

## ゾメタ使用成績調査 (CZOL446EJP02, 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌 骨転移による骨病変)の最終集計結果(再審査終了)

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、ゾメタ使用成績調査(CZOL446EJP02, 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変)の最終集計結果(再審査終了)を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト(DR's Net)に掲載致しました。

### <留意点>

- 2006年4月～2012年10月までに収集された情報です
- 葉機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 ゾメタ点滴静注 4mg/5mL : 2019年9月改訂(第1版,再審査結果) ※ 抜粋  
点滴静注 4mg/100mL : 2019年9月改訂(第1版,再審査結果) ※ 抜粋

#### 【効能又は効果】

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症
- 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

#### 【用法及び用量】点滴静注 4mg/5mL

##### 〈悪性腫瘍による高カルシウム血症〉

通常、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)100mLに希釈し、15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

##### 〈多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変〉

通常、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)100mLに希釈し、15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

#### 【用法及び用量】点滴静注 4mg/100mL

##### 〈悪性腫瘍による高カルシウム血症〉

通常、成人には1ボトル(ゾレドロン酸として4mg)を15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

##### 〈多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変〉

通常、成人には1ボトル(ゾレドロン酸として4mg)を15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

**Table of contents**

Table of contents .....	2
List of tables .....	3
List of figures .....	3
1 調査結果 .....	4
1.1 調査施設数及び症例構成 .....	4
1.2 安全性 .....	7
1.2.1 副作用発現状況 .....	7
1.2.2 副作用の重篤度と転帰 .....	9
1.2.3 副作用の発現時期 .....	12
1.2.4 副作用に影響を及ぼす可能性のある要因 .....	15
1.2.5 その他の副作用発現に影響を及ぼす要因 .....	52
1.3 有効性 .....	53
1.3.1 有効性解析対象症例 .....	53
1.3.2 有効性の判定基準 .....	53
1.3.3 有効性に影響を及ぼす要因 .....	53
1.3.4 その他の有効性に影響を及ぼす要因 .....	118
1.4 特別な背景を有する患者 .....	119
1.4.1 小児 .....	120
1.4.2 高齢者 .....	120
1.4.3 妊産婦 .....	121
1.4.4 腎機能障害を有する患者 .....	121
1.4.5 肝機能障害を有する患者 .....	122
1.4.6 重点調査事項 .....	123
1.5 中止・脱落症例 .....	132
1.6 死亡症例 .....	132
2 使用成績調査のまとめ .....	133
2.1 安全性 .....	133
2.2 有効性 .....	133
2.3 使用上の注意の改訂等 .....	134

**List of tables**

Table 1-1	患者背景.....	5
Table 1-2	副作用の重篤度と転帰.....	9
Table 1-3	副作用の発現時期.....	13
Table 1-4	患者背景別の副作用発現状況.....	47
Table 1-5	投与前血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の症例の有害事象 ....	52
Table 1-6	患者背景別の有効性評価.....	113
Table 1-7	本剤投与開始前の状況別の骨関連事象の発現状況.....	119
Table 1-8	高齢者の副作用発現状況.....	120
Table 1-9	高齢者の有効性評価.....	121
Table 1-10	腎機能障害の有無の副作用発現状況.....	121
Table 1-11	腎機能障害の有無の有効性評価.....	122
Table 1-12	肝機能障害の有無の副作用発現状況.....	122
Table 1-13	肝機能障害の有無の有効性評価.....	123
Table 1-14	低カルシウム血症及び血中カルシウム減少発現症例（重篤） .	123
Table 1-15	腎機能障害発現症例.....	125
Table 1-16	顎骨壊死関連症状.....	127
Table 1-17	中止・脱落症例の内訳.....	132

**List of figures**

Figure 1-1	症例構成.....	4
------------	-----------	---

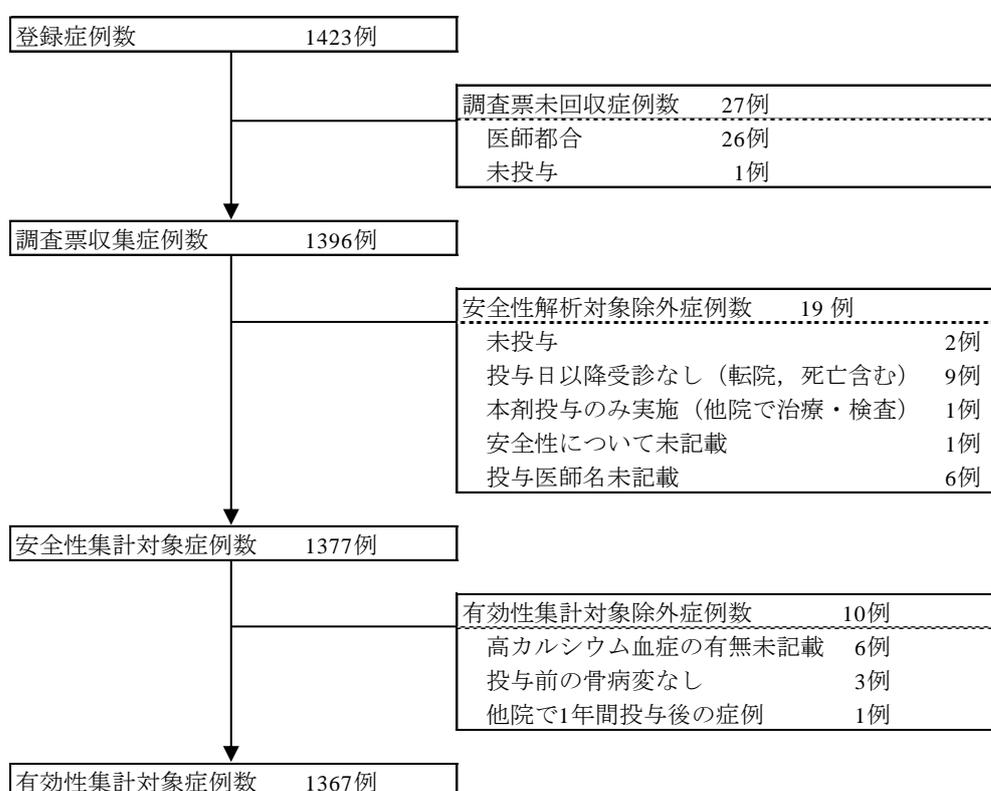
## 1 調査結果

### 1.1 調査施設数及び症例構成

多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変に対して本剤を使用した患者において、特に注意が必要と思われる低カルシウム血症、腎機能障害、顎骨壊死について重点的に情報収集することを目的として本調査を実施した。

当該調査の症例構成を [Figure 1-1](#) に示す。

当該調査では 309 の医療機関と契約を締結し、1423 例の症例が登録された。1396 例の調査票を収集し、19 例を除く 1377 例を安全性解析対象症例とし、さらに 10 例を除く 1367 例を有効性解析対象とした。



**Figure 1-1 症例構成**

安全性集計対象症例 1377 症例についての患者背景を [Table 1-1](#) に示す。なお、患者背景の原疾患の区分について、原疾患が複数存在した場合には、それぞれの疾患の有無について集計（重複集計）した。

性別は男女とも、ほぼ同数であった。年齢は若干高齢者（65歳以上）が多かったものの、非高齢者（65歳未満）も約4割登録された。原疾患は、女性の約7割が乳癌であり、男性の約5割が前立腺癌であった。本剤投与前のビスホスホネート使用は約1割の患者に投与されていた。1回投与量は、ほぼ4mgの投与であり、承認用量範囲で使用されていた。投与期間もほぼ3~4週の間隔であった。

**Table 1-1 患者背景**

背景要因		症例数
全例		1377
性別	男	684
	女	693
年齢	65歳未満	574
	65歳以上	802
	不明・未記載	1
入院・外来の別	入院	553
	外来	783
	入院⇔外来	40
	不明・未記載	1
妊娠の有無	無	693
	有	0
	不明・未記載	0
原疾患（胃癌）の有無	無	1362
	有	15
原疾患（肝癌）の有無	無	1367
	有	10
原疾患（甲状腺癌）の有無	無	1372
	有	5
原疾患（腎癌）の有無	無	1340
	有	37
原疾患（前立腺癌）の有無	無	350
	有	334
原疾患（多発性骨髄腫）の有無	無	1194
	有	183
原疾患（大腸癌）の有無	無	1334
	有	43
原疾患（乳癌）の有無	無	231
	有	462
原疾患（肺癌）の有無	無	1165
	有	212
原疾患（小細胞性肺癌）の有無	無	1363

背景要因		症例数
全例		1377
	有	14
原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	無	1315
	有	62
原疾患確定診断から初回骨病変確認までの期間	平均値±標準偏差	735 ± 1264
初回骨病変確認から投与開始までの期間	平均値±標準偏差	362 ± 694
骨関連事象の合併症・既往歴の有無	無	806
	有	571
	不明・未記載	0
他臓器転移の有無	無	700
	有	676
	不明・未記載	1
他合併症の有無	無	759
	有	617
	不明・未記載	1
肝障害の有無	無	1291
	有	85
	不明・未記載	1
腎障害の有無	無	1252
	有	124
	不明・未記載	1
直前の鎮痛剤投与の有無	無	689
	有	688
	不明・未記載	0
直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	無	1228
	有	149
	不明・未記載	0
ビスホスホネート使用歴の有無	無	1242
	有	134
	不明・未記載	1
原疾患に対する化学療法の有無	無	435
	有	942
	不明・未記載	0
原疾患に対する放射線療法の有無	無	1125
	有	252
	不明・未記載	0
投与開始前の抜歯歴の有無	無	979
	有	20
	不明・未記載	378
投与開始後の抜歯の有無	無	1203
	有	17

背景要因		症例数
全例		1377
	不明・未記載	157
投与開始後の歯根治療の有無	無	1190
	有	9
	不明・未記載	178
最大1回投与量	4 mg より大	1
	4 mg	1342
	4 mg 未満	34
	不明・未記載	0
最小希釈液量	100 mL より大	16
	100 mL	1313
	100 mL 未満	48
	不明・未記載	0
最小投与間隔	1回のみの投与	240
	3週未満	23
	3～4週	1034
	4週より大	68
	不明・未記載	12
最小点滴時間	15分未満	0
	15分	384
	15分より大	991
	不明・未記載	2
使用期間	1回のみの投与	242
	1年未満	726
	1年以上	401
	不明・未記載	8
併用薬剤の有無	無	123
	有	1254
	不明・未記載	0
中止・脱落の有無	無	517
	有	859
	不明・未記載	1

## 1.2 安全性

### 1.2.1 副作用発現状況

当該調査での安全性解析対象症例 1377 例中 220 例（15.98%）に 290 件の副作用が発現した。

主な副作用の器官別大分類は、代謝及び栄養障害 11.40% (157/1377 例) , 臨床検査 2.40% (33/1377 例) , 筋骨格系及び結合組織障害 1.45% (20/1377 例) , 一般・全身障害及び投与部位 1.23% (17/1377 例) であった。以下に各器官別大分類の主な内訳を示す。

- 代謝及び栄養障害：  
低カルシウム血症 155 件(11.26 %)
- 臨床検査の異常変動：  
血中クレアチニン増加 15 件 (1.09%) , 血中尿素増加 15 件 (1.09%)
- 筋骨格系及び結合組織障害  
顎骨壊死 9 件 (0.65%) , 骨痛 6 件 (0.44%)
- 一般・全身障害及び投与部位の状態  
発熱 15 件 (1.09%)

承認時までのデータでは、114 例中 71 例 (62.28%) に 239 件の副作用が発現した。

主な副作用の器官別大分類は、一般・全身障害及び投与部位 47.37% (54/114 例) , 筋骨格系及び結合組織障害 21.05% (24/114 例) , 胃腸障害 17.54% (20/114 例) , 神経系障害 15.79% (18/114 例) であった。以下に各器官別大分類の主な内訳を示す。

- 一般・全身障害及び投与部位：  
発熱 48 件 (42.11%) , 倦怠感 15 件 (13.16%)
- 筋骨格系及び結合組織障害：  
骨痛 10 件 (13.16 % ) , 関節痛 8 件 (7.02%)
- 胃腸障害：  
悪心 15 件 (13.16%)
- 神経系障害  
頭痛 13 件 (11.40%)

承認時までの副作用発現率は、当該調査の副作用発現率よりも高値であった。また、当該調査では、低カルシウム血症が多く報告されたのに対し、承認時までのデータでは、発熱が多く報告されていた。これらの理由は明確ではないが、以下の理由が考えられた。

- 臨床試験での症例数 (114 例) が当該調査の症例数 (1377 例) と比べ非常に少なかった。
- 臨床試験では、臨床開発モニターが全ての診療記録を直接閲覧し、異常所見や検査値を逐次医師に確認していること、及び定期的に臨床検査の測定などが実施されていることから、通常診療下の調査よりも細かな所見が有害事象として収集された。
- 当該調査では重点調査項目として、低カルシウム血症を設定しているため、高い頻度で報告された。

当該調査で発現した使用上の注意から予測できない副作用は、歯痛が 4 件（0.29%）、血中尿素減少が 2 件（0.15%）、副鼻腔炎、骨髄異形成症候群、脳新生物、脱水、低アルブミン血症、譫妄、齲歯、腸管穿孔、皮膚炎、骨障害、顎痛、水腎症、状態悪化、死亡、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、C-反応性蛋白増加、好酸球数増加、総蛋白増加、白血球数増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 件（0.07%）であった。いずれも発現頻度は低く、注目すべき副作用の発現は認められなかった。

### 1.2.2 副作用の重篤度と転帰

副作用の重篤度と転帰を Table 1-2 に示す。

副作用の重篤度の内訳は、非重篤 179 例 229 件及び重篤 53 例 61 件であった。

重篤な副作用は、低カルシウム血症が 27 件、顎骨壊死が 9 件、血中クレアチニン増加が 4 件、骨髄炎、腎機能障害及び血中尿素増加が各 2 件、副鼻腔炎、骨髄異形成症候群、脳新生物、脱水、低アルブミン血症、低カリウム血症、腸管穿孔、歯周炎、骨障害、骨炎、急性腎不全、状態悪化、死亡、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件認められた。

このうち、添付文書に記載のない副作用として、肺炎、副鼻腔炎、骨髄異形成症候群、脳新生物、脱水、低アルブミン血症、腸管穿孔、状態悪化、死亡、歯周炎及び骨障害が各 1 件認められた。なお、副鼻腔炎 1 件、歯周炎 1 件と骨障害 1 件については“2.1.2 項 重点調査事項”の項に示したとおりである。

転帰については、290 件中、回復及び軽快が、それぞれ 133 件及び 45 件であり、回復と軽快を合わせると全体の 61.38%であった。また、未回復は 77 件であり全体の 26.55%であった。

Table 1-2 副作用の重篤度と転帰

	件数	転帰						重篤度		
		回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	非重篤	重篤	不明
副作用等の発現症例数	220	111	36	70	0	2	24	179	53	0
副作用等の発現件数	290	133	45	77	0	2	33	229	61	0
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)									
感染症及び寄生虫症	4	2	1	-	-	-	1	-	4	-
骨髄炎	2	2	-	-	-	-	-	-	2	-
歯周炎	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
* 副鼻腔炎	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	2	-	-	-	-	1	1	-	2	-

	件数	転帰					重篤度			
		回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	非重篤	重篤	不明
副作用等の発現症例数	220	111	36	70	0	2	24	179	53	0
副作用等の発現件数	290	133	45	77	0	2	33	229	61	0
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)									
* 骨髄異形成症候群	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-
* 脳新生物	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
代謝及び栄養障害	157	82	15	53	-	-	9	128	30	-
* 脱水	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
* 低アルブミン血症	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
低カルシウム血症	155	79	15	53	-	-	8	128	27	-
低カリウム血症	2	2	-	-	-	-	-	1	1	-
精神障害	2	-	-	1	-	-	1	2	-	-
* 譫妄	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
不眠症	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
神経系障害	4	3	1	-	-	-	1	4	-	-
頭痛	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-
感覚鈍麻	3	1	1	-	-	-	1	3	-	-
胃腸障害	10	8	2	-	-	-	-	9	1	-
* 齲齒	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
* 腸管穿孔	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
悪心	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-
口内炎	3	3	-	-	-	-	-	3	-	-
* 歯痛	4	2	2	-	-	-	-	4	-	-
嘔吐	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
肝胆道系障害	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
肝障害	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
皮膚及び皮下組織障害	4	3	-	1	-	-	-	4	-	-
* 皮膚炎	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-

