

衛 研 発 第 3684 号  
平成 13 年 10 月 24 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

## 記

[販 売 名] リセドロネート原末<sup>1)</sup>、アクトネル錠 2.5mg<sup>1)</sup>  
ベネット錠 2.5mg<sup>2)</sup>

[一 般 名] リセドロン酸ナトリウム水和物

[申 請 者] 味の素株式会社<sup>1)</sup>  
武田薬品工業株式会社<sup>2)</sup>

[申請年月日] 平成 12 年 7 月 25 日

[薬効分類名] 399 (他に分類されない代謝性医薬品)

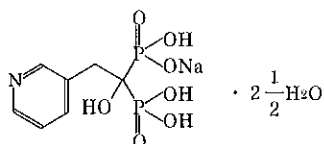
[申請区分] 新有効成分含有医薬品 (1)

[化学構造式]

分子式  $C_7H_{10}NNaO_7P_2 \cdot 2\frac{1}{2} H_2O$

分子量 350.13

構造式



化学名

(日本名)

1-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチリデンジリン酸  
一ナトリウム  $2\frac{1}{2}$ 水和物

(英 名)

monosodium 1-hydroxy-2-pyridin-3-  
ylethylidenediphosphonate hemipentahydrate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 13 年 10 月 24 日作成

[販 売 名]	リセドロネート原末 <sup>1)</sup> 、アクトネル錠 2.5mg <sup>1)</sup> ベネット錠 2.5mg <sup>2)</sup>
[一 般 名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者]	味の素株式会社 <sup>1)</sup> 武田薬品工業株式会社 <sup>2)</sup>
[申請年月日]	平成 12 年 7 月 25 日

### [審 査 結 果]

#### 有効性について

腰椎骨密度変化率を主要評価項目とした国内第Ⅲ相比較試験（1年間）において、本薬 2.5mg 群での変化率（4.93%）は、対照薬エチドロネート 200mg 群（3.06%）に比して有意（ $p<0.05$ ）に高値を示した。①海外第Ⅲ相骨折発生頻度比較試験において、本薬 5mg での骨折抑制効果が検証されており、骨密度の増加に関しては、海外における本薬 5mg と国内における本薬 2.5mg との間で類似性が認められること、②国内第Ⅲ相比較試験（1年間）及び国内長期投与試験（2年間）において、本薬 2.5mg による骨折抑制を副次的に評価した結果、本薬の骨折抑制効果を否定するデータは得られていないことから、本薬は国内においても海外と同様に骨折抑制効果を示すものと思われ、現在実施中の国内二重盲検比較試験により、日本人骨粗鬆症患者における本薬の骨折抑制効果が最終的に確認されると判断した。

#### 安全性について

国内試験における副作用（自覚症状・他覚所見）の発現頻度は、総症例 514 例中 113 例（22.0%）であり、本薬 2.5mg においては、234 例中 64 例（27.4%）であった。主な症状は、胃腸障害（上腹部痛、嘔気、便秘、腹部膨満、胃炎、軟便等）であったことから、添付文書に消化管に関する副作用についての記載が整備され、適切な服用方法が遵守されるよう患者用注意文書が作成されたことにより、本薬の安全性は確保されたと判断した。また、市販後に、小児、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対する安全性を調査することとした。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、以下の承認条件を付した上で、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもと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、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を 1 日 1 回、起床時に十分  
量（約 180mL）の水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、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口  
摂取も避けること。

<承認条件>

現在実施中の国内二重盲検比較試験により、日本人骨粗鬆症患者における本薬の  
骨折抑制効果を確認し、その結果を速やかに報告すること。

# 審査報告 (1)

平成 13 年 9 月 6 日作成

## 1. 申請品目

[販 売 名]	リセドロネート原末 <sup>1)</sup> 、アクトネル錠 2.5mg <sup>1)</sup> ベネット錠 2.5mg <sup>2)</sup>
[一 般 名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者]	味の素株式会社 <sup>1)</sup> 武田薬品工業株式会社 <sup>2)</sup>
[申請年月日]	平成 12 年 7 月 25 日
[剤型・含量]	錠剤：1 錠中にリセドロン酸ナトリウム 2.5mg (リセドロン酸ナトリウム水和物として 2.87mg) を含有する。
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を 1 日 1 回、起床後、最初の飲食前に十分量の水とともに経口投与し、かつ、投与後少なくとも 30 分は水以外の飲食を避ける。なお、症状により 1 回 5mg まで増量できる。
[特 記 事 項]	なし

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

### イ. 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

日本における骨粗鬆症の患者数は、骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン（Osteoporosis Japan 6: 205, 1998.）によれば、約 1100 万人と推定されており、社会の高齢化とともに増加している。

骨粗鬆症に対する薬物療法として従来から繁用されているアルファカルシドール、カルシトリオール、メナテトレノン及びイプリフラボンは、いずれも骨量増加作用が穏やかである。また、エルカトニンは週 1 回投与を必要とする注射剤であり、慢性疾患である本疾病の長期間治療法としては患者の負担が大きく、主に疼痛改善の目的に使用されることが多い。このような治療薬に対し、近年、ビスフォスフォネート系製剤の有用性が注目されている。ビスフォスフォネート系製剤は、破骨細胞活性を抑制することにより、骨吸収を低下させ、骨量を増加させる薬剤である。

国内におけるビスフォスフォネート系製剤としては、エチドロロン酸二ナトリウム（以下、エチドロネート）の錠剤が、「骨粗鬆症」の効能・効果で 1996 年 7 月に国内承認を取得している（なお、2001 年 6 月には、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）の錠剤が、「骨粗鬆症」の効能・効果で国内承認を取得するに至った）。しかし、エチドロネートは、骨吸収を抑制する用量と骨石灰化を抑制する用量が近接し、治療域が狭いために、連日投与すると骨軟化を引き起こすことが知られている。このため、用法・用量として、1 日 1 回 2 週間投与の後、10～12 週間は休薬するという間歇的な投与方法が採用されているが、服薬方法が煩雑で、患者のコンプライア

ンスに問題があることが指摘されている。

リセドロン酸ナトリウム水和物（以下、本薬）は、

において開発されたビスフォスフォネート系製剤である。本薬は、エチドロネートに比して骨吸収抑制作用が強く、骨石灰化抑制作用が弱いことから、1日1回の連日投与が可能となった薬剤である。既に海外では、欧州（スウェーデン）において「閉経後骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症」の効能・効果で1999年10月に承認されたのをはじめ、米国を含め2000年6月までに世界19ヵ国で承認されている。

