

## 審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ボナロン点滴静注バッグ900 $\mu$ g  
[一 般 名] アレンドロン酸ナトリウム水和物  
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成23年2月15日

### [審 議 結 果]

平成 23 年 11 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は4年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

## 審査報告書

平成 23 年 10 月 11 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]	ボナロン点滴静注バッグ 900 µg (ボナロン点滴静注用バッグ 900 µg から変更)
[一 般 名]	アレンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 2 月 15 日
[剤形・含量]	1 袋 (100 mL) 中にアレンドロン酸ナトリウム水和物 1175 µg (アレンドロン酸として 900 µg) を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 (8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの) *
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

\* 新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 (8) 剤形追加に係る医薬品)

## 審査結果

平成 23 年 10 月 11 日

[販 売 名]                    ボナロン点滴静注バッグ 900 µg (ボナロン点滴静注用バッグ 900 µg から変更)

[一 般 名]                    アレンドロン酸ナトリウム水和物

[申 請 者 名]                帝人ファーマ株式会社

[申請年月日]                平成 23 年 2 月 15 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎等を含めた長期使用時の安全性、腎機能障害患者における安全性、男性骨粗鬆症患者における有効性及び安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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した。

[効能・効果]                骨粗鬆症

[用法・用量]                通常、成人には 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 µg を 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。

## 審査報告 (1)

平成 23 年 8 月 8 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ボナロン点滴静注用バッグ 900 µg
[一 般 名]	アレンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 2 月 15 日
[剤形・含量]	1 袋 (100 mL) 中にアレンドロン酸ナトリウム水和物 1175 µg (アレンドロン酸として 900 µg) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人には 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 µg を 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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

アレンドロン酸ナトリウム水和物は、XXXXXXXXXXにより開発されたビスホスホネート系薬剤であり、本邦において 1997 年 4 月に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を効能・効果（用法・用量は、通常、アレンドロン酸として 10 mg を単回点滴静脈内投与）として承認され（現在「テイロック注射液 5 mg、同注射液 10 mg」の販売名で帝人ファーマ株式会社により製造販売）、その後、「骨粗鬆症」を効能・効果として 2001 年 6 月に 1 日 1 回 5 mg 投与の経口剤（「ボナロン錠 5 mg」（製造販売：帝人ファーマ株式会社）及び「フォサマック錠 5」（製造販売：MSD 株式会社））、2006 年 7 月に 1 週間に 1 回 35 mg 投与の経口剤（「ボナロン錠 35 mg」及び「フォサマック錠 35 mg」）も承認されている。

ビスホスホネート系薬剤は国内外を問わず骨粗鬆症治療の第一選択薬となっているものの、経口剤では吸収抑制や食道等の上部消化管における副作用回避の観点から朝食の 30 分以上前に服用する必要があり、服用後少なくとも 30 分は横にならない等の服用上の制約があるため、コンプライアンスを長期間良好に維持することが困難な薬剤と考えられている。以上のことから、アレンドロン酸ナトリウム水和物の経口剤を服用できない患者に対する投与を可能にし、また、経口剤より投与間隔を長くする（4 週間に 1 回投与）ことにより、コンプライアンスの向上も期待されるアレンドロン酸ナトリウム水和物の注射剤（本申請に係る点滴静注用製剤、以下、「本剤」）の開発が行われた。

今般、骨粗鬆症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請が行われた。

なお、2011年7月現在、海外において骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム水和物の注射剤は承認されていない。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬（アレンドロン酸ナトリウム水和物）は、申請者が製造販売承認を取得している「ボナロン錠 5 mg 及び同錠 35 mg」（承認番号：21300AMZ00488000 及び 21800AMZ10368000）並びに「テイロック注射液 5 mg 及び同注射液 10 mg」（承認番号：21800AMX10384000 及び 21800 AMX10385000）と同一であり、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）及び帝人ファーマ株式会社（日本）で製造される。なお、原薬は、申請者によって日本薬局方「アレンドロン酸ナトリウム水和物」の適合品として管理されている。

#### (2) 製剤

製剤は、アレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする点滴静注用製剤であり、有効成分、等張化剤、緩衝剤及び溶剤から構成される。本剤の溶媒は、テイロック注射液と同様に生理食塩水/クエン酸緩衝液ではあるが、緩衝剤にはクエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物が使用されている。本剤は1袋（100 mL）中にアレンドロン酸として 900 µg を含有する製剤であり、本剤の採取容量（100 mL 以上）をXXXXするためXXXXが行われている。包装形態は一次包装としてポリプロピレン製バッグ及びゴム栓付きポリプロピレン製栓体を使用されており、二次包装として水蒸気遮断性フィルムが使用されている。

製剤は、XXXXXXXXXXにより製造される。製造工程は、第一工程（XXXX）、第二工程（XXXXXXXXXX）、第三工程（XXXX）及び第四工程（表示・包装・保管・試験）からなる。製剤の品質特性に影響を与える製造パラメータを評価した結果から、第XXXX工程（XXXX）及び第XXXX工程（XXXX）が重要工程とされている。なお、第二工程（XXXXXXXXXX）ではXXXXが、第三工程（XXXX）ではXXXX及びXXXXの製造パラメータが管理されており、工程管理として第一工程ではXXXXのXXXXが、第二工程ではXXXX及びXXXXのXXXXが、第三工程ではXXXXのXXXX及びXXXXのXXXXが行われる。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー（HPLC）、紫外可視吸光度測定法）、pH、浸透圧比、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌（メンブランフィルター法）及び含量（HPLC）が設定されている。なお、規格には設定されていないが、純度試験（XXXX（XXXX））についても検討されている。

製剤の安定性について、一次包装及び二次包装で包装された製剤 3 ロット（パイロットスケール）について、長期保存試験（25°C/XXXX%RH、24 ヶ月）及び加速試験（40°C/XXXX%RH XXXX、6 ヶ月）が実施された。また、一次包装及び二次包装で包装された製剤 1 ロット（パイロットスケール）について、苛酷試験（温度 [XXXX°C/成り行き湿度、3 ヶ月]、温度 [XXXX°C/成

り行き湿度、3 ヶ月]、光 [25℃/成り行き湿度、D65 ランプ、積算照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m<sup>2</sup> 以上] が実施された。その他、一次包装だけで包装された製剤の安定性 ([25℃/■%RH、■ヵ月]、[40℃/■%RH ■■、■ヵ月]) も検討されている。試験項目は、性状、pH、浸透圧比、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、含量 (HPLC)、純度試験 (■■■■ (■■■■)) 及び■■■■が設定された。また、長期保存試験及び加速試験では確認試験 (HPLC、紫外可視吸光度測定法)、エンドトキシン及び無菌 (メンブランフィルター法) も試験項目とされ、一次包装だけで包装された製剤の安定性では■■■■も検討された。その結果、長期保存試験の 24 ヶ月までの成績では品質について特段の変化は認められなかった。一方、加速試験において採取容量の■■■■、並びに含量及び■■■■の■■■■が認められたが、採取容量と含量は規格の範囲内であった。苛酷試験 (温度 [■℃]) では■■■■の■■■■と採取容量の■■■■、及び性状の変化 (■■■■・■■■■) が認められ、苛酷試験 (温度 [■℃]) では■■■■、浸透圧比及び含量の経時的な■■■■と採取容量の経時的な■■■■、並びに性状の変化 (■■■■・■■■■滴) が認められた。一次包装だけで包装された製剤の安定性では、40℃/■%RH ■■の条件で■■■■、■■■■、浸透圧比及び含量の■■■■と採取容量の■■■■、並びに性状の変化 (■■■■) が認められた。その他の測定項目においては経時的な品質の変化は認められなかった。

以上、長期保存試験 (24 ヶ月) 及び加速試験において安定性が確認されたことから、製剤の有効期間は ■ ヵ月とされた。なお、長期保存試験は、■ ヵ月まで継続される。

#### <審査の概略>

機構は、含量の規格値 (■■■■~■■■■%) について、ロット分析及び安定性試験結果を踏まえ、再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。■ ヵ月保存時までの長期保存試験結果から再度検討したところ、含量と保存期間の回帰直線の 95 %信頼区間はいずれのロットも ■ ヵ月時で下限は ■■■%以上、上限は ■■■%以下であった。以上の結果及び本剤のロット分析結果等も踏まえ、含量の規格値を■■■■~■■■■%と変更する。なお、この規格値であれば、変化の認められた苛酷試験 (温度 [■℃]) や一次包装だけの条件 (40℃/■%RH ■■) の安定性試験において規格に適合することはない。

機構は、回答を了承した。

以上を踏まえ、機構は、原薬の製造方法及び安定性、製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯法及び有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

本薬の既承認製剤の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新

たな資料は提出されていない。

#### <審査の概略>

機構は、本薬の4週間に1回又は1ヵ月に1回の投与における効果（骨塩量、骨密度及び骨組織等に対する効果）を検討した試験があれば、その成績を説明した上で用法の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の1ヵ月に1回の投与における効果（骨塩量、骨密度及び骨組織等に対する効果）を検討した動物試験は実施しておらず、また、文献報告もない。しかしながら、本薬を含めビスホスホネート系薬剤については、各種動物及びヒトにおいて長期間にわたり骨中に保持されることから、投与頻度を一定の範囲まで少なくとも有効性は保たれるとされている（Russell RG, *Bone*, 2011; in press）。本薬の曝露量と薬力学的作用の相関については、本薬の既承認製剤の製造販売承認申請時に提出した試験成績において検討しており、卵巣摘出ラットに本薬を皮下投与した場合の1ヵ月あたりの用量が同じであれば、投与頻度が1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回と違いがあっても同程度の骨量増加作用を示した。また、組織学的な検査については、いずれの投与頻度においても同程度の破骨細胞数減少が認められた（Seedor JG, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 1991; 6: 339-46）。さらに、卵巣摘出ヒトにおいて、臨床投与経路と同じ静脈内投与にて投与頻度と骨密度、骨強度、破骨細胞による骨吸収面の変化及び血中・尿中骨吸収マーカーの変化との相関を検討した結果、本薬を2週間に1回投与することにより、骨密度及び骨強度の増加、破骨細胞による骨吸収面の低下、並びに血中・尿中骨吸収マーカーの低下が認められ、非ヒト霊長類においても2週間に1回の静脈内投与で本薬の有効性が示された（Balena R, *et al.*, *J Clin Invest*, 1993; 92: 2577-86）。骨代謝回転については、動物とヒトでは種差があることが知られており、ラット及びサルにおける2週間に1回の投与は、骨代謝回転を考慮するとヒトでは4週間に1回より長い投与間隔に相当すると考えられた。また、骨のリモデリングは骨全体で均一ではなく、微小な部位で安定期、骨吸収期等が生じて形成される。本薬は骨吸収が活発な部位により多く分布し（Masarachia P, *et al.*, *Bone*, 1996; 19: 281-90）、破骨細胞に取り込まれて薬理作用を示す。ヒトの骨リモデリングにおける骨吸収期間は約2~4週間と推定されているため（Eriksen EF, *Endoc Rev*, 1986; 7: 379-408）、投与間隔がヒトの骨吸収期間内であれば、微小な部位それぞれが本薬に曝露されることにより本薬の有効性が得られると考えた。

以上の非臨床試験の結果等から、骨吸収期間である2~4週間と同じ投与間隔であれば、35 mg 錠（1週間に1回投与）と同程度の有効性が期待できると考えた。上記の考察に基づき、本剤の臨床試験において用法・用量の検討を行った。第I相単回投与試験（GTH-42V-001試験）から、35 mg 錠における骨吸収マーカー減少率と同程度の作用を示す4週間に1回点滴静脈内投与の用量は800~1600 µgと推定された。また、第I相薬物動態試験（GTH-42V-002試験）における本薬35 mg 錠と本剤200 µgの生物学的利用率の関係から、本剤の4週間に1回投与時の臨床用量（推定値）は840.92 µgであった。さらに、第II相用量設定試験（GTH-42V-003試験）における本剤450 µg/2週、900 µg/4週、1200 µg/4週群と35 mg 錠群の投与12週後の腰

椎（L2-L4）骨密度変化率（主要評価項目）が同程度であったことから、より少ない用量で投与間隔が長い 900 µg/4 週を本剤の至適用法・用量として選択し、第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）を実施した。その結果、投与 52 週後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率（主要評価項目）に関して、900 µg/4 週群の 35 mg 錠群に対する非劣性が検証された。

以上より、非臨床試験の結果及び骨リモデリングの知見から 4 週間に 1 回点滴静脈内投与の妥当性が示唆され、臨床試験において 4 週間に 1 回 900 µg 点滴静脈内投与の妥当性が確認されたものとする。

機構は、臨床試験において本剤 900 µg/4 週群と 450 µg/2 週群が同程度の骨密度変化率を示したとの説明及び非臨床における投与頻度と骨量増加作用の検討結果から、1 ヶ月あたりの用量が同じであれば、投与頻度の違いがあっても同程度の骨密度増加作用を示す可能性はあると考えるが、点滴静脈内投与時の本剤の用法・用量の妥当性については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項を参照）。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

本薬の既承認製剤の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

本薬の既承認製剤の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

ヒト血清及び尿中の本薬の定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法が用いられ、定量下限は 1.00 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、第 I 相薬物動態試験（GTH-42V-002 試験）の成績が提出された。