	件数	転帰						重篤度		
		回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	非重篤	重篤	不明
副作用等の発現症例数	220	111	36	70	0	2	24	179	53	0
副作用等の発現件数	290	133	45	77	0	2	33	229	61	0
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)									
発疹	3	2	-	1	-	-	-	3	-	-
筋骨格系及び結合組織障害	20	9	7	3	-	-	2	9	11	-
関節痛	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-
* 骨障害	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
骨痛	6	3	2	1	-	-	-	6	-	-
骨炎	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
* 顎痛	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
筋骨格不快感	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
顎骨壊死	9	3	3	2	-	-	1	-	9	-
腎及び尿路障害	10	2	3	5	-	-	-	7	3	-
* 水腎症	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
急性腎不全	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
腎機能障害	8	2	2	4	-	-	-	6	2	-
一般・全身障害及び投与部位の状態	17	10	5	-	-	1	1	15	2	-
* 状態悪化	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
* 死亡	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-
倦怠感	2	-	2	-	-	-	-	2	-	-
発熱	15	10	5	-	-	-	-	15	-	-
臨床検査	33	9	6	10	-	-	10	28	5	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	-	-	1	-	-	1	1	1	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	-	1	2	-	-	-	2	1	-
* 血中ビリルビン増加	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
血中カルシウム減少	2	-	-	-	-	-	2	2	-	-
血中クレアチニン増加	15	6	1	6	-	-	2	11	4	-
* 血中ブドウ糖増加	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-

	件数	転帰					重篤度			
		回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	非重篤	重篤	不明
副作用等の発現症例数	220	111	36	70	0	2	24	179	53	0
副作用等の発現件数	290	133	45	77	0	2	33	229	61	0
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)									
血中カリウム増加	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
* 血中尿素減少	2	-	-	-	-	-	2	2	-	-
血中尿素増加	15	5	3	3	-	-	4	13	2	-
* C-反応性蛋白増加	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
* 好酸球数増加	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
ヘマトクリット減少	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
ヘモグロビン減少	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
* 総蛋白増加	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
赤血球数減少	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
白血球数減少	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
* 白血球数増加	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
* 血中アルカリホスファターゼ増加	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-

注 1) \* は使用上の注意に記載されていない副作用を示す。

MedDRA/J version(15.1)

### 1.2.3 副作用の発現時期

副作用の発現時期を [Table 1-3](#) に示す。

副作用の 52.07% (151/290 件) が、本剤投与開始から 1 ヶ月未満に発現した。主な副作用は低カルシウム血症の 99 件であり、1 ヶ月以上経過した後も継続的に発現していた。本剤の薬理作用である骨吸収抑制作用の影響であると考えられる。また、顎骨壊死 9 件はいずれも投与 1 ヶ月以上経過後に発現したが、侵襲的な歯科処置などによる影響もあると考えられた。事象の詳細は「2.4.6.3 骨壊死関連事象」に記載した。

Table 1-3 副作用の発現時期

	件数	副作用の発現時期						
		1 ヶ月未満	1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	12 ヶ月以上 2年未満	2年以上	不明
副作用等の発現症例数	220	127	34	30	29	5	0	20
副作用等の発現件数	290	151	37	35	33	6	0	28
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)							
感染症及び寄生虫症	4	-	-	1	3	-	-	-
骨髄炎	2	-	-	1	1	-	-	-
歯周炎	1	-	-	-	1	-	-	-
* 副鼻腔炎	1	-	-	-	1	-	-	-
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	2	-	-	-	-	-	-	2
* 骨髄異形成症候群	1	-	-	-	-	-	-	1
* 脳新生物	1	-	-	-	-	-	-	1
代謝及び栄養障害	157	99	24	17	12	3	-	3
* 脱水	1	-	-	-	-	-	-	1
* 低アルブミン血症	1	-	1	-	-	-	-	-
低カルシウム血症	155	99	23	17	12	2	-	2
低カリウム血症	2	1	-	-	-	1	-	-
精神障害	2	1	-	-	-	-	-	1
* 譫妄	1	-	-	-	-	-	-	1
不眠症	1	1	-	-	-	-	-	-
神経系障害	4	2	1	1	-	-	-	1
頭痛	2	1	1	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	3	1	-	1	-	-	-	1
胃腸障害	10	2	3	-	1	-	-	4
* 齲歯	1	-	-	-	-	-	-	1
* 腸管穿孔	1	-	-	-	-	-	-	1
悪心	2	1	1	-	-	-	-	-
口内炎	3	1	1	-	-	-	-	1
* 歯痛	4	-	1	-	1	-	-	2
嘔吐	1	1	-	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	1	-	1	-	-	-	-	-

	件数	副作用の発現時期						
		1 ヶ月未満	1 ヶ月以上 ～ 3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 ～ 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 ～ 12 ヶ月未満	12 ヶ月以上 ～ 2年未満	2年 以上	不明
副作用等の発現症例数	220	127	34	30	29	5	0	20
副作用等の発現件数	290	151	37	35	33	6	0	28
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)							
肝障害	1	-	1	-	-	-	-	-
皮膚及び皮下組織障害	4	2	-	1	1	-	-	-
* 皮膚炎	1	-	-	1	-	-	-	-
発疹	3	2	-	-	1	-	-	-
筋骨格系及び結合組織障害	20	5	3	3	6	2	-	2
関節痛	2	1	1	-	-	-	-	-
* 骨障害	1	-	-	-	-	-	-	1
骨痛	6	4	1	1	-	-	-	-
骨炎	1	-	-	1	-	-	-	-
* 顎痛	1	-	-	-	-	-	-	1
筋骨格不快感	1	-	-	-	1	-	-	-
顎骨壊死	9	-	1	1	5	2	-	-
腎及び尿路障害	10	3	3	1	2	1	-	-
* 水腎症	1	1	-	-	-	-	-	-
急性腎不全	1	1	-	-	-	-	-	-
腎機能障害	8	1	3	1	2	1	-	-
一般・全身障害及び投与部位の状態	17	14	-	-	1	-	-	2
* 状態悪化	1	-	-	-	-	-	-	1
* 死亡	1	-	-	-	-	-	-	1
倦怠感	2	2	-	-	-	-	-	-
発熱	15	14	-	-	1	-	-	-
臨床検査	33	13	2	6	6	-	-	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	-	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	2	-	-	1	-	-	-
* 血中ビリルビン増加	1	-	1	-	-	-	-	-
血中カルシウム減少	2	-	-	-	1	-	-	1

	件数	副作用の発現時期						
		1 カ月未満	1 カ月以上 ～ 3 カ月未満	3 カ月以上 ～ 6 カ月未満	6 カ月以上 ～ 12 カ月未満	12 カ月以上 ～ 2年未満	2年 以上	不明
副作用等の発現症例数	220	127	34	30	29	5	0	20
副作用等の発現件数	290	151	37	35	33	6	0	28
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)							
血中クレアチニン増加	15	4	-	5	4	-	-	2
* 血中ブドウ糖増加	1	-	-	-	-	-	-	1
血中カリウム増加	1	-	-	-	-	-	-	1
* 血中尿素減少	2	1	-	1	-	-	-	-
血中尿素増加	15	5	1	5	-	-	-	4
* C-反応性蛋白増加	1	1	-	-	-	-	-	-
* 好酸球数増加	1	1	-	-	-	-	-	-
ヘマトクリット減少	1	-	-	-	-	-	-	1
ヘモグロビン減少	1	-	-	-	-	-	-	1
* 総蛋白増加	1	1	-	-	-	-	-	-
赤血球数減少	1	-	-	-	-	-	-	1
白血球数減少	1	1	-	-	-	-	-	-
* 白血球数増加	1	1	-	-	-	-	-	-
* 血中アルカリホスファターゼ増加	1	-	-	-	1	-	-	-

注 1) \* は使用上の注意に記載されていない副作用を示す。

MedDRA/J version(15.1)

### 1.2.4 副作用に影響を及ぼす可能性のある要因

安全性解析対象の 1377 例について、患者背景要因別に副作用発現状況を Table 1-4 に示す。調査した患者背景ごとに、以下の解析項目について要因別解析を実施した。

なお、検定は、Mann-Whitney 検定あるいは Fisher 直接確率計算法を用い、有意水準はいずれも両側 5% とした。

#### ・解析要因

性別、年齢、入院・外来の別、妊娠の有無、原疾患、初回骨病変確認から本剤投与開始までの期間、骨関連事象の合併症・既往症の有無、他臓器転移の有無、他合併症の有無、本剤投与直前の鎮痛剤投与の有無、本剤投与直前の高カルシウム血症治療薬投与の有無、ビスホスホネート使用歴の有無、原疾患に対する化学療法の有無、原疾患に対する放射線療法の有無、本剤投与開始

前の抜歯歴の有無，投与後の抜歯の有無，投与後の歯根治療の有無，1回投与量（最大），希釈液量（最小），投与間隔（最小），点滴時間（最小），投与期間，併用薬の有無

### ・要因別安全性解析結果

副作用発現率について，有意水準を5%とした場合に，以下の要因に有意差が認められた。

- 性別 (p=0.0015)
- 年齢 (p=0.0363)
- 入院・外来の別 (p=0.0122)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0158)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0419)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p=0.0206)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0007)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0005)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0467)
- 最小投与間隔 (p=0.0045)
- 使用期間 (p=0.0014)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0304)

これらの患者背景因子については，すべての患者背景因子で調整解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合，統計量は計算していない）。

以下，有意差の認められた項目について述べる。

#### 《性別》

要因別解析によって「性別」に有意差（p=0.0015）が認められたことから他の要因で調整解析を実施した。その結果，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホ

ネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大1回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより副作用の有無に対し，「性別」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

男性では副作用発現率が 19.15%であり，女性の症例の副作用発現率 12.84%に比べて高かった。しかしながら，性別ごとで発現した副作用の種類に大きな違いはなく，有意差は認められたものの副作用発現頻度自体に，大きな違いはないものと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 年齢 (p=0.0075)
- 入院・外来の別 (p=0.0043)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0014)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0013)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0013)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0011)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0014)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0014)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0032)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0019)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0013)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0136)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0012)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0012)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0019)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0014)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0014)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0013)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0010)
- 他合併症の有無 (p=0.0118)
- 肝障害の有無 (p=0.0011)
- 腎障害の有無 (p=0.0030)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0036)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0034)

- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無 (p=0.0015)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0018)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0014)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0016)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0014)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0014)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0013)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0014)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0020)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0010)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0021)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0008)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0013)
- 最大1回投与量 (p=0.0021)
- 最小希釈液量 (p=0.0015)
- 最小投与間隔 (p=0.0039)
- 最小点滴時間 (p=0.0016)
- 使用期間 (p=0.0049)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0014)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0024)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0016)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0039)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0016)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0041)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0014)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0009)

#### 《年齢》

要因別解析によって「年齢」に有意差 (p=0.0363) が認められたことから他の要因で調整解析を実施した。その結果，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の

合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大1回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「性別」，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「他合併症の有無」，「腎障害の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最小投与間隔」，「使用期間」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」及び「併用薬剤・分子標的薬」で有意差が認められなかった。このことより「年齢」で有意差が認められたのは，「性別」，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「他合併症の有無」，「腎障害の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最小投与間隔」，「使用期間」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」及び「併用薬剤・分子標的薬」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

‘65歳以上’の症例では副作用発現率が17.71%であり，‘65歳未満’の症例の副作用発現率13.41%に比べて高かった。一般的に高齢者では非高齢者に比べて，生理機能が低下していると考えられ，このことが高齢者の副作用発現率がの増加につながった一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時のp値を示す。

- 性別 (p=0.2794)
- 入院・外来の別 (p=0.0559)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0328)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0312)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0337)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0299)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1956)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0328)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0319)

● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.1115)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0416)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0377)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0309)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0412)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0322)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0321)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0317)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0311)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0321)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0309)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0264)
● 他合併症の有無	(p=0.2050)
● 肝障害の有無	(p=0.0364)
● 腎障害の有無	(p=0.0629)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0288)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0258)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無	(p=0.0321)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0221)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0322)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0335)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p=0.0324)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p=0.0326)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0282)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0327)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0387)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0227)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.1747)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.1046)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0925)
● 最大1回投与量	(p=0.0419)
● 最小希釈液量	(p=0.0321)
● 最小投与間隔	(p=0.1012)
● 最小点滴時間	(p=0.0369)
● 使用期間	(p=0.0915)

- 併用薬剤の有無 (p=0.0322)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0337)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0301)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0672)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0357)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0733)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0310)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0236)

#### 《入院・外来の別》

要因別解析によって「入院・外来の別」に有意差 (p=0.0122) が認められたことから他の要因で調整解析を実施した。その結果、「入院・外来の別」は、他の有意差の認められた項目「性別」, 「年齢」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大1回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果、「原疾患 (乳癌) の有無」, で有意差が認められなかった。このことより「入院・外来の別」で有意差が認められたのは、「原疾患 (乳癌) の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

入院の症例の副作用発現率は 19.53%であり, 外来の症例の副作用発現率 13.79%や入院⇔外来の症例の副作用発現率 10.00%に比べて高かった。一般的に入院患者は外来患者より, 原疾患や

合併症が進行していると考えられ、このことが入院患者で副作用発現率の増加につながった一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0082)
- 年齢 (p=0.0039)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0027)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0029)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0026)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0018)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0363)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0027)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0028)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1170)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0111)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0038)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0021)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0018)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0073)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0032)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0039)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0030)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0028)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0018)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0026)
- 他合併症の有無 (p=0.0135)
- 肝障害の有無 (p=0.0017)
- 腎障害の有無 (p=0.0049)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0322)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0204)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無 (p=0.0031)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0073)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0021)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0030)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0029)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0029)

● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0025)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0030)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0034)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0036)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0075)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0073)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0038)
● 最大1回投与量	(p=0.0035)
● 最小希釈液量	(p=0.0026)
● 最小投与間隔	(p=0.0390)
● 最小点滴時間	(p=0.0030)
● 使用期間	(p=0.0488)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0027)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0031)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0032)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0046)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0019)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0025)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0027)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0027)

#### 《原疾患（乳癌）の有無》

要因別解析によって「原疾患（乳癌）の有無」に有意差（ $p=0.0158$ ）が認められたことから他の要因で調整解析を実施した。その結果「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前

高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」，で調整した解析の結果，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（肺癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「他合併症の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最小投与間隔」及び「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（乳癌）の有無」で有意差が認められたのは，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（肺癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「他合併症の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最小投与間隔」及び「使用期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が乳癌の症例の副作用発現は 10.61%であり，乳癌以外の症例の副作用発現率 17.32%に比べて低かった。明確な原因を特定することはできないが，両群の副作用の種類は類似しており，特定の傾向は認められなかった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 年齢 (p=0.0966)
- 入院・外来の別 (p=0.1125)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0133)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0172)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0113)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0148)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0061)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0265)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.1231)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0172)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0039)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0095)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0541)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0362)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0237)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0134)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0102)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0160)

- 他臓器転移の有無 (p=0.0059)
- 他合併症の有無 (p=0.0791)
- 肝障害の有無 (p=0.0102)
- 腎障害の有無 (p=0.0291)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0386)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0246)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無 (p=0.0102)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0175)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0094)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0116)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0136)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0141)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0161)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0123)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0144)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0136)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.3617)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.1026)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0847)
- 最大1回投与量 (p=0.0147)
- 最小希釈液量 (p=0.0116)
- 最小投与間隔 (p=0.1592)
- 最小点滴時間 (p=0.0040)
- 使用期間 (p=0.0984)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0137)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0132)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0117)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0237)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0124)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0117)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0143)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0099)

《原疾患（肺癌）の有無》

要因別解析によって「原疾患（肺癌）の有無」に有意差（ $p=0.0419$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大1回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」，で調整した解析の結果，「性別」，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最小投与間隔」，「使用期間」，「併用薬剤・アルキル化薬」及び「併用薬剤・代謝拮抗薬」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（肺癌）の有無」で有意差が認められたのは，「性別」，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最小投与間隔」，「使用期間」，「併用薬剤・アルキル化薬」及び「併用薬剤・代謝拮抗薬」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が肺癌の症例の副作用発現は 20.75%であり，肺癌以外の症例の副作用発現率 15.11%に比べて高かった。明確な原因を特定することはできないが，両群の副作用の種類は類似しており，特定の傾向は認められなかった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.1059)
- 年齢 (p=0.0489)
- 入院・外来の別 (p=0.2183)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0402)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0410)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0417)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0455)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1459)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0303)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0380)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.2100)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0038)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0098)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0100)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0682)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0361)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0387)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0437)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0392)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0370)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0401)
- 他合併症の有無 (p=0.0499)
- 肝障害の有無 (p=0.0310)
- 腎障害の有無 (p=0.0283)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.1403)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.1173)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無 (p=0.0425)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0708)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0357)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0435)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0430)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0376)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0386)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0430)

- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0395)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0458)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.2359)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.3610)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.2444)
- 最大1回投与量 (p=0.0324)
- 最小希釈液量 (p=0.0399)
- 最小投与間隔 (p=0.3027)
- 最小点滴時間 (p=0.0430)
- 使用期間 (p=0.2381)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0394)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0595)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0480)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0625)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0191)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0249)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0394)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0388)

#### 《他合併症の有無》

要因別解析によって「他合併症の有無」に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に

対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大1回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（前立腺癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより他合併症の有無で有意差が認められたのは，「原疾患（前立腺癌）の有無」，による交絡の存在によるものであったと考えられる。

他合併症のある症例の副作用発現率は 20.42%であり，他合併症の無かった症例の副作用発現率 12.25%に比べて高かった。一般的に合併症がある患者は全身症状が良好でないことが考えられ，副作用発現率の増加につながった可能性があると考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0004)
- 年齢 (p=0.0001)
- 入院・外来の別 (p=0.0002)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1459)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0008)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p=0.0004)

- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0002)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0003)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0003)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0004)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p<0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p=0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

#### 《合併症・腎障害の有無》

要因別解析によって「腎障害の有無」に有意差 (p=0.0206) が認められたことから，他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺

癌)の有無」,「原疾患(非小細胞性肺癌)の有無」,「初回骨病変確認から投与開始までの期間」,「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」,「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」,「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」,「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」,「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」,「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」,「他臓器転移の有無」,「他合併症の有無」,「肝障害の有無」,「直前の鎮痛剤投与の有無」,「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」,「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー,抗うつ剤,筋弛緩剤,ステロイド剤の有無」,「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」,「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」,「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」,「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」,「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」,「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」,「ビスホスホネート使用歴の有無」,「原疾患に対する化学療法の有無」,「原疾患に対する放射線療法の有無」,「投与開始前の抜歯歴の有無」,「投与開始後の抜歯の有無」,「投与開始後の歯根治療の有無」,「最大1回投与量」,「最小希釈液量」,「最小投与間隔」,「最小点滴時間」,「使用期間」,「併用薬剤の有無」,「併用薬剤・アルキル化薬」,「併用薬剤・白金製剤」,「併用薬剤・代謝拮抗薬」,「併用薬剤・ホルモン治療薬」,「併用薬剤・分子標的薬」,「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」,「併用薬剤・植物アルカロイド」,で調整した解析の結果,「性別」,「原疾患(前立腺癌)の有無」,「初回骨病変確認から投与開始までの期間」,「他合併症の有無」及び「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより「腎障害の有無」で有意差が認められたのは,「性別」,「原疾患(前立腺癌)の有無」,「初回骨病変確認から投与開始までの期間」,「他合併症の有無」及び「使用期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

腎障害を合併する症例の副作用発現率は 23.39%であり,腎障害を合併しない症例の副作用発現率 15.18%に比べて高かった。本剤は腎排泄型の薬剤であること,及び腎機能障害患者では尿中排泄率が低下していることから,腎障害を合併している症例では本剤の血中濃度が増加している可能性も考えられ,このことが副作用発現率の増加につながった一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0582)
- 年齢 (p=0.0306)
- 入院・外来の別 (p=0.0423)
- 原疾患(胃癌)の有無 (p=0.0173)
- 原疾患(肝癌)の有無 (p=0.0171)
- 原疾患(甲状腺癌)の有無 (p=0.0182)
- 原疾患(腎癌)の有無 (p=0.0138)
- 原疾患(前立腺癌)の有無 (p=0.4552)
- 原疾患(多発性骨髄腫)の有無 (p=0.0195)
- 原疾患(大腸癌)の有無 (p=0.0172)

● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.0162)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0133)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0149)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0173)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0639)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0303)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0184)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0214)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0163)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0171)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0106)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0172)
● 他合併症の有無	(p=0.3598)
● 肝障害の有無	(p=0.0082)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0197)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0142)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無	(p=0.0173)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0156)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0171)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0147)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p=0.0145)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p=0.0186)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0133)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0169)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0220)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0154)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0097)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0470)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0487)
● 最大1回投与量	(p=0.0375)
● 最小希釈液量	(p=0.0168)
● 最小投与間隔	(p=0.0479)
● 最小点滴時間	(p=0.0191)
● 使用期間	(p=0.0558)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0172)

- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0175)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0158)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0263)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0169)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0214)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0173)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0159)

#### 《直前の鎮痛剤投与の有無》

要因別解析によって「直前の鎮痛剤投与の有無」に有意差 (p=0.0007) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」, 「併用薬剤・植物アルカロイド」, で調整した解析の結果, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」及び「投与開始前の抜歯歴の有無」で有意差が認められなかった。このことより「直前の鎮痛剤投与の有無」で有意差が認められたのは, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」及び「投与開始前の抜歯歴の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

直前に鎮痛剤が投与された症例の副作用発現率は 19.33%であり, 直前に鎮痛剤の投与がない症例の副作用発現率 12.63%に比べて高かった。一般的に直前に鎮痛剤を投与された症例は, 直

前に鎮痛剤の投与がない症例に比べて原疾患が進行していると考えられ、このことが直前に鎮痛剤を投与された症例の副作用発現率の増加につながった一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0018)
- 年齢 (p=0.0008)
- 入院・外来の別 (p=0.0075)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0006)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0006)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0006)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0005)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0079)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0006)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0007)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0871)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0019)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0007)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0006)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0009)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0022)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0008)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0012)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0007)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0007)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0006)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0007)
- 他合併症の有無 (p=0.0037)
- 肝障害の有無 (p=0.0005)
- 腎障害の有無 (p=0.0009)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.3130)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無 (p=0.0007)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0045)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0002)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0007)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0007)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0007)

● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0006)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0008)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0007)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0011)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.1264)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0016)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0033)
● 最大1回投与量	(p=0.0005)
● 最小希釈液量	(p=0.0007)
● 最小投与間隔	(p=0.0066)
● 最小点滴時間	(p=0.0007)
● 使用期間	(p=0.0077)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0007)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0008)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0008)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0008)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0005)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0007)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0007)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0007)

《直前の鎮痛剤（軽い鎮痛剤）投与の有無》

要因別解析によって「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」に有意差（ $p=0.0005$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウ

ム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大1回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（乳癌）の有無」及び「直前の鎮痛剤投与の有無」で有意差が認められなかった。このことより「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」で有意差が認められたのは，「原疾患（乳癌）の有無」及び「直前の鎮痛剤投与の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

直前に軽い鎮痛剤が投与された症例の副作用発現率が 20.45%であり，直前に軽い鎮痛剤の投与がない症例の副作用発現率 13.19%に比べて高かった。一般的に直前に軽い鎮痛剤を投与された症例は，直前に軽い鎮痛剤の投与がない症例に比べて原疾患が進行していると考えられ，このことが直前に軽い鎮痛剤を投与された症例の副作用発現率の増加につながった一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0009)
- 年齢 (p=0.0004)
- 入院・外来の別 (p=0.0027)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0027)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0930)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0009)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0003)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0006)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0010)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0004)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0006)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0004)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0003)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0003)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0004)
- 他合併症の有無 (p=0.0008)
- 肝障害の有無 (p=0.0002)
- 腎障害の有無 (p=0.0002)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.1757)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無 (p=0.0004)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0009)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0003)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0004)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0003)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0003)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0004)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0004)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0003)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0006)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0496)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0007)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0019)
- 最大1回投与量 (p=0.0003)
- 最小希釈液量 (p=0.0003)
- 最小投与間隔 (p=0.0019)
- 最小点滴時間 (p=0.0003)
- 使用期間 (p=0.0021)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0003)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0004)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0004)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0003)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0003)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0004)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0003)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0003)

《直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無》

要因別解析によって直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」に有意差 ( $p=0.0467$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」, 「併用薬剤・植物アルカロイド」, で調整した解析の結果, 「入院・外来の別」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「他合併症の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最小投与間隔」及び「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」で有意差が認められたのは, 「入院・外来の別」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「他合併症の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最小投与間隔」及び「使用期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

直前に軽い麻薬が投与された症例の副作用発現率は 21.00%であり, 直前に軽い麻薬の投与がない症例の副作用発現率 15.12%に比べて高かった。一般的に直前に軽い麻薬が投与された症例は, 直前に軽い麻薬の投与がない症例に比べて原疾患が進行していると考えられ, 直前に軽い麻薬が投与された症例の副作用発現率の増加につながった一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0494)
- 年齢 (p=0.0221)
- 入院・外来の別 (p=0.1175)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0357)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0341)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0351)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0311)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1178)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0328)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0362)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.2147)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0654)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0386)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0336)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0258)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0503)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0358)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0384)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0394)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0359)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0343)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0364)
- 他合併症の有無 (p=0.0660)
- 肝障害の有無 (p=0.0456)
- 腎障害の有無 (p=0.0462)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.4783)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.1150)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無 (p=0.0405)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0324)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0351)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0372)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0366)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0341)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0365)

- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0368)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0460)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.6856)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0684)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0750)
- 最大1回投与量 (p=0.0354)
- 最小希釈液量 (p=0.0354)
- 最小投与間隔 (p=0.1831)
- 最小点滴時間 (p=0.0344)
- 使用期間 (p=0.0928)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0359)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0424)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0390)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0370)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0302)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0373)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0363)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0355)

#### 《最小投与間隔》

要因別解析によって「最小投与間隔」に有意差 (p=0.0045) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有

無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」，で調整した解析の結果，「原疾患（前立腺癌）の有無」及び「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより「最小投与間隔」で有意差が認められたのは，「原疾患（前立腺癌）の有無」及び「使用期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

最小投与間隔が，「1 回のみ投与」及び「3 週未満」の症例の副作用発現率は 20%以上であり，「3~4 週」及び「4 週より大」の症例の副作用発現率は 14%前後であった。副作用発現率の違いに明確な原因を特定することはできないが，添付文書に準じた用法（3~4 週間隔）で，安全性への懸念事項は少ないと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0075)
- 年齢 (p=0.0074)
- 入院・外来の別 (p=0.0265)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0033)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0031)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0033)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0029)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1108)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0031)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0034)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0084)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0102)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0047)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0022)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0057)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0046)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0034)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0044)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0035)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0034)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0023)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0026)
- 他合併症の有無 (p=0.0092)

- 肝障害の有無 (p=0.0016)
- 腎障害の有無 (p=0.0068)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0129)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0076)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無 (p=0.0036)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0050)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0026)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0035)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0035)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0037)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0032)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0036)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0041)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0037)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0070)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0021)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0016)
- 最大1回投与量 (p=0.0035)
- 最小希釈液量 (p=0.0036)
- 最小点滴時間 (p=0.0042)
- 使用期間 (p=0.4155)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0024)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0051)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0032)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0086)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0015)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0106)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0032)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0027)

#### 《使用期間》

要因別解析によって「使用期間」に有意差 (p=0.0014) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有

無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（乳癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより使用期間で有意差が認められたのは，「原疾患（乳癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

副作用の発現率は，使用期間が，「1 回のみ投与」の症例で 21.49%と最も高く，続いて「1 年未満」の症例が 16.39 %，「1 年以上」の症例の副作用の発現率が 11.97%と低かった。投与初期に副作用が認められ，本剤の投与を中止した症例が多かったと考えられ，このことが使用期間「1 回のみ投与」及び「1 年未満」の副作用発現率の増加につながった一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0048)
- 年齢 (p=0.0038)
- 入院・外来の別 (p=0.0224)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0013)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0012)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0013)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0010)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0157)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0013)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0013)

- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0992)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0056)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0018)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0010)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0045)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0024)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0013)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0018)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0014)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0013)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0009)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0011)
- 他合併症の有無 (p=0.0047)
- 肝障害の有無 (p=0.0006)
- 腎障害の有無 (p=0.0035)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0110)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0054)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無 (p=0.0015)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0028)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0009)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0014)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0014)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0014)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0012)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0014)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0015)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0016)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0019)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0006)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0004)
- 最大1回投与量 (p=0.0015)
- 最小希釈液量 (p=0.0014)
- 最小投与間隔 (p=0.0488)
- 最小点滴時間 (p=0.0014)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0010)

- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0022)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0013)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0031)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0308)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0030)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0013)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0010)

#### 《併用薬剤・分子標的薬》

要因別解析によって「併用薬剤・分子標的薬」に有意差 (p=0.0304) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤, ステロイド剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」, 「併用薬剤・植物アルカロイド」, で調整した解析の結果, 「性別」, 「年齢」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」及び「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより「併用薬剤・分子標的薬」で有意差が認められたのは, 「性別」, 「年齢」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」及び「使用期間」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

分子標的薬を併用している症例の副作用発現率は 9.66%であり, 分子標的薬を併用していない症例の副作用発現率 16.72%に比べて低かった。一般的に分子標的薬を併用している症例は, 分子

標的薬を併用していない症例と比べて、原疾患がコントロールされていると考えられ、コントロールされた全身状態が、分子標的薬を併用している症例の副作用発現率が低かった要因の一つと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

● 性別	(p=0.0765)
● 年齢	(p=0.0601)
● 入院・外来の別	(p=0.0251)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p=0.0274)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p=0.0271)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p=0.0269)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p=0.0290)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p=0.7853)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0253)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p=0.0282)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.0317)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0199)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0308)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0292)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0421)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0241)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0264)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0325)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0272)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0282)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0283)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0271)
● 他合併症の有無	(p=0.0352)
● 肝障害の有無	(p=0.0304)
● 腎障害の有無	(p=0.0346)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0300)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0303)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤，ステロイド剤の有無	(p=0.0284)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0289)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0284)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0282)

- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0298)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0287)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0280)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0281)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0335)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0256)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0357)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0047)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0054)
- 最大1回投与量 (p=0.0303)
- 最小希釈液量 (p=0.0285)
- 最小投与間隔 (p=0.0172)
- 最小点滴時間 (p=0.0285)
- 使用期間 (p=0.0610)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0278)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0298)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0260)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0317)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0308)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0283)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0227)

**Table 1-4 患者背景別の副作用発現状況**

項目名	安全性評価対象症例		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	検定結果	
	合計	1377			Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
性別	男	684	131	19.15%		p=0.0015
	女	693	89	12.84%		
年齢	65歳未満	574	77	13.41%		p=0.0363
	65歳以上	802	142	17.71%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
入院・外来の別	入院	553	108	19.53%		p=0.0122
	外来	783	108	13.79%		
	入院⇔外来	40	4	10.00%		
	不明・未記載	1	0	0.00%		
妊娠の有無	無	693	89	12.84%		-

項目名	安全性評価対象症例		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	検定結果	
	合計	1377			Mann- Whitney 検 定	Fisher's exact test
	有	0	0	-		
	不明・未記載	0	0	-		
原疾患（胃癌）の有無	無	1362	218	16.01%		p=1.0000
	有	15	2	13.33%		
原疾患（肝癌）の有無	無	1367	219	16.02%		p=1.0000
	有	10	1	10.00%		
原疾患（甲状腺癌）の有無	無	1372	220	16.03%		p=1.0000
	有	5	0	0.00%		
原疾患（腎癌）の有無	無	1340	216	16.12%		p=0.4984
	有	37	4	10.81%		
原疾患（前立腺癌）の有無	無	350	59	16.86%		p=0.1212
	有	334	72	21.56%		
原疾患（多発性骨髄腫）の有無	無	1194	189	15.83%		p=0.7451
	有	183	31	16.94%		
原疾患（大腸癌）の有無	無	1334	213	15.97%		p=1.0000
	有	43	7	16.28%		
原疾患（乳癌）の有無	無	231	40	17.32%		p=0.0158
	有	462	49	10.61%		
原疾患（肺癌）の有無	無	1165	176	15.11%		p=0.0419
	有	212	44	20.75%		
原疾患（小細胞性肺癌）の有無	無	1363	216	15.85%		p=0.2589
	有	14	4	28.57%		
原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	無	1315	211	16.05%		p=0.8603
	有	62	9	14.52%		
初回骨病変確認から 投与開始までの期間	1 ヶ月未満	493	78	15.82%	p=0.4220	
	1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	200	24	12.00%		
	3 ヶ月以上 1 年未満	221	35	15.84%		
	1 年以上 3 年未満	214	43	20.09%		
	3 年以上	129	20	15.50%		
	不明・未記載	120	20	16.67%		
骨関連事象の合併症・既往歴 の有無	無	806	117	14.52%		p=0.0860
	有	571	103	18.04%		
	不明・未記載	0	0	-		
病的骨折	無	1198	189	15.78%		p=0.5855
	有	179	31	17.32%		