#### 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

本薬はピリジン環を有するビスフォスフォネート系化合物の一ナトリウム塩である。米国プロクターアンドギャンブル製薬株式会社で製造され、化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、 $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -及び $^{31}\text{P}$ -核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル並びにX線結晶構造解析により確認された。X線結晶構造解析により、本薬が $2\frac{1}{2}$ 水和物であることが確認された。結晶型として、の種類の種類が得られたが、製造の最終工程におけるからの晶析時の温度を℃以下とすることにより、選択的に本薬（ $2\frac{1}{2}$ 水和物）を得ることができた。水和物は安定であり、にほとんど変化が認められなかったことから、通常の温湿度条件下では相互変換は起こらないと考えられた。

水和物はそれぞれ、識別が可能であった。製造法から推測される工程由来不純物として、が混在する可能性はあるが、これらのうちが認められたほかはいずれも検出限界（%）以下であった。本薬は、固体状態で熱及び光に安定であり、水溶液状態においても、温度、光、酸・塩基及び酸化に対し、極めて安定であった。

審査センターは、製造方法において $2\frac{1}{2}$ 水和物を得るために晶析時の温度管理が必要であれば、それを申請書の製造方法の欄に記載する必要があると判断し、その旨を照会した。

申請者は、温度条件を記載すると回答した。審査センターは、これを了承した。

原薬の規格及び試験方法として、性状（色・形状、溶解性）、確認試験（UV、IR、ナトリウム塩）、純度試験（重金属、ヒ素、類縁物質（X、その他の類縁物質）、水分、含量（高速液体クロマトグラフ（HPLC）法）が設定されている。確認試験は、参照スペクトル法により、本薬の特異的な吸収スペクトルを確認するとともに、ナトリウム塩であることを確認する試験となっている。純度試験の類縁物質試験は、法により、NE-58043、NE-58018、X、Y及びRI-3を検出する系を採用しており、これまでのロット分析の結果、これら及びその他の類縁物質について、それぞれの限度値に加え限度総量が設定されている。本薬の含量は、無水物に換算した値として定義されており、実測値及

び安定性試験の結果を考慮して、～ %と設定された。

製剤は、1錠中にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを含有するフィルムコート錠である。規格及び試験方法として、性状（色・形状）、確認試験（UV）、含量均一性試験、溶出試験、含量が設定されている。安定性試験の結果より本薬の分解物が認められなかったこと、製剤工程に有機溶媒が使用されていないことから、申請者は、純度試験を設定しなかった。製剤中の含量（無水物に換算）は、実測値及び安定性試験の結果を考慮し、～ %と設定された。

審査センターは、製剤についての規格及び試験方法を妥当と判断した。

## ハ. 安定性に関する資料

原薬について、長期保存試験（ポリエチレン袋、25℃、60%RH、12ヵ月（継続中））、加速試験（ポリエチレン袋、40℃、75%RH、6ヵ月）及び苛酷試験（温度（無色ガラス瓶・密栓、50及び60℃、3ヵ月）、湿度（無色ガラス瓶・開栓、25℃、31及び93%RH、6ヵ月）、光（無色ガラスシャーレ・ポリ塩化ビニリデン製フィルム被覆、120万lux・hr））が実施されている。試験項目として、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、含量のほか、純度試験、粉末X線回折が実施された。苛酷試験のうち、温度に対する安定性において、に水分の低下が認められたが、それ以外の試験項目について変化が認められなかった。

製剤について長期保存試験（PTP包装・紙箱又はガラス容器、25℃、60%RH、12ヵ月（継続中））、加速試験（PTP包装・紙箱又はガラス容器、40℃、75%RH、6ヵ月）及び苛酷試験（温度（無色ガラス瓶・密栓、50及び60℃、3ヵ月）、湿度（無色ガラス瓶・開栓、25℃、31及び93%RH、6ヵ月）、光（無色ガラスシャーレ・ポリ塩化ビニリデン製フィルム被覆、120万lux・hr））が実施された。試験項目として、規格及び試験方法に設定された項目のほか、類縁物質、硬度、崩壊試験及び乾燥減量が実施された。苛酷試験のうち、湿度に対する安定性において、%RHで乾燥減量の増加及び硬度の低下が認められたが、それ以外の試験項目について変化が認められなかった。

審査センターは、原薬及び製剤の有効期間については、今後提出される長期保存試験の試験結果を待って評価する予定である。

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

### 1) 単回投与毒性

本薬の単回経口毒性試験は、マウス、ラット（いずれも500、1000、2000及び4000mg/kg）、イヌ（50、75及び100mg/kg）及びウサギ（100、250、500、1000及び2000mg/kg）で検討されており、概略致死量は、マウス及びラットで4000mg/kg、イヌで100mg/kg、ウサギでは1000mg/kgと判定された。単回静脈内投与毒性試験はマウス（12.5、25、50及び100mg/kg）、ラット（6、12.5、25及び50mg/kg）、イヌ（1.6、4、9及び25mg/kg）及びウサギ（3、6、12.5、25、50及び100mg/kg）で検討されており、概略致死量は、マウス雄で50mg/kg、雌で100mg/kg、ラットで50mg/kg、イヌで9mg/kg、ウサギでは6mg/kgと判定された。また、ウサギにおいて単回経皮毒性試験（2000mg/kg）が検討されており、概略致死量は2000mg/kg以上と判定された。

審査センターは、単回投与毒性試験における毒性発現量に種差が認められたことについて考察を求めた。

申請者は、毒性発現量に種差が認められた原因は不明であるものの、他のビスフォスフォネート系化合物の静脈内単回投与毒性試験でも本薬と同様に、イヌではマウス及びラットに比べ致死量が低くなる傾向があり、ビスフォスフォネート系化合物共通の現象と考えると回答した。審査センターは、これを了承した。

