

## 審査報告書

平成 18 年 1 月 18 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

[ 販 売 名 ] ゾメタ注射液 4mg

[ 一 般 名 ] ゾレドロン酸水和物

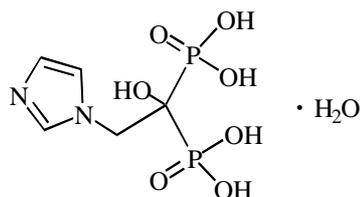
[ 申 請 者 ] 日本チバガイギー株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 16 年 10 月 29 日

[ 剤型・含量 ] 注射剤 1 バイアル中ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg) を含有する

[ 申請区分 ] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[ 化学構造 ]



分子式 : C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量 : 290.10

化学名 : (1-ヒドロキシ-2-イミダゾール-1-イルエチリデン)ジホスホン酸一水和物

[ 特記事項 ] なし

[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 18 年 1 月 18 日作成

[ 販 売 名 ] ソメタ注射液 4mg  
[ 一 般 名 ] ゾレドロン酸水和物  
[ 申 請 者 ] 日本チバガイギー株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 16 年 10 月 29 日  
[ 剤型・含量 ] 注射剤 1 パリアル中ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg) を含有する

### 審査結果

提出された資料から、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効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果のもとで承認して差し支えないと判断した。

[ 効能・効果 ] (下線部今回追加)

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・用量 ] (下線部今回追加)

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。

[ 指 示 事 項 ]

1. 市販後調査において、低カルシウム血症、腎機能障害、骨壊死の副作用発現を重点項目として調査を実施すること。また、2年を越えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、2年を越えて継続投与した際の安全性情報について収集し、適切に情報提供すること。
2. 固形癌骨転移にともなう骨病変、特に造骨性骨病変に対する本薬の作用機序のさらなる明確化について検討し、情報提供すること。

## 審査報告 (1)

平成 17 年 12 月 16 日作成

### I. 品目の概要

[販 売 名] ゾメタ注射液 4mg

[一 般 名] ゾレドロン酸水和物

[申 請 者] 日本チバガイギー株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 10 月 29 日

[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル中ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg) を含有する

[申請時の効能・効果] (下線部今回申請時追加)

悪性腫瘍による高カルシウム血症、固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変

[申請時の用法・用量] (下線部今回申請時追加)

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。

固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変

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。

[特記事項] なし

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ゾレドロン酸水和物 (以下、本薬) は、スイス・チバガイギー社 (現 ノバルティスファーマ社) においてビスホスホン酸関連化合物の一つとして開発された。本薬を含むビスホスホン酸関連化合物は、生体内において骨吸収 (溶骨) が亢進した破骨細胞近傍に集積し、破骨細胞に取り込まれて細胞内のメバロン酸代謝経路を抑制することにより、破骨細胞に対する抑制効果を示すと考えられている。

国内において、本薬の臨床開発は19■■年■■月より主に悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象として行われ、2004年10月に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を効能・効果として承認された。今回、悪性腫瘍骨転移患者を対象とした本薬の国内臨床試験成績等に基づいて、「固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変」の適応追加に関する承認事項一部変更承認申請がなされた。

海外において、本薬は「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を適応として初めてカナダで2000

年8月に承認され、2005年11月時点では「悪性腫瘍による高カルシウム血症」及び「多発性骨髄腫及び固形腫瘍骨転移」の適応について米国、カナダ、EU諸国、スイス等世界96カ国で承認されている。

なお、以下の記載においては、本薬の投与量はゾレドロン酸水和物ではなくゾレドロン酸として記載した。

## 2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床試験に関する資料

### 3.1 薬理作用に関する資料

#### (1) 提出された資料の概略

本薬の悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する承認申請時には、効力を裏付ける試験（高カルシウム血症モデルを用いた試験、骨代謝に対する作用、腫瘍性骨溶解に対する作用、局所炎症性骨溶解に対する作用及び腫瘍誘発疼痛に対する作用）、作用機序に関する試験（破骨細胞形成阻害作用、ファルネシルニリン酸合成酵素阻害作用、破骨細胞におけるアポトーシス誘導作用、骨芽細胞のオステオプロテゲリン産生刺激作用）及び一般薬理試験の成績が提出されている（平成16年6月28日付薬機発第525号審査結果通知書、審査報告(1)ホ項参照）。今回の固形腫瘍骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変の効能追加申請に際しては、新たに実施された前立腺癌細胞誘発骨病変モデルに対する薬理試験成績が評価資料として、また参考資料として公表論文1報が提出された。なお、副次的薬理、安全性薬理及び薬力学的薬物相互作用について新たな試験成績は提出されていない。

#### <前立腺癌由来細胞誘発骨病変に対する作用1>（評価資料、公表論文：なし）

ヒト前立腺癌PC-3MM2細胞を右膝関節から脛骨髄腔内に移植した雄性マウスに、本薬0.68、3.4、17及び85 $\mu$ g/kgを移植後7日目から1日2回5週間皮下投与した。対照としてパクリタキセル200 $\mu$ g/マウスを1週間に1回腹腔内投与した。

脛骨のX線像において溶媒群でみられる腫瘍細胞による溶骨性病変に対して、本薬は用量依存的な抑制作用を示し、本薬17 $\mu$ g/kg以上を投与した群では画像上で完全な抑制作用を示した。一方、パクリタキセルは画像上では骨破壊に対して僅かな抑制作用しか示さなかった。なお、本薬及びパクリタキセルは、腫瘍重量、大動脈傍リンパ節への転移及び体重に対して影響は認められていない。

#### <前立腺癌由来細胞誘発骨病変に対する作用2>（参考資料、公表論文：Clin Cancer Res 9: 295-306, 2003）

ヒト前立腺癌PC-3又はLuCaP23.1細胞を脛骨髄腔内に移植した雄性マウスに、本薬5 $\mu$ g/マウスを移植日より週2回皮下投与した。

PC-3細胞を移植した脛骨では溶骨性病変が形成された。画像においては本薬投与により溶骨性病変が抑制される傾向が認められ、また本薬投与群の腫瘍量（腫瘍量/全組織量）は溶媒投与

群に比べて有意に減少した(本薬投与群  $20.7 \pm 2.9\%$ 、溶媒投与群  $59.8 \pm 11.6\%$ 、 $p=0.022$ 、 $n=5$ )。

LuCaP23.1 細胞を移植した脛骨では造骨性病変が形成された。本薬投与により造骨性病変の形成抑制は認められなかったが、組織像では皮質骨の外側への骨の形成は溶媒投与群と比べて抑制された。本薬投与群では溶媒投与群に比べて腫瘍量(腫瘍量/全組織量)が有意に減少した(本薬投与群  $11.4 \pm 1.5\%$ 、溶媒投与群  $39.6 \pm 3.3\%$ 、 $p<0.001$ 、 $n=5$ )。また、LuCaP23.1 移植脛骨における骨芽細胞面は、腫瘍細胞を移植しない無処置の脛骨と比べて増加したが、溶媒投与群と本薬投与群との間に差は認められなかった。一方、破骨細胞面は本薬投与により溶媒投与群と比べて減少した。

## (2) 機構における審査の概略

### 1) 本薬の造骨性病変に対する作用について

機構は、造骨性病変を有する患者において骨関連事象が発生する機序について説明を求めた。

申請者は、ヒト前立腺癌細胞移植モデルにおいて、造骨性病変の形成とともに破骨細胞の存在が組織学的に確認されていること、造骨性病変を有する患者において組織学的に溶骨性病変の存在が示されていること、造骨性病変は、正常の新生骨に比べて石灰化が損なわれ、質的にもろく脆弱な骨が形成され、その微細構造は骨吸収と骨形成の両方が亢進した結果を反映していると考えられること、造骨性病変を有する患者において、骨吸収マーカーが顕著に上昇していること等から、造骨性病変を有する患者においても、骨吸収が過剰に亢進している状態及び溶骨性病変が存在することが示唆されており、当該患者における骨関連事象については、主に骨病変の中の骨吸収が亢進した部位で生じると推察していると回答した。

また、申請者は、造骨性病変における破骨細胞の役割と本薬の作用について、以下のように考察している。

造骨性病変を形成する前立腺癌細胞においても、破骨細胞の形成・活性化因子である副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)及び Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL)の発現が確認されており(Prostate 52: 20-33, 2002)これらが病変部位での破骨細胞の増殖・活性化並びに骨吸収の亢進に関与すると推察される。また、造骨性病変を形成するヒト化ラットモデルを用いて造骨性病変に対する破骨細胞の役割が検討されており、骨吸収は腫瘍細胞の近傍及び腫瘍細胞の浸潤部位において亢進しており、骨形成が進行した部位には破骨細胞は殆ど存在しなかったとされている(Prostate 58: 406-413, 2004)。実際、造骨性病変を形成する前立腺癌細胞 LuCaP23.1 の移植モデルにおいて、本薬の骨吸収抑制により、組織形態計測における破骨細胞面の減少、骨梁間隙の減少及び骨梁幅の増加が認められ、組織学的検査で腫瘍量が溶媒投与群と比べて有意に小さくなっている。以上より、本薬は、造骨性病変を形成する腫瘍細胞による骨転移部位における骨吸収の亢進を抑制することが示唆されている。

機構は、造骨性病変部位においても破骨細胞による骨吸収の亢進が見られ、本薬が破骨細胞に作用することで造骨性病変部位の骨吸収を抑制する点については、申請者の説明より概ね了承した。ただし、悪性腫瘍の骨転移によって造骨性病変が形成される機序は明確になっていない上に、破骨細胞及び破骨前駆細胞以外の骨代謝にかかわる細胞の機能に対して本薬がどのような影響を及ぼすのかについても明確になっていないと考える。したがって、本薬による造骨性病変部位に対する作用機序については、今後更なる検討が必要であると考えます。

## 2) 腫瘍への効果：抗腫瘍効果、アポトーシス誘導、薬剤分布との関係について

機構は、溶骨性病変が認められたヒト前立腺癌 PC-3MM2 細胞移植モデルにおいて、本薬投与により腫瘍重量の低下が認められなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PC-3MM2 細胞移植モデルでは、癌細胞の増殖は主に骨周囲の筋肉で認められている。本薬は、他の腫瘍移植モデルにおいても、骨髄内の腫瘍に対して腫瘍サイズの抑制を示すものの、骨髄外で増殖した腫瘍に対しては抑制作用がないことが報告されている (Br J Haematol 116: 278-290, 2002、Clin Cancer Res 9: 295-306, 2003)。したがって、本モデルにおいて本薬投与による腫瘍重量の低下が認められなかった理由は、腫瘍の増殖部位によるものと考えられる。本薬による骨髄内の腫瘍細胞の増殖抑制作用の機序としては、本薬が骨吸収を抑制することで骨からの増殖因子の放出が抑制され、骨髄内の腫瘍細胞の増殖が抑制されることが考えられる。また、本薬は、骨に高濃度に存在する一方で、血中を含む骨以外の臓器では比較的速やかに消失することから、骨転移による溶骨性病変では、破骨細胞による骨吸収に伴い骨に吸着した本薬が骨髄中に限局的に存在する可能性が考えられる。すなわち、骨吸収の亢進した部位に存在する腫瘍細胞に対して、本薬の直接的な抗腫瘍効果がもたらされると考えられる。

一方、骨髄外の腫瘍に対しては、本薬の曝露が十分でないこと及び骨髄内のように骨吸収抑制による二次的な抑制作用が期待できないため、抑制作用が認められない可能性も否定できないと考える。しかし、*in vivo*における本薬の抗腫瘍効果についての詳細は未だ不明である。

機構は、以上の回答を踏まえ、いくつかの *in vivo* 試験において腫瘍細胞の増殖抑制が示されているものの、本薬による骨関連事象の発現抑制に *in vitro* で認められた腫瘍細胞の増殖抑制効果が寄与しているか否かは明確ではないものと考えられる。

## 3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## 3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回の申請に際して、新たな資料は提出されていないが、高カルシウム血症に対する使用法とは異なり、今回の申請効能では繰り返し投与されることが想定されることから、機構は初回申請時に提出された反復投与毒性試験成績より本薬の反復投与時のリスクを考察した。イヌを用いた間欠投与試験では、本薬は3週間間隔の間欠投与において、投与回数の増加に伴って毒性発現が増強する傾向が認められた。特に腎毒性については比較的低用量から観察されており、イヌ6カ月間間欠投与試験において、TKパラメータから見て臨床投与量の2~3倍である0.23mg/kg/回の3回投与では腎臓に病理組織学的変化は認められていないが、9回投与では腎尿細管の変性/壊死所見が観察されている。以上の結果から、本薬の投与が長期化する際には腎毒性の発現に注意が必要と考えられる。

## 4. 臨床試験の試験成績に関する資料

### 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験

#### (1) 提出された資料の概略

本薬を悪性腫瘍骨転移患者に静脈内投与した際の薬物動態は、国内外の計4つの臨床試験(海

外：503 及び 506 試験、国内：J001 及び 1101 試験）において検討され、初回申請時に既に提出されて記載されている(平成 16 年 6 月 28 日付薬機発第 525 号審査結果通知書、審査報告(1)へ項参照)。したがって、本審査報告書においては、本薬の薬物動態に影響する因子と考えられる腎機能及び体重と、薬物動態パラメータとの関係について、今回の承認事項一部変更承認申請時に申請者より提示された考察を記載する。

## 1) 腎機能について

国内外で実施した上記の 4 臨床試験成績を基に、悪性腫瘍骨転移患者における腎機能と本薬の薬物動態パラメータとの関係、及び見かけの全身クリアランスと腎クリアランスとの関係を考察した。

腎機能の指標であるクレアチンクリアランス ( $CL_{cr}$  (mL/min)); 血清クレアチニン値から算出)と腎クリアランス ( $CL_r$  (L/h)); 尿中排泄量<sub>0-24h</sub>/AUC<sub>0-24h</sub>)とは、強い相関ではないものの ( $r^2=0.264$ )、有意に正に相関し ( $p<0.001$ )、ほぼ原点を通る回帰直線が得られた ( $CL_r = 0.0357 \times CL_{cr} + 0.542$ )。この結果から、本薬の  $CL_r$  は  $CL_{cr}$  にほぼ比例すると申請者は考察している。

一方、見かけの全身クリアランス ( $CL_{app}$  (L/h)); 投与量/AUC<sub>0-24h</sub>) は  $CL_{cr}$  の低下に伴い若干低下する傾向がみられたが、統計学的に有意な相関は見られず、その回帰直線 ( $CL_{app} = 0.0204 \times CL_{cr} + 7.70$ ) の切片の 90%信頼区間 (5.41 ~ 10.0) に原点は含まれなかった。

また、 $CL_r$  は  $CL_{app}$  の一部であることから、 $CL_{app}$  と  $CL_r$  とは、強い相関ではないものの ( $r^2=0.258$ )、統計学的に有意な相関がみられた ( $p<0.001$ )。しかしながら、回帰直線 ( $CL_{app} = 0.976 \times CL_r + 5.97$ ) の切片の 90%信頼区間 (4.63 ~ 7.32) に原点は含まれなかった。また、この切片の値 (5.97) は、4 つの臨床薬理試験で得られた見かけの  $CL_{app}$  の平均値 9.46 (標準偏差 3.69L/h) の約 63%に相当し、この切片から推定されるクリアランスを差し引いた残りの約 40%が、 $CL_{app}$  のうち  $CL_r$  が担う割合であると考えられ、累積尿中排泄率(投与量の約 40%)とも一致した。

腎機能の低下により、仮に  $CL_{cr}$  が 100mL/min から 10mL/min に低下 (-90%)した場合、 $CL_r$  は 4.11L/h から 0.899L/h へと低下 (-78%)するが、 $CL_{app}$  は 9.74L/h から 7.90L/h へと、その低下率 (-19%) は  $CL_r$  の低下に比べて相対的に低かった。したがって、腎機能 ( $CL_{cr}$ ) の低下により本薬の  $CL_r$  が低下し、これに伴い  $CL_{app}$  も低下するが、 $CL_{app}$  の低下率は  $CL_r$  の低下率程には大きくないと考えられ、本薬の血漿中濃度は腎機能障害の程度により顕著に増加する可能性は低いと申請者は考察している。

## 2) 民族的要因(体重)について

国内外の臨床試験(海外 503 試験及び国内 1101 試験)成績のうち、同一の用法・用量(4mg を 15 分間)で本薬を静脈内投与(初回投与)した際の薬物濃度推移を比較したところ、外国人患者と日本人患者とで類似したパターンが認められたものの、日本人患者の  $C_{max}$  及び AUC<sub>0-24h</sub> は外国人患者のそれに比べて高い傾向が認められた。

Mean ± SD	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
日本人患者	426 ± 101	576 ± 130

外国人患者	264 ± 86	419 ± 218
-------	----------	-----------

これは、国内臨床試験の 10 例のうち 9 例が女性であるため、海外臨床試験（7 例中男性 3 例、女性 4 例）に比べ、国内試験の被験者が低体重であったことが要因であると申請者は考察している。

