

ゾメタ特定使用成績調査
(CZOL446EJP03, 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、ゾメタ特定使用成績調査 (CZOL446EJP03, 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>

- 2007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 調査方法	4
2 調査結果	4
2.1 調査施設数及び症例構成	4
2.1.1 特定使用成績調査の症例構成図	4
2.1.2 特定使用成績調査及び使用成績調査合算の症例構成図	5
2.2 安全性	6
2.2.1 副作用発現状況	6
2.2.2 副作用の重篤度と転帰	7
2.2.3 副作用の発現時期	10
2.2.4 副作用に影響を及ぼす可能性のある要因	13
2.3 有効性	39
2.3.1 有効性解析対象症例	39
2.3.2 有効性の判定基準	39
2.3.3 有効性に影響を及ぼす要因	39
2.3.4 本剤投与開始前の状況別の骨関連事象の発現状況	96
2.4 特別な背景を有する患者	97
2.4.1 小児	97
2.4.2 高齢者	97
2.4.3 妊産婦	98
2.4.4 腎機能障害を有する患者	98
2.4.5 肝機能障害を有する患者	99
2.4.6 重点調査事項	100
2.5 中止・脱落症例	110
2.6 死亡症例	110
3 使用成績調査及び特定使用成績調査のまとめ	111
3.1 安全性	111
3.2 有効性	111
3.3 使用上の注意の改訂等	112

List of tables

Table 2-1	副作用の程度と転帰.....	8
Table 2-2	副作用の発現時期.....	11
Table 2-3	患者背景別の副作用発現状況.....	35
Table 2-4	患者背景別の有効性評価.....	91
Table 2-5	本剤投与開始前の状況別の骨関連事象の発現状況.....	96
Table 2-6	高齢者の副作用発現状況.....	98
Table 2-7	高齢者の有効性評価.....	98
Table 2-8	腎機能障害の有無の副作用発現状況.....	99
Table 2-9	腎機能障害の有無の有効性評価.....	99
Table 2-10	肝機能障害の有無の副作用発現状況.....	100
Table 2-11	肝機能障害の有無の有効性評価.....	100
Table 2-12	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） .	101
Table 2-13	腎機能障害発現症例.....	103
Table 2-14	骨関連事象発現症例.....	106
Table 2-15	中止・脱落症例の内訳.....	110

List of figures

Figure 2-1	症例構成.....	5
Figure 2-2	症例構成.....	5

1 調査方法

本特定使用成績調査では対象症例の投与開始 1 年後以降の使用実態及び安全性・有効性を確認することを目的としているが、使用成績調査票で本剤の投与開始 1 年以降の状況まで記載されている症例も多く、特定使用成績調査票の結果のみでは、本剤投与開始 1 年以降の状況を正確に反映することができないと考えた。そこで、本剤を長期投与した際の安全性・有効性については、使用成績調査の結果と特定使用成績調査の結果を合わせて集計し、検討することが望ましいと考えた。特定使用成績調査に関しては、症例の構成のみを示し、“多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変”を対象とした長期投与の結果に関しては、使用成績調査と特定使用成績調査より得られた結果を長期投与時の結果と解し、記載することとした。

2 調査結果

2.1 調査施設数及び症例構成

2.1.1 特定使用成績調査の症例構成図

症例構成を Figure 2-1 に示す。

当該調査単位期間までの累計の契約締結医療機関は 94 施設、登録例数は 258 例（80 施設）であった。当該調査単位期間までに 243 例の調査票を収集し、当該調査期間までにデータ固定された 243 例すべてを安全性解析対象症例とした。

有効性解析対象症例については、高カルシウム血症の有無未記載症例 2 例を除外し、241 例であった。

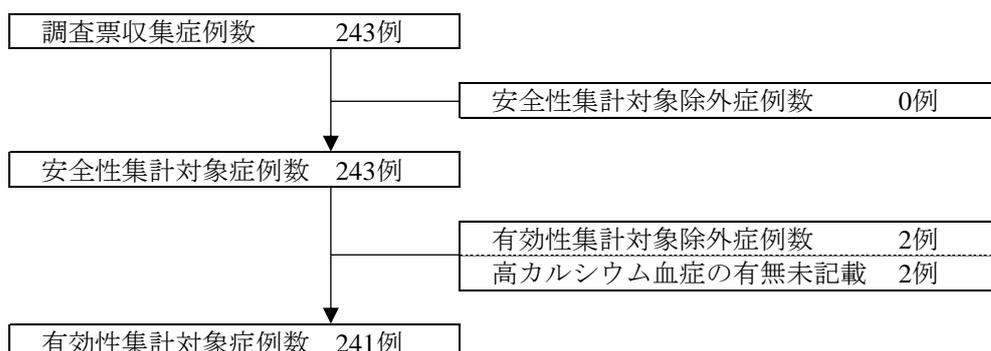


Figure 2-1 症例構成

2.1.2 特定使用成績調査及び使用成績調査合算の症例構成図

症例構成を Figure 2-2 に示す。

使用成績調査及び特定使用成績調査（以下、当該調査）の合計で、1396例の調査票を回収した。うち、未投与や来院なしの症例等 19例を除外し、1377例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例のうち、高カルシウム血症の有無未記載例等 12例を除外した、1365例を有効性解析対象症例とした。

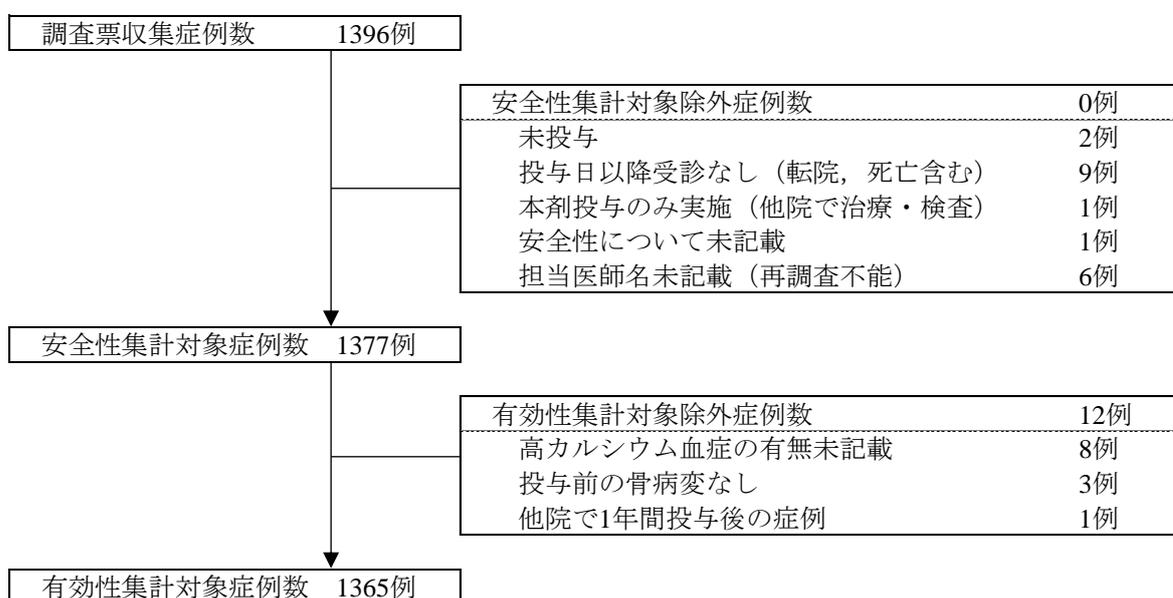


Figure 2-2 症例構成

2.2 安全性

2.2.1 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 239 例（17.36%）に 323 件の副作用が発現した。主な副作用の器官別大分類は、代謝および栄養障害 11.91%（164/1377 例），臨床検査 2.61%（36/1377 例），筋骨格系および結合組織障害 1.67%（23/1377 例），一般・全身障害および投与部位の状態 1.23%（17/1377 例）であった。以下に各機関別大分類の主な内訳を示す。

- 代謝および栄養障害：
低カルシウム血症 11.62%（160 件）
- 臨床検査：
血中クレアチニン増加 1.23%（17 件），血中尿素増加 1.16%（16 件）
- 筋骨格系および結合組織障害：
顎骨壊死 0.80%（11 件），骨痛 0.44%（6 件）
- 一般・全身障害および投与部位の状態：
発熱 1.09%（15 件）

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・全身障害および投与部位 47.37%（54/114 例），筋骨格系および結合組織障害 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・全身障害および投与部位：
発熱 48 件（42.11%），倦怠感 15 件（13.16%）
- 筋骨格系および結合組織障害：
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、およ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%)、脱水、齲歯、血中尿素減少及び C-反応性蛋白増加が各 2 件 (0.15%)、肺炎、副鼻腔炎、骨髄異形成症候群、脳新生物播種性血管内凝固、高カルシウム血症、低アルブミン血症、譫妄、脳出血、回転性めまい、頭位性回転性めまい、胃炎、歯肉痛、腸管穿孔、皮膚炎、骨障害、顎痛、水腎症、頻尿、尿閉、良性前立腺肥大症、状態悪化、死亡、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、好酸球数増加、リンパ球数減少、総蛋白増加、白血球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び歯牙損傷が各 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。

2.2.2 副作用の重篤度と転帰

副作用の重篤度と転帰を Table 2-1 に示す。

副作用の重篤度の内訳は、非重篤が 193 例 251 件及び重篤が 63 例 76 件であった。

重篤な副作用は、低カルシウム血症 29 件、顎骨壊死 11 件、骨髄炎 4 件、血中クレアチニン増加 4 件、腎機能障害 2 件、血中尿素増加 2 件、その他、歯周炎、肺炎、副鼻腔炎、骨髄異形成症候群、脳新生物、播種性血管内凝固、脱水、低アルブミン血症、低カリウム血症、脳出血、腸管穿孔、関節痛、骨障害、骨炎、急性腎不全、尿閉、状態悪化、死亡、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加およ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は、肺炎、副鼻腔炎、骨髄異形成症候群、脳新生物、播種性血管内凝固、脱水、低アルブミン血症、脳出血、腸管穿孔、骨障害、尿閉、状態悪化、死亡であった。なお、副鼻腔炎、歯周炎及び骨障害の各 1 件については“2.4.6 重点調査事項”の項に詳細を示す。転帰については、323 件中、回復および軽快がそれぞれ 141 件および 45 件であり、「回復」と「軽快」を合わせると全体の 57.59%であった。また、未回復は 86 件であり全体の 26.63%であった。

Table 2-1 副作用の程度と転帰

	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
副作用などの発現症例数	239	117	37	76	0	4	33	193	63	0
副作用などの発現件数	323	141	45	86	0	4	47	251	72	0
副作用などの種類	副作用などの種類別発現症例(件数)									
感染症および寄生虫症	7	2	2	1	-	-	2	-	7	-
骨髄炎	4	2	1	1	-	-	-	-	4	-
歯周炎	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
* 肺炎	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
* 副鼻腔炎	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	2	-	-	-	-	1	1	-	2	-
* 骨髄異形成症候群	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-
* 脳新生物	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
血液およびリンパ系障害	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-
* 播種性血管内凝固	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-
代謝および栄養障害	164	86	15	54	-	-	11	133	32	-
* 脱水	2	-	-	-	-	-	2	1	1	-
* 高カルシウム血症	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
* 低アルブミン血症	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
低カルシウム血症	160	83	15	54	-	-	8	131	29	-
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	5	3	1	-	-	1	1	4	1	-
* 脳出血	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-
頭痛	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-
感覚鈍麻	3	1	1	-	-	-	1	3	-	-
耳および迷路障害	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
* 回転性めまい	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
* 頭位性回転性めまい	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
胃腸障害	14	9	3	-	-	-	2	13	1	-
* 齲歯	2	-	1	-	-	-	1	2	-	-
* 胃炎	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
* 歯肉痛	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
* 腸管穿孔	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
悪心	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-
口内炎	3	3	-	-	-	-	-	3	-	-

