12. M2309 試験（海外 III 相試験、参考資料）

12.1 試験方法の概要

12.1.1 試験の標題

男性の骨粗鬆症被験者に対してゾレドロン酸 5 mg を年 1 回静脈内投与したときの骨折を指標とした有効性および安全性を評価する 2 年間の国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

12.1.2 治験責任医師

Steven Boonen, MD 他

12.1.3 治験実施医療機関

ヨーロッパ、南アメリカ、南アフリカ、オーストラリアを含む 23 ヵ国、計 134 施設

12.1.4 公表文献

Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. N Engl J Med 2012; 367(18): 1714-23.

12.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2006 年 12 月 8 日
最終被験者の観察終了日：2010 年 10 月 14 日

12.1.6 開発のフェーズ

III 相

12.1.7 試験の目的

12.1.7.1 主要目的

新規椎体骨折を 24 ヵ月間に 1 個以上発生した被験者の割合を指標として、ゾレドロン酸のプラセボに対する優越性を検証する。

12.1.7.2 副次目的

男性骨粗鬆症被験者で以下のパラメータをゾレドロン酸群とプラセボ群で比較して評価する。

- 臨床椎体骨折の初発までの期間
- 新規椎体骨折が 12 ヵ月間に 1 個以上発生した被験者の割合
- 12 ヵ月間または 24 ヵ月間に中等度または重度の新規椎体骨折が 1 個以上発生した被験者の割合
- 12 ヵ月間または 24 ヵ月間に新規または増悪した椎体骨折が発生した被験者の割合

- ベースラインに対する 12 および 24 ヵ月後の身長の変化
- ベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ月後の DXA 法で測定した腰椎および大腿骨近位部の BMD 変化率｛特定の医療機関で BMD の評価が可能な被験者（100 名以上）での評価｝
- ベースラインに対する投与後の各時点での骨吸収および骨形成マーカーの変化｛特定の医療機関で骨代謝マーカーの評価が可能な被験者（100 名以上）での評価｝
- 臨床骨折の初発までの期間
- 非椎体骨折の初発までの期間
- 全般的な安全性

12.1.8 試験方法

本試験は、男性骨粗鬆症被験者を対象とした 2 年間の国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。年 1 回のゾレドロン酸 5 mg 静脈内投与群またはプラセボ静脈内投与群に被験者を 1：1 の比で無作為に割り付けた。あわせてすべての被験者にはスクリーニング期（Visit 1）から最低 1,000～1,500 mg／日のカルシウムおよび 800～1,200 IU／日のビタミン D を投与した。

プラセボ対照二重盲検治療期に先行して、スクリーニング期間は最大 8 週間までとした。ベースライン時（Visit 2）に適格性が確認された被験者は、2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。その後被験者は 24 ヵ月間のプラセボ対照二重盲検治療期に移行した。安全性および有効性は、6 ヵ月間隔の来院時に評価し、さらに各治験薬投与後 9～11 日目および 90 日目の来院時に評価した。腎に対する安全性は、12 ヵ月後の投与前および投与後 9～11 日目に評価した。試験デザインの概要を図 12-1 に、評価スケジュールを表 12-1 に示した。各評価項目の実施時期を表中の「X」で示した。

Phase	Screening	Double-blind treatment										
Period	Scr	BL										
Visit	1 (/1A)	2	3	4[a]	5[b]	Ph	6[b]	7	8[a]	9[b]	Ph	10[c]
Day *	-56 up to -3	1	9-11 days post V2	90	180	**	365	9-11 days post V6	455	545	**	730
Month	3 - 8 wks betw. V1 and V2	0		3	6	9	12		15	18	21	24
Randomization		X										
Study treatment		Zoledronic acid 5 mg i.v. or placebo i.v. on Day 1 and Day 365										

図 12-1 試験デザインの概要

* All days refer to target visit dates.
** Phone calls should be done approximately at Month 9 and 21
a Visit window ± 15 days
b Visit window ± 30 days
c Visit window - 15 days
Source: M2309 CSR Figure 9-1（5.3.5.1.11）

表 12-1 来院および評価スケジュール

	Cat.*	Screen-ing	Double-blind treatment										
Visit		1 (/1A)	2	3	4	5	Ph	6	7	8	9	Ph	10
Day		- 56 up to - 3	1	9-11 days after V2	90	180	**	365	9-11 days after V6	455	545	**	730
Week		-8 wk to 0 wk		1.5	12	26	39	52	53.5	64	78	91	104
Month			0		3	6	9	12		15	18	21	24
Informed consent / PG-IC	S	X											
Medical history	D	X	X										
Inclusion/exclusion criteria	S	X											
Demography/Background	D	X	X										
Prior/ Concomitant medications	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse experiences	D			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	D	X	X					X					X
Physical examination	S	X						X					X
Height	D	X						X					X
Central Laboratory test (hematology, biochemistry, urinalysis)	D	X[1]						X[2]					X
Bone markers (Serum CTX, BSAP, PINP, and urine NTx)[3]	D		X		X	X		X		X	X		X
Pharmacogenetics sample[4]	S		X										
Calculated creatinine clearance[5] and weight	D	X[1]						X[2]					X
Sex hormone binding globulin	D		X										
Testosterone, total and free	D		X										
Estradiol	D		X										
Renal monitoring: serum creatinine, BUN, electrolytes, calcium, magnesium, phosphorus and urinalysis[6]	D			X	X				X	X			
Serum 25 hydroxy-vitamin D[7]	D	X[1]											
DAR, zoledronic acid or placebo	D		X					X					
Fracture occurrence	D			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vertebral x-ray[8]	D	X						X					X[9]
DXA measurement of lumbar spine, hip	D	X				X[10]		X[11]					X[11]
Resource utilization	D		X		X	X		X		X	X		X
EQ-5D	D		X		X	X		X		X	X		X
Study Completion Form[12]	D												X

*S = source data verification only, D = database

** phone calls were done approximately at Months 9 and 21.

1 V1 lab results should have been available prior to V1A, V1A results should have been available prior to dosing at V2.

2 Blood and urine for laboratory analysis at Visit 6 were obtained within 4 weeks prior to the scheduled visit so that results were available prior to dosing at Visit 6.

3 Bone markers were assessed in a subset of at least 100 evaluable patients.

4 A single 6-mL blood sample was drawn prior to the first dose of study medication for each patient who consented to participate in the pharmacogenetic evaluations.

5 Creatinine clearance (CrCl) at V1 and/or V1A must have been greater than or equal to 30.0 mL/min. In case of a repeat, the average of the two tests must have been equal to or greater than 30.0 mL/min and the result of the creatinine re-test must have been below or equal 2.0 mg/dL. V1 could be repeated once. All qualifying CrCl values must have been obtained within the 8 weeks prior to infusion. However, based on the medical condition of the patient, the investigator could decide to repeat the laboratory tests closer to the infusion.
CrCl must also have been performed for all patients by the central laboratory within 4 weeks prior to Visit 6. The result must have been greater than or equal to 30.0 mL/min and must have been reviewed by the investigator prior to dosing. The patient's weight must have been obtained and recorded at each-visit when a CrCl calculation was performed.
6 All randomized patients had limited blood chemistry assessments and urinalysis performed 9-11 days after Visit 2 and Visit 6, as well as at V4 and Visit 8. If Visit 3 and 7 assessments showed no impairment of renal function, no additional renal safety follow-up was required. If evidence of impaired renal function was seen, follow-up was required. Urinalysis at these visits only included urine dipstick for protein that was evaluated locally. No urine sample was sent to the central laboratory.
7 If vitamin D level was < 15 ng/mL, the patient received a loading dose of 75,000-100,000 IU of vitamin D i.m. or orally once shortly after Visit 1, and vitamin D test was repeated after at least 3 weeks had passed (Visit 1A).
Calcium and vitamin D were dispensed at V1 and all later study visits.
8 Spine x-rays were acquired and submitted to the central reader for all patients at Screening, Month 12 and Month 24. X-ray films were submitted to the central reader together with the DXA scans (whenever central reading for DXA scans was required per protocol) in order to correct the BMD assessment for potential fractures.
9 Towards the end of the study the final x-ray was to be performed preferably within 30 but not later than 15 days before the last visit.
10 DXA assessment at Month 6 was done in a subset of at least 100 patients and was evaluated centrally.
11 DXA of the spine and hip were performed in all patients at Month 12 and 24. For those patients not belonging to the subset, the DXA scan was only evaluated locally to assess excessive decrease in BMD. Towards the end of the study, the final DXA of the patients participating to the substudy was performed preferably within 30 but not later than 15 days before the last visit.
12 To be completed at Month 24 or at the time of the patient's premature withdrawal from study.
Source: M2309 CSR Table9-2（5.3.5.1.11）

12.1.9 目標被験者数

ヨーロッパ、南アメリカ、南アフリカおよびオーストラリアの約 150 施設から 1,072 名を無作為化する計画とした。

12.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、原発性骨粗鬆症または性腺機能低下症に続発する顕著な骨粗鬆症を有する男性患者とした。選択基準は、以下のとおり。

- 50～85 歳の男性
- L1-4 に 3 個以上の読影可能な椎体を有することが中央画像解析室の読影担当者により確認された被験者{腰椎 BMD が定量可能な被験者または特定の医療機関の被験者（100 名以上）のみ}
- BMD T スコアが以下のいずれかを満たす被験者
  - 大腿骨近位部または大腿骨頸部が−2.5 SD 以下もしくは、腰椎が−2.5 SD 以下であることが中央の読影担当者により確認された被験者

- 大腿骨近位部または大腿骨頸部が−1.5 SD 以下、かつ男性用修正版 Genant 評価法に基づき軽度または中等度の既存椎体骨折を 1〜3 個有することが中央の読影担当者により確認された被験者

12.1.11 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。

- 経口ビスホスホネート製剤
- PTH 製剤
- フッ化ナトリウム
- ラネル酸ストロンチウム製剤
- カルシトニン製剤
- テストステロン製剤
- 全身性の副腎皮質ステロイドまたは蛋白同化ステロイド
- 現在開発中の他の治験薬

12.1.12 治験薬、用量および投与方法

12.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸（5.0 mg）：静脈内投与時にゾレドロン酸 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）

12.1.12.2 投与方法

ベースライン時および 12 ヵ月後（1 年後）にゾレドロン酸 5.0 mg/100 mL またはプラセボ 100 mL を末梢静脈内投与部位から 15 分以上かけてゆっくり点滴静脈内投与した。なお、すべての被験者にはスクリーニング期から最低 1,000〜1,500 mg／日のカルシウムおよび 800〜1,200 IU／日のビタミン D を投与した。

12.1.13 投与回数および観察期間

ゾレドロン酸またはプラセボが年 1 回、計 2 回投与された。

観察期間は 2 年間であった。

12.1.14 評価方法

12.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目：新規椎体骨折を 24 ヵ月間に 1 個以上発生した被験者の割合
- 副次評価項目：
  - 臨床椎体骨折の初発までの期間
  - 新規椎体骨折が 12 ヵ月間に 1 個以上発生した被験者の割合

- 12 ヵ月間または 24 ヵ月間に中等度または重度の新規椎体骨折が 1 個以上発生した被験者の割合
- ベースラインに対する 12 および 24 ヵ月後の身長変化
- ベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ月後の腰椎および大腿骨近位部の BMD 変化率
- ベースラインに対する投与後の各時点での骨吸収および骨形成マーカーの変化
- 臨床骨折の初発までの期間
- 非椎体骨折の初発までの期間

[2] 評価方法

- X 線による測定：新規椎体骨折の有無を判定するため、スクリーニング時、12 ヵ月後および 24 ヵ月後に椎体の X 線写真（胸部および腰部の側方像）を撮影し、中央で評価した。すべての X 線には、胸部および腰部の側方像を含むこととした。
  - 新規椎体骨折は中央の画像解析室で椎体高計測に基づき評価された。QM 法による椎体骨折は、いずれかの椎体高が 20%以上（4 mm 以上）減少した場合と定義された。いずれかの来院時にいずれかの椎体が QM 法により骨折と判定された場合には、その被験者のすべての来院時の X 線像を Genant の SQ 法で以下のように椎体骨折を評価した。
    - 軽度（グレード 1）の椎体骨折は、椎体の前縁高、中央高または後縁高に 20～24%の減少が見られることと定義された。
    - 中等度（グレード 2）の椎体骨折は、椎体の前縁高、中央高または後縁高に 25～40%の減少が見られることと定義された。
    - 重度（グレード 3）の椎体骨折は、椎体の前縁高、中央高または後縁高に 40%を超える減少が見られることと定義された。
  - 新規椎体骨折とは、ベースライン時には SQ 法のグレードが 0（骨折なし）であった椎体がベースライン後の来院時にグレード 1 以上となる場合と定義した。
  - 増悪椎体骨折とは、ベースライン時には SQ 法のグレード 1 以上（既存骨折）を示した椎体がベースラインより後にさらにグレード変化した場合と定義した。
  - 臨床骨折（椎体および非椎体）は、各来院時に前回の来院以後に骨折があったかどうか被験者に質問することで評価された。非外傷性椎体骨折は、X 線写真および X 線解析報告書または外科手術記録に基づき確認された。解析には確認された臨床骨折のみを用いた。
  - 新規臨床骨折は、中央の読影担当者によりベースライン時での椎体の X 線写真との比較により判定された。
- BMD の測定：腰椎および大腿骨近位部の BMD を特定の医療機関で BMD の評価が可能な被験者（100 名以上）で DXA により測定した。BMD は中央の評価担当者により評価された。
- 骨代謝マーカー解析：骨吸収マーカー（血清 βCTx および尿中 NTx）および骨形成マーカー（P1NP および BSAP）の特殊な検査を、特定の医療機関で骨代謝マーカーの評価が可能な被験者（100 名以上）で実施した。
- 身長測定：スタジオメータを用いて身長を測定した。

12.1.14.2 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、血液生化学検査および尿検査値の定期的モニタリング、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。その他の安全性の評価として、腎に対する安全性の特別なモニタリング、骨の安全性に関するモニタリングを行った。特に関心がある有害事象（顎骨壊死、重篤な不整脈）については、各領域の専門家からなる独立判定委員会が関連情報をレビューし、盲検下で中央判定した。

12.1.14.3 探索的評価

- 医療資源の利用：入院期間および入院の診断について調査した。
- QOL：QOL を EQ-5D により評価した。

12.1.15 統計手法

ITT 集団は、無作為化されたすべての被験者とした。mITT 集団は、すべての無作為化された被験者で、ベースラインおよびベースライン後に 1 時点以上で主要評価項目が測定された被験者とした。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。安全性の解析対象集団は、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。

主要な有効性の解析は、24 ヵ月間に新規椎体骨折を発生した被験者の割合に関して、ロジスティック回帰モデル（説明変数を投与群、ベースライン時の椎体骨折数および地域とした）を用いて mITT 集団を対象に、投与群間の比較を行った。p 値は尤度比検定により求めた。24 ヵ月後の骨折データが欠測の場合は、12 ヵ月後の X 線データで補完した（LOCF 法）。

副次目的として、試験期間中に新規椎体骨折（12 ヵ月間）、中等度または重度の新規椎体骨折（12、24 ヵ月間）および新規または増悪した椎体骨折（12、24 ヵ月間）があった被験者の割合を、主要な解析と同様の方法で検討した。

臨床骨折の群間の比較は、投与群を要因とした Cox 回帰モデルを用いて ITT 集団にて評価した。

スタジオメータで測定した身長のベースラインからの変化に関して、投与群、ベースライン時の身長および地域を説明変数とした共分散分析モデルを用い、ITT 集団にて群間で比較した。

BMD に関する各副次目的の解析は、投与群およびベースライン値を説明変数とした共分散分析モデルを用い、ITT 集団にて行った。

各時点でのバイオマーカーの解析は、投与群およびベースラインの対数値を説明変数とした共分散分析モデルを用いて行った。分析変数は、対数変換値（$\log_e$）を用いて算出し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）とした。

安全性に関しては、安全性解析対象集団にて解析を行った。有害事象は、MedDRA コードを用いて PSOC、PT 別に集計した（MedDRA Ver.13.1、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。臨床検査値の推移は、データの要約を中心に検討した。

12.1.16 被験者数の設定根拠

過去に実施されたゾレドロン酸の閉経後骨粗鬆症に対する重要な骨折試験の結果に基づき、想定される被験者層を考慮して、プラセボでの 2 年間の椎体骨折の発生率を 7.7%と予想した。

椎体骨折発現率を両側 5%の水準でカイ 2 乗検定（連続性を補正）し、検出力約 90%で 2 年間の新規椎体骨折発生の 65%の抑制を検出するための被験者数は、各群 482 名と算出された。

それぞれの群で約 10%の脱落を考慮して、主要有効性評価項目を評価するために必要な被験者数は約 1,072 名（各投与群 536 名）と設定した。

12.2 結果の要約

12.2.1 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以下に示した（表 12-2 および表 12-3）。合計 1,199 名の被験者を本試験に組み入れ、このうち 588 名がゾレドロン酸群に、611 名がプラセボ群に無作為に割り付けられた。無作為化された被験者の大部分が試験を完了した。プラセボ群はゾレドロン酸群よりも中止例の割合がわずかに高く、その差は主に追跡不能または治療効果不十分によるものであった。

表 12-2 被験者の内訳（ITT 集団）

	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)	Total N=1199 n (%)
Total no. of patients			
Completed	530 (90.1)	540 (88.4)	1070 (89.2)
Discontinued	58 (9.9)	71 (11.6)	129 (10.8)
Reason for discontinuation			
Subject withdrew consent	25 (4.3)	22 (3.6)	47 (3.9)
Death	15 (2.6)	18 (2.9)	33 (2.8)
Adverse event(s)	11 (1.9)	11 (1.8)	22 (1.8)
Lost to follow-up	4 (0.7)	12 (2.0)	16 (1.3)
Protocol deviation	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)
Unsatisfactory therapeutic effect	0	4 (0.7)	4 (0.3)

Source: M2309 CSR Table10-1（5.3.5.1.11）

表 12-3 解析対象集団（ITT 集団）

	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)	Total N=1199 n (%)
Intent-to-treat (ITT)	588 (100)	611 (100)	1199 (100)
Modified intent-to-treat (mITT)*	553 (94.0)	574 (93.9)	1127 (94.0)
Per protocol (PP)	517 (87.9)	526 (86.1)	1043 (87.0)
Safety	588 (100)	611 (100)	1199 (100)

*The mITT population included all randomized patients who had a baseline and at least one post-baseline assessment of the primary efficacy variable.

Source: M2309 CSR Table11-1（5.3.5.1.11）

12.2.2 被験者背景

ITT 集団の被験者背景を以下に示した（表 12-4 および表 12-5）。ベースラインの人口統計学的特性、疾患および背景特性は両群で特記すべき差は認められなかった。なお、mITT 集団でも同様であった。

表 12-4 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=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)	Total N=1199 n (%)
Race - n (%)			
Caucasian	555 (94.4)	578 (94.6)	1133 (94.5)
Black	5 (0.9)	3 (0.5)	8 (0.7)
Asian	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Other	26 (4.4)	30 (4.9)	56 (4.7)
Age (years)			
n	588	611	1199
Mean (SD)	65.8 (8.3)	65.7 (8.6)	65.8 (8.5)
Median (Min, Max)	66.0 (50, 85)	66.0 (50, 85)	66.0 (50, 85)
Age group (years) - n (%)			
< 65	260 (44.2)	284 (46.5)	544 (45.4)
65 - 74	226 (38.4)	213 (34.9)	439 (36.6)
≥ 75	102 (17.3)	114 (18.7)	216 (18.0)
Weight (kg)			
n	588	611	1199
Mean (SD)	74.1 (12.4)	73.9 (13.1)	74.0 (12.8)
Median (Min, Max)	73.0 (38, 130)	74.0 (39, 124)	73.0 (38, 130)
Height (cm)			
n	24	28	52
Mean (SD)	170.3 (7.4)	171.1 (6.9)	170.8 (7.1)
Median (Min, Max)	170.5 (157, 186)	172.0 (159, 184)	171.0 (157, 186)
Stadiometer height (mm)			
n	562	581	1143
Mean (SD)	1705.6 (76.0)	1704.8 (75.5)	1705.2 (75.7)
Median (Min, Max)	1710.0 (1384, 1931)	1705.0 (1411, 1971)	1707.5 (1384, 1971)
BMI (kg/m^2)			
n	586	609	1195
Mean (SD)	25.46 (3.81)	25.40 (4.09)	25.43 (3.96)
Median (Min, Max)	25.11 (15.0, 44.5)	24.87 (15.9, 41.2)	25.02 (15.0, 44.5)
BMI group (kg/m^2) - n (%)			
< 19	20 (3.4)	27 (4.4)	47 (3.9)
19 - 25	265 (45.1)	283 (46.3)	548 (45.7)
> 25	301 (51.2)	299 (48.9)	600 (50.0)
Missing	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
Region - n (%)			
Africa and Latin America	107 (18.2)	107 (17.5)	214 (17.8)
Central and Eastern Europe	151 (25.7)	161 (26.4)	312 (26.0)
Northern Europe	101 (17.2)	112 (18.3)	213 (17.8)
Western and Southern Europe, Oceania	229 (38.9)	231 (37.8)	460 (38.4)

Source: M2309 CSR Table11-2（5.3.5.1.11）

表 12-5 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（ITT 集団） (1)

	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)	Total N=1199 n (%)
Baseline standardized femoral neck BMD (g/cm^2)			
n	583	604	1187
Mean (SD)	0.6509 (0.0863)	0.6513 (0.0873)	0.6511 (0.0868)
Median (Min, Max)	0.6488 (0.318, 1.010)	0.6436 (0.367, 1.109)	0.6471 (0.318, 1.109)
Baseline standardized total hip BMD (g/cm^2)			
n	583	604	1187
Mean (SD)	0.7708 (0.1114)	0.7693 (0.1154)	0.7700 (0.1134)
Median (Min, Max)	0.7702 (0.450, 1.125)	0.7654 (0.441, 1.206)	0.7689 (0.441, 1.206)
Baseline standardized lumbar spine BMD (g/cm^2)			
n	576	595	1171
Mean (SD)	0.8040 (0.1092)	0.8009 (0.1184)	0.8025 (0.1139)
Median (Min, Max)	0.7867 (0.558, 1.310)	0.7832 (0.546, 1.421)	0.7843 (0.546, 1.421)
Femoral neck BMD T-score			
n	586	608	1194
Mean (SD)	-2.2317 (0.6769)	-2.2355 (0.6854)	-2.2336 (0.6810)
Median (Min, Max)	-2.2665 (-4.500, 0.500)	-2.3000 (-3.990, 1.354)	-2.2955 (-4.500, 1.354)
Total hip BMD T-score			
n	586	608	1194
Mean (SD)	-1.7039 (0.7637)	-1.7155 (0.8082)	-1.7098 (0.7864)
Median (Min, Max)	-1.7000 (-4.440, 1.000)	-1.7000 (-4.411, 2.036)	-1.7000 (-4.440, 2.036)
Lumbar spine BMD T-score			
n	572	595	1167
Mean (SD)	-2.5551 (0.9818)	-2.5808 (1.0868)	-2.5682 (1.0363)
Median (Min, Max)	-2.7045 (-4.900, 2.923)	-2.7670 (-5.200, 3.229)	-2.7270 (-5.200, 3.229)
Number of vertebral fractures at baseline - n (%)			
0	404 (68.7)	409 (66.9)	813 (67.8)
1	114 (19.4)	135 (22.1)	249 (20.8)
≥ 2	69 (11.7)	66 (10.8)	135 (11.3)
Missing	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Baseline creatinine clearance (mL/min)			
n	586	611	1197
Mean (SD)	81.2 (23.20)	81.2 (23.54)	81.2 (23.36)
Median (Min, Max)	78.0 (32, 186)	80.0 (31, 208)	79.0 (31, 208)
Creatinine clearance group (mL/min)- n (%)			
<30	0	0	0
30 - <35	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)

表 12-5 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（ITT 集団） (2)

	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)	Total N=1199 n (%)
35 - <40	4 (0.7)	4 (0.7)	8 (0.7)
40 - 50	25 (4.3)	39 (6.4)	64 (5.3)
>50 - <60	54 (9.2)	65 (10.6)	119 (9.9)
≥60	501 (85.2)	502 (82.2)	1003 (83.7)
Missing	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Baseline serum calcium level (mmol/L)			
n	586	611	1197
Mean (SD)	2.409 (0.095)	2.407 (0.096)	2.408 (0.095)
Median (Min, Max)	2.400 (2.05, 2.69)	2.410 (2.12, 2.74)	2.410 (2.05, 2.74)
Urinary protein by dipstick - n (%)			
< 1+	557 (94.7)	574 (93.9)	1131 (94.3)
1+	25 (4.3)	33 (5.4)	58 (4.8)
2+	0	1 (0.2)	1 (0.1)
≥3+	0	0	0
Missing	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (0.8)
Serum 25 OH vitamin D level (µmol/mL)			
n	588	609	1197
Mean (SD)	68.4 (27.0)	69.1 (24.2)	68.8 (25.6)
Median (Min, Max)	66.0 (22, 446)	65.0 (31, 288)	66.0 (22, 446)

Source: M2309 CSR Table11-3（5.3.5.1.11）

大部分の被験者（91.4%）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 つの分類は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（44.0%）および血管系疾患 vascular disorders（42.0%）であった。最も一般的な（10%以上）合併症は、高血圧 hypertension（36.1%）、変形性関節症 osteoarthritis（12.7%）、背部痛 back pain（14.5%）および高コレステロール血症 hypercholesterolemia（13.2%）であった。

12.2.3 有効性の結果

12.2.3.1 主要な有効性の結果

24 ヵ月間に新規椎体骨折が発生した被験者の割合の群間比較を以下に示した（表 12-6）。24 ヵ月間に 1 個以上の新規椎体骨折が発生した被験者の割合は、ゾレドロン酸群で 1.6%、プラセボ群で 4.9%であり、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、絶対リスクが 3.3%、相対リスクが 67%（95%信頼区間 30～84%、p=0.0016）と有意に低かった。PP 集団でもゾレドロン酸群は相対リスクが 63%と有意に低かった（95%信頼区間 22～83%、p=0.0047）。

表 12-6 24 ヵ月間に 1 個以上の新規椎体骨折のあった被験者の群間比較（mITT 集団）

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

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

Source: M2309 CSR Table11-4（5.3.5.1.11）

LOCF を用いた解析結果の頑健性を評価するために、3 つの異なる方法（完了例解析、単補完法、多重補完法）によるロジスティック回帰分析を用いて感度分析を行った。いずれも 24 ヵ月間の新規椎体骨折のリスクに関して、ゾレドロン酸の優越性が示された。

12 および 24 ヵ月後での椎体骨折の欠測データの割合は、ゾレドロン酸群 5.4%（32/588）、プラセボ群 5.9%（36/611）で、両群で同程度であった。

12 ヵ月後の椎体骨折データを有し、24 ヵ月後データのない割合は、ゾレドロン酸群 5.3%（31/588）、プラセボ群 6.5%（40/611）であった。

- 部分集団での解析

  ゾレドロン酸群は、投与群当たり 100 名以上の部分集団（年齢 65 歳未満、西ヨーロッパ、南ヨーロッパおよびオセアニア地域、両側の大腿骨頸部の BMD T スコアが−2.5 以下および−2.5 より大きい、BMI が 19～25 kg/m^2、SHBG が中央値以上、遊離テストステロンが中央値未満、エストラジオールが中央値以上、両テストステロンの部分集団（中央値未満および中央値以上）で、プラセボ群よりも統計学的有意に骨折が少なかった。部分集団による治療相互作用は認められなかった。

12.2.3.2 副次的な有効性の結果

副次的な有効性の評価項目に関して、群間比較の結果を以下に示した（表 12-7）。ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、1 年間の椎体骨折の相対リスクが 68%低かった。ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、中等度または重度の新規椎体骨折の相対リスクが 1 年間で 81%、2 年間で 63%低く、新規または増悪椎体骨折の相対リスクは 2 年間で 59%低かった。これらの結果はすべて統計学的に有意であった（$p<0.05$）。新規または増悪椎体骨折の相対リスクは 1 年間で 55%低かった（$p=0.0677$）。

表 12-7 副次的な有効性評価項目の群間比較（mITT 集団）

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

- N = the number of patients in the analysis population.
- n = the number of patients with the event. (%)=n/N*100.
- CI = confidence interval
- The relative risk is calculated based on a 2x2 table and the normal approximation is used to calculate its 95% CI. A relative risk < 1 implies that the likelihood of having the event is less in zoledronic acid than in placebo.
- The odds ratio, its 95% CI, and p-value are calculated from a logistic regression with treatment, region, and number of baseline vertebral fractures (0, 1, >=2) as covariates using the log-likelihood type approach. An odds ratio < 1 implies that the odds of having the event is less in zoledronic acid than in placebo.
- For the endpoints at 24 months, the LOCF method is used to impute any missing values at Month 24.
Source: M2309 CSR Table11-5（5.3.5.1.11）

臨床椎体骨折、臨床骨折および非椎体骨折の初発までの期間の群間比較を以下に示した（表12-8）。いずれもゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、2 年間の事象発生率は低かった。ハザード比は、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、臨床椎体骨折、臨床骨折および非椎体骨折の発生リスクを低減することを示したが、いずれも統計学的に有意な差ではなかった。

表 12-8 骨折の初発までの期間の群間比較（ITT 集団）

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

NC=not calculated
- N is the number of patients in the analysis population.
- n is the number of patients with a fracture.
- The event rate is from Kaplan-Meier estimate at Month 24.
- The mean of time to the first fracture is estimated from the area under the Kaplan-Meier curve. If the last observation is censored, the mean is underestimated.
- The hazard ratio/95% CI of zoledronic acid vs. placebo is computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor. A hazard ratio <1 implies that a zoledronic acid-treated patient has a lower risk of having a fracture than a placebo-treated patient.
- The p-value is calculated from a log-rank test.
Source: M2309 CSR Table11-6（5.3.5.1.11）

腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率を以下に示した（表 12-9）。最小二乗平均の評価では、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、6、12 および 24 ヵ月後の BMD をすべての部位で有意に増加させた（すべて $p<0.05$）。ゾレドロン酸群は、すべての部位で 6 ヵ月後という早期からプラセボ群に対する有意な BMD 増加が認められた。

表 12-9 腰椎の BMD、大腿骨近位部の BMD および大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率の群間比較（ITT 集団）

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

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

Source: M2309 CSR Table11-7（5.3.5.1.11）

血清 βCTx の中央値に関し、経時的推移を以下に示した（図 12-2）。ゾレドロン酸投与後 3 ヵ月後で血清 βCTx に対する効果は最大となり、その後、血清 βCTx は、12 ヵ月後まで緩やかに上昇した。12 ヵ月後における 2 回目の投与後、血清 βCTx は一旦低下し、その翌年まで緩やかに上昇した。

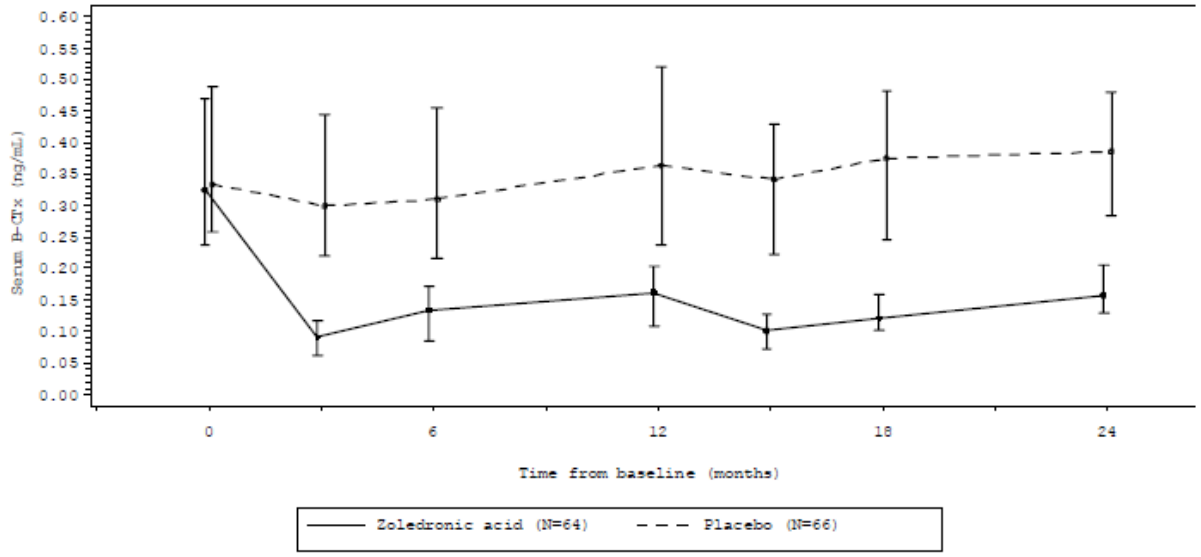


図 12-2 血清 βCTx（中央値）の経時的推移（ITT 集団）

- N = The number of subjects with a baseline and at least one post-baseline result.
- The median, and 1st and 3rd quartiles are presented for each treatment at each visit.
Source: M2309 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.11）

血清 P1NP の中央値に関し、経時的推移を以下に示した（図 12-3）。ゾレドロン酸投与後 3 ヵ月後で血清 P1NP に対する効果は最大となり、その後、血清 P1NP は、12 ヵ月後まで緩やかに上昇した。12 ヵ月後における 2 回目の投与後、血清 P1NP は一旦低下し、その翌年まで緩やかに上昇した。

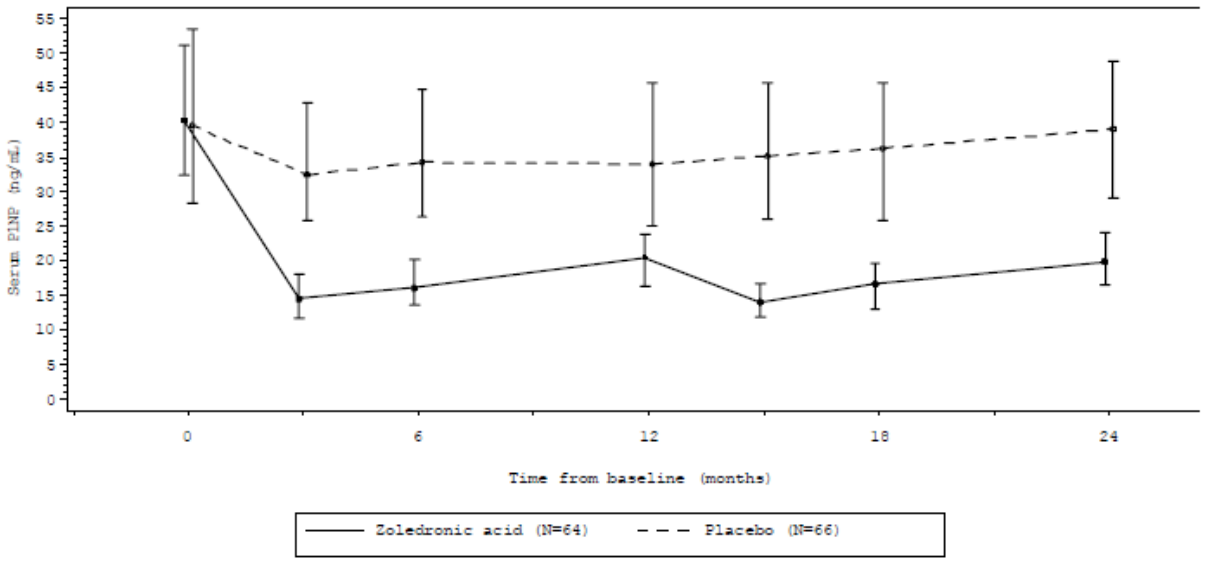


図 12-3 血清 P1NP（中央値）の経時的推移（ITT 集団）

- N = The number of subjects with a baseline and at least one post-baseline result.
- The median, and 1st and 3rd quartiles are presented for each treatment at each visit.
Source: M2309 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.11）

その他の骨代謝マーカー（血清 BSAP および尿中 NTx）に関しても、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、すべての測定時期（3、6、12、15、18 および 24 ヵ月後）で有意な減少が確認された（すべて p<0.001）。

身長（スタジオメータにより測定）のベースラインからの平均変化量は、ゾレドロン酸群、プラセボ群の 12 ヵ月後でそれぞれ−0.86 mm、−2.50 mm、24 ヵ月後でそれぞれ−2.33 mm、−4.61 mm であった。ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、12 および 24 ヵ月後での身長の低下を有意に抑制した（12 ヵ月後：p=0.0075、24 ヵ月後：p=0.0020）。

12.2.4 安全性の結果

12.2.4.1 曝露の程度

12.2.4.1.1 投与量

被験者は、年 1 回（1 日目、365 日目）のゾレドロン酸 5 mg 静脈内投与群またはプラセボ静脈内投与群のいずれかに 1：1 の比で割り付けられた。

投与量の変更は禁止した。

12.2.4.1.2 被験者曝露状況

実施計画書では、静脈内投与は 15 分以上かけて行うこととした。静脈内投与時間の平均値 ± 標準偏差は、ゾレドロン酸群、プラセボ群のそれぞれ 1 回目投与で 19.4 ± 4.61 分、19.5 ± 5.26 分、2 回目投与で 19.2 ± 4.37 分、19.5 ± 4.87 分であった。2 回の投与ともに静脈内投与時間の平均値、中央値は群間で同程度であり、被験者の大部分は 15 分から 30 分の間であった。15 分より短い被験者は 1 回目投与で各群 1 名ずつ、2 回目投与でゾレドロン酸群 2 名、プラセボ群 1 名でいずれも少数であった。ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：850/00051）は、起立性低血圧 postural hypotension のため、2 回目投与時に治験薬投与を途中で中止した（投与量 95 ml 未満かつ投与時間 15 分未満）。

治験薬の静脈内投与量の要約統計量は、1 回目投与では、すべての被験者に 95 mL 以上を投与し、2 回目投与では、1 名を除いたすべての被験者に 95 mL 以上を投与した。

被験者は同一の薬剤番号を 2 回投与されることとなっていたが、何人かの被験者（ゾレドロン酸群 12 名、プラセボ群 14 名）には、異なる薬剤番号の治験薬が投与された。これらのうち 1 名（被験者番号：0102/00002）は 2 つの異なる投与群の薬剤が投与された。本被験者は、PP 集団から除外した。その他の 2 つの異なる薬剤番号が与えられた被験者はすべて、同じ投与群の治験薬が投与された。

12.2.4.2 有害事象

12.2.4.2.1 有害事象の表示

PSOC による有害事象（表 12-10）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（表 12-11）を以下に示した。

表 12-10 PSOC 別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)
-Any primary system organ class	534 (90.8)	466 (76.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	340 (57.8)	231 (37.8)
General disorders and administration site conditions	243 (41.3)	92 (15.1)
Infections and infestations	186 (31.6)	201 (32.9)
Nervous system disorders	152 (25.9)	99 (16.2)
Gastrointestinal disorders	142 (24.1)	139 (22.7)
Injury, poisoning and procedural complications	89 (15.1)	94 (15.4)
Vascular disorders	85 (14.5)	81 (13.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	64 (10.9)	62 (10.1)
Metabolism and nutrition disorders	60 (10.2)	59 (9.7)
Cardiac disorders	54 (9.2)	48 (7.9)
Renal and urinary disorders	46 (7.8)	48 (7.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	46 (7.8)	39 (6.4)
Eye disorders	41 (7.0)	28 (4.6)
Psychiatric disorders	41 (7.0)	36 (5.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	38 (6.5)	37 (6.1)
Investigations	34 (5.8)	39 (6.4)
Reproductive system and breast disorders	27 (4.6)	25 (4.1)
Ear and labyrinth disorders	22 (3.7)	27 (4.4)
Blood and lymphatic system disorders	18 (3.1)	20 (3.3)
Hepatobiliary disorders	12 (2.0)	14 (2.3)
Endocrine disorders	8 (1.4)	7 (1.1)
Immune system disorders	4 (0.7)	5 (0.8)
Social circumstances	3 (0.5)	1 (0.2)
Congenital, familial and genetic disorders	2 (0.3)	3 (0.5)

- N = the number of patients in the analysis population.
- n = the number of patients with the event. (%)= 100*n/N.
- A patient with multiple adverse events is counted only once in the any primary system organ class row.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once.
- Primary system organ classes are presented by descending frequency of the zoledronic acid group.

Source: M2309 CSR Table12-2（5.3.5.1.11）

表 12-11 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）

Preferred term	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)
-Any preferred term	534 (90.8)	466 (76.3)
Pyrexia	143 (24.3)	23 (3.8)
Myalgia	129 (21.9)	25 (4.1)
Arthralgia	123 (20.9)	68 (11.1)
Back pain	84 (14.3)	74 (12.1)
Headache	82 (13.9)	27 (4.4)
Hypertension	50 (8.5)	46 (7.5)
Nasopharyngitis	50 (8.5)	49 (8.0)
Pain in extremity	44 (7.5)	23 (3.8)
Chills	40 (6.8)	5 (0.8)
Fatigue	40 (6.8)	13 (2.1)
Influenza	30 (5.1)	28 (4.6)
Influenza like illness	30 (5.1)	14 (2.3)
Musculoskeletal pain	30 (5.1)	19 (3.1)
Osteoarthritis	30 (5.1)	12 (2.0)
Traumatic fracture	28 (4.8)	36 (5.9)
Fall	23 (3.9)	31 (5.1)

- N = the number of patients in the analysis population.
- n = the number of patients with the event. (%)= 100*n/N.
- A patient with multiple adverse multiple occurrences of an AE within a preferred term is counted only once.
- Preferred terms are sorted by descending order of incidence in the zoledronic acid group.
Source: M2309 CSR Table12-3（5.3.5.1.11）

12.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比べて高かった（ゾレドロン酸群 90.8%、プラセボ群 76.3%）（表 12-10）。高頻度な PSOC（いずれかの群で 25.0%以上）は筋骨格および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorder、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorder and administration site conditions、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。
ゾレドロン酸群でみられた有害事象の多くは、静脈または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（表 12-11）。

- 因果関係が否定できない有害事象

治験責任医師の評価によって因果関係が否定できない有害事象は、ゾレドロン酸群、プラセボ群でそれぞれ 54.9%、17.0%発現した。プラセボ群と比較し、ゾレドロン酸群の発生率が高かったのは、発熱 pyrexia（ゾレドロン酸群 23.5%、プラセボ群 2.1%）、筋肉痛 myalgia（ゾレドロン酸群 20.4%、プラセボ群 2.6%）、関節痛 arthralgia（ゾレドロン酸群 10.5%、プラセボ群 2.0%）、頭痛 headache（ゾレドロン酸群 10.4%、プラセボ群 2.1%）、悪寒 chills、

（ゾレドロン酸群 6.8%、プラセボ群 0.8%）、疲労 fatigue（ゾレドロン酸群 4.9%、プラセボ群 1.3%）、インフルエンザ様疾患 influenza like illness（ゾレドロン酸群 4.6%、プラセボ群 1.3%）および痛み（ゾレドロン酸群 3.1%、プラセボ群被験者なし）などで、急性期反応が多く発現したためであった。

- 有害事象の重症度

軽度の有害事象は、ゾレドロン酸群、プラセボ群でそれぞれ 31.6%、26.4%の被験者に発現した。中等度の有害事象は、それぞれ 41.3%、34.2%、重度の有害事象は、それぞれ 17.9%、15.7%の被験者に発現した。ゾレドロン酸群とプラセボ群との間で重度の有害事象の発生率の群間差が 1%を上回った PSOC は、神経系障害 nervous system disorders（ゾレドロン酸群 1.7%、プラセボ群 2.9%）、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications（ゾレドロン酸群 3.1%、プラセボ群 2.0%）であった。重度の有害事象の発生率の群間差が 0.5%を上回ったのは、それぞれ外傷性骨折 traumatic fracture（ゾレドロン酸群 2.2%、プラセボ群 1.0%）および慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease（ゾレドロン酸群 0.2%、プラセボ群 0.8%）であった。

- 有害事象の発現時期

ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、治験薬投与 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（ゾレドロン酸群 58.0%、プラセボ群 20.8%）。これは、急性期反応の有害事象（例えば、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、頭痛 headache、関節痛 arthralgia、悪寒 chills、疲労 fatigue、インフルエンザ様疾患 influenza like illness）の発現の増加によるものであった。それに対して、投与 3 日超では、両群で発現率は同程度（ゾレドロン酸群 80.8%、プラセボ群 74.0%）で、急性期反応の有害事象の発現はゾレドロン酸群で著しく減少した。

急性期反応の有害事象は、その多くがビスホスホネート治療の開始後に発現するものである。投与 3 日以内での有害事象の発現は、初回の投与後に最も高く（ゾレドロン酸群 52.4%、プラセボ群 14.4%）、2 回目の投与後では減少した（ゾレドロン酸群 29.1%、プラセボ群 9.1%）。投与 3 日以内に最もよく発現した有害事象（いずれかの群で 5.0%以上）の大部分は、いずれの群でも発現後 3 日以内に消失した（ゾレドロン酸群 70.4%、プラセボ群 64.4%）。

12.2.4.3 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 12-12）。

表 12-12 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=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)
Total no. of patients with serious or significant AEs	158 (26.9)	162 (26.5)
Deaths	15 (2.6)	18 (2.9)
SAEs	149 (25.3)	154 (25.2)
AE causing discontinuation of study drug	23 (3.9)	23 (3.8)
SAEs causing discontinuation of study drug	13 (2.2)	11 (1.8)
Non-serious AEs causing discontinuation of study drug	11 (1.9)	12 (2.0)
AEs causing discontinuation from study	11 (1.9)	11 (1.8)
Lab abnormalities causing discontinuation from study	0	0

- N = the number of patients in the analysis population
- n = the number of patients with the event. (%)= 100*n/N
Source: M2309 CSR Table12-5（5.3.5.1.11）

12.2.4.3.1 死亡

死亡率は両群で同程度であった（ゾレドロン酸群 2.6%、プラセボ群 2.9%）。PSOC および PT によって要約された主な死因を以下に示した（表 12-13）。

表 12-13 PSOC 別かつ PT 別の主な死因（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)
-Any primary system organ class	15 (2.6)	18 (2.9)
Cardiac disorders	5 (0.9)	4 (0.7)
Acute myocardial infarction	2 (0.3)	1 (0.2)
Cardiac arrest	1 (0.2)	2 (0.3)
Myocardial infarction	1 (0.2)	0
Myocardial ischemia	1 (0.2)	0
Cardiac failure	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	2 (0.3)	3 (0.5)
Death	2 (0.3)	2 (0.3)
Sudden death	0	1 (0.2)
Infections and infestations	2 (0.3)	2 (0.3)
Pneumonia	1 (0.2)	2 (0.3)
Respiratory tract infection	1 (0.2)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.3)	2 (0.3)
Hepatic neoplasm malignant	2 (0.3)	0
Brain neoplasm benign	0	1 (0.2)
Neoplasm malignant	0	1 (0.2)
Vascular disorders	2 (0.3)	0
Circulatory collapse	1 (0.2)	0
Hypovolemic shock	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.2)	1 (0.2)
Peritonitis	1 (0.2)	0
Enterovesical fistula	0	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.2)	2 (0.3)
Hemoptysis	1 (0.2)	0
Acute respiratory failure	0	1 (0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.2)
Alcohol poisoning	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	0	3 (0.5)
Encephalitis	0	1 (0.2)
Hemorrhage intracranial	0	1 (0.2)
Hypoxic-ischemic encephalopathy	0	1 (0.2)

- N = the number of patients in the analysis population
- n = the number of patients with the event. (%)= 100*n/N
- A patient with multiple adverse events is counted only once in the any primary system organ class row.
- Primary system organ classes are presented by descending frequency in the zoledronic acid group.
- Preferred terms are sorted within primary system organ class by descending order of incidence in the zoledronic acid group.

Source: M2309 CSR Table12-6（5.3.5.1.11）

12.2.4.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象に関して、高頻度に認められた PSOC（いずれかの群で 3.0%以上）および PT（いずれかの群で 0.5%以上）で要約した集計表を以下に示した（表 12-14 および表 12-15）。重篤な有害事象発現率は、両群で同程度であった（ゾレドロン酸群 25.3%、プラセボ群 25.2%）。

表 12-14 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 3.0%以上）にみられた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)
-Any primary system organ class	149 (25.3)	154 (25.2)
Cardiac disorders	31 (5.3)	30 (4.9)
Nervous system disorders	26 (4.4)	21 (3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	23 (3.9)	19 (3.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	22 (3.7)	23 (3.8)
Infections and infestations	19 (3.2)	25 (4.1)
Gastrointestinal disorders	18 (3.1)	17 (2.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (3.1)	20 (3.3)

- N = the number of patients in the analysis population.
- n = the number of patients with the event. (%)= 100*n/N.
- A patient with multiple adverse events is counted only once in the any primary system organ class row.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once.
- Primary system organ classes are presented by descending frequency of the zoledronic acid group.

Source: M2309 CSR Table12-7（5.3.5.1.11）

表 12-15 PT 別の高頻度（いずれかの群で 0.5%以上）にみられた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=588 n (%)	Placebo N=611 n (%)
-Any preferred term	149 (25.3)	154 (25.2)
Traumatic fracture	16 (2.7)	10 (1.6)
Atrial fibrillation	7 (1.2)	5 (0.8)
Osteoarthritis	7 (1.2)	3 (0.5)
Angina pectoris	6 (1.0)	7 (1.1)
Cerebrovascular accident	6 (1.0)	5 (0.8)
Pneumonia	6 (1.0)	9 (1.5)
Prostate cancer	6 (1.0)	4 (0.7)
Acute myocardial infarction	5 (0.9)	1 (0.2)
Bladder cancer	4 (0.7)	2 (0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (0.7)	7 (1.1)
Dyspnea	4 (0.7)	4 (0.7)
Myocardial infarction	4 (0.7)	1 (0.2)
Pathological fracture	4 (0.7)	5 (0.8)
Transient ischemic attack	4 (0.7)	3 (0.5)
Cholecystitis acute	3 (0.5)	1 (0.2)
Fall	3 (0.5)	1 (0.2)
Hypertension	3 (0.5)	3 (0.5)
Inguinal hernia	3 (0.5)	2 (0.3)
Myocardial ischemia	3 (0.5)	1 (0.2)
Nephrolithiasis	3 (0.5)	2 (0.3)
Non-cardiac chest pain	3 (0.5)	0
Urinary retention	3 (0.5)	3 (0.5)
Vertigo	3 (0.5)	1 (0.2)
Benign prostatic hyperplasia	2 (0.3)	3 (0.5)
Cholelithiasis	2 (0.3)	4 (0.7)
Cardiac failure	1 (0.2)	4 (0.7)
Arthralgia	0	3 (0.5)
Diarrhea	0	3 (0.5)
Post procedural hemorrhage	0	3 (0.5)
Urinary tract infection	0	4 (0.7)

- N = the number of patient in the analysis population.
- n = the number of patients with the event. (%)= 100*n/N.
- A patient with multiple occurrences of an AE within a preferred term is counted only once.
- Preferred terms are sorted by descending order of incidence in the zoledronic acid group

Source: M2309 CSR Table12-8（5.3.5.1.11）

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（1.0%）、プラセボ群で 4 名（0.7%）発現した。ゾレドロン酸群で、因果関係の否定できない重篤な有害事象は、心房細動 atrial fibrillation（3 名）、脳血管障害 cerebrovascular accident（1 名）、失神 syncope（1 名）および薬物有害反応 adverse drug reaction（1 名）であった。プラセボ群で、因果関係の否定できない重篤な有害事象は、心房細動 atrial fibrillation、うっ血性心不全 congestive cardiac

failure、アルコール誘導持続性認知症 alcohol induced persisting dementia、痙攣 convulsion および網膜剥離 retinal detachment（いずれも 1 名）であった。

12.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

有害事象により投与を中止した被験者は、初回投与は受けたが 2 回目投与は受けていなかった（被験者は試験の追跡を継続したか、または試験のすべてを中止した）。

有害事象により投与を中止した被験者の割合は、両群で同程度であった（ゾレドロン酸群 3.9%、プラセボ群 3.8%）。最も高頻度に発現した PSOC は、心臓障害 cardiac disorder であり、ゾレドロン酸群で、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction（2 名）、狭心症 angina pectoris（1 名）、心停止 cardiac arrest（1 名）および心筋虚血 myocardial ischemia（1 名）、プラセボ群では、心不全 cardiac failure（2 名）であった。

ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：850/00051）は、起立性低血圧 postural hypotension の有害事象によって治験薬投与を途中で中止した（投与量 95 mL 未満かつ投与時間 15 分未満）。

12.2.4.4 臨床検査値の評価

血液学的および血液生化学的パラメータのベースラインからの平均変化量を検討した。群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

12.2.4.4.1 血液学的検査

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（低／高）へ推移した被験者の割合を検討した。群間で臨床的に特記すべき差はなかった。

投与後に臨床的に顕著な異常を有した被験者数は、いずれのパラメータも群間で特記すべき差はなかった。

12.2.4.4.2 血液生化学的検査

血液生化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（低／高）へ推移した被験者の割合を検討した。群間で特記すべき差はなかった。

投与後に臨床的に顕著な異常を有した被験者数は、SGPT（ALT）高値がゾレドロン酸群で 6 名（1.1%）、プラセボ群では 1 名もいなかった。有害事象として報告された検査値の上昇に関連した肝酵素上昇の有害事象は 2 名のみであった。当有害事象は中等度で治験薬との関連性は否定された。それ以外では、基準値を満たしていた被験者のその他のパラメータに関して、群間で特記すべき差はなかった。

12.2.4.5 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

12.2.4.5.1 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からの平均変化量は、いずれの群でも臨床的に特記すべき傾向はなかった。

脈拍数および血圧に関して、臨床的に顕著な変化があった被験者がまれに認められた。臨床的に顕著な体重の増加または減少が、いずれの群でも被験者の約 8.0%～9.0%に発現した。バイタルサインの臨床的に顕著な変化の発現で群間に特記すべき差はなかった。

12.2.4.5.2 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。

- 腎機能障害の発現

(1) 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
(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

- 腎機能の変化に関連した有害事象の発現

試験期間中を通じて、上記の第一カテゴリーで定義された腎機能障害の発現割合は、プラセボ群と比較し、ゾレドロン酸群では少なかった（表 12-16）。第二のカテゴリーで定義された腎機能の変化に関連した有害事象を有する被験者は、ゾレドロン酸群 12 名（2.0%）、プラセボ群 21 名（3.4%）であった。

表 12-16 事前に指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 N=588		Placebo N=611	
	Total	n (%)	Total	n (%)
Increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL	584	14 (2.4)	610	18 (3.0)
Urinary protein - dipstick > 2+	556	1 (0.2)	572	1 (0.2)
Treatment emergent creatinine clearance < 30 mL/min	557	3 (0.5)	577	9 (1.6)
Baseline creatinine clearance ≤ 60 mL/min and decreased at least 30%	90	6 (6.7)	112	10 (8.9)

- N = the number of subjects in the analysis population.
- Total = the number of subjects with evaluable measurements at both baseline and the post-baseline visit as determined by the analysis window.
- n = the number of subjects meeting the criterion. - (%)= 100*n/Total.
- For the criterion of protein urine dipstick, only subjects with a baseline urine dipstick <= 2+ are included.
- For the criterion of creatinine clearance < 30 mL/min, only subjects with a baseline creatinine clearance >= 30 mL/min are included.
- For the criterion of baseline creatinine clearance <= 60 mL/min and decreased at least 30%, only subjects with a baseline creatinine clearance <= 60 mL/min are included.