また、例数は少ないものの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は体重に対して負の相関が認められ（それぞれ  $r^2=0.420$  及び  $r^2=0.302$ ）、体重の増加により血漿中薬物濃度は低くなる傾向が示唆された。一方、 $CL_{app}$  と  $CL_r$  の体重に対する相関に関しては、決定係数（それぞれ  $r^2=0.234$  及び  $r^2=0.250$ ）は比較的低いものの、体重に対して明らかな正の相関が認められた。これらのことから、体重は本薬の薬物動態における個体間変動因子の一つであると申請者は考察している。

日本人と外国人の  $CL_{app}$  及び  $CL_r$  の個別値の比較では、いずれのパラメータもその平均値は日本人の方が低いが、体重補正後の日本人と外国人の  $CL_{app}$  及び  $CL_r$  の個別値は、いずれのパラメータも両民族間でよく一致したことから、日本人と外国人の薬物動態パラメータの差異は、人種差によるものではなく、個体間の体重差が要因であると申請者は考察している。

また、非臨床試験成績から得られた本薬の薬物動態学的特性、すなわち本薬は骨組織に移行後長期間にわたり滞留する一方、骨以外の組織へ移行した薬物は血漿中濃度の低下とともに速やかに消失するという特性を考慮すると、静脈内投与後の初期に腎臓を介して尿中排泄された量以外の体内に残存している薬物量は、ほぼ骨移行量に近似できると考えられる。そこで、国内外の臨床試験で得られた投与後 24 時間までの累積尿中排泄量と投与量から体内残存率（ $R_{t0-24h}$ ）を算出し、日本人と外国人の成績を比較した結果、 $R_{t0-24h}$  は用量及び用法に依存せず、日本人（ $59.5 \pm 19.1\%$ ）と外国人（ $61.0 \pm 14.6\%$ ）とで、民族による違いは認められなかった。したがって、本薬の標的臓器である骨組織への移行量には民族による違いはないと申請者は推測している。

## （2）機構における審査の概要

機構は、本薬をヒトに 4 週間隔で反復投与した際の骨組織中濃度推移について、マスバランスを踏まえて考察し、承認申請時に設定した用法・用量の妥当性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

本薬の静脈内投与後、投与量の約 40% が尿中排泄され、残りの約 60% が骨組織に移行し、長期にわたり骨組織に滞留すると考える。骨組織からの本薬の消失過程については、投与後から長期間にわたり薬物動態を検討する必要があるため、ヒトを含めた大動物においては技術上検討が困難である。一方、小動物のラットを用いて経時的に骨組織中薬物濃度推移を検討したが、成長に伴う組織容量の変化のため、本薬の正確な骨組織中濃度推移は検討できなかった。なお、現在までに得られている非臨床試験成績から総合的に判断すると、骨組織に分布した本薬は、骨組織そのものの骨代謝回転と同様のサイクル（数年間）で緩慢に消失すると考えられ、3~4 週間毎の繰り返し投与では定常状態には達しないと推察している。また、本薬の作用部位は溶骨過程が亢進している部位であることから、他の部位と比べて薬物の分布や消失（血漿中への再分布）速度が異なると考えられる。以上より、本薬の投与量及び投与間隔は、全身的なマスバランスを考慮した骨組織中濃度推移からではなく、臨床的側面から設定した。

機構は、本薬の作用部位である溶骨過程の亢進している骨組織における骨代謝が、その他の骨組織における骨代謝と異なるのであれば、全身的なマスバランスを考慮した本薬の骨組織中濃度と有効性との関係についての考察が困難であるとの申請者の主張は理解可能と考える。しかし、申請された3～4週間毎の反復投与では本薬の骨組織中濃度は定常状態に達しないこと、また、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の審査報告書に記載したとおり、腎機能障害の程度により血漿中濃度が顕著に影響を受ける可能性があることと機構は判断していることから、本薬を腎機能障害のある患者に長期投与した際の安全性、特に顎骨壊死等の骨関連の有害事象については、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える（平成16年6月28日付薬機発第525号審査結果通知書、審査報告（1）へ項、2.参照）。

## 4.2 臨床試験

### (1) 提出された資料の概略

本申請における評価資料として、国内臨床試験3試験、海外臨床試験7試験が提出された。なお、このうち国内2試験（J001試験及び1101試験）、海外2試験（503試験及び506試験）は既承認の効能・効果である「悪性腫瘍による高カルシウム血症」における承認申請の際に申請資料として提出されている。

**<海外薬物動態試験：試験番号：503、試験期間：19■■年■■月～20■■年■■月（データ集計時点）、公表論文：J Clin Pharmacol 42: 1228-1236, 2002>**

本試験は、本薬4～16mgを5分間又は15分間単回静脈内投与又は4週間毎に反復静脈内投与した際の薬物動態（PK）の検討及び薬力学（PD）的評価を目的とし、悪性腫瘍骨転移患者を対象として米国3施設で実施された多施設共同無作為化非盲検臨床試験である。なお、本試験は、単回投与試験及び2年間の継続投与試験で構成されている。

本試験成績は、本薬の既承認の効能・効果における承認審査の際に、評価資料（へー13）として提出されている。

**<海外薬物動態試験：試験番号：506、試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月（データ集計時点）、公表論文：J Clin Pharmacol 43: 154-162, 2003>**

本試験は、本薬4mgを単回及び反復投与した際の本薬のPK、PD及びPK/PD相関性を検討することを主目的とし、腎機能の異なる悪性腫瘍骨転移患者を対象として米国及びカナダの4施設で実施された多施設共同非盲検臨床試験である。

本試験成績は、本薬の既承認の効能・効果における承認審査の際に、評価資料（へー14）として提出されている。

**<国内第I相臨床試験：試験番号：J001、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月>**

本試験は、本薬2mg、4mg及び8mgを5分間単回静脈内投与した際の忍容性及び安全性の検討を主目的とし、悪性腫瘍骨転移患者を対象として国内2施設で実施された非盲検臨床試験である。

本試験成績は、本薬の既承認の効能・効果における承認審査の際に、評価資料（へー15）として提出されている。

**<国内臨床試験：試験番号：1101、試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月>**

本試験は、本薬 4mg を 15 分間単回静脈内投与した際の PK を検討する目的で、国内 2 施設で実施された非盲検臨床試験である。

本試験成績は、本薬の既承認の効能・効果における承認審査の際に、評価資料（へー16）として提出されている。

**<国内第Ⅲ相臨床試験：(試験番号：1501、試験期間：2000 年 5 月～2003 年 5 月、公表論文：J Clin Oncol. 23(15):3314-3321, 2005)>**

本試験は、乳癌骨転移患者を対象として本薬 4mg 及び 8mg の有効性について、プラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討する目的で、国内 53 施設 55 診療科で実施された、多施設共同、ランダム割付、プラセボ対照、二重盲検群間比較臨床試験である。

本試験への登録開始後に先行する海外第Ⅲ相臨床試験（010 試験、011 試験及び 039 試験）において、本薬投与による腎機能障害の発生を理由として、本薬 8mg 群の投与量が 4mg へ変更されたことを踏まえ、当初設定されていた本薬 8mg 群を削除し、試験群を本薬 4mg 群とプラセボ群の 2 群比較臨床試験とする試験実施計画書の改訂が行われている。なお、治療群の変更前に 8mg 群に組み入れられた症例は 6 例（うち 1 例は未投与）であった。

**<海外第Ⅰ相臨床試験：試験番号：003、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表論文：Clin Cancer Res. 7:478-485, 2001>**

本試験は、本薬を 0.1～8mg を単回静脈内投与した際の安全性を検討する目的で、悪性腫瘍骨転移患者を対象として米国 2 施設で実施された第Ⅰ相臨床試験である。

**<海外第Ⅱ相臨床試験：試験番号：007、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表論文：Cancer. 91(7):1191-1200, 2001>**

本試験は、本薬 0.4mg、2mg 及び 4mg（5 分間投与）の用量反応性を検討することを目的とし、乳癌骨転移及び多発性骨髄腫で溶骨性骨病変を有する患者を対象として、対照薬をパミドロン酸二ナトリウム 90mg（2 時間投与）と設定し、米国 28 施設及び英国 5 施設で実施された多施設共同、ランダム割付、二重盲検群間比較臨床試験である。

**<海外臨床第Ⅲ相臨床試験：試験番号：010、試験期間：19■■年■■月～20■■年■■月、公表論文：Cancer J. 7(5):377-387, 2001>**

本試験は、乳癌骨転移患者及び多発性骨髄腫患者を対象として、本薬 4mg 及び 8mg の有効性について、対照薬パミドロン酸二ナトリウム 90mg に劣らないことを検証し、安全性を検討することを目的とした、海外 248 施設で実施された多施設共同、ランダム割付、二重盲検群間比較臨床試験である。

本試験への患者登録終了後に本薬による腎機能障害の発生を理由として、試験実施中に投与時間を 5 分から 15 分に変更、また、本薬 8mg 群については、投与量を 4mg/回とする変更が行われている。本薬 8mg 群に登録された患者については、本薬 8/4mg 群として集計、解析が行われている。なお、上記変更に伴い、試験結果の統計学的解析の主解析は対照薬群と本薬 4mg 群の比較に変更された。

<海外臨床第Ⅲ相臨床試験：試験番号：011、試験期間：19■■年■■月～20■■年■■月、公表論文：J Clin Oncol. 21(16):3150-3157, 2003>

本試験は、各種悪性腫瘍（乳癌、多発性骨髄腫、前立腺癌を除いた癌腫）の骨転移患者を対象として、本薬 4mg 及び 8mg の有効性について、プラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討することを目的とした、海外 141 施設で実施された多施設共同、ランダム割付、プラセボ対照、二重盲検群間比較臨床試験である。

本試験は前記 010 試験と同様に変更が行われ、それに伴い、試験結果の統計学的解析の主解析はプラセボ群と本薬 4mg 群の比較に変更された。

<海外臨床試験：試験番号：039、試験期間：1998 年 6 月～2001 年 1 月、公表論文：J Natl Cancer Inst. 94(19):1458-1468, 2002>

本試験は、前立腺癌骨転移患者のうち、内分泌療法施行中に原疾患の進行が生化学的に確認された患者を対象として、本薬 4mg 及び 8mg の有効性について、プラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討することを目的とした、海外 136 施設で実施された多施設共同、ランダム割付、プラセボ対照、二重盲検群間比較臨床試験である。

本試験は前記 010 試験と同様に変更が行われ、それに伴い、試験結果の統計学的解析の主解析はプラセボ群と本薬 4mg 群の比較に変更された。

## (2) 機構における審査の概略

### 1) 本薬の臨床的位置付けについて

今般の申請資料において、申請者は本薬の臨床的位置付けについて、以下のように記載している。

悪性腫瘍骨転移の様式は、溶骨性骨転移、造骨性骨転移及び両方がみられる混合型があるが、いずれの様式においても、骨吸収が起こること及び骨転移の成立に破骨細胞が重要であることから、骨吸収抑制作用を示すビスホスホン酸には、乳癌のみならず前立腺癌のような造骨性骨転移においても有効性が期待される。本薬の臨床試験成績からも悪性腫瘍の骨転移に対する有効性が示されており、癌腫を問わずに本薬の有効性を示すことが確認できたと考える。本薬は、固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変に対する治療薬として世界 80 カ国以上で使用されており、乳癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変に対する標準治療薬として米国臨床腫瘍学会（ASCO）ガイドラインにも記載されている等、その有用性は公知のものである。

機構は、申請者により提示された資料以外にも、以下に示す資料を確認した。

世界の臨床腫瘍医が参考に行っている教科書である Cancer, principles and practice in oncology (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) には、悪性腫瘍の骨転移に対するビスホスホン酸の使用について、乳癌骨転移及び多発性骨髄腫に対するパミドロン酸及び本薬の有効性についての記載があり、本薬については、溶骨性骨転移及び造骨性骨転移の両方に有効性が示されていると記載されている（なお、その根拠として引用されている文献は今般の評価資料の公表論文となっている）。また、本教科書には、いくつかのレトロスペクティブな検討と併せ、溶骨性骨転移に対しては癌腫を問わず、有効であるとしている。

米国立がん研究所（National Cancer Institute、NCI）により公表されている PDQ®

(Physicians Data Query, NCI's comprehensive cancer database, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/>) は、悪性腫瘍領域における peer-reviewed summaries であり、多くの臨床腫瘍医に参考にされている。この PDQ®での記載は以下のとおりである。

乳癌の治療に関しては、骨転移を伴う場合には骨関連事象を減少させる目的でビスホスホン酸を投与することを検討すべきである。また、ビスホスホン酸としては、パミドロン酸の他に、本薬が挙げられており、本薬についてはパミドロン酸と少なくとも同等の有効性があると記載されている(2005年10月21日版)。

多発性骨髄腫の治療に関しては、ビスホスホン酸としてパミドロン酸と本薬が挙げられており、骨関連事象の発生を減少させる治療の選択肢として記載されている(2005年11月3日版)。

前立腺癌の治療に関しては、骨転移の有無とは関係なく、内分泌療法による骨量減少による骨折を予防する上で、パミドロン酸の有効性が記載されており、骨転移のある患者に対する骨関連事象の予防については、現在評価が行われていると記載されている(2005年10月19日版)。

その他、肺癌の治療に関する記載にはビスホスホン酸についての記載は認められない。

米国の19の主要がんセンターで構成される National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が作成しているがん診療ガイドライン ([http://www.nccn.org/professionals/physicians\\_gls](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls)) は世界の臨床腫瘍医に参考にされているものの一つである。その中で記載は以下のとおりである。

乳癌に関する診療ガイドライン(2005年第2版、2005年5月31日公表)では、骨転移が存在し、予後が3カ月以上で血清クレアチニン 3.0mg/dL 未満の場合に、化学療法あるいは内分泌療法と、パミドロン酸あるいは本薬を、クエン酸カルシウム 500mg 並びにビタミン D 400IU と共に投与することが推奨されている。また、本薬はパミドロン酸より優れていると記載されている。なお、引用されている文献は今般の申請における海外 010 試験の公表論文となっている。

多発性骨髄腫に関する診療ガイドライン(2006年第1版、2005年11月2日公表)では、パミドロン酸及び本薬は疼痛の軽減、骨関連合併症を減少させることが示されていると記載され、全ての患者にビスホスホン酸の投与が推奨されるとしている。

前立腺癌に関する診療ガイドライン(2005年第2版、2005年7月26日公表)では、本薬の骨転移による骨関連事象の発現抑制及び、内分泌療法による骨量減少と骨粗鬆症に対して有効であることが記載され、ビスホスホン酸を内分泌療法及び化学療法と併用して用いることが推奨されている。

非小細胞肺癌に関する診療ガイドライン(2006年第1版、2005年11月22日公表)では、症状のある骨転移が存在する場合には、ビスホスホン酸を投与することを検討すべきと記載され、根拠として海外 011 試験の公表論文が提示されている。

また、成人における癌疼痛に関する診療ガイドライン(2005年第2版、2005年5月24日公表)では、びまん性の骨転移による疼痛が存在する場合には、ビスホスホン酸を副腎皮質ホルモンや放射線同位元素と共に使用することが治療の選択肢の一つとして挙げられている。

ASCO は臨床腫瘍医を中心とした世界最大の学会であるが、本学会よりビスホスホン酸の使

用に関するガイドラインが、乳癌については2000年、多発性骨髄腫については2002年に公表され、さらに乳癌に関するガイドラインについては、2003年に改訂されている（J Clin Oncol 21: 4042-4057, 2003, J Clin Oncol 18: 1378-1391, 2000, J Clin Oncol 20: 3719-3736, 2002）。このガイドラインには、以下のような内容が示されている。

乳癌について、骨シンチグラムで陽性かつ単純レントゲン写真、CTあるいはMRIで骨破壊が認められる場合に、ビスホスホン酸の投与を推奨あるいは検討すべきとしており、ビスホスホン酸のオプションとして本薬の臨床試験成績と共に記載されている。

多発性骨髄腫については、骨破壊が存在する場合や骨量減少が認められる場合にはビスホスホン酸の投与が推奨される旨の記載がなされている。

なお、乳癌及び多発性骨髄腫の両方のガイドラインで腎機能障害が存在する場合の注意事項についての記載がある。

その他の癌腫に関して、ビスホスホン酸の使用についての記載あるいは関連のガイドラインは出ていない。

機構は、教科書、総説及びガイドライン等が作成された時期により若干それぞれの記載事項に違いが認められるものの、上記を踏まえ、悪性腫瘍の骨病変に対する治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

本薬の乳癌骨転移で溶骨性骨転移のある患者及び多発性骨髄腫の患者に対する有効性は、本薬と同じビスホスホン酸構造を有する類薬パミドロン酸と少なくとも同程度の有効性が示されており、ビスホスホン酸の投与は治療の選択肢の一つと考えられている。しかし、今般の申請効能・効果、すなわち「固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変」における有効性について現時点では、前立腺癌及び肺癌を含む各種固形癌においては、その有効性が示されているとする記載や投与を推奨する記載も見られるものの、乳癌骨転移や多発性骨髄腫に対する本薬の使用に比してそのコンセンサスは得られていないものとする。

