

海外試験成績の外挿可能性について

当初、海外試験成績の利用は計画されていなかったため、申請者はブリッジ試験と位置付けられる国内外の臨床試験の試験条件や評価方法の比較を行った上で、海外臨床データの外挿性について検討している。

<①腰椎骨密度変化率を主要評価項目とした試験成績の比較>

主要評価項目がともに骨密度の変化率である国内後期第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相骨密度比較試験（北米 RON 試験及び欧州 ROE 試験）について、診断基準及び治療方針、試験計画、有効性、安全性に関して比較が行われた。そして、本薬投与後の腰椎骨密度変化率は、国内外とも類似の用量反応パターンを示し、国内の 2.5mg 群の試験結果は海外試験の 5mg 群の結果に比べやや高い傾向を示すものの、ほぼ同程度と考えられ、安全性に関しても、副作用の頻度及び内容ともに類似性が見られ、大きな違いは認められなかったと考察された。

<②椎体骨折頻度に対する試験成績の比較（副次的評価）>

48 週間の国内第Ⅲ相臨床試験では、治験薬が投与された 235 例中、投与前及び最終評価時に X 線撮影が実施されている本薬群 101 例、エチドロネート群 106 例において、エチドロネート群 2 例に骨折増加、1 例に骨折増悪が見られたが、本薬群にはそれらが見られていないこと、この試験の対照薬であるエチドロネートは、アルファカルシドールに対して有意な骨折抑制効果が認められていること（臨床評価 21: 261, 1993.）、副次的評価として、椎体骨折発生頻度の成績は、本薬の椎体骨折発生頻度に対する有効性を強く示唆するものと考察された。2 年間の国内長期投与試験においては、新規椎体骨折は 2.5mg 群で 3.5% (2/57 例) に認められ、5mg では認められなかったとし、既存の報告（Osteoporosis Japan 6: 815, 1998.、 Osteoporosis Int. 10: 183, 1999.）によれば、ビスフォスフォネート系製剤を中心とした既存の骨粗鬆症用薬における年間の新規椎体骨折発生頻度は約 3% であり、プラセボを対照としたアルファカルシドールの 2 年間投与試験では、プラセボ群での椎体骨折発生頻度は 7.1% であることと比べると、本薬の椎体骨折抑制効果を示唆するものであると考察された。また、ブリッジ対象試験と位置付けた海外 2 試験（北米 RON 試験及び欧州 ROE 試験）、国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験について、投与前の椎体骨折の有無による椎体骨折発生頻度の層別集計したところ、骨密度増加が大きい群で骨折発生頻度が低いという類似の傾向が見られたと考察された。また、プラセボを対照とし、海外で実施された椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした 2 つの二重盲検試験では、新規椎体骨折リスクの減少が投与 1 年後から見られ、腰椎骨密度と椎体骨折リスク減少率に有意な関連性があることが明らかにされていると考察された。

<③海外試験で検証された椎体骨折リスク減少効果の日本人への外挿>

骨折リスク減少と骨密度増加の関連性に関して、本薬の海外試験成績において、Cox 回帰分析の結果から、新規椎体骨折リスク減少率の約 40% を骨密度の変化で説明できることが示唆されており、また、椎体骨折発生頻度と骨密度の間に有意な関連性が示唆されると考察された。本薬投与により増加した骨の骨質の検討としては、基礎及び臨床的検討から、WHO の骨粗鬆症治療薬の評価における非臨床試験及び臨

床試験のためのガイドライン（1998）に記載されているような骨密度が有効性評価を行うのに適切な指標となる条件を満たすと判断された。また、骨折リスクに対する環境因子の影響に関して、日本人女性では、海外女性に比較し低体重で閉経時期が早く骨密度値が低いことから、椎体骨折頻度は海外女性よりも高く、一方で、生活様式や大腿骨頸部の骨形態（hip axis length）の差から大腿骨骨折は日本人で少ない等の違いが指摘されており、国内外で得られた成績の解釈には注意する必要があるものの、これらの違いを考慮しても椎体骨折発生に占める骨密度の寄与は大きく、骨密度増加が椎体骨折リスクの減少効果をもたらすことは人種や環境の違いを超えた事実と考えられると考察された。

