 0	135 (98.5)	136 (99.3)
≥ 4	129 (94.2)	132 (96.4)
≥ 8	127 (92.7)	131 (95.6)
≥ 13	126 (92.0)	130 (94.9)
≥ 26	121 (88.3)	125 (91.2)
≥ 39	117 (85.4)	120 (87.6)
≥ 52	48 (35.0)	55 (40.1)

(1) duration (weeks) = (number of days teriparatide pen taken) / 7

Source: H2409 CSR Table 12-2（5.3.5.1.9）

10.2.4.2 有害事象

10.2.4.2.1 有害事象の表示

PSOC による最も高頻度な（いずれかの群で 10.0%以上）有害事象および PT による最も高頻度な（いずれかの群で 5.0%以上）有害事象を表 10-12 および表 10-13 に示した。

表 10-12 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 10%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	Zol 5 mg N=137 n (%)	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137 n (%)	Placebo + PTH 20 µg N=137 n (%)
Total no. of patients with an AE	125 (91.2)	125 (91.2)	117 (85.4)
System organ class			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	76 (55.5)	80 (58.4)	61 (44.5)
Infections and infestations	67 (48.9)	55 (40.1)	58 (42.3)
General disorders and administration site conditions	61 (44.5)	70 (51.1)	42 (30.7)
Gastrointestinal disorders	44 (32.1)	59 (43.1)	53 (38.7)
Nervous system disorders	34 (24.8)	38 (27.7)	31 (22.6)
Injury, poisoning and procedural complications	32 (23.4)	30 (21.9)	28 (20.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (15.3)	21 (15.3)	21 (15.3)
Vascular disorders	16 (11.7)	17 (12.4)	18 (13.1)
Psychiatric disorders	14 (10.2)	10 (7.3)	12 (8.8)
Metabolism and nutrition disorders	13 (9.5)	8 (5.8)	16 (11.7)
Cardiac disorders	8 (5.8)	16 (11.7)	7 (5.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (5.8)	14 (10.2)	18 (13.1)

Data are sorted by descending frequency, as reported in the ZOL 5 mg group.
Source: H2409 CSR Table 12-3（5.3.5.1.9）

表 10-13 PT 別の高頻度（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	Zol 5 mg N=137 n (%)	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137 n (%)	Placebo + PTH 20 µg N=137 n (%)
Total no. of patients with an AE	125 (91.2)	125 (91.2)	117 (85.4)
Preferred term			
Arthralgia	30 (21.9)	31 (22.6)	18 (13.1)
Headache	24 (17.5)	24 (17.5)	20 (14.6)
Back pain	23 (16.8)	23 (16.8)	16 (11.7)
Myalgia	22 (16.1)	15 (10.9)	6 (4.4)
Fatigue	18 (13.1)	19 (13.9)	13 (9.5)
Bronchitis	17 (12.4)	5 (3.6)	6 (4.4)
Nasopharyngitis	16 (11.7)	23 (16.8)	20 (14.6)
Nausea	15 (10.9)	21 (15.3)	19 (13.9)
Pain in extremity	15 (10.9)	17 (12.4)	8 (5.8)
Urinary tract infection	14 (10.2)	7 (5.1)	9 (6.6)
Chills	13 (9.5)	16 (11.7)	4 (2.9)
Influenza like illness	13 (9.5)	20 (14.6)	6 (4.4)
Edema peripheral	11 (8.0)	8 (5.8)	7 (5.1)
Fall	9 (6.6)	8 (5.8)	4 (2.9)
Vomiting	9 (6.6)	11 (8.0)	4 (2.9)
Constipation	8 (5.8)	10 (7.3)	8 (5.8)
Pyrexia	8 (5.8)	17 (12.4)	3 (2.2)
Hypertension	7 (5.1)	8 (5.8)	9 (6.6)
Influenza	7 (5.1)	9 (6.6)	4 (2.9)
Musculoskeletal pain	7 (5.1)	7 (5.1)	8 (5.8)
Upper respiratory tract infection	7 (5.1)	5 (3.6)	7 (5.1)
Vertigo	7 (5.1)	5 (3.6)	9 (6.6)
Bone pain	6 (4.4)	8 (5.8)	4 (2.9)
Contusion	6 (4.4)	7 (5.1)	9 (6.6)
Diarrhea	6 (4.4)	5 (3.6)	11 (8.0)
Sinusitis	5 (3.6)	7 (5.1)	1 (0.7)
Dyspepsia	4 (2.9)	4 (2.9)	8 (5.8)
Muscle spasms	4 (2.9)	5 (3.6)	9 (6.6)
Osteoarthritis	4 (2.9)	8 (5.8)	6 (4.4)
Dizziness	3 (2.2)	5 (3.6)	7 (5.1)

Data are sorted by descending frequency, as reported in the ZOL 5 mg group.
Source: H2409 CSR Table 12-4（5.3.5.1.9）

10.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

ゾレドロン酸群、ゾレドロン酸およびテリパラチド群およびテリパラチド群の有害事象発現率はほぼ同じであった（それぞれ 91.2%、91.2%、85.4%）。PSOC で高頻度（いずれ

かの群で 25.0%以上）にみられた有害事象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 および神経系障害 nervous system disorders であった。

筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions がゾレドロン酸群またはゾレドロン酸およびテリパラチド群でテリパラチド群より 10%以上高かった。

いずれかの群で 5%以上みられた PSOC のうち、ゾレドロン酸およびテリパラチド群の心臓障害 cardiac disorders 発現率（11.7%）がテリパラチド群（5.1%）の 2 倍以上であった。

いずれかの群で 5%以上みられた有害事象（PT）のうち、ゾレドロン酸およびテリパラチド群の発現率がテリパラチド群より 2 倍以上の事象は、筋肉痛 myalgia、悪寒 chills、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、転倒 fall、嘔吐 vomiting、副鼻腔炎 sinusitis、四肢痛 pain in extremity、インフルエンザ influenza、骨痛 bone pain および発熱 pyrexia であった。

消化不良 dyspepsia はテリパラチド群（5.8%）で、ゾレドロン酸群やゾレドロン酸およびテリパラチド群（いずれも 2.9%）の 2 倍以上であった。

- 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、ゾレドロン酸群（54.7%）、ゾレドロン酸およびテリパラチド群（65.7%）でテリパラチド群（35.8%）と比べて高かった。これは、点滴静注 3 日以内に、急性期反応が最も多く発現したためである。最も高頻度（いずれかの群で 10.0%以上）な因果関係が否定できない有害事象は、悪心 nausea、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、悪寒 chills、疲労 fatigue、発熱 pyrexia、関節痛 arthralgia、筋肉痛 myalgia および頭痛 headache であった。

- 有害事象の重症度

軽度の有害事象は、ゾレドロン酸群、ゾレドロン酸およびテリパラチド群、テリパラチド群でそれぞれ 34.3%、35.0%、32.1%の被験者に発現した。

中等度の有害事象は、ゾレドロン酸群、ゾレドロン酸およびテリパラチド群、テリパラチド群でそれぞれ 46.7%、49.6%、45.3%の被験者に発現した。

重度の有害事象は、ゾレドロン酸群、ゾレドロン酸およびテリパラチド群、テリパラチド群でそれぞれ 10.2%、6.6%、8.0%の被験者に発現した。

重度の有害事象のうち最も高頻度な PSOC は筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（ゾレドロン酸群 5 名 3.6%、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 3 名 2.2%、テリパラチド群 2 名 1.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（ゾレドロン酸群 4 名 2.9%、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 3 名 2.2%、テリパラチド群被験者なし 0.0%）であった。

筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissues の重度の事象（PT）は、関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、筋骨格痛 musculoskeletal pain、変形性関節症 osteoarthritis、肩回旋筋腱板症候群 rotator cuff syndrome および腰部脊柱管狭窄症 lumbar spinal stenosis、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site

conditions では、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、末梢性浮腫 peripheral edema、非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain、全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome および外科手術不成功 surgical failure であった。

- 有害事象の発現時期

発現率 5.0%以上の有害事象を発現時期別（点滴静注 3 日以内、3 日超）に表 10-14 に示した。

点滴静注 3 日以内に有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、テリパラチド群の 27.0%と比較して、ゾレドロン酸群 58.4%、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 68.6%であった。

ゾレドロン酸群またはゾレドロン酸およびテリパラチド群で点滴静注 3 日以内に 5.0%以上の頻度で発現した有害事象は、筋肉痛 myalgia、頭痛 headache、関節痛 arthralgia、疲労 fatigue、悪寒 chills、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、悪心 nausea および発熱 pyrexia で、テリパラチド群より 2 倍以上高かった。

点滴静注 3 日超の発現率には 3 群でほとんど差がなかった（ゾレドロン酸群 87.6%、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 84.7%、テリパラチド群 84.7%）。

表 10-14 PT 別の点滴静注 3 日以内および 3 日超に発現した高頻度（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）

	≤ 3 days			> 3 days		
	Zol 5 mg N=137	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137	Placebo + PTH 20 µg N=137	Zol 5 mg N=137	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137	Placebo + PTH 20 µg N=137
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total no. of patients with AE	80 (58.4)	94 (68.6)	37 (27.0)	120 (87.6)	116 (84.7)	116 (84.7)
Myalgia	18 (13.1)	11 (8.0)	1 (0.7)	4 (2.9)	4 (2.9)	5 (3.6)
Headache	14 (10.2)	17 (12.4)	7 (5.1)	11 (8.0)	9 (6.6)	13 (9.5)
Arthralgia	13 (9.5)	10 (7.3)	0 (0.0)	18 (13.1)	24 (17.5)	18 (13.1)
Fatigue	13 (9.5)	13 (9.5)	3 (2.2)	6 (4.4)	6 (4.4)	10 (7.3)
Chills	13 (9.5)	15 (10.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Influenza-like illness	13 (9.5)	19 (13.9)	4 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.2)
Nausea	11 (8.0)	15 (10.9)	3 (2.2)	4 (2.9)	9 (6.6)	16 (11.7)
Pyrexia	8 (5.8)	16 (11.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pain in extremity	6 (4.4)	5 (3.6)	1 (0.7)	11 (8.0)	13 (9.5)	7 (5.1)
Back pain	4 (2.9)	5 (3.6)	2 (1.5)	20 (14.6)	19 (13.9)	15 (10.9)
Diarrhea	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.2)	5 (3.6)	11 (8.0)
Constipation	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	7 (5.1)	9 (6.6)	8 (5.8)
Vertigo	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (3.6)	3 (2.2)	8 (5.8)
Dyspepsia	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (2.9)	7 (5.1)
Nasopharyngitis	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	15 (10.9)	22 (16.1)	20 (14.6)
Musculoskeletal pain	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	6 (4.4)	5 (3.6)	8 (5.8)
Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (12.4)	5 (3.6)	6 (4.4)
Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	14 (10.2)	6 (4.4)	9 (6.6)
Edema peripheral	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	11 (8.0)	7 (5.1)	6 (4.4)
Fall	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.6)	8 (5.8)	4 (2.9)
Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	7 (5.1)	8 (5.8)	8 (5.8)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.1)	5 (3.6)	7 (5.1)
Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.4)	7 (5.1)	9 (6.6)
Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	4 (2.9)	5 (3.6)	7 (5.1)
Osteoarthritis	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (2.9)	7 (5.1)	6 (4.4)

Note: Patients with more than one AE may appear in both time of occurrence categories.

Preferred terms are sorted in descending frequency, as reported in the Zol 5 mg within 3 days of study drug administration.

Source: H2409 CSR Table 12-5（5.3.5.1.9）

10.2.4.3 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、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象を発現した被験者数を表 10-15 に示した。

表 10-15 死亡、重篤な有害事象および重要な有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	Zol 5 mg N=137 n (%)	Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137 n (%)	Placebo + PTH 20 µg N=137 n (%)
Total no. of patients with a serious or significant AE	22 (16.1)	22 (16.1)	26 (19.0)
Deaths	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs (1)	20 (14.6)	13 (9.5)	15 (10.9)
AE causing discontinuation of study drug	3 (2.2)	11 (8.0)	13 (9.5)
SAE causing discontinuation of study drug	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Non-serious AEs causing discontinuation of study drug	2 (1.5)	11 (8.0)	13 (9.5)
AEs causing discontinuation from study	2 (1.5)	5 (3.6)	3 (2.2)
Laboratory abnormalities causing discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(1) death is included

Source: H2409 CSR Table 12-6（5.3.5.1.9）

10.2.4.3.1 死亡

ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：DEU/0203/00024）、68 歳の白人女性が治験薬点滴静注の約 1 年後に死亡した。死因はすい臓がんで、治験薬との関連性はないと考えられた。

10.2.4.3.2 重篤な有害事象

ゾレドロン酸およびテリパラチド群、テリパラチド群の重篤な有害事象発現率はそれぞれ 9.5%、10.9%でほぼ同じであったが、ゾレドロン酸群（14.6%）では高かった。これは特定の重篤な有害事象によるものではなかったが、ゾレドロン酸群は 4 つの PSOC で多く重篤な有害事象が発現していた。ゾレドロン酸群で発現率が高い PSOC 別の 4 事象は、心臓障害 cardiac disorders（ゾレドロン酸群 2.9%、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 1.5%、テリパラチド群 2.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（2.9%、1.5%、0.7%）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（2.9%、0.7%、0.7%）、感染症および寄生虫症 infections and infestations（2.2%、被験者なし、1.5%）であった。

重篤な不整脈が試験期間中 1 名に発現した。ゾレドロン酸群の徐脈 bradycardia で、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 1 名で、テリパラチド群の末梢性浮腫 peripheral edema であった。

10.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ゾレドロン酸群 2.2%、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 8.0%、テリパラチド群 9.5%であった。

発現率が高かった PSOC は胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群被験者なし、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 2.9%、テリパラチド群 2.9%）、一般・全身障害および投

与部位の状態 general disorders and administration site conditions（被験者なし、2.9%、1.5%）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、報告頻度が高かった事象（全体で 4 名以上）は、悪心 nausea がゾレドロン酸群、ゾレドロン酸およびテリパラチド群、テリパラチド群でそれぞれ被験者なし、1.5%、1.5%、頭痛 headache が被験者なし、2.2%、0.7%であった。

10.2.4.4 臨床検査値の評価

10.2.4.4.1 血液学的検査

特記すべき血液学的検査値異常が認められた被験者数および割合は、いずれの項目も群間に臨床的に特記すべき差はなかった。

10.2.4.4.2 血液生化学的検査

臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常が認められた被験者数および割合は、いずれの項目でも群間に臨床的に特記すべき差はみられなかった。

10.2.4.4.3 尿検査

尿検査項目で群間に臨床的に特記すべき差はみられなかった。

10.2.4.5 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

10.2.4.5.1 バイタルサイン

いずれの投与群でも、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に対する変化量に臨床的に特記すべき変化はみられなかった。

脈拍数および血圧には臨床的に意味のある変化はほとんどみられなかったが、臨床的に意味のある体重の増加（7%超）がゾレドロン酸群 6.7%、ゾレドロン酸およびテリパラチド群 5.3%、テリパラチド群 6.6%に、減少（7%超）がそれぞれ 8.2%、6.0%、9.5%にみられた。

10.2.4.5.2 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設定した。

  (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) Dipstick 法による尿タンパク検査で 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

試験期間中に事前に規定された基準に合致した腎機能臨床検査値異常をベースラインのクレアチニンクリアランス別に表 10-16 に示した。

腎機能臨床検査値異常が 7 名に発現した。ゾレドロン酸およびテリパラチド群 1 名、ゾレドロン酸群 5 名、テリパラチド群 1 名であった。ゾレドロン酸群の 1 名は、基準（3）および（4）の両方に合致した。

テリパラチド群の 1 名に重篤な急性腎不全が発現した。この被験者は腎機能臨床検査値異常の基準にも合致していた。また、腎不全が 3 名に発現し、2 名がゾレドロン酸群、1 名がゾレドロン酸およびテリパラチド群であった。腎不全の 3 名は治験薬との関連性はなく、処置も行わなかった。

表 10-16 事前に規定された基準に合致した腎機能臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

Lab test	Baseline creatinine clearance level	Zol 5 mg N=137		Zol 5 mg + PTH 20 µg N=137		Placebo + PTH 20 µg N=137	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL							
	< 30	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	≥ 30 - < 35	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	≥ 35 - < 40	2	1 (50.0)	4	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	≥ 40 - ≤50	15	0 (0.0)	8	0 (0.0)	8	0 (0.0)
	> 50 - 60	21	0 (0.0)	25	0 (0.0)	19	0 (0.0)
	> 60	97	1 (1.0)	98	0 (0.0)	102	0 (0.0)
	All patients	137	2 (1.5)	135	0 (0.0)	137	0 (0.0)
Urine protein dipstick > 2+							
	< 30	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	≥ 30 - < 35	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	≥ 35 - < 40	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	≥ 40 - ≤50	15	0 (0.0)	8	0 (0.0)	8	0 (0.0)
	> 50 - 60	21	1 (4.8)	25	0 (0.0)	19	0 (0.0)
	> 60	97	0 (0.0)	98	0 (0.0)	102	0 (0.0)
	All patients	137	1 (0.7)	135	0 (0.0)	137	0 (0.0)
Creatinine clearance < 30 mL/min							
	< 30	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	≥ 30 - < 35	2	1 (50.0)	0	0 (0.0)	3	1 (33.3)
	≥ 35 - < 40	2	0 (0.0)	4	1 (25.0)	5	0 (0.0)
	≥ 40 - ≤50	15	0 (0.0)	8	0 (0.0)	8	0 (0.0)
	> 50 - 60	21	0 (0.0)	25	0 (0.0)	19	0 (0.0)
	> 60	97	0 (0.0)	98	0 (0.0)	101	0 (0.0)
	All patients	137	1 (0.7)	135	1 (0.7)	136	1 (0.7)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% when baseline was ≤60 mL/min							
	< 30	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	≥ 30 - < 35	2	1 (50.0)	0	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	≥ 35 - < 40	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	≥ 40 - ≤50	15	0 (0.0)	8	0 (0.0)	8	0 (0.0)
	> 50 - 60	21	1 (4.8)	25	0 (0.0)	19	0 (0.0)
	> 60	3	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	All patients	43	2 (4.7)	39	0 (0.0)	35	0 (0.0)

N = the number of patients with evaluable measurements at both baseline and post-baseline.

n = the number of patients meeting the criterion.

Renal laboratory abnormality: Increase from baseline in serum creatinine > 0.5 mg/dL, treatment-emergent protein urine dipstick > 2+, calculated creatinine clearance < 30 mL/min, or calculated creatinine clearance decrease from baseline ≥30%.

For protein urine dipstick, baseline urine dipstick ≤ 2+ was required. For creatinine clearance <30 mL/min, a baseline creatinine clearance ≥30 mL/min was required. For creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min, a baseline creatinine clearance value ≤60 mL/min was required.