項目名	安全性評価対象症例		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	検定結果	
	合計	1377	220	15.98%	Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
脊髄圧迫	無	1259	194	15.41%		p=0.0660
	有	118	26	22.03%		
骨病変への放射線治療	無	1078	170	15.77%		p=0.7213
	有	299	50	16.72%		
骨病変への外科的手術	無	1340	214	15.97%		p=1.0000
	有	37	6	16.22%		
高カルシウム血症	無	1242	200	16.10%		p=0.8047
	有	135	20	14.81%		
他臓器転移の有無	無	700	111	15.86%		p=0.9414
	有	676	109	16.12%		
	不明・未記載	1	0	0.00%		
他合併症の有無	無	759	93	12.25%		p<0.0001
	有	617	126	20.42%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
肝障害の有無	無	1291	211	16.34%		p=0.0940
	有	85	8	9.41%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
腎障害の有無	無	1252	190	15.18%		p=0.0206
	有	124	29	23.39%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
直前の鎮痛剤投与の有無	無	689	87	12.63%		p=0.0007
	有	688	133	19.33%		
	不明・未記載	0	0	-		
軽い鎮痛剤の有無	無	849	112	13.19%		p=0.0005
	有	528	108	20.45%		
	不明・未記載	0	0	-		
トランキライザー，抗うつ剤， 筋弛緩剤，ステロイド剤の有無	無	1292	205	15.87%		p=0.6474
	有	85	15	17.65%		
	不明・未記載	0	0	-		
軽い麻薬の有無	無	1177	178	15.12%		p=0.0467
	有	200	42	21.00%		
	不明・未記載	0	0	-		
強い麻薬の有無	無	1234	198	16.05%		p=0.9045
	有	143	22	15.38%		
	不明・未記載	0	0	-		
直前高カルシウム 血症治療薬投与の有無	無	1228	198	16.12%		p=0.7238
	有	149	22	14.77%		

項目名	安全性評価対象症例		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	検定結果	
	合計	1377			220	15.98%
	不明・未記載	0	0	-		
ビスホスホネートの有無	無	1357	218	16.06%		p=0.7573
	有	20	2	10.00%		
	不明・未記載	0	0	-		
カルシトニンの有無	無	1367	218	15.95%		p=0.6660
	有	10	2	20.00%		
	不明・未記載	0	0	-		
ステロイドの有無	無	1366	219	16.03%		p=1.0000
	有	11	1	9.09%		
	不明・未記載	0	0	-		
ビスホスホネート使用歴の有無	無	1242	200	16.10%		p=0.8046
	有	134	20	14.93%		
	不明・未記載	1	0	0.00%		
原疾患に対する化学療法の有無	無	435	75	17.24%		p=0.3851
	有	942	145	15.39%		
	不明・未記載	0	0	-		
原疾患に対する放射線療法の有無	無	1125	172	15.29%		p=0.1535
	有	252	48	19.05%		
	不明・未記載	0	0	-		
投与開始前の抜歯歴の有無	無	979	146	14.91%		p=1.0000
	有	20	3	15.00%		
	不明・未記載	378	71	18.78%		
投与開始後の抜歯の有無	無	1203	197	16.38%		p=1.0000
	有	17	2	11.76%		
	不明・未記載	157	21	13.38%		
投与開始後の歯根治療の有無	無	1190	195	16.39%		p=1.0000
	有	9	1	11.11%		
	不明・未記載	178	24	13.48%		
最大1回投与量	4 mg より大	1	0	0.00%	p=0.0822	
	4 mg	1342	211	15.72%		
	4 mg 未満	34	9	26.47%		
	不明・未記載	0	0	-		
最小希釈液量	100 mL より大	16	2	12.50%	p=0.9656	
	100 mL	1313	211	16.07%		
	100 mL 未満	48	7	14.58%		
	不明・未記載	0	0	-		
最小投与間隔	1 回のみ	240	52	21.67%	p=0.0045	

項目名	安全性評価対象症例		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	検定結果	
	合計	1377			220	15.98%
	3 週未満	23	5	21.74%		
	3~4 週	1034	147	14.22%		
	4 週より大	68	9	13.24%		
	不明・未記載	12	7	58.33%		
最小点滴時間	15 分未満	0	0	-		p=0.7431
	15 分	384	59	15.36%		
	15 分より大	991	161	16.25%		
	不明・未記載	2	0	0.00%		
使用期間	1 回のみ投与	242	52	21.49%	p=0.0014	
	1 年未満	726	119	16.39%		
	1 年以上	401	48	11.97%		
	不明・未記載	8	1	12.50%		
併用薬剤の有無	無	123	20	16.26%		p=0.8978
	有	1254	200	15.95%		
	不明・未記載	0	0	-		
アルキル化薬	無	1226	201	16.39%		p=0.2887
	有	151	19	12.58%		
白金製剤	無	1318	209	15.86%		p=0.5851
	有	59	11	18.64%		
代謝拮抗薬	無	1149	193	16.80%		p=0.0744
	有	228	27	11.84%		
ホルモン治療薬	無	662	102	15.41%		p=0.6067
	有	715	118	16.50%		
分子標的薬	無	1232	206	16.72%		p=0.0304
	有	145	14	9.66%		
抗腫瘍性抗生物質	無	1300	208	16.00%		p=1.0000
	有	77	12	15.58%		
植物アルカロイド	無	1104	175	15.85%		p=0.7826
	有	273	45	16.48%		
中止・脱落の有無	無	517	55	10.64%		p<0.0001
	有	859	165	19.21%		
	不明・未記載	1	0	0.00%		

## 1.2.5 その他の副作用発現に影響を及ぼす要因

### 1.2.5.1 投与前血清クレアチニン値高値の症例の有害事象

投与前血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の症例の有害事象を Table 1-5 に示す。

高度な腎障害を有する症例は投与前血清クレアチニン値が高値を示すと考え、本障害（投与前血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の症例）を有する症例に対する本剤投与の影響を検討した。

副作用は 4 例に認められたが、副作用名はすべて低カルシウム血症であった。これら副作用は全て非重篤であり、共に、転帰は回復であった。

本剤投与開始前の血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以上の高度な腎障害を有する症例の副作用発現率は低く、その程度も非重篤でいずれも回復したことから、腎障害患者に本剤が与える影響は大きくないと考えられた。しかしながら、添付文書の慎重投与の項に「重篤な腎障害患者」が記載されており、重篤な腎障害を有する患者については腎機能を悪化させる恐れがあることから、引き続き腎機能障害を合併している患者については注意しながら投与する必要がある。

**Table 1-5 投与前血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の症例の有害事象**

症例番号	投与開始日	発現日	有害事象名	重篤度	因果関係	転帰
1	20060926	20070218	心不全	重篤	関連なし	死亡
2	20061010	20061214	疼痛	重篤	関連なし	軽快
3	20061010	20070105	腎機能障害	重篤	関連なし	軽快
4	20061010	20070111	腎後性腎不全	重篤	関連なし	軽快
5	20070409	20070423	低カルシウム血症	重篤でない	関連あり	回復
6	20070409	20070812	悪性新生物	重篤	関連なし	死亡
7	20070921	-	腎機能障害	重篤	関連なし	回復
8	20070921	20080401	悪性新生物	重篤	関連なし	死亡
9	20071116	20071122	腎性貧血	重篤	関連なし	未回復
10	20071116	20071122	腎不全	重篤	関連なし	未回復
11	20071116	20080105	呼吸不全	重篤	関連なし	死亡
12	20080223	20080227	体重増加	重篤でない	関連なし	未回復
13	20080223	20080227	低カルシウム血症	重篤でない	関連あり	回復
14	20080223	20080228	巨大結腸	重篤	関連なし	死亡
15	20080223	20080304	敗血症	重篤	関連なし	死亡
16	20080223	20080308	心不全	重篤	関連なし	死亡
17	20080307	20080509	高カルシウム血症	重篤	関連なし	回復
18	20080307	20080509	腎機能障害	重篤	関連なし	死亡
19	20080307	20080516	低カルシウム血症	重篤でない	関連あり	回復
20	20070322	20070328	低カルシウム血症	重篤でない	関連あり	回復
21	20080308	-	血中クレアチニン増加	重篤	関連なし	不明
22	20080308	-	血中尿素増加	重篤	関連なし	不明
23	20080308	20080504	悪性新生物	重篤	関連なし	死亡
24	20070903	20080117	悪性新生物	重篤	関連なし	死亡

- : 未記載

## 1.3 有効性

### 1.3.1 有効性解析対象症例

有効性の解析は安全性解析対象症例 1377 例のうち、血清カルシウム値未測定のため判定不能の 6 例、投与前に骨病変のなかった 3 例及び他院で 1 年間投与後の症例 1 例を含む 10 例を除外した 1367 例であった (Figure 1-1)。

### 1.3.2 有効性の判定基準

当該調査では、担当医師による有効性判定の項目を設けておらず、有効性に関しては“本剤投与後の骨関連事象（骨合併症）の発生の有無”を判定指標とすることとした。具体的には以下の 4 項目の発現の有無を有効性の判定指標として用い、本剤投与開始後に 4 事象のうちいずれも認められなかった症例を有効として解析を行った。

- 脊髄圧迫（椎体の圧迫骨折による脊髄圧迫）の有無
- 骨病変への放射線療法の必要性の有無
- 骨病変への外科的手術の必要性の有無
- 高カルシウム血症の有無

### 1.3.3 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析症例 1367 例について、患者背景要因別に本剤投与後の骨関連事象（骨合併症）の発現状況を Table 1-6 に示す。

調査した患者背景ごとに、以下に示す解析項目について要因別解析を行った。

なお、検定は、Mann-Whitney 検定あるいは Fisher 直接確率計算法を用い、有意水準はいずれも両側 5% とした。

#### ・解析要因

性別、年齢、入院・外来の別、妊娠の有無、原疾患、初回骨病変確認から本剤投与開始までの期間、骨関連事象の合併症・既往症の有無、他臓器転移の有無、他合併症の有無、本剤投与直前の鎮痛剤投与の有無、本剤投与直前の高カルシウム血症治療薬投与の有無、ビスホスホネート使用歴の有無、原疾患に対する化学療法の有無、原疾患に対する放射線療法の有無、本剤投与開始前の抜歯歴の有無、投与後の抜歯の有無、投与後の歯根治療の有無、1 回投与量（最大）、希釈液量（最小）、投与間隔（最小）、点滴時間（最小）、投与期間、併用薬の有無

### ・有効性に影響を及ぼす要因

骨関連事象（骨合併症）の発現率について、有意水準を 5%とした場合に、以下の要因に有意差が認められた。

● 性別	(p=0.0371)
● 入院・外来の別	(p<0.0001)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p=0.0016)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p=0.0266)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0209)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p=0.0236)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0198)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0004)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴（病的骨折）の有無	(p=0.0199)
● 骨関連事象の合併症・既往歴（脊髄圧迫）の有無	(p<0.0001)
● 関連事象の合併症・既往歴（骨病変への放射線治療）の有無	(p<0.0001)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0159)
● 肝障害の有無	(p=0.0144)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与（軽い鎮痛剤）の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与（軽い麻薬）の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与（強い麻薬）の有無	(p=0.0102)
● 使用期間	(p<0.0001)
● 併用薬剤（白金製剤）の有無	(p=0.0079)
● 併用薬剤（ホルモン治療薬）の有無	(p<0.0001)

#### 《性別》

要因別解析によって「性別」に有意差 (p=0.0371) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・

病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大1回投与量」, 「最小希釈音量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果, 「入院・外来の別」, 「原疾患(肺癌)の有無」, 「原疾患(非小細胞性肺癌)の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤・アルキル化薬」及び「併用薬剤・白金製剤」で有意差が認められなかった。このことより「性別」で有意差が認められたのは, 「入院・外来の別」, 「原疾患(肺癌)の有無」, 「原疾患(非小細胞性肺癌)の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤・アルキル化薬」及び「併用薬剤・白金製剤」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

男性では有効率が 75.41%であり, 女性の有効率 80.23%に比べて低かった。明確な原因を特定することはできないが, 有意差は認められたものの性別ごとでの有効率に大きな違いはなく, 有効性に及ぼす性差の影響はないものとする。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 年齢 (p=0.0096)
- 入院・外来の別 (p=0.1803)
- 原疾患(胃癌)の有無 (p=0.0346)
- 原疾患(肝癌)の有無 (p=0.0489)
- 原疾患(甲状腺癌)の有無 (p=0.0336)
- 原疾患(腎癌)の有無 (p=0.0458)

● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0326)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p=0.0433)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.2152)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0483)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0523)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0093)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0144)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0191)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0530)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0170)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0324)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0369)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0081)
● 他合併症の有無	(p=0.0455)
● 肝障害の有無	(p=0.0329)
● 腎障害の有無	(p=0.0289)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.1517)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.1070)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤	(p=0.0310)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0518)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0396)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0554)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p=0.0295)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p=0.0318)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0355)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0579)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0356)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0286)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0065)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0165)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0135)
● 最大1回投与量	(p=0.0235)
● 最小希釈液量	(p=0.0321)
● 最小投与間隔	(p=0.0589)
● 最小点滴時間	(p=0.0645)
● 使用期間	(p=0.1086)

- 併用薬剤の有無 (p=0.0316)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0533)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0640)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0388)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0049)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0137)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0334)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0165)

#### 《入院・外来の別》

要因別解析によって「入院・外来の別」に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより有効性評価に対し、「入院・外来の別」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

外来の症例の有効率は 84.28% であり、入院の症例の有効率 68.73% 及び入院⇔外来の症例の有効率 77.50% に比べて高かった。外来の症例は、一般的に骨転移又は骨関連事象に伴う症状が、

入院の症例と比べて軽度と考えられるため、入院・外来の区分が有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0291)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0005)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)

- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p<0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p<0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

#### 《原疾患・肝臓の有無》

要因別解析によって「入院・外来の別」に有意差 (p=0.0016) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎臓) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホ

ネット使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（乳癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（肝癌）の有無」で有意差が認められたのは，「原疾患（乳癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が肝癌の症例では有効率が 30.00%であり，肝癌以外の症例の有効率 78.19%に比べて低かった。明確な原因を特定することはできないが，肝癌の症例の有効性評価対象は 10 例，肝癌以外の症例の有効性評価対象症例は 1357 例であり，大幅な症例数の違いにより，臨床的な評価は難しいものと思われる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0005)
- 年齢 (p=0.0002)
- 入院・外来の別 (p=0.0004)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0002)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0002)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0002)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0121)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0002)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.5319)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0002)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0002)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0018)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0011)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0003)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0012)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0004)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0002)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0002)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0003)
- 他合併症の有無 (p=0.0002)

● 肝障害の有無	(p=0.0013)
● 腎障害の有無	(p=0.0003)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0024)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0011)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤	(p=0.0003)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0007)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0002)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0004)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p=0.0002)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p=0.0003)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0002)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0004)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0003)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0002)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0013)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0003)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0002)
● 最大1回投与量	(p=0.0003)
● 最小希釈液量	(p=0.0003)
● 最小投与間隔	(p=0.0006)
● 最小点滴時間	(p=0.0004)
● 使用期間	(p=0.0003)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0003)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0003)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0004)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0003)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0020)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0002)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0003)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0002)

#### 《原疾患・腎癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（腎癌）の有無」に有意差（ $p=0.0266$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾

患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」，で調整した解析の結果，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「直前の鎮痛剤投与の有無」及び「併用薬剤・ホルモン治療薬」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（腎癌）の有無」で有意差が認められたのは，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「直前の鎮痛剤投与の有無」及び「併用薬剤・ホルモン治療薬」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が腎癌の症例では有効率が 62.16%であり，腎癌以外の症例の有効率 78.27%に比べて低かった。有効率の違いに明確な原因を特定することはできなかったが，腎癌の症例の有効性評価対象は 37 例，腎癌以外の症例の有効性評価対象症例は 1330 例であり，大幅な症例数の違いにより，臨床的な評価は難しいものと思われる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0313)
- 年齢 (p=0.0182)
- 入院・外来の別 (p=0.1945)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0181)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0167)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0187)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1567)

● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0317)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p=0.0156)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.3880)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0030)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0173)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0122)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0374)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.1562)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0273)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0231)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0704)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0416)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0329)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0359)
● 他合併症の有無	(p=0.0226)
● 肝障害の有無	(p=0.0223)
● 腎障害の有無	(p=0.0188)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0888)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0398)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤	(p=0.0204)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0473)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0201)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0280)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p=0.0180)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p=0.0194)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0189)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0278)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0217)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0178)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0114)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0036)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0027)
● 最大1回投与量	(p=0.0162)
● 最小希釈液量	(p=0.0229)
● 最小投与間隔	(p=0.0417)
● 最小点滴時間	(p=0.0298)