## 2) 反復投与毒性

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌで検討されている。ラット静脈内 28 日間投与試験 (0.025、0.1、0.4 及び 1.6mg/kg) では、1.6mg/kg/日まで毒性学的な変化が認められなかった。ラット経口 13 週間投与試験 (0.8、2.5、8 及び 16mg/kg) では、8mg/kg 以上の雄、16mg/kg の雌で AST (GOT) の軽度な上昇が認められることから、無毒性量は 2.5mg/kg/日と判定された。しかし、最高用量においても AST (GOT) の軽微な上昇以外、明確な毒性兆候を示さなかったため、用量を増加し、再度ラット経口 13 週間投与試験 (4、8、16、32 及び 64mg/kg) を行った。投与期間中に 32mg/kg 以上で死亡例が認められるとともに、体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。32mg/kg 以上ではさらに AST (GOT)、ALT (GPT) 及び尿素窒素の上昇、胸腺及び脾の萎縮、精巣で精細管萎縮、消化管の拡張及び炎症、肝細胞の萎縮、腎で尿細管の壊死等が観察された。16mg/kg 以下では毒性学的な変化が認められなかったことから、無毒性量は 16mg/kg/日と判定された。ラット経口 26 週間投与試験 (4、8、16 及び 32mg/kg) では、32mg/kg で死亡例が認められるとともに、8mg/kg 以上で体重増加抑制、16mg/kg 以上で摂餌量の減少、好中球の増加及び腸管の拡張が見られた。32mg/kg ではさらに AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇、胸腺及び脾の萎縮が認められた。4mg/kg では毒性学的な変化が認められなかった。ラット経口 1 年間投与試験 (0.1、0.6 及び 4mg/kg) では、4mg/kg で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が見られた。0.6mg/kg 以下では毒性学的な変化が認められなかった。イヌ静脈内 4 週間投与試験 (0.03、0.1 及び 0.3mg/kg) では、0.3mg/kg/日まで毒性学的な変化が認められなかった。イヌ経口 13 週間投与試験 (0.5、2、4 及び 8mg/kg) では、投与期間中に 8mg/kg の雄 1 匹が切迫剖検された。8mg/kg ではさらに血液生化学的検査で肝への影響が見られるとともに、肝の萎縮、精巣で精子細胞成熟抑制等の変化及び腎で尿細管単細胞壊死が認められた。4mg/kg 以下では毒性学的な変化が認められなかった。肝の萎縮、脳のスポンジ状変性、精巣での多核精子細胞及び巨大核は 6 週間の休薬でも回復しなかった。これらの臓器への影響を精査する目的で、イヌに再度 13 週間経口投与 (6、8 及び 12mg/kg) を行い、肝、脳及び精巣への影響が検討された。その結果、8mg/kg 以上で AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇、さらに 12mg/kg でアンモニア及び胆汁酸の上昇が見られたが、アンモニアの上昇以外は休薬により回復が認められた。病理組織学的検査では 12 mg/kg で精巣の変性及び精巣上体の精子減少が見られた。6mg/kg では毒性学的な変化が認められなかった。プレドニゾン (2.5 mg/dog/日、39 日以降は 5mg/dog/日に増量) 併用下でのイヌ経口 13 週間試験 (0.1、0.5 及び 2 mg/kg/日) では、2 mg/kg まで毒性学的な変化が認められず、



また併用による毒性の増強も認められなかった。イヌ経口1年間投与試験（4、8、16及び32mg/kg/日）では、雌の8mg/kg以上、雄の16mg/kg以上で体重の減少が認められるとともに、死亡例が観察された。8mg/kg以上でAST（GOT）、ALT（GPT）、胆汁酸、アンモニアの上昇、Ht及びHbの減少等の変化が見られ、また剖検及び病理組織学的検査で肺、リンパ節、肝及び消化管の退色、消化管の結節、肺のうっ血及び出血、胸腺及びリンパ節の萎縮、肝細胞の変性、消化管の浮腫、うっ血及び出血、食道及び胃の糜爛、潰瘍、粘膜の萎縮、脾の浮腫、慢性腎症、腎盂上皮過形成、腎のシスト形成、骨髄の赤血球前駆細胞の減少、精細管の変性、精子巨細胞等の変化が見られた。4mg/kgでは毒性学的な変化が認められなかった。イヌ経口2年間投与試験では、連日投与（0.2、0.5及び2mg/kg/日）で2mg/kg/日まで、間歇投与（0.5、2及び8mg/kg/日、7日間投与21日間休薬）で8mg/kg/日まで毒性学的な変化が認められなかった。

審査センターは、ラット13週間経口毒性試験の1回目と2回目（再試験）で無毒性量が異なったことについて考察を求めた。

申請者は、当初、ラット4週間経口予備試験（ ）よりラット13週間経口毒性試験の用量を設定したが、最高用量においてもAST（GOT）の軽微な上昇以外に組織障害等顕著な毒性兆候は認められず、「医薬品毒性試験法ガイドライン」（平成元年9月11日薬審1第24号別添）に記載されている「明らかな毒性変化を惹起する用量」に該当しないため、用量を追加して再試験を実施した。無毒性量の違いについては、8及び16mg/kg投与で見られたAST（GOT）の上昇は軽微であったこと、再試験では同用量（8及び16mg/kg）でAST（GOT）の上昇は認められなかったこと、32mg/kg以上で認められたAST（GOT）等の上昇は肝臓や腎臓で明らかな変化が認められたこと等から、無毒性量の判定を変更したと回答した。審査センターは、これを了承した。

### 3) 生殖発生毒性

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて検討されている。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（Seg. I）では、160 mg/kg（雄は投与16日目、雌は投与5日目から80 mg/kgに減量）で受胎率及び胎児体重の低値が見られたが、40mg/kg以下では生殖機能及び胎児に対し影響は認められず、親動物に対する一般毒性の無毒性量は雌雄とも10mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は、親動物及び胎児とも40mg/kg/日と判定された。ラット受胎能及び一般生殖試験（Seg. I）では、雄で80 mg/kg（投与36日目から40 mg/kgに減量）で死亡例が観察され、雌では3.2mg/kg以上で妊娠末期に血中カルシウム濃度の低値及び死亡例が認められた。さらに16mg/kgで受胎率の低下及び出生児の生存率の低下傾向が見られたことより、一般毒性の無毒性量は、親動物の雄で3.2mg/kg/日、雌で3.2mg/kg/日以下と判定された。催奇形性は認められず、出生児の成長、発達及び生殖機能にも影響は認められなかった。ラットの精子形成に関する検討では80mg/kgまで生殖器官重量、精子運動性、精子形態、精子数、精巣並びに精巣上体の組織及び血漿中ホルモン濃度に影響は認められなかった。ラット胎児器官形成期投与試験（ラット Seg. II）では、3.2mg/kg以上で死亡例が観察されるとともに、

16mg/kg 以上で胎児の胸骨の骨化遅延、出生児の生存率の低下傾向又は低下並びに成長及び発達の遅延、80mg/kg で胎児及び出生児の体重の低値が見られたが、催奇形性は認められず、出生児の行動及び生殖機能に影響は認められなかった。ウサギ胎児器官形成期投与試験（ウサギ Seg. II）では、2mg/kg 以上で死亡例が観察されたが、胎児については 10mg/kg まで投与しても影響は認められなかった。ラット周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）では、8mg/kg で死亡例が観察されるとともに、2mg/kg 以上で出生児の発育及び分化に遅延が認められたが、行動及び生殖機能に影響は認められなかった。

#### 4) 遺伝毒性

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。

#### 5) がん原性

がん原性試験はラット及びマウスを用いて検討された。ラットで 24mg/kg/日、マウスでは 16mg/kg/日で、催腫瘍性は認められなかった。

#### 6) 局所刺激性

ウサギを用いた皮膚局所刺激性試験では刺激性は認められなかったが、ウサギの角膜上に直接投与した眼粘膜刺激性試験では、角膜、虹彩及び結膜に刺激が認められた。イヌ関節内単回投与（0.004 及び 2.5mg/日）及び 2 週間反復投与試験（0.004、0.1 及び 2.5mg/日）では、2.5mg/日で関節部の炎症及び滑膜のびまん性壊死が認められた。