Source: H2409 CSR Table 12-9（5.3.5.1.9）

10.3 結論

10.3.1 有効性

- ゾレドロン酸 5 mg の単回点滴静注とテリパラチド 20 μg の 1 日 1 回皮下投与の併用投与は、腰椎 BMD に対するテリパラチドの効果を減弱せず、テリパラチド単独での投与に比べて大腿骨近位部 BMD を有意に増加させた。
- ゾレドロン酸との併用投与は、骨代謝マーカーに対するテリパラチドの効果を 26 週後まで強化した。併用投与による骨代謝マーカーのベネフィットは、より速やかな BMD の増加に寄与しており、併用療法により明確な効果が得られることを示している。
- 26 週後以降の血清 βCTx および P1NP の上昇は、骨粗鬆症患者におけるゾレドロン酸の骨吸収抑制作用が減弱し、52 週後には BMD に対する併用効果は認めらないことを示している。

10.3.2 安全性

- ゾレドロン酸およびテリパラチド併用群、テリパラチド群、ゾレドロン酸群はいずれも全般的に安全で、忍容性が良好であった。
- 有害事象発現率について、ゾレドロン酸およびテリパラチド群、テリパラチド群、ゾレドロン酸群の 3 群で同程度であった。点滴静注 3 日以内では投与後症状がテリパラチド群に比べてゾレドロン酸群およびゾレドロン酸およびテリパラチド併用群で多く発生した。
- 重篤な有害事象がゾレドロン酸群に多く発現したが、特定の有害事象や安全性上のシグナルによるものではなかった。
- ゾレドロン酸群あるいはゾレドロン酸およびテリパラチド併用群どちらも腎機能障害のリスクは増大しなかった。

11. O2306 試験（海外 III 相試験、参考資料）

11.1 試験方法の概要

11.1.1 試験の標題

ステロイド性骨粗鬆症の予防および治療に対するゾレドロン酸 5 mg の年 1 回点滴静注の有効性および安全性をリセドロン酸 5 mg の 1 日 1 回経口投与と比較する国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、層別化、実薬対照、並行群間比較試験

11.1.2 治験責任医師

Reid D 他

11.1.3 治験実施医療機関

ヨーロッパ、アジアおよび米国の 16 ヵ国、計 54 施設

11.1.4 公表文献

Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau C, Reginster J, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-ddummy, randomized controlled trial. Lancet 2009; 373:1253-63.

11.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2004 年 6 月 16 日
最終被験者の観察終了日：2007 年 4 月 4 日

11.1.6 開発のフェーズ

III 相

11.1.7 試験の目的

11.1.7.1 主要目的

- 治療部分集団:ゾレドロン酸 5 mg 年 1 回点滴静注した男女骨粗鬆症患者の 12 ヵ月後のベースラインからの腰椎 BMD 変化率が、リセドロン酸 5 mg 1 日 1 回経口投与の変化率に劣らないことを検証する。
- 予防部分集団:ゾレドロン酸 5 mg 年 1 回点滴静注した男女骨粗鬆症患者の 12 ヵ月後のベースラインからの腰椎 BMD の変化率が、リセドロン酸 5 mg 1 日 1 回経口投与の変化率に劣らないことを検証する。

なお、予防部分集団は高用量副腎皮質ステロイド療法を受けている期間が 3 ヵ月以下のステロイド性骨粗鬆症患者、治療部分集団に高用量副腎皮質ステロイド療法を受けている期間が 3 ヵ月を超えるステロイド性骨粗鬆症患者とした。

11.1.7.2 副次目的

以下の項目を、ゾレドロン酸群とリセドロン酸群で比較、評価する。なお、治療部分集団と予防部分集団のそれぞれで評価する。

ただし、椎体骨折および臨床骨折はすべての被験者で評価する。

- 腰椎 BMD の 6 ヵ月後のベースラインからの変化率
- 大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部および橈骨遠位部 BMD の 6 および 12 ヵ月後のベースラインからの変化率
- 骨代謝マーカーの 10 日目、3、6 および 12 ヵ月後のベースラインからの変化
- 6 および 12 ヵ月後の身長の変化
- 12 ヵ月後の椎体骨折の発生率
- 12 ヵ月後の臨床骨折の発生率
- 全般的な安全性

11.1.7.3 探索的目的

以下の項目を、ゾレドロン酸群とリセドロン酸群で比較、評価する。なお、評価は治療部分集団、予防部分集団およびすべての被験者で実施する。

- ED-5D で評価する健康に関連した QOL アンケートの合計スコアおよび各項目のスコアのベースラインに対する変化

以下の項目を、すべての被験者で評価する。

- 投与方法（年 1 回点滴静注および 1 日 1 回経口）に関する被験者の選好

11.1.8 試験方法

本試験は、高用量副腎皮質ステロイド療法を開始したあるいは投与中の患者を対象とした、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、層別化、実薬対照、並行群間比較試験であった。試験期間中 1 年以上は、ステロイド療法の継続が必要であると予想される患者を組み入れた。

試験デザインを表 11-1 に、来院および評価スケジュールを表 11-2 に示した。投与および評価の実施時期を表中の「X」で示した。二重盲検、ダブルダミーの治療期に先行して、スクリーニング期間は最大 4 週間とした。腰椎の DXA が適合し、L1-4 に 3 個以上の評価可能な椎体を有することが腰椎 X 線の読影から確認された被験者を適格とした。被験者の適格性は、中央の画像解析室で確認した。ベースライン時（Visit 3）に、適格性が確認された被験者は、無作為に割り付けられた後、12 ヵ月の二重盲検、ダブルダミーの治療期に移行した。安全性および有効性は、3、6 および 12 ヵ月後に評価した。さらに治験薬点滴静注後 9～11 日目に腎に対する安全性および骨代謝マーカーを評価した。Visit 5、Visit 6 および Visit 7 では、来院時期に前後 2 週間の許容範囲があった。

最初に治療部分集団で非劣性を検証し（非劣性限界値−0.7%）、非劣性が証明された場合、次に予防部分集団で非劣性を検証した（非劣性限界値−1.12%）。両方の部分集団で非劣性が証明された後、同じ順序で、優越性を検証した。

表 11-1 試験デザインの概要

Phase	**Pre-randomization**		**Study Drug Treatment**				
Period	**Screening**		**Baseline**	**Maintenance**			
Visit	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Day	**- 28 to -1**		**1**	**9–11 days after visit 3**	**90**	**180**	**365**
Window					**(76-104)**	**(166-194)**	**(351-379)**
Randomization			X				
Renal function monitoring	X	X		X	X	X	X
Safety and efficacy evaluations	X		X	X	X	X	X
Zoledronic acid 5mg i.v. infusion (group A)			X				
Placebo i.v. infusion (group B)			X				
Risedronate 5 mg (group B) daily oral dose dispensation			X		X	X	
Placebo (group A) daily oral dose dispensation			X		X	X	
Calcium and Vitamin D dispensation	X		X		X	X	

Source: O2306 CSR Table 9-1（5.3.5.1.10）

表 11-2 来院および評価スケジュール (1)

	Screening						
Visit	**1**	**2** [1]	**3**	**4** [4]	**5**	**6**	**7**
Day (visit window)	**-28 at maximum**		**1**	**9-11 days after V3**	**90 (76-104)**	**180 (166-194)**	**365 (351-379)**
Week	**Maximum of 4 weeks between V1 and V3**				**12**	**26**	**52**
Month					**3**	**6**	**12**
Informed consent / pharmacogenetics informed consent / Bone biopsy oral consent (S)	X						
Pharmacogenetic sample collection (pre-dose)	X						
Medical history (D)	X	X	X				
Inclusion/exclusion criteria (S)	X	X	X				
Prior/concomitant medications (D)	X	X	X	X	X	X	X
Prior /concomitant corticosteroid medication (D)	X	X	X	X	X	X	X
Adverse experiences (D)				X	X	X	X
Vital signs (D)	X		X			X	X
Physical examination (S)	X		X		X	X	X
Height (D)			X			X	X
Central Laboratory test (hematology, biochemistry including urinalysis)	X					X	X
Renal monitoring: serum creatinine, serum urea, electrolytes, calcium, magnesium, phosphorus and urinalysis	X	X [1]		X [3]	X	X	X
Calculated creatinine clearance [2] and weight	X	X		X	X	X	X
Bio-markers (serum CTx, BSAP, P1NP, and urinary NTx)			X	X	X	X	X
Serum 25 hydroxy vitamin D	X						
Pregnancy test (females of childbearing potential)	X						X
IVRS call	X		X		X	X	X
i.v. drug administration (zoledronic acid / placebo) (D)			X				
Oral drug dispensation (risedronate / placebo) (D)			X		X	X	
Calcium and vitamin D dispensation	X		X		X	X	
DXA measurements	X					X	X
Vertebral x-ray	X						X
Bone biopsy Informed Consent Form and tetracycline HCl capsules (dispensed to patients who agree to bone biopsy) (S)						X	
Bone biopsy							X
Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) (D)			X		X	X	X
Resource utilization (D)					X	X	X
Patient preference questionnaire (D)							X

表 11-2 来院および評価スケジュール (2)

	Screening						
Visit	1	2 [1]	3	4 [4]	5	6	7
Day (visit window)	-28 at maximum		1	9-11 days after V3	90 (76-104)	180 (166-194)	365 (351-379)
Week	Maximum of 4 weeks between V1 and V3				12	26	52
Month					3	6	12
Collection of data on clinical fracture (D)			X	X	X	X	X
Study completion (D)							X

(D) indicates which data were entered into the database and (S) indicates which data remained in source documents only.

[1] Visit 2 renal monitoring was not required if creatinine clearance at Visit 1 was greater than 60 mL/min.

[2] All patients had a creatinine clearance assessment prior to dosing at Visit 3. On the assessment day, a blood sample was drawn for serum creatinine determination and the weight of the patient was measured.

[3] If the Visit 4 assessment showed no impairment of renal function, then no extra renal safety follow-up was required for these participants. If this visit showed evidence of impaired renal function, then follow-up was required.

Source: O2306 CSR Table 9-3（5.3.5.1.10）

11.1.9 目標被験者数

北アメリカ、南アメリカ、アジア、オセアニア、ヨーロッパの約 74 施設から約 760 名｛治療部分集団 504 名（各群 252 名）、予防部分集団 256 名（各群 128 名）｝の組み入れを計画した。

11.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、以下の基準を満たす患者とした。

- 18～85 歳の男女
- プレドニゾロン 7.5 mg／日以上の経口（または同等の全身性副腎皮質ステロイド）を投与し、12 ヵ月以上の投与継続が予定された患者
  - 無作為割り付け前にステロイド投与期間が 3 ヵ月以下（予防部分集団）
  - 無作為割り付け前にステロイド投与期間が 3 ヵ月を超える（治療部分集団）
- 以下の臨床症状などを含む副腎皮質ステロイドの長期投与が必要な患者
  - 関節リウマチ Rheumatoid arthritis
  - リウマチ性多発筋痛 Polymyalgia rheumatica
  - 多発性筋炎 Polymyositis
  - 側頭動脈炎 Temporal arteritis
  - 全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus
  - 慢性間質性肺疾患 Chronic interstitial lung disease
  - 喘息 Asthma
  - 慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease
  - 皮膚病 Skin disease（類天疱瘡 pemphigoid および天疱瘡 pemphigus）
  - 血管炎 Vasculitis

- 炎症性腸疾患 Inflammatory bowel disease（クローン病 Crohn's disease または潰瘍性大腸炎 ulcerative colitis）

➢ 以下の基準に該当する女性患者
- 妊娠していないおよび授乳中でない
- 卵管結紮または子宮摘出術の外科手術を受けた
- 閉経後 2 年以上
- スクリーニングの来院 2 ヵ月以上前に子宮内避妊器具、殺精子剤、コンドーム、代用皮膚移植および経口避妊薬の適切な二重の出産コントロールを実施
- 試験期間中および試験終了後 2 ヵ月間は避妊を継続すること

➢ 試験登録前に文書にて本試験参加の同意が得られた患者

11.1.11 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
➢ HRT（低用量の膣エストロゲン、例えば 17-β エストラジオール 0.2 mg／日以下または estropitate 1.5 mg／日以下は使用可とした）
➢ SERM
➢ フッ化ナトリウム
➢ ストロンチウム製剤
➢ カルシトリオール
➢ カルシトニン製剤
➢ タモキシフェン
➢ チボロン
➢ イプリフラボン
➢ デヒドロエピアンドロステロン
➢ メドロキシプロゲステロン
➢ 蛋白同化ステロイド
➢ 現在開発中の他の治験薬

11.1.12 治験薬、用量および投与方法

11.1.12.1 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
➢ ゾレドロン酸プラセボ：100 mL 点滴静注できるように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 100 mL 滅菌水（0.9%生理食塩液）
➢ リセドロン酸（5.0 mg）：リセドロン酸を 5.0 mg 含有するカプセル（ブリスターで提供）
➢ リセドロン酸プラセボ：リセドロン酸と識別不能なカプセル（ブリスターで提供）

11.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸および対応するプラセボは末梢静脈から 15 分以上 20 分未満で点滴静注した。リセドロン酸および対応するプラセボはその日の最初の飲食（水を除く）の 30 分以上前に 1 日 1 回経口投与した。なお、すべての被験者には、スクリーニング時（Visit 1）からカルシウム 1,000 mg／日およびビタミン D400～1,200 IU／日を投与した。

11.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は単回投与であった。リセドロン酸およびそのプラセボは観察期間終了まで 1 日 1 回投与された。観察期間は 12 ヵ月間であった。

11.1.14 評価方法

11.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目
  - 予防部分集団での 12 ヵ月後のベースラインに対する腰椎 BMD 変化率
  - 治療部分集団での 12 ヵ月後のベースラインに対する腰椎 BMD 変化率
- 副次評価項目
  - 腰椎 BMD の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化率
  - 大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部および橈骨遠位部 BMD の 6 および 12 ヵ月後のベースラインに対する変化率
  - 骨代謝マーカーの 10 日目、3、6 および 12 ヵ月後のベースラインに対する変化
  - 6 および 12 ヵ月後の身長の変化
  - 12 ヵ月後の椎体骨折の発生率
  - 12 ヵ月後の臨床骨折の発生率
  - 全般的な安全性

[2] 評価方法

- BMD の測定：スクリーニング時（Visit 1 または 2）、6 ヵ月後、12 ヵ月後のベースラインと比較した BMD の変化を評価するため、すべての被験者を対象に腰椎（L1-4）、大腿骨頸部、大腿骨近位部、転子部および橈骨遠位部の DXA 測定を行った。DXA の結果は、中央の読影担当者が評価した。
- 身長測定：ベースライン時（Visit 3）、6 ヵ月後（Visit 6）および 12 ヵ月後（Visit 7）にスタジオメーターを用いて身長を測定した。
- 骨代謝マーカー解析：骨粗鬆症に関連するマーカーを同定するため、血清 βCTx、P1NP および BSAP を検査した。被験者からの採血は、治験薬の初回投与前および 12 ヵ月後までの来院時に実施した。尿中 NTx に関しても、早朝第二尿で測定した。
- 臨床骨折：各来院時に、前回の来院以後の骨折の有無を被験者に質問した。臨床椎体骨折が疑われた場合、X 線および可能であれば側方像を実施し、確認のため中央の画像解析室へ送付した。X 線写真は、ベースライン時のものと比較し、新規骨折は SQ 法に従って定義した。

- X 線による測定：スクリーニング時および試験期間中に発生した椎体骨折を Genant の SQ 法に従って定義した。
  - 軽度｛グレード 1（SQ1）｝の椎体骨折は、椎体の前縁高、中央高または後縁高に 20～24%の減少がみられることと定義した。
  - 中等度｛グレード 2（SQ2）｝の椎体骨折は、椎体の前縁高、中央高または後縁高に 25～40%の減少がみられることと定義した。
  - 重度｛グレード 3（SQ3）｝の椎体骨折は、椎体の前縁高、中央高または後縁高に 40%を超える減少がみられることと定義した。
- 投与方法の選好：被験者に投与方法の選好に関してアンケートを実施した。

11.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、すべての有害事象、重篤な有害事象（重症度と治験薬との因果関係を含む）および妊娠に関する情報を収集した。すべての有害事象は MedDRA によってコード化され、各部分集団で主要な PSOC および PT で要約された。

血液検査、血液生化学的検査、尿検査の定期的なモニタリング、バイタルサイン、身体状態、体重の定期的な評価を行った。その他の安全性評価として、腎の安全性、被験者の部分集団の骨生検、骨の安全性モニタリングを行った。

また、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。

試験全体を通して DSMB が安全性情報を定期的に評価した。

11.1.14.3 その他の評価

- 被験者の選好に関するアンケート：異なる治療法に対する被験者の選好を調査するために 4 つの質問を用意した。どちらの治療法を選択するか、どちらが便利か、どちらが自身のライフスタイルに適合するか、長期投与（複数年）の場合どちらの投与法が好ましいかを試験終了時にすべての被験者が回答した。
- 医療資源の利用：長期の入院期間を調査した。
- QOL : 2 年間の健康に関連した QOL の変化を測定した。これは、QOL 測定の標準的な手段となっている EQ-5D を用いた。

11.1.15 統計手法

11.1.15.1 有効性評価

11.1.15.1.1 解析対象集団

有効性評価のための被験者集団は、治療部分集団および予防部分集団に定義された。

ITT 集団には無作為に割り付けられたすべての被験者が含まれた。被験者は無作為に割り付けられた投与群ごとに評価された。

MITT 集団は、割り付けられた後、治験薬が投与され、ベースライン時およびベースライン後に評価項目の評価可能なすべての被験者とした。主要評価項目の解析対象集団は MITT 集団

で、ベースライン時および割り付け後の来院時に 1 時点以上の DXA 測定が実施され、L1-4 に 2 個以上の評価可能な椎体を有する被験者とした。

PP 集団は、MITT 集団の主要な有効性評価項目の解析対象のうち、治験実施計画書から重要な逸脱のなかったすべての被験者とした。

11.1.15.1.2 主要評価項目

主要評価項目は、ベースラインに対する 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率であった。

投与群、性別、地域を説明変数とする三元配置分散分析モデルから算出した 95%信頼区間の下限が治療部分集団および予防部分集団の両方で非劣性の限界値を上回った場合、ゾレドロン酸のリセドロン酸に対する非劣性が証明されたと判断した。

最初に治療部分集団で非劣性を検証し（非劣性限界値−0.7%）、非劣性が証明された場合、次に予防部分集団で非劣性を検証した（非劣性限界値−1.12%）。両方の部分集団で非劣性が証明された後、同じ順序で、優越性を検証した。

11.1.15.1.3 副次評価項目

多重性の調整のため、各部分集団の非劣性の証明は、閉手順を用いて行った。

以下の主な副次評価項目を 13 段階の閉手順を用いて評価した。統計学的な有意水準は 0.05 とした。

(1) 6 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率
(2) 10 日目の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(3) 3 ヵ月後の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(4) 10 日目の血清 P1NP のベースラインに対する変化率
(5) 3 ヵ月後の血清 P1NP のベースラインに対する変化率
(6) 12 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率
(7) 6 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率
(8) 6 ヵ月後の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(9) 12 ヵ月後の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(10) 6 ヵ月後の血清 P1NP のベースラインに対する変化率
(11) 12 ヵ月後の血清 P1NP のベースラインに対する変化率
(12) 12 ヵ月後の新規椎体骨折の抑制（治療部分集団と予防部分集団の統合）
(13) 経時的な臨床骨折の抑制減少（治療部分集団と予防部分集団の統合）

