

審査報告書

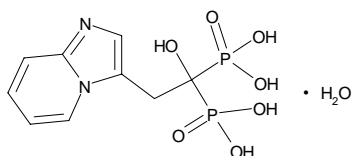
平成 20 年 10 月 8 日

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]	リカルボン錠 1mg ¹⁾ 、ボノテオ錠 1mg ²⁾
[一般名]	ミノドロン酸水和物
[申請者]	小野薬品工業株式会社 ¹⁾ 、アステラス製薬株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 18 年 7 月 7 日
[剤型・含量]	1 錠中にミノドロン酸水和物を 1mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	
構造式	



化学名	
(日本名)	[1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-3-イル)エチリデン]ビスホスホン酸一水和物 ($C_9H_{12}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$; 分子量: 340.16)
(英名)	[1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 10 月 8 日

[販 売 名] リカルボン錠 1mg¹⁾、ボノテオ錠 1mg²⁾
[一 般 名] ミノドロン酸水和物
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社¹⁾、アステラス製薬株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 7 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、骨粗鬆症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、国内第 Ⅲ 相試験成績等から示されたと判断する。また、安全性については、国内第 Ⅲ 相試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。しかしながら、胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、腎機能障害等を含めた長期使用時の安全性、男性骨粗鬆症患者における有効性及び安全性について、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】 骨粗鬆症

【用法・用量】 通常、成人にはミノドロン酸水和物として 1mg を 1 日 1 回、起床時に十分量(約 180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

審査報告（１）

平成 20 年 9 月 12 日

・申請品目

[販 売 名]	リカルボン錠 1mg ¹⁾ 、ボノテオ錠 1mg ²⁾
[一 般 名]	ミノドロン酸水和物
[申 請 者]	小野薬品工業株式会社 ¹⁾ 、アステラス製薬株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 18 年 7 月 7 日
[剤型・含量]	1 錠中にミノドロン酸水和物を 1mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはミノドロン酸水和物として 1mg を 1 日 1 回、起床してから最初の食事までに水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも 30 分は飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取を避けること。
[特記事項]	なし

・提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略

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

ミノドロン酸水和物（以下、「本薬」）は、山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）によって創製された、側鎖にイミダゾピリジン基を有するビスフォスフォネート系薬剤である。

本申請の効能・効果である骨粗鬆症は、1993 年の国際骨粗鬆症会議で「低骨量と骨の微細構造の劣化が特徴的で、その結果骨の脆弱性が増加し、骨折を起こしやすい全身性の骨疾患」（Am J Med. 1993; 94: 646-50）と定義され、また、2000 年の米国公衆衛生研究所のコンセンサス会議では「骨折リスクを増すような骨強度上の問題を既に持っている人に起こる骨格の疾患」（JAMA. 2001; 285: 785-95）とされている。

骨粗鬆症の治療目的は骨折の予防であり、治療薬にはビスフォスフォネート系薬剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、活性型ビタミンD₃製剤、エストロゲン製剤等があるが、海外でプラセボに対する骨折予防効果が証明されたビスフォスフォネート系薬剤が上市されてから骨粗鬆症の治療が大きく変化し、国内外を問わずビスフォスフォネート系薬剤が第一選択薬となっている。国内においては、ビスフォスフォネート系薬剤として、エチドロン酸二ナトリウム（以下、「エチドロネート」）、アレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「アレンドロネート」）及びリセドロン酸ナトリウム水和物（以下、「リセドロネート」）が骨粗鬆症治療薬として上市されている。

本薬は、1993年にヘキストジャパン株式会社（現 サノフィ・アベンティス株式会社）により、ビスフォスフォネート系薬剤の中で骨吸収抑制作用が最も強力な薬剤の1つに位置付けられ、その有用性が期待できるとして臨床開発が開始され、1999年からは小野薬品工業株式会社が開発を行い、また、2003年10月からは小野薬品工業株式会社と山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）の共同開発とされた。今般、骨粗鬆症に対する本薬の有用性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

なお、海外においては、本薬を有効成分とする医薬品は、いずれの国においても承認されていない（2008年9月現在）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、アステラスファーマケミカルズ株式会社により MF 登録番号 218MF10406 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添の通りである。

(2) 製剤

製剤は、本薬を有効成分とする経口用錠剤である。原薬、賦形剤、結合剤及び滑沢剤により構成される素錠に、フィルムコーティングが施されている。包装形態は、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）又はボトル包装（ポリエチレンボトル）とされ、1錠中に原薬を 1.0 mg 含有する製剤（以下、「本剤」）が申請されている。

製剤であるボノテオ錠 1mg はアステラス東海株式会社焼津工場により、また、リカルボン錠 1mg はアステラス東海株式会社焼津工場（第一工程～第六A工程（PTP包装））及び小野薬品工業株式会社城東工場（第六B工程（ボトル包装）、第七工程及び第八工程）により製造される。ボノテオ錠 1mg の製造工程は、第一工程（粉碎）、第二工程（造粒）、第三工程（混合）、第四工程（打錠）、第五工程（フィルムコーティング）、第六工程（充てん、第一法：PTP、第二法：ボトル）及び第七工程（包装、表示、保管、試験）からなり、うち第一工程及び第四工程が重要工程とされている。第一工程では粒子径、第二工程では水分、第四工程では錠剤質量及び厚さについて管理値が設定されている。リカルボン錠 1mg の製造工程は、第一工程（粉碎）、第二工程（造粒）、第三工程（混合）、第四工程（打錠）、第五工程（フィルムコーティング）、第六A工程（PTP包装）、第六B工程（ボトル包装、表示）、第七工程（PTP小分け包装、表示）及び第八工程（試験、保管）からなる。第一工程から第五工程はボノテオ錠 1mg と同様であり、重要工程及び管理値も同様に設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、製剤均一性、溶出性及び定量法が設定されている。規格には設定されていないが、純度試験（類縁物質）及び微生物限度についても検討されている。

製剤の安定性については、PTP及びポリエチレンボトル包装品について、長期保存試験（25℃、60%RH、暗所、36ヵ月）加速試験（40℃、75%RH、暗所、6ヵ月）が実施され、また、苛酷試験（温度[50℃、暗所、ポリエチレンボトル、6ヵ月]、湿度[40℃、75%RH、暗所、ポリエチレンボトル（開放）6ヵ月]及び光 [D65 ランプ、積算照度 120 万lux・hr及び近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上、シャーレ]）が実施された。試験項目は、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）純度試験（類縁物質（HPLC））溶出性、含量、質量変動、硬度及び水分とされた。なお長期保存試験及び加速試験では、微生物限度（生菌数、特定微生物）も試験項目とされた。その結果、加速試験及び苛酷試験（湿度）の6ヵ月間保存時に硬度の低下が認められたが、その他のいずれの測定項目においても品質の変化は認められなかった。

以上、長期保存試験（36ヵ月）加速試験及び苛酷試験において、ほとんど変化は認められなかったことから、製剤の有効期間は PTP 包装品及びポリエチレンボトル包装品で室温保存するとき、3年間と設定された。

< 審査の概略 >

機構は、安定性試験において、PTP 包装品では経時的に硬度の低下及び水分値の若干の上昇が認められていることについて、これらの変化が製剤の品質に及ぼす影響を説明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。加速試験あるいは苛酷試験の結果から硬度の低下は経時的であるように想定されるが、長期保存試験の結果では、硬度の低下は試験期間の比較的初期である最初の1年間で生じ、その後は50 N 付近のほぼ一定の値を示した。有効期間3年（36ヵ月）の時点における硬度は49.9～55.8 N であり、錠剤の硬度としては十分な結果を示した。また、硬度の低下による溶出性の変化等も認められなかった。苛酷試験あるいは加速試験で認められた硬度の低下（44.7 N あるいは39.5～45.3 N）は75%RH という高湿度条件における結果であり、本製剤の実際の保存条件（室温）を考えると長期保存試験の結果が示すように硬度50 N 付近でほぼ一定となり、それ以上の硬度の低下は生じないと考えられる。したがって、本製剤は保存によりわずかに硬度は低下するものの、その低下は申請した3年の有効期間内における当該製剤の品質に影響するものではないと考えられる。

機構は、含量について、平均値±3σ 値は97.8～100.2 %であり、安定性試験においても経時変化が認められないことから、93.0～107.0 %とした規格値を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、定量法の妥当性を検討した結果での平均値±3σ 値が97.8 %～100.2 %であったこと、並びに長期保存試験36ヵ月及び加速試験6ヵ月において含量の経時変化が認められなかったことから、機構の指摘に従い、定量法の規格値を95.0～105.0 %とすると回答した。

以上、機構は、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、原薬のリテラスト期間、製剤の有効期間について、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験として、骨吸収抑制作用が *in vitro* においてはウサギ破骨細胞培養系、*in vivo* においてはラット、サル及びイヌの各種骨粗鬆症モデルを用いて検討されている。作用機序に関しては、メバロン酸代謝経路の酵素に対する作用及び破骨細胞に関する作用が検討されている。作用部位に関しては、*in vitro* における骨との結合及びラットを用いた骨組織内の局在について検討されている。骨石灰化に及ぼす影響について、正常ラット及びラット骨折モデルを用いて検討されている。副次的薬理試験として、癌の骨病変モデルにおける骨吸収抑制作用が検討されている。安全性薬理試験は、従来的一般薬理試験が実施された後、「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成13年6月21日 医薬審発第902号)に準拠した安全性薬理コアバッテリー、泌尿器に対する作用、胃粘膜障害に関する作用についての試験が実施されている。薬力学的薬物相互作用試験として、他の骨粗鬆症治療薬との併用効果が検討されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 骨吸収抑制作用

破骨細胞培養系における骨吸収抑制作用 (4.2.1.1-1)

ウサギ長管骨から調製された破骨細胞をウシ骨スライス上で3日間培養したとき、本薬(0.03~10 µM)は、培養液に添加した場合、及び骨スライスを約17時間前処置した場合のいずれにおいても、骨吸収の指標である培養液中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(以下、「CTX」)濃度を濃度依存的に低下させた。そのIC₅₀値はそれぞれ0.066及び0.11 µMであり、リセドロネート(いずれも0.35 µM)及びアレンドロネート(それぞれ1.7及び0.89 µM)より低値であった。

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける作用

ア) 12週間投与における予防効果 (4.2.1.1-2)

両側卵巣摘出成熟雌性ラット(13~14週齢、各群11~12例)に、本薬(0.0016、0.008及び0.04 mg/kg/日)、リセドロネート(0.04、0.2及び1 mg/kg/日)、アレンドロネート(0.04、0.2及び1 mg/kg/日)及び1.5%メチルセルロース溶液が卵巣摘出の翌日から1日1回12週間反復経口投与された。その結果、卵巣摘出群(以下、「対照群」、及びにおいて同様に)では偽手術群と比較して、腰椎(L₃₋₅)及び右大腿骨の骨密度の低下、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン(以下、「DPD」)濃度の上昇、骨形成マーカーである血

清中オステオカルシン（以下、「OC」）濃度の低下が認められ、さらに、右脛骨近位骨幹端部海綿骨領域の骨形態計測における骨量及び骨梁幅の有意な減少、吸収面及び破骨細胞面の有意な増加が認められた。なお、破骨細胞数、骨形成速度、骨石灰化速度、類骨幅については有意差は認められていない。本薬は対照群と比べて、0.0016 mg/kg/日以上で、吸収面及び破骨細胞面の増加を有意に抑制した。0.008 mg/kg/日以上で、腰椎（L₃₋₅）及び右大腿骨における骨密度の低下、骨量及び骨梁数の減少を有意に抑制した。0.04 mg/kg/日では、対照群で認められた尿中DPD濃度の上昇が有意に抑制された。なお、血清中OC濃度には影響を及ぼさなかった。

類薬のリセドロネートについては、0.04 mg/kg/日以上で、腰椎（L₃₋₅）骨密度の低下抑制、骨量及び骨梁数の減少抑制、吸収面及び破骨細胞面の増加抑制が認められた。0.2 mg/kg/日以上で、対照群と比較して、大腿骨骨密度の低下を有意に抑制し、尿中DPD濃度の上昇抑制、血清中OC濃度の有意な低下が認められた。

アレンドロネートについては、0.04 mg/kg/日以上で、吸収面及び破骨細胞面の増加抑制が認められた。0.2 mg/kg/日以上で、腰椎（L₃₋₅）及び大腿骨における骨密度の低下抑制、尿中DPD濃度の上昇抑制、骨量及び骨梁数の減少抑制が認められた。

イ) 12 ヶ月投与における予防効果 (4.2.1.1-3 ~ 4.2.1.1-5)

両側卵巣を摘出した成熟雌性ラット（13~14 週齢、各群 15 例）に、本薬（0.006、0.03 及び 0.15 mg/kg/日）を卵巣摘出の翌日から、1 日 1 回 12 ヶ月間反復経口投与したところ、対照群では偽手術群と比較して、腰椎（L₃₋₅）及び右大腿骨骨密度の低下、腰椎（L₅）椎体圧迫強度及び左大腿骨骨幹部 3 点折り曲げ強度の低下、尿中DPD濃度及び血清中OC濃度の上昇、腰椎（L₃）椎体海綿骨領域における破骨細胞面及び破骨細胞数の増加が認められたが、0.006 mg/kg/日以上でこれらは抑制された。また、0.03 mg/kg/日以上で、対照群で認められた腰椎（L₄）の骨量、骨梁幅及び骨梁数の減少が抑制され、類骨幅の減少も認められた。なお、腰椎（L₃₋₅）骨密度と腰椎（L₅）椎体の骨強度及び右大腿骨骨密度と左大腿骨骨幹部の骨強度には正の相関が認められた。右上腕骨内における本薬の濃度を測定したところ、0.006 mg/kg/日投与群では定量限界（25 ng/g）未満であり、0.03 及び 0.15 mg/kg/日投与群はそれぞれ 38.2 及び 240 ng/gであった。

ウ) 12 ヶ月投与における治療効果 (4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

両側卵巣を摘出した成熟雌性ラット（14 週齢、各群 12~15 例）に、本薬（0.006、0.03 及び 0.15 mg/kg/日）を卵巣摘出 12 週後から、1 日 1 回 12 ヶ月間反復経口投与したところ、対照群では偽手術群と比較して、腰椎（L₃₋₅）及び右大腿骨骨密度の低下、右大腿骨骨幹部 3 点折り曲げ強度の低下、尿中DPD濃度の上昇、腰椎（L₄）椎体海綿骨領域の骨量及び骨梁数の減少、破骨細胞面及び破骨細胞数の増加が認められたが、本薬 0.006 mg/kg/日以上でこれらは抑制され、骨形成速度及び骨石灰化速度は低下した。なお、0.006 mg/kg/日の

用量における尿中DPD濃度上昇の抑制作用は、本薬投与開始3ヵ月以降に認められた。0.03 mg/kg/日以上用量では、投与開始1ヵ月後の尿中DPD濃度上昇及び血清中OC濃度上昇も抑制され、対照群で認められた骨梁幅の減少の抑制、さらに類骨幅の減少が認められた。0.15 mg/kg/日投与群では、対照群で認められた腰椎(L₅)椎体圧迫強度の低下が抑制された。

カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける作用(4.2.1.1-8)

両側卵巣を摘出した成熟雌性カニクイザル(9~17歳、各群11~12例)に、本薬(0.015及び0.15 mg/kg/日)又はアレンドロネート(0.5 mg/kg/日)を卵巣摘出の翌日から1日1回17ヵ月間反復経口投与したところ、対照群では偽手術群と比較して、腰椎(L₃₋₅)骨密度の低下、骨吸収マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(以下、「NTX」)及びDPD濃度、骨形成マーカーである血清中OC及び骨型アルカリフォスファターゼ(以下、「BAP」)濃度の上昇、腰椎(L₂)椎体における吸収面の増加が認められたが、0.015 mg/kg/日以上用量でこれらは抑制され、腰椎(L₂)椎体及び脛骨の骨形成速度及び骨石灰化速度の低下が認められた。0.15 mg/kg/日群では、対照群で認められた腰椎(L₄)椎体及び左大腿骨頸部の圧迫強度の低下、腰椎(L₂)椎体における類骨幅の増加、左脛骨骨幹部オステオンにおける骨形成速度の増加が抑制され、腰椎(L₃)椎体における破骨細胞面及び破骨細胞数の減少も認められた。骨内における本薬の濃度を測定したところ、0.015及び0.15 mg/kg/日群でそれぞれ腰椎(L₄)椎体において132及び965 ng/g、右大腿骨骨幹部において44.7及び274 ng/g、並びに右大腿骨頸部において85.4及び598 ng/gであった。

アレンドロネート(0.5 mg/kg/日)群では、腰椎(L₃₋₅)骨密度の低下抑制、腰椎(L₄)椎体の圧迫強度の低下抑制、尿中NTX以外の骨代謝マーカーの上昇抑制、腰椎(L₂)椎体の骨量及び骨梁幅の増加、腰椎(L₂)椎体及び脛骨における吸収面の増加抑制、骨形成速度の低下、腰椎(L₃)椎体における破骨細胞面及び破骨細胞数の減少、脛骨における骨石灰化速度の増加抑制、腰椎(L₂)椎体における類骨幅の増加抑制、左脛骨骨幹部オステオンにおける骨形成速度の増加抑制が認められた。

ラット坐骨神経切除骨粗鬆症モデルにおける作用(4.2.1.1-10)

左坐骨神経を切除した成長期雌性ラット(7週齢、各群10例)に、本薬(0.006、0.03及び0.15 mg/kg/日)を神経切除の翌日から1日1回4週間反復経口投与したところ、坐骨神経切除対照群では偽手術群と比較して左脛骨近位骨幹部の骨密度が低下したが、0.03 mg/kg/日以上用量でこの低下は抑制された。

ラットステロイド性骨粗鬆症モデルにおける作用(4.2.1.1-12、4.2.1.1-13)

成熟雌性ラット(14週齢、各群12例)に、コハク酸プレドニゾロンナトリウムを週3回12週間経口投与、本薬(0.006、0.03及び0.15 mg/kg/日)をコハク酸プレドニゾロンナトリウム投与開始日から1日1回12週間反復経口投与したところ、対照群(コハク酸プレドニ

ゾロンナトリウム投与群)では正常群と比較して腰椎(L₃₋₅)及び右大腿骨骨密度が低下したが、本薬0.006 mg/kg/日以上用量でこの低下は抑制された。また、対照群でみられた腰椎(L₃₋₅)椎体における骨強度の低下は0.15 mg/kg/日群で抑制されたが、右大腿骨幹部の3点折り曲げ強度の低下は抑制されなかった。

2) 作用機序

メバロン酸代謝経路における酵素に対する阻害作用(4.2.1.1-14、4.2.1.1-15)

メバロン酸代謝経路の酵素であるファルネシルピロリン酸(以下、「FPP」)合成酵素を用いて、窒素原子の有無によるビスフォスフォネートのFPP合成酵素阻害作用が検討された。窒素原子含有ビスフォスフォネートである本薬は、カニクイザル肝臓由来のFPP合成酵素を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀値は0.0081 μMであった。既存の窒素原子含有ビスフォスフォネートであるゾレドロン酸水和物及びパミドロン酸二ナトリウムも同様にFPP合成酵素を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ0.013及び0.061 μMであった。一方、本薬はヒト肝癌細胞HepG2から調製したスクアレン合成酵素に対して阻害作用を示し、そのIC₅₀値は5.3 μMであった。

骨吸収抑制作用に及ぼすメバロン酸代謝経路関連物質の影響(4.2.1.1-16)

ウサギ破骨細胞培養系において、本薬の骨吸収抑制作用に及ぼすメバロン酸代謝経路関連物質の影響が検討された。本薬(0.3 μM)を添加することにより培養液中CTX濃度は低下した。ゲラニルゲラニオールはこの低下作用を減弱させたが、ファルネソール及びスクアレンは本薬の作用に影響を及ぼさなかった。

低分子量GTP結合タンパク質のゲラニルゲラニル化は破骨細胞の機能発現に必須であることが報告されている(Rogers MJ. *et al.*, Cancer 2000; 88: 2961-78)。したがって、本薬が破骨細胞においてFPP合成酵素を阻害すると、FPPから生合成されるゲラニルゲラニルピロリン酸量が低下し、骨吸収が抑制されると説明されている。

クレアチンキナーゼ遊離作用(4.2.1.1-17)

ウサギ破骨細胞を本薬(0.3、1及び3 μM)により前処置したウシ骨スライス上で3日間培養したところ、本薬は0.3 μM以上の処置群において骨吸収マーカーである培養液中のCTX濃度を低下させるとともに、培養液中のクレアチンキナーゼ(CK)活性を上昇させ、1 μM以上の濃度で破骨細胞数を減少させた。一方、液胞型プロトンポンプ阻害剤であるバフィロマイシン(10 nM)処置により、本薬で認められた培養液中のCK活性上昇及び破骨細胞数の減少が抑制された。

破骨細胞の形態に及ぼす影響(4.2.1.1-18)

成長期雄性ラット(8~9週齢、各群2~3例)に本薬10 mg/kgを単回経口投与し、投与1、

3 及び 7 日後に大腿骨の電子顕微鏡観察を行ったところ、投与 1 日後から破骨細胞の空胞が消失し、骨と接着する部位である明帯の構造及び破骨細胞が明帯の内側に作る特殊な細胞膜である波状縁が不明瞭となる等、破骨細胞の形態変化が誘導された。また、投与 3 日後以降、一部の破骨細胞においてアポトーシスが誘導されている像が観察された。

3) 作用部位

骨との結合に関する性質 (4.2.1.1-19)

本薬 (^{14}C 標識体、 $1\mu\text{M}$) を含む緩衝液 ($\text{pH}7.0$) にウシ骨スライスを加えて反応させ、骨スライスに結合している放射エネルギーを測定したところ、本薬は時間依存的にウシ骨スライスに結合し、反応開始 5 時間後以降はほぼ一定の結合量であった。また、骨スライスに結合した本薬は、 $\text{pH}2.5$ 以下の緩衝液で処理することにより、骨スライスから解離した。

骨組織内の局在に関する検討 (4.2.1.1-20)

ヒト悪性黒色腫細胞 A375 を左心室より移植し、骨転移が認められた成長期雄性ヌードラット (4 週齢、2 例) に本薬 (^{14}C 標識体) 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの大腿骨における局在がマイクロオートラジオグラフィーにより検討された。非転移部では、投与 2 時間後に海綿骨及び皮質骨の表面から放射能が検出され、その局在は吸収面、形成面及び休止面のいずれにおいても認められ、投与 1 及び 3 日後では、ほぼ全ての破骨細胞から放射能が検出された。破骨細胞の円形化や核数の増加を含む大型化は投与 3 日後以降で増加した。投与 7 日後では、ほぼ全ての破骨細胞が同様の变化を示したが、破骨細胞数は減少していた。投与 3 日後以降では投与 2 時間及び 1 日後に比べ、変性破骨細胞やアポトーシス小体様構造物の軽度な増加が観察され、それら胞体に放射能が検出されたが、投与 7 日後では放射能が検出される胞体の数は軽度に減少していた。一方、骨芽細胞、骨髄細胞及び骨細胞には投与 7 日後まで放射能は検出されなかった。転移部における局在も非転移部と同様の結果であった。