なお、抗がん剤併用療法に関する検討委員会（厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬食品局審査管理課）において乳癌の溶骨性骨転移に対して類薬であるパミドロン酸二ナトリウム90mgの有効性は医学・薬学上公知として承認事項一部変更承認がなされている（2004年11月26日）。また、機構は、本薬の既承認の効能・効果（悪性腫瘍による高カルシウム血症）における承認審査報告書（平成16年6月28日付薬機発第525号審査結果通知書、審査報告（1）2.（1））においても、乳癌の溶骨性骨転移に対する本薬とパミドロン酸二ナトリウムの有効性及び臨床的位置付けは同等であると理解しており、現時点で得られているガイドライン等からも同一の理解をしている。

## 2) 悪性腫瘍による骨病変について

機構は、今般の申請効能・効果においては、本薬が癌腫にかかわらず骨転移（骨病変）による問題を予防（発現抑制）するという有効性が示されているとしている科学的根拠について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

骨転移又は骨病変を起こす病態は、固形癌及び多発性骨髄腫のいずれにおいても、腫瘍細胞によって活性化された破骨細胞により、骨吸収が亢進されている状態といえる。骨は硬組織で

あることから、腫瘍細胞が増殖し骨転移巣を拡大するためには転移空間の確保が必要であり、腫瘍細胞から副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTHrP）等の破骨細胞活性化因子が産生され、活性化された破骨細胞により骨吸収が促進される。骨吸収が促進されると骨基質から放出されたトランスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）により腫瘍細胞からの PTHrP の産生が促進される。また、骨基質からはインスリン様増殖因子（IGF）等の細胞増殖を促進する因子も放出され、腫瘍細胞の増殖が促進されるといった悪循環が繰り返される。この破骨細胞活性化因子として、固形癌では PTHrP が代表的なものであり、多発性骨髄腫では Receptor Activator of NF- B ligand（RANKL）の関与が示唆されている。

これらの骨転移又は骨病変が骨関連事象を起こす病態は、上記と同じく、腫瘍細胞によって活性化された破骨細胞による骨吸収が亢進している状態であり、骨関連事象の大半を占める病的骨折は溶骨性病変により発現し、溶骨性病変が骨関連事象を起こす病態と考えられる。

固形癌骨転移における骨病変としては、溶骨性病変、造骨性病変あるいはその両方が混在する混合型がある。現在のところ、破骨細胞活性化因子（PTHrP、RANKL 等）を主として産生する腫瘍細胞の場合は溶骨性病変を形成することが明らかとなっているが、造骨性病変の発生機序はよく解明されていない。造骨性病変は、骨吸収に引き続く骨形成の過程において、通常の骨のリモデリングとは異なり腫瘍細胞から産生される骨芽細胞活性化因子（Endothelin-1 等）の刺激等により骨芽細胞が増殖し無秩序に形成されると考えられる。しかしながら、高率に造骨性病変を来す前立腺癌骨転移においても骨吸収マーカーが上昇する等、溶骨性変化が認められており、癌種にかかわらず固形癌骨転移には溶骨性病変が存在し、病的骨折等の骨関連事象は骨転移部位における骨吸収が原因となって起こると考えている。本薬の作用機序は、破骨細胞の機能抑制及びアポトーシスを誘導することで、破骨細胞による骨吸収を抑制することであり、溶骨性病変の形成並びに進展を抑制する。したがって、溶骨性病変が存在する固形癌骨転移においては、癌種を問わず、有効性が期待できると考える。

機構は、現在公表されている研究報告等やその総説の内容について確認し、申請者の回答の内容と大きな差異がないことを確認した。機構は、本薬の作用機序が骨吸収の抑制であれば、骨吸収を生じている病態において本薬の有効性は期待できると考えられるものの、癌腫により予後、癌の進行形式の臨床的特徴、並びに抗悪性腫瘍剤や放射線照射の有効性が異なることを考えると、本薬の有効性について臨床的に得られる利益が癌腫により異なる可能性があると考ええる。申請者は、癌腫にかかわらず固形癌骨転移に伴う骨関連事象の発生機序は同一であるとしており、そのため本薬は同様に有効性を示すと説明しているが、実施された臨床試験においても骨関連事象の発生率に差が認められており、現時点では骨関連事象の発生機序が癌腫により異ならないと考える点は仮説の段階であると考ええる。機構は、本薬の臨床的な有効性が癌腫を問わず示されるとすることは考察の域を出ておらず、臨床試験において有効性が示されていることが重要であると考ええる。なお、臨床試験の有効性については次項「3）有効性について」に記載した。

### 3) 有効性について

#### < 有効性に関する評価項目の妥当性について >

「1）本薬の臨床的位置付け」の項に記載したように、乳癌の溶骨性骨転移に対するパミドロン酸二ナトリウムの有効性及び安全性については、医学・薬学上公知として当該効能・効果に

については承認事項一部変更承認がなされたが、その承認の基となった抗がん剤併用療法検討会「抗がん剤報告書：パミドロネート（乳癌）」は、臨床試験に関する公表論文等を根拠に作成されており、臨床試験毎の評価項目や評価方法の妥当性については検討されていない。

機構は、今般の申請効能・効果については、既承認の効能・効果と同様、本薬による腫瘍縮小効果等の腫瘍自体に対する効果を目的としたものではないため、臨床試験において設定された評価項目及び評価方法の適切性について検討を行った。

本薬の有効性を評価する目的で実施された第 相臨床試験においては、有効性を評価するため、以下の表に示した評価項目が設定された。

表：本薬の第 相臨床試験における主な有効性評価項目一覧

評価項目	010 試験	011 試験	039 試験	1501 試験
骨関連事象（SRE）が発現した患者の割合				
最初の骨関連事象（SRE）が発現するまでの期間				
SRE rate				
骨関連事象（SRE）多重イベント解析				

：主要評価項目、 ：副次評価項目

：国内 1501 試験のみで設定されていた SRE rate は、「総 SRE 発現件数」を「各症例における本薬投与開始日から最終観察日までの期間を合計した全観察期間」で除した罹患率で、単位時間（人年）あたりの平均 SRE 発現件数として設定された。

機構は、教科書や総説等の記載から、**悪性腫瘍の骨病変の存在により生じる問題としては、疼痛、骨折、脊椎骨の圧迫骨折等による脊髄圧迫症候群、それらによる日常生活動作の制限を含む QOL の低下、高カルシウム血症が挙げられるが、**機構は、当該申請効能・効果においての有効性を示すためには、臨床試験において上記の事象を適切に評価できる指標が設定されている必要があると考える。

本薬の有効性を評価する目的で実施された第 相臨床試験（海外 010 試験、海外 011 試験、海外 039 試験及び国内 1501 試験）においては、骨病変に起因する事象の発生を減少あるいは遅延させる効果を評価するために骨関連事象（Skeletal Related Events、SRE）の発生をイベントとして評価する方法で行われている。SRE は「骨病変に対する放射線治療」、「骨病変に対する外科的治療」、「病的骨折」、「脊髄圧迫」とされ、海外 039 試験ではこれらに加え「抗悪性腫瘍薬の変更」も SRE として設定された。また、悪性腫瘍による骨病変が存在する場合に臨床的に重要なイベントである「高カルシウム血症」が SRE から除かれているが、副次評価項目としてはイベントとして「高カルシウム血症」を SRE に含めた場合の評価が行われている。

機構は、海外 039 試験において「抗悪性腫瘍薬の変更」が SRE に加えられた意義については、SRE の発現により病状の増悪と判断されて行われる場合があることは理解できるが、その他に、骨病変以外の病状の増悪によっても抗悪性腫瘍薬の変更が行われ得る場合があること、すなわち、海外 039 試験の目的は本薬が腫瘍細胞に対し直接作用を見るものではなく、本薬の適切な評価イベントではないと考えられることから、海外 039 試験における SRE の設定を他の臨床試験と異なる設定とした意義は不明と考える。しかし、機構は、本薬群及びプラセボ群

共に同じ評価が行われることから、海外 039 試験の成績の評価において、主要評価項目の解析と共に SRE の内容、副次評価項目の解析と併せて評価することで適正な評価は可能と判断する。

上記から、機構は、各試験において SRE と設定された事象は、前項「2) 悪性腫瘍による骨病変について」に記載した悪性腫瘍による骨病変に起因する事象として臨床上問題となる内容が適正にイベントとして設定されており、本薬の当該効能・効果に関する有効性の評価項目として妥当であると判断する。また、機構は、提出された資料における海外第 相臨床試験 3 試験 (010 試験、011 試験及び 039 試験) の主要評価項目として設定されている「SRE が発現した患者の割合」は本薬の有効性を示す評価指標として適切なものと判断する。

機構は、国内第 相臨床試験 (1501 試験) の主要評価項目として設定されている「SRE rate」については、同日に複数の SRE イベントが発生した場合に、海外臨床試験ではイベント発現件数毎に 1 件と集計しているのに対し、国内臨床試験では同日に発現したイベントはまとめて 1 件として集計しているという違いがあり、イベント発生数が海外臨床試験よりも少なく評価される可能性があるものの、本薬の臨床の有効性の評価として許容可能であり、副次評価項目として海外と同じ評価項目が設定されていることを補足的に併せて、国内臨床試験成績の評価は可能と判断した。

同様に、有効性に関する副次評価項目として設定されている高カルシウム血症を含む SRE 発現割合 (海外 010 試験及び海外 011 試験)、個々の SRE 発現割合 (海外 010 試験、海外 011 試験及び海外 039 試験)、最初の SRE が発現するまでの期間 (海外 010 試験、海外 011 試験及び海外 039 試験)、SMR (症例毎の SRE 件数を全観察期間 (年) で除したもの) (海外 010 試験、海外 011 試験及び海外 039 試験) 等については、本薬の有効性について主要評価項目と併せて補足的に評価する上で、妥当な評価項目と判断した。

#### < 各臨床試験における設定の違いと検証される臨床的仮説について >

悪性腫瘍の骨病変に対する有効性を評価する目的で施行された臨床第 相試験においては、対照薬、対象患者及び主要評価項目は各々表のような設定となっている。

表：各臨床試験における対照薬、対象患者、主要評価項目について

試験番号	対照薬	対象患者	主要評価項目
010 試験	パミドロン酸	多発性骨髄腫 (溶骨性骨病変のみ) 乳癌骨転移 (溶骨性骨転移不問)	SRE 発現割合
011 試験	プラセボ	乳癌及び前立腺癌を除いた固形癌 (骨病変が 3 カ所以上の場合には 溶骨性骨転移不問)	SRE 発現割合
039 試験	プラセボ	前立腺癌骨転移	SRE 発現割合 (化学療法の変更を SRE に含めて設定)
1501 試験	プラセボ	乳癌骨転移 (溶骨性骨転移必須)	SRE rate (SRE の発現件数/ 人年)

機構は各試験について以下のような審査上の論点があると考えます。

010 試験は、SRE 発現抑制に関して、本薬の類薬パミドロン酸に対する非劣性を検証する目

的で実施された海外第 相臨床試験である。本試験の対象患者は、過去にパミドロン酸のプラセボに対する優越性を示すために実施され、多発性骨髄腫並びに溶骨性骨転移を有する乳癌の SRE 発現抑制（発現遅延）に関する有効性が示されたとする第 相臨床試験（J Clin Oncol 17:846-54, 1999）の対象患者とは異なっている。すなわち、海外 010 試験の乳癌骨転移患者は類薬パミドロン酸の有効性が検証されていない対象患者である「溶骨性骨転移がない乳癌骨転移患者」も対象としている。

機構は、本試験は類薬を対照群と設定した非劣性を検証する比較試験であり、類薬で有効性が示されていない患者群が含まれた場合、この集団に対する無効同等の可能性を否定することができない可能性があると考えている。つまり、対象患者範囲の違いにより、仮に「溶骨性骨転移がない乳癌骨転移患者」に対して有効でなくても、本薬は類薬パミドロン酸と同様に有効性があると結論される可能性があり、この点について詳細に検討した。

011 試験は、乳癌及び前立腺癌以外の固形癌の骨転移を有する患者を対象としたプラセボに対する優越性を検証する海外第 相臨床試験である。本試験の臨床的な仮説は「本薬は、破骨細胞に作用することで、転移した癌細胞による骨病変における骨吸収の亢進を抑制するため、癌種に依存せず有効性が発揮される」であるが、機構は、この仮説はいくつかの仮定の上に成り立っているものと考えている。機構は、「固形癌」と言っても、その生物学的な特性は癌腫により大きく異なり、進展様式、進展スピード、骨転移の頻度や生じる骨転移の形式、各種治療に対する反応性等により、異なる治療戦略が立てられ、治療が行われており、本試験の「骨に転移あるいは浸潤した癌細胞の種類によらず、同様の反応、経過をとる」という前提は根拠の乏しい前提と考える。機構は、無治療での生存期間が 2~3 カ月というような小細胞肺癌及び進行膵癌と年単位の乳癌、前立腺癌及び甲状腺癌とが全て同様の機序で骨病変を生じ、骨関連事象の発現も同様の経過を呈し、薬剤に対する反応性も同一であるということは現時点では不明と考えている。したがって、機構は、海外 011 試験の成績については、試験自体の有効性及び安全性の検討もさることながら、試験結果が固形癌全体に外挿可能あるいは一般化可能であるかについて慎重に検討する必要があると考えた。

039 試験は、骨転移が多く認められ、また、骨転移の多くが造骨性である前立腺癌を対象としており、本薬のプラセボに対する優越性を検証する海外第 相臨床試験である。本試験は、造骨性骨転移にも本薬が有効であるという臨床的仮説に基づいて実施されている。本試験では「化学療法の変更」が疼痛等に基づいて行われると考え、SRE の一つとされたが、化学療法に対する反応性の違いという癌の生物学的な違いにより生じたものと区別が付かず、「化学療法の変更」のイベントが多く含まれ、かつ、プラセボ群と実薬群で差がある場合には、結果解釈が難しくなる可能性が内在していると考え、この点について、詳細に検討した。

1501 試験は、溶骨性骨転移を有する乳癌を対象として、プラセボに対する優越性を検証する目的で実施された国内第 相臨床試験である。本試験は、既に類薬パミドロン酸で検証された患者集団を対象としており、本薬の有効性を示す目的で実施された臨床試験として評価可能であると共に、本薬の有効性が日本人でも同様であることを検証し、海外臨床試験成績を外挿することの妥当性を評価できるものと考えられる。しかし、機構は、主要評価項目や解析方法の設定がこれまで当該効果の検証を目的として実施された臨床試験と異なることにより、本薬の有効性を誤って評価する可能性を考え、慎重に検討した。

表：各々の試験結果で判断する事項について

試験番号	判断する事項
010 試験	多発性骨髄腫患者に対する有効性・安全性（類薬との非劣性） 乳癌骨転移患者に対する有効性・安全性（類薬との非劣性）
011 試験	対象患者集団における有効性・安全性 試験結果の一般化可能性（対象疾患の範囲） （ 固形癌骨転移患者に対する有効性・安全性）
039 試験	前立腺癌骨転移に対する有効性・安全性
1501 試験	乳癌骨転移患者に対する有効性・安全性 海外試験結果の国内患者への外挿性

機構は、国内 1501 試験はプラセボを対照とした優越性試験であり、本薬の有効性を明確にする試験として重要と考えている。

以下、各々の臨床試験の結果の概略と、本薬の有効性に関する機構の判断について記載する。

#### 乳癌の骨転移及び多発性骨髄腫の骨病変に対する有効性について

海外 010 試験における主要評価項目である SRE 発現割合は、投与後 52 週目までの評価において、本薬 4mg 群 44%（248 例/561 例）、本薬 8/4mg 群 46%（242 例/524 例）に対して、対照薬パミドロン酸二ナトリウム 90mg 群 46%（257 例/555 例）で、本薬 4mg 群と対照薬パミドロン酸群との差の 95%信頼区間は、-7.9%~3.7%、 $p=0.461^*$ で、差の 95%信頼区間の上限 3.7%は、非劣性の限界値として設定された 8%を下回る結果であった。本薬 8/4mg 群と対照薬パミドロン酸群との差の 95%信頼区間は、-6.1%~5.8%、 $p=0.963^*$ （\*：修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出）であった。

また、副次評価項目である最初の SRE が発現するまでの期間の中央値については、本薬 4mg 群 373.0 日、本薬 8/4mg 群 353.0 日、パミドロン酸群 363.0 日で、SMR（SRE 発現件数/年、平均値±標準偏差）について、本薬 4mg 群  $1.13 \pm 3.98$ 、本薬 8/4mg 群  $1.08 \pm 1.99$ 、パミドロン酸群  $1.40 \pm 4.31$  という結果であり、各群について有効性に関して異なる傾向は認められなかった。