11.1.15.2 安全性評価

安全性解析対象集団は、割り付けの後、点滴静注または 1 回以上の経口カプセルが投与されたすべての被験者とした。有害事象が報告された被験者数および割合を MedDRA の PSOC および PT 別に、部分集団別、投与群別および全体で要約した（MedDRA Ver.9.1、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。

臨床検査値およびバイタルサインは、時期別の要約統計量を、部分集団別および投与群別に示した。また、被験者のベースライン時の臨床検査値と各来院時および最終来院時の臨床検査値を比較するためにシフトテーブルを示した。

11.1.16 被験者数の設定根拠

目標被験者数は、12 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率に関して治療部分集団と予防部分集団で、ゾレドロン酸のリセドロン酸に対する非劣性を証明するために算出した。

プラセボに対するリセドロン酸の治療効果が、ステロイド性骨粗鬆症の治療部分集団と予防部分集団で異なる（Reid et al, 2000、Cohen et al, 1999）ため、各部分集団の治療効果の 95%信頼区間に対して、50%の治療効果を保持するため、2 つの部分集団で異なる非劣性限界値を設定した。

ステロイド性骨粗鬆症の治療部分集団で、腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率が、ゾレドロン酸群がリセドロン酸群よりも約 0.4%大きく、標準偏差を 3.85%と仮定すると、1 群約 224 名の場合に、ゾレドロン酸とリセドロン酸の差の両側 95%信頼区間の下限が −0.70%を上回る検出力は約 85%となる。脱落率を約 10%として調整すると、総被験者数は約 504 名（各群 252 名）と算出された。

ステロイド性骨粗鬆症の予防部分集団で、腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率は、ゾレドロン酸群がリセドロン酸群よりも約 0.4%大きく、標準偏差を 3.74%と仮定すると、1 群約 112 名の場合に、ゾレドロン酸とリセドロン酸の差の両側 95%信頼区間の下限が −1.12%を上回る検出力は約 85%となる。脱落率を約 10%として調整すると、総被験者数は約 256 名（各群 128 名）と設定された。

無作為に割り付けられた被験者のうち 10%で主要な有効性評価項目の評価に必要なデータが得られないと仮定して症例数を算出した。治験実施計画書の改訂 1 で、試験期間中に主要な有効性評価項目の評価に必要なデータが得られない被験者が 10%を超えた場合には、被験者数を再評価して増やすこととした。治験期間を通して、主要な有効性評価項目に影響する脱落率や治験実施計画書違反率を盲検化した状態でモニタリングした。2005 年 11 月（試験開始から 17 ヵ月後）、症例数を再評価し、810 名に増加した。

11.2 結果の要約

11.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

11.2.1.1 被験者の内訳

11.2.1.1.1 治療部分集団

治療部分集団の被験者の内訳を以下に示した（表 11-3）。無作為に割り付けられた 545 名中、511 名（93.8%）が試験を完了し、34 名（6.2%）が試験を中止した。

中止率は、両群で同程度であった。最も多い試験中止の理由は両群ともに同意撤回であり、被験者数は同様であった。また、中止理由が不明である被験者｛ゾレドロン酸群 1 名（0.4%）、リセドロン酸群 4 名（1.5%）｝を除き、その他の中止理由では群間で同様であった。症例報告書に中止理由が記入されていないこれら 5 名（ゾレドロン酸群 1 名、リセドロン酸群 4 名）の被験者は、割り付け後に治験薬が投与されなかった。

予防部分集団に層別されるべき被験者の 6 名が誤って治療部分集団に層別されたが、これらの被験者はすべての有効性評価で割り付けどおりに解析が行われた。

表 11-3 被験者の内訳－治療部分集団（ITT 集団）

Disposition/reason	Zoledronic acid (N=272) n (%)	Risedronate (N=273) n (%)	Total (N=545) n (%)
Completed	256 (94.1)	255 (93.4)	511 (93.8)
Discontinued	16 (5.9)	18 (6.6)	34 (6.2)
Adverse Event (s)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Protocol deviation	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Subject withdrew consent	6 (2.2)	5 (1.8)	11 (2.0)
Lost to follow-up	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
Death	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Not stated	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)

Source: O2306 CSR Table 10-1（5.3.5.1.10）

11.2.1.1.2 予防部分集団

予防部分集団の被験者の内訳を以下に示した（表 11-4）。無作為割り付けした 288 名中、260 名（90.3%）が試験を完了し、28 名（9.7%）が試験を中止した。

中止率は、両群で同程度であった。最も多い試験中止の理由は両群ともに同意撤回であり、被験者数は同様であった。次に多かった中止理由は有害事象であり、ゾレドロン酸群で 6 名（4.2%）、リセドロン酸群で 3 名（2.1%）とゾレドロン群の被験者数はリセドロン酸群の 2 倍であった。その他の中止理由では群間で大きな違いはなかった。

リセドロン酸群 1 名は中止理由が記載されていなかった。症例報告書に中止理由が記入されていなかった本被験者は、割り付け後に治験薬が投与されなかった。

治療部分集団に層別されるべき 30 名が誤って予防部分集団に層別されたが、これらの被験者はすべての有効性評価で割り付けどおりに解析が行われた。

表 11-4 被験者の内訳－予防部分集団（ITT 集団）

Disposition/reason	Zoledronic acid (N=144) n (%)	Risedronate (N=144) n (%)	Total (N=288) n (%)
Completed	129 (89.6)	131 (91.0)	260 (90.3)
Discontinued	15 (10.4)	13 (9.0)	28 (9.7)
Adverse event (s)	6 (4.2)	3 (2.1)	9 (3.1)
Subject withdrew consent	5 (3.5)	5 (3.5)	10 (3.5)
Lost to follow-up	3 (2.1)	4 (2.8)	7 (2.4)
Death	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Not stated	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

Source: O2306 CSR Table 10-2（5.3.5.1.10）

11.2.1.2 解析対象集団

11.2.1.2.1 治療部分集団

治療部分集団の各解析対象集団の被験者数を以下に示した（表 11-5）。ITT 集団および安全性解析対象集団はいずれも 545 名（ゾレドロン酸群 272 名、リセドロン酸群 273 名）であった。安全性解析対象集団は無作為割り付けされたすべての被験者（治験薬が投与されなかった 5 名を含む）とした。

表 11-5 解析対象集団－治療部分集団

	Zoledronic acid (N=272) n(%)	Risedronate (N=273) n(%)	Total (N=545) n(%)
ITT	272 (100.0)	273 (100.0)	545 (100.0)
MITT for lumbar spine BMD	249 (91.5)	245 (89.7)	494 (90.6)
MITT for femoral neck BMD	247 (90.8)	239 (87.5)	486 (89.2)
MITT for trochanter BMD	247 (90.8)	239 (87.5)	486 (89.2)
MITT for total hip BMD	247 (90.8)	239 (87.5)	486 (89.2)
MITT for distal radius BMD	240 (88.2)	237 (86.8)	477 (87.5)
Bone markers in serum (beta-CTx, P1NP, BSAP)	266 (97.8)	267 (97.8)	533 (97.8)
Bone marker in urine (NTx)	263 (96.7)	267 (97.8)	530 (97.2)
Per-protocol	235 (86.4)	230 (84.2)	465 (85.3)
Safety	272 (100.0)	273 (100.0)	545 (100.0)

Source: O2306 CSR Table 11-1（5.3.5.1.10）

11.2.1.2.2 予防部分集団

予防部分集団の各解析対象集団の被験者数を以下に示した（表 11-6）。ITT 集団および安全性解析対象集団はいずれも合計 288 名（ゾレドロン酸群 144 名、リセドロン酸群 144 名）であった。安全性解析対象集団は無作為割り付けされたすべての被験者（治験薬が投与されなかった 1 名を含む）とした。

表 11-6 解析対象集団－予防部分集団

	Zoledronic acid (N=144) n(%)	Risedronate (N=144) n(%)	Total (N=288) n(%)
ITT	144 (100.0)	144 (100.0)	288 (100.0)
MITT for lumbar spine BMD	129 (89.6)	136 (94.4)	265 (92.0)
MITT for femoral neck BMD	126 (87.5)	135 (93.8)	261 (90.6)
MITT for trochanter BMD	126 (87.5)	135 (93.8)	261 (90.6)
MITT for total hip BMD	126 (87.5)	135 (93.8)	261 (90.6)
MITT for distal radius BMD	128 (88.9)	131 (91.0)	259 (89.9)
Bone markers in serum (beta-CTx, P1NP, BSAP)	142 (98.6)	141 (97.9)	283 (98.3)
Bone marker in urine (NTx)	142 (98.6)	140 (97.2)	282 (97.9)
Per-protocol	112 (77.8)	116 (80.6)	228 (79.2)
Safety	144 (100.0)	144 (100.0)	288 (100.0)

Source: O2306 CSR Table 11-2（5.3.5.1.10）

11.2.2 被験者背景

11.2.2.1 治療部分集団

治療部分集団で、人口統計学的特性は両群で同様であった（表 11-7）。

表 11-7 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（治療部分集団－ITT 集団）

Characteristic	Zoledronic acid (N=272)	Risedronate (N=273)	Total (N=545)
Race, n (%)			
Caucasian	254 (93.4%)	255 (93.4%)	509 (93.4%)
Black	6 (2.2%)	3 (1.1%)	9 (1.7%)
Others (1)	12 (4.4%)	15 (5.5%)	27 (5.0%)
Sex, n (%)			
Female	185 (68.0%)	183 (67.0%)	368 (67.5%)
Male	87 (32.0%)	90 (33.0%)	177 (32.5%)
Age (years)			
N	272	273	545
Mean (SD)	53.2 (14.00)	52.7 (13.72)	53.0 (13.85)
Median (Minimum, Maximum)	54 (18, 83)	53 (20, 83)	53 (18, 83)
Age group (years), n (%)			
< 35	29 (10.7%)	30 (11.0%)	59 (10.8%)
35-50	82 (30.1%)	89 (32.6%)	171 (31.4%)
51-64	96 (35.3%)	94 (34.4%)	190 (34.9%)
65-74	52 (19.1%)	48 (17.6%)	100 (18.3%)
≥ 75	13 (4.8%)	12 (4.4%)	25 (4.6%)
Weight (kg)			
N	272	272	544
Mean (SD)	72.8 (16.46)	72.6 (15.50)	72.7 (15.97)
Median (Minimum, Maximum)	70.0 (37.0, 145.2)	71.0 (37.4, 115.6)	70.7 (37.0, 145.2)

(1) Asian (non-Indian), Asian (Indian), Hispanic or Latino, Japanese, Native American, Pacific Islander and Other.

Source: O2306 CSR Table 11-3（5.3.5.1.10）

治療部分集団でベースライン時の平均腰椎 BMD、血清 25-OH ビタミン D 値、クレアチニンクリアランスは、両群で同様であった（表 11-8）。ITT 集団および MITT 集団のうち、腰椎の解析集団の間で、ベースライン時の被験者背景特性で大きな差はなかった。

表 11-8 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（治療部分集団－ITT 集団）

Characteristic	Zoledronic acid (N=272)	Risedronate (N=273)	Total (N=545)
Baseline standardized lumbar spine BMD (g/cm^2)			
n	267	268	535
Mean (SD)	0.9039 (0.15056)	0.8978 (0.13896)	0.9008 (0.14476)
Median (Minimum, Maximum)	0.896 (0.358, 1.378)	0.885 (0.500, 1.295)	0.891 (0.358, 1.378)
Baseline serum 25-OH vitamin D level (nmol/L) (Nichols method [2])			
n	248	247	495
Mean (SD)	62.12 (30.296)	64.29 (36.809)	63.20 (33.687)
Median (Minimum, Maximum)	56.7 (25.2, 330.9	56.2 (21.0, 465.0)	56.4 (21.0, 465.0)
Baseline serum 25-OH vitamin D level (nmol/L) (DiaSorin method [2])			
n	38	38	76
Mean (SD)	44.3947 (15.80205)	44.5000 (19.33733)	44.4474 (17.54035)
Median (Minimum, Maximum)	43.0 (16.0, 75.0)	40.0 (17.0, 93.0)	40.5 (16.0, 93.0)
Creatinine clearance group at baseline (mL/min), n (%)			
< 30 [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 30 - < 35	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
35 - < 40	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.6)
40 - 50	6 (2.2)	4 (1.5)	10 (1.8)
> 50 and < 60	11 (4.0)	12 (4.4)	23 (4.2)
≥ 60	251 (92.3)	255 (93.4)	506 (92.8)
Missing	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

(1) Protocol deviation

(2) Prior to August 2005, the Nichols assay was used to measure Vitamin D except when the value was <29.9 nmol/L in which case the DiaSorin assay was used. Starting with August 2005, only the DiaSorin assay was used; a repeat test was allowed. The last value prior to randomization is presented for each assay, so some values may be below the inclusion limit.

Source: O2306 CSR Table 11-4（5.3.5.1.10）

治療部分集団の大部分（98.3%）の被験者が合併症を 1 つ以上有していた。合併症の PSOC で最も多かった 2 つは、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（ゾレドロン酸群 83.8%、リセドロン酸群 83.5%）および血管障害 vascular disorders（ゾレドロン酸群 41.2%、リセドロン酸群 46.9%）であった。最も一般的な（10%以上）内科的疾患は、高血圧 hypertension（ゾレドロン酸群 33.5%、リセドロン酸群 41.0%）、関節リウマチ rheumatoid arthritis（ゾレドロン酸群 43.8%、リセドロン酸群 41.8%）、全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus（ゾレドロン酸群 15.1%、リセドロン酸群 16.1%）、変形性関節症 osteoarthritis（ゾレドロン酸群 11.4%、リセドロン酸群 16.5%）および高コレステロール血症 hypercholesterolemia（ゾレドロン酸群 12.1%、リセドロン酸群 8.1%）であった。被験者に長期の副腎皮質ステロイド投与の原因として最も一般的な 3 つの内科的疾患は、関節リウマチ

rheumatoid arthritis、全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus および喘息 asthma であった。

重要な心血管および脳血管の危険因子は、高血圧 hypertension（ゾレドロン酸群 34.2%、リセドロン酸群 43.2%）、糖尿病 diabetes mellitus（ゾレドロン酸群 8.8%、リセドロン酸群 11.0%）、冠動脈疾患 coronary artery disease（ゾレドロン酸群 11.4%、リセドロン酸群 8.8%）、高コレステロール血症 hypercholesterolemia（ゾレドロン酸群 16.5%、リセドロン酸群 12.5%）の合併、脳卒中 stroke の既往（ゾレドロン酸群 3.7%、リセドロン酸群 2.9%）、心房細動／心房粗動 atrial fibrillation/atrial flutter（ゾレドロン酸群 2.2%、リセドロン酸群 1.5%）の合併であった。治療部分集団で、イベントの発現が低いことから、これらの危険因子の不均衡の影響は確認できない。

両群のプレドニゾロン換算投与量の、中央値は 10.0 mg／日であった。平均投与量が 12 mg／日以上の被験者の割合はベースライン時 25.3%、試験期間中 19.8%、試験終了時 17.2%と試験期間を通じて減少した。これは、副腎皮質ステロイドの投与量が試験期間中に漸減していることを示唆している。ベースライン時の投与量が 12 mg／日以上の被験者の割合はゾレドロン酸群（26.8%）がリセドロン酸群（23.8%）と比較してわずかに多かったが、試験期間中でそれぞれ、20.2%、19.4%、試験終了時で 17.3%、17.2%と両群間で同様であった。

治療部分集団で、大部分（ゾレドロン酸群 98.9%、リセドロン酸群 97.8%）の被験者が試験開始前にビタミン D またはカルシウムを投与していた。本試験開始約 7 ヵ月後の 2005 年 1 月 13 日の治験実施計画書の改訂 1 からは、投与開始時のビタミン D およびカルシウムの体内量を増加させるため、登録時（Visit 1）よりビタミン D およびカルシウムを処方することとした。

11.2.2.2 予防部分集団

予防部分集団で、人口統計学的特性は両群で同様であった（表 11-9）。

表 11-9 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（予防部分集団－ITT 集団）

Characteristic	Zoledronic acid (N=144)	Risedronate (N=144)	Total (N=288)
Race, n (%)			
Caucasian	137 (95.1%)	137 (95.1%)	274 (95.1%)
Black	3 (2.1%)	2 (1.4%)	5 (1.7%)
Others (1)	4 (2.8%)	5 (3.5%)	9 (3.1%)
Sex, n (%)			
Female	100 (69.4%)	100 (69.4%)	200 (69.4%)
Male	44 (30.6%)	44 (30.6%)	88 (30.6%)
Age (years)			
n	144	144	288
Mean (SD)	56.3 (15.41)	58.1 (14.72)	57.2 (15.07)
Median (Minimum, Maximum)	58 (19, 83)	59 (19, 84)	58 (19, 84)
Age group (years), n (%)			
<35	15 (10.4)	12 (8.3)	27 (9.4)
35-50	33 (22.9)	27 (18.8)	60 (20.8)
51-64	45 (31.3)	50 (34.7)	95 (33.0)
65-74	35 (24.3)	35 (24.3)	70 (24.3)
>=75	16 (11.1)	20 (13.9)	36 (12.5)
Weight (kg)			
N	144	144	288
Mean (SD)	72.1 (14.25)	73.3 (16.00)	72.7 (15.13)
Median (Minimum, Maximum)	71.9 (42.4, 114.0)	73.3 (41.0, 140.0)	72.0 (41.0, 140.0)

(1) Asian (non-Indian), Asian (Indian), Hispanic or Latino, Japanese, Native American, Pacific Islander and Other.

Source: O2306 CSR Table 11-7（5.3.5.1.10）

予防部分集団でベースライン時の標準腰椎 BMD、血清 25-OH ビタミン D 値、クレアチニンクリアランスは、両群で同様であった（表 11-10）。

ITT 集団および MITT 集団のうち腰椎の解析集団の間で、ベースライン時の被験者背景特性に大きな差はなかった。

表 11-10 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（予防部分集団－ITT 集団）

Characteristic	Zoledronic acid (N=144)	Risedronate (N=144)	Total (N=288)
Baseline standardized lumbar spine BMD (g/cm^2)			
n	143	144	287
Mean (SD)	0.9515 (0.16199)	0.9580 (0.16214)	0.9548 (0.16181)
Median (Minimum, Maximum)	0.950 (0.598, 1.281)	0.951 (0.453, 1.305)	0.950 (0.453, 1.305)
Baseline serum 25-OH vitamin D level (nmol/L) (Nichols method [2])			
n	91	92	183
Mean (SD)	59.92 (26.398)	54.92 (20.872)	57.41 (23.847)
Median (Minimum, Maximum)	53.7 (23.0, 130.0)	51.2 (20.7, 124.3)	51.7 (20.7, 130.0)
Baseline serum 25-OH vitamin D level (nmol/L) (Diasorin method [2])			
n	60	59	119
Mean (SD)	54.20 (19.861)	57.44 (39.132)	55.81 (30.864)
Median (Minimum, Maximum)	54.5 (16.0, 103.0)	53.0 (15.0, 305.0)	53.0 (15.0, 305.0)
Creatinine clearance group at baseline (mL/min), n (%)			
<30 [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥30 - <35	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
35 - < 40	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
40 - 50	7 (4.9)	5 (3.5)	12 (4.2)
>50 and <60	6 (4.2)	11 (7.6)	17 (5.9)
≥ 60	130 (90.3)	124 (86.1)	254 (88.2)
Missing	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

(1) Protocol deviation

(2) Prior to August 2005, the Nichols assay was used to measure Vitamin D except when the value was <29.9 nmol/L in which case the DiaSorin assay was used. Starting with August 2005, only the DiaSorin assay was used; a repeat test was allowed. The last value prior to randomization is presented for each assay, so some values may be below the inclusion limit.

