

# 審査報告（1）

平成 12 年 10 月 17 日

## 1. 申請品目

[販売名]	フォサマック錠 5（フォサマックス錠 5 から改名）、 ボナロン錠 5mg
[一般名]	アレンドロン酸ナトリウム水和物
[申請者]	萬有製薬株式会社、帝人株式会社
[申請年月日]	平成 10 年 1 月 7 日
[申請時の効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時の用法・用量]	通常成人にはアレンドロン酸として 5mg を 1 日 1 回、毎朝起床時に水約 180mL 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。
[特記事項]	なし

## 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

### イ. 起源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（以下、アレンドロネート）は、ビスホスホネート系化合物であり、骨吸収の抑制により骨量を増加させて骨強度を高めることを期待されて医薬品開発が進められた。

ビスホスホネート系化合物としてはエチドロン酸二ナトリウム（ダイドロネル®）が 1990 年 9 月に異所性骨化、骨ペーチェット病治療薬として承認され、1996 年に骨粗鬆症の効能追加承認を受けている。

海外においては、イタリアで 1993 年に承認されたのを始め 72 カ国で販売されている。

本邦においては、

悪性腫瘍による高 Ca 血症を対象に静注剤の開発を行い、1994 年 4 月に承認されている。今回申請の経口剤は、新投与経路医薬品である。

### ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤はアレンドロネート 5mg を含む経口製剤である。原体アレンドロネートは既に静注剤と同時に承認されたアレンドロン酸ナトリウム水和物「萬有」及びアレンドロン酸ナトリウム水和物「帝人」である。

本剤の規格として 確認試験、溶出試験、含量均一性試験及び  
び 定量法が設定されている。アレンドロネートの定量は、  
を用いて実  
施されている。  
機器審査センター（以下、審査センター）は 提  
の提出を求めた。これに対し、申請者は  
出したが、 再解析を指示した。申請者は再解析し  
た結果を提出し、審査センターでこれを検討したところ、正しく解析されていると判断し  
たので、回答を了承した。  
定量法の分析バリデーションに関して、  
再解析を指示した。申請者より提出された  
再試験結果から、 ことが確認されたので、審査セ  
ンターは 解析を了承した。  
本剤は生物学的利用率（BA）が極めて低いことから、製剤設計について尋ねた。これに  
対し、申請者は本薬を含めビスホスホネート化合物は共通して BA が低いことから、  
と回答した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

#### ハ. 安定性に関する資料

本剤に対し、長期保存試験（25°C、暗所、PTP 包装、36 カ月）、加速試験 [40°C/75%RH、  
PTP 及び高密度ポリエチレン (HDPE) 瓶包装、暗所、6 カ月] 及び苛酷試験（60°C、暗所、  
3 カ月； 25°C/84%RH、3 カ月； 蛍光燈 1000 lux、50 日あるいは近紫外線蛍光燈、24 時間）  
が実施された。長期保存試験では微量な の生成が観測  
された以外に経時変化は認められなかった。加速試験においても PTP 包装で  
の微量な生成が認められたが、他の試験項目あるいは HDPE 瓶包装で  
は経時変化は認められなかった。苛酷試験の結果、本剤は温度及び光に対しては安定であ  
り、また、湿度苛酷条件においても硬度の低下等が認められたものの品質上問題ないもの  
と判断された。

申請者は長期保存試験結果に基づき有効期限を「室温保存、3 年」と設定した。審査セン  
ターはこの設定を妥当と判断した。

#### ニ. 毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて経口投与で実施されている。LD<sub>50</sub>  
値はマウスで 966～1280mg/kg、ラットで 470～790mg/kg、イヌで 200mg/kg 以上と判断され  
ている。