#### バイオアベイラビリティ

##### 第 I 相薬物動態試験（5.3.1.1-1：GTH-42V-002 試験<20■■年■■月～■■月>）

日本人閉経後女性を対象に、本薬 35 mg 錠経口投与時の生物学的利用率を算出するため、無作為化非盲検 2 パネル 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に、一晩絶食後の朝食 30 分前に本薬 35 mg 錠を 180 mL 程度の水とともに単回経口投与、又は本剤 200 µg（100mL）を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与とされた。休薬期間は 14 日間以上とされた。

総投与例数 24 例全例が安全性解析対象とされ、このうち第 I 期の本薬 35 mg 錠投与終了後に被験者の申し出により治験が中止された 1 例を除く 23 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 48 時間後までの本薬の累積尿中排泄率（幾何平均値 [90 %信頼区間]）は経口投与時で 0.30 [0.21, 0.41]（%）、点滴静脈内投与時で 49.28 [46.79, 51.89]（%）であり、投与 48 時間後までの本薬の累積尿中排泄率比（経口投与/点滴静脈内投与）から求めた生物学的利用率の幾何平均値とその両側 90 %信頼区間は、0.60 [0.44, 0.83] であった。

本薬 35 mg 錠の生物学的利用率から推定した本剤の臨床用量<sup>1</sup>は、2 週間に 1 回投与では 420.46 µg、4 週間に 1 回投与では 840.92 µg であった。

安全性について、有害事象は経口投与時の 12/24 例及び点滴静脈内投与時の 12/23 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、経口投与時では緊張性頭痛（3 例）、四肢痛（2 例）、点滴静脈内投与時では緊張性頭痛（5 例）、下痢（3 例）、血中カルシウム減少（2 例）であった。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」）は、経口投与時の 3 例（水疱、血中アルカリホスファターゼ増加、血中カルシウム減少各 1 例）、点滴静脈内投与時の 3 例（ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GTP」）増加 1 例、血中カルシウム減少 2 例）に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、第 I 相薬物動態試験（GTH-42V-002 試験）について、AUC から生物学的利用率を算出した上で、尿中排泄率から生物学的利用率を算出することの適切性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の経口投与後の血清中薬物濃度は極めて低いことから、吸収過程を評価するための指標として尿中排泄量（率）が利用されており、本薬 1 日 1 回及び 1 週間に 1 回投与の経口剤の承認申請時においても同様の評価を行っている。第 I 相薬物動態試験（GTH-42V-002 試験）においても血清中薬物濃度が消失相において定量下限未満となる可能性があり、血清の AUC<sub>inf</sub> を用いた生物学的利用率（以下、「血清 BA」）が算出できない被験者が生じると予想されたため、尿中排泄率の比を用いた生物学的利用率（以下、「尿中 BA」）を算出した。その結果、AUC<sub>inf</sub> が算出できなかった 8 例<sup>2</sup>を除く 15 例での血清 BA の幾何平均値とその両側 90 %信頼区間は 0.80 [0.52, 1.21] であり、この 15 例での血清 BA と尿中 BA の散布図で、尿中 BA は血清 BA と同様の値を示し、各被験者において適切に評価されていると考えられた。また、本薬は体内でほとんど代謝を受けず、血中移行後約半分が骨に分布して残りは尿中に速やかに排泄されること、及び一旦骨に分布した本薬の排泄は極めて遅いことから、骨からの排泄の影響を受けず、用量によらずにほぼ一定の割合で尿中に排泄されるという本薬の特性から、尿中排泄率は吸収過程の適切な指標であり、精度よく評価できる指標と考えられる。以上のこ

<sup>1</sup> 35000 µg × 本薬 35 mg 錠の生物学的利用率 × (1/100) × 2 (2 週間に 1 回投与) 又は 4 (4 週間に 1 回投与)

<sup>2</sup> 採血時間が逸脱及び採血が未実施の被験者：1 例、採血時間が逸脱した被験者：3 例、血清中薬物濃度が消失相において定量下限未満であり、消失半減期が正確に算出できなかった被験者：4 例

とから、第I相薬物動態試験（GTH-42V-002試験）において本薬35 mg錠との比較から点滴静脈内投与時の用量を設定するために尿中排泄率から生物学的利用率を算出したことは適切であったと考える。

機構は、回答を了承した。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、第 I 相単回投与試験（GTH-42V-001 試験）及び第 I 相臨床薬理試験（GTH-42V-005 試験）の成績が提出された。

### (1) 閉経後女性における検討

#### 第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1：GTH-42V-001 試験<20 年 月 月>）

日本人閉経後女性を対象に、本剤の単回点滴静脈内投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、ステップ漸増法による無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 から 6 において、一晚絶食後の朝食 2 時間前に本剤 100、200、400、800、1600 又は 2000 µg（いずれも 100mL）を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与とされた。各ステップの被験者（10 例）のうち、本剤群に 8 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 60 例全例が安全性解析対象とされ、このうち投与液残液濃度が規定濃度を逸脱した 200 µg 群の 1 例<sup>3</sup>を除く 59 例が薬物動態及び骨代謝マーカー評価に関する主要解析対象集団とされた。

本薬の血清中及び尿中の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 単回点滴静脈内投与時の本薬の血清中及び尿中の薬物動態パラメータ

	100 µg 群 (n=7 <sup>a)</sup> )	200 µg 群 (n=7)	400 µg 群 (n=7 <sup>a)</sup> )	800 µg 群 (n=7 <sup>a)</sup> )	1600 µg 群 (n=7 <sup>a)</sup> )	2000 µg 群 (n=8)
血清中パラメータ						
t <sub>max</sub> (h)	0.500±0.000	0.500±0.000	0.500±0.000	0.500±0.000	0.500±0.000	0.500±0.000
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8.914±0.739	16.314±1.138	35.600±4.779	70.629±7.240	141.571±11.356	171.875±20.385
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	10.06±0.97	18.91±1.49	40.51±5.09	80.26±9.13	161.80±8.98	191.29±24.39
t <sub>1/2</sub> (h)	0.650±0.023	0.651±0.062	0.633±0.037	0.644±0.058	0.646±0.036	0.626±0.029
CL (L/h)	10.027±0.910	10.634±0.886	10.003±1.229	10.079±1.115	9.914±0.567	10.600±1.310
尿中パラメータ						
累積 <sup>b)</sup> 尿中排泄量 (µg)	46.88±8.25	106.44±6.41	188.91±33.05	386.10±41.07	857.19±65.21	964.69±70.65
累積 <sup>b)</sup> 尿中排泄率 (%)	46.88±8.25	53.22±3.21	47.23±8.26	48.26±5.13	53.57±4.08	48.23±3.53

平均値±標準偏差

t<sub>max</sub>：最高濃度到達時間、C<sub>max</sub>：最高濃度、AUC<sub>inf</sub>：無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス

- a) 採血時刻が許容範囲を逸脱した測定時点のデータを不採用例 1 例を除いてパラメータが算出されている。  
b) 投与 48 時間後までの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率。ただし、2000 µg 群については投与 36 時間後までの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率（プラセボを投与された被験者の蓄尿検体から本薬が検出され、2000 µg 群における他の被験者の尿検体が誤って混入した可能性が確認されたことから、2000 µg 群の全例で投与 36～48 時間後の尿中薬物濃度のデータが不採用となったため）。

<sup>3</sup> 当該被験者の投与液残液濃度は、規定濃度（2 µg/mL）の 70.1%であり、本剤 200 µg を投与された他の 7 例と異なる血清中濃度推移を示し、調製時の攪拌不足により濃度が不均一であった可能性が高いと考えられた

$C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は用量の増加とともに上昇した。いずれの用量においても、投与開始 48 時間後（2000  $\mu\text{g}$  群は投与開始 36 時間後）までの累積尿中薬物排泄量の 90 %前後が投与開始後 8 時間までの間に排泄された。

骨代謝マーカーについて、投与 14 及び 28 日後における投与前値からの変化率は、表 2 のとおりであった。

表 2 骨代謝マーカーの投与前値からの変化率

		プラセボ群 (n=12)	100 $\mu\text{g}$ 群 (n=8)	200 $\mu\text{g}$ 群 (n=7)	400 $\mu\text{g}$ 群 (n=8)	800 $\mu\text{g}$ 群 (n=8)	1600 $\mu\text{g}$ 群 (n=8)	2000 $\mu\text{g}$ 群 (n=8 <sup>a)</sup> )
骨吸収マーカー								
uDPD	投与 14 日後	0.63	-2.76	-12.80	-28.90	-36.96	-43.39	-53.46
	投与 28 日後	4.46	-9.71	-9.65	-21.57	-16.36	-38.07	-35.31
uNTX	投与 14 日後	14.40	-0.44	-27.61	-37.82	-53.43	-62.81	-71.97
	投与 28 日後	13.28	-9.98	-13.26	-17.23	-43.21	-50.92	-33.66
sNTX	投与 14 日後	2.50	-11.47	-13.25	-35.99	-28.27	-22.02	-27.92
	投与 28 日後	-7.02	-11.33	-14.97	-24.04	-14.39	-23.75	-20.43
uCTX	投与 14 日後	-3.78	4.20	9.20	-17.05	-54.89	-69.61	-80.25
	投与 28 日後	-4.55	15.58	9.10	-2.78	-24.03	-60.13	-43.23
sCTX	投与 14 日後	-14.60	-26.74	-46.59	-41.77	-57.71	-67.07	-74.26
	投与 28 日後	-21.61	-19.03	-24.07	-25.57	-36.47	-59.93	-60.69
骨形成マーカー								
sBAP	投与 14 日後	6.12	-9.91	24.99	6.10	16.65	6.65	2.27
	投与 28 日後	1.84	-8.52	11.06	8.57	10.98	9.19	-9.80

平均値、単位：%

uDPD：尿中デオキシピリジノリン、uNTX：尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、sNTX：血清中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、uCTX：尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、sCTX：血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、sBAP：血清骨型アルカリホスファターゼ

a) 投与 28 日後のデータは n=7 (投与 16 日後にステロイド剤を服用した 1 例のデータが不採用となったため)

骨吸収マーカーは、100  $\mu\text{g}$  群の uDPD 及び uCTX、200  $\mu\text{g}$  群の uCTX を除き投与前と比較して本薬投与 48 時間後に低下し、100  $\mu\text{g}$  群の uDPD、uNTX 及び sNTX、200  $\mu\text{g}$  群の uCTX、1600 及び 2000  $\mu\text{g}$  群の sNTX を除き投与 7 又は 14 日後に変化率(低下率)が最大となった。uDPD 及び uNTX の変化率(低下率)の最大値は用量の増加とともに大きくなり、uCTX については 200  $\mu\text{g}$  群、sCTX については 400  $\mu\text{g}$  群を除き、用量の増加とともに変化率(低下率)の最大値は大きくなった。骨形成マーカーである sBAP については、変化率と用量との間に一定の傾向はみられなかった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 10/12 例、100  $\mu\text{g}$  群の 7/8 例、200  $\mu\text{g}$  群の 7/8 例、400  $\mu\text{g}$  群の 5/8 例、800  $\mu\text{g}$  群の 6/8 例、1600  $\mu\text{g}$  群の 6/8 例、2000  $\mu\text{g}$  群の 8/8 例に認められた。各投与群で 3 例以上に認められた有害事象は、プラセボ群(鼻咽頭炎 3 例、C-反応性蛋白増加 3 例、 $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3 例)、100  $\mu\text{g}$  群(疲労 4 例)、200  $\mu\text{g}$  群( $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3 例、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例、白血球数減少 3 例)、400  $\mu\text{g}$  群( $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3 例)、800  $\mu\text{g}$  群( $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3 例、血中カルシウム減少 3 例)、1600  $\mu\text{g}$  群( $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3 例)、2000  $\mu\text{g}$  群( $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 4 例、血中カルシウム減少 4 例)であった。有害事象のうち、プラセボ群の 6 例 8 件( $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 2 例 2 件、 $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増

加/血中カルシウム減少、耳鳴/聴力低下、血中カルシウム減少、下痢)、100 µg 群の 3 例 3 件 (白血球数減少 2 例 2 件、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加)、200 µg 群の 5 例 6 件 (β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 2 例 2 件、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加/白血球数減少、血中カルシウム減少、白血球数減少)、400 µg 群の 4 例 4 件 (β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3 例 3 件、白血球数減少)、800 µg 群の 4 例 8 件 (β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加/血中カルシウム減少 3 例 6 件、拡張期血圧上昇/収縮期血圧上昇)、1600 µg 群の 4 例 5 件 (β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 2 例 2 件、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加/血中カルシウム減少、血中カルシウム減少)、2000 µg 群の 6 例 9 件 (β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加/血中カルシウム減少 3 例 6 件、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、血中カルシウム減少、頭痛) については副作用と判断された。基準値下限を下回ったために有害事象とされた血中カルシウム減少は、200 µg 群の 1 例に 1 件、800 µg 群の 3 例に 3 件、1600 µg 群の 2 例に 2 件、2000 µg 群の 4 例に 4 件みられ、すべて副作用と判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