Source: O2306 CSR Table 11-8（5.3.5.1.10）

予防部分集団の大部分（99.3%）の被験者が合併症を 1 つ以上有していた。合併症の PSOC で最も多かった 2 つは、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（ゾレドロン酸群 81.3%、リセドロン酸群 85.4%）および血管障害 vascular disorders（ゾレドロン酸群 47.2%、リセドロン酸群 48.6%）であった。最も一般的な（10%以上）内科的疾患は、高血圧 hypertension（ゾレドロン酸群 35.4%、リセドロン酸群 43.1%）、関節リウマチ Rheumatoid arthritis（ゾレドロン酸群 38.9%、リセドロン酸群 36.8%）、リウマチ性多発筋痛 polymyalgia rheumatica（ゾレドロン酸群 20.1%、リセドロン酸群 20.1%）および変形性関節症 osteoarthritis（ゾレドロン酸群 14.6%、リセドロン酸群 12.5%）であった。副腎皮質ステロイドの長期投与の理由として最も一般的な 3 つの内科的疾患は、関節リウマチ Rheumatoid arthritis、リウマチ性多発筋痛 polymyalgia rheumatica および全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus であった。

重要な心血管および脳血管の危険因子は、高血圧 hypertension（ゾレドロン酸群 36.1%、リセドロン酸群 43.8%）、糖尿病 diabetes mellitus（ゾレドロン酸群 4.9%、リセドロン酸群 6.3%）、冠動脈疾患 coronary artery disease（ゾレドロン酸群 9.0%、リセドロン酸群 15.3%）、高コレステロール血症 hypercholesterolemia（ゾレドロン酸群 8.3%、リセドロン酸群 15.3%）の合併、脳卒中 stroke の既往（ゾレドロン酸群 2.1%、リセドロン酸群 0.7%）、心房細動／心房粗動 atrial fibrillation/atrial flutter（ゾレドロン酸群 2.1%、リセドロン酸群 0%）の合併であった。

両群のプレドニゾロン換算投与量の中央値は 10.0 mg／日であった。平均投与量が 12 mg／日以上の被験者の割合はベースライン時 43.8%、試験期間中 24.3%、試験終了時 14.2%と試験期間を通じて減少した。これは、副腎皮質ステロイドの投与量が試験期間中に漸減していることを示唆している。ベースライン時に 12 mg／日以上を投与していた被験者の割合はゾレドロン酸群（41.7%）でリセドロン酸群（45.8%）と比較してわずかに少なかったが、試験期間中でそれぞれ、25.0%、23.6%、試験終了時でそれぞれ 14.6%、13.9%と両群間で同様であった。

予防部分集団で、大部分（ゾレドロン酸群 99.3%、リセドロン酸群 97.9%）の被験者が試験開始前にビタミン D またはカルシウムを投与していた。本試験開始約 7 ヵ月後の 2005 年 1 月 13 日の治験実施計画書の改訂 1 からは、投与開始時のビタミン D およびカルシウムの体内量を増加させるため、登録時（Visit 1）よりビタミン D およびカルシウムを処方することとした。

11.2.3 有効性の結果

11.2.3.1 主要な有効性の結果

11.2.3.1.1 治療部分集団

治療部分集団の MITT 集団で、12 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率に関し、群間で比較した結果を以下に示した（表 11-11）。

両群ともに 12 ヵ月後の腰椎 BMD は、ベースラインと比較して増加した。腰椎 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群 4.1%、リセドロン酸群 2.7%で、ゾレドロン酸とリセドロン酸の差に関する両側 95%信頼区間の下限値が、事前に定めた非劣性の限界値−0.70%を上回った。

非劣性が示されたため、リセドロン酸に対するゾレドロン酸の優越性を検証し、信頼区間の下限値が 0 より大きく、両群を比較した p 値が 0.05 未満であったことから優越性が示された。

PP 集団の結果は、MITT 集団と一致していた（表 11-11）。

表 11-11 腰椎 BMD の 12 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（治療部分集団）

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

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

Source: O2306 CSR Table 11-11（5.3.5.1.10）

治療部分集団の 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率に関して、地域、性別、閉経の状態（女性）、プレドニゾロン換算平均投与量、年齢区分で治療群と部分集団因子の相互作用の解析を行った。有意水準は p<0.10 とした。投与－因子相互作用で、統計学的に有意であったのは、年齢のみであった（p=0.0307）。これは、75 歳以上のリセドロン酸群 12 名での平均変化率が、それ以外の年齢の部分集団の平均変化率よりも 2.5%を上回る非常に大きな増加であったことによるものであった。12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率に関して、リセドロン酸群と比較して、ゾレドロン酸群で統計学的に有意に大きな増加がみられた部分集団は、東西ヨーロッパ、男性および女性、閉経後、プレドニゾロン換算平均投与量 7.5～12 mg／日、年齢 35～50 歳、51～64 歳および 65～74 歳であった。

主要な有効性解析（相互作用なしの分散分析モデル）の残差の正規性の検定で、高い有意性がみられ、正規分布からの逸脱（ずれ）が示唆された。一方、分散の均一性検定は有意ではなかった。正規性からの逸脱は、腰椎 BMD のベースラインに対する変化率における少数の外れ値（正と負いずれも）のためであった。ノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定による両群の比較の結果は、高い有意性がみられ、主要な評価結果、すなわちゾレドロン酸群はリセドロン酸群よりも 12 ヵ月後の腰椎 BMD を有意に増加したことが確認された。

11.2.3.1.2 予防部分集団

予防部分集団の MITT 集団で、12 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率に関し、群間で比較した結果を以下に示した（表 11-12）。

両群ともに 12 ヵ月後の腰椎 BMD は、ベースラインと比較して増加した。腰椎 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群 2.6%、リセドロン酸群 0.6%であった。ゾレドロン酸とリセドロン酸の差に関する両側 95%信頼区間の下限値が、事前に定められた非劣性の限界値 −1.12%を上回った。

非劣性が示されたため、リセドロン酸に対するゾレドロン酸の優越性を検証し、信頼区間の下限値が 0 より大きく、両群を比較した p 値が 0.05 未満であったことから優越性が示された。

PP 集団での結果は、MITT 集団と一致していた（表 11-12）。

表 11-12 腰椎 BMD の 12 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（予防部分集団）

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

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

Source: O2306 CSR Table 11-12（5.3.5.1.10）

治療部分集団の 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率に関して、地域、性別、閉経の状態（女性）、プレドニゾロン換算平均投与量、年齢区分で治療群と部分集団因子の相互作用の解析を行い、有意水準は p<0.10 とした。統計学的に有意な投与－因子相互作用はなかった。12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率に関して、リセドロン酸群と比較して、ゾレドロン酸群で統計学的に有意に大きな増加がみられた部分集団は、北アメリカ、オセアニア、リトアニア、男性および女性、閉経後、プレドニゾロン換算平均投与量 7.5 mg／日以上 12 mg／日未満、年齢 65～74 歳（すべて p<0.05）であった。

主要な有効性解析（相互作用なしの分散分析モデル）の残差の Shapiro-Wilk の正規性検定で、高い有意性がみられ、正規分布からの逸脱（ずれ）が示唆された。一方、分散の均一性検定は有意ではなかった。正規性からの逸脱は、腰椎 BMD のベースラインに対する変化率における少数の外れ値（正と負いずれも）のためであった。ノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定による両群の比較の結果は、高い有意性がみられ、主要な評価結果、すなわち、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群よりも 12 ヵ月の腰椎 BMD を有意に増加したことが確認された。

11.2.3.2 副次的な有効性の結果

11.2.3.2.1 治療部分集団

治療部分集団では、以下の評価項目 6 まで満たしたが、評価項目 7 は満たさなかったため、この時点で閉手順の解析を中止した。

(1) 6 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率
(2) 10 日目の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(3) 3 ヵ月後の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(4) 10 日目の血清 P1NP のベースラインに対する変化率
(5) 3 ヵ月後の血清 P1NP のベースラインに対する変化率
(6) 12 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率
(7) 6 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率

- 6 ヵ月後の腰椎 BMD

治療部分集団の MITT 集団で、6 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群のリセドロン酸群と比較した優越性が示された（最小二乗平均の差 1.04%、95%信頼区間 0.46～1.62、p=0.0005、表 11-13）。腰椎 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 3.43%、リセドロン酸群で 2.39%であった。この結果は、治療部分集団の閉手順の評価項目 1 を満たしていた。

PP 集団での結果は、MITT 集団と一致していた（表 11-13）。

表 11-13 腰椎 BMD の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（治療部分集団）

Population	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI) (1)	p-value (1)
MITT for lumbar spine population	Zoledronic acid	249	3.43	1.04 (0.46, 1.62)	0.0005
	Risedronate	245	2.39		
PP Population	Zoledronic acid	235	3.42	0.99 (0.40, 1.59)	0.0011
	Risedronate	230	2.43		

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

Source: O2306 CSR Table 11-13（5.3.5.1.10）

➢ 大腿骨頸部 BMD

治療部分集団の MITT 集団の被験者で、12 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群のリセドロン酸群と比較した優越性が示された（最小二乗平均の差 1.06%、95%信頼区間 0.32～1.79、p=0.0050、表 11-14）。大腿骨頸部 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 1.45%、リセドロン酸群で 0.39%増加した。この結果は、治療部分集団の閉手順の評価項目 6 を満たしていた。

6 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率は、ゾレドロン酸群で 1.03%、リセドロン酸群で 0.54%であり、両群間に有意差はなかった（p=0.1166）。評価項目 7 を満たさなかったため、治療部分集団での 13 段階の閉手順は中止された。

表 11-14 大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較（治療部分集団）

Visit	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI) (1)	p-value (1)
Month 6	Zoledronic acid	247	1.03	0.49 (-0.12, 1.10)	0.1166
	Risedronate	239	0.54		
Month 12	Zoledronic acid	247	1.45	1.06 (0.32, 1.79)	0.0050
	Risedronate	239	0.39		

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

Source: O2306 CSR Table 11-14（5.3.5.1.10）

➢ 大腿骨近位部 BMD

治療部分集団の MITT 集団の被験者で、6 ヵ月後の大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均の差 0.75%、95%信頼区間 0.35～1.14、p=0.0003、表 11-15）。6 ヵ月後の大腿骨近位部 BMD は、ゾレドロン群で 1.12%（最小二乗平均）、リセドロン酸群で 0.37%増加した。

治療部分集団の MITT 集団の被験者で、12 ヵ月後の大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して統計学的に有意に大

きかった（最小二乗平均の差 1.21%、95%信頼区間 0.71～1.70、p<0.0001、表 11-15）。12 ヵ月後の大腿骨近位部 BMD は、ゾレドロン酸群で 1.65%（最小二乗平均）、リセドロン酸群で 0.45%増加した。

表 11-15 大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較（治療部分集団）

Visit	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI) (1)	p-value (1)
Month 6	Zoledronic acid	247	1.12	0.75 (0.35, 1.14)	0.0003
	Risedronate	239	0.37		
Month 12	Zoledronic acid	247	1.65	1.21 (0.71, 1.70)	<0.0001
	Risedronate	239	0.45		

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

Source: O2306 CSR Table 11-15（5.3.5.1.10）

- 転子部 BMD

  治療部分集団の MITT 集団の被験者で、12 ヵ月後の転子部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均の差 1.34%、95%信頼区間 0.59～2.08、p=0.0005）。12 ヵ月後の転子部 BMD は、ゾレドロン酸群で 1.97%（最小二乗平均）、リセドロン酸群で 0.63%増加した。

  6 ヵ月後の転子部 BMD のベースラインに対する変化率に関しても同様の結果がみられた（最小二乗平均の差 1.01%、95%信頼区間 0.41～1.61、p=0.0009）。6 ヵ月後の転子部 BMD は、ゾレドロン酸群で 1.50%（最小二乗平均）、リセドロン酸群で 0.50%増加した。

- 橈骨遠位部 BMD

  治療部分集団の MITT 集団の被験者で、12 ヵ月後の橈骨遠位部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均の差 0.76%、95%信頼区間 0.11～1.40、p=0.0223、表 11-16）。12 ヵ月後の橈骨遠位部 BMD は、ゾレドロン酸群で 0.85%（最小二乗平均）、リセドロン酸群で 0.09%増加した。

  6 ヵ月後の橈骨遠位部 BMD のベースラインに対する変化率は、ゾレドロン酸群で 0.26%、リセドロン酸群で−0.32%であった。両群の差には、有意傾向がみられた（p=0.0610）。

表 11-16 橈骨遠位部 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較（治療部分集団）

Visit	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI) (1)	p-value (1)
Month 6	Zoledronic acid	239	0.26	0.58 (-0.03, 1.19)	0.0610
	Risedronate	237	-0.32		
Month 12	Zoledronic acid	239	0.85	0.76 (0.11, 1.40)	0.0223
	Risedronate	237	0.09		

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

Source: O2306 CSR Table 11-16（5.3.5.1.10）

➢ 血清 βCTx

血清 βCTx の平均値（および標準誤差）の経時的推移を以下に示した（図 11-1）。ゾレドロン酸群では、投与 9～11 日目に最低となり、その後、緩やかに上昇した。リセドロン酸群では数値の低下はより緩やかで、6 ヵ月後に最低となった。ゾレドロン酸群でみられた低下は、すべての時点でリセドロン酸群と比較して大きかった。

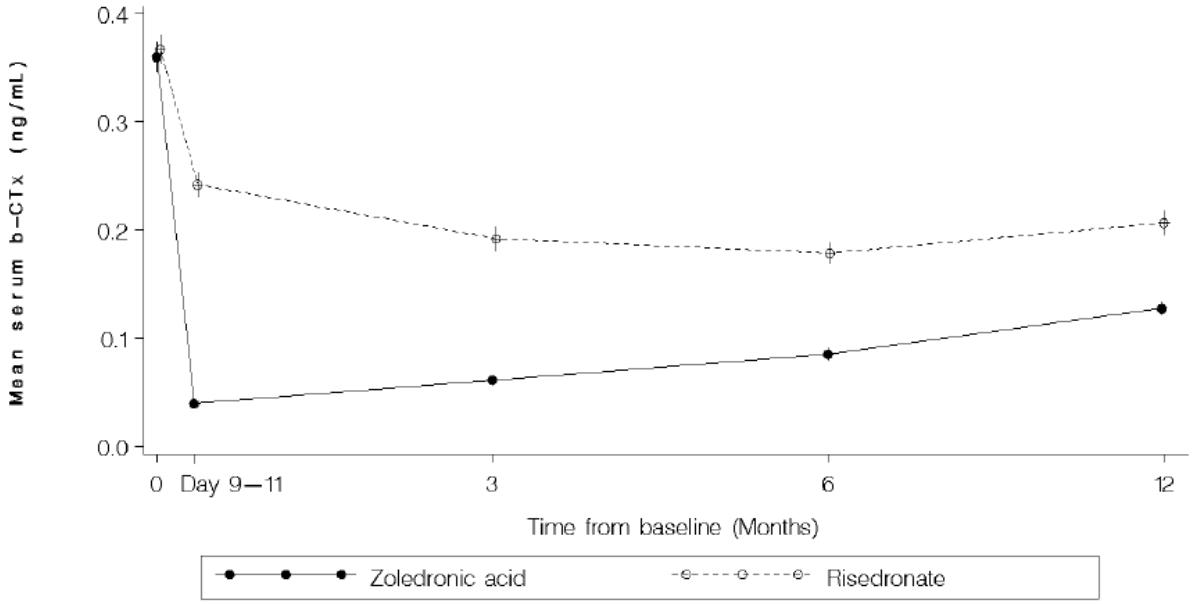


図 11-1 血清 βCTx（平均値）の経時的推移（治療部分集団の血清骨代謝マーカー解析対象集団）

— Patients with measurements at specific visits by efficacy window
— Error bars present raw means +/— standard error

Source: O2306 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.10）

ベースライン時の血清 βCTx の中央値は、ゾレドロン酸群で 0.323 ng/mL、リセドロン酸群で 0.347 ng/mL であった。初回投与 9～11 日目の中央値は、ゾレドロン酸群では、0.025 ng/mL、リセドロン酸では 0.211 ng/mL であった。中央値は、ベースライン後のすべ

ての時点でゾレドロン酸群は 0.025～0.0935 ng/mL、リセドロン酸群は 0.142～0.211 ng/mL の範囲であった。

血清 βCTx の低下は 9～11 日目および 3 ヵ月後で、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して、優越性が示された（ともに p<0.0001）。この結果は、治療部分集団の閉手順の評価項目 2 および 3 を満たしていた。さらに 6 および 12 ヵ月後でも、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して、血清 βCTx を統計学的に有意に低下させた（ともに p<0.0001）。

治療部分集団で、試験期間中に血清 βCTx が検出限界以下であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群で、9～11 日目 37.4%、3 ヵ月後 22.0%、6 ヵ月後 10.7%および 12 ヵ月後 4.4%であった。リセドロン酸群では、それぞれ 1.2%、3.2%、3.6%および 0.8%であった。6 名の被験者｛ゾレドロン酸群 4 名（1.5%）、リセドロン酸群 2 名（0.8%）｝では、試験期間を通じて検出限界以下であった。検出限界以下の測定値は、限界値/2 とみなした。

- 血清 P1NP

治療部分集団での血清 P1NP の平均値（および標準誤差）の経時的推移を以下に示した（図 11-2）。両群は類似した経時的推移を示したが、ゾレドロン酸群でみられた低下は、すべての時点でリセドロン酸群と比較して大きかった。ゾレドロン酸群では、3 ヵ月後に最低となり、その後、緩やかに上昇した。リセドロン酸群では数値の低下はより緩やかで、6 ヵ月後に最低となった。