#### 7) その他の毒性

その他の試験として、モルモット全身性アナフィラキシー試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験が実施されているが、いずれの試験においても抗原性を示唆する所見は認められなかった。

審査センターは、反復投与毒性試験において、AST（GOT）及び ALT（GPT）の上昇、肝細胞の変性等の変化が認められ、生殖発生毒性試験においては、精細管の萎縮、精巢上体管周囲炎、精子数の減少並びに受胎率の低下等が認められたものの、いずれの事象も高用量を投与した場合にのみ発現しており、ヒトにおける臨床用量での血漿中濃度と比較しても数百倍の濃度差があることから、ヒトに悪影響を及ぼす可能性は低いと考え、毒性学的観点からは、本薬の臨床適用について特段の問題はないものと判断した。

### ホ. 薬理作用に関する資料

#### 1) 効力を裏付ける試験

マウス頭頂骨を  $10^{-8}$ mol/L 活性型ビタミン D<sub>3</sub> 存在下で器官培養した試験系におい

て、培養上清中へのカルシウム及びピリジノリンの遊離を指標に骨吸収に対する影響が検討された。その結果、本薬 ( $10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$ )、アレンドロネート ( $10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$ ) 及びエチドロネート ( $10^{-7} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$ ) は濃度依存的に活性型ビタミンD<sub>3</sub> 刺激によるカルシウム及びピリジノリン遊離増加を抑制し、骨吸収抑制作用を示した。<sup>3</sup>H-プロリン標識ラット骨標本とニワトリ破骨細胞を培養した試験系において、<sup>3</sup>H-プロリンの遊離を指標に骨吸収に対する影響が検討された。その結果、本薬 ( $1.0 \times 10^{-7} \sim 3.3 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ ) は破骨細胞による骨吸収を濃度依存的に抑制し、IC<sub>50</sub> は  $1.0 \times 10^{-7} \sim 3.3 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  であった。なお、本薬は同濃度範囲で破骨細胞数も濃度依存的に減少させ、その作用は骨吸収抑制と平行であった。破骨細胞の類縁細胞であると考えられるマウスマクロファージ系細胞株 J774 に対して、本薬はアポトーシスを誘導し (EC<sub>50</sub>:  $3 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ )、 $10^{-5} \text{ mol/L}$  以上で <sup>14</sup>C-メバロン酸のプレニル化蛋白への取り込みを阻害し、蛋白のプレニル化を阻害していることが示唆された。ラット骨髄細胞をデキサメタゾン、アスコルビン酸及びβ-グリセロリン酸存在下で培養した試験系において、アルカリフォスファターゼ陽性コロニー数を指標に骨芽細胞系細胞への分化に対する影響が検討された。その結果、 $10^{-9} \sim 10^{-4} \text{ mol/L}$  の範囲において、本薬及びアレンドロネートは  $10^{-6} \text{ mol/L}$  以上でコロニー形成を抑制したのに対し、エチドロネートでは抑制作用は認められなかった。以上より申請者は、アレンドロネートで報告されているように (J. Clin. Invest. 88: 2095-2105, 1991.)、本薬が骨組織に分布した後、破骨細胞の吸収面に高濃度に存在し、その結果、骨吸収の過程で破骨細胞に取り込まれて破骨細胞の機能を抑制すると考察している。また、骨吸収を行わない骨芽細胞では破骨細胞とは異なり高濃度の本薬に暴露される頻度は少なく、*in vitro* の培養系では本薬が骨吸収を抑制する濃度で骨芽細胞系細胞のコロニー形成を抑制したが、実際の生体内で本薬が骨芽細胞に直接作用してその機能を抑制する可能性は低いと申請者は考察している。

閉経後骨粗鬆症病態モデルである卵巣摘除ラットに、摘除 1 週間後から本薬 0.01、0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg/日を 12 ヶ月間連続経口投与して予防効果が検討された。その結果、卵巣摘除群では偽手術群に比べ、脛骨近位部骨密度及び第五腰椎骨強度が有意に低下したのに対し、本薬群では 0.5 mg/kg/日から骨密度及び骨強度の低下を抑制した。第四腰椎の骨代謝回転及び骨梁構造に関しては、卵巣摘除群では偽手術群に比べ、骨量の減少、骨梁構造の指標である骨梁間隙が増加し、骨代謝回転の指標である骨形成速度及び骨梁単位活性化率が増加し、吸収期間が短縮したのに対し、本薬群では 0.5 mg/kg/日から骨量減少を抑制し、0.05 mg/kg/日から骨梁間隙増加の抑制、骨形成速度増加の抑制及び骨梁単位活性化率増加の抑制、2.5 mg/kg/日から吸収期間の延長が認められた。本薬は、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン (クレアチニンで補正された値) の上昇を 0.05 mg/kg/日から抑制したが、0.1 mg/kg/日から骨形成マーカーである血清オステオカルシンの上昇を抑制し、2.5 mg/kg/日では血清カルシウムの低下が認められた。また、同病態モデルに、卵巣摘除 3 週間後から本薬 0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg/日を 12 ヶ月間連続経口投与して治療効果が検討された。その結果、本薬は 0.1 mg/kg/日から第三腰椎骨密度の低下を抑制し、第五腰椎骨強度の低下を 0.5 mg/kg/日で抑制した。第四腰椎の骨代謝回転及び骨梁構造に関して、本薬は骨量には