Source: M2309 CSR Table12-12（5.3.5.1.11）

血清クレアチニン値がベースラインから 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者は、初回投与 9～11 日目にゾレドロン酸群の 2 名に発現し、プラセボ群では見られなかった。2 回目投与 9～11 日目では、ゾレドロン酸群の 6 名、プラセボ群の 2 名に発現した。

血清クレアチニン値が 2 回目投与前から 0.5 mg/dL を超えて増加した被験者は、2 回目の投与 9～11 日目にゾレドロン酸群の 4 名に発現した。プラセボ群では見られなかった。

全体として、初回または 2 回目の投与 9～11 日目に血清クレアチニン値のベースラインまたは 2 回目投与前から 0.5 mg/dL を超える増加を示した被験者は、ゾレドロン酸群 8 名、プラセボ群 2 名であった。ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、この基準に合致した被験者の総数が多かったが、試験期間中のいずれかの時点で血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超える増加があった被験者数は、ゾレドロン酸群が 2.4%、プラセボ群が 3.0%であり、群間で差はなかった。

- 重篤な不整脈

本試験では、不整脈は、群間で同程度の発現率｛ゾレドロン酸群 15 名（2.6%）、プラセボ群 18 名（2.9%）｝であった。

重篤な不整脈は、心血管系 cardiovascular および意識喪失 loss of consciousness や失神 syncope などの神経系障害 nervous system disorder の PT を含む広義な分類によると、ゾレドロン酸群 10 名（1.7%）、プラセボ群 14 名（2.3%）に発現した。

心房細動 atrial fibrillation は、最も報告された不整脈の有害事象であり、ゾレドロン酸群 8 名（1.4%）、プラセボ群 6 名（1.0%）に発現した。そのうち重篤と判断された心房細動 atrial fibrillation は、ゾレドロン酸群 7 名（1.2%）、プラセボ群 5 名（0.8%）に発現した。

重篤な不整脈を認めた各群 10 名のデータが評価のために独立判定委員会に送られ、うち各群 7 名が重篤な不整脈と判定された。これらの判定された重篤な不整脈は、ゾレドロン酸群で心房細動 atrial fibrillation（7 名）および心房粗動 atrial flutter（1 名）、プラセボ群で心房細動 atrial fibrillation（5 名）、頻脈 tachycardia（1 名）および心室性頻脈 ventricular tachycardia（1 名）であった。

- 顎顔面の事象に関する判定

ゾレドロン酸群の合計 4 名（0.7%）、プラセボ群の 11 名（1.8%）の被験者の顎顔面の情報が独立判定委員会へ送られた。しかし、これらの被験者は、いずれも事前に定義された基準には適合しなかった。

- 大腿骨近位部の過度な BMD の減少

大腿骨近位部の過度な BMD 減少に関して試験期間中に中央で検討された被験者数は、ゾレドロン酸群で 64 名、プラセボ群で 65 名であった。

過度な BMD の減少は、プラセボ群では、6 ヵ月後に 1 名、24 ヵ月後に 1 名の計 2 名で発現したが、ゾレドロン酸群では、いずれの来院時でも発現が認められなかった。

12.3 結論

12.3.1 有効性

- ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、投与開始後 24 ヵ月間の新規椎体骨折の絶対リスクを 3.3%、相対リスクを 67%有意に低減した（95%信頼区間 30～84%、p=0.0016）。

- ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、投与開始後 12 ヵ月間の新規椎体骨折の相対リスクを 68%有意に低減し（p=0.0166）、中等度から重度の新規椎体骨折の相対リスクを 81%有意に低減した（p=0.0117）。
- ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し、投与開始後 24 ヵ月間の中等度から重度の新規椎体骨折の相対リスクを 63%有意に低減した（p=0.0260）。
- ゾレドロン酸群で認められた臨床骨折の減少は、プラセボ群と比較し統計的に有意ではなかったが、事象の絶対数が少ないため、この所見に関して、意味のある解釈はできなかった。
- 24 ヵ月のゾレドロン酸投与は、プラセボと比較して腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の BMD を有意に増加させた。
- ゾレドロン酸は、2 年間にわたり、骨代謝マーカーを有意に持続的に低下させた。

12.3.2 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。
- 有害事象が発現した被験者の割合に群間で顕著な違いはなかった。ゾレドロン酸群で高頻度に発現した有害事象は、主に急性期反応であった。急性期反応は一過性で、初回投与 3 日以内に発現する傾向があり、発現から 3 日以内に消失した。
- 重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、両群で同程度であった。
- 死亡率は、両群で同程度であった。
- 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ことを示すエビデンスは認められなかった。
- 顎骨壊死発現のリスクが、ゾレドロン酸投与により増大することを示すエビデンスは認められなかった。
- ゾレドロン酸投与により腎機能障害のリスクは増大しなかった。

13. M2308 試験（海外 III 相試験、参考資料）

13.1 試験方法の概要

13.1.1 試験の標題

男性骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸 5 mg 年 1 回点滴静注の有効性および安全性をアレンドロン酸 70 mg 週 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、並行群間比較試験

13.1.2 治験責任医師

Orwoll E, MD 他

13.1.3 治験実施医療機関

オーストラリア、カナダおよび米国の 3 ヵ国、計 26 施設

13.1.4 公表文献

Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and Safety of a Once-Yearly iv Infusion of Zoledronic Acid 5mg Versus a Once-Weekly 70-mg Oral Alendronate in the Treatment of Male Osteoporosis: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Active-Controlled Study. JBMR 2010; 25(10): 2239-50.

13.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2004 年 4 月 13 日
最終被験者の観察終了日：2007 年 9 月 10 日

13.1.6 開発のフェーズ

III 相

13.1.7 試験の目的

13.1.7.1 主要目的

男性骨粗鬆症患者を対象に、24 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、ゾレドロン酸 5 mg 年 1 回点滴静注のアレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口投与に対する非劣性を検証する。

13.1.7.2 副次目的

男性骨粗鬆症患者で以下のパラメータをゾレドロン酸群とアレンドロン酸群で比較する。

- ベースラインに対する 6 および 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率
- ベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部および全身 BMD の変化率

- ベースラインに対する投与後の各時点での骨吸収および骨形成マーカーの変化
- 全般的安全性および忍容性

13.1.7.3 その他の目的

年 1 回点滴静注および週 1 回経口投与の患者の選好を比較する。

13.1.8 試験方法

本試験は、男性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、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験で、3～6 週間のスクリーニング期間と 24 ヵ月間の盲検期間で構成された。試験期間は、約 25 ヵ月であった（表 13-1）。

文書による同意後、被験者に、Visit 1 よりカルシウム 1,000 mg／日およびビタミン D 800～1,000 IU／日を投与し、試験期間中継続した。ゾレドロン酸群またはアレンドロン酸群に被験者を無作為に割り付けた。

来院および評価スケジュールを以下に示した（表 13-2）。各評価項目の実施時期を表中の「X」で示した。

骨代謝マーカーは、6 ヵ月間隔の来院時および点滴静注 90 日後の追加来院時に評価した。腎に対する安全性は、12 ヵ月後の点滴静注前および各点滴静注 9～11 日目の来院時に評価した。本試験の主要な有効性評価は、24 ヵ月後の治療期間終了時に実施した。

中間解析は、計画されなかった。

表 13-1 試験デザインの概要

Phase	Pre-randomization										
Period	Scr 1	Scr 2	BL	Double-blind treatment period							
Visit	1	2	3	4	5 [a]	6 [b]	7 [b]	8	9 [a]	10 [b]	11 [c]
Day	-42 to -21	-21 to -3	1	*	90	180	365	**	455	545	730
Month	3-6 weeks bet. Visits 1 and 3				3	6	12		15	18	24
Randomization			X								
Study treatment			Zoledronic acid 5 mg or placebo i.v. on Day 1 and Day 365 Alendronate 70 mg or placebo p.o weekly								

[a] Visit window ± 15 days
[b] Visit window ± 30 days
[c] Visit window -21 to +15 days from the expected end of study date
* 9-11 days post V 3
** 9-11 days post V 7

Source: M2308 CSR Table 9-1（5.3.5.1.12）

表 13-2 来院および評価スケジュール

	Cat.	Screening		Double – blind treatment								
Visit		1	2[1]	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Day		- 42 to - 21	-21 to -3	1	note	90	180	365	note	455	545	730
Month					1	3	6	12		15	18	24
Informed consent	S	X										
Medical history	D	X	X	X								
Inclusion/exclusion criteria	S	X	X									
Demography/Background	D	X		X								
Prior / Concomitant medications	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse experiences	D				X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	D	X		X				X				X
Physical examination	S	X						X				X
Hematology, serum chemistry, urinalysis	D	X						X[2]				X
Bone marker (blood and urine)	D			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pharmacogenetics sample[3]	S			X								
Serum chemistry for CrCl[4]	D	X	X					X				X
Sex hormone binding globulin; Testosterone, total and free; Estradiol	D			X								
Prostatic specific antigen	S		X									
Renal monitoring[5]	D				X	X			X	X		
Serum 25 hydroxy vitamin D[6]	D	X										
DAR, zoledronic acid or placebo	D			X				X				
Compliance-oral medication	D			X			X	X			X	X
Fracture occurrence	D					X	X	X		X	X	X
Vertebral x-ray[7]	D	X										X
DXA :lumbar spine, hip, total body[8]	D	X					X	X				X
Resource Utilization	D			X		X	X	X		X	X	X
EQ-5D	D			X		X	X	X		X	X	X
Patient Preference questionnaire	D											X
Study completion/premature discontinuat.	D											X

Cat = category; S = source data verification only, D = database; CrCl = Creatinine clearance
Note: Occurred 9-11 days after the preceding visit.

1 V1 and V2 lab results were to be available prior to the next visit.

2 Blood for lab analysis obtained 2 - 3 weeks prior to Visit 7 so that results are available prior to dosing.

3 Prior to first dose of study medication for patients who consented the pharmacogenetic evaluations.

4 CrCl at V1 and V2 required to be ≥ 30.0 mL/min (repeat once if either value is < 30.0 mL/min). CrCl values were required within the 6 weeks prior to randomization (to qualify), and also within 3 weeks prior to Visit 7. The result must be ≥ 30.0 mL/min and reviewed by the investigator prior to dosing. Patient's weight was required for serum creatinine determination.

5 Serum creatinine, BUN, electrolytes, calcium, magnesium, phosphorus and urinalysis performed at 9-11 days after Visits 3 and 7 and at Visits 5 and 9. Visits 4 and/or 8 results with evidence of impaired renal function required follow-up.

6 All patients were dispensed calcium and Vitamin D at V1.

7 DXA results available for review by the site prior to performing the screening X-ray in order to avoid unnecessary exposure to radiation and to improve efficiency in screening. In case of a clinical vertebral fracture during the study a confirmatory x-ray should be obtained (lateral view preferred). Visit 11 vertebral x-rays within 10 to 15 days prior to Visit 11 procedures.

8 DXA machines cross calibrated by the central imaging laboratory and monitored for drift.

Source: M2308 CSR Table 9-4（5.3.5.1.12）

13.1.9 目標被験者数

北アメリカおよびオーストラリアの約 30 施設から約 288 名を登録する計画とした。

13.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、原発性骨粗鬆症または性腺機能低下症に続発する重要な骨粗鬆症を有する男性患者とした。選択基準は、以下のとおり。

- 25～85 歳の男性
- BMD T スコアが以下のいずれかを満たす患者
  - 大腿骨頸部が−2.0 SD 以下および腰椎が−1.0 SD 以下の患者。
  - 大腿骨頸部が−1.0 SD 以下の患者で以下の基準を満たす患者
    - 既存椎体骨折を 1 個有する患者
    - 既存非椎体骨折を有する患者
    - 既存の骨粗鬆症性非椎体骨折がない患者（中央の画像解析室に椎体 X 線像が提出される前に担当医が評価した。患者は専門家により骨折歴が確認されてから割り付けられた）

13.1.11 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
- PTH 製剤
- フッ化ナトリウム
- ラネル酸ストロンチウム製剤
- カルシトニン製剤
- テストステロン製剤
- 全身性の副腎皮質ステロイド
- 蛋白同化ステロイド
- 現在開発中の他の治験薬

13.1.12 治験薬、用量および投与方法

13.1.12.1 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 : 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）
- アレンドロン酸（70 mg）: アレンドロン酸を 70 mg 含有するカプセル（ブリスターで提供）
- アレンドロン酸プラセボ：アレンドロン酸カプセルと識別不能なカプセル（ブリスターで提供）

13.1.12.2 投与方法

Visit 3（1 日目）および Visit 7（365 日目）にゾレドロン酸 5.0 mg/100 mL またはプラセボ 100 mL を末梢点滴静注部位から 15 分以上かけてゆっくり点滴静注した。

2 日目から試験期間中（2 年間）、アレンドロン酸またはプラセボを週 1 回経口投与した。なお、すべての被験者にはカルシウム 1,000 mg／日およびビタミン D 800～1,000 IU／日を Visit 1 から試験期間中を通じて投与した。

13.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は年 1 回の計 2 回であった。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 ヵ月であった。

13.1.14 評価方法

13.1.14.1 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 24 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率
- 副次評価項目：
  - ベースラインに対する 6 および 12 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率
  - ベースラインに対する 6、12 および 24 ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部および全身の BMD の変化率
  - 投与後の各時点での骨吸収マーカー（βCTx および NTx）および骨形成マーカー（P1NP および BSAP）のベースラインからの変化
- 探索的評価項目：
  - 身長の変化
  - 新規椎体骨折
  - BMD の部分集団解析（性別およびベースラインのステロイドの使用状況）
  - 投与方法（年 1 回点滴静注および週 1 回経口投与）に関する被験者の選好

[2] 評価方法

- BMD の測定：腰椎、大腿骨近位部、転子部、大腿骨頸部および全身の BMD を DXA により測定した（スクリーニング時、6、12 および 24 ヵ月後）。測定結果は、中央の読影担当者により評価された。
- X 線による測定：胸部側方および腰椎の椎体の X 線画像をスクリーニング時、試験終了時｛24 ヵ月後または中止時（スクリーニングから 3 ヵ月以内に中止した場合を除く）｝および臨床椎体骨折が報告された時に測定した。X 線画像は、中央の読影担当者により評価された。
- 骨代謝マーカー解析：骨吸収マーカー（血清 βCTx および尿中 NTx）および骨形成マーカー（P1NP および BSAP）の特殊な検査を実施した（Visit 3、Visit 7 の治験薬投与前および予定された来院時）。
- 投与方法の選好：投与方法の選好に関して、被験者にアンケートを実施し、集計した。

- 身長測定：スタジオメータを用いて身長を測定した（スクリーニング時、12 ヵ月後および 24 ヵ月後）。

13.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、試験期間中すべての有害事象のモニタリングおよび記録、定期的な臨床検査、理学的検査および体重測定を実施した。その他、試験期間中の腎に対する安全性、骨に対する安全性、臨床骨折を慎重にモニタリングした。その他の安全性の評価として、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。

13.1.15 統計手法

解析対象集団は、ITT 集団（無作為に割り付けられたすべての被験者）、PP 集団（ITT 集団で実施計画書から重要な逸脱がなかった被験者）および安全性解析対象集団（無作為化され治験薬が点滴静注または経口投与された被験者）とした。

13.1.15.1 有効性評価

有効性主要評価項目の解析は、ITT 集団および PP 集団の両方で実施し、両方で非劣性が証明されることを有効性の主要目的とした。ベースラインと比較した LOCF で補完した 24 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率に関し、ITT および PP の両方で、ゾレドロン酸群とアレンドロン酸群の差に関する両側 95%信頼区間の下限が非劣性の限界値である−1.5%を超えた場合、非劣性が証明されたと判断した。

副次評価項目の解析は、以下のベースラインに対する変化率に基づき実施した。

- 6、12 および 24 ヵ月後の腰椎 BMD
- 6、12 および 24 ヵ月後ならびに 24 ヵ月後 LOCF の大腿骨近位部 BMD
- 6、12 および 24 ヵ月後ならびに 24 ヵ月後 LOCF の大腿骨頸部 BMD
- 6、12 および 24 ヵ月後ならびに 24 ヵ月後 LOCF の転子部 BMD
- 6、12 および 24 ヵ月後ならびに 24 ヵ月後 LOCF の全身の BMD

群間の比較は、ベースラインに対する変化率に関して、投与群、実施医療機関およびベースライン時の BMD を説明変数とした共分散分析モデルを用いて行った。これらについては、非劣性限界値を特定しなかったが、基本的に主要評価項目と同じ−1.5%を用いた。

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、ベースラインと比較して、投与群および実施医療機関を説明変数とした共分散分析モデルを用いて行った。

13.1.15.2 安全性評価

安全性は、安全性解析対象集団にて解析を行った。ベースライン時になかった事象が投与後新たに発現した場合、およびベースライン時にあった事象の重症度が投与後に悪化した場合を有害事象と定義し、投与により発現した有害事象を要約した。有害事象が報告された被験者の

人数および割合を、MedDRA を用いた PSOC および PT に従い、ゾレドロン酸群で発現頻度の高いものから順に要約した（MedDRA Ver.10.1、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。

臨床検査値は、投与により発現した臨床的に注目すべき検査値に関して被験者数およびその頻度を示した。

13.1.16 被験者数の設定根拠

ベースラインと比較した 24 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率に関して、ゾレドロン酸群のアレンドロン酸群に対する非劣性を証明するための目標被験者数を算出した。腰椎 BMD のベースラインから 24 ヵ月後までの変化率が、ゾレドロン酸群とアレンドロン酸群間で等しく（差が 0）、標準偏差を 3.81%と仮定すると、1 群当たり約 117 名で、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 85%となる。脱落率を約 19%として調整し、全体の被験者数は約 288 名（各群 144 名）と設定された。

13.2 結果の要約

13.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

13.2.1.1 被験者の内訳

本試験では、302 名の被験者が無作為に割り付けられた。ゾレドロン酸群は 154 名で、137 名（89.0%）が試験を完了した。アレンドロン酸群は 148 名で、124 名（83.8%）が試験を完了した。中止率は、アレンドロン酸群（16.2%）がゾレドロン酸群（11.0%）に比べて高かった。この差は主に有害事象（ゾレドロン酸群 3.9%、アレンドロン酸群 8.1%）および同意撤回（ゾレドロン酸群 3.9%、アレンドロン酸群 5.4%）による中止の割合がアレンドロン酸群で高かったことに起因した（表 13-3）。

表 13-3 被験者の内訳（ITT 集団）

	Zoledronic acid (N=154) n (%)	Alendronate (N=148) n (%)	Total N=(302) n (%)
Completed	137 (89.0)	124 (83.8)	261 (86.4)
Discontinued (total)	17 (11.0)	24 (16.2)	41 (13.6)
Adverse event(s)	6 (3.9)	12 (8.1)	18 (6.0)
Protocol violation	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Subject withdrew consent	6 (3.9)	8 (5.4)	14 (4.6)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)
Administrative problems	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)

Source: M2308 CSR Table 10-1（5.3.5.1.12）

13.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団を以下に示した（表 13-4）。ITT 集団 302 名の内訳は、ゾレドロン酸群 154 名、アレンドロン酸群 148 名であった。実施計画書からの逸脱のため PP 集団から除外された被験者の割合はゾレドロン酸群で多く、両群間で違いがみられた。ゾレドロン酸群 1 名（被験者番号：0308/00013）は、2005 年 5 月 30 日に試験への組入れが不可となったが、同年 8 月 2 日に

誤って割り付けられた。当該被験者は、点滴静注、経口投与のいずれの治験薬も投与されなかった。安全性解析対象集団は、この 1 名を除いたすべての被験者とした。なお、この 1 名は PP 集団からも除外した。

表 13-4 解析対象集団－割り付けられたすべての被験者

	Zoledronic acid (N=154) n (%)	Alendronate (N=148) n (%)	Total (N=302) n (%)
Analysis population			
Intent-to-treat (ITT)	154 (100.0)	148 (100.0)	302 (100.0)
Per protocol (PP)	119 (77.3)	120 (81.1)	239 (79.1)
Safety*	153 (99.4)	148 (100.0)	301 (99.7)

*Treatment group for safety population is based on actual treatment received

Source: M2308 CSR Table 11-1（5.3.5.1.12）

13.2.2 被験者背景

両群の人種および年齢は同様であった。BMI が 25 kg/m^2 を超える被験者はアレンドロン酸群がゾレドロン酸群に比べ多かった（表 13-5）が、ベースライン時の平均 BMI は両群間に違いはなかった（p=0.4220）。

表 13-5 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=154)	Alendronate (N=148)	Total (N=302)
Race - n (%)			
Caucasian	146 (94.8)	142 (95.9)	288 (95.4)
Other (1)	8 (5.2)	6 (4.1)	14 (4.6)
Age (years)			
N	154	148	302
Mean (SD)	64.5 (9.90)	63.5 (10.98)	64.0 (10.44)
Median	65.0	64.0	65.0
Min	25	29	25
Max	85	86	86
Age group (years) - n (%)			
<65	71 (46.1)	76 (51.4)	147 (48.7)
65 – 74	59 (38.3)	48 (32.4)	107 (35.4)
>=75	24 (15.6)	24 (16.2)	48 (15.9)
Weight (kg)			
N	154	148	302
Mean (SD)	76.1 (13.33)	78.5 (13.16)	77.2 (13.28)
Median	74.1	78.4	76.4
Min	42.4	51.1	42.4
Max	146.0	109.8	146.0
Stadiometer height (mm)			
N	154	148	302
Mean (SD)	1723.7 (68.23)	1737.3 (69.88)	1730.4 (69.27)
Median	1726.3	1736.5	1731.3
Min	1503.5	1570.0	1503.5
Max	1891.0	1981.0	1981.0
Body mass index group (kg/m2) - n (%)			
<19	3 (1.9)	6 (4.1)	9 (3.0)
19 – 25	73 (47.4)	52 (35.1)	125 (41.4)
>25	78 (50.6)	90 (60.8)	168 (55.6)
Country - n (%)			
Australia	14 (9.1)	16 (10.8)	30 (9.9)
Canada	50 (32.5)	43 (29.1)	93 (30.8)
USA	90 (58.4)	89 (60.1)	179 (59.3)

(1) Asian, Black, Hispanic or Latino, Japanese, Native American, Pacific Islander and Other

Source: M2308 CSR Table 11-2（5.3.5.1.12）

ベースライン時の腰椎 BMD T スコアが−2.5 以下であった被験者の割合は、ゾレドロン酸群（42.4%）がアレンドロン酸群（35.0%）と比べ多かったが、その差に統計学的な有意差はなかっ

た（p=0.1919）。ベースライン時の大腿骨近位部および大腿骨頸部 BMD T スコアは両群で同様であった（表 13-6）。

表 13-6 被験者背景－ベースラインの疾患特性（ITT 集団）

Characteristic	Zoledronic acid N=154 n (%)	Alendronate N=148 n (%)	Total N=302 n (%)
T-score at lumbar spine			
<=-2.5	64 (42.4)	50 (35.0)	114 (38.8)
>-2.5	87 (57.6)	93 (65.0)	180 (61.2)
Missing	3 (1.9)	5 (3.4)	8 (2.6)
T-score at total hip			
<=-2.5	20 (13.0)	21 (14.3)	41 (13.6)
>-2.5	134 (87.0)	126 (85.7)	260 (86.4)
Missing	0	1 (0.7)	1 (0.3)
T-score at femoral neck			
<=-2.5	49 (31.8)	46 (31.3)	95 (31.6)
>-2.5	105 (68.2)	101 (68.7)	206 (68.4)
Missing	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Source: M2308 CSR Table 11-3（5.3.5.1.12）

ベースライン時の骨折リスクについて、ベースライン前 12 ヵ月以内に転倒歴のある被験者の割合は、ゾレドロン酸群で 19.5%、アレンドロン酸群で 25%、骨折歴のある被験者は、ゾレドロン酸群で 63.6%、アレンドロン酸群で 70.3%であった。両群で、25 歳の体重の危険因子、身長および BMI は同様であった。

心血管系の危険因子について、ベースライン時に高血圧 hypertension、うっ血性心不全 congestive heart failure および弁膜性心疾患 valvular heart disease の合併がみられた被験者は、両群で同様であった。糖尿病 diabetes mellitus を合併する被験者は、ゾレドロン酸群（11.8%）がアレンドロン酸群（5.4%）の 2 倍以上であった。脳卒中 stroke の既往は、アレンドロン酸群（6.1%）がゾレドロン酸群（2.0%）に比べ多かった。いずれの投与群もビスホスホネート製剤の使用歴はなかった。本試験では心血管イベントの発生率が低かったことから、これらの違いが不整脈イベント発現率を増加させるとはいえなかった。

両群で、ベースライン時の血清カルシウム値、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランスおよび尿タンパクの臨床検査値は同様であった（表 13-7）。各群 1 名のみベースライン時のクレアチニンクリアランスが 40 mL/min より低値であった。

表 13-7 被験者背景－ベースラインの背景特性（ITT 集団）

Laboratory parameter	Zoledronic acid N=154	Alendronate N=148	Total N=302
Serum calcium (mmol/L)			
N	154	148	302
Mean (SD)	2.417 (0.104)	2.404 (0.093)	2.410 (0.099)
Median	2.420	2.395	2.420
Min	2.17	2.10	2.10
Max	2.69	2.67	2.69
Serum creatinine (mg/dL)			
N	154	148	302
Mean (SD)	0.96 (0.178)	0.95 (0.180)	0.95 (0.179)
Median	0.90	0.90	0.90
Min	0.6	0.4	0.4
Max	1.5	1.7	1.7
Creatinine clearance group (mL/min) n (%)			
<30 (1)	0	0	0
30 - <35	0	0	0
35 - <40	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)
40 - <=50	6 (3.9)	3 (2.0)	9 (3.0)
>50 - <=60	15 (9.7)	16 (10.8)	31 (10.3)
>60	132 (85.7)	128 (86.5)	260 (86.1)
Urine protein dipstick test n (%)			
Negative	145 (94.2)	147 (99.3)	292 (96.7)
Trace	7 (4.5)	0	7 (2.3)
1+	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)
2+ (1)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
3+ (1)	0	0	0
>3+ (1)	0	0	0

(1) Protocol deviation

Source: M2308 CSR Table 11-4（5.3.5.1.12）

13.2.3 有効性の結果

13.2.3.1 主要な有効性の結果

ITT 集団の 24 ヵ月後の欠測値に対して LOCF により補完した腰椎 BMD 変化率の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 6.07%、アレンドロン酸群で 6.20%であった。群間の差の両側 95%信頼区間の下限は−1.12%であった。PP 集団の最小二乗平均は、ゾレドロン酸群で 6.35%、アレンドロン酸群で 6.50%であり、群間の差の両側 95%信頼区間の下限は−1.27%であった。ITT 集団と PP 集団のいずれも、95%信頼区間の下限は非劣性の限界値である−1.5%を上回っていることから、ゾレドロン酸のアレンドロン酸に対する非劣性が証明された（表 13-8）。

表 13-8 腰椎 BMD の 24 ヵ月後（LOCF）のベースラインに対する変化率の群間比較（ITT 集団、PP 集団）

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

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

Source: M2308 CSR Table 11-6（5.3.5.1.12）

13.2.3.2 副次的な有効性の結果

- 腰椎 BMD のベースラインに対する変化率

  腰椎 BMD のベースラインからの変化率に関して、群間差の最小二乗平均の両側 95%信頼区間の下限は、6 ヵ月後−0.36%、12 ヵ月後−1.62%および 24 ヵ月後−1.24%であり、6 ヵ月後および 24 ヵ月後で、非劣性が示された。12 ヵ月後は下限が−1.5%を下回ったが、信頼区間の上限がゼロを超えていたため、ゾレドロン酸がアレンドロン酸よりも劣っているとは結論できなかった。この結果は、比較の有意水準が p=0.0770 であったことで裏付けられた。主要な腰椎 BMD の分析結果を以下に示す（表 13-9）。LOCF による補完をしなかった場合、各来院時のデータ数が約 10～15%減少し、群間差の検出力が低下することから、非劣性の限界値の解釈は慎重に行うべきである。副次有効性評価項目に関する多重性の調整は行わなかった。全般的にいずれの来院時点でも群間で統計学的な有意差はみられなかった。

表 13-9 腰椎 BMD の 6、12 および 24 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（ITT 集団）

	N	LS Mean (SE) (1)	LS Mean diff (SE) (1)	95% CI (2)	p-value (1)
Month 6					
Zoledronic acid	143	3.61 (0.323)	0.46 (0.413)	-0.36, 1.28	0.2729
Alendronate	138	3.15 (0.335)			
Month 12					
Zoledronic acid	142	4.18 (0.334)	-0.77 (0.429)	-1.62, 0.08	0.0770
Alendronate	136	4.95 (0.342)			
Month 24					
Zoledronic acid	135	6.62 (0.403)	-0.24 (0.503)	-1.24, 0.76	0.6358
Alendronate	123	6.86 (0.412)			

(1) LS Mean (SE), LS Mean difference (SE) and p-value obtained from analysis of covariance on percent change from baseline of BMD with treatment and center as factors and baseline lumbar spine BMD as a covariate.
(2) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
N is the number of randomized patients with a BMD result at baseline and specific visits.

Source: M2308 CSR Table 11-7（5.3.5.1.12）

- 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率

  LOCF による補完を実施しなかった場合、大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率に関して、群間差の最小二乗平均の両側 95%信頼区間の下限は、6 ヵ月後−0.62%、12 ヵ月後−0.90%および 24 ヵ月後−1.58%であった。いずれの来院時点でも群間で統計学的な有意差はみられなかった（表 13-10）。

表 13-10 大腿骨近位部 BMD の 6、12 および 24 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（ITT 集団）

	N	LS Mean (SE) (1)	LS Mean diff (SE) (1)	95% CI (2)	p-value (1)
Month 6					
Zoledronic acid	144	1.15 (0.228)	-0.04 (0.292)	-0.62, 0.55	0.9059
Alendronate	138	1.19 (0.239)			
Month 12					
Zoledronic acid	144	1.77 (0.250)	-0.26 (0.320)	-0.90, 0.37	0.4153
Alendronate	136	2.03 (0.256)			
Month 24					
Zoledronic acid	136	2.32 (0.357)	-0.70 (0.445)	-1.58, 0.192	0.1242
Alendronate	123	3.01 (0.365)			

(1) LS Mean (SE), LS Mean difference (SE) and p-value obtained from analysis of covariance on percent change from baseline of BMD with treatment and center as factors and baseline BMD as a covariate.
(2) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
N is the number of randomized patients with a BMD result at baseline and specific visits.

Source: M2308 CSR Table 11-8（5.3.5.1.12）

➢ 大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率

LOCF による補完をしなかった場合、ゾレドロン酸群では、大腿骨頸部 BMD の値が大きく増加した。大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率に関して、群間差の最小二乗平均の両側 95%信頼区間の下限は、6 ヵ月後−0.79%、12 ヵ月後−1.17%および 24 ヵ月後−1.44%であった。いずれの来院時点でも群間で統計学的な有意差はみられなかった（表 13-11）。

表 13-11 大腿骨頸部 BMD の 6、12 および 24 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（ITT 集団）

	N	LS Mean (SE) (1)	LS Mean diff (SE) (1)	95% CI (2)	p-value (1)
Month 6					
Zoledronic acid	144	2.07 (0.695)	0.98 (0.887)	-0.79, 2.74	0.2779
Alendronate	138	1.09 (0.729)			
Month 12					
Zoledronic acid	144	2.75 (0.704)	0.62 (0.903)	-1.17, 2.42	0.4957
Alendronate	136	2.13 (0.727)			
Month 24					
Zoledronic acid	136	3.37 (0.733)	0.38 (0.914)	-1.44, 2.20	0.6831
Alendronate	123	2.99 (0.753)			

(1) LS Mean (SE), LS Mean difference (SE) and p-value obtained from analysis of covariance on percent change from baseline of BMD with treatment and center as factors and baseline BMD as a covariate.
(2) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
N is the number of randomized patients with a BMD result at baseline and specific visits.

Source: M2308 CSR Table 11-9（5.3.5.1.12）

➢ 転子部 BMD のベースラインに対する変化率

LOCF による補完をしなかった場合、転子部 BMD のベースラインに対する変化率に関して、群間差の最小二乗平均の両側 95%信頼区間の下限は、6 ヵ月後−0.66%、12 ヵ月後−1.11%および 24 ヵ月後−1.79%であった。いずれの来院時点でも群間で統計学的な有意差はみられなかった（表 13-12）。

表 13-12 転子部 BMD の 6、12 および 24 ヵ月後のベースラインに対する変化率の群間比較（ITT 集団）

	N	LS Mean (SE) (1)	LS Mean diff (SE) (1)	95% CI (2)	p-value (1)
Month 6					
Zoledronic acid	144	1.73 (0.296)	0.09 (0.378)	-0.66, 0.85	0.8077
Alendronate	138	1.64 (0.310)			
Month 12					
Zoledronic acid	144	2.60 (0.341)	-0.24 (0.437)	-1.11, 0.64	0.5962
Alendronate	136	2.84 (0.351)			
Month 24					
Zoledronic acid	136	3.24 (0.478)	-0.60 (0.596)	-1.79, 0.59	0.3222
Alendronate	123	3.83 (0.490)			

(1) LS Mean (SE), LS Mean difference (SE) and p-value obtained from analysis of covariance on percent change from baseline of BMD with treatment and center as factors and baseline BMD as a covariate.
(2) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
N is the number of randomized patients with a BMD result at baseline and specific visits.

Source: M2308 CSR Table 11-10（5.3.5.1.12）

- 全身 BMD のベースラインに対する変化率

  LOCF による補完をしなかった場合、ゾレドロン酸群では、全身 BMD の値が大きく増加した。全身 BMD のベースラインからの変化率に関して、群間差の最小二乗平均の両側 95%信頼区間の下限は、6 ヵ月後−0.26%、12 ヵ月後−0.43%および 24 ヵ月後−0.32%であった。いずれの来院時点でも群間で統計学的な有意差はみられなかった（表 13-13）。

表 13-13 全身 BMD の 6、12 および 24 ヵ月後のベースラインからの変化率の群間比較（ITT 集団）

	N	LS Mean (SE) (1)	LS Mean diff (SE) (1)	95% CI (2)	p-value (1)
Month 6					
Zoledronic acid	143	0.72 (0.157)	0.14 (0.200)	-0.26, 0.54	0.4927
Alendronate	137	0.58 (0.163)			
Month 12					
Zoledronic acid	143	1.07 (0.172)	0.01 (0.221)	-0.43, 0.45	0.9519
Alendronate	135	1.06 (0.178)			
Month 24					
Zoledronic acid	134	1.73 (0.199)	0.17 (0.248)	-0.32, 0.67	0.4943
Alendronate	123	1.55 (0.203)			

(1) LS Mean (SE), LS Mean difference (SE) and p-value obtained from analysis of covariance on percent change from baseline of BMD with treatment and center as factors and baseline total body BMD as a covariate.
(2) 95% confidence interval is calculated based on a t-distribution.
N is the number of randomized patients with a BMD result at baseline and specific visits.

Source: M2308 CSR Table 11-11（5.3.5.1.12）

➢ 骨代謝マーカーのベースラインに対する変化

• 血清 βCTx

ITT 集団の血清 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 13-1)。ゾレドロン酸群では、初回および 2 回目の投与 9～11 日目に最低となり、その後、緩やかに上昇した。アレンドロン酸群では、低下はより緩やかで、6 ヵ月後に最低となった。血清 βCTx は、12 および 24 ヵ月後で両群ともに同様であり、それ以外のすべての時点でゾレドロン酸群がアレンドロン酸群と比較して低下した。

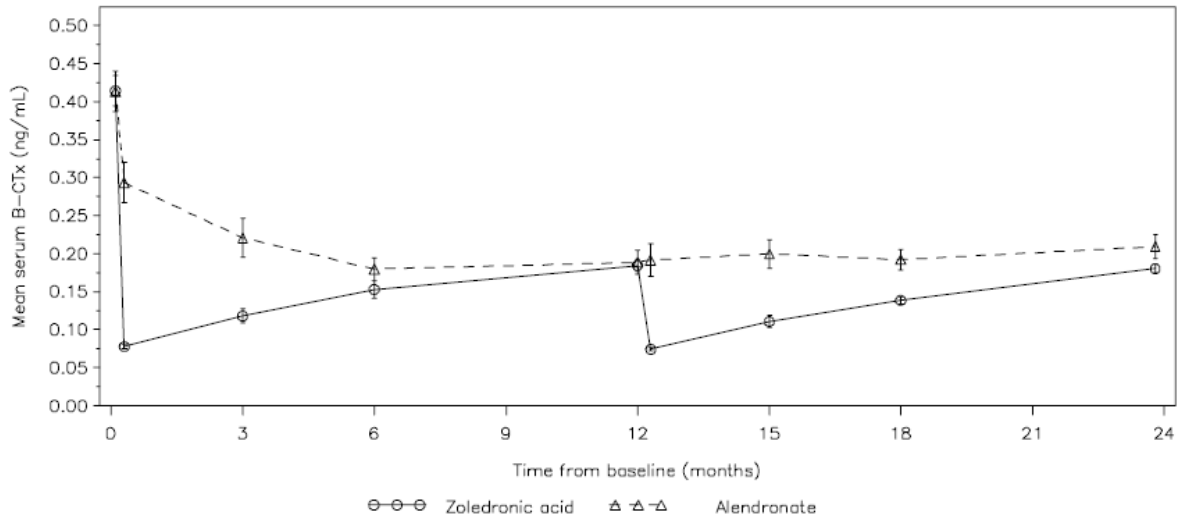


図 13-1 血清 βCTx（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

Patients with measurements at baseline and at specific visits as defined by efficacy window.
Error bars present raw means +/- standard error.
b-CTx values below lower level of detection (LOD) are imputed using values of LOD/2, where LOD of b-CTx is 0.020 ng/mL

Source: M2308 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.12）

ベースライン時の血清 βCTx の中央値は、ゾレドロン酸群で約 0.36 ng/mL、アレンドロン酸群で 0.32 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 0.07 ng/mL、アレンドロン酸群で 0.23 ng/mL に低下した。

12 ヵ月後では、血清 βCTx は両群ともにベースラインに対して 50%を超える低下がみられた。アレンドロン酸群での低下は、ゾレドロン酸群に比べて 11%大きかった（ゾレドロン酸群 52%、アレンドロン酸群 57%、p=0.0371）。ベースラインから 24 ヵ月後の低下は両群ともに同様で、ベースラインに対して約 50%の低下を示した（p=0.8682）。

• 血清 P1NP

ITT 集団の血清 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 13-2)。ゾレドロン酸群では、それぞれの投与 3 ヵ月後に最大の低下がみられ、その後、6 および 12 ヵ月後では緩やかに上昇した。アレンドロン酸群では、低下はより緩やかで、12 ヵ月後に最低となった。血清 P1NP は、12 および 24 ヵ月後で両群ともに同様であった。それ以外のすべての時点でゾレドロン酸群がアレンドロン酸群と比較して低下した。

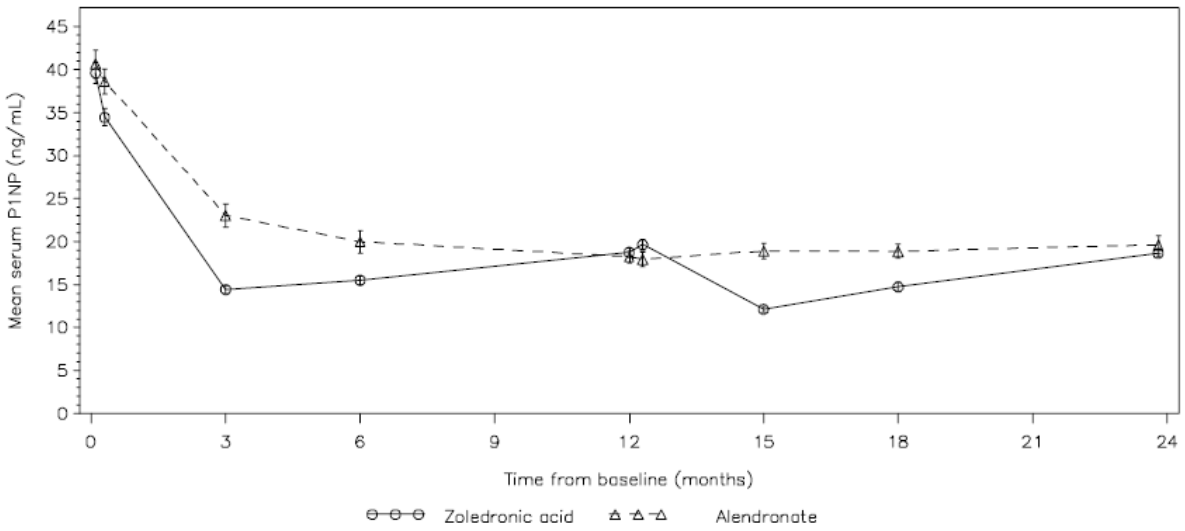


図 13-2 血清 P1NP（平均値）の経時的推移（ITT 集団）

Patients with measurements at baseline and at specific visits as defined by efficacy window.
Error bars present raw means +/- standard error.
P1NP values below lower level of detection (LOD) are imputed using values of LOD/2, where LOD of P1NP is 5 ng/mL

Source: M2308 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.12）

ベースライン時の血清 P1NP の中央値は、ゾレドロン酸群で 37.20 ng/mL、アレンドロン酸群で約 36.00 ng/mL であった。3 ヵ月後の中央値は、ゾレドロン酸群で、13.50 ng/mL、アレンドロン酸群で 18.80 ng/mL に低下した。

12 ヵ月後では、血清 P1NP は両群ともにベースラインに対して 50%を超える低下がみられた。アレンドロン酸群での低下は、ゾレドロン酸群に比べて 11%大きかった（ゾレドロン酸群 51%、アレンドロン酸群 56%、p=0.0091）。ベースラインから 24 ヵ月後の低下は両群ともに同様で、ベースラインに対して 50%を超える低下を示した（ゾレドロン酸群 51%、アレンドロン酸群 53%、p=0.3352）。

- 血清 BSAP

血清 BSAP はゾレドロン酸群では、それぞれの投与後 3 ヵ月後に最大の低下がみられ、その後、6 および 12 ヵ月後では緩やかに上昇した。ゾレドロン酸群では、3、6、15 および 18 ヵ月後でアレンドロン酸群と比較して低下はより大きかった。血清 BSAP は、12 および 24 ヵ月後で両群ともに同様であった。

12 ヵ月後では、血清 BSAP は、ベースラインに対する変化に群間で差はなく、平均してゾレドロン酸群で 22%、アレンドロン酸群で 25%の低下がみられた。アレンドロン酸

群は、ゾレドロン酸群に比べて 4%大きく低下した（p=0.1036）。ベースラインに対する 24 ヵ月後の低下は両群ともに同様で、ベースラインに対してゾレドロン酸群で 18%、アレンドロン酸群で 22%の低下を示した（p=0.0951）。

血清 BSAP は、ゾレドロン酸群がアレンドロン酸群と比較して、3 ヵ月後にベースラインに対して大きく低下した。2 回目の投与 9～11 日目では、アレンドロン酸群はゾレドロン酸群と比較して、ベースラインからの低下がわずかに大きかった。それ以外の時点での血清 BSAP の低下は、両群間で同様であった。

- 尿中 NTx

尿中 NTx はゾレドロン酸群では、初回および 2 回目の投与 9～11 日目に最低値となり、その後、緩やかに上昇した。アレンドロン酸群では、低下はより緩やかで、12 ヵ月後に最低となった。尿中 NTx は、12 および 24 ヵ月後では、両群ともに同様であった。それ以外のすべての時点でゾレドロン酸群がアレンドロン酸群と比較して低下した。

12 ヵ月後では、尿中 NTx は両群ともにベースラインに対して 50%を超える低下がみられた。アレンドロン酸群での低下は、ゾレドロン酸群に比べて 13%大きかった（ゾレドロン酸群 54%、アレンドロン酸群 59%、p=0.0227）。24 ヵ月後の低下は、両群ともに同様で、ベースラインに対して 50%を超える低下を示した（ゾレドロン酸群 54%、アレンドロン酸群 53%、p=0.9422）。

➢ 部分集団解析

人口統計学的被験者背景および背景特性の部分集団で有効性結果の頑健性を評価するために、以下の ITT 部分集団で、有効性の主要評価項目を検討した｛年齢層（65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上）、国（アメリカ、カナダ、オーストラリア）、ベースライン時の BMI（19 未満、19～25、26 以上）、人種（白人、白人以外）、中央での評価に基づいたベースライン時の大腿骨頸部 T スコア（−2.0 以下、−2.0 超）｝。24 ヵ月後（LOCF）での腰椎 BMD のベースラインからの変化率に関して、年齢層、国、ベースライン時の BMI、人種およびベースライン時の大腿骨頸部 T スコアに関し、それぞれ層別した結果、各カテゴリーで投与群ごとに 5 名以上の被験者の部分集団では統計学的な有意差はみられなかった。

13.2.3.3 その他の結果

被験者の選好に関して、275 名がアンケートを実施した。ITT 集団での総合的な選好は、年 1 回点滴静注が 74.2%、週 1 回経口投与が 15.3%であった。ゾレドロン酸群では、69.4%は年 1 回点滴静注、18.8%は週 1 回経口投与が好ましいと回答した。アレンドロン酸群では、79.44%は年 1 回点滴静注、11.5%は週 1 回経口投与が好ましいと回答した。投与 3 日以内に有害事象を発現した被験者も、ゾレドロン酸群 72.0%、アレンドロン酸群 71.1%が年 1 回点滴静注を選好した。

13.2.4 安全性の結果

13.2.4.1 曝露の程度

13.2.4.1.1 投与量

実施計画書に従い、被験者は、ゾレドロン酸 5 mg の年 1 回点滴静注（15 分間）および 2 日目よりプラセボ週 1 回経口投与（2 年間）またはプラセボの年 1 回点滴静注（15 分間）および 2 日目よりアレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口投与（2 年間）された。

点滴静注および経口投与の投与量の変更は禁止した。

13.2.4.1.2 被験者曝露状況

- 点滴静注

安全性解析対象集団の点滴静注時間および量の要約統計量を以下に示した（表 13-14）。両群の被験者の大多数（89%）は、実施計画書に従って初回および 2 回目の投与が行われた。各群の 11%は、初回のみの投与であった。

実施計画書では、点滴静注時間は 15 分とした。点滴静注時間の平均は、ゾレドロン酸群で 17.6 分、アレンドロン酸群で 18.3 分であった。各群ともに 99%は点滴静注時間が 15 分から 30 分の間であり、15 分未満はいなかった。

2 回目の点滴静注時間の平均は、ゾレドロン酸群で 17.2 分、アレンドロン酸群で 17.4 分であった。ゾレドロン酸群の 1 名は 15 分未満であったが、それ以外はすべて 15 分から 30 分の間であった。

実施計画書では、点滴静注量は 100 mL 以上とした。いずれの群も初回および 2 回目の点滴静注量が 100 mL 未満の被験者はいなかった。

投与量の変更は禁止していたため本試験では 1 名もなかったが、ゾレドロン酸群 4 名で、有害事象または臨床検査値異常により 2 回目の点滴静注を中止した。2 名の被験者（被験者番号：0518/00012、0519/00010）は 2 回目投与の前に有害事象のため試験を中止し、2 名の被験者（被験者番号：0512/00013、0305/00028）は、治験薬の投与は行わなかったが試験を完了した。

表 13-14 点滴静注の曝露状況（安全性解析対象集団）(1)

	Zoledronic acid (N = 153)	Alendronate (1) (N = 148)
Number and percent of patients receiving - n (%)		
1 infusion	16 (10.5)	16 (10.8)
2 infusions	137 (89.5)	132 (89.2)
Duration of 1st infusion (min)		
n	153	148
Mean (SD)	17.6 (3.61)	18.3 (4.04)
Median	16.0	17.0
Min	15	15
Max	40	31
Duration of 1st infusion category (min) - n (%)		
< 15	0	0
15 - 30	152 (99.3)	147 (99.3)
> 30	1 (0.7)	1 (0.7)
Volume of 1st infusion (mL)		
n	153	148
Mean (SD)	100.2 (0.67)	100.3 (1.78)
Median	100.0	100.0
Min	100	100
Max	103	120
Volume group for 1st infusion (mL) - n (%)		
< 95	0	0
>= 95	153 (100.0)	148 (100.0)
Duration of 2nd infusion (min)		
n	137	132
Mean (SD)	17.2 (3.44)	17.4 (3.57)
Median	16.0	16.0
Min	10	15
Max	30	30
Duration of 2nd infusion category (min) - n (%)		
< 15	1 (0.7)	0
15 - 30	136 (99.3)	132 (100.0)
> 30	0	0
Volume of 2nd infusion (mL)		
n	137	132
Mean (SD)	100.2 (0.71)	100.2 (0.67)
Median	100.0	100.0
Min	100	100
Max	103	103

表 13-14 点滴静注の曝露状況（安全性解析対象集団） (2)

	Zoledronic acid (N = 153)	Alendronate (1) (N = 148)
Volume group for 2nd infusion (mL) - n (%)		
< 95	0	0
>= 95	137 (100.0)	132 (100.0)

1) Patients in the alendronate group took placebo as intravenous infusion in this study

Source: M2308 CSR Table 12-1（5.3.5.1.12）

➢ 経口投与

安全性解析対象集団の服薬期間および服薬率の要約統計量を以下に示した（表 13-15）。実施計画書では、週 1 回 1 カプセル、104 週間経口投与するとした。

服用期間の中央値は、両群ともに 103 週間であった。平均服用期間は、ゾレドロン酸群 93.6 週間、アレンドロン酸群 92.4 週間であった。104 週間の治験薬提供で 80%から 120%の治験薬の服用があった被験者を服薬遵守と定義した。両群の 57%の被験者は服薬を遵守した。

表 13-15 経口治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (1) (N = 153)	Alendronate (N = 148)
Duration of exposure (weeks)		
N	153	148
Mean (SD)	93.6 (22.70)	92.4 (25.86)
Median	103.0	103.0
Min	6	0
Max	122	128
Percent capsules taken (%)		
N	153	148
Mean (SD)	77.4 (11.86)	76.8 (15.22)
Median	80.5	80.5
Min	19	0
Max	100	100
Percentage group (%) - n (%)		
< 80	66 (43.1)	63 (42.6)
≥ 80	87 (56.9)	85 (57.4)

1) Patients in zoledronic acid group took placebo as oral medication in this study
Percent of capsules taken is calculated as 100 * (actual oral medication taken / dispensed oral medication).

Source: M2308 CSR Table 12-2（5.3.5.1.12）

治験薬の曝露期間を以下に示した（表 13-16）。治験薬曝露期間の中央値は、両群で同様であった。平均値は、ゾレドロン酸群がアレンドロン酸群と比較して、試験終了まで試験に参加していた被験者が多く（表 13-3）、ゾレドロン酸群（703 日）がアレンドロン酸群（687 日）よりも長かった。

表 13-16 治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団）

Time in study (days)	Zoledronic acid (N = 153)	Alendronate (N = 148)
n	153	148
Mean (SD)	703.2 (124.88)	686.9 (155.44)
Median	729.0	728.0
Min	50	9
Max	961	917

Time in study = last visit date or the date of death whichever occurred earlier (derived) - date of randomization + 1.

