

## (2) 海外試験

### 外国人健康成人での薬物動態試験（ ）

本薬 2.5、5 及び 30 mg（錠剤）を外国人健康成人男子及び女子に絶食下で単回経口投与した結果、本薬の  $t_{max}$  は 1.0~1.2 時間と投与量にかかわらず、ほぼ一定の値を示し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は投与量に比例して増加した。

なお、外国人健康成人における本薬の体内動態に性差は認められず（ ）、絶食下での錠剤投与の絶対的バイオアベイラビリティ（対静脈内投与）は 0.63%であった（ ）。

### 国内外における本薬の体内動態の比較

国内第 I 相単回投与試験成績と外国人健康成人での薬物動態試験成績を基に、日本人と外国人における本薬の体内動態が比較考察された。

#### <①試験計画の比較>

被験者については、国内で健康成人男子（53.70~77.95kg）、海外では健康成人男子及び女子（50.7~89.5kg）であったが、海外においては薬物動態に性差がないことが確認されていることから、比較に際して特に問題はないものと判断された。剤型については、国内でカプセル剤、海外では錠剤であったが、国内においてはカプセル剤と錠剤の生物学的利用性に大きな差がなかったことから、比較に際して特に問題はないものと判断された。その他の試験条件についてはほぼ同様であり、両試験成績を比較することは妥当であると考えられた。

#### <②薬物動態の比較>

本薬 2.5 mg を投与したときの  $C_{max}$  (ng/mL) 及び  $AUC_{0-24}$  (ng·h/mL) は、日本人で  $0.96 \pm 0.46$  及び  $2.90 \pm 1.54$  であったのに対し、外国人では  $0.48 \pm 0.30$  及び  $0.94 \pm 0.85$  であった。本薬 5 mg を投与したときの  $C_{max}$  (ng/mL) 及び  $AUC_{0-24}$  (ng·h/mL) は、日本人で  $2.05 \pm 0.83$  及び  $6.49 \pm 3.43$  であったのに対し、外国人では  $1.09 \pm 0.53$  及び  $2.52 \pm 1.23$  であった。すなわち、日本人での血中濃度は、同一投与量における外国人での血中濃度と比較して高値で推移し、日本人に 2.5 mg 投与した場合と外国人に 5 mg 投与した場合がほぼ対応する関係が認められた。

#### <③薬物動態における民族差に関する考察>

本薬の薬物動態的特性として、推奨用量の範囲において血中濃度が線形性を示すこと、蛋白結合率が高くないこと、代謝を受けないこと、肝薬物代謝酵素系への影響がなく薬物間相互作用の可能性が少ないこと、骨への親和性が高く作用が全身的でないことが挙げられることから、本薬は一般的に内因性民族的要因の影響を受けにくい薬剤に分類される。一方で、本薬は経口吸収率が低く、その吸収率は食事の影響を大きく受けること、金属イオンと容易に不溶性錯体を形成することから、本薬は、食事（カルシウム摂取量）や飲料水の硬度等における地域差といった外因性民族的要因の影響を受けやすい薬剤と考えられる。

日本人と外国人との間で本薬の体内動態に差異が認められた明確な原因については、現在のところ不明である。しかし、本薬の消化管からの吸収に際して、上記の

ような外因性民族的要因の影響を受けることにより、国内外で本薬の吸収量に違いが生じ、およそ 2 倍の血中濃度差として現れた可能性が考えられると申請者は考察している。

#### 外国人腎機能障害者での薬物動態試験（ ）

消化管より吸収された本薬の主排泄経路は尿排泄であることから、本薬の体内動態に及ぼす腎機能の影響が検討された。腎機能の異なる外国人成人男子及び女子をクレアチニンクリアランスにより、I 群（正常：>80 mL/min）、II 群（軽度障害：50～80 mL/min）、III 群（中等度障害：30～49 mL/min）、IV 群（高度障害：< 30 mL/min）の 4 群に分類し、本薬 30 mg（錠剤）を単回経口投与した。その結果、クレアチニンクリアランスと腎クリアランスとの間には相関関係が認められ、クレアチニンクリアランスの低下に従って腎クリアランスは低下した。