反復投与毒性試験はラット 14 及び 53 週間、イヌで 14、27 及び 53 週間経口投与で実施

されている。ラット及びイヌにおいて、血清カルシウム(Ca)及びリン(Pi)濃度の低下、アルカリホスファターゼ(ALP)の低下、一次海綿骨量の増加等、またラットで尿中 Ca 排泄量の減少等の本薬の薬理作用である骨吸収の抑制に基づくと考えられる変化が用量依存的に認められている。ラットでは、更に本薬の骨吸収抑制作用に関連した変化として、鼻甲介の肥厚、一次海綿骨量の増加による骨髓腔の減少に伴うと考えられる赤血球数の減少が認められている。イヌでは 14 週でみられた腎尿細管の変性及び鉱質沈着は 53 週では 1 例にみられたのみである。種々の反復投与毒性試験における最低無毒性量はラットの雄で 2.5mg/kg、雌で 0.5mg/kg 未満、イヌの雌雄で 2mg/kg と判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施されている。雌雄ラットを用いた繁殖能試験において、親動物の繁殖能に影響は認められず、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験で胚致死作用及び催奇形性は認められていない。分娩時期での母動物の死亡あるいは難産が観察されているが、Ca の影響を調べる探索的試験により本薬の薬理作用に関連した母動物の低 Ca 血症に起因する変化と考察されている。無毒性量は親生殖能の雄で 3mg/kg、雌で 1.25mg/kg、胎児で 5mg/kg、出生児で 5mg/kg と判断されている。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び肝細胞アルカリ溶出試験を実施している。その結果、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験を除いて、いずれも陰性結果が得られている。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験でみられた陽性結果は、統計学的な有意差はあるものの最高値でも 5.5% と低い点、細胞毒性のみられる高用量(8mM)での反応である点、*in vivo*で染色体異常誘発性を示唆するデータが得られていない点等を考慮すれば、生体にとって問題となるものではないと考えられる。

がん原性試験はマウス 92 週間及びラット 105 週間経口投与で実施されている。雌マウスの高用量群でハーダー腺腫の増加が認められたが、背景データに近似した値であり、過形成に増加がみられないことから、投与に関連しない変化と考察している。ラットでは甲状腺傍濾胞細胞腺腫の発現頻度にわずかな増加が認められたが、背景データの範囲内であり、過形成の増加も認められることから投与に関連しない変化と考察している。

骨に対する影響をみるために成熟イヌを用いた 14 週間投与の標的臓器作用試験、157 週間経口毒性試験及び骨リモデリングに関する 32 週間試験が実施されている。その結果、14 週間試験において、肋骨における一次海綿骨量の増加が認められたが、骨端の閉鎖されている大腿骨には一次海綿骨量の増加は認められず、157 週間試験では自然骨折あるいは骨軟化症は認められていない。更に骨折修復試験において骨の強度、骨量及び構造に変化は認められていない。

食道への刺激性に関する検証において、本薬が pH2.0 以下では食道粘膜に対して刺激性が生じることが考えられ、これを防止するためには服用方法を厳守することが重要であるとしている。

審査センターでは腎臓及び腺胃に鉱質沈着を伴った壞死が認められていることから本薬

投与との関連性について説明を求めた。これらの変化は本薬投与によるものであり、鉱質沈着は壞死を起こした組織に認められることから、壞死に付随した二次的変化である異栄養性鉱質沈着と考えられるとの申請者の回答を了承したが、これらの考察は新たな項（鉱質沈着についての補足説明）を設け概要へ反映させた。また、審査センターでは毒性試験及び臨床試験の副作用として高頻度に認められている消化管障害について類薬及び臨床用量との比較を含めて考察を求めた。これらの消化管障害は経口投与された本薬の直接作用と考えられるが、類薬のビスホスホネート系化合物に共通してみられる作用であり、また、本薬の作用の強さは臨床用量を考慮した場合に他のビスホスホネート系化合物とほぼ同等であったとの回答が得られ、これを了承し、概要へ反映させた。

ラットがん原性試験において、高用量群で高い死亡率により試験を中止し、中間用量を最大耐量としたことの妥当性について説明を求めた。高用量群は 7.5mg/kg で開始されたが、消化器障害に基づく死亡例がみられたために、5mg/kg に減量し継続したが累積死亡率の増加により、がん原性評価に不適切であるとして投与 43 週目に高用量群の試験を中止した。中間用量は高用量群の 1/2 量であり、通常がん原性試験で用いられる最小の公比であることから、最終的にこの 3.75mg/kg を最大耐量として発がん性を評価することには問題ないと考えられたとの回答を了承した。