Source: M2308 CSR Table 12-3（5.3.5.1.12）

13.2.4.2 有害事象

13.2.4.2.1 有害事象の表示

PSOC 別および PT 別の最も高頻度な（いずれかの群で 5.0%以上）有害事象をそれぞれ表 13-17 および表 13-18 に示した。

表 13-17 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid N = 153 n (%)	Alendronate N = 148 n (%)
Total number of patients with an AE	143 (93.5)	138 (93.2)
System organ class affected		
Blood and lymphatic system disorders	12 (7.8)	4 (2.7)
Cardiac disorders	14 (9.2)	15 (10.1)
Eye disorders	9 (5.9)	13 (8.8)
Gastrointestinal disorders	53 (34.6)	53 (35.8)
General disorders and administration site conditions	87 (56.9)	40 (27.0)
Infections and infestations	59 (38.6)	63 (42.6)
Injury, poisoning and procedural complications	34 (22.2)	41 (27.7)
Investigations	32 (20.9)	27 (18.2)
Metabolism and nutrition disorders	17 (11.1)	18 (12.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	91 (59.5)	79 (53.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	16 (10.5)	12 (8.1)
Nervous system disorders	57 (37.3)	29 (19.6)
Psychiatric disorders	12 (7.8)	12 (8.1)
Renal and urinary disorders	15 (9.8)	20 (13.5)
Reproductive system and breast disorders	8 (5.2)	6 (4.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	35 (22.9)	34 (23.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (21.6)	22 (14.9)
Vascular disorders	20 (13.1)	17 (11.5)

Source: M2308 CSR Table 12-5（5.3.5.1.12）

表 13-18 PT 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	Zoledronic acid (N=153) n (%)	Alendronate (N=148) n (%)
Total number of patients with an AE	143 (93.5)	138 (93.2)
Most frequent adverse events		
Arthralgia	31 (20.3)	23 (15.5)
Myalgia	30 (19.6)	10 (6.8)
Fatigue	27 (17.6)	9 (6.1)
Pyrexia	25 (16.3)	9 (6.1)
Headache	23 (15.0)	9 (6.1)
Back pain	19 (12.4)	26 (17.6)
Pain	18 (11.8)	6 (4.1)
Chills	15 (9.8)	4 (2.7)
Influenza like illness	14 (9.2)	3 (2.0)
Pain in extremity	14 (9.2)	13 (8.8)
Nasopharyngitis	13 (8.5)	7 (4.7)
Hypertension	11 (7.2)	9 (6.1)
Malaise	11 (7.2)	1 (0.7)
Musculoskeletal pain	11 (7.2)	9 (6.1)
Nausea	11 (7.2)	12 (8.1)
Dizziness	10 (6.5)	5 (3.4)
Dyspnoea	10 (6.5)	7 (4.7)
Diarrhea	9 (5.9)	9 (6.1)
Musculoskeletal chest pain	9 (5.9)	8 (5.4)
Upper respiratory tract infection	8 (5.2)	20 (13.5)
Constipation	7 (4.6)	12 (8.1)
Sinusitis	7 (4.6)	8 (5.4)
Cough	6 (3.9)	12 (8.1)
Edema peripheral	5 (3.3)	8 (5.4)
Gastroesophageal reflux disease	3 (2.0)	9 (6.1)

Source: M2308 CSR Table 12-6（5.3.5.1.12）

13.2.4.2.2 有害事象の分析

本試験でみられた有害事象はこの種の薬剤で認められる一過性および急性期反応（関節痛 arthralgia、筋肉痛 myalgia、疲労 fatigue および発熱 pyrexia など）と一致していた。これらの重症度はほとんどが軽度および中等度であり、臓器毒性の兆候はなかった。

- 全般的評価

有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群とアレンドロン酸群で差はなかった（ゾレドロン酸群 93.5%、アレンドロン酸群 93.2%）（表 13-17）。高頻度な（いずれかの群で 25.0%以上）PSOC は、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、感染症および寄生虫症 infections and infestations、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications、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。

発現率に大きな差があった有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions であった（ゾレドロン酸群 56.9%、アレンドロン酸群 27.0%）（表 13-17）。これは、主にゾレドロン酸群で、疲労 fatigue、発熱 pyrexia、疼痛 pain、悪寒 chills、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、倦怠感 malaise および筋肉痛 myalgia がアレンドロン酸群の 2 倍以上発現したことによるものであった。これらは、ビスホスホネート製剤の点滴静注または高用量ビスホスホネート製剤の経口投与でみられる急性期反応に関連した事象であった。

また、PSOC による神経系の有害事象発現率に関しても、群間で大きな差があった（ゾレドロン酸群 37.3%、アレンドロン酸群 19.6%）。これは、主に頭痛 headache（ゾレドロン酸群 15.0%、アレンドロン酸群 6.1%）、浮動性めまい dizziness（ゾレドロン酸群 6.5%、アレンドロン酸群 3.4%）がゾレドロン酸群で多く発現したためであった。

アレンドロン酸群でゾレドロン酸群と比較して 2 倍発現した有害事象は、上気道感染 upper respiratory tract infection（ゾレドロン酸群 5.2%、アレンドロン酸群 13.5%）、便秘 constipation（ゾレドロン酸群 4.6%、アレンドロン酸群 8.1%）、咳嗽 cough（ゾレドロン酸群 3.9%、アレンドロン酸群 8.1%）および胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease（ゾレドロン酸群 2.0%、アレンドロン酸群 6.1%）であった。また、背部痛 back pain の発現率も高かった（ゾレドロン酸群 12.4%、アレンドロン酸群 17.6%）。

ゾレドロン酸群の 9 名（5.9%）およびアレンドロン酸群の 7 名（4.7%）の被験者に不整脈 cardiac arrhythmia に関連した有害事象が発現した。心房細動 atrial fibrillation はゾレドロン酸群の 5 名（3.3%）およびアレンドロン酸群の 3 名（2.0%）の被験者で報告された。重篤な不整脈を発現したゾレドロン酸群 1 名（0.7%）およびアレンドロン酸群 2 名（1.4%）のデータは、独立判定委員会での評価のために送付された。

- 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 100 名（65.4%）で、アレンドロン酸群 39 名（26.4%）と比較して多かった。ゾレドロン酸群で、アレンドロン酸群より発現率が高かったのは、発熱 pyrexia、疲労 fatigue、疼痛 pain、悪寒 chills、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、倦怠感 malaise、急性期反応 acute phase reaction、筋肉痛 myalgia、関節痛 arthralgia 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、アレンドロン酸群でそれぞれ 26.8%、32.4%で、中等度の有害事象は、それぞれ 41.8%、37.8%の被験者に発現した。重度の有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群 24.8%、アレンドロン酸群 23.0%であった。

ゾレドロン酸群とアレンドロン酸群との間で重度の有害事象発現率の群間差が 1%を上回った PSOC は、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions｛ゾレドロン酸群 13 名（8.5%）、アレンドロン酸群 2 名（1.4%）｝、感染症

および寄生虫症 infections and infestation｛ゾレドロン酸群 6 名（3.9%）、アレンドロン酸群 3 名（2.0%）｝であった。

PSOC による一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions で、ゾレドロン酸群でアレンドロン酸群と比較して発現率が高かった有害事象は、重度の疼痛 pain、悪寒 chills、インフルエンザ様疾患 influenza like illness および急性期反応 acute phase reaction であった。感染症および寄生虫症 infections and infestation に群間差はなかった。

- 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 69.3%、アレンドロン酸群 29.1%であった（表 13-19）。群間の差は、PSOC が一般・全身障害および投与部位の状態 general disorder s and administration site conditions で、ゾレドロン酸群 49.0%はアレンドロン酸群 10.8%と比較し約 4 倍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 日超では、群間の差はほとんどなかった（ゾレドロン酸群 88.2%、アレンドロン酸群 90.5%）。

出現時期ごと（点滴静注 3 日以内および 3 日超）に最も高頻度（5.0%以上）に発現した有害事象を以下に示した（表 13-19）。ゾレドロン酸群の 5.0%以上の被験者で、点滴静注 3 日以内に発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、関節痛 arthralgia、悪寒 chills、疲労 fatigue、頭痛 headache、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、倦怠感 malaise および疼痛 pain が発現した。これら共通の有害事象は急性期反応に関連しており、アレンドロン酸群と比較してゾレドロン酸群で 3 倍以上高い発現率で認められた。

表 13-19 PT 別の点滴静注 3 日以内および投与後 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（安全性解析対象集団）

	<= 3 days		> 3 days	
	Zoledronic acid (N=153) n (%)	Alendronate (N=148) n (%)	Zoledronic acid (N=153) n (%)	Alendronate (N=148) n (%)
Total no. of patients with an AE	106 (69.3)	43 (29.1)	135 (88.2)	134 (90.5)
Arthralgia	17 (11.1)	1 (0.7)	16 (10.5)	22 (14.9)
Back pain	5 (3.3)	1 (0.7)	16 (10.5)	25 (16.9)
Chills	15 (9.8)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)
Constipation	0	2 (1.4)	7 (4.6)	10 (6.8)
Cough	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (3.9)	11 (7.4)
Diarrhea	2 (1.3)	0	7 (4.6)	9 (6.1)
Fatigue	19 (12.4)	2 (1.4)	8 (5.2)	7 (4.7)
Gastroesophageal reflux disease	0	1 (0.7)	3 (2.0)	8 (5.4)
Headache	15 (9.8)	3 (2.0)	12 (7.8)	8 (5.4)
Hypertension	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (6.5)	8 (5.4)
Influenza like illness	13 (8.5)	3 (2.0)	1 (0.7)	0
Malaise	8 (5.2)	1 (0.7)	4 (2.6)	0
Musculoskeletal pain	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (6.5)	8 (5.4)
Myalgia	26 (17.0)	4 (2.7)	8 (5.2)	6 (4.1)
Nasopharyngitis	0	0	13 (8.5)	7 (4.7)
Pain	16 (10.5)	4 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.4)
Pain in extremity	4 (2.6)	1 (0.7)	10 (6.5)	12 (8.1)
Pyrexia	24 (15.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	8 (5.4)
Sinusitis	0	0	7 (4.6)	8 (5.4)
Upper respiratory tract infection	0	0	8 (5.2)	20 (13.5)

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

Source: M2308 CSR Table 12-7（5.3.5.1.12）

13.2.4.3 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

安全性解析対象集団での死亡、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 13-20）。

表 13-20 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=153) n (%)	Alendronate (N=148) n (%)
Total no. of patients with a serious or significant AE	34 (22.2)	39 (26.4)
Death	1 (0.7)	1 (0.7)
SAEs	27 (17.6)	31 (20.9)
AEs causing discontinuation from study drug	13 (8.5)	12 (8.1)
Laboratory abnormality causing discontinuation from the study	0	0
Cardiac arrhythmia adverse events	9 (5.9)	7 (4.7)

Source: M2308 CSR Table 12-8（5.3.5.1.12）

13.2.4.3.1 死亡

各群 1 名の被験者が死亡した。ゾレドロン酸群の死因は呼吸不全 respiratory failure、アレンドロン酸群の死因は肺塞栓症 pulmonary embolism であった。

13.2.4.3.2 重篤な有害事象

安全性解析対象集団で、重篤な有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群で 17.6%、アレンドロン酸群で 20.9%であった。

最も高頻度な（いずれかの投与群で 2.0%以上）PSOC 別の有害事象は、心臓障害 cardiac disorders（ゾレドロン酸群 1.3%、アレンドロン酸群 4.1%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 3.9%、アレンドロン酸群 2.0%）、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 3.3%、アレンドロン酸群 0.7%）、感染症および寄生虫症 infections and infestations（ゾレドロン酸群 3.3%、アレンドロン酸群 3.4%）、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications（ゾレドロン酸群 2.6%、アレンドロン酸群 2.0%）、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 1.3%、アレンドロン酸群 2.0%）、悪性新生物 neoplasms（ゾレドロン酸群 3.9%、アレンドロン酸群 3.4%）、神経系障害 nervous system disorders（ゾレドロン酸群 1.3%、アレンドロン酸群 2.0%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 respiratory, thoracic and mediastinal disorders（ゾレドロン酸群 2.6%、アレンドロン酸群 4.1%）であった。いずれの PSOC でも両群間で発現率に差はなかった。

13.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

安全性解析対象集団で、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 8.5%、アレンドロン酸群 8.1%であった。最も高頻度な PSOC 別の有害事象は胃腸障害 gastrointestinal disorders（ゾレドロン酸群 2.6%、アレンドロン酸群 3.4%）であった。複数の被験者で報告された有害事象は、胃腸出血 gastrointestinal hemorrhage（ゾレドロン酸群 2 名）、胃癌 gastric cancer（ゾレドロン酸群、アレンドロン酸群各 1 名）であった。

13.2.4.4 臨床検査値の評価

安全性解析対象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からの平均変化量に関して、群間で臨床的に意味のある差はなかった。

13.2.4.4.1 血液学的検査

安全性解析対象集団で、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（低値／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特記すべき差はなかった。

13.2.4.4.2 血液生化学的検査

安全性解析対象集団で、血液生化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（低値／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特記すべき差はなかった。

13.2.4.5 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

13.2.4.5.1 バイタルサイン

安全性解析対象集団で、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からの平均変化量は、いずれの群でも臨床的に特記すべき傾向はなかった。

脈拍数、収縮期および拡張期血圧に関して、臨床的に注目すべき変化があった被験者はほとんど認められず群間に差はなかった。7%より大きな体重減少がみられた被験者は、ゾレドロン酸群がアレンドロン酸群より多かった（ゾレドロン酸群 11%、アレンドロン酸群 8%）。

13.2.4.5.2 安全性に関する特別な項目

- 腎に対する安全性

本試験では腎機能障害の発現を、以下のように定義した。

(1) 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
(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

試験期間中に、上記の腎カテゴリーで定義された腎機能障害を発現した被験者数を、ベースライン時のクレアチニンクリアランスごとに要約した結果を以下に示した（表 13-21）。第一カテゴリー（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）の発現率は、ゾレドロン酸群 7 名（4.6%）とアレンドロン酸群 1 名（0.7%）に対して高かった。血清クレアチニン値の増加は、ゾレドロン酸群で、実施計画書で指定された検査値評価期間内である投与 9～11 日目に認められ、その後、ベースラインあるいはそれに近い値まで減少した。当該被験者の血清クレアチニン値増加は、治験薬との因果関係がある、または因果関係があるかもしれないと判断された。1 名の被験者（被験者番号：0512/00013）は、血清クレアチニン値の増加に加えて、重篤な腎機能障害 renal impairment の有害事象を有し、治験薬との因果関係はないとされた。アレンドロン酸群の 1 名は、血清クレアチニン値の

ベースラインから 0.5 mg/dL を超える増加があり、腎不全 renal failure のため入院したが、因果関係はないと判断された。

その他のカテゴリーの発現率は低く、群間で差はなかった。

表 13-21 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）

Renal abnormality / Baseline creatinine clearance (mL/min)	Zoledronic acid (N=153) Total	n (%)	Alendronate (N=148) Total	n (%)
Increase in serum creatinine from baseline > 0.5 mg/dL				
< 30 (1)	0	0	0	0
30 - < 35	0	0	0	0
35 - < 40	1	0	1	0
40 - ≤ 50	6	2 (33.3)	3	1 (33.3)
> 50 - ≤ 60	15	3 (20.0)	15	0
> 60	131	2 (1.5)	126	0
All	153	7 (4.6)	145	1 (0.7)
Calculated serum creatinine clearance < 30 mL/min				
< 30 (1)	0	0	0	0
30 - < 35	0	0	0	0
35 - < 40	1	0	0	0
40 - ≤ 50	5	1 (20.0)	3	1 (33.3)
> 50 - ≤ 60	12	0	14	0
> 60	128	0	122	0
All	146	1 (0.7)	139	1 (0.7)
CrCl decrease from baseline ≥ 30% when baseline ≤ 60 mL/min				
< 30 (1)	0	0	0	0
30 - < 35	0	0	0	0
35 - < 40	1	0	0	0
40 - ≤ 50	5	1 (20.0)	3	1 (33.3)
> 50 - ≤ 60	12	0	14	0
All	18	1 (5.6)	17	1 (5.9)
Protein urine dipstick >2+				
<30 (1)	0	0	0	0
30 - <35	0	0	0	0
35 - <40	1	0	1	0
40 - <=50	6	0	3	0
>50 - <=60	15	0	15	0
>60	131	1 (0.8)	126	0
All	153	1 (0.7)	145	0

(1) Protocol deviation.
For serum creatinine, Total = number of treated patients with baseline value and at least one post-baseline value.
For urine dipstick, Total = number treated patients with baseline protein urine dipstick <=2+ and at least one post-baseline value.
For calculated CrCl, Total = number of treated patients with baseline value >= 30 mL/min and a post-baseline calculated serum creatinine clearance.

Source: M2308 CSR Table 12-12（5.3.5.1.12）

腎機能の変化に関連した有害事象を有する被験者は、ゾレドロン酸群 7 名（4.6%）、アレンドロン酸群 6 名（4.1%）であった。最も高頻度に報告された有害事象の 2 つは、血清クレアチニン値の増加 serum creatinine increased（ゾレドロン酸群 3 名、アレンドロン酸群 1 名）および腎機能障害 renal impairment（ゾレドロン酸群 2 名、アレンドロン酸群 1 名）であった。初回と 2 回目投与の間で血清クレアチニン値の増加 serum creatinine increased を示した被験者は、アレンドロン酸群の 1 名のみであった。2 回目と試験終了の間で血清クレアチニン値の増加 serum creatinine increased を示した被験者は、ゾレドロン酸群の 3 名で、アレンドロン酸群ではみられなかった。当該被験者のうち 2 名は、62 日目および 89 日目に血清クレアチニン値の増加が消失した。試験終了の来院時に血清クレアチニン値の増加がみられた被験者の重症度は軽度で、特に処置は行われず、試験終了時まで継続した。

ゾレドロン酸群 10 名（6.5%）およびアレンドロン酸群 6 名（4.1%）が腎機能に関する事象（腎機能の有害事象または事前に定義された検査値異常）を有し、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 7 名（4.6%）およびアレンドロン酸群 2 名（1.4%）が臨床的に意味のある腎機能障害を有すると判定された。ゾレドロン酸群 7 名は血清クレアチニン値のベースラインから 0.5 mg/dL を超える増加がみられ、治験薬投与後 9～11 日目に発現し、その後、ベースラインまたはそれに近い値まで減少した。アレンドロン酸群 2 名は、1 名が腎機能障害 renal impairment、1 名が腎不全 renal failure で、どちらも治験薬との関連性はおそらくないと考えられた。

- 重篤な不整脈

重篤な不整脈の発現率は低く、両群で同程度であった。ゾレドロン酸群の 1 名（0.7%）およびアレンドロン酸群の 2 名（1.4%）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 1 名は、不整脈の確定ができないと判定された。アレンドロン酸群の 2 名のうち 1 名は心室性頻脈 ventricular tachycardia と判定された。他の 1 名はいくつかの不整脈に関する重篤な有害事象を有しており、このうち、心房細動 atrial fibrillation の 2 事象はどちらも確定と判定されたが、徐脈 bradycardia は確定した事象でないと判定された。

- 死因

試験期間中に死亡した被験者は各群で 1 名であった。ゾレドロン酸群の被験者（被験者番号：0514/00033）は下部呼吸器疾患 chronic lower respiratory disease と判定された。アレンドロン酸群の被験者（被験者番号：0305/00024）は重度の肺塞栓症 pulmonary embolism のため死亡したが、入手したデータから、死因は不明と判定された。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

- 低カルシウム血症

ゾレドロン酸群の 2 名（1.3%）およびアレンドロン酸群の 1 名（0.7%）の被験者が事前に定義された基準に合致し、評価のためデータが独立判定委員会へ送付された。このうち各群 1 名が低カルシウム血症と判定された。

- 眼障害

ゾレドロン酸群の 4 名（2.6%）およびアレンドロン酸群の 3 名（2.0%）が眼の事象を有し、専門家による評価のためにデータが送付され、すべての事象は、眼障害と判定された。専門家による検討で、ゾレドロン酸群の 3 名は、眼障害は治験薬と関連があるかもしれないまたはおそらく関連があると判定された。被験者（被験者番号：102/00001）は、眼の痛みと流涙の増加が初回投与 19 日目より発現、23 日目まで持続し、重症度は中等度であった。被験者（被験者番号 : 304/00013）は、軽度の眼の痛みが初回投与 1 日目より発熱を伴って発現、3 日目まで持続した。被験者（被験者番号：501/00012）は、軽度の眼の痛みが初回投与 2 日目より体の痛みおよび眼の充血を伴って発現、4 日目まで持続した。

- 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。各群で 5 名（ゾレドロン酸群の 3.3%、アレンドロン酸群の 3.4%）の被験者が顎顔面の事象を有し、評価のためにデータが独立判定委員会に送付された。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、委員会はすべて顎骨壊死とは確定できないと判定した。

- 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 1 名（0.7%）の被験者が無血管性骨壊死を有し、評価のためにデータが独立判定委員会へ送付された（アレンドロン酸群は被験者なし）。被験者は無血管性骨壊死ではないと判定された。したがって、事前に定義された骨折後の遷延治癒および偽関節はなかった。

13.3 結論

13.3.1 有効性

- ゾレドロン酸群は、ベースラインから 24 ヵ月後までの腰椎 BMD の増加に関して、アレンドロン酸群に対する非劣性を示した（最小二乗平均の差=−0.13、95%信頼区間 −1.12～0.85）。
- 6、12 および 24 ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部 BMD の増加に関して、ゾレドロン酸群とアレンドロン酸群との間に有意差はなかった。
- ゾレドロン酸群では投与 9～11 日後、3、6 ヵ月後の血清 βCTx がアレンドロン酸群に対して有意に低下した。24 ヵ月後では、両群ともにベースラインから約 50%低下し、両群に差はなかった。
- ゾレドロン酸群ではアレンドロン酸群と比較し、投与 3 ヵ月後および 6 ヵ月後の血清 P1NP が有意に低下した。24 ヵ月後では、ベースラインからの低下で両群間に差はなかった。
- 投与方法の選好に関するアンケートで、被験者の大部分は、週 1 回経口投与よりも年 1 回点滴静注を選好した。

13.3.2 安全性

- ゾレドロン酸群は、全般的に安全で、忍容性は良好であった。
- 他の試験でみられたように、ゾレドロン酸群では投与 3 日以内の一過性の急性期反応が多く発現した。

- 重篤な有害事象発現率に群間の差はなかった。
- ゾレドロン酸が心臓関連死または重篤な不整脈のリスクを増大させるエビデンスは認められなかった。
- 投与直後の血清クレアチニン値の増加は、アレンドロン酸群に比べてゾレドロン酸群で高頻度に発現したが、腎機能に対する長期の影響はみられなかった。

14. L2310 試験（海外 III 相試験、参考資料）

14.1 試験方法の概要

14.1.1 試験の標題

大腿骨近位部骨折後の骨粗鬆症性骨折の予防に対するゾレドロン酸点滴静注の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、並行群間比較試験

14.1.2 治験責任医師

Kenneth Lyles, MD 他

14.1.3 治験実施医療機関

アジア、ヨーロッパ、北アメリカ、南アメリカを含む 23 ヵ国、計 148 施設

14.1.4 公表文献

Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357(18): 1799-809.

14.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2002 年 2 月 26 日（最初の被験者のスクリーニング日）
最終被験者の観察終了日：2007 年 2 月 14 日

14.1.6 開発のフェーズ

III 相

14.1.7 試験の目的

14.1.7.1 主要目的

低外傷性大腿骨近位部骨折の外科的手術後の男女を対象に、ビタミン D およびカルシウム（負荷用量のビタミン D を投与したのち維持用量のビタミン D とカルシウムを連日投与）の補給下に、ゾレドロン酸を年 1 回投与（5 mg を 15 分以上かけて点滴静注）することにより、ビタミン D およびカルシウム補給のみの場合と比較して臨床骨折（投与開始後のすべての骨粗鬆症性骨折と定義）の発生率が有意に低下することを検証する。

14.1.7.2 副次目的

ゾレドロン酸投与により得られる以下の有効性治療上のベネフィットをプラセボと比較する。

- 臨床椎体骨折、大腿骨近位部骨折および非椎体骨折の発生リスク軽減
- 12 および 24 ヵ月後骨折のない大腿骨近位部および大腿骨頸部の BMD 増加
- 入院可能性の低減

14.1.7.3 探索的目的（適用可能な国のみ）

以下についてゾレドロン酸とプラセボを比較する。

- 医療資源の利用：入院、緊急治療室来院、クリニックへの来院、在宅医療介護の訪問
- QOL：EQ-5D で評価する健康に関連した QOL

14.1.8 試験方法

本試験は、低外傷性大腿骨近位部骨折の外科的手術を受けた男女を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

スクリーニング時に文書により同意が得られたすべての被験者をゾレドロン酸群およびプラセボ群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。被験者には負荷用量のビタミン D_2（75,000～125,000 単位）またはビタミン D_3（50,000～75,000 単位）を筋肉内投与または経口投与した後、維持用量としてビタミン D 経口投与（800～1,200 IU／日）とカルシウム経口投与（1,000～1,500 mg／日を分割経口投与）を 14 日間以上行ってから、治験薬であるゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを 15 分以上かけて点滴静注した。被験者への治験薬の投与は、ビタミン D_2 または D_3 の投与 14 日後から低外傷性大腿骨近位部骨折に対する外科的手術後 90 日までの間の任意の時点で行った。治験薬の点滴静注は、試験終了の来院まで 12 ヵ月ごとに実施した。

計画された来院および評価スケジュールを以下に示した（表 14-1）。各評価項目の評価時期を表中の「X」で示した。

表 14-1 来院および評価スケジュール

	Screening	Randomization	Month 6	Month 12	Month 24	Month 36[1]
Visit Window			**- 4/+8 weeks**	**- 4/+8 weeks**	**- 4/+8 weeks**	
	Visit 1	**Visit 2**	**Visit 3**	**Visit 4**	**Visit 5**	**Final Visit**
Informed consent	X					
Medical history/ current medical conditions	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	X				
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Vital signs		X				
Weight/height		X		X	X	X
Central chemistry panel	X			X	X	X
Complete blood count (CBC)	X					
Oral/i.m. administration of vitamin D2 (75,000-125,000 units) or vitamin D3 (50,000 – 75,000)	X					
Zoledronic acid administration or placebo		X		X	X	
Adverse Events		X	X	X	X	X
Hip x-ray (incident hip)	X		X			
Spine x-ray (lateral thoracic and lumbar)		X				
Hip BMD (of the non-fracture hip) (DXA)[2]		X		X	X	X
Endpoint assessment		X	X	X	X	X
Surgical hip assessment		X	X	X		
Vitamin D & calcium provided	X	X	X	X	X	
CAM	X					
Resource utilization	X	X	X	X	X	X
EQ-5D		X	X	X	X	X
SPMSQ		X				
Phone contacts[3]						

[1] Month 36 or at least 30 days following the final dose if more than 3 doses were given, or up to 90 days after implementation of study close-out as recommended by DSMB.

[2] Alternate BMD could be done of the lumbar spine (with at least two evaluable vertebrae) in patients who had hardware in non-index fracture hip.

[3] Telephone contacts were conducted quarterly (every 3 months) beginning at Month 9 when coinciding with a study visit.

Source: L2310 CSR Table 9-2（5.3.5.1.13）

14.1.9 目標被験者数

本試験では目標被験者数ではなく、イベント数で検出力を担保し、主要評価項目である骨折発生数が 211 名（211 件）に到達したとき、終了することとした。211 名（211 件）の被験者の臨床骨折イベントを得るため、約 2,038 名を登録する計画とした。

14.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、低外傷性大腿骨近位部骨折があり、骨折前は歩行可能であった患者とした。選択基準は以下のとおり。

- 年齢 50 歳以上の男女
- 無作為化前 90 日以内に低外傷性大腿骨近位部骨折の外科的手術を受けた患者
- 大腿骨近位部骨折前は補助器具の有無にかかわらず歩行可能であった患者
- 両足に損傷のない、切断手術を受けていない患者

14.1.11 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
- フッ化ナトリウム
- PTH 製剤
- 蛋白同化ステロイド（性腺機能低下症の男性でホルモン補充療法としてのテストステロンを除く）
- ストロンチウム
- 現在開発中の他の治験薬

14.1.12 治験薬、用量および投与方法

14.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- 旧製剤
  - ゾレドロン酸（5 mg）：滅菌水 5 mL 中にゾレドロン酸 5 mg を含む溶液
  - プラセボ：注射用の滅菌水 5 mL の溶液
- 新製剤｛治験実施計画書の改訂 4（2006 年 6 月 29 日）以降｝
  - ゾレドロン酸（5 mg）：あらかじめ 100 mL の生理食塩水で希釈されたゾレドロン酸 5 mg を含む希釈不要の溶液
  - プラセボ：生理食塩水 100 mL

14.1.12.2 ビタミン D およびカルシウム

負荷用量のビタミン D_2 またはビタミン D_3 は各地域で使用可能なものを投与した。

維持用量のビタミン D およびカルシウムとして、アメリカおよびカナダではビタミン D800IU を含有するタブレットおよびカルシウム 500mg を含有するタブレットまたは袋が提供された。他の地域ではそれぞれ使用可能なものを被験者に提供した。

14.1.12.3 投与方法

ゾレドロン酸（5 mg）またはプラセボは、骨折発生数が必要数に達成し、試験が終了するまで 12 ヵ月ごとに投与された。治験薬の投与間隔は 10 ヵ月以上とした。ゾレドロン酸およびプラセボは、15 分以上かけて点滴静注した。被験者には投与時およびその後の数日間は十分な食事、水分を摂取し、特別な食事制限をしないよう指導された。また、初回の点滴静注に先立ってビタミン D_2 75,000～125,000 U またはビタミン D_3 50,000～75,000 U は筋肉注射または経口で 1

回投与した後､維持用量としてビタミン D800～1,200 IU／日およびカルシウム 1,000～1,500 mg／日を治験薬投与までに 14 日間以上経口投与した。治験薬投与以降も維持用量と同量を毎日経口投与した。

14.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は年 1 回計 3 回投与された。

観察期間は 36 ヵ月間であった。なお、スクリーニングから治験薬投与までにビタミン D 経口投与とカルシウム経口投与を 14 日間以上行った。

ただし、試験の進捗が遅かったため、211 名が主要評価項目の臨床骨折に到達するまであるいは最後の被験者が 36 ヵ月後の来院を行うまでのいずれか先に起こった時点まで被験者を追跡する実施計画書に変更した。

14.1.14 評価方法

14.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目：臨床骨折の初発までの期間
- 副次評価項目：
  - ベースラインからの大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部 BMD の変化率
  - 非椎体骨折の初発までの期間
  - 大腿骨近位部骨折の初発までの期間
  - 臨床椎体骨折の初発までの期間
  - 臨床骨折が複数回発生するまでの期間
- QOL：EQ-5D で評価する健康に関連した QOL
- 医療資源の利用：入院、緊急治療室来院、クリニックへの来院、在宅医療介護の訪問

[2] 評価方法

- 臨床骨折：非椎体骨折に関しては、治験実施施設の治験コーディネーターが X 線診断報告書または X 線診断結果が記録された医師のカルテのコピーを入手した。更なる確認が必要な場合は、X 線写真が必要であった。顔面骨折、頭蓋骨骨折、手指骨骨折は骨粗鬆症に関連するものではないため、評価しなかった。臨床的に明らかな椎体骨折の診断は以下を条件とした。1）症例報告書に記録された脊椎の局所領域の背部痛の急性発症または悪化、2）SQ 法で、腰椎の PA 方向または側方からの写真（通常の診療時に撮影）でベースラインの X 線写真と比較し、1 グレード以上の椎体高の減少が認められる（Genant et al, 1993）。男性の場合、椎体骨折に関する特異性を改善するため、Genant の判定基準の修正版を用いた（Szulc et al, 2001）。ベースラインの X 線写真を入手できなかった場合、1 個以上の椎体でグレード 2 以上の変形を骨折と定義した。椎体骨折の診断に単純写真以外の X 線を用いる場合は、ベースラインでの変形がグレード 1 と同様の椎骨での顕著な変形を骨折と定義した。臨床骨折の判定は中央の臨床効果判定委員会（以下、CEC）が行った。
- BMD の測定：大腿骨近位部の BMD および大腿骨頸部の BMD を DXA により測定した。
- その他：評価可能な国では、医療資源の利用の評価と EQ-5D で評価する健康に関連した QOL の評価を行った。

14.1.14.2 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および記録、定期的な臨床検査、身体的検査および体重測定を実施した。試験期間中を通じて、腎の安全性（クレアチニンクリアランス）、骨の安全性（顕著な BMD 減少および臨床骨折）を詳細にモニタリングした。

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。それに加えて、大腿骨近位部骨折後の偽関節／遷延治癒を CEC が中央判定した。

14.1.15 統計手法

14.1.15.1 有効性評価

最後の被験者の最終来院日を 2007 年 2 月 14 日とする最終データベースに基づいて有効性解析を行った。過去に実施した 3 回の中間解析（予定していた中間解析 2 回、予定外の中間解析 1 回）を考慮して、最終的な有効性解析の有意水準を調整した。有意水準 3.51%（棄却限界値 Z=2.1073）で統計学的有意に達した場合、プラセボに対するゾレドロン酸の優越性があると判断した。中間解析時点で収集された正確な情報量に対し、ソフトウェアパッケージ East Version 3（Lan and DeMets, 1983）に用いられている O'Brien-Fleming 基準で近似する α 消費関数を用いて棄却限界値 Z を調整した。

連続変数に関しては、適宜、投与群別および全体の平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値で示した。カテゴリー変数に関しては、投与群別および全体の各カテゴリーの被験者数および割合で示した。

- 主要評価項目

  主要有効性評価項目の解析は、臨床骨折の初発までの期間に関して ITT 集団を対象として行い、実施計画書に適合した集団を対象として同様の解析を行った。イベント発生までの期間の解析では、CEC が確定した骨折のみを臨床骨折としてカウントした。

  2 群間の生存関数を比較するための log-rank 検定を用いて評価した。ハザード比とその 95%信頼区間および p 値に関して投与群を因子とする Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて算出した。

- 主な副次評価項目

  主な副次評価項目およびその他の評価項目の解析は、ITT 集団を対象として行った。

  重要な副次評価項目の解析は、添付文書への記載を考慮して、以下の順序で閉手順を用いて実施した。

  (1) 12 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率
  (2) 24 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率
  (3) 大腿骨近位部骨折の外科手術後 6 週間以内に治験薬を投与した被験者の 12 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率
  (4) 大腿骨近位部骨折の外科手術から 6 週間を超える期間後に治験薬を投与した被験者の 12 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率

(5) 男性被験者の 24 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率
(6) 臨床椎体骨折の初発までの期間
(7) 大腿骨近位部骨折の初発までの期間
(8) 非椎体骨折の初発までの期間
(9) ベースライン後に入院した被験者の割合
(10) 男性被験者の臨床骨折の初発までの期間

以下の解析手法により、主な副次有効性評価項目の解析を実施した。

- 骨折初発までの期間：主要評価項目である臨床骨折の初発までの期間と同様に解析を行った。
- BMD：骨折のない大腿骨近位部の DXA 結果を用いて、ベースラインからの各時点の大腿骨近位部 BMD および大腿骨頸部 BMD の変化率を評価した。群間の差を、投与群および地域を説明変数とする二元配置分散分析モデルを用いて評価した。差の最小二乗平均値とその 95%信頼区間として表した。男性被験者での群間の差に関しては、投与群、地域、性別、投与–性別交互作用を説明変数とする対比に基づく 3 要因の分散分析モデルを用いて、p 値および群間の差の最小二乗平均値とその 95%信頼区間を評価した。大腿骨近位部骨折に対する手術から 6 週間以内および 6 週間を超える期間後に治験薬を投与した被験者での群間の差に関しては、投与群、地域、時期（6 週間以内、6 週間超）、投与–時期交互作用を説明変数とする対比に基づく 3 要因の分散分析モデルを用いて、p 値および群間の差の最小二乗平均値とその 95%信頼区間を評価した。
- 入院：Fisher の直接確率検定を用いて、無作為割り付け後のいずれかの時点で 1 回以上の入院があった被験者数で、群間の差を評価した。

14.1.15.2 安全性評価

安全性の解析対象集団は、無作為化後に治験薬が投与されたすべての被験者とした。また、安全性では実際に投与された群に基づき解析した。ただし、試験期間中に治験薬が変更された被験者では、無作為化された群に基づき解析した。

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 別に要約した（MedDRA Ver.10、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。

臨床検査値、体重および身長などの連続変数については、時期ごとの測定値およびベースラインからの変化量の要約値を投与群別に示した。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。

14.1.16 被験者数の設定根拠

本試験は、被験者数ではなく骨折発生数で検出力を担保した。プラセボ群と比較してゾレドロン酸群での臨床骨折の発生率として 35%の減少を検出するため、O'Brien-Fleming 基準を用いた 2 回の中間解析で、有意水準を両側 5%とする検定での検出力が 90%となるように設計された。被験者数を算出した結果、最大必要イベント数が 211 と得られ、最大必要イベント数を観察するために被験者が 1,284 名必要であった。イベント発生前に脱落する被験者の割合を 37%と仮定すると、約 2,038 名が必要であった。

なお、ビタミン D およびカルシウム群での 2 年間の骨折発生率を 14.4%と仮定した。

14.2 結果の要約

14.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を以下に示した（表 14-2）。世界各国 148 施設から登録された 2,127 名が無作為に割り付けられ、1,516 名（71.27%）が試験を完了し、244 名（11.47%）が死亡、367 名（17.25%）が試験を中止した。

試験を中止した被験者の割合は、2 つの群間で同等であった。試験全体で最も多い中止理由は死亡であった。死亡により中止した被験者の割合は、プラセボ群が 13.37%、ゾレドロン酸群が 9.58%であり、プラセボ群に比べてゾレドロン酸群の方が低かった。それ以外の中止理由には両群間で大きな違いはなかった。

試験デザインの性質上、追跡期間の変更が幾度かあったが、登録の 1 年目に募集された被験者の追跡期間がプラセボ群（中央値 1,102 日）よりもゾレドロン酸群（中央値 1,131 日）で長かったこと以外は、追跡期間は両群で同様だった。

試験を中止した多くの被験者は初回投与のみを受けていた。中止時期は、いずれの投与群でも初回の投与で中止する症例が多かった。また、各投与時点から 6 か月以内での中止例が多かった。

表 14-2 被験者の内訳（ITT 集団）

	Zoledronic acid N=1065 n (%)	Placebo N=1062 n (%)	Total N=2127 n (%)
Total no. of patients			
Completed	770 (72.30)	746 (70.24)	1516 (71.27)
Death	102 (9.58)	142 (13.37)	244 (11.47)
Discontinued [1]	193 (18.12)	174 (16.38)	367 (17.25)
Reason for discontinuation			
Subject withdrew consent	120 (11.27)	109 (10.26)	229 (10.77)
Lost to follow-up	35 (3.29)	28 (2.64)	63 (2.96)
Adverse event(s)	21 (1.97)	18 (1.69)	39 (1.83)
Administrative problems	9 (0.85)	8 (0.75)	17 (0.80)
Protocol violation	4 (0.38)	7 (0.66)	11 (0.52)
Abnormal laboratory value(s)	4 (0.38)	3 (0.28)	7 (0.33)
Unsatisfactory therapeutic effect	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)

Note: Two patients (1 zoledronic acid and 1 placebo) died without taking any study infusion.
1 Excludes death.
Source: L2310 CSR Table 10-1（5.3.5.1.13）

3 つの解析対象集団の被験者数を以下に示した（表 14-3）。合計で 2,127 名が ITT 集団に含まれた（ゾレドロン酸群 1,065 名、プラセボ群 1,062 名）。安全性解析対象集団 2,111 名は 1 回以上の治験薬が投与された集団である。ITT 集団および安全性解析対象集団の割合は 2 つの群間で同等であった。PP 集団の被験者数はゾレドロン酸群（968 名）がプラセボ群（941 名）と比較して多かった。これは、主要な実施計画書からの逸脱がゾレドロン酸群（97 名）の方がプラセボ群（121 名）よりも少なかったためである。

施設 0829 では、来院のモニタリングおよびデータレビューの際にデータの信頼性に問題があったため、施設 0829 の被験者 95 名（ゾレドロン酸群 48 名、プラセボ群 47 名）を除外した ITT 集団でも解析を行った。

表 14-3 解析対象集団（ITT 集団）

Analysis population	Zoledronic acid N=1065 n	Placebo N=1062 n	Total N=2127 n
ITT	1065	1062	2127
Per-protocol	968	941	1909
Safety	1054	1057	2111

Source: L2310 CSR Table 11-1（5.3.5.1.13）

14.2.2 被験者背景

ITT 集団の被験者で人口統計学的特性は、2 群間で同等であった（表 14-4）。

表 14-4 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographic variables	Zoledronic acid N=1065	Placebo N=1062	Total N=2127
Race, n (%)			
Caucasian	973 (91.36%)	965 (90.87%)	1938 (91.11%)
Black	6 (0.56%)	12 (1.13%)	18 (0.85%)
Hispanic	70 (6.57%)	70 (6.59%)	140 (6.58%)
Oriental	2 (0.19%)	1 (0.09%)	3 (0.14%)
Other	14 (1.31%)	14 (1.32%)	28 (1.32%)
Sex, n (%)			
Male	248 (23.29%)	260 (24.48%)	508 (23.88%)
Female	817 (76.71%)	802 (75.52%)	1619 (76.12%)
Age group (year), n (%)			
< 65	172 (16.15%)	192 (18.08%)	364 (17.11%)
65 – 74	307 (28.83%)	269 (25.33%)	576 (27.08%)
75 – 84	446 (41.88%)	449 (42.28%)	895 (42.08%)
≥ 85	140 (13.15%)	152 (14.31%)	292 (13.73%)
Age (year)			
n	1065	1062	2127
Mean (SD)	74.4 (9.49)	74.6 (9.86)	74.5 (9.67)
Min, Median, Max	50.0, 76.0, 95.0	50.0, 76.0, 98.0	50.0, 76.0, 98.0
Weight (kg)			
n	1055	1056	2111
Mean (SD)	65.1 (13.72)	65.5 (13.98)	65.3 (13.85)
Min, Median, Max	34.4, 64.0, 133.8	30.5, 65.0, 145.5	30.5, 64.0, 145.5
Height (cm)			
n	1027	1031	2058
Mean (SD)	162.1 (9.68)	162.1 (10.02)	162.1 (9.85)
Min, Median, Max	128.0, 162.0, 193.0	127.0, 162.0, 203.0	127.0, 162.0, 203.0
BMI (kg/m^2)			
n	1027	1031	2058
Mean (SD)	24.7 (4.39)	24.8 (4.48)	24.8 (4.43)
Min, Median, Max	13.7, 24.4, 46.8	12.4, 24.4, 44.7	12.4, 24.4, 46.8

Source: L2310 CSR Table 11-2（5.3.5.1.13）

2 群間ですべてのベースライン時での疾患および背景特性は同様であった（表 14-5）。

表 14-5 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（ITT 集団） (1)

Background variables	Zoledronic acid N=1065	Placebo N=1062	Total N=2127
Region, n (%)			
North America	305 (28.64%)	318 (29.94%)	623 (29.29%)
Latin America	132 (12.39%)	131 (12.34%)	263 (12.36%)
Western Europe	359 (33.71%)	353 (33.24%)	712 (33.47%)
Eastern Europe	269 (25.26%)	260 (24.48%)	529 (24.87%)
Time from hip surgery to 1st infusion (day), n (%)			
≤ 7	21 (1.97%)	11 (1.04%)	32 (1.50%)
> 7 - 14	35 (3.29%)	36 (3.39%)	71 (3.34%)
> 14 - 42	429 (40.28%)	449 (42.28%)	878 (41.28%)
> 42 - 90	517 (48.54%)	508 (47.83%)	1025 (48.19%)
> 90	62 (5.82%)	58 (5.46%)	120 (5.64%)
Missing	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
Standardized femoral neck BMD (g/cm^2)			
n	934	933	1867
Mean (SD)	0.653 (0.1270)	0.646 (0.1218)	0.649 (0.1244)
Median	0.640	0.641	0.640
Min, Max	0.306, 2.356	0.210, 1.394	0.210, 2.356
Standardized total hip BMD (g/cm^2)			
n	896	892	1788
Mean (SD)	0.699 (0.1534)	0.697 (0.1521)	0.698 (0.1527)
Median	0.690	0.699	0.694
Min, Max	0.221, 2.059	0.243, 1.731	0.221, 2.059
Femoral neck T-score, n (%)			
≤ -2.5	451 (42.35%)	437 (41.15%)	888 (41.75%)
> -2.5 - -1.5	360 (33.80%)	375 (35.31%)	735 (34.56%)
> -1.5	123 (11.55%)	121 (11.39%)	244 (11.47%)
Missing	131 (12.30%)	129 (12.15%)	260 (12.22%)

表 14-5 被験者背景－ベースラインの疾患および背景特性（ITT 集団） (2)

Background variables	Zoledronic acid N=1065	Placebo N=1062	Total N=2127
Creatinine clearance (mL/min) - n(%)			
< 30 †	1 (0.09%)	1 (0.09%)	2 (0.09%)
≥ 30 and < 35	41 (3.85%)	46 (4.33%)	87 (4.09%)
≥ 35 and < 40	58 (5.45%)	57 (5.37%)	115 (5.41%)
≥ 40 and ≤ 50	170 (15.96%)	150 (14.12%)	320 (15.04%)
> 50 and < 60	155 (14.55%)	174 (16.38%)	329 (15.47%)
≥ 60	630 (59.15%)	629 (59.23%)	1259 (59.19%)
Missing	10 (0.94%)	5 (0.47%)	15 (0.71%)
Serum calcium level (mmol/L)			
n	1055	1056	2111
Mean (SD)	2.357 (0.1625)	2.352 (0.1602)	2.354 (0.1614)
Median	2.370	2.370	2.370
Min, Max	1.790, 2.750	1.670, 2.850	1.670, 2.850

† Denotes a protocol violation.
Source: L2310 CSR Table 11-3（5.3.5.1.13）

被験者の病歴は、高血圧 hypertension、変形性関節症 osteoarthritis、うつ病 depression、不眠症 insomnia、便秘 constipation および糖尿病 diabetes といった高齢者集団の代表的なものであった。大部分の被験者（91.07%）が、合併症を 1 つ以上有していた。最も多かった二つの PSOC は、血管障害 vascular disorder（ゾレドロン酸群 56.06%、プラセボ群 58.57%）、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 45.92%、プラセボ群 47.46%）であった。最も頻繁に（10%以上）報告された合併症は、高血圧 hypertension（ゾレドロン酸群 49.86%、プラセボ群 50.56%）、変形性関節症 osteoarthritis（ゾレドロン酸群 19.15%、プラセボ群 17.89%）、うつ病 depression（ゾレドロン酸群 15.59%、プラセボ群 16.85%）、骨粗鬆症 osteoporosis（ゾレドロン酸群 13.99%、プラセボ群 13.84%）、不眠症 insomnia（ゾレドロン酸群 13.99%、プラセボ群 11.68%）、便秘 constipation（ゾレドロン酸群 12.21%、プラセボ群 13.18%）および糖尿病 diabetes mellitus（ゾレドロン酸群 10.89%、プラセボ群 9.98%）であった。

主な心血管および脳血管危険因子に関しては、ベースライン時に高血圧 hypertension（52.58%）、糖尿病 diabetes mellitus（15.77%）、冠動脈疾患 coronary artery disease（20.51%）、高コレステロール血症 hypercholesterolemia（14.31%）、脳卒中 stroke（17.57%）の既往および心房細動／心房粗動 atrial fibrillation/ atrial flutter（5.59%）の合併がみられた。これらの危険因子の有病率は群間で類似していた。群間で 3%以上の差が認められたのは、心筋梗塞 myocardial infarction の既往のみであった（ゾレドロン酸群 6.45%、プラセボ群 9.74%）。

14.2.3 有効性の結果

14.2.3.1 有効性評価項目の解析被験者数

有効性評価項目の評価が可能な被験者が 211 名となるまで、登録が続けられた。当初は 2 年（24 ヵ月）以内で目標被験者数を達成できると考えられたが、登録の進捗が遅かったため、登録期間をさらに 42 ヵ月まで延長し、主要評価項目である臨床骨折を 211 名が起こすまで、あるいは最後の被験者が 36 ヵ月後の来院を行うまでのいずれか先に起こった時点まで被験者を追跡する実施計画書に変更した。したがって、36 ヵ月の来院データのある被験者は存在するが、24 ヵ月の来院データを有する被験者に比べてはるかに少なかった。例えば、36 ヵ月後の大腿骨頸部 BMD の評価可能な被験者数は 284 名（ゾレドロン酸群 143 名、プラセボ群 141 名）で、24 ヵ月後の評価可能な被験者数は 920 名（ゾレドロン酸群 464 名、プラセボ群 456 名）であった。

14.2.3.2 主要な有効性の結果

ITT 集団では、231 名に 1 個以上の臨床骨折が発生した。

臨床骨折の発生率を群間で比較した結果を以下に示した（表 14-6）。ITT 集団での主要な解析では、ハザード比が 0.65（95%信頼区間 0.50～0.84）で、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較し期間を通して臨床骨折のリスクを有意に 35%低減した（p=0.0012）。両側 log-rank 検定の有意水準は独立データモニタリング委員会で実施された 3 回の中間解析を考慮して 0.0351 に調整した。p 値 0.0012 は、この有意水準（0.0351）よりも小さく、臨床骨折の発生率の低下に関して、ゾレドロン酸のプラセボに対する優越性を結論付けるものであった。主要な解析結果は、PP 集団でも一致した。

表 14-6 臨床骨折の初発発生率の群間比較（ITT 集団および PP 集団）

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

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

臨床骨折に関し、累積発生率の Kaplan-Meier 曲線を以下に示した（図 14-1）。

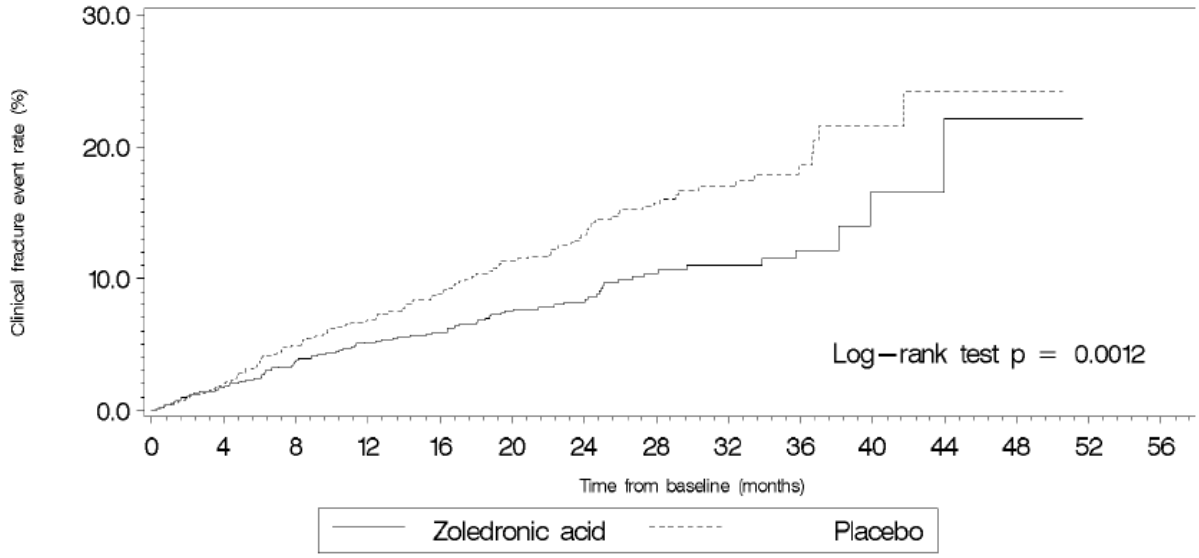


図 14-1 臨床骨折の初発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Source: L2310 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.13）

36 ヵ月（1,080 日）以後では臨床骨折のリスクのある被験者数が少ない（ゾレドロン酸群 129 名、プラセボ群 119 名）ため、1 例の骨折発生が Kaplan-Meier 曲線の変化に大きく影響した。

データの信頼性に問題があった施設 0829 の被験者を除外した ITT 集団で再解析を行った。その結果、ハザード比が 0.64（95%信頼区間 0.49～0.84）で、同様の結果が得られた。ゾレドロン酸群がプラセボ群に対して臨床骨折のリスクを 36%有意に低減した（p=0.0014）。

- 部分集団解析－臨床骨折

  主要評価項目に関し、年齢（65 歳未満、65 歳から 74 歳、75 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、その他）、大腿骨頸部の T スコア（−2.5 以下、−2.5 より大）、大腿骨近位部骨折手術から最初の治験薬投与までの期間（6 週間以内、6 週間超）、ベースライン時の BMI（低：22.6 kg/m^2 以下、中、高：26.3 kg/m^2 より大）の人口統計学的データおよびベースラインでの部分集団解析を行った。

  ゾレドロン酸群は、部分集団（人種：その他、性別：女性、年齢：65 歳未満および 75 歳以上、ベースライン時の BMI：低、大腿骨近位部骨折の手術から最初の治験薬投与までの期間：6 週間超、大腿骨頸部の T スコア：−2.5 より大）で、経時的に臨床骨折の発生リスクを 35%以上低減した。これら部分集団のリスク低減レベルは、全体の臨床骨折リスクの 35%低減と一致していた。35%以上の低減は、年齢：65 歳未満および人種：その他を除いた上記部分集団で 0.05 の水準で統計学的に有意であった。部分集団ごとの相互の影響は認められなかった（すべての相互作用の p>0.10）ため、部分集団は主要評価項目のベネフィットに重大な影響を及ぼさなかった。

  部分集団（年齢：75 歳以上、性別：女性、人種：白人、BMI：低、大腿骨頸部の T スコア：−2.5 以下および−2.5 より大、大腿骨近位部骨折の手術から最初の治験薬投与までの期間：6 週間以内および 6 週間超）では統計学的有意に臨床骨折が少なかった。

14.2.3.3 副次的な有効性の結果

➢ 大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率

施設 0829 の被験者は大腿骨近位部 BMD の解析から除外した。施設 0829 のデータを加えたベースラインに対する変化率は、感度分析に利用した。

12 ヵ月後、24 ヵ月後および 36 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率は、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して有意に大きかった（すべて p<0.0001、表 14-7）。ゾレドロン酸の投与では、12 ヵ月後、24 ヵ月後および 36 ヵ月後で 2.59%、4.68%および 5.45%（最小二乗平均）増加したのに対し、プラセボではそれぞれ 1.04%、0.74%および 0.91%減少した。閉手順の評価項目 1（12 ヵ月後のベースラインに対する大腿骨近位部 BMD 変化率）および評価項目 2（24 ヵ月後のベースラインに対する大腿骨近位部 BMD 変化率）を満たしていた。施設 0829 のデータを含めた感度分析でも同様の結果が得られた。

表 14-7 大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率（ITT 集団、施設 0829 を除く）

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

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

Source: L2310 CSR Table 11-5（5.3.5.1.13）

- 部分集団解析－大腿骨近位部 BMD

大腿骨近位部骨折から 6 週間以内に治験薬を投与された被験者の 12 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率の差は 2.92%（最小二乗平均）と、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（p<0.0001）。大腿骨近位部骨折から 6 週間を超える期間後に治験薬を投与された被験者の 12 ヵ月後でのベースラインに対する変化率の差は 4.19%（最小二乗平均）と、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（p<0.0001）。この結果は、閉手順の評価項目 3（大腿骨近位部骨折から 6 週間以内に治験薬を投与された被験者の 12 ヵ月後のベースラインに対する大腿骨近位部 BMD 変化率）、および評価項目 4（大腿骨近位部骨折から 6 週間を超える期間後に治験薬を投与された被験者の 12 ヵ月後のベースラインに対する大腿骨近位

部 BMD 変化率）を満たしていた。12 ヵ月後での投与-時間の相互作用は、10%の水準で統計学的に有意であり（p=0.0555）、治療効果が 2 つの部分集団で大きな違いがあったことを意味している。

大腿骨近位部骨折の外科的手術に引き続き投与された期間による部分集団に施設 0829 のデータを含めた感度分析でも同様の結果が得られた。

男性被験者で、24 ヵ月後での大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率の差は 3.81%（最小二乗平均）と、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（p=0.0021）。この結果は、閉手順の評価項目 5（男性被験者の 24 ヵ月後のベースラインに対する大腿骨近位部 BMD 変化率）を満たしていた。ゾレドロン酸の投与は、24 ヵ月後の大腿骨近位部 BMD を 3.59%（最小二乗平均）増加させたが、プラセボ群では 0.22%（最小二乗平均）の減少がみられた。

性別による施設 0829 のデータを含めた感度分析でも同様の結果が得られた。

- 大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率

施設 0829 の被験者は、大腿骨頸部 BMD の解析から除外した。施設 0829 のデータを加えたベースラインからの変化率は、感度分析に利用した。

12 ヵ月後、24 ヵ月後および 36 ヵ月後での大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率は、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して、有意に大きかった（すべて p<0.005、表 14-8）。ゾレドロン酸の投与では、12、24 および 36 ヵ月後で 0.76%、2.21%および 3.62%（最小二乗平均）増加したのに対し、プラセボではそれぞれ 1.73%、2.08%および 0.73%減少した。施設 0829 のデータを含めた感度分析でも同様の結果が得られた。

表 14-8 大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する変化率（ITT 集団、施設 0829 を除く）

Visit	Treatment	n [1]	LS Mean [2]	LS Mean difference (95% CI) [2]	p-value [2]
Month 12	Zoledronic acid	717	0.76	2.49 (1.74, 3.24)	<0.0001
	Placebo	718	-1.73		
Month 24	Zoledronic acid	428	2.21	4.29 (3.13, 5.46)	<0.0001
	Placebo	423	-2.08		
Month 36	Zoledronic acid	128	3.62	4.35 (2.04, 6.66)	0.0003
	Placebo	125	-0.73		
End of study visit	Zoledronic acid	743	0.56	3.69 (1.39, 5.99)	0.0017
	Placebo	735	-3.13		

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

Source: L2310 CSR Table 11-8（5.3.5.1.13）

- 部分集団解析－大腿骨頸部 BMD

性別および大腿骨近位部骨折の手術から最初の治験薬投与までの期間（6 週間以内、6 週間超）による部分集団の解析を実施した。

男性被験者で、ゾレドロン酸の投与では、12、24 および 36 ヵ月後で 0.91%、1.42%および 6.53%（最小二乗平均）増加したのに対し、プラセボではそれぞれ 0.54%、2.41%および 0.82%（最小二乗平均）減少した。24 および 36 ヵ月後でのベースラインに対する変化率は、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して、有意に大きかった（どちらも $p<0.005$）が、12 ヵ月後では有意ではなかった（$p=0.0645$）。

女性被験者で、ゾレドロン酸の投与では、12、24 および 36 ヵ月後で 0.72%、2.40%および 2.75%（最小二乗平均）増加したのに対し、プラセボではそれぞれ 2.10%、2.00%および 0.57%（最小二乗平均）減少した。3 つの時点でのベースラインからの変化率は、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して、有意に大きかった（すべて $p<0.005$）。

大腿骨近位部骨折から 6 週間以内に治験薬を投与された被験者で、大腿骨頸部 BMD の変化率はゾレドロン酸群では、12、24 および 36 ヵ月後で−0.70%、2.00%および 2.78%（最小二乗平均）の変化がみられたのに対し、プラセボ群ではそれぞれ−1.28%、−1.82%および 0.50%（最小二乗平均）であった。24 ヵ月後でのベースラインからの変化率は、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して、有意に大きかった（$p<0.0001$）が、12 および 36 ヵ月後では有意ではなかった（どちらも $p>0.12$）。

大腿骨近位部骨折から 6 週間を超える期間後に治験薬を投与した被験者で、ゾレドロン酸の投与では、12、24 および 36 ヵ月後で 1.81%、2.37%および 4.96%（最小二乗平均）の増加したのに対し、プラセボではそれぞれ 2.08%、2.32%および 2.90%（最小二乗平均）減少した。3 つの時点でのベースラインからの変化率は、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して、有意に大きかった（すべて $p<0.0001$）。

施設 0829 のデータを加えた感度分析では、大腿骨近位部骨折から 6 週間以内に治験薬を投与された被験者の 36 ヵ月後の変化率では、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して、有意に大きかった（$p=0.0273$）。その点を除いては、類似した結果が得られた。

- 非椎体骨折の初発までの期間、大腿骨近位部骨折の初発までの期間および臨床椎体骨折の初発までの期間

臨床椎体骨折の発生率は、ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して、有意に減少した。Kaplan-Meier 推定値に基づく 2 年間の骨折率は、ゾレドロン酸群 1.74%、プラセボ群 3.82%であった。ハザード比は 0.54（95%信頼区間 0.32～0.92、$p=0.0210$）で、これは、ゾレドロン酸群ではプラセボ群に対して臨床椎体骨折のリスクが 46%有意に低減したことを示している。この結果は、閉手順の評価項目 6（臨床椎体骨折の初発）を満たしていた。

大腿骨近位部の外科的修復はしばしば関節形成術を伴っており、発現した大腿骨近位部骨折がいずれも関節形成術を実施した被験者の逆側の大腿骨近位部にのみ発現しうる。そのため本試験での大腿骨近部骨折の初発数は少なかったが、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して大腿骨近位部骨折のリスクが計算上低くなった。Kaplan-Meier 推定値に基づく 2 年間の骨折率は、ゾレドロン酸群 2.02%、プラセボ群 3.46%であった。ハザード比は 0.70

（95%信頼区間 0.41～1.19、p=0.1815）で、これは、プラセボ群に対してゾレドロン酸群では大腿骨近位部骨折のリスクが 30%低減したことを示す（表 14-9）。この結果は、閉手順の評価項目 7（大腿骨近位部骨折初発までの期間）を満たしていなかった。したがって、この時点で、10 段階の閉手順を中止した。

非椎体骨折の発生率は、ゾレドロン酸群で、プラセボ群と比較して減少した。Kaplan-Meier 推定値に基づく 2 年間の骨折率は、ゾレドロン酸群 7.57%、プラセボ群 10.72%であった。ハザード比は 0.73（95%信頼区間 0.55～0.98、p=0.0338）で、これは、ゾレドロン酸群ではプラセボ群に対して非椎体骨折のリスクが 27%低減したことを示す（表 14-9）。

表 14-9 非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折の初発率の群間比較（ITT 集団）

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

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

Source: L2310 CSR Table 11-9（5.3.5.1.13）

PP 集団における非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折の初発率を投与群ごとで比較した結果は、ITT 集団と同様であった。

非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折の初発率の群間比較のための感度分析として、施設 0829 の被験者を除外した ITT 集団で再解析を行ったが、結果は同様であった。

- 部分集団解析－非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折

  非椎体骨折、大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折の発現率に関して、大腿骨近位部骨折の手術から最初の治験薬投与までの期間（6 週間以内、6 週間超）による部分集団の解析を実施した。

  非椎体骨折の部分集団解析では、全体の骨折リスク減少と同様の結果が得られたが、解析被験者数が少なかったため、統計学的に有意な差は得られなかった。

  大腿骨近位部骨折から 6 週間を超える期間後に治験薬を投与された被験者で、ゾレドロン酸群では大腿骨近位部骨折リスクの 61%の低減がみられた。ハザード比は 0.39（95%

