

中ピリジノリン (LP/Cr、HP/Cr) 及び血清 ALP が 12 週から用量依存的に低下した。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 22.0% (18/82 例)、1mg 群 23.3% (20/86 例)、2.5mg 群 15.2% (12/79 例)、5mg 群 15.2% (12/79 例) であり、群間に有意差はみられなかった。関連性を否定し得ない臨床検査値異常変動発現率は、プラセボ群 12.2% (10/82 例)、1mg 群 17.6% (15/85 例)、2.5mg 群 10.3% (8/78 例)、5mg 群 21.8% (17/78 例) であり、群間に有意差はみられなかった。副作用発現並びに臨床検査値異常変動を総合判定した概括安全度評価では、「安全性に問題なし」の割合はプラセボ群 76.9% (60/78 例)、1mg 群 75.6% (62/82 例)、2.5mg 群 79.5% (58/73 例)、5mg 群 73.3% (55/75 例) であり、群間に有意差はみられなかった。

以上、前期第Ⅱ相パイロット試験及び後期第Ⅱ相至適用量決定試験の結果より、アレンドロネート錠の至適用量は 1 日 1 回 5mg が妥当と判断された。

### 第Ⅲ相比較試験（骨量）：

パイロット試験及び至適用量決定試験より、第Ⅲ相比較試験に用いる用量は 5mg に決定された。本邦で骨粗鬆症の治療薬として最も頻用されており、腰椎骨密度に対する効果が明らかなアルファカルシドールが比較試験の対照薬として選択された。投与期間は過去に実施されたアルファカルシドール、カルシトニン及びイプリフラボン等の比較試験を参考にし、48 週間とされた。本剤は骨粗鬆症の治療薬として用いることを目的としているため、対象患者は退行期骨粗鬆症患者とされた。なお、退行期骨粗鬆症の診断にあたっては、1995 年 8 月に日本骨代謝学会で骨粗鬆症診断基準検討委員会が発表した診断基準を使用された。

以上の設定のもと、骨量比較試験はアレンドロネート 5mg 1 日 1 回、48 週間連続投与時の有効性及び安全性について検討された。有効性評価における主要評価項目は、DXA 法により測定した腰椎骨密度の増加率とされた。

その結果、総組入れ症例は、210 例（アレンドロネート群 105 例、アルファカルシドール群 105 例）であった。そのうち 3 例（アレンドロネート群 1 例、アルファカルシドール群 2 例）は治験薬未服薬のためすべての解析より除外され、207 例を安全性解析対象例とされた。また、プロトコール規約違反例を含む 46 例（アレンドロネート群 20 例、アルファカルシドール群 26 例）は有効性解析（腰椎骨密度、大腿骨骨密度、骨代謝パラメータ）から除外され安全性のみの評価対象とされた。

安全性評価例及び有効性評価例の患者背景因子は、閉経後経過年数の分布に両群で分布の不均一性（安全性評価例： $p=0.048$ 、有効性評価例： $p=0.011$ ；Fisher's 直接確率検定）がみられた。そこで、閉経後経過年数と腰椎骨密度の変化率との相関関係による検討がされた結果、アレンドロネート群及びアルファカルシドール群共に相関はみられなかった（Pearson の相関係数  $r=-0.08, 0.06$ ）。したがって、腰椎骨密度の変化率を解析する上で閉経後経過年数を考慮する必要ないと判断された。

36 週以降の投与後最終測定時点での腰椎骨密度の変化率はアレンドロネート群とアルファカルシドール群でそれぞれ  $6.14 \pm 5.05\%$  ( $n=60$ ) と  $1.41 \pm 4.48\%$  ( $n=56$ ) であり、アレ

ンドロネート群のアルファカルシドール群に対する非劣性 ( $p<0.001$ ) 及び優越性 ( $p<0.001$ ) が統計学的に確認された。また、アレンドロネート群では投与後 12 週、24 週、36 週、48 週で投与前値と比較して有意 ( $p<0.05$ ; t 検定) に増加したが、アルファカルシドール群では 12 週に投与前値と比較して有意 ( $p<0.05$ ; t 検定) の増加を認めただけで、他の測定時点では有意な変化は認められなかった。