<④薬物動態の比較>

本薬は、ヒトでの蛋白結合率が高くないことや代謝を受けにくいこと、推奨用量の範囲内での血中濃度が線形性を示すこと等から、本薬は内因性民族的要因による影響を受けにくい薬剤であるが、経口吸収率が低く、また食事の影響を受けやすい薬剤であると考えられた。日本人と外国人の薬物動態の比較では、国内第Ⅰ相単回投与試験及び海外臨床薬理試験における 2.5mg 及び 5mg での結果を比較したところ国内 2.5mg 投与時の血中濃度は海外の 5mg 投与時の血中濃度とほぼ同様な推移を示し、2.5mg 及び 5mg 投与時の日本人の C_{max} はそれぞれ外国人の 2.0、1.9 倍、 AUC_{0-24} はそれぞれ 3.1 及び 2.6 倍の高値を示した。なお、外国人に 5mg を投与したときの薬物動態が、日本人に 2.5 mg 投与した場合とほぼ対応することを直接の根拠として、海外臨床推奨用量の 5mg から国内臨床推奨用量の 2.5mg を導き出したわけではないが、このような薬物動態における日本人と外国人との関係は、国内における 2.5mg 投与時と海外における 5mg 投与時の骨密度増加効果がほぼ同等であることの妥当性を補強するものであると考えられた。

以上より申請者は、腰椎骨密度変化率を主要評価項目とした臨床試験（国内後期第Ⅱ相試験、北米 RON 試験及び欧州 ROE 試験）成績及び国内外の薬物動態試験成績を比較したとき、国内の 2.5mg 投与時と海外の 5mg 投与時の臨床効果はほぼ同等で、安全性にも差は見られないと考え、また国内外の薬物動態の違いは、国内外の臨床用量の違いを支持するものと考察した。そして、海外試験において椎体骨折リスク減少と腰椎骨密度の増加には有意な関連性が示されたこと、国内試験において椎体骨折発生抑制効果が示唆されたこと、国内外の疫学的調査により骨密度と椎体骨折との間に密接な関係が成り立つことが示されていることから、海外で検証された腰椎骨密度増加効果及び椎体骨折リスク減少効果を日本人へ外挿し、利用することが可能であると判断している。

※ なお、ト、臨床試験の試験成績に関する資料としては提出されていないが、申請者は現在、本薬 2.5mg を用いて、エチドロネートを対照に骨折発生頻度を主要評価項目とした 96 週間の国内第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施中（治験薬投与終了時期：年 月）である。

【審査センターにおける審査の概略】

審査センターでは、以下のように審査を行った。

有効性評価に対する国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験での逸脱症例の影響について

審査センターは、国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験における逸脱症例の有効性評価への影響について検討する必要があると判断し、その旨を照会した。

申請者は、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験における有効性に関する未完了はそれぞれ 11 例、12 例、17 例であるとし、それぞれの試験について未完了例と完了例の各経時プロファイルを示した。そして、未完了例のみの検討では例数が少なく明確なことはいえないものの、未完了例を除いた完了例の結果は、骨量評価採用例全例による結果とほぼ同様であり、未完了例が有効性に大きな影響を与えていることはないと回答した。審査センターは、これを了承した。

診断基準の差異について

審査センターは、骨粗鬆症の診断基準が試験により異なっているが、その差異について説明を求めた。

申請者は、国内前期第Ⅱ相試験では厚生省長寿科学研究班による「診断スコア」を用いたが、その他の試験では実施計画書作成時点において日本骨代謝学会より提唱された診断基準に基づいて定めた。日本骨代謝学会で定めている骨粗鬆症又は骨塩量減少例の診断基準は、YAM を基準値とし、その値から一定の骨量の減少が見られた患者について当該疾患であると定義されており、年々集積している骨密度のデータベースにより、YAM は更新されるため、試験ごとに選択基準値が異なったものとなった。また、退行期骨粗鬆症の対象となった症例の開始時骨密度（T-スコア）を、各国内試験で群別に平均値を求めて比較すると、前期第Ⅱ相試験：-2.78~-3.01、後期第Ⅱ相試験：-2.73~-2.99、第Ⅲ相比較試験：-2.96~-2.99、長期投与試験：-2.91~-3.06 であり試験間で大きな違いはなかったと回答した。審査センターは、これを了承した。