信頼区間 0.18～0.84、p=0.0130）であった。大腿骨近位部骨折から 6 週間以内に治験薬を投与された被験者で、ゾレドロン酸群では、大腿骨近位部骨折リスクが数値的に高かった。ハザード比は 1.37（95%信頼区間 0.62～3.01、p=0.4376）で、ゾレドロン酸群で 14 名、プラセボ群で 11 名の大腿骨近位部骨折が発現した。

表 14-9 で示したゾレドロン酸の臨床椎体骨折リスクの有意な減少は、部分集団である大腿骨近位部骨折から 6 週間を超える期間後に治験薬を投与された被験者によるものであった。ハザード比は 0.33（95%信頼区間 0.15～0.73、p=0.0041）であった。

14.2.3.4 その他の結果

- 医療資源の利用

入院、クリニックへの来院、在宅医療介護の訪問のあった被験者の割合について群間に統計学的に有意な違いはなかった。しかし、緊急治療室への来院に関してゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して 4%少なく、統計学的に有意であった（p=0.0114）。

病院等からの退院から試験の無作為化までの期間に入院した被験者の多くは、1 ヵ月に 1 回の間隔で入院していた（ゾレドロン酸群 9.5%、プラセボ群 10.3%）。1 ヵ月当たりの入院日数（中央値）は、ゾレドロン酸群 11.80 日、プラセボ群 12.27 日であった。無作為化から試験終了の来院までの期間に入院した被験者の多くは、年に 1 回の入院であった（ゾレドロン酸群 23.7%、プラセボ群 23.9%）。1 年当たりの入院日数（中間値）は、ゾレドロン酸群 7.39 日、プラセボ群 7.21 日であった。

- QOL

EQ-5D VAS スコアに関して、ベースラインからの変化量の群間比較では、6、12、24 および 36 ヵ月後でのプラセボ群と比較したゾレドロン酸群の変化量は、それぞれ−0.31、0.93、3.08 および 3.05 ユニットであった。24 ヵ月の変化量で、群間に有意差（p=0.0024）がみられたが、それ以外の時点（6、12 および 36 ヵ月）では有意な差はなかった。

36 ヵ月を完了した被験者数が少なかったため、有意差はみられなかったが、効果の大きさは 24 ヵ月後と同様であった。

- 臨床骨折までの期間（複数回）

複数回の臨床骨折数の減少に対するゾレドロン酸の有効性を評価した。効果は、有効性の主要評価項目（臨床骨折の初発までの期間）に対する効果と一致していた。ハザード比は 0.67（95%信頼区間 0.48～0.94、p=0.0197）で、これは、ゾレドロン酸群はプラセボ群に対して複数回の臨床骨折のリスクを 33%有意に低減したことを示していた。

14.2.4 安全性の結果

14.2.4.1 曝露の程度

14.2.4.1.1 投与量

被験者に、年 1 回ゾレドロン酸 5 mg またはプラセボを点滴静注した。
投与量の変更は禁止した。

14.2.4.1.2 被験者曝露状況

安全性解析対象集団の点滴静注時間を時間区分ごとに以下に示した（表 14-10）。治験実施計画書では、点滴静注時間を 15 分以上と規定した。被験者の大部分の点滴静注時間は 15 分から 30 分の間であった。最初の 3 回の投与では、投与時間の中央値は両群の被験者ともに 15 分であった。平均の投与時間は中央値よりもやや長かったが（範囲：16.2～16.6 分）、最初の 3 回の投与ではそれぞれ両群で同じであった。

2006 年 2 月 6 日に治験実施計画書が改訂され、被験者への総投与回数は 3 回までに制限された。しかしすべての治験審査委員会で本改訂が承認された時点までに、77 名の被験者で 4 回、1 名の被験者で 5 回の投与がなされていた。

また、一部の被験者で投与のスキップがみられた。ゾレドロン酸群およびプラセボ群の各 1 名で、初回および 3 回目の投与は実施されたが、2 回目の投与は行われなかった。プラセボ群の別の被験者は、初回、3 回目および 4 回目の投与は実施されたが、2 回目の投与は行われなかった。

表 14-10 投与時間（安全性解析対象集団）

Infusion	Duration (min)	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
1st Infusion	< 15	11 (1.04%)	13 (1.23%)
	15 - 30	1036 (98.29%)	1042 (98.58%)
	>30	7 (0.66%)	2 (0.19%)
	Total	1054 (100.00%)	1057 (100.00%)
2nd Infusion	< 15	8 (0.76%)	7 (0.66%)
	15 - 30	729 (69.17%)	742 (70.20%)
	>30	2 (0.19%)	4 (0.38%)
	Total	739 (70.11%)	753 (71.24%)
3rd Infusion	< 15	3 (0.28%)	1 (0.09%)
	15 - 30	320 (30.36%)	320 (30.27%)
	>30	2 (0.19%)	1 (0.09%)
	Total	325 (30.83%)	322 (30.46%)
4th Infusion	15 - 30	43 (4.08%)	34 (3.22%)
	Total	43 (4.08%)	34 (3.22%)
5th Infusion	15 - 30	1 (0.09%)	0 (0.00%)
	Total	1 (0.09%)	0 (0.00%)
Overall	Total number of infusions received [1]		
	Only 1	314 (29.79%)	302 (28.57%)
	Only 2	416 (39.47%)	434 (41.06%)
	Only 3	281 (26.66%)	288 (27.25%)
	4 or more	43 (4.08%)	33 (3.12%)

Note: Patients with infusion date and infusion duration > 0 contribute to the summary statistics for each infusion.
1 One patient in the zoledronic acid group and one patient in the placebo group received the 1st and 3rd infusions but skipped the 2nd one. Another patient in the placebo group received the 1st, 3rd, and 4th doses, but skipped the second one.
Source: L2310 CSR Table 12-1（5.3.5.1.13）

治験薬の投与を中止した被験者はほとんどいなかった。有害事象のために投与を中止したのはプラセボ群の 1 名のみであった。その他は点滴ラインの問題およびその他の問題による投与中止であった。

各群で 5 名ずつ計 10 名の被験者には、誤った治験薬が 1 回以上投与された。これらの被験者は ITT として有効性が評価された。1 回のみの投与が誤投与であった被験者（各群 3 名）は、安全性では実際に投与された治験薬の投与群として取り扱った。2 回の投与で割り付け群と誤投与群の両群の治験薬が投与された被験者（各群 2 名）は、安全性ではもともと割り付けられた投与群として取り扱った。

14.2.4.2 有害事象

14.2.4.2.1 有害事象の表示

有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、ゾレドロン酸群（82.26%）およびプラセボ群（80.61%）で同等であった。

PSOC 別に最も高頻度（いずれかの群で 5%以上）にみられた有害事象を以下に示した（表 14-11）。

表 14-11 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=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Patients studied		
Total no. of patients	1054	1057
Total no. of patients with AEs	867 (82.26)	852 (80.61)
Primary system organ class affected		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	456 (43.26)	453 (42.86)
Infections and infestations	350 (33.21)	328 (31.03)
Injury, poisoning and procedural complications	291 (27.61)	335 (31.69)
General disorders and administration site conditions	265 (25.14)	193 (18.26)
Gastrointestinal disorders	262 (24.86)	267 (25.26)
Nervous system disorders	249 (23.62)	245 (23.18)
Cardiac disorders	154 (14.61)	157 (14.85)
Metabolism and nutrition disorders	151 (14.33)	140 (13.25)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	147 (13.95)	152 (14.38)
Vascular disorders	146 (13.85)	155 (14.66)
Psychiatric disorders	142 (13.47)	148 (14.00)
Skin and subcutaneous tissue disorders	109 (10.34)	91 (8.61)
Investigations	104 (9.87)	93 (8.80)
Renal and urinary disorders	100 (9.49)	105 (9.93)
Eye disorders	75 (7.12)	73 (6.91)
Blood and lymphatic system disorders	72 (6.83)	70 (6.62)

Note: Data are sorted in decreasing order of frequency with respect to zoledronic acid.
Note: A patient with multiple adverse events within a primary system organ class affected is counted only once.
Source: L2310 CSR Table 12-2（5.3.5.1.13）

表 14-12 PT 別の高頻度（いずれかの群で 2%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団） (1)

Preferred term	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Patients studied		
Total no. of patients	1054	1057
Total no. of patients with AEs	867 (82.26)	852 (80.61)
Preferred term		
Arthralgia	189 (17.93)	193 (18.26)
Urinary tract infection	112 (10.63)	101 (9.56)
Back pain	109 (10.34)	115 (10.88)
Fall	102 (9.68)	120 (11.35)
Pyrexia	92 (8.73)	33 (3.12)
Hypertension	72 (6.83)	57 (5.39)
Pain in extremity	62 (5.88)	51 (4.82)
Depression	60 (5.69)	62 (5.87)
Osteoarthritis	60 (5.69)	48 (4.54)
Edema peripheral	58 (5.50)	56 (5.30)
Pneumonia	58 (5.50)	59 (5.58)
Anemia	56 (5.31)	55 (5.20)
Diarrhea	55 (5.22)	50 (4.73)
Constipation	54 (5.12)	67 (6.34)
Myalgia	52 (4.93)	28 (2.65)
Nasopharyngitis	49 (4.65)	45 (4.26)
Nausea	47 (4.46)	48 (4.54)
Bronchitis	41 (3.89)	33 (3.12)
Headache	41 (3.89)	26 (2.46)
Post procedural complication	40 (3.80)	35 (3.31)
Vomiting	36 (3.42)	36 (3.41)
Asthenia	34 (3.23)	32 (3.03)
Bone pain	34 (3.23)	11 (1.04)
Insomnia	33 (3.13)	43 (4.07)
Musculoskeletal pain	33 (3.13)	13 (1.23)
Cardiac failure congestive	32 (3.04)	30 (2.84)
Cataract	32 (3.04)	24 (2.27)
Contusion	30 (2.85)	27 (2.55)
Hypercholesterolemia	30 (2.85)	22 (2.08)

表 14-12 PT 別の高頻度（いずれかの群で 2%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団） (2)

Preferred term	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Atrial fibrillation	29 (2.75)	27 (2.55)
Cough	29 (2.75)	37 (3.50)
Dehydration	26 (2.47)	24 (2.27)
Cerebrovascular accident	25 (2.37)	26 (2.46)
Chest pain	25 (2.37)	19 (1.80)
Weight decreased	25 (2.37)	22 (2.08)
Dyspnea	24 (2.28)	35 (3.31)
Hyperthermia	24 (2.28)	3 (0.28)
Creatinine renal clearance decreased	22 (2.09)	18 (1.70)
Dementia	22 (2.09)	25 (2.37)
Fatigue	22 (2.09)	13 (1.23)
Dizziness	21 (1.99)	42 (3.97)
Hip fracture	21 (1.99)	24 (2.27)
Hypotension	20 (1.90)	22 (2.08)
Medical device complication	20 (1.90)	27 (2.55)
Osteoporosis	19 (1.80)	45 (4.26)
Chronic obstructive pulmonary disease	17 (1.61)	34 (3.22)
Renal failure	17 (1.61)	24 (2.27)
Anxiety	14 (1.33)	24 (2.27)
Cystitis	12 (1.14)	22 (2.08)

Note: Data are sorted in decreasing order of frequency with respect to zoledronic acid.
Source: L2310 CSR Table 12-3（5.3.5.1.13）

14.2.4.2.2 有害事象の分析

試験でみられた有害事象は、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問題はなかった。

- 全般的評価

  最も高頻度（いずれかの群で 20.0%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、感染症および寄生虫症 infections and infestations、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders 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。これらの頻繁にみられた PSOC のうち、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions のみ群間で 5%以上（ゾレドロン酸群 25.14%、プラセボ群 18.26%）の発現率の差がみられた。この違いは、ビスホスホネート投与後にみられる、発熱 pyrexia の発現率が高かったことによるものであった。

ゾレドロン酸群でプラセボ群と比較して 2 倍以上の発現率であった有害事象は、発熱 pyrexia、骨痛 bone pain、筋骨格痛 musculoskeletal pain および高熱 hyperthermia であった。これらの有害事象は、急性期反応に一致する有害事象であり、治験薬の初回投与から 3 日以内に最も頻繁に発現した。プラセボ群でゾレドロン酸群と比較して 2 倍以上の発現率であった有害事象は、骨粗鬆症 osteoporosis、浮動性めまい dizziness および慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease であった。

有害事象の発現率は、初回投与から 2 回目の投与までが最も高かった（ゾレドロン酸群 74.38%、プラセボ群 71.14%）。2 回目と 3 回目の投与の間で、有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群で 55.62%、プラセボ群で 55.64%に減少し、3 回目の投与後の有害事象発現率は、ゾレドロン酸群で 52.00%、プラセボ群で 49.69%であった。

- 有害事象の重症度

有害事象の大部分は軽度（ゾレドロン酸群 17.36%、プラセボ群 16.27%）および中等度であった（ゾレドロン酸群 34.63%、プラセボ群 30.94%）。重度の有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群 30.27%、プラセボ群 33.40%であった。ゾレドロン酸群とプラセボ群を比較して重度の有害事象の発現率に 1%以上の違いがあった PSOC は、心臓障害 cardiac disorders（ゾレドロン酸群 5.88%、プラセボ群 8.51%）および神経系障害 nervous system disorders（ゾレドロン酸群 3.80%、プラセボ群 5.20%）であった。

PSOC が心臓障害でみられた発現率の違いは、プラセボ群に比較してゾレドロン群で心不全 heart failure および心筋梗塞 myocardial infarction の発現率が少なかったことが要因である（両 PT でそれぞれ、0.76%、1.23%）。神経系障害の違いは、プラセボ群で脳血管障害 cerebrovascular disorders が報告された被験者数が多かったためである（ゾレドロン酸群被験者なし、プラセボ群 4 名）。

- 因果関係が否定できない有害事象

治験担当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の発現率は、ゾレドロン酸群（15.28%）がプラセボ群（6.81%）の 2 倍以上であった（表 14-13）。この違いは、治験薬投与 3 日以内に発現した、急性期反応の発現率が高かったことによるものであった。

表 14-13 PT 別の高頻度（いずれかの群で 1.0%以上）にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Total no. of patients with AEs suspected to be related to study drug	161 (15.28)	72 (6.81)
Pyrexia	68 (6.45)	10 (0.95)
Myalgia	31 (2.94)	6 (0.57)
Bone pain	27 (2.56)	7 (0.66)
Hyperthermia	23 (2.18)	3 (0.28)
Arthralgia	19 (1.80)	4 (0.38)
Nausea	18 (1.71)	7 (0.66)
Headache	17 (1.61)	8 (0.76)
Chills	16 (1.52)	3 (0.28)
Asthenia	12 (1.14)	2 (0.19)

Note: Data are sorted in decreasing order of frequency with respect to zoledronic acid.
Source: L2310 CSR Table 12-4（5.3.5.1.13）

➢ 有害事象の発現時期

全体として治験薬投与 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 26.7%、プラセボ群 19.1%であった。この群間の差は、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、ゾレドロン酸群 12.14%はプラセボ群 3.12%と比較して約 4 倍の有害事象発現がみられたことが原因であった。

2 回目の治験薬投与 3 日以内の有害事象発現率は、ゾレドロン酸群 10.42%、プラセボ群 9.96%で初回投与より減少し、2 群間でほぼ同程度であった。3 回目の治験薬投与 3 日以内の有害事象発現率は、ゾレドロン酸群 10.77%、プラセボ群 9.01%であった。

治験薬投与 3 日超の有害事象発現率は、ゾレドロン酸群 76.8%、プラセボ群 77.6%でほとんど差はなかった。各治験薬投与後の発現率も群間で同様であった。

発現時期ごと（治験薬投与 3 日以内および 3 日超）で最も頻繁（5%以上）に発現した有害事象を以下に示した（表 14-14）。投与 3 日以内に 5%以上の発現がみられたのは、発熱 pyrexia のみであり、発現率の群間差は 6%であった｛ゾレドロン酸群 6.9%（73 名）、プラセボ群 0.9%（9 名）｝。ほとんどすべての被験者｛ゾレドロン酸群 6.83%（72 名）、プラセボ群 0.66%（7 名）｝で、最初の投与から 2 回目の投与までに最初の発熱の発現がみられた。2 回目の投与から 3 回目の投与までに発熱が報告された被験者は著しく減少した｛ゾレドロン酸群 0.41%（3 名）、プラセボ群 0.27%（2 名）｝。3 回目の投与後、ゾレドロン酸群の 3 名（0.92%、プラセボ群被験者なし）に発熱が報告された。発熱が消失するまでの日数（中央値）は、ゾレドロン酸群 3.0 日、プラセボ群 2.0 日で、発熱は一過性であることが確認された。

表 14-14 PT 別の投与 3 日以内および 3 日超に高頻度（いずれかの群で 5%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	≤ 3 days after any infusion		> 3 days after any infusion	
	Zoledronic acid	Placebo	Zoledronic acid	Placebo
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients studied				
Total no. of patients	1054	1057	1054	1057
Total no. of patients with AEs	281 (26.7)	202 (19.1)	809 (76.8)	820 (77.6)
Preferred Term				
Pyrexia	73 (6.9)	9 (0.9)	20 (1.9)	27 (2.6)
Arthralgia	33 (3.1)	23 (2.2)	170 (16.1)	175 (16.6)
Back pain	14 (1.3)	10 (0.9)	96 (9.1)	105 (9.9)
Urinary tract infection	14 (1.3)	4 (0.4)	102 (9.7)	98 (9.3)
Hypertension	10 (0.9)	4 (0.4)	62 (5.9)	53 (5.0)
Edema peripheral	7 (0.7)	6 (0.6)	53 (5.0)	51 (4.8)
Pneumonia	6 (0.6)	0 (0.0)	54 (5.1)	59 (5.6)
Pain in extremity	5 (0.5)	3 (0.3)	58 (5.5)	48 (4.5)
Constipation	4 (0.4)	8 (0.8)	50 (4.7)	60 (5.7)
Fall	4 (0.4)	4 (0.4)	99 (9.4)	118 (11.2)
Osteoarthritis	3 (0.3)	6 (0.6)	57 (5.4)	42 (4.0)
Depression	2 (0.2)	4 (0.4)	57 (5.4)	58 (5.5)
Anemia	1 (0.1)	5 (0.5)	55 (5.2)	50 (4.7)

Note: Data are sorted in decreasing order of frequency with respect to zoledronic acid with adverse events occurring within 3 days of study drug infusion.
Source: L2310 CSR Table 12-5（5.3.5.1.13）

14.2.4.3 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が発現した被験者数を以下に示した（表 14-15）。

表 14-15 死亡、その他重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象（安全性解析対象集団）

Category	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Deaths	101 (9.58)	141 (13.34)
SAEs	404 (38.33)	436 (41.25)
Discontinuations		
AEs causing discontinuation of study drug	56 (5.31)	50 (4.73)
AEs causing discontinuation from study	21 (1.99)	18 (1.70)
Laboratory abnormalities causing discontinuation from study	3 (0.28)	3 (0.28)

Note: Two patients (1 zoledronic acid and 1 placebo) from the ITT population died without receiving any study drug infusion, and are therefore excluded from the safety population presented in this table.
Source: L2310 CSR Table 12-6（5.3.5.1.13）

14.2.4.3.1 死亡

死亡率は、ゾレドロン酸群（101 名、9.58%）はプラセボ群（141 名、13.34%）と比較して少なかった。治験責任医師によって評価された死因を PSOC ごとに以下に示した（表 14-16）。

死因の最も高頻度な PSOC は心臓障害 cardiac disorders であり、その他の PSOC の 2 倍以上であった。発現率は、ゾレドロン酸群（36 名、3.42%）はプラセボ群（52 名、4.92%）と比較して少なかった。

最も高頻度な死因（いずれかの群で 0.5%以上）は、心停止 cardiac arrest、心不全 cardiac failure、心肺停止 cardio-respiratory arrest、敗血症 sepsis、肺炎 pneumonia、脳血管発作 cerebrovascular accident および呼吸不全 respiratory failure であった。これらのうちゾレドロン酸群でプラセボ群よりも 2 倍以上発現率が高かったのは、敗血症 sepsis｛ゾレドロン酸群 8 名（0.76%）、プラセボ群 4 名（0.38%）｝および脳血管発作 cerebrovascular accident｛ゾレドロン酸群 6 名（0.57%）、プラセボ群 3 名（0.28%）｝であり、プラセボ群でゾレドロン酸群よりも 2 倍以上発現率が高かったのは、心肺停止 cardio-respiratory arrest｛ゾレドロン酸群 5 名（0.47%）、プラセボ群 11 名（1.04%）｝および肺炎 pneumonia｛ゾレドロン酸群 4 名（0.38%）、プラセボ群 8 名（0.76%）｝であった。

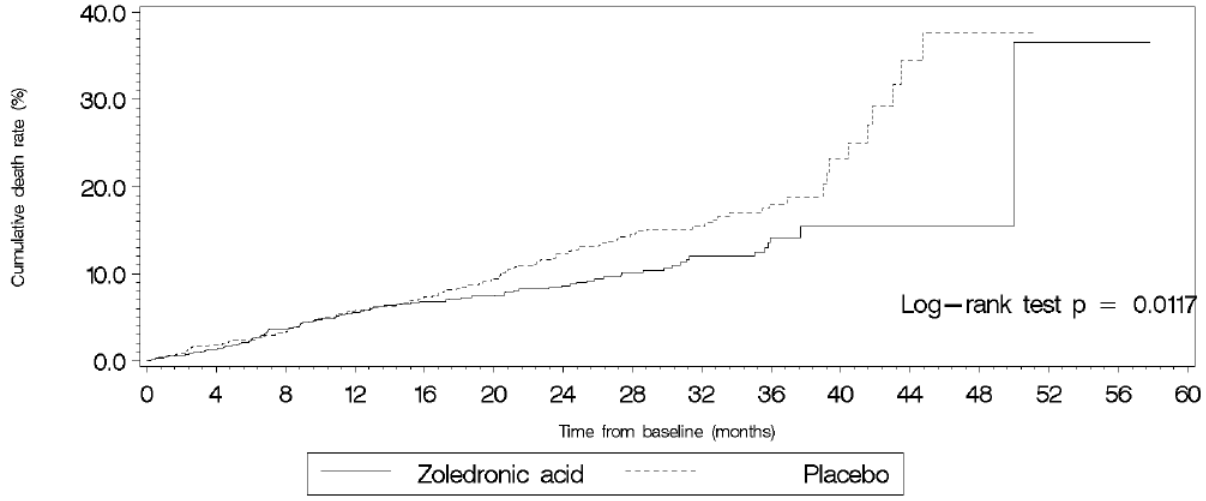
ゾレドロン酸群およびプラセボ群の各 1 名、計 2 名の被験者は、治験薬が投与されずに死亡したため安全性評価解析対象集団に含まれていない。したがって、死亡数にも含まれていない。

表 14-16 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 0.5%以上）にみられた死因（安全性解析対象集団）

Primary system organ class affected	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Total no. of patients who died	101 (9.58)	141 (13.34)
Cardiac disorders	36 (3.42)	52 (4.92)
Infections and infestations	18 (1.71)	14 (1.32)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (1.23)	22 (2.08)
Nervous system disorders	10 (0.95)	11 (1.04)
General disorders and administration site conditions	9 (0.85)	15 (1.42)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (0.66)	13 (1.23)

Note: Data are sorted in decreasing order of frequency with respect to zoledronic acid.
Source: L2310 CSR Table 12-7（5.3.5.1.13）

解析の結果、ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して、死亡のリスクの 28%有意な低減が確認された（ハザード比 0.72、95%信頼区間 0.56～0.93、P=0.0117）。両群の経時的な累積死亡率を以下に示した（図 14-2）。約 16 ヵ月より 2 つの群間で死亡率に差がみられた。これは 2 つの群間に臨床骨折の初発率に差がみられた約 4 ヵ月時点から約 12 ヵ月後であり、その後はともに並行した推移であった。



– P−value is from log−rank test.
– Cumulative discontinuation rate is estimated from Kaplan−Meier approach.

図 14-2 累積死亡率（安全性解析解析対象集団）

Source: L2310 CSR Figure 12-1（5.3.5.1.13）

36 ヵ月後（1,080 日目）の Kaplan-Meier 曲線の変化は、この時点以降の追跡している被験者が少数（ゾレドロン酸群 144 名、プラセボ群 149 名）であったため、1 例の死亡が大きく影響した。

14.2.4.3.2 重篤な有害事象

最も高頻度（いずれかの群で 1.0%以上）に発現した重篤な有害事象を以下に示した（表 14-17）。重篤な有害事象の発現頻度は、ゾレドロン酸群 38.33%、プラセボ群 41.25%と同様であった。ゾレドロン酸群で最も高頻度に発現した 5 つの重篤な有害事象は、肺炎 pneumonia、処置後合併症 post procedural complication、関節痛 arthralgia、脳血管発作 cerebrovascular accident およびうっ血性心不全 cardiac congestive failure でプラセボ群との発現率に大きな差はなかった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した被験者は、ゾレドロン酸群で 8 名（0.76%）、プラセボ群で 9 名（0.85%）であった。

表 14-17 PT 別の高頻度（いずれか群で 1.0%以上）にみられた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Total no. of patients with an SAE	404 (38.33)	436 (41.25)
Pneumonia	33 (3.13)	36 (3.41)
Post procedural complication	30 (2.85)	30 (2.84)
Arthralgia	25 (2.37)	24 (2.27)
Cerebrovascular accident	21 (1.99)	20 (1.89)
Cardiac failure congestive	18 (1.71)	20 (1.89)
Hip fracture	18 (1.71)	22 (2.08)
Cardiac failure	15 (1.42)	13 (1.23)
Sepsis	15 (1.42)	11 (1.04)
Medical device complication	14 (1.33)	16 (1.51)
Anemia	13 (1.23)	7 (0.66)
Cardiac arrest	13 (1.23)	13 (1.23)
Fall	13 (1.23)	10 (0.95)
Urinary tract infection	13 (1.23)	15 (1.42)
Atrial fibrillation	12 (1.14)	14 (1.32)
Myocardial infarction	12 (1.14)	15 (1.42)
Osteoarthritis	12 (1.14)	10 (0.95)
Femur fracture	11 (1.04)	14 (1.32)
Syncope	11 (1.04)	13 (1.23)
Dehydration	10 (0.95)	15 (1.42)
Respiratory failure	9 (0.85)	13 (1.23)
Dyspnea	8 (0.76)	11 (1.04)
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (0.66)	13 (1.23)
Abdominal pain	4 (0.38)	11 (1.04)
Cardio-respiratory arrest	4 (0.38)	11 (1.04)
Femoral neck fracture	2 (0.19)	14 (1.32)

Note: Data are sorted in decreasing order of frequency with respect to zoledronic acid.
Source: L2310 CSR Table 12-9（5.3.5.1.13）

14.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止の原因となった有害事象（いずれかの群で発現率 0.25%以上）を以下に示した（表 14-18）。有害事象によって中止となった被験者の割合は、ゾレドロン酸群 5.31%、プラセボ群 4.73%と同程度であった。なお、治験薬投与を中止した被験者でも、有効性および安全性を追跡するため試験にはそのまま参加することを推奨した。

表 14-18 PT 別の高頻度（いずれかの群で 0.25%以上）にみられた治験薬投与中止の原因となった有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	Zoledronic acid N=1054 n (%)	Placebo N=1057 n (%)
Total no. of patients with an AE leading to discontinuation from study drug	56 (5.31)	50 (4.73)
Creatinine renal clearance decrease	5 (0.47)	4 (0.38)
Renal failure	5 (0.47)	2 (0.19)
Sepsis	4 (0.38)	1 (0.09)
Cardiac failure	3 (0.28)	1 (0.09)
General physical health deterioration	3 (0.28)	0 (0.00)
Cardiac arrest	2 (0.19)	3 (0.28)
Cerebrovascular accident	2 (0.19)	4 (0.38)
Cardio-respiratory arrest	0 (0.00)	4 (0.38)

Source: L2310 CSR Table 12-10（5.3.5.1.13）

14.2.4.4 臨床検査値の評価

血液学的検査はベースラインのみで測定し、治験薬投与後の測定は計画しなかった。

血液生化学的検査のベースラインからの変化に関して、群間で臨床的に明らかな差はなかった。臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常のあった被験者数を以下に示した（表 14-19）。カルシウムの高値を除いて、異常の基準に該当した被験者のいずれの検査値でも群間で臨床的に有意な差はなかった。

臨床的に注目すべきカルシウムの高値が報告された被験者のデータを検討した。ゾレドロン酸群の 1 名（被験者番号：0470/00001）は、12、24 および 36 ヵ月後に持続的な高カルシウム血症 hypercalcemia（ベースライン値 2.75 mmol/L）であった。関連した有害事象はなかった。ゾレドロン酸群の 2 例目（被験者番号：0412/00001）は、12 および 24 ヵ月後に臨床的に顕著なカルシウム高値（ベースライン値 2.54 mmol/L）であり、有害事象として副甲状腺機能亢進症 hyperparathyroidism が報告された。ゾレドロン酸群の 3 例目（被験者番号：0306/00016）は、投与 24 ヵ月後に血清カルシウム値が 3.15mmol/L に顕著に上昇し（ベースライン値 2.52 mmol/L）、また中等度の有害事象として腎機能障害 renal impairment および重篤な有害事象として脱水 dehydration を発現した。約 2 ヵ月後に高カルシウム血症 hypercalcemia が報告された。プラセボ群の 1 名を含む残りの被験者はすべて一度のみ顕著な高カルシウム血症 hypercalcemia がみられた。カルシウム値の上昇を説明する明らかな被験者背景はなかった。

表 14-19 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）

Laboratory test	Criterion	Zoledronic acid N=1054 Total	n	%	Placebo N=1057 Total	n	%
Albumin	< 25 g/L	752	1	0.13	741	2	0.27
Alkaline phosphatase	> 280 U/L	866	3	0.35	876	2	0.23
Urea	> 14.3 mmol/l	792	23	2.90	788	14	1.78
Calcium	> 2.89 mmol/l	902	5	0.55	917	1	0.11
Chloride	< 85 mmol/l	795	0	0.00	793	1	0.13
Creatinine	> 221 µmol/l	886	3	0.34	900	6	0.67
Sodium	< 125 mmol/l	794	0	0.00	792	1	0.13
	> 154 mmol/l	794	1	0.13	792	0	0.00
Potassium	< 3 mmol/l	788	1	0.13	787	1	0.13
	> 6 mmol/l	788	11	1.40	787	8	1.02
SGOT (AST)	> 100 U/L	757	4	0.53	747	4	0.54
SGPT (ALT)	> 110 U/L	768	5	0.65	753	5	0.66
Total protein	> 95 g/L	777	1	0.13	765	0	0.00
Uric acid	< 89 µmol/l	773	1	0.13	761	1	0.13
	> 595 µmol/l	773	10	1.29	761	13	1.71

Total = the number of patients with non-clinical notable baseline values and at least one postbaseline values.
n = the number of patients who reported the event at least once during the study.
% = (n / Total)*100.
Source: L2310 CSR Table 12-11（5.3.5.1.13）

14.2.4.5 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

14.2.4.5.1 バイタルサイン

血圧および脈拍はベースラインのみで測定し、治験薬投与後の測定は計画しなかった。

14.2.4.5.2 体重および身長

体重および身長のベースラインからの変化に関して、群間で臨床的に明らかな差はなかった。7%を超える体重の変化を臨床的に顕著な変化とした。ゾレドロン酸群の 29.0%、プラセボ群の 24.3%に臨床的に顕著な体重増加がみられ、ゾレドロン酸群の 13.7%、プラセボ群の 17.3%に臨床的に顕著な体重減少がみられた。

14.2.4.5.3 安全性に関する特別な項目

- 腎に対する安全性

  潜在的な腎機能障害を検討するために、以下の基準を設定した。

  - 腎機能検査値異常の発現
    - 血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL 超の増加
    - クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満
    - クレアチニンクリアランスがベースラインで 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

ベースラインのクレアチニンクリアランス値別に、腎機能検査値が事前に定義された基準に合致した被験者数を以下に示した（表 14-20）。試験中のいずれの時期でも、上記 3 つの基準に該当する腎機能検査値異常の発現率は 2 群間で同様であった。ゾレドロン酸群では、ベースラインのクレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下の軽度から中等度の腎不全患者であっても、腎機能検査値異常のリスクの増大はみられなかった。

表 14-20 事前に規定された基準に合致した腎機能検査値異常（安全性解析対象集団）

Renal abnormality criteria	Baseline calculated creatinine clearance level	Zoledronic acid			Placebo		
		N	n	(%)	N	n	(%)
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL(1)	< 30 mL/min	1	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	≥ 30 - < 35 mL/min	32	5	(15.6)	36	4	(11.1)
	≥ 35 - < 40 mL/min	46	4	(8.7)	44	4	(9.1)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	129	13	(10.1)	120	18	(15.0)
	> 50 - < 60 mL/min	120	8	(6.7)	147	7	(4.8)
	≥ 60 mL/min	557	25	(4.5)	552	17	(3.1)
	All patients	886	55	(6.2)	900	50	(5.6)
Treatment emergent creatinine clearance < 30 mL/min(2)	< 30 mL/min	0	0	---	0	0	---
	≥ 30 - < 35 mL/min	32	22	(68.8)	35	19	(54.3)
	≥ 35 - < 40 mL/min	46	15	(32.6)	43	17	(39.5)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	128	22	(17.2)	117	24	(20.5)
	> 50 - < 60 mL/min	120	8	(6.7)	145	5	(3.4)
	≥ 60 mL/min	556	5	(0.9)	551	0	(0.0)
	All patients	882	72	(8.2)	891	65	(7.3)
Creatinine clearance decreases ≥ 30% with baseline value ≤ 60 mL/min(3)	< 30 mL/min	1	0	(0.0)	1	0	(0.0)
	≥ 30 - < 35 mL/min	32	7	(21.9)	35	7	(20.0)
	≥ 35 - < 40 mL/min	46	8	(17.4)	43	8	(18.6)
	≥ 40 - ≤ 50 mL/min	128	25	(19.5)	117	30	(25.6)
	> 50 - < 60 mL/min	120	31	(25.8)	145	27	(18.6)
	60 mL/min	12	1	(8.3)	9	0	(0.0)
	All patients	339	72	(21.2)	350	72	(20.6)

(1) N = the number of patients with evaluable measurements at both baseline and the post-baseline visit.
(2) N = Number of patient with baseline CrCl >= 30 mL/min and at least one post-baseline visit.
(3) N = Number of patient with baseline CrCl <= 60 mL/min and at least one post-baseline visit.
n = the number of patients meeting the criterion.
Source: L2310 CSR Table 12-12（5.3.5.1.13）

腎機能の変化に関連した有害事象は、ゾレドロン酸群 60 名（5.69%）、プラセボ群 61 名（5.77%）と両群で同程度であった。投与群のいずれかで 1.0%以上の被験者に報告された事象は、腎クレアチニンクリアランスの減少 creatinine renal clearance decreased｛ゾレドロ

ン酸群 22 名（2.09%）、プラセボ群 18 名（1.70%）｝、腎不全 renal failure｛ゾレドロン酸群 17 名（1.61%）、プラセボ群 24 名（2.27%）｝および急性腎不全 renal failure acute｛ゾレドロン酸群 12 名（1.14%）、プラセボ群 15 名（1.42%）｝であった。

ゾレドロン酸群 160 名（15.18%）およびプラセボ群 146 名（13.81%）の被験者が腎機能に関する事象（腎機能の有害事象または事前に定義された検査値異常）を有し、独立判定委員会によるレビューを受けた。このうちゾレドロン酸群 87 名（8.25%）、プラセボ群 90 名（8.51%）が臨床的に重要な腎機能障害であることが確認された。

腎機能障害発現率は群間で同程度であった。また、ベースラインのクレアチニンクリアランスと腎機能障害発現に明らかな関連性はなかった。

- 重篤な不整脈および死因

重篤な不整脈を発現したゾレドロン酸群の 24 名（2.28%）およびプラセボ群の 39 名（3.69%）の被験者の情報が検討のため独立判定委員会へ送付された。このうちゾレドロン酸群の 19 名（1.80%）およびプラセボ群の 28 名（2.65%）が重篤な不整脈と判定された。

独立判定委員会で心臓疾患による死亡とされた被験者は、ゾレドロン酸群で 11 名（1.04%）、プラセボ群で 18 名（1.70%）であった。判定委員会で独立脳血管疾患による死亡とされた被験者は、ゾレドロン酸群で 7 名（0.66%）、プラセボ群で 7 名（0.66%）であった。

これらの結果に基づき、ゾレドロン酸が重篤な不整脈、心臓または脳卒中に関連した死亡のリスクを増加させる根拠はないと考えられた。

- 低カルシウム血症

ゾレドロン酸群の 9 名（0.85%）およびプラセボ群の 3 名（0.28%）の被験者が事前に定義された基準に合致し、独立判定委員会で検討された。このうちゾレドロン酸群の 3 名（0.28%）が低カルシウム血症と確認できると判定された。プラセボ群に低カルシウム血症と判定された被験者はなかった。ゾレドロン酸群の低カルシウム血症の 3 名のうち 2 名は投与初日から 30 日を経過してからの発現であり、治験責任医師および独立判定委員会により治験薬との関連はないと考えられた。3 症例目は、初回投与の翌日に事象が発現し、治験責任医師および独立判定委員会により治験薬との関連があると考えられた。

- 眼障害

専門家により検討されたすべての眼の事象は、眼障害｛ゾレドロン酸群 21 名（1.99%）、プラセボ群 16 名（1.51%）｝と確定した。専門家による検討で、ゾレドロン酸群の 4 名およびプラセボ群の 1 名では、眼障害は治験薬と関連があるかもしれないまたはおそらく関連があると判定された。

- 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 6 名（0.57%）およびプラセボ群の 11 名（1.04%）の被験者が顎顔面の事象を有し、独立判定委員会で検討された。事前に定義された基準「適切な治療にもかかわらず、6 週間を超える期間にわたって顎骨の露出が

認められる」に従い、独立判定委員会は 1 名を除いて顎骨壊死に関連のあるものではないと判定した。残る 1 名はプラセボ群の被験者で、確定できないと判定された。

本データは、ゾレドロン酸と顎骨壊死の関連がないことを示す更なるエビデンスである。

- 無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節

ゾレドロン酸群の 23 名（2.18%）およびプラセボ群の 26 名（2.46%）の被験者が無血管性骨壊死を有し、独立判定委員会で検討された。このうちゾレドロン酸群の 6 名（0.57%）およびプラセボ群の 4 名（0.38%）の被験者は無血管性骨壊死の事象と確定された。

ゾレドロン酸群の 9 名（0.85%）およびプラセボ群の 8 名（0.76%）の被験者が骨折後の遷延治癒／偽関節を有し、判定委員会で検討された。ゾレドロン酸群 9 名の内訳は、骨折を有していた側の大腿骨近位部での新たな骨折 7 名、反対側の大腿骨近位部の骨折 1 名および上腕骨骨折 1 名であり、プラセボ群 8 名の内訳は、橈骨遠位骨折 3 名、肩の骨折 2 名、骨折を有していた側の大腿骨近位部での新たな骨折 2 名、反対側の大腿骨近位部の骨折 1 名であった。骨折後の遷延治癒／偽関節が確定されたのは、ゾレドロン酸群で 3 名｛0.28%（骨折を有していた側の大腿骨近位部での新たな骨折 2 名、上腕骨骨折 1 名）｝、プラセボ群で 3 名{0.28%（骨折を有していた側の大腿骨近位部での新たな骨折 1 名、反対側の大腿骨近位部の骨折 1 名、肩の骨折 1 名）}であった。

本データは、ゾレドロン酸が無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節のリスクを増大させる根拠はなかったことを示している。

- 大腿骨近位部骨折の遷延治癒

大腿骨近位部骨折の遷延治癒と確定された被験者の割合は、ゾレドロン酸群 34 名（3.23%）、プラセボ群 29 名（2.74%）と 2 群間で同様であった。「無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節」で述べたように、ゾレドロン酸群の 2 名、プラセボ群の 1 名に骨折を有していた側の大腿骨近位部での新たな骨折後の遷延治癒／偽関節が確認できると判定された。これらの被験者は、大腿骨近位部骨折の遷延治癒の可能性があると判定された被験者には含まれていなかったため、合計するとゾレドロン酸群 36 名（3.42%）、プラセボ群 30 名（2.84%）の被験者に大腿骨近位部骨折の遷延治癒／偽関節が確認できると判定された。以上からゾレドロン酸群が大腿骨近位部骨折治癒の遅延リスクを増加させる根拠はなかった。

14.3 結論

14.3.1 有効性

- ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して臨床骨折の発生リスクを 35%有意に低減した（ハザード比 0.65、95%信頼区間 0.50～0.84、p=0.0012）。
- ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して臨床椎体骨折および非椎体骨折のリスクをそれぞれ 46%（ハザード比 0.54、95%信頼区間 0.32～0.92、p=0.0210）および 27%（ハザード比 0.73、95%信頼区間 0.55～0.98、p=0.0338）有意に低減した。
- ゾレドロン酸群はプラセボ群と比較して複数回発生した臨床骨折の発生リスクを 33%有意に低減した（ハザード比 0.67、95%信頼区間 0.48～0.93、p=0.0197）。

- ゾレドロン酸群は、大腿骨近位部 BMD の増加または維持に関して、プラセボに対する優越性を示した。添付文書中の記載事項を検討するために事前に定めた大腿骨近位部 BMD に関するすべての重要な副次評価項目は満たされた。
- ゾレドロン酸群は、プラセボ群と比較して 24 ヵ月後の EQ VAS で評価した被験者の健康状態を有意に改善させた。
- ゾレドロン酸群は、プラセボと比較して緊急治療室への来院を有意に減少させた。

14.3.2 安全性

- ゾレドロン酸を投与した被験者では、プラセボを投与した被験者と比較して死亡のリスクが 28%低かった（ハザード比 0.72、95%信頼区間 0.56～0.93）。
- ゾレドロン酸は、全般的に安全で、忍容性は良好であった。
- 有害事象および重篤な有害事象の発現率に関して群間に差はなかった。
- 急性期反応は一過性であり、初回投与 3 日以内に発現して 3 日以内に回復することが多かった。
- ゾレドロン酸が重篤な不整脈、心臓または脳卒中に関連した死亡の発現リスクを増大させることを示すエビデンスは認められなかった。
- ゾレドロン酸はベースライン時にクレアチニンクリアランスが 30 mL/min まで低下していた被験者でも、腎機能検査値異常のリスクを増大させなかった。

15. N2312 試験（海外 III 相試験、参考資料）

15.1 試験方法の概要

15.1.1 試験の標題

閉経後骨減少症を対象に骨減少の予防として、ゾレドロン酸 5 mg を年 1 回点滴静注（無作為割り付け時および 12 ヵ月後）した時と無作為割り付け時のみ点滴静注した時の有効性と安全性を検証する 2 年間の国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

15.1.2 治験責任医師

MD. Benhamou CL 他

15.1.3 治験実施医療機関

ヨーロッパ、米国を含む 5 ヵ国、計 28 施設

15.1.4 公表文献

McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou C. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: A randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology 2009; 144(5): 999-1007.

15.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2004 年 7 月 26 日
最終被験者の観察終了日：2008 年 2 月 15 日

15.1.6 開発のフェーズ

III 相

15.1.7 試験の目的

15.1.7.1 主要目的

- 腰椎 BMD のベースラインから 24 ヵ月後の変化率について、ゾレドロン酸 5 mg の年 1 回点滴静注（無作為割り付け時および 12 ヵ月後）が、Stratum I および Stratum II でプラセボに対して優れることを検証する。
- 腰椎 BMD のベースラインから 24 ヵ月後の変化率について、ゾレドロン酸 5 mg の点滴静注（無作為割り付け時のみ）が、Stratum I および Stratum II でプラセボに対して優れることを検証する。

なお、45 歳以上の閉経後骨減少症患者を閉経後の経過年数に応じて、閉経から 5 年未満は Stratum I、5 年以上は Stratum II に層別化した。

15.1.7.2 副次目的

投与群は次のように定義した。

- ZOL 2×5 mg 群：無作為割り付け時および 12 ヵ月後にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注
- ZOL 1×5 mg 群：無作為割り付け時にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注および 12 ヵ月後にプラセボを投与
- プラセボ群：無作為割り付け時および 12 ヵ月後にプラセボを投与

- 各 Stratum のベースラインに対する 6､12 および 18 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率に関して、以下の比較を行い、評価する（注：最終解析には 6 および 18 ヵ月後を組入れず、24 ヵ月後はすべての比較で組入れた。この変更は、解析より前に決定された）。
  - ZOL 2×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 1×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 2×5 mg 群対 ZOL 1×5 mg 群（この比較には 24 ヵ月後の結果も組入れた）
- 各 Stratum のベースラインに対する 6、12、18 および 24 ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部および橈骨遠位部 BMD 変化率に関して、以下の比較を行い評価する（注：最終解析には 6 および 18 ヵ月後を組入れなかった。この変更は､解析より前に決定された）。
  - ZOL 2×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 1×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 2×5 mg 群対 ZOL 1×5 mg 群
- 各 Stratum のベースラインに対する 1、3、6、9、12、15、18 および 24 ヵ月後の骨吸収および骨形成マーカーの変化に関して、以下の比較を行い評価する。
  - ZOL 2×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 1×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 2×5 mg 群対 ZOL 1×5 mg 群
- プラセボに対するゾレドロン酸の全般的な安全性および忍容性を評価する。

15.1.7.3 その他の目的

- 両 Stratum をあわせた集団でベースラインに対する 12、24 ヵ月後の身長の変化に関して以下の比較を行う。
  - ZOL 2×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 1×5 mg 群対プラセボ群
  - ZOL 2×5 mg 群対 ZOL 1×5 mg 群
- EQ-5D および Short Form-36 Health Survey（以下、SF-36）質問票を用い、12、24 ヵ月後の健康状態に関連した QOL の評価について、ゾレドロン酸とプラセボを比較する。

15.1.8 試験方法

本試験は、閉経後骨減少症（骨量減少）患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、4 週間のスクリーニング期間および 24 ヵ月の治療期間で構成された。全試験期間は、約 25 ヵ月であった。スクリーニング時、インフォームドコンセントに文書により同意した被験者には、カルシウム 500～1,200 mg／日とビタミン D 400～800 IU／日をスクリーニング時から試験期間を通して投与した。

適格とされた被験者は、閉経後経過年数に応じて層別化し（閉経後 5 年未満は Stratum I、閉経後 5 年以上は Stratum II）、以下の各群のいずれかに均等に無作為割り付けした。

- ZOL 2×5 mg 群
- ZOL 1×5 mg 群
- プラセボ群

評価はベースライン時の来院後 1 ヵ月、3 ヵ月から、その後 18 ヵ月まで 3 ヵ月ごとに行われ、24 ヵ月来院で試験を完了した。

中間解析は計画しなかった。

全体の試験デザインの概要を図 15-1 に、評価スケジュールを表 15-1 に示した。各評価項目の実施時期を「X」で示した。

	Screening										
Period	Scr 1	Scr 2[1]	BL	Double-blind treatment							
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Day	-28 to -3	-26 to -3	1	30	90	180	270	365	455	545	730
Month				1	3	6	9	12	15	18	24
Randomiza-tion			X								
Study drug Adm.			X					X			

Scr = screening; BL = baseline

[1] Screening visit 2 was completed if the creatinine clearance from screening visit 1 was ≥ 30.0 mL/min and < 60.0 mL/min.

図 15-1 試験のデザインの概要

Source: N2312 CSR Figure 9-1（5.3.5.1.14）

表 15-1 来院および評価スケジュール

	Cat.	Screening		Double – blind treatment								
Visit		1	21	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Day		-28 to -4	-26 to –3	1	30	90	180	270	365	455	545	730
Month					1	3	6	9	12	15	18	24
Informed consent	S	X										
Medical history	D	X	X	X								
Inclusion/exclusion criteria	S	X	X									
Demography/Background	D	X		X								
Prior/ Concomitant medications	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse experiences	D			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	D	X		X					X			X
Height (stadiometer if available)	D	X							X			X
HE instruments (EQ-5D and SF-36)[2]	D			X					X			X
IVRS call		X		X					X			X
Physical examination	S	X							X			X
Serum chemistry, urinalysis[3]		X			X				X[4]			X
Hematology	D	X							X[4]			X
Bone marker (blood and urine)[5]	D			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum chemistry for CrCl, and weight [6]	D	X	X[7]		X				X			X
Serum 25 hydroxy vitamin D[8]	D	X										
DAR, zoledronic acid or placebo	D			X					X			
DXA :lumbar spine, hip and distal radius	D	X[9]					X		X		X	X
Vertebral x-ray	D	X[9]										
Dispense calcium/vitamin D8	S				X	X	X	X	X	X	X[10]	
Study completion / premature discontinuation visit												X

Cat = category; S = source data verification only, D = database; CrCl = Creatinine clearance

1 Patients with calculated CrCl ≥ 30.0 mL/min or <60.0 mL/min at Visit 1 required re-test at Visit 2. Lab results were to be available prior to the next visit

2 Both questionnaires administered prior to study procedures or evaluation by a provider so that interactions between the respondent and the provider would not influence the respondent's answers to the questionnaires

3 Study infusion withheld for serum calcium < 8 mg/dL (2 mmol/L) at dosing.

4 Blood for lab analysis obtained up to 3 weeks prior to Visit 8 so that results were available prior to dosing

5 Serum samples for bone markers collected required an 8 hour fasting state

6 CrCl values obtained within the 3 weeks prior to dosing (at Visits 3 and 8) and available to the investigator prior to dosing. The patient's weight was obtained and recorded each time a blood sample was drawn for CrCl.

7 CrCl at Visit 2 performed only if the CrCl value for Visit 1 is ≥30 mL/min or < 60 mL/min

8 Elemental calcium 500 – 1200 mg daily (divided doses when applicable), and Vitamin D 400 - 800 IU daily, began at screening and continued throughout the study.

9 DXA results were to be available for review by the site prior to performing the screening X-ray in order to avoid unnecessary exposure to radiation and to improve efficiency in screening. BMD T-score (lumbar spine and hip) results obtained at Visit 1 determined patient eligibility. Vertebral x-rays were reviewed at the site and by central imaging laboratory for central expert reader review; this verification was required prior to patient randomization. Post-randomization DXA scans were only reviewed by the central imaging laboratory. DXA scans obtained within 3 months of screening on the same machine used during the course of the trial were permitted for the screening evaluation and repeat scans were not required.