安全性評価においては、副作用発現率がアレンドロネート群 18.6% (19/102 例)、アルファカルシドール群 25.0% (25/100 例)、臨床検査値異常変動発現率がアレンドロネート群 15.2% (15/99 例)、アルファカルシドール群 11.3% (11/97 例) であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。また、概括安全度ではアレンドロネート群が 73.7% (73/99 例)、アルファカルシドール群が 67.0% (67/100 例) の症例で「安全性に問題なし」と判定されており、2 群間に統計学的な有意差は認められなかった。

以上のことから、アレンドロネートは、退行期骨粗鬆症患者において、5mg の 1 日 1 回連続投与で対照薬アルファカルシドールより高い骨密度増加作用を有し、かつアルファカルシドールと同程度の安全性を有することが確認された。

### 第Ⅲ相比較試験（骨折）：

第 1 相試験を終了した平成 7 年（1995 年）に、厚生省より「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」が示され、「第Ⅲ相試験の主要評価項目としては骨強度の変化を追跡することが望ましいが、ヒトでの骨強度を測定することは現時点では困難であるため、代用指標として骨折に対する効果を示すことが重要である」と論述されている。そこで、申請者は、平成 年（ 年） 月に厚生省に治験相談を申し入れ、その結果に基づきアルファカルシドールを対照とし、椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした 2 年間投与の二重盲検比較試験を計画し、平成 年（ 年） 月より平成 年（ 年） 月までの予定で実施中である。

また、海外において 3 年間投与によるプラセボを対照に骨量及び骨折を主要評価項目とした 2 本の比較試験 #035、#037 (n=994) が実施され、アレンドロネート群はプラセボ群に比し新たな椎体骨折の発生頻度を有意 ( $p=0.03$ ; Cochran-Mantel-Haenszel 検定、アレンドロネート群：3.2% (17/526 例)、プラセボ群：6.2% (22/355 例)) に減少させた。引き続き、新規椎体骨折及び新規臨床的骨折を主要評価項目とし、プラセボを対照とした大規模な「骨折発生頻度試験（FIT）」を実施した。その結果、アレンドロネート群はプラセボ群に比し新規椎体骨折及び新規臨床的骨折の発生頻度を有意 ( $p<0.05$ 、Logrank 検定) に減少させた。

### 臨床薬理試験－高齢者における薬物動態－：

平成 6 年（1994 年）4 月から施行となった「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」（平成 5 年 12 月 2 日付 薬新薬第 104 号；以下、高齢者ガイドライン）において、「対象疾患の年齢分布や同種同効医薬品の使用状況等により、予測される使用患者群の年齢分布を考慮し、当該医薬品が承認後に相当数の高齢者に使用されることが予測さ

れる場合、高齢者ガイドラインが適用される」と明記されている。アレンドロネート錠は骨粗鬆症患者を対象としているため、対象となる患者の多くが女性でかつ高齢者であることが予想されるため、高齢者ガイドラインの適用対象となると考えられた。

65 歳以上の高齢者女性及び 60 歳未満の非高齢者女性（いずれも閉経後）を対象に薬物動態の比較試験を実施した。現在の定量技術ではアレンドロネートの血清中薬物濃度の定量は困難であり、尿中薬物排泄量を指標とせざるを得なかった。そのため、アレンドロネート錠 5mg の経口投与とアレンドロネート 100  $\mu$ g の静脈内持続注入によるクロスオーバー試験を計画し、高齢者女性(65 歳以上)と非高齢者女性(60 歳未満)の薬物動態比較試験を実施した。

その結果、経口剤の 48 時間累積尿中薬物排泄率は、高齢者で 1.25% (n=8)、非高齢者で 1.11% (n=8) であった。また、生物学的利用率は、高齢者及び非高齢者でそれぞれ 2.83% 及び 2.49% であり、両者間に有意差は認められなかった。