作用機序及び作用部位の検討から、本薬は骨に集積し、骨吸収の過程で酸により骨から遊離し、その後破骨細胞に取り込まれ、さらに破骨細胞内の FPP 合成酵素を阻害することにより、破骨細胞の機能抑制やアポトーシスを誘導し骨吸収抑制作用を示すと説明されている。

4) 骨石灰化に及ぼす影響

ラットにおける骨石灰化に及ぼす影響 (4.2.1.1-21)

成長期雄性ラット (5 週齢、各群 10 例) に本薬 (0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg/日) を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与し、左脛骨のマイクロフォーカス X 線コンピュータ断層像 (μCT 像) を観察したところ、本薬は 0.1 mg/kg/日 以上の用量で海綿骨量を増加させたが、骨端軟

骨板の幅（骨石灰化障害の指標）に対しては 10 mg/kg/日でも影響を及ぼさなかった。

ラット骨折モデルにおける骨折治癒に及ぼす影響（4.2.1.1-22）

成熟雌性ラット（18 週齢、各群 7～8 例）の左腓骨を骨折させる試験において、本薬（0.03 及び 0.3 mg/kg/日）を骨折 4 週前から骨折 8 週間までの 12 週間、又は骨折 4 週間前のみ、あるいは骨折 8 週間後のみ、1 日 1 回経口投与した。0.03 mg/kg/日を骨折前後に投与した場合、及び 0.3 mg/kg/日を骨折前だけに投与した場合には、仮骨量の増加は明らかではなかったが、0.3 mg/kg/日の用量を骨折後（骨折前後あるいは骨折後のみ）に投与した場合には仮骨量を増加させる傾向が認められた。また、骨強度を評価したところ、0.3 mg/kg/日を骨折後に投与した場合は、骨折部位の骨強度の増加が認められた。

ラット骨折モデルにおける骨折治癒に及ぼす影響（類薬との比較）（4.2.1.1-23、4.2.1.1-24）

成熟雌性ラット（18 週齢、各群 7～8 例）の左腓骨を骨折させる試験において、本薬（0.03 及び 0.3 mg/kg/日）及びアレンドロネート（1 及び 10 mg/kg/日）を骨折 4 週前から骨折後 8 週まで 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したところ、いずれの用量においても仮骨量を増加させ、軟骨の残存及び軟骨性癒合の割合を増加させる傾向が認められた。また、本薬は骨強度に影響を及ぼさなかったが、アレンドロネートではいずれの用量においても骨折部位の骨強度を増加させた。

（2）副次的薬理試験

1）ヒト骨髄腫細胞 ARH-77 移植マウスにおける骨吸収抑制作用（4.2.1.2-1）

ヒト骨髄腫細胞 ARH-77 を左心室より移植した成長期雄性重症複合免疫不全マウス（5 週齢、各群 8～12 例）に、本薬（0.03、0.3 及び 3 mg/kg/日）を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したところ、対照群（蒸留水投与群）では偽手術群と比較して腰椎（L₁₋₆）骨密度が低下したが、0.3 mg/kg/日以上用量ではこの低下が抑制された。

2）ヒト乳癌細胞 MDA-231 骨転移マウスにおける骨吸収抑制作用（4.2.1.2-2）

ヒト乳癌細胞 MDA-231 を左心室より移植し、骨転移が認められた成長期雌性ヌードマウス（4 週齢、各群 4～5 例）に、本薬（0.03、0.3 及び 3 mg/kg/日）を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与したところ、対照群（蒸留水投与群）では偽手術群と比較して大腿骨骨転移部位における単位骨面あたりの破骨細胞数及び破骨細胞接触面が増加したが、0.3 mg/kg/日以上用量ではこの増加が抑制された。

（3）安全性薬理試験

1）コアバッテリー試験

ラットの中樞神経系に対する作用（4.2.1.3-1）

雄性ラット（6週齢、各群6例）に本薬（0.3、3及び30 mg/kg）を単回経口投与しても、投与後48時間まで一般症状及び行動に対する影響は認められなかった。

hERGチャネルを介するK⁺電流に対する作用（4.2.1.3-2）

ヒト胎児腎臓細胞由来HEK293に発現させたhERGチャネルを介するK⁺電流に対する本薬（0.3、3及び30 µM）の作用を検討したところ、3 µM以上の濃度でhERG電流は濃度依存的に抑制された。対照（注射用水）群における値で補正した抑制率は、3及び30 µM処置群でそれぞれ8.6及び15.8%であった。なお、30 µM（約10200 ng/mL）は、健康高齢女性に本剤1 mgを単回経口投与したときのC_{max}である0.6512 ng/mL（5.3.3.3-2）の15000倍以上であり、臨床において本薬がQT間隔を延長する可能性は低いと説明している。

モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用（4.2.1.3-3）

本薬（0.3、3及び30 µM）は、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する影響は認められなかった。

無麻酔イヌの心血管系及び呼吸器系に対する作用（4.2.1.3-4）

無麻酔下の雄性イヌ（15ヵ月齢、各群4例）に本薬（0.3、3及び30 mg/kg）を単回経口投与したところ、投与後48時間まで、一般症状、体温、血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び血液ガス（分圧）に対する影響は認められなかった。

2) 胃粘膜及び消化管機能に対する作用

正常動物における胃粘膜に対する作用（4.2.1.3-6）

雄性ラット（7～8週齢、各群10例）に本薬（3、10、30、100及び300mg/kg）を単回経口投与したところ、投与3日後の胃粘膜障害スコアは用量依存的に増加し、300mg/kgの用量で対照群（0.5%メチルセルロース投与群）との間で有意差が認められた。

腸管内水分量及び胃排泄能に対する作用（4.2.1.3-8）

雄性ラット（6～7週齢、各群6～8例）に、本薬（20、50及び100 mg/kg）を単回経口投与したところ、100 mg/kgの用量で対照群（0.5%メチルセルロース投与群）と比較して有意な腸管内水分量増加作用及び胃排泄能抑制作用が認められた。

3) 食道通過能

In vivo 検討（4.2.1.3-9）

覚醒雄性イヌの口腔内に本薬1 mg錠を置き、その5分後に、0、5及び10 mLの注射用水で嚥下させ、食道への残存を内視鏡にて確認したところ、食道残存率はそれぞれ90%、30%及び0%であり、飲水量の増加に伴い低下した。

***In vitro* 検討 (4.2.1.3-10)**

傾斜角度約 20 度で固定されたイヌ摘出食道粘膜上に本薬 1 mg 錠を置き、流水下での食道通過時間を測定したところ、5 例中 4 例で 1 mg 錠が 5 秒以内に食道粘膜全長を通過した。

(機構注：ただし、これらの試験成績の本薬の消化管障害に対する影響については、明確ではない)

4) 泌尿器系に対する作用 (4.2.1.3-11)

生理食塩液負荷雄性ラット (7 週齢、各群 7~8 例) に本薬 (1、10 及び 30 mg/kg) を単回経口投与し、尿量、尿中電解質排泄量及び尿 pH に及ぼす影響を検討したところ、1mg/kg 投与 6~24 時間後において尿中 Cl⁻ 排泄量の減少、10 mg/kg 投与 7 日後において尿中 K⁺ 排泄量の減少が認められたが、いずれも用量に応じた変化ではなかった。なお、尿量及び尿 pH に対する影響は認められなかった。

5) 一般薬理試験 (参考資料 4.2.1.3-5)

中枢神経系

雄性マウス (各群 6 例) に本薬 (1、3、10、30 及び 100 mg/kg) を単回経口投与したところ、100 mg/kg の単回経口投与では投与 6 日後に 6 例中 1 例で死亡が認められたが、1~30 mg/kg の用量では一般症状に影響は認められなかった。一方、本薬 (0.001、0.01、0.1 及び 1 mg/kg) の単回静脈内投与では、一般症状に対する影響は認められなかった。また、雄性マウス (各群 5~10 例) に本薬を単回経口投与 (1、10 及び 30 mg/kg) 及び単回静脈内投与 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) したところ、0.1 mg/kg の静脈内投与で投与 30 分後に体温が溶媒対照群と比較して 0.5 °C 低かった他は、自発運動量、麻酔及び痙攣誘発作用、睡眠時間、抗痙攣作用及び疼痛反応の各項目において影響は認められなかった。

呼吸循環器系

麻酔下の雄性イヌ (各群 5 例) に本薬 (0.001、0.01、0.1 及び 1 mg/kg) を単回静脈内投与したところ、呼吸数、血圧、左心室内圧、心拍数、左心室内圧最大立ち上がり速度 (max.dp/dt)、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量及び心電図に対する影響は認められなかった。

自律神経系

摘出モルモット回腸標本において、本薬 (0.01、0.1、1、10 及び 100 µM) はヒスタミン及び 5-HT による収縮に影響を及ぼさなかった。ACh による収縮に対し本薬 1 µM 以上で、BaCl₂ による収縮に対し 0.1 µM で増強作用が認められたが、いずれも 10% 程度の変動であり

濃度依存的ではなかった。

消化器系

雄性マウス（各群 8 例）に本薬を単回経口投与（1、10 及び 30 mg/kg）又は単回静脈内投与（0.01、0.1 及び 1 mg/kg）したところ、消化管輸送能に対する影響は認められなかった。また、雄性ラットに本薬を単回経口投与（0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）あるいは単回静脈内投与（0.001、0.01、0.1 及び 1 mg/kg）したところ、単回静脈内投与ではラット胃粘膜に対する影響は認められなかったが、単回経口投与では 10 及び 30 mg/kg の投与 3 日後にそれぞれ 5 例中 1 例及び 3 例に胃粘膜出血が認められた。なお、投与 7 日後ではいずれの用量においても胃粘膜出血は認められなかった。

泌尿器系

生理食塩液負荷雄性ラット（各群 8 例）に本薬を単回経口投与（1、10 及び 30 mg/kg）したところ、10 mg/kg以上の用量で尿pHの上昇又は低下、尿中K⁺排泄量の増加又は減少、尿量、尿中Na⁺排泄量及び尿中Cl⁻排泄量の減少が認められた。また、単回静脈内投与（0.01、0.1 及び 1 mg/kg）では、0.1 mg/kgで尿pHの低下、1 mg/kgで尿中Cl⁻排泄量の減少が認められたが、これらの尿排泄に対する作用は、用量依存性が認められないか、あるいは用量依存性が認められた場合でも一過性の変化であった。

血液凝固系

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（0.01、0.1 及び 1 mg/kg）を単回静脈内投与したところ、全血凝固時間、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間に対する影響は認められなかった。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

1）破骨細胞培養系におけるメナテトレノンとの併用効果（4.2.1.4-1）

*In vitro*のウサギ破骨細胞培養系を用いて、骨吸収の指標である培養液中CTX濃度に対する本薬とビタミンK₂であるメナテトレノンの併用効果が検討された。本薬（0.05 μM）及びメナテトレノン（3 及び 10 μM）はそれぞれ単独で培養液中CTX濃度を低下させ、本薬 0.05 μMとメナテトレノン 10 μMの併用により、それぞれの単独処理に比べて培養液中CTX濃度をさらに低下させた。

2）ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおけるアルファカルシドールとの併用効果（4.2.1.4-2）

卵巣摘出ラット（14 週齢、各群 12 例）に、本薬（0.03 mg/kg/日）及びビタミンD₃であるアルファカルシドール（0.02 及び 0.04 μg/kg/日）をそれぞれ卵巣摘出の翌日から 1 日 1 回 12 週間反復経口投与し、骨密度低下抑制に対する併用効果が検討された。本薬及びアルフ

アカルシドールは単独で、卵巣摘出群で認められた腰椎（L₃₋₅）骨密度の低下を抑制した。これらの併用により、それぞれの単独投与時に比べて腰椎（L₃₋₅）骨密度の低下をさらに抑制した。

< 審査の概略 >

機構は、本薬が骨形成作用に及ぼす影響について説明し、骨質及び骨強度の面から本薬の有用性について、類薬と比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は各種動物を用いた卵巣摘出骨粗鬆症モデルで類薬と同様に骨形成を抑制したが、この作用は骨吸収の抑制に伴う二次的なものであると考えている。骨のリモデリングでは破骨細胞の骨吸収により骨吸収窩が形成され、次に、骨芽細胞が骨吸収窩にⅠ型コラーゲンを主体とした類骨組織をつくり、さらにその類骨組織が石灰化されて骨形成される。すなわち、骨のリモデリングにおいて骨吸収と骨形成はカップリングしているため、本薬が破骨細胞選択的に分布し（4.2.1.1-20）その機能抑制やアポトーシスをもたらすことにより骨吸収を抑制した結果、二次的に骨形成も抑制されると考えられる。一方、本薬は各種動物を用いた骨粗鬆症モデルにおいて骨密度の低下を抑制したことから、骨形成が抑制されるものの、骨形成は骨吸収と比較すると相対的に優位になっていると推察される。つまり、本薬は骨代謝回転を低下させるが、その収支（骨形成量 - 骨吸収量）は正になるものと考えられる。このことは、成長期ラットに本薬を投与した際に、骨量の増加が認められたこと（4.2.1.1-21）からも支持される。本薬は、ラットを用いた骨粗鬆症モデルにおいてアレンドロネート及びリセドロネートよりも低用量で骨密度低下を抑制した（4.2.1.1-2）。また、本薬は骨質を劣化させる因子と考えられている骨代謝回転の亢進及び骨梁構造の破綻（Chesnut III CH, *et al.*, J Bone Miner Res 2001; 16: 2163-72）を抑制し、骨強度の低下を抑制した。さらに、骨密度と骨強度の間には正の相関関係が認められていることから、本薬の投与により骨質が劣化することなく骨密度の低下抑制が骨強度の低下抑制に反映されているものと考えられる。カニクイザルを用いた卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおいても、本薬は腰椎椎体及び大腿骨頸部の骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度の間には正の相関関係が認められ、骨密度と骨強度の相関関係及び散布図における各個体の分布は本薬とアレンドロネートで類似していた（4.2.1.1-8）。以上のことから、本薬はアレンドロネート及びリセドロネートと比較して低用量で骨吸収を抑制し、二次的に骨形成を抑制するものの、これら類薬と同様に骨質を劣化させることなく骨密度の低下を抑制し、結果として骨強度の低下を抑制すると考える。

機構は回答を了承し、本薬は既承認のビスフォスフォネート系薬剤と同様の薬理作用を有しているものと判断した。

() 薬物動態試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

本薬の薬物動態は主にラット、イヌで検討されており、剤型は特に記載しない限り、水溶液が用いられた。本薬の血漿中及び骨内濃度は、蛍光検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC-FL）により測定された。定量下限は、血漿で 0.2 ng/mL、骨で 5 ng/g であった。一方、放射性標識体を投与したときの生体試料中の放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。

（１）吸収

１）静脈内投与（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4）

雄性ラット（各群 3 例）に本薬（¹⁴C 標識体）を 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 静脈内投与したとき、 AUC_{0-t} は投与量にほぼ比例して増加した。また、雌性ラット（3 例）に本薬（¹⁴C 標識体）を 0.3 mg/kg 静脈内投与したとき、雄性ラットとの間に血漿中濃度の差はみられなかった（4.2.2.2-4）。雄性ラット（3 例）及び雄性イヌ（4 例）に本薬（非標識体）を 0.3 mg/kg 静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は 2 相性を示して低下し、ラットでの $t_{1/2\alpha}$ は 0.21 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 1.88 時間であった。イヌでの $t_{1/2\alpha}$ は 0.49 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 8.88 時間であった（4.2.2.2-1、2）。

２）経口投与

単回投与（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7）

絶食雄性ラット（各群 5 例）に本薬（¹⁴C 標識体）を 0.3、1、3 mg/kg 経口投与したとき、血漿中放射能濃度は 0.33 ~ 0.50 時間で C_{max} に達し、 C_{max} は投与量にほぼ比例して上昇した（4.2.2.2-4）。また、本薬（¹⁴C 標識体）を絶食雄性ラット（3 例）に 3 mg/kg 及び絶食雄性イヌ（3 例）に 1 mg/kg 経口投与したとき、血漿中放射能濃度はそれぞれ投与後 0.25 及び 0.58 時間に C_{max} に達し、同時に測定した血漿中未変化体濃度の放射能濃度に対する割合は、ラットでは C_{max} で 88 %、AUC で 65 % ~ 71 % であり、イヌでは C_{max} で 67 %、AUC で 33 % ~ 56 % であった（4.2.2.2-6、4.2.2.2-7）。本薬はほとんど代謝を受けないことから、本薬（¹⁴C 標識体）経口投与後の血漿中に存在する未変化体以外の放射能は、微量の放射化学的不純物に由来すると推察される。

絶食雄性ラット（各群 3 例）に本薬を 1、3 及び 10 mg/kg 経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 0.17 時間に C_{max} に達し、その後 0.87 ~ 1.26 時間の $t_{1/2(1)}$ で低下した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量にほぼ比例して増大した。絶対バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）はそれぞれ 0.60 %、0.52 % 及び 0.64 % であり、この用量範囲で薬物動態はほぼ線形と考えられた（4.2.2.2-2）。一方、絶食雄性イヌ（各群 4 例）に本薬カプセルを 0.3、1 及び 3 mg/kg 経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 0.81 ~ 2.06 時間に C_{max} （それぞれ 2.63、6.35 及び 10.67 ng/mL）に達し、1.04 ~ 1.25 時間の $t_{1/2(1)}$ で低下した。1 及び 3 mg/kg ではさらに遅い消失相が認められ、 $t_{1/2(2)}$ は 3.32 ~ 5.62 時間であった。BA はそれぞれ 0.77 %、0.65 % 及び 0.26 % であり、高用量で BA の低下がみられた（4.2.2.2-1）。

反復投与 (4.2.2.2-1)

絶食雄性イヌ (6例) に本薬カプセル 1 mg/kgを 1日1回 15日間反復経口投与したとき、投与 8 及び 15 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 1日目のそれらの約 2 倍を示したが、8 日目と 15 日目との間には差はみられなかった。また、 T_{max} 及び $t_{1/2(1)}$ には、反復投与による変動は認められなかった (4.2.2.2-1)。

3) 吸収に影響を及ぼす要因

吸収部位 (4.2.2.2-8)

絶食雄性ラットの消化管結紮ループ内に本薬 (^{14}C 標識体) を 0.3 mg/kg注入したとき、投与後 1 時間における上腕骨内放射能濃度は、注入個所が十二指腸 > 空腸 > 結腸 > 胃、回腸の順に高かった。

食餌の影響 (4.2.2.2-3, 8)

非絶食雄性ラット (5例) に本薬を 3 mg/kg経口投与したとき、24 時間後の骨内未変化体濃度は、絶食雄性ラット (5例) に投与したときの約 1/13 と低く、食餌の摂取による吸収の著しい低下が示唆された (4.2.2.2-3)。また、絶食雄性ラット (各群 5例) に塩化カルシウムを経口投与し、その 5 分後に本薬 (^{14}C 標識体) を 3 mg/kg経口投与したとき、24 時間における骨内放射能濃度は、塩化カルシウムの投与量 (0.04 ~ 5 mmol/kg) に依存して低下した (4.2.2.2-8)。さらに、牛乳 (5mL/kg) の前投与によっても、骨内濃度は対照群の 44 % に低下した (4.2.2.2-8)。以上のことから、食餌による吸収低下の主たる原因として、本薬が消化管内で食物に含まれるカルシウムなどの多価陽イオンと難溶性又は難吸収性のキレートを形成する機序が考えられた。なお、塩化カルシウムの最高用量又は牛乳と本薬を併用した場合に比べ、前述の食餌による吸収低下はより顕著であったことから、本薬の食餌成分への吸着等も吸収低下の一因であることが示唆された。

ファモチジンによる胃酸分泌抑制の影響 (4.2.2.2-8、2.7.2.2-2.2.2)

ファモチジンを筋肉内投与して胃酸分泌を抑制した絶食雄性ラット (5例) に本薬 (^{14}C 標識体) を経口投与したとき、骨内放射能濃度は未処理ラットと比べ有意な低下を示したが、その差は平均値で約 20 %と比較的軽度であった (4.2.2.2-8)。一方、健康成人における本薬 6 mg単回経口投与時の C_{max} 及び AUC は、ファモチジンの併用 (20mg、本薬投与前後各 1 時間静脈内持続投与) によりいずれも空腹時の約 1.6 倍に増大し (2.7.2.2-2.2.2 臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響) [AKi1])、ラットとは逆の結果を示した。この原因の一つとして、両試験での剤型の違いが考えられた。すなわち、ラットにおける併用試験では本薬 (^{14}C 標識体) は水溶液として経口投与された。この場合、胃酸分泌の抑制により消化管内pHが上昇し、消化管内に存在するカルシウムなどの多価陽イオンとのキレート形成が促進され

た結果、本薬の吸収率が低下したと推察された。一方、健康成人における併用試験では本薬は錠剤として経口投与された。この場合、胃内pHの上昇に伴い本薬の溶解度が上昇し、その結果吸収が増加したものと考えられた。

(2) 分布

1) 組織内濃度 (4.2.2.2-4、4.2.2.3-3、4.2.2.3-4)

雄性ラットに本薬 (^{14}C 標識体) を 0.3 mg/kg 静脈内投与したとき、放射能は標的器官である骨に速やかにかつ高濃度に移行し、長期間骨内に滞留した。また、大部分の組織が最高値を示す投与後 5 分においては、肋骨、上腕骨及び腎臓の濃度が血漿中濃度の 1.2~1.6 倍、血液が 0.59 倍を示したが、その他の組織の濃度はいずれも血漿中濃度の 0.28 倍以下であった。骨以外の組織では、脾臓及び骨髄からの放射能の消失が緩徐であった (4.2.2.3-4)。雌性ラットに本薬 (^{14}C 標識体) を 0.3 mg/kg 静脈内投与したときの組織内放射能濃度は雄性ラットにおけるそれとほぼ同様であり、これらの分布パターンに雌雄差は認められなかった (4.2.2.2-4)。