影響を与えなかったが、0.5 mg/kg/日で骨梁間隙増加の抑制及び吸収期間の延長、0.05 mg/kg/日から骨梁単位活性化率及び骨形成速度増加の抑制作用を示し、骨代謝回転の亢進を抑制した。尿中デオキシピリジノリン（クレアチニンで補正された値）の上昇についても 0.05mg/kg/日から抑制が認められた。さらに、同病態モデルに、卵巣摘除 12 週間後から本薬（0.2、0.5、1 及び 2.5 mg/kg/日）、アレンドロネート（0.2、1 及び 2.5 mg/kg/日）並びにエチドロネート（16、80 及び 200 mg/kg/日）を 12 週間連続経口投与し（ただし、エチドロネートは 1 週間投与後 3 週間の休薬を置いた間歇周期的投与）、骨密度低下及び骨代謝回転の亢進に対する抑制効果が比較検討された。その結果、本薬（2.5 mg/kg/日）、アレンドロネート（1 mg/kg/日以上）及びエチドロネート（80 mg/kg/日以上）の投与により脛骨近位部の骨密度低下の抑制が認められ、本薬（0.2mg/kg/日以上）、アレンドロネート（0.2～1.0mg/kg/日以上）及びエチドロネート（16 及び 80mg/kg/日）の投与により第四腰椎における破骨細胞数増加の抑制及び骨代謝回転亢進の抑制が認められた。骨リモデリング種であるミニブタの卵巣を摘除し低カルシウム食を摂取させた骨減少モデルにおいて、卵巣摘除 2 週間後から本薬 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg/日を 18 ヶ月間連続経口投与して予防効果が検討された。その結果、本薬は 0.5 mg/kg/日から第二腰椎骨密度増加率の低下を抑制し、2.5 mg/kg/日で第二腰椎骨強度を増加させた。第三腰椎の骨代謝回転及び骨梁構造に関しては、本薬 2.5 mg/kg/日で骨梁間隙を減少させ、0.5 mg/kg/日から骨梁単位活性化率及び骨形成速度の低下、吸収期間の延長が認められ、骨代謝回転の抑制が示された。本薬は、0.1 mg/kg/日から骨吸収マーカーである尿中 N-テロペプチド（クレアチニンで補正された値）を低下させ、0.5 mg/kg/日から骨形成マーカーである血清オステオカルシンを低下させた。ラットの後肢を固定した不動化による骨量減少モデルにおいて、不動化直後から本薬 0.1、0.2 及び 1 mg/kg/日又はアレンドロネート 0.2、1 及び 2 mg/kg/日を 28 日間連続経口投与して効果を比較検討したところ、右側脛骨近位部の骨密度及び右側大腿骨遠位骨幹端部の骨強度に関して、本薬は 0.2 mg/kg/日から骨密度及び骨強度の低下を抑制し、アレンドロネートは 1 mg/kg/日より骨密度の低下を抑制し、2 mg/kg/日で骨強度の低下を抑制した。右側脛骨近位部の骨代謝回転及び骨梁構造に関しては、不動化により骨量が減少し、骨梁間隙の増加、骨形成速度の低下、骨代謝回転の低下（骨梁単位活性化率の低下、吸収期間の延長）及び吸収面の増加が認められたが、本薬及びアレンドロネートの投与により骨量減少に対する抑制作用並びに骨梁間隙、骨形成速度、骨代謝回転及び骨吸収面の増加に対する抑制作用が示された。

本薬の骨質に対する影響を検討する目的で、上記病態モデルを用いた試験結果から、骨密度と骨強度の相関性及び骨の石灰化に対する作用が評価されている。卵巣摘除ラットでの 12 ヶ月予防投与試験及び 12 ヶ月治療投与試験並びに卵巣摘除ミニブタでの試験結果から、腰椎及び大腿骨での骨密度と骨強度の相関関係を解析すると、両者の間には正の相関関係が認められ、本薬の投与でも相関関係は維持されていた。骨の石灰化に関しては、卵巣摘除ラットでの 12 ヶ月予防投与試験及び 12 ヶ月治療投与試験においては、本薬投与により、骨石灰化速度の低下及び類骨成熟時間の延長が認められたが、類骨幅の増大は認められなかった。卵巣摘除ミニブタでの試験においては、本薬投与により、類骨幅の増大及び網状骨や海綿骨周囲での線維性組織は観察されず、

正常な層板骨の形成が認められた。また、不動化ラットでの試験において、本薬投与により、骨石灰化速度の低下及び類骨成熟時間の延長が認められたが、類骨幅の増大は認められなかった。以上より申請者は、骨の石灰化への影響はないと考察している。さらに、成長期ラットに、本薬（0.0001、0.001、0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日）、アレンドロネート（0.0001、0.001、0.01、0.1 及び 1mg/kg/日）並びにエチドロネート（0.3、1、3、10 及び 30mg/kg/日）を1週間皮下投与し、骨密度及び骨石灰化に対する作用が比較検討された。その結果、本薬及びアレンドロネートは脛骨近位部の成長板幅を肥厚させずに用量依存的に骨密度を増加させたのに対し、エチドロネートでは骨密度増加は明確ではなく、30mg/kgにおいて成長板を肥厚させた。

本薬とカルシトリオールとの併用効果を検討する目的で、卵巣摘除ラットに、摘除翌日から本薬（0.1 及び 0.5 mg/kg/日）とカルシトリオール（0.05 及び 0.1  $\mu$ g/kg/日）を単独又は併用により12週間経口投与したところ、本薬は0.5 mg/kg/日で、カルシトリオールは0.05 $\mu$ g/kg/日から脛骨近位部の骨密度の低下を抑制し、両薬剤の併用投与により相加的な効果が認められた。卵巣摘除による大腿骨頸部骨強度の低下は明確ではなく、本薬単独投与では骨強度に影響は認められなかったが、カルシトリオール単独投与及び併用投与では骨強度増加作用が認められた。本薬及びカルシトリオールは用量依存的に脛骨及び第四腰椎の骨量減少を抑制し、併用により相加作用が認められた。本薬は用量依存的に破骨細胞数、骨形成速度及び骨梁単位活性化率の増加を抑制し、破骨細胞数への作用でカルシトリオールとの併用効果が認められた。

本薬の間歇投与と連続投与の比較を検討する目的で、正常ビーグル犬に本薬3.5mg/kgの28日おき投与（第1群）、0.44mg/kgの週2回投与（第2群）、0.5mg/kgの7日間連続投与後21日間休薬（第3群）、0.25 mg/kg/日連続投与（第4群）、0.125 mg/kg/日連続投与（第5群）及び0.0625 mg/kg/日連続投与（第6群）で168日間経口投与したところ、骨密度増加作用に関し、総投与量が同じ21mg/kgの第1～3群（間歇投与）と第5群（連続投与）を比較すると、第1群及び第2群で有意な骨密度上昇作用は認められず、第3群で約5.1%及び第5群で約6.6%の有意な増加が認められた。骨代謝回転の指標である骨形成速度及び骨梁単位活性化率の抑制そして最終吸収深度の減少は全ての群で認められ、骨バランスは正に転じており、連続投与群では用量依存性が認められたが、間歇投与群と第5群の比較において間歇投与群での効果が第5群での効果を上回ることはなかった。

骨折の治癒に対する本薬の影響を検討する目的で、右後肢を外科的に骨折させ固定したビーグル犬骨折モデルにおいて、プラセボ（第1群）、術前プラセボ・術後1mg/kg/日（第2群）、術前1mg/kg/日・術後プラセボ（第3群）、術前術後0.1mg/kg/日（第4群）及び術前術後1mg/kg/日（第5群）で術前2ヵ月間、術後4ヵ月間投与を行い、投与終了後に骨強度測定及び組織学的検査を実施したところ、雄においては力学的指標に明確な変化が認められなかったが、雌においては第5群で最大荷重に有意な低下が認められた。組織学的には、第5群の雌1例で骨癒合が見られなかったほかは、全例で仮骨形成及び骨癒合が見られた。術後に本薬1mg/kg/日を投与した群（第2群及び第5群）では骨折部の仮骨に一部軟骨の残存が認められ、1mg/kgにおいて治癒を遅延させる傾向が認められた。この原因については、仮骨の吸収と層板骨への置換の遅延