#### 長期投与試験：

アレンドロネート錠は骨粗鬆症治療薬であり、治療上長期にわたり使用されると予想されるため、通常行われる 1 年間投与による検討のみでなく、更に長期間投与による有効性及び安全性を確認する必要があると判断され、長期投与試験が計画された。

パイロット試験の結果からアレンドロネート錠の至適用量は 2.5mg 付近であることが推定され、この結果をもとに至適用量決定試験が 1mg、2.5mg、5mg 及びプラセボの 4 群で実施中であった。海外の成績を勘案すると 5mg が至適用量となる可能性もあったことから、安全域の検討を 5mg までの範囲で実施すべきとの判断により、長期投与の実施用量は 2.5 及び 5mg とされた。対象は退行期骨粗鬆症患者とし、投与期間は 96 週間（2 年間）とされた。

本試験中、後期第 II 相試験結果より至適用量が 5mg に決定されたため、2.5mg の症例については、5mg への用量変更をするか、又は 2.5mg のまま継続投与をするかを治験担当医師が判断し、それに従い用量の変更が実施された。

その結果、投与前値に対する投与開始 96 週後の腰椎骨密度の変化率は 2.5mg 群で 0.99% (n=1)、5mg 群で 8.68% (n=24)、用量変更群で 6.76% (n=13) であり、5mg 群と用量変更群で有意 ( $p<0.05$ ; t 検定) な増加を認めた。安全性の評価では、関連性が否定し得ない副作用発現率は全体で 19.1% (22/115 例) であり、主なものは消化管系障害であった。発現症状の 83.3% (35/42 件) は投与開始後 12 週以内に観察された。関連性が否定し得ない臨床検査値異常変動の発現率は 13.1% (14/107 例) であった。また、安全性の総合評価である概括安全度では、「安全性に問題なし」と評価された割合は、73.9% (82/111 例) であった。

#### 2) 審査センターでの審査内容

「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 日付、医薬品第 742 号）では、「骨折に対する効果」を評価する必要があるとされている。本剤に

については、海外において、骨密度増加に伴い骨折頻度が低下することが示されているが、国内では骨折頻度の臨床データは現在臨床試験中である。この状況を考慮し、審査センターは、海外臨床試験成績を用いた上で、骨粗鬆症国内患者に対する本剤の有効性（骨折発生頻度の低下）・安全性について提出された資料から評価可能であるか判断するために、以下の点について申請者に尋ねた。

- ①骨密度増加を指標とした際の本剤の用量相関性及び至適用量の設定根拠
- ②骨粗鬆症患者における骨密度増加と骨折発生頻度の関連（国内及び海外）
- ③骨折を主評価病変とした複数の二重盲検比較試験の結果（海外）
- ④海外臨床データの国内への外挿可能性（ブリッジングに関する検討）
- ⑤国内における骨折を主要評価項目とした二重盲検比較試験の状況
- ⑥消化器系の有害事象とその対応策
- ⑦高齢者における安全性に関する臨床試験結果

なお、申請者より提出された主たる海外データは、以下の3本の臨床試験である。FIT試験成績は面接審査会の間に追加提出されたものであり、申請時資料概要には含まれていない。

1) 海外第Ⅲ相試験 (#035、#037) : (Liberman UA, et al; NEJM 333:1437-1443, 1995)

閉経後5年以上の骨粗鬆症の女性患者を対象に3年間の投与が行われている（年から年）。本剤群は5mg、10mg、20/5mgの3群とプラセボ群の合計4群に無作為に割り付けられた。#035 (n=478) は米国内で実施され、本剤群は合計286例、プラセボ群は192例、#037 (n=516) は米国以外で実施され、本剤群は合計311例、プラセボ群は205例登録されている。2試験を総合した994例の閉経後骨粗鬆症患者を対象として、本剤投与群とプラセボ群で新たな椎体骨折の発生頻度を比較検討した結果、本剤群3.2%、プラセボ群6.2%、p= 0.03 で、相対リスクは0.52 (95%信頼区間 0.28、0.95) であり、本剤の脊椎骨折発生頻度の低下作用が確認された。