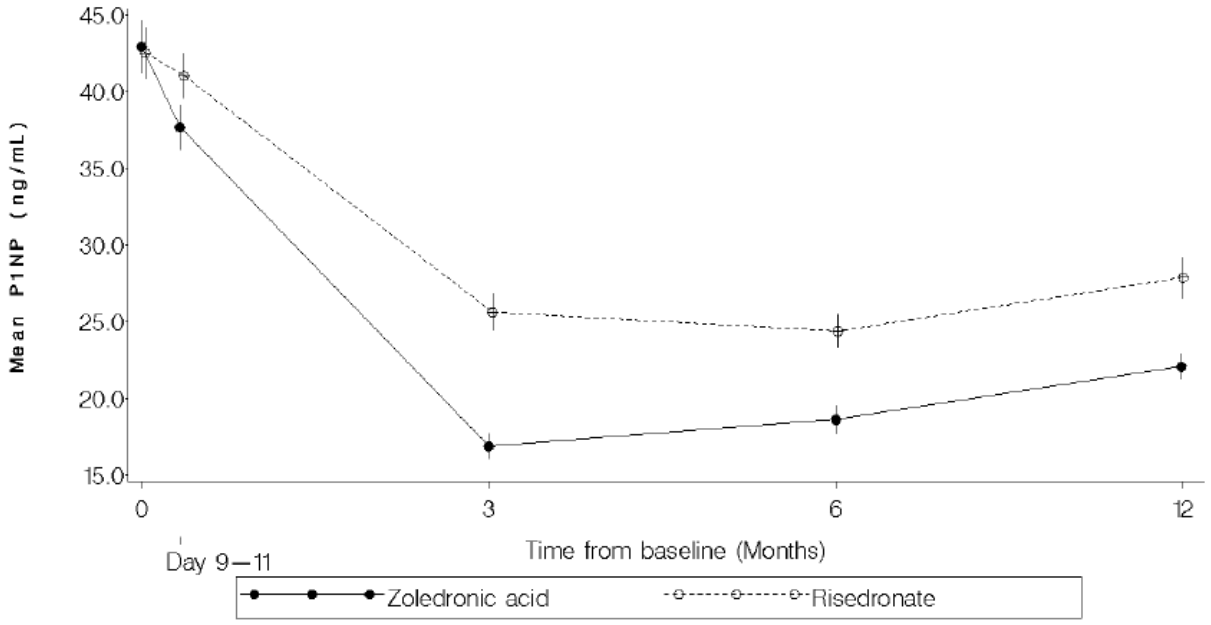


図 11-2 血清 P1NP（平均値）の経時的推移（治療部分集団の血清骨代謝マーカー解析対象集団）

— Patients with measurements at specific visits by efficacy window
— Error bars present raw means +/— standard error

Source: O2306 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.10）

ベースライン時の血清 P1NP の中央値は、ゾレドロン酸群で 38.45 ng/mL、リセドロン酸群で 38.55 ng/mL であった。3 ヵ月後の中央値は、ゾレドロン酸群では、13.825 ng/mL、リセドロン酸群では 20.895 ng/mL であった。中央値はすべてのベースライン後の時点で、ゾレドロン酸群は 13.825～35.120 ng/mL、リセドロン酸群は 19.940～37.360 ng/mL の範囲であった。

9～11 日目および 3 ヵ月後の時点で、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して、血清 P1NP の低下に優越性が示された（ともに $p<0.0001$）。この結果は、治療部分集団の閉手順の評価項目 4 および 5 を満たしていた。さらに 6 および 12 ヵ月後でも、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して、血清 P1NP を統計学的に有意に低下させた（ともに $p<0.0001$）。

両群で試験期間中のいずれの時点でも血清 P1NP が検出限界以下であった被験者はいなかった。

- 血清 BSAP

治療部分集団でゾレドロン酸群でみられた血清 BSAP の低下は、すべての時点でリセドロン酸群と比較して大きかった。ゾレドロン酸群では、3 ヵ月後に最低となり、その後、緩やかに上昇した。リセドロン酸群では、6 ヵ月後に最低となった。

ベースライン時の血清 BSAP の中央値は、ゾレドロン酸群で 8.010 ng/mL、リセドロン酸群で 8.180 ng/mL であった。3 ヵ月後の中央値は、ゾレドロン酸群では、5.200 ng/mL、リセドロン酸群では 6.720 ng/mL であった。中央値は、ベースライン後のすべての時点で、ゾレドロン酸群では 5.200～7.750 ng/mL、リセドロン酸群では 6.160～8.040 ng/mL の範囲であった。

9～11 日目、3、6 および 12 ヵ月後の時点で、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して、血清 BSAP を統計学的に有意に低下させた（いずれも $p<0.005$）。

治療部分集団で、試験期間中に血清 BSAP が検出限界以下であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群で、投与 9～11 日目 0%、3 ヵ月後 0.8%、6 ヵ月後 0.8%および 12 ヵ月後 0.8%であった。リセドロン酸群では、それぞれ 0.4%、0.8%、1.2%および 0.4%であった。検出限界以下の測定値は、限界値/2 とみなした。

- 尿中 NTx

治療部分集団での尿中 NTx の平均値および標準誤差は非常に高値であった被験者の影響を受けた。これにより投与 9～11 日目および 12 ヵ月後の両群で平均値が重なり合うこととなった。しかし、ベースラインに対する相対変化の推測統計学的分析では、ベースライン値の調整後、ゾレドロン酸群の平均値はリセドロン酸群と比較して、常に低値であった。

ベースライン時の尿中 NTx の中央値は、ゾレドロン酸群で 40.525 nmol BCE/mmol creatinine、リセドロン酸群で 42.845 nmol BCE/mmol creatinine であった。投与 9～11 日目の中央値は、ゾレドロン酸群で 11.290 nmol BCE/mmol creatinine、リセドロン酸群で 28.530 nmol BCE/mmol creatinine であった。すべてのベースライン後の来院での中央値は、ゾレドロン酸群では 11.290～19.280 nmol BCE/mmol creatinine、リセドロン酸群では 22.000～28.530 nmol BCE/mmol creatinine の範囲であった。

9～11 日目、3、6 および 12 ヵ月後の時点で、ゾレドロン酸群は、リセドロン酸群と比較して、尿中 NTx を統計学的に有意に低下させた（いずれも p<0.0001）。

治療部分集団で、試験期間中に尿中 NTx が検出限界以下であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群で、投与 9～11 日目 4.4%、3 ヵ月後 4.0%、6 ヵ月後 2.0%および 12 ヵ月後 3.2%であった。リセドロン酸群では、それぞれ 1.6%、1.9%、1.2%および 2.4%であった。検出限界以下の測定値は、限界値/2 とみなした。

11.2.3.2.2 予防部分集団

予防部分集団では、以下の最初の評価項目 4 まで満たしたが、評価項目 5 は満たさなかったため、この時点で閉手順の解析を中止した。

(1) 6 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率
(2) 10 日目の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(3) 3 ヵ月後の血清 βCTx のベースラインに対する変化率
(4) 10 日目の血清 P1NP のベースラインに対する変化率
(5) 3 ヵ月後の血清 P1NP のベースラインに対する変化率

- 6 ヵ月後の腰椎 BMD

予防部分集団の MITT 集団の被験者で、6 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群のリセドロン酸群と比較した優越性が示された（最小二乗平均の差 1.71%、95%信頼区間 0.92～2.51、p<0.0001、表 11-17）。腰椎 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 2.46%、リセドロン酸群で 0.74%増加した。この結果は、予防部分集団の閉手順の評価項目 1 を満たしていた。

PP 集団での結果は、MITT 集団と一致していた（表 11-17）。

表 11-17 腰椎 BMD の 6 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（予防部分集団）

Population	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI)	p-value
MITT for lumbar spine population	Zoledronic acid	129	2.46	1.71 (0.92, 2.51)	<0.0001
	Risedronate	136	0.74		
PP Population	Zoledronic acid	112	2.39	1.65 (0.82, 2.48)	0.0001
	Risedronate	116	0.74		

(1) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
(2) P-value is calculated from a three-way ANOVA with treatment, region, and gender in the model.
Source: O2306 CSR Table 11-21（5.3.5.1.10）

- 大腿骨頸部 BMD

予防部分集団の MITT 集団の被験者で、12 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して有意に大きかった（最小二乗平均の差 1.33%、95%信頼区間 0.41～2.25、p=0.0049、表 11-18）。大腿骨頸部 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 1.30%、リセドロン酸群で 0.03%増加した。

予防部分集団の MITT 集団の被験者で、6 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して有意に大きかった（最小二乗平均の差 1.03%、95%信頼区間 0.20～1.86、p=0.0156、表 11-18）。大腿骨頸部 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 1.35%、リセドロン酸群で 0.32%増加した。

表 11-18 大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較（予防部分集団）

Visit	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI)	p-value
Month 6	Zoledronic acid	126	1.35	1.03 (0.20, 1.86)	0.0156
	Risedronate	135	0.32		
Month 12	Zoledronic acid	126	1.30	1.33 (0.41, 2.25)	0.0049
	Risedronate	135	-0.03		

(1) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
(2) P-value is calculated from a three-way ANOVA with treatment, region, and gender in the model.

Source: O2306 CSR Table 11-22（5.3.5.1.10）

- 大腿骨近位部 BMD

予防部分集団の MITT 集団の被験者で、6 ヵ月後の大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して有意に大きかった（最小二乗平均の差 1.08%、95%信頼区間 0.54～1.63、p=0.0001、表 11-19）。大腿骨近位部 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 1.46%、リセドロン酸群で 0.38%であった。

予防部分集団の MITT 集団の被験者で、12 ヵ月後の大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して有意に大きかった（最小二乗平均の差 1.51%、95%信頼区間 0.78～2.23、p<0.0001、表 11-19）。大腿骨近位部 BMD の変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 1.54%、リセドロン酸群で 0.03%であった。

表 11-19 大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較（予防部分集団）

Visit	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI)	p-value
Month 6	Zoledronic acid	126	1.46	1.08 (0.54, 1.63)	0.0001
	Risedronate	135	0.38		
Month 12	Zoledronic acid	126	1.54	1.51 (0.78, 2.23)	<0.0001
	Risedronate	135	0.03		

(1) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
(2) P-value is calculated from a three-way ANOVA with treatment, region, and gender in the model.

Source: O2306 CSR Table 11-23（5.3.5.1.10）

➢ 転子部 BMD

予防部分集団の MITT 集団の被験者で、12 ヵ月後の転子部 BMD のベースラインに対する変化率に関し、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均の差 2.27%、95%信頼区間 1.15～3.39、p<0.0001）。12 ヵ月後の転子部 BMD は、ゾレドロン酸群で 2.75%（最小二乗平均）、リセドロン酸群で 0.48%増加した。

6 ヵ月後の転子部 BMD のベースラインに対する変化率に関しても同様の結果がみられた（最小二乗平均の差 1.65%、95%信頼区間 0.78～2.52、p=0.0002）。6 ヵ月後の転子部 BMD は、ゾレドロン酸群で 2.29%（最小二乗平均）、リセドロン酸群で 0.64%増加した。

➢ 橈骨遠位部 BMD

予防部分集団の MITT 集団の被験者で、6 ヵ月後および 12 ヵ月後の橈骨遠位部 BMD のベースラインに対する変化率を以下に示した（表 11-20）。6 ヵ月後での橈骨遠位部 BMD のベースラインに対する変化率は、ゾレドロン酸群で−0.18%、リセドロン酸群で 0.41%（最小二乗平均）と統計学的に有意ではなかった（p=0.0712）。12 ヵ月後での橈骨遠位部 BMD のベースラインに対する変化率は、ゾレドロン酸群で 0.06%、リセドロン酸群で 0.47%と両群間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.2784）。

表 11-20 橈骨遠位部 BMD のベースラインに対する変化率（予防部分集団）

Visit	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference (95% CI)	p-value
Month 6	Zoledronic acid	128	-0.18	-0.58 (-1.22, 0.05)	0.0712
	Risedronate	131	0.41		
Month 12	Zoledronic acid	128	0.06	-0.42 (-1.17, 0.34)	0.2784
	Risedronate	131	0.47		

(1) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
(2) P-value is calculated from a three-way ANOVA with treatment, region, and gender in the model.
Source: O2306 CSR Table 11-24（5.3.5.1.10）

➢ 血清 βCTx

血清 βCTx の平均値（および標準誤差）の経時的推移を以下に示した（図 11-3）。ゾレドロン酸群では、投与 9～11 日目に最低となり、その後、緩やかに増加した。リセドロン酸群では数値の低下はより緩やかで、6 ヵ月後に最低となった。ゾレドロン酸群でみられた低下は、すべての時点でリセドロン酸群と比較して大きかった。

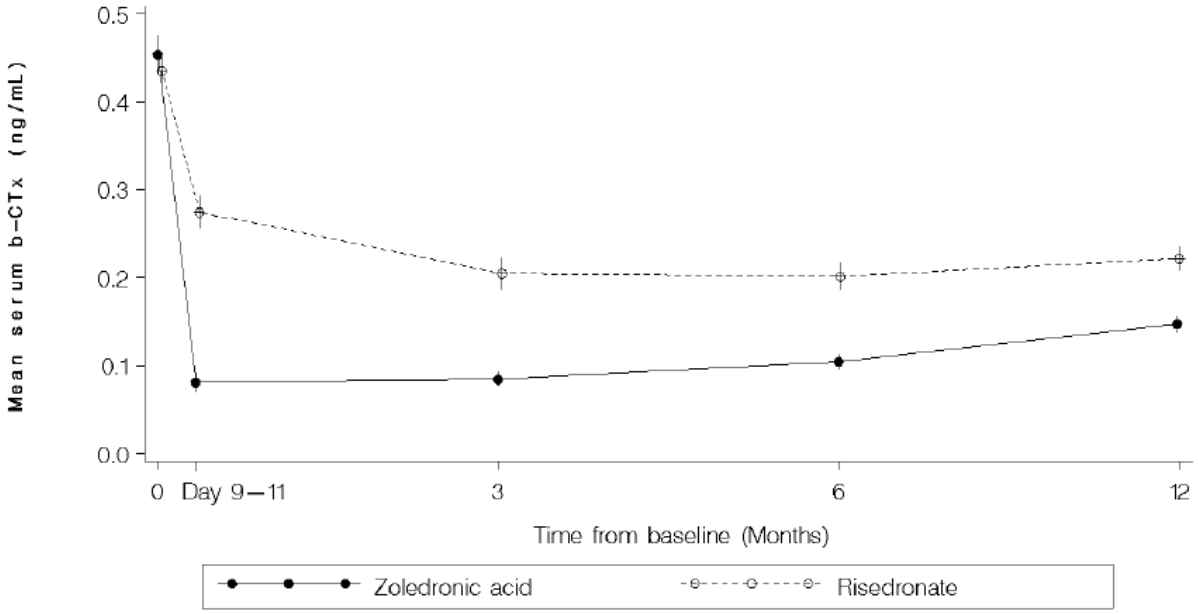


図 11-3 血清 βCTx（平均値）の経時的推移（予防部分集団の血清骨代謝マーカー解析対象集団）

— Patients with measurements at specific visits by efficacy window
— Error bars present raw means +/— standard error

Source: O2306 CSR Figure 11-5（5.3.5.1.10）

ベースライン時の血清 βCTx の中央値は、ゾレドロン酸群で 0.415 ng/mL、リセドロン酸群で 0.405 ng/mL であった。初回投与 9～11 日目の中央値は、ゾレドロン酸群では、0.046 ng/mL、リセドロン酸では 0.24 ng/mL であった。中央値は、ベースライン後のすべての時点で、ゾレドロン酸群では 0.046～0.127 ng/mL、リセドロン酸群では 0.152～0.240 ng/mL の範囲であった。

血清 βCTx の減少は 9～11 日目および 3 ヵ月後で、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して、優越性が示された（ともに $p<0.0001$）。この結果は、予防部分集団の閉手順の評価項目 2 および 3 を満たしていた。さらに 6 および 12 ヵ月後でも、ゾレドロン酸群は、リセドロン酸群と比較して、血清 βCTx を統計学的に有意に低下させた（ともに $p<0.0001$）。

予防部分集団で、試験期間中に血清 βCTx が検出限界以下であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群で、9～11 日目 16.4%、3 ヵ月後 14.0%、6 ヵ月後 7.0%および 12 ヵ月後 1.6%であった。リセドロン酸群では、3 ヵ月後 1.5%、6 ヵ月後 0.80%であった。1 名の被験者（ゾレドロン酸群 0.7%）では、試験期間を通じて検出限界以下であった。検出限界以下の測定値は、限界値/2 とみなした。

- 血清 P1NP

予防部分集団での血清 P1NP の平均値（および標準誤差）の経時的推移を以下に示した（図 11-4）。両群は類似した経時的推移を示したが、ゾレドロン酸群でみられた低下は、3 ヵ月後、6 ヵ月後および 12 ヵ月後リセドロン酸群と比較して大きかった。ゾレドロン酸群では、3 ヵ月後に最低となり、その後、緩やかに上昇した。

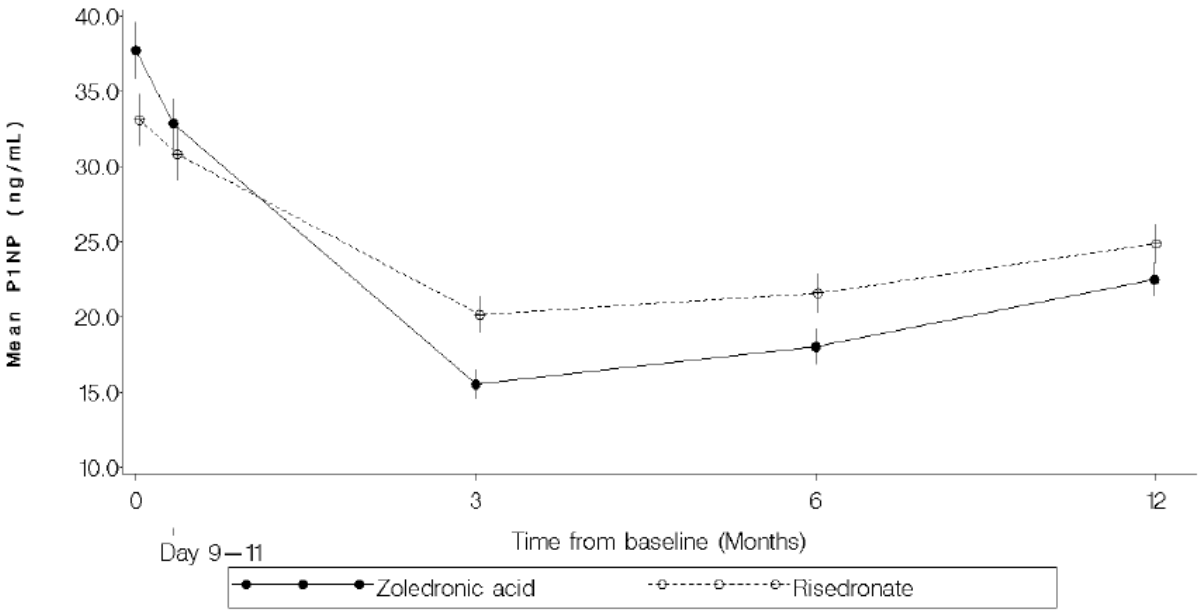


図 11-4 血清 P1NP 平均値の経時的推移（予防部分集団の血清骨代謝マーカー解析対象集団）

- Patients with measurements at specific visits by efficacy window
- Error bars present raw means +/− standard error