によるものと申請者は考察している。

## 2) 一般薬理試験

本薬の一般薬理試験として、一般症状、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝系、肝機能、抗炎症作用及び血液凝固に対する影響が検討された。その結果、ラットにおいて 100mg/kg 以上の経口投与で一過性の自発運動量の減少、モルモット摘出回腸において 100 $\mu$ mol/L でヒスタミン収縮の抑制、イヌにおいて 1mg/kg 以上の静脈内投与で軽度かつ一過性の心筋収縮力抑制、ラットにおいて 100mg/kg 以上（経口又は十二指腸内投与）で胃内容物排出能の抑制及び胃液分泌量の減少並びに軟便及び下痢を主徴とする消化器症状、ラットにおいて 300mg/kg の経口投与で胃粘膜の軽度びらん、ラットにおいて 263mg/kg 経口投与で尿量及び Cl<sup>-</sup>排出量の減少が認められた。これらの作用が薬効作用を発現する用量の 20~200 倍以上高い用量で発現していることから、临床上の問題はないと申請者は考えている。臨床においてビスフォスフォネート系化合物は消化器系の有害事象が数多く報告されていることから、本薬の消化管粘膜に対する影響について、類薬との比較も含め、結腸内投与における作用、結腸還流標本における作用、インドメタシン誘発障害モデルを用いた胃粘膜障害に対する作用が検討された。その結果、結腸内投与においては影響が認められなかったが、結腸還流標本において、ゼラチンカプセルに充てんした本薬 60mg 及びアレンドロネート 40mg をウサギの結腸粘膜上に添加したところ同程度の粘膜障害作用を示した。インドメタシン誘発胃粘膜障害モデルにおいて、150 及び 300mg/kg の投与量で本薬及びアレンドロネートは胃粘膜に対する障害増強作用を示し、その程度は pH の上昇に伴って増加したが、本薬の作用はアレンドロネートに比べて軽度であった。同モデルにおいて、ラニチジンを投与して胃液分泌を抑制すると、本薬及びアレンドロネートを 225mg/kg 経口投与した場合の胃粘膜障害増強作用は、ラニチジン非存在下に比して増強される傾向を示したが、ラニチジン存在下及びラニチジン非存在下における本薬の作用はいずれもアレンドロネートに比べて軽度であった。

本薬の代謝物に関しては、ラット及びイヌへの経口及び静脈内投与において血漿中に検出されていないため、代謝物の薬理作用に関する資料は提出されていない。

審査センターは、本薬の作用機序に関して、アレンドロネートと同様に、破骨細胞の吸収面における局所濃度が高濃度になると考察した根拠について尋ねた。

申請者は、①破骨細胞が骨吸収を行っている部分では、破骨細胞は吸収面において波状縁の構造をとり、骨吸収面との間にシーリングされた閉鎖空間をつくり、その中で酸分泌を行って酸性環境下でヒドロキシアパタイトを溶出させると考えられており、この際に骨に対して親和性を有し、骨表面に存在しているアレンドロネートも酸性条件下でヒドロキシアパタイトから遊離されて局所濃度が高まると報告されていること、②本薬はアレンドロネートと同様に、ピロリン酸の構造類縁体であり、骨に対して親和性を示すと考えられる共通構造を有すること、③本薬は骨に対してアレンドロネートと同程度の親和性を有するとの報告（Bone 23: 437-442, 1998.）があることから、本薬についてもアレンドロネートと同様に、破骨細胞の吸収面における局所濃度が高

濃度になると考察したと回答した。審査センターは、これを了承した。

審査センターは、実際の生体内で本薬が骨芽細胞に直接作用してその機能を抑制する可能性は低いと考察した根拠について尋ねた。

申請者は、①骨芽細胞は、破骨細胞とは異なり骨表面のヒドロキシアパタイトを溶出させることはなく、骨表面に存在する薬物が溶出して骨芽細胞に高濃度で暴露する可能性は低いと考えられること、②放射性アレンドロネートを用いた骨組織における局在を検討した試験において、破骨細胞にのみ放射能が取り込まれ、骨芽細胞には取り込まれないとの報告 (J. Clin. Invest. 88: 2095-2105, 1991.) があること、③本薬の骨芽細胞近辺の薬物濃度は、血中濃度を反映した骨組織間隙中の組織液濃度と考えられるが、その血中濃度はヒトの臨床用量における  $C_{max}$  等の結果を考慮しても、 $10^{-7}$  mol/L 以下であると推定され、*in vitro* 試験における作用濃度からみて低いことから、実際の生体内においても骨芽細胞の機能を抑制する可能性は低いと考察したと回答した。審査センターは、これを了承した。

審査センターは、本薬はイヌ (ビーグル犬骨折モデル) において 1 mg/kg で骨折治癒を遅延させる傾向が認められていることに関連して、高齢者では  $C_{max}$  及び AUC が増加することを考えると、臨床用量で骨折治癒を遅延させる可能性はないか尋ねた。

申請者は、①高齢者に臨床用量の 2.5mg を経口投与した場合と②イヌに骨折治癒遅延が見られなかった 0.1mg/kg を経口投与した場合における  $C_{max}$  及び AUC を比較した。ただし、直接の血中濃度データがないことから、高齢者に 5mg を経口投与したデータとイヌに 0.2mg/kg を経口投与したデータを基に換算した。その結果、①での  $C_{max}$  及び AUC は、4.1ng/mL 及び 9.1ng · h/mL と推定され、②での  $C_{max}$  及び AUC は、2.7ng/mL 及び 10.7ng · h/mL と推定され、それぞれの場合での値がほぼ同程度であることから、臨床用量で骨折治癒を遅延させる可能性はないと考えると回答した。審査センターは、これを了承した。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### 1) 動物における成績

#### 吸収

本薬を絶食下で単回経口投与したときの AUC は、ラットにおいて 0.8~4 mg/kg の範囲で、イヌにおいては 0.2~0.8 mg/kg の範囲で投与量にほぼ比例して増加した。本薬をラットに対し 0.008~0.64 mg/kg にて単回静脈内投与したときの AUC は、投与量にほぼ比例して増加した。経口投与及び静脈内投与時の AUC の比から求めた本薬のバイオアベイラビリティは、ラットで 0.88~0.89% (0.8 及び 4 mg/kg 投与時)、イヌで 2.4~2.6% (0.2 及び 0.8 mg/kg 投与時) を示した。本薬の放射標識体 ( $^{14}\text{C}$ -NE-58095) をイヌに 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した結果、投与期間中に放射能の  $C_{max}$  及び AUC が増加する傾向は認められなかった。各回投与 24 時間後の血中放射能濃度は、投与 14 回目以降一定値を示し、定常状態に達したと考えられた。本薬をイヌに非絶食下で単回経口投与した結果、絶食下に比して、 $C_{max}$  は 1/178 に、AUC は 1/56 に低下し、 $t_{max}$