2) FIT : (Black DM, et al; Lancet 348:1535-1541, 1996, Cummings SR, et al; JAMA 280: 2077-2082, 1998)

閉経後女性の骨折発生率に対する本剤の効果を検討するための大規模(n=6459)多施設共同二重盲検比較試験であり、米国内11施設(16実施機関)において実施された。以下の2試験から成る。「脊椎骨折試験」：試験前に少なくとも1個の脊椎骨折が認められた2027例を対象とした試験と、「臨床的骨折試験」：骨粗鬆症又は骨減少症であるが、試験前に脊椎骨折を認めない閉経後女性4432例を対象とした試験の2本であり、脊椎骨折と全ての臨床的骨折・股関節骨折の発生頻度が本剤投与により低下することが示された。

試験対象患者について、WHO、CPMPと同じ骨粗鬆症の定義である、骨密度閾値であるT-スコアの-2.5(米国における若年白人女性正常値の-2.5SD)以下又は非外傷性骨折の存在を用いて再検討した。臨床的骨折試験4432例中1631例(36.8%)は大腿骨頸部

の T-スコアが -2.5SD 以下であり、また脊椎骨折試験 (n=2027) では試験前に少なくとも 1カ所の脊椎圧迫骨折が有ることから全例この定義を満たすものであった。この 2 試験における試験前 T-スコア -2.5 以下である症例群は、1999 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号にて通知された「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」の第 III 相試験の対象に相当している。

脊椎に既骨折がなく T-スコア -2.5 以下の群 (n=1631)、脊椎に 1 個以上の既骨折があった群 (n=2027) において、「少なくとも 1 つの脊椎骨折」の相対リスクは 0.50、0.53、「複数の脊椎骨折」は 0.34、0.10 であり、これらの群においても骨折の発生頻度の低下が示された。更に、FIT において「T-スコアが -2.5 以下もしくは脊椎骨折を認める骨粗鬆症群」(併合群) では、試験中に「少なくとも 1 個の新たな脊椎骨折」、「少なくとも 1 個の臨床的骨折」の相対リスクはそれぞれ 0.52、0.69 であった。このうち、日本人に多いとされる「複数の脊椎骨折」の相対リスクは 0.13 と著明な低下を示した。なお、FIT で認められた脊椎骨折発生率の低下は、海外第 III 相試験 (#035、#037) での相対リスク 0.52 と再現性がみられた。

FIT の 2 つの試験において、本剤群及びプラセボ群の腰椎骨密度のベースライン値からの増加率は脊椎骨折試験 (36 カ月) では、それぞれ 7.9%、1.7% (p<0.001)、臨床的骨折試験 (48 カ月) では、8.1%、1.5% (p<0.001) であり、本剤による骨折の有意な低下は脊椎・股関節・全身骨密度の有意な増加を伴っていた。

審査センターからの指摘事項に対して申請者は以下のように回答した。

①骨密度増加を指標とした際の本剤の用量相関性、至適用量の設定根拠： 前期第 II 相試験において、骨密度の増加率は 36 週で 2.5mg 群及び 10mg 群は、プラセボ群に比較して有意 (p<0.05 ; Fisher's 制限付最小有意差検定) に増加しており、2.5mg 群と 10mg 群との間には有意な差がなかった。一方、骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン (LP/Cr) は 36 週で 2.5mg 群が約 40%、10mg 群が約 50% の低下を示しており、その差は有意 (p<0.05 ; Fisher's 制限付最小有意差検定) であった。当時の研究者の間では、骨吸収作用が強すぎた場合には、骨代謝回転を過剰に抑制させる可能性があるのではないかと危惧されており、検討の結果 10mg 投与は尿中ピリジノリン (LP/Cr) を必要以上に低下させていると考えられ、後期第 II 相試験の用量としては適切ではないと判断された。以上の経緯より、後期第 II 相試験ではプラセボを含め、1mg、2.5mg 及び 5mg の 4 用量について試験が行われ、用量に依存した骨密度の増加（用量反応性）が確認され、かつプラセボに比較して有意 (p<0.05 ; Rankit 変換後の Dunnett's 検定) に骨密度に増加を示したのは 5mg 群のみであったことから、国内における本剤の至適用量は 5mg と決定された。米国では、至適用量は第 III 相試験 (#035、#037) の成績に基づき最終決定されている閉経後 1～47 年の女性骨粗鬆症患者 994 例を対象に本剤 5mg、10mg、20mg 又はプラセボを 3 年間経口投与（但し 20mg 群は 20mg を 2 年間投与後 5mg を 1 年間投与）し、骨密度並びに骨折頻度及び身長