審査センターは、患者の腎機能状態に応じて、本薬の投与量や投与間隔を変更したり、場合によっては禁忌とする必要はないか尋ねた。

申請者は、米国において、開発者のプロクターアンドギャンブル製薬株式会社は、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 以下の高度な腎機能障害患者に対しては、少なくとも本薬の投与量を半減するか投与間隔を 2 倍にする必要があると判断していたが、結局、用法・用量の欄に「重度腎機能低下（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）患者における ACTONEL の使用は薦められない。クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以上の患者及び高齢患者における用量調節の必要はない。」と記載するに至った（クレアチニンクリアランス基準値については、FDA の指示により 20mL/min から 30mL/min へ変更された）。一方、欧州 12 ヶ国においては、「高度腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）の患者」を禁忌とした上でスウェーデンと相互認証された経緯がある。これらを踏まえ、国内承認申請時においては、本薬の慎重投与として「高度な腎障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）のある患者への使用は薦められない」旨を設定した。しかし、「使用が薦められない」との表現は一般的ではなく、その意味は実質上使用を禁止することと考えられるため、高度腎機能障害患者は慎重投与から禁忌の扱いに改めると回答した。審査センターはこれを了承した。

#### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

##### 【提出された臨床試験成績の概略】

##### 評価資料及び申請データパッケージについて

国内試験成績として、第 I 相試験（単回投与試験、反復投与試験、食事の影響試験及び剤型の比較試験）4 試験、前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、第 III 相比較試験、高齢者薬物動態試験及び長期投与試験の計 9 試験 853 例が、評価資料として提出された。

海外試験成績として、第 III 相試験（骨密度比較試験 2 試験及び骨折発生頻度比較試験 2 試験）4 試験、健康成人での薬物動態試験、腎機能障害者での薬物動態試験及び消化管粘膜への影響試験の計 7 試験 5478 例が、評価資料として提出された。

本申請は、海外試験成績を利用したものである。申請者は、国内外における薬物動態の比較として国内第 I 相単回投与試験（ ）と外国人健康成人での薬物動態試験（ ）、国内外における臨床効果（腰椎骨密度変化率）の比較として国内後期第 II 相試験（ ）と海外第 III 相骨密度比較試験（ ）をブリッジングデータパッケージとして位置付け、国内外での類似性を考察した上で、海外骨折発生頻度比較試験（ ）を国内に外挿し、コンプリートデータパッケージを構成している。

#### 1) 国内試験

##### 国内第 I 相単回投与試験（ ）

健康成人男子 34 例に対し、本薬 1、2.5、5、10、20mg 及びプラセボのいずれかが単回投与された。安全性確保のため、1mg から投与を開始し、漸次安全性を確認しながら増量された（薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと）。安全性については、本薬との関連性が否定できないものとして、寒気、頭痛、下痢・軟便、倦怠感、腰のだるさ及び体温上昇が認められた。高用量で症状の発現が多い傾向が見られたものの、いずれも臨床上特に問題とはならないと判断された。本薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動としては、白血球数増多、中性脂肪上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、グアナーゼ上昇、アミラーゼ上昇、CPK アイソザイムの CK-BB ないし CK-MB の上昇、尿潜血反応陽性化、尿赤血球沈渣増加、尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ排泄速度上昇及び尿中 β<sub>2</sub> ミクログロブリン排泄速度上昇が認められたが、いずれも臨床上特に問題となるものではないと判断された。

以上より申請者は、本薬 1 回 1~20mg までの用量における忍容性は良好であると結論した。

##### 国内第 I 相反復投与試験（ ）

健康成人男子 8 例に対し、本薬 5mg 及びプラセボのいずれかが、1 日 1 回 7 日間反復投与された（薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと）。安全性については、本薬との関連性が否定できない有害事象として、5mg 群において 1 例に頭痛、頭重感及び咽頭痛・咽頭発赤、他の 1 例に熱感、頭痛及びだるさが認められたが、いずれも軽度で臨床上特に問題とはならないものと判断された。本薬との関連性についてはいずれも不明とされた。また、単回投与時に認められた所見と比較し、新規の事象は認められないとされた。生理学的検査値異常については、本薬との関連性が否定できない異常所見として、5mg 群で体温上昇が 2 例に認められたが（いずれも関連性不明）、臨床上特に問題とはならない程度とされた。臨床検査値において本薬との関連性が否定できない異常変動として、5mg 群に CK-BB の上昇（4 例）、1α,25-(OH)<sub>2</sub>D の上昇（3 例）、カルシウム値の低下（3 例）、CRP の陽性化（1 例）、CK-MB 値の上昇（2 例）、便潜血反応の陽性化（1 例）が認められたが、いずれも臨床上特に問題となる異常変動ではないとされた。また、5mg 群で骨代謝マーカーの変動が見られ（デオキシピリジノリン低下 2 例、ピリジノリン低下 1 例）、本薬による骨吸収の抑制を示唆する所見が認められた。