効能・効果について

申請された効能・効果は「骨粗鬆症」である。国内前期第Ⅱ相試験は厚生省長寿科学研究班による診断スコア、その他の国内試験では日本骨代謝学会により提唱された診断基準に基づいて、退行期骨粗鬆症と診断された症例を男女を問わず組み入れていることから、審査センターは、効能・効果に関連する使用上の注意に、これらの診断基準を示した上で、効能・効果を「骨粗鬆症」とすることは妥当と考える。しかし、①国内試験における骨粗鬆症男性患者は計 11 例と少数であったこと、②海外第Ⅲ相試験（北米 RON 及び RVN 試験、欧州 ROE 及び RVE 試験）の成績を利用するとしても、対象は全て閉経後女性患者であることから、効能・効果に関連する使用上の注意に「男性患者での安全性及び有効性は確立していない」旨の記載が必要と考える。

用法・用量について

審査センターは、国内後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験における 2.5mg 群と 5mg 群の結果の違いはあまり明確ではないにもかかわらず、申請時の推奨用量を 2.5mg としかつ 5mg まで増量可能と設定したことの妥当性について尋ねた。

申請者は、①後期第Ⅱ相試験におけるプラセボ、1mg/日、2.5mg/日及び 5mg/日の 4 群比較を行った結果、36 週間投与最終評価時の腰椎骨密度変化率は各々 0.8%、2.7%、5.3%及び 5.1%であり、2.5mg まで用量依存的な増加が認められたこと、②安全性については、全般安全度「問題なし」の比率に用量反応性は認められなかったこと、③第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本薬 2.5mg の投与により、エチドロネートに比して優れた有効性が検証されたことから、本薬の臨床推奨用量を 2.5mg/日とした。長期間にわたる 2.5mg 及び 5mg 投与時の有効性については、24 ヶ月の長期投与試験において両用量が同時に検討され、有効性に明らかな差はなかったが、層別集計から、若年成人平均値比較の 60%未満の病態が進行した患者層においては 5mg 投与がより有用だと考えられると回答した。

しかし審査センターは、投与量 5mg を使用する根拠について、5mg が 2.5mg よりも骨折抑制効果が優れる患者層を示すデータがないこと、骨密度 60%未満の層で 2.5mg と 5mg に大きな差が示されていないことから、再度、用法・用量の設定について検討する必要があると判断し、その旨を照会した。

これに対し申請者は、5mg を取り下げ、用法・用量から「なお、症状により 1 回 5mg まで増量できる。」を削除すると回答した。

審査センターは、この回答を了承したが、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載については、類薬を参考にして整備する必要があると考える。

ブリッジングの成否について

平成 11 年 4 月 15 日に「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（医薬審第 742 号）が公表された。これに関連して、骨量をプライマリーエンドポイントとした比較試験がブリッジング試験となり得ること、ブリッジング試験においては骨折の効果を副次的に評価したデータが必要であること（ただし、エストロゲン製剤は除く）、ブリッジング試験の試験期間の目安はおよそ 2 年間であること等、骨粗鬆症用薬のブリッジング試験の考え方が示されている（医薬品研究 31: 44-52, 2000.）。

審査センターは、本薬の有効性について、ブリッジングの成否を判断するためには、少なくとも、国内外における骨量の改善及び副次的評価としての骨折数の評価を検討する必要があると考える。

骨密度における国内外での類似性について

審査センターは、本薬投与後の腰椎骨密度変化率は、国内外で類似の用量反応パターンを示し、国内後期第Ⅱ相試験の 2.5mg 群の結果は、海外第Ⅲ相骨密度比較試験（北米 RON 試験及び欧州 ROE 試験）の 5mg 群の結果とほぼ同程度であることから、本薬の骨密度増加効果については、国内外で類似しているとの申請者の考察を妥当と考える。