	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
副作用などの発現症例数	239	117	37	76	0	4	33	193	63	0
副作用などの発現件数	323	141	45	86	0	4	47	251	72	0
副作用などの種類	副作用などの種類別発現症例(件数)									
* 歯痛	4	2	2	-	-	-	-	4	-	-
嘔吐	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-
肝胆道系障害	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
肝障害	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-
皮膚および皮下組織障害	4	3	-	1	-	-	-	4	-	-
* 皮膚炎	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
発疹	3	2	-	1	-	-	-	3	-	-
筋骨格系および結合組織障害	23	10	7	3	-	-	4	9	14	-
関節痛	3	2	-	-	-	-	1	2	1	-
* 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	11	4	3	2	-	-	2	-	11	-
腎および尿路障害	13	2	3	7	-	-	1	9	4	-
* 水腎症	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
* 頻尿	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
急性腎不全	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
* 尿閉	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
腎機能障害	9	2	2	5	-	-	-	7	2	-
生殖系および乳房障害	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
* 良性前立腺肥大症	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	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	36	9	5	13	-	-	12	31	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	17	6	-	9	-	-	2	13	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
副作用などの発現症例数	239	117	37	76	0	4	33	193	63	0
副作用などの発現件数	323	141	45	86	0	4	47	251	72	0
副作用などの種類	副作用などの種類別発現症例(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	16	5	2	4	-	-	5	14	2	-
* C-反応性蛋白増加	2	-	1	-	-	-	1	2	-	-
* 好酸球数増加	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
ヘマトクリット減少	2	-	-	-	-	-	2	2	-	-
ヘモグロビン減少	2	-	-	-	-	-	2	2	-	-
* リンパ球数減少	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	-	-
傷害, 中毒および処置合併症	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
* 歯牙損傷	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)

2.2.3 副作用の発現時期

副作用の発現時期を [Table 2-2](#) に示す。

承認時の指示事項である、2年を越えて継続投与した際の安全性情報に関して検討した。

副作用の 46.75% (151/323 件) が、本剤投与開始から 1 ヶ月未満に発現しており、本剤の長期投与時に発現件数が増える事象は認められなかった。

本剤投与開始から 2 年以上の投与で初めて認められた事象は、回転性めまい及び頭位性回転性めまいの各 1 件であり、両事象とも同一患者から同時期に発現した事象 (調査票記載: めまい, 水平型良性発作性頭位眩暈症) であり、本剤の投与継続下で回復した。担当医師は非重篤、関連ありと判定した。本剤投与開始から 2 年以上で発現する副作用の発現件数は低く、注目すべき副作用の発現はなかった。

Table 2-2 副作用の発現時期

	件数	副作用の発現時期						
		1ヵ月未満	1ヵ月以上～3ヵ月未満	3ヵ月以上～6ヵ月未満	6ヵ月以上～12ヵ月未満	12ヵ月以上～2年未満	2年以上	不明
副作用などの発現症例数	239	127	34	30	29	17	3	29
副作用などの発現件数	323	151	37	35	33	20	5	42
副作用などの種類	副作用などの種類別発現症例(件数)							
感染症および寄生虫症	7	-	-	1	3	2	-	1
* 骨髄炎	4	-	-	1	1	2	-	-
* 歯周炎	1	-	-	-	1	-	-	-
* 肺炎	1	-	-	-	-	-	-	1
* 副鼻腔炎	1	-	-	-	1	-	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	-	-	-	-	-	-	2
* 骨髄異形成症候群	1	-	-	-	-	-	-	1
* 脳新生物	1	-	-	-	-	-	-	1
血液およびリンパ系障害	1	-	-	-	-	-	-	1
* 播種性血管内凝固	1	-	-	-	-	-	-	1
代謝および栄養障害	164	99	24	17	12	8	1	4
* 脱水	2	-	-	-	-	-	-	2
* 高カルシウム血症	1	-	-	-	-	1	-	-
* 低アルブミン血症	1	-	1	-	-	-	-	-
低カルシウム血症	160	99	23	17	12	6	1	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	5	2	1	1	-	1	-	1
* 脳出血	1	-	-	-	-	1	-	-
頭痛	2	1	1	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	3	1	-	1	-	-	-	1
耳および迷路障害	1	-	-	-	-	-	1	-
* 回転性めまい	1	-	-	-	-	-	1	-
* 頭位性回転性めまい	1	-	-	-	-	-	1	-
胃腸障害	14	2	3	-	1	2	1	5
* 齲歯	2	-	-	-	-	1	-	1
* 胃炎	1	-	-	-	-	1	-	-
* 歯肉痛	1	-	-	-	-	-	-	1
* 腸管穿孔	1	-	-	-	-	-	-	1
悪心	2	1	1	-	-	-	-	-
口内炎	3	1	1	-	-	-	-	1

	件数	副作用の発現時期						
		1ヵ月未満	1ヵ月以上～3ヵ月未満	3ヵ月以上～6ヵ月未満	6ヵ月以上～12ヵ月未満	12ヵ月以上～2年未満	2年以上	不明
副作用などの発現症例数	239	127	34	30	29	17	3	29
副作用などの発現件数	323	151	37	35	33	20	5	42
副作用などの種類	副作用などの種類別発現症例(件数)							
* 歯痛	4	-	1	-	1	-	-	2
嘔吐	2	1	-	-	-	-	1	-
肝胆道系障害	1	-	1	-	-	-	-	-
肝障害	1	-	1	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	4	2	-	1	1	-	-	-
* 皮膚炎	1	-	-	1	-	-	-	-
発疹	3	2	-	-	1	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	23	5	3	3	6	2	-	5
関節痛	3	1	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	11	-	1	1	5	2	-	2
腎および尿路障害	13	3	3	1	2	3	-	1
* 水腎症	1	1	-	-	-	-	-	-
* 頻尿	1	-	-	-	-	1	-	-
急性腎不全	1	1	-	-	-	-	-	-
* 尿閉	1	-	-	-	-	-	-	1
腎機能障害	9	1	3	1	2	2	-	-
生殖系および乳房障害	1	-	-	-	-	1	-	-
* 良性前立腺肥大症	1	-	-	-	-	1	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	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	36	13	2	6	6	1	1	8
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	-	-	-	-	-

	件数	副作用の発現時期						
		1ヵ月未満	1ヵ月以上～3ヵ月未満	3ヵ月以上～6ヵ月未満	6ヵ月以上～12ヵ月未満	12ヵ月以上～2年未満	2年以上	不明
副作用などの発現症例数	239	127	34	30	29	17	3	29
副作用などの発現件数	323	151	37	35	33	20	5	42
副作用などの種類	副作用などの種類別発現症例(件数)							
血中カルシウム減少	2	-	-	-	1	-	-	1
血中クレアチニン増加	17	4	-	5	4	1	1	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	16	5	1	5	-	-	-	5
* C-反応性蛋白増加	2	1	-	-	-	-	-	1
* 好酸球数増加	1	1	-	-	-	-	-	-
ヘマトクリット減少	2	-	-	-	-	-	-	2
ヘモグロビン減少	2	-	-	-	-	-	-	2
* リンパ球数減少	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	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	1	-	-	-	-	-	-	1
* 歯牙損傷	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)

2.2.4 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 2-3 に示す。

調査した患者ごとに、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。

なお，有意差が認められなかった要因については，副作用発現に問題となる事項は認められず，新たな問題点は見出されなかった。

- 性別 (p=0.0006)
- 年齢 (p=0.0139)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0145)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0468)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧 (p=0.041)
- 他合併症の有無 (p<0.0001)
- 腎障害の有無 (p=0.0243)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0189)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0054)
- 最大1回投与量 (p=0.0182)
- 最小投与間隔 (p=0.0244)

これらの患者背景要因については，すべての患者背景要因で調整解析（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要因について述べる。

《性別》

要因別解析によって「性別」に有意差（p=0.0006）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，すべてで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20.91%であり，女性の症例の副作用発現率13.85%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発現頻度自体に，大きな違いはないものとする。

以下に調整解析時のp値を示す。

- 年齢 (p=0.0048)
- 入院・外来の別 (p=0.0013)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0005)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0005)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0005)

- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0004)
- 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=0.0005)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0010)
- 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=0.0005)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0054)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0005)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0005)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0008)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0006)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0006)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0005)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0005)
- 他合併症の有無 (p=0.0067)
- 肝障害の有無 (p=0.0004)
- 腎障害の有無 (p=0.0012)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0011)
- 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，ステロイド剤の有無 (p=0.0006)
- 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=0.0005)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0005)
- 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=0.0006)
- 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=0.0006)
- 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=0.0005)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0008)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0004)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0015)
- 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=0.0011)
- 最小希釈液量 (p=0.0006)
- 最小投与間隔 (p=0.0011)

- 最小点滴時間 (p=0.0008)
- 使用期間 (p=0.0010)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0006)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0007)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0006)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0014)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0010)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0015)
- 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)

《年齢》

要因別解析によって「年齢」に有意差 (p=0.0139) 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」、「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」、「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。このことより年齢で有意差が認められたのは、「性別」、「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」、「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。

‘65歳以上’の症例では副作用発現率が 19.45%であり、‘65歳未満’の症例の副作用発現率 14.29%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、生理的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=0.1717)
- 入院・外来の別 (p=0.0197)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0130)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0121)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0133)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0114)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.2565)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0126)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0126)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0928)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0153)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0146)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0116)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0174)

- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0126)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0125)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0124)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0128)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0125)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0119)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0117)
- 他合併症の有無 (p=0.1188)
- 肝障害の有無 (p=0.0144)
- 腎障害の有無 (p=0.0265)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0116)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0104)
- 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=0.0126)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0093)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0128)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0128)
- 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=0.0128)
- 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=0.0127)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0125)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0127)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0161)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0097)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0666)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0492)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0481)
- 最大1回投与量 (p=0.0179)
- 最小希釈液量 (p=0.0123)
- 最小投与間隔 (p=0.0346)
- 最小点滴時間 (p=0.0166)
- 使用期間 (p=0.0135)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0117)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0133)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0121)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0265)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0179)

- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0299)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0069)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0080)

《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=0.0145) 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、「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。このことより原疾患（前立腺癌）の有無で有意差が認められたのは、「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。

原疾患が前立腺癌の症例は副作用発現率が 24.85%であり、前立腺癌以外の症例の副作用発現率 17.14%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。

- 年齢 (p=0.0070)
- 入院・外来の別 (p=0.0094)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0162)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0201)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0155)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0300)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0074)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0256)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0070)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0109)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0113)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0083)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0039)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0246)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0078)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0122)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0119)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0265)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0117)
- 他合併症の有無 (p=0.0124)
- 肝障害の有無 (p=0.0177)
- 腎障害の有無 (p=0.0104)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0040)

- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0038)
- 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=0.0134)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0097)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0146)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0138)
- 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=0.0126)
- 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=0.0131)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0126)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0113)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0086)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0110)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0578)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0042)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0085)
- 最大1回投与量 (p=0.0125)
- 最小希釈液量 (p=0.0135)
- 最小投与間隔 (p=0.0067)
- 最小点滴時間 (p=0.0134)
- 使用期間 (p=0.0181)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0150)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0141)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0119)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0155)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0461)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0142)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0087)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0080)

《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=0.0468) 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（大腸癌）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・病的骨折」, 「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」, 「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」, 「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」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（大腸癌）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・病的骨折」，「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫」，「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」，「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」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は副作用発現率が 11.90%であり，乳癌以外の症例の副作用発現率 17.75%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=0.2018)
- 入院・外来の別 (p=0.1689)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0365)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0458)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0320)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0394)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0237)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0644)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.2051)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0458)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0120)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0382)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0729)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0741)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0562)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0317)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0288)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0394)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0224)
- 他合併症の有無 (p=0.1592)
- 肝障害の有無 (p=0.0297)
- 腎障害の有無 (p=0.0688)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0660)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0528)

- 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=0.0285)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0440)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0251)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0331)
- 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=0.0378)
- 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=0.0384)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0433)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0345)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0402)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0402)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.5624)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.1581)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.1011)
- 最大1回投与量 (p=0.0417)
- 最小希釈液量 (p=0.0331)
- 最小投与間隔 (p=0.2452)
- 最小点滴時間 (p=0.0184)
- 使用期間 (p=0.0621)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0356)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0345)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0318)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0427)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0228)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0312)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0232)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0198)

《骨関連事象の合併症・既往歴（脊髄圧迫）》

要因別解析によって「骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧」に有意差 ($p=0.041$) 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、「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」, 「使用期間」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」, 「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」, 「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。

脊髄圧迫の合併又は既往が有る症例は副作用発現率が 24.58%であり、脊髄圧迫の合併又は既往がなかった症例の副作用発現率 16.68%に比べて高かった。一般的に脊髄圧迫の合併又は既往が有る症例は、原疾患が進行していると考えられ、副作用発現率の違いに影響を与えた一つの要因と考えられる。しかしながら、脊髄圧迫の合併又は既往の有無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する。

以下に調整解析時の p 値を示す。

- 性別 (p=0.0495)
- 年齢 (p=0.0466)
- 入院・外来の別 (p=0.0314)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0307)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0268)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0281)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0291)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0779)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0320)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0295)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.3017)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0302)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0299)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0293)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0131)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0683)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0282)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0271)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0262)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0307)

- 他臓器転移の有無 (p=0.0314)
- 他合併症の有無 (p=0.0260)
- 肝障害の有無 (p=0.0291)
- 腎障害の有無 (p=0.0371)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0557)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0606)
- 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=0.0305)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0321)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0270)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0285)
- 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=0.0316)
- 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=0.0311)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0306)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0284)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0337)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0306)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0178)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0136)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0157)
- 最大1回投与量 (p=0.0360)
- 最小希釈液量 (p=0.0321)
- 最小投与間隔 (p=0.0481)
- 最小点滴時間 (p=0.0356)
- 使用期間 (p=0.0519)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0298)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0301)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0310)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0368)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0309)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0389)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0309)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0300)

《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、すべてで有意差が認められた。このことより副作用の有無に対し、「他合併症の有無」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。

他合併症のある症例は副作用発現率が 22.37%であり、他合併症のなかった症例の副作用発現率 13.18%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=0.0001)
- 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=0.0383)
- 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=0.0014)
- 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<0.0001)
- 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，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<0.0001)
- 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)

《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=0.0243) 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」, 「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」, 「最大1回投与量」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」, 「最大1回投与量」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では副作用発現率が 25.00%であり、腎障害を合併しない症例の副作用発現率 16.53%に比べて高かった。本剤は腎排泄型の薬剤であること、およ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=0.0638)
- 年齢 (p=0.0344)
- 入院・外来の別 (p=0.0317)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0177)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0174)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0186)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0134)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.3362)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0185)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0175)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0262)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0147)
- 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=0.0177)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0512)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0251)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0174)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0224)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0177)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0177)
- 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=0.0181)
- 他合併症の有無 (p=0.4314)
- 肝障害の有無 (p=0.0085)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0193)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0152)
- 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=0.0175)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0164)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0172)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0159)
- 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=0.0143)
- 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=0.0177)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0173)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0172)

- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0231)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0164)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0066)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0347)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0361)
- 最大1回投与量 (p=0.0725)
- 最小希釈液量 (p=0.0175)
- 最小投与間隔 (p=0.0358)
- 最小点滴時間 (p=0.0213)
- 使用期間 (p=0.0211)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0174)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0177)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0167)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0251)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0167)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0213)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0166)
- 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=0.0189) 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」、「原疾患（乳癌）の有無」、「他合併症の有無」、「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」、「最小投与間隔」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、「入院・外来の別」、「原疾患（乳癌）の有無」、「他合併症の有無」、「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」、「最小投与間隔」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では副作用発現率が 19.77%であり、直前に鎮痛剤の投与がない症例の副作用発現率 14.95%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=0.0391)
- 年齢 (p=0.0196)
- 入院・外来の別 (p=0.0675)

- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0172)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0167)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0165)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0149)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0352)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0177)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0166)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.3167)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0312)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0191)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0161)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0193)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0320)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0171)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0306)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0145)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0179)
- 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=0.0157)
- 他合併症の有無 (p=0.0688)
- 肝障害の有無 (p=0.0143)
- 腎障害の有無 (p=0.0231)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.8297)
- 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=0.0154)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0509)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0063)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0187)
- 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=0.0178)
- 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=0.0183)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0184)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0197)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0178)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0232)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.3948)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0200)

- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0253)
- 最大1回投与量 (p=0.0151)
- 最小希釈液量 (p=0.0175)
- 最小投与間隔 (p=0.0702)
- 最小点滴時間 (p=0.0201)
- 使用期間 (p=0.0226)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0189)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0195)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0189)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0219)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0093)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0209)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0174)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0178)

《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=0.0054) 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、「原疾患（乳癌）の有無」、「直前の鎮痛剤投与の有無」、「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・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」、「直前の鎮痛剤投与の有無」、「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。

直前に軽い鎮痛剤が投与された症例では副作用発現率が 21.02%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 15.08%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=0.0103)
- 年齢 (p=0.0047)
- 入院・外来の別 (p=0.0150)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0044)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0043)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0039)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0041)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0075)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0045)

- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0043)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.2689)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0078)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0048)
- 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=0.0055)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0079)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0043)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0083)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0039)
- 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=0.0041)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0044)
- 他合併症の有無 (p=0.0101)
- 肝障害の有無 (p=0.0035)
- 腎障害の有無 (p=0.0035)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.1334)
- 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=0.0039)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0081)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0037)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0048)
- 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=0.0044)
- 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=0.0046)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0050)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0046)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0059)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.1301)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0058)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0082)
- 最大1回投与量 (p=0.0034)
- 最小希釈液量 (p=0.0045)
- 最小投与間隔 (p=0.0146)
- 最小点滴時間 (p=0.0048)
- 使用期間 (p=0.0056)

- 併用薬剤の有無 (p=0.0049)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0049)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0048)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0049)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0029)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0052)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0048)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0046)

《最大1回投与量》

要因別解析によって「最大1回投与量」に有意差 (p=0.0182) 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、「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」で有意差が認められなかった。このことより最大1回投与量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」，「他合併症の有無」，「腎障害の有無」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

最大1回投与量が‘4 mg’の症例の副作用発現率は 17.08%であり，‘4 mg 未満’の症例の副作用発現率 32.35%比べて低かった。副作用発現率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量（4 mg）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=0.0379)
- 年齢 (p=0.0325)
- 入院・外来の別 (p=0.0272)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0186)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0187)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0188)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0160)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1201)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0194)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0185)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1535)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0146)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0171)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0196)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0218)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0200)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0182)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0219)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0181)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0182)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0163)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0189)
- 他合併症の有無 (p=0.2184)
- 肝障害の有無 (p=0.0341)
- 腎障害の有無 (p=0.2254)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0139)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0109)
- 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=0.0180)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0189)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0198)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0177)
- 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=0.0171)
- 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=0.0189)
- 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=0.0178)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0212)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0181)
- 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=0.0183)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0196)
- 最小希釈液量 (p=0.0172)
- 最小投与間隔 (p=0.0171)
- 最小点滴時間 (p=0.0210)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0187)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0185)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0181)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0234)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0170)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0198)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0170)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0167)

《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 ($p=0.0244$) 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」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「他合併症の有無」, 「併用薬剤・分子標的薬」で有意差が認められなかった。このことより最小投与間隔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」, 「他合併症の有無」, 「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。

最小投与と間隔が「1回のみの投与」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16%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=0.0458)
- 年齢 (p=0.0484)
- 入院・外来の別 (p=0.0764)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0227)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0217)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0229)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0201)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.2138)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0221)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0224)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0185)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0400)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0292)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0153)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0288)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0270)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0234)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0294)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0227)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0234)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0165)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0165)
- 他合併症の有無 (p=0.0544)
- 肝障害の有無 (p=0.0131)
- 腎障害の有無 (p=0.0405)

- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0478)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0388)
- 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=0.0228)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0281)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0152)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0234)
- 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=0.0242)
- 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=0.0242)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0235)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0243)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0280)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0244)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0323)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0092)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0082)
- 最大1回投与量 (p=0.0275)
- 最小希釈液量 (p=0.0244)
- 最小点滴時間 (p=0.0303)
- 使用期間 (p=0.0226)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0139)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0259)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0239)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0434)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0057)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0542)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0164)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0190)

Table 2-3 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	143	20.91%		p=0.0006
	女	693	96	13.85%		
年齢	65歳未満	574	82	14.29%		p=0.0139
	65歳以上	802	156	19.45%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
入院・外来の別	入院	553	111	20.07%		p=0.0657
	外来	783	124	15.84%		
	入院⇔外来	40	4	10.00%		
	不明・未記載	1	0	0.00%		
妊娠の有無	無	693	96	13.85%		-
	有	0	0	-		
	不明・未記載	0	0	-		
原疾患（胃癌）の有無	無	1362	237	17.40%		p=1.0000
	有	15	2	13.33%		
原疾患（肝癌）の有無	無	1367	238	17.41%		p=1.0000
	有	10	1	10.00%		
原疾患（甲状腺癌）の有無	無	1372	239	17.42%		p=0.5944
	有	5	0	0.00%		
原疾患（腎癌）の有無	無	1340	235	17.54%		p=0.3804
	有	37	4	10.81%		
原疾患（前立腺癌）の有無	無	350	60	17.14%		p=0.0145
	有	334	83	24.85%		
原疾患（多発性骨髄腫）の有無	無	1194	206	17.25%		p=0.8339
	有	183	33	18.03%		
原疾患（大腸癌）の有無	無	1334	232	17.39%		p=1.0000
	有	43	7	16.28%		
原疾患（乳癌）の有無	無	231	41	17.75%		p=0.0468
	有	462	55	11.90%		
原疾患（肺癌）の有無	無	1165	195	16.74%		p=0.1674
	有	212	44	20.75%		
原疾患（小細胞性肺癌）の有無	無	1363	235	17.24%		p=0.2823
	有	14	4	28.57%		
原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	無	1315	230	17.49%		p=0.7309
	有	62	9	14.52%		
初回骨病変確認から投与開始までの期間	1ヵ月未満	493	81	16.43%	p=0.1286	
	1ヵ月以上					
	3ヵ月未満	200	26	13.00%		