以上より申請者は、本薬 1 日 1 回 5mg の 7 日間反復投与における忍容性は良好であり、ヒトにおける本薬の骨吸収抑制が示唆されたと結論した。

#### 国内第 I 相食事の影響試験（ ）

本薬の吸収に及ぼす食事の影響を検討する目的で、健康成人男子 12 例を対象とした、3 例ずつ 4 群の非盲検クロスオーバー試験が実施された。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 時間の 4 種類の投与タイミングで、第 I 期～第 IV 期の試験実施期間に割り付けられ、本薬 5mg が単回投与された（薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと）。1 例の被験者が第 II 期終了後に自己の都合により脱落したが、自覚症状、他覚所見及び検査値にも特に異常はなかった。安全性については、本薬との関連性が否定できない自覚症状・他覚所見はいずれも軽度～中等度であり、臨床上特に問題とはならないものとされた。生理学的検査値では、臨床上特に問題となる検査所見は認められないとされた。本薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動としては、白血球数の増多、CK-BB の出現、CRP の陽性化、CK-MB の増加、CK 値上昇、ALT (GPT) 値の上昇、尿ケトン体定性の陽性化、尿白血球沈渣の増加が認められたが、いずれも臨床上特に問題となる異常変動ではないとされた。

以上より申請者は、少なくとも本薬単回経口投与時には、安全性上特に問題となるような食事の影響はないが、薬物動態の成績、飲料との相互作用及び現実的な服用のしやすさを考慮して、以後の臨床試験における本薬の投与方法は起床時投与（投与後 30 分間は水以外の摂取を避けること）が妥当であると判断した。

#### 国内第 I 相剤型の比較試験（ ）

本薬は高齢者に投与される場合が多いことから、カプセル剤から服用しやすい小型錠へと変更され、カプセル剤と錠剤の生物学的利用性が比較検討された。健康成人男子 20 例に対し、本薬 2.5mg カプセルが 2 カプセル或いは 2.5mg 錠が 2 錠、単回投与された。試験は非盲検クロスオーバー法で行われた（薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと）。被験者のうち 2 例が第 I 期投薬終了後に自己の都合により脱落した。安全性については、自覚症状・他覚所見及び生理学的検査では臨床上特に問題となる異常は認められないとされた。臨床検査値異常については、CK-BB の出現、CRP の陽性化、CK-MB の増加が認められたが、いずれも臨床上特に問題となる所見ではないとされた。

以上より申請者は、本薬のカプセル剤と錠剤の生物学的利用性について両剤型間に臨床上問題となる差は見られないと結論し、錠剤を用いて第 II 相試験以降の開発を進めることとした（結局、錠剤が本薬の最終製剤となった）。

#### 国内前期第 II 相試験（ ）

前期第 II 相試験として、退行期骨粗鬆症及び骨塩量減少例を対象に腰椎骨密度を主要評価項目として 3 用量（本薬 1、5mg 及びプラセボ）による有効性と安全性が検討された。退行期骨粗鬆症は、厚生省長寿科学研究事業「老人性骨粗鬆症の予防に関する

る研究」による診断基準（1993）でスコアの合計が4点以上で、75歳以下の歩行可能な患者とされた。卵巣機能欠落に伴う骨塩量減少例は、自然閉経後又は卵巣摘出後5年以内で、DXA法による腰椎平均骨密度（ $L_{2-4}$ ）が0.82 或いは0.95（測定機種により規定）以下の患者とされた。投与期間は24週間であり、主要評価項目は投与24週後のDXA法による腰椎平均骨密度変化率であった。組み込み総症例数は190例（退行期骨粗鬆症122例、骨塩量減少例68例）、そのうち初回後来院しなかった等の理由から13例を除外した177例が安全性評価採用例、さらに19例を除外した158例が有効性評価採用例とされた。対象外疾患の1例（1mg群）及び初回以後来院のない11例（プラセボ群4例、1mg群1例、5mg群6例）の計12例を除いた集団を「有効性ITT解析対象」とし、「安全性ITT解析対象」を初回以後来院のない11例を除いた集団とした、ITTによる解析も行われた。