## (2) 内因性要因の検討

### 第 I 相臨床薬理試験 (5.3.3.3-1 : GTH-42V-005 試験 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人の閉経後の腎機能正常女性及び腎機能低下女性患者<sup>4</sup>を対象に、本剤の単回点滴静脈内投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 900 µg (100mL) を 30 分間かけて単回点滴静脈内投与とされた。

総投与例数 26 例全例 (腎機能正常者 7 例、軽度腎機能低下患者 8 例、中等度腎機能低下患者 7 例、高度腎機能低下患者 4 例)<sup>5</sup>が安全性解析対象とされ、このうち投与時間が許容範囲 (40 分以内) を超えた腎機能正常者 1 例を除く 25 例が薬物動態及び薬力学的評価に関する解析対象集団とされた。

本薬の血清中及び尿中の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

<sup>4</sup> 主な選択基準 : 43 歳以降に自然閉経し、閉経後 3 年以上経過した 46~90 歳の女性で、スクリーニング時 (一次登録時) 及び投与前日 (二次登録時) に下記の条件を満たす者。Body Mass Index (BMI : kg/m<sup>2</sup>) が 18.5 以上 30.0 未満の者、年齢及び血清クレアチニン値をもとに日本人用糸球体濾過量推算式より算出した推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate、以下、「eGFR」) が 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の者

<sup>5</sup> 投与前日 (二次登録時) の eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) により 4 群に分類 (腎機能正常者 : eGFR ≥ 90、軽度腎機能低下患者 : 60 ≤ eGFR < 90、中等度腎機能低下患者 : 30 ≤ eGFR < 60、高度腎機能低下患者 : 15 ≤ eGFR < 30)

表3 単回点滴静脈内投与時の本薬の血清中及び尿中の薬物動態パラメータ

	腎機能正常者	軽度 腎機能低下患者	中等度 腎機能低下患者	高度 腎機能低下患者
血清中パラメータ	(n=6)	(n=8)	(n=7)	(n=4)
$t_{max}$ (h)	0.570±0.011	0.575±0.014	0.580±0.027	0.603±0.082
$C_{max}$ (ng/mL)	71.150±6.743	75.000±7.027	76.414±8.216	74.875±11.903
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	96.85±11.13	104.79±7.60	118.76±11.64	135.03±25.05
$t_{1/2}$ (h)	1.225±0.065	1.384±0.099	1.353±0.183	1.695±0.116
CL (L/h)	9.400±1.118	8.625±0.590	7.640±0.727	6.833±1.232
尿中パラメータ	(n=6)	(n=6 <sup>a)</sup> )	(n=6 <sup>b)</sup> )	(n=4)
累積 <sup>c)</sup> 尿中排泄量 (μg)	431.38±79.81	452.33±77.91	308.43±90.09	158.98±41.07
累積 <sup>c)</sup> 尿中排泄率 (%)	47.93±8.87	50.27±8.66	34.27±10.02	17.65±4.58

平均値±標準偏差

- a) 投与開始～8時間後及び投与開始36～48時間後に採尿忘れがあった被験者(各1例)を除いてパラメータが算出されている。  
 b) 投与開始8～24時間後の蓄尿区間において採尿忘れがあった被験者1例を除いてパラメータが算出されている。  
 c) 投与48時間後までの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率。

本薬の腎クリアランス(平均値±標準偏差、以下同様)は腎機能正常者(n=6)で4.548±1.154 L/h、軽度腎機能低下患者(n=6)で4.465±0.869 L/h、中等度腎機能低下患者(n=6)で2.620±0.914 L/h、高度腎機能低下患者(n=4)で1.230±0.428 L/h、腎外クリアランスはそれぞれ4.852±0.635、4.390±0.664、4.953±0.757及び5.603±0.898 L/hであった。eGFRの低下に応じてAUC<sub>inf</sub>は増加し、腎クリアランスは低下した。

薬力学的作用について、sCTX及び血清中酒石酸塩抵抗性酸性ホスファターゼ5b型(以下、「sTRACP5b」)の投与前値からの変化率(低下率)は、sCTXについて、投与7日後の腎機能正常者(n=6)で-67.83±13.03%(平均値±標準偏差、以下同様)、軽度腎機能低下患者(n=8)で-63.02±9.31%、中等度腎機能低下患者(n=7)で-63.37±13.93%、高度腎機能低下患者(n=4)で-46.52±20.82%、sTRACP5bについてはそれぞれ-30.10±10.16、-30.95±9.89、-33.45±10.43及び-23.78±16.51%であり、eGFRの低下にかかわらずsCTX及びsTRACP5bの投与前値からの変化率は投与7日後に最大となった。投与28日後における変化率は、sCTXについてはそれぞれ-44.26±18.84、-35.37±15.94、-36.90±9.88及び-37.87±18.12%、sTRACP5bについてはそれぞれ-19.89±24.71、-24.04±13.01、-30.35±16.72及び-17.60±22.98%であった。

安全性について、有害事象は腎機能正常者の5/7例に11件、軽度腎機能低下患者の8/8例に20件、中等度腎機能低下患者の6/7例に10件、高度腎機能低下患者の4/4例に11件認められた。各投与群を合計して3件以上に認められた有害事象は、頭痛(3例4件：軽度腎機能低下患者で1例2件、中等度、高度腎機能低下患者で各1例1件)、鼻咽頭炎(3例3件：腎機能正常者、軽度、中等度腎機能低下患者で各1例1件)、上気道の炎症(3例3件：軽度腎機能低下患者で1例1件、中等度腎機能低下患者で2例2件)、白血球尿(2例3件：軽度腎機能低下患者で1例1件、中等度腎機能低下患者で1例2件)であり、腎機能の程度との関連は認められず、いずれの投与群においても大きな違いは認められなかった。有害事象のうち、腎機能正常者の4例に4件(関節痛、食欲減退、異常感、下痢)、軽度腎機能低下患者の4例に7件(血中カルシウム減少2例2件、血中リン減少、湿疹/頭痛/アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加/γ-GTP増加)、中等度腎機能低下患者の2例に3件(頭痛/ヘモグロビン減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加)、高度

腎機能低下患者の1例に4件（頭痛/発疹/口渇/ほてり）みられた事象については副作用と判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、本申請に際して提出された資料に特段の問題はないと考えるが、腎機能低下患者への本剤の投与については、有効性及び安全性の観点を含めて、臨床の項においてさらに検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（6）特別な患者集団について1）腎機能障害患者」の項を参照）。

#### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

有効性又は安全性の評価資料として、第I相単回投与試験（GTH-42V-001 試験）、第I相薬物動態試験（GTH-42V-002 試験）、第I相臨床薬理試験（GTH-42V-005 試験）、第II相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）、第III相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）の成績が提出された。

#### (1) 第I相試験

第I相単回投与試験（GTH-42V-001 試験）、第I相薬物動態試験（GTH-42V-002 試験）及び第I相臨床薬理試験（GTH-42V-005 試験）の成績が安全性評価に用いられた。なお、これらの試験の概略及び安全性成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略>」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項を参照。

#### (2) 第II相試験

##### 用量設定試験（5.3.5.1-1：GTH-42V-003 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

退行期骨粗鬆症患者<sup>6</sup>（目標症例数200例：各投与群50例）を対象に、本剤の有効性、臨床推奨用法・用量及び安全性について検討するため、本薬35mg錠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、トリプルダミー法により2週間に1回本剤450µg（450µg/2週群）、4週間に1回900µg（900µg/4週群）若しくは1200µg（1200µg/4週群）を30分以上かけて（いずれも100mL）点滴静脈内投与、又は本薬35mg錠を1週間に1回、1錠を180mL程度の水とともに起床時に経口投与とされた。なお、観察期及び治療期を通じて、基礎治療薬（新カルシチュウD<sub>3</sub>）を1日1回夕食後に2錠（2錠中カルシウム610mg、マグネシウム30mg、コレカルシフェロール400IU含有）経口投与とされた。投与期間は12週間とされた。

<sup>6</sup> 主な選択基準：46～90歳の女性、43歳以降に閉経し閉経後3年以上経過した患者、腰椎（L2-L4）骨密度がYAM（若年成人平均値）の70%未満の患者、又は腰椎（L2-L4）骨密度がYAMの80%未満で、かつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者

総投与症例225例のうち、仮登録手順違反があった35 mg錠群の1例を除く224例(450 µg/2週群 54例、900 µg/4週群 57例、1200 µg/4週群 58例、35 mg錠群 55例)が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」とされた。FAS から中止例 (900 µg/4週群 6例、1200 µg /4週群 2例、35 mg錠群 3例)を除く213例 (450 µg/2週群 54例、900 µg/4週群 51例、1200 µg/4週群 56例、35 mg錠群 52例)が治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set、以下、「PPS」とされた。

有効性について、主要評価項目とされた PPS における治験薬投与開始時 (本登録時) に対する投与 12 週後の二重エネルギー X 線吸収測定 (DXA) 法により測定された腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率は、表 4 のとおりであった。各投与群の投与 12 週後における腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率は、投与開始時と比較していずれも統計学的に有意な増加を示したが (p<0.001 ; 主効果として投与群、共変量として施設 (カテゴリ変数) 及びベースラインの腰椎 (L2-L4) 骨密度を含む共分散分析)、各点滴静脈内投与群と 35 mg 錠群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 4 投与 12 週後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率 (PPS)

投与群	n	腰椎骨密度 平均値±標準偏差 (g/cm <sup>2</sup> )		腰椎骨密度変化率 (%) <sup>a)</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	35mg 錠群との 変化率の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
		投与前	投与 12 週後		
450 µg/2 週群	54	0.6486±0.0545	0.6704±0.0596	3.449±0.444	0.590 [-0.635, 1.815]
900 µg/4 週群	51	0.6489±0.0568	0.6691±0.0558	3.267±0.458	0.408 [-0.833, 1.649]
1200 µg/4 週群	56	0.6455±0.0733	0.6640±0.0743	2.944±0.439	0.086 [-1.127, 1.299]
35 mg 錠群	52	0.6539±0.0545	0.6722±0.0588	2.859±0.460	—

a) 主効果として投与群、共変量として施設 (カテゴリ変数) 及びベースラインの腰椎 (L2-L4) 骨密度を含む共分散分析により算出

FAS における治験薬投与開始時 (本登録時) に対する投与 12 週後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率 (最小二乗平均値±標準誤差) は、450 µg/2 週群 3.407±0.444 (n=54)、900 µg/4 週群 2.984±0.437 (n=56)、1200 µg/4 週群 2.810±0.430 (n=58)、35 mg 錠群 2.625±0.446 % (n=55) であり、PPS と同様であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、450 µg/2 週群 64.8 % (35/54 例)、900 µg/4 週群 66.7 % (38/57 例)、1200 µg/4 週群 62.1 % (36/58 例)、35 mg 錠群 72.7 % (40/55 例) であり、いずれかの投与群で 3.0 % 以上に発現した有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 いずれかの投与群で 3.0 %以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群 有害事象名	450 µg/2 週群			900 µg/4 週群			1200 µg/4 週群			35 mg 錠群		
	N=54			N=57			N=58			N=55		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
気管支炎	0	0.0	0	3	5.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	2	3.7	2	1	1.8	1	1	1.7	1	1	1.8	1
鼻咽頭炎	14	25.9	16	14	24.6	15	6	10.3	6	8	14.5	8
季節性アレルギー	2	3.7	2	1	1.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	1	1.8	2	2	3.4	3	1	1.8	1
上気道の炎症	0	0.0	0	1	1.8	1	2	3.4	2	1	1.8	1
便秘	0	0.0	0	3	5.3	3	0	0.0	0	2	3.6	2
齲蝕	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	3.6	2
下痢	2	3.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
消化不良	0	0.0	0	1	1.8	1	0	0.0	0	2	3.6	3
胃不快感	2	3.7	2	0	0.0	0	1	1.7	2	1	1.8	1
湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.7	1	4	7.3	4
関節痛	2	3.7	2	0	0.0	0	3	5.2	4	3	5.5	3
背部痛	3	5.6	3	2	3.5	2	3	5.2	3	1	1.8	1
筋痙縮	2	3.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.8	1
筋痛	1	1.9	1	0	0.0	0	4	6.9	4	1	1.8	1
四肢痛	0	0.0	0	0	0.0	0	2	3.4	2	0	0.0	0
筋骨格硬直	2	3.7	2	1	1.8	1	0	0.0	0	4	7.3	4
胸痛	0	0.0	0	0	0.0	0	3	5.2	3	0	0.0	0
倦怠感	0	0.0	0	1	1.8	1	3	5.2	3	1	1.8	1
末梢性浮腫	0	0.0	0	2	3.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	1	1.8	1	0	0.0	0	2	3.6	2
血中尿素増加	2	3.7	2	0	0.0	0	1	1.7	1	1	1.8	1
挫傷	1	1.9	1	0	0.0	0	2	3.4	2	0	0.0	0

N: 本登録移行被験者数、n: 発現例数、発現割合%: (n/N) ×100、n\*: 発現件数  
MedDRA/J Ver.10.1

副作用の発現割合は、450 µg/2 週群 13.0 % (7/54 例)、900 µg/4 週群 14.0 % (8/57 例)、1200 µg/4 週群 24.1 % (14/58 例)、35 mg 錠群 25.5 % (14/55 例) であった。