- 使用期間 (p=0.0463)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0206)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0247)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0142)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0220)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.1018)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0219)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0207)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0145)

#### 《原疾患・前立腺癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（前立腺癌）の有無」に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大1回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより有効性評価に対し、「原疾患（前立腺癌）の有無」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

原疾患が前立腺癌の症例では有効率が 84.68%であり、前立腺癌以外の症例の有効率 66.47%に比べて高かったが、明確な原因を特定することはできなかったが、有意差が認められたものの、有効率に大きな違いはないものと思われ、臨床上問題となる違いではないと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0008)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)

● ビスホスホネート使用歴の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p<0.0001)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p<0.0001)
● 最大1回投与量	(p<0.0001)
● 最小希釈液量	(p<0.0001)
● 最小投与間隔	(p<0.0001)
● 最小点滴時間	(p<0.0001)
● 使用期間	(p<0.0001)
● 併用薬剤の有無	(p<0.0001)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・白金製剤	(p<0.0001)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0021)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p<0.0001)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p<0.0001)

#### 《原疾患・多発性骨髄腫の有無》

要因別解析によって「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」に有意差（ $p=0.0209$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホ

ネット使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「他臓器転移の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」及び「併用薬剤・アルキル化薬」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」で有意差が認められたのは，「原疾患（肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「他臓器転移の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」及び「併用薬剤・アルキル化薬」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が多発性骨髄腫の症例では有効率が 84.44%であり，多発性骨髄腫以外の症例の有効率 76.83%に比べて高かった。明確な原因を特定することはできなかったが，有意差が認められたものの，有効率に大きな違いはないものと思われ，臨床上問題となる違いではないと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0225)
- 年齢 (p=0.0166)
- 入院・外来の別 (p=0.0052)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0257)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0291)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0246)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0308)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0321)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0055)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.2024)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0276)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0452)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.2525)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0011)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0047)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.1704)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0191)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0106)
- 他臓器転移の有無 (p=0.1080)
- 他合併症の有無 (p=0.0144)
- 肝障害の有無 (p=0.0254)
- 腎障害の有無 (p=0.0221)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0407)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0359)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p=0.0215)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0521)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0292)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0521)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0129)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0165)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0183)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0492)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0235)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0250)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.1361)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0133)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0167)
- 最大1回投与量 (p=0.0349)
- 最小希釈液量 (p=0.0276)
- 最小投与間隔 (p=0.0107)
- 最小点滴時間 (p=0.0088)
- 使用期間 (p=0.0242)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0221)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0514)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0341)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0154)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0230)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0136)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0231)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0245)

### 《原疾患・大腸癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（大腸癌）の有無」に有意差（ $p=0.0236$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」及び「使用期間」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（大腸癌）の有無」で有意差が認められたのは，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「使用期間」及び「併用薬剤・ホルモン治療薬」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が大腸癌の症例では有効率が 62.79% であり，大腸癌以外の症例の有効率 78.32% に比べて低かった。明確な原因を特定することはできなかったが，有意差が認められたものの，有効率に大きな違いはないものと思われ，临床上問題となる違いではないと考えられる。

以下に調整解析時の  $p$  値を示す。

- 性別 (p=0.0230)
- 年齢 (p=0.0159)
- 入院・外来の別 (p=0.0258)

- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0142)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0130)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0147)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0124)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.8717)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0263)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1410)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0019)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0135)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0092)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0758)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0472)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0180)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0296)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0287)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0180)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0156)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0389)
- 他合併症の有無 (p=0.0151)
- 肝障害の有無 (p=0.0123)
- 腎障害の有無 (p=0.0160)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.1683)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0782)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p=0.0160)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0173)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0353)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0229)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0141)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0153)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0149)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0227)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0148)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0142)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0002)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0077)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0058)

- 最大1回投与量 (p=0.0191)
- 最小希釈液量 (p=0.0159)
- 最小投与間隔 (p=0.0269)
- 最小点滴時間 (p=0.0154)
- 使用期間 (p=0.0573)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0163)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0215)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0381)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0116)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0694)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0128)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0165)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0156)

#### 《原疾患・乳癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（乳癌）の有無」に有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大1回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬

剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより有効性評価に対し、「原疾患（乳癌）の有無」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

原疾患が乳癌の症例では有効率が 85.22%であり、乳癌以外の症例の有効率 70.18%に比べて高かった。明確な原因を特定することはできなかったが、有意差が認められたものの、有効率に大きな違いはないものと思われ、臨床上問題となる違いではないと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

● 年齢	(p<0.0001)
● 入院・外来の別	(p=0.0017)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0004)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0107)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p<0.0001)
● 他臓器転移の有無	(p<0.0001)
● 他合併症の有無	(p<0.0001)
● 肝障害の有無	(p<0.0001)
● 腎障害の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0002)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p<0.0001)

● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p<0.0001)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p<0.0001)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p<0.0001)
● 最大1回投与量	(p<0.0001)
● 最小希釈液量	(p<0.0001)
● 最小投与間隔	(p=0.0001)
● 最小点滴時間	(p<0.0001)
● 使用期間	(p<0.0001)
● 併用薬剤の有無	(p<0.0001)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・白金製剤	(p<0.0001)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p<0.0001)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p<0.0001)

#### 《原疾患・肺癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（肺癌）の有無」に有意差（ $p<0.0001$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」，「年齢」，「入院・外来の別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カ

ルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果, 「原疾患（乳癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（肺癌）の有無」で有意差が認められたのは, 「原疾患（乳癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が肺癌の症例では有効率が 60.10%であり, 肺癌以外の症例の有効率 81.02%に比べて低かったが, 有効率の違いに明確な原因を特定することはできなかった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0064)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1967)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)

- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p<0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p<0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

#### 《原疾患・小細胞性肺癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」に有意差 (p=0.0198) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾

患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」及び「併用薬剤・ホルモン治療薬」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」で有意差が認められたのは，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」及び「併用薬剤・ホルモン治療薬」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が小細胞性肺癌の症例では有効率が 50.00%であり，小細胞性肺癌以外の症例の有効率 78.12 %に比べて低かったが，有効率の違いに明確な原因を特定することはできなかった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0210)
- 年齢 (p=0.0098)
- 入院・外来の別 (p=0.0792)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0109)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0103)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0112)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0099)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0643)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0167)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0097)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.3555)

- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.4255)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0081)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.1868)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0181)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0120)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0102)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0482)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0102)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0111)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0203)
- 他合併症の有無 (p=0.0111)
- 肝障害の有無 (p=0.0210)
- 腎障害の有無 (p=0.0122)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0161)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0136)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p=0.0119)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0163)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0168)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0152)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0109)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0115)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0113)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0151)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0113)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0107)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0217)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0404)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0351)
- 最大1回投与量 (p=0.0134)
- 最小希釈液量 (p=0.0118)
- 最小投与間隔 (p=0.0239)
- 最小点滴時間 (p=0.0102)
- 使用期間 (p=0.0301)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0122)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0145)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0365)

- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0131)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0668)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0090)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0121)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0139)

#### 《原疾患・非小細胞性肺癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」に有意差 (p=0.0004) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」, 「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」及び「原疾患（肺癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」で有意差が認められたのは, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」及び「原疾患（肺癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

原疾患が非小細胞性肺癌の症例では有効率が 58.06%であり, 非小細胞性肺癌以外の症例の有効率 78.77%に比べて低かったが, 有効率の違いに明確な原因を特定することはできなかった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0002)

● 年齢	(p=0.0001)
● 入院・外来の別	(p=0.0064)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p=0.0001)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p=0.0001)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p=0.1582)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0003)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.3046)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.6973)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0012)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0016)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0002)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0023)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0001)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0003)
● 他合併症の有無	(p=0.0002)
● 肝障害の有無	(p=0.0002)
● 腎障害の有無	(p=0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0015)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0012)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤	(p=0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0006)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0002)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0002)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p=0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p=0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0001)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0002)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0001)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0001)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0086)

- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0002)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0001)
- 最大 1 回投与量 (p=0.0002)
- 最小希釈液量 (p=0.0001)
- 最小投与間隔 (p=0.0002)
- 最小点滴時間 (p=0.0002)
- 使用期間 (p=0.0014)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0002)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0003)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0032)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0002)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0001)

《初回骨病変確認から投与開始までの期間》

要因別解析によって「初回骨病変確認から投与開始までの期間」に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製

剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（前立腺癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより「初回骨病変確認から投与開始までの期間」で有意差が認められたのは，「原疾患（前立腺癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

初回骨病変確認から投与開始までの期間が 1 ヶ月未満の症例の有効率は 71.84%，1 ヶ月以上 3 ヶ月未満の有効率は 77.66%と低く，3 ヶ月以上 1 年未満の有効率は 80.54%，1 年以上 3 年未満の有効率は 81.78%，‘3 年以上’の有効率は 85.27%と高かった。明確な原因を特定することはできなかったが，有意差が認められたものの，有効率に大きな違いはないものと思われ，70%以上の有効率であった。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p=0.0028)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0002)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1122)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0471)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0017)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0003)

- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0004)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0003)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0003)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0022)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0002)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p=0.0001)
- 最小投与間隔 (p=0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p=0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0014)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0001)

#### 《骨関連事象の合併症・既往歴の有無》

要因別解析によって「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併

症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより有効性評価に対し，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

骨関連事象の合併症・既往歴のある症例では有効率が 65.08%であり，骨関連事象の合併症・既往歴がない症例の有効率 86.88%に比べて低かった。骨関連事象の合併症・既往歴のある症例は，骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため，骨関連事象の合併症・既往歴の有無が有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p<0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p<0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)

## ● 併用薬剤・植物アルカロイド

(p&lt;0.0001)

## 《骨関連事象の合併症・既往歴（病的骨折）の有無》

要因別解析によって「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」に有意差 (p=0.0199) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈音量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」, 「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果, 「入院・外来の別」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」及び「投与開始前の抜歯歴の有無」で有意差が認められなかった。このことより「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」で有意差が認められたのは, 「入院・外来の別」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」及び「投与開始前の抜歯歴の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折のある症例では有効率が 70.79%であり, 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折のない症例の有効率 78.89%に比べて低かった。骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折のある症例は, 骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考

えられるため、骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折の有無が有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0089)
- 年齢 (p=0.0143)
- 入院・外来の別 (p=0.2176)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0137)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0177)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0131)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0200)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.8609)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0170)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1255)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0040)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0155)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0077)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0146)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0540)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0803)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0153)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0350)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0219)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0068)
- 他合併症の有無 (p=0.0186)
- 肝障害の有無 (p=0.0164)
- 腎障害の有無 (p=0.0149)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.2152)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.1142)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p=0.0151)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0130)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0225)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0096)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0159)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0164)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0160)

● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0100)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0150)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0144)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0767)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0280)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0410)
● 最大1回投与量	(p=0.0108)
● 最小希釈液量	(p=0.0125)
● 最小投与間隔	(p=0.0105)
● 最小点滴時間	(p=0.0190)
● 使用期間	(p=0.0119)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0153)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0081)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0099)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0160)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0176)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0197)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0138)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0142)

#### 《骨関連事象の合併症・既往歴（脊髄圧迫）の有無》

要因別解析によって「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビス

ホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」で有意差が認められなかった。このことより「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」で有意差が認められたのは, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

合併症・既往歴に脊髄圧迫のある症例では有効率が 61.54%であり, 脊髄圧迫がない症例の有効率 79.36%に比べて低かった。合併症・既往歴に脊髄圧迫のある症例は, 骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため, 合併症・既往歴に脊髄圧迫の有無が有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

● 性別	(p<0.0001)
● 年齢	(p<0.0001)
● 入院・外来の別	(p=0.0005)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p=0.0342)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.0078)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.3676)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p<0.0001)
● 他臓器転移の有無	(p<0.0001)
● 他合併症の有無	(p<0.0001)

- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0004)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0002)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0002)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p<0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p<0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

《骨関連事象の合併症・既往歴（骨病変への放射線治療）の有無》

要因別解析によって「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患

（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大1回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより有効性評価に対し，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

合併症・既往歴に骨病変への放射線治療のある症例では有効率が 58.11%であり，骨病変への放射線治療がない症例の有効率 83.29%に比べて低かった。合併症・既往歴に骨病変への放射線治療のある症例骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため，放射線治療の有無が有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0001)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)

- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0003)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p<0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p<0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)

- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

#### 《他臓器転移の有無》

要因別解析によって「他臓器転移の有無」に有意差 (p=0.0159) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎臓) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」, 「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「使用期間」及び「併用薬剤・ホルモン治療薬」で有意差が認められなかった。このことより「他臓器転移の有無」で有意差が認められたのは, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」,

「投与開始前の抜歯歴の有無」，「使用期間」及び「併用薬剤・ホルモン治療薬」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

他臓器転移のある症例では有効率が 75.04%であり，他臓器転移がない症例の有効率 80.52%に比べて低かった。一般的に他臓器転移のある症例は，他臓器転移がない症例に比べて，原疾患が進行していると考えられるため，他臓器転移の有無が有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0040)
- 年齢 (p=0.0155)
- 入院・外来の別 (p=0.0900)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0153)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0145)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0138)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0234)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0093)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0847)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0304)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1349)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0790)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0216)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0297)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0664)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0070)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0070)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0084)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0819)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0132)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0158)
- 他合併症の有無 (p=0.0120)
- 肝障害の有無 (p=0.0250)
- 腎障害の有無 (p=0.0145)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.2758)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0566)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p=0.0143)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0965)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0393)

● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0185)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p=0.0129)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p=0.0135)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0160)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0198)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0117)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0168)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0944)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0362)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0294)
● 最大1回投与量	(p=0.0177)
● 最小希釈液量	(p=0.0219)
● 最小投与間隔	(p=0.0440)
● 最小点滴時間	(p=0.0123)
● 使用期間	(p=0.0821)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0148)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0201)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0186)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0102)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.1127)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0190)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0150)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0214)

#### 《肝障害の有無》

要因別解析によって「肝障害の有無」に有意差 (p=0.0144) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投

与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（乳癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」及び「直前の鎮痛剤投与の有無」で有意差が認められなかった。このことより「肝障害の有無」で有意差が認められたのは，「原疾患（乳癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」及び「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「直前の鎮痛剤投与の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

肝障害を合併する症例では有効率が 66.67%であり，肝障害を合併しない症例の有効率 78.55%に比べて低かった。肝臓の機能が低下すると，腸管からのカルシウム吸収を促進する活性型ビタミン D の産生が低下する。このことが，有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0111)
- 年齢 (p=0.0108)
- 入院・外来の別 (p=0.0359)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0131)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0347)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0100)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0122)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0181)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0136)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0087)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.4969)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0208)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0177)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0133)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0400)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0707)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0119)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0103)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0517)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0107)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0143)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0217)
- 他合併症の有無 (p=0.0190)
- 腎障害の有無 (p=0.0098)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0659)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0148)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p=0.0108)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0157)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0229)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0118)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0109)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0106)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0131)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0128)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0106)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0120)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0464)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0191)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0150)
- 最大1回投与量 (p=0.0087)
- 最小希釈液量 (p=0.0089)
- 最小投与間隔 (p=0.0163)
- 最小点滴時間 (p=0.0126)
- 使用期間 (p=0.0361)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0113)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0086)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0089)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0108)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0165)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0119)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0110)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0101)

## 《直前の鎮痛剤投与の有無》

要因別解析によって「直前の鎮痛剤投与の有無」に有意差 ( $p<0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大1回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果でも有意差が認められた。このことより有効性評価に対し、「直前の鎮痛剤投与の有無」そのものが影響している可能性を統計的には否定できない。

直前の鎮痛剤が投与された症例では有効率が 68.37%であり、直前の鎮痛剤を投与していない症例の有効率 87.28%に比べて低かった。直前の鎮痛剤が投与された症例は、骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため、鎮痛剤の投与の有無が有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)

● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p<0.0001)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p<0.0001)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p<0.0001)
● 他臓器転移の有無	(p<0.0001)
● 他合併症の有無	(p<0.0001)
● 肝障害の有無	(p<0.0001)
● 腎障害の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p<0.0001)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p<0.0001)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p<0.0001)
● 最大1回投与量	(p<0.0001)
● 最小希釈液量	(p<0.0001)
● 最小投与間隔	(p<0.0001)
● 最小点滴時間	(p<0.0001)

- 使用期間 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

#### 《直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無》

要因別解析によって「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果、「直前の鎮痛剤投与の有無」で有意差が認められなかった。このことより「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤」の有無で有意差が認められたのは、「直前の鎮痛剤投与の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