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			239	17.36%
	3ヵ月以上 1年未満	221	40	18.10%		
	1年以上3年未満	214	47	21.96%		
	3年以上	129	24	18.60%		
	不明・未記載	120	21	17.50%		
骨関連事象の合併症・既往歴の有無	無	806	132	16.38%		p=0.2787
	有	571	107	18.74%		
	不明・未記載	0	0	-		
病的骨折	無	1198	208	17.36%		p=1.0000
	有	179	31	17.32%		
脊髄圧迫	無	1259	210	16.68%		p=0.0410
	有	118	29	24.58%		
骨病変への放射線治療	無	1078	188	17.44%		p=0.9313
	有	299	51	17.06%		
骨病変への外科的手術	無	1340	233	17.39%		p=1.0000
	有	37	6	16.22%		
高カルシウム血症	無	1242	218	17.55%		p=0.6329
	有	135	21	15.56%		
他臓器転移の有無	無	700	123	17.57%		p=0.8868
	有	676	116	17.16%		
	不明・未記載	1	0	0.00%		
他合併症の有無	無	759	100	13.18%		p<0.0001
	有	617	138	22.37%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
肝障害の有無	無	1291	229	17.74%		p=0.1033
	有	85	9	10.59%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
腎障害の有無	無	1252	207	16.53%		p=0.0243
	有	124	31	25.00%		
	不明・未記載	1	1	100.00%		
直前の鎮痛剤投与の有無	無	689	103	14.95%		p=0.0189
	有	688	136	19.77%		
	不明・未記載	0	0	-		
軽い鎮痛剤の有無	無	849	128	15.08%		p=0.0054
	有	528	111	21.02%		
	不明・未記載	0	0	-		

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			239	17.36%
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	224	17.34%		p=0.8834
	有	85	15	17.65%		
	不明・未記載	0	0	-		
軽い麻薬の有無	無	1177	197	16.74%		p=0.1570
	有	200	42	21.00%		
	不明・未記載	0	0	-		
強い麻薬の有無	無	1234	217	17.59%		p=0.5613
	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	214	17.43%		p=0.9091
	有	149	25	16.78%		
	不明・未記載	0	0	-		
ビスホスホネートの有無	無	1357	237	17.46%		p=0.5556
	有	20	2	10.00%		
	不明・未記載	0	0	-		
カルシトニンの有無	無	1367	237	17.34%		p=0.6875
	有	10	2	20.00%		
	不明・未記載	0	0	-		
ステロイドの有無	無	1366	237	17.35%		p=1.0000
	有	11	2	18.18%		
	不明・未記載	0	0	-		
ビスホスホネート使用歴の有無	無	1242	217	17.47%		p=0.8114
	有	134	22	16.42%		
	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	82	18.85%		p=0.3207
	有	942	157	16.67%		
	不明・未記載	0	0	-		
原疾患に対する放射線療法の有無	無	1125	190	16.89%		p=0.3574
	有	252	49	19.44%		
	不明・未記載	0	0	-		
投与開始前の抜歯歴の有無	無	979	159	16.24%		p=0.5530
	有	20	4	20.00%		
	不明・未記載	378	76	20.11%		
投与開始後の抜歯の有無	無	1194	208	17.42%		p=0.3740
	有	20	5	25.00%		
	不明・未記載	163	26	15.95%		
投与開始後の歯根治療の有無	無	1180	207	17.54%		p=0.7032
	有	12	1	8.33%		

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			239	17.36%
	不明・未記載	185	31	16.76%		
最大1回投与量	4 mg より大	1	0	0.00%	p=0.0182	
	4 mg	1335	228	17.08%		
	4 mg 未満	34	11	32.35%		
	不明・未記載	7	0	0.00%		
最小希釈液量	100 mL より大	16	2	12.50%	p=0.8867	
	100 mL	1313	229	17.44%		
	100 mL 未満	48	8	16.67%		
	不明・未記載	0	0	-		
最小投与間隔	1回のみ投与	240	52	21.67%	p=0.0244	
	3週未満	24	5	20.83%		
	3~4週	1034	166	16.05%		
	4週より大	67	9	13.43%		
	不明・未記載	12	7	58.33%		
最小点滴時間	15分未満	0	0	-		p=0.5292
	15分	393	64	16.28%		
	15分より大	982	175	17.82%		
	不明・未記載	2	0	0.00%		
使用期間	6ヵ月未満	646	115	17.80%	p=0.4255	
	6ヵ月以上 1年未満	282	52	18.44%		
	1年以上	439	69	15.72%		
	不明・未記載	10	3	30.00%		
併用薬剤の有無	無	122	20	16.39%		p=0.9003
	有	1255	219	17.45%		
	不明・未記載	0	0	-		
アルキル化薬	無	1213	213	17.56%		p=0.6608
	有	164	26	15.85%		
白金製剤	無	1318	228	17.30%		p=0.7280
	有	59	11	18.64%		
代謝拮抗薬	無	1122	203	18.09%		p=0.1430
	有	255	36	14.12%		
ホルモン治療薬	無	651	101	15.51%		p=0.1011
	有	726	138	19.01%		
分子標的薬	無	1217	220	18.08%		p=0.0585
	有	160	19	11.88%		
抗腫瘍性抗生物質	無	1290	221	17.13%		p=0.3822

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				Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
	合計	1377	239	17.36%		
	有	87	18	20.69%		
植物アルカロイド	無	1074	185	17.23%		p=0.7972
	有	303	54	17.82%		
中止・脱落の有無	無	387	48	12.40%		p=0.0020
	有	989	191	9.31%		
	不明・未記載	1	0	0.00%		

2.3 有効性

2.3.1 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 8 例、投与前に骨病変がなかった 3 例及び他院で 1 年間投与後の症例 1 例を含む 12 例を除外した 1365 例であった (Figure 2-2)。

2.3.2 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

2.3.3 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析症例 1365 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 2-4 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

患者背景別の有効性評価について，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。

- 入院・外来の別 (p<0.0001)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0023)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0480)
- 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=0.0109)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0428)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p<0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0272)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0011)
- 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=0.0373)
- 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)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0351)
- 肝障害の有無 (p=0.0336)
- 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=0.0210)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0309)
- 使用期間 (p=0.0014)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0139)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p<0.0001)

- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0460)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0305)

これらの患者背景要因については、すべての患者背景要因で調整解析（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要因について述べる。

《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、すべてで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’の症例は有効率が 82.71%であり、‘入院’の症例の有効率 67.76%や‘入院⇔外来’の症例の有効率 75.00%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=0.0417)
- 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=0.0006)
- 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=0.0004)
- 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<0.0001)
- 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・肝癌の有無》

要因別解析によって「原疾患（肝臓）の有無」に有意差（ $p=0.0023$ ）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、「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（肝臓）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。

原疾患が肝臓の症例では有効率が 30.00%であり、肝臓以外の症例の有効率 76.83%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、肝臓の症例の有効性評価対象は 10 例、肝臓以外の症例の有効性評価対象症例は 1355 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=0.0008)
- 年齢 (p=0.0004)
- 入院・外来の別 (p=0.0008)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0005)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0005)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0129)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0008)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.5351)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0001)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0004)
- 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=0.0032)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0018)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0006)
- 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=0.0008)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0004)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0004)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0005)
- 他合併症の有無 (p=0.0005)
- 肝障害の有無 (p=0.0019)
- 腎障害の有無 (p=0.0005)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0037)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0018)
- 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 (p=0.0005)

テロイド剤の有無

- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0013)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0005)
- 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=0.0005)
- 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=0.0005)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0005)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0007)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0006)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0004)
- 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=0.0005)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0004)
- 最大1回投与量 (p=0.0006)
- 最小希釈液量 (p=0.0005)
- 最小投与間隔 (p=0.0009)
- 最小点滴時間 (p=0.0007)
- 使用期間 (p=0.0008)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0005)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0007)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0007)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0005)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0027)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0003)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0005)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0004)

《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（ $p=0.0480$ ）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」，「入院・外来の別」，「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」，「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・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」，「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」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「性別」，「入院・外来の別」，「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」，「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・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」，「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」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 76.88%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 1328 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=0.0501)
- 年齢 (p=0.0324)
- 入院・外来の別 (p=0.2587)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0345)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0321)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0352)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1673)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0585)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0306)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.3832)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0082)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0331)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0251)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0643)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.2134)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0477)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0424)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.1098)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0667)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0586)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0594)

● 他合併症の有無	(p=0.0432)
● 肝障害の有無	(p=0.0407)
● 腎障害の有無	(p=0.0325)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.1351)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0678)
● 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=0.0382)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0801)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0376)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0517)
● 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=0.0344)
● 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=0.0354)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0357)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0528)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0394)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0341)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0179)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0062)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0047)
● 最大1回投与量	(p=0.0312)
● 最小希釈液量	(p=0.0419)
● 最小投与間隔	(p=0.0553)
● 最小点滴時間	(p=0.0564)
● 使用期間	(p=0.0721)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0358)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0450)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0283)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0371)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.1365)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0395)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0375)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0198)

《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，すべてで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 83.48%であり，前立腺癌以外の症例の有効率 66.18%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=0.0001)
- 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=0.0010)
- 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=0.0021)
- 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，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<0.0001)
- 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=0.0047)
- 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=0.0109) 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、「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」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」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。

原疾患が多発性骨髄腫の症例では有効率が 83.89%であり, 多発性骨髄腫以外の症例の有効率 75.36%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=0.0122)

● 年齢	(p=0.0098)
● 入院・外来の別	(p=0.0024)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p=0.0139)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p=0.0159)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p=0.0134)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p=0.0165)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p<0.0001)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p=0.0171)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.0049)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.1087)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0150)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0242)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.1280)
● 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=0.0007)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0025)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0950)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0105)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0053)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0510)
● 他合併症の有無	(p=0.0065)
● 肝障害の有無	(p=0.0136)
● 腎障害の有無	(p=0.0140)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0226)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0199)
● 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=0.0116)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0299)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0158)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0327)
● 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=0.0071)
● 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=0.0066)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0100)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0335)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0125)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0134)

● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.1223)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0121)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0143)
● 最大1回投与量	(p=0.0128)
● 最小希釈液量	(p=0.0153)
● 最小投与間隔	(p=0.0058)
● 最小点滴時間	(p=0.0039)
● 使用期間	(p=0.0135)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0120)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0256)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0184)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0105)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0142)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0051)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0118)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0167)

《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（ $p=0.0428$ ）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、「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」、「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」、「他臓器転移の有無」、「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・強い麻薬の有無」、「使用期間」、「併用薬剤・白金製剤」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（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（多発性骨髄腫）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」、「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」、「他臓器転移の有無」、「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・強い麻薬の有無」、「使用期間」、「併用薬剤・白金製剤」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 76.93%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、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=0.0402)
● 年齢	(p=0.0326)
● 入院・外来の別	(p=0.0473)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p=0.0288)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p=0.0267)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p=0.0296)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p=0.0259)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p=0.8455)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0515)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.1446)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0059)
● 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=0.0203)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.1257)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0798)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0348)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0538)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0531)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0349)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0311)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0640)
● 他合併症の有無	(p=0.0296)
● 肝障害の有無	(p=0.0261)
● 腎障害の有無	(p=0.0317)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.2401)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.1241)
● 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=0.0318)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0341)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0605)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0450)
● 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=0.0288)
● 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=0.0297)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0300)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0460)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0301)

- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0289)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0004)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0130)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0101)
- 最大 1 回投与量 (p=0.0386)
- 最小希釈液量 (p=0.0326)
- 最小投与間隔 (p=0.0457)
- 最小点滴時間 (p=0.0312)
- 使用期間 (p=0.0772)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0301)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0409)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0662)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0307)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.1020)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0246)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0316)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0286)

《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（ $p=0.0004$ ）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、「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「原疾患（乳癌）の有無」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。

原疾患が乳癌の症例では有効率が 82.35%であり、乳癌以外の症例の有効率 70.04%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=0.0004)
- 入院・外来の別 (p=0.0219)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0002)
- 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=0.0002)
- 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=0.0010)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0097)

- 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=0.0010)
- 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=0.0747)
- 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=0.0013)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0016)
- 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=0.0004)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0001)
- 他合併症の有無 (p=0.0009)
- 肝障害の有無 (p=0.0003)
- 腎障害の有無 (p=0.0004)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0057)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0017)
- 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=0.0003)
- 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=0.0006)
- 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=0.0002)
- 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=0.0004)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0003)
- 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=0.0002)
- 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=0.0004)
- 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=0.0004)
- 最小希釈液量 (p=0.0002)
- 最小投与間隔 (p=0.0034)
- 最小点滴時間 (p=0.0002)
- 使用期間 (p=0.0003)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0002)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0002)

- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0008)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p<0.0001)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0007)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0003)
- 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、「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 59.90%であり、肺癌以外の症例の有効率 79.45%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、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=0.0086)
- 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=0.1735)
- 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, 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<0.0001)
- 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（ $p=0.0272$ ）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」、「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」、「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」、「投与開始後の抜歯の有無」、「併用薬剤・白金製剤」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」、「骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療」、「投与開始後の抜歯の有無」、「併用薬剤・白金製剤」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 76.76%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=0.0279)
- 年齢 (p=0.0141)
- 入院・外来の別 (p=0.0992)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0178)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0168)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0181)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0165)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0681)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0268)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0162)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.3540)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.4347)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0140)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.2384)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0277)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0193)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0168)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0650)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0169)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0180)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0294)
- 他合併症の有無 (p=0.0174)
- 肝障害の有無 (p=0.0301)

● 腎障害の有無	(p=0.0203)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0250)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0215)
● 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=0.0192)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0254)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0254)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0244)
● 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=0.0177)
● 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=0.0181)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0182)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0247)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0184)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0175)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.0279)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0528)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.0464)
● 最大1回投与量	(p=0.0218)
● 最小希釈液量	(p=0.0194)
● 最小投与間隔	(p=0.0298)
● 最小点滴時間	(p=0.0165)
● 使用期間	(p=0.0416)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0180)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0228)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0504)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0187)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0778)
● 併用薬剤・分子標的薬	(p=0.0141)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0190)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.0244)

《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（ $p=0.0011$ ）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，「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 77.36%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、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=0.0007)
- 年齢 (p=0.0003)
- 入院・外来の別 (p=0.0131)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0004)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.1714)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0012)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0003)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.3120)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.7247)
- 原疾患（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=0.0034)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0040)
- 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=0.0006)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0056)
- 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=0.0005)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0009)
- 他合併症の有無 (p=0.0006)
- 肝障害の有無 (p=0.0301)
- 腎障害の有無 (p=0.0005)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0039)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0033)
- 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=0.0019)

- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0006)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0009)
- 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=0.0004)
- 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=0.0004)
- 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=0.0010)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0005)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0005)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0151)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0005)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0003)
- 最大1回投与量 (p=0.0007)
- 最小希釈液量 (p=0.0005)
- 最小投与間隔 (p=0.0006)
- 最小点滴時間 (p=0.0007)
- 使用期間 (p=0.0028)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0005)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0008)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0011)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0005)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0061)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0008)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0005)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0003)

《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、「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ヵ月未満の症例の有効率は70.14%、1ヵ月以上3ヵ月未満の有効率は76.65%と低く、3ヵ月以上1年未満の有効率は79.09%、1年以上3年未満の有効率は80.84%、3年以上の有効率は83.72%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=0.0020)
● 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=0.1457)
● 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=0.0242)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0012)
● 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=0.0002)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0003)
● 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=0.0003)
● 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=0.0004)
● 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=0.0009)
- 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=0.0008)
- 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=0.0002)

《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、すべてで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 64.31%であり、骨関連事象の合併症・既往歴がない症例の有効率 85.11%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，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<0.0001)
- 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)

《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=0.0373) 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」、「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・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」、「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」及び「投与開始後の歯根治療の有無」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・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」、「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」及び「投与開始後の歯根治療の有無」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・既往歴に病的骨折の有る症例では有効率が 70.22%であり、病的骨折が無い症例の有効率 77.42%に比べて低かった。合併症・既往歴に病的骨折の有る症例は、合併症・既往歴に病的骨折の無い症例と比べ、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・既往歴の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=0.0245)
- 年齢 (p=0.0328)
- 入院・外来の別 (p=0.3259)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0320)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0397)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0307)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0432)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.7926)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0011)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0381)

- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1622)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0122)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0353)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0203)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0339)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0469)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.1418)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0363)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0668)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0483)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0188)
- 他合併症の有無 (p=0.0443)
- 肝障害の有無 (p=0.0370)
- 腎障害の有無 (p=0.0327)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.3280)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.1925)
- 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=0.0345)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0304)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0478)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0224)
- 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=0.0360)
- 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=0.0398)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0361)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0224)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0345)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0332)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0897)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0378)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0518)
- 最大 1 回投与量 (p=0.0373)
- 最小希釈液量 (p=0.0290)
- 最小投与間隔 (p=0.0254)
- 最小点滴時間 (p=0.0408)
- 使用期間 (p=0.0260)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0349)

- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0209)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0246)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0348)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0382)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0495)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0337)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0298)

《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、「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・既往歴に脊髄圧迫が有る症例では有効率が 60.68% であり、脊髄圧迫が無い症例の有効率 77.96% に比べて低かった。合併症・既往歴に脊髄圧迫が有る症例は、合併症・既往歴に脊髄圧迫が無い症例に比べて、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、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=0.0009)
- 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=0.0473)
- 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=0.0063)
- 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=0.3583)
- 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=0.0027)
- 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=0.0007)
- 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, 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=0.0005)
- 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、すべてで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有る症例では有効率が 57.63% であり、骨病変への放射線治療が無い症例の有効率 81.68% 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有る症例は、合併症・既往歴に骨病変への放射線治療が無い症例に比べて、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、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=0.0006)
- 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=0.0005)
- 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，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<0.0001)
- 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」(p=0.0351)が認められたことから，他の要因で調整解析を実施実施した。その結果，「入院・外来の別」，「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・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」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「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・ホルモン治療薬」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」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（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・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」，「直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無」，「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・ホルモン治療薬」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」による交絡の存在によるものであったと考えられる。

他臓器転移が有る症例では有効率が 73.96%であり，他臓器転移が無い症例の有効率 78.90%に比べて低かった。一般的に他臓器転移の有る症例は，他臓器転移が無い症例に比べて，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=0.0133)
- 年齢 (p=0.0424)
- 入院・外来の別 (p=0.1465)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0325)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0312)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0297)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0459)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0148)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.1806)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0567)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.3425)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.1251)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0435)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0564)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.1129)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0168)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0175)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0195)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.1330)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0288)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0334)
- 他合併症の有無 (p=0.0247)
- 肝障害の有無 (p=0.0473)
- 腎障害の有無 (p=0.0317)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.3988)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.1025)
- 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=0.0303)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.1691)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0708)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0393)
- 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=0.0283)
- 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=0.0266)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0335)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0428)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0267)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0350)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.1084)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0653)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0523)
- 最大1回投与量 (p=0.0330)
- 最小希釈液量 (p=0.0449)
- 最小投与間隔 (p=0.0672)
- 最小点滴時間 (p=0.0250)
- 使用期間 (p=0.1125)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0316)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0404)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0375)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0293)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.1665)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0364)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0316)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0699)

《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 ($p=0.0336$) 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」, 「原疾患 (肝癌) 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」, 「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」, 「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・強い麻薬の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」及び「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより肝障害の有無で有意差が認められたのは「入院・外来の別」, 「原疾患 (肝癌) 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」, 「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」, 「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・強い麻薬の有無」, 「投与開始前の抜歯歴の有無」, 「投与開始後の抜歯の有無」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。

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 77.11% 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	($p=0.0290$)
● 年齢	($p=0.0284$)
● 入院・外来の別	($p=0.0759$)
● 原疾患 (胃癌) の有無	($p=0.0329$)
● 原疾患 (肝癌) の有無	($p=0.0754$)
● 原疾患 (甲状腺癌) の有無	($p=0.0265$)
● 原疾患 (腎癌) の有無	($p=0.0311$)
● 原疾患 (前立腺癌) の有無	($p=0.0244$)
● 原疾患 (多発性骨髄腫) の有無	($p=0.0349$)
● 原疾患 (大腸癌) の有無	($p=0.0240$)
● 原疾患 (乳癌) の有無	($p=0.7396$)
● 原疾患 (肺癌) の有無	($p=0.0486$)
● 原疾患 (小細胞性肺癌) の有無	($p=0.0423$)
● 原疾患 (非小細胞性肺癌) の有無	($p=0.0334$)
● 骨病変確認から投与開始までの期間	($p=0.0880$)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	($p=0.1324$)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	($p=0.0304$)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	($p=0.0272$)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	($p=0.1038$)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	($p=0.0281$)

- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0359)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0484)
- 他合併症の有無 (p=0.0605)
- 腎障害の有無 (p=0.0229)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.1278)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0371)
- 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=0.0280)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0390)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0511)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0305)
- 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=0.0284)
- 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=0.0267)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0327)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0333)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0281)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0305)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0718)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0562)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0475)
- 最大1回投与量 (p=0.0193)
- 最小希釈液量 (p=0.0228)
- 最小投与間隔 (p=0.0363)
- 最小点滴時間 (p=0.0334)
- 使用期間 (p=0.0714)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0287)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0246)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0243)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0290)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0411)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0309)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0289)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0245)

《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、すべてで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 67.20%であり、直前の鎮痛剤を投与していない症例の有効率 85.78%に比べて低かった。一般的に直前の鎮痛剤を使用している症例は、直前の鎮痛剤を投与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、直前の鎮痛薬の投与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，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<0.0001)
- 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，「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 66.35%であり，軽い鎮痛剤を投与していない症例の有効率 82.78%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，軽い鎮痛剤を

投与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<0.0001)
- 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=0.3896)
- 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<0.0001)
- 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」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実施した。その結果、「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 61.81%であり、軽い麻薬を投与されていない症例の有効率 78.99%に比べて低かった。一般的に直前に軽い麻薬が投与された症例は、軽い麻薬が投与され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<0.0001)
- 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=0.0003)
- 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=0.0048)
- 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=0.0543)
- 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・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=0.0210) 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」、「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（肺癌）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」、「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「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより「ビスホスホネート使用歴の有無」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（多発性骨髄腫）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」、「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「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 68.31%であり、強い麻薬を投与されていない症例の有効率 77.43%に比べて高かった。一般的に直前に強い鎮痛剤が投与された症例は、強い麻薬を投与され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=0.0179)
- 年齢 (p=0.0149)
- 入院・外来の別 (p=0.2102)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0193)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0147)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0135)

- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0154)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.5064)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0215)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0276)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.1810)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0874)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0193)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0200)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0203)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.1714)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0210)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0293)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.2292)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0166)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0185)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0370)
- 他合併症の有無 (p=0.0197)
- 肝障害の有無 (p=0.0267)
- 腎障害の有無 (p=0.0152)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.7525)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0751)
- 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=0.0131)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0720)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0170)
- 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=0.0194)
- 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=0.0168)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0164)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0189)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0145)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0171)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0260)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0163)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0131)
- 最大1回投与量 (p=0.0175)
- 最小希釈液量 (p=0.0150)

- 最小投与間隔 (p=0.0463)
- 最小点滴時間 (p=0.0220)
- 使用期間 (p=0.0753)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0153)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0193)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0141)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0152)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0436)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0157)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0153)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0096)

《ビスホスホネート使用歴の有無》

要因別解析によって「ビスホスホネート使用歴の有無」に有意差 (p=0.0309) 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」, 「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 (肺癌) 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」, 「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「使用期間」で有意差が認められなかった。このことより「ビスホスホネート使用歴の有無」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 (多発性骨髄腫) 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」, 「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「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。

ビスホスホネート使用歴がある症例では有効率が 84.21%であり、ビスホスホネート使用歴がない症例の有効率 75.63%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、一般的にビスホスホネート使用歴がある症例は、ビスホスホネート使用歴がない症例に比べて、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=0.0434)
- 年齢 (p=0.0227)
- 入院・外来の別 (p=0.0630)
- 原疾患 (胃癌) の有無 (p=0.0277)
- 原疾患 (肝癌) の有無 (p=0.0333)
- 原疾患 (甲状腺癌) の有無 (p=0.0291)

- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0343)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.3746)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0784)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0352)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0491)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.1364)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0318)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0459)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.3375)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0015)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0183)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0114)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0099)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0200)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0193)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0336)
- 他合併症の有無 (p=0.0262)
- 肝障害の有無 (p=0.0327)
- 腎障害の有無 (p=0.0303)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0715)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0625)
- 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=0.0266)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0240)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0314)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.2881)
- 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=0.0179)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0269)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0281)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0264)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.1832)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0239)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0267)
- 最大1回投与量 (p=0.0320)
- 最小希釈液量 (p=0.0303)

- 最小投与間隔 (p=0.0383)
- 最小点滴時間 (p=0.0306)
- 使用期間 (p=0.0517)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0265)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0366)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0391)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0267)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0234)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0232)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0268)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0227)

《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、「入院・外来の別」、「原疾患（乳癌）の有無」、「原疾患（肺癌）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（乳癌）の有無」、「原疾患（肺癌）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。

使用期間が‘6 ヶ月未満’の症例の有効率は 72.77%で、‘6 ヶ月以上 1 年未満’の症例の有効率は 78.21%、‘1 年以上’の症例の有効率は 80.96%であった。このことより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=0.0033)
- 年齢 (p=0.0007)
- 入院・外来の別 (p=0.3844)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0019)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0020)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0014)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0026)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.0302)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0024)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0032)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.5803)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.1135)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0026)

- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0066)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0053)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0463)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0015)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0033)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0244)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術 (p=0.0015)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症 (p=0.0026)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0050)
- 他合併症の有無 (p=0.0022)
- 肝障害の有無 (p=0.0032)
- 腎障害の有無 (p=0.0011)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.2778)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0432)
- 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=0.0014)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0140)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0059)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0019)
- 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=0.0015)
- 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=0.0020)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0018)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0023)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0016)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0017)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0007)
- 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=0.0012)
- 最小希釈液量 (p=0.0015)
- 最小投与間隔 (p=0.0116)
- 最小点滴時間 (p=0.0045)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0012)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0031)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0025)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0012)

- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0353)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0005)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0015)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0002)

《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（ $p=0.0139$ ）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、「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「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」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。

白金製剤を併用している症例では有効率が 61.82%であり、白金製剤を併用していない症例の有効率 77.10%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=0.0157)
- 年齢 (p=0.0103)
- 入院・外来の別 (p=0.0395)
- 原疾患（胃癌）の有無 (p=0.0132)
- 原疾患（肝癌）の有無 (p=0.0113)
- 原疾患（甲状腺癌）の有無 (p=0.0081)
- 原疾患（腎癌）の有無 (p=0.0068)
- 原疾患（前立腺癌）の有無 (p=0.6896)
- 原疾患（多発性骨髄腫）の有無 (p=0.0157)
- 原疾患（大腸癌）の有無 (p=0.0182)
- 原疾患（乳癌）の有無 (p=0.0992)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.2066)
- 原疾患（小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0206)
- 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無 (p=0.0204)
- 初回骨病変確認から投与開始までの期間 (p=0.0210)
- 骨関連事象の合併症・既往歴の有無 (p=0.0229)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折 (p=0.0061)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫 (p=0.0108)
- 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療 (p=0.0489)

- 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=0.0076)
- 他臓器転移の有無 (p=0.0110)
- 他合併症の有無 (p=0.0062)
- 肝障害の有無 (p=0.0075)
- 腎障害の有無 (p=0.0097)
- 直前の鎮痛剤投与の有無 (p=0.0380)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0187)
- 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=0.0088)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0235)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0081)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0143)
- 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=0.0078)
- 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=0.0082)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0083)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0147)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0083)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0091)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.0118)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0049)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.0054)
- 最大1回投与量 (p=0.0098)
- 最小希釈液量 (p=0.0093)
- 最小投与間隔 (p=0.0241)
- 最小点滴時間 (p=0.0094)
- 使用期間 (p=0.0002)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0091)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0113)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0079)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0416)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0126)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0087)
- 併用薬剤・植物アルカロイド (p=0.0337)

《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）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、「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 81.31%であり、ホルモン治療薬を併用していない症例の有効率 71.14%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=0.0007)
- 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=0.0146)
- 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=0.6216)
- 原疾患（肺癌）の有無 (p=0.0058)
- 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=0.0012)
- 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<0.0001)
- 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=0.0005)
- 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<0.0001)
- 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)

《併用薬剤（分子標的薬）の有無》

要因別解析によって「併用薬剤（分子標的薬）の有無」に有意差 (p=0.0460) 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」，「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」，「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」，「他臓器転移の有無」，「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」，「併用薬剤・白金製剤」，「併用薬剤・ホルモン治療薬」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」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、「年齢」, 「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」, 「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」, 「他臓器転移の有無」, 「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」, 「併用薬剤・白金製剤」, 「併用薬剤・ホルモン治療薬」及び「併用薬剤・植物アルカロイド」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では有効率が 70.06%であり, 分子標的薬を併用していない症例の有効率 77.32%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=0.0201)
● 年齢	(p=0.0673)
● 入院・外来の別	(p=0.0321)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p=0.0375)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p=0.0328)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p=0.0392)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p=0.0461)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p=0.8744)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0154)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p=0.0349)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.0877)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.1046)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0347)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0735)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0545)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.1037)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0627)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0255)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0790)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0404)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0445)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0521)
● 他合併症の有無	(p=0.0405)

● 肝障害の有無	(p=0.0474)
● 腎障害の有無	(p=0.0467)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0193)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無	(p=0.0251)
● 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=0.0444)
● 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無	(p=0.0321)
● 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無	(p=0.0449)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無	(p=0.0388)
● 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=0.0494)
● 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=0.0396)
● 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無	(p=0.0431)
● ビスホスホネート使用歴の有無	(p=0.0373)
● 原疾患に対する化学療法の有無	(p=0.0383)
● 原疾患に対する放射線療法の有無	(p=0.0457)
● 投与開始前の抜歯歴の有無	(p=0.4060)
● 投与開始後の抜歯の有無	(p=0.0776)
● 投与開始後の歯根治療の有無	(p=0.1110)
● 最大1回投与量	(p=0.0689)
● 最小希釈液量	(p=0.0500)
● 最小投与間隔	(p=0.0277)
● 最小点滴時間	(p=0.0351)
● 使用期間	(p=0.0081)
● 併用薬剤の有無	(p=0.0445)
● 併用薬剤・アルキル化薬	(p=0.0348)
● 併用薬剤・白金製剤	(p=0.0613)
● 併用薬剤・代謝拮抗薬	(p=0.0435)
● 併用薬剤・ホルモン治療薬	(p=0.0983)
● 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質	(p=0.0431)
● 併用薬剤・植物アルカロイド	(p=0.1278)

《併用薬剤（植物アルカロイド）の有無》

要因別解析によって「併用薬剤（植物アルカロイド）の有無」に有意差（ $p=0.0305$ ）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」，「原疾患（前立腺癌）の有無」，「他臓器転移の有無」，「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」，「併用薬剤・白金製剤」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「併用薬剤・植物アルカロイドの有無」で有意差が認められたのは、「年齢」, 「原疾患（前立腺癌）の有無」, 「他臓器転移の有無」, 「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」, 「併用薬剤・白金製剤」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。

植物アルカロイドを併用している症例では有効率が 71.72%であり, 植物アルカロイドを併用していない症例の有効率 77.81%に比べて低かった。一般的に植物アルカロイドを併用している症例は, 植物アルカロイド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=0.0088)
● 年齢	(p=0.0501)
● 入院・外来の別	(p=0.0095)
● 原疾患（胃癌）の有無	(p=0.0300)
● 原疾患（肝癌）の有無	(p=0.0223)
● 原疾患（甲状腺癌）の有無	(p=0.0241)
● 原疾患（腎癌）の有無	(p=0.0166)
● 原疾患（前立腺癌）の有無	(p=0.6754)
● 原疾患（多発性骨髄腫）の有無	(p=0.0426)
● 原疾患（大腸癌）の有無	(p=0.0262)
● 原疾患（乳癌）の有無	(p=0.0002)
● 原疾患（肺癌）の有無	(p=0.0145)
● 原疾患（小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0348)
● 原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	(p=0.0193)
● 初回骨病変確認から投与開始までの期間	(p=0.0316)
● 骨関連事象の合併症・既往歴の有無	(p=0.0100)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・病的骨折	(p=0.0246)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・脊髄圧迫	(p=0.0215)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への放射線治療	(p=0.0140)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・骨病変への外科的手術	(p=0.0231)
● 骨関連事象の合併症・既往歴・高カルシウム血症	(p=0.0230)
● 他臓器転移の有無	(p=0.0673)
● 他合併症の有無	(p=0.0162)
● 肝障害の有無	(p=0.0251)
● 腎障害の有無	(p=0.0326)
● 直前の鎮痛剤投与の有無	(p=0.0100)