死亡例はなく、治療期にその他の重篤な有害事象が 2 例に 2 件 (900 µg/4 週群の胆石症及び 35 mg 錠群の尿路感染各 1 件) 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。重症度が高度の副作用は、1200 µg/4 週群で静脈瘤 (1 例)、35 mg 錠群で湿疹 (1 例) が認められ、いずれも治験中止に至った。治験薬の休薬に至った事象として、1200 µg/4 週群の 1 例で胸痛、35 mg 錠群の 1 例で尿路感染が認められ、胸痛については治験薬との因果関係は否定できないと判断された。なお、観察期に発現し治験薬投与後に治験中止に至った事象として、900 µg/4 週群で白血球数減少 (1 件) が認められた。

バイタルサインについて、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

### (3) 第 III 相試験

実薬対照試験 (5.3.5.1-2 : GTH-42V-004 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

退行期骨粗鬆症患者<sup>7</sup>（目標症例数 300 例：各投与群 150 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、本薬 35 mg 錠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、ダブルダミー法により 4 週間に 1 回本剤 900 µg（100 mL）を 30 分以上かけて点滴静脈内投与、又は本薬 35 mg 錠を 1 週間に 1 回、1 錠を 180 mL 程度の水とともに起床時に経口投与とされた。なお、観察期から治療期を通じて、基礎治療薬（新カルシチュウ D<sub>3</sub>）を 1 日 1 回夕食後に 2 錠経口投与とされた。投与期間は 52 週間とされた。

総投与症例 325 例（900 µg/4 週群 162 例、35 mg 錠群 163 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS から中止例（900 µg/4 週群 14 例、35 mg 錠群 18 例）及び投与 52 週後の腰椎（L2-L4）の骨密度データが不採用であった 1 例（35 mg 錠群）を除く 292 例（900 µg/4 週群 148 例、35 mg 錠群 144 例）が PPS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた PPS における治験薬投与開始時（本登録時）に対する投与 52 週後の DXA 法により測定された腰椎（L2-L4）骨密度変化率は、表 6 のとおりであった。投与 52 週後の腰椎（L2-L4）の骨密度変化率の最小二乗平均値の群間差の 95 % 信頼区間 [-0.465, 1.204] の下限値が、事前に設定された非劣性の許容限界値である -1.5 % ( $\Delta=1.5\%$ ) を上回ったことから、900 µg/4 週群の 35 mg 錠群に対する非劣性が検証された。

表 6 投与 52 週後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率（PPS）

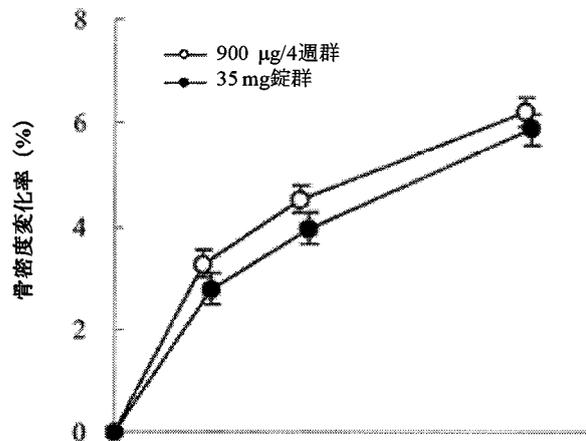
投与群	n	腰椎骨密度 平均値±標準偏差 (g/cm <sup>2</sup> )		腰椎骨密度変化率 (%) <sup>a)</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	変化率の群間差 <sup>a)</sup> 最小二乗平均値±標準誤差 [95 %信頼区間]
		投与前	投与52週後		
900 µg/4 週群	148	0.6580±0.0595	0.6987±0.0655	6.360±0.329	0.370±0.424 [-0.465, 1.204]
35 mg 錠群	144	0.6552±0.0651	0.6933±0.0703	5.990±0.329	

a) 共変量として施設（カテゴリ変数）及びベースラインの腰椎（L2-L4）骨密度を含む共分散分析により算出

なお、FAS における治験薬投与開始時（本登録時）に対する投与 52 週後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率 (%) の群間差 [95 %信頼区間] は 0.597±0.416 [-0.221, 1.415] であり、PPS と同様に 900 µg/4 週群の 35 mg 錠群に対する非劣性が示された。

また、副次評価項目とされた治験薬投与開始時（本登録時）に対する投与 12 及び 24 週後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率（最小二乗平均値±標準誤差）は、900 µg/4 週群で 3.253±0.300 % 及び 4.700±0.309 %、35 mg 錠群で 2.769±0.301 % 及び 4.110±0.311 % であった（図 1）。

<sup>7</sup> 主な選択基準：同意取得時に 46～90 歳の男女（女性の場合、43 歳以降に閉経し閉経後 3 年以上経過した患者。なお、43 歳以降に子宮全摘出を行った場合は、卵巣刺激ホルモン及びエストラジオールの測定により閉経していることを治験薬投与開始時（本登録時）までに確認できれば組み入れ可とする）、女性の場合、腰椎（L2-L4）骨密度が YAM の 70 % 未満、又は腰椎（L2-L4）骨密度が YAM の 80 % 未満で、かつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者、男性の場合、上記の腰椎（L2-L4）骨密度の基準を満たす患者又は大腿骨（Total）の骨密度が YAM の 70 % 未満



症例数	12週	24週	52週
900 µg/4週群	148	148	148
35 mg錠群	144	143	144

図1 腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率の推移 (PPS、平均値±標準誤差)

治験薬投与開始時 (本登録時) に対する投与 12、24、52 週後の大腿骨 (Total) 骨密度変化率 (最小二乗平均値±標準誤差) は、900 µg/4 週群で 1.065±0.168、1.324±0.177 及び 2.491±0.214 %、35 mg 錠群で 0.952±0.167、1.393±0.176 及び 2.160±0.213 %であった。

各骨代謝マーカースの変化率の推移は、図2に示すように両投与群で同様であった。

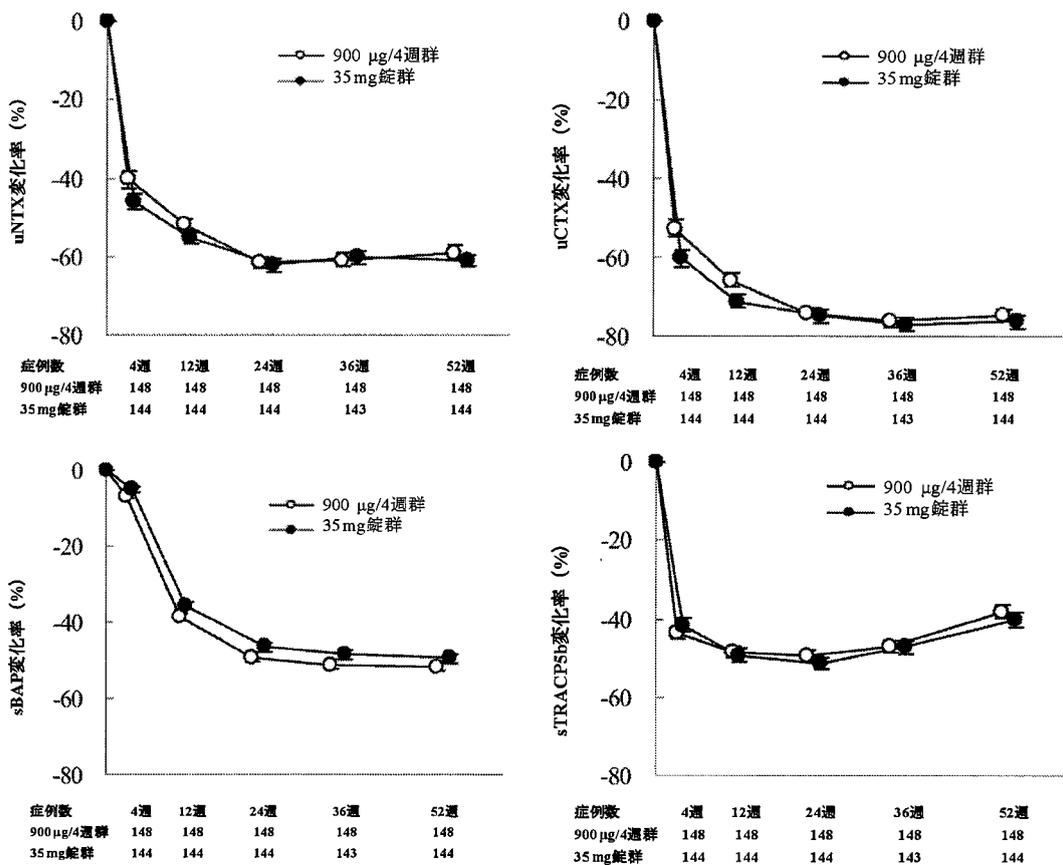


図2 各骨代謝マーカースの変化率の推移 (PPS、平均値±標準誤差)

投与 24 週後及び 52 週後に確認された椎体骨折数及び各時点で椎体骨折を有する被験者の割合は、表 7 のとおりであった。

表 7 椎体骨折数及び椎体骨折を有する被験者の割合 (PPS)

部位	評価時期	投与群	n	骨折無し		骨折有り			p 値 <sup>a)</sup>
				n	割合 (%)	n	割合 (%)	骨折数	
胸椎 (Th4-Th12)	本登録時	900 µg/4 週群	148	117	79.05	31	20.95	46	0.585
		35 mg 錠群	144	109	75.69	35	24.31	45	
	投与 24 週後	900 µg/4 週群	148	117	79.05	31	20.95	46	0.494
		35 mg 錠群	144	108	75.00	36	25.00	50	
	投与 52 週後	900 µg/4 週群	148	117	79.05	31	20.95	46	0.494
		35 mg 錠群	144	108	75.00	36	25.00	50	
腰椎 (L1-L5)	本登録時	900 µg/4 週群	148	138	93.24	10	6.76	10	0.475
		35 mg 錠群	144	138	95.83	6	4.17	6	
	投与 24 週後	900 µg/4 週群	148	137	92.57	11	7.43	11	0.346
		35 mg 錠群	144	138	95.83	6	4.17	6	
	投与 52 週後	900 µg/4 週群	148	137	92.57	11	7.43	11	0.346
		35 mg 錠群	144	138	95.83	6	4.17	6	

a) 投与群間の比較 (自由度 1 の  $\chi^2$  検定)

新規椎体骨折は、治験薬投与開始時 (本登録時) から投与 24 週後までに、900 µg/4 週群の 1 例に 1 件 (腰椎 L1-L5)、35 mg 錠群の 4 例に 5 件 (いずれも胸椎 Th4-Th12) 認められた。新規椎体骨折が発生した 35 mg 錠群の 4 例のうち、3 例には治験開始前より椎体骨折があった。投与 24 週後から 52 週後までは、両投与群ともに新規椎体骨折の発生は認められなかった。新規非椎体骨折は、投与 24 週後までに 900 µg/4 週群の 2 例に 2 件、35 mg 錠群の 5 例に 5 件認められた。また、投与 24 週後から投与 52 週後までに 900 µg/4 週群の 1 例に 1 件、35 mg 錠群の 1 例に 1 件の新規非椎体骨折が認められた。このうち、900 µg/4 週群の 1 例 1 件については、脆弱性骨折と診断された。

有害事象の発現割合は、900 µg/4 週群 88.3 % (143/162 例) 及び 35 mg 錠群 89.0 % (145/163 例) であり、いずれかの投与群で 3.0 % 以上に発現した有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で 3.0 % 以上に発現した有害事象

投与群	900 µg/4 週群			35 mg 錠群		
	N=162			N=163		
	n	%	n*	n	%	n*
膀胱炎	5	3.1	5	7	4.3	9
鼻咽頭炎	59	36.4	83	66	40.5	103
咽頭炎	5	3.1	6	4	2.5	4
白内障	4	2.5	4	6	3.7	7
上気道の炎症	10	6.2	11	4	2.5	4
便秘	6	3.7	6	6	3.7	10
齲蝕	9	5.6	9	4	2.5	4
下痢	5	3.1	7	13	8.0	16
胃炎	4	2.5	4	7	4.3	7
歯肉炎	5	3.1	5	5	3.1	5
胃不快感	9	5.6	9	8	4.9	8
口内炎	3	1.9	3	6	3.7	6
関節痛	13	8.0	14	12	7.4	13
関節炎	0	0.0	0	5	3.1	5
背部痛	31	19.1	38	24	14.7	26
筋骨格痛	5	3.1	6	4	2.5	4
筋肉痛	10	6.2	14	5	3.1	7
骨関節炎	4	2.5	4	7	4.3	7
四肢痛	5	3.1	5	7	4.3	8
筋骨格硬直	4	2.5	4	6	3.7	7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1.2	2	5	3.1	5
血中尿素増加	3	1.9	3	6	3.7	7
節足動物刺傷	5	3.1	5	1	0.6	1
医療機器破損	7	4.3	7	7	4.3	7
挫傷	10	6.2	13	13	8.0	17