主要評価項目とした投与24週後における腰椎骨密度変化率では、3群間に有意な用量反応関係（退行期骨粗鬆症： $p < 0.001$ 、骨塩量減少例： $p = 0.010$ ；対比係数（-2、-1、3）を用いた分散分析）が見られた。投与24週後における腰椎骨密度変化率の5mg群とプラセボ群との差は、4.5%（退行期骨粗鬆症）、3.4%（骨塩量減少例）であった。また、腰椎骨密度変化率の推移は、退行期骨粗鬆症及び骨塩量減少例のいずれにおいても、プラセボ群では投与12週後、24週後ともに投与前と比較して変化は見られなかったのに対し、1mg群及び5mg群では経時的に増加し、投与24週後の変化率は有意であった（退行期骨粗鬆症：1mg群  $p < 0.001$ 、5mg群  $p < 0.001$ 、骨塩量減少例：1mg群  $p < 0.001$ 、5mg群  $p = 0.001$ ；1標本t検定）。なお、以上の成績は、ITT解析においても同様であった。

退行期骨粗鬆症における骨代謝マーカーの推移では、尿中デオキシピリジノリンは投与4週後より、血清AI-Pは投与8週後より減少し、その変化率の大きさに用量依存性が見られ、効果は投与24週後まで維持された。また、PTH-intactは、投与4週後からそれぞれ投与8週後にかけて上昇し、その変化率の大きさに用量依存性が見られたが、投与24週後には、3用量とも投与前の値まで回復した。一方、骨塩量減少例においては、尿中デオキシピリジノリンの変化率は投与4週後から、血清AI-Pの変化率は投与12週後より用量依存的に減少し、その効果は24週まで持続した。PTH-intactの変化率は、投与4週後から用量依存的に増加し、その効果は24週まで持続した。なお、血清カルシウム値を含むその他の項目に関しては、退行期骨粗鬆症及び骨塩量減少例のいずれにおいても、その変動に一定の傾向は見られなかった。

投与前に腰背部痛を有した症例は有効性採用例中、退行期骨粗鬆症67.9%（72/106例）、骨塩量減少例32.7%（17/52例）であった。投与期間を通じて腰背部痛が途中発現した例も含めた有症例での症状消失率は経時的に増加し、投与24週後におけるプラセボ群、1mg群、5mg群の消失率は退行期骨粗鬆症でそれぞれ45%、46%、47%であり、骨塩量減少例ではそれぞれ50%、57%、33%であった。また、症状の推移から判定された疼痛全般改善度評価での「中等度改善」以上の比率は、退行期骨粗鬆症で、プラセボ群15%、1mg群44%、5mg群21%、骨塩量減少例では、プラセボ群20%、1mg群17%、5mg群17%であり、3群間に用量相関は見られなかった。

安全性については、全般安全度において「問題なし」以外と判定された例はプラセ



において投与 4 週後より有意に減少し、その抑制効果は投与 36 週後も維持された。また、最終評価時の抑制効果には用量反応性が認められた ( $p \leq 0.001$ ; 3 種類の用量反応パターンを表す対比を用いた分散分析法)。AI-P は 1mg 群、2.5mg 群及び 5mg 群で投与 12 週後より有意 ( $p=0.000 \sim 0.002$ ; 1 標本 t 検定) に減少した。血清カルシウム値は 1mg 群及び 5mg 群で投与 4~12 週に軽度低下が見られたが、24~36 週には投与前のレベルに回復した。2.5mg 群ではいずれの時点でも有意な低下は見られなかった。また、いずれの用量においても低カルシウム血症の発現は見られなかった。PTH-intact は投与 4 週後から上昇し、36 週では投与前値に戻る傾向が見られた。

投与前後で胸・腰椎 X 線所見が得られた症例 171 例のうち、最終評価時まで 1mg 群において 42 例中 2 例に新規椎体骨折が認められた。プラセボ群を含む他のいずれの群においても椎体骨折発生例は見られなかった。

安全性の検討において、全般安全度で「問題なし」と判定された症例の割合は、プラセボ群 76.5% (39/51 例)、1mg 群 86.0% (43/50 例)、2.5mg 群 72.9% (35/48 例)、5mg 群 75.5% (40/53 例) で、用量反応性は見られなかった。「かなり問題がある」と判定された症例は 5mg 群の 1 例 (腹部膨満、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇の発現例) のみであった。