絶食雄性ラットに本薬 (^{14}C 標識体) を 3 mg/kg 経口投与したとき、放射能は静脈内投与時と同様に骨内に長期間滞留した。また、組織内放射能濃度は、小腸、胃、骨、次いでリンパ節、腎臓、大腸及び肝臓で高かった。骨以外の組織内放射能の消失は、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄及び胃では緩やかであったが、他の組織では比較的速やかであった (4.2.2.3-3)。

2) 骨内濃度 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.2-6)

雄性ラットに本薬を 0.3 mg/kg 静脈内投与したときの骨内未変化体濃度は 2 相性を示して減少し、2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した $t_{1/2\alpha}$ は 16.4 日、 $t_{1/2\beta}$ は 471 日であった (4.2.2.3-1)。絶食雄性ラット (各群 3 例) に本薬を 1、3 及び 10 mg/kg 経口投与したとき、24 時間後の骨内未変化体濃度は投与量にほぼ比例して増加した (4.2.2.3-1)。静脈内投与時の骨内濃度に対する経口投与時の骨内濃度の割合 (投与量補正して計算) は、それぞれ 0.72%、1.02% 及び 0.76% であり、血漿中濃度から求めた絶対BA (それぞれ 0.60%、0.52% 及び 0.64%) と近い値を示した。また、絶食雄性イヌ (3 例) に本薬 (^{14}C 標識体) を 1 mg/kg 経口投与したとき、168 時間後の肋骨内放射能濃度は、骨端部の方が骨中央部に比べ高かった (ミノドロン酸水和物当量 132 ng/g 対 32 ng/g) (4.2.2.2-6)。

一方、雄性ラット (3 例) に本薬 0.04 及び 0.16 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したとき、最終投与翌日における上腕骨内未変化体濃度は、それぞれ単回投与後 24 時間における濃度の約 22 倍及び 25 倍を示し、骨内濃度は少なくとも 28 日間の投与期間内では投与回数に依存して増加するものと考えられた (4.2.2.3-2)。

3) 胎盤通過性 (4.2.2.2-5)

妊娠 18 日目の雌性ラットに本薬 (^{14}C 標識体) を 0.1 mg/kg 静脈内投与したとき、胎児内

放射能濃度は、投与後 1 時間において母体血漿中濃度の約 1 %を示し、投与後 4 時間以降は検出限界未満に低下した (4.2.2.2-5)。

4) 乳汁中への移行 (4.2.2.2-5)

授乳中の雌性ラットに本薬 (^{14}C 標識体) を 0.1 mg/kg 静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 1 ~ 8 時間で血漿中濃度の 25 % ~ 49 %であったが、投与後 24 時間には検出限界未満に低下した (4.2.2.2-5)。

5) 血球移行性 (4.2.2.3-6、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7)

ラット、イヌ及びヒト血液に本薬 (^{14}C 標識体) を 5 ~ 500 ng/mL 添加し、放射能の血球移行率を測定した。ラットにおける血球移行率は時間依存的に増加し、かつその増加は低濃度ほど顕著であり、8 時間後の移行率は 5、50 及び 500 ng/mL においてそれぞれ 57.4%、37.0 % 及び 19.5 %であった。また、イヌにおける血球移行率も時間依存的に増加する傾向を示したが、その程度はラットに比べ軽度であり、8 時間後の移行率は 9.0 % ~ 17.3 %であった。一方、ヒトにおける血球移行率は時間依存的な増加をほとんど示さず、15 分 ~ 8 時間にかけて 2.3 % ~ 15.4 %の値を示した (4.2.2.3-6)。 *In vivo*での血球移行率も *in vitro*と同様に時間依存的に増加し、雄性ラットに本薬 (^{14}C 標識体) を 3 mg/kg 経口投与したときの血球への放射能の移行率は、投与後 15 分 ~ 1 時間で 6.3 % ~ 10.6 %、2 ~ 4 時間で 21.7 % ~ 29.0 %であり、雄性イヌに 1 mg/kg 経口投与したときの血球移行率は、投与後 5 分 ~ 2 時間で 9.2 % ~ 21.0 %、4 ~ 24 時間で 33.9 % ~ 59.8 %であった (4.2.2.2-6、4.2.2.2-7)。

6) たん白結合 (4.2.2.3-5)

超遠心法により測定した *in vitro*での本薬 (^{14}C 標識体) の血漿蛋白結合率は、5 ~ 500 ng/mL の濃度範囲においてラットで 71.9 % ~ 76.3 %、イヌで 52.9 % ~ 55.9 %、ヒトで 61.2 % ~ 61.9 %であった (4.2.2.3-5)。雄性イヌ (3 例) に本薬 (^{14}C 標識体) を 0.1 mg/kg 静脈内投与したときの血漿蛋白結合率は投与後 15 分 ~ 4 時間で 57.2 % ~ 60.5 %であり、 *in vitro*の結果とほぼ一致した (4.2.2.3-5)。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝 (4.2.2.4-3)

本薬 (^{14}C 標識体) をラット、イヌ及びヒトの肝並びに小腸ミクロソーム中で NADPH 存在下 1 時間インキュベートした際、いずれの場合も代謝物の生成は認められなかった (4.2.2.4-3)。

2) *In vivo* 代謝 (4.2.2.2-3、4.2.2.2-5 ~ 4.2.2.2-7、4.2.2.3-1、4.2.2.3-3、4.2.2.4-1)

ラット及びイヌに本薬 (^{14}C 標識体) をそれぞれ 0.3 mg/kg、0.1 mg/kg 静脈内投与したとき、

0～6時間におけるラット尿中、投与後5及び30分のイヌ血漿、並びに投与後0～6及び6～24時間のイヌ尿中には未変化体のみが検出され、本薬は体内でほとんど代謝を受けないと考えられた(4.2.2.2-5、4.2.2.4-1)。一方、本薬(¹⁴C標識体)を絶食雄性ラット(3例)、絶食雌性イヌ(3例)にそれぞれ3 mg/kg、1 mg/kg経口投与したとき、両動物の尿中には未変化体以外にも未知ピークが複数認められたが、これらは未変化体よりも経口吸収性が高い本薬(¹⁴C標識体)原体中の放射化学的不純物に由来すると推察された(4.2.2.2-6、4.2.2.2-7)。なお、この不純物のピークは非標識ミノドロン酸水和物の原薬中には検出されなかった。

一方、雄性ラットに本薬(¹⁴C標識体)を3 mg/kg経口投与したとき、24時間後の上腕骨内放射能濃度は、同一用量の本薬(非標体)を投与したときの骨内未変化体濃度とほぼ等しい値を示したことから、骨に移行する放射能のほとんどは未変化体であると考えられた(4.2.2.2-3、4.2.2.3-1、4.2.2.3-3)。

3) 肝薬物代謝酵素に対する影響(4.2.2.4-4)

非絶食雄性ラット(各群6例)に本薬1及び3 mg/kgを1日1回7日間反復経口投与し、肝比重量、ミクロソーム蛋白含量、チトクロムP450含量、テストステロンヒドロキシラーゼ(2 α 、6 β 、7 α 、16 α 及び16 β)活性、エトキシレゾルフィンO-ジエチラーゼ活性及びクロルゾキサゾン6-ヒドロキシラーゼ活性を測定した結果、いずれの測定項目においても溶媒対照群と比較して有意な変動は認められず、本薬を反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素系への影響はほとんどないものと考えられた(4.2.2.4-4)。

(4) 排泄(4.2.2.2-4～4.2.2.2-6、4.2.2.3-3)

非絶食雄性ラット(4例)に本薬(¹⁴C標識体)を0.3 mg/kg静脈内投与したとき、168時間までの尿及び糞中に投与量のそれぞれ50.9%及び0.3%の放射能が排泄され、総排泄率は51.2%であった。総排泄率の95%が投与後24時間までに排泄された。投与後168時間での体内放射能残存率は骨で42.4%、骨を除くカルカスで2.5%であり、これらを合計した総回収率は96.1%であった(4.2.2.3-3)。絶食イヌ(3例)に本薬(¹⁴C標識体)を0.1 mg/kg静脈内投与したとき、168時間までの尿及び糞中に投与量のそれぞれ53.3%及び1.9%の放射能が排泄された(4.2.2.2-5)。

絶食雄性ラット(4例)及び絶食雌性イヌ(3例)に本薬(¹⁴C標識体)をそれぞれ3 mg/kg、1 mg/kg経口投与したとき、168時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、ラットでそれぞれ1.2%及び97.6%、イヌで1.8%及び98.2%であり、大部分は未吸収のまま糞中に排泄された(4.2.2.3-3、4.2.2.2-6)。雌性ラットに本薬(¹⁴C標識体)を3 mg/kg経口投与した際も雄性ラットと同様の排泄パターンを示した(4.2.2.2-4)。

胆管にカニューレを挿入したラットに本薬(¹⁴C標識体)を0.3 mg/kg静脈内投与したとき、投与後48時間までの胆汁中に投与量の0.1%の放射能が排泄されたが、3 mg/kg経口投与したとき、胆汁中への放射能の排泄は認められなかった(4.2.2.3-3)。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.6-1)

本薬と同様に腎排泄型薬剤である抗がん剤メトトレキサート (MTX) を用い、その薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討した。非絶食雄性イヌ (6例) に MTX 3 mg/kg と本薬 0.15 mg/kg を同時に静脈内投与したとき、血漿中 MTX 濃度には、MTX 単独投与時と比較しほとんど影響がみられなかった (4.2.2.6-1)。

< 審査の概略 >

機構は、経口投与の代謝試験で認められた¹⁴C標識原体中の放射化学的不純物に関し、化学構造、含有率等の詳細及び本薬の薬物動態の評価に及ぼす影響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。¹⁴C標識原体中に含まれる放射化学的不純物の構造解析は行っていないが、不純物の経口吸収性は高く、骨への移行性は低いと考えられることから、いずれの不純物もビスフォスフォネート系薬剤の基本骨格であるジリン酸骨格を保持していないと推察される。経口投与の代謝試験で用いたLot中の不純物画分の含有率は、Fr.1、2 及び 3 でそれぞれ 2.2%、1.6% 及び 0.5% (合計 4.3%) であり、それらの含有率に各画分を単独でラットに経口投与したときの尿中排泄率を乗じて求めた不純物由来の尿中排泄率は合計で 0.5% と推定された。この値は、¹⁴C標識原体をラット及びイヌに経口投与したときの未知ピークの尿中排泄率の合計 0.3~0.8% と概ね合致している。¹⁴C標識原体を経口投与した際には尿中排泄率や血漿中及び組織内濃度に放射化学的不純物の吸収に由来する数値の上乗せがあると考えられる。しかし、静脈内投与時のデータも合わせて総合的に考察した場合、経口投与後の本薬の薬物動態評価及び「本薬を経口投与したときのBAは1%前後と低いが、吸収された薬剤はほとんど代謝されずにその約50%が尿中に排泄され、残りの多くは骨に移行し、長期間滞留する」という結論に、不純物は影響を及ぼすものではないと推察される。

機構は、上記の回答を了承した。また、胎児の血液や肺では本薬が検出されているのに胎児自体では検出限界以下となった理由、放射標識体と非標識体の骨内濃度がほぼ等しい値であることを理由に、骨に移行する放射能のほとんどは未変化体であると考えた根拠、ラット経口投与後の糞中排泄率が他の試験と比較して低くなり、消化管内容物中の放射能が高くなった理由について申請者に説明を求めたが、いずれも適切な回答がなされたと判断した。なお、ラットを用いた反復経口投与分布試験については、試験データの疑義の可能性から、申請者より申請資料から削除する申し出がなされた。

() 毒性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原

性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験等の成績が提出されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4)

単回投与毒性については、ラット及びイヌにおける経口 (4.2.3.1-1 及び 4.2.3.1-3) 及び静脈内投与試験 (4.2.3.1.2 及び 4.2.3.1-4) が実施された。経口投与での概略の致死量は、ラットで 200 mg/kg (雄) 及び 283 mg/kg (雌) と判断され、イヌでは 2 週間以上の観察期間を設けた漸増投与で雌雄ともに 80 mg/kg まで死亡は認められなかった。一方、静脈内投与での概略の致死量は、ラットで 2.4 mg/kg (雄) 及び 1.7 mg/kg (雌) と判断され、イヌでは 1 mg/kg の投与で雄動物が瀕死となり安楽死された。主な毒性所見としては、いずれの試験においても腎臓の遠位尿細管以遠の尿細管上皮に変性・壊死等の病変がみられた。また、ラットでは投与経路にかかわらず腺胃粘膜の出血性壊死及び平滑筋細胞の空胞化、経口投与で肝細胞の小葉中心性壊死、静脈内投与で十二指腸のうっ血及び出血がみられ、イヌでは投与経路にかかわらず AST の上昇、尿量増加、経口投与で ALT の上昇、静脈内投与で BUN 及びクレアチニンの上昇、尿糖、尿蛋白及び尿潜血、胃潰瘍、膀胱の粘膜上皮の剥離及び平滑筋細胞の空胞変性・壊死が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット (13 及び 26 週)、イヌ (13 週及び 52 週) 及びサル (13 週及び 52 週) における経口投与試験、ラット (4 週) 及びイヌ (5 週) における静脈内投与試験が実施された。主な毒性学的な標的臓器 / 組織は胃腸管 (びらん、潰瘍、壊死等)、肝臓 (血中トランスアミナーゼの上昇、壊死・萎縮等)、腎臓 (尿細管変性・壊死等)、造血器 (貧血、髄外造血亢進等)、平滑筋 (空胞変性)、脳 (空胞形成) 及び雄性生殖器 (精細管の萎縮、精巣上体の精子肉芽腫等) であり、いずれの変化も休薬による回復性が示されている。なお、平滑筋の空胞変性は静脈内投与時の一過性の高い血中濃度による変化とされ、また、脳の空胞形成は本薬の薬理作用に起因する血漿中カルシウム濃度の低下との関連性が示されている (4.2.3.7.3-2)。経口投与でのイヌ (52 週) 及びサル (52 週) における無毒性量 (1 mg/kg/日) と健康高齢女性が本薬を 1 mg 服用した際の曝露量 (5.3.3.3-2) の比較では、 C_{max} はイヌで 5~8 倍、サルで 5~12 倍、 AUC_{0-24hr} はイヌで 7~11 倍、サルで 3~8 倍とされている。なお、ラット (26 週) における無毒性 (0.01 mg/kg/日) での血漿中薬物濃度は定量限界未満であった。

1) 経口投与試験

ラットにおける試験 (4.2.3.2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)

13 週間 (0、1、3.125、6.25、12.5、25 mg/kg/日) 及び 26 週間 (0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、6.25 mg/kg/日) 試験が実施され、13 週間試験では 10 週間の休薬群が設定された。

いずれの試験においても、体重増加抑制（13週：25 mg/kg、26週：6.25 mg/kg、以下同様）や異常呼吸音（6.25、6.25）、切歯の白色化（12.5、6.25）が観察され、ヘマトクリットの減少（12.5、1）、ヘモグロビンの減少（12.5、6.25）、ASTの上昇（3.125、6.25）、血漿総蛋白及びアルブミンの減少（6.25、1）、クロールの増加（3.125、0.1）、カリウムの減少（25、6.25）、尿中クロールの減少（1、1）、胃粘膜白色結節（25、1）、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇（6.25、6.25）、腺胃上皮のびらん（12.5、6.25）、胃の境界縁の上皮過形成・角化亢進（12.5、1）が認められた。また、13週間試験では3.125 mg/kg以上の群でナトリウムの減少、12.5 mg/kg以上の群で死亡、摂餌量減少、血小板数の増加、ALT及びBUNの上昇、コレステロールの増加、尿のpH低下、骨髄のM/E比の低下、腺胃上皮の潰瘍がみられ、25 mg/kg群では便潜血、中性脂肪の減少、咽頭上皮のびらん・炎症、喉頭の潰瘍が認められた。一方、26週間試験では0.1 mg/kg以上の群で血小板数の減少、脾臓の重量増加及び髄外造血亢進がみられ、1 mg/kg以上の群で赤血球及び白血球の減少、グロブリン及びコレステロールの減少、胃の境界縁肥厚、腺胃粘液細胞の増加、6.25 mg/kg群でALPの上昇、リン脂質の減少、尿中カリウム増加、前立腺及び精嚢の重量増加が認められた。なお、この他に、いずれかの試験で一次海綿骨領域の増幅や血漿中あるいは尿中のカルシウムや無機リンの変動、歯槽骨の増生や大腿骨骨髓腔の減少が認められたが、これらの変化は本薬の薬理作用である骨吸収抑制作用に起因する変化、あるいはその変化に対する二次的な変化とされ、26週間試験でのCKの上昇についても破骨細胞からのCK遊離作用によるものとされている（4.2.1.1-17）。また、血球系の減少及び髄外造血の亢進は、一次海綿骨量が増幅して骨髓腔内に進展し、骨髓腔が減少したことによる変化及びその代償性的変化と考えられている。13週間試験での休薬群においては、摂餌量減少、アルブミンの減少、切歯の白色化、胃粘膜白色結節、腸間膜リンパ節でのマクロファージ集簇、胃の境界縁の上皮過形成・角化亢進が引き続きみられたが、その他の変化は回復性が示された。無毒性量は13週間試験で1 mg/kg/日、26週間試験で0.01 mg/kg/日と判断されている。

イヌにおける試験（4.2.3.2-8～11）

13週間試験（0、0.1、1、3、10、20 mg/kg/日）及び52週間試験（0、0.1、0.3、1、3 mg/kg/日）が実施された。なお、13週間試験においては、顕著な摂餌量減少や体重減少によって20 mg/kgの全例が投与7週までに安楽死され、10 mg/kgの雌については投与6～8週に投与を中止し、計画解剖時まで休薬（5～7週）して回復性が検討された。

13週間試験では10 mg/kg群の雄で嘔吐の頻度増加、軟便・粘液便、血小板数の減少、APTTの延長、ALT、AST及びLDHの上昇、腎臓の重量増加、集合管介在細胞の腫大・好酸性化、クッパー細胞のヘモジデリン沈着、胃の被蓋上皮粘膜固有層の変性壊死性退廃物、脾臓の皮膜下带状性線維化がみられ、また、小脳白質、大脳視床下核及び橋の空胞形成（超微形態的に神経線維髄鞘の解離）が認められた。投与7週までに安楽死させた20 mg/kg群にお

いては、10 mg/kg 群でみられた所見の多くに加えて、自発運動減少、血液を含む嘔吐物、血液便、白血球増加、ALP の上昇、ビリルビンの増加、ナトリウム、カリウム及びクロールの減少、腹水の貯留、腸間膜の水腫、近位尿細管の変性・壊死、集合管の変性、腎盂及び乳頭部の上皮変性、肝細胞の萎縮・巣状壊死、肝小葉間静脈壁の変性、胃の粘膜壊死・粘膜下織水腫・壁細胞の空胞化による腫大・筋層平滑筋の空胞変性、小腸及び結腸の粘膜固有層の限局性壊死、膀胱の平滑筋変性・出血、胆嚢壁及び膵臓の水腫、腸間膜リンパ節の洞カタルが認められた。なお、10 mg/kg 群の雌では投与を中止するまでの検査において、雄でみられた多くの変化に加えて、血漿総蛋白及びアルブミンの減少、尿潜血が認められたが、ALT の上昇を除いたいずれの変化も休薬によって回復した。0.1 mg/kg 以上の群においてみられた近位尿細管直部上皮細胞の腫脹は、電顕検査で滑面小胞体の増生が示されたことから、薬物投与に対する適応と判断されている。52 週間試験では、3 mg/kg 群で赤色便、小脳白質の空胞形成が観察された。また、この他に、いずれかの試験において本薬の薬理作用に関連する変化として、一次海綿骨領域の増幅や膜内骨化による骨梁の新生、血漿中あるいは尿中のカルシウムや無機リンの変動、CK の上昇、ALP の低下が認められた。無毒性量は 13 週間試験で 3 mg/kg/日、52 週間試験で 1 mg/kg/日と判断されている。

なお、脳の空胞形成について回復性が検討されており、13 週間投与（0、10 mg/kg/日）した後に 1 及び 2 年間休薬した試験において、投与終了時に認められた小脳白質を中心とした空胞形成が休薬 1 年後には消失したことから、可逆性の変化であることが示された。

サルにおける試験（4.2.3.2-13）

カニクイザルを用いて 13 週間（0、3 mg/kg/日）及び 52 週間（0、0.3、1 mg/kg/日）試験が実施された。

いずれの試験においても本薬投与による毒性影響は認められず、無毒性量は 13 週間試験で 3 mg/kg/日、52 週間試験で 1 mg/kg/日と判断されている。

2) 静脈内投与試験

ラットにおける試験（4.2.3.2-5～7）

4 週間試験（0、0.0001、0.0001、0.001、0.005、0.01、0.02、0.04、0.08、0.16、0.32 mg/kg/日）が実施され、4 週間の休薬群が設定された。0.005 mg/kg 以上の群で AST の上昇、0.04 mg/kg 以上の群で尿細管上皮の好塩基性化、集合管上皮の腫大、尿細管の拡張、0.08 mg/kg 以上の群で腎臓の白色斑、0.16 mg/kg 以上の群で摂水量増加、LDH の上昇、コレステロール及びリン脂質の増加、尿蛋白、腎臓の重量増加、0.32 mg/kg 群で体重及び摂餌量の減少、粗毛、網赤血球比率の減少、白血球及び血小板数の増加、ALT の上昇、A/G 比の低下、BUN 及びクレアチニンの増加、尿沈渣中で小円形細胞の増加、尿中ナトリウム及びクロールの減少、甲状腺及び副腎の重量増加、胸腺、肝臓及び子宮の重量減少、腺胃の暗赤色点、尿細管の壊死、舌の動脈壁変性・類線維素壊死、甲状腺濾胞の大型化、精巢の腫大・萎縮

及び精細管の萎縮・拡張、精巢上体の半透明化・萎縮及び精子肉芽腫・間質水腫、精囊の萎縮がみられ、また、平滑筋の空胞変性が膀胱(0.04 mg/kg; 以下同様)、胃腸管(0.08)、精囊(0.16)、気管及び舌動脈壁(0.32)で認められた。なお、本薬の薬理作用に関連する変化として、大腿骨の重量増加や一次海綿骨領域の増幅、血漿中あるいは尿中のカルシウムや無機リンの減少、尿中ヒドロキシプロリンの減少、ALPの低下、CKの上昇が認められた。このほか、投与部位において硬化・膨隆や血栓形成、血管壁の変性、血管周囲の炎症性細胞浸潤等の局所刺激性を示唆する変化がみられた。休薬群においては、ASTの上昇、尿中クロールの減少、腎臓及び甲状腺の重量増加、肝臓の重量減少、精巢、精囊及び前立腺の萎縮、尿細管上皮の好塩基化、甲状腺濾胞の大型化、精細管の萎縮、精巢上体の精子肉芽腫・間質水腫、膀胱、胃腸管及び精囊の平滑筋の空胞変性が引き続きみられたが、休薬によって軽減しており、回復性が示唆された。無毒性量は0.001 mg/kg/日と判断されている。