- 直前の鎮痛剤投与・軽い鎮痛剤の有無 (p=0.0183)
- 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=0.0292)
- 直前の鎮痛剤投与・軽い麻薬の有無 (p=0.0183)
- 直前の鎮痛剤投与・強い麻薬の有無 (p=0.0183)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与の有無 (p=0.0260)
- 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=0.0284)
- 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=0.0244)
- 直前高カルシウム血症治療薬投与・ステロイドの有無 (p=0.0265)
- ビスホスホネート使用歴の有無 (p=0.0241)
- 原疾患に対する化学療法の有無 (p=0.0246)
- 原疾患に対する放射線療法の有無 (p=0.0287)
- 投与開始前の抜歯歴の有無 (p=0.3319)
- 投与開始後の抜歯の有無 (p=0.0888)
- 投与開始後の歯根治療の有無 (p=0.1453)
- 最大1回投与量 (p=0.0337)
- 最小希釈液量 (p=0.0332)
- 最小投与間隔 (p=0.0111)
- 最小点滴時間 (p=0.0115)
- 使用期間 (p=0.0024)
- 併用薬剤の有無 (p=0.0284)
- 併用薬剤・アルキル化薬 (p=0.0155)
- 併用薬剤・白金製剤 (p=0.0971)
- 併用薬剤・代謝拮抗薬 (p=0.0243)
- 併用薬剤・ホルモン治療薬 (p=0.0398)
- 併用薬剤・分子標的薬 (p=0.0786)
- 併用薬剤・抗腫瘍性抗生物質 (p=0.0197)

Table 2-4 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	1365				Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
性別	男	679	507	172	74.67%		p=0.1256
	女	686	537	149	78.28%		
年齢	65歳未満	570	427	143	74.91%		p=0.2437
	65歳以上	794	617	177	77.71%		

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	1365				Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
	不明・未記載	1	0	1	0.00%		
入院・外来の別	入院	549	372	177	67.76%		p<0.0001
	外来	775	641	134	82.71%		
	入院⇔外来	40	30	10	75.00%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
妊娠の有無	無	686	537	149	78.28%		-
	有	0	0	0	-		
	不明・未記載	0	0	0	-		
原疾患（胃癌）の有無	無	1350	1035	315	76.67%		p=0.1340
	有	15	9	6	60.00%		
原疾患（肝癌）の有無	無	1355	1041	314	76.83%		p=0.0023
	有	10	3	7	30.00%		
原疾患（甲状腺癌）の有無	無	1360	1042	318	76.62%		p=0.0881
	有	5	2	3	40.00%		
原疾患（腎癌）の有無	無	1328	1021	307	76.88%		p=0.0480
	有	37	23	14	62.16%		
原疾患（前立腺癌）の有無	無	346	229	117	66.18%		p<0.0001
	有	333	278	55	83.48%		
原疾患（多発性骨髄腫）の有無	無	1185	893	292	75.36%		p=0.0109
	有	180	151	29	83.89%		
原疾患（大腸癌）の有無	無	1322	1017	305	76.93%		p=0.0428
	有	43	27	16	62.79%		
原疾患（乳癌）の有無	無	227	159	68	70.04%		p=0.0004
	有	459	378	81	82.35%		
原疾患（肺癌）の有無	無	1158	920	238	79.45%		p<0.0001
	有	207	124	83	59.90%		
原疾患（小細胞性肺癌）の有無	無	1351	1037	314	76.76%		p=0.0272
	有	14	7	7	50.00%		
原疾患（非小細胞性肺癌）の有無	無	1303	1008	295	77.36%		p=0.0011
	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	489	343	146	70.14%	p<0.0001	
	1ヵ月以上 3ヵ月未満	197	151	46	76.65%		
	3ヵ月以上 1年未満	220	174	46	79.09%		
	1年以上3年未満	214	173	41	80.84%		
	3年以上	129	108	21	83.72%		
	不明・未記載	116	95	21	81.90%		

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	1365				Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
骨関連事象の合併症・既往歴の有無	無	799	680	119	85.11%		p<0.0001
	有	566	364	202	64.31%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
病的骨折	無	1187	919	268	77.42%		p=0.0373
	有	178	125	53	70.22%		
脊髄圧迫	無	1248	973	275	77.96%		p<0.0001
	有	117	71	46	60.68%		
骨病変への放射線治療	無	1070	874	196	81.68%		p<0.0001
	有	295	170	125	57.63%		
骨病変への外科的手術	無	1328	1020	308	76.81%		p=0.1137
	有	37	24	13	64.86%		
高カルシウム血症	無	1231	948	283	77.01%		p=0.1645
	有	134	96	38	71.64%		
他臓器転移の有無	無	692	546	146	78.90%		p=0.0351
	有	672	497	175	73.96%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
他合併症の有無	無	754	586	168	77.72%		p=0.2479
	有	610	457	153	74.92%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
肝障害の有無	無	1280	987	293	77.11%		p=0.0336
	有	84	56	28	66.67%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
腎障害の有無	無	1242	947	295	76.25%		p=0.5782
	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	682	585	97	85.78%		p<0.0001
	有	683	459	224	67.20%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
軽い鎮痛剤の有無	無	842	697	145	82.78%		p<0.0001
	有	523	347	176	66.35%		
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	不明・未記載	0	0	0	-		p=0.8952
	無	1281	979	302	76.42%		
	有	84	65	19	77.38%		
軽い麻薬の有無	不明・未記載	0	0	0	-		p<0.0001
	無	1166	921	245	78.99%		
	有	199	123	76	61.81%		
強い麻薬の有無	不明・未記載	0	0	0	-		p=0.0210
	無	1223	947	276	77.43%		
	有	142	97	45	68.31%		

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	1365				Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
	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	1217	921	296	75.68%		p=0.0507
	有	148	123	25	83.11%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
ビスホスホネートの有無	無	1346	1032	314	76.67%		p=0.1763
	有	19	12	7	63.16%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
カルシトニンの有無	無	1355	1038	317	76.61%		p=0.2576
	有	10	6	4	60.00%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
ステロイドの有無	無	1354	1037	317	76.59%		p=0.2979
	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	1231	931	300	75.63%		p=0.0309
	有	133	112	21	84.21%		
	不明・未記載	1	1	0	100.00%		
原疾患に対する化学療法の有無	無	432	328	104	75.93%		p=0.7322
	有	933	716	217	76.74%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
原疾患に対する放射線療法の有無	無	1114	856	258	76.84%		p=0.5107
	有	251	188	63	74.90%		
	不明・未記載	0	0	0	-		
投与開始前の抜歯歴の有無	無	972	753	219	77.47%		p=0.5904
	有	20	17	3	85.00%		
	不明・未記載	373	274	99	73.46%		
投与開始後の抜歯の有無	無	1183	905	278	76.50%		p=0.1906
	有	20	18	2	90.00%		
	不明・未記載	162	121	41	74.69%		
投与開始後の歯根治療の有無	無	1173	903	270	76.98%		p=1.0000
	有	12	9	3	75.00%		
	不明・未記載	180	132	48	73.33%		
最大1回投与量	4 mg より大	1	1	0	100.00%	p=0.0540	
	4 mg	1323	1006	317	76.04%		
	4 mg 未満	34	31	3	91.18%		
	不明・未記載	7	6	1	85.71%		
最小希釈液量	100 mL より大	16	15	1	93.75%	p=0.1887	
	100 mL	1301	994	307	76.40%		
	100 mL 未満	48	35	13	72.92%		
	不明・未記載	0	0	0	-		

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	1365				1044	321
最小投与間隔	1回のみ投与	238	174	64	73.11%	p=0.5417	
	3週未満	24	18	6	75.00%		
	3~4週	1025	801	224	78.15%		
	4週より大	66	45	21	68.18%		
	不明・未記載	12	6	6	50.00%		
最小点滴時間	15分未満	0	0	0	-		p=0.0659
	15分	388	310	78	79.90%		
	15分より大	975	733	242	75.18%		
	不明・未記載	2	1	1	50.00%		
使用期間	6ヵ月未満	639	465	174	72.77%	p=0.0014	
	6ヵ月以上 1年未満	280	219	61	78.21%		
	1年以上	436	353	83	80.96%		
	不明・未記載	10	7	3	70.00%		
併用薬剤の有無	無	122	94	28	77.05%		p=1.0000
	有	1243	950	293	76.43%		
アルキル化薬	無	1203	913	290	75.89%		p=0.1686
	有	162	131	31	80.86%		
白金製剤	無	1310	1010	300	77.10%		p=0.0139
	有	55	34	21	61.82%		
代謝拮抗薬	無	1110	849	261	76.49%		p=1.0000
	有	255	195	60	76.47%		
ホルモン治療薬	無	648	461	187	71.14%		p<0.0001
	有	717	583	134	81.31%		
分子標的薬	無	1208	934	274	77.32%		p=0.0460
	有	157	110	47	70.06%		

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	1365				Mann-Whitney 検定	Fisher's exact test
抗腫瘍性抗生物質	無	1279	978	301	76.47%		p=1.0000
	有	86	66	20	76.74%		
植物アルカロイド	無	1068	831	237	77.81%		p=0.0305
	有	297	213	84	71.72%		
中止・脱落の有無	無	384	311	73	80.99%		p=0.0157
	有	980	733	247	74.80%		
	不明・未記載	1	0	1	0.00%		

2.3.4 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 2-5 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 2-5 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
	投与開始前	投与開始後			
脊髄圧迫	なし	なし	1231	(97.78)	p<0.0001
		あり	28	(2.22)	
	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	920	(85.34)	p=0.0001
		あり	158	(14.66)	
	あり	なし	234	(78.26)	
		あり	65	(21.74)	
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)	

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			
高カルシウム血症	なし	なし	1219	(98.15)	p<0.0001
		あり	23	(1.85)	
	あり	なし	122	(90.37)	
		あり	13	(9.63)	

2.4 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。

2.4.1 小児

小児（15歳未満）の症例は報告されなかった。

2.4.2 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 2-6](#) に示す。

高齢者の副作用発現症例率は 19.45% であり、非高齢者の副作用発現症例率 14.29% と比較して有意 ($p=0.0139$) に高かった (2.2.4 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 156 例に 217 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 106 件、血中クレアチニン増加が 13 件、血中尿素増加が 11 件、発熱及び腎機能障害が各 9 件、顎骨壊死が 8 件であった。重篤な副作用は、49 例に 55 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 21 件、顎骨壊死が 8 件、血中クレアチニン増加及び骨髄炎が各 3 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 2-6 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	156例	19.45%	p=0.0139
65歳未満	574例	82例	14.29%	
不明	1例	1例	100.00%	
合計	1377例	239例	17.36%	

高齢者の有効性について、Table 2-7 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 77.71% であり、非高齢者の 74.91% と比較して、有意差は認められなかった（ $p=0.2437$ ）。

Table 2-7 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	794例	617例	77.71%	p=0.2437
65歳未満	570例	427例	74.91%	
不明	1例	0例	0.00%	
合計	1365例	1044例	76.48%	

2.4.3 妊産婦

妊産婦の症例は報告されなかった。

2.4.4 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 2-8 に示す。

腎機能障害有の副作用発現症例率は 25.00% であり、腎機能障害無の副作用発現症例率 16.53% と比較して有意（ $p=0.0243$ ）に高かった（2.2.4 副作用に影響を及ぼす可能性のある要因〈腎障害の有無〉の項参照）。

腎機能障害を有する患者では、31 例に 46 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 24 件、血中クレアチニン増加が 5 件及び腎機能障害が 4 件であった。

重篤な副作用は 6 例 9 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、顎骨壊死及び関節痛が各 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 2-8 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	31 例	25.00%	p=0.0243
腎機能障害 無	1252 例	207 例	16.53%	
不明・未記載	1 例	1 例	100.00%	
合計	1377 例	239 例	17.36%	