治験中の死亡例はなく、重篤な有害事象はプラセボ群 2 例 (喀血: 高度、陥入爪: 軽度)、1mg 群 1 例 (一過性脳虚血発作: 軽度) に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。なお、5mg 群の 1 例で投与終了後に多発性骨髄腫が認められたが、治験薬との関連性は否定された。

それぞれの群における自覚症状・他覚所見の発現率は、プラセボ群 19.6% (10/51 例)、1mg 群 8.0% (4/50 例)、2.5mg 群 22.4% (11/49 例)、5mg 群 28.3% (15/53 例) であり、有意 ( $p=0.050$ ; Cochran-Armitage 検定) な用量反応性が見られた。プラセボ群、1mg 群に比較して 2.5mg 群、5mg 群で多かったのは「上腹部痛」等の消化器症状であったが、程度は大部分が軽度なものであった。その他、1mg 群の 2 例に非椎体骨折 (左手首及び左足第五趾) が発現したが、いずれも転倒が原因によるものであり、治験薬との関連性は否定された。それぞれの群における臨床検査値異常変動の発現率は、プラセボ群 17.6% (9/51 例)、1mg 群 14.0% (7/50 例)、2.5mg 群 10.4% (5/48 例)、5mg 群 13.2% (7/53 例) であり、用量反応性は見られなかった ( $p=0.779$ ; Cochran-Armitage 検定)。その主なものは  $\gamma$ -GTP 上昇及び AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇であった。

以上より申請者は、本薬は退行期骨粗鬆症患者において有効かつ安全であり、推奨用量としては 1 日 1 回 2.5mg が適切と判断した。

### 国内第Ⅲ相比較試験 ( )

退行期骨粗鬆症に対する本薬 1 日 1 回 2.5mg の有効性及び安全性を検討するため、エチドロネート 200mg を対照とした 48 週間投与の無作為化二重盲検比較試験が実施された。対象は日本骨代謝学会 (1997) の原発性骨粗鬆症の診断基準を満たす 40 歳以上 75 歳以下の歩行可能な患者としたが、閉経後 10 年以内の患者においては骨塩量が若年成人平均値 (YAM) の 80% 以下も可とされた (診断基準では 70% 未満)。有効性の主要評価項目は最終評価時の DXA 法による腰椎平均骨密度変化率とされ、エチドロネー

トに比べ、臨床的に劣らないこと（許容差 $\Delta$ を1%とした非劣性）を検証し、非劣性が示された場合には、有意に優れていること（優越性）について検証することが、有効性評価の目的とされた。また、副次的評価項目として骨代謝マーカーの変化率等とともに椎体骨折発生頻度が設定された。無作為割付症例 235 例は全例安全性全評価対象例とされた。そのうち 26 例を除外した 209 例が有効性優越性評価対象例、さらに 16 例を除外した 193 例が有効性非劣性評価対象例とされた。採用例と不採用例の構成について薬剤群間に偏りは見られなかった。

最終評価時の DXA 法による腰椎骨密度変化率について、非劣性評価対象における投与前より最終評価時における腰椎骨密度変化率は、本薬群 5.2%、エチドロネート群 3.1%を示し、本薬の腰椎骨密度増加効果は、エチドロネートに比べて劣らないことが検証された ( $p < 0.001$ ; t 検定)。さらに、非劣性が検証されたことから、優越性評価対象における優越性の検証を行ったところ、本薬群 4.9%、エチドロネート群 3.1%の増加が認められ、本薬はエチドロネートに比べて有意 ( $p = 0.002$ ; t 検定) に腰椎骨密度を増加させることが検証された。なお、開鍵後に追加された全評価対象における追加解析でも、その結果は主解析での成績と整合していた。腰椎骨密度変化率の経時的プロフィールの検討では、本薬群及びエチドロネート群とも投与前に比べて投与 12 週以降、有意な増加が見られた。

新規椎体骨折（又は既存骨折の増悪）の検討では、優越性評価対象例のうち投与前及び最終評価時に胸椎・腰椎 X 線撮影が実施された本薬群 100 例、エチドロネート群 103 例の中で、エチドロネート群に新規骨折の増加 1 例及び既存骨折の増悪 1 例が見られたが、本薬群ではいずれも見られなかった。なお、開鍵後の追加解析として第二腰椎から第四腰椎までの骨折発生例を含めた全評価対象例においても検討を行った結果、エチドロネート群でさらに 1 例に第二腰椎、第三腰椎及び第八胸椎に計 3 個の新規骨折の増加が見られた。