国内後期第Ⅱ相試験における骨折の評価について

審査センターは、国内における骨折の評価に関し、国内後期第Ⅱ相試験において、本薬 1mg 群では骨密度が増加しているにもかかわらず、骨折が 42 例中 2 例発生し、一方、プラセボ群では骨折が発生していない点について説明を求めた。

申請者は、後期第Ⅱ相試験は投与期間が 36 週間と短期間であることから、骨折発生頻度に対する有効性を考察するには不十分と判断し、投与期間が 1 年以上で骨密度変化率を主要評価項目とした国内第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験において副次的に評価された骨折発生頻度について検討している。国内後期第Ⅱ相試験における骨折発生 2 例は、投与開始 12 週時点以前の新規骨折であり、12 週時点の 1mg 群全体での骨密度変化率には、これらの症例は含まれないものの、プラセボ群と大きく異なることから、これらの症例は、骨密度が十分に増加する以前での事象であることが推察されると考えると回答した。

審査センターは、この回答を了承したが、このように投与開始後比較的早期に骨折が発現し得ることは、薬剤の骨折抑制効果を確認するために長期の試験期間が必要であることを意味していると考える。

国内における骨折評価の期間について

審査センターは、2 年間の骨折発生頻度の評価は、国内長期投与試験で行われているものの、この試験は対照薬のない非盲検試験である。比較試験としては、エチドロネートを対照とした国内第Ⅲ相試験（1 年間）が実施されたが、1 年間という評価期間で骨折の評価が可能とすることについて説明を求めた。

申請者は、海外におけるプラセボを対照とした 36 ヶ月投与の 2 つの大規模二重盲検比較試験（北米 RVN 試験及び欧州 RVE 試験）において、新規椎体骨折リスクの減少が検証されており、この効果は投与 12 ヶ月後から既に認められていることから、本薬においては、投与 1 年時点でも椎体骨折に対する有効性を副次的に判断することは妥当と考える。また、国内における投与 2 年時点の椎体骨折発生頻度については、エチドロネートと直接比較したデータはないが、長期投与試験の 2 年時点における 2.5mg 群と 5mg 群を合わせた場合の骨折発生頻度は 1.8%（2/109 例）であり、未治療又はプラセボ群における 1～2 年間の発生率が 7～25%であること（*Calcif. Tissue Int.* 54: 370, 1994.、*Endocrine J.* 43: 211, 1996.、*Osteoporosis Japan* 5: 533, 1997.、*Osteoporosis Japan* 5: 779, 1997.）と比較しても低いことは、本薬の有効性を示唆していると考えたと回答した。

しかし審査センターは、申請者は 2.5mg 群と 5mg 群を併合して評価することにより、1 年時点でも国内の椎体骨折に対する有効性を副次的に判断することが可能と主張している。このことは、1 年時点のデータでは十分な評価を行うことができないことを意味しているのではないかと考えられたため、1 年時点のデータにより評価が可能と判断した理由について再度尋ねた。

これに対し申請者は、以下の 4 点を判断根拠として回答した。

<①椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした海外大規模試験での効果は 1 年目から発

現していること>

海外で実施された椎体骨折発生頻度を主要評価項目とし、3年間投与の2つの試験において、投与1年時点での試験成績が示された。北米RVN試験のプラセボ群、5mg群におけるKaplan-Meier法により推定された椎体骨折頻度はそれぞれ7.2%、3.9%と有意であり(logrank検定、 $p<0.01$)、欧州RVE試験では、それぞれ15.3%、8.2%であった(logrank検定、 $p<0.01$)。また、Cox回帰モデルより導出された北米RVN試験及び欧州RVE試験のプラセボ群に対する5mg群の骨折の相対リスク減少率はそれぞれ49%、50%であった。