国内 1501 試験における主要評価項目である SRE rate については、治験薬投与開始前の SRE（病的骨折）の有無が SRE の発現に影響を与える因子と考えられたことにより、臨床試験結果の解析は、治験薬投与開始前の SRE の有無を層化調整した解析（主解析）と層化調整しない場合の解析が行われている。治験薬投与開始前の SRE の有無を層化調整した場合の SRE rate は、SRE 既往ありの本薬 4mg 群 1.585 件/人年（SRE 発現件数は 40 件/28 例）、SRE 既往ありのプラセボ群 2.015 件/人年（SRE 発現件数は 56 件/33 例）、SRE 既往なしの本薬 4mg 群 0.345 件/人年（SRE 発現件数は 27 件/86 例）、SRE 既往なしのプラセボ群 0.851 件/人年（SRE 発現件数は 61 件/80 例）であり、各々の SRE rate の比をとった SRE rate ratio は SRE 既往ありで 0.787、SRE 既往なしで 0.406、層化調整した SRE rate ratio は 0.586 で、 $p=0.027$ （層化調整並べ替え検定）という結果で、本薬はプラセボと比較して統計学的に有意に SRE を抑制したという結果であった。また、層化調整しない場合の SRE rate についても、本薬 4mg 群 0.628 件

/人年 (SRE 発現件数は 65 件/114 例)、プラセボ群 1.096 件/人年 (SRE 発現件数は 109 件/113 例)、SRE rate の比をとった SRE rate ratio は 0.573 で、 $p=0.016$  (並べ替え検定) という結果で、層化調整した場合の解析結果と同様、本薬がプラセボと比較して SRE を抑制するという結果であった。

また、副次評価項目についても、高カルシウム血症を含めた SRE rate、最初の SRE が発現するまでの期間等は本薬がプラセボよりも良好な結果であり、主要評価項目と同様に本薬の有効性を裏付ける結果であった。

以上のデータから、機構は、乳癌骨転移患者及び多発性骨髄腫患者における骨関連事象の予防 (発現抑制) に関する有効性は示されていると考えるが、この機構の判断については専門協議にて議論したいと考えている。

前述のとおり、海外 010 試験においては、溶骨性骨転移の形を呈していない骨転移 (造骨性骨転移のみ) の乳癌患者も対象となっているが、対照薬である類薬パミドロン酸二ナトリウムとプラセボ対照第 Ⅲ 相臨床試験 (海外の類薬の当該効能・効果の評価資料における試験: J Clin Oncol 16: 2038-2044, 1998) 及び国内 1501 試験においては溶骨性骨転移を呈している乳癌患者が対象となっている。しかし、申請者に海外 010 試験の被験者について、造骨性骨転移のみを有する患者の割合を申請者に確認したところ、当該試験において、造骨性骨転移のみの乳癌患者の割合は本薬 4mg 群 18.8% (71 例/378 例)、本薬 8/4mg 群 17.6% (64 例/364 例)、対照薬群 21.4% (83 例/388 例) と回答された。機構は、010 試験全体の約 80% が溶骨性骨転移を呈する患者が対象となっており、造骨性骨転移のみの乳癌患者において、本薬が有効であるとする点については、海外 010 試験及び国内 1501 試験で、明確になっているとは言い難いとする。この点についての検討内容は、「5) 効能・効果の設定について」の項に記載する。

#### 前立腺癌骨転移に対する有効性について

海外 039 試験は、前立腺癌で骨転移が存在する患者を対象として実施され、適格規準として骨転移については過去に存在していたことが確認できる場合も適格と規定されている。本試験における主要評価項目である SRE 発現割合は、投与開始から 60 週間の観察期間において、本薬 4mg 群 33% (71 例/214 例)、本薬 8/4mg 群 38% (85 例/221 例) に対して、プラセボ群 44% (92 例/208 例) で、本薬 4mg 群とプラセボ群との差の 95% 信頼区間は、 $-20.3\% \sim -1.8\%$ 、 $p=0.021$  (修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定) という結果で、本薬 4mg 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。本薬 8/4mg 群とプラセボ群との差の 95% 信頼区間は、 $-15.1\% \sim 3.6\%$  という結果であった。

副次評価項目である最初の SRE が発現するまでの期間の中央値は、本薬 4mg 群 488 日 (フォローアップデータによる)、本薬 8/4mg 群 363 日、プラセボ群 321 日であり、本薬 4mg 群及び本薬 8/4mg 群とプラセボ群との比較においては、それぞれ、 $p=0.009^*$  (フォローアップデータによる) 及び  $p=0.434^*$  という結果であった。また SMR (平均値  $\pm$  標準偏差) は、本薬 4mg 群  $0.80 \pm 1.703$ 、本薬 8/4mg 群  $1.06 \pm 2.193$ 、プラセボ群  $1.49 \pm 3.336$  で、本薬 4mg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差 ( $p=0.006^*$ ) が認められた。 (\*: 修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)

機構は、本薬 8/4mg 群においてはプラセボ群と統計学的な有意差が検出されておらず、本薬 4mg 群の有効性における結果を支持するものとなっていないことについて、主要な解析である

本薬 4mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されていること及び本薬 8/4mg 群において統計学的に有意な差は検出されていないものの、主要評価項目、副次評価項目共に、本薬 8/4mg 群がプラセボ群と比較して、良好な傾向が認められる結果であることから、有効性に関して当該試験結果は矛盾するものではないと判断する。

以上より、機構は、海外 039 試験の結果により前立腺癌骨転移患者に対する骨関連事象の予防（発現抑制）に関する有効性は示されていると判断する。

また、機構は、本試験においては、内分泌療法施行中に PSA の上昇が認められた患者が対象となっており、化学療法が併用療法として実施されている患者の割合が多いこと、骨転移が過去に存在して試験登録時に骨転移が明確に存在しない場合も組み入れは適格とされていること等、本試験に組み入れられた患者層が実地医療での本薬投与時の状態と同様、すなわち本試験の対象が「前立腺癌骨転移」患者を代表しているものかどうかについて、検討を行った（「6）効能・効果の設定について」参照）。

#### 乳癌及び前立腺癌以外の各種固形癌骨転移に対する有効性について

海外 011 試験の適格規準として、4 カ所以上の骨転移が存在するか、3 カ所以下の骨転移の場合は 1 カ所以上の溶骨性骨転移が存在することが規定されている。登録された患者の悪性腫瘍の種類（各群に占める割合）の内訳は、肺癌（48.8～50.6%）、腎癌（7.7～10.6%）、原発不明癌（5.3～5.9%）、頭頸部癌（1.6～2.4%）、甲状腺癌（0.8～1.9%）、その他の癌（29.1～33.6%）であった。

本試験における主要評価項目である SRE 発現割合は、投与開始から 36 週間の観察期間において、本薬 4mg 群 38%（97 例/257 例）、本薬 8/4mg 群 35%（92 例/266 例）に対して、プラセボ群 44%（111 例/250 例）で、本薬 4mg 群とプラセボ群との差の 95%信頼区間は、-15.2%～-1.9%、 $p=0.127^*$ という結果で、本薬 4mg 群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差は認められなかった。本薬 8/4mg 群とプラセボ群との差の 95%信頼区間は、-18.2%～-1.4%、 $p=0.023^*$ という結果であった。

副次評価項目である最初の SRE が発現するまでの期間の中央値は、本薬 4mg 群 230 日、本薬 8/4mg 群 219 日、プラセボ群 163 日であり、本薬 4mg 群及び本薬 8/4mg 群とプラセボ群との比較においては、それぞれ、 $p=0.023^*$ 及び  $p=0.034^*$ という結果であった。また、SMR（平均値±標準偏差）については、本薬 4mg 群  $2.24 \pm 9.124$ 、本薬 8/4mg 群  $1.55 \pm 3.798$ 、プラセボ群  $2.52 \pm 5.115$  という結果であった。（\*：修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）

機構は、海外 011 試験の結果、主要評価項目である SRE 発現割合について統計学的に有意な差が検出されていないことについて、以下のように検討した。

海外 011 試験において、実際に登録された患者集団による臨床試験結果において、主要評価項目で統計学的な有意差が検出されていないものの、申請者は、本検討結果により「仮説が検証された」と判断している。機構は、この点については当該臨床試験結果の不適切な評価であると考えられるものの、副次評価項目において本薬 4mg 群がプラセボ群と比較して良好な結果であることから、乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫以外の癌腫においても当該患者集団に対する一定の有効性が認められていると判断することは可能と考える。

また、機構は、本試験の対象となっている癌腫について、約 50%が肺癌であり、この中には非小細胞肺癌と小細胞肺癌の両方が含まれており、通常別の疾患として扱われている疾患が同一の分類で集計されていることは問題があると考え（ただしランダム化の際には小細胞肺癌は層別因子としてその他の癌と設定されている）。機構は、肺癌以外の癌腫については、腎癌を除いて、いずれも 10%以下に過ぎず、固形癌全体を代表する患者群が試験に登録されたかどうかについては不明であると考え。このことに関連して、機構は、「その他の癌」に分類されている癌腫が約 30%存在していることから、登録された被験者の癌腫の細かい内訳について、申請者に照会を行った。申請者からは、その他に分類されている患者の癌腫について、医師記載による癌腫のリストと米国添付文書に記載されている FDA により再集計されたリストが提出された。医師記載のリストには 111 の癌腫が記載されているが、同一の癌腫が別表記で集計されているために生じていることが確認された（例えば、carcinoma と cancer を別のものとして集計されていたり、左右の表記があるものをそれぞれ一つと記載しているなど）ため、機構は、FDA の再集計リストを検討に用いることとした。FDA の再集計したリストによると、頻度が多い順番に（以下、全体の例数を示す）非小細胞肺癌 375 例、腎癌 73 例、小細胞肺癌 66 例、結腸・直腸癌 52 例、原発不明癌 47 例、膀胱癌 33 例、その他の消化器癌（食道癌、胃癌等）29 例、頭頸部癌 16 例、泌尿生殖器癌 15 例、悪性黒色腫 15 例、肝胆系癌 11 例、甲状腺癌 11 例、その他 9 例、肉腫 9 例、神経内分泌腫瘍・カルチノイド 7 例、非ホジキンリンパ腫 3 例、悪性中皮腫 2 例が登録されており、リストの原発不明癌以降は全体に占める割合は 10%未満となっている。機構は、登録患者数は各群に差が認められでならず、ランダム化は適切に行われており、各群の比較可能性は保たれていると判断するものの、少数の登録された癌腫において有効性が示されているとすることについて、検討が必要と考える。

機構は、上記のような問題点が存在しているものの、海外 011 試験に登録された癌腫は、乳癌及び前立腺癌を除いた癌腫において、骨転移が認められることが知られている癌腫の一般臨床における頻度と同様であり、臨床現場で遭遇する患者群が登録されているものと考えられると判断しており、海外 011 試験により固形癌骨転移患者に対する有効性は示されているものと判断した。この機構の判断については専門協議にて議論したい。

#### その他、有効性の評価に関わる検討について

機構は、海外 011 試験では、放射線療法や手術等、骨転移に対する局所治療が必要な患者は除外されており、悪性腫瘍の骨病変によって生じている進行中の症状に対する効果については、提出された評価資料では明確となっていない。すなわち、臨床試験により示されている本薬の有効性は、投与時点で生じている症状の緩和ではなく、骨病変によって生じる骨関連事象の予防について示されているものと考え。機構は、本薬の効果が得られるためには一定の期間が必要と考えられるため、予後が数カ月と短い状態で使用した場合には、本薬によって得られる効果が期待できない可能性について考察する必要があると考え、今般提出されたプラセボ対照の第 Ⅲ 相臨床試験における 1 カ月時点と 2 カ月時点における各群の SRE 件数について集計し、本薬の SRE に対する効果が投与後どのくらいの期間で得られるのかを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

各試験は画像フィルムによる病的骨折の評価を 3 カ月毎に実施しているため、1~2 カ月の SRE 件数における病的骨折については、早期に画像診断が行われ骨折と判定されたもののみが含まれている。したがって、本薬の SRE に対する効果を評価するには適切なものとは言えないものの、海外 011 試験及び海外 039 試験共に 1 カ月までの SRE 件数はプラセボ群に比べて本薬 4mg 群の方が少なく（海外 011 試験：プラセボ群 43 件 vs. 本薬 4mg 群 64 件、海外 039 試験：プラセボ群 21 件 vs. 本薬 4mg 群 12 件）、その差は 2 カ月、3 カ月と投与期間が長くなるにつれて大きくなっている。また、国内 1501 試験においては 1 カ月及び 2 カ月では本薬 4mg 群とプラセボ群に差はないが、3 カ月時点では差が大きくなる傾向が認められている。全ての SRE を評価しているのではないものの、本薬の SRE に対する効果は投与後 1~3 カ月の間で発現する傾向が示唆されていると考えられ、生存期間の短い患者においても本薬の有用性が期待できることを示していると考ええる。

機構は、本薬の SRE に対する効果が投与後 1~3 カ月で認められるとする申請者の回答を踏まえると、生存期間が短い患者においても本薬による利益は得られることが推察されることが考えられる。

上記 から の論点について検討し、機構は、海外 011 試験において「仮説が検証された」とは言えないものの、既承認の効能・効果である高カルシウム血症においては、癌腫によらず有効性が示されていることは、癌腫によらず骨関連事象に対する有効性が期待できるとすることを補完する情報であると考ええる。機構は、本薬の当該申請効能・効果は癌腫を限定せずに、海外 010 試験、海外 011 試験、海外 039 試験及び国内 1501 試験の結果から、「固形癌骨転移患者及び多発性骨髄腫患者」とすることが妥当であると判断した。一方、機構は、今般の申請資料を含め、現時点で明確になっていない事項である、造骨性骨転移のみが存在する場合の至適投与開始時期や投与対象等については、今後臨床試験等の実施により明確にされていくことが必要と考える。これら機構の判断については、専門協議にて議論したい。

なお、継続投与試験には、海外 010 試験では全症例の約 40%、海外 011 試験では全症例の約 15%、海外 039 試験では症例の約 30%が移行しているが、SRE 発現割合を含めた有効性の評価項目について、本薬投与群は、海外 010 試験においては対照薬パミドロン酸と同様で、海外 011 試験及び海外 039 試験においては、プラセボ群より少ない傾向が認められており、有効性についての評価を変更する必要はないものであった。

#### 4) 安全性について

本薬の安全性については、国内臨床試験 3 試験（J001 試験、1101 試験及び 1501 試験）、海外臨床試験 10 試験（503 試験、506 試験、003 試験、007 試験、010 試験、010E 試験、011 試験、011E 試験、039 試験及び 039E 試験）を対象として検討されている。なお、010E 試験、011E 試験及び 039E 試験は、各々の番号の試験の継続投与試験である。

海外臨床試験で本薬 4mg（本薬 4mg 群）及び本薬 8mg（本薬 8/4mg 群）が投与された被験者は各々 1099 例、1007 例であり、投与期間の中央値は約 9 カ月、範囲は 0.04~約 18 カ月、国内 1501 試験では本薬 4mg が投与されたのは 114 例で、投与期間の中央値は 12 カ月、範囲は 0~約 12 カ月であった。

以下の表で、高頻度及び重篤な有害事象について記載した。なお、表中の ZOL は本薬を、PAM はパミドロン酸を示している。

表：高頻度(15%以上)に認められた有害事象（海外 010 試験、海外 011 試験、海外 039 試験）

	ZOL <4mg n=145	ZOL 4mg n=1099	ZOL 8/4mg n=1007	PAM 90mg n=631	プラセボ n=455
有害事象発現例数(%)	145 (100)	1081 (98.4)	998 (99.1)	622 (98.6)	444 (97.6)
骨痛	75 (51.7)	579 (52.7)	539 (53.5)	345 (54.7)	272 (59.8)
嘔気	62 (42.8)	470 (42.8)	461 (45.8)	282 (44.7)	160 (35.2)
疲労	37 (25.5)	394 (35.9)	337 (33.5)	235 (37.2)	125 (27.5)
嘔吐 NOS	36 (24.8)	328 (29.8)	305 (30.3)	189 (30.0)	114 (25.1)
発熱	40 (27.6)	326 (29.7)	298 (29.6)	175 (27.7)	83 (18.2)
貧血 NOS	31 (21.4)	320 (29.1)	297 (29.5)	170 (26.9)	119 (26.2)
便秘	27 (18.6)	307 (27.9)	291 (28.9)	148 (23.5)	161 (35.4)
呼吸困難 NOS	17 (11.7)	264 (24.0)	231 (22.9)	147 (23.3)	93 (20.4)
下痢 NOS	29 (20.0)	238 (21.7)	221 (21.9)	157 (24.9)	76 (16.7)
筋痛	35 (24.1)	232 (21.1)	210 (20.9)	148 (23.5)	68 (14.9)
脱力	20 (13.8)	232 (21.1)	210 (20.9)	103 (16.3)	105 (23.1)
食欲不振	13 (9.0)	220 (20.0)	198 (19.7)	76 (12.0)	98 (21.5)
咳嗽	23 (15.9)	212 (19.3)	171 (17.0)	132 (20.9)	57 (12.5)
下肢浮腫	22 (15.2)	203 (18.5)	184 (18.3)	115 (18.2)	76 (16.7)
関節痛	23 (15.9)	195 (17.7)	173 (17.2)	109 (17.3)	60 (13.2)
頭痛 NOS	29 (20.0)	193 (17.6)	179 (17.8)	152 (24.1)	47 (10.3)
悪性新生物増悪	19 (13.1)	166 (15.1)	151 (15.0)	71 (11.3)	72 (15.8)
不眠症	25 (17.2)	154 (14.0)	140 (13.9)	106 (16.8)	67 (14.7)