直前に軽い鎮痛剤が投与された症例では有効率が 67.50%であり、軽い鎮痛剤を投与していない症例の有効率 84.24%に比べて低かった。直前に軽い鎮痛剤が投与された症例は、骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため、有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.3718)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)

● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p<0.0001)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p<0.0001)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p<0.0001)
● 最大1回投与量	(p<0.0001)
● 最小希釈液量	(p<0.0001)
● 最小投与間隔	(p<0.0001)
● 最小点滴時間	(p<0.0001)
● 使用期間	(p<0.0001)
● 併用薬剤の有無	(p<0.0001)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・白金製剤	(p<0.0001)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p<0.0001)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p<0.0001)

#### 《直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無》

要因別解析によって「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無薬」に有意差 (p<0.0001) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前

高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果, 「直前の鎮痛剤投与の有無」で有意差が認められなかった。このことより「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」で有意差が認められたのは, 「直前の鎮痛剤投与の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

直前に軽い麻薬が投与された症例では有効率が 63.32%であり, 軽い麻薬を投与していない症例の有効率 80.31%に比べて低かった。直前に軽い麻薬が投与された症例は, 骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため, 有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0055)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)

● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p<0.0001)
● 他臓器転移の有無	(p<0.0001)
● 他合併症の有無	(p<0.0001)
● 肝障害の有無	(p<0.0001)
● 腎障害の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0685)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤	(p<0.0001)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無	(p<0.0001)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p<0.0001)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p<0.0001)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p<0.0001)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p<0.0001)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p<0.0001)
● 最大1回投与量	(p<0.0001)
● 最小希釈液量	(p<0.0001)
● 最小投与間隔	(p<0.0001)
● 最小点滴時間	(p<0.0001)
● 使用期間	(p<0.0001)
● 併用薬剤の有無	(p<0.0001)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・白金製剤	(p<0.0001)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p<0.0001)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p<0.0001)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p<0.0001)

《直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無》

要因別解析によって「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」に有意差 (p=0.0102) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の

別」，「原疾患（胃癌）の有無」，「原疾患（肝癌）の有無」，「原疾患（甲状腺癌）の有無」，「原疾患（腎癌）の有無」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」，「原疾患（大腸癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」，「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」，「初回骨病変確認から投与開始までの期間」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」，「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」，「他臓器転移の有無」，「他合併症の有無」，「肝障害の有無」，「腎障害の有無」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無で有意差が認められたのは，「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」，「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」，「直前の鎮痛剤投与の有無」，「使用期間」，による交絡の存在によるものであったと考えられる。

直前に強い麻薬が投与された症例では有効率が 69.01%であり，強い麻薬を投与していない症例の有効率 78.86%に比べて低かった。直前に強い鎮痛剤が投与された症例は，骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため，有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0096)
- 年齢 (p=0.0072)
- 入院・外来の別 (p=0.1573)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0100)

- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0072)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0065)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0076)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.4312)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0106)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0155)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1853)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0586)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0099)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0104)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0110)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.1242)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0112)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0159)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.1719)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0083)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0093)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0224)
- 他合併症の有無 (p=0.0092)
- 肝障害の有無 (p=0.0152)
- 腎障害の有無 (p=0.0076)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.8541)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0462)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p=0.0064)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0419)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0084)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0101)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0080)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0082)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0092)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0070)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0086)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0122)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0082)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0063)
- 最大1回投与量 (p=0.0097)

● 最小希釈液量	(p=0.0075)
● 最小投与間隔	(p=0.0341)
● 最小点滴時間	(p=0.0105)
● 使用期間	(p=0.0520)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0076)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0099)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0067)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0081)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0262)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0083)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0076)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0060)

#### 《使用期間》

要因別解析によって「使用期間」に有意差 ( $p<0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患 (胃癌) の有無」, 「原疾患 (肝癌) の有無」, 「原疾患 (甲状腺癌) の有無」, 「原疾患 (腎癌) の有無」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (多発性骨髄腫) の有無」, 「原疾患 (大腸癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」, 「原疾患 (肺癌) の有無」, 「原疾患 (小細胞性肺癌) の有無」, 「原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大 1 回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」, 「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果、「入院・外来の別」, 「原疾患 (前立腺癌) の有無」, 「原疾患 (乳癌) の有無」で有意差が認

められなかった。このことより使用期間で有意差が認められたのは、「入院・外来の別」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

使用期間が「1回のみ投与」の症例では有効率が72.92%，「1年未満」の症例では75.38%，「1年以上」の症例では85.50%であった。本剤の曝露量が増加するほど有効率が高くなることが示唆された。

以下に調整解析時のp値を示す。

- 性別 (p=0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p=0.0974)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.2533)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1802)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0168)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0003)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0007)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0022)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0005)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0002)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p=0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0210)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0013)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0004)

- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0003)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0008)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p<0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)
- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p=0.0002)
- 最小点滴時間 (p=0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0023)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

#### 《併用薬剤（白金製剤）の有無》

要因別解析によって「併用薬剤（白金製剤）の有無」に有意差 (p=0.0079) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽

い鎮痛剤の有無」，「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤」，「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」，「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」，「ビスホスホネート使用歴の有無」，「原疾患に対する化学療法の有無」，「原疾患に対する放射線療法の有無」，「投与開始前の抜歯歴の有無」，「投与開始後の抜歯の有無」，「投与開始後の歯根治療の有無」，「最大 1 回投与量」，「最小希釈液量」，「最小投与間隔」，「最小点滴時間」，「使用期間」，「併用薬剤の有無」，「併用薬剤・アルキル化薬」，「併用薬剤・代謝拮抗薬」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」，「併用薬剤・分子標的薬」，「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」，「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより併用薬剤・白金製剤で有意差が認められたのは，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「原疾患（乳癌）の有無」，「原疾患（肺癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

白金製剤を併用している症例では有効率が 62.50%であり，白金製剤を併用していない症例の有効率 78.49%に比べて低かった。一般的に白金製剤を併用している症例は白金製剤を併用していない症例に比べて，骨転移又は骨関連事象に伴う症状が進行している症例と考えられるため，有効率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0109)
- 年齢 (p=0.0051)
- 入院・外来の別 (p=0.0246)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0076)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0062)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0043)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0035)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.6477)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0085)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0113)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1518)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.1977)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0125)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0126)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0119)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0159)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0030)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0058)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0391)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0044)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0040)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0064)
- 他合併症の有無 (p=0.0036)
- 肝障害の有無 (p=0.0038)
- 腎障害の有無 (p=0.0050)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0221)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0102)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤 (p=0.0048)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0135)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0043)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0077)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p=0.0041)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p=0.0046)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0044)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0077)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0043)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0049)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0100)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0036)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0039)
- 最大1回投与量 (p=0.0052)
- 最小希釈液量 (p=0.0048)
- 最小投与間隔 (p=0.0138)
- 最小点滴時間 (p=0.0048)
- 使用期間 (p=0.0085)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0045)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0063)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0025)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0325)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0070)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0044)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0095)

《併用薬剤（ホルモン治療薬）の有無》

要因別解析によって「併用薬剤・ホルモン治療薬」に有意差 ( $p<0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果「性別」, 「年齢」, 「入院・外来の別」, 「原疾患（胃癌）の有無」, 「原疾患（肝癌）の有無」, 「原疾患（甲状腺癌）の有無」, 「原疾患（腎癌）の有無」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「原疾患（多発性骨髄腫）の有無」, 「原疾患（大腸癌）の有無」, 「原疾患（乳癌）の有無」, 「原疾患（肺癌）の有無」, 「原疾患（小細胞性肺癌）の有無」, 「原疾患（非小細胞性肺癌）の有無」, 「初回骨病変確認から投与開始までの期間」, 「骨関連事象の合併症・既往歴の有無」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症」, 「他臓器転移の有無」, 「他合併症の有無」, 「肝障害の有無」, 「腎障害の有無」, 「直前の鎮痛剤投与の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・トランキライザー, 抗うつ剤, 筋弛緩剤」, 「直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無」, 「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与の有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無」, 「直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無」, 「ビスホスホネート使用歴の有無」, 「原疾患に対する化学療法の有無」, 「原疾患に対する放射線療法の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」, 「投与開始後の歯根治療の有無」, 「最大1回投与量」, 「最小希釈液量」, 「最小投与間隔」, 「最小点滴時間」, 「使用期間」, 「併用薬剤の有無」, 「併用薬剤・アルキル化薬」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・代謝拮抗薬」, 「併用薬剤・分子標的薬」, 「併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」で調整した解析の結果、「原疾患（乳癌）の有無」で有意差が認められなかった。このことより「併用薬剤・ホルモン治療薬」で有意差が認められたのは、「原疾患（乳癌）の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

ホルモン治療薬を併用している症例では有効率が 71.82%であり、ホルモン治療薬を併用していない症例の有効率 83.45%に比べて高かった。明確な原因を特定することはできなかったが、有意差が認められたものの、有効率に大きな違いはないものと思われ、臨床上問題となる違いではないと考えられる。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p<0.0001)
- 年齢 (p<0.0001)
- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p<0.0001)

- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0121)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.2278)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0006)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p<0.0001)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p<0.0001)
- 他臓器転移の有無 (p<0.0001)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 肝障害の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・トランキライザー，抗うつ剤，筋弛緩剤 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ビスホスホネートの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・カルシトニンの有無 (p<0.0001)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p<0.0001)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p<0.0001)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p<0.0001)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p<0.0001)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p<0.0001)
- 最大1回投与量 (p<0.0001)

- 最小希釈液量 (p<0.0001)
- 最小投与間隔 (p<0.0001)
- 最小点滴時間 (p<0.0001)
- 使用期間 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・白金製剤 (p<0.0001)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p<0.0001)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p<0.0001)

**Table 1-6 患者背景別の有効性評価**

項目名	有効性評価対象症例		有効症例数	無効症例数	有効症例率 (%)	検定結果	
	合計	1367				Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
性別	男	679	512	167	75.41%		p=0.0371
	女	688	552	136	80.23%		
年齢	65歳未満	571	440	131	77.06%		p=0.5521
	65歳以上	795	624	171	78.49%		
	不明・未記載	1	0	1	0.00%		
入院・外来の別	入院	550	378	172	68.73%		p<0.0001
	外来	776	654	122	84.28%		
	入院⇔外来	40	31	9	77.50%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
妊娠の有無	無	688	552	136	80.23%		-
	有	0	0	0	-		
	不明・未記載	0	0	0	-		
原疾患（胃癌）の有無	無	1352	1055	297	78.03%		p=0.1149
	有	15	9	6	60.00%		
原疾患（肝癌）の有無	無	1357	1061	296	78.19%		p=0.0016

項目名	有効性評価対象症例		有効症例数	無効症例数	有効症例率 (%)	検定結果	
	合計					Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
	有	10	3	7	30.00%		
原疾患（甲状腺癌）の有無	無	1362	1062	300	77.97%		p=0.0755
	有	5	2	3	40.00%		
原疾患（腎癌）の有無	無	1330	1041	289	78.27%		p=0.0266
	有	37	23	14	62.16%		
原疾患（前立腺癌）の有無	無	346	230	116	66.47%		p<0.0001
	有	333	282	51	84.68%		
原疾患（多発性骨髄腫）の有無	無	1187	912	275	76.83%		p=0.0209
	有	180	152	28	84.44%		
原疾患（大腸癌）の有無	無	1324	1037	287	78.32%		p=0.0236
	有	43	27	16	62.79%		
原疾患（乳癌）の有無	無	228	160	68	70.18%		p<0.0001
	有	460	392	68	85.22%		
原疾患（肺癌）の有無	無	1159	939	220	81.02%		p<0.0001
	有	208	125	83	60.10%		
原疾患（小細胞性肺癌）の有無	無	1353	1057	296	78.12%		p=0.0198
	有	14	7	7	50.00%		
原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	無	1305	1028	277	78.77%		p=0.0004
	有	62	36	26	58.06%		
初回骨病変確認から投与開始までの期間	1ヵ月未満	490	352	138	71.84%	p<0.0001	
	1ヵ月以上3ヵ月未満	197	153	44	77.66%		
	3ヵ月以上1年未満	221	178	43	80.54%		
	1年以上3年未満	214	175	39	81.78%		
	3年以上	129	110	19	85.27%		
	不明・未記載	116	96	20	82.76%		
骨関連事象の合併症・	無	800	695	105	86.88%		p<0.0001

項目名	有効性評価対象症例		有効症例数	無効症例数	有効症例率 (%)	検定結果	
	合計					Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
既往歴の有無	合計	1367	1064	303	77.83%		
	有	567	369	198	65.08%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
病的骨折	無	1189	938	251	78.89%		p=0.0199
	有	178	126	52	70.79%		
脊髄圧迫	無	1250	992	258	79.36%		p<0.0001
	有	117	72	45	61.54%		
骨病変への放射線治療	無	1071	892	179	83.29%		p<0.0001
	有	296	172	124	58.11%		
骨病変への外科的手術	無	1330	1040	290	78.20%		p=0.0690
	有	37	24	13	64.86%		
高カルシウム血症	無	1233	966	267	78.35%		p=0.1883
	有	134	98	36	73.13%		
他臓器転移の有無	無	693	558	135	80.52%		p=0.0159
	有	673	505	168	75.04%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
他合併症の有無	無	756	595	161	78.70%		p=0.3949
	有	610	468	142	76.72%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
肝障害の有無	無	1282	1007	275	78.55%		p=0.0144
	有	84	56	28	66.67%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
腎障害の有無	無	1244	967	277	77.73%		p=0.9091
	有	122	96	26	78.69%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
直前の鎮痛剤投与の有無	無	684	597	87	87.28%		p<0.0001
	有	683	467	216	68.37%		

項目名	有効性評価対象症例		有効症例数	無効症例数	有効症例率 (%)	検定結果	
	合計					Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
	合計	1367	1064	303	77.83%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
軽い鎮痛剤の有無	無	844	711	133	84.24%		p<0.0001
	有	523	353	170	67.50%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
トランキライザー，抗うつ剤	無	1283	998	285	77.79%		p=1.0000
	有	84	66	18	78.57%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
軽い麻薬の有無	無	1168	938	230	80.31%		p<0.0001
	有	199	126	73	63.32%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
強い麻薬の有無	無	1225	966	259	78.86%		p=0.0102
	有	142	98	44	69.01%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	無	1219	940	279	77.11%		p=0.0744
	有	148	124	24	83.78%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
ビスホスホネートの有無	無	1348	1052	296	78.04%		p=0.1589
	有	19	12	7	63.16%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
カルシトニンの有無	無	1357	1057	300	77.89%		p=0.4690
	有	10	7	3	70.00%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
ステロイドの有無	無	1356	1057	299	77.95%		p=0.2742
	有	11	7	4	63.64%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
ビスホスホネート使用歴の有無	無	1233	951	282	77.13%		p=0.0625
	有	133	112	21	84.21%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		

項目名	有効性評価対象症例		有効症例数	無効症例数	有効症例率 (%)	検定結果	
	合計					Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
原疾患に対する化学療法の有無	無	432	333	99	77.08%		p=0.6745
	有	935	731	204	78.18%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
原疾患に対する放射線療法の有無	無	1116	873	243	78.23%		p=0.4506
	有	251	191	60	76.10%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
投与開始前の抜歯歴の有無	無	974	764	210	78.44%		p=0.5925
	有	20	17	3	85.00%		
	不明・未記載	373	283	90	75.87%		
投与開始後の抜歯の有無	無	1194	925	269	77.47%		p=0.3891
	有	17	15	2	88.24%		
	不明・未記載	156	124	32	79.49%		
投与開始後の歯根治療の有無	無	1184	923	261	77.96%		p=0.4235
	有	9	6	3	66.67%		
	不明・未記載	174	135	39	77.59%		
最大1回投与量	4 mg より大	1	1	0	100.00%	p=0.0753	
	4 mg	1332	1032	300	77.48%		
	4 mg 未満	34	31	3	91.18%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
最小希釈液量	100 mL より大	16	15	1	93.75%	p=0.1401	
	100 mL	1303	1014	289	77.82%		
	100 mL 未満	48	35	13	72.92%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
最小投与間隔	1回のみの投与	238	174	64	73.11%	p=0.4020	
	3週未満	23	18	5	78.26%		
	3~4週	1027	821	206	79.94%		
	4週より大	67	45	22	67.16%		
	不明・未記載	12	6	6	50.00%		
最小点滴時間	15分未満	0	0	0	-		p=0.1098