Source: O2306 CSR Figure 11-6（5.3.5.1.10）

ベースライン時の血清 P1NP の中央値は、ゾレドロン酸群で 32.22 ng/mL、リセドロン酸群で 28.90 ng/mL であった。3 ヵ月後の中央値は、ゾレドロン酸群では、12.22 ng/mL、リセドロン酸群では 16.13 ng/mL であった。中央値は、ベースライン後のすべて時点で、ゾレドロン酸群では 12.22～30.64 ng/mL、リセドロン酸群では 16.13～25.69 ng/mL の範囲であった。

9～11 日目の時点では、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して、血清 P1NP の低下に優越性が示されなかった（$p>0.05$）。この結果は、評価項目 4 を満たさなかった。従って、予防部分集団の 13 段階の閉手順は中止された。3、6 および 12 ヵ月後では、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して血清 P1NP を統計学的に有意に低下させた（すべて $p<0.05$）。

両群で試験期間中のいずれの時点でも血清 P1NP が検出限界以下であった被験者はいなかった。

- 血清 BSAP

予防部分集団の投与 9～11 日目では両群は同様の低下を示した。3 ヵ月では、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して大きな減少がみられた。6 および 12 ヵ月後の違いは同様であったが、ゾレドロン酸群の低下はリセドロン酸群と比較して、引き続き数値的に大きかった。ゾレドロン酸では、3 ヵ月後に最低となり、その後、緩やかに上昇した。リセドロン酸では、6 ヵ月後に最低となった。

ベースライン時の血清 BSAP の中央値は、ゾレドロン酸群で 7.580 ng/mL、リセドロン酸群で 6.88 ng/mL であった。3 ヵ月後の中央値は、ゾレドロン酸群では 5.110 ng/mL、リセドロン酸群では 5.415 ng/mL であった。中央値は、ベースライン後すべての時点でゾレドロン酸群では 5.110～7.090 ng/mL、リセドロン酸群では 5.415～6.715 ng/mL の範囲であった。

3、6 および 12 ヵ月後の時点で、ゾレドロン酸群は、リセドロン酸群と比較して、血清 BSAP を統計学的に有意に低下させた（いずれも $p<0.05$）。投与 9～11 日目では、相対的治療効果は 1（95%信頼区間 0.92～1.01）より小さく、ゾレドロン酸群は、リセドロン酸群と比較して低下させた、統計学的に有意差はなかった（$p=0.1322$）。

予防部分集団で、試験期間中に血清 BSAP が検出限界以下であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群で、投与 9～11 日目 0.8%、3 ヵ月後 2.2%、6 ヵ月後 1.6%および 12 ヵ月後 1.6%であった。リセドロン酸群では、それぞれ 0.7%、0%、0.8%および 1.5%であった。検出限界以下の測定値は、限界値/2 とみなした。

- 尿中 NTx

予防部分集団の尿中 NTx の平均値および標準誤差は非常に高値であった被験者の影響を受けた。これにより投与 9～11 日目および 3 ヵ月後の両群で平均値が重なり合うこととなった。しかし、ベースラインに対する相対変化の推測統計学的分析では、ベースライン値の調整後、ゾレドロン酸群の平均値はリセドロン酸群と比較して、常に低値であった。

ベースライン時の尿中 NTx の中央値は、ゾレドロン酸群で 52.890 nmol BCE/mmol creatinine、リセドロン酸群で 46.905 nmol BCE/mmol creatinine であった。投与 9～11 日目の中央値は、ゾレドロン酸群で 15.000 nmol BCE/mmol creatinine、リセドロン酸群で 31.830 nmol BCE/mmol creatinine であった。すべてのベースライン後の来院での中央値は、ゾレドロン酸群では 15.000～21.010 nmol BCE/mmol creatinine、リセドロン酸群では 24.015～31.830 nmol BCE/mmol creatinine の範囲であった。

9～11 日目、3、6 および 12 ヵ月後の時点で、ゾレドロン酸群は、リセドロン酸群と比較して、尿中 NTx を統計学的に有意に低下させた（いずれも $p\leq0.0001$）。

予防部分集団で、試験期間中に尿中 NTx が検出限界以下であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群で、投与 9～11 日目 6.0%、3 ヵ月後 5.1%、6 ヵ月後 3.1%および 12 ヵ月後 0%であった。リセドロン酸群では、それぞれ 1.5%、1.5%、0.8%および 1.6%であった。検出限界以下の測定値は、限界値/2 とみなした。

11.2.3.2.3 治療／予防部分集団統合解析

- 椎体骨折

12 ヵ月間に椎体骨折の初発が発生したのは、ゾレドロン酸群が 5/379 名（1.3%）、リセドロン酸群が 3/381 名（0.8%）であった。すべての被験者（両部分集団の統合）で 1 個以上の椎体骨折の初発があった被験者割合の群間比較に関して、相対リスクは 1.68、オッズ比 1.60（95%信頼区間 0.38～6.79、$p=0.5156$）であった。

- 臨床骨折の初発までの期間

12 ヵ月間に 1 個以上の臨床骨折が発生したのは、ゾレドロン酸群が 8/416 名（1.9%）、リセドロン酸群が 7/417 名（1.7%）であった。すべての被験者（両部分集団の統合）で最

初の臨床骨折発現の群間比較に関して、Kaplan-Meier 推定値に基づく 1 年間の事象発現率は、ゾレドロン酸群で 3.31%、リセドロン酸群で 2.70%であった。ハザード比は 1.14（95%信頼区間 0.41～3.16、p=0.8055）と算出された。

11.2.3.2.4 その他の結果

- 身長の変化

6 および 12 ヵ月後のベースラインに対する身長の変化は、いずれの部分集団でも群間に有意差はなかった。

治療部分集団で、6 ヵ月後の身長変化の最小二乗平均は、両群ともに−0.4 mm であった。12 ヵ月後では、ゾレドロン酸群で−1.8 mm、リセドロン酸群で−1.6 mm であった。

予防部分集団で、6 ヵ月後の身長変化の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で−0.3 mm、リセドロン酸群で 0.3 mm であった。12 ヵ月後では、ゾレドロン酸群で−1.0 mm、リセドロン酸群で 0.1 mm であった。

- QOL
  - EQ-5D VAS

治療部分集団で、3、6 および 12 ヵ月後をベースライン時と比較した EQ-5D Visual analogue scale（以下、VAS）の変化に関して、ゾレドロン酸群とリセドロン酸群と比較した差の最小二乗平均は、それぞれの時点で、−0.78、2.59 および 0.79 で、いずれの時点でも群間に有意差はなかった。

予防部分集団で、3、6 および 12 ヵ月後のベースライン時と比較した EQ-5D VAS の変化に関して、ゾレドロン酸群とリセドロン酸群と比較した差の最小二乗平均は、それぞれの時点で、−1.63、2.27 および 0.83 で、いずれの時点でも群間に有意差はなかった。

  - EQ-5D Utility スコア

治療部分集団で、3、6 および 12 ヵ月後をベースライン時と比較した EQ-5D Utility スコアの変化に関して、ゾレドロン酸群とリセドロン酸群と比較した差の最小二乗平均は、いずれの時点でも、0.02 で、群間に有意差はなかった。

予防部分集団で、3、6 および 12 ヵ月後のベースライン時と比較した EQ-5D Utility の変化に関して、ゾレドロン酸群とリセドロン酸群と比較した差の最小二乗平均は、それぞれの時点で、−0.08、−0.03 および−0.01 であった。3 ヵ月後では両群間に有意差がみられた（p=0.0009）が、その他の時点は、有意差はなかった。

- 被験者の選好に関するアンケート

すべての被験者の 83.8%が年 1 回点滴静注を選好し、10.1%が 1 日 1 回経口投与を選好した。どちらの投与も同じと回答したのは、6.1%であった。

点滴静注 3 日以内に有害事象が発現した被験者も、大部分（78.1%）が年 1 回点滴静注を選好した。

11.2.4 安全性の結果

11.2.4.1 曝露の程度

11.2.4.1.1 投与量

治験実施計画書に従い、被験者は、ゾレドロン酸 5.0 mg の年 1 回点滴静注（15 分間）およびプラセボ 1 日 1 回経口投与（52 週）、またはプラセボの年 1 回点滴静注（15 分間）およびリセドロン酸 5 mg の 1 日 1 回経口投与（52 週）された。

用量の変更は禁止した。

11.2.4.1.2 被験者曝露状況（治療部分集団）

- 治験薬の点滴静注

治療部分集団の点滴静注時間および投与量の要約統計量を以下に示した（表 11-21）。治験実施計画書では、点滴静注の時間は 15 分とした。両群の点滴静注時間の平均および中央値は、それぞれ 17.6 分、17 分であった。各群の被験者の 95%以上は点滴静注時間が 15 分から 30 分の間であった。ゾレドロン酸群で 15 分未満の被験者はいなかった。

治験実施計画書では、点滴静注量は 100 mL 以上で、希釈不要な溶液の総容量は 103 mL であった。平均投与量は、ゾレドロン酸群 100.2 mL、リセドロン酸群 100.3 mL であった。中央値は、両群ともに 100 mL であった。投与の遵守は、被験者が治験薬の 90%以上（調整した溶液 100 mL のうち 95 mL 以上）を投与した場合と定義した。治験薬が投与されたすべての被験者が投与を遵守していた。

ゾレドロン酸群の 1 名で点滴静注を中断した（リセドロン酸群では被験者なし）。中断理由は、投薬過誤であった。

表 11-21 点滴静注の曝露状況（ITT 集団、治療部分集団）

	Zoledronic acid (N=272)	Risedronate (1) (N=273)
Duration of infusion (min)		
n	270	267
Mean (SD)	17.6 (3.17)	17.6 (4.70)
Median (Minimum, Maximum)	17.0 (15, 44)	17.0 (14, 81)
Duration group (min), n (%)		
< 15	0 (0.0%)	2 (0.7%)
15 - 30	268 (98.5%)	264 (96.7%)
>30	2 (0.7%)	1 (0.4%)
Volume of infusion (mL)		
N	271	269
Mean (SD)	100.2 (0.81)	100.3 (0.85)
Median (Minimum, Maximum)	100.0 (100, 103)	100.0 (100, 103)
Volume group (mL), n (%) (2)		
≥ 95	271 (99.6%)	269 (98.5%)

(1) Patients in risedronate group took placebo as i.v. infusion in this study.

(2) One patient in the zoledronic acid group and four patients in the risedronate group were randomized but did not receive study drug infusion.

Source: O2306 CSR Table 12-1（5.3.5.1.10）

➢ 治験薬の経口投与

治療部分集団の経口投与の曝露状況を以下に示した（表 11-22）。治験実施計画書では、1 日 1 カプセル、52 週投与とした。経口治験薬は Visit 3、Visit 5 および Visit 6 で被験者に提供され、未使用治験薬は、Visit 5（3 ヵ月後）、Visit 6（6 ヵ月後）および Visit 7（12 ヵ月後）に実施施設に返却された。

被験者の投与日数の中央値は両群ともに 365 日であった。平均投与日数は、ゾレドロン酸群で 336.2 日、リセドロン酸群で 344.8 日であった。投与の遵守は、52 週の 80%以上服用した場合と定義した。両群の 96%の被験者は投与を遵守していた。

ゾレドロン酸群の 30 名（11.0%）およびリセドロン酸群の 23 名（8.4%）で、経口治験薬投与が中止された。最も多かった理由は、有害事象（ゾレドロン酸群の 7.0%、リセドロン酸群の 5.5%）であった。リセドロン酸群の 5 名の被験者で、治験薬が割り付けられたが、治験薬を服用しなかった。しかし、返却されたカプセル数は、被験者が治験薬を服用したとして保守的に処理した。これらの被験者はそのまま表中に含まれた。

表 11-22 経口投与の曝露状況（ITT 集団、治療部分集団）

	Zoledronic acid (1) (N=272)	Risedronate (N=273)
Duration of exposure (days)		
N	272	273
Mean (SD)	336.2 (91.11)	344.8 (79.61)
Median (Minimum, Maximum)	365 (1, 424)	365 (1, 448)
Duration of exposure, n (%)		
> 0 weeks	272 (100.0%)	273 (100.0%)
≥ 12 weeks	257 (94.5%)	262 (96.0%)
≥ 20 weeks	252 (92.6%)	259 (94.9%)
≥ 24 weeks	251 (92.3%)	257 (94.1%)
≥36 weeks	243 (89.3%)	253 (92.7%)
≥ 50 weeks	233 (85.7%)	240 (87.9%)
Percent capsules taken		
N	272	273
Mean (SD)	96.4 (7.52)	96.3 (7.74)
Median (Minimum, Maximum)	99.4 (49.3, 100.0)	99.5 (24.2, 100.0)
Percent capsules taken, n (%)		
<80 %	11 (4.0%)	11 (4.0%)
≥80 %	261 (96.0%)	262 (96.0%)

(1) Patients in zoledronic acid group took placebo as oral medication in this study.

Source: O2306 CSR Table 12-2（5.3.5.1.10）

11.2.4.1.3 被験者曝露状況（予防部分集団）

➢ 治験薬の点滴静注

予防部分集団の治験薬点滴静注時間および投与量の要約統計量を以下に示した（表 11-23）。治験実施計画書では、点滴静注の時間は 15 分であった。点滴静注時間の平均値は、それぞれゾレドロン酸群 17.3 分、リセドロン酸群 17.2 分であった。投与時間の中央値は両群ともに 16 分であった。各群の被験者の 95%以上は点滴静注時間が 15 分から 30 分の間であった。ゾレドロン酸群の 1 名で投与時間が 15 分未満であった。

治験実施計画書では、点滴静注量は 100 mL 以上で、希釈不要な溶液の総容量は 103 mL であった。平均投与量および中央値は、両群ともにそれぞれ 100.3 mL、100 mL であった。。投与の遵守は、被験者が治験薬の 90%以上（調整した溶液 100 mL のうち 95 mL 以上）を投与した場合と定義した。リセドロン酸群で投与量が不明の被験者が 1 名みられた。

予防部分集団では両群で治験薬点滴静注を中断した被験者はなかった。

表 11-23 点滴静注の暴露状況（ITT 集団、予防部分集団）

	Zoledronic acid (N=144)	Risedronate (1) (N=144)
Duration of infusion (min)		
N	143	141
Mean (SD)	17.3 (3.40)	17.2 (3.51)
Median (Minimum, Maximum)	16.0 (14, 40)	16.0 (10, 35)
Duration group (min)		
< 15	1 (0.7%)	2 (1.4%)
15 - 30	141 (97.9%)	138 (95.8%)
>30	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Volume of infusion (mL)		
N	143	142
Mean (SD)	100.3 (0.87)	100.3 (0.90)
Median (Minimum, Maximum)	100.0 (100, 103)	100.0 (100, 103)
Volume group (mL) (2)		
≥ 95	143 (99.3%)	142 (98.6%)
Missing	0 (0.0%)	1 (0.7%)

(1) Patients in risedronate group took placebo as i.v. infusion in this study.

(2) One patient in the zoledronic acid group and one patient in the risedronate group were randomized but did not receive study drug infusion.

Source: O2306 CSR Table 12-3（5.3.5.1.10）

- 治験薬の経口投与

予防部分集団の経口投与の暴露状況を以下に示した（表 11-24）。治験実施計画書では、治験薬を（1 日 1 カプセル）を 52 週投与した。経口治験薬は Visit 3、Visit 5 および Visit 6 で被験者に提供され、未使用治験薬は、Visit 5（3 ヵ月後）、Visit 6（6 ヵ月後）および Visit 7（12 ヵ月後）に実施施設に返却された。

被験者の投与日数の中央値は両群ともに 364 日であった。平均投与日数は、ゾレドロン酸群で 324.5 日、リセドロン酸群で 334.1 日であった。投与の遵守は、52 週の 80%以上服用した場合と定義した。両群の 95%の被験者は投与を遵守していた。

ゾレドロン酸群の 22 名（15.3%）およびリセドロン酸群の 19 名（13.2%）の被験者で、経口治験薬投与が早期中止された。最も多かった理由は、有害事象（ゾレドロン酸群の 9.7%、リセドロン酸群の 5.6%）であった。ゾレドロン酸群の 1 名の被験者で、治験薬が割り付けられたが、治験薬を服用しなかった。しかし、返却されたカプセル数は、被験者が治験薬を服用したとして保守的に処理した。これらの被験者はそのまま表中に含まれた。

表 11-24 経口投与の曝露状況（ITT 集団、予防部分集団）

	Zoledronic acid (1) (N=144)	Risedronate (N=144)
Duration of exposure (days)		
N	144	144
Mean (SD)	324.5 (103.66)	334.1 (92.97)
Median (Minimum, Maximum	364 (1, 414)	364 (2, 406)
Duration of exposure, n (%)		
> 0 weeks	144 (100.0%)	144 (100.0%)
≥ 12 weeks	133 (92.4%)	135 (93.8%)
≥ 20 weeks	129 (89.6%)	132 (91.7%)
≥ 24 weeks	126 (87.5%)	131 (91.0%)
≥36 weeks	122 (84.7%)	129 (89.6%)
≥ 50 weeks	116 (80.6%)	122 (84.7%)
Percent capsules taken		
N	144	144
Mean (SD)	96.3 (8.60)	98.2 (3.52)
Median (Minimum, Maximum)	99.7 (47.4, 100.0)	100.0 (79.1, 100.0)
Percent capsules taken, n (%)		
<80 %	7 (4.9%)	1 (0.7%)
≥80 %	137 (95.1%)	143 (99.3%)

(1) Patients in zoledronic acid group took placebo as oral medication in this study.