なお、平滑筋の空胞変性について回復性が検討されており、4週間静脈内投与(0、0.08、0.16、0.32 mg/kg/日)した後に13及び26週間休薬した試験において、投与終了時に認められた平滑筋の空胞変性(消化管、膀胱、気管、精囊及び舌動脈壁)は休薬13週間後には消失したことから、可逆性の変化であることが示された。

イヌにおける試験(4.2.3.2-12)

5週間試験(0、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg/日)が実施された。0.1 mg/kg群あるいは0.1 mg/kg以上の群で摂水量の増加、正染色赤芽球比率の増加、棒状骨髄球比率の減少、ASTの上昇、尿量の増加、尿の浸透圧及び比重の低下、腎臓及び副腎の重量増加、腹水貯留、脾臓の間質水腫、脾臓の大型化、胃粘膜暗赤色化・顆粒状化、肝細胞索の萎縮、胃の粘膜出血・潰瘍・粘膜腺上皮の変性及び壊死・粘膜下織の出血及び水腫・小動脈壁の凝固壊死、副腎の網状帯のうっ血・巣状壊死・炎症細胞浸潤、脾臓の髓外造血亢進・色素沈着増加・被膜下帯状性線維化、腎臓の尿細管上皮の変性・壊死・再生及び乳頭部細胞浸潤、乳頭集合管上皮の腫大・変性がみられ、0.3 mg/kg群で死亡、体重及び摂餌量の減少、食欲の廃絶、自発運動減少、腹臥及び横臥、直腸温低下、血液を含む嘔吐物、黒色便、便潜血、赤血球系、網赤血球比率及び白血球数の増加、骨髄のM/E比の増加、肝臓の暗赤色化、腎臓及び副腎の大型化、大腿骨の暗赤色化、肝臓のうっ血・肝細胞壊死・クッパー細胞の色素沈着、食道粘膜の暗赤色化・びらん、小腸粘膜の萎縮、大腸粘膜の萎縮・出血・粘膜下水腫、脾臓及び胸腺のリンパ球減少、腎臓の乳頭壊死、耳下腺の導管炎、顎下腺の腺房細胞萎縮、甲状腺C細胞空胞化が認められた。なお、本薬の薬理作用に関連する変化として、一次海綿骨領域の増幅や膜内骨化による骨梁新生、幼若骨芽球の増加、骨髄の細胞密度の増加、血漿中あるいは尿中のカルシウムや無機リンの変動が認められた。無毒性量は0.03 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1-2) 及びマウスにおける単回腹腔内投与による小核試験 (4.2.3.3.2-1) が実施され、いずれの試験においても陽性所見は認められなかったことから、遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットを用いた 104 週間反復経口投与 (強制投与) 試験が実施され、いずれの試験においてもがん原性を示さないと判断されている。

1) マウスにおける試験 (4.2.3.4.1-1)

B6C3F1 マウスを用いた 104 週間がん原性試験 (無処置、0、0.6、2、6、12 mg/kg/日) において、本薬投与によって腫瘍性病変の発生頻度に増加は認められず、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断されている。なお、12 mg/kg 群の投与 52 週における本薬の C_{10min} は臨床用量における C_{max} (5.3.3.3-2) の 275 ~ 387 倍であった。

2) ラットにおける試験 (4.2.3.4.1-2)

F344 ラットを用いた 104 週間がん原性試験 (無処置、0、0.2、0.6、2、6 mg/kg/日、但し、6 mg/kg 群は本薬の刺激性に起因した呼吸障害による生存率の低下のために投与 34 週時に剖検) において、本薬投与によって腫瘍性病変の発生頻度に増加は認められず、本薬はラットに対してがん原性を示さないと判断されている。なお、2 mg/kg 群の投与 52 週における本薬の C_{30min} は臨床用量における C_{max} (5.3.3.3-2) の 2 ~ 7 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、経口投与による ICH ガイドライン準拠試験 (ICH- 、 、 試験) 及び静脈内投与による三節構成の生殖発生毒性試験 (Seg 、 、) が実施された。ラットにおいては妊娠末期での母動物の死亡及び出生率の低下が認められ、低カルシウム血症に起因する分娩障害によるものと考えられている (4.2.3.7.3-3)。また、本薬の乳汁移行性が認められたが、胎盤通過性は低いとされる (4.2.2.2-5)。

1) 経口投与試験 (ICH 試験)

ICH- 試験：ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

ラットに 0、1、3.55、12.5 mg/kg/日を、雄は交配前 64 日から交配後の剖検 (最長 95 日間) まで、雌は交配前 15 日から妊娠 7 日 (最長 24 日間) まで経口投与した試験で、3.55 mg/kg 以上の群で雌雄ともに呼吸困難、立毛、削瘦がみられ、死亡例あるいは瀕死による安楽死例も認められた。12.5 mg/kg 群では一般状態の悪化が顕著であったことから交配は行わず生殖能は評価できなかったが、その他の投与群では生殖発生に対する影響は認められなかつ

た。本試験の無毒性量は親動物の一般毒性について 1 mg/kg/日、生殖能及び胚発生について 3.55 mg/kg/日と判断されている。

ICH- 試験：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-1）

妊娠ラットに 0、12.5、25、50 mg/kg/日を、妊娠 7 日から妊娠 17 日まで経口投与した試験で、50 mg/kg 群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、胎児では胎児体重及び胸骨核骨化数の減少傾向が認められた。本試験の無毒性量は母動物の一般毒性について 25 mg/kg/日、生殖能について 50 mg/kg/日、胚・胎児発生について 25 mg/kg/日と判断されている。なお、25 mg/kg 群の妊娠 7 日における本薬の AUC_{0-24h} は臨床用量における AUC₀（5.3.3.3-2）の 143 倍であった。

ICH- 試験：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-4）

妊娠ウサギに 0、1、3、10 mg/kg/日を、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで経口投与した試験で、10 mg/kg 群の母動物で摂餌の廃絶及び流産がみられたが、この変化を除いては胎児を含めて異常は認められなかった。本試験の無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能について 3 mg/kg/日、胚・胎児発生について 10 mg/kg/日と判断されている。なお、3 mg/kg 群の妊娠 18 日における本薬の AUC_{0-24h} は臨床用量における AUC₀（5.3.3.3-2）の 0.4 倍であった。

ICH- 試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）

妊娠ラットに 0、0.1、1、6.25 mg/kg/日を、妊娠 7 日から授乳 20 日まで経口投与した試験で、1 mg/kg 以上の群で妊娠 21 日から出産の翌日の間に母動物の死亡例あるいは瀕死例が散見され、瀕死例では自発運動量の減少、振戦、呼吸促迫、呼吸数減少、体温低下や血漿中カルシウム濃度の著しい低下等がみられた。また、1 mg/kg 以上の群で F₁ 出生児の出生率の低下が認められた。本試験の無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖機能について 0.1 mg/kg/日、出生前の発生について 0.1 mg/kg/日、出生後の成長、発達、行動及び生殖能について 6.25 mg/kg/日と判断されている。なお、1 mg/kg 以下の群では血漿中薬物濃度は定量限界未満であった。

2) 静脈内投与試験（三節試験）

Seg 試験：ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-2）

雄ラットに 0、0.02、0.08、0.16 mg/kg/日を、交配前 61 日から交配後の剖検（最長 99 日間）まで静脈内投与した試験で、0.08 mg/kg 以上の群で体重増加抑制や摂餌量減少、蒼白化、体温低下等がみられ、死亡例あるいは瀕死による安楽死例も認められた。また、0.08 mg/kg 以上の群で着床数及び生存胎児数の減少傾向や全胚吸収例がみられ、0.16 mg/kg 群で交尾率及び受胎率の低下が認められた。本試験の無毒性量は雄親動物の一般毒性、生殖能及び胚

の初期発生について、いずれも 0.02 mg/kg/日と判断されている。

Seg 試験：ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験（4.2.3.5.1-3）

雌ラットに 0、0.02、0.08、0.32 mg/kg/日を、交配前 15 日から妊娠 7 日まで静脈内投与した試験で、0.02 mg/kg 以上の群で瀕死例、0.08 mg/kg 以上の群で死亡例あるいは瀕死による安楽死例が散見され、0.32 mg/kg 群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、0.32 mg/kg 群で黄体数の減少傾向がみられたが、いずれの投与群においても胚発生に対する影響は認められなかった。本試験の無毒性量は雌親動物の一般毒性について 0.02mg/kg/日未満、生殖能について 0.08 mg/kg/日、胚の初期発生について 0.32 mg/kg/日と判断されている。

Seg 試験：ラットにおける器官形成期投与試験（4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-3）

妊娠ラットに 0、0.02、0.08、0.16、0.32 mg/kg/日を、妊娠 7 日から妊娠 17 日まで静脈内投与し、帝王切開（妊娠 20 日）あるいは自然分娩する群を設けた試験で、帝王切開群ではいずれの投与群においても母動物及び胎児に対する影響は認められなかったが、自然分娩群においては全ての投与群で妊娠末期あるいは出産中（妊娠 19～22 日）に母動物の死亡がみられ、生存出生児数の減少も認められた。本試験の無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能について 0.02 mg/kg/日未満、胎児について 0.32 mg/kg/日、出生児について 0.02 mg/kg/日未満と判断されている。

なお、上記の試験で無毒性量が求まらなかったことから追加試験が実施され、0、0.00008、0.0004、0.002 mg/kg/日を、妊娠 7 日から妊娠 17 日まで静脈内投与して自然分娩させた試験で、本薬投与による影響は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性・生殖能及び出生児について 0.002 mg/kg/日と判断されている。

Seg 試験：ウサギにおける器官形成期投与試験（4.2.3.5.2-5）

妊娠ウサギに 0、0.008、0.025、0.075 mg/kg/日を、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで静脈内投与した試験で、0.025 mg/kg 以上の群で振戦や流産、0.075 mg/kg 群で体重増加抑制や摂餌量減少、嗜眠、正向反射の消失、歩行失調等がみられたが、いずれの投与群においても胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。本試験の無毒性量は母動物の一般状態及び生殖能について 0.008 mg/kg/日、胚・胎児について 0.075 mg/kg/日と判断されている。

Seg 試験：ラットにおける周産期及び授乳期投与試験（4.2.3.5.3-2）

妊娠ラットに 0、0.00002、0.00015、0.001 mg/kg/日を、妊娠 17 日から授乳 21 日まで静脈内投与した試験で、0.001 mg/kg 群では妊娠末期での母動物の死亡や総死産児数の増加がみられ、F₁ 出生児においてオープンフィールド試験での区画移動数の増加が認められた。F₁ 出生児同士との交配で得られた F₂ 胎児及び F₂ 出生児に対する影響は認められなかった。本試験の無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能、F₁ 児の出生前の発生、出生後の成長・発達及び行

動について 0.00015 mg/kg/日、F₁出生児の生殖機能及びF₂児について 0.001 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

局所刺激性については、ウサギにおける眼粘膜刺激性試験が実施された。

ウサギの左眼の眼瞼下に本薬 100 mg を投与し、その後、洗眼をしない群、50 mL の生理食塩水による洗眼群、被験物質が確認できなくなるまで洗眼する群の 3 群を設けた試験で、非洗眼群及び 50 mL の生理食塩水による洗眼群において強い刺激性が確認されたが、被験物質が確認できなくなるまで洗眼する群では刺激性は認められなかった。本薬は眼粘膜に対する刺激性は強いものの、曝露後、速やかに十分な洗眼処置を行うことにより、傷害を回避できるとされている。

(7) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

抗原性については、マウス IgE 抗体産生を指標とするラットにおける受身皮膚アナフィラキシー試験 (4.2.3.7.1-1) 及びモルモットにおける能動性全身アナフィラキシー試験 (4.2.3.7.1-2) が実施され、いずれにおいても抗原性は示されなかった。

2) 毒性発現機序に関する検討試験

イヌにおける脳の空胞形成 (神経線維髄鞘の解離) 及びラットにおける妊娠末期における母体死亡と、低カルシウム血症との関連性について検討試験が実施された。

脳の空胞変性に対するカルシウム補給の影響 (4.2.3.7.3-2)

イヌに 10 mg/kg/日を 13 週間経口投与するとともに、グルコン酸カルシウムを静脈内持続投与して低下した血漿中カルシウム濃度を正常範囲に維持させた試験で、脳の空胞形成の発生頻度の低下が認められ、本病変は本薬のカルシウム低下作用が一因であることが示された。

妊娠末期の母体死亡に対するカルシウム補給の影響 (4.2.3.7.3-3)

妊娠ラットに 0、0.16 mg/kg/日を生理食塩液に溶解して、妊娠 7 日から 17 日まで静脈内投与するとともに、0.8% 塩化カルシウム液を妊娠 18 日から分娩完了まで静脈内持続投与した試験で、カルシウム非補給群では母動物の妊娠末期あるいは分娩中の死亡、妊娠期間の短縮傾向、出生時の生存児数及び出生率の低下がみられたが、カルシウム補給群では異常は認められず、これらの変化と低カルシウム血症との関連性が示された。

<審査の概略>

(1) 脳の空胞形成について

機構は、イヌの反復経口投与試験で認められた脳の空胞形成（神経線維髄鞘の解離）について、投与期間の延長に伴ってより低用量から発現することを踏まえ、臨床での長期使用時の安全性に懸念はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。脳の空胞形成は、イヌの13週間投与で10 mg/kg/日、52週間投与では3 mg/kg/日から認められた。3 mg/kg/日投与時の血漿中薬物濃度を投与初日、13週及び52週に測定したところ、 C_{max} 及びAUCともに投与期間の延長に伴う増加傾向はみられず、また、イヌでの組織分布は検討されていないものの、ラットにおける単回投与時の組織分布試験の成績から脳からの消失は速やかであると推察されることから、本病変は長期投与に伴う本薬の全身曝露量あるいは脳内への蓄積に起因する変化ではないと考えられた。一方、カルシウム補給試験の成績から、本病変の発現には血漿中カルシウム濃度の低下が関与することが示されており、3 mg/kg/日の投与においても4週時点ですでに血漿中カルシウム濃度の有意な低下がみられていること、さらに、52週間投与試験の3 mg/kg群の本病変の発現頻度は2/8例に止まり、13週間投与試験の3 mg/kg群の検索例数（6例）は軽度な変化を検出するのに十分ではなかったと考えられることから、13週間投与での3 mg/kg/日についても本病変の発現用量であった可能性が推察される。血漿中カルシウム濃度に対する無影響量は13及び52週間投与のいずれにおいても1 mg/kg/日であり、投与期間の延長に伴って無影響量が低用量化することはなかったことから、長期投与によって血漿中カルシウム濃度の低下とそれに伴う脳の空胞変性が発現する可能性は低いと考えられた。なお、ラット及びカニクイザルでは、血漿中カルシウム濃度の低下が認められたものの、本病変は発現しなかったこと、また、唯一所見が認められたイヌでの無毒性量と臨床用量での曝露量（AUC）には7倍以上の乖離があることを考慮すると、ヒトにおいて本病変を生じる可能性は低いと判断され、臨床における長期使用時の安全性に問題はないと考える。

(2) 平滑筋の空胞変性について

機構は、ラットの静脈内投与試験で種々の臓器/組織の平滑筋に認められた空胞変性について空胞の本体を明らかにするとともに、臨床での安全性に懸念はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。空胞変性の本体について、ラット4週間静脈内投与試験での舌、気管、胃、空腸及び結腸のホルマリン固定標本及びパラフィン包埋標本を用いて電子顕微鏡による追加検査（戻し電顕）を行ったところ、平滑筋細胞の空胞は筋フィラメント領域の膜構造を有さない空隙としてみられ、他の細胞内小器官には形態学的な異常は認められなかったことから、重篤な変化ではないと考えられた。本病変は、舌での類線維素性壊死を除いて、細胞死等の病理所見を伴っていないこと、休薬によって消失する可逆性の変化であること、静脈内投与に特有であり静脈内投与時の一過性の高い血中濃度に起因する変化と考えられること、さらに本病変の無毒性量と臨床用量での曝露量には C_{max} で

約 116 倍、AUCにおいても約 7.4 倍の乖離が見込まれることから、経口剤である本剤がヒトにおいて本病変を誘発する可能性は低く、臨床での安全性に問題はないと考える。

(3) 腎病変について

機構は、本薬投与による腎病変の発現機序について考察を求めるとともに、臨床での安全性に懸念はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬をラットに投与すると、体内でほとんど代謝を受けず、その約 50 %が尿中に排泄されるため、その過程で腎臓、特に尿細管や集合管に高濃度で分布することになる。本薬の単回及び反復投与では、尿細管の変性・壊死を主とする障害性の変化が観察されており、経口投与に比べて静脈内投与で高頻度に見られている。眼粘膜刺激性試験の成績から本薬は強い刺激性（細胞傷害性）を有することが示されており、本薬が尿細管もしくは集合管に高濃度で分布することによって腎病変を惹起するものと考えられる。なお、腎障害はビスフォスフォネート系薬剤に共通する毒性であり、既存のビスフォスフォネートによる毒性発現のメカニズムに関しては、上記のように薬物の腎排泄との関連性を指摘している報告の他に、尿細管上皮細胞の刷子縁膜上にアレンドロネートを能動輸送・再吸収するメカニズムが存在する可能性を指摘している報告もある（Lin JH *et al.*, *Drug Metab Dispos* 1992; 20: 608-13、Kino I *et al.*, *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 193-8）。なお、臨床試験では、腎障害も含めて 2 年間の投与で有害事象及び副作用の発現率はプラセボと同程度であり、長期投与に起因する副作用の増加や発現は認められておらず、臨床での安全性に問題はないと考える。

(4) 消化管障害について

機構は、経口投与だけではなく静脈内投与においても胃に病変が認められていることから、血中に移行した薬物を介した消化管障害の発現機序について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ビスフォスフォネート系薬剤で血中移行後に消化管障害を生じるものとして、アレンドロネート（金谷ら、*基礎と臨床*, 1994; 28: 3229-43）、インカドロン酸二ナトリウム（Okazaki *et al.*, 1995; *J Toxicol Sci* 20(Suppl 1): 27-36）、エチドロネート（三崎ら、*基礎と臨床*, 1989; 23: 1251-55）等が知られている。その機序については、イバンドロン酸ナトリウム水和物では血中の薬物が粘膜上皮を経て消化管内腔に分泌される際に上皮を障害した結果ではないかと推察されている（Ibandronate: Summary basis of approval）。本薬においてもラットに単回静脈内投与後の全身オートラジオグラムで胃の内容物に放射能が認められており、さらに他のビスフォスフォネート系薬剤においても血中の薬物が胃粘膜上皮を経て内腔に分泌される可能性を示す報告があることから（David H *et al.*, *Xenobiotica*, 1999; 29: 1017-31、Larsson A & Rohlin M, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1980; 52: 391-9）、本薬の静脈内投与による消化管障害は消化管粘膜に対する直接的な細胞障害によるものと考えられる。本薬の場合、静脈内投与時の消化管障害についての無毒性量での予想

曝露量 (AUC) と臨床用量での曝露量には約 31 倍の乖離が見込まれることから、血中に移行した薬物を介した消化管障害は临床上のリスクにならないと考える。

機構は、以上の (1) から (4) に関する回答を了承した。なお、本薬の生殖発生毒性試験で認められた低カルシウム血症に起因すると考えられる分娩障害については、臨床での懸念となるが、添付文書等において既に注意喚起がなされていることから、問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

() 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

< 提出された資料及び審査の概略 >

(1) 背景及び概観

本薬は特異なにおいや味を持たず、温度、湿度及び光に対しても安定であることから、乳糖水和物、トウモロコシデンプン等を用いたフィルムコーティング錠として開発した。第 Ⅰ 相試験では 0.05 mg 錠、0.5 mg 錠、2 mg 錠及び 6 mg 錠、前期第 Ⅱ 相試験では 0.05 mg 錠、0.5 mg 錠及び 1.5 mg 錠、後期第 Ⅱ 相試験では 0.5 mg 錠、1 mg 錠及び 1.5 mg 錠、第 Ⅲ 相試験では 1 mg 錠がそれぞれ用いられた。臨床試験で用いられた全ての 1 mg 錠の処方、申請製剤と同一である。なお、後期第 Ⅱ 相試験及び第 Ⅲ 相試験で用いられた全ての製剤は、日本薬局方溶出試験第 1 液 900 mL、パドル法、毎分 50 回転において、いずれも 30 分で 75% 以上溶出し、製剤の溶出規格に適合した。

(2) 分析法

血漿中の本薬濃度は HPLC-FL 法及び高感度化された HPLC-FL 法で測定され、定量下限はそれぞれ 0.05、0.005 ng/mL であった。尿中の本薬濃度は HPLC-FL 法で測定され、定量下限は 0.05 ng/mL であった。

(3) BA 試験

1) 絶対 BA (5.3.3.1-5 : 試験番号 J101 ~ J105) < 参考資料 >

健康成人男性を対象とした第 Ⅲ 相試験 5 試験の薬物動態解析結果を併合し、本薬の絶対 BA の推定を行った。その結果、絶対 BA (95% 信頼区間) は 1.21% [0.71, 2.07] と推定された。本剤においても他のビスフォスフォネート系薬剤と同様に経口吸収率が低いことが低 BA の原因であると推測された。

2) 相対 BA 試験・食事の影響 (5.3.3.4-3 : 試験番号 CL-030)

健康成人男性 30 例 (20 ~ 33 歳) に本薬の 1 mg 錠を空腹時及び食前 30 分に経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、空腹時投与に対する食前 30 分投与

の C_{max} 及び AUC_{0-t} のGMR (90 %信頼区間) はそれぞれ 0.457 [0.381,0.549] 及び 0.284 [0.232,0.349] となり、ともに有意に低下した。本薬の場合も他のビスフォスフォネート系薬剤と同様に、多価陽イオンとキレートを形成することから、食事による血漿中未変化体濃度の低下の原因の一つとして、食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成及び食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられた。

安全性については、空腹時投与では有害事象が2例(4件)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)が1例(3件)、食前30分投与では有害事象が4例(12件)、副作用が2例(6件)認められた。有害事象の内訳は、空腹時投与でAST、ALT、 γ GTP増加及び咳嗽(各1例)、食前30分投与ではCK増加及び四肢痛(各2例)、下腹部痛、異常感、悪寒、異常便、疼痛、圧痛、熱傷、感覚減退(各1例)であったが、いずれも無処置で消失した。死亡及び重篤な有害事象発現は認められなかったが、AST、ALT及び γ GTPの増加により1例、CK増加、下腹部痛、四肢痛、異常便により1例が投与中止となった。中等度のALT上昇以外はいずれも軽度であり、追跡調査で消失したことが確認された。