10 Six month supply

Source: N2312 CSR Table 9-2（5.3.5.1.14）

15.1.9 目標被験者数

北アメリカ、ヨーロッパの約 28 施設から 588 名の被験者を登録する計画とした。

15.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、閉経後の骨減少症女性患者とした。選択基準は以下のとおり。

- 45 歳以上で、以下の基準のいずれか 1 つを満たす女性
  - ・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 ヵ月間以上経過
  - ・1 年以上前に両側卵巣摘除の記録がある
- 腰椎 BMD T スコアが−1.0 未満で−2.5 超の骨減少症の患者
- 大腿骨頸部 BMD T スコアが−2.5 超の患者

15.1.11 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（治験薬を除く）
- PTH 製剤
- フッ化ナトリウムまたはラネル酸ストロンチウム製剤
- カルシトニン製剤
- SERM
- エストロゲン
- チボロン
- 現在開発中の他の治験薬

15.1.12 治験薬、用量および投与方法

15.1.12.1 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）

15.1.12.2 投与方法

ゾレドロン酸 5.0 mg/100 mL またはプラセボ 100 mL は、Visit 3 および Visit 8 に末梢静脈内投与部位から 15 分以上かけて点滴静注した。点滴静注はエアーベント点滴静注チューブ（一定流量にするため）で 20～22 ゲージの血管カテーテルを通じて注入され、注入前後に 10 mL の生理食塩水でチューブを洗い合計注入量を 120 mL とした。なお、すべての被験者にはカルシウム 500～1,200 mg／日およびビタミン D400～800 IU／日がスクリーニング時から試験期間中を通じて投与された。

15.1.13 投与回数および観察期間

年 1 回、計 2 回投与された。観察期間は 24 ヵ月間であった。

15.1.14 評価方法

15.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目：腰椎 BMD の 24 ヵ月後のベースラインに対する変化率
- 副次評価項目
  - 各 Stratum の 6、12 および 18 ヵ月後のベースラインに対する腰椎 BMD の変化率
  - 各 Stratum の 6、12、18 および 24 ヵ月後のベースラインに対する大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部および橈骨遠位部 BMD の変化率
  - 各 Stratum の 1、3、6、9、12、15、18 および 24 ヵ月後のベースラインに対する骨吸収および骨形成マーカーの変化

[2] 評価方法

- BMD の測定：腰椎、大腿骨近位部、転子部、大腿骨頸部および橈骨遠位部 BMD を DXA で測定した（スクリーニング時、6、12、18 および 24 ヵ月後）。DXA の結果は中央の読影担当者により評価された。
- 骨代謝マーカー解析：骨吸収および骨形成マーカー測定のための採血と採尿は、無作為割り付け時およびベースライン後のすべての来院時に行われ、後日分析できるよう保存された。
- 臨床骨折：各来院時に、前回の来院以後に骨折があったかどうかを被験者に質問した。骨折ありのすべての報告に対して、X 線検査報告書のコピー、外科手術確認書または X 線写真のコピーが確認のために要求された。臨床椎体骨折を確認するため、現時点の X 線写真、可能であれば委託医師により撮影された側方像を入手した。入手できない場合は、来院時に撮影し、中央で確認した。

15.1.14.2 安全性評価

安全性評価として、来院時の所見、定期的な血液生化学検査、尿検査、身体検査および体重測定により、すべての有害事象のモニタリングと記録を行った。試験期間中、腎、骨の安全性および臨床骨折を詳細にモニタリングした。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。

15.1.14.3 探索的評価

身長は、スタジオメーターを用いて、スクリーニング、12 ヵ月後および 24 ヵ月後に 2 回の測定を mm 単位で実施した。2 回の測定値に 4 mm 以上の差があれば再測定を行った。2 回（または 4 回）の平均値を解析に用いた。

評価可能な国では、EQ-5D および SF-36 質問票を用いて健康状態に関連した QOL の評価を行った。

15.1.15 統計手法

無作為化され、治験薬が投与されたすべての被験者を ITT 集団および安全性解析対象集団とした。また、ITT 集団のうち、実施計画書からの重大な逸脱がない被験者を PP 集団とした。

主要解析はベースラインに対する 24 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率の差に関して、各 Stratum の ITT 集団で治療（プラセボ群、ZOL 1×5 mg 群、および ZOL 2×5 mg 群）および地域を説明変数とした二元配置分散分析モデルを用いて行った。多重比較検定の調整を行うために閉手順を用いた。まず、プラセボ群対 ZOL 2×5 mg 群の比較を各 Stratum とも有意水準 5%で行った。各 Stratum での検定で統計学的に有意な結果が得られれば、プラセボ群対 ZOL 1×5 mg 群の比較を各 Stratum とも有意水準 5%で実施した。

主要解析に加え、ZOL 2×5 mg 群と ZOL 1×5 mg 群との比較を、2 つのゾレドロン酸投与法の有効性プロファイルの差を区別するために実施した。この 2 つのゾレドロン酸投与法の比較は本試験が群間差を示すほどの検出力を有していないために、探索的解析とみなした。

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 および PT 別に集計した（MedDRA Ver.10.1、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。

15.1.16 被験者数の設定根拠

ベースラインから 24 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率が、各 Stratum の ZOL 1×5 mg 群でプラセボ群よりも 3.5%の増加を示すと仮定し、標準偏差 6.0%とすると、各群当たり約 78 名の被験者のとき、約 95%の検出力で ZOL 1×5 mg 群のプラセボ群に対する優越性を示すことができる。プラセボに対し各 Stratum で優越性を示すことが必要であることから、ゾレドロン酸群とプラセボ群を比較した時の検出力は 90%以上となった。また、ベースラインから 24 ヵ月後の腰椎 BMD の変化率が、各 Stratum の ZOL 2×5 mg 群でプラセボ群よりも 3.5%の増加を示すと仮定すると、各群当たり約 78 名の被験者のとき、約 95%の検出力で ZOL 2×5 mg 群のプラセボ群に対する優越性を示すことができる。プラセボに対し各 Stratum で優越性を示すことが必要であることから、ゾレドロン酸群とプラセボ群を比較した時の検出力は 90%以上となった。閉手順が実施されたことから、本試験全体の検出力は 81%以上となった。被験者の 80%は 24 ヵ月間の試験を完了すると予想されたため、24 ヵ月間の試験に必要な被験者数を約 588 名と設定した。

15.2 結果の要約

15.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

計 581 名の被験者が無作為割り付けされ、Stratum I に 224 名、Stratum II に 357 名が組入れられた。

- Stratum I

  Stratum I の被験者の内訳を表 15-2 に示した。無作為割り付けされた被験者のうち、198 名（88.4%）が試験を完了し、26 名（11.6%）が試験を中止した。

  試験を中止した Stratum I の被験者の割合は、ZOL 1×5 mg 群（17.1%）で最も高く、次いで ZOL 2×5 mg 群（11.7%）、プラセボ群（6.5%）であった。全体で最も多い中止理由は、

同意撤回であり、同意を撤回した被験者は ZOL 1×5 mg 群（10.0%）で他の群（ZOL 2×5 mg 群 5.2%、プラセボ群 3.9%）より多かった。次に多かった中止理由は追跡調査不能であり、ZOL 1×5 mg 群（5.7%）が最も割合が高く、ZOL 2×5 mg 群（3.9%）およびプラセボ群（1.3%）と続いた。群間にその他の大きな差はなかった。

表 15-2 被験者の内訳、Stratum I（ITT 集団）

Disposition/reason	ZOL 2x5 mg (N=77) n (%)	ZOL 1x5 mg (N=70) n (%)	Placebo (N=77) n (%)	Total (N=224) n (%)
Completed	68 (88.3)	58 (82.9)	72 (93.5)	198 (88.4)
Discontinued	9 (11.7)	12 (17.1)	5 (6.5)	26 (11.6)
Abnormal test procedure result (s)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
Adverse event (s)	2 (2.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	3 (3.9)	4 (5.7)	1 (1.3)	8 (3.6)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject withdrew consent	4 (5.2)	7 (10.0)	3 (3.9)	14 (6.3)

Stratum I: women < 5 years from menopause
Source: N2312 CSR Table 10-1（5.3.5.1.14）

- Stratum II

Stratum II の被験者の内訳を表 15-3 に示した。無作為割り付けされた被験者のうち、325 名（91.0%）が試験を完了し、32 名（9.0%）が試験を中止した。

試験を中止した Stratum II の被験者の割合は、ZOL 1×5 mg 群（13.5%）で最も高く、次いでプラセボ群（7.2%）および ZOL 2×5 mg 群（6.6%）であった。全体で最も多い中止理由は、同意撤回であり、ZOL 1×5 mg 群（8.1%）が他の群（ZOL 2×5 mg 群 3.3%、プラセボ群 4.8%）より多かった。その他は群間に大きな差はなかった。

表 15-3 被験者の内訳、Stratum II（ITT 集団）

Disposition/reason	ZOL 2x5 mg (N=121) n (%)	ZOL 1x5 mg (N=111) n (%)	Placebo (N=125) n (%)	Total (N=357) n (%)
Completed	113 (93.4)	96 (86.5)	116 (92.8)	325 (91.0)
Discontinued	8 (6.6)	15 (13.5)	9 (7.2)	32 (9.0)
Abnormal test procedure result (s)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event (s)	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.8)	4 (1.1)
Death	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Lost to follow-up	2 (1.7)	2 (1.8)	1 (0.8)	5 (1.4)
Protocol violation	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
Subject withdrew consent	4 (3.3)	9 (8.1)	6 (4.8)	19 (5.3)

Stratum II: women ≥ 5 years from menopause
Source: N2312 CSR Table 10-2（5.3.5.1.14）

- 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 15-4 に示した。合計 581 名の被験者が ITT 集団および安全性解析対象集団に含まれ、ZOL 2×5 mg 群 198 名、ZOL 1×5 mg 群 181 名およびプラセボ群 202 名であった。

表 15-4 解析対象集団

Population	ZOL 2x5 mg (N=198) n (%)	ZOL 1x5 mg (N=181) n (%)	Placebo (N=202) n (%)	Total (N=581) n (%)
Intent to treat (ITT)	198 (100.0)	181 (100.0)	202 (100.0)	581 (100.0)
Per protocol	177 (89.4)	149 (82.3)	165 (81.7)	491 (84.5)
Safety	198 (100.0)	181 (100.0)	202 (100.0)	581 (100.0)

Source: N2312 CSR Table 11-1（5.3.5.1.14）

15.2.2 被験者背景

人口統計学的特性および被験者背景のベースライン比較では、Stratum I および Stratum II の群間に大きな差はみられなかった。

- Stratum I

Stratum I での人口統計学的特性、背景特性は 3 群間で同様であった（表 15-5、表 15-6）。被験者の大部分（全被験者の 77.2%）は 1 日当たりのアルコール摂取が 1 回未満であったが、1 日当たり 1～2 回飲酒する被験者は ZOL 2×5 mg 群（28.6%）が ZOL 1×5 mg 群（15.7%）およびプラセボ群（18.2%）よりも多かった。

Stratum I のベースラインの BMD を表 15-7 に示した。各群のベースラインの BMD は同様であった。腰椎 BMD の T スコアが−2.5 より大きく−1.5 未満の被験者数は、ZOL 1×5 mg 群（61.4%）が他の群（ZOL 2×5 mg 群 53.2%、プラセボ群 49.4%）より多かったが、その差は有意ではなかった（p=0.3776）。大腿骨頸部 BMD の T スコアが−2.5 より大きく−1.5 未満の被験者数は、プラセボ群（54.5%）が他の群（ZOL 2×5 mg 群 48.1%、ZOL 1×5 mg 群 47.1%）と比べて多かったが、その差は有意ではなかった（p=0.4092）。ベースラインで 1 個の椎体骨折の既往を有する被験者の割合は、ZOL 2×5 mg 群（18.2%）が最も高く、次いで ZOL 1×5 mg 群（12.9%）およびプラセボ群（7.8%）であった。

表 15-5 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性、Stratum I（ITT 集団）

Demographic variable	ZOL 2x5 mg (N=77)	ZOL 1x5 mg (N=70)	Placebo (N=77)	Total (N=224)
Race – n (%)				
Caucasian	75 (97.4%)	63 (90.0%)	72 (93.5%)	210 (93.8%)
Black	1 (1.3%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
Asian (non-Indian)	1 (1.3%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Hispanic or Latino	0 (0.0%)	2 (2.9%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Pacific Islander	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Missing	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Age group (years) – n (%)				
45–64 years	77 (100%)	69 (98.6%)	76 (98.7%)	222 (99.1%)
65–74 years	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
≥ 75 years	0	0	0	0
Age (years)				
n	77	70	77	224
Mean	53.6	53.7	54.4	53.9
SD	3.62	3.59	3.83	3.68
Median	54.0	53.0	54.0	54.0
Min	46.0	46.0	45.0	45.0
Max	63.0	65.0	68.0	68.0
Weight (kg)				
n	77	70	77	224
Mean	69.7	70.7	71.7	70.7
SD	13.89	15.98	15.34	15.02
Median	68.7	67.6	69.3	68.2
Min	45.2	41.8	41.8	41.8
Max	130.0	122.3	126.4	130.0
Height (mm)				
n	77	70	77	224
Mean	1628.1	1605.5	1624.7	1619.9
SD	57.68	74.18	58.55	64.04
Median	1633.5	1608.3	1624.0	1620.0
Min	1506.0	1434.0	1510.0	1434.0
Max	1774.0	1770.5	1738.5	1774.0
Body mass index (kg/m^2)				
n	77	70	77	224
Mean	26.3	27.5	27.2	27.0
SD	4.92	6.18	5.72	5.61
Median	25.3	25.8	25.9	25.7
Min	16.9	18.6	17.4	16.9
Max	45.2	51.6	43.7	51.6

Stratum I: women < 5 years from menopause

Source: N2312 CSR Table 11-2（5.3.5.1.14）

表 15-6 被験者背景－ベースラインの背景特性、Stratum I（ITT 集団）

Background variable	ZOL 2x5 mg (N=77)	ZOL 1x5 mg (N=70)	Placebo (N=77)	Total (N=224)
Creatinine clearance group (mL/min) – n (%)				
<30 (1)	0	0	0	0
30 – <35	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
35 – <40	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
40 – 50	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
>50 – < 60	3 (3.9%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
≥60	74 (96.1%)	68 (97.1%)	75 (97.4%)	217 (96.9%)
Creatinine clearance (mL/min)				
n	77	70	77	224
Mean	96.0	97.6	99.4	97.7
SD	24.54	31.08	25.70	27.04
Median	93.8	91.4	99.1	93.8
Min	55.1	47.8	47.7	47.7
Max	189.7	240.5	191.6	240.5
Alcohol consumption (drinks/day) – n (%)				
< 1	53 (68.8%)	58 (82.9%)	62 (80.5%)	173 (77.2%)
1 – 2	22 (28.6%)	11 (15.7%)	14 (18.2%)	47 (21.0%)
3 or more	2 (2.6%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	4 (1.8%)
Current smoker – n (%)				
Yes	11 (14.3%)	8 (11.4%)	8 (10.4%)	27 (12.1%)
No	66 (85.7%)	62 (88.6%)	69 (89.6%)	197 (87.9%)
Years since menopause				
n	77	70	77	224
Mean	2.7	2.6	2.7	2.7
SD	1.22	1.79	1.37	1.46
Median	3.0	2.0	3.0	3.0
Min	0.0	0.0	0.0	0.0
Max	5.0	13.0	6.0	13.0
Serum 25-OH vitamin D level (ug/L)				
n	77	70	77	224
Mean	79.6	70.9	80.6	77.2
SD	33.21	22.30	31.13	29.64
Median	70.0	67.0	77.6	73.0
Min	37.4	37.9	37.9	37.4
Max	231.1	154.0	189.0	231.1
Calcium level (mg/dL)				
n	77	70	77	224
Mean	2.5	2.5	2.5	2.5
SD	0.09	0.07	0.09	0.08
Median	2.5	2.5	2.5	2.5
Min	2.3	2.3	2.3	2.3
Max	2.7	2.6	2.7	2.7

(1) Protocol deviation

Stratum I: women < 5 years from menopause

Source: N2312 CSR Table 11-3（5.3.5.1.14）

表 15-7 被験者背景－ベースラインの BMD、Stratum I（ITT 集団） (1)

Baseline variable	ZOL 2x5 mg (N=77)	ZOL 1x5 mg (N=70)	Placebo (N=77)	Total (N=224)
Standardized lumbar spine BMD (g/cm^2)				
n	76	70	76	222
Mean	0.87	0.86	0.86	0.86
SD	0.047	0.049	0.053	0.050
Median	0.87	0.86	0.85	0.86
Min	0.76	0.76	0.75	0.75
Max	0.98	0.98	0.95	0.98
Standardized total hip BMD (g/cm^2)				
n	77	70	76	223
Mean	0.83	0.83	0.82	0.83
SD	0.082	0.080	0.081	0.081
Median	0.83	0.83	0.80	0.82
Min	0.68	0.66	0.70	0.66
Max	1.07	1.17	1.07	1.17
Standardized femoral neck BMD (g/cm^2)				
n	77	70	76	223
Mean	0.70	0.70	0.69	0.70
SD	0.083	0.066	0.070	0.074
Median	0.69	0.69	0.67	0.68
Min	0.57	0.56	0.56	0.56
Max	0.95	0.93	0.87	0.95
Standardized trochanter BMD (g/cm^2)				
n	77	70	76	223
Mean	0.61	0.61	0.61	0.61
SD	0.081	0.067	0.077	0.075
Median	0.60	0.61	0.59	0.60
Min	0.44	0.49	0.47	0.44
Max	0.92	0.83	0.88	0.92
Standardized distal radius BMD (g/cm^2)				
n	75	69	76	220
Mean	0.53	0.52	0.52	0.52
SD	0.047	0.046	0.055	0.050
Median	0.53	0.53	0.52	0.53
Min	0.39	0.41	0.36	0.36
Max	0.64	0.66	0.65	0.66
Lumbar spine T-score – n (%)				
≤ -2.5 (1)	1 (1.3%)	2 (2.9%)	4 (5.2%)	7 (3.1%)
> -2.5 – < -1.5	41 (53.2%)	43 (61.4%)	38 (49.4%)	122 (54.5%)
≥ -1.5 – < -1.0	32 (41.6%)	22 (31.4%)	30 (39.0%)	84 (37.5%)
≥ -1.0 (1)	2 (2.6%)	3 (4.3%)	4 (5.2%)	9 (4.0%)
Missing	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)

表 15-7 被験者背景－ベースラインの BMD、Stratum I（ITT 集団） (2)

Baseline variable	ZOL 2x5 mg (N=77)	ZOL 1x5 mg (N=70)	Placebo (N=77)	Total (N=224)
Lumbar spine T-score				
n	76	70	76	222
Mean	-1.62	-1.68	-1.72	-1.67
SD	0.426	0.447	0.480	0.452
Median	-1.63	-1.70	-1.79	-1.68
Min	-2.56	-2.57	-2.72	-2.72
Max	-0.61	-0.65	-0.85	-0.61
Femoral neck T-score – n (%)				
≤ -2.5 (1)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
> -2.5 – < -1.5	37 (48.1%)	33 (47.1%)	42 (54.5%)	112 (50.0%)
≥ -1.5 – < -1.0	17 (22.1%)	15 (21.4%)	17 (22.1%)	49 (21.9%)
≥ -1.0	23 (29.9%)	21 (30.0%)	16 (20.8%)	60 (26.8%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Femoral neck T-score				
n	77	70	76	223
Mean	-1.33	-1.37	-1.47	-1.39
SD	0.749	0.593	0.633	0.664
Median	-1.45	-1.48	-1.60	-1.51
Min	-2.47	-2.65	-2.57	-2.65
Max	0.89	0.76	0.22	0.89
Number of prevalent vertebral fracture				
0	63 (81.8%)	60 (85.7%)	70 (90.9%)	193 (86.2%)
1	14 (18.2%)	9 (12.9%)	6 (7.8%)	29 (12.9%)
≥ 2	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)

(1) Protocol deviation

Stratum I: women < 5 years from menopause

Source: N2312 CSR Table 11-4（5.3.5.1.14）

ベースラインの骨折の危険因子は骨粗鬆症の危険因子同様、各群で同等であった。

- Stratum II

Stratum II での人口統計学的特性、背景特性は 3 群間で同様であった（表 15-8、表 15-9）。被験者の大部分（全被験者の 88.2%）は 1 日当たりアルコール摂取が 1 回未満であったが、1 日当たり 1～2 回飲酒する被験者は ZOL 2×5 mg 群（10.7%）および ZOL 1×5 mg 群（15.3%）がプラセボ群（4.8%）よりも多かった。

Stratum II のベースラインの BMD を表 15-10 に示した。各群のベースラインの BMD は、腰椎および大腿骨頸部で同様であった。ベースラインで 1 個以上の椎体骨折の既往を有する被験者の割合は、ZOL 2×5 mg 群 16.5%、ZOL 1×5 mg 群 17.1%、プラセボ群 12.0%であった。

表 15-8 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性、Stratum II（ITT 集団）

Demographic variable	ZOL 2x5 mg (N=121)	ZOL 1x5 mg (N=111)	Placebo (N=125)	Total (N=357)
Race – n (%)				
Caucasian	109 (90.1%)	106 (95.5%)	114 (91.2%)	329 (92.2%)
Black	2 (1.7%)	1 (0.9%)	5 (4.0%)	8 (2.2%)
Asian (non-Indian)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Hispanic or Latino	8 (6.6%)	4 (3.6%)	6 (4.8%)	18 (5.0%)
Age group (years) – n (%)				
45–64 years	67 (55.4%)	64 (57.7%)	69 (55.2%)	200 (56.0%)
65–74 years	46 (38.0%)	37 (33.3%)	43 (34.4%)	126 (35.3%)
≥ 75 years	8 (6.6%)	10 (9.0%)	13 (10.4%)	31 (8.7%)
Age (years)				
n	121	111	125	357
Mean	63.9	63.4	64.2	63.8
SD	6.62	7.74	7.65	7.34
Median	63.0	62.0	63.0	63.0
Min	46.0	47.0	46.0	46.0
Max	78.0	83.0	81.0	83.0
Weight (kg)				
n	121	111	125	357
Mean	70.3	70.4	71.1	70.6
SD	12.95	13.61	13.67	13.38
Median	68.5	69.0	68.2	68.3
Min	47.6	42.0	50.0	42.0
Max	127.0	110.0	127.8	127.8
Height (mm)				
n	121	111	125	357
Mean	1624.4	1609.1	1619.7	1618.0
SD	62.52	64.18	63.66	63.57
Median	1626.0	1609.5	1611.5	1617.5
Min	1450.0	1465.5	1460.0	1450.0
Max	1763.0	1764.0	1785.0	1785.0
Body mass index (kg/m^2)				
n	121	111	125	357
Mean	26.7	27.3	27.2	27.0
SD	4.72	5.54	5.33	5.19
Median	26.1	26.5	26.3	26.2
Min	17.8	17.8	18.9	17.8
Max	42.9	45.1	51.7	51.7

Stratum II: women ≥ 5 years from menopause

Source: N2312 CSR Table 11-6（5.3.5.1.14）

表 15-9 被験者背景－ベースラインの背景特性、Stratum II（ITT 集団）

Background variable	ZOL 2x5 mg (N=121)	ZOL 1x5 mg (N=111)	Placebo (N=125)	Total (N=357)
Creatinine clearance group (mL/min) – n (%)				
<30 (1)	0	0	0	0
30 – <35	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
35 – <40	0 (0.0%)	1 (0.9%)	3 (2.4%)	4 (1.1%)
40 – 50	2 (1.7%)	4 (3.6%)	2 (1.6%)	8 (2.2%)
>50 – < 60	12 (9.9%)	10 (9.0%)	14 (11.2%)	36 (10.1%)
≥60	106 (87.6%)	96 (86.5%)	106 (84.8%)	308 (86.3%)
Alcohol consumption (drinks/day) – n (%)				
< 1	108 (89.3%)	91 (82.0%)	116 (92.8%)	315 (88.2%)
1 – 2	13 (10.7%)	17 (15.3%)	6 (4.8%)	36 (10.1%)
3 or more	0 (0.0%)	3 (2.7%)	3 (2.4%)	6 (1.7%)
Current smoker – n (%)				
Yes	15 (12.4%)	11 (9.9%)	15 (12.0%)	41 (11.5%)
No	106 (87.6%)	100 (90.1%)	110 (88.0%)	316 (88.5%)
Years since menopause				
n	121	111	125	357
Mean	17.0	17.2	16.8	17.0
SD	8.02	9.07	8.33	8.44
Median	15.0	17.0	16.0	16.0
Min	2.0	0.0	5.0	0.0
Max	40.0	49.0	40.0	49.0
Serum 25-OH vitamin D level (ug/L)				
n	120	110	125	355
Mean	70.2	75.2	73.0	72.7
SD	20.56	27.79	21.83	23.47
Median	68.5	67.8	69.4	68.6
Min	39.4	40.0	28.0	28.0
Max	167.2	175.4	139.3	175.4
Creatinine clearance (mL/min)				
n	121	111	125	357
Mean	83.8	84.0	80.6	82.7
SD	25.09	25.18	22.76	24.31
Median	79.1	81.0	77.8	79.6
Min	33.9	38.5	35.1	33.9
Max	197.4	178.3	178.9	197.4
Calcium level (mg/dL)				
n	121	111	125	357
Mean	2.5	2.5	2.5	2.5
SD	0.10	0.09	0.09	0.10
Median	2.5	2.5	2.5	2.5
Min	2.2	2.3	2.3	2.2
Max	2.7	2.7	2.7	2.7

(1) Protocol deviation

Stratum II: women ≥ 5 years from menopause

Source: N2312 CSR Table 11-7（5.3.5.1.14）

表 15-10 被験者背景－ベースラインの BMD、Stratum II（ITT 集団） (1)

Baseline variable	ZOL 2x5 mg (N=121)	ZOL 1x5 mg (N=111)	Placebo (N=125)	Total (N=357)
Standardized lumbar spine BMD (g/cm^2)				
n	121	111	124	356
Mean	0.86	0.86	0.86	0.86
SD	0.046	0.050	0.050	0.048
Median	0.86	0.86	0.87	0.86
Min	0.77	0.76	0.77	0.76
Max	0.94	0.98	0.99	0.99
Standardized total hip BMD (g/cm^2)				
n	121	111	124	356
Mean	0.83	0.81	0.82	0.82
SD	0.078	0.074	0.081	0.078
Median	0.82	0.82	0.82	0.82
Min	0.69	0.60	0.63	0.60
Max	1.08	1.02	1.05	1.08
Standardized femoral neck BMD (g/cm^2)				
n	121	111	124	356
Mean	0.68	0.68	0.68	0.68
SD	0.071	0.060	0.069	0.067
Median	0.68	0.67	0.68	0.68
Min	0.57	0.57	0.57	0.57
Max	0.99	0.84	0.91	0.99
Standardized trochanter BMD (g/cm^2)				
n	121	111	124	356
Mean	0.61	0.59	0.60	0.60
SD	0.068	0.067	0.071	0.069
Median	0.61	0.60	0.60	0.60
Min	0.47	0.40	0.41	0.40
Max	0.83	0.78	0.76	0.83
Standardized distal radius BMD (g/cm^2)				
n	119	110	121	350
Mean	0.48	0.49	0.49	0.49
SD	0.055	0.049	0.062	0.056
Median	0.48	0.49	0.50	0.49
Min	0.36	0.37	0.31	0.31
Max	0.63	0.59	0.60	0.63
Lumbar spine T-score – n (%)				
≤ -2.5 (1)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
> -2.5 – < -1.5	76 (62.8%)	67 (60.4%)	77 (61.6%)	220 (61.6%)
≥ -1.5 - < -1.0	41 (33.9%)	41 (36.9%)	42 (33.6%)	124 (34.7%)
≥ -1.0 (1)	4 (3.3%)	2 (1.8%)	5 (4.0%)	11 (3.1%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)

表 15-10 被験者背景－ベースラインの BMD、Stratum II（ITT 集団） (2)

Baseline variable	ZOL 2x5 mg (N=121)	ZOL 1x5 mg (N=111)	Placebo (N=125)	Total (N=357)
Lumbar spine T-score				
n	121	111	124	356
Mean	-1.70	-1.70	-1.70	-1.70
SD	0.421	0.451	0.450	0.440
Median	-1.67	-1.67	-1.64	-1.67
Min	-2.49	-2.58	-2.48	-2.58
Max	-0.93	-0.56	-0.53	-0.53
Femoral neck T-score – n (%)				
≤ -2.5 (1)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	2 (1.6%)	4 (1.1%)
> -2.5 – < -1.5	64 (52.9%)	59 (53.2%)	61 (48.8%)	184 (51.5%)
≥ -1.5 - < -1.0	31 (25.6%)	32 (28.8%)	39 (31.2%)	102 (28.6%)
≥ -1.0	26 (21.5%)	18 (16.2%)	22 (17.6%)	66 (18.5%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Femoral neck T-score				
n	121	111	124	356
Mean	-1.50	-1.56	-1.48	-1.51
SD	0.641	0.541	0.625	0.605
Median	-1.54	-1.60	-1.51	-1.55
Min	-2.49	-2.54	-2.53	-2.54
Max	1.29	-0.07	0.59	1.29
Number of prevalent vertebral fracture				
0	101 (83.5%)	92 (82.9%)	110 (88.0%)	303 (84.9%)
1	20 (16.5%)	19 (17.1%)	15 (12.0%)	54 (15.1%)
≥ 2	0	0	0	0

(1) Protocol deviation

Stratum II: women ≥ 5 years from menopause

Source: N2312 CSR Table 11-8（5.3.5.1.14）

ベースラインの骨折の危険因子は骨粗鬆症の危険因子同様、各群で同等であった。

- 両 Stratum

大部分の被験者（95.9%）が 1 つ以上の合併症を有していた。合併症の PSOC で最も多かった 2 つの分類は、筋骨格系結合組織障害 musculoskeltal and connective tissue disorders（63.0%）、および血管系疾患 vascular disorders（39.4%）であった。最も一般的（いずれかの群で 10.0%以上）な合併症は高血圧 hypertension（24.6%）、変形性関節症 osteoarthritis（22.7%）、薬物過敏症 drug hypersensitivity（21.7%）、背部痛 back pain（16.9%）、高コレステロール血症 hypercholesterolemia（16.5%）、うつ病 depression（15.3%）、胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease（13.4%）,季節性アレルギー seasonal allergy（13.3%）、甲状腺機能低下症 hypothyroidism（12.6%）および不眠症 insomnia（11.9%）であった。

15.2.3 有効性の結果

15.2.3.1 主要な有効性の結果

腰椎 BMD のベースラインに対する 24 ヵ月後までの変化率の群間比較を、ITT 集団について Stratum および投与群ごとに表 15-11 に示した。LOCF が時系列での欠測データの補完のために用いられた。

腰椎 BMD のベースラインに対する 24 ヵ月後（LOCF）までの変化率の最小二乗平均は、Stratum I（ZOL 2×5 mg 群 4.6%、プラセボ群−2.2%）、Stratum II（ZOL 2×5 mg 群 5.6%、プラセボ群−0.7%）とも ZOL 2×5 mg 群がプラセボ群より大きかった。最小二乗平均の差は Stratum I で 6.86%（95%信頼区間 5.77～7.96%）、Stratum II で 6.24%（95%信頼区間 5.32～7.17%）であった（両 Stratum ともに p<0.0001）。

腰椎 BMD のベースラインに対する 24 ヵ月後までの変化率の最小二乗平均は、Stratum I（ZOL 1×5 mg 群 4.0%、プラセボ群−2.2%）および Stratum II（ZOL 1×5 mg 群 4.8%、プラセボ群−0.7%）とも ZOL 1×5 mg 群がプラセボ群よりも大きかった。最小二乗平均の差は Stratum I で 6.27%（95%信頼区間 5.15～7.39%）、Stratum II で 5.41%（95%信頼区間 4.46～6.36%）であった（両 Stratum ともに p<0.0001）。

腰椎 BMD のベースラインに対する 24 ヵ月後（LOCF）までの変化率に、両 Stratum の 2 つのゾレドロン酸群間で統計学的な有意差はなかったが、Stratum II のみ、ZOL 2×5 mg 群は ZOL 1×5 mg 群に対して有意な傾向がみられた（p=0.0868）。本試験では、これら 2 つのゾレドロン酸群間で差を示すような検出力がなかったため、2 群間の比較は探索的であるとみなされた。

表 15-11 腰椎 BMD の 24 ヵ月後（LOCF）のベースラインに対する変化率の Stratum ごとの群間比較（ITT 集団）

Treatment	n	LSM	Pair-wise treatment comparison	LSM difference	95% CI of difference (1)	p-value (2)
Stratum I						
ZOL 2x5 mg	77	4.62	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	0.59	-0.53, 1.71	0.2993
			ZOL 2x5 mg - placebo	6.86	5.77, 7.96	<0.0001
ZOL 1x5 mg	70	4.03	ZOL 1x5 mg - placebo	6.27	5.15, 7.39	<0.0001
Placebo	77	-2.24				
Stratum II						
ZOL 2x5 mg	121	5.60	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	0.84	-0.12, 1.79	0.0868
			ZOL 2x5 mg - placebo	6.24	5.32, 7.17	<0.0001
ZOL 1x5 mg	111	4.76	ZOL 1x5 mg - placebo	5.41	4.46, 6.36	<0.0001
Placebo	125	-0.65				

LSM = least squares mean, CI = confidence interval

Stratum I: women < 5 years from menopause

Stratum II: women ≥ 5 years from menopause

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

Source: N2312 CSR Table 11-10（5.3.5.1.14）

- 部分集団解析

Stratum II の年齢ごとの部分集団（45～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）で、腰椎 BMD のベースラインに対する変化率を群間比較した。ZOL 1×5 mg 群の 75 歳以上の 12 ヵ月後を除く 2 つのゾレドロン酸群の年齢ごとの部分集団で、12 および 24 ヵ月後にプラセボ群と比較して有意な増加が認められた（全群 p<0.05）。Stratum I の 65～74 歳は 2 名、75 歳以上はいなかったため、比較は行わなかった。

骨粗鬆症の危険因子の有無に関する部分集団解析を、腰椎 BMD のベースラインに対する 24 ヵ月後の変化率に対して実施した。その結果は、両部分集団の主要評価解析の結果と一致した。両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群の各部分集団間に有意差はみられなかった。

ベースラインから 24 ヵ月後に腰椎 BMD が減少していない被験者（レスポンダー）の割合を用いた群間比較を行った。Stratum I では、レスポンダーの割合は ZOL 2×5 mg 群 100%（66/66 名）、ZOL 1×5 mg 群 94.8%（55/58 名）に対し、プラセボ群では 30.6%（22/72 名）であった。ZOL 2×5 mg 群のレスポンダー率が 100%であったため、ロジスティック回帰モデル解析による ZOL 2×5 mg 群とプラセボ群または ZOL 2×5 mg 群と ZOL 1×5 mg 群の群間比較の結果は得られなかった。オッズ比と対応する 95%信頼区間は、ZOL 1×5 mg 群がプラセボ群よりもレスポンスの可能性が大きいことを示した。Strarum II ではレスポンダーの割合は ZOL 2×5 mg 群 94.6%（106/112 名）、ZOL 1×5 mg 群 88.5%（85/96 名）に対し、プラセボ群では 40.4%（46/114 名）であった。Stratum II のオッズ比と対応する 95%信頼区間は、各ゾレドロン酸群がプラセボ群よりもレスポンスの可能性が大きいことを示した。Stratum II で 2 つのゾレドロン酸群間に有意差はみられなかった。

15.2.3.2 副次的な有効性の結果

- 12 ヵ月後の腰椎 BMD

腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後（非 LOCF）の変化率の群間比較を ITT 集団について Stratum および投与群ごとに検討した。

腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率の最小二乗平均は、Stratum I（ZOL 2×5 mg 群 3.7%、プラセボ群−0.9%）、Stratum II（ZOL 2×5 mg 群 4.1%、プラセボ群 0%）とも ZOL 2×5 mg 群がプラセボ群より大きかった。2 つのゾレドロン酸群の差は、5%有意水準で統計学的に有意であった。最小二乗平均の差は Stratum I で 4.63%（95%信頼区間 3.67～5.59）、Stratum II で 4.1%（95%信頼区間 3.30～4.90）であった（両 Stratum ともに p<0.0001）。

腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率の最小二乗平均は、Sratum I（ZOL 1×5 mg 群 4.3%、プラセボ群−0.9%）、Stratum II（ZOL 1×5 mg 群 4.4%、プラセボ群 0%）ともに ZOL 1×5 mg 群がプラセボ群より大きかった。最小二乗平均の差は、Stratum I で 5.26%（95%信頼区間 4.28～6.25）、Stratum II で 4.41%（95%信頼区間 3.57～5.24）であった（両 Stratum ともに p<0.0001）。

腰椎 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率で、両 Stratum の 2 つのゾレドロン酸群間に統計学的に有意差はなかった。

12 ヵ月後のレスポンダーの割合は、Stratum I で ZOL 2×5 mg 群 91.5%（65/71 名）、ZOL 1×5 mg 群 95.3%（61/64 名）に対して、プラセボ群では 41.9%（31/74 名）であった。Stratum II では、ZOL 2×5 mg 群 91.4%（106/116 名）、ZOL 1×5 mg 群 91.0%（91/100 名）に対し、プラセボ群では 51.3%（60/117 名）であった。いずれの Stratum も、各ゾレドロン酸群対プラセボ群のレスポンダーの割合を比較したオッズ比と対応する 95%信頼区間は閾値である

1 を上回っており、各ゾレドロン酸群はプラセボ群よりもレスポンスの可能性が大きいことを示した。両 Stratum の 2 つのゾレドロン酸群間に有意差はみられなかった。

- 大腿骨近位部 BMD

大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較を Stratum および時点ごとに表 15-12 に示した。

大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する 24 ヵ月後の変化率の最小二乗平均は、Stratum I、Stratum II ともに、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群がプラセボ群より大きかった。2 つのゾレドロン酸群とプラセボ群の差は、両 Stratum で、5%有意水準で統計学的に有意であった。ZOL 2×5 mg 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は Stratum I で 4.76%（95%信頼区間 4.00～5.52）、Stratum II で 4.08%（95%信頼区間 3.36～4.80）であった（両 Stratum ともに p<0.0001）。ZOL 1×5 mg 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差は Stratum I で 4.65%（95%信頼区間 3.86～5.43）、Stratum II で 3.16%（95%信頼区間 2.40～3.91）であった（両 Stratum ともに p<0.0001）。同様の結果が、両 Stratum とも 12 ヵ月後の 2 つのゾレドロン酸群とプラセボ群間にみられた（すべて p<0.0001）。

大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率は、両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群間では統計学的な有意差はなかった。24 ヵ月後では、Stratum II では ZOL 2×5 mg 群が ZOL 1×5 mg 群に対して統計学的に有意に上回った（p=0.0166）が、Stratum I では群間に有意差はなかった。

表 15-12 大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率の Stratum ごとの群間比較（ITT 集団）

Treatment	n	LSM	Pair-wise treatment comparison	LSM difference	95% CI of difference (1)	p-value (2)
Stratum I						
Month 12						
ZOL 2x5 mg	72	2.40	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	-0.14	-0.86, 0.58	0.6966
			ZOL 2x5 mg - placebo	3.12	2.43, 3.82	<0.0001
ZOL 1x5 mg	64	2.55	ZOL 1x5 mg - placebo	3.27	2.55, 3.98	<0.0001
Placebo	73	-0.72				
Month 24						
ZOL 2x5 mg	67	2.66	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	0.11	-0.69, 0.91	0.7835
			ZOL 2x5 mg - placebo	4.76	4.00, 5.52	<0.0001
ZOL 1x5 mg	58	2.55	ZOL 1x5 mg - placebo	4.65	3.86, 5.43	<0.0001
Placebo	71	-2.10				
Stratum II						
Month 12						
ZOL 2x5 mg	116	2.36	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	0.05	-0.54, 0.64	0.8712
			ZOL 2x5 mg - placebo	2.41	1.84, 2.98	<0.0001
ZOL 1x5 mg	100	2.31	ZOL 1x5 mg - placebo	2.36	1.77, 2.95	<0.0001
Placebo	117	-0.05				
Month 24						
ZOL 2x5 mg	112	3.04	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	0.92	0.17, 1.68	0.0166
			ZOL 2x5 mg - placebo	4.08	3.36, 4.80	<0.0001
ZOL 1x5 mg	97	2.11	ZOL 1x5 mg - placebo	3.16	2.40, 3.91	<0.0001
Placebo	115	-1.04				

LSM = least squares mean, CI = confidence interval

Stratum I: women < 5 years from menopause

Stratum II: women ≥ 5 years from menopause

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

Source: N2312 CSR Table 11-11（5.3.5.1.14）

- 部分集団解析

Stratum II の年齢ごとの部分集団（45～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）で大腿骨近位部 BMD のベースラインに対する変化率を群間比較した。ZOL 2×5 mg 群の 75 歳以上の 12 ヵ月後を除く 2 つのゾレドロン酸群の年齢ごとの部分集団で、12 および 24 ヵ月後にプラセボ群と比較して、有意な増加が認められた（すべて $p<0.05$）。Stratum I の 65～74 歳は 2 名、75 歳以上はいなかったため、比較は行わなかった。

ベースラインから 12 および 24 ヵ月後に大腿骨近位部 BMD が減少していない被験者（レスポンダー）の割合を用いた群間比較を行った。24 ヵ月後のレスポンダーの割合は、Stratum I では、ZOL 2×5 mg 群 91.0%（61/67 名）、ZOL 1×5 mg 群 87.9%（51/58 名）に対して、プラセボ群では 26.8%（19/71 名）であった。Stratum II では、ZOL 2×5 mg 群

87.5%（98/112 名）、ZOL 1×5 mg 群 82.5%（80/97 名）に対してプラセボ群では 36.5%（42/115 名）であった。12 ヵ月後レスポンダーの割合は、Stratum I では、ZOL 2×5 mg 群 87.5%（63/72 名）、ZOL 1×5 mg 群 89.1%（57/64 名）に対して、プラセボ群では 35.6%（26/73 名）であった。Stratum II では、ZOL 2×5 mg 群 89.7%（104/116 名）、ZOL 1×5 mg 群 88.0%（88/100 名）に対してプラセボ群では 49.6%（58/117 名）であった。いずれの Stratum も、12 および 24 ヵ月後の各ゾレドロン酸群対プラセボ群のレスポンダーの割合を比較したオッズ比と対応する 95%信頼区間は閾値である 1 を上回っており、各ゾレドロン酸群はプラセボ群よりもレスポンス可能性が大きいことを示した。12 および 24 ヵ月後で両 Stratum の 2 つのゾレドロン酸群間に有意差はみられなかった。

- 大腿骨頸部 BMD

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を Stratum および来院時ごとに表 15-13 に示した。

大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後、24 ヵ月後の変化率の最小二乗平均は、両 Stratum ともに、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群がプラセボ群より大きかった。2 つのゾレドロン酸群とプラセボ群の差は、両時点および両 Stratum で、5%有意水準で統計学的に有意であった。（すべて $p<0.001$）。

大腿骨頸部 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率は、両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群間に統計学的な有意差はなかった。24 ヵ月後では、両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群間で大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率について統計学的な有意差はなかったが、Stratum II のみ ZOL 2×5 mg 群が ZOL 1×5 mg 群に対して有意な傾向がみられた（$p=0.0755$）。

表 15-13 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率の Stratum ごとの群間比較（ITT 集団）

Treatment	n	LSM	Pair-wise treatment comparison	LSM difference	95% CI of difference (1)	p-value (2)
Stratum I						
Month 12						
ZOL 2x5 mg	72	1.76	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	-0.39	-1.48, 0.70	0.4784
			ZOL 2x5 mg - Placebo	2.53	1.48, 3.59	<0.0001
ZOL 1x5 mg	64	2.15	ZOL 1x5 mg - Placebo	2.93	1.84, 4.01	<0.0001
Placebo	73	-0.77				
Month 24						
ZOL 2x5 mg	67	2.04	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	0.02	-1.37, 1.41	0.9764
			ZOL 2x5 mg - Placebo	3.58	2.27, 4.90	<0.0001
ZOL 1x5 mg	58	2.01	ZOL 1x5 mg - Placebo	3.56	2.20, 4.92	<0.0001
Placebo	71	-1.55				
Stratum II						
Month 12						
ZOL 2x5 mg	116	1.01	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	-0.17	-1.07, 0.73	0.7081
			ZOL 2x5 mg - Placebo	1.53	0.67, 2.40	0.0006
ZOL 1x5 mg	100	1.18	ZOL 1x5 mg - Placebo	1.70	0.80, 2.60	0.0002
Placebo	117	-0.52				
Month 24						
ZOL 2x5 mg	112	2.35	ZOL 2x5 mg - ZOL 1x5 mg	0.89	-0.09, 1.86	0.0755
			ZOL 2x5 mg - Placebo	3.53	2.60, 4.47	<0.0001
ZOL 1x5 mg	97	1.46	ZOL 1x5 mg - Placebo	2.65	1.67, 3.62	<0.0001
Placebo	115	-1.18				

LSM = least squares mean, CI = confidence interval

Stratum I: women < 5 years from menopause

Stratum II: women ≥ 5 years from menopause

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

Source: N2312 CSR Table 11-12（5.3.5.1.14）

- 転子部 BMD

転子部 BMD のベースラインに対する変化率の群間比較を Stratum および時点ごとに検討した。

転子部 BMD のベースラインに対する 12 および 24 ヵ月後の変化率の最小二乗平均は、両 Stratum ともに、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群がプラセボ群より大きかった。2 つのゾレドロン酸群とプラセボ群の差は、両時点および両 Stratum で、5%有意水準で統計学的に有意であった。（すべて p<0.001）。

転子部 BMD のベースラインに対する 12 ヵ月後の変化率は、両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群間に統計学的な有意差はなかった。24 ヵ月後では、両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群間で転子部 BMD のベースラインに対する変化率について統計学的な有意差は

なかったが、Strarum II のみ ZOL 2×5 mg 群が ZOL 1×5 mg 群に対して有意な傾向がみられた（p=0.0865）。

- 橈骨遠位部 BMD

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を Stratum および時点ごとに検討した。

橈骨遠位部 BMD のベースラインからの 12 および 24 ヵ月後の変化率の最小二乗平均は、両 Stratum ともに ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群がプラセボ群より大きかった。2 つのゾレドロン酸群とプラセボ群の差は、両時点および両 Stratum で、5%有意水準で統計学的に有意であった（12 ヵ月後の Stratum II の ZOL 2×5 mg 群 vs プラセボ群で p=0.0014、その他はすべて p<0.001）。

橈骨遠位部 BMD のベースラインから 12 および 24 ヵ月後の変化率は、両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群間に統計学的な有意差はなかった。

- 血清 βCTx

血清 βCTx の平均値（および標準誤差）の経時的推移を、Stratum I は図 15-2、Stratum II は図 15-3 に示した。両 Stratum のプロファイルは類似していた。ZOL 1×5 mg 群は 1 ヵ月後に最低となり、その後 24 ヵ月後まで徐々に上昇した。ZOL 2×5 mg 群も 1 ヵ月後で最低となり、2 回目の投与時（12 ヵ月後）まで徐々に上昇した。2 回目の投与後、初回投与 1 ヵ月後に近い値まで低下したが、その後次第に上昇した。プラセボ群では、24 ヵ月間ベースライン値に近い値を維持した。2 つのゾレドロン酸群でみられた血清 βCTx の低下率は、すべての時点でプラセボ群を上回った。

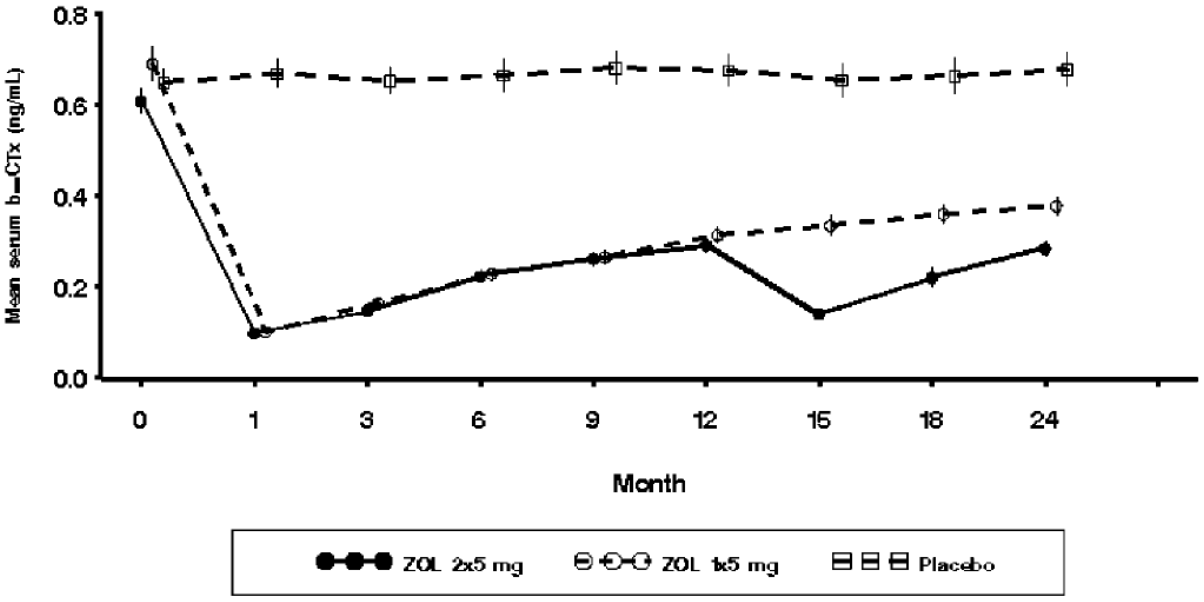


図 15-2 血清 βCTx（平均値）の経時的推移、Stratum I（ITT 集団）

Month 12 measurements are pre 2nd infusion.
Measurements are included at specific visits by efficacy window
Error bars present raw means +/— standard error.

Source: N2312 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.14）

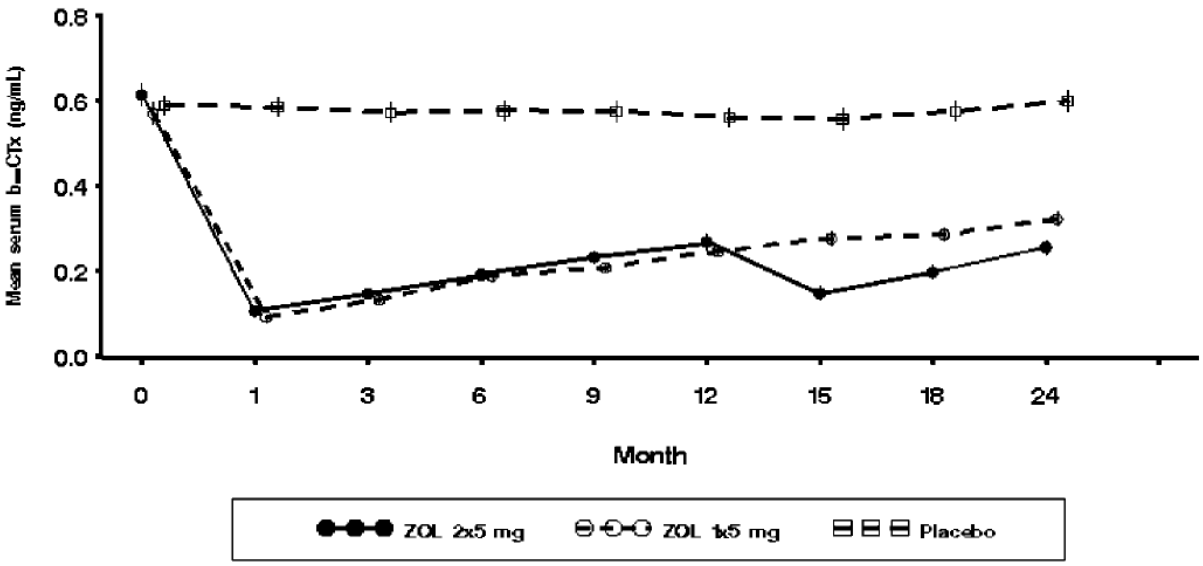


図 15-3 血清 βCTx（平均値）の経時的推移、Stratum II（ITT 集団）

Month 12 measurements are pre 2nd infusion.
Measurements are included at specific visits by efficacy window
Error bars present raw means +/— standard error.

Source: N2312 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.14）

ベースラインおよびベースライン後の血清 βCTx を Stratum ごとに調べた。Stratum I のベースラインの中央値は、ZOL 2×5 mg 群 0.60 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 0.66 ng/mL、プラセボ群 0.63 ng/mL であった。2 つのゾレドロン酸群の最低値をとった初回投与 1 ヵ月後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 0.09 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 0.11 ng/mL、プラセボ群 0.60 ng/mL、2 回目投与（12 ヵ月後）以後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 0.13～0.26 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 0.30～0.34 ng/mL、プラセボ群 0.58～0.66 ng/mL であった。Stratum II のベースラインの中央値は ZOL 2×5 mg 群 0.58 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 0.50 ng/mL、プラセボ群 0.58 ng/mL であった。初回投与 1 ヵ月後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 0.09 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 0.09 ng/mL、プラセボ群 0.55 ng/mL、2 回目投与（12 ヵ月後）以後の中央値は ZOL 2×5 mg 群 0.12～0.23 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 0.25～0.29 ng/mL、プラセボ群 0.56～0.58 ng/mL であった。両 Stratum の 2 回目投与後の血清 βCTx は、ZOL 2×5 mg 群が ZOL 1×5 mg 群を下回った。

両 Stratum の 24 ヵ月後の血清 βCTx は、ZOL 2×5 mg 群はベースラインの平均 55～59%以下、ZOL 1×5 mg 群はベースライン値の 44～45%以下であり、プラセボ群はベースラインと同様であった。両 Stratum で ZOL 2×5 mg 群のベースライン対する比の最小二乗平均はプラセボに対して約 60%大きく減少し（約 0.4、両 Stratum ともに $p<0.0001$）、ZOL 1×5 mg 群ではプラセボに対して約 40%大きく減少した（約 0.6、両 Stratum ともに $p<0.0001$）。

血清 βCTx は、両 Stratum の 2 つのゾレドロン酸群すべての時点（1、3、6、9、12、15、18 および 24 ヵ月後）でプラセボに対して統計学的に有意に下回った（すべて $p<0.0001$）。また、両 Stratum の ZOL 2×5 mg 群は、15、18 および 24 ヵ月後で ZOL 1×5 mg 群に比べて統計学的に有意に下回った（Stratum I 15 ヵ月後 56%、18 ヵ月後 39%、24 ヵ月後 20%、Stratum II 15 ヵ月後 55%、18 ヵ月後 36%、24 ヵ月後 26%、すべて $p<0.001$）。

➢ 血清 P1NP

血清 P1NP の平均値（および標準誤差）の経時的推移を Stratum I は図 15-4、Stratum II は図 15-5 に示した。両 Stratum のプロファイルは類似していた。ZOL 1×5 mg 群は 3 ヵ月後に最低となり、その後 24 ヵ月後まで徐々に上昇した。ZOL 2×5 mg 群は 3 ヵ月後に最低となり、2 回目の投与（12 ヵ月後）まで徐々に上昇した。2 回目の投与後、初回投与 3 ヵ月後に近い値まで低下したが、その後次第に上昇した。プラセボ群では 24 ヵ月間ベースライン値に近い値を維持した。2 つのゾレドロン酸群でみられた血清 P1NP の低下率はすべての時点でプラセボ群を上回った。

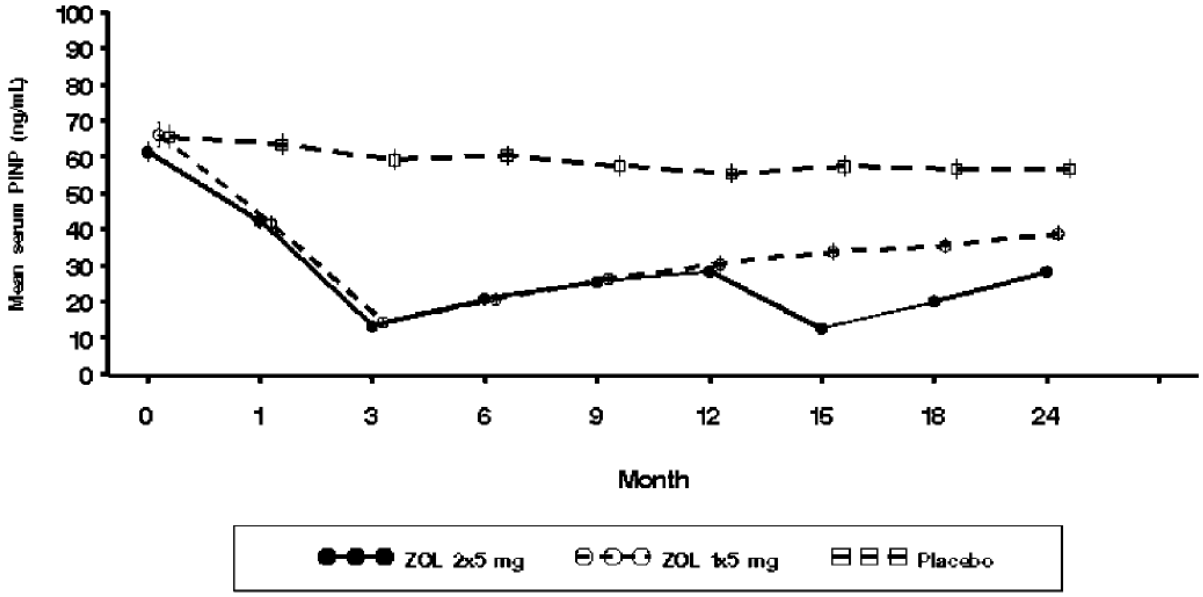


図 15-4 血清 P1NP（平均値）の経時的推移、Stratum I（ITT 集団）

Month 12 measurements are pre 2nd infusion.
Measurements are included at specific visits by efficacy window
Error bars present raw means +/— standard error.

Source: N2312 CSR Figure 11-3（5.3.5.1.14）

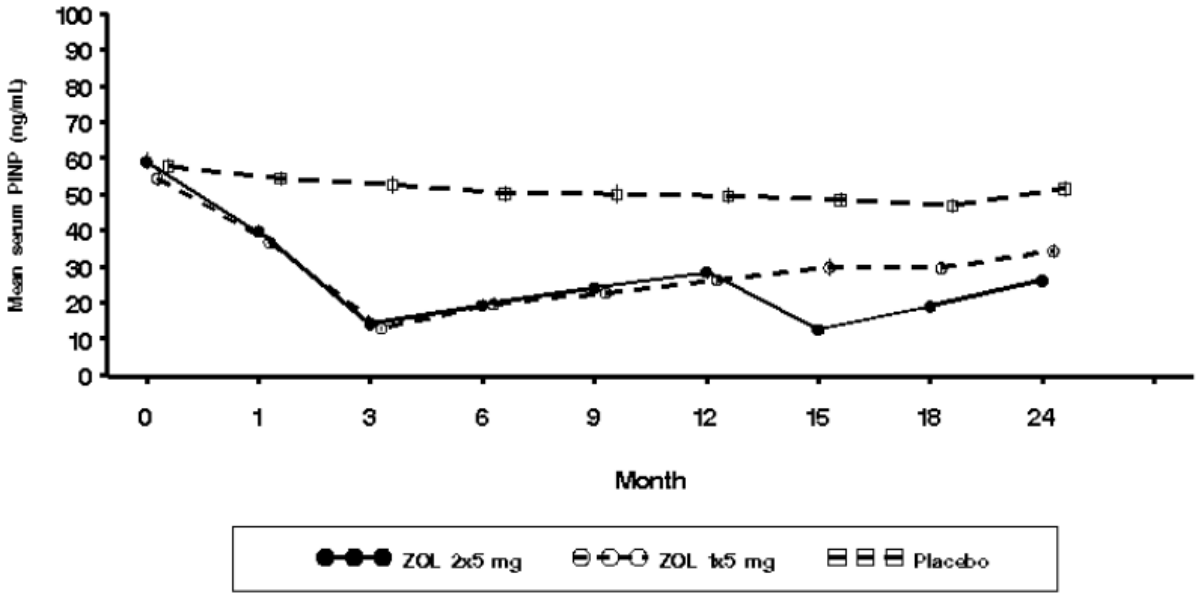


図 15-5 血清 P1NP（平均値）の経時的推移、Stratum II（ITT 集団）

Month 12 measurements are pre 2nd infusion.
Measurements are included at specific visits by efficacy window
Error bars present raw means +/— standard error.