低下に及ぼす影響について検討している。基礎治療薬として全患者に Ca500mg を毎日投与している。主要評価項目とした骨密度は本剤投与群の 3 群ともに 36 カ月の時点で腰椎(有効性腫瘍評価項目)、大腿骨頸部、転子部及び全身の骨密度の有意な増加が認められ、一方、プラセボ群では全ての部位で骨密度が有意に減少した。また、全ての骨部位で 10mg 群が 5mg 群より効果が強く、20mg 2 年間投与に引き続き 5mg 1 年間投与した場合と同程度の効果を示した。投与開始後 2 年の時点では 10mg 群は 20mg 群と同じ効果を示した。以上の検討から 10mg 群が最も高い効果を示し、かつ忍容性も高かったことから、米国では 1 日 10mg が閉経後女性の骨粗鬆症治療の至適用量とされた。

- ②骨粗鬆症患者における骨密度増加と骨折発生頻度の関連（国内及び海外）：国内外において、骨密度と脊椎骨折の有無とは相関することが複数の公表文献により報告されている。疫学的検討結果は国内外の成績がほぼ一致していることを示唆しており、また、脊椎骨折発生頻度は疫学的に類似している。本剤の FIT における登録症例のうち、試験前と投与 12 カ月後、24 カ月後の股関節密度が測定され、かつ試験前及び終了時に側面脊椎 X 線像が撮影された 2984 例を解析した結果、本剤投与 24 カ月後の骨密度平均増加率は、脊椎 5.8%、股関節 2.8% であった。74% の症例で脊椎骨密度が少なくとも 3% 増加した。9% の症例では脊椎骨密度が低下又は変化しなかった。治療開始後 24 カ月間の脊椎骨密度の増加が大きい例では、経過観察期間中の新たな脊椎骨折発生率は低かった。更に、骨折の発生頻度については骨密度の変化とベースラインの骨密度により規定されるが、本剤投与による骨密度増加作用と骨折発生頻度低下作用の関連はベースラインの骨密度によらず、明確であることが示されている。また非臨床では、アレンドロネートが骨密度と骨強度を増加させること、また、高用量投与時においても正常な骨質を維持することが、ラット及びヒビの卵巣摘出モデルを用いた試験で明らかにされている。
- ③骨折を主評価病変とした複数の二重盲検比較試験の結果（海外）：本剤が骨粗鬆症患者の骨密度を増加させ、骨折発生頻度を低下させることは、上記の海外における 2 つの第Ⅲ相試験 (#035、#037) 及び FIT において示されている。これらの試験では合計 7450 例の患者に 3 年から 4.5 年間本剤が投与されている。また、類薬であるエチドロネートにおいては、日本人の骨粗鬆症患者での骨密度増加・脊椎骨折発生率の低下が報告され、ビスフォスフォネート系薬剤の骨折発生頻度の低下作用が確認されている。これらより、骨密度は本剤の代替評価項目として適切なものと考えられ、本剤による骨密度増加の程度は、脊椎骨折発生頻度低下率の程度と直接的に関連していることが海外臨床試験で示されている。
- ④海外臨床データの国内への外挿可能性（ブリッジングに関する検討）：「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（1998 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号 審査管理課長通知 補遺 D）」に示されている民族的要因の影響を受けやすいと考えられる特性に関して検討した結果、生物学的な利用率が低くかつ食事の影響を受けやすい点を除いて本剤は民族的要因の影響を受けることの少ない薬剤であると考えられている。薬物動態（生物学的利用率）において差が認められるものの、国内外における至適用量投