項目名	有効性評価対象症例		有効症例数	無効症例数	有効症例率 (%)	検定結果	
	合計					Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
	合計	1367	1064	303	77.83%		
	15分	381	308	73	80.84%		
	15分より大	984	755	229	76.73%		
	不明・未記載	2	1	1	50.00%		
使用期間	1回のみの投与	240	175	65	72.92%	p<0.0001	
	1年未満	719	542	177	75.38%		
	1年以上	400	342	58	85.50%		
	不明・未記載	8	5	3	62.50%		
併用薬剤の有無	無	123	95	28	77.24%		p=0.9094
	有	1244	969	275	77.89%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
アルキル化薬	無	1217	940	277	77.24%		p=0.1450
	有	150	124	26	82.67%		
白金製剤	無	1311	1029	282	78.49%		p=0.0079
	有	56	35	21	62.50%		
代謝拮抗薬	無	1139	883	256	77.52%		p=0.6003
	有	228	181	47	79.39%		
ホルモン治療薬	無	660	474	186	71.82%		p<0.0001
	有	707	590	117	83.45%		
分子標的薬	無	1224	961	263	78.51%		p=0.0883
	有	143	103	40	72.03%		
抗腫瘍性抗生物質	無	1290	1003	287	77.75%		p=0.8878
	有	77	61	16	79.22%		
植物アルカロイド	無	1098	861	237	78.42%		p=0.3256
	有	269	203	66	75.46%		
中止・脱落の有無	無	515	438	77	85.05%		p<0.0001
	有	851	626	225	73.56%		
	不明・未記載	1	0	1	0.00%		

### 1.3.4 その他の有効性に影響を及ぼす要因

#### 1.3.4.1 本剤投与開始前の状況別の骨関連事象の発現状況

本剤投与開始前の状況別の骨関連事象の発現状況を Table 1-7 に示す。

有効性評価の指標とした 4 つの骨関連事象（脊髄圧迫・骨病変への放射線療法・骨病変への外科的手術・高カルシウム血症）について、それぞれ本剤投与開始前に各骨関連事象が発現していた症例と発現していなかった症例に分類し、本剤投与開始後の各事象の発現が見られたかどうかを検討した。

検討の結果、4 つの骨関連事象ともに、本剤投与開始前に事象が認められた症例の方が、本剤投与開始後に同じ事象が発現（悪化あるいは新たな発現）する割合が高かった。このことから、本剤の骨関連事象の発現を抑制する効果は、投与開始前に骨関連事象が認められていた症例に比べ、骨関連事象が認められていなかった症例で有意に効果が高かった。

**Table 1-7 本剤投与開始前の状況別の骨関連事象の発現状況**

症状	骨関連事象の 合併症・既往歴の有無		症例数 (%)		検定結果  McNemar 検定
	投与開始前	投与開始後			
脊髄圧迫	なし	なし	1234	(98.01)	p<0.0001
		あり	25	(1.99)	
	あり	なし	99	(83.90)	
		あり	19	(16.10)	
骨病変への放射線治療	なし	なし	932	(86.46)	p<0.0001
		あり	146	(13.54)	
	あり	なし	235	(78.60)	
		あり	64	(21.40)	
骨病変への外科的手術	なし	なし	1330	(99.25)	p=0.0034
		あり	10	(0.75)	
	あり	なし	29	(78.38)	
		あり	8	(21.62)	
高カルシウム血症	なし	なし	1224	(98.55)	p<0.0001
		あり	18	(1.45)	
	あり	なし	124	(91.85)	
		あり	11	(8.15)	

#### 1.4 特別な背景を有する患者

当該調査に組み込まれた症例の中から、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を抽出し検討した。

### 1.4.1 小児

小児（15歳未満）の症例は報告されなかった。

### 1.4.2 高齢者

802例の高齢者（65歳以上）が報告された。

高齢者の副作用発現状況を [Table 1-8](#) に示す。

高齢者の副作用発現症例率は 17.71%であり、非高齢者の副作用発現症例率 13.41%と比較して有意（ $p=0.0363$ ）に高かった（2.2.5 副作用に影響を及ぼす可能性のある要因〈年齢〉の項参照）。

高齢者では 142例に 191件の副作用が認められた。主な副作用は、低カルシウム血症が 101件、血中クレアチニン増加が 12件、腎機能障害が 9件及び顎骨壊死が 7件であった。重篤な副作用は、41例に 46件の副作用がみとめられた。主な重篤な副作用は、低カルシウム血症が 19件、顎骨壊死が 7件、血中クレアチニン増加が 3件及び腎機能障害が 2件であった。

高齢者で認められた主な副作用は、本剤投与で認められた主な副作用と大きな違いはなかった。また、重篤な副作用についても、高齢者で特に多く認められたものはなかった。調査の結果からでは、高齢者で特に注意を要する副作用は認められなかったものの、発現頻度が有意に高かったこと、高齢者では一般的に生理機能が低下していることなどを鑑み、注意して投与する必要がある。

**Table 1-8 高齢者の副作用発現状況**

	安全性評価対象症例	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率	検定結果 Fisher's exact test
65歳以上	802例	142例	17.71%	p=0.0363
65歳未満	574例	77例	13.41%	
不明	1例	1例	100.00%	
合計	1377例	220例	15.98%	

高齢者の有効性について、[Table 1-9](#) に示す。

本剤投与後に骨関連事象（骨合併症）が発現しなかった症例率は高齢者で 78.49%であり、非高齢者の 77.06%と比較して、有意差は認められなかった。

**Table 1-9 高齢者の有効性評価**

	有効性評価 対象症例数	有効 症例数	有効 症例率	検定結果 Fisher's exact test
65歳以上	795例	624例	78.49%	p=0.5521
65歳未満	571例	440例	77.06%	
不明	1例	0例	0.00%	
合計	1367例	1064例	77.83%	

### 1.4.3 妊産婦

妊産婦の症例は報告されなかった。

### 1.4.4 腎機能障害を有する患者

124例の腎機能障害を有する患者が報告された。

腎機能障害の有無の副作用発現状況を [Table 1-10](#) に示す。

腎機能障害有の副作用発現症例率は 23.39% であり、腎機能障害無の副作用発現症例率 15.18% と比較して有意 ( $p=0.0206$ ) に高かった)。

腎機能障害を有する患者では、29例に40件の副作用が認められた。主な副作用は低カルシウム血症が23件、血中クレアチニン増加が5件、腎機能障害が4件であった。

重篤な副作用は5例8件に認められた。その内訳は低カルシウム血症が3件、血中クレアチニン増加が2件、血中尿素増加、歯周炎及び顎骨壊死が各1件であった。

腎機能障害を有する患者で認められた主な副作用は、本剤投与で認められた主な副作用と大きな違いはなく、腎機能障害を有する患者で特に多く認められた副作用はなかった。また、重篤な副作用についても、腎機能障害を有する患者で特に多く認められたものはなかった。

調査の結果からでは、腎機能患者で特に注意を要する副作用は認められなかったものの、発現頻度が有意に高かったこと、腎機能患者では骨形成や骨代謝機能が低下していること、添付文書の慎重投与の項に「重篤な腎障害患者」が記載されており、重篤な腎障害を有する患者については腎機能を悪化させる恐れがあることから、引き続き腎機能障害を合併している患者については注意しながら投与する必要がある。

**Table 1-10 腎機能障害の有無の副作用発現状況**

	安全性評価 対象症例	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率	検定結果 Fisher's exact test
腎機能障害 有	124例	29例	23.39%	p=0.0206
腎機能障害 無	1252例	190例	15.18%	
不明・未記載	1例	1例	100.00%	
合計	1377例	220例	15.98%	

腎機能障害患者の有効性について、Table 1-11 に示す。

本剤投与後に骨関連事象（骨合併症）が発現しなかった症例率は腎機能障害無の症例で77.73%であり、腎機能障害有の症例の78.69%と比較して、有意差は認められなかった。

**Table 1-11 腎機能障害の有無の有効性評価**

	有効性評価 対象症例	有効 症例数	有効 症例率	検定結果 Fisher's exact test
腎機能障害 有	122 例	96 例	78.69%	p=0.9091
腎機能障害 無	1244 例	967 例	77.73 %	
不明・未記載	1 例	1 例	100.00%	
合計	1367 例	1064 例	77.83%	

#### 1.4.5 肝機能障害を有する患者

85 例の肝機能障害を有する患者が報告された。

肝機能障害の有無の副作用発現状況を Table 1-12 に示す。

肝機能障害有の副作用発現症例率は9.41%であり、肝機能障害無の副作用発現症例率16.34%と比較して有意（ $p=0.0940$ ）に低かった。

肝機能障害を有する患者では、8 例に 12 件の副作用が認められた。主な副作用は低カルシウム血症が 6 件であった。重篤な副作用は 2 例 2 件に認められた。その内訳は低カルシウム血症が 2 件であった。

肝機能障害の有無で認められた主な副作用は、本剤投与で認められた主な副作用と大きな違いはなく、肝機能障害の有無で特に多く認められた副作用はなかった。また、重篤な副作用についても、肝機能障害の有無で特に多く認められたものはなかった。

調査の結果からでは、肝機能障害の有無で特に注意を要する副作用は認められなかったものの、肝機能障害を有する患者では一般的に代謝機能が低下していることが考えられるため、引き続き注意しながら投与する必要がある。

**Table 1-12 肝機能障害の有無の副作用発現状況**

	安全性評価 対象症例	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率	検定結果 Fisher's exact test
肝機能障害 有	85 例	8 例	9.41%	p=0.0940
肝機能障害 無	1291 例	211 例	16.341%	
不明・未記載	1 例	1 例	100.00%	
合計	1367 例	220 例	16.09%	

肝機能障害患者の有効性について、Table 1-13 に示す。

本剤投与後に骨関連事象（骨合併症）が発現しなかった症例率は肝機能障害無の症例で78.55%であり，肝機能障害有の症例の66.67%と比較して，有意差は認められなかった。

**Table 1-13 肝機能障害の有無の有効性評価**

	有効性評価 対象症例	有効症例数	有効 症例率	検定結果 Fisher's exact test
肝機能障害 有	84 例	56 例	66.67%	p=0.0144
肝機能障害 無	1282 例	1007 例	78.55%	
不明・未記載	1 例	1 例	100.00%	
合計	1367 例	1064 例	77.83%	

#### 1.4.6 重点調査事項

当該調査で重点調査項目とした，低カルシウム血症，腎機能障害及び骨壊死関連事象について，以下に述べる。

##### 1.4.6.1 低カルシウム血症（血中カルシウム減少含む）

157 例（11.40%）に，低カルシウム血症及び血中カルシウム減少が認められた。重篤と判断された 27 例の投与状況などを含む血清補正カルシウム値の推移について，Table 1-14 に示す。

本剤の薬理作用により，血清カルシウム値は低下しており，添付文書の使用上の注意の項に「血清補正カルシウム値の変動に注意する」旨が記載されているため，本剤投与の際は低カルシウム血症等の発現に十分注意する必要がある。

**Table 1-14 低カルシウム血症及び血中カルシウム減少発現症例（重篤）**

症例番号	性別	年齢	原疾患	1 回投 与量 (mg)	投 与 間 隔 (週)	投与開始日	発現日	投与開 始前補 正 Ca 値 (mg/dL)	発現時 補正 Ca 値 (mg/dL)	転帰
1	男	58	その他（膀胱癌）	4	3	20061201	20061204	8.4	6.0	軽快
2	女	70	肝癌	4	-	20061223	-	9.2	-	不明
3	女	70	肺癌（分類不能）	4	4	20070221	-	-	-	不明
4	女	75	肺癌（分類不能）	4	6	20061204	20070326	-	-	未回復
5	男	79	胃癌	4	-	20070420	20070605	-	6.8	未回復
6	男	60	肺癌（分類不能）	4	-	20070823	20070827	9.1	8.0	未回復
7	女	64	多発性骨髄腫	4	4	20070918	20071019	8.5	4.8	回復
8	女	51	腎癌	4	3	20070519	20070524	9.2	7.5	未回復
9	男	75	前立腺癌	4	3	20071026	20080110	8.0	5.4	未回復
10	男	69	多発性骨髄腫	4	-	20071115	20071128	8.5	6.9	回復

症例番号	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	投与間隔 (週)	投与開始日	発現日	投与開始前補正 Ca 値 (mg/dL)	発現時補正 Ca 値 (mg/dL)	転帰
11	男	68	大腸癌	4	2	20071012	20071023	8.7	7.7	未回復
12	男	72	前立腺癌	4	2	20071205	20080416	9.5	5.7	回復
13	男	59	肺癌 (分類不能)	4	-	20071203	20071217	8.3	7.7	未回復
14	男	78	肺癌 (分類不能)	4	4	20071204	20080804	-	6.1	未回復
15	男	71	前立腺癌	4	-	20071005	20071019	8.3	6.5	軽快
16	男	82	前立腺癌	4	4	20080111	20080704	-	8.10	回復
17	女	79	その他 (腺癌)	4	-	20080109	20080122	9.6	8.0	未回復
18	女	79	肺癌 (分類不能)	4	-	20080108	20080111	10.9	7.7	未回復
19	男	62	前立腺癌	4	3	20080131	20080206	8.2	6.5	未回復
20	男	71	前立腺癌	4	-	20080104	20080107	8.3	6.2	未回復
21	女	60	非小細胞性肺癌	4	-	20080129	20080204	9.4	7.8	回復
22	女	54	腎癌	4	4	20080208	20080219	10.7	6.9	未回復
23	男	84	前立腺癌	4	3	20080215	20080219	-	-	回復
24	男	68	前立腺癌	4	3	20071214	20080111	9.1	7.2	未回復
25	男	78	前立腺癌	4	4	20080222	20080324	8.6	6.5	未回復
26	男	75	前立腺癌	4	4	20080325	20080331	9.0	6.7	未回復
27	男	75	前立腺癌	4	4	20080325	20080814	8.2	7.6	未回復

- : 未記載

※血清補正カルシウム(Ca)値の算出方法については、以下に示す。

①血清アルブミン $\leq$ 4 mg/dL の場合、補正 Ca=Ca+(4-血清アルブミン)

②血清アルブミン $>$ 4 mg/dL の場合、補正 Ca=Ca

#### 1.4.6.2 腎機能障害発現例

腎機能障害発現症例の一覧を Table 1-15 示す。

腎機能に関連する副作用 (PT 名で腎機能障害, 血中クレアチニン増加, 血中尿素増加, 急性腎不全及び水腎症であった事象を腎機能障害として抽出) は 31 例 44 件に認められた。

添付文書の慎重投与の項に「重篤な腎障害患者」が記載されているため、腎障害を合併している患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

なお、担当医師が重篤と判断した場合や、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) にてグレード 3 以上であった場合に重篤として取り扱った。

Table 1-15 腎機能障害発現症例

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	点滴時間 (分)	投与間隔 (週)	腎障害の有無	重篤度	転帰	血清クレアチニン値 (mg/dL)	
											投与前	最終測定時
1	血中クレアチニン増加	男	68	前立腺癌	4	30	-	有 (膜性糸球体腎炎)	重篤でない	未回復	0.93	1.23
	血中尿素増加								重篤でない	未回復	-	-
2	血中クレアチニン増加	女	78	乳癌	4	20	3	有 (血中クレアチニン増加)	重篤でない	回復	0.92	0.79
3	血中クレアチニン増加	女	77	その他 (尿管癌)	4	30	28	有	重篤でない	未回復	0.91	1.24
	血中尿素増加								重篤でない	未回復	-	-
4	腎機能障害	女	56	乳癌	4	15	4	無	重篤	回復	-	0.7
5	腎機能障害	女	82	その他 (尿管癌)	4	15	-	無	重篤でない	未回復	1.4	2.1
6	腎機能障害	男	73	多発性骨髄腫	3.5	30	4	有 (血中クレアチニン増加)	重篤でない	未回復	1.06	1.23
					3.3	30	4					
7	腎機能障害	男	84	前立腺癌	4	30	4	無	重篤でない	軽快	0.74	1.13
8	血中尿素増加	男	70	肺癌 (分類不能)	4	30	3	無	重篤でない	軽快	0.9	0.8
9	血中クレアチニン増加	男	76	前立腺癌	4	15	4	無	重篤でない	回復	0.84	1.84
	血中尿素増加								重篤でない	回復	-	-
10	血中クレアチニン増加	男	75	腎癌	4	120	4	無	重篤でない	未回復	1.1	1.9
	血中尿素増加				2	120	4		重篤でない	未回復	-	-
11	血中尿素増加	男	77	前立腺癌	4	30	4	無	重篤でない	回復	-	1.13
12	血中クレアチニン増加	女	64	多発性骨髄腫	4	30	4	有 (血中尿素増加, 血中クレアチニン増加)	重篤	不明	2.35	1.46
	血中尿素増加								重篤	不明	-	-
13	急性腎不全	女	73	乳癌	4	30	4	無	重篤	軽快	1.1	1.2