Source: N2312 CSR Figure 11-4（5.3.5.1.14）

ベースラインおよびベースライン後の血清 P1NP を Stratum ごとに調べた。Stratum I のベースラインの中央値は ZOL 2×5 mg 群 59.47 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 62.47 ng/mL、プラセボ群 60.64 ng/mL であった。2 つのゾレドロン酸群で最低値をとった初回投与 3 ヵ月後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 13.23 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 13.29 ng/mL、プラセボ群 57.86 ng/mL、2 回目投与（12 ヵ月後）以後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 11.94～26.87 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 30.20～34.97 ng/mL、プラセボ群 50.48～52.20 ng/mL であった。Stratum II のベースラインの中央値は ZOL 2×5 mg 群 55.98 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 51.43 ng/mL、プラセボ群 54.38 ng/mL であった。初回投与 3 ヵ月後の中央値は ZOL 2×5 mg 群 12.72 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 12.77 ng/mL、プラセボ群 50.20 ng/mL、2 回目投与（12 ヵ月後）以後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 11.32～23.97 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 25.73～30.44 ng/mL、プラセボ群 43.57～50.51 ng/mL であった。両 Stratum の 2 回目投与後の血清 P1NP は、ZOL 2×5 mg 群が ZOL 1×5 mg 群を下回った。

両 Stratum の 24 ヵ月後の血清 P1NP は ZOL 2×5 mg 群はベースライン値より平均 55%低く、ZOL 1×5 mg 群では 40%低く、プラセボ群では約 12%低かった。両 Stratum で、ZOL 2×5 mg 群のベースラインに対する比の最小二乗平均はプラセボに対して約 50%大きく減少し（約 0.5、両 Stratum $p<0.0001$）、ZOL 1×5 mg 群で約 32%大きく減少した（約 0.7、両 Stratum $p<0.0001$）。

血清 P1NP は両 Stratum の 2 つのゾレドロン酸群すべての時点（1、3、6、9、12、15、18 および 24 ヵ月後）でプラセボ群に対して統計学的に有意に下回った（すべて $p<0.0001$）。また、両 Stratum で ZOL 2×5 mg 群は 15、18 および 24 ヵ月後で ZOL 1×5 mg 群に比べて統

計学的に有意に下回った（Stratum I 15 ヵ月後 61%、18 ヵ月後 44%、24 ヵ月後 25%、Stratum II 15 ヵ月後 57%、18 ヵ月後 40%、24 ヵ月後 25%、すべて p<0.0001）。

- 血清 BSAP

両 Stratum の経時的推移のプロファイルは類似していた。ZOL 1×5 mg 群は 3 ヵ月後で最低値となり、その後 24 ヵ月まで徐々に上昇した。ZOL 2×5 mg 群も 3 ヵ月後で最低値となり、2 回目の投与（12 ヵ月後）まで徐々に上昇し、2 回目の投与後、初回投与 3 ヵ月後に近い値まで低下したが、その後次第に上昇した。プラセボ群は 24 ヵ月間ベースライン値に近い値を維持した。2 つのゾレドロン酸群でみられた血清 BSAP の低下率は、すべての時点でプラセボ群を上回った。

ベースラインおよびベースライン後の血清 BSAP を Stratum ごとに調べた。Stratum I のベースラインの中央値は ZOL 2×5 mg 群 13.80 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 13.97 ng/mL、プラセボ群 14.87 ng/mL であった。2 つのゾレドロン酸群が最低値をとった初回投与 3 ヵ月後の中央値は ZOL 2×5 mg 群 7.94 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 8.04 ng/mL、プラセボ群 13.41 ng/mL であった。2 回目投与（12 ヵ月後）以後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 7.57～9.54 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 10.33～11.52 ng/mL、プラセボ群 13.27～14.78 ng/mL であった。Stratum II のベースラインの中央値は ZOL 2×5 mg 群 13.62 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 12.84 ng/mL、プラセボ群 14.16 ng/mL であった。初回投与 3 ヵ月後の中央値は ZOL 2×5 mg 群 7.63 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 7.55 ng/mL、プラセボ群 13.11 ng/mL、2 回目投与（12 ヵ月後）後の中央値は、ZOL 2×5 mg 群 7.63～9.24 ng/mL、ZOL 1×5 mg 群 9.34～9.84 ng/mL、プラセボ群 12.20～13.39 ng/mL であった。両 Stratum で 2 回目投与後の血清 BSAP は、ZOL2×5 mg 群が ZOL 1×5 mg 群を下回った。

両 Stratum の 24 ヵ月後の血清 BSAP は、ZOL 2×5 mg 群はベースライン値より 30%低く、ZOL 1×5 mg 群は 20%低く、プラセボ群は約 2～4%低かった。両 Stratum で、ZOL 2×5 mg 群のベースラインに対する比の最小二乗平均はプラセボ群に対して約 28%大きく低下し（約 0.7、両 Stratum p<0.0001）、ZOL 1×5 mg 群では約 17%大きく低下した（約 0.8、両 Stratum p<0.0001）。

血清 BSAP は、Stratum I の 1 ヵ月後を除き、両 Stratum の 2 つのゾレドロン酸群すべての時点（1、3、6、9、12、15、18 および 24 ヵ月後）でプラセボに対して統計学的に有意に下回った（すべて p<0.01）。また、両 Stratum の ZOL 2×5 mg 群は 15、18 および 24 ヵ月後で ZOL 1×5 mg 群に比べて統計学的に有意に下回った（Stratum I 15 ヵ月後 27%、18 ヵ月後 22%、24 ヵ月後 13%、Stratum II 15 ヵ月後 23%、18 ヵ月後 19%、24 ヵ月後 13%、すべて p≤0.001）。

15.2.3.3 その他の結果

- 身長の変化

12 ヵ月後、24 ヵ月後の ZOL 2×5 mg 群と ZOL 1×5 mg 群間、ZOL 2×5 mg 群または ZOL 1×5 mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった。

身長のベースラインから 12 ヵ月後の変化は、ZOL 2×5 mg 群 0.81 mm、ZOL 1×5 mg 群 −0.33 mm、プラセボ群−0.13 mm であった。24 ヵ月後の最小二乗平均の変化は、ZOL 2×5 mg 群−0.21 mm、ZOL 1×5 mg 群−0.45 mm、プラセボ群−0.82 mm であった。

- QOL 質問票
  - EQ-5D

    12 ヵ月後、24 ヵ月後の ZOL 2×5 mg 群と ZOL 1×5 mg 群間、ZOL 2×5 mg 群または ZOL 1×5 mg とプラセボ群間に有意差はなかった。EQ-5D 有用性スコアのベースラインからの最小二乗平均の変化は各群の各時点でほぼゼロであった。
  - SF-36

    個々の、身体、精神、トータルスコアの最小二乗平均の変化は、12 ヵ月後、24 ヵ月後の ZOL 2×5 mg 群と ZOL 1×5 mg 群間、ZOL 2×5 mg 群または ZOL 1×5 mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった。

15.2.4 安全性の結果

15.2.4.1 曝露の程度

15.2.4.1.1 投与量

被験者は、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群またはプラセボ群のいずれかに無作為割り付けされた。

- ZOL 2×5 mg 群では、無作為割り付け時および 12 ヵ月後にゾレドロン酸 5 mg の点滴静注を受けた。
- ZOL 1×5 mg 群では、無作為割り付け時にゾレドロン酸 5 mg を点滴静注および 12 ヵ月後にプラセボの点滴静注を受けた。
- プラセボ群では、無作為割り付け時および 12 ヵ月後にプラセボの点滴静注を受けた。

投与量の変更は禁止した。

15.2.4.1.2 被験者曝露状況

治験薬の点滴静注時間の要約統計量を表 15-14 に示した。

治験実施計画書では、点滴静注は 15 分かけて行うこととした。各投与の点滴時間の平均および中央値は各群で類似していた（各群それぞれ約 17 および 16 分）。各群の投与時間は被験者の大部分（1 回目投与時 97%以上、2 回目投与時 82%以上）で 15～30 分であった。全体で約 14%の被験者が 2 回目投与前に試験を中止した。投与時間が 15 分以下の被験者はわずかであった。

3 名の被験者（すべてプラセボ群）が、治験薬投与を中止した。投与中止の理由は有害事象／臨床検査値異常（1 回目投与中 2 名、2 回目投与中 1 名）、誤投与（1 回目投与中 1 名）であった。

表 15-14 投与時間（安全性解析対象集団）

Duration	ZOL 2x5 mg (N=198) n (%)	ZOL 1x5 mg (N=181) n (%)	Placebo (N=202) n (%)
Duration of 1st infusion (min)			
n	198	181	202
Mean	16.86	16.82	16.73
SD	2.689	2.269	3.021
Median	16.00	16.00	16.00
Min	13.00	14.00	5.00
Max	35.00	30.00	37.00
Duration group, 1st infusion (min)			
< 15	2 (1.0%)	1 (0.6%)	5 (2.5%)
15 - 30	195 (98.5%)	180 (99.4%)	196 (97.0%)
>30	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Duration of 2nd infusion (min)			
n	168	152	178
Mean	16.58	16.93	17.27
SD	2.426	3.924	6.821
Median	15.50	16.00	16.00
Min	13.00	14.00	4.00
Max	30.00	55.00	80.00
Duration group, 2nd infusion (min)			
< 15	3 (1.5%)	1 (0.6%)	2 (1.0%)
15 - 30	165 (83.3%)	149 (82.3%)	172 (85.1%)
>30	0 (0.0%)	2 (1.1%)	4 (2.0%)
Missing	30 (15.2%)	29 (16.0%)	24 (11.9%)

Source: N2312 CSR Table 12-1（5.3.5.1.14）

15.2.4.2 有害事象

15.2.4.2.1 有害事象の表示

PSOC 別（いずれかの群で 10.0%以上）および PT 別（いずれかの群で 5.0%以上）の高頻度にみられた有害事象を表 15-15 および表 15-16 に示した。

表 15-15 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 10.0%以上）でみられた有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class	ZOL 2x5 mg (N=198) n (%)	ZOL 1x5 mg (N=181) n (%)	Placebo (N=202) n (%)
Total no. of patients with an AE	186 (93.9)	173 (95.6)	186 (92.1)
System organ class			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	141 (71.2)	111 (61.3)	113 (55.9)
General disorders and administration site conditions	116 (58.6)	100 (55.2)	51 (25.2)
Infections and infestations	106 (53.5)	89 (49.2)	128 (63.4)
Gastrointestinal disorders	99 (50.0)	72 (39.8)	88 (43.6)
Nervous system disorders	72 (36.4)	62 (34.3)	55 (27.2)
Injury, poisoning and procedural complications	49 (24.7)	37 (20.4)	52 (25.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	40 (20.2)	34 (18.8)	35 (17.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	30 (15.2)	27 (14.9)	33 (16.3)
Vascular disorders	24 (12.1)	24 (13.3)	24 (11.9)
Psychiatric disorders	23 (11.6)	18 (9.9)	28 (13.9)
Eye disorders	22 (11.1)	20 (11.0)	30 (14.9)
Metabolism and nutrition disorders	20 (10.1)	23 (12.7)	20 (9.9)
Reproductive system and breast disorders	14 (7.1)	15 (8.3)	22 (10.9)

Data are sorted by descending frequency in ZOL 2x5 mg group.

Source: N2312 CSR Table 12-2（5.3.5.1.14）

表 15-16 PT 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）でみられた有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred term	ZOL 2x5 mg (N=198) n (%)	ZOL 1x5 mg (N=181) n (%)	Placebo (N=202) n (%)
Total no. of patients with an AE	186 (93.9)	173 (95.6)	186 (92.1)
Preferred term			
Arthralgia	54 (27.3)	34 (18.8)	39 (19.3)
Pain	48 (24.2)	27 (14.9)	7 (3.5)
Pyrexia	43 (21.7)	38 (21.0)	9 (4.5)
Myalgia	38 (19.2)	41 (22.7)	14 (6.9)
Back pain	36 (18.2)	30 (16.6)	24 (11.9)
Chills	36 (18.2)	33 (18.2)	6 (3.0)
Nausea	35 (17.7)	21 (11.6)	16 (7.9)
Fatigue	29 (14.6)	18 (9.9)	8 (4.0)
Headache	29 (14.6)	37 (20.4)	23 (11.4)
Nasopharyngitis	27 (13.6)	17 (9.4)	23 (11.4)
Upper respiratory tract infection	27 (13.6)	19 (10.5)	23 (11.4)
Pain in extremity	22 (11.1)	29 (16.0)	20 (9.9)
Urinary tract infection	22 (11.1)	16 (8.8)	25 (12.4)
Cough	17 (8.6)	11 (6.1)	10 (5.0)
Diarrhea	16 (8.1)	12 (6.6)	16 (7.9)
Sinusitis	16 (8.1)	12 (6.6)	25 (12.4)
Dizziness	15 (7.6)	11 (6.1)	7 (3.5)
Vomiting	15 (7.6)	9 (5.0)	9 (4.5)
Dyspepsia	14 (7.1)	12 (6.6)	10 (5.0)
Abdominal pain	13 (6.6)	6 (3.3)	7 (3.5)
Constipation	13 (6.6)	13 (7.2)	14 (6.9)
Asthenia	12 (6.1)	5 (2.8)	2 (1.0)
Bronchitis	12 (6.1)	14 (7.7)	23 (11.4)
Influenza	12 (6.1)	15 (8.3)	12 (5.9)
Hypesthesia	11 (5.6)	4 (2.2)	4 (2.0)
Muscle spasms	11 (5.6)	5 (2.8)	10 (5.0)
Musculoskeletal pain	11 (5.6)	10 (5.5)	11 (5.4)
Edema peripheral	11 (5.6)	7 (3.9)	7 (3.5)
Bone pain	10 (5.1)	6 (3.3)	2 (1.0)
Gastroesophageal reflux disease	10 (5.1)	5 (2.8)	12 (5.9)
Hypertension	10 (5.1)	15 (8.3)	14 (6.9)
Neck pain	10 (5.1)	12 (6.6)	10 (5.0)
Hypercholesterolemia	7 (3.5)	10 (5.5)	4 (2.0)
Non-cardiac chest pain	7 (3.5)	14 (7.7)	6 (3.0)
Procedural pain	7 (3.5)	6 (3.3)	10 (5.0)
Insomnia	6 (3.0)	5 (2.8)	12 (5.9)
Osteoarthritis	6 (3.0)	3 (1.7)	16 (7.9)
Abdominal pain upper	3 (1.5)	4 (2.2)	10 (5.0)
Sciatica	2 (1.0)	9 (5.0)	4 (2.0)

Data are sorted by descending frequency in ZOL 2x5 mg group.

Source: N2312 CSR Table 12-3（5.3.5.1.14）

15.2.4.2.2 有害事象の分析

本試験でみられた有害事象は、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が軽度で一過性であり、臓器毒性の兆候はなかった。

- 全般的評価

大部分の被験者は、試験期間中 1 件以上の有害事象を発現した。有害事象の発現率は各群で類似していた（ZOL 2×5 mg 群 93.9%、ZOL 1×5 mg 群 95.6%、プラセボ群 92.1%）。

高頻度（いずれかの群で 25.0%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、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions、感染症および寄生虫症 infections and infestations、胃腸障害 gastrointestinal disorders、神経系障害 nervous system disorders、傷害、中毒および処置合併症 injury, poisoning and procedural complications であった。

2 つのゾレドロン酸群とプラセボ群で発現率に最も群間差があった PSOC は、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions であった（ZOL 2×5 mg 群 58.6%、ZOL 1×5 mg 群 55.2%、プラセボ群 25.2%）。これは主に 2 つのゾレドロン酸群の疲労 fatigue、発熱 pyrexia、疼痛 pain および悪寒 chills の発現率がプラセボ群の 2 倍以上であったことによるものであった。これらの有害事象の多くは点滴静注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。

この他に 2 つのゾレドロン酸群で発現率がプラセボ群の 2 倍以上の有害事象（いずれかの群で 5.0%以上）は、筋肉痛 myalgia、悪心 nausea、浮動性めまい dizziness、無力症 asthenia、骨痛 bone pain、感覚鈍麻 hypesthesia、坐骨神経痛 sciatica、高コレステロール血症 hypercholesterolemia および非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain であった（表 15-16）。筋肉痛 myalgia、悪心 nausea、浮動性めまい dizziness、無力症 asthenia、骨痛 bone pain は主に急性期反応に関連していた。プラセボ群で発現率が 2 つのゾレドロン酸群の 2 倍以上の有害事象は、上腹部痛 upper abdominal pain、変形性関節症 osteoarthritis、不眠症 insomnia、坐骨神経痛 sciatica および胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease であった（表 15-16）。

合計 9 名に不整脈 cardiac arrhythmia が発現した。重篤な不整脈 arrhythmia、心房細動 atrial fibrillation、心房粗動 atrial flutter はなかった。各群の不整脈 cardiac arrhythmia は、ZOL 2×5 mg 群 2 名（徐脈 bradycardia、頻脈 tachycardia 各 1 名）、ZOL 1×5 mg 群 3 名（第一度房室ブロック atrioventricular block 1st degree と不整脈 arrhythmia 1 名、期外収縮 extraosystoles 1 名、心房頻脈 atrial tachycardia 1 名）、プラセボ群 4 名（不整脈 arrhythmia 1 名、頻脈 tachycardia 1 名、心室性期外収縮 ventricular extraosystoles 1 名、徐脈 bradycardia 1 名）であった。これらすべての有害事象は、投与群、発現時期に偏りはなかった。

- 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率は、ZOL 2×5 mg 群 60.1%、ZOL 1×5 mg 群 60.8%でプラセボ群 20.8%のほぼ 3 倍であった。この差は主に治験薬投与 3 日以内に発現する急性期反応の発現率が高いためであった。高頻度（いずれかの投与群で 10.0%以上）に発現した因果関係が否定できない有害事象は、悪心 nausea、疼痛 pain、悪寒 chills、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia および頭痛 headache などであった。

➢ 有害事象の重症度

軽度な有害事象は、ZOL 2×5 mg 群 18.2%、ZOL 1×5 mg 群 22.7%、プラセボ群 19.8%に発現した。中等度の有害事象は、それぞれ 56.6%、53.0%および 54.0%に発現した。重度の有害事象は各群で同様で、それぞれ 19.2%、19.9%および 18.3%であった。両ゾレドロン酸群とプラセボ群で発現率の差が 3%以上あった重度の PSOC は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders｛ZOL 2×5 mg 群 12 名（6.1%）、ZOL 1×5 mg 群 14 名（7.7%）、プラセボ群 3 名（1.5%）｝、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders andadministration site conditions｛ZOL 2×5 mg 群 11 名（5.6%）、ZOL 1×5 mg 群 7 名（3.9%）、プラセボ群 1 名（0.5%）｝であった。この 2 つの PSOC での差は、ゾレドロン酸群での重度な急性期反応の発現によるものと考えられる（関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、疼痛 pain、悪寒 chills およびインフルエンザ様疾患 influenza like illness など）。

➢ 有害事象の発現時期

治験薬投与 3 日以内に 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、ZOL 2×5 mg 群 61.6%、ZOL 1×5 mg 群 63.0%、プラセボ群 24.8%であった（表 15-17）。各ゾレドロン酸群とプラセボ群間の差は、PSOC が一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions の有害事象の発現率が、ZOL 2×5 mg 群 43.4%、ZOL 1×5 mg 群 48.1%はプラセボ群の 8.9%と比較し約 5 倍であったことによるものであった。治験薬投与 3 日以内の有害事象の大部分は、治験薬 1 回目投与と関連して発症した（ZOL 2×5 mg 群 58.6%、ZOL 1×5 mg 群 59.7%、プラセボ群 16.3%）。治験薬 2 回目投与後の有害事象発現は比較的少なかった（ZOL 2×5 mg 群 17.9%、ZOL 1×5 mg 群 11.2%、プラセボ群 11.8%）。

治験薬投与 3 日超では有害事象の発現率に群間差はほとんどなかった（ZOL 2×5 mg 群 90.9%、ZOL 1×5 mg 群 89.5%、プラセボ群 91.6%）。

高頻度（5.0%以上）に発現した有害事象を発現時期ごと（投与 3 日以内および 3 日超）に示した（表 15-17）。疼痛 pain、発熱 pyrexia、悪寒 chills、筋肉痛 myalgia、悪心 nausea、頭痛 headache、疲労 fatigue、浮動性めまい dizziness および関節痛 arthralgia は、いずれの事象も ZOL 2×5 mg 群または ZOL 1×5 mg 群のいずれかの群の 5.0%以上の被験者で投与 3 日以内に発現した。これらの有害事象は主に急性期反応に関連し、2 つのゾレドロン酸群で発現率がプラセボ群の 2 倍以上であった。投与 3 日以内に発現した有害事象の大部分は発症から 3 日以内に消失した（ZOL 2×5 mg 群 70.6%、ZOL 1×5 mg 群 73.4%、プラセボ群 81.0%）。

表 15-17 投与 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（安全性解析対象集団）

Preferred term	≤ 3 days after any infusion			> 3 days after any infusion		
	ZOL 2x5 mg (N= 198) n (%)	ZOL 1x5 mg (N= 181) n (%)	Placebo (N= 202) n (%)	ZOL 2x5 mg (N= 198) n (%)	ZOL 1x5 mg (N= 181) n (%)	Placebo (N= 202) n (%)
Total no. of patients with an AE	122 (61.6)	114 (63.0)	50 (24.8)	180 (90.9)	162 (89.5)	185 (91.6)
Preferred term						
Pain	39 (19.7)	25 (13.8)	4 (2.0)	12 (6.1)	2 (1.1)	3 (1.5)
Pyrexia	34 (17.2)	35 (19.3)	3 (1.5)	10 (5.1)	8 (4.4)	6 (3.0)
Chills	33 (16.7)	33 (18.2)	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.5)
Myalgia	31 (15.7)	37 (20.4)	4 (2.0)	9 (4.5)	8 (4.4)	11 (5.4)
Nausea	24 (12.1)	16 (8.8)	4 (2.0)	13 (6.6)	7 (3.9)	12 (5.9)
Headache	19 (9.6)	24 (13.3)	8 (4.0)	11 (5.6)	19 (10.5)	16 (7.9)
Fatigue	18 (9.1)	15 (8.3)	3 (1.5)	12 (6.1)	5 (2.8)	5 (2.5)
Dizziness	11 (5.6)	6 (3.3)	1 (0.5)	5 (2.5)	5 (2.8)	6 (3.0)
Arthralgia	7 (3.5)	11 (6.1)	2 (1.0)	48 (24.2)	27 (14.9)	37 (18.3)
Back pain	6 (3.0)	3 (1.7)	1 (0.5)	30 (15.2)	27 (14.9)	23 (11.4)
Diarrhea	5 (2.5)	3 (1.7)	1 (0.5)	12 (6.1)	10 (5.5)	15 (7.4)
Pain in extremity	5 (2.5)	7 (3.9)	0 (0.0)	19 (9.6)	24 (13.3)	20 (9.9)
Abdominal pain	3 (1.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	11 (5.6)	5 (2.8)	6 (3.0)
Cough	3 (1.5)	1 (0.6)	2 (1.0)	15 (7.6)	10 (5.5)	8 (4.0)
Muscle spasms	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.0)	5 (2.8)	10 (5.0)
Musculoskeletal pain	2 (1.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (4.5)	10 (5.5)	11 (5.4)
Bronchitis	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (5.6)	14 (7.7)	23 (11.4)
Constipation	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.1)	13 (7.2)	14 (6.9)
Dyspepsia	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.0)	14 (7.1)	10 (5.5)	8 (4.0)
Insomnia	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	5 (2.8)	12 (5.9)
Neck pain	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	9 (4.5)	10 (5.5)	10 (5.0)
Non-cardiac chest pain	1 (0.5)	6 (3.3)	1 (0.5)	6 (3.0)	9 (5.0)	5 (2.5)
Edema peripheral	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	10 (5.1)	5 (2.8)	7 (3.5)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (13.1)	19 (10.5)	23 (11.4)
Urinary tract infection	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (10.6)	16 (8.8)	25 (12.4)
Gastroesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (5.1)	5 (2.8)	12 (5.9)
Hypercholesterolemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)	10 (5.5)	4 (2.0)
Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (5.1)	15 (8.3)	14 (6.9)
Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.1)	15 (8.3)	12 (5.9)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (13.6)	17 (9.4)	23 (11.4)
Osteoarthritis	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (3.0)	2 (1.1)	16 (7.9)
Procedural pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)	6 (3.3)	10 (5.0)
Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (8.1)	12 (6.6)	25 (12.4)

Note: Patients with more than one AE may appear in both time of occurrence categories.
Data are sorted by descending frequency in ZOL 2x5 mg group.

Source: N2312 CSR Table 12-4（5.3.5.1.14）

15.2.4.3 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 15-18 に示した。

表 15-18 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）

	ZOL 2x5 mg (N=198) n (%)	ZOL 1x5 mg (N=181) n (%)	Placebo (N=202) n (%)
Total no. of patients with serious or significant AEs	31 (15.7)	29 (16.0)	27 (13.4)
Deaths	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs (1)	21 (10.6)	17 (9.4)	23 (11.4)
AEs causing discontinuation of study drug	14 (7.1)	13 (7.2)	6 (3.0)
SAE causing discontinuation of study drug	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Non-serious AEs causing discontinuation of study drug	12 (6.1)	13 (7.2)	4 (2.0)
AEs causing discontinuation of study	3 (1.5)	3 (1.7)	1 (0.5)
Laboratory abnormalities causing discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(1) Death is included

Data are sorted by descending frequency in ZOL 2x5 mg group.

Source: N2312 CSR Table 12-5（5.3.5.1.14）

15.2.4.3.1 死亡

ZOL 2×5 mg 群の 71 歳の白人女性（被験者番号：SWE/0401/00040）が 2 回目投与の約 6 ヵ月後に死亡した。治験責任医師により死因は敗血症 sepsis であり、治験薬との関連性はないと判断された。

15.2.4.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、ZOL 2×5 mg 群 10.6%、ZOL 1×5 mg 群 9.4%、プラセボ群 11.4%で、各群同様であった。

高頻度（いずれかの投与群で 2.0%以上）にみられた PSOC は、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群およびプラセボ群で、胃腸障害 gastrointestinal disorders（2.0%、1.7%および 2.0%）、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（1.5%、2.8%および 0.5%）、良性、悪性および詳細不明の新生物 neoplasms benign, malignant and unspecified（2.0%、2.2%および 3.0%）および神経系障害 nervous system disorders（0.5%、1.7%および 2.5%）であった。

最も高頻度に報告（全体で 4 名以上）された重篤な有害事象は、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群およびプラセボ群で、狭心症 angina pectoris（1.0%、0.6%および 0.5%）と非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain（1.0%、1.7%および 0.5%）であった。重篤な不整脈 arrhythmia はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は ZOL 2×5 mg 群で 1 名（0.5%）（低カルシウム血症 hypocalcemia）、ZOL 1×5 mg 群で 2 名（1.1%）（骨髄炎 osteomyelitis および骨壊死 osteonecrosis 1 名、失神 syncope 1 名）、プラセボ群で 1 名（0.5%）（痙攣 convulsion）であった。

低カルシウム血症 hypocalcemia を発現した被験者は 60 歳の白人女性（被験者番号：USA/0113/00007）であった。この有害事象は治験薬 1 回目投与の約 3 週後に報告された。

骨髄炎 osteomyelitis および骨壊死 osteonecrosis を発現した被験者は 51 歳の白人女性（被験者番号:GBR/0502/00014）で、1 回目の治験薬（ゾレドロン酸）投与の 1 年後と 2 回目の治験薬（プラセボ）投与の約 3 週後に顎の痛みを伴った口腔内感染を発症した。治験責任医師は本事象を根尖歯膿瘍 apical tooth abscess と判定した。

15.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

投与を中止した有害事象は、点滴静注時にはみられず、治験薬の 1 回目投与後（2 回目の治験薬投与前）に発現した。

有害事象により投与を中止した被験者の割合は、ZOL 2×5 mg 群 7.1%、ZOL 1×5 mg 群 7.2%、プラセボ群 3.0%であった。

投与を中止した有害事象が最も高頻度に発現した 3 つの PSOC は、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群およびプラセボ群で、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（1.0%、4.4%および 0.5%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（1.5%、2.2%および 1.0%）、および筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（1.5%、2.2%および 0.5%）であった。

最も高頻度に報告（全体で 4 名以上）された投与中止に至った有害事象は急性期反応に関連したものであり、ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群およびプラセボ群で、悪心 nausea（0.5%、1.7%および 0.5%）、筋肉痛 myalgia（1.0%、1.1%および被験者なし）、疲労 fatigue（0.5%、1.1%および 0.5%）、発熱 pyrexia（0.5%、1.7%および被験者なし）および悪寒 chills（被験者なし、2.2%および被験者なし）であった。

15.2.4.4 臨床検査値の評価

15.2.4.4.1 血液学的検査

ベースライン時から投与後に血液学的検査値が正常範囲内から正常範囲外（低値／高値）へ推移した、あるいは臨床的に注目すべき血液学的異常があった被験者数について、いずれの検査も各群間に特記すべき差はなかった。

15.2.4.4.2 血液生化学検査

ベースライン時から投与後に血液学的検査値が正常範囲内から正常範囲外（低値／高値）へ推移した、あるいは臨床的に注目すべき血液生化学検査値異常があった被験者数について、いずれの検査も各群間に特記すべき差はなかった。

15.2.4.4.3 尿検査

ベースライン時から投与後に尿検査値が正常範囲内から正常範囲外（低値／高値）へ推移した被験者数は各群間で特記すべき差はなかった。

15.2.4.5 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

15.2.4.5.1 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からの平均変化量は、いずれの群でも臨床的に特記すべき差はなかった。臨床的に顕著なバイタルサインの変化は ZOL 1×5 mg 群の 1 名でのみみられた（拡張期血圧 105 mmHg 超および 15 mmHg 超の上昇）。臨床的に注目すべき体重増加は ZOL 2×5 mg 群 14.2%、ZOL 1×5 mg 群 7.3%、プラセボ群 14.1%に発現した。一方、臨床的に注目すべき体重減少が ZOL 2×5 mg 群 6.8%、ZOL 1×5 mg 群 14.1%、プラセボ群 8.8%で発現した。

15.2.4.5.2 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。

- 腎機能検査値異常の発現

(1) 血清クレアチニン値の 0.5 mg/dL 超の増加
(2) 尿蛋白検査で 2+より大
(3) クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満
(4) 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

ベースラインのクレアチニンクリアランス別に、腎機能臨床検査値異常が事前に定義された基準に合致した被験者数を表 15-19 に示した。合計 3 名の被験者に腎機能臨床検査値異常が認められた。第一と第二のカテゴリーの基準を満たす被験者はいなかった。2 名は第三のカテゴリーの基準に合致した。ZOL 2×5 mg 群の 72 歳白人の女性（被験者番号：USA/0104/00004）と、ZOL 1×5 mg 群の 73 歳白人女性（被験者番号：USA/0108/00059）である。もう 1 名は第三と第四のカテゴリー両方の基準を満たす ZOL 1×5 mg 群の 77 歳白人女性（被験者番号：USA/0102/00021）であった。

ZOL 2×5 mg 群 2 名（1.0%）、ZOL 1×5 mg 群 1 名（0.6%）の合計 3 名に腎機能の変化を伴う有害事象が発現した。このうち ZOL 1×5 mg 群の 1 名（被験者番号：USA/0102/00021）は腎不全 renal failure の有害事象があり、上記の腎機能臨床検査値異常の基準に合致していた。他の 2 名は ZOL 2×5 mg 群で、腎クレアチニン・クリアランスの減少 decreased creatinine renal clearance（被験者番号：SWE/0402/00004）および急性腎不全 acute renal failure（被験者番号：USA/0101/00041）であった。

前述の被験者 5 名｛ZOL 2×5 mg 群 3 名（1.5%）および ZOL 1×5 mg 群 2 名（1.1%）｝は、事象を検討するために情報が独立判定委員会に送られた。5 名のうち ZOL 1×5 mg 群の 1 名（被験者番号：USA/0102/00021）は臨床的に重要な腎機能障害があると判定された。296 日目に始まった腎不全 renal failure で、最後に入手した報告の時点で未回復であった。この被験者のクレアチニンクリアランスはスクリーニング時（約 1 年前）の 0.84 mL/sec から 0.47 mL/sec まで減少し、中間の値は 0.67 mL/sec および 0.68 mL/sec であった。血清クレアチニン値は、79.6 umol/L（0.9 mg/dL）から 114.9 umol/L（1.29 mg/dL）に増加した。治験薬投与は中止したが、試験は完了した。本事象は、独立判定委員会により治験薬との因果関

係がおそらくないと判定された。他の 1 名（被験者番号:USA/0101/00041）は血清クレアチニン値情報が不十分であるため、独立判定委員会により判定不可とされた（ZOL 2×5 mg 群で初回投与から 308 日目に重篤な急性腎不全 acute renal failure を発現し、発現後 2 日で回復）。当該被験者はルリーシュ症候群 Leriche syndrome による大動脈−大腿動脈バイパス術で入院し、急性腎不全 acute renal failure を伴った高血圧 hypertention の悪化の既往があった。その他の 3 名は、いずれも臨床的に重要な腎機能障害ではないと判定された。ZOL 1×5 mg 群の 1 名（被験者番号：USA/0108/00059）は、試験の最終来院時に有害事象を発現したが、臨床的に重要な腎機能障害とは判定されなかった。その他の被験者はすべて試験終了時のクレアチニンクリアランスは正常範囲であった。

表 15-19 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 2x5 mg		ZOL 1x5 mg		Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Increase in serum creatinine > 0.5mg/dL							
	< 30	0	0	0	0	0	0
	≥30 - < 35	1	0 (0.0)	0	0	0	0
	≥35 - < 40	0	0	1	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	≥40 - ≤50	2	0 (0.0)	5	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	> 50 - 60	15	0 (0.0)	11	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	> 60	180	0 (0.0)	164	0 (0.0)	181	0 (0.0)
	All patients	198	0 (0.0)	181	0 (0.0)	202	0 (0.0)
Urinary protein - dipstick > 2+							
	< 30	0	0	0	0	0	0
	≥30 - < 35	1	0 (0.0)	0	0	0	0
	≥35 - < 40	0	0	1	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	≥40 - ≤50	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	> 50 - 60	15	0 (0.0)	11	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	> 60	178	0 (0.0)	160	0 (0.0)	180	0 (0.0)
	All patients	196	0 (0.0)	176	0 (0.0)	201	0 (0.0)
Creatinine clearance < 30 mL/min							
	< 30	0	0	0	0	0	0
	≥30 - < 35	1	1 (100)	0	0	0	0
	≥35 - < 40	0	0	1	1 (100)	3	0 (0.0)
	≥40 - ≤50	2	0 (0.0)	4	1 (25.0)	3	0 (0.0)
	> 50 - 60	15	0 (0.0)	11	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	> 60	178	0 (0.0)	162	0 (0.0)	180	0 (0.0)
	All patients	196	1 (0.5)	178	2 (1.1)	201	0 (0.0)
Creatinine clearance decrease from baseline ≥30% with baseline value ≤60 mL/min							
	< 30	0	0	0	0	0	0
	≥30 - < 35	1	0 (0.0)	0	0	0	0
	≥35 - < 40	0	0	1	0 (0.0)	3	0 (0.0)
	≥40 - ≤50	2	0 (0.0)	4	1 (25.0)	3	0 (0.0)
	> 50 - 60	15	0 (0.0)	11	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	All patients	18	0 (0.0)	16	1 (6.25)	21	0 (0.0)

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

n = the number of patients meeting the criterion.

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: N2312 CSR Table 12-8（5.3.5.1.14）

- 重篤な不整脈

  重篤な不整脈が発現した被験者はいなかった。

- 死因

  ZOL 2×5 mg 群で 1 名、71 歳の白人女性（被験者番号：SWE/0401/00040）が 2 回目投与の約 6 ヵ月後に死亡した。被験者リストによる死因は敗血症 sepsis であり、治験薬との因果関係はないと判断された。独立判定委員会では、死因は不明と判定された。

- 低カルシウム血症

  ZOL 2×5 mg 群の 1 名（60 歳の白人女性）（被験者番号:USA/0113/00007）が、事前に定義された低カルシウム血症の基準に合致し、評価のため情報が独立判定委員会に送られた。被験者は治験薬（ゾレドロン酸）の 1 回目投与約 3 週間後に重篤な低カルシウム血症が報告された。カルシウム濃度はスクリーニング時では 2.17 mmol/L（2004 年 11 月 5 日）、投与 1 ヵ月後では 1.70 mmol/L（2005 年 1 月 4 日）、再検査では、1.82 mmol/L（2005 年 1 月 26 日）および 2.00 mmol/L（2005 年 3 月 31 日）であった。本事象は 2005 年 5 月 5 日に完全に回復した。2005 年 5 月 13 日の再検査では、2.07 mmol/L であった。本事象に対してカルシトリオールで治療した。治験薬投与は中止したが、被験者は試験を完了した。本事象は低カルシウム血症であり、治験薬との因果関係はないと判定された。

- 眼障害

  ZOL 2×5 mg 群 11 名（5.56%）、ZOL 1×5 mg 群 11 名（6.08%）、プラセボ群 15 名（7.43%）に眼障害がみられ、評価のため独立判定委員会に情報が送られた。すべての事象が眼障害と判定され、大部分が眼科専門医により治験薬との因果関係はないと確定した。専門医による検討で「おそらく」または「関連があるかもしれない」とされたものは、ZOL 2×5 mg 群 4 名（眼痛 eye pain、虹彩炎 iritis および霧視 blurred vision）、ZOL 1×5 mg 群 7 名（結膜炎 conjunctivitis、 眼痛 eye pain、虹彩炎 iritis、霧視 blurred vision およびぶどう膜炎 uveitis）、プラセボ群 2 名（眼瞼炎 blepharitis およびアレルギー性結膜炎 allergic conjunctivitis）であった。

- 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。 ZOL 2×5 mg 群 7 名（3.54%）、ZOL 1×5 mg 群 9 名（4.97%）、プラセボ群 8 名（3.96%）に顎顔面の事象がみられ、評価のため情報が独立判定委員会に送られた。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」に基づきすべて顎骨壊死とは確定できないと判定した。

1 名の被験者に骨髄炎 osteomyelitis および骨壊死 osteonecrosis の重篤な有害事象がみられた。被験者は 51 歳の白人女性（被験者番号：GBR/0502/00014）で、1 回目の治験薬（ゾレドロン酸）投与の 1 年後と 2 回目の治験薬（プラセボ）投与の約 3 週間後に顎の痛みを伴う口腔内感染を発症した。歯科医により顎骨の X 線および顔面骨の CT 撮影を行い、この部位の充填物を交換した。骨の単一光子放射コンピュター断層撮影を行ったところ、下顎の右側でトレーサーの取り込み増加を示したことから、下顎の骨髄炎 osteomyelitis および骨壊死 osteonecrosis の可能性があると診断された。治験責任医師は本事象を根尖歯膿瘍 apical tooth abscess と判断した。本事象は最終報告の入手時まで続いた。独立判定委員会は顎骨壊死の診断に対する判定基準を満たさないと判定した。

- 無血管性骨壊死および骨折後の遷延治癒／偽関節の判定

  無血管性骨壊死または骨折後の遷延治癒／偽関節の可能性がある被験者はなかった。

15.3 結論

15.3.1 有効性

- ベースラインから 24 ヵ月後までの腰椎 BMD の増加率で、2 つのゾレドロン酸群（ZOL 2×5 mg 群、ZOL 1×5 mg 群）は、いずれも閉経後 5 年未満（Stratum I）および閉経後 5 年以上（Stratum II）の骨減少症患者でプラセボ群より優れていた。12 ヵ月後でも同様の結果が得られた。
- 2 つのゾレドロン酸群で得られたベースラインから 24 ヵ月後までの腰椎 BMD の増加率は、ゾレドロン酸が閉経後集団で、臨床椎体骨折および非臨床椎体骨折の初発を抑制することを示した先行データと一致している。
- 12 および 24 ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、転子部および橈骨遠位部の BMD 増加率は、両 Stratum とも 2 つのゾレドロン酸群がプラセボ群を有意に上回った。
- Stratum I の 1 ヵ月後の血清 BSAP 値を除き、両 Stratum とも全時点（1、3、6、9、12、15、18 および 24 ヵ月後）で 2 つのゾレドロン酸群は、プラセボ群と比較して血清 βCTx 、血清 P1NP および血清 BSAP を有意に減少させた。

15.3.2 安全性

- 2 つのゾレドロン酸群は、全般的に安全で忍容性は良好であった。
- 治験薬初回投与 3 日以内に発現した急性期反応は、2 つのゾレドロン酸群がプラセボ群よりも高頻度に発現したが、大部分は発現後 3 日以内に回復した。
- 有害事象または重篤な有害事象の発現率に 2 つのゾレドロン酸群およびプラセボ群間の差はなかった。
- 2 つのゾレドロン酸群またはプラセボ群で心関連死、重篤な不整脈 arrhythmia または心房細動／心房粗動 atrial fibrillation/flutter の有害事象または重篤な有害事象はなかった。
- ゾレドロン酸による腎機能障害の発現リスク増大は認められなかった。

- ゾレドロン酸による顎骨壊死、無血管性骨壊死、眼障害、骨折後の遷延治癒／偽関節および低カルシウム血症の発現リスク増大を示すエビデンスは認められなかった。

16. H2407 試験（海外 IIIb/IV、参考資料）

16.1 試験方法の概要

16.1.1 試験の標題

閉経後骨減少症を有する女性患者を対象として、ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注後のアセトアミノフェンおよびパラセタモールまたはイブプロフェンの併用効果をプラセボと比較する国際多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

16.1.2 治験責任医師

Wark J 他

16.1.3 治験実施医療機関

オセアニア、北アメリカ、ヨーロッパ、アフリカを含む 5 ヵ国、計 28 施設

16.1.4 公表文献

Wark JD, Bensen W, Recknor C, Ryabitseva O, Chiodo J, 3rd, Mesenbrink P, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. Osteoporos Int 2012; 23(2): 503-12.

16.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2004 年 12 月 9 日
最終被験者の観察終了日：2005 年 10 月 7 日

16.1.6 開発のフェーズ

IIIb/IV 相

16.1.7 試験の目的

16.1.7.1 主要目的

ゾレドロン酸の点滴静注後 3 日間でベースラインから 1°C（1.8°F）以上の口腔体温が上昇し、かつ 37.5°C（99.5°F）を超えた時のアセトアミノフェン／パラセタモールおよびイブプロフェンの体温上昇抑制効果をプラセボと比較する。

16.1.7.2 副次目的

投与群を次のように定義した。

- グループ 1：ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注 + アセトアミノフェン／パラセタモール経口投与（以下、ZOL+APAP 群）
- グループ 2：ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注 + イブプロフェン経口投与（以下、ZOL+IBU 群）

- グループ 3：ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注 + プラセボ経口投与（以下、ZOL+PLAC 群）
- グループ 4：プラセボ点滴静注 + プラセボ経口投与（以下、PLAC+PLAC 群）

➢ ゾレドロン酸投与後 3 日間の 1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節の疼痛または他の症状の重症度に対する作用を評価する。
- ZOL+APAP 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+IBU 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+APAP 群対 ZOL+IBU 群

➢ 症状の重症度をベースラインとその後 3 日間、0～100 mmVAS を用いて毎日評価する。
- ZOL+APAP 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+IBU 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+APAP 群対 ZOL+IBU 群

16.1.7.3 探索的目的

➢ ベースラインから 37.5°C を超える 1°C（1.8°F）以上の口腔体温上昇を抑制する効果について 3 日間の経時推移を評価する。
- ZOL+PLAC 群対 PLAC+PLAC 群
- ZOL+APAP 群対 ZOL+IBU 群

➢ ゾレドロン酸投与後 3 日間の 1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節の疼痛または他の症状の改善効果を重症度の変化で評価する。
- ZOL+PLAC 群対 PLAC+PLAC 群

➢ 実施計画書で定義された事項に加え、症状の重症度に関し、0～100 mm の VAS を用いてベースラインおよび 3 日間測定し、症状の重症度に対する効果を評価する。
- ZOL+PLAC 群対 PLAC+PLAC 群

16.1.8 試験方法

本試験は、ゾレドロン酸 5 mg を点滴静注した 4 時間後から、経口アセトアミノフェン／パラセタモール、イブプロフェンおよびプラセボを 3 日間、6 時間ごとに投与する、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験である。

本試験のデザインを表 16-1 に、評価スケジュールを表 16-2 に示す。各評価項目および実施時期を表中の「X」で示した。

表 16-1 試験デザインの概要

	Screening	Baseline / Treatment	Final Visit / Early Termination
Visit	**1**	**2***	**3***
Day	**-28 to -1**	**1**	**10 ± 1**
Randomization		X	
i.v. zol[1] + APAP[2]		X	
i.v. zol[1] + ibuprofen[3]		X	
i.v. zol[1] + placebo[4]		X	
i.v. placebo + placebo[4]		X	

* Patients were seen for all visits on the designated day or as close to it as possible

[1] zoledronic acid 5 mg i.v.

[2] acetaminophen/paracetamol 1000 mg 4 hours from infusion, then acetaminophen/paracetamol 1000 mg every 6 hours for 3 days (do not exceed 8 capsules in a 24 hour period)

[3] ibuprofen 400 mg 4 hours from infusion, then ibuprofen 400 mg every 6 hours for 3 days (do not exceed 8 capsules in a 24 hour period)

[4] placebo two capsules 4 hours from infusion, then placebo two capsules every 6 hours for 3 days (do not exceed 8 capsules in a 24 hour period)

Source: H2407 CSR Figure 3-1（5.3.5.1.15）

表 16-2 来院および評価スケジュール

	Screening	Treatment	Final Visit/ Early Termination
Visit	**1**	**2**	**3**
Day	**-28 to -1**	**1**	**10±1**
Informed Consent	X		
Medical History	X	X	
Inclusion/Exclusion criteria	X		
Demography/Background	X	X	
Prior / Concomitant Medication	X	X	X
Vital Signs	X		X
Physical Exam	X		X
Hematology / Biochemistry	X		X
Urinalysis	X		X
Urine Dipstick	X	X	
Calculated Creatinine Clearance	X		X
Serum 25-OH vitamin D	X		
Study Drug Administration [1]		X	
DXA measurement of lumbar spine [2]			
Questionnaire [3]		X	
Oral body temperature assessment [4]	X	X	
Study Completion Form			X

[1] i.v. study medication was administered at randomization. Oral study medication was taken for 3 days; date and time of medication taken was recorded.
[2] DXA measurement was performed only if patient had not had a peripheral or central BMD reading within 6 months prior to screening
[3] Questionnaire was completed by the patient for 3 days in patient diaries, and data were transmitted to the CRFs by the investigational staff.
[4] Oral body temperatures were taken by the patient at morning, afternoon, evening, and nighttime prior to next oral dosage for 3 days. Oral body temperature was also taken by the patient whenever he/she felt feverish. Data were transmitted to the CRFs by the investigational staff.

Source: H2407 CSR Table 3-3（5.3.5.1.15）

16.1.9 目標被験者数

北アメリカ、ヨーロッパおよびアフリカの 5 ヵ国 28 施設から約 455 名の被験者を ZOL+APAP 群、ZOL+IBU 群、ZOL+PLAC 群および PLAC+PLAC 群で 2：2：2：1（130：130：130：65）の比で割り付けることを計画した。

16.1.10 診断および主な組み入れ基準

対象は、閉経後の低骨密度女性とした。選択基準は以下の通り

- 45～75 歳の閉経後女性。次の基準のうち、いずれか 1 つを満たす場合に閉経後とみなした。
  - 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除の記録がある

- 末梢（足元または手首）または中枢（脊柱または大腿骨近位部）の BMDT スコアが−1.0 以下、−2.5 以上である患者（BMD はスクリーニング来院予定日から 6 ヵ月以内に実施されていること）。

なお、本試験では静脈注射および経口のビスホスホネートを一度でも使用したことのある患者は除外された。

16.1.11 併用療法

治験責任医師は、治験薬投与開始後に服用したすべての薬剤について、治験実施医療機関に知らせるよう被験者に指示した。試験開始後に併用した治験薬以外のすべての治療（重要な非薬物療法および漢方治療を含む）は症例報告書に記載した。

16.1.12 治験薬、用量および投与方法

16.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- 点滴静注
  - ゾレドロン酸：点滴用生理食塩水 100 mL 中にゾレドロン酸 5 mg 含有する溶液
  - プラセボ：点滴用生理食塩水 100 mL
- 解熱／鎮痛薬（ボトルで提供された）
  - アセトアミノフェン／パラセタモール:アセトアミノフェン／パラセタモールを 500 mg 含有するカプセル
  - イブプロフェン：イブプロフェン 200 mg を含有するカプセル
  - プラセボ：外観が同じプラセボカプセル。

16.1.12.2 救済薬

経口アセトアミノフェン／パラセタモールに割り付けられた被験者には、イブプロフェン 200 mg が、経口イブプロフェンおよび経口プラセボに割り付けられた被験者には、アセトアミノフェン／パラセタモール 500 mg がそれぞれボトルで提供された。

16.1.12.3 投与方法

被験者は Visit 2 にゾレドロン酸またはプラセボを 15 分間点滴静注した。希釈不要なゾレドロン酸溶液またはプラセボのプラスチックボトルには 100 mL の静脈内投与（ゾレドロン酸では 5 mg に相当）ができるよう、全量で 103 mL が充填されていた。投与前および投与後数日間の食事制限は特になく、十分な食事と飲み物を摂取するよう推奨された。

続いて 2 つのカプセル剤がゾレドロン酸またはプラセボの点滴静注 4 時間後およびその後 6 時間ごと（24 時間中の 8 カプセルを超えない）に 3 日間投与された。経口剤投与を 4 時間後にしたのは、ゾレドロン酸のクリアランスの状態を考慮し、イブプロフェン併用による腎合併症の可能性を避けるためである。救済薬は、6 時間ごとに 2 カプセル服用可能であった（24 時間内に 8 カプセルを超えない）。

すべての被験者はカルシウム 500～1,000 mg を 1 日 2 回およびビタミン D400～800 IU／日（ビタミン D_3 が望ましい）を試験期間中毎日服用した。

16.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は単回投与であった。解熱／鎮痛剤は点滴静注後 3 日間投与された。
観察期間は 10 日間であった。

16.1.14 評価方法

16.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目：点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇が認められた被験者の割合
  臨床上問題となる口腔体温上昇とは、口腔体温が 1°C（1.8°F）以上上昇し、かつ 37.5°C（99.5°F）を超えることと定義した。
- 副次評価項目
  - 質問票を用いて収集した重症度分類に基づき、1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節の疼痛または他の症状に大幅な増悪が認められた被験者の割合。「大幅な増悪」とは、いずれかの症状の重症度がベースラインから 2 単位以上変化することと定義した。
  - 質問票を用いて収集した重症度分類に基づき、1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節疼痛または他の症状を報告した被験者の割合をベースライン時と比較した。
  - 期間中のベースラインに対する VAS スコア変化。
  - 点滴静注後 3 日間のベースラインに対する最大の VAS スコア変化。
  - 期間中に VAS スコアが 75 mm 以上となった被験者の割合。
  - 期間中に VAS スコアが 0 mm 超となった被験者の割合。
- 探索的評価項目
  - 期間中のベースラインに対する口腔体温の上昇。
  - ベースラインに対する点滴静注後 3 日間の最大の口腔体温上昇。
  - 期間中に VAS スコアがベースラインに対して 13 mm 以上変化した被験者の割合

[2] 評価方法

- 体温測定：口腔体温は Visit 2 の点滴静注前をベースラインとした。口腔体温は定期的なスケジュールに基づき、被験者が 5～7 時間ごと 3 日間測定した（朝、昼、夕および夜）。体温は経口薬服用前に測定した。繰り返しの測定は 10～15 分以内に行った。1 日当たり 8 回、合計 24 回の測定が記録された。記録には、計画された測定および繰り返しの測定が含まれていた。最初の 2 回の測定は治験薬の点滴静注前に治験実施医療機関で行われた。すべての口腔体温の測定日および時間が被験者日誌に記録され、解析に用いられた。有効性の主要評価項目である体温は、各時点の平均値で評価された（1、2 および 3 日目；朝、昼、夕および夜）。デジタル体温計は各被験者に提供され、3 日間使用した。
- 質問票：質問票は経口治験薬服用前に用いられた。質問票は次のように 4 段階の分類尺度で評価される 3 つの質問から構成した。
  (1) 現在の熱感症状の重症度（過剰な暑さ、顔面紅潮など）
  0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度
  (2) 現在の頭痛症状の重症度
  0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度
  (3) 現在の筋肉および関節の疼痛または他の症状の重症度

0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度

質問票のベースラインは治験薬の点滴静注前に治験スタッフにより記入された。この結果は被験者日誌に記録された。その後、被験者は質問票の記入および口腔体温測定を 5～7 時間ごとに行った（経口治験薬の服用前の朝、昼、夕および夜）。被験者は、これらの結果を被験者日誌に記録した。

- VAS：ベースライン時（静脈内投与の直前）、3 日間の毎日の就寝前および救済薬投与前に、症状の重症度を VAS を用いて記録した。VAS は 100 mm の直線性 VAS（0=無症状から 100=耐え難い症状）である。100 mm の直線スケール上のスコアは左から最も近いミリメーターで記入された。

16.1.14.2 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（重症度および治験薬との関連性も含め）、妊娠、血液学的検査、臨床検査および尿検査の定期的モニタリング（これらはすべて Covance Central Laboratory Services, Inc.で実施）、バイタルサイン、身体的検査および体重の定期的測定を実施した。

16.1.15 統計手法

ITT 集団は無作為割り付けされた被験者とした。有効性の主要評価項目の解析は、被験者がベースラインおよびベースライン後の体温評価が 1 つ以上あることを必要とする MITT 集団に基づき行った。PP 集団に基づく有効性主要評価は感度分析として実施された。また、安全性解析対象集団は治験薬が投与されたすべての被験者とした。

主要評価項目の解析は、点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇が認められた被験者の割合について、アセトアミノフェン／パラセタモールおよびイブプロフェンのプラセボに対する優越性を示すことであった。そのため、次の 2 つの仮説を同時に検定した。

$H_{0,A}$：$\pi_A=\pi_P$ vs. $H_{1,A}$：$\pi_A\neq\pi_P$ および $H_{0,I}$：$\pi_I=\pi_P$ vs. $H_{1,I}$：$\pi_I\neq\pi_P$

ここで π_A、π_I および π_P は、ゾレドロン酸点滴静注併用下のアセトアミノフェン／パラセタモール、イブプロフェンおよびプラセボの経口投与において臨床上問題となる口腔体温上昇が認められた被験者の割合を示す。被験者の割合は Fisher の直接確率検定により比較された。family wise 有意水準が 5%に維持されていることを保証するために Hochberg の Step-up 手順（Hochberg, 1998）が用いられた。

体温上昇が認められた被験者の割合に関して、下記のとおり群間比較が実施された。

- ZOL+APAP 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+IBU 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+APAP 群対 ZOL+IBU 群
- ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群対 ZOL+PLAC 群
- ZOL+PLAC 群対 PLAC+PLAC 群

比較する群間で、割合の差の信頼区間は、Yetes の補正に基づく二項分布の正規近似を用いて算出した。信頼区間は参考として位置づけられ、多重性の調整は行わなかった。

有効性の副次評価項目の解析は、治験薬の点滴静注後 3 日間に重度な症状を有する被験者の割合および症状の重症度が大幅に増加した被験者の割合を Fisher の直接確率検定により投与群間で比較した。VAS スコアが 75 mm 以上の被験者の割合およびいずれの時期も VAS スコアが

0 mm 超の被験者の割合は、治療間の差を評価するために、繰り返し測定 GEE モデルを用いて解析した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団にて実施した。安全性解析対象集団では無作為化された治療ではなく、被験者が受けた治療に基づいて解析している。治療中に発現した有害事象が報告された被験者数および割合は MedDRA を用いて、PSOC、PT および重症度別に要約した（MedDRA Ver.8.1、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、併用療法の使用を必要とした有害事象、低カルシウム血症、腎機能の変化に関連した有害事象を投与群別に示した。臨床検査値およびバイタルサイン（有効性の主要評価項目であるため体温は除く）はベースライン時およびベースラインから試験終了時までの変化量を要約した。ベースライン時にはなかった、臨床的に注目すべき検査値が治験薬の初回投与後に発現した場合は、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。

16.1.16 被験者数の設定根拠

被験者数は治験薬の点滴静注後 3 日間にわたって 1°C 以上の上昇を示す被験者の割合に関して、経口プラセボに対するアセトアミノフェン／パラセタモールおよびイブプフェンの優越性が示されるように算出された。

被験者数は、骨パジェット病試験でみられた有害事象および骨減少症の被験者で実施された第 II 相試験（Reid et al, 2002）で報告された有害事象の頻度に基づいている。発熱およびインフルエンザ様疾患はベースラインと比較した口腔体温 1°C（1.8°F）以上の上昇の代替として用いられた。すべてのインフルエンザ様疾患が発熱と関連している訳ではないが、この方法ではより保守的な被験者数の算出ができる。

骨パジェット病の試験では、インフルエンザ様疾患または発熱は治験薬投与後 3 日間でゾレドロン酸 5 mg 投与群の 27.5%にみられ、プラセボ群では 0%であった。これらの発現頻度および骨パジェット病試験の被験者集団との違いを考慮し、本試験でゾレドロン酸点滴静注およびプラセボ経口投与群に点滴静注後 3 日間で臨床上問題となる口腔体温上昇が認められた被験者が発生する割合を約 20%と推定することは適切であるとした。また、アセトアミノフェン／パラセタモール投与群およびイブプロフェン投与群では、点滴静注後 3 日間で臨床的に有意な増加を有する被験者の発生率を最大で 5%であると仮定した。

これらの仮定に基づき、Hochberg の検定過程での p 値の最低限界を参照し、α=2.5%の両側有意水準の Fisher の直接確率検定で、発熱事象の減少に関して、ゾレドロン酸の点滴静注およびプラセボ経口投与群（20%の被験者に発生）と比較して経口投与群（アセトアミノフェン／パラセタモールまたはイブプロフェン、5%の被験者に発生）の発生頻度が 75%減少することを 90%以上の検出力で検出するための被験者数は、各群 125 名であった。本試験では、被験者の脱落率が低いことを想定して、各治療群で 130 名（プラセボの点滴静注および経口投与群のみ 65 名）を無作為割り付けすることを計画した。

16.2 結果の要約

16.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

16.2.1.1 被験者の内訳

本試験に参加した被験者の内訳を表 16-3 に要約した。

投与群に無作為割り付けした 481 名のうち、55 名（11.4%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象（40/481、8.3%）で、ZOL+PLAC 群（20/137、14.6%）では、ZOL+APAP 群（11/135、8.1%）や ZOL+IBU 群（9/137、6.6%）に比べ高かった。PLAC+PLAC 群では試験中止例はなかった。