以上、審査センターでは本剤の毒性に関する申請資料について、特段の問題はないと判断している。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬は破骨細胞のたんぱくチロシンフォスファターゼ (PTP) 活性を濃度依存性に抑制し ( $IC_{50}$  : 3  $\mu$  mol/L) 、破骨細胞のNa<sup>+</sup>非依存性H<sup>+</sup>放出を前処置濃度に依存して抑制した ( $IC_{50}$  : 約0.022pmol/mm<sup>2</sup>) 。また、骨吸収抑制作用を発現する投与量 (0.03mg/kg) を幼若ラットに皮下投与したところ、骨芽細胞面に比較して破骨細胞面に約8倍多く分布することが確認された。以上から考察すると、本薬は骨吸収面に選択的に結合し、破骨細胞下の酸性閉鎖環境で遊離して、破骨細胞活性化に必須のたんぱくチロシンキナーゼ (c-Src) を制御するPTPを抑制することにより、H<sup>+</sup>放出を抑え、骨吸収抑制作用を示すと考えられる。

一方、成熟マウスにRIラベルした本薬を0.03mg/kg皮下投与し、49日後に大腿骨遠位部の海綿骨における本薬の分布及び骨形態を検討したところ、分布した本薬の上への新生骨形成がミクロオートラジオグラフィにより確認され、形態学的にも骨成長に影響を及ぼさないことが示された。本薬が骨形成に影響しないことは、脛骨骨髓を機械的に除去したラットにおいて、初期の海綿骨形成過程における骨量には0.04mg/kgでも影響を及ぼさず、その後の骨髄腔再生過程において2  $\mu$  g/kg以上で海綿骨吸収による骨量減少を有意に抑制したことでも示された。

閉経後骨粗鬆症のモデルとして両側卵巣摘出ラットにおける骨量減少に対する本薬の作用を検討したところ、摘出翌日から2ヵ月間あるいは1年間の経口投与で、1mg/kg以上 (2

カ月)ないし0.5mg/kg(1年間)で、骨量減少を抑制した。更に、腰椎の骨強度は、0.5mg/kgの1年間経口投与により、卵巣非摘出ラットと同様の値を維持した。卵巣摘出6ヶ月後の骨量減少ラットに対する、週に2回、1年間の皮下投与は、0.018mg/kg/回で、腰椎の骨量、骨灰分重量及び骨強度を卵巣摘出溶媒処置群に比して増加させた。また、骨量や骨灰分重量と腰椎の力学的強度の間には、正の相関が認められ、骨量の増加が骨強度に反映されていることが示唆された。また、両側卵巣を摘出した成熟ヒヒに0.05及び0.25mg/kgを2週間に1回、2年間静脈内投与した結果では、卵巣摘出によって増加する骨代謝マーカー(血清ALP活性、血清オステオカルシン濃度、血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ活性及び尿中リジルピリジノリン濃度)は、本薬投与により卵巣非摘出群のレベルで推移した。また、腸骨稜の骨生検試料及び腰椎の海綿骨量の減少、腰椎の骨梁幅の減少を抑制し、更に、皮質骨の粗鬆性(ハバース管とフォルクマン管の総面積の皮質骨面積に対する割合)の増加を皮質骨構造に影響を与えることなく抑制した。腰椎の骨強度にも増加が認められ、この骨強度と骨塩密度の間には正の相関が認められたことから、骨量の増加は骨強度の増加に反映すると考えられた。

また、ラットにおける坐骨神経切断による後肢不動化モデル及び甲状腺機能亢進症モデルにおける骨量減少に対しても本薬は抑制作用を示した。その他、投与頻度の骨量に及ぼす影響を卵巣摘出ラットで検討したところ、総投与量が同じ場合には投与回数が多い方が効果的であった。