表：Grade 3/4 の血液学及び血液生化学的検査異常（海外 010 試験、海外 011 試験、海外 039 試験）

安全性評価例数 n(%)	ZOL < 4 mg 145(100)	ZOL 4 mg 1099(100)	ZOL 8/4 mg 1007(100)	PAM 90mg 631(100)	プラセボ 455(100)	
ヘモグロビン減少	Grade 3	11 (7.7)	54 (5.3)	46 (5.0)	26 (4.3)	11 (2.7)
	Grade 4	5 (3.5)	11 (1.1)	11 (1.2)	7 (1.2)	2 (0.5)
白血球減少	Grade 3	21 (14.7)	70 (6.9)	56 (6.1)	52 (8.7)	18 (4.4)
	Grade 4	5 (3.5)	13 (1.3)	8 (0.9)	13 (2.2)	0 (0.0)
好中球減少	Grade 3	18 (13.1)	69 (6.9)	48 (5.3)	52 (9.0)	15 (3.8)
	Grade 4	11 (8.0)	34 (3.4)	22 (2.4)	22 (3.8)	10 (2.5)
リンパ球減少	Grade 3	48 (33.6)	247 (24.4)	219 (23.8)	169 (28.6)	87 (21.5)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少	Grade 3	16 (11.2)	39 (3.9)	28 (3.0)	24 (4.0)	9 (2.2)
	Grade 4	1 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン血症	Grade 3	16 (11.1)	96 (9.2)	154 (16.3)	40 (6.6)	13 (3.1)
	Grade 4	1 (0.7)	6 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
高リン血症	Grade 3	8 (5.6)	9 (0.9)	6 (0.6)	12 (2.0)	2 (0.5)
	Grade 4	3 (2.1)	11 (1.1)	2 (0.2)	10 (1.6)	0 (0.0)
低カルシウム血症	Grade 3	0 (0.0)	7 (0.7)	10 (1.1)	4 (0.7)	0 (0.0)
	Grade 4	1 (0.7)	6 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)
高カルシウム血症	Grade 3	1 (0.7)	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.7)	4 (1.0)
	Grade 4	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)

低ナトリウム血症	Grade 3	6 (4.2)	57 (5.5)	52 (5.5)	22 (3.6)	19 (4.6)
	Grade 4	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
高ナトリウム血症	Grade 3	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	Grade 3	3 (2.1)	48 (4.6)	61 (6.5)	21 (3.4)	8 (1.9)
	Grade 4	1 (0.7)	4 (0.4)	13 (1.4)	3 (0.5)	2 (0.5)
高カリウム血症	Grade 3	10 (6.9)	28 (2.7)	16 (1.7)	12 (2.0)	7 (1.7)
	Grade 4	5 (3.5)	27 (2.6)	9 (1.0)	12 (2.0)	8 (1.9)
低マグネシウム血症	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Grade 4	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	Grade 3	1 (0.7)	19 (1.8)	17 (1.8)	3 (0.5)	8 (1.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
ALP 上昇	Grade 3	15 (10.4)	78 (7.6)	94 (10.1)	23 (3.8)	62 (15.0)
	Grade 4	1 (0.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.5)
AST(GOT)上昇	Grade 3	14 (9.7)	44 (4.2)	43 (4.6)	23 (3.8)	16 (3.9)
	Grade 4	1 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.7)	2 (0.5)
ALT(GPT)上昇	Grade 3	13 (9.0)	28 (2.7)	22 (2.3)	27 (4.4)	5 (1.2)
	Grade 4	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
血清クレアチニン上昇	Grade 3	2 (1.4)	12 (1.2)	11 (1.2)	4 (0.7)	3 (0.7)
	Grade 4	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン上昇	Grade 3	5 (3.5)	4 (0.4)	4 (0.4)	6 (1.0)	4 (1.0)
	Grade 4	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.5)	2 (0.5)

表：高頻度(15%以上)に認められた有害事象（国内 1501 試験）

有害事象発現例数(%)	ZOL 4 mg n=114		プラセボ n=113	
		111	(97.4)	111
発熱	63	(55.3)	37	(32.7)
嘔気	57	(50.0)	60	(53.1)
倦怠感	51	(44.7)	36	(31.9)
鼻咽頭炎	45	(39.5)	45	(39.8)
嘔吐 NOS	37	(32.5)	44	(38.9)
骨痛	36	(31.6)	51	(45.1)
頭痛 NOS	34	(29.8)	32	(28.3)
便秘	33	(28.9)	37	(32.7)
下痢 NOS	29	(25.4)	29	(25.7)
食欲不振	28	(24.6)	34	(30.1)
感覚減退	28	(24.6)	22	(19.5)
関節痛	24	(21.1)	18	(15.9)
呼吸困難 NOS	21	(18.4)	15	(13.3)
不眠症	20	(17.5)	25	(22.1)
上腹部痛	19	(16.7)	8	(7.1)
好中球減少症	18	(15.8)	19	(16.8)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	17	(14.9)	25	(22.1)
口内炎	17	(14.9)	23	(20.4)
脱毛	15	(13.2)	22	(19.5)

表：Grade 3/4 の血液学的及び血液生化学的検査異常（国内 1501 試験）

ZOL 4 mg	プラセボ
----------	------

安全性評価例数 n(%)		114(100)	113(100)
ヘモグロビン減少	Grade 3	9 (7.9)	3 (2.7)
	Grade 4	0 (0.0)	1 (0.9)
白血球減少	Grade 3	19 (16.7)	16 (14.2)
	Grade 4	1 (0.9)	1 (0.9)
好中球減少	Grade 3	10 (8.8)	18 (15.9)
	Grade 4	11 (9.6)	5 (4.4)
リンパ球減少	Grade 3	14 (12.3)	15 (13.3)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少	Grade 3	3 (2.6)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分 トロンボプラスチン時間	Grade 3	0 (0.0)	2 (1.8)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
プロトロンビン時間	Grade 3	0 (0.0)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン血症	Grade 3	15 (13.2)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	1 (0.9)	1 (0.9)
高カルシウム血症	Grade 3	1 (0.9)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	1 (0.9)
低ナトリウム血症	Grade 3	5 (4.4)	5 (4.4)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	Grade 3	2 (1.8)	3 (2.7)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	Grade 3	1 (0.9)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	1 (0.9)
低マグネシウム血症	Grade 3	0 (0.0)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	Grade 3	2 (1.8)	3 (2.7)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP 上昇	Grade 3	5 (4.4)	6 (5.3)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
AST(GOT)上昇	Grade 3	7 (6.1)	3 (2.7)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT(GPT)上昇	Grade 3	2 (1.8)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
血清クレアチニン上昇	Grade 3	0 (0.0)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン上昇	Grade 3	3 (2.6)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
-GTP 上昇	Grade 3	17 (14.9)	17 (15.0)
	Grade 4	4 (3.5)	3 (2.7)
アルブミン	Grade 3	0 (0.0)	1 (0.9)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
尿酸	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	2 (1.8)	5 (4.4)

各臨床試験においては、抗悪性腫瘍薬による治療が併用されている症例が多いこと、骨転移を有する進行・再発の症例が多いことから、観察された有害事象は抗悪性腫瘍薬による治療や

原疾患によって生じている可能性がある。しかし、機構は、これらの状況は臨床現場で本薬が投与される状況とほぼ一致しており、本薬が当該効能・効果で用いられる状況での評価が可能であるとする。また、海外 010 試験、海外 039 試験及び国内 1501 試験は、プラセボを対照群として実施されており、それらの有害事象の発現率及び程度の検討が可能なデータが得られている。

機構は、本薬の有害事象及び副作用の発現率及び程度については、既承認の効能・効果における有害事象及び副作用の発現率及び程度と比べて、発熱、疲労、筋痛等の全身的な症状、低リン血症等の電解質異常等、既知の内容が観察されていること、またその程度についても同様で、大きな差異はないものと判断する。上記を踏まえ、機構は、本薬の安全性について、既承認の効能・効果における安全性と比較して、提出された臨床試験の結果からは、後述（下記）する腎機能障害以外には大きな違いはないものとする。また、機構は、市販後の副作用報告等から本薬の投与期間の延長により増加する有害事象として、顎骨壊死を含む骨壊死は重要と考えており、これらの内容については、別項に記載する（下記）。

また、機構は、国内臨床試験と海外臨床試験とで有害事象を比較し、本薬の安全性プロファイルについて検討したが、有害事象及び副作用について、その発生頻度及び程度の差はない、あるいは差がある傾向は認められず、国内外での本薬の安全性については大きく異なることはない判断した。

#### 腎機能障害について

海外で実施された 3 試験（010 試験、011 試験及び 039 試験）においては、用法・用量に関する試験実施計画書の改訂が 2 回行われている。1 回目の変更は、投与時間の変更であり、試験進行中に本薬との関連性が否定できない重篤な有害事象として、腎不全が本薬 8mg 群の 3 例に認められたことから、本薬の投与時間が 5 分から 15 分以上へ変更されている。2 回目の変更は、投与量に関する変更であり、1 回目の試験実施計画書の変更後に外部委員会による腎機能に特化した安全性のモニタリングを実施中に、血清クレアチニン上昇の発現頻度と本薬 8mg 投与の関連性が投与時間の変更後においても認められたため、本薬 8mg の投与を受けていた全ての症例の投与量が 4mg に変更され、腎機能のチェックのために血清クレアチニン値が検査された。

腎及び尿路障害について、海外 3 試験における発生頻度（例数/投与例数）は、本薬 4mg 群 23.0%（253 例/1081 例）、本薬 8/4mg 群 26.2%（264 例/1007 例）、プラセボ群 26.8%（122 例/455 例）で、国内 1501 試験においては、本薬 4mg 群 10.5%（12 例/114 例）、プラセボ群 16.8%（19 例/113 例）であった。また、腎機能の低下を認めるまでの期間について、海外 010 試験、海外 011 試験及び海外 039 試験に関して、投与時間の変更（5 分から 15 分以上への変更）前後の検討が行われているが、投与時間を変更したことにより腎機能の低下を認めるまでの期間が延長する傾向が認められている。

機構は、上記検討結果も含め、提出された資料における検討から、本薬の用量 4mg、投与時間 15 分以上という設定においては、一定の安全性は確認されていると判断するものの、本薬による腎機能障害は注意すべき副作用であり、本薬投与の都度、腎機能障害の発現について留意する必要があるとする。

機構は、今般の申請効能・効果においては、投与される対象患者が効能追加に伴って増加す

るだけでなく、既承認の対象集団と比較すると個々の患者における投与回数が増加し、投与期間が延長することが想定される。また、本薬の既承認の効能・効果に関する承認審査においても、投与回数の増加による腎機能障害が懸念されており、腎機能障害患者への本薬の投与については注意喚起が必要と判断され、市販後調査が承認条件として付された。機構は、今般の申請効能・効果においては、既承認の効能・効果と比較して有害事象の頻度の増加及び程度の増強があり得ると考えることから、申請者に投与回数の増加、投与期間の延長に伴う長期投与時の安全性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

国内外の臨床試験成績より、本薬 4mg を 15 分以上で投与することにおける安全性は認められるものの、本薬 5 分間投与並びに本薬 4mg を超える用量の投与においては、血清クレアチニン値の上昇を含む腎に対する安全性が問題とされており、この点は本薬の長期投与時に懸念される問題と考える。

機構は、申請者の回答で挙げられている腎機能に対する影響については十分注意する必要があると理解しており、申請者の回答を了承した。

機構は、申請者に対し、本薬の使用が行われた患者を腎機能が正常な患者と腎機能障害がある患者に分けて、本薬による腎機能障害に関する情報を整理し、それを踏まえた本薬による潜在的な腎機能障害の可能性に関する申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のような旨の回答を行った。

腎機能障害について、臨床試験成績及び市販後自発報告における腎機能障害報告症例について検討した。今般の申請資料における臨床試験については、腎機能障害を有する症例が少なく、本薬投与開始時に腎機能が正常であった症例と腎機能障害を有している症例との差を正確には評価できないものの、大きな差はないものとする。

なお、現時点で評価可能な海外市販後臨床試験 5 試験について、本薬投与開始時に腎機能が正常であった症例と腎機能障害を有している症例に分けて検討した結果でも、本薬投与後の腎機能障害発現に大きな差を認めていない。

市販後自発報告における腎機能障害の報告件数は 428 例(2004 年 5 月 31 日現在)であった。自発報告のため、限られた情報であり現在も調査継続しているものも含まれているが、得られた報告の集計から以下のように分析した。428 例の報告のうち、重篤なものは 309 例(72%)、非重篤なものは 119 例(28%)とされた。428 例中、本薬の投与期間が判明している 302 例において、本薬の投与開始から腎の有害事象が発現するまでの期間は平均 4 カ月(範囲: 1 週間未満~26 カ月)であった。転帰については、428 例中 290 例の情報があり、そのうち 57 例(13%)が死亡につながる可能性があるものであり、57 例中 30 例が腎に関する事象で死亡(30 例のうち、15 例は腎不全と原疾患の悪化を合併)したとの報告であった。また 428 例中 155 例(36%)は軽快あるいは回復し、14 例(3%)はさらに悪化、91 例(21%)は未回復のままであったとの報告であった。その他、海外安全性定期報告(調査単位期間: 2004 年 9 月 1 日~2005 年 8 月 31 日)によると、本調査単位期間中に収集された腎機能障害の発生傾向及び発現頻度については、それ以前に収集されているものと比較して特筆すべき変化はみられていない。

機構は、本薬の腎機能への影響は明確ではないものの、製造販売承認後にさらなる情報収集が必要と考える。この点について、腎機能障害の問題を含め、製造販売承認後の対応を申請者に追加照会し、適切な回答が得られたため、申請者の回答を了承した(「7」製造販売承認後の

対応について」参照)。

### 顎骨壊死を含む骨壊死について

本薬及び類薬パミドロン酸二ナトリウムを含むビスホスホン酸の投与例において、顎骨壊死を含む骨壊死が報告され、本薬についても国内外で添付文書改訂や注意喚起が行われたこと、今般の申請効能・効果においては、本薬は継続的に投与され、投与回数の増加や投与期間の延長が考えられることを踏まえ、機構は、本薬投与と顎骨壊死を含む骨壊死に関する情報を整理することを指示し、その上で当該事象に関する申請者の見解について尋ねた。

申請者は以下のような旨の回答を行った。

本薬の第 Ⅲ相及び第 Ⅳ相臨床試験において、本薬が投与された 4 例に顎骨壊死が認められている。また、本薬を用いた第 Ⅲ相及び第 Ⅳ相臨床試験において、本薬が投与された 4 例に顎以外の部位の骨壊死が認められている(プラセボ群で 1 例の足根骨の壊死あり)。現在進行中の本薬の市販後臨床試験は 100 試験を超えており、約 14,000 例が組み入れられているが、その中で 8 例の顎骨壊死の報告があった。顎以外の部位における骨壊死の報告は全て自発報告の 10 例であった。部位別内訳は、大腿骨、大腿骨頭及び大腿骨上顆 5 例、大腿骨及び脛骨 1 例、股関節 4 例であり、殆どの症例が、現在、顎骨壊死の危険因子の 1 つと考えられている化学療法が施行されている癌患者での報告であった。米国 M.D. Anderson Cancer Center において、1994 年 1 月～2003 年 12 月に静注用ビスホスホン酸(販売名:ゾメタ注射液 4mg、アレディア注 15mg、同 30mg、同 60mg、同 90mg)が投与された 4,026 例の患者を対象に、顎骨壊死のレトロスペクティブな調査が行われ、この調査結果が 2005 年 10 月の米国骨代謝学会にて発表された。この発表では、評価可能であった 4,000 例中、33 例に顎骨壊死、4 例に顎骨壊死疑い、9 例に Osteoradionecrosis、23 例に顎以外の骨壊死が認められたとされている。また、本調査における顎骨壊死の定義は、少なくとも 3～6 カ月間に痛みを伴ったもしくは伴わない露出した非治癒骨とされていた。その他、2005 年 10 月に入手している海外安全性定期報告(調査単位期間:2004 年 9 月 1 日～2005 年 8 月 31 日)によれば、本薬あるいはアレディア注 15mg、同 30mg、同 60mg、同 90mg(パミドロン酸二ナトリウム)の投与を受けた患者において、顎骨壊死の報告(文献報告を含む)は 1,078 例あったが、現在のところ顎骨壊死に関する明確な定義はないことから、骨髄炎等もこれに含まれている。顎骨壊死を含む骨壊死に関する情報は、全世界的に継続して注意深く収集しているが、顎骨壊死自体の定義、診断、治療及び予防については明らかでなく、また複数の危険因子が考えられ、本薬及び他のビスホスホン酸との関連性も現在不明である。