表 16-3 被験者の内訳（ITT 集団）

	ZOL+APAP n (%)	ZOL+IBU n (%)	ZOL+PLAC n (%)	PLAC+PLAC n (%)	Total n (%)
Total no. of patients - n(%)					
ITT	135 (100)	137(100)	137 (100)	72 (100)	481 (100)
Completed	119 (88.1)	125 (91.2)	110 (80.3)	72 (100.0)	426 (88.6)
Discontinuations, n(%)					
Total	16 (11.9)	12 (8.8)	27 (19.7)	0 (0.0)	55 (11.4)
Primary reason					
Adverse event	11 (8.1)	9 (6.6)	20 (14.6)	0 (0.0)	40 (8.3)
Unsatisfactory therapeutic effect	3 (2.2)	3 (2.2)	6 (4.4)	0 (0.0)	12 (2.5)
Protocol violations	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
Administrative problems	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
Source: H2407 CSR Table 7-1（5.3.5.1.15）

16.2.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 16-4 に示した。

ITT 集団には 481 名が含まれ、ZOL+APAP 群 135 名、ZOL+IBU 群 137 名、ZOL+PLAC 群 137 名、PLAC+PLAC 群 72 名であった。MITT 集団は、ZOL+APAP 群 134 名、ZOL+IBU 群 136 名、ZOL+PLAC 群 137 名および PLAC+PLAC 群 72 名であった。安全性解析対象集団の被験者数は ZOL+APAP 群 133 名、ZOL+IBU 群 136 名、ZOL+PLAC 群 140 名および PLAC+PLAC 群 72 名であった。

表 16-4 解析対象集団

Population	ZOL+ APAP N=135	ZOL+ IBU N=137	ZOL+ PLAC N=137	PLAC+ PLAC N=72	Total N=481
Intent-to-treat (ITT)	135 (100.0)	137 (100.0)	137 (100.0)	72 (100.0)	481 (100.0)
Modified intent-to-treat (MITT)†	134 (99.3)	136 (99.3)	137 (100.0)	72 (100.0)	479 (99.6)
Per-protocol (PP)	120 (88.9)	124 (90.5)	126 (92.0)	69 (95.8)	439 (91.3)
Safety	133 (98.5)	136 (99.3)	140 (102.2)	72 (100.0)	481 (100.0)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
† All randomized patients who received the i.v. infusion and have both baseline and post-infusion temperature assessments.
The safety population is based on treatment received, not the treatment to which patient was randomized.
Source: H2407 CSR Table 7-3（5.3.5.1.15）

16.2.2 被験者背景

16.2.2.1 人口統計学的特性

ITT 集団の人口統計学的特性は 4 群で大きく変わらなかった（表 16-5）。

試験集団は 45～75 歳の閉経後骨減少症患者を対象とするように計画されたが、76 歳の被験者 1 名が無作為割り付けされた。

被験者はすべて女性、ほとんどが白人（95.0%）で、平均年齢は 60.5 歳であった。65 歳以下の年齢区分が、ZOL+APAP 群および ZOL+PLAC 群（それぞれ 69.6%および 69.3%）で被験者の割合は同様であったが、ZOL+IBU 群で比較的高く（73.7%）、PLAC+PLAC 群で低かった（56.9%）。MITT 集団のベースラインの人口統計学的特性は ITT 集団と同様であった。

4 群間には、ベースラインの人口統計学的特性に対して年齢に関してのみ統計学的有意差が認められた（ITT 集団で p=0.0492、MITT 集団で p=0.0472）。ZOL+IBU 群被験者は年齢がわずかに低く（平均年齢 59.7 歳、標準偏差 6.6）、PLAC+PLAC 群の被験者は年齢がわずかに高かった（平均年齢 62.5 歳、標準偏差 6.8）。

表 16-5 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

Characteristic	ZOL+APAP N=135	ZOL+IBU N=137	ZOL+PLAC N=137	PLAC+PLAC N=72	Total N=481
Age (years)					
Mean	60.5	59.7	60.1	62.5	60.5
SD	7.49	6.58	7.10	6.75	7.05
Age, n (%)					
< 65	94 (69.6)	101 (73.7)	95 (69.3)	41 (56.9)	331 (68.8)
65 – 69	20 (14.8)	24 (17.5)	26 (19.0)	19 (26.4)	89 (18.5)
≥70	21 (15.6)	12 (8.8)	16 (11.7)	12 (16.7)	61 (12.7)
Race, n (%)					
Caucasian	131 (97.0)	128 (93.4)	131 (95.6)	67 (93.1)	457 (95.0)
Asian (1)	1 (0.7)	4 (2.9)	3 (2.2)	4 (5.6)	12 (2.5)
Other (2)	3 (2.2)	5 (3.6)	3 (2.2)	1 (1.4)	12 (2.5)
Weight (kg)					
Mean	69.5	69.2	67.8	68.0	68.7
SD	13.01	13.83	12.23	12.57	12.95

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
(1) Indian, non-Indian, Japanese, and Pacific Islander.
(2) Other, Hispanic or Latino, and Native American.
Source: H2407 CSR Table 7-4（5.3.5.1.15）

ベースラインでの ITT 集団の疾患特性は、各群間で同等であった（表 16-6）。

ベースラインの口腔体温の平均値はすべての投与群で36.7℃であった。ベースラインのVASの平均値は、ZOL+APAP群（6.0 mm）では、他の3群（ZOL+IBU群、ZOL+PLAC群およびPLAC+PLAC群でそれぞれ7.8 mm、8.1 mmおよび7.7 mm）に比べて低かったが、統計学的な有意差はなかった。

MITT集団のベースラインでの疾患特性はITT集団と同様であった。

ベースラインの口腔体温、VASスコア、クレアチニンクリアランス、またはビタミンDについて、群間に統計学的な有意差はなかった。

表 16-6 被験者背景－ベースラインの疾患特性（ITT集団）

Characteristic	ZOL+ APAP N=135	ZOL+ IBU N=137	ZOL+ PLAC N=137	PLAC+ PLAC N=72	Total N=481
Oral baseline temperature (°C)					
Mean	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7
SD	0.21	0.25	0.24	0.22	0.23
VAS (mm)					
Mean	6.0	7.8	8.1	7.7	7.4
SD	11.84	12.70	12.93	13.66	12.67
Calculated creatinine clearance at baseline, n (%)					
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
35 to < 40 mL/min	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
40 to 50 mL/min	3 (2.2)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (4.2)	9 (1.9)
> 50 mL/min	131 (97.0)	134 (97.8)	136 (99.3)	69 (95.8)	470 (97.7)
Serum calcium (mmol/L)					
Mean	2.5	2.4	2.5	2.5	2.5
SD	0.08	0.08	0.09	0.10	0.09
Vitamin D (ng/mL)					
Mean	41.6	41.6	42.6	41.5	41.9
SD	14.33	13.67	14.81	14.21	14.22

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
Source: H2407 CSR Table 7-5（5.3.5.1.15）

被験者の病歴は骨減少症を伴う閉経後患者で一般的なものであった。最も多かった2つのPSOCは、筋骨格系および結合組織の疾患 musculoskeletal and connective tissue disorders（ZOL+APAP群の37.0%からPLAC+PLAC群の43.1%の発現範囲）および血管障害 vascular disorders（ZOL+PLAC群の16.8%からZOL+APAP群の32.6%の発現範囲）であった。最も一般的な病歴は高血圧 hypertension（ZOL+PLAC群の14.6%からZOL+APAP群の28.1%の発現範囲）であった。

16.2.3 有効性の結果

16.2.3.1 主要な有効性の結果

点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇の事象がみられた被験者だけではなく、救済薬使用の必要があった被験者、治療効果の不足または有害事象のために試験を中止した被験者も主要な有効性事象（口腔体温の上昇）を経験した被験者とした。

臨床上問題となる口腔体温上昇は、ZOL+PLAC 群 63.5%に対し ZOL+APAP 群 37.3%および ZOL+IBU 群 36.8%で発現した（表 16-7）。ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群の発現率は ZOL+PLAC 群と比較して統計学的に有意に低かった（両群ともに、p<0.0001）。

臨床上問題となる口腔体温上昇は、PLAC+PLAC 群で 11.1%と報告された。これは無治療時の臨床上問題となる口腔体温上昇の発生率であると考えられた。

PP 集団でも同様の結果がみられた。

表 16-7 点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた被験者割合の群間比較（MITT 集団）

Treatment	N	Patients with events n (proportion)	Difference in proportion (95% CI) (1)	p-value (2)
ZOL+APAP	134	50 (0.373)	-0.262 (-0.384, -0.140)	<0.0001 *
ZOL+IBU	136	50 (0.368)	-0.267 (-0.389, -0.146)	<0.0001 *
ZOL+PLAC	137	87 (0.635)	---	---

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
(1) The difference is relative to the ZOL+PLAC group, 95% CI for the difference is calculated using the normal approximation to binomial distribution with Yates' correction factor.
(2) p-value calculated from Fisher's exact test.
* Both ZOL+APAP and ZOL+IBU are statistically significantly different from the ZOL+PLAC group, based on Hochberg's procedure (both p-values < 0.05).
Source: H2407 CSR Table 9-1（5.3.5.1.15）

口腔体温のベースラインに対する経時的推移を図 16-1 に示した。点滴静注後 10 時間の時点では、ZOL+PLAC 群は他の群と比較して平均体温が高かった。点滴静注後 24～48 時間の平均体温は、ゾレドロン酸併用群は PLAC+PLAC 群と比較していずれも平均体温が高かったが、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群は ZOL+PLAC 群に比べて体温上昇は少なかった。ベースラインに対する変化の最大値は、ZOL+PLAC 群、ZOL+APAP 群、ZOL+IBU 群および PLAC+PLAC 群でそれぞれ 0.9℃、0.4℃、0.4℃ および 0.2℃ であった。点滴静注後 48 時間を超えると、平均体温は ZOL+PLAC 群を除きいずれの群も同程度になった。PP 集団でも同様なプロファイルがみられた。

ベースラインから体温の最大変化値は、測定体温からベースラインを引いた最大量と定義した。最大変化量の平均は、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群ともに 0.8℃、ZOL+PLAC 群 1.2℃ および PLAC+PLAC 群 0.5℃ であった。

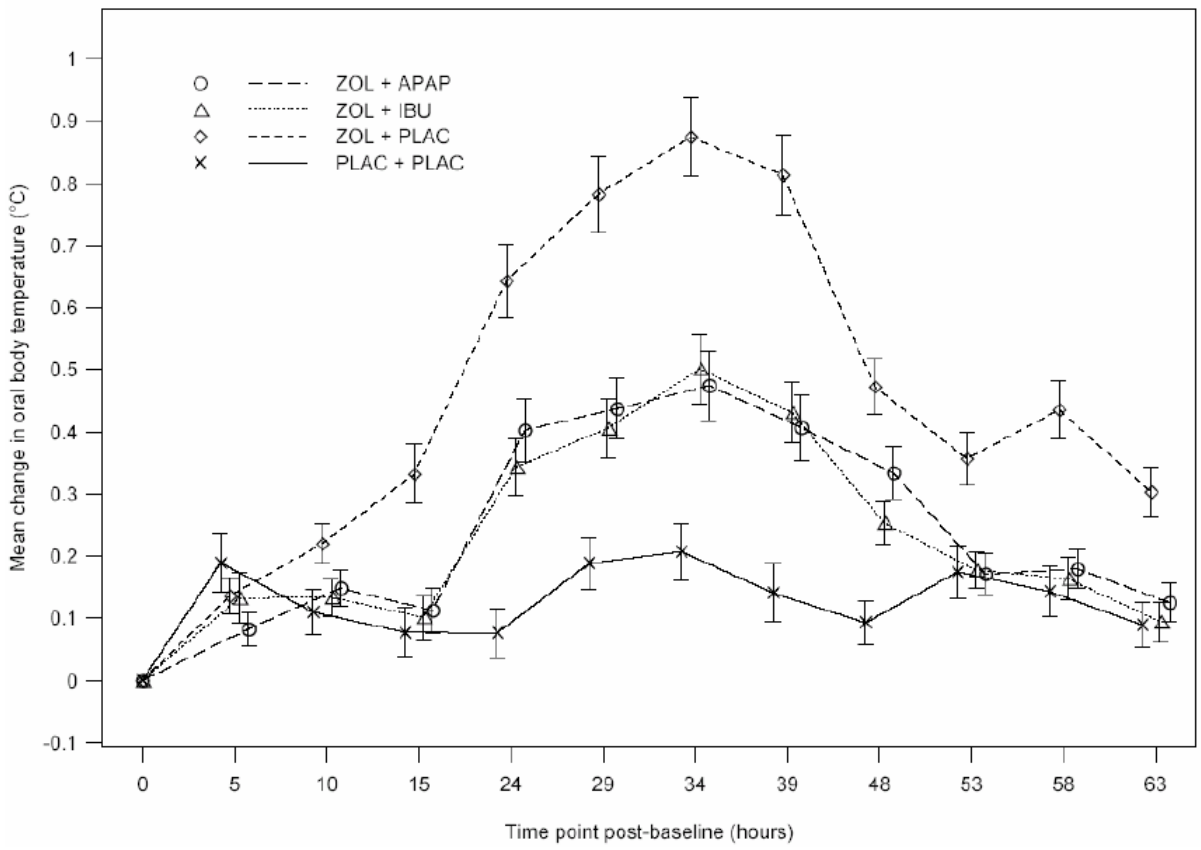


図 16-1 口腔体温のベースラインに対する経時的変化（+/− 標準誤差）（MITT 集団）

Source: H2407 CSR Figure 9-1（5.3.5.1.15）

ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群間の比較では、主要評価項目に関して群間の違いはなかった（p=1.0000）。ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群の併合群は、ZOL+PLAC 群と比較して臨床上問題となる体温上昇が認められた被験者の割合が、統計学的に有意に低かった（p<0.0001）。この結果はそれぞれ群間比較から得られる結果と一致している。

- 部分集団および探索的解析

  ゾレドロン酸投与にアセトアミノフェン／パラセタモールまたはイブプロフェンを併用することにより、体温上昇の開始が遅くなり、体温上昇のピークが低下し、上昇した体温の回復が速やかとなった。

  体温に関連する事象の発現率は、若齢被験者の方が高齢被験者に比べ高かった。群間の差（ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群と ZOL+PLAC 群の差）は 65 歳まではすべての年齢群で拡大したが、65 歳を超えると縮小した。

16.2.3.2 副次的な有効性の結果

有効性の副次評価項目である症状の重症度は、質問票および VAS を用いて評価された。

16.2.3.2.1 重症度の大幅な増悪

重症度のベースラインからの 2 単位以上の変化に加え、治験薬の点滴静注後 3 日間に、救済薬を投与した被験者、または治療効果の不足または有害事象のために試験を中止した被験者も重症度に大幅な増悪があったものとみなした。

重症度の大幅な増悪は、ZOL+PLAC 群 75.9%と比較して、ZOL+APAP 群 46.3%および ZOL+IBU 群 48.5%で観察された（表 16-8）。ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群とも ZOL+PLAC 群よりも統計学的に有意に低い発現率であった（両群ともに、p<0.0001）。PLAC+PLAC 群の被験者割合（16.7%）は無治療時の重症度の大幅な増悪の発現率を示す。

表 16-8 点滴静注後 3 日間に質問票で重症度に大幅な増悪があった被験者の割合の群間比較（MITT 集団）

Treatment	N	Patients with events n (proportion)	Difference in proportion (95% CI) (1)	p-value (2)
ZOL+APAP	134	62 (0.463)	-0.296 (-0.415, -0.178)	<0.0001
ZOL+IBU	136	66 (0.485)	-0.274 (-0.392, -0.156)	<0.0001
ZOL+PLAC	137	104 (0.759)	---	---

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
(1) The difference is relative to the ZOL+PLAC group, 95% CI for the difference is calculated using the normal approximation to binomial distribution with Yates' correction factor.
(2) p-values are calculated from Fisher's exact test.
Source: H2407 CSR Table 9-2（5.3.5.1.15）

重症度は、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群間で、統計学的な有意差はなかった（p=0.7165）。重症度の大幅な増悪があった被験者の割合は、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群の併合群では ZOL+PLAC 群と比較して統計学的に有意に低かった（p<0.0001）。この結果はそれぞれの群間比較から得られる結果と一致していた。

16.2.3.2.2 重度の症状の割合

症状が重度であった被験者の割合は、ZOL+PLAC 群 48.9%、ZOL+APAP 群 23.9%、ZOL+IBU 群 26.5%であった（表 16-9）。重度の症状の発現率は、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群では ZOL+PLAC 群と比較し統計学的有意に低かった（両群ともに、p<0.0002）。PLAC+PLAC 群の割合（6.9%）は、無治療時での重度の症状の発現率を示す。

表 16-9 点滴静注後 3 日間に質問票により重度の症状を発現が認められた被験者の割合の群間比較（MITT 集団）

Treatment	N	Patients with events n (proportion)	Difference in proportion (95% CI) (1)	p-value (2)
ZOL+APAP	134	32 (0.239)	-0.250 (-0.368, -0.132)	<0.0001
ZOL+IBU	136	36 (0.265)	-0.224 (-0.343, -0.105)	0.0002
ZOL+PLAC	137	67 (0.489)	---	---

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
(1) The difference is relative to the ZOL+PLAC group, 95% CI for the difference is calculated using the normal approximation to binomial distribution with Yates' correction factor.
(2) p-value calculated from Fisher's exact test.

Source: H2407 CSR Table 9-3（5.3.5.1.15）

症状が重度であった被験者の割合は、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群間に統計学的有意差はなかった（p=0.6750）。また、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群の併合群は ZOL+PLAC 群と比較して統計学的に有意に低かった（p<0.0001）。この結果はそれぞれの群間比較から得られる結果と一致していた。

16.2.3.2.3 VAS を用いた症状の重症度の応答

VAS スコアの平均値は 4 群ともに 2 日目が、1 および 3 日目と比較して高かった。

- VAS スコアのベースラインに対する平均変化

1、2 および 3 日目の ZOL+PLAC 群は他の 3 群よりもベースラインに対する VAS スコアの平均変化が大きかった。1 および 3 日目の ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群の平均変化は、PLAC+PLAC 群での平均変化と同等であった。2 日目の ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群の VAS の平均変化は ZOL+PLAC 群の平均変化よりも小さかった。結果は表 16-10 に要約し、図 16-2 に図示した。

ZOL+PLAC 群は 3 日間にわたり VAS スコアのベースラインに対する平均変化が最も大きかった。ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群は 3 日間にわたり同様の平均変化を示し、PLAC+PLAC 群は 3 日間にわたり平均変化が最も小さかった。2 日目の平均変化はいずれのゾレドロン酸群でも、1 または 3 日目の平均変化の 2 倍以上であった。

表 16-10 各日ごとの VAS スコア（mm）のベースラインに対する変化の群間比較（MITT 集団）

Day	Statistic	ZOL+APAP N=134	ZOL+IBU N=136	ZOL+PLAC N=137	PLAC+PLAC N=72
Day 1	n	98	89	99	48
	Mean	5.3	6.6	15.4	1.7
	SD	20.11	21.36	24.67	12.60
Day 2	n	118	127	123	63
	Mean	18.0	15.0	34.7	2.1
	SD	28.97	25.17	30.49	11.04
Day 3	n	112	112	108	60
	Mean	5.9	3.7	13.6	0.1
	SD	21.27	16.79	21.38	10.22

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
Source: H2407 CSR Table 9-4（5.3.5.1.15）

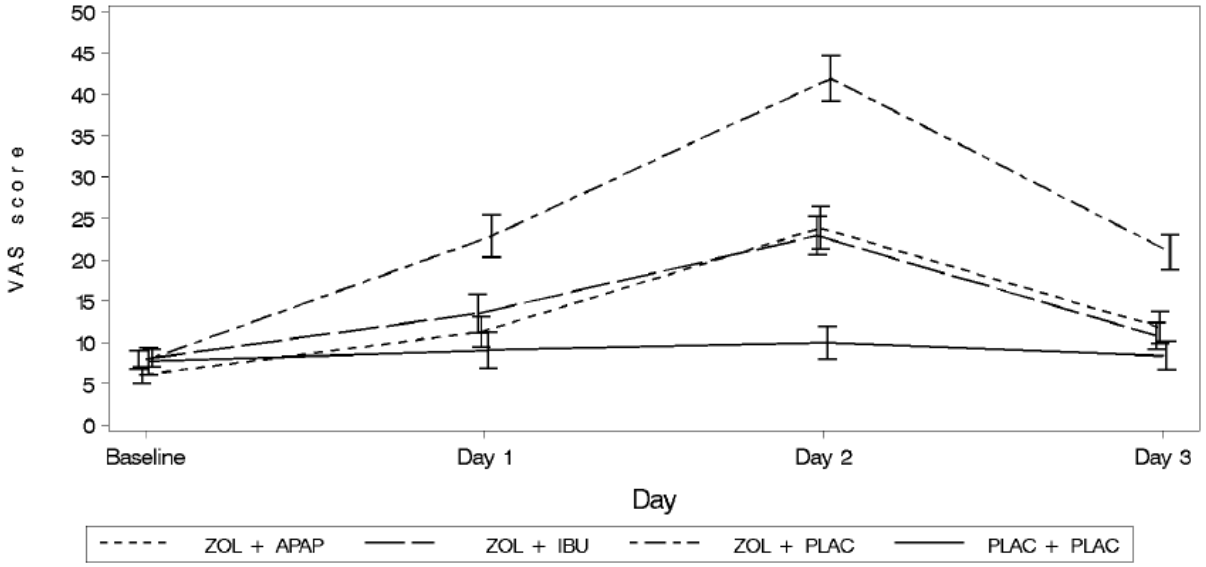


図 16-2 VAS スコア（mm）の各日のベースラインに対する平均変化（MITT 集団）

Source: H2407 CSR Figure 9-2（5.3.5.1.15）

- VAS スコアのベースラインに対する最大増加

  ベースラインに対する最大増加幅の平均値は ZOL+APAP 群 22.2 mm（中央値 8.0 mm）、ZOL+IBU 群 21.2 mm（中央値 10.0 mm）、ZOL+PLAC 群 37.8 mm（中央値 36.0 mm）および PLAC+PLAC 群 6.0 mm（中央値 0.0 mm）であった。

- VAS スコア 75 mm 以上となった被験者数

  VAS スコアが 75 mm 以上となった被験者数は 2 日目が最大であった。2 日目にこのような症状が報告された被験者の割合は、ZOL+PLAC 群では 19.4%であり、ZOL+APAP 群 8.5%および ZOL+IBU 群 5.5%に比べ高かった。PLAC+PLAC 群は、いずれの時点でも報告されなかった。結果は表 16-11 に要約する。

表 16-11 点滴静注後 3 日間に VAS スコアが 75 mm 以上となった被験者数（%）（MITT 集団）

Day window	ZOL+APAP n/N (%)	ZOL+IBU n/N (%)	ZOL+PLAC n/N (%)	PLAC+PLAC n/N (%)
Baseline	0/134 (0.0)	0/136 (0.0)	0/136 (0.0)	0/71 (0.0)
Day 1	1/98 (1.0)	4/89 (4.5)	6/100 (6.0)	0/48 (0.0)
Day 2	10/118 (8.5)	7/127 (5.5)	24/124 (19.4)	0/63 (0.0)
Day 3	5/112 (4.5)	0/112 (0.0)	4/109 (3.7)	0/60 (0.0)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
N = number of patients with VAS score recorded on that day window.
n = number of patients in the category. Missing measurements were not imputed.
Source: H2407 CSR Table 9-5（5.3.5.1.15）

点滴静注後 3 日間で VAS スコア 75 mm 以上の症状があった被験者数は、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群｛オッズ比 0.46（95%信頼区間 0.23～0.92、p<0.05）｝では ZOL+PLAC 群と比較して少なかった｛オッズ比 0.28（95%信頼区間 0.14～0.59、p<0.05）｝（表 16-12）。

ZOL+APAP 群と ZOL+IBU 群間に統計学的な有意差はなかった｛オッズ比 1.63（95%信頼区間 0.71～3.71、p=0.2467）｝。また、重度の症状が認められた ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群合計の被験者数は ZOL+PLAC 群より少なかった｛オッズ比 0.36（95%信頼区間 0.21～0.64、p≤0.001）｝。PLAC+PLAC 群は重度の被験者がいなかったため解析に含めなかった。

表 16-12 点滴静注後 3 日間に VAS スコアが 75 mm 以上となった被験者の群間比較（MITT 集団）

Treatment	N	Odds ratio (1)	95% Confidence Interval of Odds Ratio	p-value (1)
ZOL+APAP	133	0.46	0.23 0.92	0.0284
ZOL+IBU	133	0.28	0.14 0.59	0.0006
ZOL+PLAC	136	---	---	---

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
(1) Odds ratio and p-value are relative to the ZOL+PLAC group. An odds ratio > 1 implies that a patient in the first group of the contrast is more likely to have symptoms of VAS ≥ 75 mm than a patient treated in the second group of the contrast.
Source: H2407 CSR Table 9-6（5.3.5.1.15）

➢ VAS スコアが 0 mm 超となった被験者

VAS スコアが 0 mm 超となった被験者数を表 16-13 に示す。

約半数の被験者でベースラインの VAS が 0 mm 超であった。VAS スコアが 0 mm 超であった被験者の割合は 2 日目が 1 および 3 日目に比べて高かった。2 日目に症状を報告したのは、ZOL+PLAC 群は全数に近い 94.4%で、ZOL+APAP 群 78.0%および ZOL+IBU 群 82.7%であった。PLAC+PLAC 群では半数以上の被験者が点滴静注後 3 日間すべてで VAS スコアが 0 mm 超となった。

表 16-13 VAS スコアが 0 mm 超となった被験者数（%）（MITT 集団）

Day	ZOL+APAP n/N (%)		ZOL+IBU n/N (%)		ZOL+PLAC n/N (%)		PLAC+PLAC n/N (%)	
Baseline	61/134	(45.5)	77/136	(56.6)	76/136	(55.9)	36/71	(50.7)
Day 1	64/ 98	(65.3)	54/89	(60.7)	79/100	(79.0)	25/48	(52.1)
Day 2	92/118	(78.0)	105/127	(82.7)	117/124	(94.4)	37/63	(58.7)
Day 3	72/112	(64.3)	77/112	(68.8)	87/109	(79.8)	33/60	(55.0)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
N = number of patients with one VAS score recorded on that day.
n = number of patients in the category. Missing measurements were not imputed.
Source: H2407 CSR Table 9-7（5.3.5.1.15）

点滴静注後 3 日間で VAS スコアが 0 mm 超であった被験者数は、ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群｛オッズ比 0.37（95%信頼区間 0.21～0.65、p<0.001）｝で、ZOL+PLAC 群と

｛オッズ比 0.34（95%信頼区間 0.19～0.60、p<0.001）｝比較して少なかった。VAS スコアが 0 mm の被験者数は、ZOL+PLAC 群は PLAC+PLAC 群と比較して多かった｛オッズ比 6.32（95%信頼区間 3.40～11.77、p<0.0001）｝。ZOL+APAP 群および ZOL+IBU 群間にはなかった｛オッズ比 1.09（95%信頼区間 0.68～1.75、p=0.7177）｝。

16.2.4 安全性の結果

16.2.4.1 曝露の程度

16.2.4.1.1 投与量

被験者は、ZOL+APAP 群、ZOL+IBU 群、ZOL+PLAC 群および PLAC+PLAC 群に割り付けられた。

- ZOL+APAP 群では、ゾレドロン酸 5 mg の単回投与に加え、アセトアミノフェン／パラセタモール 500 mg を投与 4 時間後に 2 カプセル、その後 3 日間は 6 時間ごとに 2 カプセルずつ服用した。
- ZOL+IBU 群では、ゾレドロン酸 5 mg の単回投与に加え、イブプロフェン 200 mg を投与 4 時間後に 2 カプセル、その後 3 日間は 6 時間ごとに 2 カプセルずつ服用した。
- ZOL+PLAC 群では、ゾレドロン酸 5 mg の単回投与に加え、プラセボカプセルを投与 4 時間後に 2 カプセル、その後 3 日間は 6 時間ごとに 2 カプセルずつ服用した。
- PLAC+PLAC 群では、プラセボの単回投与に加え、プラセボカプセルを投与 4 時間後に 2 カプセル、その後 3 日間は 6 時間ごとに 2 カプセルずつ服用した。

投与量の変更は禁止した。

16.2.4.1.2 被験者曝露状況

4 群とも服薬遵守率はいずれも高かった。ZOL+PLAC 群の服薬数は、他の群に比べて平均 1 カプセル少なかった。

16.2.4.2 有害事象

16.2.4.2.1 有害事象の表示

表 16-14 に PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 5%以上）の有害事象を、ZOL+PLAC 群の頻度順にまとめた。また、表 16-15 に PT 別の高頻度（いずれかの群で 5%以上）の有害事象を ZOL+PLAC 群の頻度順、アルファベット順にまとめた。

表 16-14 PSOC 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	ZOL+ APAP n (%)	ZOL+ IBU n (%)	ZOL+ PLAC n (%)	PLAC+ PLAC n (%)
Patients studied				
Total no. of patients	133 (100.0)	136 (100.0)	140 (100.0)	72 (100.0)
Total no. of patients with AEs	62 (46.6)	60 (44.1)	85 (60.7)	18 (25.0)
Primary system organ class affected				
Nervous system disorders	26 (19.5)	27 (19.9)	47 (33.6)	10 (13.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	32 (24.1)	34 (25.0)	45 (32.1)	5 (6.9)
General disorders and administration site conditions	33 (24.8)	35 (25.7)	43 (30.7)	4 (5.6)
Gastrointestinal disorders	12 (9.0)	13 (9.6)	19 (13.6)	3 (4.2)
Infections and infestations	7 (5.3)	1 (0.7)	4 (2.9)	2 (2.8)
Investigations	8 (6.0)	2 (1.5)	3 (2.1)	1 (1.4)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
Preferred terms are sorted in decreasing order of frequency with respect to ZOL+PLAC group.
Source: H2407 CSR Table 10-1（5.3.5.1.15）

表 16-15 PT 別の高頻度（いずれかの群で 5.0%以上）でみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	ZOL+APAP n (%)	ZOL+IBU n (%)	ZOL+PLAC n (%)	PLAC+PLAC n (%)
Patients studied				
Total no. patients	133 (100.0)	136 (100.0)	140 (100.0)	72 (100.0)
Total no. of patients with AEs	62 (46.6)	60 (44.1)	85 (60.7)	18 (25.0)
Preferred term				
Headache	21 (15.8)	22 (16.2)	44 (31.4)	8 (11.1)
Pyrexia	13 (9.8)	18 (13.2)	20 (14.3)	3 (4.2)
Myalgia	12 (9.0)	10 (7.4)	17 (12.1)	2 (2.8)
Arthralgia	15 (11.3)	12 (8.8)	16 (11.4)	1 (1.4)
Nausea	12 (9.0)	7 (5.1)	12 (8.6)	3 (4.2)
Pain	0 (0.0)	9 (6.6)	11 (7.9)	0 (0.0)
Chills	4 (3.0)	6 (4.4)	7 (5.0)	0 (0.0)
Back pain	1 (0.8)	9 (6.6)	6 (4.3)	0 (0.0)
Pain in extremity	7 (5.3)	8 (5.9)	6 (4.3)	1 (1.4)
Fatigue	7 (5.3)	2 (1.5)	5 (3.6)	0 (0.0)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
Preferred terms are sorted in decreasing order of frequency with respect to ZOL+PLAC group and alphabetically thereafter.
Source: H2407 CSR Table 10-2（5.3.5.1.15）

16.2.4.2.2 有害事象の分析

- 全般的評価

全体の有害事象発現率はZOL+APAP群およびZOL+IBU群で同等であった（それぞれ46.6%および44.1%）。発現率が最も高かったのはZOL+PLAC群（60.7%）であり、最も低かったのはPLAC+PLAC群（25.0%）であった。

高頻度（いずれかの群で20.0%以上）のPSOCは、神経系障害 nervous system disorders、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であった。

最も高頻度に発現した5つの有害事象は、頭痛 headache、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、関節痛 arthralgiaおよび悪心 nauseaであった。これらは一過性の急性期反応であった。ゾレドロン酸とともにアセトアミノフェン／パラセタモールまたはイブプロフェンを使用すれば、頭痛 headacheの発現率はほぼ半減した（ZOL+PLAC群31%に対し、ZOL+APAP群またはZOL+IBU群の両方で約16%）。一方PLAC+PLAC群では11.1%であった。また、筋肉痛 myalgiaは両剤（アセトアミノフェン／パラセタモール、イブプロフェン）の使用により減少すると考えられた（PLAC+PLAC群2.8%に比較して、ZOL+PLAC群12.1%対ZOL+APAP群およびZOL+IBU群でそれぞれ9.0%および7.4%）。アセトアミノフェン／パラセタモールはイブプロフェンと比較して発熱 pyrexiaの発現率を低下させた（PLAC+PLAC群4.2%、ZOL+APAP群9.8%、ZOL+IBU群13.2%はZOL+PLAC群14.3%と類似）。

- 因果関係が否定できない有害事象

治験責任医師により因果関係が否定できないとされた有害事象発現率は、ZOL+APAP群はZOL+IBU群と同等であった（それぞれ36.8%および39.0%）。発現率はZOL+PLAC群で最も高く（54.3%）、PLAC+PLAC群で最も低かった（18.1%）。全体で最も高頻度に発現した5つの有害事象は頭痛 headache、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、関節痛 arthralgiaおよび悪心 nauseaであり、4つの投与群でこれらの有害事象の大部分は治験薬との因果関係が疑われた。

- 有害事象の重症度

有害事象の重症度は大部分が軽度または中等度であった（ZOL+APAP群36.1%、ZOL+IBU群33.1%、ZOL+PLAC群42.1%およびPLAC+PLAC群23.6%）。重度の有害事象の全体の発現頻度はZOL+APAP群およびZOL+IBU群で同様であり（それぞれ10.5%および11.0%）、ZOL+PLAC群で最も高く（18.6%）、PLAC+PLAC群で最も低かった（1.4%）。

一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditionsは重度の有害事象が発現した被験者が最も多いPSOCであった。ZOL+APAP群4名（3.0%）（インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、非心臓性胸痛 non-cardiac chest painおよび発熱 pyrexia）、ZOL+IBU群8名（5.9%）（関節痛 arthralgia、疼痛 painおよび発熱 pyrexia）、ZOL+PLAC群15名（10.7%）（悪寒 chills、疲労 fatigue、高熱 hyperthermia、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、疼痛 painおよび発熱 pyrexia）、PLAC+PLAC群は被験者なしであった。

重度の筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disordersはZOL+APAP群6名（4.5%）（関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、筋肉痛 myalgiaおよび四肢痛 pain in extremity）、ZOL+IBU群8名（5.9%）（関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、

胸壁痛 chest wall pain、筋肉痛 myalgia、頚部痛 neck pain、四肢痛 pain in extremity）、ZOL+PLAC 群 12 名（8.6%）（関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、骨痛 bone pain、関節腫脹 joint swelling、筋骨格痛 musculoskeletal pain、筋肉痛 myalgia、変形性脊椎症 spinal osteoarthritis、四肢痛 pain in extremity）、PLAC+PLAC 群は被験者なしであった。

重度の神経系障害 nervous system disorders は、ZOL+APAP 群 5 名（3.8%）（頭痛 headache および振戦 tremor）、ZOL+IBU 群 4 名（2.9%）（頭痛 headache および嗜眠 lethargy）および ZOL+PLAC 群 11 名（7.9%）（頭痛 headache および副鼻腔炎に伴う頭痛 sinus headache）および PLAC+PLAC 群 1 名（1.4%）（片頭痛 migraine）であった。

16.2.4.3 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

調査期間中に死亡した被験者はいなかった。調査期間中に重篤または他の臨床的に重要な有害事象があった被験者数を表 16-16 に示す。

表 16-16 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）

	ZOL+ APAP N=133	ZOL+ IBU N=136	ZOL+ PLAC N=140	PLAC+ PLAC N=72
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs leading to discontinuation from the study drug	11 (8.3)	8 (5.9)	21 (15.0)	0 (0.0)
Other events considered clinically important				
AEs of hypocalcemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs associated with change in renal function [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
Source: H2407 CSR Table 10-3（5.3.5.1.15）

16.2.4.3.1 死亡

調査期間中に死亡した被験者はいなかった。

16.2.4.3.2 重篤な有害事象

調査期間中に ZOL+APAP 群の 1 名の被験者で重篤な有害事象があった。66 歳白人女性（被験者番号 : 0106/00005）は治験薬の点滴静注後、非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain を発現し、入院した。被験者は試験を中止した。本事象は治験薬との因果関係があると判定され、翌日には消失した。

調査期間後に ZOL+PLAC 群の 1 名の被験者で重篤な有害事象を発現した。被験者は治験薬の点滴静注 31 日後に胆管ジスキネジア biliary dyskinesia と診断され、入院した。

16.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象には、必ずしも重篤でない事象であるが、治療（例えば、試験中止または併用薬／重要な併用療法）を必要とした有害事象および治験依頼者により臨床的に重要と考えられた有害事象が含まれていた。

➢ 治験薬の中止となった有害事象

治験薬の中止となった有害事象の発現率は、ZOL+APAP 群 8.3%、ZOL+IBU 群 5.9%、ZOL+PLAC 群 15.0%および PLAC+PLAC 群 0%であった（表 16-17）。治験薬の投与を中止した最も高頻度の有害事象は、疼痛 pain と、最も一般的に報告された 5 つの有害事象（頭痛 headache、発熱 pyrexia、筋肉痛 myalgia、関節痛 arthralgia および悪心 nausea）であった。

表 16-17 PT 別の高頻度（いずれかの群で 1.0%以上）にみられた治験薬の中止となった有害事象（安全性解析対象集団）

	ZOL+APAP n (%)	ZOL+IBU n (%)	ZOL+PLAC n (%)	PLAC+PLAC n (%)
Patients studied				
Total no. patients	133 (100.0)	136 (100.0)	140 (100.0)	72 (100.0)
Total no. of patients with AEs leading to discontinuation from study drug	11 (8.3)	8 (5.9)	21 (15.0)	0 (0.0)
Preferred term				
Headache	2 (1.5)	5 (3.7)	9 (6.4)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	1 (0.7)	7 (5.0)	0 (0.0)
Pyrexia	4 (3.0)	4 (2.9)	6 (4.3)	0 (0.0)
Arthralgia	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.1)	0 (0.0)
Myalgia	2 (1.5)	3 (2.2)	3 (2.1)	0 (0.0)
Chills	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)
Influenza-like illness	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Nausea	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)
Acute phase reaction	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lethargy	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
Preferred terms are sorted in decreasing order of frequency with respect to ZOL+PLAC group and alphabetically thereafter.
Source: H2407 CSR Table 10-4（5.3.5.1.15）

➢ その他臨床的に重要と考えられた有害事象

- 低カルシウム血症 hypocalcemia

  低カルシウム血症 hypocalcemia が有害事象として報告された被験者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。

- 腎機能の変化に関連した有害事象

  腎機能の変化に関連した有害事象は報告されなかった。PLAC+PLAC 群の被験者 1 名は、検査値の判定基準に従い、腎機能の変化と判定された。

16.2.4.4 臨床検査値の評価

16.2.4.4.1 血液学的検査

血液学的検査値のベースラインに対する変化について、いずれの項目も傾向はみられなかった。また、臨床的に注目すべき血液学的異常は少なく、群間で大きな違いはみられなかった。

16.2.4.4.2 血液生化学的変化

臨床検査値のベースラインからの変化について、ほとんどの検査項目で明らかな傾向はみられなかった。

治験薬投与 10 日目のカルシウム値のベースラインからの平均変化は、3 つのゾレドロン酸群で−0.065～−0.076 mmol/L であり、PLAC+PLAC 群では 0.007 mmol/L であった。カルシウムの変動分析では、ベースラインでの正常値から 10 日目に高値への変動がみられた被験者は、ZOL+APAP 群で 2 名、ZOL+PLAC 群で 3 名および PLAC+PLAC 群で 2 名であった。ZOL+APAP 群の 1 名の被験者は、臨床的に顕著なカルシウム値上昇を示した。

ベースラインでの正常値から 10 日目の高値への変動は、SGPT に関して ZOL+APAP 群（23 名 17.4%）で他の投与群（ZOL+IBU 群 6 名 4.5%、ZOL+PLAC 群 7 名 5.2%および PLAC+PLAC 群 3 名 4.2%）に比べ、多くみられた。これらの上昇のほとんどは軽度であった。各ゾレドロン酸群の 1 名で 10 日目に臨床的に注目すべき SGPT を示した。

治療中に発現した臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常の発現率は低く、群間に大きな差はなかった。

16.2.4.4.3 尿検査

尿検査値に関してベースラインに対する変化について、いずれの項目も傾向はみられなかった。

16.2.4.5 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、10 日目のベースラインに対する平均変化は、臨床的に関連する所見はなかった。

バイタルサイン／体重は臨床的に注目すべき変化の発現率は低く、臨床的に関連性する所見はなかった。

16.2.4.6 安全性に関する特別な項目

- 腎に対する安全性

本試験では、腎機能臨床検査値異常を調査期間中に 1）血清クレアチニン値がベースラインから 0.5 mg/dL を超えて増加した場合、 2）尿検査で尿タンパクが 2+より高い場合と治験実施計画書に定義した。PLAC+PLAC 群の 1 名で 10 日目に血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL を超えた（表 16-18）。この値は 17 日目に正常値に戻った。

その他、腎機能の変化に関連する有害事象を報告した被験者はいなかった。

表 16-18 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（安全性解析集団）

	ZOL+APAP		ZOL+IBU		ZOL+PLAC		PLAC+PLAC	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Serum creatinine increase > 0.5 mg/dL	132	0 (0.0)	133	0 (0.0)	136	0 (0.0)	71	1 (1.4)
Protein urine dip stick > 2+	132	0 (0.0)	133	0 (0.0)	133	0 (0.0)	69	0 (0.0)

ZOL=zoledronic acid; APAP=acetaminophen/paracetamol; IBU=ibuprofen; PLAC=placebo
For serum creatinine, N is the number of treated patients with baseline and at least one post-baseline assessment; for protein urine dipstick, N is the number of treated patients with baseline protein urine

dipstick ≤ 2+ and at least one post-baseline assessment.
Source: H2407 CSR Table 10-8（5.3.5.1.15）

16.3 結論

- 急性期反応は主に点滴静注の翌日に起こる、継続時間が 24 時間程度の一過性の事象であった。急性期反応の発現率は、ビスホスホネート製剤投与歴のない若年の被験者で最も高く、年齢の増加とともに低下した。
- ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間、アセトアミノフェン／パラセタモールまたはイブプロフェンを併用することにより、すべての測定パラメータ（臨床的に問題となる口腔体温上昇が認められた被験者数、併用 2 日目の VAS スコアが 75 mm 以上の被験者数および救済薬を必要とした被験者の割合）が約 50%減少した。
- このデータに基づきビスホスホネート製剤の投与歴のない患者には、ゾレドロン酸投与後、鎮痛剤または解熱剤を投与すべきと言える。

17. HUS136 試験（海外 IIIb/IV 相試験、参考資料）

17.1 試験方法の概要

17.1.1 試験の標題

低骨密度の閉経後女性患者にゾレドロン酸 5 mg 点滴静注後にみられる一過性の急性期反応に対するアセトアミノフェンまたはフルバスタチンの多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験

17.1.2 治験責任医師

Silverman S 他

17.1.3 治験実施医療機関

米国の 94 施設

17.1.4 公表文献

Silverman SL, Kriegman A, Goncalves J, Kianifard F, Carlson T, Leary E. Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid. Osteoporos 2011; 22: 2337-45.

17.1.5 試験期間

最初の被験者の登録日：2007 年 6 月 14 日
最終被験者の観察終了日：2007 年 12 月 17 日

17.1.6 開発のフェーズ

IIIb/IV 相

17.1.7 試験の目的

17.1.7.1 主要目的

低骨密度の閉経後患者を対象に、ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間の臨床上問題となる口腔体温上昇および救済薬（イブプロフェン）使用の抑制に関して、アセトアミノフェン 650 mg1 日 4 回投与のプラセボに対する優越性を検証する。この調査により、急性期反応の発現頻度を評価する。

17.1.7.2 副次目的

- ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間の臨床上問題となる口腔体温上昇および救済薬（イブプロフェン）使用の抑制について、ゾレドロン酸点滴静注 45 分前のフルバスタチン 80 mg 投与のプラセボに対する優越性を検証する。

- アセトアミノフェン群（以下、ACET 群）対プラセボ群（以下、PLAC 群）およびフルバスタチン群（以下、FLUV 群）対 PLAC 群について、以下の項目を評価する。
  - 質問票で調査したゾレドロン酸点滴静注後 3 日間、1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節の疼痛または他の症状の重症度を評価する。
  - 質問票で調査したゾレドロン酸点滴静注後 3 日間、1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節の疼痛または他の症状の発現率を評価する。
  - インフルエンザ様症状の重症度をベースラインとゾレドロン酸点滴静注後 3 日間、100 mmVAS を用いて毎日評価する。
  - ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間の救済薬の服薬時間の間隔、被験者の割合および用量を評価する。

17.1.7.3 探索的目的

部分集団で炎症性サイトカイン｛インターロイキン-6（以下、IL-6）、腫瘍壊死因子-α（以下、TNF-α）、インターフェロン-γ（以下、IFN-γ）および高感度 C-反応性プロテイン（以下、hs-CRP）｝の血清中濃度を、ベースライン時（Visit 2 の治験薬服用直前）、ゾレドロン酸点滴静注後 24 ± 2 時間および 72 ± 2 時間に評価する。

17.1.8 試験方法

本試験は、低骨密度の閉経後患者を対象に、ゾレドロン酸点滴静注後にみられる臨床上問題となる体温上昇および救済薬（イブプロフェン）の使用の抑制について、アセトアミノフェンおよびフルバスタチンの有効性と安全性をプラセボと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験である。アセトアミノフェン、イブプロフェン（または他の NSAIDs）、グルココルチコステロイドおよびスタチン系の薬剤を中止し、必要なウォッシュアウト期間を置くことができるよう、スクリーニング来院（Visit 1）から最長 31 日間のスクリーニング期間を設けた。適格性が確認された被験者は、Visit 2 で ACET 群、FLUV 群および PLAC 群のいずれかに無作為に割り付けられ、盲検下で治験薬の初回投与およびゾレドロン酸の点滴静注を受けた。

救済薬（非盲検のイブプロフェン 200 mg）は、Visit 2 に処方された。

被験者は、Visit 2 から 3 日間、治験薬を服用した。被験者は、治療期間の 3 日間 1 日 4 回体温を測定し、日誌に結果を記録した。同時に日誌内の質問票に従って自身の状態を主観的に記録した。

自宅での初回の測定および治験薬を投与した後、重度の不快感があった被験者には、救済薬としてイブプロフェン（必要に応じ 4～6 時間ごとに 200 mg 錠を 2 錠）の服用を認めた。被験者は日誌にイブプロフェンの服用時間と錠数を記録した。

被験者は無作為化の来院（Visit 2）から約 14 日後、治験実施医療機関を最終来院した（Visit 3）。

探索的目的である炎症性サイトカインの解析対象部分集団の初回採血は、無作為化直後に盲検下で治験薬服用およびゾレドロン酸を点滴静注する前に行った。被験者は翌日（投与 2 日目）の午前中に来院し、2 回目（24 ± 2 時間後）、投与 4 日目の午前中に 3 回目（72 ± 2 時間後）の採血を行った。

試験デザインの概要を図 17-1 に、来院および評価スケジュールを表 17-1 に示した。各評価項目の実施時期を表中の「X」で示した。

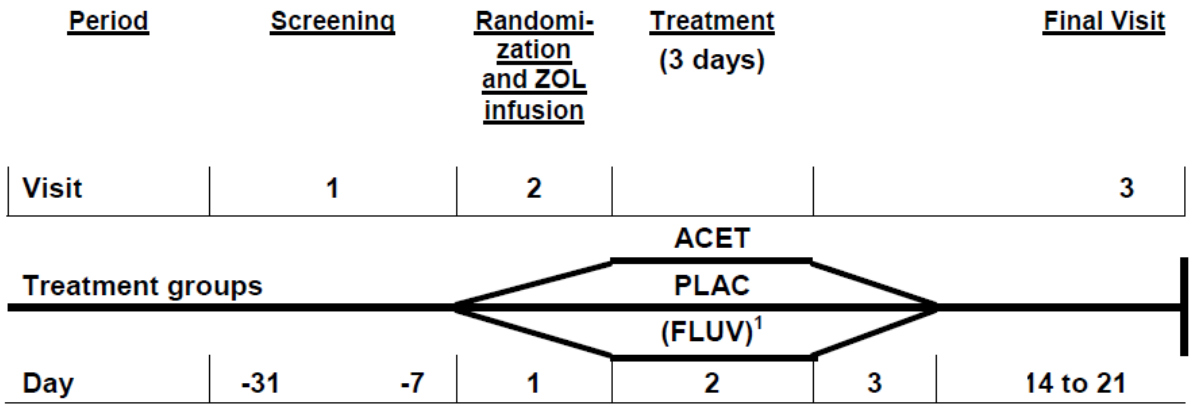


図 17-1 試験デザインの概要

ZOL = zoledronic acid; ACET = acetaminophen; PLAC = placebo; FLUV = fluvastatin.

[1] Fluvastatin or matching PLAC was administered only once at the clinic, prior to infusion of ZOL. During the subsequent 3-day Treatment Period, patients in this arm received PLAC capsules that matched ACET in order to maintain the blind.

Source: HUS136 CSR Figure 9-1（5.3.5.1.16）

表 17-1 来院および評価スケジュール

	Screening	Randomization	Treatment[1]	Study termination[2]
Visit	**1**	**2**		**3**
Day	**-31 to -7**	**1**	**1 to 3**	**14 (+ 7-day window)**
Informed consent	X			
Medical history	X			
Inclusion/exclusion criteria	X	X		
Demography/background	X			
Prior/concomitant medication	X	X	X	X
Vital signs	X			X
Physical examination	X			X
Clinical chemistry	X			X
Hematology	X			
Urinalysis (by dipstick)	X			
Calculated creatinine clearance	X			
Documentation of DXA measurement of lumbar spine or hip	X			
Dispense calcium/vitamin D3[3]	X	X		
Oral body temperature assessment/record in diary		X	X	
Oral study drug ingestion and diary entries		X	X	
Infusion of ZOL		X		
Collect patient diary				X
Adverse events		X	X	X
Study completion form				X

DXA = dual energy X-ray absorptiometry; ZOL = zoledronic acid.