N：治療期移行被験者数、n：発現例数、発現割合%：(n/N)×100、n\*：発現件数  
MedDRA/J ver.11.1

副作用の発現割合は、900 µg/4 週群 17.3 % (28/162 例) 及び 35 mg 錠群 14.7 % (24/163 例) であった。

死亡例はなく、重篤な有害事象は治療期の 900 µg/4 週群の 4 例に 4 件（糖尿病、白内障、大腸癌、腎細胞癌が各 1 件）、35 mg 錠群の 6 例に 6 件（網膜剥離、水腎症、血圧上昇、乳癌、脱水、白内障が各 1 件）認められた。その他の重要な有害事象<sup>8</sup>は、治療期の 900 µg/4 週群の 5 例に 8 件（背部痛/筋肉痛/動悸、息詰まり感、背部痛/胃不快感、蕁麻疹、腎細胞癌が各 1 件）、35 mg 錠群の 6 例に 6 件（歯の脱落、網膜剥離、乳癌、浮動性めまい、高カリウム血症、心房頻脈が各 1 件）認められた。

なお、器官別大分類（SOC）で「胃腸障害」に大別された副作用の発現割合は、900 µg/4 週群及び 35 mg 錠群でそれぞれ 4.9 及び 3.7 % であり、大きな違いはみられなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

<sup>8</sup> 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号）におけるグレード 3 に該当する異常値を示した有害事象、処置（治験薬の中止、休薬又は重要な併用療法の追加）を必要としたすべての有害事象及び過量投与に伴い発現した有害事象

申請者は、以下のように説明している。骨粗鬆症の治療薬として、ビスホスホネート系薬剤、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（以下、「SERM」）、女性ホルモン製剤等が使用されている。それらのうち、本邦の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」（以下、「予防と治療ガイドライン」）においては、推奨される治療薬として、ビスホスホネート系薬剤である本薬及びリセドロン酸ナトリウム水和物、並びに SERM であるラロキシフェン塩酸塩が挙げられており、それぞれの総合評価はグレード A（推奨の強さ：行うよう強く勧められる）とされている。ビスホスホネート系薬剤（経口剤）は、朝起床時に十分な量の水とともに服用し、服用後 30 分は水以外の飲食や他の薬剤の経口摂取を避ける旨が添付文書で規定されているが、長期間に亘って当該規定を守ることが困難な患者が存在することから、海外では投与間隔が長いビスホスホネート系薬剤の注射剤が臨床使用されている。一方、国内には投与間隔が長いビスホスホネート系薬剤の注射剤は上市されておらず、上記の経口剤のような服用時の制約がない点滴静注用製剤である本剤は、消化管に直接接触することがないため、経口剤に比べて接触性の上部消化管障害を低減することも期待できる。以上より、本剤は食道狭窄又はアカラシア等の食道通過を遅延させる障害を有している患者や、服用後 30 分以上上体を起こしていることができないためにビスホスホネート系薬剤（経口剤）が服用できない患者への投与を可能にし、長期投与時のコンプライアンスの向上にも貢献できる薬剤になると考える。

機構は、以下のように考える。4 週間に 1 回医療機関において点滴静脈内投与が必要な本剤は、経口剤と比べて来院に係る身体的負担や侵襲性等の観点から、医療現場においてどの程度受け入れられるのか（経口剤からの切り替え投与又は新規開始）不明であるものの、経口剤のような服用時の制約がない新たな治療の選択肢になり得ると考え、回答を了承した。なお、第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）では 35 mg 錠群と 900 µg/4 週群における胃腸障害の発現割合に大きな違いがみられていないことを勘案すると、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。また、経口剤で投与を禁忌とされている食道通過を遅延させる障害のある患者、30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者に対して、本剤の投与を禁忌としないことの適切性については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

## (2) 有効性について

### 1) 解析対象集団の妥当性

機構は、第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）及び第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）において有効性の主要な解析対象集団とされた PPS は、両試験ともにすべての投与中止例が除かれていることから、投与中止例全例を除いて有効性を評価することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）では、腰椎（L2-L4）骨密度変化率を主要評価項目として、第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）から選択される 4 週間に 1 回点滴静脈内投与群の 35 mg 錠群に対する非劣性を示す計画であ

ったことから、主要な解析対象集団を PPS とすることを前提としていた。そのため、先行する第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) の投与 12 週後の成績と、過去の本薬の臨床試験成績から推定される投与 52 週後の成績を、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) デザインを計画する際の参考とするため、可能な限り両試験の条件を揃えることが適切と考え、第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) の主要な解析対象集団も PPS と設定した。

また、PPS からすべての投与中止例を除外した理由は、第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) では、腰椎 (L2-L4) 骨密度の評価期間を本薬 35 mg 錠開発時の国内第 III 相試験 (RC217C301 試験) 結果から、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じ、ほぼ 3 % の変化量が得られている 12 週間と設定し、さらに当該ガイドラインに準拠した腰椎骨密度の評価を行うために、投与期間が 12 週に満たない投与中止例を除外することとした。第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) では、投与中止例の欠測値補完方法はいくつか提案されているものの、いずれも何らかの偏りが生じてしまうことが知られている (上坂浩之、他、計量生物学 2000; 20: 201-15) ことから、欠測値補完を行わないことにした。そのため、主要評価時点の投与 52 週後の測定値が欠測した投与中止例は、ICH-E9 ガイドラインの PPS の基準である「主要変数の測定値が利用可能であること」を満たさないため、すべて除外することとした。

なお、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) の投与中止例は、900 µg/4 週群 14/162 例、35 mg 錠群 18/163 例と比較的少数であり、投与中止例の背景等に明らかな群間差は認められていないこと、PPS の結果と投与中止例等を含む FAS の結果はいずれの評価項目においても同様であり、主要評価項目とされた投与 52 週後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率では PPS と FAS の両方で非劣性が検証され、結果の頑健性が確認されたことから、PPS から投与中止例を除外したことは試験の結論に大きな影響を及ぼしていないと考える。

機構は、以下のように考える。投与中止例全例を解析対象から除外して有効性を評価することで、バイアスとして有効性が過大に評価されてしまう可能性、臨床試験の質の低下による非劣性試験の分析感度への問題、試験結果の一般化可能性に与える影響等の様々な問題が生じてしまうことから、基本的には ITT の原則に則った解析対象集団で評価すべきであると考える。なお、第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) 及び第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) とともに副解析とされた投与中止例等を含む FAS での結果と PPS での結果が、いずれの評価項目においても同様であったこと、投与中止例の患者背景、中止理由、中止時期に一定の傾向は認められていないこと等を確認した上で、上記の問題に対する影響は小さいと考えるが、今後は適切に ITT の原則に則った解析対象集団を設定し、評価・解析するよう申請者に指導した。以上より、機構は、本申請における有効性評価としては、FAS での結果を中心に評価することが適切であると考え、第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) 及び第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) とともに、主に FAS の結果に基づいて審査を行った。

## 2) 本剤の有効性 (骨折抑制効果)

機構は、本薬 35 mg 錠（1 週間に 1 回経口投与）の開発時には第 III 相試験（RC217C301 試験）により本薬 5 mg 錠（1 日 1 回経口投与）に対する腰椎（L1-L4）骨密度変化率の同等性が示され、骨折抑制効果については本薬 5 mg 錠の成績を外挿することにより承認された経緯を踏まえ、本剤の骨折抑制効果について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 5 mg 錠の骨折抑制効果については、2 年間投与による第 III 相比較試験（RC217A302 試験）において、退行期骨粗鬆症患者 365 例を対象に胸腰椎の新規骨折発生率を検討した結果、5 mg 錠群 12.2 %（20/164 例）、対照薬（アルファカルシドール 1 µg/日）群 16.7 %（25/150 例）であり、対照薬群に対する 5 mg 錠群の非劣性が検証された。また、当該試験の延長試験として 1 年間継続投与された RC217A303 試験では、胸腰椎の新規骨折発生率は 5 mg 錠群 7.8 %（7/90 例）、対照薬群 18.8 %（15/80 例）であり、5 mg 錠群の椎体骨折抑制効果が 3 年間に亘り持続することが確認された。一方、35 mg 錠の 52 週間投与による国内第 III 相試験（RC217C301 試験）において、退行期骨粗鬆症患者を対象に腰椎（L1-L4）骨密度変化率（最小二乗平均値）を検討した結果、対照薬（5 mg 錠）群 5.76 %、35 mg 錠群 6.35 %であり、いずれも骨密度を有意に増加させ（ともに  $p < 0.001$ ）、同等性の基準である  $\pm 1.5$  % の範囲内に両投与群の差の 95 % 信頼区間が含まれていたことから、腰椎（L1-L4）骨密度の増加効果は同等であると判断された。海外の骨折介入試験（Fracture Intervention Trial）においては、閉経後骨粗鬆症患者 2027 例に対して最初の 2 年間に 5 mg/日、3 年目に 10 mg/日が経口投与され、プラセボに対する骨折抑制効果が認められている。また、海外第 III 相二重盲検比較試験（#118 試験）における 1 日 1 回 10 mg 経口投与及び 1 週間に 1 回 70 mg 経口投与時の投与 12 ヶ月後の腰椎（L1-L4）骨密度変化率（最小二乗平均値）はそれぞれ 5.39 及び 5.08 %、有害事象としての椎骨骨折又は非椎骨骨折の発生率はそれぞれ 4.9 %（18/370 例）及び 4.8 %（25/519 例）と同程度であった。以上より、35 mg 錠の骨折抑制効果を検証した臨床試験成績はないものの、5 mg 錠の骨折抑制効果が認められていること、35 mg 錠と 5 mg 錠の腰椎（L1-L4）骨密度増加効果が同等であること、海外の#118 試験において 1 週間あたりの用量が等しい 1 日 1 回投与群と 1 週間に 1 回投与群の有害事象としての骨折発生率が同程度であったことを踏まえると、35 mg 錠においても骨折抑制効果が得られると考える。

以上のように、国内外のエビデンスから 35 mg 錠の骨折抑制効果が期待できると考えられること、本剤の第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）において 900 µg/4 週群の 35 mg 錠群に対する腰椎（L2-L4）骨密度変化率に関して非劣性が検証されたことから、本剤の骨折抑制効果として 5 mg 錠の成績を外挿することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）において腰椎（L2-L4）骨密度変化率について FAS を解析対象集団としても本剤 900 µg/4 週の 35 mg 錠に対する非劣性が示されているものの、骨粗鬆症の治療目標である骨折抑制効果は検証されていない。5 mg 錠の骨折抑制効果を本剤の成績として外挿することを企図していたのであれば、腰椎骨密度変化率に関して骨折抑制効果を検証した臨床試験成績を有していない 35 mg 錠とではなく、本来であれば 5 mg 錠と比較することが適切であったと考える。しかしなが

ら、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」において、本薬は骨密度増加効果及び骨折抑制効果に係る国内外のエビデンスをもとに総合評価としてグレード A と評価されている薬剤であること、本剤は経口剤が服用できない患者へ投与することを可能にし、経口剤のような服用時の制約がない新たな治療の選択肢になり得ると考えられることを踏まえると、第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）における FAS での結果及び既承認製剤の骨折抑制効果の成績をもって、本剤 900 µg/4 週の有効性は期待できると判断することに大きな問題はないと考える。なお、前述したように、本剤 900 µg/4 週の骨折抑制効果は検証されておらず、5 mg 錠及び 35 mg 錠の成績からの間接的な説明による推察であることを勘案すると、それら経口剤投与時の骨折抑制効果と比較検討できるよう、本剤 900 µg/4 週の骨折抑制効果に関して製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

以上の本剤の有効性に関する問題点については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

### (3) 安全性について

機構は、本剤 900 µg と本薬 35 mg 錠で投与間隔、投与方法が異なることが、安全性に影響していないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。900 µg/4 週の点滴静脈内投与時と 35 mg 錠に認められた有害事象は、第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）ではそれぞれ 66.7 %（38/57 例）及び 72.7 %（40/55 例）、第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）では 88.3 %（143/162 例）及び 89.0 %（145/163 例）であった。また、第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）における重篤な有害事象は、900 µg/4 週群（胆石症）、35 mg 錠群（尿路感染）の各 1 例で認められ、重症度が高度とされた有害事象は 35 mg 錠群の 1 例（湿疹）のみであった。発現時期別の有害事象の発現割合は、点滴静脈内投与群では投与初期（本登録時~投与 4 週後）で高く、その後は低減したものの、35 mg 錠群では治験期間を通じて同程度の発現割合であった（表 9）。

表 9 第 II 相用量設定試験における有害事象の発現割合（発現時期別）

発現時期	450 µg/2 週群			900 µg/4 週群			1200 µg/4 週群			35 mg 錠群		
	N=54			N=57			N=58			N=55		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
本登録時 ≤ ≤投与 4 週後	26	48.1	32	24	42.1	28	25	43.1	30	20	36.4	27
投与 4 週後 < ≤投与 8 週後	15	27.8	19	15	26.3	16	16	27.6	17	18	32.7	20
投与 8 週後 < ≤投与 12 週後	12	22.2	15	13	22.8	17	16	27.6	24	25	45.5	29