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量(mg)	点滴時間(分)	投与間隔(週)	腎障害の有無	重篤度	転帰	血清クレアチニン値(mg/dL)	
											投与前	最終測定時
14	血中クレアチニン増加	男	80	非小細胞性肺癌	4	60	-	無	重篤	未回復	1.01	1.33
15	腎機能障害	男	72	前立腺癌	4	15	4	無	重篤	未回復	1.02	1.17
	腎機能障害								重篤	未回復	-	-
16	血中尿素増加	男	61	大腸癌	4	15	4	無	重篤でない	不明	0.62	0.53
17	腎機能障害	男	69	小細胞性肺癌	4	30	-	無	重篤でない	回復	1.1	0.94
18	血中クレアチニン増加	女	64	乳癌	4	15	4	無	重篤でない	軽快	-	1.03
	血中尿素増加								重篤でない	軽快	-	-
19	血中尿素増加	男	68	小細胞性肺癌	4	15	-	無	重篤でない	軽快	2.14	0.71
20	血中尿素増加	女	60	非小細胞性肺癌	4	30	-	無	重篤でない	不明	0.4	0.6
21	血中クレアチニン増加	女	66	多発性骨髄腫	4	15	4	無	重篤でない	回復	0.7	1
	血中クレアチニン増加								重篤でない	回復	-	-
	血中クレアチニン増加								重篤でない	回復	-	-
22	血中クレアチニン増加	男	66	その他(尿管癌)	4	15	-	無	重篤でない	回復	0.94	1.05
	血中尿素増加								重篤でない	回復	-	-
23	血中クレアチニン増加	女	71	多発性骨髄腫	4	30	3	無	重篤	回復	0.72	0.7
	血中尿素増加								重篤	回復	-	-
24	水腎症	男	85	前立腺癌	4	30	4	有(腎後性腎不全)	重篤でない	未回復	1.04	1.34
25	腎機能障害	男	92	前立腺癌	4	60	4	有(血中尿素増加)	重篤でない	未回復	0.8	1.66
	腎機能障害								重篤でない	未回復	-	-
26	血中クレアチニン増加	女	64	乳癌	4	15	4	無	重篤でない	未回復	-	1.35
27	腎機能障害	女	67	乳癌	4	30	4	有(糖尿病性腎症)	重篤でない	軽快	0.8	1

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量(mg)	点滴時間(分)	投与間隔(週)	腎障害の有無	重篤度	転帰	血清クレアチニン値(mg/dL)	
											投与前	最終測定時
28	血中尿素増加	男	79	前立腺癌	4	30	4	無	重篤でない	不明	0.9	0.9
29	血中クレアチニン増加	女	60	乳癌	4	20	4	無	重篤でない	回復	1.07	1.09
	血中尿素増加								重篤でない	回復	-	-
30	血中クレアチニン増加	男	75	多発性骨髄腫	2	60	4	有(腎機能障害)	重篤	未回復	2.79	4.09
31	血中クレアチニン増加	男	40	肺癌(分類不能)	4	15	4	無	重篤でない	不明	0.74	1.09

- : 未記載

### 1.4.6.3 骨壊死関連事象

骨壊死関連事象の15例16件について Table 1-16 に示す。

本剤投与により、特徴的な骨壊死関連の有害事象が認められた。添付文書の重要な基本的注意の項に、骨壊死関連事象に関する記載がされており、本剤投与前後で患者の口腔内の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

Table 1-16 顎骨壊死関連症状

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量(mg)	投与間隔(週)	転帰	事象の詳細
1	顎骨壊死	女	55	乳癌	4	3	軽快	2006年10月25日~2007年3月28日まで3週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなく、2006年12月初めに左下顎部に歯痛、12月24日に左下顎臼歯を抜歯した。12月27日に同部の腫脹・疼痛が確認された。本剤による顎骨壊死の可能性が高く、投与を中止した。
2	顎痛	女	54	乳癌	4	4	不明	2006年10月16日~2006年11月13日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなく、本剤投与後の2006年12月11日に上顎痛を訴え、歯科受診し

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	投与間隔 (週)	転帰	事象の詳細
								<p>たが特に異常所見は認めなかったが、本人希望により本剤の投与を中止した。</p> <p>なお、本事項に関しては、担当医師は有害事象とは判断しないとしたため、依頼者採択を行い、非重篤とした。</p>
3	骨髄炎	男	56	前立腺癌	4	4	回復	<p>2006年12月25日～2007年5月21日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴は不明との記載であった。</p> <p>2007年6月18日に低カルシウム血症が発症したために、その後に本剤の投与を中止した。2007年8月14日に顎の痛みを訴え、歯科医の治療を受け、2007年9月3日に回復したと判断された。担当医師は本剤との関連ありとしたが、2007年6月1日以降併用されていたデカドロンの影響もあるのではないかと記載された。なお、担当医師は非重篤と判定したが、依頼者判定を重篤とした。</p>
4	顎骨壊死	女	59	乳癌	4	4	回復	<p>2007年3月12日～2008年3月12日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなかった。担当医師のコメントでは「2006年11月頃より左下歯と左下顎歯周囲炎があり加療中であった。2008年1月に同部の歯処置（ブリッジ除去）したところ炎症が強くなった。2008年3月12日に当院歯科受診し左下抜歯窩より排膿と骨露出を認め左下顎骨壊死と診断された。洗浄・抗菌剤投与による保存治療が行われた。2008年5月21日に回復し、処置を終了した。」とのことであった。</p>
5	顎骨壊死	男	82	多発性骨髄腫	4	3	軽快	<p>2007年5月24日～2007年7月5日まで3週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなかった。担当医師のコメントでは「口臭の出現あり。2007年10月4日に当院歯科受診。上顎に骨露出あり。局所的洗浄を繰り返すも改善傾向に乏しかった。2008年5月24日現在も改善傾向を認めない。2008年12月以降受診せず、連絡も取れず転帰不</p>

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	投与間隔 (週)	転帰	事象の詳細
								明。」とのことであった。本剤との因果関係あり、併用薬テイロックを本剤以外の要因としてあげていた。
6	副鼻腔炎	男	77	前立腺癌	4	4	軽快	2007年8月30日～2008年6月4日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなく、医師のコメントでは「発現時期は不詳だが骨シンチで hot spot を認め歯痛の訴えもあった。本剤中止・抗生剤投与により2ヵ月ほどで症状は軽快、骨シンチ上で hot spot も消失した。」とのことである。医師記載の有害事象名は上顎洞炎であり、担当医師は非重篤と判定したが、依頼者判定を重篤とした。 なお“hot spot”を骨障害として依頼者採択した。
	骨障害						回復	
7	顎骨壊死	女	67	乳癌	4	4	未回復	2007年5月18日～2008年3月14日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴は不明との記載があり、担当医師のコメントでは「2008年4月上旬より歯肉腫脹出現。4月9日骨シンチ施行し、下顎骨に集積亢進像あり。4月21日口腔外科診療で左下顎粘膜の腫脹、骨融解性変化を確認。同部位から一部組織を採取し、生検病理で necrosis の結果を得る。顎骨壊死との診断で、抗生剤投与開始となる。」とのことであった。なお、担当医師は非重篤と判定したが、依頼者判定を重篤とした。
8	顎骨壊死	男	81	前立腺癌	4	4	回復	2007年9月21日～2008年8月20日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴は不明であり、担当医師のコメントでは「2008年8月28日に骨シンチをとったところ下顎骨壊死が疑われた（下顎骨両側の集積増強）ため本剤投与を中止した」とのこと。2008年9月17日に歯科受信し、下顎骨壊死と診断。本人からの訴えはなく、骨露出もなかった。本剤の投与を中止し経過観察し、2008年12月10日時点で回復しているとのことであった。

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	投与間隔 (週)	転帰	事象の詳細
9	骨炎	男	69	肺癌	4	4	軽快	2007年11月2日～2008年3月18日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなく、担当医師のコメントでは「2008年3月11日頃より右下顎部痛出現。2008年3月14日に当院歯科受診。下顎骨周囲の炎症として、洗浄、局所抗生剤投与を受け症状改善し、4月10日に治療を中止した。4月21日に転院したためその後の状況は不明である。骨露出は見られず。」とのことであった。
10	骨髄炎	女	65	乳癌	4	4	回復	2007年11月9日～2008年2月29日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなく、担当医師のコメントでは「2008年3月中旬に左下顎部の疼痛出現。骨露出は認めず、歯肉周囲の発赤腫脹あり、近医の口腔外科受診。抗生物質、鎮痛剤等の非観血的治療を行うも疼痛の持続があり、2008年8月6日になりほぼ疼痛消失に至った。」とのことであった。
11	骨障害	男	70	前立腺癌	4	4	軽快	2007年11月19日～2008年11月17日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなく、2008年12月16日を発現日とする歯槽骨露出が報告された。担当医師のコメントでは「歯槽骨露出に対し、含嗽にてfollow。本剤投与を中止し、軽快された。」とのことであった。なお、担当医師は非重篤と判定したが、依頼者判定を重篤とした。
12	顎骨壊死	男	83	前立腺癌	4	4	未回復	2008年1月8日～2009年1月19日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴はなく、担当医師のコメントでは「2009年2月に下顎の義歯の調子が悪く歯科受診。歯肉の腫脹と同部からの排膿を認め左下顎骨壊死の疑いと診断された。抗生剤投与により改善した。以後、歯痛のため咀嚼困難な状態が続いている。骨露出なし。」とのことであった。なお、担当医師は非重篤と判定したが、依頼者判定を重篤と

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	投与間隔 (週)	転帰	事象の詳細
								した。
13	顎骨壊死	男	77	前立腺癌	4	4	不明	2007年8月7日～2008年9月2日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴は不明との記載であった。調査票には関連事象の記載はなかったが、文献から本事象に関する情報を得た。医師記載の事象名は歯周炎増悪（上顎骨壊死）であり、発現日は2008年6月20日、非重篤と判定されていたが、依頼者判定を重篤とした。
14	顎骨壊死	男	79	前立腺癌	4	4	軽快	2007年9月20日～2008年8月19日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴は不明との記載であり、担当医師のコメントでは「2008年7月17日、骨シンチで左下顎骨に集積あり。7月22日に左側下顎前歯部に残根状態の歯あり、歯肉からの排膿あり（下顎骨骨髓炎の疑い）。2008年8月13日、右側歯肉の疼痛、右下顎骨の露出・腐骨を認めた（顎骨壊死疑い）と診断。」とのことであった。なお、担当医師は非重篤と判定したが、依頼者判定を重篤とした。
15	顎骨壊死	男	66	前立腺癌	4	4	未回復	2008年2月21日～2008年12月2日まで4週間間隔で本剤が投与された。本剤投与開始前1年間の抜歯歴は不明との記載があり、2008年12月25日に左下4歯を抜歯したとのこと。担当医師のコメントでは「2008年12月25日に抜歯した創がよくなるため、2008年12月28日に当院歯科受診。抜歯窩に腐骨を認め保存的処置（抗菌薬、含嗽）にて2009年10月14日に治癒確認。」とのことであった。なお、担当医師は非重篤と判定したが、依頼者判定を重篤とした。

※：症例番号 11 は、調査票に担当医師氏名が未記載のまま再調査不能となってしまったことから、本報告書では安全性解析除外としているが、骨壊死関連症状として重要な事象であることから、本項で記載した。

## 1.5 中止・脱落症例

中止・脱落症例の内訳を Table 1-17 に示す。当該調査の観察期間は本剤投与開始から 1 年後までとされていたが、安全性解析対象症例 1377 例中 859 例が 1 年間の観察期間を完了せずに、中止・脱落となった。主な中止・脱落理由は、死亡、転院、その他及び原疾患の悪化であった。

中止・脱落理由のその他の主な内訳は、歯科治療を受けるため、別の治療に変更、患者希望などであった。

**Table 1-17 中止・脱落症例の内訳**

中止・脱落理由	症例数 (%)
中止・脱落あり	859 (62.38)
その他	154 (17.93)
原疾患の悪化	138 (16.07)
原疾患の悪化,その他	2 (0.23)
原疾患の悪化,死亡	21 (2.44)
原疾患の悪化,転院	6 (0.70)
原疾患の悪化,有害事象の発現	1 (0.12)
原疾患の悪化,有害事象の発現,死亡	1 (0.12)
死亡	272 (31.66)
死亡,転院	2 (0.23)
転院	194 (22.58)
転院,その他	2 (0.23)
有害事象の発現	63 (7.33)
有害事象の発現,その他	1 (0.12)
有害事象の発現,転院	1 (0.12)

## 1.6 死亡症例

1377 例中、当該調査の死亡症例は 449 例に認められた。

副作用は 2 例に認められ、骨髄異形成症候群及び（原因不明の）死亡であった。死に至った主な有害事象は、悪性新生物の進行が 327 件、呼吸不全が 15 件、前立腺癌が 9 件、肺炎及び中枢神経系転移が各 8 件、敗血症が 6 件、悪性胸水及び多発性骨髄腫が各 5 件、その他の有害事象の発現はすべて 3 件以下であり、死亡症例の多くが原疾患の悪化による悪性新生物進行であった。当該調査の対象症例は、原疾患の進行度も高いことから、抗がん剤等の治療効果がなく、死亡に至ったことが考えられた。

## 2 使用成績調査のまとめ

中央登録方式にて調査を実施し、調査票が収集された 1396 例のうち、1377 例を安全性解析対象症例、1367 例を有効性解析対象症例として集計解析をした。

### 2.1 安全性

- 安全性解析対象症例 1377 例中 220 例（15.98%）に 290 件の副作用が発現した。
- 主な副作用は低カルシウム血症が 11.26 %，血中クレアチニン増加，血中尿素増加及び発熱が各 1.09 %，顎骨壊死が 0.65 %であった。
- 当該調査で、承認時までに発現しなかった副作用は、顎骨壊死が 0.65%、腎機能障害が 0.58 %，歯痛が 0.29 %，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.22 %，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中カルシウム減少，血中尿素減少及び骨髄炎が各 0.15%、副鼻腔炎，骨髄異形成症候群，脳新生物，脱水，低アルブミン血症，不眠症，肝障害及び皮膚炎が各 0.07%、齲歯，腸管穿孔，骨障害，骨炎，顎痛，筋骨格不快感，水腎症，急性腎不全，状態悪化，死亡，血中ビリルビン増加，血中ブドウ糖増加，血中カリウム増加，C-反応性蛋白増加，好酸球数増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，総蛋白増加，赤血球数減少，白血球数減少及び白血球数増加が各 0.07%であった。いずれも発現頻度は低く，注目すべき副作用の発現はなかった。
- 当該調査で発現した使用上の注意から予測できない副作用は，歯痛が 0.29%、血中尿素減少が 0.15%、副鼻腔炎，骨髄異形成症候群，脳新生物，脱水，低アルブミン血症，譫妄，齲歯，腸管穿孔，皮膚炎，骨障害，顎痛，水腎症，状態悪化，死亡，血中ビリルビン増加，血中ブドウ糖増加，C-反応性蛋白増加，好酸球数増加，総蛋白増加，白血球数増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 0.07%であった。いずれも発現頻度は低く，注目すべき副作用の発現はなかった。
- 特別な背景を有する患者（高齢者，腎機能障害を有する患者，腎機能障害を有する患者）での，それぞれの患者背景に起因する特徴的な安全性に関する問題は認められなかった。

### 2.2 有効性

- 有効性解析対象症例 1367 例の集計解析をした。
- 有効性は“本剤投与後の骨関連事象（骨合併症）の発生の有無”を判定指標とし，以下の 4 項目のうちいずれも認められなかった症例を有効とした。
  - ✓ 脊髄圧迫（椎体の圧迫骨折による脊髄圧迫）の有無
  - ✓ 骨病変への放射線療法の必要性の有無
  - ✓ 骨病変への外科的手術の必要性の有無
  - ✓ 高カルシウム血症の有無

- 有効症例率は 77.83% (1064 例/1367 例) であった。
- 本剤の骨関連事象の発現を抑制する効果は、投与開始前に骨関連事象が認められた症例に比べて、投与開始前に骨関連事象が認められていなかった症例の方が有意に高かった。
- 特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）での、それぞれの患者背景に起因する有効性への影響はなかった。

### 2.3 使用上の注意の改訂等

当該調査結果から、特別な対応を要する事象は認められなかったが、本剤との因果関係を否定された事象を含め、必要に応じて使用上の注意の改訂等の対応を検討する。