以上より申請者は、食前30分投与では、空腹時投与に比べて血漿中未変化体濃度の低下傾向が認められ、また、有害事象は軽度又は中等度であり、全て消失又は回復が確認されたことから、安全性に問題はないと考えると説明している。

() 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

ヒト生体試料を用いた試験、健康成人を対象とした静脈内投与、経口投与の試験、薬物動態に及ぼす食事、性差、加齢、胃酸分泌抑制剤の影響を検討した試験の成績が提出された。なお、経口投与に使用された製剤は全て錠剤である。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

非臨床薬物動態に記載した血漿蛋白結合率、血球移行率、*in vitro* 代謝に関する試験、及び以下に記載する *in vitro* 薬物相互作用試験が実施された。

1) CYP 阻害 (5.3.2.2-1)

ヒト肝CYP主要分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する本薬の阻害の程度を、CYP発現系を用いた*in vitro*の試験系により評価した結果、いずれの分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値 $> 250 \mu M$ (85 $\mu g/mL$))。

2) 有機アニオン及びカチオントランスポーターに対する影響 (5.3.2.3-2)

6種類のトランスポーター発現系細胞(有機アニオントランスポーター:hOAT1、hOAT2、hOAT3 及び hOAT4、有機カチオントランスポーター:hOCT1 及び hOCT2)への代表的基質の取り込みに対する本薬の阻害作用を検討した結果、本薬は1mMの高濃度においていずれの分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった。

3) P-糖蛋白に対する影響 (5.3.2.3-1)

Caco-2 細胞を用い、P-糖蛋白の代表的基質であるピンブラスチンの経細胞輸送に対する本薬の阻害作用を検討した結果、本薬は 250 μ M の高濃度においても阻害作用を示さなかった。

(2) 薬物動態

1) 健康成人における薬物動態

第 相単回経口投与試験 (予備的検討) (5.3.3.1-1 : 試験番号 J101)

健康成人男性 (目標症例数 24 例、各群 3 例) を対象に、本薬 0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、4 又は 8 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬理作用を予備的に検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

0.05 mg 投与後の血漿中未変化体濃度は、全例で定量下限 (0.05 ng/mL) 未満であった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、概ね投与量の増加に伴って上昇したが、変動係数は 11.42 ~ 173.21% 及び 37.79 ~ 173.21% と大きな個体差が認められた。 T_{max} は 1.0 ~ 3.0 時間、 Ae_{24h} (% of dose) の平均値は 0.20 ~ 0.69% であった。

カルシウムは、投与後一過性に低下したが、基準値下限 (8.6 mg/dL) 未満に減少したのは 0.05 mg 群 1 例 (投与後 24 時間)、4 mg 群 1 例 (投与後 3 時間) 及び 8 mg 群 1 例 (投与後 72 時間) であった。なお、3 例ともに投与後 168 時間、336 時間の時点で基準値に回復した。無機リンも一過性の低下を示した。マグネシウム及び Al-P には一定の傾向はみられなかった。

有害事象として、CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱がそれぞれ投与前 1 例及び 2 例、投与後 5 例及び 8 例に認められた。

以上より申請者は、本剤の 8 mg 投与までの忍容性に特に問題はなく、また、カルシウムの低下は軽度であったことから、さらに投与量を増やして単回投与試験を実施することに問題はないと考えたと説明している。

第 相単回点滴静注試験 (5.3.3.1-4 : 試験番号 J102) <参考資料>

健康成人男性 (目標症例数 24 例、各群 3 例) を対象に、本薬 0.005、0.01、0.02、0.05、0.1 又は 0.2 mg を空腹時に 2 時間かけて単回静脈内持続投与したときの安全性、薬物動態及び薬理作用を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

投与終了時の血漿中未変化体濃度 (C_{2h})、 AUC_{0-t} 及び Ae_{24h} は投与量の増加に伴い上昇した。投与開始後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は 46.03 ~ 55.89% であり、投与量によらずほぼ一定であった。

カルシウム及び無機リンは低下傾向を、1,25(OH)₂D、HS-PTH、intact PTH は上昇傾向を示した。尿中排泄量では、カルシウムは投与後 3 日に減少した。また、ピリジノリン及び DPD は減少傾向を示し、投与後 2 週間においても持続した。OC の投与後の推移に一定の傾向はみられなかった。

安全性については、0.2 mg までの投与量範囲では重篤な副作用は認められず、安全性に問題はなかったが、自他覚症候、臨床検査値異常及び明らかに薬理作用によると考えられる検査値の変動が認められたため、被験者の安全性を考慮して、0.2 mg 投与後に 0.4 及び 0.8 mg 投与の中止が決定された。

以上より申請者は、本薬 0.2 mg までの静脈内投与時における忍容性は良好で、薬理作用による血清カルシウム濃度の低下が認められ、本薬は骨代謝改善薬として臨床応用が期待される薬剤であると考えたと説明している。

第 相単回経口投与試験 (5.3.3.1-2 : 試験番号 J103)

健康成人男性 (目標症例数 18 例、各群 6 例) を対象に、本薬 4、8 又は 12 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬理作用を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

血漿中未変化体濃度は投与後 1.5~1.7 時間に C_{max} に達し、その後 2.3~4.7 時間の半減期で減少した。 C_{max} 及び AUC_{0-} は 12 mg 投与群の平均値は 8 mg 投与群のそれを下回った。投与後 72 時間までの尿中未変化体排泄率は 0.42~0.54 % であった。

AUC とカルシウム調節ホルモン (血中 $1,25(OH)_2D$ 、intact PTH 及び HS-PTH) との間に正の相関、及び AUC と骨形成・吸収マーカー (血中 OC 及び DPD 尿中排泄量) との間に負の相関がみられた。

有害事象として、12 mg 群で腰痛 2 例、腹痛 2 例、頭痛、前胸部痛が認められた。いずれの症状も一過性であったが、頭痛、腰痛、前胸部痛 (1 例 3 件) については、副作用とされた。また、CK、CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱が 4 mg 群でそれぞれ 3 例、8 mg 群で 1 例、6 例及び 3 例、12 mg 群で 0 例、6 例及び 5 例に認められた。

以上より申請者は、本剤 4~12 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性に特に問題はなく、忍容性は良好であり、また、血中及び尿中薬理作用パラメータの変動から、本剤は骨粗鬆症治療薬としての可能性があることが示唆されたと説明している。

第 相反復経口投与試験 (5.3.3.1-3 : 試験番号 J105)

健康成人男性 (目標症例数 10 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 4 例)) を対象に、本薬 2 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬理作用を検討することを目的として、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

1 日目及び 7 日目の C_{max} の平均値はそれぞれ 0.676 及び 0.930 ng/mL、 AUC_{0-6h} の平均値はそれぞれ 1.92 及び 3.24 ng·h/mL であり、いずれも反復投与後において高値を示したが、投与 6 日目以降、血漿中濃度は見かけ上ほぼ定常状態に達していた。

反復投与に伴ってカルシウムの低下が認められた。また、この代償作用と考えられる HS-PTH、intact PTH の著明な上昇が認められ、投与後 2 週間においても持続した。 $1,25(OH)_2D$ においては、プラセボ群を上回る上昇が認められたが、これが本薬の作用であるのかカル

シウムの低下に伴ったものなのか明らかにはならなかった。尿中排泄量では、ピリジノリン及びDPDは減少傾向を示した。総ハイドロキシプロリンの尿中排泄量は投与後有意に減少したが、プラセボ群との間に有意差は認められなかった。

安全性については、自他覚症候は認められなかった。CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、本剤群で 6 例及び 2 例、プラセボ群で各 3 例に認められた。プラセボ群では投与後 168 時間には基準値からの逸脱は消失していたが、本剤群では投与後 336 時間でも CK-BB の基準値からの逸脱が 3 例に認められた。投与後の CK の逸脱はみられなかった。

以上より申請者は、本剤 2 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性に特に問題はなく、忍容性は良好であり、また、血中及び尿中薬理作用パラメータの変動から、本剤は骨粗鬆症治療薬としての可能性があることが示唆されたと説明している。

2) 外因性要因の検討

第 相食事の影響試験 (5.3.3.4-1 : 試験番号 J104)

健康成人男性 (目標症例数 12 例) を対象に、本薬 4 mg を空腹時、食前 1 時間又は食後 3 時間投与のいずれか 2 用法 (不完備ブロック : 各用法 8 例) で単回経口投与したときの薬物動態、食事が及ぼす薬物動態の変化の有無及び程度を評価することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

空腹時投与に比べ、食前 1 時間に投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ約 0.4 倍及び約 0.3 倍、食後 3 時間に投与したときはいずれも約 0.1 倍と有意に低下した。空腹時、食前 1 時間及び食後 3 時間投与の Ae_{24h} (% of dose) の平均値は、それぞれ 0.47、0.20 及び 0.11 % であった。

安全性については、自他覚症状は特に認められず、副作用として、CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱がそれぞれ 8 例及び 6 例に認められた。

以上より申請者は、本剤の吸収は、食事により大きく影響を受けることが示されたと説明している。

胃酸度及び食事の影響 (5.3.3.4-2 : 試験番号 AKi1)

健康成人男性を対象に、本薬 6 mg を空腹時 (30 例)、食前 1 時間 (28 例) 及び胃液分泌抑制剤投与下 (ファモチジン 20 mg を本薬投与前 1 時間から 2 時間静脈内持続投与、30 例) の 3 用法 6 群 3 時期のクロスオーバーで単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事及び胃液分泌抑制剤投与の影響、並びに忍容性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

食前 1 時間投与では空腹時と比較して C_{max} が約 0.8 倍と低下傾向にあり、 AUC_{0-t} は約 0.5 倍と有意に低下した。また、胃液分泌抑制剤併用により、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、いずれも空腹時の約 1.6 倍と有意に上昇したことについては、胃液分泌抑制剤の併用により胃内 pH が上昇し、それに伴い本薬の溶解性が高まり、その結果、吸収量が増加したためと考察されている。

る。

安全性については、有害事象が 14/30 例 29 件（空腹時投与 8 例 11 件、食前 1 時間投与 4 例 8 件、胃液分泌抑制剤投与 8 例 12 件）副作用が 7/30 例 12 件（空腹時投与 4 例 6 件、食前 1 時間投与 1 例 1 件、胃液分泌抑制剤投与 4 例 7 件）に認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかったが、有害事象出現により 2 例（AST・ALT の増加 1 例、鼻咽頭炎 1 例）が治験中止となった。

以上より申請者は、食前 1 時間投与は空腹時投与と比べて血漿中未変化体濃度の低下傾向が認められ、また、胃液分泌抑制剤投与では空腹時投与と比べて血漿中未変化体濃度の有意な上昇が認められたこと、安全性及び忍容性に問題はないと考えると説明している。

3) 内因性要因の検討

性差及び加齢の影響（5.3.3.3-1：試験番号 AKi2）

健康高齢者（目標症例数 20 例、男女各 10 例、65～78 歳）及び非高齢者（目標症例数 20 例、男女各 10 例、20～39 歳）を対象に、本薬 6 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす性差、加齢の影響、忍容性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

男性に対する女性の C_{max} 、 AUC_{0-} 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F のGMRはいずれも約 1.0 となり性差は認められなかった。 Ae_{24h} のGMRは約 0.6 倍と女性で有意に低かった。非高齢者群及び高齢者群ごとの比較においても同様の傾向を示した。一方、非高齢者に対する高齢者の C_{max} 、 AUC_{0-} 、 $t_{1/2}$ 及び Ae_{24h} のGMRはそれぞれ約 1.6、1.9、1.9 及び 1.7 となり、男性、女性群のいずれにおいても、高齢者で C_{max} 、 AUC_{0-} 及び Ae_{24h} は高く、 $t_{1/2}$ は延長する傾向が認められた。

安全性については、有害事象が 12 例 22 件（非高齢男性群 4 例 4 件、非高齢女性群 6 例 15 件、高齢男性群 2 例 3 件、高齢女性群 0 件）副作用が 10 例 18 件（非高齢男性群 3 例 3 件、非高齢女性群 5 例 12 件、高齢男性群 2 例 3 件、高齢女性群 0 件）認められ、有害事象及び副作用の発現は高齢者群より非高齢者群で多く、年齢差があると推察された。有害事象はいずれも軽度か中等度であり、消失が確認された。

以上より申請者は、生体内への曝露量に性差はほとんど認められないが、男女共に加齢に伴い曝露量が増加すること、本剤 6 mg 単回経口投与したときの安全性及び忍容性に問題はないと考えると説明している。

性差及び加齢の影響（5.3.3.3-2：試験番号 CL-029）

健康高齢者（目標症例数 20 例、男女各 10 例、65～79 歳）及び非高齢者（目標症例数 20 例、男女各 10 例、20～31 歳）を対象に、本剤 1 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態の性差及び薬物動態に及ぼす加齢の影響並びに安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

男性に対する女性の C_{max} 、 AUC_{0-} 、 $t_{1/2}$ 及び Ae_{24h} のGMRはそれぞれ約 1.0、0.9、1.2 及び 0.8

であり、いずれも性差は認められなかった。また、非高齢者及び高齢者それぞれにおける比較では、 C_{max} 、 AUC_{0-} 及び Ae_{24h} においては有意な差は認められなかったが、 $t_{1/2}$ のみ女性（非高齢者）で有意に高かった。一方、非高齢者に対する高齢者の C_{max} 、 AUC_{0-} 、 $t_{1/2}$ 及び Ae_{24h} のGMRはそれぞれ約 2.1、2.4、1.1 及び 2.0 となり、 C_{max} 、 AUC_{0-} 及び Ae_{24h} は高齢者で有意に高値を示した。

安全性については、治験期間中に、高齢男性群の 1 例で中等度の心房細動が発現したために治験が中止された。有害事象が 14 例 18 件認められ、副作用が 11 例 14 件（非高齢男性群 3 例 3 件、非高齢女性群 5 例 8 件、高齢男性群 2 例 2 件、高齢女性群 1 例 1 件）認められた。2 例以上認められたのは、尿沈渣陽性 2 例、尿中蛋白陽性 3 例であった。前述した心房細動発現例については、治験薬投与後 12 時間までの心電図は正常であったが、24 時間の心電図にて心拍数 100-125/分の心房細動が出現し、他院に入院し事象発現 7 時間後にコハク酸シベンゾリン 200 mg が経口投与され、事象発現後 8 時間で洞調律へと改善した。その他、高齢男性 1 例に心拍数 60-70/分の心房細動が出現したが、その後消失が確認され、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、薬物動態に性差はないものの、加齢に伴い曝露量が増加すること、高齢者を含め、本剤 1 mg 単回経口投与時の安全性は臨床上許容される範囲内と考えると説明している。

< 審査の概略 >

機構は、食前 1 時間に投与した J104 試験や食前 30 分に投与した CL-030 試験では空腹時投与に比べ C_{max} が約 0.4~0.5 倍と有意に低下したのに対して、食前 1 時間に投与した AKi1 試験では 0.8 倍の低下に止まった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の吸収率に対する食事の影響の程度は、服用から食事までの時間に依存し、時間を空けるほど吸収率の低下は小さくなると考えられる。食前 1 時間の同じ条件で投与した J104 試験と AKi1 試験との間には C_{max} の低下に差がみられるが、その理由は、大きな個体間及び個体内変動、例数の違い（AKi1 試験は 30 例、J104 試験は 8 例）にあると推察される。J104 試験では 3 例で顕著な C_{max} の低下が認められており（0.18、0.25、0.28 倍）そのため食前 1 時間投与時の C_{max} が有意に低下したと考えられる。しかしながら、AKi1 試験における食前 1 時間投与時の C_{max} は、空腹時に対して 0.21~2.27 倍の範囲にあり、J104 試験で認められた 3 例の C_{max} の低下は、AKi1 試験において認められた個体内変動の範囲内であると推察した。

機構は、本薬の薬物動態に関し、喫煙者と非喫煙者の間で差がないかどうか、申請者に説明を求めた。

申請者は、統合解析の対象である 32 例について、非喫煙者に対する喫煙者の投与量で補正した C_{max} ($C_{max}/Dose$) 及び AUC_{0-} ($AUC_{0-}/Dose$) の GMR (95 %信頼区間) はそれぞれ 0.934 [0.579, 1.508] 及び 0.863 [0.529, 1.410] であることを示し、両者の薬物動態に顕著な

差は認められなかったと回答した。

また、申請者は、本薬の薬物動態に与える肝機能、腎機能及び併用薬物の影響について以下のように説明した。本申請において、肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。しかし、本薬は肝臓での代謝を受けないと考えられることから、肝機能障害を有する患者において血漿中濃度が上昇することはないと考える。一方、本薬の消失には腎排泄が大きく関与していることから、腎機能障害を有する患者では、血漿中濃度が上昇することが推察される。薬物相互作用に関しては、血漿蛋白結合率は高くなく（61.2～61.9%）、臨床用量での血漿中濃度も低いこと、ヒト肝及び小腸マイクロソームによる代謝を受けず、CYP 主要 5 分子種及び有機アニオン及びカチオントランスポーター、P-糖蛋白に対してほとんど阻害作用を示さなかったことから、代謝過程及び P-糖蛋白等の輸送系において、本薬と他剤の間で重要な薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

以上の説明に関連して、機構は、薬物動態及び臨床薬理試験での被験者の健康食品や栄養補助食品の摂取状況、及びそれらを摂取あるいは併用した場合の本薬の薬物動態への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康食品や栄養補助食品の摂取記録はなされておらず、摂取の状況は不明である。しかしながら、治験実施施設において被験者の飲食物の摂取は制限されており、治験薬が投与される前日から試験終了までにこれら食品が摂取される可能性はなく、薬物動態の評価に影響を及ぼすものではないと考えている。これら食品の薬物動態に及ぼす影響については不明であるが、カルシウム等の金属を含む健康食品や栄養補助食品を本薬と併せて摂取した場合、難溶性又は難吸収性のキレートを形成し、本薬の吸収が低下することが予想される。

機構は、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意、及び相互作用の項において、高カルシウム含有飲食物や多価陽イオン含有製剤との併用に関して注意喚起がなされていることを踏まえ、以上の申請者の説明を了承したが、本薬の薬物動態特性及び臨床試験における安全性評価を踏まえると、腎障害患者、肝障害患者、併用薬に関する製造販売後の情報収集は必要と考える。

また、 $t_{1/2}$ に関し、空腹時投与後のAKi1 試験（5.5 時間）とJ104 試験（1.3 時間）で差異がみられた理由、加齢の影響を検討した非高齢女性におけるAKi2 試験（3.1 時間）とCL-029 試験（11.5 時間）に差異がみられた理由について申請者に説明を求めたところ、いずれも適切な回答がなされたと判断した。

（ ）有効性及び安全性試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、第 相試験 4 試験、臨床薬理試験 4 試験、第 相試験 2 試験、第 相試験 3 試験の成績が提出された（第 相試験 4 試験及び臨床薬理試験 4 試験の成績については、「4.臨床に関する資料」（ ）及び（ ）を参照）。

(1) 第 相試験

1) 前期第 相試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 J201 < 1994 年 6 月 ~ 1996 年 6 月 >)

骨塩量減少症例 (目標症例数 120 例 (各群 40 例)) を対象に、本剤の安全性及び有効用量域を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.05 mg、0.5 mg 又は 1.5 mg のいずれかを 1 日 1 回、起床時 (朝食前) に水とともに服用 (牛乳等での服用は避ける) とされ、服用後少なくとも 30 分 ~ 1 時間は飲食を避けることとされた。投与期間は、24 週間とされた。基礎治療薬として、乳酸カルシウム 0.8 g が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。本試験では、登録された症例を背景因子によって 4 つのグループ (グループ 1 : 自然閉経後 10 年未満の女性、グループ 2 : 両側卵巣摘出術施行後 10 年未満の女性、グループ 3 : グループ 1 又は 2 に属さない女性、グループ 4 : 男性) に分け、グループ 1 ~ 3 の被験者は施設を因子とした最小化法により、また、グループ 4 の被験者は少数と予測されたため、置換ブロック法により無作為に 3 用量のいずれかの投与群に割り付けられた。

総登録症例数 133 例のうち、GCP 不適合例 12 例及び治験薬未投与例 8 例を除く 113 例 (0.05 mg 群 36 例、0.5 mg 群 40 例、1.5 mg 群 37 例) が安全性解析対象であり、不適格例 5 例 (副甲状腺機能亢進症による続発性骨粗鬆症疑い 3 例、甲状腺剤中毒症疑い 1 例、投与前 DXA 不採用例 1 例) 及び 4 週以内の早期中止・脱落例 3 例を除く 105 例 (0.05 mg 群 33 例、0.5 mg 群 36 例、1.5 mg 群 36 例) が有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目は、DXA法による投与開始前に対する最終評価時の腰椎 (L_{2-4}) 平均骨密度変化率とされた。なお、本治験の治験実施計画立案時においては、まず全体で薬効の用量依存性を確認し、さらにグループ別の解析を行うこととされていたが、登録開始後、グループ 2 及びグループ 4 に該当する症例が非常に少ないことが判明したため、当初の計画に沿った解析が困難であると考えられた。そのため、症例検討会における検討により解析手順が変更され、本剤の薬効の確認及び探索的解析においては、グループ 1 ~ 3 を併合¹した合算グループを対象として解析を行うこととされた。グループ 2 及びグループ 4 については、基礎的な集計のみを行い、グループ内の傾向を把握した。グループ 1 ~ 3、グループ 1 及びグループ 3 の腰椎骨密度変化率は表 1 のとおりであり、グループ 1 ~ 3 の結果において、「0.05 mg 群 < 0.5 mg 群 < 1.5 mg 群」の用量反応関係を検討したところ、有意な用量反応性が認められた (片側 $p=0.007$ 、対比の t 検定)。

表 1 腰椎 (L_{2-4}) 平均骨密度変化率

¹ グループ 1 (グループ 2 の有効性解析対象症例は 1 例であったため、グループ 1 に含めることとされた) とグループ 3 の結果の併合可能性の検討において、骨密度変化量の投与前後比について用量、グループ及び用量とグループの交互作用を要因とした分散分析を行ったところ、用量とグループの交互作用は認められず、また、要因を用量とグループのみとしたところ、グループの効果は認められなかったことから、グループ 1 ~ 3 のデータを併合して本剤の薬効の確認及び探索的解析を行うことは妥当と判断されている。

	0.05 mg 群	0.5 mg 群	1.5 mg 群
グループ 1~3	N=23	N=29	N=26
	101.60±3.96	103.62±3.74	104.81±4.42
グループ 1	N=7	N=11	N=10
	100.82±3.12	104.59±3.74	104.05±3.38
グループ 3	N=16	N=17	N=16
	101.94±4.32	103.06±3.83	105.29±5.02