腎機能障害患者の有効性について、Table 2-9 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（ $p=0.5782$ ）は認められなかった。

Table 2-9 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=0.5782
腎機能障害 無	1242 例	947 例	76.25%	
不明・未記載	1 例	1 例	100.00%	
合計	1365 例	1044 例	76.48%	

2.4.5 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 2-10 に示す。

肝機能障害有の副作用発現症例率は 10.59% であり、肝機能障害無の副作用発現症例率 17.74% と比較して有意（ $p=0.1033$ ）に低かった。

肝機能障害を有する患者では、9 例に 13 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 7 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、肝機能患者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 2-10 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	9 例	10.59%	p=0.1033
肝機能障害 無	1291 例	229 例	17.74%	
不明・未記載	1 例	1 例	100.00%	
合計	1377 例	239 例	17.36%	

肝機能障害患者の有効性について、Table 2-11 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肝機能障害有の症例で 66.67%であり、肝機能障害無の症例の 77.11%と比較して、有意差（ $p=0.0336$ ）がみとめられた（2.2.4 副作用に影響を及ぼす可能性のある要因〈肝機能障害の有無〉の項参照）。

Table 2-11 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=0.0336
肝機能障害 無	1280 例	987 例	77.11%	
不明・未記載	1 例	1 例	100.00%	
合計	1365 例	1044 例	76.48%	

2.4.6 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。

2.4.6.1 低カルシウム血症（血中カルシウム減少含む）

162 例（11.76%）に、低カルシウム血症が認められた。重篤と判断された 29 例 29 件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 2-12 に示す。

このうち症例番号 6 及び 17 は特定使用成績調査（投与開始 1 年以降）で、初めて低カルシウム血症が確認された。

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などの発現に十分注意する必要がある。

Table 2-12 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	81	前立腺癌	4	4	20070813	20090205	-	6.95	未回復
7	男	60	肺癌(分類不能)	4	-	20070823	20070827	9.1	8.0	未回復
8	女	64	多発性骨髄腫	4	4	20070918	20071019	8.5	4.8	回復
9	女	51	腎癌	4	3	20070519	20070524	9.2	7.5	未回復
10	男	75	前立腺癌	4	3	20071026	20080110	8.0	5.4	未回復
11	男	69	多発性骨髄腫	4	-	20071115	20071128	8.5	6.9	回復
12	男	68	大腸癌	4	2	20071012	20071023	8.7	7.7	未回復
13	男	72	前立腺癌	4	2	20071205	20080416	9.5	5.7	回復
14	男	59	肺癌(分類不能)	4	-	20071203	20071217	8.3	7.7	未回復
15	男	78	肺癌(分類不能)	4	4	20071204	20080804	-	6.1	未回復
16	男	71	前立腺癌	4	-	20071005	20071019	8.3	6.5	軽快
17	男	77	前立腺癌	4	4	20071218	20091020	9.0	10.0	回復
18	男	82	前立腺癌	4	4	20080111	20080704	-	8.10	回復
19	女	79	その他(腺癌)	4	-	20080109	20080122	9.6	8.0	未回復
20	女	79	肺癌(分類不能)	4	-	20080108	20080111	10.9	7.7	未回復

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
			不能)							復
21	男	62	前立腺癌	4	3	20080131	20080206	8.2	6.5	未回復
22	男	71	前立腺癌	4	-	20080104	20080107	8.3	6.2	未回復
23	女	60	非小細胞性肺癌	4	-	20080129	20080204	9.4	7.8	回復
24	女	54	腎癌	4	4	20080208	20080219	10.7	6.9	未回復
25	男	84	前立腺癌	4	3	20080215	20080219	-	-	回復
26	男	68	前立腺癌	4	3	20071214	20080111	9.1	7.2	未回復
27	男	78	前立腺癌	4	4	20080222	20080324	8.6	6.5	未回復
28	男	75	前立腺癌	4	4	20080325	20080331	9.0	6.7	未回復
29	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

2.4.6.2 腎機能障害

腎機能障害発現症例の一覧を [Table 2-13](#) に示す。

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, 34 例に 50 件に認められた。

このうち症例番号 8, 24 及び 30 は特定使用成績調査 (投与開始 1 年以降) で, 初めて腎機能障害が確認された。

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 2-13 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
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	72	前立腺癌	4	30	4	無	重篤でない	不明	0.8	1.28
	血中クレアチニン増加								重篤でない	未回復	-	-
9	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
10	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	1.41
	血中尿素増加								重篤でない	回復	-	-
11	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	-	-
12	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
13	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,血中クレアチン増加)	重篤	不明	2.35	1.46
	血中尿素増加								重篤	不明	-	-

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	急性腎不全	女	73	乳癌	4	30	4	無	重篤	軽快	1.1	1.2
15	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
16	腎機能障害	男	72	前立 腺癌	4	15	4	無	重篤	未回復	1.02	1.04
	腎機能障害								重篤	未回復	-	-
17	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
18	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
19	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	-	1.04
	血中尿素増 加								重篤で ない	軽快	-	-
	血中クレア チニン増加								重篤で ない	未回復	-	-
	血中尿素増 加								重篤で ない	未回復	-	-
20	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
21	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
22	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	0.83
	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	-	-
23	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	-	-
24	血中クレア チニン増加	女	57	乳癌	4	30	3	無	重篤で ない	未回復	0.7	1.2
25	血中クレア チニン増加	女	71	多発 性骨	4	30	3	無	重篤	回復	0.72	0.7

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
	血中尿素増加			髄腫					重篤	回復	-	-
26	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
27	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	3.11
	腎機能障害				4	30	4		重篤で ない	未回復	-	-
28	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
29	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
30	腎機能障害	女	61	乳癌	4	30	4	無	重篤で ない	未回復	0.6	1.34
31	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
32	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	-	-
33	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
34	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

2.4.6.3 骨壊死関連事象

骨壊死関連の事象は 20 例 20 件について Table 2-14 に示す。

このうち症例番号 5, 6, 10, 14, 15 及び 17 は特定使用成績調査 (投与開始 1 年以降) で、初めて骨壊死関連症状が確認された。

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 2-14 骨関連事象発現症例

症例番号	副作用名	性別	年齢	原疾患	1回投与量 (mg)	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。 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。
3	骨髄炎	男	56	前立腺癌	4	4	回復	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。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。
4	顎骨壊死	女	59	乳癌	4	4	回復	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。
5	骨髄炎	男	72	前立腺癌	4	4	未回復	2007年2月8日～2008年11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年間の抜歯歴は不明との記載であった。担当医師のコメントでは「2008年11月27日、近医歯科より口腔内腫脹、排膿

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
								の難治化あり。当院歯科にて歯周病の診断となる。抗生剤・鎮痛薬で加療していたが上の歯は全て脱落した。その後は他院転院のため不明。」とのことであった。本剤との因果関係あり、併用薬デカドロンを本剤以外の要因としてあげていた。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。
6	顎骨壊死	男	74	多発性骨髄腫	4	4	回復	調査票で本剤投与開始から約1年間の内容を受け取った後に、詳細調査票で有害事象が報告された。その両方の内容をまとめると、以下の通りである。多発性骨髄腫を原疾患とする症例で、2007年1月9日～2008年2月19日ま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。2008年2月18日に左上顎第一小臼歯部腫脹にて歯科受診。2008年3月19日に抜歯。2008年4月7日壊死骨の除去。2008年4月25日時点では歯肉発赤あり、排膿あり。2008年8月末には、排膿少量、腫脹なし、疼痛なしで、ほぼ症状なし。診断名は上顎骨壊死であり、担当医師は非重篤としていたが、依頼者判定を重篤とした。
7	顎骨壊死	男	82	多発性骨髄腫	4	3	軽快	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。
8	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						軽快	
9	骨障害	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

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
								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。
10	歯牙損傷	女	72	乳癌	4	4	不明	2007年9月13日～2009年2月4日まで本剤が投与されたが，2009年4月22日に肝不全のため死亡した。「右下顎歯が欠けたと記載があるが詳細不明」との記載があったため，関連不明の有害事象として取り扱ったが，非重篤と判定した。
11	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。
12	骨炎	男	69	肺癌(分類不能)	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。
13	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，鎮痛剤など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。
14	顎骨壊死	男	60	多発性骨髄腫	4	4	不明	2007年9月26日～2009年12月3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年間の抜歯歴はない。本症例は再調査不能症例であり，発現日不明で投与中止約8ヵ月後に死亡された。
15	骨髄炎	女	70	乳癌	4	4	軽快	2007年12月12日～2009年12月15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

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
								コメントでは、2009年11月初めより下あご右側部の疼痛・腫脹・出血あり、歯科受診にて、下顎骨骨髓炎と診断され、本剤を中止した。腐骨除去を施行され、経過良好」ろのことであった。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。
16	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した。
17	齲歯	女	50	乳癌	4	4	不明	2007年9月18日～2008年10月6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。本症例は歯科治療の為に本剤を中止した1年後に「左側下顎骨骨髓炎」の有害事象が発現した。依頼者は1年以上経過後の発症であるため、関連なしとし、原因は齲歯である事が判明したため、齲歯を関連性ありとして依頼者採択とした。
18	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。
19	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。
20	顎骨壊死	男	66	前立腺癌	4	4	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

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
								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。

2.5 中止・脱落症例

中止・脱落症例の内訳を Table 2-15 に示す。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 2-15 中止・脱落症例の内訳

中止・脱落理由	症例数 (%)
中止・脱落あり	989 (71.82)
その他	183 (18.50)
原疾患の悪化	160 (16.18)
原疾患の悪化,その他	3 (0.30)
原疾患の悪化,死亡	25 (2.53)
原疾患の悪化,転院	7 (0.71)
原疾患の悪化,有害事象の発現	2 (0.20)
原疾患の悪化,有害事象の発現,死亡	1 (0.10)
死亡	312 (31.55)
死亡,その他	1 (0.10)
死亡,転院	3 (0.30)
転院	214 (21.64)
転院,その他	2 (0.20)
有害事象の発現	73 (7.38)
有害事象の発現,その他	1 (0.10)
有害事象の発現,転院	1 (0.10)
不明	1 (0.10)

2.6 死亡症例

死亡症例のうち，副作用は 4 例報告された。死に至った副作用（PT 名）は脳出血，（原因不明）死亡，播種性血管内凝固及び骨髄異形成症候群であった。

3 使用成績調査及び特定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、1365 例を有効性解析対象症例として集計解析をした。

3.1 安全性

- 安全性解析対象症例 1377 例中 239 例（17.36%）に 323 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 11.62%、血中クレアチニン増加が 1.23%、血中尿素増加が 1.16%、発熱が 1.09%、顎骨壊死が 0.80%であった。
- 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%、脱水、齲歯、血中尿素減少及び C-反応性蛋白増加が各 0.15%、肺炎、副鼻腔炎、骨髄異形成症候群、脳新生物、播種性血管内凝固、高カルシウム血症、低アルブミン血症、譫妄、脳出血、回転性めまい、胃炎、歯肉痛、腸管穿孔、皮膚炎、骨障害、顎痛、水腎症、頻尿、尿閉、良性前立腺肥大症、状態悪化、死亡、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、好酸球数増加、リンパ球減少、総蛋白増加、白血球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び歯牙損傷が 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）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。

3.2 有効性

- 有効性解析対象症例 1365 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 76.48%（1044 例/1365 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（小児、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）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。

3.3 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などの対応を検討する。