安全性の検討では、初回以降患者来院せず或いは服薬期間が短い（11 日間）ために治験責任医師により判定不能とされた本薬群の 2 例を除いて「問題なし」の割合は、本薬群 116 例中 80 例（69.0%）、エチドロネート群 117 例中 81 例（69.2%）であり、両群間に差は見られなかった。なお、「かなり問題がある」と判定された本薬群の 1 例は投与 151 日目に左側背部から左大腿部にわたる中等度のしびれが見られた症例であり、エチドロネート群 3 例は、投与 335 日目に中等度の頭痛、嘔吐、めまいが見られ、治療の為に入院があった症例、投与 133 日目に中等度の右下肢痛が見られた症例、投与 30 日目に中等度の ALT (GPT) 上昇、投与 85 日目に軽度の AST (GOT) 上昇及び中等度の  $\gamma$ -GTP 上昇が見られた症例であったが、いずれもその後の症状は消失或いは軽快が見られ、治験薬との関連性は「多分関連あり」或いは「関連ないともいえない」とされた。

治験中に死亡例は見られなかった。重篤な有害事象を発現した症例は、本薬群 5 例、エチドロネート群 6 例の計 11 例であった。エチドロネート群の 1 例に「関連ないともいえない」と判断された重篤な有害事象（頭痛、めまい、嘔吐：中等度）が見られたが、その他の事象については本薬との関連性はなしと治験責任医師により判断された。

関連性が否定できない自覚症状・他覚所見は本薬群 28.8% (34/118 例)、エチドロネ



ート群 25.6% (30/117 例)に見られたが、認められた有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。一般的にビスフォスフォネート系製剤では主に消化器系において有害事象が見られることが知られているが、胃腸障害に関する有害事象発現率は、本薬群で 22.9% (27/118 例)、エチドロネート群で 19.7% (23/117 例)であった。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動の発現頻度は、本薬群 9.4% (11/117 例)、エチドロネート群 12.0% (14/117 例)で、各項目ごとにおいても大きな違いは見られないとされた。

以上より申請者は、本薬はエチドロネートと比較して腰椎骨密度に対する効果が有意に優れ、安全性には差がないと結論した。

#### 日本人高齢者薬物動態試験 ( )

本薬の対象患者は主として高齢者であることから、「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 日薬新薬第 104 号)に基づき、健康高齢者と健康非高齢者における薬物動態の比較試験が実施された(薬物動態に関する成績についてはへ項を参照のこと)。

#### 国内長期投与試験 ( )

40 歳以上 75 歳以下で歩行可能な退行期骨粗鬆症及び閉経後骨量減少例を対象とした本薬 2.5mg 及び 5mg の 2 年間投与試験が非盲検で実施された。退行期骨粗鬆症の基準値は、原発性骨粗鬆症の診断基準(日本骨代謝学会 1995)に基づき設定され、閉経後骨量減少例については、閉経後 10 年以内で、腰椎骨密度が YAM の  $-2.5SD \sim -1.5SD$  の患者と設定された。退行期骨粗鬆症 110 例及び閉経後骨量減少例 15 例の計 125 例が登録された。平均投与日数は 2.5mg 群で 625 日、5mg 群で 647 日であった。安全性解析対象例は未服用の 1 例を除く 124 例、最大の解析対象集団(FAS)による解析対象例は 120 例、治験実施計画書に適合した集団(PPS)による解析対象例は 81 例とされた。投与前と比較した腰椎骨密度変化率の推移は、投与 1 年後の変化率が 2.5mg 群で 5.2%、5mg 群で 6.2% (両群とも  $p \leq 0.0001$ ; 1 標本 t 検定)、投与 2 年後の変化率は 2.5mg 群で 6.4%、5mg 群で 7.9% (両群とも  $p \leq 0.0001$ ) であった。椎体骨折発生頻度の検討では、新規椎体骨折は 2.5mg 群 57 例中 2 例 (3.5%) に見られ、1 年以内の発生が 1 例、1~2 年の発生が 1 例であった。5mg 群 52 例において新規椎体骨折は見られなかった。