は遅延する傾向が認められた。従って、イヌにおいて本薬は摂餌の影響を受け、吸収が低下することが示された。*In situ* ループ法によりラットにおける吸収部位について検討した結果、本薬の吸収部位は胃から回腸までの消化管の広い範囲であると考えられた。

## 分布

$^{14}\text{C}$ -NE-58095 をラットに絶食下で単回経口投与したときの骨中放射能濃度は、投与 24 時間後に最高値 ( $0.05\sim 0.07\mu\text{g eq./g}$ ) を示した。骨を除いた多くの組織では、投与 2 時間後までに最高濃度に達したが、消化管及び消化管内容物を除き特に濃度の高い組織はなかった。これらの分布傾向は雌雄で同様であった。一方、 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した際、各回投与 24 時間後の組織中放射能濃度は、7 回投与以降、消化管内容物を除き骨が最も高かった。21 回投与 24 時間後の骨中放射能濃度は、初回投与値の約 9 倍まで増加した。骨を除くほとんどの組織中放射能濃度は、投与 14 回目にはほぼ定常状態に達した。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をラットに単回静脈内投与した結果、投与 6 時間後の骨中放射能濃度は少なくとも投与 27 日後まで維持された後、緩徐に減少する傾向が認められた。1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの骨中放射能濃度は、単回投与時に比して約 30 倍に上昇し、本薬の骨への高い親和性が認められた。反復投与時の骨中放射能濃度は単回投与時と同様な傾向で減少した。骨中放射能濃度の半減期は、単回投与において 309~1014 日、反復投与において 595~778 日であり、投与の反復により半減期が延長する傾向は認められなかった。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をイヌに絶食下で単回経口投与及び静脈内投与した結果、投与 72 時間後の骨中放射能濃度は、軟組織中放射能濃度に比して高い値を示した。静脈内投与時の骨中放射能濃度は、大腿骨及び上腕骨の近位部と遠位部で高濃度に、骨幹部では低濃度に分布する傾向を示した。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をイヌに 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した結果、最終投与 168 時間後の骨中放射能濃度は、単回経口投与時に比して高く、ラットと同様に本薬の骨への高い親和性が認められた。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をラットに単回静脈内投与し、オートラジオグラムを作成したところ、放射能は全身の骨に分布した。なお、大腿骨、腓骨、脛骨、腸骨、蝶形骨底、蝶形骨前及び椎骨等においては、骨膜部よりも成長部に高く分布していた。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 を妊娠 18 日目のラットに絶食下で単回経口投与した結果、胎児全身中には、投与 2 時間以降、放射能が検出されなかった。ラット、イヌ及びヒトの血漿中における  $^{14}\text{C}$ -NE-58095 の *in vitro* 血漿蛋白結合率は  $0.05\sim 1.0\mu\text{g/mL}$  の範囲においてほぼ一定の値を示し、ラットで 98~99%、イヌで 37~39%、ヒトで 23~25%であった。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をラットに単回経口投与、イヌに単回経口投与及び単回静脈内投与したときの放射能の血球移行率を算出したところ、ほとんど血球移行は認められなかった。また、イヌから得られた血液に  $^{14}\text{C}$ -NE-58095 を添加する *in vitro* 試験においても、 $0.01\sim 1\mu\text{g/mL}$  の範囲で血球移行は認められなかった。

## 代謝

$^{14}\text{C}$ -NE-58095 をラットに絶食下で単回経口投与及び単回静脈内投与した結果、尿



中には、本薬のほか分解物として 1-oxo-2-(3-pyridinyl) ethylphosphonic acid (Keto) 及び 3-pyridylacetic acid (3-PAA) が検出された。投与 24 時間後までの尿中の分解物 (Keto と 3-PAA の和) は、経口投与及び静脈内投与において、それぞれ投与量の 0.087% 及び 2.3% であった。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をイヌに絶食下で単回経口投与及び静脈内投与したときの尿中にも、本薬のほか Keto 及び 3-PAA が同様に検出された。なお、いずれの動物種及び投与経路においても、血漿中には代謝物及び分解物は検出されなかった。膀胱にカニューレを施したラットに  $^{14}\text{C}$ -NE-58095 を単回静脈内投与し、尿中代謝物を検討したところ、投与 6 時間後までの尿中には本薬のみが検出された。さらにラット、イヌ及びヒトの血漿、尿、糞及び肝臓試料中における *in vitro* 代謝及び分解を検討したところ、いずれの種でも尿中には微量の分解物 (Keto 及び 3-PAA) が検出されたが、尿以外の試料中には検出されなかった。従って、本薬は膀胱内の尿中で若干分解されるものの、代謝は受けないことが示唆された。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をイヌに 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した結果、最終投与 168 時間後の骨中には本薬のみが検出された。本薬をラットに 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したところ、チトクローム P450 等の肝薬物代謝酵素系に対する影響は認められなかった。

## 排泄

$^{14}\text{C}$ -NE-58095 を単回静脈内投与した結果、ラットでは投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 38% が尿中、0.83% が糞中に排泄され、イヌでは投与 96 時間後までに投与放射エネルギーの 46% が尿中、2.7% が糞中に排泄されたことから、本薬の主排泄経路はラット、イヌともに尿中排泄と推定された。一方、ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$ -NE-58095 を絶食下で単回経口投与した結果、投与 168 時間後までに、ラットでは投与放射エネルギーの 0.49% が尿中に、92% が糞中に排泄され、イヌでは投与放射エネルギーの 1.2% が尿中、91% が糞中に排泄された。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 をラットに単回静脈内投与した結果、投与 8 時間後までの胆汁中排泄率は、投与放射エネルギーの 0.02% であった。また、ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$ -NE-58095 を絶食下で単回経口投与した結果、投与 8 時間後までの胆汁中排泄率は、投与放射エネルギーの 0.004 % 未満であった。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 を 1 日 1 回、ラットに 21 日間、イヌには 28 日間反復経口投与した結果、反復投与による尿糞中排泄への影響はほとんど認められなかった。 $^{14}\text{C}$ -NE-58095 を出産後 10 日目のラットに絶食下で単回経口投与した結果、乳汁中には放射能は検出されなかったが、投与 24 時間後の乳児全身中には  $0.001\mu\text{g eq. /g}$  の放射能が検出されたことから、微量ではあるものの本薬が乳汁中に存在する可能性が示唆された。