与後の椎体骨密度増加効果は、国内外で類似している。海外における FIT データの層別解析の結果、国内外に人種差が存在するとしても、アレンドロネートの骨折発生頻度低下効果は、その影響を受けないことが示唆された。なお、椎体骨密度の 1SD 低下時の骨折に対する相対リスクは人種差、生活様式によらず約 2 倍の関係にあることが示されている。Ca 摂取量等の食生活の違いも最近では国内外の差は少なく、Ca 摂取量が異常に低いか、重度の吸収不良があるような場合を除き、食事からの Ca 摂取量と骨密度には相関関係がないとされている。以上より、人種差、生活様式や環境の差、食生活の差といった民族学的要因により決定的な影響が及ぼされることはないと考える。

⑤国内における骨折を主要評価項目とした二重盲検比較試験の状況：本邦における第Ⅲ相試験（1 年間投与試験）において、骨折発生頻度の低下傾向が示され、海外第Ⅲ相試験（米国試験／#035 及び国際試験／#037）のデータとの類似性を示唆する結果が得られている。国内第Ⅲ相試験（骨重）投与期間 1 年間での新規骨折率は本剤 2.2%、アルファカルシドール 4.5% (N. S.)、海外第Ⅲ相試験での 3 年後の新規骨折率は本剤 3.2%、プラセボ 6.2% ( $p=0.03$ ) であった。

これらの所見から、アレンドロネート投与における骨密度の増加が、骨粗鬆症患者の骨折発生頻度の低下に寄与することを明確に示しており、本邦において認められたアレンドロネート投与による骨密度の増加が日本人骨粗鬆症患者の骨折発生頻度の低下につながることを示唆していると申請者は主張している。

審査センターは、国内外での至適用量の差（国内 5mg、海外 10mg）については、国内における生物学的利用率が海外より大きいことから予想できるものと判断している。国内第Ⅲ相試験、長期投与試験と海外第Ⅲ相試験（#035、#037）について臨床効果を比較した結果、骨密度に対する効果は国内外で類似しており、更に骨代謝マーカーに対する効果や血清 ALP の変化に関する効果についても類似性が認められており、国内外の至適用量は異なっているものの、本剤の臨床的有効性は国内外で類似性が認められると判断している。

審査センターは、提出された海外データから本剤による骨密度増加作用と骨折発生頻度低下の関連は海外においては確認されていると考える。また、骨密度増加作用を評価項目とした場合には、国内と海外での臨床試験成績の類似性は確認できると判断している。しかしながら、国内において本剤による骨密度増加作用と骨折発生頻度低下作用との関連性を示した臨床試験成績は現時点では十分といえず、国内において本剤による骨折発生頻度低下作用を確認する必要があると判断している。

⑥国内臨床試験での有害事象（特に消化器系）とその対応策：本剤との因果関係が否定し得なかった副作用は 18.2% (96/528 例) に認められている。嘔気、下痢、便秘、胃痛、胃不快感等の消化器系の症状、頭痛、めまい等の中権・末梢神経系の症状、関節痛等の筋・骨格系の症状、発疹等の皮膚・皮膚付属器の症状等で、消化器系症状の発現が最も多かつ

た。比較試験（骨重）の2例（胃痛1例、便秘及び腹部膨満1例）、長期投与試験の1例（腹部不快感、食欲不振、胃潰瘍）の3例で重度の副作用が報告され、いずれも投与が中止された。なお、国内第Ⅲ相比較試験で1例心不全による死亡例があるが、因果関係は否定されている。