<②国内での48週間投与時のエチドロネートとの二重盲検比較試験成績で本薬の椎体骨折防止効果が示唆されていること>

骨折に対する臨床効果が確認されているエチドロネートを対照とした1年間(48週間)投与の国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、主要評価項目である腰椎骨密度変化率はエチドロネートに比較し有意に優れ、副次的に評価された椎体骨折発生頻度はエチドロネート群106例中3例(2.8%)に対し、本薬群では101例中0例(0%)であった。藤田らによって報告された、エチドロネートのアルファカルシドールを対照とした48週間投与の二重盲検比較試験(臨床評価 21: 261, 1993.)において、投与前の椎体骨折の有無による層別集計の結果、投与前に椎体骨折を有する患者層及び椎体骨折を有さない患者層でのエチドロネート群の椎体骨折発生頻度は、それぞれ13.2% (7/53)、0% (0/49)であり、一方、本薬の国内第Ⅲ相二重盲検比較試験における投与前に椎体骨折を有する患者層及び椎体骨折を有さない患者層でのエチドロネート群の椎体骨折発生頻度は、それぞれ17.6% (3/17)、0% (0/89)であった。このことから2つの試験間で再現性が見られ、二重盲検比較試験(臨床評価 21: 261, 1993.)における、投与前骨折なしの層で、エチドロネートはアルファカルシドールに対して有意($p=0.012$)な骨折抑制効果が見られたことを考慮すると、本薬はエチドロネートと同様の骨折抑制効果を示していると考えられ、副次的に1年間で評価することは可能である。

<③国内長期投与試験(2年間)での2.5mgの椎体骨折発生頻度に関する成績からも、本薬の椎体骨折抑制効果は1年目から発現していることが示唆されること>

2年間投与の国内長期投与試験において、新規椎体骨折は5mg群(52例)では見られず、2.5mg群(57例)の1年間で1例(1.8%)、1~2年間で1例(2年累積2例: 3.5%)であった。また、1年間(48週間)以上投与された国内2試験における本薬2.5mg投与例合計での椎体骨折発生頻度は1年間で0.6% (1/157例)と低値であった。国内における文献比較から、本薬の骨折発生頻度は、未治療群又はプラセボ群で報告されている発生率(Calcif. Tissue Int. 54: 370, 1994.、Endocrine J. 43: 211, 1996.、Osteoporosis Japan 5: 533, 1997.、Osteoporosis Japan 5: 779, 1997.)より低く、本薬の骨折抑制効果が2.5mgで1年目から発現していることを示唆するものとする。

<④その他>

i) 国内試験においても骨密度増加率の大きい群で椎体骨折発生例が少ないことが見られている： 海外大規模試験において、本薬による骨折リスクの減少の約40%を骨密度の増加で説明でき、骨密度が骨折リスクの減少と有意な関連性を示すことが

明らかにされており、国内試験においても、骨密度増加が大きい群で骨折発生頻度が低いとの関係が見られている。

ii) 骨質に関する検討成績から骨密度の増加とともに骨折リスクが減少する： 非臨床試験（ラット及びミニブタ）において、本薬投与により形成された骨は正常な骨であり、骨密度の増加とともに骨強度が増加することが確認されている。また、海外大規模臨床試験において本薬 5mg を 3 年間投与された骨粗鬆症患者で、骨生検標本の骨組織学的形態計測により正常な骨形成が保たれていることが確認されている。

審査センターは、提出された国内骨折データは副次的に評価可能と思われるが、上記①～④に対しては、以下の点で問題があると考ええる。

①について： 海外の結果として 1 年目で骨折について有効であることは認めるが、2 年目でより明確な結果が得られていること。

②について： 投与前の骨折発生頻度の値が似ているというだけの理由で、文献と比較可能とすることを妥当と判断することは困難であること、またエチドロネートは「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 11 年 4 月 15 日医薬審第 742 号）の公表以前であったことから、試験期間 1 年で承認されたが、審査中に 3 年間の二重盲検比較試験を実施することを確認していること。

③について： 背景データの比較は、あくまで推測に基づく見解であること。

④について： 1 年で妥当とする直接の根拠には必ずしもなっていないこと。

ビスフォスフォネート系製剤一般の国内における骨密度増加効果と骨折抑制効果との関係が未だ明確ではないことを踏まえると、2 年以上の国内二重盲検比較試験データの裏付けにより、日本人における本薬の骨折抑制効果を最終的に確認することが重要であると考ええる。