ビスホスホネート系薬物では骨吸収抑制作用とともに骨石灰化障害作用があり、骨折治癒を遅延させることが報告されている。本薬は、卵巣摘出による骨量減少モデルにおいて、長期間投与(ラット1年、ヒヒ2年)を行っても、骨量減少を抑制する投与量では、骨石灰化障害を示唆する結果は得られていない。更に、正常イヌに1mg/kgを3年間経口投与した試験でも、骨代謝回転抑制による骨石灰化速度の減少は認められるが、微小骨折、骨軟化症を疑わせる結果は得られなかった。また、イヌ骨折モデルにおいて、骨折前9週間、骨折後16週間2mg/kgを経口投与しても、骨折治癒に影響を与えることはなかった。

類薬との比較において、エチドロン酸二ナトリウムは、破骨細胞のNa<sup>+</sup>非依存性H<sup>+</sup>放出抑制作用においては本薬の約10倍量必要であり、卵巣摘出ラットにおける骨量減少抑制作用においては約100倍量の投与によっても海綿骨量の減少抑制がみられたのみで、逆に類骨増加傾向を伴う骨石灰化速度の減少が認められ、骨石灰化障害が疑われた。また、骨吸収抑制作用を発現する投与量では、破骨細胞面と骨芽細胞面への分布に選択性は認められなかつた。

審査センターでは、まず、破骨細胞活性抑制作用機序の説明としてPTP活性抑制作用以外の可能性に関する考察を求めた。その結果、ビスホスホネート系薬物による破骨細胞活性抑制機序は完全に解明されているわけではなく、PTP活性抑制作用以外の代表的な可能性として、ステロール生合成の制御を介したGTP結合たんぱくのプレニル化の阻害作用、骨芽細胞を介した破骨細胞活性を抑制する液性因子放出の可能性が文献情報として示された。

また、審査センターは老人性骨粗鬆症（退行期骨粗鬆症Ⅱ型）への本薬の有効性に関する考察を求めたところ、老人性骨粗鬆症では骨芽細胞機能の低下とともにCa吸収低下による二次性副甲状腺機能亢進による骨減少が考えられること、そして骨代謝が高回転型になっている場合が少なくないことを挙げ、これに対しても、本薬は骨吸収を抑制することにより骨形成のバランスを改善し、骨代謝回転も抑制することから有効ではないかとの説明がなされた。

更に、エチドロン酸二ナトリウムは低用量では骨芽細胞に比して破骨細胞へ選択性的な分布を示すことから、選択性がないとの記載の妥当性について説明を求めたところ、エチドロン酸二ナトリウムは本薬と破骨細胞内での作用が異なるとの報告があり、薬効発現にはより高用量が必要であり、薬効を示すのに必要な高用量では選択性がなくなるのではないかとの説明がなされ、審査センターはこれを了承した。

#### ヘ. 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

本薬の薬物動態はラット、イヌ、サル及びヒトで検討されている。

本薬の経口吸収性は低く、<sup>14</sup>C-アレンドロネートを用いた動物実験においても、経口投与後わずかに血漿中に放射能を認める程度であった。本薬が骨に特異的に蓄積することから、脛骨に蓄積した放射能からBAを算出すると、上記実験動物では0.95～1.76%であった。ラットの吸収率は食餌の影響を強く受け、絶食下に比して非絶食下では吸収率は著しく減少した。

雌雄ラットに<sup>14</sup>C-アレンドロネートを経口投与した試験では、血漿より3～7倍高濃度の放射能が骨、腎臓及び気管に認められた。組織内分布について性差は認められなかった。骨及び気管の放射能は投与24時間後においても高値を示した。なお、静脈内投与実験によって本薬の骨からの消失は極めて遅く、半減期は180～240日であることが既に明らかにされている。ラットに<sup>14</sup>C-アレンドロネートを7日間連続投与すると、骨及び気管中の放射能は単回投与時のそれの7倍に増加した。