平均値±標準偏差(%)：投与前値を100%としたときの投与後(完了例は投与後24週、途中中止例は中止時)の変化率

副次評価項目である骨代謝マーカーの変化率は、表2のとおりであった。新たに椎体又はその他の骨折を起こした症例はなかった。

表2 骨代謝マーカー変化率

	0.05 mg 群	0.5 mg 群	1.5 mg 群
尿中総 DPD	N=33	N=33	N=34
	101.22±39.86	69.15±27.98	57.93±30.33
血清中 BAP	N=32	N=33	N=34
	91.36±22.75	54.61±23.33	47.21±23.42
血清中 N 末端 OC	N=33	N=33	N=34
	85.89±24.32	61.36±26.53	49.46±21.83

平均値±標準偏差(%)：投与前値を100%としたときの投与後(完了例は投与後24週、途中中止例は中止時)の変化率

安全性について、有害事象の発現率は全体で38.1%(43/113例)94件、投与群別で0.05 mg 群33.3%(12/36例)、0.5 mg 群42.5%(17/40例)、1.5 mg 群37.8%(14/37例)であった。副作用は、全体で26.6%(30/113例)48件、投与群別で0.05 mg 群30.6%(11/36例)、0.5 mg 群25.0%(10/40例)、1.5 mg 群24.3%(9/37例)であった。いずれかの群で5%以上発現した有害事象は表3のとおりであった。重篤な有害事象は、0.5 mg 群で1例1件(卵巣新生物)、1.5 mg 群で1例2件(回転性めまい、頸部痛)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

表3 主な有害事象*

有害事象名	0.05mg 群 (n=36)	0.5mg 群 (n=40)	1.5mg 群 (n=37)	合計 (n=113)
	発現率 (発現例数)	発現率 (発現例数)	発現率 (発現例数)	発現率 (発現例数)
上腹部痛	5.56% (2)	2.50% (1)	0.00% (0)	2.65% (3)
胃不快感	5.56% (2)	0.00% (0)	0.00% (0)	1.77% (2)
鼻咽頭炎	0.00% (0)	0.00% (0)	5.41% (2)	1.77% (2)
背部痛	5.56% (2)	0.00% (0)	2.70% (1)	2.65% (3)
下痢	2.78% (1)	5.00% (2)	0.00% (0)	2.65% (3)
回転性めまい	2.78% (1)	0.00% (0)	5.41% (2)	2.65% (3)
血中コレステロール増加	5.56% (2)	5.00% (2)	5.41% (2)	5.31% (6)
ALT 増加	8.33% (3)	2.50% (1)	5.41% (2)	5.31% (6)
AST 増加	8.33% (3)	0.00% (0)	2.70% (1)	3.54% (4)
血中 ALP 減少	0.00% (0)	5.00% (2)	2.70% (1)	2.65% (3)
γGTP 増加	0.00% (0)	0.00% (0)	5.41% (2)	1.77% (2)
血中尿素増加	2.78% (1)	0.00% (0)	5.41% (2)	2.65% (3)
白血球数減少	0.00% (0)	5.00% (2)	2.70% (1)	2.65% (3)
ヘモグロビン減少	0.00% (0)	0.00% (0)	5.41% (2)	1.77% (2)
赤血球減少	0.00% (0)	0.00% (0)	5.41% (2)	1.77% (2)

*いずれかの群で5%以上発現した有害事象

以上より申請者は、本剤 0.05、0.5 又は 1.5 mg を 24 週間連日投与したときの安全性に問題はなく、連日投与における有効用量は 0.5 mg から 1.5 mg の間にあると推測されたと説明している。

2) 後期第 相試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 ONO-5920-01 <1999 年 8 月 ~ 2001 年 7 月 >)

退行期骨粗鬆症女性患者 (目標症例数 294 例 (本剤の各群 84 例、プラセボ群 42 例)) を対象に、本剤の臨床用量の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回、起床時 (朝食前) に約 180 mL の水又はぬるま湯とともに (ミネラルウォーターは不可) 服用とされ、服用後少なくとも 30 分 ~ 1 時間は飲食を避けることとされた。投与期間は、36 週間とされた。基礎治療薬として、乳酸カルシウム 0.8 g が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総投与症例数 351 例 (0.5 mg 群 103 例、1.0 mg 群 96 例、1.5 mg 群 99 例、プラセボ群 53 例) 全例が安全性解析対象であり、不適格例 6 例 (続発性骨粗鬆症 2 例、ビスフォスフォネート系薬剤の投与経験 3 例、内服規定違反 1 例) を除く 345 例 (0.5 mg 群 100 例、1.0 mg 群 95 例、1.5 mg 群 98 例、プラセボ群 52 例) が FAS (Full Analysis Set) 解析対象、さらに、22 例 (早期中止・脱落例 14 例、処置違反、評価データ不完備例 15 例 (2 つの理由での不採用 7 例を含む)) を除く 323 例 (0.5 mg 群 94 例、1.0 mg 群 88 例、1.5 mg 群 92 例、プラセボ群 49 例) が PPS (Per Protocol Set) 解析対象であった。

有効性の主要評価項目である、PPSにおけるDXA法による最終評価時の投与開始前に対す

る腰椎 (L₂₋₄) 平均骨密度変化率は、表 4 のとおりであり、本剤群の 3 群ともにプラセボ群と比較して有意な増加が認められた (いずれも p<0.001、Williams検定)。また、実薬 3 群間の用量反応パターンについて検討したところ、中用量飽和型 (-2, 1, 1) が選択された。

表 4 腰椎 (L₂₋₄) 平均骨密度変化率 (PPS)

	プラセボ群	0.5mg 群	1.0mg 群	1.5mg 群
投与 24 週後	N=47	N=90	N=82	N=87
	100.84±4.36	104.34±3.51	104.86±3.84	105.23±3.24
投与 36 週後	N=47	N=92	N=85	N=89
	100.68±3.94	105.65±4.53	106.46±3.73	105.92±3.57
最終評価時	N=49	N=92	N=86	N=91
	100.72±3.92	105.65±4.53	106.42±3.73	105.93±3.54

平均値±標準偏差 (%) : 投与前値を 100%としたときの投与後の変化率

副次評価項目である骨代謝マーカーの変化率は、表 5 のとおりであった。

表 5 骨代謝マーカー変化率 (PPS)

	プラセボ群	0.5mg 群	1.0mg 群	1.5mg 群
尿中総 DPD	N=49	N=94	N=88	N=91
	109.97±51.18	54.97±23.63	51.09±22.22	50.85±34.87
尿中 NTX	N=48	N=94	N=88	N=91
	114.27±51.51	59.09±37.58	53.98±44.78	50.52±38.37
血清中 BAP	N=49	N=94	N=88	N=91
	96.03±27.04	54.87±19.67	48.67±14.59	47.73±27.07
血清中 OC	N=49	N=94	N=87	N=90
	95.97±33.14	55.26±24.39	48.59±14.48	47.97±17.14

平均値±標準偏差 (%) : 投与前値を 100%としたときの投与後の変化率

椎体圧迫骨折の発生頻度については、4 群間に有意差はみられなかった。

安全性について、有害事象の発現率は 0.5 mg 群 75.7% (78/103 例)、1.0 mg 群 77.1% (74/96 例)、1.5 mg 群 82.8% (82/99 例)、プラセボ群 86.8% (46/53 例) であり、副作用の発現率は、0.5 mg 群 23.3% (24/103 例)、1.0 mg 群 22.9% (22/96 例)、1.5 mg 群 27.3% (27/99 例)、プラセボ群 13.2% (7/53 例) で、いずれも用量依存的な増加傾向は認められなかった。いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6 主な有害事象*

有害事象名	プラセボ群 (n=53)	0.5mg 群 (n=103)	1.0mg 群 (n=96)	1.5mg 群 (n=99)
鼻咽頭炎	24.5%(13) 18	24.3% (25) 33	16.7%(16) 27	23.2%(23) 35
消化不良	9.4% (5) 7	6.8% (7) 8	6.3% (6) 6	11.1%(11) 12
上気道の炎症	13.2% (7) 12	2.9% (3) 4	12.5% (12) 15	9.1% (9) 10
関節痛	3.8% (2) 2	6.8% (7) 9	7.3% (7) 7	8.1% (8) 11
四肢痛	7.5% (4) 4	4.9% (5) 6	2.1% (2) 2	2.0% (2) 2
挫傷	5.7% (3) 3	1.0% (1) 1	3.1% (3) 3	2.0% (2) 2
血中 Ca 減少	3.8% (2) 2	5.1% (5) 5	12.0% (11) 11	6.3% (6) 6
上腹部痛	3.8% (2) 5	7.8% (8) 9	5.2% (5) 5	5.1% (5) 8
口内炎	0.0% (0) 0	4.9% (5) 5	3.1% (3) 6	5.1% (5) 5
血中 Chol 増加	1.9% (1) 1	3.0% (3) 3	2.1% (2) 2	5.1% (5) 5
血中 CK 増加	1.9% (1) 1	2.0% (2) 2	6.5% (6) 7	5.2% (5) 6
便秘	0.0% (0) 0	4.9% (5) 5	5.2% (5) 5	4.0% (4) 4
皮疹 NOS	1.9% (1) 1	0.0% (0) 0	5.2% (5) 6	4.0% (4) 5
そう痒症 NOS	5.7% (3) 3	1.9% (2) 2	2.1% (2) 2	2.0% (2) 2
胃炎 NOS	1.9% (1) 1	7.8% (8) 8	2.1% (2) 4	2.0% (2) 2
尿中白血球陽性	3.8% (2) 2	4.0% (4) 4	7.6% (7) 7	2.1% (2) 2

発現率（発現例数）発現件数

*いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象

治験期間中の死亡例が 1.5 mg 群の 1 例（くも膜下出血）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象が 0.5 mg 群 1 例（甲状腺腫瘍）、1.0 mg 群 5 例（乳癌、卵巣粘液嚢腫、左橈骨遠位端骨折、肺炎、AST の上昇及び ALT の上昇）、1.5 mg 群 3 例（不安感、右足首剥離骨折、外陰部からの出血）で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤の安全性に特に大きな問題はなく、有効性については、プラセボに比して骨密度増加効果作用を示すことが検証され、臨床推奨用量として 1 mg が適切であると考えられたと説明している。

（2）第 相試験

1）骨密度試験（5.3.5.1-3：試験番号 ONO-5920-03 <2003 年 5 月～2004 年 11 月>）

退行期骨粗鬆症女性患者（目標症例数 250～280 例（本剤群 125～140 例、対照群 125～140 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、アレンドロネートを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg 又はアレンドロネート 5 mg を 1 日 1 回、起床時に約 180mL の水とともに服用とされ、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けることとされた。投与期間は 48 週間とされた。基礎治療薬として、乳酸カルシウム 1.6 g が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総投与症例数 269 例（本剤群 134 例、アレンドロネート群 135 例）全例が安全性解析対象であり、不適格例 3 例（続発性骨粗鬆症 2 例、腰椎平均骨密度測定に影響を及ぼす所見を有する症例 1 例）を除く 266 例（本剤群 133 例、アレンドロネート群 133 例）が FAS 解

析対象、さらに、早期中止・脱落例 14 例（本剤群 9 例、アレンドロネート群 5 例）、処置違反例 6 例（同 3 例、3 例）、服用率違反例 7 例（同 3 例、4 例）を除く（2 つの理由での不採用 5 例、3 つの理由での不採用 1 例を含む）246 例（本剤群 122 例、アレンドロネート群 124 例）が PPS 解析対象であった。なお、被験者の治療群への割付は、血中 25(OH)D 濃度、施設を因子とした動的割付にて実施された。

有効性の主要評価項目である、PPSにおけるDXA法による最終評価時の投与開始前に対する腰椎（L₂₋₄）平均骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群 105.96±3.59 %、アレンドロネート群 106.34±3.36 %であり、本剤群のアレンドロネート群に対する非劣性が検証された（p<0.001、t検定、非劣性マージン：2.0 %）。両群間の差とその 95 %信頼区間は-0.38 [-1.25, 0.50] であった。また、骨密度変化率の推移は、図 1 のとおりであった。

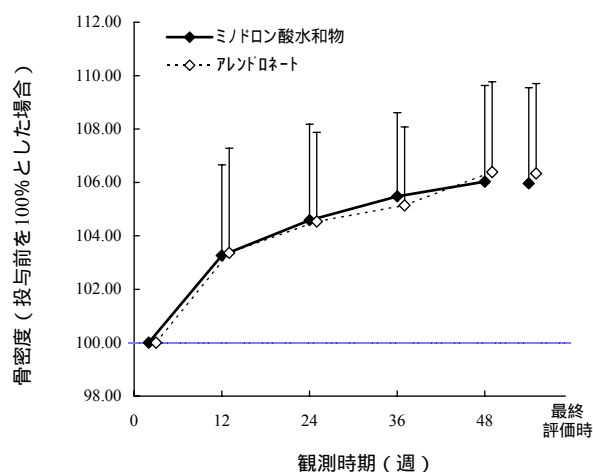


図 1 腰椎（L₂₋₄）平均骨密度変化率（%）の推移（PPS）

副次評価項目である骨代謝マーカーの変化率は、表 7 のとおりであった。

表 7 骨代謝マーカー変化率（PPS）

	本剤群	アレンドロネート群
尿中総 DPD	N=122	N=123
	51.87±18.90	54.20±21.22
尿中 NTX	N=122	N=123
	41.39±25.36	40.31±21.80
血清中 BAP	N=122	N=123
	51.91±15.18	52.56±16.17
血清中 OC	N=121	N=123
	47.42±11.97	49.46±15.75

平均値±標準偏差（%）：投与前値を 100 %としたときの投与後の変化率

最終評価時までには新規椎体骨折が認められた症例は、本剤群では 2/122 例 (1.6 %)、アレンドロネート群では 2/121 例 (1.7 %) と同様であった。

安全性について、有害事象の発現率は本剤群 88.8 % (119/134 例)、アレンドロネート群 84.4 % (114/135 例)、副作用の発現率は本剤群 20.9 % (28/134 例)、アレンドロネート群 16.3 % (22/135 例) であり、両群間に有意差は認められなかった (それぞれ $p=0.371$ 及び $p=0.351$ 、Fisher の直接確率検定)。いずれかの群で 5 % 以上発現した有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 主な有害事象*

有害事象名	本剤 1mg 群 (n=134)	アレンドロネート群 (n=135)
	発現率 (発現例数)	発現率 (発現例数)
鼻咽頭炎	42.5% (57)	35.6% (48)
関節痛	11.9% (16)	11.9% (16)
背部痛	11.2% (15)	7.4% (10)
胃不快感	10.4% (14)	3.7% (5)
便秘	8.2% (11)	6.7% (9)
四肢痛	8.2% (11)	3.0% (4)
湿疹	8.2% (11)	5.9% (8)
上腹部痛	7.5% (10)	3.0% (4)
挫傷	6.7% (9)	5.9% (8)
尿中白血球陽性	6.8% (9)	5.9% (8)
血中 CK 増加	6.8% (9)	3.7% (5)
下痢	5.2% (7)	7.4% (10)
浮動性めまい	5.2% (7)	0.0% (0)
頭痛	4.5% (6)	9.6% (13)
胃炎	3.0% (4)	6.7% (9)
嘔吐	4.5% (6)	5.2% (7)

*いずれかの群で 5 % 以上発現した有害事象

その他、重篤な有害事象の発現率は、本剤群 4.5 % (6/134 例) (くも膜下出血、胃炎、左肋骨骨折、低 Na 血症、左足関節腱鞘炎、急性肺炎)、アレンドロネート群 2.2 % (3/135 例) (右膝関節骨軟骨腫症、黄斑円孔、腸閉塞) であった。このうち、アレンドロネート群に認められた黄斑円孔 (1 例 1 件) については、副作用とされた。死亡例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の骨密度増加効果はアレンドロネートに劣らず、また、本剤はアレンドロネートと同様に安全に長期間の投与が可能な薬剤であることが示されたと説明している。

2) 骨折試験 (5.3.5.1-4: 試験番号 ONO-5920-02 <2002 年 8 月 ~ 2006 年 2 月>)

退行期骨粗鬆症女性患者 (目標症例数 640 ~ 650 例 (本剤群 320 ~ 325 例、プラセボ群 320 ~ 325 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、起床時に経口投与とされた。投与期間は 104 週間 (2 年間) とされた。基礎治療薬として、沈降炭酸カルシウム 1500 mg 及びビタミン D₃ 200 IU が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総登録症例数 704 例のうち、GCP 不遵守例 7 例及び治験薬未投与例 1 例を除く 696 例(本剤群 354 例、プラセボ群 342 例)が安全性解析対象であり、不適格例 19 例(同 10 例、9 例)及び有効性評価項目未観察例 3 例(同 1 例、2 例)を除く 674 例(本剤群 343 例、プラセボ群 331 例)が FAS 解析対象であった。

有効性の主要評価項目は、FAS における脆弱性の椎体骨折発生頻度とされ、累積椎体骨折発生率を actuarial 法(生命表法)により推定した結果は、表 9 及び図 2 のとおりであった。104 週後の累積椎体骨折発生率は、本剤群で 10.4 %、プラセボ群で 24.0 %であり、本剤群はプラセボ群に比して有意に低かった ($p < 0.001$ 、期間をブロックとした Log-rank 検定)。

表 9 累積椎体骨折発生率 (FAS)

投与群	時期	有効例数	椎体骨折発生例数	椎体骨折発生率 (%)	累積椎体骨折発生率	相対骨折リスク ¹⁾	両側 95%信頼区間	Log-rank 検定
本剤群	0 週	339.0	0	0.0	0.0	0.411	0.267,0.634	$p < 0.001$
	12 週	330.0	0	0.0	0.0			
	24 週	310.0	20	6.5	6.5			
	48 週	273.5	1	0.4	6.8			
	72 週	260.5	6	2.3	8.9			
	104 週	245.5	4	1.6	10.4			
プラセボ群	0 週	328.0	0	0.0	0.0	0.411	0.267,0.634	$p < 0.001$
	12 週	324.0	1	0.3	0.3			
	24 週	307.5	26	8.5	8.7			
	48 週	265.0	11	4.2	12.5			
	72 週	242.0	14	5.8	17.6			
	104 週	218.5	17	7.8	24.0			

¹⁾ Cox 回帰モデルにより算出(本剤群/プラセボ群)

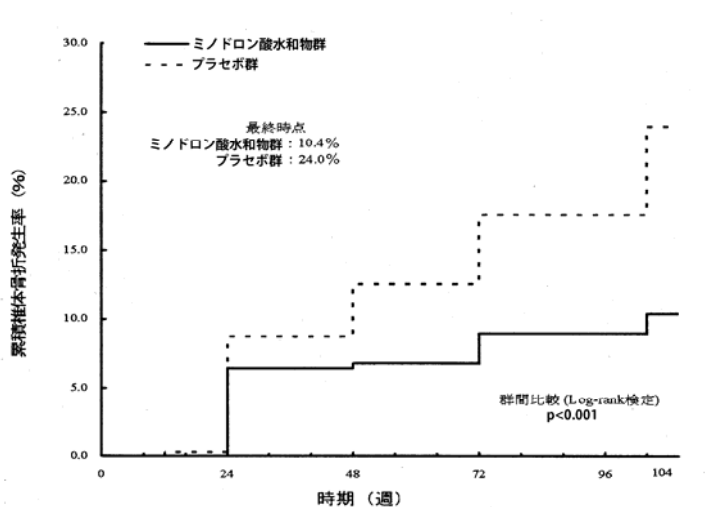


図 2 累積椎体骨折発生率 (FAS)

副次評価項目である腰椎骨密度及び骨代謝マーカーの変化率は、表 10 のとおりであった。

表 10 腰椎 (L₂₋₄) 平均骨密度及び骨代謝マーカーの変化率 (FAS)

	プラセボ群	本剤群
腰椎骨密度	N=74	N=83
	100.08±4.86	108.27±5.34
尿中総 DPD	N=320	N=327
	111.21±43.46	67.16±34.61
尿中 NTX	N=320	N=327
	98.33±50.78	49.46±32.17
血清中 BAP	N=320	N=328
	86.72±31.70	52.79±20.88
血清中 OC	N=319	N=328
	90.69±30.03	52.16±22.15

平均値±標準偏差 (%) : 投与前値を 100%としたときの投与後の変化率

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 94.4% (334/354 例)、プラセボ群 95.6% (327/342 例) であり、副作用の発現率は、本剤群 16.1% (57/354 例)、プラセボ群 15.8% (54/342 例) であった (それぞれ p=0.491 及び p=0.918、Fisher の直接確率検定)。また、いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 主な有害事象及び副作用*

事象名	本剤 (n=354)		プラセボ群 (n=342)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	発現率 (例数)	発現率 (例数)	発現率 (例数)	発現率 (例数)
鼻咽頭炎	47.2% (167)	0.0% (0)	45.0% (154)	0.0% (0)
便秘	12.1% (43)	0.8% (3)	9.9% (34)	0.6% (2)
胃不快感	10.7% (38)	4.0% (14)	6.1% (21)	1.8% (6)
下痢	7.1% (25)	0.3% (1)	8.8% (30)	0.0% (0)
上腹部痛	6.2% (22)	2.3% (8)	4.4% (15)	0.9% (3)
胃炎	5.1% (18)	2.0% (7)	3.2% (11)	0.9% (3)
悪心	5.1% (18)	1.7% (6)	3.8% (13)	0.6% (2)
胸痛	6.8% (24)	0.0% (0)	6.7% (23)	0.0% (0)
膀胱炎	8.2% (29)	0.3% (1)	8.2% (28)	0.0% (0)
挫傷	15.3% (54)	0.0% (0)	18.7% (64)	0.0% (0)
尿中白血球陽性	12.7% (45)	0.0% (0)	14.7% (50)	0.0% (0)
血中CK 増加	11.0% (39)	0.6% (2)	5.6% (19)	0.9% (3)
γGTP 増加	5.4% (19)	0.3% (1)	7.9% (27)	1.8% (6)
ALT 増加	4.5% (16)	0.6% (2)	5.0% (17)	1.2% (4)
ALP 増加	2.0% (7)	0.0% (0)	7.1% (24)	0.9% (3)
関節痛	15.8% (56)	0.0% (0)	13.7% (47)	0.0% (0)
四肢痛	8.2% (29)	0.0% (0)	8.2% (28)	0.0% (0)
骨関節炎	7.1% (25)	0.0% (0)	6.7% (23)	0.0% (0)
関節周囲炎	5.6% (20)	0.0% (0)	3.8% (13)	0.0% (0)
背部痛	11.9% (42)	0.0% (0)	17.5% (60)	0.0% (0)
頭痛	7.1% (25)	0.3% (1)	7.6% (26)	0.0% (0)
浮動性めまい	6.8% (24)	0.0% (0)	7.3% (25)	0.3% (1)
上気道の炎症	10.7% (38)	0.0% (0)	11.1% (38)	0.0% (0)
不眠症	5.6% (20)	0.0% (0)	5.0% (17)	0.3% (1)
咳嗽	5.6% (20)	0.0% (0)	3.8% (13)	0.0% (0)
湿疹	7.9% (28)	0.0% (0)	8.8% (30)	0.0% (0)
接触性皮膚炎	5.4% (19)	0.0% (0)	6.1% (21)	0.0% (0)
そう痒感	4.2% (15)	0.0% (0)	5.3% (18)	0.3% (1)
白内障	1.7% (6)	0.0% (0)	5.6% (19)	0.3% (1)
口内炎	3.4% (12)	0.3% (1)	5.3% (18)	0.0% (0)

*いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象

その他の重篤な有害事象は、本剤群 13.0% (46/354 例) 57 件、プラセボ群 18.7% (64/342 例) 89 件認められ、心不全、汎血球減少症、急性腎不全 (本剤群各 1 例)、白内障 (プラセボ群 1 例) については、副作用とされた。死亡例は、本剤群 3 例 (急性心筋梗塞、心筋梗塞、循環器障害 疑い 各 1 例)、プラセボ群 1 例 (脳出血) に認められ、このうち循環器障害 (疑い) については、副作用とされた。

以上より申請者は、本剤の 2 年間の投与により、プラセボ群に対する骨折発生の相対リスク減少率が 50% を超え、かつ 2 年間にわたる骨吸収抑制効果と骨密度増加効果が示され、安全に長期投与が可能な薬剤であることが示されたと説明している。

3) 骨折継続試験 (5.3.5.4-1.1: 試験番号 ONO-5920-04 試験 < 2004 年 8 月 ~ 2007 年 2 月 >)

骨折試験 (ONO-5920-02) において 2 年間の投与を完了し、治療期 104 週の検査・評価を全て終了した患者 (目標症例数 240 例 (本剤群からの継続投与 120 例、プラセボ群からの継続投与 120 例)) を対象に、実薬による継続投与を行い、本剤の有効性及び安全性を

検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg を 1 日 1 回、起床時に経口投与とされた。投与期間は 52 週間とされた。基礎治療薬として、沈降炭酸カルシウム 1500 mg (カルシウムとして約 600 mg) 及びビタミンD₃ 200 IU が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総投与症例数 428 例 (本剤継続群 以下、継続群 219 例、プラセボから本剤への変更群 以下、変更群 209 例) 全例が安全性解析対象であり、除外基準違反等の 8 例 (継続群 4 例、変更群 4 例) を除く 420 例 (継続群 215 例、変更群 205 例) が FAS 解析対象、さらに、服用率 75% 未満、禁止治療の施行、評価データの不完備等の 40 例 (継続群 21 例、変更群 19 例) を除外した 380 例 (継続群 194 例、変更群 186 例) が PPS 解析対象であった。

有効性の主要評価項目は、PPS における脆弱性の椎体骨折発生頻度とされ、累積椎体骨折発生率を actuarial 法 (生命表法) により推定した結果は、表 12 のとおりであった。3 年間 (投与 0 ~ 156 週後) の累積椎体骨折発生率は、継続群で 12.4 % (1 年目 6.7 %、2 年目 3.6 %、3 年目 3.2 %)、変更群で 23.7 % (1 年目 10.8 %、2 年目 14.5 %、3 年目 4.4 %) であり、本剤を投与した 3 年目の累積椎体骨折発生率は相対的に低下した。

表 12 累積椎体骨折発生率 (PPS)

投与群	時期	有効例数	椎体骨折	椎体骨折	累積椎体骨	95%信頼区間
			発生例数	発生率 (%)		
継続群	0 週	194.0	0	0.0	0.0	(3.9,11.3)
	12 週	194.0	0	0.0	0.0	
	24 週	194.0	13	6.7	6.7	
	48 週	181.0	0	0.0	6.7	
	72 週	181.0	2	1.1	7.7	
	104 週	179.0	4	2.2	9.8	
	128 週	172.0	4	2.3	11.9	
	156 週	163.5	1	0.6	12.4	
変更群	0 週	186.0	0	0.0	0.0	(5.4,13.7)
	12 週	186.0	0	0.0	0.0	
	24 週	186.0	16	8.6	8.6	
	48 週	170.0	4	2.4	10.8	
	72 週	166.0	8	4.8	15.1	
	104 週	158.0	12	7.6	21.5	
	128 週	143.5	3	2.1	23.1	
	156 週	136.5	1	0.7	23.7	

副次評価項目である腰椎 (L₂₋₄) 平均骨密度及び骨代謝マーカーの変化率は、表 13 のとおりであった。

表 13 腰椎 (L₂₋₄) 平均骨密度及び骨代謝マーカーの変化率 (PPS)

	継続群	変更群
腰椎骨密度	N=56	N=45
	110.27±5.97	105.44±5.48
尿中総 DPD	N=191	N=185
	69.99±30.38	62.89±27.32
尿中 NTX	N=191	N=185
	44.98±27.68	37.14±19.99
血清中 BAP	N=192	N=185
	49.68±15.68	48.20±16.60
血清中 OC	N=191	N=184
	50.14±18.94	50.20±19.09

平均値±標準偏差 (%) : 投与前値を 100 %としたときの最終評価時の変化率

安全性について、骨折継続試験中の有害事象の発現率は、継続群 87.7 % (192/219 例)、変更群 85.6 % (179/209 例) であり、副作用は、継続群 4.1 % (9/219 例)、変更群 5.7 % (12/209 例) であった。

いずれかの群で発現例数が 10 例以上であった有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 主な有害事象*

事象名	継続群 (n=219)		変更群 (n=209)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	発現率 (発現例数)	発現率 (発現例数)	発現率 (発現例数)	発現率 (発現例数)
鼻咽頭炎	33.3%(73)	0.0%(0)	30.1%(63)	0.0%(0)
挫傷	8.2%(18)	0.0%(0)	9.6%(20)	0.0%(0)
関節痛	5.5%(12)	0.0%(0)	7.2%(15)	0.0%(0)
尿中白血球陽性	10.0%(22)	0.0%(0)	7.7%(16)	0.0%(0)
背部痛	7.3%(16)	0.0%(0)	10.0%(21)	0.0%(0)
上気道の炎症	5.0%(11)	0.0%(0)	6.7%(14)	0.0%(0)
血中 CK 増加	7.3%(16)	0.0%(0)	2.4%(5)	0.0%(0)
湿疹	7.3%(16)	0.0%(0)	4.3%(9)	0.0%(0)
骨関節炎	5.0%(11)	0.0%(0)	5.3%(11)	0.0%(0)
膀胱炎	4.6%(10)	0.0%(0)	3.3%(7)	0.0%(0)
四肢痛	5.5%(12)	0.0%(0)	4.3%(9)	0.0%(0)
下痢	4.6%(10)	0.5%(1)	1.9%(4)	0.0%(0)
頭痛	3.2%(7)	0.0%(0)	5.3%(11)	0.0%(0)

*骨折継続試験の 1 年間にいずれかの群で発現例数が 10 例以上であった有害事象

死亡例は、継続群 0 例、変更群 2 例 (腎盂の悪性腫瘍・肝転移・肺転移・リンパ節転移、交通事故) であった。重篤な有害事象は継続群で 8.2 % (18/219 例) 認められ、このうち良性・悪性及び詳細不明の新生物の頻度が最も高く 4 例、次いで傷害、中毒及び処置合併症 3

例、心臓障害 2 例、胃腸障害 2 例、感染症及び寄生虫症、筋骨格系及び結合組織障害 2 例であった。血管障害 1 例（血栓性静脈炎（深部性））は副作用とされた。変更群での重篤な有害事象は 8.1 %（17/209 例）認められ、最も頻度が高かったのは良性・悪性及び詳細不明の新生物 4 例、傷害、中毒及び処置合併症 3 例、眼障害、感染症及び寄生虫症、代謝及び栄養障害、神経系障害各 2 例であったが、全て治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤 1 mg を 3 年間投与した結果、本剤の持続的な骨吸収抑制作用、骨密度増加効果及び骨折予防効果が示され、安全性上の大きな問題は認められず、安全に長期投与が可能な薬剤であることが示されたと説明している。

< 審査の概略 >

（ 1 ）臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、類薬と比較した上で説明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。本剤は日本人の骨粗鬆症患者を対象とし、プラセボを対照とした臨床試験において骨折予防効果を証明した初めてのビスフォスフォネート系薬剤であり、骨密度増加効果について、アレンドロネートを対照とした第 Ⅲ 相骨密度試験によって、アレンドロネートに対する本剤の非劣性が検証されている。安全性に関しても、前述の第 Ⅲ 相骨密度試験において、本剤とアレンドロネートとの間に有害事象、副作用及び胃腸障害の発現率に有意差は認められなかったこと、有害事象や副作用の程度についても特筆すべき違いは認められず、アレンドロネートで認められた以外の安全性上の問題は特段認められなかったことから、類薬と同様に安全性の高い薬剤と考えられる。一方、ビスフォスフォネート系薬剤は、服用時の制約（服用後、少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること）等から服用コンプライアンスの低下が問題となっている。服用コンプライアンスを改善するため、類薬では週 1 回投与製剤が上市されているが、医師や患者へのアンケート調査の結果（白木ら、Osteoporos Jpn, 2006; 14: 183-92）から、週 1 回投与製剤のみを処方すると回答した医師は 30 %程度であり、また週 1 回投与製剤を希望する患者は 60 %程度であった。以上のように、患者個々の事情やニーズに応じた薬剤の選択が望まれており、連日投与製剤も必要とされる状況であると考えられる。なお、本剤においても間歇投与製剤の開発を計画しており、将来的には間歇投与のニーズにも応えられる薬剤になり得ると考えている。

機構は、ビスフォスフォネート系薬剤の連日投与製剤と週 1 回投与製剤がともに販売されており、申請者の説明にもあるように臨床現場において連日投与製剤の必要性はあるものとする。本剤の臨床的位置付けは既存のビスフォスフォネート系薬剤の連日投与製剤と同様であると考えており、骨粗鬆症治療薬におけるビスフォスフォネート系薬剤の選択肢を増やすものになり得ると考え、回答を了承した。

(2) 有効性について

機構は、第 相骨密度試験において、最終評価時の腰椎 (L_{2-4}) 骨密度変化率 (平均値 \pm 標準偏差) は、本剤群 $105.96 \pm 3.59\%$ 、アレンドロネート群 $106.34 \pm 3.36\%$ であり、本剤群のアレンドロネート群に対する非劣性が検証されている ($p < 0.001$ 、 t 検定、非劣性マージン: 2.0%) こと、プラセボを対照とした第 相骨折試験において、投与 104 週後の累積椎体骨折発生率は、本剤群 10.4% 、プラセボ群 24.0% であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に低かった ($p < 0.001$ 、期間をブロックとした Log-rank 検定) ことから、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示されていると判断する。一方、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」において、既承認のアレンドロネート及びリセドロネートが総合評価でグレード A (推奨の強さ: 行うよう強く勧められる) とされていること、骨粗鬆症の治療目的が骨折の予防であることを踏まえ、アレンドロネート又はリセドロネートと本剤の骨折予防効果を直接比較することについて、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の第 相試験の立案に際しては、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成 11 年 4 月 15 日 医薬審第 742 号) を参考にし、主たる試験として第 相骨折試験及び第 相骨密度試験を計画した。対照薬についても当該通知を考慮し、第 相骨折試験ではプラセボ、第 相骨密度試験ではアレンドロネートを選択した。選択理由は、アレンドロネートは日本人を対象にした臨床試験において、骨密度試験ではアルファカルシドールに対する優越性を示し、骨折試験ではアルファカルシドールに対する非劣性を示しているが優越性は示していなかった。「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題について」(平成 13 年 2 月 27 日 医薬審発第 136 号) の 1.5.1 1) 「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」には、実対照薬の有効性を最も適切に証明するのは、その実対照薬として使おうと計画している薬剤がプラセボ (あるいは実薬) に対して確実に優越性を示していることである旨の記載があり、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」について、アレンドロネートを骨密度試験の対照とした場合には説明できるものの、骨折試験の対照とした場合には説明できない可能性が懸念された。一方、国内ではこれまでプラセボを対照に日本人で骨折予防効果を検証した薬剤はなく、プラセボを対照に本剤の骨折予防効果を評価した結果は貴重なエビデンスになり得ると考えた。なお、リセドロネートについては、本剤の第 相骨折試験開始時において日本人を対象とした骨折試験結果が公表されていなかったことから、対照としなかった。

機構は、一般に骨粗鬆症治療薬としての評価が確立されていると考えられるアレンドロネート又はリセドロネートと骨折予防効果を直接比較したデータが得られれば本剤の臨床的有用性及びその位置付けをより明確にすることが可能と考える。しかしながら、これまで国内において骨折予防効果をプラセボと直接比較した既承認薬はないことから、骨折予防効果においてプラセボに対する優越性が検証され、かつ骨密度増加効果においてアレンドロネートに対する非劣性が検証されたことをもって本剤の臨床的有用性は示されていると考えるが、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

(3) 安全性について

骨粗鬆症患者を対象とした前期第 相試験、後期第 相試験、第 相骨密度試験、第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験（全 5 試験）の成績を併合した場合の有害事象及び副作用について説明されており、そのうち本剤 1 mg 群、アレンドロネート群及びプラセボ群における有害事象及び副作用の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 全 5 試験における有害事象及び副作用の発現状況

	本剤 1mg群 ¹⁾²⁾	アレンドロネート群	プラセボ群 ¹⁾²⁾
対象例数	793	135	395
有害事象なし	112 (14.1)	25 (18.5)	29 (7.3)
有害事象発現例	681 (85.9)	110 (81.5)	366 (92.7)
副作用発現例	91 (11.5)	20 (14.8)	44 (11.1)
重篤な有害事象発現例 ³⁾	90 (11.3)	3 (2.2)	64 (16.2)
重篤な副作用発現例 ³⁾	4 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.3)
死亡例	5 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
有害事象による投与中止例	95 (12.0)	6 (4.4)	48 (12.2)
副作用による投与中止例	30 (3.8)	4 (3.0)	14 (3.5)

発現例数（発現率）

¹⁾ 第 相骨折試験については、当該試験で 2 年間プラセボが投与され、第 相骨折継続試験で 1 年間本剤 1 mg が投与された被験者の場合、プラセボ投与時のデータはプラセボ群、本剤投与時のデータは本剤 1 mg 群のデータとして集計

²⁾ 骨折試験と骨折継続試験で重複する例は除く

³⁾ 死亡例を除く

機構は、有害事象発現率や重篤な有害事象発現率において、本剤 1mg 群はアレンドロネート群よりやや高い傾向が認められたが、副作用発現率や重篤な副作用発現率ではアレンドロネート群よりもやや低い傾向を示し、全体的には同様の安全性プロファイルと考えられることから、ビスフォスフォネート系薬剤に共通にみられる胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、骨痛・関節痛、腎機能障害、肝機能障害について、以下のような検討を行った。

1) 胃腸障害

機構は、第 相骨密度試験における本剤群の胃腸障害の有害事象発現率 39.6 % であり、アレンドロネート群の発現率 (37.0 %) よりも高かったことを踏まえ、本剤投与による胃腸障害の発現について、申請者に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。胃腸障害の有害事象及び副作用において、アレンドロネート群と比較して本剤群で発現が多かった主な有害事象は胃不快感及び上腹部痛であった。しかしながら、胃腸障害の発現率を中等度及び高度の症例に注目してみると、アレンドロネート群は、中等度 4.4 % (6/135 例)、高度 0.7 % (1/135 例)、本剤 1 mg 群は中等度 3.7 % (5/134 例) のみで、高度の症例はなかった。したがって、本剤 1 mg 群とアレンドロネート群の胃腸障害の発現率はほぼ同程度であり、また、中等度以上の胃腸障害の発現率については、本剤群はアレンドロネート群を上回ることはなかった (表 16)。

表 16 全 5 試験における胃腸障害の発現状況

試験及び用量群		例数	軽度		中等度		高度		合計
			有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	
前期第 相試験	本剤 0.05mg 群	36		2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)			4 (11.1)
	本剤 0.5mg 群	40		3 (7.5)		1 (2.5)			4 (10.0)
	本剤 1.5mg 群	37	1 (2.7)						1 (2.7)
後期第 相試験	本剤 0.5mg 群	103	24 (23.3)	6 (5.8)	3 (2.9)	7 (6.8)			40 (38.8)
	本剤 1.0mg 群	96	19 (19.8)	6 (6.3)	1 (1.0)				26 (27.1)
	本剤 1.5mg 群	99	22 (22.2)	11 (11.1)	2 (2.0)				35 (35.4)
	プラセボ群	53	11 (20.8)		1(1.9)				12 (22.6)
第 相骨密度試験	本剤 1mg 群	134	32 (23.9)	16 (11.9)	2 (1.5)	3 (2.2)			53 (39.6)
	アレンドロネート群	135	32 (23.7)	11 (8.1)	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.7)		50 (37.0)
第 相骨折試験	本剤 1mg 群	354	128 (36.2)	32 (9.0)	7 (2.0)	3 (0.8)	3 (0.8)		173 (48.9)
	プラセボ群	342	126 (36.8)	16 (4.7)	5 (1.5)	5 (1.5)	3 (0.9)		155 (45.3)
第 相骨折継続試験	継続群	219	93 (42.5)	15 (6.8)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.5)		117 (53.4)
	変更群	209	44 (21.1)	1 (0.5)	1 (0.5)				46 (22.0)

発現例数（発現率）

また、本剤 1 mg で十二指腸潰瘍 3 例（中等度 2 例、軽度 1 例）、胃潰瘍 1 例（中等度）0.5 mg で十二指腸潰瘍 1 例（中等度）が認められているが、重篤な症例はなかった。第相骨折試験における胃腸障害の有害事象及び副作用は、本剤群で 48.9%及び 9.9%、プラセボ群で 45.3%及び 6.7%であり、両群間に有意差は認められなかった。なお、胃腸障害に関しては添付文書（案）の重要な基本的注意の項において、上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導することについて注意喚起し、慎重投与を促している。

機構は、全 5 試験の併合結果を見る限り、胃不快感及び上腹部痛の発現率は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びアレンドロネート群で大きな違いはなく、また、その他の有害事象を踏まえても本剤の安全性がアレンドロネートに比べて特段劣るものではないとする申請者の説明を了承した。

2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

ビスフォスフォネート系薬剤については、顎骨壊死・顎骨骨髓炎に係る医薬品・医療機器等安全性情報（No.231、<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/12/h1221-4.html>）が発出されている。また、本剤の溶解性病変を有する多発性骨髄腫患者を対象とした第 / 相試験（MCT1）とそれに引き続く第 / 相継続投与試験（5.3.5.4-4：参考資料 25291 / MLNI 試験）で、本剤 6mg を 32 ヶ月間連日経口投与された 1 例において顎骨壊死が発現したと説明されている。

機構は、これまでのビスフォスフォネート系薬剤に関連した顎骨壊死の報告（Mehrotra Hematology, Jan 2006: 356-360、Ruggiero SL *et al.*, J.Oral Maxillofac Surg., 2004; 62: 527-534）と発現症例の全身状態に係る報告（Migliorati CA *et al.*, Cancer, 2005; 104: 83-93）、発現機序に係る報告（Maerevo M *et al.*, N Engl J Med., 2005; 353: 99-102）等を踏まえると、本剤の添付文書（案）において顎骨壊死・顎骨骨髄炎についての注意喚起が類薬と同様になされていること、また、前述した本剤での顎骨壊死発現例については、骨粗鬆症における臨床用量（1 mg/日）よりも高用量であり、かつ異なる疾患を対象とした試験であること等から、顎骨壊死・顎骨骨髄炎に関する注意喚起の方法に特段の問題はないと考える。

3) 骨痛、関節痛、筋痛

機構は、FDA がビスフォスフォネート系薬剤と骨痛、関節痛、筋痛との関係について、注意喚起の通知を発出していることを踏まえた上で、第 相骨折試験において、骨痛、関節痛、筋痛が有害事象として認められているものの、副作用と判定されなかった理由、及びこれらの症状に対する注意喚起の必要性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第 相骨密度試験において、筋骨格系及び結合組織障害の副作用は本剤群では認められず、アレンドロネート群で 0.7 %（1/135 例）認められたが、加齢や疾患に依存する事象が多く、また服用中に消失していることから、本剤との因果関係は否定された。因果関係が否定された理由で多かったのは、動作性、他疾患、偶発症、投与中消失、一過性、加齢であった。なお、各否定理由の割合は、本剤群とアレンドロネート群で大きく異なることはなかった。

機構は、さらに、FDAがビスフォスフォネート系薬剤により誘発される骨痛、関節痛及び筋痛への注意喚起（<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/bisphosphonates/default.htm> : FDA ALERT 1/7/2008）の情報を発出していることについて、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、FDA で注意喚起されている骨痛、関節痛、筋痛は、主に高度で動作不能となる事象であるが、第 相骨折試験で認められた骨痛、関節痛及び筋痛の有害事象に、高度の有害事象は認められなかったと回答した。

機構は、類薬に比べて本剤の筋骨格系有害事象の発現頻度が高いわけではないが、骨痛、関節痛及び筋痛への注意喚起が長期投与後の発現によって行われた背景を考慮すると、製造販売後調査において、骨痛、関節痛、筋痛に係る情報を収集する必要があると考える。