N：本登録移行被験者数、n：発現例数、発現割合%：(n/N) ×100、n\*：発現件数

第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）における重篤な有害事象は、900 µg/4 週群の 4 例（糖尿病、白内障、大腸癌、腎細胞癌）及び 35 mg 錠群の 6 例（網膜剥離、水腎症、血圧上昇、乳癌、脱水、白内障）に認められた。また、重症度が高度とされた有害事象は 900 µg/4 週群の 3 例（背部痛、胃不快感、蕁麻疹、腎細胞癌）及び 35 mg 錠群の 2 例（網膜剥離、心房頻脈）に認められた。発現時期別の有害事象の発現割合は、900 µg/4 週群及び 35 mg 錠群のいずれも投与 4 週後までの投与初期において、それ以降と比べて高い傾向が認められ、同じ

評価期間における有害事象の発現割合については、投与7日後までの期間では900 µg/4週群において背部痛、筋肉痛の発現が多く認められたが、当該期間を除けば、その後の推移に大きな違いは認められなかった（表10）。

表10 第III相実薬対照試験における有害事象の発現割合（発現時期別）

発現時期	900 µg/4週群			35 mg 錠群		
	N=162			N=163		
	n	%	n*	n	%	n*
本登録時 ≤ 投与4週後	56	34.6	71	52	31.9	74
投与4週後 < ≤ 投与8週後	29	17.9	35	40	24.5	54
投与8週後 < ≤ 投与12週後	38	23.5	43	43	26.4	59
投与12週後 < ≤ 投与16週後	40	24.7	46	31	19.0	37
投与16週後 < ≤ 投与20週後	35	21.6	44	29	17.8	38
投与20週後 < ≤ 投与24週後	35	21.6	41	35	21.5	48
投与24週後 < ≤ 投与28週後	22	13.6	25	34	20.9	40
投与28週後 < ≤ 投与32週後	25	15.4	32	29	17.8	40
投与32週後 < ≤ 投与36週後	34	21.0	40	30	18.4	38
投与36週後 < ≤ 投与40週後	26	16.0	30	27	16.6	33
投与40週後 < ≤ 投与44週後	31	19.1	38	31	19.0	34
投与44週後 < ≤ 投与48週後	22	13.6	25	31	19.0	38
投与48週後 <	24	14.8	27	33	20.2	39

N：治療期移行被験者数、n：発現例数、発現割合%：(n/N) × 100、n\*：発現件数

以上より、900 µg/4週群と35mg錠群とでは投与7日後までの期間における筋骨格系の有害事象（「(3)安全性について3)心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌 ③筋及び骨格系の疼痛」の項を参照）を除いて、有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

機構は、国内の臨床試験成績を踏まえると本剤の安全性は許容可能と考えるが、ビスホスホネート系薬剤で知られている副作用等の発現状況について別途確認する必要があると考え、以下について個別に検討を行った。

### 1) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

機構は、ビスホスホネート系薬剤の長期投与により顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスクが上昇する可能性について、特に注射剤で多く報告されていることを踏まえ、本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死の発生メカニズムについては、ビスホスホネート系薬剤が直接的な原因であるかも含めて現時点では完全には解明されておらず、今後のさらなる検討が必要と考える。「ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死」（編集：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会.）、「ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー」（Yoneda T, et al., *J Bone Miner Metab.* 2010; 28: 365-83）等では、ビスホスホネート系薬剤の注射剤により誘発される顎骨壊死の発現割合は経口剤と比較して高く、これは経口剤の吸収率が低い (<1%) ためであり、また、顎骨壊死の発現割合は用量、投与回数、投与期間に従って上昇する旨が記載されている。このことは、顎骨壊死の発現割合がビスホスホネート系薬剤の体内吸収量に相関すること、骨

に取り込まれたビスホスホネート系薬剤が長期間骨中に保持される性質から、体内蓄積量（分布量）に相関することを示唆していると考えた。そこで、本剤投与時の体内蓄積量（分布量）を 35 mg 錠と比較した。本薬は総吸収量の 40～60 %が薬効発現部位である骨に分布し、残りは代謝されずに尿中に排泄される。この総吸収量に対する骨組織への分布の割合は、用量によって変わらないとされており（Arturo G, et al., *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 315-28）、尿中に排泄される本薬の量は、骨への分布量とほぼ同程度と考えられている。本薬の点滴静脈内投与時の尿中排泄量においても、40～60 %程度が尿中排泄され、同様の結果と考えられた（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>」）。また、本剤 900 µg 点滴静脈内投与時と本薬 35 mg 錠経口投与時の尿中排泄量（幾何平均値）は、それぞれ 423.69 及び 103.59 µg であった。

この結果より、900 µg/4 週点滴静脈内投与時と 35 mg 錠/週経口投与時の累積尿中排泄量（4 週相当）が同程度であることから、体内蓄積量（分布量）も同程度であると考えられ、顎骨壊死のリスクは本剤と 35 mg 錠では同程度と考えられる。以上を踏まえ、本剤の添付文書の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項において既承認製剤と同様の注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の回答は了承できるものとするが、製造販売後調査において引き続き顎骨壊死・顎骨髄炎に関して情報収集する必要があると考える。

## 2) 血中カルシウムの減少

機構は、本剤投与直後に血中カルシウム値が大きく変動する可能性がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は骨吸収を抑制する薬理作用を有し、血清カルシウム値を減少させることが知られている。テイロック注射液の添付文書には、低カルシウム血症が投与後 3～10 日目頃に出現することがある旨が使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に記載されている。本剤の臨床試験のうち、ビタミン D とカルシウム製剤を併用しなかった 3 つの第 I 相試験（GTH-42V-001、GTH-42V-002、GTH-42V-005 試験）における投与後の血清カルシウム値の変動を詳細に検討した。第 I 相単回投与試験（GTH-42V-001 試験）における血清カルシウム減少の有害事象の発現例数及び発現件数は、100 µg 群 0/8 例 0 件、200 µg 群 1/8 例 1 件、400 µg 群 0/8 例 0 件、800 µg 群 3/8 例 3 件、1600 µg 群 2/8 例 2 件、2000 µg 群 4/8 例 4 件、プラセボ群 2/12 例 2 件であった。第 I 相薬物動態試験（GTH-42V-002 試験）では、200 µg 単回点滴静脈内投与時 2/23 例 2 件、35 mg 錠投与時 1/24 例 1 件であった。第 I 相臨床薬理試験（GTH-42V-005 試験：900 µg 単回点滴静脈内投与）では、腎機能正常群 0/7 例 0 件、軽度腎機能低下群 2/8 例 2 件、中等度腎機能低下群 0/7 例 0 件、高度腎機能低下群 0/4 例 0 件であった。本薬の投与において認められた血清カルシウム減少は、本薬の薬理作用による可能性が示唆されたが、すべての症例における血清補正カルシウム値<sup>9</sup>は 8.3～8.4 mg/dL で、医薬品等の副作用の重篤度分類基準でグレード 1（8.5 未満～8.0 以上）以下であ

<sup>9</sup> 血清アルブミン値が 4 g/dL 未満の場合、血清補正カルシウム値=血清カルシウム値 (mg/dL) +4-血清アルブミン値 (g/dL) により算出

ること、低カルシウム血症に伴う臨床症状である痙攣、テタニー、しびれ等の症状はみられなかったこと、投与 14 日後までに基準値内に回復していることから、本薬の薬理作用の影響は軽微であり、臨床的に問題のない範囲の変動と考えられた。なお、ビタミン D とカルシウム製剤を併用して実施された第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) 及び第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) では、血清カルシウムの減少は認められなかった。以上より、本剤投与時に基礎治療薬としてビタミン D 及びカルシウム製剤を併用するように注意喚起する必要はないと考えるが、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症が発現した場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮するよう添付文書に記載する予定である。また、重要な基本的注意として、患者には食事等から十分なカルシウムを摂取させる旨や低カルシウム血症のある患者においては、本剤投与前に低カルシウム血症を治療する旨を添付文書に記載する予定である。

機構は、本薬の既承認製剤と同様の注意喚起が適切になされることを前提とすれば、回答は了承できるものとするが、製造販売後調査において引き続き血中カルシウムの減少に関して情報収集する必要があると考える。

### 3) 心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌

機構は、ビスホスホネート系薬剤の長期投与により心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌のリスクが上昇する可能性が報告されていることを踏まえ、本剤のこれまでの臨床試験成績から、これらに関する安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外における本薬投与時の安全性情報 (臨床試験、市販後安全性情報、定期的安全性最新報告 (以下、「PSUR」)、海外当局による規制情報及び文献情報) において、本薬の長期投与と心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌のリスクを明確に結論づけるデータは得られていない。また、本薬の長期安全性については、海外の報告において、本薬 5 mg 錠群、10 mg 錠群及びプラセボ群の 3 群で閉経後女性を対象に最長 10 年間投与した結果、忍容性が良好であったことが示されている (Bone HG, *et al.*, *N Engl J Med.* 2004; 350: 1189-99)。以下にそれらの事象のリスクについて、個別に説明する。

#### ① 心房細動

国内の第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) 及び第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) では、心房細動は認められなかった。また、本薬の既承認製剤について、2011 年 3 月末日までに機構へ報告した重篤な副作用においても心房細動は認められなかった。

2011 年 1 月 15 日時点で本薬の各製剤の海外での承認取得国数は、70 mg 錠/週 91 カ国、35 mg 錠/週 2 カ国、10 mg 錠/日 94 カ国、5 mg 錠/日 46 カ国、40 mg 錠/日 4 カ国、液剤 3 カ国である。2009 年 4 月 1 日から 2010 年 12 月 5 日までに入手した海外安全性情報 (海外臨床試験副作用報告及び海外市販後自発報告等) のうち、心房細動を報告事象とする重篤副作用が 72 件報告されたが、推定使用人数 (約 60 万人・年) を踏まえると、その発現割合は低いと考えられた。また、投与期間の延長に伴い、心房細動の発現件数が増加する傾

向は認められなかった。なお、米国食品医薬品局（FDA）は、ビスホスホネート系薬剤の投与において、心房細動リスクの上昇を示唆する論文（Cummings SR, *et al.*, *N Engl J Med.* 2007; 356: 1895-96）が提出されたことを受け、ビスホスホネート系薬剤であるアレンドロネート、イバンドロネート、リセドロネート及びゾレドロネートのプラセボ対照比較試験（6ヵ月～3年間の追跡調査でビスホスホネート系薬剤投与患者 19687例及びプラセボ投与患者 18358例）の評価を行い、ビスホスホネート系薬剤の投与と心房細動の発現割合に明確な関連性は認められないとする旨の見解を発表している（Update of Safety Review Follow-up to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates, 11/12/2008, CDER, FDA）。

## ② 非定型の大腿骨骨折

国内の第II相用量設定試験（GTH-42V-003試験）及び第III相実薬対照試験（GTH-42V-004試験）では、非定型の大腿骨骨折は認められなかった。本薬の既承認製剤について、2011年3月末日までに機構へ報告した大腿骨骨折を報告事象とする重篤な副作用は、ボナロン錠 5 mg で9例、ボナロン錠 35 mg で11例、ボナロン錠 5 mg から 35 mg に切り替えた症例で3例に認められている。投与開始から大腿骨骨折発生までの期間は、3年未満5例、3～5年4例、5年超3例、投与終了後1例で、他の10例は情報不十分により不明であった。

海外における PSUR No.35（調査期間：2010年7月16日から2011年1月15日）によると、これまでに非定型の大腿骨骨折として集積された重篤副作用は367例であった。本薬の投与開始から骨折までの平均的な期間は約7.5年（中央値7.6年）であり、投与期間が長期（5年超）の患者で大腿骨骨折の報告が多かった。しかし、長期に治療している患者は潜在的に骨折のリスクの高い患者である可能性があり、骨折の大半は脆弱性骨折であった。

本邦における本薬の既承認製剤（経口剤）の添付文書（2010年6月改訂）には、ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告（Kwek EB, *et al.*, *Injury.* 2008; 39: 224、Dennis M Black, *et al.*, *N Engl J Med.* 2010; 362: 1671）があるため、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与する旨を「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起しており、本剤の添付文書においても同様の注意喚起を行う予定である。

## ③ 筋及び骨格系の疼痛

国内の第II相用量設定試験（GTH-42V-003試験）及び第III相実薬対照試験（GTH-42V-004試験）では、筋及び骨格系の疼痛に関連する有害事象が認められたが、重篤な事象はなかった。第III相実薬対照試験（GTH-42V-004試験）では、投与開始直後である投与7日後までの期間で、900 µg/4週群に背部痛、筋肉痛が35 mg 錠群より多く認められた。背部痛は、900 µg/4週群で治療中に31例（19.1%）、投与開始後3ヵ月間に13例、35 mg 錠群で治療中に24例（14.7%）、投与開始後3ヵ月間に6例に発現した。筋肉痛は、900 µg/4週群で治療中に10例（6.2%）、投与開始後3ヵ月間に5例、35 mg 錠群で治療中に5例（3.1%）、