Source: O2306 CSR Table 12-4（5.3.5.1.10）

11.2.4.2 有害事象

11.2.4.2.1 有害事象の表示

- 治療部分集団

PSOC 別および PT 別に高頻度（PSOC：いずれかの群で 10.0%以上、PT：いずれかの群で 5.0%以上）な有害事象をそれぞれ表 11-25 および表 11-26 に示した。

表 11-25 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 10.0%以上）にみられた有害事象（治療部分集団－安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=272) n (%)	Risedronate (N=273) n (%)
Total no. of patients with an AE	211 (77.6)	186 (68.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	102 (37.5)	84 (30.8)
Infections and infestations	87 (32.0)	73 (26.7)
Gastrointestinal disorders	83 (30.5)	73 (26.7)
General disorders and administration site conditions	74 (27.2)	36 (13.2)
Nervous system disorders	34 (12.5)	22 (8.1)
Injury, poisoning and procedural complications	30 (11.0)	21 (7.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27 (9.9)	29 (10.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	26 (9.6)	29 (10.6)

Source: O2306 CSR Table 12-5（5.3.5.1.10）

表 11-26 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（治療部分集団－安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=272) n (%)	Risedronate (N=273) n (%)
Total no. of patients with an AE	211 (77.6)	186 (68.1)
Arthralgia	32 (11.8)	21 (7.7)
Pyrexia	32 (11.8)	12 (4.4)
Nausea	30 (11.0)	21 (7.7)
Myalgia	29 (10.7)	6 (2.2)
Rheumatoid arthritis	21 (7.7)	17 (6.2)
Vomiting	17 (6.3)	7 (2.6)
Abdominal pain upper	16 (5.9)	9 (3.3)
Urinary tract infection	16 (5.9)	13 (4.8)
Dyspepsia	15 (5.5)	13 (4.8)
Influenza like illness	15 (5.5)	3 (1.1)
Back pain	14 (5.1)	17 (6.2)
Hypertension	14 (5.1)	11 (4.0)

Source: O2306 CSR Table 12-6（5.3.5.1.10）

- 予防部分集団

PSOC 別および PT 別に最も高頻度（PSOC：いずれかの群で 10.0%以上、PT：いずれかの群で 5.0%以上）な有害事象をそれぞれ表 11-27 および表 11-28 に示した。

表 11-27 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 10.0%以上）にみられた有害事象（予防部分集団－安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=144) n (%)	Risedronate (N=144) n (%)
Total no. of patients with an AE	111 (77.1)	93 (64.6)
General disorders and administration site conditions	48 (33.3)	22 (15.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45 (31.3)	43 (29.9)
Gastrointestinal disorders	39 (27.1)	34 (23.6)
Infections and infestations	35 (24.3)	29 (20.1)
Nervous system disorders	22 (15.3)	14 (9.7)
Vascular disorders	15 (10.4)	12 (8.3)

Source: O2306 CSR Table 12-7（5.3.5.1.10）

表 11-28 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（予防部分集団－安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=144) n (%)	Risedronate (N=144) n (%)
Total no. of patients with an AE	111 (77.1)	93 (64.6)
Pyrexia	21 (14.6)	3 (2.1)
Influenza like illness	10 (6.9)	1 (0.7)
Nausea	10 (6.9)	14 (9.7)
Arthralgia	9 (6.3)	10 (6.9)
Headache	9 (6.3)	5 (3.5)
Myalgia	9 (6.3)	8 (5.6)
Dyspepsia	8 (5.6)	5 (3.5)
Asthenia	7 (4.9)	9 (6.3)
Back pain	4 (2.8)	9 (6.3)

Source: O2306 CSR Table 12-8（5.3.5.1.10）

11.2.4.2.2 有害事象の分析

試験でみられたすべての有害事象は、対象集団およびこの種の薬剤で考えられるものであった。有害事象のほとんどは、軽度および一過性であった。なお臓器毒性の兆候は認められなかった。

- 治療部分集団
  - 全般的評価

    治療部分集団での有害事象の発生率は、ゾレドロン酸群がリセドロン酸群と比較して高かった（ゾレドロン酸群 77.6%、リセドロン酸 68.1%）（表 11-25）。発生頻度が高かった PSOC（いずれかの群で 20.0%以上）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 infestation、胃腸障害 gastrointestinal disorders、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions であった。

有害事象の発現率に大きな違いがあったものは、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（ゾレドロン酸群 27.2%、リセドロン酸群 13.2%）（表 11-25）で、これは、主に発熱 pyrexia およびインフルエンザ様疾患 influenza-like illness の発現がゾレドロン酸群でリセドロン酸群の 2 倍以上高かったことによるものであった（表 11-26）。その他、筋肉痛 myalgia および嘔吐 vomiting がゾレドロン酸群でリセドロン酸群と比較して、2 倍以上発現した。これらの有害事象は、すべて静脈または高用量の経口ビスホスホネート製剤でみられる急性期反応に関連した事象であった。

ゾレドロン酸群の 11 名（4.0%）およびリセドロン酸群の 5 名（1.8%）に不整脈 arrhythmia が発現した。これらの事象は、投与群にかかわらず不規則に繰り返し発現した。心房細動 atrial fibrillation または心房粗動 atrial flutter は報告されなかった。

- 有害事象の重症度

軽度の有害事象は、ゾレドロン酸群、リセドロン酸群でそれぞれ 23.9%、21.2%で、中等度は、それぞれ 37.1%、31.9%の被験者に発現した。重度の有害事象の発現頻度は、両群間で同様であり、ゾレドロン酸群で 16.5%、リセドロン酸群で 15.0%であった。

ゾレドロン酸群とリセドロン酸群との間で、重度の有害事象の発現率の差が 1%を上回った PSOC は、心臓障害 cardiac disorders｛ゾレドロン酸群 6 名（2.2%）、リセドロン酸群 3 名（1.1%）｝、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions｛ゾレドロン酸群 7 名（2.6%）、リセドロン酸群 4 名（1.5%）｝、臨床検査 investigations｛ゾレドロン酸群 3 名（1.1%）、リセドロン酸群被験者なし｝、呼吸器、胸部および縦隔障害 respiratory, thoracic and mediastinal disorders｛ゾレドロン酸群 9 名（3.3%）、リセドロン酸群 5 名（1.8%）｝であった。

一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions で、重度の急性期反応（インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、悪寒 chills、無力症 asthenia および疲労 fatigue）の発現頻度は、ゾレドロン酸群がリセドロン酸群と比較して高かった。この傾向は、臨床検査の PSOC でも認められ、重度の急性期反応（体温上昇 body temperature increased）｛ゾレドロン酸群 2 名（0.7%）、リセドロン酸群被験者なし｝によるものであった。PSOC が呼吸器、胸部および縦隔障害 respiratory, thoracic and mediastinal disorders の重度の有害事象の発現頻度は、呼吸困難 dyspnoea｛ゾレドロン酸群 2 名（0.7%）、リセドロン酸群被験者なし｝および肺塞栓症 pulmonary embolism｛ゾレドロン酸群 3 名（1.0%）、リセドロン酸群被験者なし｝でゾレドロン酸群が高かった。PSOC が心臓障害 cardiac disorders の有害事象は、群間で統計学的に意味のある違いはなかった。

- 因果関係が否定できない有害事象

治療部分集団で、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、ゾレドロン酸群（38.2%）でリセドロン酸群（18.3%）の 2 倍であった。この違

いは、点滴静注 3 日以内に最も頻繁に発現した急性期反応によるものであった。高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）で、ゾレドロン酸群でリセドロン酸群より多く発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心 nausea（ゾレドロン酸群 6.6%、リセドロン酸群 3.3%）、筋肉痛 myalgia（ゾレドロン酸群 9.6%、リセドロン酸群 1.8%）および関節痛 arthralgia（ゾレドロン酸群 6.6%、リセドロン酸群 2.2%）であった。

- 有害事象の発現時期

  点滴静注 3 日以内に 1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群 38.6%、リセドロン酸群 13.9%であった（表 11-29）。この群間の違いは、PSOC が一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions で約 4 倍（ゾレドロン酸群 20.2%、リセドロン酸群 4.8%）の有害事象発現がみられたことが原因であった。

  点滴静注 3 日超での比較では、群間の違いはほとんどなかった（ゾレドロン酸群 71.3%、リセドロン酸群 67.0%）（表 11-29）。

  治療部分集団で発現時期ごと（点滴静注 3 日以内および 3 日超）で、高頻度（5.0%以上）に発現した有害事象を以下に示した（表 11-29）。ゾレドロン酸群の点滴静注 3 日以内に 5.0%以上の発現がみられたのは、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、関節痛 arthralgia、悪心 nausea およびインフルエンザ様疾患 influenza-like illness であった。これらは、急性期反応に関連していて、ゾレドロン酸群でリセドロン酸群と比較して 2 倍以上高い発現率で認められた。

表 11-29 PT 別の点滴静注 3 日以内および 3 日超に高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）でみられた有害事象（治療部分集団－安全性解析対象集団）

	≤ 3 days		> 3 days	
Preferred term	Zoledronic acid (N=272) n (%)	Risedronate (N=273) n (%)	Zoledronic acid (N=272) n (%)	Risedronate (N=273) n (%)
Total no. of patients with AEs	105 (38.6)	38 (13.9)	194 (71.3)	183 (67.0)
Pyrexia	30 (11.0)	6 (2.2)	3 (1.1)	7 (2.6)
Myalgia	26 (9.6)	5 (1.8)	5 (1.8)	1 (0.4)
Arthralgia	18 (6.6)	6 (2.2)	16 (5.9)	16 (5.9)
Nausea	17 (6.3)	6 (2.2)	16 (5.9)	18 (6.6)
Influenza like illness	14 (5.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
Abdominal pain upper	3 (1.1)	1 (0.4)	14 (5.1)	8 (2.9)
Back pain	2 (0.7)	1 (0.4)	13 (4.8)	16 (5.9)
Urinary tract infection	1 (0.4)	0 (0.0)	16 (5.9)	13 (4.8)
Rheumatoid arthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (7.7)	17 (6.2)

Note: Patients with more than one AE may appear in both time of occurrence categories.

Source: O2306 CSR Table 12-9（5.3.5.1.10）

➢ 予防部分集団

• 全般的評価

予防部分集団での有害事象の発生率は、ゾレドロン酸群がリセドロン酸群と比較して高かった（ゾレドロン酸群 77.1%、リセドロン酸 64.6%）（表 11-27）。発生頻度が高かった PSOC（いずれかの群で 20.0%以上）は、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders、胃腸障害 gastrointestinal disorders、感染症および寄生虫症 infections and infestation であった。

有害事象の発現率に大きな違いがあったものは、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（ゾレドロン酸群 33.3%、リセドロン酸群 15.3%）（表 11-27）であり、これは、主に発熱 pyrexia およびインフルエンザ様疾患 influenza-like illness の発現がゾレドロン酸群でリセドロン酸群の 2 倍以上高かったことによるものであった（表 11-28）。両有害事象は、ビスホスホネート製剤の投与に伴ってみられた急性期反応に関連したものである。その他一般的な有害事象（悪心 nausea、関節痛 arthralgia および筋肉痛 myalgia）も急性期反応に関連した事象であるが、両群間で同様の割合またはゾレドロン酸群と比較してリセドロン酸群で高い割合で発現した。

ゾレドロン酸群の 10 名（6.9%）およびリセドロン酸群の 6 名（4.2%）に不整脈 arrhythmia が発現した。これらの事象は、投与群にかかわらず不規則に繰り返し発現した。ゾレドロン酸群の 3 名、リセドロン酸群の 1 名の合計 4 名に心房細動 atrial fibrillation または心房粗動 atrial flutter が発現したが、いずれも重篤ではなかった。しかしながら、上記 4 名のうち、ゾレドロン酸群に割り付けられた 1 名（被験者番号：0213/00006）では、経口のプラセボ治験薬の第 1 回投与が実施されたが、治験薬の点滴静注は実施されなかった。

• 有害事象の重症度

軽度の有害事象は、ゾレドロン酸群、リセドロン酸群でそれぞれ 27.8%、22.2%、中等度は、それぞれ 38.2%、29.2%の被験者に発現した。重度の有害事象の発現頻度は、ゾレドロン酸群で 11.1%、リセドロン酸群で 13.2%であった。

ゾレドロン酸群とリセドロン酸群との間で、重度の有害事象の発現率の差が 1%を上回った PSOC は、胃腸障害 gastrointestinal disorders｛ゾレドロン酸群 3 名（2.1%）、リセドロン酸群 1 名（0.7%）｝、感染症および寄生虫症 infections and infestation｛ゾレドロン酸群 3 名（2.1%）、リセドロン酸群 1 名（0.7%）｝、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders｛ゾレドロン酸群 2 名（1.4%）、リセドロン酸群 7 名（4.9%）｝および血管障害 vascular disorders｛ゾレドロン酸群 2 名（1.4%）、リセドロン酸群被験者なし｝であった。

胃腸障害 gastrointestinal disorders の PSOC で有害事象の発現率の違いは、例えば悪心 nausea および腹痛 abdominal pain の重度な急性期反応を発現した被験者数がゾレドロン酸群でリセドロン酸群と比較してより多かったことによると考えられた。PSOC が感染症および寄生虫症 infections and infestation、筋骨格系および結合組織障害

musculoskeletal and connective tissue disorders および血管障害 vascular disorders の有害事象では、群間で統計学的にに意味のある違いはなかった。

- 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されなかった有害事象は、ゾレドロン酸群（35.4%）でリセドロン酸群（18.8%）の約 2 倍であった。この違いは、点滴静注 3 日以内に最も高頻度発現した急性期反応によるものであった。高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）で、ゾレドロン酸群で、リセドロン酸群より多く発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、発熱 pyrexia（ゾレドロン酸群 11.8%、リセドロン酸群 0.7%）、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness（ゾレドロン酸群 6.3%、リセドロン酸群 0.7%）および筋肉痛 myalgia（ゾレドロン酸群 6.3%、リセドロン酸群 3.5%）であった。

- 有害事象の発現時期

点滴静注 3 日以内に 1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群 31.3%、リセドロン酸群 15.3%であった（表 11-30）。この群間の違いは、PSOC が一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions で約 4 倍（ゾレドロン酸群 20.1%、リセドロン酸群 4.2%）の有害事象発現がみられたことが原因であった。

点滴静注 3 日超での比較では、群間の違いはほとんどなかった。（ゾレドロン酸群 68.1%、リセドロン酸群 61.1%）（表 11-30）。

予防部分集団で発現時期ごと（点滴静注 3 日以内および 3 日超）で高頻度（5.0%以上）に発現した有害事象を以下に示した（表 11-30）。ゾレドロン酸群で点滴静注 3 日以内に 5.0%以上の発現がみられたのは、発熱 pyrexia およびインフルエンザ様疾患 influenza-like illness であった。これらは、急性期反応に関連していて、ゾレドロン酸群でリセドロン酸群と比較して 2 倍以上高い発現率で認められた。

表 11-30 PT 別の点滴静注 3 日以内および 3 日超に高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）にみられた有害事象（予防部分集団－安全性解析対象集団）

	≤ 3 days		> 3 days	
Preferred term	Zoledronic acid (N=144) n (%)	Risedronate (N=144) n (%)	Zoledronic acid (N=144) n (%)	Risedronate (N=144) n (%)
Total no. of patients with AEs	45 (31.3)	22 (15.3)	98 (68.1)	88 (61.1)
Pyrexia	17 (11.8)	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (1.4)
Influenza like illness	10 (6.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Nausea	6 (4.2)	5 (3.5)	5 (3.5)	10 (6.9)
Arthralgia	5 (3.5)	2 (1.4)	4 (2.8)	8 (5.6)
Asthenia	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.5)	8 (5.6)
Back pain	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	8 (5.6)

Note: Patients with more than one AE may appear in both time of occurrence categories.
Source: O2306 CSR Table 12-10（5.3.5.1.10）

➢ 有害事象の結果に基づく安全性に関する全般的な結論

両部分集団で、有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群がリセドロン酸群と比較して高かった。群間の違いは、ゾレドロン酸群で急性期反応が多く発現したためであった。急性期反応として、点滴静注 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は、治療部分集団では、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、関節痛 arthralgia、悪心 nausea およびインフルエンザ様疾患 influenza-like illness で、予防部分集団では、発熱 pyrexia およびインフルエンザ様疾患 influenza-like illness であった。

不整脈を発現した被験者数は、治療部分集団では、ゾレドロン酸群 11 名（5.0%）、リセドロン酸群 5 名（1.8%）、予防部分集団では、ゾレドロン酸群 10 名（6.9%）、リセドロン酸群 6 名（4.2%）であった。4 名に心房細動 atrial fibrillation または心房粗動 atrial flutter が発現したが、いずれも重度ではなかった（すべて予防部分集団のゾレドロン酸群 3 名、リセドロン酸群 1 名で発現した）。ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：0213/00006）では、経口のプラセボ治験薬が 1 回投与されたが、治験薬の点滴静注は実施されなかった。

11.2.4.3 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

治療部分集団および予防部分集団での死亡、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それぞれ以下に示した（表 11-31、表 11-32）。

表 11-31 死亡、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象（治療部分集団－安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N=(272) n (%)	Risedronate N=(273) n (%)
Total no. of patients with serious or significant AEs	64 (23.5)	61 (22.3)
Deaths	3 (1.1)	3 (1.1)
SAEs	50 (18.4)	54 (19.8)
Discontinued		
AEs causing discontinuation of study drug	19 (7.0)	15 (5.5)
AE causing discontinuation from study	3 (1.1)	3 (1.1)
Laboratory abnormalities causing discontinuation from study	0 (0.00)	0 (0.0)

Source: O2306 CSR Table 12-11（5.3.5.1.10）

表 11-32 死亡、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象（予防部分集団－安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N=(144) n (%)	Risedronate N=(144) n (%)
Total no. of patients with serious or significant AEs	34 (23.61)	28 (19.4)
Deaths	1 (0.7)	0 (0.00)
SAEs	26 (18.1)	23 (16.0)
Discontinued		
AEs causing discontinuation of study drug	14 (9.7)	7 (4.9)
AE causing discontinuation from study	6 (4.2)	3 (2.1)
Laboratory abnormalities causing discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: O2306 CSR Table 12-12（5.3.5.1.10）

11.2.4.3.1 治療部分集団

11.2.4.3.1.1 死亡

それぞれの群で各 3 名の被験者が死亡した。ゾレドロン酸群の被験者での死因は、心停止 cardiac arrest、バッドキアリ症候群 Budd-Chiari syndrome および肺塞栓症 pulmonary embolism であった。リセドロン酸群の被験者の死因は、敗血症 sepsis、敗血症性ショック septic shock および呼吸不全 respiratory failure であった。すべての被験者で、治験責任医師は死因と治験薬との因果関係は否定された。

11.2.4.3.1.2 重篤な有害事象

治療部分集団で、重篤な有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群で 18.4%、リセドロン酸群で 19.8%であった。

いずれかの群で 2.0%以上の PSOC 別の有害事象は、心臓障害 cardiac disorders（ゾレドロン酸群 2.6%、リセドロン酸群 1.1%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 1.1%、リセドロン酸群 2.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（ゾレドロン酸群 2.2%、リセドロン酸群 2.2%）、感染症および寄生虫症 infections and infestation（ゾレドロン酸群 4.4%、リセドロン酸群 5.5%）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorder（ゾレドロン酸群 4.8%、アレンドロン酸群 6.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 respiratory thoracic and mediastinal disorders（ゾレドロン酸群 3.3%、リセドロン酸群 2.9%）であった。心臓障害 cardiac disorders は両群間で意味のある違いはなかった。全体で 4 名以上に報告された重篤な有害事象は、関節リウマチ rheumatoid arthritis（ゾレドロン酸群 2.2%、リセドロン酸群 2.2%）および骨壊死 osteonecrosis（ゾレドロン酸群 0.7%、リセドロン酸群 0.7%）であった

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群で 6 名（2.2%）、リセドロン酸群ではいなかった。群間の違いは、重篤な急性期反応（例：発熱 pyrexia、悪寒 chills、筋痙縮 muscle spasms および筋肉痛 myalgia）がゾレドロン酸群のみにみられたことに起因していた。

11.2.4.3.1.3 その他の重要な有害事象

有害事象による治験薬の投与中止は、経口治験薬での中止のみであった。治療部分集団で有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ゾレドロン酸群 7.0%、リセドロン酸群 5.5%であった。