しかしながら、顎骨壊死の原因及び治療について不明な現状においては、顎骨壊死のリスクを低減することが重要であり、以下の注意喚起が必要であると考えており、これらの顎骨壊死に関しては、添付文書の重要な基本的注意に記載し、また、インタビューフォームによっても情報提供を行っている。さらに、すでに市販されているアレディア注 15mg、同 30mg(高カルシウム血症及び乳癌骨転移)並びにゾメタ注射液 4mg(高カルシウム血症)において、2005 年 4 月以降、以下のような顎骨壊死に対する安全対策を実施している。

顎骨壊死に対する注意喚起等の安全対策の実施により、腫瘍専門医をはじめ、歯科・口腔外科医への顎骨壊死に対する注意喚起は十分行われていると考えるが、本申請効能(骨転移)が承認された際においても、医薬情報担当(MR)、学会、雑誌を通じて、腫瘍専門医並びに歯科・

口腔外科医への顎骨壊死に関する注意喚起を継続し、再度徹底する予定である。また、本効能拡大後においては、顎骨壊死の発現頻度が低いこと及び発現までに長期間の投与が予想されることから、国内における顎骨壊死に関する情報収集の方法としては、製造販売後調査が適切であると考えており、さらに収集した国内外の情報から、顎骨壊死の原因、治療に関する分析を行い、適宜、情報伝達を行う予定であり、顎骨壊死の予防・治療ガイドラインの作成等も検討したいと考えている。

機構は、申請者から提示された現在まで実施した安全対策の内容を確認した上で、申請者の回答を了承した。機構は、本薬の使用にあたっては、化学療法あるいは内分泌療法との併用並びに必要なに応じて放射線療法が実施されていることや、今般の申請効能・効果においては、治療可能な患者集団ではなく、転移・進行した患者集団が対象となっていることから、本薬を用いる患者については、顎骨壊死を含む骨壊死のリスクが存在する应考虑すべきであり、関連性が不明であるとして、本薬のリスクを低く見積もることのないように留意し、予定している調査等を適切に行うよう申請者に指示した。

#### **本薬の長期投与の安全性について**

機構は、当該効能・効果においては、継続して投与されることから、投与回数が増えるにしたがって生じる有害事象・副作用の検討は重要であると考えた。同検討について、有害事象の発現時期に関して、1 カ月未満、1 カ月以上 3 カ月未満、3 カ月以上 6 カ月未満、6 カ月以上 12 カ月未満、12 カ月以上の期間別の発生頻度の検討が実施されており、その検討結果をみる限りにおいて、投与期間が延長することで発現頻度が高まる有害事象として腎機能障害を除いて特に認められていない。

また、機構は、海外 010 試験、海外 011 試験及び海外 039 試験においては継続投与試験の結果が得られており、観察された有害事象の種類、頻度及び程度に急激な変化等は認められないことから、安全性プロファイルは 12 カ月までのものと異なる傾向はないものと判断する。なお、死亡を含む重篤な有害事象については、観察期間が長くなるにしたがって多く認められているが、プラセボ群においても同様の傾向が認められ、ほとんど全てが原疾患の進行によるものと判断されている。機構は、重篤な有害事象について、その経過も含めて内容を確認し、提出された臨床試験成績からは、腎機能障害以外の本薬による重篤な有害事象が長期投与によって増加する傾向はないものと判断する。先に述べたように、市販後の副作用報告等で顎骨壊死を含む骨壊死が本薬の長期投与における有害事象として観察されており、本薬投与との関係について、様々な検討が現在も行われている。なお、機構は、顎骨壊死を含む骨壊死については、他のビスホスホン酸においても報告されており、ビスホスホン酸のクラス効果の一つと考えている。

機構は、本薬の長期投与についての情報を検討し、現時点で予定している長期投与に関する注意喚起の方策及び安全対策について、申請者の見解を提示するよう求めた。

申請者は以下のような旨の回答を行った。

本薬の長期投与に関しては、海外 010 試験、海外 011 試験及び海外 039 試験の継続試験において、本薬を最長 24 カ月投与（乳癌及び多発性骨髄腫：96 週間、肺癌及びその他の固形癌：84 週間、前立腺癌：93 週間）した際の有効性及び安全性の結果が得られている。また国内 1501 試験においては、本薬を 12 カ月投与した際の有効性及び安全性の結果が得られている。本薬

を1年以上投与された海外臨床試験について、有害事象並びに副作用を検討した結果、投与を継続することにより、特に発現率が高まる有害事象並びに副作用は認められていない。本薬の海外安全性定期報告（調査単位期間：2004年9月1日～2005年8月31日）によると、長期投与時に認められた安全性に関わる問題は特に報告されていない。また、当該調査期間中に市販後自発報告として本薬による副作用症例が2,072例収集されていることが報告されている。その中で特に注目すべき副作用として、腎機能障害189例、顎骨壊死及び骨髄炎の報告がこれまでの合計で1,078例ある。以上の結果から、本薬の長期投与に関しては、腎機能障害並びに顎骨壊死を除いて問題となるような有害事象・副作用は見当たらないと考えている。処方医師へ適正使用の注意喚起を徹底し、本薬の効能拡大後、製造販売後調査にて調査し、調査結果を適宜、添付文書等の安全性情報に盛り込み、本薬の長期投与における安全性について留意する。

機構は、臨床試験という限られた条件での情報と自発報告の概略をもって、腎機能障害並びに顎骨壊死以外に問題となるような有害事象・副作用はないとする判断はできないと考えるものの、現在までに得られている情報からは、腎機能障害及び顎骨壊死が長期投与時の有害事象・副作用として問題であるとする内容は同意でき、また、申請者の今後の対応の方針も示されていることから、申請者の回答を了承した。

## 5) 用法・用量について

### 用量について

今般の申請効能・効果における本薬の用量は、既承認の効能・効果である「悪性腫瘍による高カルシウム血症」と同じ1回4mgと設定されている。本薬の1回投与量については、海外003試験で8mgまでの忍容性が確認され、海外007試験により0.4mg、2mg及び4mgの用量について、用量反応性と安全性が検討されている。海外007試験において0.4mg投与群では有効性の評価の規準として設定された「骨病変に対する放射線治療を受けた患者の割合が統計学的に30%以下であること」を満たさず、2mg投与群と4mg投与群では主要評価項目では統計学的に有意な差が認められなかった。本薬2mg群と4mg群においては、統計学的に有意な差は認められなかったものの、副次評価項目として設定された項目について、2mg投与群と比べて4mg投与群が良好な傾向が認められ、有害事象については用量依存性が認められない結果であったことから、第相臨床試験で用いる用量として4mgが選択されている。第相臨床試験においては、本薬の用量として4mg投与群と8mg投与群が設定され臨床試験が実施されているが、8mg投与群については腎機能障害の発現と本薬との関連性が認められたことにより、国内1501試験を含めた各臨床試験で試験実施計画書の改訂が行われ、8mg投与群の全例が試験期間中に4mgの用量に変更（国内1501試験においては本薬8mg群の削除）されている。

機構は、海外007試験の結果から本薬の効果については用量反応性が認められ、本薬2mgにおいても有効性が示唆されると考えるものの、第相臨床試験において有効性及び安全性が検証されている用量が4mgであること、本薬の薬理学的効果に人種差があるとは考えにくいこと、加えて上記の経緯を踏まえると、本薬の用量について通常、1回4mgとする申請者の設定は妥当なものと判断する。

### 用法について

今般の申請効能・効果における本薬の用法については、「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注射する」と設定され、本薬の希釈方法、投与時間については既承認の効能・効果である「悪性腫瘍による高カルシウム血症」と同様である。投与時間については、既承認の効能・効果の承認審査の際に検討が行われている。

機構は、投与時間に関し、既承認の効能・効果で設定された際に検討された内容及び海外010試験、海外011試験及び海外039試験において、投与時間が5分間から15分間以上と変更された経緯から、本薬の投与時間については、今般の申請効能・効果においても既承認の効能・効果と同じ設定とすることが妥当と判断する。

また、機構は、投与間隔に関し、3週間毎投与と4週間毎投与の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外010試験において3週間毎投与をした症例と4週間毎投与をした症例とでSRE発現割合並びに有害事象の発現頻度に大きな違いはないこと、海外011試験及び海外039試験では、本薬は3週間毎投与のみであり4週間毎投与との比較はできないものの3週間投与での有効性及び安全性が確認されていること、4週間を超える投与間隔での検討結果はないことから、3週毎投与と4週間毎投与で有効性及び安全性に差異はなく、施行されている化学療法のスケジュールに合わせて3～4週間毎に投与されたと考える。

機構は、今般の申請において、当該用法で臨床試験が実施され、有効性及び安全性が示されていると判断することから、妥当な設定であると判断し、投与間隔に関する申請者の回答についても了承した。

## 6) 効能・効果の設定について

今般の申請における効能・効果は、「固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変」と設定されている。申請者は、効能・効果の設定の根拠として以下の内容を挙げている。

癌腫を問わず、癌細胞が骨に転移する、あるいは骨に転移した癌細胞が増殖する場合には、初めに癌細胞からPTHrP等の破骨細胞活性化因子が放出され、破骨細胞による骨吸収が促進される。本薬は、この骨吸収の中心的役割を果たしている破骨細胞の活性を阻害することにより骨吸収を抑制するため、薬理学的作用機序からも癌腫を問わず悪性腫瘍骨転移による骨病変に対する有効性が示唆されること、複数の臨床試験成績により、癌腫を問わず有効性と安全性が示されていること等から、効能・効果を設定した。

機構は、海外010試験、海外039試験及び国内1501試験の結果から、乳癌骨転移、多発性骨髄腫、前立腺癌骨転移に対する骨関連事象の予防（発現抑制）については、有効性及び安全性が示されており、本薬による治療の対象として設定することは妥当と考える。また、機構は、海外011試験における結果について、前述（「3）有効性について、乳癌及び前立腺癌以外の各種固形癌に対する有効性について」参照）したように乳癌、前立腺癌以外の癌腫による骨転移に一般化可能と判断することから、上記と併せ、対象として乳癌、前立腺癌を含む固形癌骨転移を設定することは妥当であると判断する。

以上、本薬による治療の対象となる患者群を、癌腫を特定せずに固形癌骨転移として設定するとした機構の判断については、専門協議にて議論を行いたい。

機構は、悪性腫瘍による骨病変が形成される機序が、実施された臨床試験の対象となっていない悪性腫瘍においても同様であると考え、実施された臨床試験結果から肉腫等の悪性腫

瘍の骨病変に対する有用性を外挿できる可能性について、申請者に対し、肉腫や多発性骨髄腫以外の悪性血液腫瘍における骨病変に関する研究報告等を整理し、当該外挿についての見解を確認した。

申請者は以下のように回答した。

上皮性悪性腫瘍以外の肉腫や多発性骨髄腫以外の血液悪性腫瘍における骨病変成立のメカニズムに関する研究報告は多くないが、骨病変の形成には破骨細胞の活性化が関与していることが示唆されている。本薬の薬理作用から、骨吸収が亢進した病態において破骨細胞による骨吸収には効果が期待できることから、固形癌骨転移及び多発性骨髄腫を対象とした臨床試験成績の結果を基に臨床的にも効果は期待できると考えている。実際、ATL や悪性リンパ腫では高カルシウム血症の治療目的で使用されており、有効性が報告されている。しかしながら、上皮性悪性腫瘍以外の肉腫や多発性骨髄腫以外の血液悪性腫瘍における骨病変に対して、ビスホスホン酸の使用経験はあまり報告されておらず、臨床研究によって肉腫や多発性骨髄腫以外の血液悪性腫瘍における骨病変に対して、実際に有効性及び安全性が確認されているという状況ではないと考えている。したがって、提出した固形癌骨転移及び多発性骨髄腫を対象とした臨床試験成績の外挿可能性を評価することは困難と考える。

機構は、悪性腫瘍の骨病変全般に、臨床試験成績を外挿し、本薬の有効性を一般化することについては、根拠が乏しく困難と判断した。

また機構は、今般の申請における効能・効果の設定について、臨床試験において本薬は直接骨病変に作用して病状を改善する効果が示されていないことから、対象となる患者群と期待できる効果について具体的かつ適切な表現を検討する余地があると考え。機構は、本薬の有効性の評価が SRE を指標として行われていること、悪性腫瘍における骨病変が引き起こす問題は骨関連事象であることを踏まえ、本薬による治療の対象となる患者群と期待される効果について、具体的かつ適切に明示することが必要と考え、「固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨関連事象の発現抑制」等と設定することも一つの案であると考えた。しかし、機構は、既承認のパミドロン酸二ナトリウムにおける効能・効果の設定（「乳癌の溶骨性骨転移」）やその他の薬剤の効能・効果の設定が疾患を記載する形を採っていることを考慮し、「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」とすることが適切と考える。機構は、上記機構の考えについて、専門協議にて検討したいと考えている。

また、機構は、本薬の固形癌を対象とした臨床試験においては、化学療法あるいは内分泌療法が併用されていることから、効能・効果においても、「化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること」とするような設定を行う必要性について検討を要すると考えた。機構は、各臨床試験における抗悪性腫瘍薬による治療（化学療法あるいは内分泌療法）の有無について確認した。提出された第 Ⅲ 相臨床試験のうち、前立腺癌を対象とした海外 039 試験においては、化学療法の変更に SRE として設定されていたものの、前立腺癌に対する抗悪性腫瘍薬による治療は必須とされていなかったことから、全体で 33.0%（211 例/640 例、プラセボ群含む）の被験者が化学療法、内分泌療法等の抗悪性腫瘍薬による治療が行われていない（本薬 4mg 群 30.4%（65 例/214 例）、本薬 8/4mg 群 36.2%（79 例/218 例）、プラセボ群 32.2%（67 例/208 例））。また、乳癌、前立腺癌を除いた固形癌を対象とした海外 011 試験において、標準的な抗

悪性腫瘍薬による治療が存在しない癌腫もあることから、同様に抗悪性腫瘍薬による治療の併用は必須とされていなかったこともあり、全体で 27.3%の被験者は、化学療法、内分泌療法等の抗悪性腫瘍薬による治療は行われていない(本薬 4mg 群 24.4%(62 例/254 例)、本薬 8/4mg 群 30.6%(81 例/265 例)、プラセボ群 26.7%(66 例/247 例))。

機構は、海外 011 試験及び海外 039 試験において一定数の抗悪性腫瘍薬による治療が併用されていない症例が登録され有効性が示されていること、癌腫によっては標準的な抗癌治療が存在しない場合あるいは標準的な抗悪性腫瘍薬による治療を行った後で再発例等有効な抗悪性腫瘍薬による治療がなくなっている場合があること、本薬の有効性は併用する抗悪性腫瘍薬による治療により増強することがあり得るものの、作用機序から考えると本薬の有効性は併用する抗癌治療に依存するものではないものと考えことから、本薬を用いる場合に化学療法あるいは内分泌療法等の抗悪性腫瘍薬による治療を必須とする必要はないと考える。しかし、機構は、海外 010 試験においては約 96%の症例が何らかの抗悪性腫瘍薬による治療が行われており、海外 011 試験、海外 039 試験及び国内 1501 試験においても標準的な抗悪性腫瘍薬による治療がない場合を除いて悪性腫瘍に対する治療が施行されていることから、添付文書上の効能・効果に関連する使用上の注意の項等に、「標準的な抗悪性腫瘍薬による治療と併用すること」等の記載を行う等、注意喚起を行うことも考慮する必要があると考えた。

機構は、上記の注意喚起の必要性について、申請者に見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

非臨床試験における乳癌細胞、骨髄腫細胞及び前立腺癌細胞を移植した溶骨性骨転移モデルの検討から、ゾレドロン酸は溶骨性病変を抑制することが示され、さらに前立腺癌細胞を移植した造骨性骨転移モデルの検討からも、腫瘍細胞の骨転移部位における骨吸収を抑制することが示唆されている。したがって、本薬は単剤によって骨吸収抑制効果が示されると考えている。また、実際の臨床現場においては、原発癌の治療のため、各種の抗癌治療が行われており、その上で、骨転移による骨病変に対してビスホスホン酸が併用されているが、骨病変以外の部位が寛解した場合、あるいはホスピスなどで化学療法を受けずに対処療法のみを行っている場合においては、ビスホスホン酸単剤による治療も行われることがある。したがって、多くの場合、本剤は化学療法あるいは内分泌療法と併用されるものの、一部、本薬単独による治療も考えられる。