本剤による食道炎発生のメカニズムは、pHが低い状況下で食道粘膜に対する本剤の直接的な刺激作用によるとされている。CIOMS報告では消化管障害として、消化管出血、食道炎、食道潰瘍、出血性消化性潰瘍、出血性胃潰瘍、食道狭窄、食道出血、胃腸出血、胃潰瘍、肺炎、舌浮腫、嚥下障害、喉頭痙攣、消化管潰瘍、嘔吐、食道糜爛、食道悪性腫瘍、胃炎、胃出血、十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、腸穿孔、穿孔性消化管潰瘍、消化管閉塞、腹痛等、多岐にわたる臨床診断、症状で報告されている。米国においても食道に関する有害事象報告は1996年春にピークに達し、その後NEJMにDe Groenらの論文“Esophagitis associate with the use of alendronate. N Engl J Med 335: 1016-1021, 1996”が発表されて以降、着実に減少していることである。これらの海外添付文書の内容も含め、申請者は用法・用量に「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。」と記載している。更に、「用法・用量に関する使用上の注意」において内服時の更に詳細な注意事項を記載している。消化器障害に関しては、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎又は潰瘍等の上部消化管障害のある患者は慎重投与とし、本剤による上部消化管粘膜に対する局所刺激症状の可能性について重要な基本的注意に記載している。

⑦高齢者における安全性に関する臨床試験結果：副作用評価症例528例のうち、198例（37.5%）が65歳以上の高齢者であった。薬剤との因果関係を否定し得ない副作用の発現頻度及び臨床検査値異常変動発現頻度は高齢者と非高齢者（65歳未満）との間に有意差が認められなかった。しかしながら、副作用に伴う中止例は高齢者の方が高率であり、安全性に差が認められた。（14.6%対6.7%）また、高齢者では消化器系の副作用が多く全体の72.7%（非高齢者：59.6%）であり、高齢者での副作用中止例の69.0%は消化器系の症状によるものであった。副作用中止例の82.4%が投与開始後12週までに中止していることから、副作用中止例以外の長期投与例に関しては、特に副作用頻度が上昇することはなかった。

#### 申請効能効果について：

申請者は今回の申請効能は「骨粗鬆症」として申請している。海外試験では「閉経後骨粗鬆症」を対象としているが、国内臨床試験では「退行期骨粗鬆症」（閉経後骨粗鬆症及び老人性骨粗鬆症）を対象として実施し、結果的には男性症例が少数例（10/528例、1.9%）登録されている。骨粗鬆症の約90%が原発性骨粗鬆症に分類され、その大部分が閉経後骨粗鬆症及び老人性骨粗鬆症であり、今回試験対象とされた患者群である「退行期骨粗鬆症」に

相当すると申請者は考えている。また、男性患者での安全性は国内データでは判断できないが、海外での「ステロイド性骨粗鬆症」の臨床試験において 89 例の男性患者が 5～10mg の本剤投与を受け、プラセボ群 52 例との比較において、副作用発現症状、頻度に性差の存在を示唆する所見は認められなかつたと申請者は回答している。更に、前臨床安全性試験において、毒性に関して明らかな性差は認められていない。これらのことから、審査センターは本剤の効能効果については「骨粗鬆症」で妥当と判断している。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績で試験計画からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があつたが、審査センターとしてはその報告に関して再度申請者に照会を行う等して対応した結果、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、不適合となる違反事例はみあたらなかつたが、いくつかの問題点を改善すべき事項として指摘を行つた上で、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、海外データにおいて本剤の骨密度増加作用と骨折発生頻度低下作用は確認されていると判断している。また、至適用量は異なるものの、骨密度増加作用において国内外での類似性は認められる。しかしながら、国内試験において、本剤による骨密度増加の事実はアルファカルシドールとの比較において有意に優れることが確認されたが、骨折発生頻度低下については確認されていない。したがつて、本剤の臨床的有用性について、現在、骨強度に代わる指標として扱われている骨折発生頻度の減少に関する臨床データを国内試験において示す必要があると判断している。