高頻度に認められた PSOC 別の有害事象は胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 3.3%、リセドロン酸群 2.6%）であった。多く発現した 4 つの有害事象は、下痢 diarrhea（ゾレドロン酸群 3 名、リセドロン酸群 2 名）、悪心 nausea（ゾレドロン酸群 3 名、リセドロン酸群 3 名）、嘔吐 vomiting（ゾレドロン酸群 3 名、リセドロン酸群 1 名）および消化不良 dyspepsia（ゾレドロン酸群 2 名、リセドロン酸群 2 名）であった。

11.2.4.3.2 予防部分集団

11.2.4.3.2.1 死亡

死亡例はゾレドロン酸群の 1 名であった（死因：心筋梗塞 myocardial infarction）。治験責任医師は死因と治験薬との因果関係を否定した。

11.2.4.3.2.2 重篤な有害事象

予防部分集団で、重篤な有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群で 18.1%、リセドロン酸群で 16.0%であった。

PSOC 別に多くみられた重篤な有害事象は、心臓障害 cardiac disorders（ゾレドロン酸群 2 名、リセドロン酸群 4 名）、胃腸疾患 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 3 名、リセドロン酸群 3 名）、感染症および寄生虫症 infections and infestation（ゾレドロン酸群 5 名、リセドロン酸群 2 名）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（ゾレドロン酸群 4 名、リセドロン酸群 5 名）であった。心臓障害 cardiac disorders の PSOC では両群間で意味のある違いはなかった。全体で 2 名以上に報告された重篤な有害事象は、発熱 pyrexia（ゾレドロン酸群 2 名、リセドロン酸群 1 名）、変形性関節症 osteoarthritis（ゾレドロン酸群なし、リセドロン酸群 2 名）および坐骨神経痛 sciatica（ゾレドロン酸群 1 名、リセドロン酸群 1 名）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、それぞれの投与群で 1 名発現した。ゾレドロン酸群では、急性腎不全 acute renal failure、リセドロン酸群では十二指腸潰瘍 duodenal ulcer であった。

11.2.4.3.2.3 その他の重要な有害事象

有害事象による治験薬の投与中止は、経口治験薬の中止のみであった。予防部分集団で有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ゾレドロン酸群 9.7%、リセドロン酸群 4.9%であった。群間の違いは、中止に至った急性期反応（例：下痢 diarrhea、嘔吐 vomiting、無力症 asthenia、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness および筋肉痛 myalgia）がゾレドロン酸群のみにみられたことに起因していた。

11.2.4.4 臨床検査値の評価

11.2.4.4.1 それぞれの臨床検査値の経時的推移

- 治療部分集団
  - 臨床検査値の経時的推移

    治療部分集団で血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査パラメータのベースラインに対する平均変化量に関して、群間で臨床的に特記すべき違いはみられなかった。

  - 血液学的検査

    治療部分集団で、血液学的パラメータがベースライン時から投与後に正常範囲内から正常範囲外の低値あるいは高値へ推移した被験者数に関して、いずれのパラメータでも群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

  - 血液生化学的検査

    治療部分集団で、臨床パラメータがベースライン時から投与後に正常範囲内から正常範囲外の低値あるいは高値へ推移した被験者数に関して、いずれのパラメータでも群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

  - 尿検査

    治療部分集団で、尿検査パラメータがベースライン時から投与後に正常範囲内から正常範囲外（低値／高値）への推移に関して、いずれのパラメータでも群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

- 予防部分集団
  - 臨床検査値の経時的推移

    予防部分集団で血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査パラメータのベースラインに対する平均変化量に関して、群間で臨床的に特記すべき違いはみられなかった。

  - 血液学的検査

    予防部分集団で、血液学的パラメータがベースライン時から投与後に正常範囲内から正常範囲外の低値あるいは高値へ推移した被験者の数に関して、いずれのパラメータでも群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

  - 血液生化学的検査

    予防部分集団で、臨床パラメータがベースライン時から投与後に正常範囲内から正常範囲外の低値あるいは高値へ推移した被験者の数に関して、いずれのパラメータでも群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

  - 尿検査

    予防部分集団で、尿検査パラメータがベースライン時から投与後に正常範囲内から正常範囲外（低値／高値）への推移に関して、いずれのパラメータでも群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

11.2.4.5 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

11.2.4.5.1 バイタルサイン

- 治療部分集団

  治療部分集団で、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に対する平均変化量は、いずれの群でも臨床的に特記すべき傾向はなかった。

  臨床的に顕著な変化を認めた被験者は両群ともにほとんどいなかった。臨床的に顕著な体重の増加または減少がみられた被験者は、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して少なかった。

- 予防部分集団

  予防部分集団で、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に対する平均変化量は、いずれの群でも臨床的に特記すべき傾向はなかった。

  臨床的に顕著な変化が認められた被験者は、両群ともにほとんどいなかった。臨床的に顕著な体重の増加がみられた被験者は、両群間で同様に発現したが、体重の減少した被験者は、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群と比較して少なかった。

11.2.4.5.2 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が設定された。

  • 腎機能検査値異常発現

  (1) 血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL 超の増加

  (2) クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満

  (3) ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下の場合、ベースラインから 30%以上の減少

  • 腎機能の変化に関連した有害事象の発現

  • 治療部分集団

    治療部分集団で腎機能の変化に関連した有害事象は、ゾレドロン酸群で 7 名（2.6%）、リセドロン酸群 4 名（1.5%）で報告された。高頻度な有害事象は、蛋白尿 proteinuria（ゾレドロン酸群 4 名、リセドロン酸群被験者なし）および血中クレアチニン値増加 blood creatinine increased（ゾレドロン酸群 2 名、リセドロン酸群 1 名）であった。

    治療部分集団で、投与 9～11 日の時点で事前に規定された腎機能臨床検査値異常がみられた被験者数を、ベースラインのクレアチニンクリアランスレベルで要約した結果を以下に示した（表 11-33）。ベースラインの 3 項目の腎機能臨床検査値異常に対する発現率は各群ともに低く、群間で差はなかった。

    治療部分集団で急性腎不全 acute renal failure を発現した 2 名の被験者は、独立判定委員会で検討された。当該被験者は、いずれもリセドロン酸群であった。独立判定委員会は、2 名の被験者の腎機能に関する事象はいずれも臨床的に意味のあるものであるが、治験薬との因果関係はないと判断した。

表 11-33 投与 9～11 日の腎に関するモニタリング実施時の腎機能臨床検査値異常（治療部分集団－安全性解析対象集団）

Renal abnormality criteria	Baseline calculated creatinine clearance level	Zoledronic acid			Risedronate		
		N	n	(%)	N	n	(%)
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	< 30 mL/min	0	0		0	0	
	≥ 30 - < 35 mL/min	1	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	≥ 35 - < 40 mL/min	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	6	0	(0.0)	4	0	(0.0)
	> 50 - < 60 mL/min	11	0	(0.0)	12	0	(0.0)
	≥ 60 mL/min	247	1	(0.4)	246	1	(0.4)
	All patients	267	1	(0.4)	264	1	(0.4)
Treatment emergent creatinine clearance < 30 mL/min	< 30 mL/min	0	0		0	0	
	≥ 30 - < 35 mL/min	1	0	(0.0)	1	1	(100.0)
	≥ 35 - < 40 mL/min	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	6	0	(0.0)	4	0	(0.0)
	> 50 - < 60 mL/min	11	0	(0.0)	12	0	(0.0)
	≥ 60 mL/min	247	0	(0.0)	246	1	(0.4)
	All patients	267	0	(0.0)	264	2	(0.8)
Creatinine clearance decreases ≥ 30% with baseline value ≤ 60 mL/min	< 30 mL/min	0	0		0	0	
	≥ 30 - < 35 mL/min	1	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	≥ 35 - < 40 mL/min	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	6	0	(0.0)	4	0	(0.0)
	> 50 - < 60 mL/min	11	0	(0.0)	12	0	(0.0)
	60 mL/min	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	All patients	22	0	(0.0)	19	0	(0.0)

N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit as determined by safety window.

n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit as determined by safety window.

Source: O2306 CSR Table 12-19（5.3.5.1.10）

- 予防部分集団

予防部分集団で腎機能の変化に関連した有害事象は、ゾレドロン酸群で 3 名（2.1%）、リセドロン酸群 4 名（2.8%）で報告された。高頻度な有害事象は、蛋白尿 proteinuria（ゾレドロン酸群被験者なし、リセドロン酸群 3 名）であった。

予防部分集団で、投与 9～11 日の時点で事前に規定された腎機能臨床検査値異常がみられた被験者数を、ベースラインのクレアチニンクリアランスレベルで要約した結果を以下に示した（表 11-34）。ベースラインの 3 項目の腎機能臨床検査値異常に対する発現率は各群で低く、同様であった。

予防部分集団で急性腎不全 acute renal failure を発現した 1 名の被験者は、独立判定委員会で検討された。当該被験者は、ゾレドロン酸群であった。この事象は、治験責任医師により重篤で治験薬との因果関係が疑われた。独立判定委員会は、急性腎不全 acute renal failure は、併発の壊死性筋膜炎 necrotizing fasciitis および敗血症性ショック septic shock が腎機能障害に寄与することで発現したものと考え、治験薬との関連性はないであろうと判断した。

表 11-34 投与 9～11 日の腎に関するモニタリング実施時の腎臨床検査値異常（予防部分集団－安全性解析対象集団）

Renal abnormality criteria	Baseline calculated creatinine clearance level	Zoledronic acid			Risedronate		
		N	n	(%)	N	n	(%)
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL	< 30 mL/min	0	0		0	0	
	≥ 30 - < 35 mL/min	0	0		1	0	(0.0)
	≥ 35 - < 40 mL/min	0	0		3	1	(33.3)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	7	0	(0.0)	5	0	(0.0)
	> 50 - < 60 mL/min	6	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	≥ 60 mL/min	126	1	(0.8)	122	0	(0.0)
	All patients	139	1	(0.7)	142	1	(0.7)
Treatment emergent creatinine clearance < 30 mL/min	< 30 mL/min	0	0		0	0	
	≥ 30 - < 35 mL/min	0	0		1	0	(0.0)
	≥ 35 - < 40 mL/min	0	0		3	1	(33.3)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	7	0	(0.0)	5	0	(0.0)
	> 50 - < 60 mL/min	6	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	≥ 60 mL/min	126	0	(0.0)	122	0	(0.0)
	All patients	139	0	(0.0)	142	1	(0.7)
Creatinine clearance decreases ≥ 30% with baseline value ≤ 60 mL/min	< 30 mL/min	0	0		0	0	
	≥ 30 - < 35 mL/min	0			1	0	(0.0)
	≥ 35 - < 40 mL/min	0			3	1	(33.3)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	7	0	(0.0)	5	0	(0.0)
	> 50 - < 60 mL/min	6	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	60 mL/min	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	All patients	13	0	(0.0)	21	1	(5.6)

N is the number of patients with baseline and at least one post-baseline measurement at the specified visit as determined by safety window.

n is the number of patients who reported the event at least once at the specified visit as determined by safety window.

Source: O2306 CSR Table 12-20（5.3.5.1.10）

➢ 腎機能に関する事象の判定

ゾレドロン酸群の 16 名（3.9%）およびリセドロン酸群の 15 名（3.6%）の腎の事象（腎機能の有害事象または事前に定義された検査値異常）を有する被験者は、評価のため独立

判定委員会へデータが送付された。そのうちゾレドロン酸群の 9 名（2.2%）およびリセドロン酸群の 7 名（1.7%）が臨床的に意味のある腎機能に関する事象を有すると確認された。

- 重篤な不整脈および死因の判定
  - 重篤な不整脈

    それぞれの投与群で 3 名（0.7%）の被験者が重篤な不整脈を有し、評価のため独立判定委員会へデータが送付された。ゾレドロン酸群の 3 名は、確定した事象（上室性頻脈 supraventricular tachycardia、心停止 cardiac arrest および第三度房室ブロック atrioventricular block third degree）と判定された。リセドロン酸群の被験者の 2 名は、事象ではない（頻脈 tachycardia および動悸 palpitations）、他の 1 名は不確定と判断された。ゾレドロン酸群の 3 名のうち 2 名の事象は被験者に潜在する医学的状態と関連性があると考えられた。

  - 死因

    ゾレドロン酸群で 4 名、リセドロン酸群で 3 名が試験期間中に死亡した。判定委員会が心血管疾患による死因であると判定した 3 名はいずれもゾレドロン酸群であった。その他の死亡した被験者の死因はいずれもその他の理由として判定された。ゾレドロン酸群の 1 名の被験者は、血管炎 vasculitis および抗リン脂質抗体症候群 antiphospholipid syndrome、リセドロン酸群の 3 名の被験者はいずれも感染 infection が死因であると判定された。ゾレドロン酸群で判定委員会によって心臓関連死と確定した 3 名の被験者のうち 2 名は心筋梗塞 myocardial infarction（被験者番号：0221/00017、0262/00023）、1 名は冠動脈バイパス術後の血栓塞栓症による死亡（被験者番号：0242/00010）であった。3 名のうち 2 名の被験者は心疾患の既往歴があった。3 名の被験者は、すべてゾレドロン酸投与 5 ヵ月を経過後に死亡した。

- 低カルシウム血症

  それぞれの投与群で 1 名（0.2%）の被験者が事前に定められた基準に合致し、評価のためデータが独立判定委員会へ送付された。ゾレドロン酸群の 1 名のみ低カルシウム血症と確認できると判定された。当該被験者の低カルシウム血症は外部の臨床検査機関で記載され、検査は中央で実施されたものでなかった。被験者に症状はなかった。

- 眼障害

  各群の 6 名（1.44%）は眼障害を有し、専門家による評価のためにデータが送付された。すべて眼障害と確認できると判定された。専門家による検討で、ゾレドロン酸群の被験者 1 名（被験者番号：303/00016）にみられた結膜炎 conjunctivitis は治験薬とはおそらく関連があると判定された。この有害事象は投与 2 日目に発現し、3.5 週間継続した。また、発熱 fever および関節腫脹 joint swelling、口唇腫脹 lip swelling に関連していた。

- 顎顔面の事象に関する判定

  顎骨壊死の自発報告はなかった。

ゾレドロン酸群の 5 名（1.2%）、リセドロン酸群の 4 名（0.96%）が顎顔面の評価のためにデータが独立判定委員会に送付された。独立判定委員会は、事前に定義された基準「適切な治療にもかかわらず、6 週間以上の期間にわたって顎骨の露出が認められる」に基づき、1 名の被験者を除き、臨床的に重要な顎骨壊死に関連あるものではないと判定した。1 名はリセドロン酸群で関連性は不確定であると判定された。

- 無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節の判定

ゾレドロン酸群の 2 名（0.5%）およびリセドロン酸群の 3 名（0.7%）の被験者が無血管性骨壊死を有し、評価のためデータが独立判定委員会へ送付された。独立判定委員会では、X 線写真が提供されていなかったため、ゾレドロン酸群の 1 名を除くすべての被験者が判定不能であった。ゾレドロン酸群の 1 名は無血管性骨壊死と確定したが、試験への登録前から無血管性骨壊死を有していた可能性があった。

評価のためデータが独立判定委員会へ送付されるような骨折後の遷延治癒／偽関節の疑いのある被験者はいなかった。

- 骨生検

23 名（ゾレドロン酸群 12 名、リセドロン酸群 11 名）で腸骨生検を実施した。21 名は治療部分集団、2 名は予防部分集団であった。予防部分集団の被験者が少なかったことから 2 つの集団をあわせて分析した。

評価可能な生検像すべてで定量的病理組織学的分析を実施し、新たに形成された骨が正常な層状構造を示していた。病理学的所見 pathological findings、骨軟化症 osteomalacia、骨髄異形成 marrow dyscrasia、骨髄線維症 marrow fibrosis または線維性骨 woven bone は認められなかった。

両群ともに、静止的および動的な組織形態学的パラメータに同様の効果を示した。類骨の厚さおよび骨石灰化速度の中央値は両群間で同様であった。類骨面の中央値はゾレドロン酸群が低かった。OV/BV の中央値はゾレドロン酸群（0.11%）がリセドロン酸群（1.23%）と比較し統計学的に有意に低かった（p=0.0164）。上記のすべてのパラメータは、両群で正常な類骨形成および新生骨の石灰化を示した。

組織レベルでの骨代謝は、Ac.F、骨形成速度および骨表面の石灰化は、ゾレドロン酸群でリセドロン酸群と比較して低かったが、統計学的有意差はなかった。低値となった理由は、新たなリモデリングサイクルの活性化の頻度減少による骨代謝回転の減少を反映しており、既知のビスホスホネートの作用機序と一致していた。

骨形成期間の中央値は、両群で同様であった。

骨梁数、骨梁幅および壁幅など骨構造の組織形態学的分析では、両群間に違いは認められなかった。

- 妊娠

試験期間中、3 名の被験者に妊娠が確認された。2 名は治療部分集団、1 名は予防部分集団で、すべてリセドロン酸群であった。このうち 2 名（被験者番号：0241/00028、0472/00001）は中絶を選択し、1 名（被験者番号：0506/00010）は正常な男児を出産した。

11.3 結論

11.3.1 有効性

11.3.1.1 治療部分集団

- 12 ヵ月後の腰椎 BMD 増加に関して、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群に対して優越性を示した。同様の結果が 6 ヵ月後でも確認された。
- 6 ヵ月後および 12 ヵ月後の大腿骨近位部および転子部、12 ヵ月後の大腿骨頸部および橈骨遠位に関しても、ゾレドロン酸群ではリセドロン酸群に対して BMD が有意に増加した。
- ゾレドロン酸群では、すべての時点（9～11 日目、3、6 および 12 ヵ月後）において血清 βCTx、血清 P1NP がリセドロン酸群に対して有意に低下した。
- 多くの被験者が年 1 回の点滴静注を選好した。

11.3.1.2 予防部分集団

- 12 ヵ月後の腰椎 BMD 増加に関して、ゾレドロン酸群はリセドロン酸群に対して優越性を示した。同様の結果が 6 ヵ月後でも確認された。
- 6 ヵ月後および 12 ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部および転子部に関しても、ゾレドロン酸群ではリセドロン酸群に対して BMD が有意に増加した。
- ゾレドロン酸群では、すべての時点（9～11 日目、3、6 および 12 ヵ月後）において血清 βCTx、が、3、6 および 12 ヵ月後において血清 P1NP がリセドロン酸群に対して有意に低下した。
- 多くの被験者が年 1 回の点滴静注を選好した。

11.3.2 安全性

- ゾレドロン酸は、全般的に安全で忍容性は良好であった。
- ゾレドロン酸群で一般的にみられた有害事象は主に点滴静注 3 日以内に発現した急性期反応によるものであった。
- 重篤な有害事象の発現率に関して、治療群による不均衡はみられなかった。
- 心臓関連死、重篤な不整脈、心房細動／粗動の有害事象のリスクが、ゾレドロン酸投与により増大するエビデンスは認められなかった。
- 腎機能に関する事象のリスクはゾレドロン酸投与により増大しなかった。
- 12 ヵ月間ゾレドロン酸により治療された被験者において、骨リモデリングが保持されることが骨生検の組織形態分析により示された。