今回の申請資料として添付した臨床試験成績においては、原則として化学療法あるいは内分泌療法との併用により有効性及び安全性が評価されているが、固形癌患者を対象とした海外 011 試験では 209 例(27.0%)が抗悪性腫瘍薬との併用は行われていなかった。

しかし、本剤による骨病変治療においては、通常、化学療法あるいは内分泌療法等による癌治療と併用して行うものであり、また、併用しない場合の本薬の有用性についての十分なエビデンスはないと考えるため、添付文書の【重要な基本的注意】に「固形癌骨転移及び多発性骨髄腫患者において本剤を投与する場合、化学療法あるいは内分泌療法等の抗癌治療と併用することが望ましい。」との注意喚起を追記する。

機構は、申請者の回答については了承するものの、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師により用いられれば、適切な化学療法あるいは内分泌療法等の治療は行われるものとも考えられ、特に注意喚起は不要であると考えた。機構は、添付文書上の「重要な基本的注意」として「本剤を使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・

経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること」等の記載を行い、適切な注意喚起を行うことで、併用する抗悪性腫瘍薬による治療についての注意喚起の記載は不要と判断した。上記機構の判断について、注意喚起の必要性及び記載の方法等も含め、専門協議にて議論したいと考えている。

#### 7) 製造販売承認後の対応について

今般の申請効能・効果においては、「4) 安全性について」の項に記載したように、既承認の効能・効果である「悪性腫瘍による高カルシウム血症」と比較して、今回の適応追加に伴って投与される対象患者の増加のみならず、投与回数の増加、投与期間の延長により有害事象、副作用の発現頻度並びにプロファイルが変化する可能性が存在することから、機構は、申請者に市販後の対応についても、併せて尋ねた。

申請者は以下のような旨の回答を行った。

現在、添付文書上で「重要な基本的な注意」の項に腎機能障害に関する注意喚起を行っているが、海外添付文書上の記載を参考に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に腎機能障害時の本薬の減量規準等についての記載を追加し、「適用上の注意」の項に本薬の調整方法について記載することで、一層の注意喚起を行う予定である。上記の内容及び顎骨壊死に関する情報については添付文書と共にインタビューフォームに記載するとともに医薬情報担当（MR）を通じて、処方医師へ適正使用の注意喚起を徹底する。また、製造販売後調査の調査結果を適宜、添付文書等の安全性情報に盛り込み、本薬の腎機能に対する安全性について留意する。

機構は、申請者から提示された回答及び製造販売後調査計画の骨子について、その内容を確認し、申請者の回答を了承した。

#### 8) その他

機構は、今般の申請効能・効果における評価資料における複数の臨床試験において、併用薬として、経口カルシウム製剤、ビタミン D を含む総合ビタミン製剤の内服が規定されていること、CCDS や米国添付文書において、経口カルシウム製剤及びビタミン D を含む総合ビタミン製剤の投与を行う旨が記載されていることから、臨床試験において併用薬が設定された経緯について説明を求めた。また機構は、本薬の当該申請効能・効果における使用において、経口カルシウム製剤及びビタミン D 製剤の併用について、添付文書上に記載することも含め、併用を促す必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

ビスホスホン酸を投与することにより、一過性の低カルシウム血症を発現することが知られており、カルシウム値の低下に伴い、副甲状腺ホルモン（PTH）が二次的に上昇すると考えられていたが、この PTH は破骨細胞を活性化させる可能性があると考えられていたことから、PTH の上昇を防ぐ目的で経口カルシウム製剤及びビタミン D 400～500IU を含む総合ビタミン製剤を服用することが海外第 Ⅲ 相臨床試験（010 試験、011 試験及び 039 試験）で規定された。これらの海外第 Ⅲ 相臨床試験の結果からは、経口カルシウム製剤及びビタミン D による PTH レベルの抑制効果については明確でないものの、上記の臨床試験の実施計画書の設定根拠に基づき米国添付文書では経口カルシウム製剤及びビタミン D を含む総合ビタミン製剤を投与することが規定されている。一方、乳癌骨転移患者を対象に実施した国内 1501 試験において

は、経口カルシウム製剤及びビタミン D を含む総合ビタミン製剤の服用は規定されていなかったが、これらを併用しなかったことによる影響は特に認められていない。しかしながら、本薬の作用機序より、投与後に低カルシウム血症が発現し、二次的に PTH が上昇し、破骨細胞を活性化させる可能性は否定できないことから、国内添付文書の重要な基本的注意の項に記載を追加する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、今般の申請効能・効果で本薬を上市した後の申請者が承認取得している類薬パミドロン酸二ナトリウム製剤（販売名：アレディア注 15mg、同 30mg（製造販売：ノバルティスファーマ株式会社）の取扱い予定について尋ねた。

申請者は以下のような旨の回答を行った。

本薬は海外において既に 80 カ国以上（2005 年 11 月現在 96 カ国）で、固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変に対する治療に対して承認・投与されており、癌腫を問わずに有効であることが確認されている。また、パミドロン酸は、その用法として 2～4 時間かけて静脈内投与する必要があるが、本薬の投与に要する時間は 15 分間と短く、パミドロン酸と比較して簡便な投与が可能となっており、外来治療が主流となっている骨転移患者への治療においては、有用性が高い薬剤と考えられる。

したがって、悪性腫瘍骨転移による骨関連事象の治療体系において、有効性、有用性に優れた本薬は第一選択薬として既存のパミドロン酸に置き換わる薬剤であると考えている。欧米では、パミドロン酸から本薬への切り替えがすでに進んでおり、本邦においてもパミドロン酸から本薬に置き換わっていくものと考えている。医療現場においては、混乱が起きないように十分に配慮しつつ、本薬へ置き換え、将来的にはパミドロン酸二ナトリウム製剤（販売名：アレディア注 15mg、同 30mg）の承認を整理する方針で検討を進める予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### ・資料適合性調査結果及び機構の判断

##### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査が実施され、提出された承認申請資料の一部に記載不備が認められた。これに対して申請者から回答（正誤表を含む）が提出され、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

##### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 調査が実施され、症例報告書と原資料との不整合、治験の管理（治験審査委員会の運営、安全性情報の取扱い及びモニタリングの実施）に関する事項に係る問題が散見されたが、GCP 評価の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### ・総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえて最終的に判断したいと考える。

- ・ 試験結果の解釈について
- ・ 対象となる疾患（癌腫）について
- ・ 効能・効果の記載について
- ・ 併用療法に関する注意喚起の必要性について

## 審査報告(2)

平成 18 年 1 月 18 日作成

### ・品目の概要

[販売名]	ゾメタ注射液 4mg
[一般名]	ゾレドロン酸水和物
[申請者]	日本チバガイギー株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 29 日

### ・審査内容

機構は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 各々の臨床試験の結果の解釈について

機構は、今般の承認事項一部変更申請において提出された評価資料のうちの臨床第 相試験の結果の解釈について、専門委員へ意見を求めた。

#### < 海外 010 試験についての判断について >

機構は、海外 010 試験は有効性について、類薬パミドロン酸二ナトリウム(以下、パミドロン酸と表記) 90mg 群に対する非劣性を検証する臨床第 相試験であるため、パミドロン酸 90mg の有効性が明確にされていない対象集団(造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団)が含まれていることから、試験結果の解釈と当該試験により有効性が検証されたと考えられる対象集団について検討を要すると考えた。

機構は、当該試験においては、過去に実施された類薬パミドロン酸の臨床試験において有効性及び安全性が確認されていない対象集団と考えられる「造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者」が組み入れられていることについて検討し、同一疾患における骨転移については、形成される病変の表現形に違いが認められるものの、病変の発生機序等、生物学的に本質的な違いがないと考えられること、乳癌の骨転移については、溶骨性骨転移及び造骨性骨転移が混在する場合もあること、SRE が必ずしも溶骨性骨転移を呈している部位に生じるとは限らないこと、等の判断から乳癌においては溶骨性骨転移と造骨性骨転移を区別しないで評価することは妥当と判断した。機構は、その上で当該試験の結果については、多発性骨髄腫の骨病変及び乳癌の骨転移に対する有効性が検証されたものと解釈した。

上記機構の判断及び解釈については、専門委員に支持された。ただし、専門委員から、対照群として設定された類薬パミドロン酸群において、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者における有効性について考慮する必要があるのではないかとの意見が出された。

機構は、上記専門委員の意見を踏まえ、当該試験におけるサブグループ解析として、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者における SRE 発生割合等の有効性に関する評価項目の結果を提示した上で、本薬及び類薬パミドロン酸の造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者に対する有効性についての申請者の見解を求めた。加えて、機構は、申請者に対して、パミドロン酸が国内外

で、溶骨性骨転移を呈する乳癌に対する治療薬として承認されている理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

海外 010 試験について、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団とそれ以外の乳癌患者集団に分けて解析した結果を以下に示す。なお、表中の ZOL は本薬を、PAM はパミドロン酸を示している。

< 造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団 >

投与群	SRE 発現割合	SRE 発現割合	
		差の 95%信頼区間及び p 値*	
		ZOL 4 mg	ZOL 8/4 mg
PAM 90 mg	23/83 (28%)	(- 19.0%, 8.6%), p = 0.463	(- 14.2%, 15.0%), p = 0.956
ZOL 4 mg	16/71 (23%)	-	(- 9.1%, 20.3%), p = 0.457
ZOL 8/4 mg	18/64 (28%)	-	-

\*: p 値は、修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定より算出した。  
個々の SRE 発現割合、最初の SRE が発現するまでの期間、SMR

	ZOL 4 mg n=71	ZOL 8/4 mg n=64	PAM 90 mg n=83
SRE の種類 <sup>1</sup> (n,%)			
病的骨折	7 (10)	10 (16)	14 (17)
脊髄圧迫	1 (1)	1 (2)	1 (1)
骨病変に対する放射線治療	10 (14)	10 (16)	12 (14)
骨病変に対する外科的手術	1 (1)	1 (2)	1 (1)
高カルシウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)
最初の SRE が発現するまでの期間 <sup>2</sup> (日)			
中央値	N.R.	N.R.	N.R.
発現率 (投与後 364 日時点)	25.6%	27.3%	31.8%
PAM 90 mg 群に対する p 値	0.470	0.753	-
ZOL 4 mg 群に対する p 値	-	0.648	-
PAM 90 mg 群に対するハザード比 (95%信頼区間)	0.790 (0.417, 1.496)	0.906 (0.488, 1.681)	-
SMR <sup>1</sup> (SRE 件 / 年)			
平均値 ± SD	0.49 ± 1.190	0.77 ± 2.907	0.44 ± 0.885
PAM 90 mg 群に対する p 値	0.669	0.972	-
ZOL 4 mg 群に対する p 値	-	0.663	-

N.R.: 到達せず

\*1: p 値は、修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定より算出した。

\*2: カプランマイヤー法により、発現率、中央値を算出した。p 値は投与群を因子とした層別 Cox 回帰により、算出した。

< それ以外の乳癌患者集団 >

投与群	SRE 発現割合	SRE 発現割合	
		差の 95%信頼区間及び p 値*	
		ZOL 4 mg	ZOL 8/4 mg
PAM 90 mg	152/305 (50%)	(-10.2%, 5.6%), p = 0.573	(- 9.5%, 6.5%), p = 0.712
ZOL 4 mg	146/307 (48%)	-	(- 7.2%, 8.7%), p = 0.848
ZOL 8/4 mg	145/300 (48%)	-	-

\*: p 値は、修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定より算出した。

個々の SRE 発現割合、最初の SRE が発現するまでの期間、SMR

	ZOL 4 mg n=307	ZOL 8/4 mg n=300	PAM 90 mg n=305
SRE の種類 <sup>*1</sup> (n,%)			
病的骨折	120 (39)	106 (35)	119 (39)
脊髄圧迫	3 (1)	8 (3)	11 (4)
骨病変に対する放射線治療	47 (15)	72 (24)	76 (25)
骨病変に対する外科的手術	11 (4)	9 (3)	21 (7)
高カルシウム血症	6 (2)	4 (1)	10 (3)
最初の SRE が発現するまでの期間 <sup>*2</sup> (日)			
中央値	350.0	330.0	278.0
発現率 (投与後 364 日時点)	53.1%	54.8%	54.0%
PAM 90 mg 群に対する p 値	0.226	0.477	-
ZOL 4 mg 群に対する p 値	-	0.649	-
PAM 90 mg 群に対するハザード比 (95%信頼区間)	0.869 (0.692, 1.091)	0.921 (0.733, 1.156)	-
SMR <sup>*1</sup> (SRE 件 / 年)			
平均値±SD	1.10 ± 2.171	1.12 ± 1.826	1.85 ± 5.624
PAM 90 mg 群に対する p 値	0.097	0.209	-
ZOL 4 mg 群に対する p 値	-	0.670	-

N.R. : 到達せず

\*1 : p 値は、修正リジットスコアを用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定より算出した。

\*2 : カプランマイヤー法により、発現率、中央値を算出した。p 値は投与群を因子とした層別 Cox 回帰により、算出した。

造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団の解析結果から、SRE 発現割合は本薬 4mg 群が 23%、パミドロン酸群が 28%であり、本薬 4mg の方がパミドロン酸 90mg よりも SRE の発現をやや抑制していた。SRE の種類については、病的骨折の発現において本薬 4mg 群が 10%、パミドロン酸群が 17%であり、本薬 4mg の方がパミドロン酸 90mg よりも病的骨折の発現を抑制していた。最初の SRE が発現するまでの期間については、パミドロン酸群に対する本薬 4mg 群のハザード比が 0.79 であり、本薬 4mg の方がパミドロン酸 90mg よりも SRE 発現のリスクを低減していた。SMR については、本薬 4mg とパミドロン酸 90mg で同程度であった。したがって、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団に対する本薬の有効性は、パミドロン酸と同程度、あるいはやや上回る有効性を有している可能性が考えられる。ただし、本試験は造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団に対する有効性を比較することを目的に計画されておらず、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団は 010 試験に組み込まれた乳癌患者全体の約 20%であったこと、並びにプラセボ群が設定されていないことより、本試験成績から本薬及びパミドロン酸の造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団に対する有効性の有無について結論を導くことは困難と考えられる。一方、パミドロン酸が造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団に対して有効性を示すかどうかのデータはないものの、造骨性骨転移が成立する際に骨吸収が行われていることを考慮した場合、作用機序の点からパミドロン酸が有効性を示す可能性もあると考えられる。

パミドロン酸の承認内容については、骨転移に対する SRE 発現抑制に関する米国での申請において、乳癌骨転移患者で溶骨性骨病変を 2 つ以上有する患者を対象に実施したプラセボ対照

の二重盲検比較臨床試験及び多発性骨髄腫患者で溶骨性骨病変を1つ以上有する患者を対象に実施したプラセボ対照の二重盲検比較臨床試験の成績が主に評価され承認されている。したがって、造骨性骨転移患者を対象とした試験成績がなかったため、米国におけるパミドロン酸の効能・効果は「乳癌の溶骨性骨転移と多発性骨髄腫の溶骨性骨病変」とされている。

機構は、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者というサブグループ解析の結果は、本来その差を検定する試験デザインでないこともあり、統計学的な有意差について検討することはできないと考えるものの、申請者の提示したサブグループ解析結果を基に、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者に対する有効性について、本薬とパミドロン酸の効果の有無（定性的）と、本薬とパミドロン酸の効果の程度（定量的）とを分けて検討した。

について、機構は、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団を対象とした本薬とプラセボ対照の比較試験が実施されていないことから、本薬及びパミドロン酸の造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団に対する効果の有無については、それを検証するデータがないため判断することができないと考えている。しかし、造骨性骨転移を呈する代表的な疾患である前立腺癌を対象とした本薬のプラセボ対照の比較試験である海外039試験で本薬群のプラセボ群に対する優越性が示されていることを考慮すると、本薬は造骨性骨転移を呈する乳癌患者に対しても、効果の程度（強弱）について言及することには限界はあるものの、効果の有無という定性的には当該効果を示し、一定の有効性は有るものとする。

について、申請者は各項目について本薬4mg群とパミドロン酸群との間のデータ差についてのみ論じているが、機構は本薬8/4mg群の各々の項目をパミドロン酸群と比べてみた場合、本薬8/4mg群が上回ると考えることはできないと判断する。機構は、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団に対する本薬の効果の程度は、パミドロン酸と同程度と考えられるものと評価することが適切と考えている。

以上、機構は、造骨性骨転移のみを呈する乳癌患者集団に対しても、その得られる利益の程度は不明であるが、本薬は一定の有効性を示していると考えられ、類薬パミドロン酸についても同様の効果があるものとする。機構は、パミドロン酸の国内の承認内容を含め、海外で溶骨性骨転移を呈する乳癌患者及び多発性骨髄腫患者にパミドロン酸の承認内容が限定されている理由は、溶骨性骨病変に限定した対象に試験が実施され、造骨性病変に対する有効性を検証したデータがないことが主な理由と考える。一方、本薬の海外における承認内容が固形癌の骨転移とされ、パミドロン酸と異なり骨転移の様式や癌腫を限定せずに設定されているのは、本薬がパミドロン酸より優れていることが明確にされたためではなく、実施された臨床試験の対象集団と試験デザインによるものと理解した。