投与開始後3ヵ月間に4例に発現した。高用量のビスホスホネート系薬剤を投与した際、急性期の反応として軽度の発熱、筋肉痛、疲労感、リンパ球減少、CRP上昇及び血清亜鉛濃度減少等が生じることが知られている。この反応は一部の患者かつビスホスホネート系薬剤を初めて投与した患者に限られること、投与後1、2日以内に発現し、投与を継続しても数日程度で消失すること、また臨床検査値の変動については用量に依存すること等が報告されている(Adami S et al. *Calcif Tissue Int.* 1987; 41:326, Olson K and Van Poznak C. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13:223)。第III相実薬対照試験(GTH-42V-004試験)の900 µg/4週群で認められた背部痛及び筋肉痛についても、投与2日後以内に発現が集中しており、多くの症例で発現後1週間以内に回復していた。また、2例を除き投与初期1回のみでの発現であった。以上より、投与初期において900 µg/4週群に多く認められた背部痛及び筋肉痛は、ビスホスホネート系薬剤で知られている急性期の一過的な反応であったと考える。さらに、本薬の既承認製剤について、2011年3月末日までに機構へ報告した筋及び骨格系の疼痛に関連する疾患を報告事象とする重篤な副作用は、ボナロン錠35 mgで3例(報告事象:骨痛、関節痛、筋肉痛)、テイロック注射液で1例(報告事象:関節痛)に認められている。なお、すべての症例の発現時期は、投与開始0~15日後と投与初期であった。

2009年4月1日から2010年12月5日までに入手した海外安全性情報(海外臨床試験副作用報告及び海外市販後自発報告等)のうち、筋及び骨格系の疼痛に関連する疾患を報告事象とする重篤副作用は、284件(関節痛61件、背部痛43件、骨痛24件、尾骨痛1件、側腹部痛1件、肩胛部痛2件、筋骨格痛14件、筋肉痛36件、頸部痛4件、四肢痛53件、顎痛30件、リウマチ性多発筋痛4件、線維筋痛3件、筋膜疼痛症候群2件、膝蓋大腿部痛症候群3件、筋骨格系胸痛3件)であったが、投与期間の延長に伴い、発現件数が増加する傾向は認められなかった。

#### ④ 食道癌

国内の第II相用量設定試験(GTH-42V-003試験)及び第III相実薬対照試験(GTH-42V-004試験)では、食道癌は認められなかった。また、本薬の既承認製剤について、2011年3月末日までに機構へ報告した重篤副作用症例においても食道癌は認められなかった。

海外におけるPSUR No.35(調査期間:2010年7月16日から2011年1月15日)によると、これまでに集積された食道癌の関連疾患を報告事象とする重篤副作用は75例にみられ、このうち本薬の投与期間が確認できた症例は44例であった。本薬の投与開始からの平均的な期間は3.2年(中央値2.3年)で、3年未満が27例、3~5年が10例、5年超が7例であり、本薬の長期投与と食道癌の発現とを明確に結論づけるデータは得られていない。

機構は、以下のように考える。心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛については、既存の臨床データを踏まえると、現時点で大きな問題はないと考える。また、食道癌についても、本剤の投与経路が点滴静脈内であること及び既存の臨床データを踏まえると、それらの事象と同様に現時点で大きな問題はないと考える。なお、製造販売後調

査において引き続き心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛及び食道癌に関して情報収集する必要があると考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、本剤の骨粗鬆症における有効性は期待でき（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）、また、本薬の既承認製剤における効能・効果が「骨粗鬆症」であることも踏まえると、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすることに問題はないと考える。

#### (5) 用法・用量について

機構は、第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）の結果では、投与 12 週後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率に用量依存性が認められていないことから、本剤の用法・用量として 900  $\mu\text{g}/4$  週を選択し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。第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）においては、投与 12 週後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率を主要評価項目として本剤の用法・用量を検討した。その結果、450  $\mu\text{g}/2$  週群、900  $\mu\text{g}/4$  週群、1200  $\mu\text{g}/4$  週群及び 35 mg 錠群の腰椎（L2-L4）骨密度変化率（最小二乗平均値）はそれぞれ 3.449、3.267、2.944 及び 2.859 % とすべての投与群で同程度であり、900  $\mu\text{g}/4$  週群と 1200  $\mu\text{g}/4$  週群の用量依存性は認められなかった。有害事象の発現割合は 450  $\mu\text{g}/2$  週群 64.8 %、900  $\mu\text{g}/4$  週群 66.7 %、1200  $\mu\text{g}/4$  週群 62.1 %、副作用の発現割合はそれぞれ 13.0、14.0 及び 24.1 % であり、1200  $\mu\text{g}/4$  週群で副作用の発現割合がやや高かったものの 450  $\mu\text{g}/2$  週群と 900  $\mu\text{g}/4$  週群は同程度であり、いずれの投与群においても重篤な副作用及び臨床的に問題となる事象は認められなかった。

一方、当該試験に先立って実施された第 I 相薬物動態試験（GTH-42V-002 試験）においては、服用時の規定（服用後 30 分は横にならず、飲食（水を除く）を避ける旨）を遵守した際の 35 mg 錠と 200  $\mu\text{g}$ （点滴静脈内投与）の生物学的利用率の結果から本剤の臨床用量（推定値）は 2 週間相当量で 420.46  $\mu\text{g}$ 、4 週間相当量で 840.92  $\mu\text{g}$  と推定された。また、第 I 相単回投与試験（GTH-42V-001 試験）において、本剤 2000  $\mu\text{g}$  までの安全性及び薬物動態を検討するとともに、第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）における用量推定の指標として骨代謝マーカーについても検討した。その際、35 mg 錠開発時の第 III 相試験の結果である投与 28 日後の骨吸収マーカー（uDPD、uNTX）の減少率（約 40 %）を骨代謝マーカー変化率の目安とした。その結果、投与 28 日後における uDPD 及び uNTX の投与前からの変化率は、800  $\mu\text{g}$  投与群でそれぞれ -16.4 及び -43.2 % であり、1600  $\mu\text{g}$  投与群でそれぞれ -38.1 及び -50.9 % であった。800  $\mu\text{g}$  投与群における uNTX では十分な変化率が認められたものの、uDPD の変化率は目安とした 40 % を下回り、投与前からの統計学的な有意差も認められなかったため、800  $\mu\text{g}$  投与では効果が不十分である可能性が示唆された。なお、2000  $\mu\text{g}$  までの単回点滴静脈内投与時の安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

以上より、第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) においては明確な骨密度変化率の用量依存性は認められなかったものの、第 I 相単回投与試験 (GTH-42V-001 試験) 及び第 I 相薬物動態試験 (GTH-42V-002 試験) の結果から、35 mg 錠と同程度の有効性を示すためには約 900 µg/4 週以上の用量が必要であることから 900 µg/4 週を本剤の推奨用量と判断した。また、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) の結果から、主要評価項目とされた投与 52 週後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率において、900 µg/4 週群の 35 mg 錠群に対する非劣性が検証されたことから、本剤の用法・用量を 4 週間に 1 回 900 µg を点滴静脈内投与とすることが妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。第 I 相試験での骨代謝マーカー、薬物動態、第 II 相用量設定試験 (投与期間: 12 週間) における腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率等から、35 mg 錠と同程度の有効性を期待できる本剤の用法・用量が検討されたことについて、5 mg 錠の骨折抑制効果を本剤の成績として外挿することを企図していたのであれば、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) において腰椎骨密度変化率に関して骨折抑制効果を検証した臨床試験成績を有していない 35 mg 錠とではなく、本来であれば 5 mg 錠と比較し、また、本剤の第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) についても 5 mg 錠の開発時と同様に投与期間を 24 週間に設定した上で検討することが適切であったと考える。しかしながら、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) において、投与 52 週後における腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率に関して 35 mg 錠群に対する 900 µg/4 週群の非劣性が検証されており、また、安全性においても 35 mg 錠群と大きな違いがみられなかったこと、本薬の経口剤の投与経験は国内外で豊富にあること等を踏まえると、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) における本剤の用法・用量を 900 µg/4 週と設定したことの根拠は必ずしも十分とは言い難いものの、本剤の用法・用量として、当該試験における用法・用量 (投与頻度: 4 週間に 1 回、用量: 900 µg) を設定することは受け入れ可能と考える。

本剤の用法・用量の妥当性については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

## (6) 特別な患者集団について

### 1) 腎機能障害患者

機構は、腎からの排泄が本薬の主な体内消失経路であることから、腎機能障害のある患者に対する本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能低下患者を対象とした第 I 相臨床薬理試験 (GTH-42V-005 試験) の結果から、900 µg を単回点滴静脈内投与した際に、腎機能の低下に伴う腎クリアランスの低下及び AUC の上昇が認められたが、その程度は高度腎機能低下患者において平均すると 1.4 倍未満であった。第 I 相単回投与試験 (GTH-42V-001 試験) において、100~2000 µg 単回点滴静脈内投与したときの AUC は、用量に依存して増加することが確認されており、また、第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) では、900 µg と 1200 µg を点滴静脈内投与したときの安全性及び有効性に大きな違いは認められなかったことを考

慮すると、900 µg の 1.33 倍量となる 1200 µg 投与での安全性及び有効性は既知の範囲内で確認されているものと考えた。以上のことから、曝露量が平均 1.4 倍未満となる高度腎機能低下患者においても本剤の用量調節の必要性はないことが示唆されており、腎機能低下患者への投与においても過量投与になる可能性は低いと考える。ただし、eGFR が 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の重篤な腎機能障害のある患者への使用経験はなく安全性は確立していないため、添付文書の慎重投与の項に「重篤な腎障害のある患者」を記載して注意喚起を行う予定である。

機構は、回答は了承できるものと考えるが、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

## 2) 高齢者

機構は、高齢者における本剤の有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）及び第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）の結果について、65 歳以上と 65 歳未満に分けて有効性と安全性を検討した。

有効性（腰椎（L2-L4）骨密度変化率）については、第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）では表 11、第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）では表 12 のとおりであり、いずれの試験においても 65 歳未満及び 65 歳以上において、それぞれ 900 µg/4 週群と 35 mg 錠群との腰椎（L2-L4）骨密度変化率は同程度であった。

表 11 第 II 相用量設定試験における腰椎（L2-L4）骨密度変化率（PPS）[65 歳未満・65 歳以上]

区分	投与群	n	腰椎骨密度変化率 (%) <sup>a)</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	35mg 錠群との 変化率の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
65 歳 未満	450 µg/2 週群	22	4.209±0.566	0.600 [-1.043, 2.242]
	900 µg/4 週群	20	3.467±0.589	-0.142 [-1.770, 1.486]
	1200 µg/4 週群	23	3.608±0.564	-0.002 [-1.589, 1.586]
	35 mg 錠群	19	3.610±0.619	—
65 歳 以上	450 µg/2 週群	32	2.805±0.651	0.051 [-1.698, 1.801]
	900 µg/4 週群	31	3.340±0.652	0.586 [-1.168, 2.340]
	1200 µg/4 週群	33	2.613±0.629	-0.140 [-1.879, 1.599]
	35 mg 錠群	33	2.753±0.655	—

a) 主効果として投与群、共変量として施設（カテゴリ変数）及びベースラインの腰椎（L2-L4）骨密度を含む共分散分析により算出

表 12 第 III 相実薬対照試験における腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率 (PPS) [65 歳未満・65 歳以上]

区分	投与群	n	腰椎骨密度変化率 (%) <sup>a)</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	変化率の群間差 <sup>b)</sup>
				最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]
65 歳 未満	900 µg/4 週群	63	6.268±0.526	0.099±0.676 [-1.240, 1.438]
	35 mg 錠群	59	6.169±0.531	
65 歳 以上	900 µg/4 週群	85	6.447±0.469	0.446±0.562 [-0.664, 1.557]
	35 mg 錠群	85	6.001±0.443	

a) 共変量として施設 (カテゴリ変数) 及びベースラインの腰椎 (L2-L4) 骨密度を含む  
共分散分析により算出

安全性については、第 II 相用量設定試験 (GTH-42V-003 試験) では表 13 のとおりであり、65 歳未満のサブグループにおける有害事象、副作用ともに 450 µg/2 週群の発現割合は他の投与群と比較して低かったが、それ以外の投与群では同程度の発現割合であり、年齢別 (65 歳未満と 65 歳以上) による用法・用量及び製剤別の一定の傾向は認められなかった。

表 13 第 II 相用量設定試験における有害事象及び副作用の発現割合 [65 歳未満・65 歳以上]

区分	投与群	n	発現割合 (%)	
			有害事象	副作用
65 歳 未満	450 µg/2 週群	22	59.1	9.1
	900 µg/4 週群	21	71.4	23.8
	1200 µg/4 週群	24	66.7	29.2
	35 mg 錠群	21	76.2	33.3
65 歳 以上	450 µg/2 週群	32	68.8	15.6
	900 µg/4 週群	36	63.9	8.3
	1200 µg/4 週群	34	58.8	20.6
	35 mg 錠群	34	70.6	20.6

第 III 相実薬対照試験では表 14 のとおりであり、年齢 65 歳未満のサブグループにおける有害事象の発現割合は、本剤 900 µg/4 週群 (83.3%) と比較し、35 mg 錠群 (93.9%) において高い傾向が認められたが、これは主に胃腸障害 (SOC 分類) に含まれる有害事象の発現割合がそれぞれ 900 µg/4 週群 27.3%、35 mg 錠群 42.4%であったことが影響したためと考えた。一方、副作用の発現割合は、35 mg 錠群 (6.1%) と比較し、900 µg/4 週群 (15.2%) において高い傾向が認められており、筋骨格系および結合組織障害 (SOC 分類) における両群の発現割合の差が影響したと考えられたが、投与開始直後を除き、その後の発現割合に違いはなかった。年齢 65 歳以上のサブグループにおける有害事象の発現割合は、35 mg 錠群 (85.6%) と比較し、900 µg/4 週群 (91.7%) において高い傾向が認められたが、胃腸障害 (SOC 分類) に含まれる有害事象は、それぞれ 37.5 及び 35.1%と同程度であった。