ラットに<sup>14</sup>C-アレンドロネートを経口投与した実験では、本薬はほとんど吸収されず糞中に排泄された。尿中には投与した放射能の0.46%が排泄され、ごくわずか経口吸収される可能性が示唆された。なお、本薬は全く代謝を受けないことが既に明らかにされている。

ヒトを対象とした薬物動態は、健常成人男子を対象とした朝食2時間前経口投与試験(5～40mg 単回及び20mg 7日間連続)及び朝食3時間後投与試験(20mg 14日間連続)が第I相試験として実施された。更に、閉経後女性を対象とした前期第II相試験(10mg、7日間経口投与、初回のみ朝食2時間前、以降朝食30分前)並び閉経後女性を65歳以上(高齢者)及び60歳未満(非高齢者)の2群に分けて実施された臨床薬理試験においても加齢のBAに及ぼす影響が検討されている。

その結果、吸収率が極めて低く、健常成人男子を対象とした単回投与試験では、高用量群でわずかに血清中に本薬を検出するのみで、十分な解析データは得られていない。その

時の本薬の尿中排泄率は 0.65～1.41% であった。また、連続投与によっても尿中排泄率は変化しないことが、健常成人男子あるいは閉経後女性を対象とした 7 日間連続投与前期第Ⅱ相試験から明らかとなった。なお、閉経後女性を対象としたこの第Ⅱ相試験における本薬の尿中排泄率は健常成人男子を対象とした第Ⅰ相試験で認められた排泄率より、低下しており、この低下は閉経後女性を対象とした試験では、投与と食事までの時間が 30 分と短く、吸収が抑制されたためと考察されている。

閉経後女性を対象として加齢の BA に及ぼす影響を検討したところ、高齢者及び非高齢者の尿中排泄率から算出される BA はそれぞれ 2.83 及び 2.49% であり、両者はほぼ同等と考えられた。

海外においても閉経後女性を対象とした試験が実施され、薬物動態試験並びに食事及び胃内 pH の影響が検討された。尿中排泄率から算出された BA は投与量 5～40mg において 0.60～0.79% であり、我が国に比して低値を示した。投与後 2 時間後に朝食をとった時に比べ、投与後 30 分あるいは 1 時間後に朝食をとった場合の尿中排泄率は 40% 程度減少した。また、本薬の経口投与と同時にコーヒーあるいはオレンジジュースを摂取すると尿中排泄量は約 60% 程度減少した。また、ラニチジンを静脈内定速注入し、胃内 pH を 6 とすると、尿中排泄量は 2 倍に増加し、本薬の吸収性は胃内 pH の上昇により増大することが示唆された。

審査センターは BA を尿中排泄率から算出することの妥当性及び日本人が白人より本薬の尿中排泄率が高い（吸収が良い）ことの理由について尋ねた。これに対し申請者は、本薬の腎クリアランスの線形性が、実際の臨床血漿中濃度範囲を超える濃度まで成立することが示されており、  
、投与範囲内において腎クリアランス〔尿中排泄／血漿中濃度曲線下面積(AUC)〕は一定であると考えられるので、本薬の尿中排泄率から BA を算出することは妥当であると回答した。審査センターは本回答を妥当と判断した。また、日本人が白人より尿中排泄率が高い理由は、静脈内投与では尿中排泄率に両人種間に差が認められないことから、吸収率の差に起因すると回答した。投与後食事までの時間が両実験でほぼ同一（2 時間）であるにもかかわらず、吸収率に差が生じた原因として消化管局所の多価金属濃度の差、脂質及びたんぱく質摂取量の差、消化管の長さ、腸管の透過性の違い等が複合的に影響している可能性が考えられると申請者は考察した。更に、本薬は Ca とキレートし、難溶化することから、日本人において Ca 摂取量が少ないことも関与している可能性があると申請者は回答した。審査センターはこれらの回答を了承し、概要に反映させた。

## ト. 臨床試験成績に関する資料

### 1) 資料概要における臨床試験結果の概略

#### 第Ⅰ相試験：

海外臨床試験において、閉経後女性に対する 5～80mg 単回投与時の安全性が確認されていましたことより、本邦での単回投与試験は、健常成人男子を対象とし、5mg、10mg、20mg 及び