1 Also assessments for study drug discontinuation.

2 Also assessments for premature patient withdrawal.

3 Recorded as concomitant medication.

Source: HUS136 CSR Table 9-1（5.3.5.1.16）

17.1.9 目標被験者数

米国 94 施設から 729 名の被験者を ACET 群、FLUV 群、PLAC 群で 1：1：1（各群 243 名）の比で割り付けることを計画した。

17.1.10 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。選択基準は以下の通り。

- 45～79 歳の閉経後女性
- 骨減少症または骨粗鬆症でビスホスホネートの臨床適応の診断を受けており、DXA により主要部位（脊椎または大腿骨近位部）の BMD T スコアが−1.5 以下であることが確認された被験者

17.1.11 併用禁止療法

以下の薬剤の服用中で、被験者に服薬中止の意志がないか中止できない場合は、試験から除外した。

- 無作為化前 7 日間および治験薬投与期間中（ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間）
  - HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）を毎日服用
  - 全身性の副腎皮質ステロイド（経口または静注とし、吸入または局所は除外しない）
- 無作為化 36 時間前および治験薬投与期間中（ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間）
  - アセトアミノフェン
  - NSAIDs（アスピリン、イブプロフェン、セレコキシブなど）
  - 精神安定剤
  - 筋弛緩剤
  - SERM（ラロキシフェンなど）
  - カルシトニン（ミアカルシン®など）

17.1.12 治験薬、用量および投与方法

17.1.12.1 治験薬（被験薬および対照薬）

- ゾレドロン酸：注射用水 100 mL 中ゾレドロン酸 5 mg を含む希釈不要の溶液がプラスチックボトルで提供された。
- ACET：アセトアミノフェン（McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals）325 mg のカプセル剤がボトルで提供された。
- FLUV：フルバスタチン（Novartis）40 mg の速放性カプセルがボトルで提供された。
- PLAC：アセトアミノフェンおよびフルバスタチンに相当するプラセボは各治験薬と外観が同じカプセルがボトルで提供された。

17.1.12.2 救済薬

非盲検でイブプロフェン 200 mg 錠がボトルで提供された。

17.1.12.3 投与方法

ゾレドロン酸（注射用水 100 mL 中に 5 mg 含有）は、無作為化の来院時（Visit 2）に 15 分間以上かけて非盲検で点滴静注した。

ACET 群は、無作為化の来院時（Visit 2）、ゾレドロン酸点滴静注の 45 ± 15 分前にアセトアミノフェン 325 mg（ボトル A）2 カプセルを経口投与した。さらに、プラセボ（フルバスタチンに対応）（ボトル B）2 カプセルも投与した。以後 3 日間にわたり、自宅でアセトアミノフェン 325 mg（ボトル C）を 1 日 4 回（Visit 2 の治験実施医療機関での投与を含む）2 カプセル経口投与した。24 時間以内の服用数は 8 カプセルを超えないこととした。

FLUV 群は、無作為化の来院時（Visit 2）、ゾレドロン酸点滴静注の 45 ± 15 分前にフルバスタチン 40 mg（速放性、ボトル B）2 カプセルを経口投与した。さらに、プラセボ 2 カプセル（アセトアミノフェンに対応）（ボトル A）も投与した。以後 3 日間にわたり、自宅でプラセボ（アセトアミノフェンに対応）（ボトル C）を 1 日 4 回（Visit 2 の治験実施医療機関での投

与を含む)2 カプセル経口投与した。24 時間以内の服用数は 8 カプセルを超えないこととした。フルバスタチンの投与はゾレドロン酸点滴静注前の 1 回のみであった。

PLAC 群は無作為化の来院時（Visit 2）、ゾレドロン酸点滴静注 45 ± 15 分前にボトル A（アセトアミノフェンに対応するプラセボ）から 2 カプセルおよびボトル B（フルバスタチンに対応するプラセボ）から 2 カプセルを経口投与した。以後 3 日間にわたり、自宅でボトル C からプラセボ（アセトアミノフェンに対応）を 1 日 4 回（Visit 2 の治験実施医療機関での服薬を含む）2 カプセル経口投与した。24 時間以内の服用数は 8 カプセルを超えないこととした。

イブプロフェンは、非盲検の救済薬として 200 mg を 4～6 時間ごとに 2 錠経口投与した（24 時間以内に 8 錠を超えないこととした）。

補充療法としてカルシウム 600 mg およびビタミン D_3 400 IU のチュアブル錠を 1 日 2 回 1 錠経口投与した。

17.1.13 投与回数および観察期間

点滴静注は単回投与であった。解熱／鎮痛剤は点滴静注前および点滴静注後 3 日間投与された。

観察期間は最長 20 日間であった。

17.1.14 評価方法

17.1.14.1 有効性評価

[1] 評価項目

- 主要評価項目

  ゾレドロン酸の点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた、または救済薬イブプロフェンを使用した被験者の割合

- 副次評価項目
  - ゾレドロン酸の点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた被験者の割合
  - ゾレドロン酸の点滴静注後 3 日間に 1 回以上救済薬を使用した被験者の割合
  - 質問票で集計された重症度分類に基づき、1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節の疼痛または他の症状の重症度に大幅な増悪が認められた被験者の割合。大幅な増悪はゾレドロン酸点滴静注後 3 日間に、3 症状のいずれかで重症度が 2 段階以上変化することと定義した。
  - 質問票で集計された重症度分類に基づき、1）熱感、2）頭痛、3）筋肉および関節の疼痛または他の症状で、ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間に重度の症状が認められた被験者の割合
  - VAS スコアのベースラインからの変化

[2] 評価方法

- 体温測定：デジタル体温計が各被験者に提供された。ベースラインの口腔体温は Visit2 の治験薬投与の前に測定した。その後 3 日間は、朝、昼、夕および夜に被験者によって口腔体温が測定された。体温測定は質問票回答後、治験薬の服薬前に実施した。繰り返しの測定は、毎回の測定ごとに 10 分以内に実施した。繰り返しの測定を含めすべての測定が日誌

に記録された。臨床上問題となる口腔体温上昇は、ゾレドロン酸の点滴静注後 3 日間に 1 回以上、ベースラインから 1℃ 以上上昇し、かつ 38.5℃ を超えることと定義した。

- 質問票および VAS

  症状の重症度に関する 3 つの質問は、4 点分類スケール（0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）で評価した。評価した症状は、1）熱感、2）頭痛、および 3）筋肉および関節の疼痛または他の症状であった。

  症状の重症度は、ベースライン（点滴静注前）および 3 日間の毎日の就寝前および救済薬投与前に VAS を用いて記録した。VAS は 100 mm の直線性 VAS（0=無症状～100=耐え難い症状）であった。

17.1.14.2 安全性評価

安全性の評価は、すべての有害事象および重篤な有害事象、身体的検査、バイタルサイン、臨床検査のモニタリングおよび記録により評価した。

17.1.14.3 その他の評価

血清中の炎症性サイトカイン（hs-CRP、IL-6、IFN-γ、および TNF-α）濃度を部分集団で評価した。採血は、無作為化の来院時（Visit 2）の治験薬投与直前、およびゾレドロン酸点滴静注 24 ± 2 時間および 72 ± 2 時間後に行った。

17.1.15 統計手法

ITT 集団は無作為化されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団はゾレドロン酸を点滴静注されたすべての被験者または 1 回以上の治験薬（アセトアミノフェンまたはフルバスタチンまたはプラセボ）を経口投与された被験者とした。

主要評価項目は、ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間の、臨床上問題となる口腔体温上昇または救済薬（イブプロフェン）の使用のあった被験者の割合であり、ITT 集団で投与群ごとに記述統計量を示した。投与群の定義は以下のとおりである。

- ACET 群：ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注 + フルバスタチン（プラセボ）およびアセトアミノフェン経口投与
- FLUV 群:ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注 + フルバスタチンおよびアセトアミノフェン(プラセボ）経口投与
- PLAC 群：ゾレドロン酸 5 mg 点滴静注 + フルバスタチン（プラセボ）およびアセトアミノフェン（プラセボ）経口投与

臨床上問題となる口腔体温上昇またはイブプロフェンの使用の有無は、説明変数として投与群（ACET 群、FLUV 群または PLAC 群）およびベースラインの口腔体温を含むロジスティック回帰モデルを用いて解析した。ACET 群の被験者の PLAC 群の被験者に対する臨床上問題となる口腔体温上昇またはイブプロフェンの使用に関するオッズ比、95%信頼区間および p 値を示した。FLUV 群の PLAC 群に対するオッズ比も同様に示した。

主要評価項目の補助的な推計として、臨床上問題となる口腔体温上昇またはイブプロフェンを使用した被験者の割合の群間比較を、差の 95%信頼区間とともに示した。Yates の補正を用いた対比較のカイ二乗検定を用いた。

副次評価項目は、ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇があった被験者の割合およびゾレドロン酸点滴静注後 3 日間に救済薬を使用した被験者の割合を、主要評価項目と同様の方法で解析した。

平均体温のベースラインからの変化に対する記述統計量は、主要評価項目、すなわちゾレドロン酸の点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇があったまたは救済薬イブプロフェンを使用した被験者に対する場合と同様、すべての被験者に対して経時的に投与群ごとに示した。平均体温のベースラインからの変化に対する折れ線グラフは、すべての被験者および主要評価項目に合致した被験者に対して作成した。

熱感、頭痛、筋肉および関節の疼痛の重症度に大幅な増悪があった被験者数および割合を投与群ごとに要約した。また、ベースライン後に 1 回以上、熱感、頭痛、筋肉および関節の疼痛に「重症」の症状があった被験者数および割合を投与群ごとに要約した。

これらの割合の群間比較は、Yates の補正を用いた対比較のカイ二乗検定の p 値と、差の 95%信頼区間をともに示した。

症状重症度の 100 mm 直線性 VAS スコアは、予定された時点で投与群ごとに示したベースラインから投与 1 日目（就寝前）、投与 2 日目（就寝前）および投与 3 日目（就寝前）の VAS の変化を説明変数として投与群およびベースラインの VAS 値を含む共分散分析を用いて解析した。

さらに、救済薬イブプロフェンを服用した被験者数および割合を ITT 集団および安全性解析対象集団に対して投与群ごとに示した。また、点滴静注後、最初に服用した救済薬数および時間を示した。

安全性に関しては、安全性解析対象集団にて解析を行った。有害事象は、投与群ごとに被験者数および割合を示した。これらは MedDRA の PSOC および PT に従い要約した（MedDRA Ver.10.1/11、日本語訳には MedDRA/J Ver.17.1 を使用）。死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験薬の中止および併用薬の使用の必要があった有害事象は、PSOC、PT および投与群ごとに示した。

臨床検査値は、経時的な臨床検査値の変化を来院時および投与群ごとに要約した。投与により発現した特記すべき検査値に関して、被験者数およびその頻度を示した。

バイタルサインは、各来院時のバイタルサインのベースラインに対する変化を含め、来院時および投与群ごとに要約した。

17.1.16 被験者数の設定根拠

被験者数は、臨床上問題となる口腔体温上昇を示す被験者の割合で、PLAC 群に対して ACET 群の有意差を検出するよう算出した。

被験者数は、H2407 試験に基づき登録被験者数を調節した。H2407 試験は閉経後の女性に対し同様な項目を評価した以前の試験である。

臨床上問題となる口腔体温上昇を示す被験者の割合を PLAC 群で 33%および ACET 群で 19%と仮定すると、被験者数を 1 群 219 名としたときに 2 群間の差（オッズ比 0.476、または頻度で 42%の減少）を検出するのに 90%以上の検出力があると考えられた。この算出は両側 5%の有意水準で 2 群の連続性を補正したカイ二乗検定を用い、nQuery advisor 5.0 software により実施された。

脱落率を 10%としたとき、各群の必要被験者数は 243 名となり、本試験では 729 名（各群 243 名）の被験者が無作為化されるよう計画された。

FLUV 群の一過性の急性期反応の発現率については過去の推定値がないが、本試験で、臨床上問題となる口腔体温上昇が FLUV 群で仮に約 19%の被験者にみられた場合には、PLAC 群に対して有意差を検出するための検出力は 90%以上であった。

17.2 結果の要約

17.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を表 17-2 に示した。米国 94 施設から計 793 名の被験者が無作為化された。ITT 集団は 793 名（PLAC 群 267 名、ACET 群 264 名、FLUV 群 262 名）、安全性解析対象集団は 793 名（PLAC 群 267 名、ACET 群 264、FLUV 群 262）であった。このうち 779 名（98.2%）の被験者が試験を完了し、14 名（1.8%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は有害事象｛10 名（脱落被験者の 71.4%）｝であった。試験を完了または脱落した被験者の割合に 3 群間で顕著な差はなかった。

表 17-2 被験者の内訳および解析対象集団（無作為化した被験者）

Disposition	PLAC n (%)	ACET n (%)	FLUV n (%)	All patients n (%)
Total patients randomized – N	267	264	262	793
Safety population[1]	267 (100)	264 (100)	262 (100)	793 (100)
Intent-to-treat population[1]	267 (100)	264 (100)	262 (100)	793 (100)
Completed study	263 (98.5)	259 (98.1)	257 (98.1)	779 (98.2)
Withdrawals[2]	4 (1.50)	5 (1.9)	5 (1.9)	14 (1.8)
Adverse event(s)	3 (75.0)	3 (60.0)	4 (80.0)	10 (71.4)
Abnormal laboratory value(s)	0	0	0	0
Abnormal test procedure result(s)	0	0	0	0
Unsatisfactory therapeutic effect	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
Patient withdrew consent	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Administrative problems	0	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (21.4)
Death	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0

PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; i.v. = intravenous; ZOL = zoledronic acid; ITT = intent-to-treat.

[1] The safety population consisted of all patients who received an i.v. infusion of ZOL or at least 1 dose of oral study drug (ACET, FLUV, or PLAC). The ITT population consisted of all randomized patients.

[2] Percentages for “withdrawals” were based on the number of patients who withdrew early in each treatment group. All other percentages were based on the number of randomized patients (N) in each treatment group.

Source: HUS136 CSR Table 10-1（5.3.5.1.16）

17.2.2 被験者背景

表 17-3 に被験者の背景および人口統計学的特性をまとめた。背景または人口統計学的特性で群間に統計学的な有意差はなかった。

表 17-3 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

Characteristic Category	PLAC N = 267	ACET N = 264	FLUV N = 262	All patients N = 793
Sex – n (%)				
Female	267 (100)	264 (100)	262 (100)	793 (100)
Predominant Race – n (%)				
Caucasian	242 (90.6)	238 (90.2)	238 (90.8)	718 (90.5)
Black	6 (2.2)	6 (2.3)	6 (2.3)	18 (2.3)
Asian	11 (4.1)	14 (5.3)	11 (4.2)	36 (4.5)
Native American	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.3)
Pacific islander	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Unknown	0	0	0	0
Other	6 (2.2)	6 (2.3)	6 (2.3)	18 (2.3)
Age (years)				
N	267	264	262	793
Mean (SD)	61.9 (7.92)	61.4 (7.86)	61.8 (7.59)	61.7 (7.78)
Age group (years) – n (%)				
45-55	64 (24.0)	69 (26.1)	67 (25.6)	200 (25.2)
56-64	102 (38.2)	98 (37.1)	92 (35.1)	292 (36.8)
≥65	101 (37.8)	97 (36.7)	103 (39.3)	301 (38.0)
Number of menopausal years				
N	267	264	262	793
Mean (SD)	16.2 (11.04)	15.5 (10.56)	15.5 (9.58)	15.7 (10.41)
Mean baseline oral body temperature (°C)				
N	266	264	262	792
Mean (SD)	36.78 (0.255)	36.76 (0.226)	36.74 (0.246)	36.76 (0.243)

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; SD = standard deviation.

Source: HUS136 CSR Table 11-1（5.3.5.1.16）

表 17-4 に ITT 集団（炎症性サイトカインの解析対象部分集団）のベースラインおよび人口統計学的データをまとめた。この部分集団は 96 名であった。部分集団のベースラインおよび人口統計学的特性は全体的に ITT 集団の特性と類似していた。

表 17-4 被験者背景－ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団－炎症性サイトカインの解析対象部分集団）

Characteristic Category	PLAC N = 33	ACET N = 33	FLUV N = 30	All patients N = 96
Sex – n (%)				
Female	33 (100)	33 (100)	30 (100)	96 (100)
Predominant Race – n (%)				
Caucasian	32 (97.0)	32 (97.0)	29 (96.7)	93 (96.9)
Black	0	0	0	0
Asian	0	1 (3.0)	1 (3.3)	2 (2.1)
Native American	0	0	0	0
Pacific islander	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Other	1 (3.0)	0	0	1 (1.0)
Age (years)				
N	33	33	30	96
Mean (SD)	63.8 (7.86)	62.5 (7.33)	64.6 (5.95)	63.6 (7.11)
Age group (years) – n (%)				
45-55	6 (18.2)	6 (18.2)	2 (6.7)	14 (14.6)
56-64	13 (39.4)	14 (42.4)	11 (36.7)	38 (39.6)
≥65	14 (42.4)	13 (39.4)	17 (56.7)	44 (45.8)
Number of menopausal years				
N	33	33	30	96
Mean (SD)	17.9 (11.16)	18.0 (11.89)	17.6 (8.79)	17.8 (10.64)
Mean baseline oral body temperature (°C)				
N	33	33	30	96
Mean (SD)	36.78 (0.229)	36.80 (0.275)	36.76 (0.209)	36.78 (0.238)

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; SD = standard deviation.

Source: HUS136 CSR Table 11-2（5.3.5.1.16）

最も高頻度にみられた 5 つの合併症は、高血圧 hypertension（37.6%）、子宮摘出 hysterectomy（32.8%）、変形性関節症 osteoarthritis（27.9%）、胃食道逆流症 gastroesophageal reflux disease（26.5%）およびうつ病 depression（24.2%）であった。これらの発現頻度に群間差はなかった。

17.2.3 有効性の結果

17.2.3.1 主要な有効性の結果

- 主要評価項目に対する PLAC 群および ACET 群の比較

  表 17-5 に点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた、または救済薬を使用した被験者の割合をまとめた。

臨床上問題となる口腔体温上昇または救済薬の使用は、ACET 群（39.8%）が PLAC 群（60.7%）と比較して有意に低く（オッズ比 2.37、p<0.001、表 17-6）、また、群間差は統計学的に有意であった（群間差 0.21、p<0.001、表 17-7）。

表 17-5 点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた、または救済薬を使用した被験者の割合の群間比較（ITT 集団）

	PLAC N = 267 n (%)	ACET N = 264 n (%)	FLUV N = 262 n (%)	All patients N = 793 n (%)
Clinically significant increase in oral body temperature or used rescue medication ibuprofen ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion				
Yes	162 (60.7)	105 (39.8)	162 (61.8)	429 (54.1)
No	104 (39.0)	159 (60.2)	100 (38.2)	363 (45.8)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; i.v. = intravenous; ZOL = zoledronic acid.

Source: HUS136 CSR Table 11-3（5.3.5.1.16）

表 17-6 点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた、または救済薬を使用した被験者のロジスティック回帰を用いた推計（ITT 集団）

	Explanatory variable	Parameter estimate for explanatory variable	Odds ratio[1]	95% CI for odds ratio[1]	P-value of parameter estimate[1]
Clinically significant increase in oral body temperature or used rescue medication ibuprofen ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion					
	PLAC vs. ACET	0.86	2.37	(1.67, 3.36)	<0.001
	PLAC vs. FLUV	–0.03	0.97	(0.68, 1.37)	0.853
	Baseline oral body temperature (Celsius)	–0.18	—	—	0.545

ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval; i.v. = intravenous; ZOL = zoledronic acid; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin.

Note: The primary efficacy variable (yes/no) was analyzed using a logistic regression model that included treatment (PLAC, ACET, or FLUV) and baseline oral body temperature (Celsius) as explanatory variables. Baseline oral body temperature was defined as the mean of the 2 oral body temperatures recorded at baseline. The logistic model used 266 PLAC patients, 264 ACET patients, and 262 FLUV patients.

1 The point estimate for the odds ratio of PLAC versus ACET was 2.37. It was expected that the patients on PLAC had 2.37 times higher odds of experiencing a clinically significant increase in oral body temperature or using rescue medication than the patients on ACET. The point estimate for the odds ratio of PLAC versus FLUV was 0.97. It was expected that the patients on PLAC had 0.97 times lower odds of experiencing a clinically significant increase in oral body temperature or using rescue medication than the patients on FLUV. For baseline oral body temperature, only the parameter estimate and p-value of the parameter estimate were provided since baseline oral body temperature was a continuous variable.

Source: HUS136 CSR Table 11-4（5.3.5.1.16）

表 17-7 点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた、または救済薬を使用した被験者に対するの補助的な推計：群間比較（ITT 集団）

Treatment group	n/N (proportion)	Difference in proportion[1]	95% CI[1]	P-value[1]
ACET	105/264 (0.398)	0.21	(0.12, 0.30)	<0.001
FLUV	162/262 (0.618)	–0.01	(–0.10, 0.08)	0.826
PLAC	162/266 (0.609)	—	—	—

ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; PLAC = placebo; ZOL = zoledronic acid.

Note: N is the number of patients in the ITT population; n is the number of patients who had a clinically significant increase in oral body temperature or used the rescue medication ibuprofen during the 3-day period following i.v. ZOL infusion.

[1] Difference in proportion was calculated with respect to the PLAC group (PLAC – ACET or PLAC – FLUV). The 95% CI for the difference was calculated using the normal approximation to the binomial distribution with Yates' correction factor. The p-values were based on pair-wise (ACET vs PLAC, FLUV vs PLAC) chi-square tests.

Source: HUS136 CSR Table 11-5（5.3.5.1.16）

17.2.3.2 副次的な有効性の結果

- 主要評価項目に対する PLAC 群および FLUV 群の比較

  臨床上問題となる口腔体温上昇がみられたまたは救済薬を使用した被験者の割合は FLUV 群 61.8%、PLAC 群 60.7%で（表 17-5）、両群で同様であった（オッズ比 0.97、p=0.853、表 17-6）。群間差は統計学的に有意でなかった（群間差 −0.01、p=0.826、表 17-7）。

- 救済薬の使用に対する体温上昇した被験者の割合

  表 17-8 に 3 日間の治療期間に臨床上問題となる口腔体温上昇があった被験者の割合をまとめた。3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇が 1 回以上報告された被験者は、全体で 9.0%であった。被験者の割合は PLAC 群（10.5%）および FLUV 群（11.5%）が ACET 群（4.9%）より高かった。臨床上問題となる口腔体温上昇が生じるオッズは、PLAC 群が ACET 群より有意に高く（オッズ比 2.24、p=0.021、表 17-9）、群間差（PLAC 群対 ACET 群）も統計学的に有意であった（群間差 0.06、p=0.016、表 17-10）。FLUV 群と PLAC 群の間に有意差は認められなかった（表 17-9 および表 17-10）。ただし、これらのデータ解釈に当たっては、試験期間中に救済薬を使用した被験者は体温上昇が抑制された可能性を考慮することが重要である。

  表 17-8 に 3 日間の治療期間に救済薬を使用した被験者の割合をまとめた。3 日間の治療期間に救済薬を 1 回以上使用した被験者は、全体で 51.8%であった。被験者の割合は PLAC 群（57.3%）および FLUV 群（59.5%）で ACET 群（38.6%）より高かった。救済薬使用のオッズは、PLAC 群が ACET 群より有意に高く（オッズ比 2.16、p<0.001、表 17-9）、群間差（PLAC 群対 ACET 群）は統計学的に有意であった（群間差 0.19、p<0.001、表 17-10）。FLUV 群と PLAC 群の間に有意差は認められなかった（表 17-9 および表 17-10）。

表 17-8 点滴静注後 3 日間に臨床上問題のある口腔体温上昇がみられた被験者の割合および救済薬を使用した被験者の割合（ITT 集団）

	PLAC N = 267 n (%)	ACET N = 264 n (%)	FLUV N = 262 n (%)	All patients N = 793 n (%)
Clinically significant increase in oral body temperature ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion				
Yes	28 (10.5)	13 (4.9)	30 (11.5)	71 (9.0)
No	238 (89.1)	251 (95.1)	232 (88.5)	721 (90.9)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Took rescue medication ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion				
Yes	153 (57.3)	102 (38.6)	156 (59.5)	411 (51.8)
No	113 (42.3)	162 (61.4)	106 (40.5)	381 (48.0)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; i.v. = intravenous; ZOL = zoledronic acid.

Source: HUS136 CSR Table 11-6（5.3.5.1.16）

表 17-9 点滴静注後 3 日間に臨床上問題のある口腔体温上昇がみられた被験者および救済薬を服用した被験者のロジスティック回帰を用いた推計（ITT 集団）

	Explanatory variable	Parameter estimate for explanatory variable	Odds ratio[1]	95% CI for odds ratio[1,2]	P-value of parameter estimate[1]
Clinically significant increase in oral body temperature ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion					
	PLAC vs. ACET	0.81	2.24	(1.13, 4.43)	0.021
	PLAC vs. FLUV	–0.12	0.89	(0.51, 1.53)	0.669
	Baseline oral body temperature (Celsius)	0.73	—	—	0.157
Took rescue medication ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion					
	PLAC vs. ACET	0.77	2.16	(1.53, 3.06)	<0.001
	PLAC vs. FLUV	–0.08	0.93	(0.65, 1.31)	0.664
	Baseline oral body temperature (Celsius)	–0.20	—	—	0.499

ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval; i.v. = intravenous; ZOL = zoledronic acid; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin.

Note: This variable (yes/no) was analyzed using a logistic regression model that included treatment (PLAC, ACET, FLUV) and baseline oral body temperature (Celsius) as explanatory variables. Baseline oral body temperature was defined as the mean of the 2 oral body temperatures recorded at baseline. The logistic model used 266 PLAC patients, 264 ACET patients, and 262 FLUV patients.

[1] The point estimate for the odds ratio of PLAC versus ACET for a clinically significant increase in oral body temperature was 2.24. It was expected that the patients on PLAC had 2.24 times higher odds of experiencing a clinically significant increase in oral body temperature than the patients on ACET. The point estimate for the odds ratio of PLAC versus FLUV was 0.89. It was expected that the patients on PLAC had 0.89 times lower odds of experiencing a clinically significant increase in oral body temperature than the patients on FLUV. For baseline oral body temperature, only the parameter estimate and p-value of the parameter estimate were provided since baseline oral body temperature was a continuous variable.

[2] The point estimate for the odds ratio of PLAC versus ACET for taking rescue medication was 2.16. It was expected that the patients on PLAC had 2.16 times higher odds of taking rescue medication than the patients on ACET. The point estimate for the odds ratio of PLAC versus FLUV was 0.93. It was expected that the patients on PLAC had 0.93 times lower odds of taking rescue medication than the patients on FLUV. For baseline oral body temperature, only the parameter estimate and p-value of the parameter estimate were provided since baseline oral body temperature was a continuous variable.

Source: HUS136 CSR Table 11-7（5.3.5.1.16）

表 17-10 点滴静注後 3 日間に、臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた被験者の割合および救済薬を服用した被験者の割合に対する補助的な推計（ITT 集団）

Variable Treatment group	n/N (proportion)	Difference in proportion[1]	95% CI[1]	P-value[1]
Clinically significant increase in oral body temperature ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion				
ACET	13/264 (0.049)	0.06	(0.01, 0.11)	0.016
FLUV	30/262 (0.115)	–0.01	(–0.07, 0.05)	0.734
PLAC	28/266 (0.105)	—	—	—
Took rescue medication ≥1 time during 3-day period after i.v. ZOL infusion				
ACET	102/264 (0.386)	0.19	(0.10, 0.28)	<0.001
FLUV	156/262 (0.595)	–0.02	(–0.11, 0.07)	0.637
PLAC	153/266 (0.575)	—	—	—

ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; PLAC = placebo; i.v. = intravenous; ZOL = zoledronic acid.

Note: N is the number of patients in the ITT population; n is the number of patients who had a clinically significant increase in oral body temperature during the 3-day period following i.v. ZOL infusion (upper 3 rows) or the number of patients who took rescue medication during the 3-day period following i.v. ZOL infusion (lower 3 rows).

[1] Difference in proportion was calculated with respect to the PLAC group. The 95% CI for the difference was calculated using the normal approximation to the binomial distribution with Yates' correction factor. The p-values were based on pair-wise (ACET vs PLAC, FLUV vs PLAC) chi-square tests.

Source: HUS136 CSR Table 11-8（5.3.5.1.16）

➢ 平均体温のベースラインからの変化

図 17-2 に口腔体温のベースラインからの経時的推移を示した。また、表 17-11 にベースラインおよび投与 1、2、3 日目の夕方の平均体温を示した。ベースライン時では、各群の平均体温は同程度であった（PLAC 群、ACET 群および FLUV 群それぞれ、36.78°C、36.76°C および 36.74°C）。ACET 群は FLUV 群または PLAC 群と比較して、体温上昇時の最高値が低く、ベースラインレベルに速やかに戻った。いずれの群も平均体温はゾレドロン酸点滴静注後 24～48 時間後までの間が最も高く、最高体温が測定されたのは投与 2 日目の夕方であった。この時点の全体の平均体温変化量は 0.43°C であった。ACET 群の平均体温変化量の最高値（0.28°C）は、PLAC 群（0.49°C）または FLUV 群（0.53°C）より低かった。また、この時点｛投与 2 日目（夕方）｝の平均体温は ACET 群（37.03°C）が最も低く、PLAC 群および FLUV 群はそれぞれ、37.26°C および 37.27°C であった。

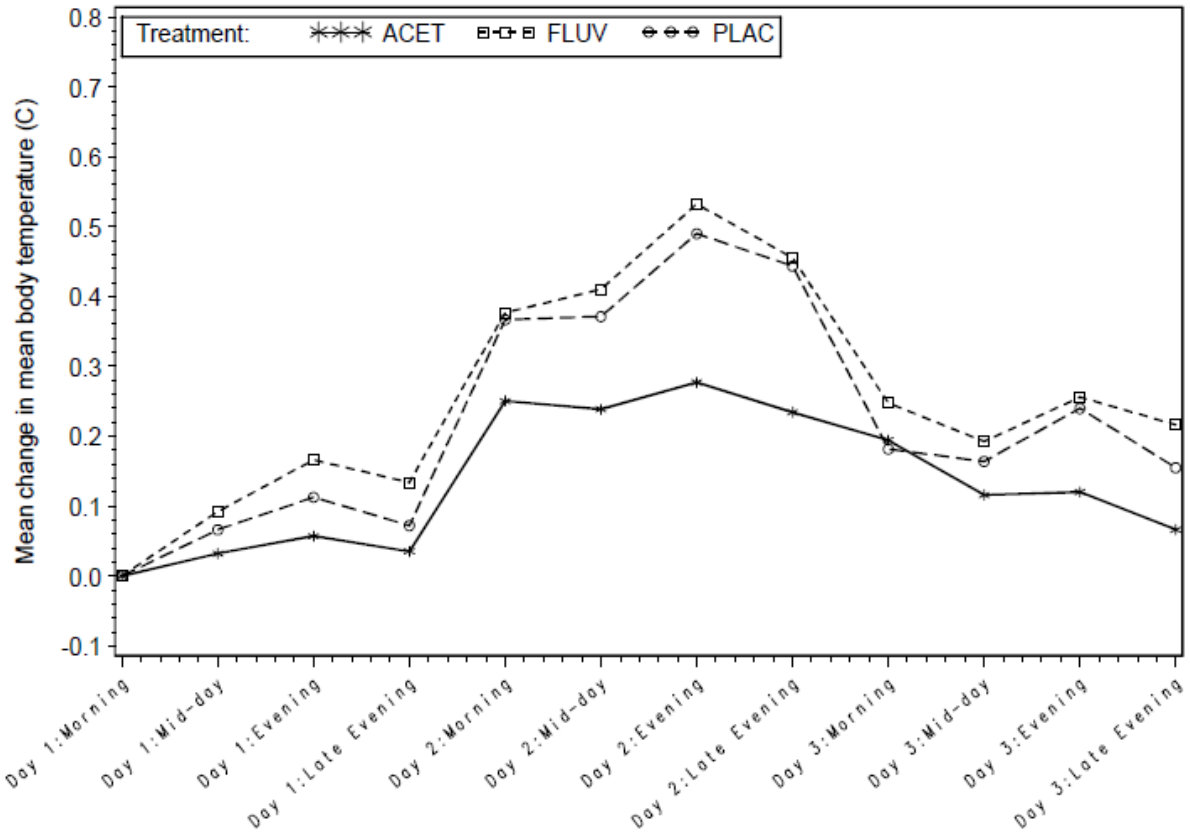


図 17-2 平均体温のベースラインからの経時的推移（ITT 集団）

Source: HUS136 CSR Figure 11-1（5.3.5.1.16）

表 17-11 ベースラインおよび投与 1、2 および 3 日目の平均体温の群間比較（ITT 集団）

Mean body temperature (Celsius)	PLAC N = 267	ACET N = 264	FLUV N = 262	All patients N = 793
Baseline				
N	266	264	262	792
Mean (SD)	36.78 (0.255)	36.76 (0.226)	36.74 (0.246)	36.76 (0.243)
Median	36.78	36.76	36.72	36.75
Min, max	35.6, 37.4	36.1, 37.6	35.8, 37.4	35.6, 37.6
Day 1-evening				
N	266	260	261	787
Mean (SD)	36.89 (0.283)	36.81 (0.429)	36.91 (0.305)	36.87 (0.346)
Median	36.86	36.83	36.89	36.86
Min, max	36.0, 37.9	32.0, 38.0	35.7, 38.3	32.0, 38.3
Day 2-evening				
N	263	259	258	780
Mean (SD)	37.26 (0.589)	37.03 (0.426)	37.27 (0.566)	37.19 (0.543)
Median	37.14	36.94	37.14	37.06
Min, max	36.3, 39.3	36.1, 39.2	36.2, 39.3	36.1, 39.3
Day 3-evening				
N	260	259	257	776
Mean (SD)	37.01 (0.371)	36.88 (0.396)	36.99 (0.417)	36.96 (0.399)
Median	36.96	36.89	36.94	36.94
Min, max	35.7, 38.8	33.2, 38.1	35.5, 38.5	33.2, 38.8

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum.

Source: HUS136 CSR Table 11-9（5.3.5.1.16）

- 症状重症度の大幅な増悪

表 17-12 に重症度の大幅な増悪があった被験者の割合を、表 17-13 に群間比較の推計を示した。熱感の重症度が大幅に上昇した被験者の割合は、ACET 群（23.5%）が PLAC 群（39.3%）および FLUV 群（39.7%）と比較して低かった。頭痛の重症度に大幅な増悪があった被験者の割合も、ACET 群 25.4%、PLAC 群 39.0%、FLUV 群 43.9%で、ACET 群が最も低かった。さらに、筋肉および関節の疼痛または他の症状の重症度の大幅な増悪があった被験者の割合も、ACET 群（33.7%）は PLAC 群（47.6%）および FLUV 群（46.2%）より低かった。各症状で ACET 群と PLAC 群の間に統計学的な有意差が認められた（熱感 $p<0.001$、頭痛 $p<0.001$、筋肉および関節の疼痛または他の症状 $p=0.001$）。FLUV 群と PLAC 群の間には、有意差は認められなかった。

表 17-12 質問票で重症度に大幅な増悪が認められた被験者の群間比較（ITT 集団）

Major increase (worsening) in severity	PLAC N = 267 n (%)	ACET N = 264 n (%)	FLUV N = 262 n (%)	All patients N = 793 n (%)
Feeling feverish				
Yes	105 (39.3)	62 (23.5)	104 (39.7)	271 (34.2)
No	161 (60.3)	202 (76.5)	158 (60.3)	521 (65.7)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Headache				
Yes	104 (39.0)	67 (25.4)	115 (43.9)	286 (36.1)
No	162 (60.7)	197 (74.6)	147 (56.1)	506 (63.8)
Missing	1 (0.4)	0	0 (0.0)	1 (0.1)
Aches and pains of muscles and joints and other symptomatology				
Yes	127 (47.6)	89 (33.7)	121 (46.2)	337 (42.5)
No	139 (52.1)	175 (66.3)	141 (53.8)	455 (57.4)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin.

Note: A major increase (worsening) in severity for questionnaire symptoms was defined as an increase in severity from baseline of 2 units or more at least once during the 3 days immediately following ZOL infusion.

Note: Patients with a baseline value of “absent” or “mild” had the potential for achieving a “major increase (worsening) in severity” of symptoms. Patients with a baseline value of “moderate” or “severe” could not achieve a “major increase (worsening) in severity” since the 2-unit increase in severity from baseline was not possible.

Source: HUS136 CSR Table 11-10（5.3.5.1.16）

表 17-13 症状の重症度に大幅な増悪が認められた被験者の推計（ITT 集団）

Symptom Treatment group	n/N (proportion)	Difference in proportion[1]	95% CI[1]	P-value[1]
Feeling feverish				
ACET	62/264 (0.235)	0.16	(0.08, 0.24)	<0.001
FLUV	104/262 (0.397)	–0.00	(–0.09, 0.09)	0.959
PLAC	105/266 (0.395)	—	—	—
Headache				
ACET	67/264 (0.254)	0.14	(0.05, 0.22)	<0.001
FLUV	115/262 (0.439)	–0.05	(–0.14, 0.04)	0.263
PLAC	104/266 (0.391)	—	—	—
Aches and pains of muscles and joints and other symptomatology				
ACET	89/264 (0.337)	0.14	(0.05, 0.23)	0.001
FLUV	121/262 (0.462)	0.02	(–0.07, 0.10)	0.719
PLAC	127/266 (0.477)	—	—	—

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; CI = confidence interval.

Note: A major increase (worsening) in severity for questionnaire symptoms was defined as an increase in severity from baseline of 2 units or more at least once during the 3 days immediately following ZOL infusion.

Note: N is the number of patients in the specified treatment group in the ITT population; n is the number of patients in the specified treatment group that experienced a major increase (worsening) in severity of the symptom.

[1] Difference in proportion was calculated with respect to the PLAC group (i.e., PLAC – ACET or PLAC – FLUV). The 95% CI for the difference was calculated using the normal approximation to the binomial distribution with Yates' correction factor. The p-values were based on pair-wise (i.e., PLAC vs. ACET, PLAC vs. FLUV) chi-square tests.

Source: HUS136 CSR Table 11-11（5.3.5.1.16）

- 重度の症状の割合

表 17-14 にベースライン後に 1 回以上症状が重度と評価された被験者の割合を示した。重度の熱感を報告した被験者の割合は、ACET 群で 7.6%、PLAC 群で 13.5%、FLUV 群で 14.5%であった。ACET 群は重度の頭痛を報告した被験者の割合も、PLAC 群および FLUV 群より低かった（ACET 群 6.8%、PLAC 群 15.7%および FLUV 群 16.0%）。さらに、重度の筋肉および関節の疼痛または他の症状があった被験者の割合も、ACET 群（21.2%）は PLAC 群（30.3%）および FLUV 群（30.2%）より低かった。いずれの投与群でも重度の症状は投与 2 日目に最も多く発現した。

表 17-15 に症状が重度であった被験者割合の群間比較の推計を示した。いずれの症状も、ACET 群と PLAC 群間に統計学的な有意差が認められた（熱感 p=0.026、頭痛 p=0.001、筋肉および関節の疼痛または他の症状 p=0.015）。FLUV 群と PLAC 群の間に有意差は認められなかった。

表 17-14 質問票により重度の症状の発現が認められた被験者の群間比較（ITT 集団）

Symptom rated as severe	PLAC N = 267 n (%)	ACET N = 264 n (%)	FLUV N = 262 n (%)	All patients N = 793 n (%)
Feeling feverish				
Yes	36 (13.5)	20 (7.6)	38 (14.5)	94 (11.9)
No	230 (86.1)	244 (92.4)	224 (85.5)	698 (88.0)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Headache				
Yes	42 (15.7)	18 (6.8)	42 (16.0)	102 (12.9)
No	224 (83.9)	246 (93.2)	220 (84.0)	690 (87.0)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Aches and pains of muscles and joints and other symptomatology				
Yes	81 (30.3)	56 (21.2)	79 (30.2)	216 (27.2)
No	185 (69.3)	208 (78.8)	183 (69.8)	576 (72.6)
Missing	1 (0.4)	0	0	0 (0.1)

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin.

Note: A severe questionnaire symptom was defined as experiencing a severe specified symptom at least once post-baseline.

Source: HUS136 CSR Table 11-12（5.3.5.1.16）

表 17-15 質問票により重度の症状の発現が認められた被験者の推計（ITT 集団）

Symptom Treatment group	n/N (proportion)	Difference in proportion[1]	95% CI[1]	P-value[1]
Feeling feverish				
ACET	20/264 (0.076)	0.06	(0.00, 0.12)	0.026
FLUV	38/262 (0.145)	–0.01	(–0.07, 0.05)	0.748
PLAC	36/266 (0.135)	—	—	—
Headache				
ACET	18/264 (0.068)	0.09	(0.03, 0.15)	0.001
FLUV	42/262 (0.160)	–0.00	(–0.07, 0.06)	0.940
PLAC	42/266 (0.158)	—	—	—
Aches and pains of muscles and joints and other symptomatology				
ACET	56/264 (0.212)	0.09	(0.01, 0.17)	0.015
FLUV	79/262 (0.302)	0.00	(–0.08, 0.09)	0.941
PLAC	81/266 (0.305)	—	—	—

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; CI = confidence interval.

Note: N is the number of patients in the specified treatment group in the ITT population; n is the number of patients in the specified treatment group that experienced a severe symptom at least once post-baseline.

[1] Difference in proportion was calculated with respect to the PLAC group (i.e., PLAC – ACET or PLAC – FLUV). The 95% CI for the difference was calculated using the normal approximation to the binomial distribution with Yates' correction factor. The p-values were based on pair-wise (i.e., PLAC vs. ACET, PLAC vs. FLUV) chi-square tests.

Source: HUS136 CSR Table 11-13（5.3.5.1.16）

➢ VAS を用いた症状の重症度

インフルエンザ様症状の重症度は VAS を用いてベースライン時（点滴静注直前）、3 日間の就寝前および救済薬服用前に記録した。いずれの投与群でも、平均 VAS スコアは投与 2 日目が最も大きかった。

➢ VAS スコアのベースラインからの平均変化

VAS スコアのベースラインからの平均変化に関し、グラフを図 17-3 に、表を表 17-16 に示した。VAS スコアの平均変化が最高値となったのはいずれの群も投与 2 日目（就寝前）であった。投与 2 日目の平均変化は、ACET 群（11.8 mm）が PLAC 群（18.9 mm）および FLUV 群（20.8 mm）より小さかった。VAS スコアの平均変化は他のすべての時点でも ACET 群が小さかった。推計では、VAS スコアのベースラインからの変化で、PLAC 群と ACET との間の差の最小二乗平均は、すべての時点で統計学的に有意であった｛投与 1 日目（就寝前）4.04（p=0.021）、投与 2 日目（就寝前）7.95（p<0.001）、投与 3 日目（就寝前）3.26（p=0.046）｝。VAS スコアのベースラインからの変化は、PLAC 群と FLUV 群との間にいずれの測定時点でも統計学的な有意差はなかった。

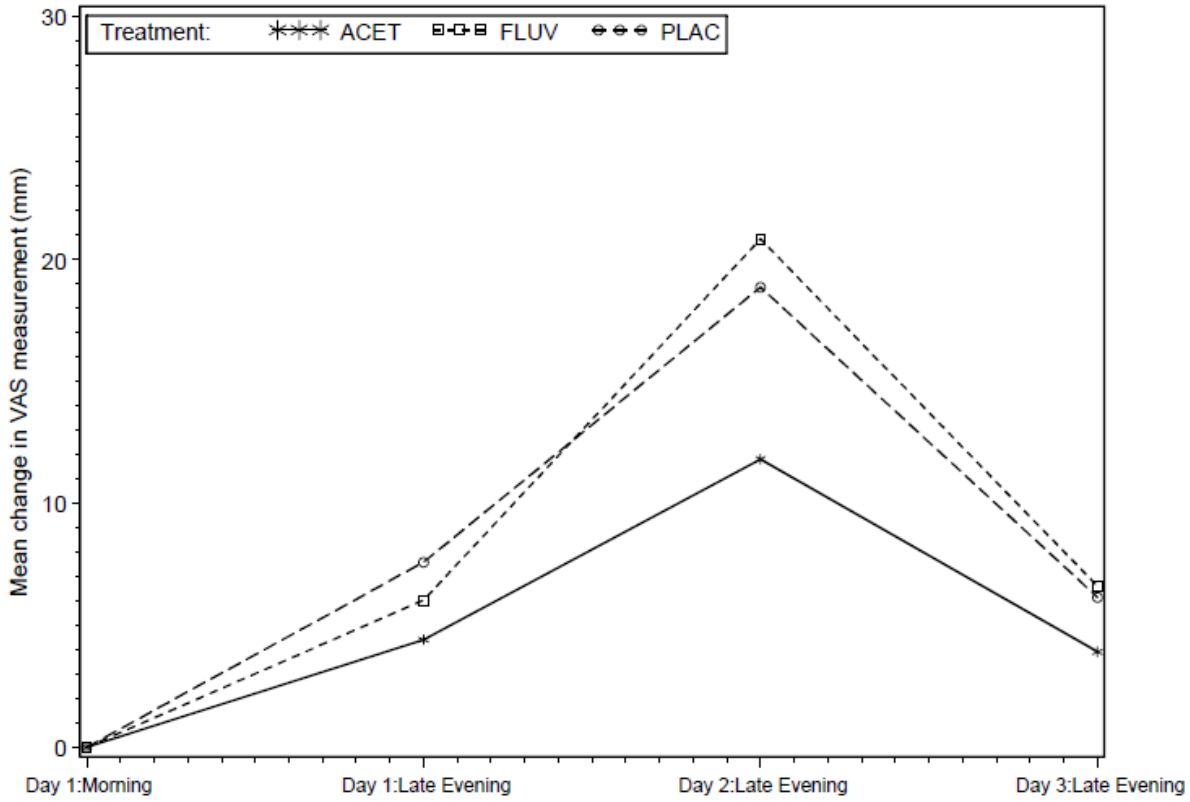


図 17-3 VAS スコアのベースラインからの平均変化の経時的推移（ITT 集団）

Source: HUS136 CSR Figure 11-2（5.3.5.1.16）

表 17-16 VAS スコアのベースラインからの平均変化（ITT 集団）

Time point	PLAC N = 267	ACET N = 264	FLUV N = 262	All patients N = 793
Change from baseline to Day 1 – late evening				
N	251	245	246	742
Mean (SD)	7.6 (22.74)	4.4 (18.00)	6.0 (18.89)	6.0 (20.02)
Change from baseline to Day 2 – late evening				
N	248	252	244	744
Mean (SD)	18.9 (25.86)	11.8 (23.22)	20.8 (27.18)	17.1 (25.71)
Change from baseline to Day 3 – late evening				
N	245	251	240	736
Mean (SD)	6.2 (19.66)	3.9 (17.59)	6.6 (20.40)	5.5 (19.24)

VAS = visual analog scale; ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; SD = standard deviation.

Note: The 100-mm VAS measurements for symptom severity could have ranged from 0 mm (no symptoms) to 100 mm (severe symptoms).

Note: The baseline VAS measurement was defined as the VAS measurement recorded prior to the i.v. infusion.

Source: HUS136 CSR Table 11-14（5.3.5.1.16）

➢ 年齢による部分集団解析

主要有効性評価項目（ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられたまたは救済薬を使用した被験者の割合）の解析を、年齢 45～55 歳、56～64 歳、および 65 歳以上の ITT 集団の 3 つの部分集団で実施した。3 つの部分集団の主要有効性評価項目の推計および補助的な推計の結果は ITT 集団と同様であり、ACET 群が PLAC 群と比較して有意な効果を示した。

3 つの年齢の部分集団は、ゾレドロン酸点滴静注後 3 日間に臨床上問題となる口腔体温上昇がみられた被験者の割合の解析にも用いた。44～55 歳の部分集団のみ、ACET 群で PLAC 群に対して有意な効果を示したが、各部分集団内の体温上昇がみられた被験者数は少なかった。

ゾレドロン酸点滴静注後、救済薬を使用した被験者の割合の解析も 3 つの年齢の部分集団で実施した。推計および確証推計の結果は ITT 集団の結果と同様であり、3 つの部分集団すべてで、ACET 群は PLAC 群に対して有意な効果を示した。

➢ 救済薬の使用状況

救済薬イブプロフェンの使用状況を表 17-17 に示した。全体で 51.8%の被験者が治験期間中にイブプロフェンを 1 回以上服用した。被験者の割合は ACET 群（38.6%）が PLAC 群（57.3%）および FLUV 群（59.5%）よりも低かった。平均服用錠数は 6.2 錠であり、群間に大きな差はなかった。ゾレドロン酸点滴静注後、最初の服用までの平均時間は 22.7 時間であり、ACET 群が最も長かった（ACET 群 28.2 時間、PLAC 群 21.9 時間、FLUV 群 19.9 時間）。

表 17-17 救済薬（イブプロフェン）の使用および曝露状況（ITT 集団）

Variable	PLAC N = 267	ACET N = 264	FLUV N = 262	All patients N = 793
Took rescue medication at least once – n (%)				
Yes	153 (57.3)	102 (38.6)	156 (59.5)	411 (51.8)
No	113 (42.3)	162 (61.4)	106 (40.5)	381 (48.0)
Missing	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Number of tablets taken				
N	153	102	158	413
Mean (SD)	6.3 (4.41)	5.7 (4.73)	6.5 (4.78)	6.2 (4.64)
Time to first rescue medication after infusion (hours)				
N	153	103	156	412
Mean (SD)	21.9 (12.21)	28.2 (18.15)	19.9 (40.95)	22.7 (27.93)

ITT = intent-to-treat; PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; SD = standard deviation.

Source: HUS136 CSR Table 11-15（5.3.5.1.16）

17.2.3.3 その他の結果

- 炎症性サイトカインの結果

  ベースライン時での炎症性サイトカインは、いずれの投与群も同様の値であった。ゾレドロン酸点滴静注後 24 時間にすべての投与群ですべての炎症性サイトカインの上昇がみられた。IL-6、TNF-α および IFN-γ は、ゾレドロン酸の点滴静注 72 時間後までに減少した。hs-CRP は 72 時間後も上昇を続けた。ただし、hs-CRP は全身性の炎症性サイトカインであるため、緩徐な低下を示す可能性がある。点滴静注 24 時間後の、IL-6、TNF-α、IFN-γ および hs-CRP は ACET 群が FLUV 群および PLAC 群を下回っていた。

17.2.4 安全性の結果

安全性の評価として、すべての有害事象および重篤な有害事象（重症度および治験薬との因果関係を含む）、身体検査、バイタルサインの測定および臨床検査のモニタリングおよび記録を行った。

17.2.4.1 曝露の程度

17.2.4.1.1 投与量

被験者は、ACET 群、FLUV 群および PLAC 群のいずれかに割り付けられた。いずれのいずれの群の被験者もゾレドロン酸 5 mg の単回投与を受けた。

- ACET 群は投与前にアセトアミノフェン 325 mg およびフルバスタチンに対応するプラセボを 2 カプセルずつ服用した。点滴静注後の 3 日間、1 日 4 回アセトアミノフェン 325 mg を 2 カプセルずつ服用した。
- FLUV 群は投与前に FLUV40 mg およびアセトアミノフェンに対応するプラセボを 2 カプセルずつ服用した。点滴静注後の 3 日間、1 日 4 回アセトアミノフェンに対応するプラセボを 2 カプセルずつ服用した。
- PLAC 群は投与前にアセトアミノフェンに対応するプラセボおよびフルバスタチンに対応するプラセボを 2 カプセルずつ服用した。点滴静注後の 3 日間、1 日 4 回アセトアミノフェンに対応するプラセボを 2 カプセルずつ服用した。

なお、用量の変更は禁止した。

17.2.4.1.2 被験者曝露状況

ゾレドロン酸の曝露状況は群間で差はなかった（表 17-18）。ゾレドロン酸を点滴静注しなかった被験者は 4 名であった（PLAC 群 1 名、ACET 群 2 名および FLUV 群 1 名）。

表 17-18 ゾレドロン酸の曝露状況（安全性解析対象集団）

Variable	PLAC N = 267	ACET N = 264	FLUV N = 262	All patients N = 793
Duration interval – n (%)				
<15 minutes	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (0.6)
15-30 minutes	256 (95.9)	250 (94.7)	245 (93.5)	751 (94.7)
>30 minutes	8 (3.0)	11 (4.2)	14 (5.3)	33 (4.2)
Missing	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (0.5)
Duration of exposure (min)				
N	266	262	261	789
Mean (SD)	19.7 (5.95)	19.5 (5.31)	19.9 (5.68)	19.7 (5.65)
% total volume administered				
N	266	262	261	789
Mean (SD)	99.7 (0.65)	99.7 (0.80)	99.7 (0.82)	99.7 (0.76)

PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; SD = standard deviation; min = minutes.

Source: HUS136 CSR Table 12-1（5.3.5.1.16）

経口治験薬（プラセボ、アセトアミノフェンおよびフルバスタチン）の曝露状況を表 17-19 に示す。ボトル A（アセトアミノフェンまたはプラセボに対応）、B（フルバスタチンまたはプラセボに対応）、および C（アセトアミノフェンまたはプラセボに対応）から服用した平均カプセル数はそれぞれ 2.0、2.0、および 21.3 であった。平均服薬日数は 3.0 日であった。経口治験薬の曝露状況の結果は各群で同様であった。実施計画書では、点滴静注前の経口治験薬投与とゾレドロン酸点滴静注間の時間間隔は 45 ± 15 分である。ボトル B の投与とゾレドロン酸点滴静注間の平均時間間隔（標準偏差）は 39.3（10.98）分であり、平均時間間隔に群間で大きな差はなかった。

表 17-19 経口治験薬の曝露状況（プラセボ、アセトアミノフェンおよびフルバスタチン）
（安全性解析対象集団）

Variable Statistic	PLAC N = 267	ACET N = 264	FLUV N = 262	All patients N = 793
Number of capsules taken (Bottle A)				
N	267	264	262	793
Mean (SD)	2.0 (0)	2.0 (0)	2.0 (0)	2.0 (0)
Number of capsules taken (Bottle B)				
N	267	264	262	793
Mean (SD)	2.0 (0)	2.0 (0)	2.0 (0)	2.0 (0)
Number of capsules taken (Bottle C)				
N	266	262	261	789
Mean (SD)	21.5 (1.85)	21.4 (2.19)	21.2 (2.68)	21.3 (2.26)
Number of days on treatment				
N	266	262	261	789
Mean (SD)	3.0 (0.12)	3.0 (0.16)	3.0 (0.18)	3.0 (0.16)

PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; SD = standard deviation.

Note: Bottle A contained 2 capsules of ACET or placebo matching ACET, which were taken before ZOL infusion. Bottle B contained 2 capsules of FLUV or placebo matching FLUV, which were taken before ZOL infusion. Bottle C contained 24 capsules of ACET or placebo matching ACET, 22 of which were taken during the 3-day Treatment Period after ZOL infusion.

Source: HUS136 CSR Table 12-2（5.3.5.1.16）

17.2.4.2 有害事象

17.2.4.2.1 有害事象の表示

PSOC および 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それぞれ表 17-20 および表 17-21 に示した。

表 17-20 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）

	PLAC N = 267 n (%)	ACET N = 264 n (%)	FLUV N = 262 n (%)	All patients N = 793 n (%)
Patients with at least 1 AE	97 (36.3)	89 (33.7)	87 (33.2)	273 (34.4)
System organ class				
Musculoskeletal and connective tissue disorders	43 (16.1)	33 (12.5)	35 (13.4)	111 (14.0)
General disorders and administration site conditions	20 (7.5)	23 (8.7)	29 (11.1)	72 (9.1)
Gastrointestinal disorders	21 (7.9)	25 (9.5)	24 (9.2)	70 (8.8)
Nervous system disorders	17 (6.4)	22 (8.3)	20 (7.6)	59 (7.4)
Infections and infestations	11 (4.1)	10 (3.8)	13 (5.0)	34 (4.3)

PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; AE = adverse event.

Note: Post-Dose Symptoms recorded in the patient diary during the 3-day Treatment Period were not counted as AEs.

Note: A patient reporting more than 1 AE for a particular system organ class was counted only once for that system organ class.

Note: n is the number of patients with at least 1 AE for the given system organ class. System organ classes are presented in order of decreasing frequency for all patients.

Source: HUS136 CSR Table 12-3（5.3.5.1.16）

表 17-21 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）

	PLAC N = 267 n (%)	ACET N = 264 n (%)	FLUV N = 262 n (%)	All patients N = 793 n (%)
Patients with at least 1 AE	97 (36.3)	89 (33.7)	87 (33.2)	273 (34.4)
Preferred term				
Arthralgia	13 (4.9)	9 (3.4)	14 (5.3)	36 (4.5)
Headache	7 (2.6)	14 (5.3)	15 (5.7)	36 (4.5)
Myalgia	14 (5.2)	11 (4.2)	10 (3.8)	35 (4.4)
Nausea	7 (2.6)	16 (6.1)	8 (3.1)	31 (3.9)

PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; AE = adverse event.

Note: Post-Dose Symptoms recorded in the patient diary during the 3-day Treatment Period were not counted as AEs.

Note: A patient reporting more than 1 AE for a particular preferred term was counted only once for that preferred term.

Note: n is the number of patients with at least 1 AE for the given preferred term. Preferred terms are presented in order of decreasing frequency for all patients.

Source: HUS136 CSR Table 12-4（5.3.5.1.16）

17.2.4.2.2 有害事象の分析

本試験中、合計 273 名（34.4%）の被験者に 567 件の有害事象が報告された。発現率は群間で同様であった（PLAC 群 36.3%、ACET 群 33.7%、FLUV 群 33.2%）。

発現頻度が高かった PSOC 別の有害事象は、筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders（14.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態 general disorders and administration site conditions（9.1%）、胃腸障害 gastrointestinal disorders（8.8%）、神経系障害 nervous system disorders（7.4%）、感染症および寄生虫症 infections and infestations（4.3%）であった（表 17-20）。PSOC 別の発現率は群間で差がなかった。

PT 別の発現頻度が高かった有害事象は、関節痛 arthralgia（4.5%）、頭痛 headache（4.5%）、筋肉痛 myalgia（4.4%）、悪心 nausea（3.9%）であった（表 17-21）。治療期間の 3 日間に最も多く報告された有害事象は、筋肉痛 myalgia（3.4%）、悪心 nausea（2.8%）、関節痛 arthralgia（2.5%）、嘔吐 vomiting（2.3%）および悪寒 chills（2.1%）であった。しかしながら、急性期反応は主に被験者の日誌から得られたものであり、有害事象として記録されていない。そのため、この有害事象発現率は、報告された症状の真の発現率を反映したものではない。

すべての被験者の 18.2%が併用薬の使用が原因の有害事象を有していた。併用薬の使用により発現した有害事象で、最も多く報告されたのは、筋肉痛 myalgia（3.3%）、関節痛 arthralgia（3.0%）、頭痛 headache（2.5%）、四肢痛 pain in an extremity（1.6%）および疼痛 pain（1.0%）であった。

17.2.4.3 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

表 17-22 に死亡、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象を示した。

表 17-22 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）

	PLAC N = 267 n (%)	ACET N = 264 n (%)	FLUV N = 262 n (%)	All patients N = 793 n (%)
Patients with at least 1 AE	97 (36.3)	89 (33.7)	87 (33.2)	273 (34.4)
Serious or other significant events				
Deaths	0	0	0	0
SAEs	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (0.6)
Discontinued due to AEs	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)	10 (1.3)

PLAC = placebo; ACET = acetaminophen; FLUV = fluvastatin; AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

Note: Post-Dose Symptoms recorded in the patient diary during the 3-day Treatment Period were not counted as AEs.

Source: HUS136 CSR Table 12-5（5.3.5.1.16）

17.2.4.3.1 死亡

本試験中、死亡例はなかった。

17.2.4.3.2 重篤な有害事象

試験中、5 名（0.6%）の被験者に 6 件の重篤な有害事象が報告された。PLAC 群で 1 件（被験者番号 : 507/0008 低カリウム血症 hypokalemia）、ACET 群で 2 件（被験者番号 : 576/0009 失

神 syncope、被験者番号：552/0006 胸膜痛 pleuritic pain）、FLUV 群で 3 件（被験者番号：607/0001 痙攣 convulsion および発熱 pyrexia、被験者番号：590/0003 ぶどう膜炎 uveitis）であった。

失神 syncope、胸膜炎性胸痛 pleuritic chest pain、痙攣 convulsion、発熱 pyrexia、ぶどう膜炎 uveitis は治験薬（ゾレドロン酸）と関連していると考えられた。低カリウム血症 hypokalemia も、どの薬剤か特定できないが、治験薬に関連していると考えられた。

重篤な有害事象の発現率に群間で大きな差はなかった。

17.2.4.4 その他の重要な有害事象

10 名（1.3%）の被験者が有害事象のため試験を中止した。これらの被験者のうち 2 名は重篤な有害事象の発現によるものであった（胸膜痛 pleuritic pain、痙攣 convulsion）。有害事象による中止率に群間で大きな差はなかった。

17.2.4.5 臨床検査値の評価

血液生化学検査値のベースライン（Visit 1）と Visit 3 の差は小さく、臨床的に注目すべきものではなかった。クレアチニンまたはカルシウム値はいずれの群も注目すべき変化はなかった。

17.2.4.6 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

17.2.4.6.1 バイタルサイン

Visit 1 から Visit 3 のバイタルサインの変化はほとんどなく臨床的に注目すべきものはなかった。また、群間差はみられなかった。

17.3 結論

- ゾレドロン酸の投与後 3 日間アセトアミノフェンを使用すると急性期反応が生じた被験者の割合は有意に低下した。そのため、ゾレドロン酸の投与を受けた被験者には急性期反応が生じる可能性があることを知らせ、適切な被験者に対してアセトアミノフェン投与を検討すべきである。FLUV の事前投与はゾレドロン酸投与に伴う体温上昇や症状を抑制する効果は見られなかった。
- 急性期反応は主に一過性で、通常ゾレドロン酸の投与 2 日目にピークに達した。3 日目までには症状や体温上昇は治まった。本試験では、毎日 4 回症状を日誌に記録することが求められたため、臨床使用時に比べて急性期反応の発現率が高かった。急性期反応の発現率は、試験参加前のビスホスホネートへの曝露状況により、試験ごとに異なっている。
- 炎症性サイトカインはゾレドロン酸投与 24 時間後にすべての投与群で上昇しており、体温上昇や症状のピークと一致していた。サイトカインは 72 時間後までに低下したが、これは体温と症状が 3 日目までに治まったことと一致していた。投与 2 日目の IL-6、IFN-γ の中央値は PLAC 群および FLUV 群に比べて ACET 群で低かった。これらはサイトカインの一時的な放出が急性期症状の発生機序である可能性を示唆している。