安全性の検討において、全般安全度で「問題なし」と判定された症例は 2.5mg 群で 71.2% (47/66 例)、5mg 群で 68.4% (39/57 例)であった。治験中の死亡例はなく、重篤な有害事象は 2.5mg 群に 4 例、5mg 群に 6 例見られたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。治験薬と関連性が否定できない自覚症状・他覚所見の発現は、2.5mg 群に 28.4% (19/67 例)、5mg 群に 22.8% (13/57 例)見られ、主たる事象は上腹部痛等の胃腸障害でいずれも軽度~中等度であった。また大部分は投与開始後 1 年以内に出現し、長期投与による新たな危惧すべき事象は発現しなかった。治験薬と関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現は 2.5mg 群に 10.6% (7/66 例)、5mg 群に 12.3% (7/57 例)見られ、5mg 群に肝機能検査値の異常変動が多く見られた。非椎体骨折が 5mg 群の 3 例に発現したが、いずれも転倒によるものであり治験薬との関連性は否定



見られなかった。また、2.5mg 群及び 5mg 群とプラセボ群との変化率の差は、投与 6 ヶ月以降有意であった。ITT 解析対象における最終評価時において、椎体骨折はプラセボ群で 14.0% (18/129 例)、2.5mg 群で 7.4% (9/122 例)、5mg 群で 7.0% (8/114 例) に見られ、プラセボ群に対して 5mg 群で骨折発生を抑制する傾向 ( $p=0.097$ ; Fisher's Exact 検定) が見られた。

安全性の検討では、死亡例が 5mg 群及び 2.5mg 群にそれぞれ 2 例見られた (5mg 群: 胸膜転移癌、心筋梗塞、2.5mg 群: 悪性副腎腫瘍及び肺癌、肺癌疑い) が、プラセボ群では見られなかった。これら 4 例の死亡例はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。重篤な有害事象は 5mg 群に 26 例 (15%)、2.5mg 群に 21 例 (11%)、プラセボ群に 27 例 (15%) 認められた。これらのうちプラセボ群の 1 例 (胃潰瘍穿孔) 及び 5mg 群の 2 例 (関節炎、失神) を除いて、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。上部消化管での有害事象は 5mg 群の 40 例、2.5mg 群の 55 例及びプラセボ群の 47 例に発現し、発現までの期間は 3 群間でほぼ同様であった。臨床的に考慮すべき臨床検査値異常の中で、治験薬との関連性が否定できず有害事象と判断された症例はなかった。

以上より申請者は、本薬は低骨密度を有する女性患者の治療に有効であると結論した。

海外第Ⅲ相骨折発生頻度比較試験(北米 RVN 試験) ( : JAMA 282: 1344 -1352, 1999.)

北米において、閉経後 5 年以上の 85 歳以下で、開始時に 2 個以上の椎体骨折を有する、又は 1 個の椎体骨折を有し低骨密度の閉経後骨粗鬆症患者を対象に椎体骨折発生頻度を主要評価項目として、本薬 2.5、5mg 及びプラセボの 3 群による二重盲検比較試験が実施された。なお、この試験と並行して実施された腰椎骨密度変化率を主要評価項目とした臨床試験の結果を考慮し、FDA の合意のもと、2.5mg 群は途中の 12 ヶ月の時点で中止された。投与期間は 36 ヶ月とされ、主要評価項目は生命表解析を用いた椎体骨折 (新規及び増悪) 発生頻度とされた。登録症例数は 2458 例で、うち未服薬の 19 例を除く 2439 例が ITT 解析対象例とされ、そのうち 1769 例が有効性採用例の解析対象集団とされた。2.5mg 群においては ITT 解析対象例 811 例のうち 596 例が 12 ヶ月の時点で治験を完了した。

ITT 解析対象例による投与 36 ヶ月の椎体骨折発生頻度 (新規椎体骨折及び既存骨折の増悪; Kaplan-Meier 法による推定値) はプラセボ群で 18.5%、5mg 群で 13.9% であり、両群間に有意差 ( $p=0.016$ ; logrank 検定) が見られた。5mg 群ではプラセボ群と比較し椎体骨折リスクが 32.7%減少した。有効性採用例においても両群間の有意差は変わらなかった。投与 12 ヶ月の椎体骨折発生頻度は、プラセボ群で 7.2%、2.5mg 群で 5.4%、5mg 群で 3.9%と、プラセボ群と 5mg 群の間に有意差 ( $p=0.009$ ; logrank 検定) が見られた。投与 36 ヶ月の新規椎体骨折発生頻度 (Kaplan-Meier 法による推定値) はプラセボ群で 16.3%、5mg 群で 11.3%で、両群間に有意差 ( $p=0.003$ ; logrank 検定) が見られた。新規椎体骨折リスクは 5mg 群においてプラセボ群と比べ 40.9%減少した。投与 12 ヶ月の時点では、プラセボ群 6.4%、2.5mg 群 3.8%、5mg 群 2.4%で、2.5mg 群