#### < 海外011試験についての判断について >

機構は、海外011試験の結果について、申請用量の4mg投与群において、主要評価項目（SRE発現割合）で統計学的に有意な差が検出されていないこと、登録された被験者の原疾患の約50%が肺癌患者であったこと、造骨性骨転移のみの被験者の割合が不明であること、併用された抗悪性腫瘍薬による治療に関する詳細なデータが得られておらず、原疾患の悪化等による化学療法の中止の試験結果への影響が不明であること、について検討する必要があると考えた。

機構は、審査報告(1)に記載したように、については、本薬の有効性について主要評価項

目の評価において、本薬 4mg 群では、プラセボ群に対して有意差は認められないが低い傾向が示され、本薬 8/4mg 群では有意差が認められること、並びに副次評価項目の評価において、本薬 4mg 群では、統計学的な有意差を示した項目が認められ、本薬群がプラセボ群に比較して、すべての評価項目で、有効性を示す傾向が認められた。これらのことから、海外 011 試験の結果からは対象とされた患者集団における本薬の有効性は示されていると判断した。 については、本臨床試験には、様々な癌腫の患者が組み入れられているが、これら癌腫の組み入れ割合は、教科書等に記載されている骨転移が認められる癌腫の割合とほぼ同様であり、一般臨床の実態を反映していると考えられるため、本臨床試験に組み入れられた患者は、乳癌及び前立腺癌以外の骨転移を生じる代表的な固形癌に罹患している患者集団を反映していると判断し、加えて、本薬は破骨細胞に対して作用することにより薬効を発揮すると考えられていることから、本試験結果は、乳癌及び前立腺癌以外の固形癌骨転移においても一定の有効性が示されていると判断した。 については、対象集団において有効性に与える影響因子が明確になっていない状況は問題と考えるものの、造骨性骨転移を呈する代表的な疾患として前立腺癌患者における有効性が海外 039 試験により示されていると判断した。 については、本試験におけるランダム化が適切に実施されていることから併用された治療による試験結果への影響は少ないと判断した。

上記機構の各判断については、専門委員より支持された。

#### < 海外 039 試験についての判断について >

機構は、海外 039 試験においては、提出された他の臨床第 相試験と異なり、SRE として「抗悪性腫瘍薬の変更」が含まれているが、当該臨床試験結果が前立腺癌の抗悪性腫瘍薬に対する反応性や化学療法の内容によって影響を受けると考えられることから、「抗悪性腫瘍薬の変更」を SRE として含むことの妥当性について検討した。機構は、主要評価項目である SRE の評価項目は妥当であること、抗悪性腫瘍薬の変更が SRE として含まれているが「抗悪性腫瘍薬の変更」の件数は、プラセボ群では、144 件のうち 14 件、本薬 4mg 群では 101 件のうち 10 件、本薬 8/4mg 群では 121 件のうち 18 件であること、また、本試験においてランダム化は適切に行われており、結果の群間比較は可能であることから、各群における抗悪性腫瘍薬あるいはレジメンの違いが本試験の評価に与える影響は少ないと判断した。

上記機構の判断は、専門委員により支持された。

#### < 国内 1501 試験についての判断について >

機構は、国内 1501 試験においては、有効性の評価方法が海外試験と異なることの妥当性について検討し、その主要評価項目について海外臨床試験と比較してイベント発生を過小評価する傾向があると考えたが、その程度は許容範囲であること、また、海外臨床試験と同様の評価項目を副次評価項目として設定し、その結果を以てプラセボ群に対する有効性が示されていると考えたことから、本薬の溶骨性骨転移を呈する乳癌患者における有効性は示されたと判断した。

上記機構の判断は、専門委員より支持された。

### < 海外試験結果と国内試験結果の比較・解釈について >

機構は、提出された試験結果により、本薬の当該申請効能・効果について、国内外を問わず有効性は示されていると判断している。この点について、専門委員からは海外臨床試験結果を国内患者集団における本薬の有効性の判断に用いることが可能とした機構の判断根拠についての確認を求められた。

機構は、国内 1501 試験はプラセボを対照とした優越性試験であり、結果として本薬の有効性が明確に示され、この結果と同様に、3 つの対象集団の異なる海外第 Ⅲ 相試験により本薬の有効性が示されている状況であること、また骨関連事象が起こる病態には癌腫・民族間で本質的な差異はないと考えられることを根拠として、海外で試験の対象集団となっているものの国内で試験の対象集団として検討されていない日本人患者集団においても本薬の有効性が期待できると判断した。また、本邦においては、癌骨転移による骨病変についての効能・効果を有する薬剤は、パミドロン酸の 1 成分のみであり、かつ「乳癌における溶骨性骨転移」に限定されていることを考慮すると、国内外における本薬の臨床試験成績をもって、以下に示す効能・効果において承認した場合の臨床的意義があるものと判断した。

#### 2) 効能・効果の設定について

機構は、各臨床試験で明確になった本薬の臨床効果は、多発性骨髄腫あるいは骨病変を呈する固形癌患者において、骨関連事象の発生を抑制することであると考えている。機構は、今般の申請における効能・効果の設定については、本薬の有効性が認められている内容を明確にするため、申請された「固形癌骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変」ではなく、「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」とすることが妥当と判断した。

上記機構の判断は、専門委員により支持された。機構は、申請者に効能・効果の記載整備を指示した。

#### 3) 抗悪性腫瘍薬との併用に関する注意喚起の必要性について

臨床試験に組み入れられた患者の多くは、本薬使用時に抗悪性腫瘍薬による併用治療が実施されており、また、海外の承認内容では標準的な抗悪性腫瘍薬の使用が推奨されている。しかし、機構は、本薬の治療対象となる患者集団については抗悪性腫瘍薬による標準的な治療法がない場合が想定されること、及び本薬使用の初期（数カ月）から有効性が期待されと考えられ終末期医療での使用も想定されることから、本薬使用において標準的な抗悪性腫瘍薬の併用を必須とする注意喚起を行うことについては特に不要であり、重要な基本的注意に、「多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を投与する場合、化学療法あるいは内分泌療法等の抗癌療法と併用することが望ましい。」との記載に留めることが妥当と判断した。また、機構は、本薬の使用についてはがん薬物療法に熟知した医師が使用することが推奨されるところから、添付文書上の重要な基本的注意の項にその旨を記載することが妥当であると判断した。

上記機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 4) 用量の設定の経緯について

本薬の今般の申請効能・効果における用法・用量の設定について、専門委員からは、本薬の開発に際して、その用量設定についての検討が不十分ではないかとの指摘がなされた。

本薬の今般の申請効能・効果における用量設定の根拠は、実施された臨床第 相試験結果に基づいているが、臨床第 相試験で検討された本薬の用量は、既承認の効能・効果である「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の開発の場合と同じ溶骨性病変を有する乳癌骨転移及び多発性骨髄腫患者を対象とした海外 007 試験 (CTD 5.3.5-1) の結果と溶骨性病変を有する悪性腫瘍骨転移患者を対象とした第 相試験である海外 003 試験 (CTD 5.3.5-6) により 4mg と 8mg が選択されている。

機構は、今般の申請効能・効果の対象となる日本人の患者集団に対する試験は、臨床第 相試験の J001 試験と臨床第 相試験の 1501 試験のみであり、この国内臨床第 相試験では結果として本薬 4mg 群のみが設定されている。「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の審査報告書 (平成 16 年 6 月 28 日付薬機発第 525 号) にも同様の内容が記載されているが、日本人の今般の申請効能・効果の対象患者における本薬の用量反応関係を検討するために複数の用量設定の検討が必要であったと考えている。また、当該患者集団は既承認の悪性腫瘍による高カルシウム血症と比べて緊急性が高い危機的状況ではないものと考えられ、開発段階での用量反応関係を検討するための国内試験の実施は、対象患者の数や病状の緊急性を考慮した場合、十分可能であったと考えている。先の「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の審査報告書 (平成 16 年 6 月 28 日付薬機発第 525 号) に記載があるが、機構は、本薬の有効性については、高カルシウム血症に対しては 4mg より低い用量で有効性を示す可能性があると考えており、上記理由からも今回の申請効能・効果においても 4mg より低い用量の検討を含めた用量反応性を検討する試験を実施すべきであったと考える。また、機構は、海外 010 試験、海外 011 試験、海外 039 試験は各々 SRE の発現リスクが異なる対象に対して実施されており、本薬の安全性の問題により 8mg から 4mg への用量が変更された経緯と第 相試験での用量設定が有効性に関する結果をもって 4mg と決定されたものではないことを踏まえると、本薬 4mg が至適用量かどうかについては明確になっていないものと考えている。

しかし、機構は、審査報告 (1) に記載したように、国内外の試験において、本薬 4mg で有効性が示されており、安全性については試験間で大きな相違はなく、安全性への影響が許容できる範囲であること等から、本薬の用量については 4mg と設定することが現時点では妥当と判断した。

## 5) 製造販売後の調査について

審査報告 (1) の作成時点では、製造販売後調査計画の骨子のみが提出されており、具体的な調査計画については提示されていなかったため、機構は、製造販売後調査基本計画案について、申請者に提出を求めた。

機構は、提出された製造販売後調査基本計画書 (案) の内容を確認した。機構は、今般の申請における効能・効果の追加に伴い、既承認の効能・効果で使用する場合よりも有害事象や副作用の発現の頻度並びにプロファイルが異なる可能性として、腎機能障害、顎骨壊死、低カルシウム血症を含む安全性に関わる情報が収集される計画となっていることを確認し、了承した。機構は、製造販売後調査が適切に実施され、安全性に関わる情報が得られた場合には、適正使用のための情報提供がなされるよう申請者に指示し、これを製造販売後の指示事項とした。

### [ 製造販売後の指示事項 ]

1. 製造販売後調査において、低カルシウム血症、腎機能障害、骨壊死の副作用発現を重点

項目として調査を実施すること。また、2年を越えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、2年を越えて継続投与した際の安全性情報について収集し、適切に情報提供すること。

2. 固形癌骨転移にともなう骨病変、特に造骨性骨病変に対する本薬の作用機序のさらなる明確化について検討し、情報提供すること。

## 6) 薬理試験成績について

審査報告(1)薬理作用に関する資料の項に記載したとおり、機構は、本薬の造骨性病変に対する作用機序については、今後更なる検討が必要であると考え、その旨を申請者に指示した。

申請者は、本薬の造骨性病変に対する機序の検討については、非臨床及び臨床面から文献調査等を含め今後も継続していくと回答し、機構はこれを了承した。

## 7) その他

専門委員からは、本薬は「骨転移の予防」を目的として不適正に使用される恐れがあると考えられるため、適正に使用されるよう情報提供する必要があるとの意見が出された。機構は、本薬の適正使用に関わる情報提供を継続的に行うように申請者に指示した。

機構は、前立腺癌由来細胞 PC-3MM2 誘発骨病変に対する影響を検討した薬理試験において、パクリタキセル群を設定した経緯と当該試験におけるパクリタキセル群の位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

当該モデルを用いた試験系において、パクリタキセルは骨転移に対して有効な効果が認められないが、パクリタキセルと他の化合物との併用で骨転移抑制効果が認められることが報告されている (J Natl Cancer Inst 95: 458-470, 2003、Clin Cancer Res 9: 1200-1210, 2003、Cancer Res 64: 4201-4208, 2004)。今回の試験においてパクリタキセル群を設定した理由及び当該試験におけるパクリタキセル群の位置付けは明確でないが、陰性対照として設定されたものとする。

機構は、今回の薬理試験では陰性対照群として溶媒投与群が設定されていることに加えて、パクリタキセルでは脛骨に移植した PC-3MM2 細胞の増殖を溶媒投与に比較して抑制する傾向が申請者の提出した公表論文を含めて一貫して認められており、今回の試験においてパクリタキセル群を陰性対照群とする申請者の見解並びにパクリタキセル群が設定された意義については理解できず、加えて評価資料である本試験について申請者として十分な説明がなされない状況については不適切と考える。

## ・総合評価

機構は、提出された申請内容について、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認し、差し支えないと判断した。なお、再審査期間は平成 22 年 10 月 21 日まで(残余期間)とする。

[ 効能・効果 ]( 下線部今回追加 )

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・用量 ]( 下線部今回追加 )

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。

[ 警 告 ]( 下線部今回追加 )

1. 本剤は点滴静脈内注射のみに用いること。また、投与は必ず 15 分間以上かけて行うこと。[ 5 分間で点滴静脈内注射した外国の臨床試験で、急性腎不全が発現した例が報告されている。]
2. 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を投与する場合には、高カルシウム血症による脱水症状を是正するため、輸液過量負荷による心機能への影響を留意しつつ十分な補液治療を行った上で本剤を投与すること。

[ 用法・用量に関連する使用上の注意 ]( 下線部今回追加 )

1. 軽症( 血清補正カルシウム値 12mg/dL 未満 ) の高カルシウム血症患者では、補液による治療が効果不十分で症状の改善がみられないなど本剤の投与が必要と判断される場合に投与すること。
2. 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を再投与する場合、初回投与と同様に 4mg を点滴静脈内投与すること。[ 4mg を超えた用量での使用経験がない。 ]
3. 腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて、下表のとおり投与量を調節すること。

	クレアチンクリアランス ( mL/分 )			
	> 60	50-60	40-49	30-39
推奨用量	4mg	3.5mg	3.3mg	3.0mg

[ 慎重投与 ]( 下線部今回追加 )

重篤な腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者で血清クレアチニンが 3.0mg/dL 以上、悪性腫瘍による高カルシウム血症患者で血清クレアチニンが 4.5mg/dL 以上の患者での十分な使用経験がないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。〕

[ 重要な基本的注意 ] (追加・変更部分のみ抜粋)

- (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- (3) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を継続投与する場合、投与前に腎機能障害のある患者では、血清クレアチニン値が投与前値から 1.0mg/dL 以上、腎機能が正常な患者では、血清クレアチニン値が投与前値から 0.5mg/dL 以上上昇した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤投与後は、血清カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の変動に注意すること。本剤投与により、低カルシウム血症が投与後 4～10 日目頃に出現する可能性があるため、血清カルシウム値には特に注意すること。なお、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有する患者に対しては、必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給させるよう指導すること。
- (7) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を投与する場合、化学療法あるいは内分泌療法等の抗癌療法と併用することが望ましい。

[ 指示事項 ]

1. 製造販売後調査において、低カルシウム血症、腎機能障害、骨壊死の副作用発現を重点項目として調査を実施すること。また、2年を越えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、2年を越えて継続投与した際の安全性情報について収集し、適切に情報提供すること。
2. 固形癌骨転移にともなう骨病変、特に造骨性骨病変に対する本薬の作用機序のさらなる明確化について検討し、情報提供すること。

・ 審査報告 (1) の改訂

	改訂前	改訂後
p.5	p=0.022	p=0.029
p.18	本薬 4mg 群 1.585 件/人年 (SRE 発現件数は 40 件/28 例)	本薬 4mg 群 1.545 件/人年 (SRE 発現件数は 39 件/28 例)
p.18	プラセボ群 2.015 件/人年 (SRE 発現件数は 56 件/33 例)	プラセボ群 1.907 件/人年 (SRE 発現件数は 53 件/33 例)
p.18	SRE 既往なしの本薬 4mg 群 0.345 件/人年 (SRE 発現件数は 27 件/86 例)	SRE 既往なしの本薬 4mg 群 0.332 件/人年 (SRE 発現件数は 26 件/86 例)
p.18	SRE 既往なしのプラセボ群 0.851 件/人年 (SRE 発現件数は 61 件/80 例)	SRE 既往なしのプラセボ群 0.781 件/人年 (SRE 発現件数は 56 件/80 例)
p.18	SRE rate ratio は SRE 既往ありで 0.787、SRE 既往なしで 0.406、	SRE rate ratio は SRE 既往ありで 0.810、SRE 既往なしで 0.425、

	層化調整した SRE rate ratio は 0.586 で、p=0.027(層化調整並べ替え検定)という結果で	層化調整した SRE rate ratio は <u>0.610</u> で、p=0.027(層化調整並べ替え検定)という結果で
p.20	頭頸部癌 (1.6 ~ 2.4%)	頭頸部癌 (1.6 ~ <u>2.6%</u> )
p.22	(海外 011 試験: プラセボ群 43 件 vs. 本薬 4mg 群 64 件、	(海外 011 試験: プラセボ群 <u>64</u> 件 vs. 本薬 4mg 群 <u>43</u> 件、
p.26	本薬 4mg 群 23.0% (253 例/1081 例)	本薬 4mg 群 23.0% (253 例/ <u>1099</u> 例)
p.33	011 試験では 209 例 (27.0%) が	011 試験では 209 例 ( <u>27.3%</u> ) が

なお、本改訂後も、審査報告(1)に記載した機構の判断について変更はない。