表 14 第 III 相実薬対照試験における有害事象及び副作用の発現割合 [65 歳未満・65 歳以上]

区分	投与群	n	発現割合 (%)	
			有害事象 (重篤な有害事象)	副作用 (重篤な副作用)
65 歳 未満	900 µg/4 週群	66	83.3 (0.0)	15.2 (0.0)
	35 mg 錠群	66	93.9 (3.0 <sup>a)</sup> )	6.1 (0.0)
65 歳 以上	900 µg/4 週群	96	91.7 (4.2 <sup>b)</sup> )	18.8 (0.0)
	35 mg 錠群	97	85.6 (4.1 <sup>c)</sup> )	20.6 (1.0 <sup>d)</sup> )

a) 2 例 (乳癌、白内障)

b) 4 例 (糖尿病、白内障、大腸癌、腎細胞癌)

c) 4 例 (網膜剥離、水腎症、血圧上昇、脱水)

d) 1 例 (網膜剥離)

以上より、年齢 65 歳未満と 65 歳以上における本剤の有効性及び安全性は 35 mg 錠と比較して大きな違いは認められず、高齢者における本剤の有効性及び安全性に大きな問題はないものと考えた。

機構は、表 14 のとおり、900 µg/4 週群における 65 歳以上のサブグループでは 65 歳未満のサブグループと比べて重篤な有害事象の発現割合が高い傾向を示したことを除いて、年齢別 (65 歳未満と 65 歳以上) による本剤と 35 mg 錠との有効性及び安全性に違いは認められなかったとの申請者の回答を了承するが、本剤が特に高齢者に多く使用されることが予想されることから、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

### 3) 男性患者

機構は、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) における男性患者が少数であったことから、男性患者における本剤の有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性については、第 III 相実薬対照試験 (GTH-42V-004 試験) における女性患者の投与 52 週後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率 (平均値±標準偏差、以下同様) は、900 µg/4 週群及び 35 mg 錠群でそれぞれ 6.378±3.436 (n=141) 及び 6.035±3.796 (n=133) %であった。一方、男性患者では、それぞれ 3.000±4.544 (n=7) 及び 3.859±3.507 (n=11) %であった。これらの結果から、骨密度増加効果が性別で異なる可能性があると考え、投与 52 週後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率と性別の散布図を検討した結果、ほとんどの男性患者で骨密度増加が認められ、また、1 例を除き 900 µg/4 週群又は 35 mg 錠群の女性患者のデータの分布範囲内に含まれた。なお、900 µg/4 週群の男性患者 1 例については、女性患者の骨密度変化率の分布範囲よりも低値を示したが、その乖離は小さく著しい外れ値とは言えないと考えられた。以上より、男性患者と女性患者の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率に明確な違いはないと考えた。

安全性については、男性患者における有害事象の発現割合は、900 µg/4 週群及び 35 mg 錠群でそれぞれ 57.1 (4/7 例) 及び 83.3 (10/12 例) %、副作用の発現割合はそれぞれ 14.3 (1/7 例) 及び 33.3 (4/12 例) %であった。有害事象、副作用ともに、個々の有害事象について、全体との比較で大きな違いはなく、また、男性患者に多くみられた事象はなかったこと、さ

らに、男性患者に限られていたことも踏まえると、男性患者における群間差は偶発的な結果であると考えた。

機構は、回答は了承できるものとするが、添付文書において、男性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き男性患者における有効性及び安全性に関して情報収集する必要があると考える。

#### (7) 製造販売後調査の計画について

機構は、ビスホスホネート系薬剤の長期投与による心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌のリスク上昇の可能性も踏まえ、本剤の製造販売後調査計画について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の製造販売後調査は長期処方が予想される薬剤であることから、本剤使用実態下における安全性及びその他の適正使用情報の把握を目的として、観察期間を本剤投与開始から52週間(約1年)、調査予定症例数を3000例として長期使用についての特定使用成績調査を実施する予定である。心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌については、当該製造販売後調査において収集した有害事象から発現割合、発現例数、発現件数と投与期間(回数)を検討する予定である。

機構は、本薬の経口剤の投与経験は国内外において豊富にあるのに対し、4週間に1回点滴静脈内投与での開発は国内のみで行われ、長期投与時の安全性情報は限られていることを踏まえ、骨折抑制効果の確認も含め、製造販売後調査の詳細についてさらなる検討を求めているところである。

### III. 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

後日報告。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、4週間に1回点滴静脈内投与のビスホスホネート系薬剤であり、骨粗鬆症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられるが、胃腸障害、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、低カルシウム血症の発現及び腎機能障害患者、高齢者等における安全性、男性患者における有効性及び安全性等については、引き続き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、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 10 月 5 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ボナロン点滴静注バッグ 900 µg (ボナロン点滴静注用バッグ 900 µg から変更)
[一 般 名]	アレンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 2 月 15 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、4 週間に 1 回医療機関において点滴静脈内投与することが必要な本剤について、ビスホスホネート系薬剤の経口剤と比べて来院に係る身体的負担や侵襲性等の観点から、医療現場においてどの程度受け入れられるのか（経口剤からの切り替え投与又は新規開始）不明であるものの、ビスホスホネート系薬剤の経口剤のような服用時の制約（吸収抑制や食道等の上部消化管における副作用回避の観点から朝食の 30 分以上前に服用する必要があり、服用後少なくとも 30 分は横にならない等）がない新たな治療の選択肢になり得ると考えた。ただし、第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）では 35 mg 錠群と 900 µg/4 週群における胃腸障害の副作用の発現割合（35 mg 錠群：3.7 %、900 µg/4 週群：4.9 %、）に大きな違いがみられていないことを勘案すると、本剤においても製造販売後調査で引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から経口剤の投与が禁忌とされている食道通過を遅延させる障害のある患者、30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者に対する本剤の有効性及び安全性について、製造販売後調査において情報収集する必要があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、胃腸障害に関して情報収集することに加え、前述のような経口剤の投与が禁忌とされている患者に対する本剤の有効性及び安全性についても、製造販売後調査において情報収集するよう求めた（詳細は、「(5) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

#### (2) 有効性（骨折抑制効果）について

機構は、以下のように考えた。第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）では、主要評価項目の腰椎（L2-L4）骨密度変化率について本剤 900 µg/4 週の 35 mg 錠に対する非劣性が示されている。しかしながら、本剤 900 µg/4 週の骨折抑制効果として、骨折抑制効果が検証されている 5 mg 錠の成績を外挿することを企図していたのであれば、骨折抑制効果を検証した臨床試験成績を有していない 35 mg 錠と腰椎骨密度変化率を比較検討するのではなく、本来であれば 5 mg 錠と比較検討することが適切であったと考えた。一方、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」において、本薬は骨密度増加効果及び骨折抑制効果に係る国内外のエビデンスをもとに総合評価としてグレード A と評価されている薬剤であること、本剤は経口剤が服用できない患者へ投与することを可能にし、経口剤のような服用時の制約がない新たな治療の選択肢になり得ると考えられることを踏まえると、第 III 相実薬対照試験（GTH-42V-004 試験）の成績や、既承認製剤の骨折抑制効果の成績も踏まえ、本剤 900 µg/4 週の有効性は期待できると判断することに大きな問題はないと考えた。ただし、本剤 900 µg/4 週の骨折抑制効果に関しては製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、経口剤投与時の骨折抑制効果と比較検討できるよう、本剤 900 µg/4 週の骨折抑制効果に関して製造販売後調査において情報収集するよう求めた（詳細は、「(5) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。また、35 mg 錠の製造販売後調査（観察期間：3 年間）が実施中（調査実施期間：2007 年 4 月 27 日～実施中）であり、当該調査において 35 mg 錠の骨折抑制効果に係る情報収集がなされていることから、現時点で提出が可能な投与 2 年目までの成績（骨折抑制効果）について説明するよう求めた。

申請者は、投与 2 年目までの中間データ（最終データは平成 ■年■月を目途に提出予定）を示した上で、以下のように回答した。胸腰椎の X 線写真による骨折判定データの投与前後値を有する ■例のうち、胸腰椎の新規骨折発生率は ■%（■例）であり、5 mg 錠の 2 年間投与の第 III 相比較試験（RC217A302 試験）における胸腰椎の新規骨折発生率 12.2 %（20/164 例）の結果と直接比較はできないものの、35 mg 錠の新規骨折抑制効果を否定する結果ではないと考える。

機構は、今後実施される製造販売後調査において本剤の骨折抑制効果を検討するとともに、35 mg 錠の最終データ（骨折抑制効果）も確認する必要があると考えるが、現時点では本剤の有効性に関して大きな問題はないと考え、回答を了承した。

### (3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の骨粗鬆症における有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えること、また、本薬の既承認製剤における効能・効果が「骨粗鬆症」であることも踏まえると、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすることに問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

用法・用量については、本剤の第 II 相用量設定試験（GTH-42V-003 試験）の投与期間は 12 週間と骨密度の変化を評価する上で短期間と考えられたことから、第 III 相実薬対照試験

(GTH-42V-004 試験)における本剤の用法・用量を 900 µg/4 週と設定したことの根拠は必ずしも十分とは言い難いものの、投与 52 週後における腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率に関して本来であれば 5 mg 錠と比較すべきではあったが 35 mg 錠群に対する 900 µg/4 週群の非劣性が検証されており、また、安全性においても 35 mg 錠群と大きな違いがみられなかったこと、本薬の経口剤の投与経験は国内外で豊富にあること等を踏まえた上で、本剤の用法・用量として、「通常、成人には 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 µg を 30 分以上かけて点滴静脈内投与する」と設定することは受け入れ可能と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (4) 特別な患者集団 (男性患者) について

機構は、本剤の臨床試験における男性患者の検討例数が少なく、男性患者における本剤の有効性及び安全性について結論付けることが困難であるものの、臨床試験成績から性差による明確な違いはみられず、本薬の既承認製剤と同様に、男性患者に対する投与を否定する必要はないと考える。しかしながら、製造販売後調査を実施中の 35 mg 錠と同様に、男性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を添付文書に記載し、また、製造販売後調査において引き続き男性患者における本剤の有効性及び安全性に関して情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (5) 製造販売後調査の計画について

申請者は、本剤は長期処方が予想される薬剤であることから、使用実態下における安全性及びその他の適正使用情報の把握を目的に、観察期間を投与開始から 52 週間 (約 1 年)、調査予定症例数を 3000 例とした長期使用についての特定使用成績調査を実施する予定であり、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌について、当該調査において収集した有害事象から発現割合、発現例数、発現件数と投与期間 (回数) を検討する予定であると説明している。

機構は、以下のように考えた。申請者が計画している事項に加えて、胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、低カルシウム血症の発現、腎機能障害患者、高齢者における安全性、並びに男性患者や経口剤の投与が禁忌とされている患者における有効性及び安全性についても、情報収集する必要があると考えた。なお、本剤の 4 週間に 1 回点滴静脈内投与での開発は国内のみで行われ、長期投与時の安全性情報は限られていること、本申請において本剤の骨折抑制効果に関する検証試験は実施されていないことを勘案すると、経口剤投与時の骨折抑制効果と比較検討できるようなデザインによる製造販売後調査を別途実施することが必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後調査について再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。機構の指摘を受け、長期使用についての特定使用成績調査については、35 mg 錠の特定使用成績調査と同様に調査予定症例数を 例と変更する (当初は 3000 例) が、35 mg 錠の骨折抑制効果の製造販売後調査結果と比較検討するために、調査予定症例数 例、観察期間 3 年間の特定使用成績調査を別途実施する。製造販売後調査においては、

心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌に加え、胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、低カルシウム血症の発現及び腎機能障害患者、高齢者における安全性、並びに男性患者、経口剤の投与が禁忌とされている患者における有効性及び安全性に関する情報も収集する。また、本剤の投与期間及び投与回数情報を収集することにより、投与遵守状況についても情報収集する。

機構は、以上の回答を了承した。

#### (6) 販売名について

本剤の販売名について、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時

変更後（下線部変更）

ボナロン点滴静注用バッグ 900 µg → ボナロン点滴静注バッグ 900 µg

### III. 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機構の判断

#### 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を実施した。その結果、治験依頼者は、臨床検査業務の委託先との契約において、当該業務に関する資料の保存期間を適切に定めていなかったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された承認申請資料に基づいて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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（誤った被験薬の払い出し）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて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。

### IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	上から 10 行目	Russell RG, <i>Bone</i> ,2011; <u>in press</u>	Russell RG, <i>Bone</i> ,2011; <u>49: 2-19</u>

### V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

骨粗鬆症

[用法・用量]

通常、成人には4週に1回アレンドロン酸として900 µgを30分以上かけて点滴静脈内投与する。