においてプラセボ群と比べ 48.8%減少した。投与 12 ヶ月の時点では、プラセボ群 13.3%、2.5mg 群 7.1%、5mg 群 5.6%で、2.5mg 群と 5mg 群ともにプラセボ群に比較して有意差 ( $p=0.012$  及び  $p=0.001$  ; logrank 検定) が見られ、用量反応関係が見られた。非椎体骨折発生頻度については、5mg 群とプラセボ群の間には、36 ヶ月の時点で 10.9%及び 16.0%で、抑制傾向 ( $p=0.063$  ; logrank 検定) が見られた。腰椎平均骨密度変化率の検討では、5mg 群はプラセボ群に比べ投与 6 ヶ月後から 36 ヶ月後までの各時点及び投与終了時において有意差 ( $p<0.001$  ; 分散分析) を認めた。投与 36 ヶ月ではプラセボ群では 1.3%、5mg 群では 7.1%の変化率であった。

安全性の検討では、治験中の死亡例はプラセボ群で 17 例、2.5mg 群で 10 例、5mg 群で 11 例であった。その他の重篤な有害事象発現例はプラセボ群で 135 例、2.5mg 群で 124 例、5mg 群で 151 例であった。これらの発現率はいずれもプラセボ群と 5mg 群の間で差は見られなかった。これらの死亡例のうち、治験薬との関連性が否定できないとされた事象は、プラセボ群の 1 例 (消化器癌) のみであった。また、有害事象による中止例数、上部消化管の有害事象及び上部消化管での中等度～高度の有害事象の頻度、いずれかの群で発現率 5%以上であった有害事象の発現頻度はいずれも本薬群とプラセボ群で明らかな差は見られなかった。なお、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は 5mg 群で 9 例、2.5mg 群で 5 例、プラセボ群で 5 例であった。

以上より申請者は、本薬 5mg 群ではプラセボ群に比べて骨折リスクの有意な減少が見られ、かつ安全であると結論した。

#### 海外第Ⅲ相骨折発生頻度比較試験 (北米 RVN 試験及び欧州 RVE 試験) における腰椎骨密度変化率と椎体骨折リスク減少率との関連性に関する追加解析及び考察 (

骨密度変化率は骨折発生頻度の適切なサロゲートエンドポイントになり得ることが指摘されていることから、本薬に関して、北米 RVN 試験及び欧州 RVE 試験での成績を用いて、骨密度の変化と椎体骨折発生頻度抑制率との関連性について検討が行われた。両試験では、2.5mg 群は途中で中止されたため、プラセボ群及び 5mg 群に割付けられた患者で、骨密度が測定されている 1686 例 (北米 RVN 試験 : 1259 例、欧州 RVE 試験 : 427 例) が対象とされた。骨折リスク減少が骨密度増加によりどの程度説明し得るか定量的に評価するために、最初の新規椎体骨折発生までの時間を従属変数、薬剤群 (5mg 群、プラセボ群) を独立変数、椎体骨折発生の直前に測定された腰椎骨密度を時間依存型変数として、Cox 回帰モデルにより解析された。その結果、解析対象例において新規椎体骨折の発現が北米 RVN 試験で 139 例、欧州 RVE 試験で 80 例見られているが、腰椎骨密度及び薬剤群はともにモデルへの有意な寄与が示唆された (薬剤群 :  $p=0.008$ 、腰椎骨密度 :  $p<0.001$ )。このモデルに 2 つの試験における腰椎骨密度の推移の成績をあてはめると、骨折発生頻度相対リスクの減少は 17% (両側信頼区間、13~21%) と予測され、この値は、実際に 2 つの試験で観察された本薬投与による骨折リスク減少率 41%~49%の約 40%の部分を骨密度の変化で説明できることを示唆しているとされた。

以上より申請者は、骨密度増加が骨折リスクの減少と有意な関連性を示すことが本