40mg（各群 n=5～6）について検討が行われた。その結果、5mg 群で本剤との関連性が不明な GPT の上昇を 1 例に認めたが、他に臨床上問題となる異常はみられなかった。また、血清中薬物濃度の測定ポイントは、投薬前並びに血中濃度がピークになると推定される投与後 2 時間のみとした。5mg 群及び 10mg 群では定量限界（ ng/mL）未満であり、20mg 群では 6 例中 2 例（13.1、18.3ng/mL）、40mg 群では 6 例中 4 例（13.8～79.3ng/mL）の定量が可能であった。投与後 48 時間までの累積尿中薬物排泄率は投与量の 0.65～1.41% であった。

引き続き、20mg 1 日 1 回 7 日間の連続投与試験を実施した（n=6）。1 例に GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP 及び ALP の上昇と血清 P の低下、他の 1 例に GPT 及び ALP の上昇、また、別の 1 例に血清 Ca の低下がみられた。なお、この試験中 CPK の上昇が 3 例にみられたが、アイソザイム測定を行ったところ筋肉由来であり、運動によるものと判断された。

連続投与試験で観察された肝機能検査値の異常変動が本剤によるものか、あるいは入院による長期拘束の影響によるものかを検討するため、更に 20mg を 1 日 1 回 14 日間連続投与する試験が実施された（n=9）。本試験は入院期間を最小限に抑え、可能な限り被験者の普段の生活に近い状態が維持出来るよう配慮された。その結果、本試験では肝機能検査値の異常変動はみられず、また、自他覚症状も発現しなかったことから安全性に問題はないと考えられた。

以上の結果から、健常成人男子における本剤 5mg～40mg 単回投与時及び 20mg 連続経口投与時の安全性が確認され、第Ⅱ相試験に進めて差し支えないと判断された。

#### 前期第Ⅱ相プレパイロット試験（閉経後女性を対象とした単回及び 7 日間連続投与試験）：

アレンドロネート錠の開発対象疾患は骨粗鬆症であり、特に閉経後女性に用いられる可能性が高いことから、前期第Ⅱ相パイロット試験に移行するに際し、閉経後女性を対象とした単回及び 7 日間連続投与試験が実施された（n=5）。

本邦で実施した第Ⅰ相試験の結果 20mg までの連続経口投与において安全性が確認されていたこと及び海外で実施された 6 週間連続投与試験の 5～10mg 投与で骨代謝回転の改善を示唆する知見が得られていたことより、本試験の用量は 10mg が妥当であると判断された。なお、単回及び 7 日間連続投与は、同一の被験者を用いて行われた。

試験の結果、7 日間連続投与において 1 例に ALP の上昇がみられたが、それ以外には本薬投与によると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。このことより、閉経後の女性への使用についても安全性に問題ないと考えられた。また、骨代謝パラメータである尿中ピリジノリン（LP/Cr、HP/Cr）に有意な低下がみられ、骨吸収の抑制が示唆された。

#### 前期第Ⅱ相 パイロット試験：

骨粗鬆症治療薬として求められる効果が骨量増加効果であることから、前期第Ⅱ相試験を実施するにあたり、その主な評価対象を骨量とされた。測定には、腰椎骨密度を評価する二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA 法）及び第二中手骨の骨密度を評価する MD 法を用いた。DXA 法による腰椎骨密度測定は MD 法による第二中手骨骨密度測定より正確であること