4) 腎機能障害について

機構は、ビスフォスフォネート系薬剤はその排泄機序から腎機能障害への注意が必要と考えること、本剤の第 相骨折試験において急性腎不全が発現し、因果関係が否定されていないこと等を踏まえ、文献（Hintze KL *et al.*, Toxicologist, 1982; 2: 192 など）を参考に、本剤の投与と腎機能障害に関連する有害事象との関係、及び腎機能が低下している患者に対して GFR 等を目安に投与量を調節する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。提示された文献を参考に、本剤の投与と腎機能障害に関連する有害事象との関係を検討するため、臨床試験における腎機能障害及び尿路障害に関連すると考えられる有害事象並びに腎機能に関連する臨床検査（血中尿素増加、血中クレアチニン増加）の有害事象について確認した。プラセボを対照とした本剤の後期第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相骨折試験において、腎機能障害及び尿路障害に関連すると考えられる有害事象の発現率は本剤群とプラセボ群で大きく異なっていない。一方、腎機能に関連する臨床検査の有害事象（血中尿素増加、血中クレアチニン増加）については、後期第Ⅲ相試験における本剤群（0.5 mg 群、1 mg 群、1.5 mg 群）及びプラセボ群のいずれにおいても認められなかった。第Ⅱ相骨折試験では、腎機能に関連する臨床検査の有害事象（血中尿素増加、血中クレアチニン増加）が1 mg 群 4.5%（16/353 例）、プラセボ群 4.7%（16/340 例）に認められたが、1 mg 群とプラセボ群の発現率は同程度であった。さらに、本剤の臨床試験において本剤が投与された患者のうち、腎機能障害を有する患者における有害事象及び副作用の発現率は、腎機能障害を有していない患者の発現率と大きな差はなかった。第Ⅱ相骨折試験では、副作用として急性腎不全が1例に発現した。当該症例の急性腎不全の主な原因は、下痢による脱水であると考えられているが、発現前日まで服用していた治験薬が下痢、脱水から急性腎不全となった過程に関与していないとは言い切れないことから、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。急性腎不全の発現と本剤との因果関係が否定できない理由として、本剤投与による下痢発現の可能性に言及されていることから、本剤群における下痢の発現率を確認したが、プラセボ群の発現率と同程度であった。したがって、この急性腎不全と本剤との関連性は低いと判断している。なお、前述の文献にはエチドロネート及びクロドロロン酸ナトリウム水和物の腎機能障害に関して記載されているが、本薬の経口投与と毒性試験における腎機能障害は、致死量に相当する曝露量でのみ認められる変化であり、臨床曝露量に対して十分な安全域があることから、非臨床試験からも通常の臨床用量・用法で腎機能障害が起こる可能性は低いものとする。以上より、本剤の投与と腎機能障害に関連する有害事象の発現に明確な関係はないと考える。

腎機能が低下している患者に対してGFR等を目安とした投与量を調節する必要性については、本薬は体内でほとんど代謝を受けず、消化管から吸収されて全身循環に移行した後は骨組織に移行して長期間骨内に滞留するか、未変化体のまま尿中に排泄されるかいずれかの挙動を示すと考えられる。本薬の注射剤開発の一環として実施された腎機能障害患者における薬物動態試験において、0.3 mgを単回静脈内投与したときの投与後48時間までの尿中未変化体排泄率（ fe_{48h} ）は、腎機能正常者（ $C_{cr} : > 80 \text{ mL/min}$ ）で47.61%であり、投与量の約半分が尿中に排泄され、残りの半分が骨組織に移行すると推察される。腎機能の低下は本薬の血漿中濃度及び骨組織への移行量を増加させる。当該試験において、0.3 mg単回静脈内投与したときの AUC_{inf} は、腎機能正常者で44.59 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、軽度腎機能低下者（ $C_{cr} : 50 \sim 80 \text{ mL/min}$ ）で58.5 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、中等度腎機能低下者（ $C_{cr} : 30 \sim 49 \text{ mL/min}$ ）

で 72.3 ng·h/mL であり、 AUC_{inf} は腎機能正常者に対し軽度腎機能低下者で約 1.3 倍、中等度腎機能低下者で約 1.6 倍に増加した。一方、 Cl_{cr} が 30 mL/min 未満の高度腎機能低下者への投与経験はないが、腎機能正常者において投与量の約半分が尿中に排泄されることなどを考慮すると、高度腎機能低下者における本薬の血漿中濃度は、最大で正常者の約 2 倍の値を示すと推察される。しかしながら、多発性骨髄腫患者を対象にした第 Ⅰ 相試験 (MCT1) で本剤 6 mg 及び 9 mg を最長 96 週間服用した症例 120 例において、長期投与に起因すると考えられる安全性上の懸念が認められなかったことから、高度腎機能低下者に本剤 1 mg を連日投与しても、安全性上の問題が生ずる可能性は低いと考えられる。以上、腎機能が低下している患者に対して GFR 等を目安に投与量を調節する必要はないと考えられるが、高度腎機能低下者では正常者の約 2 倍の血漿中濃度を示すことが予想されることから、既に添付文書 (案) の「慎重投与」の項において、重篤な腎機能障害のある患者に対し慎重に投与するよう注意喚起を行っている。

機構は、腎機能障害のある患者に対する試験において健康成人よりも蓄積性が示されていることから、添付文書 (案) において、重篤な腎機能障害のある患者に対し慎重に投与するよう注意喚起を行うことは適切と考えられ、また、製造販売後調査において腎機能障害の有害事象の発現について確認する必要があると考える。

5) 肝機能障害について

機構は、既存のビスフォスフォネート系薬剤の添付文書では、「使用上の注意 副作用」の項において、重大な副作用として「肝機能障害、黄疸」が挙げられ注意喚起が行われていることから、本剤においても同様の注意喚起が必要ないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤における肝胆道系障害の有害事象は、後期第 Ⅰ 相試験の 1 mg 群で認められた肝炎 (1 例) 及び第 Ⅱ 相骨折試験の 1 mg 群で認められた胆石症 (1 例) であり、いずれも本剤との因果関係は否定され、肝胆道系障害の副作用は認められなかった。後期第 Ⅰ 相試験における肝機能に関連する臨床検査の有害事象の発現頻度は、0.5 mg 群、1 mg 群、1.5 mg 群のいずれもプラセボ群を上回る傾向にあった。一方、肝機能に関連する臨床検査の副作用の発現頻度は、0.5 mg 群、1 mg 群、1.5 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して大きな差はなかった。高度と判定された有害事象は 1 例に AST、ALT 異常がそれぞれ 1 件認められたが、治験開始前から高値であったことから因果関係は否定された。第 Ⅱ 相骨折試験では、肝機能に関連する臨床検査の有害事象及び副作用の発現頻度はプラセボ群を上回ることなく、いずれの臨床検査項目においてもプラセボと同程度であった。高度と判定された有害事象はなかった。動物においては、ラットにおける AST あるいは ALT の上昇と肝機能障害との関連性は低いものとする。イヌ 13 週間経口投与試験では、本薬 20 mg/kg/日 で巣状壊死、肝細胞萎縮、小葉間静脈壁の変性の器質変化を伴う AST 及び ALT の上昇が認められた。なお、肝臓病理所見における無影響量である 10 mg/kg/日 を投与した時の AUC_{0-24h} は 193 ng·h/mL であり、この値は健康高齢女性が本剤 1 mg を服用した際の

AUC_{0-∞} (3.051 ng·h/mL) と比較すると約 63 倍の高値であった。以上のことから、添付文書において「肝機能障害、黄疸」について特別に注意喚起する必要はないと考える。

機構は、臨床試験では副作用発現率について本剤群がプラセボ群を上回る結果は認められていないものの、治験という限られた状況での結果であること、既承認薬では重大な副作用として注意喚起されていることなどを踏まえると、肝機能障害に係る注意喚起を行うことが適切と考えられ、また、製造販売後調査において肝機能障害の有害事象の発現について確認する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

1) 用法について

機構は、類薬であるアレンドロネートやリセドロネートでは、上部消化管障害の発現が懸念されるとして、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」において服用時及び服用後の注意喚起がなされているのに対し、本剤では臥位での服用の可否、服用後の注意事項等において、上記ビスフォスフォネート系薬剤と異なる記載内容となっていることについて、提示された服用方法が妥当であると判断した根拠を科学的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。申請時に提示した服用方法は、臥位での服用の可否、服用後の注意事項等の用法を規定せずに実施した臨床試験における胃腸障害の発現状況に大きな問題はないと判断したことから設定したが、第 Ⅲ 相骨折試験における服用後の体位別の有害事象、副作用、胃腸障害及び上部消化管障害等の層別解析結果を検討した結果、服用後横になった場合に胃腸障害あるいは上部消化管障害の発現率がやや高まる可能性が示唆された。また、非臨床試験において消化管に対する刺激性が確認されていることから、アレンドロネートやリセドロネート等の既承認薬を参考とし、本剤についても同様の注意喚起を行うこととする。即ち、服用時に上体を 30 分以上起こしていることのできない患者への投与を禁忌とする。用法・用量に、「服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取を避けること。」を明記する。また、用法・用量に関連する使用上の注意に、「服用後 30 分は横たわらないこと」、「就寝時又は起床前に服用しないこと」を明記する。

機構は、添付文書の記載内容の詳細については検討する余地があるものの、回答は概ね妥当なものと判断した。

2) 用量について

機構は、本剤の用量を 1 mg 1 日 1 回と設定したことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。後期第 Ⅲ 相試験における 4 群（本剤 0.5 mg 群、1 mg 群、1.5 mg 群及びプラセボ群）のうち、最終評価時における腰椎（L₂₋₄）平均骨密度の変化

率は、全ての群でプラセボ群に対する優越性が検証され、1 mg群で最も高値を示した。有害事象及び副作用の重症度別、時期別の発現状況では、用量に依存した発現率の上昇、重症度の高度化は認められず、本剤の1.5 mgまでの投与において、安全性に大きな問題はないと考えた。ビスフォスフォネート系薬剤に多く発現する上部消化管障害の発現率は0.5 mg群 26.2% (27/103例)、1.0 mg群 16.7% (16/96例)、1.5 mg群 25.3% (25/99例)、プラセボ群 17.0% (9/53例)であった。腰椎(L₂₋₄)平均骨密度の増加効果は0.5 mg群ではやや劣っていたが、1 mg群と1.5 mg群は同程度であり、安全性は0.5 mg～1.5 mgの範囲において大きな問題は認められていないと考えた。したがって、臨床推奨用量として1 mg/日とすることは妥当と判断した。

機構は、有効性においては1 mg群、1.5 mg群の差は明らかになっていないものの最終評価時における腰椎(L₂₋₄)平均骨密度の変化率が1 mg群で最も高値を示したこと、安全性においても用量による有害事象の発現率に差は認められなかったことから、1 mg/日を臨床推奨用量とすることは妥当であると判断した。

(5) 効能・効果について

機構は、「(1) 臨床的位置付けについて」で述べたように、本剤の臨床的位置付けは既存のビスフォスフォネート系薬剤と同様であると考えていることから、本剤の効能を類薬と同様に「骨粗鬆症」とすることは妥当であるとする。なお、4グループに分けた前期第相試験では男性患者が1例しか組み入れられなかったこと、後期第相試験以降では対象患者が退行期骨粗鬆症の女性患者に限定されていることを踏まえると、類薬と同様に、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」において、男性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を記載した申請者の考えは妥当であると判断した。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について、計画骨子(案)を示した上で、症例数を3000例、観察期間を1年間、実施予定期間を4年間とした特定使用成績調査を実施する旨を説明している。

機構は、製造販売後調査においては、胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、腎機能障害等について情報収集する必要があると考える。また、国内臨床試験においてデータがほとんど得られなかった男性骨粗鬆症患者についても情報収集することが重要と考える。なお、特定使用成績調査計画の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され

た。その結果、調査範囲では問題は認められなかったものの、申請者から一部資料を削除する申し出がされた。機構は、当該一部資料を除き提出された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判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.1-1、5.3.5.1-2、5.3.3.1-3、5.3.3.3-1、5.3.3.3-2、5.3.3.4-1、5.3.3.4-2、5.3.3.4-3、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)に対してGCP 実地調査が実施された。その結果、5.3.5.1-1 試験を実施した一部の治験実施機関において、原資料(治験期間中の診療録)が保存されておらず試験成績の信頼性が確認できない全12症例をGCP 不適合と判断し、さらに当該治験実施医療機関を含む一部の治験実施医療機関において、手順書に従った治験審査委員会の運営がされていなかったこと(審議記録の作成、治験の継続にかかる審議等)等が認められた。治験依頼者において上記の事例等に対する適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い事例が認められた。

以上の結果から、GCP 不適合と判断した症例について承認申請資料から除外するなどの措置を講じた上で承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

・機構の総合評価

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症患者に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、既承認薬と同様であり、現時点で重大な問題はないと考えているが、胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、腎機能障害等を含めた長期使用時の安全性、男性骨粗鬆症患者における有効性及び安全性について、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の骨粗鬆症に対する効能・効果を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 20 年 10 月 8 日作成

１．申請品目

[販売名] リカルボン錠 1mg¹⁾、ボノテオ錠 1mg²⁾
[一般名] ミノドロロン酸水和物
[申請者] 小野薬品工業株式会社¹⁾、アステラス製薬株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 7 日

２．審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び 2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（１）本剤の有効性について

機構は、骨折予防効果において本剤のプラセボに対する優越性が検証され、かつ骨密度増加効果において本剤のアレンドロネートに対する非劣性が検証されたことをもって、本剤の臨床的有用性は示されていると判断した。この機構の判断は、専門委員に支持された。

（２）製造販売後調査について

機構は、本剤の投与は長期間にわたると考えられることから、製造販売後調査においては、本剤を含めてビスフォスフォネート系薬剤で発現が認められている、又はそれらの投与に際して添付文書で注意喚起がなされている胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、骨痛、関節痛、腎機能障害、肝機能障害等について情報収集する必要があると考える。また、国内臨床試験においてデータがほとんど得られなかった男性骨粗鬆症患者についても情報収集することが重要と考える。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、骨粗鬆症で最も問題とされている非椎体骨の骨折を考慮し、非椎体骨の骨密度や骨折データを収集することが必要であるとの意見が示された。以上のことを踏まえ機構は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように回答した。本剤の安全性及び有効性の検討、並びに安全性、有効性等に影響を与えられようとする要因の把握を目的に、3000 例（予定症例数）を対象に特定使用成績調査を実施する。調査項目は、患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、骨密度、骨折、骨代謝マーカー、臨床検査、副作用としての顎骨壊死・顎骨骨髓炎及び上部消化管障害を含めた有害事象等とする。な

お、調査期間を6年間とし、1症例あたりの観察期間を3年間とする。

機構は、回答を了承した。

(3) 審査報告(1)の訂正について

申請者は、審査報告(1)確定後、臨床に関する資料の記載内容に誤り及び補足すべき個所があった旨報告し、訂正を申し出た。

機構は、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断し、以上の訂正を了承するとともに、審査報告(1)を以下のとおり訂正する。なお、今後、承認申請資料及び追加資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

訂正箇所は以下の通り。

- 42 頁表 3 脚注に下記を追加

有害事象名は MedDRA ver8.1J

CTD2.7.6-11 前期第 相試験[J201] 表 2.7.6-11.1 から抜粋

臨床検査値の異常変動の発現率は、安全性解析対象集団を分母として算出する。

- 44 頁表 6 有害事象の発現率を訂正(下線部)

(旧)

	0.5mg 群 (n=103)	1.0mg 群 (n=96)	1.5mg 群 (n=99)
血中 Ca 減少	5.1% (5) 5	12.0% (11) 11	6.3% (6) 6
血中 Chol 増加	3.0% (3) 3	変更無し	変更無し
血中 CK 増加	2.0% (2) 2	6.5% (6) 7	5.2% (5) 6
尿中白血球陽性	4.0% (4) 4	7.6% (7) 7	2.1% (2) 2

(新)

	0.5mg 群 (n=103)	1.0mg 群 (n=96)	1.5mg 群 (n=99)
血中 Ca 減少	4.9% (5) 5	11.5% (11) 11	6.1% (6) 6
血中 Chol 増加	2.9% (3) 3	変更無し	変更無し
血中 CK 増加	1.9% (2) 2	6.3% (6) 7	5.1% (5) 6
尿中白血球陽性	3.9% (4) 4	7.3% (7) 7	2.0% (2) 2

- 同 脚注に下記を追加

有害事象名は MedDRA ver4.0J

CTD2.7.6-12 後期第 相試験[ONO-5920-01] 表 2.7.6-12.k 及び表 2.7.6-12.1 から抜粋及び改訂

臨床検査値の異常変動の発現率は、安全性解析対象集団を分母として算出する。

- 46 頁表 8 有害事象の発現率を訂正(下線部)

(旧)

	本剤 1mg 群 (n=134)	アレンドロネート群 (n=135)
四肢痛	変更無し	3.0% (4)
尿中白血球陽性	6.8% (9)	変更無し
血中 CK 増加	6.8% (9)	変更無し

(新)

	本剤 1mg 群 (n=134)	アレンドロネート群 (n=135)
四肢痛	変更無し	3.7% (5)
尿中白血球陽性	6.7% (9)	変更無し
血中 CK 増加	6.7% (9)	変更無し

- 同 脚注に下記を追加

有害事象名は MedDRA ver7.1J

CTD2.7.6-12 第 相骨密度試験[ONO-5920-03] 表 2.7.6-13.g から抜粋及び改訂
臨床検査値の異常変動の発現率は、安全性解析対象集団を分母として算出する。

- ・ 49 頁表 11 表の形式を変更（臨床検査値異常とそれ以外の事象を分ける）脚注の追加及び対象例数の追記を行った。また、下線部を変更した。

（新）

表 11 主な有害事象及び副作用*

事象名	本剤 (n=354)			プラセボ群 (n=342)				
	有害事象		副作用	有害事象		副作用		
	発現率	対象例数	発現率	対象例数	発現率	対象例数		
鼻咽頭炎	47.2%	(167) 354	0.0%	(0) 354	45.0%	(154) 342	0.0%	(0) 342
便秘	12.1%	(43) 354	0.8%	(3) 354	9.9%	(34) 342	0.6%	(2) 342
胃不快感	10.7%	(38) 354	4.0%	(14) 354	6.1%	(21) 342	1.8%	(6) 342
下痢	7.1%	(25) 354	0.3%	(1) 354	8.8%	(30) 342	0.0%	(0) 342
上腹部痛	6.2%	(22) 354	2.3%	(8) 354	4.4%	(15) 342	0.9%	(3) 342
胃炎	5.1%	(18) 354	2.0%	(7) 354	3.2%	(11) 342	0.9%	(3) 342
悪心	5.1%	(18) 354	1.7%	(6) 354	3.8%	(13) 342	0.6%	(2) 342
胸痛	6.8%	(24) 354	0.0%	(0) 354	6.7%	(23) 342	0.0%	(0) 342
膀胱炎	8.2%	(29) 354	0.3%	(1) 354	8.2%	(28) 342	0.0%	(0) 342
挫傷	15.3%	(54) 354	0.0%	(0) 354	18.7%	(64) 342	0.0%	(0) 342
関節痛	15.8%	(56) 354	0.0%	(0) 354	13.7%	(47) 342	0.0%	(0) 342
四肢痛	8.2%	(29) 354	0.0%	(0) 354	8.2%	(28) 342	0.0%	(0) 342
骨関節炎	7.1%	(25) 354	0.0%	(0) 354	6.7%	(23) 342	0.0%	(0) 342
関節周囲炎	5.6%	(20) 354	0.0%	(0) 354	3.8%	(13) 342	0.0%	(0) 342
背部痛	11.9%	(42) 354	0.0%	(0) 354	17.5%	(60) 342	0.0%	(0) 342
頭痛	7.1%	(25) 354	0.3%	(1) 354	7.6%	(26) 342	0.0%	(0) 342
浮動性めまい	6.8%	(24) 354	0.0%	(0) 354	7.3%	(25) 342	0.3%	(1) 342
上気道の炎症	10.7%	(38) 354	0.0%	(0) 354	11.1%	(38) 342	0.0%	(0) 342
不眠症	5.6%	(20) 354	0.0%	(0) 354	5.0%	(17) 342	0.3%	(1) 342
咳嗽	5.6%	(20) 354	0.0%	(0) 354	3.8%	(13) 342	0.0%	(0) 342
湿疹	7.9%	(28) 354	0.0%	(0) 354	8.8%	(30) 342	0.0%	(0) 342
接触性皮膚炎	5.4%	(19) 354	0.0%	(0) 354	6.1%	(21) 342	0.0%	(0) 342
そう痒症	4.2%	(15) 354	0.0%	(0) 354	5.3%	(18) 342	0.3%	(1) 342
白内障	1.7%	(6) 354	0.0%	(0) 354	5.6%	(19) 342	0.3%	(1) 342
口内炎	3.4%	(12) 354	0.3%	(1) 354	5.3%	(18) 342	0.0%	(0) 342
臨床検査値異常	本剤 (n=354)			プラセボ群 (n=342)				
	有害事象		副作用	有害事象		副作用		
	発現率	対象例数	発現率	対象例数	発現率	対象例数	発現率	対象例数
尿中白血球陽性	12.7%	(45) 353	0.0%	(0) 353	14.7%	(50) 340	0.0%	(0) 340
血中CK増加	11.0%	(39) 353	0.6%	(2) 353	5.6%	(19) 340	0.9%	(3) 340
γGTP増加	5.4%	(19) 353	0.3%	(1) 353	7.9%	(27) 340	1.8%	(6) 340
ALT増加	4.5%	(16) 353	0.6%	(2) 353	5.0%	(17) 340	1.2%	(4) 340
ALP増加	2.0%	(7) 353	0.0%	(0) 353	7.1%	(24) 340	0.9%	(3) 340

有害事象名は MedDRA ver8.1J

CTD2.7.6-14 第 相骨折試験[ONO-5920-02] 表 2.7.6-14.i 及び表 2.7.6-14.j から抜粋

臨床検査値の異常変動の発現率は、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出する。

* いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象

- ・ 51 頁表 14 脚注を下記に変更

（旧）*骨折継続試験の1年間にいずれかの群で発現例数が10例以上であった有害事象

（新）第 相骨折試験の投与開始から729日以後に発現した有害事象について集計した

有害事象名は MedDRA ver8.1J

2.7.6-14 第 相骨折試験[ONO-5920-04] 表 2.7.6-15.k 及び表 2.7.6-15.l から抜粋
臨床検査値の異常変動の発現率は、異常変動の有無が判定され、採用された症例を
分母として算出する。

* いずれかの群で発現率が 5 %以上であった有害事象

- ・ 55 頁 1 行目 本剤 1 mg で十二指腸潰瘍 3 例 (中等度 2 例、軽度 1 例)、胃潰瘍 1 例 (中等
度)、0.5 mg で十二指腸潰瘍 1 例 (中等度) 本剤 1 mg で十二指腸潰
瘍 2 例 (中等度 1 例、軽度 1 例)、胃潰瘍 1 例 (中等度)、0.5 mg で十二指腸
潰瘍 1 例 (中等度)

(下線部変更)

3 . 総合評価

以上のとおり、提出された資料に基づき審査を行った結果、機構は、以下の通り効能・
効果及び用法・用量を整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再
審査期間は 8 年、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は
劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】 骨粗鬆症

【用法・用量】 通常、成人にはミノドロン酸水和物として 1mg を 1 日 1 回、起床時
に十分量 (約 180mL) の水 (又はぬるま湯) とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食 (水を除く) 並
びに他の薬剤の経口摂取も避けること。