## 2) ヒトにおける成績

### (1) 国内試験

#### 国内第 I 相単回投与試験 ( )

日本人健康成人男子に本薬 1、2.5、5、10 及び 20 mg (カプセル剤) を絶食下で単回経口投与した結果、本薬の  $t_{\text{max}}$  は 1.3~1.7 時間、 $t_{1/2}$  は 1.5~2.6 時間と投与量にかかわらず、ほぼ一定の値を示した。一方、 $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}$  は投与量に比例して増加した。

### 国内第 I 相反復投与試験（ ）

日本人健康成人男子に本薬 5 mg（カプセル剤）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、血漿中動態は投与 4 日目に定常状態に達した。尿中排泄量は、投与 4 日目から 7 日目までほぼ一定の値を示し、7 日目投与 144 時間後までの尿中累積排泄率は、全投与量の約 1.1%であった。

### 国内第 I 相食事の影響試験（ ）

ビスフォスフォネート系製剤はその吸収に関して、食事の影響を受けることが知られていることから、臨床使用における投与タイミングを決定するために、本薬の吸収に及ぼす食事の影響が検討された。日本人健康成人男子を対象に本薬 5 mg（カプセル剤）を①朝空腹時（絶食下）、②朝食前 30 分、③朝食後 30 分及び④朝食後 3 時間に単回経口投与した。その結果、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の値は、①絶食投与 > ②食前 30 分投与 > ④食後 3 時間投与 > ③食後 30 分投与の順となり、本薬は食事による影響を受けて吸収が低下することが確認された。

以上より申請者は、本薬は吸収率の低い薬剤であり、食事によって吸収率をさらに低下させないことが重要であることから、起床時の空腹状態に服用することが妥当であり、服用後も少なくとも 30 分は飲食を避ける必要があると判断した。

### 飲料の影響について

ビスフォスフォネート系製剤は、消化管内でカルシウムイオンを代表とする多価の陽イオンと容易に錯体を形成するために、吸収が低下することが示唆されており（Bone 18: 75-85, 1996.）、コーヒーやオレンジジュースとともに服用したアレンドロネートの吸収率は、水で服用した場合の約 40%にまで低下することが報告されている（Clin. Pharmacol. Ther. 58: 288-298, 1995.）。本薬においても、*in vitro* での検討により、カルシウムイオンとの錯体形成が認められており、ジュース、コーヒー及び紅茶中では、それぞれ 38~45%、20%及び 68%の割合で不溶性錯体が形成されることが確認されている（ ）。これらのことから、本薬を水以外の飲料とともに服用した場合、不溶性錯体が形成され、吸収が妨げられることが予想された。

審査センターは、①本薬を水以外の飲料で服用しないことについて、その理由も含めて患者に対し情報提供する必要はないか、②本薬を水で服用するとしても、金属イオンを多く含むミネラルウォーターに対する注意喚起の必要はないか尋ねた。

申請者は、①水以外の飲料での服用は禁止すべきであり、これを徹底するためには、患者への情報提供が重要になると考えている。具体的には、「コーヒー、紅茶、お茶類、ジュース類、牛乳、乳飲料等で服用すると、本薬の吸収が低下し、本薬の効果が十分に現れなくなることがあるため、水以外の飲料で服用しない」旨を記載した患者用の注意文書（しおり）を作成し配布することを予定している。②現在、多種のミネラルウォーターが市販されているが、硬度（カルシウム及びマグネシウムイオン濃度の  $CaCO_3$  換算値）について調査した結果、国産で 16.8~142mg/L、海外産では 6.5~1504mg/L であった。日本における水道水の硬度の上限である 300mg/L（平成 4 年 12

月 21 日厚生省令第 69 号) を上回るミネラルウォーターも市販されており、そのような製品で本薬が服用される可能性は否定できない。しかし、i) カルシウム濃度や硬度による製品の選別を患者に委ねることは困難であり、混乱を招く場合も考えられること、ii) このような理由から、国内試験においてはミネラルウォーターでの服用について規制しなかったこと、iii) 米国の添付文書ではミネラルウォーターについて特段の記載がないことから、ミネラルウォーターでの服用に対して、あえて注意を喚起する必要性は低いと考えると回答した。

しかし審査センターは、本薬はもともと吸収率の低い薬剤であることから、吸収率を低下させる相互作用には十分に留意すべきと考える。本薬と不溶性の錯体を形成する飲料の種類及び性質はある程度限定されていることから、水以外の飲料についてはもちろんのこと、金属イオンを多く含むミネラルウォーターについても、患者に対し適切な情報を提供するとともに、服用上の注意を喚起することが重要であるとする。

#### 国内第 I 相剤型の比較試験 ( )

当初、本薬はカプセル剤として開発されてきたが、本薬の対象としては高齢者が多いことから、より服用しやすい小型錠が設計され、薬物動態における両剤の関係性を明らかにする目的で、カプセル剤と錠剤の生物学的利用性が比較検討された。日本人健康成人男子に本薬 5 mg (カプセル剤、錠剤) を絶食下で単回経口投与した結果、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  には両剤間で大きな差が認められなかった。

以上より申請者は、これまでカプセル剤を用いて得られた本薬の体内動態及び忍容性に関するデータを利用しながら、今後、本薬の剤型を錠剤に変更することは妥当であると判断した。

#### 国内前期第 II 相試験 ( )

日本人退行期骨粗鬆症患者及び卵巣機能欠落に伴う骨塩量減少例を対象とした前期第 II 相試験において、患者における体内動態が検討された。本薬 (錠剤) 1 及び 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の投与 4、8、12 及び 24 週目における血中濃度 (投与 24 時間後トラフ値) を測定した結果、1 mg における血中濃度は、いずれの週においても、大部分の症例が定量限界 (0.1 ng/mL) 未満であった。5 mg における血中濃度は、投与 8 週目まで増加したが、それ以降の週においては増加する傾向がなく、本薬の蓄積性は認められなかった。

#### 日本人高齢者薬物動態試験 ( )

本薬の主たる対象となる高齢者での体内動態を検討するため、65 歳以上の健康な日本人高齢者及び 20~30 歳の健康な日本人非高齢者に本薬 5 mg (錠剤) を絶食下で単回経口投与し、血中濃度を測定した。その結果、高齢者の血中濃度は非高齢者に比して高値で推移し、全高齢者の  $C_{max}$  は非高齢者の 2.6 倍、 $AUC_{0-24}$  は 2.5 倍の高値を示した。これに対し、 $t_{1/2}$  については、高齢者と非高齢者との間で差がなかったことから、両者の血中濃度の違いは主に消化管からの吸収の違いによるものと推察された。なお、高齢者の男性と女性の血中濃度に大きな差は認められなかった。