及び骨密度の変化はまず海綿骨に現れ、脊椎骨は中手骨に比し海綿骨に富むことから、DXA 法による腰椎骨密度の変化を主要評価項目とされた。また、一般に閉経直後の女性（外科的手術による人工閉経も含む）は骨代謝回転が速く、急激に骨量が減少するため、薬剤の反応を検討するのに短期間で結果が得られると予想されたため、本邦において従来から定義されている骨粗鬆症に加え、骨量が減少している閉経後女性も対象として組入れられた。なお、骨粗鬆症の診断には、1989 年に厚生省の「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」が提唱した退行期骨粗鬆症の診断基準が使用された。また、骨量減少の定義は、腰椎骨密度における最大骨密度の  $-2\text{ S.D.}$  以下とされた。以上の設定のもと、退行期骨粗鬆症の女性及び閉経後骨減少又は人工閉経後の女性を対象に、1 日 1 回、36 週間連続投与における安全性及び有効性が検討された。その結果、投与前値に対する腰椎骨密度の変化率は、プラセボ群が  $-1.25 \pm 2.27\%$  ( $n=21$ )、 $2.5\text{mg}$  群が  $5.49 \pm 3.65\%$  ( $n=19$ )、 $10\text{mg}$  群が  $5.74 \pm 3.49\%$  ( $n=19$ ) と、 $2.5\text{mg}$  群及び $10\text{mg}$  群はプラセボ群に比し有意 ( $p<0.001$ ; Fisher's 制限付最小有意差検定) に高値であった。骨代謝パラメータでは骨吸収の指標である尿中ハイドロキシプロリン、尿中ピリジノリン (LP/Cr, HP/Cr) は用量依存的に減少し、更に骨形成の指標である血清オステオカルシン (CIS 法)、血清 ALP も用量依存的に減少し、骨代謝回転の抑制が示唆された。安全性に関する評価では、関連性を否定し得ない副作用発現率はプラセボ群で 6.1% (2/33 例)、 $2.5\text{mg}$  群で 14.7% (5/34 例)、 $10\text{mg}$  群で 18.2% (6/33 例) であり、関連性を否定し得ない臨床検査値の異常変動発現率は、 $2.5\text{mg}$  群で 17.9% (5/28 例)、 $10\text{mg}$  群で 14.3% (4/28 例) であり、プラセボ群において異常変動はみられなかった。しかし、概括安全度の評価では、「安全性に問題なし」の割合はプラセボ群 90.9% (30/33 例)、 $2.5\text{mg}$  群 88.2% (30/34 例)、 $10\text{mg}$  群 81.8% (27/33 例) であり、群間には統計学的な有意差は認められなかった。以上の結果より、骨密度に対し $2.5\text{mg}$  群と $10\text{mg}$  群はほぼ同程度の増加効果を示すこと、 $10\text{mg}$  群では骨代謝回転の必要以上の抑制が懸念されたこと及び副作用発現率が $10\text{mg}$  群で $2.5\text{mg}$  群よりも頻度が高かったことから、本剤の至適用量の検討は $2.5\text{mg}$  を中心として実施した方がよいと考えられた。

#### 後期第Ⅱ相 至適用量決定試験：

前期第Ⅱ相パイロット試験により本剤の至適用量は $2.5\text{mg}$  付近にあると推定されたことから、本試験では $2.5\text{mg}$  を中心用量とし、 $1\text{mg}$ 、 $2.5\text{mg}$ 、 $5\text{mg}$  の 3 用量にプラセボを加えた 4 群比較が選択された。また、パイロット試験において骨密度の増加は 12 週後から観察され 36 週まで増加が認められたが、24 週から 36 週にかけての増加はわずかであったことから、本試験における試験期間は 24 週間とされた。このような条件下で、退行期骨粗鬆症、閉経後骨減少又は人工閉経後の女性を対象に、多施設共同二重盲検法により後期第Ⅱ相試験が実施された。その結果、12 週以降の最終測定時点での腰椎骨密度は $5\text{mg}$  群のみでプラセボ群に比し有意 ( $p=0.001$ ; Rankit 変換後の Dunnett's 検定) な増加を示した。その増加率はプラセボ群  $1.09 \pm 3.24\%$  ( $n=52$ )、 $1\text{mg}$  群  $2.57 \pm 3.58\%$  ( $n=49$ )、 $2.5\text{mg}$  群  $1.90 \pm 4.19\%$  ( $n=49$ )、 $5\text{mg}$  群  $3.75 \pm 3.79\%$  ( $n=51$ ) であった。また、骨代謝パラメータは、前期第Ⅱ相と同様に尿