骨折評価での既存の報告における骨折発生率について

審査センターは、既存の報告（Calcif. Tissue Int. 54: 370, 1994.、Endocrine J. 43: 211, 1996.、Osteoporosis Japan 5: 533, 1997.、Osteoporosis Japan 5: 779, 1997.）に基づき、未治療又はプラセボ群における 1～2 年間の骨折発生率は 7～25%と申請者は主張するが、国内後期第Ⅱ相試験における骨折数はプラセボ群で 0% (0/43 例)、1mg 群では 5% (2/40 例) であることから、文献値 7～25%の妥当性について尋ねた。

申請者は、①引用した 4 つの文献は、代表的な医学データベースである EMBASE、MEDLINE、JMEDICINE により、適切なキーワードを用いて検索したものである。厚生省骨粗鬆症用薬市販後研究班の OF Study における症例数設定根拠として採用された「椎体骨折を有する患者層で年間 20%、骨折を有しない患者層で年間 10%」との数値は、この文献値 7～25%とよく整合することから、妥当な値と考える。②後期第Ⅱ相試験は、投与 36 週間と短く症例数も少ないことから、引用文献のように、多数の患者を数年間観察した際の年間骨折発生頻度と同一レベルで比較することは、必ずしも妥当ではないと考えたと回答した。審査センターは、これを了承した。

安全性評価に対する国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験での逸脱

症例の影響について

審査センターは、国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験における逸脱症例の安全性評価への影響について検討する必要があると判断し、その旨を照会した。

申請者は、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験における安全性評価対象の未完了28例、35例、26例について、内訳、自覚症状・他覚所見、臨床異常変動を示した。そして、未完了例のうち有害事象による未完了例はそれぞれ、9例、15例、9例であり、未完了例に多く見られた有害事象は完了例と同様に胃腸障害であり、未完了例に特徴的な有害事象はなかったと回答した。審査センターは、これを了承した。

安全性データのまとめ方について

審査センターは、安全性データのまとめ方として、国内前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験では、治験薬との因果関係は、関連なしを除く4段階に分類されており、国内第Ⅲ相比較試験では、因果関係は関連なしを除く3段階分類となっていたため、この理由を尋ねた。また、海外試験の結果は、因果関係にかかわらず、全ての有害事象についてまとめられていたため、国内試験についても因果関係にかかわらず、全ての有害事象についてまとめるように求めた。

申請者は、国内における有害事象に関する治験薬との因果関係については、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、長期投与試験までは「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連不明」、「関連なし」を含む5分類で評価し、第Ⅲ相比較試験では「関連不明」の分類を設けず、4分類で評価しており、試験ごとのまとめ方は統一している。また、国内各試験の安全性に関する記述について、海外試験と同様に因果関係なしと判断された有害事象についてまとめた結果、関連性が否定された有害事象における主たる内容は、国内外とも日常的に罹患しやすい疾患（感染症）や原疾患である骨粗鬆症に随伴するものであり、大きな違いはなく、発現率においても国内外ともに用量相関は見られなかったと回答した。審査センターは、これを了承した。

腹部膨満について

審査センターは、国内第Ⅲ相比較試験において、腹部膨満がエチドロネート群で2例であったのに対し、本薬群では7例と多かった点について説明を求めた。

申請者は、本薬群での7例の詳細については、腹部膨満感3例、上腹部膨満感1例、胃部膨満感2例、胃炎（胃もたれ）1例であり、国内後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験において、それぞれ下腹部膨満感1例及び胃もたれ1例が見られたが、いずれも軽度で消失又は軽快している。海外試験においては同種の症状として、鼓腸が見られているが、その発現頻度は5mg群、2.5mg群、プラセボ群でそれぞれ2.0% (32/1613)、1.5% (24/1613)、1.9% (31/1619) であり、実薬群とプラセボ群に差がないことが確認されていると回答した。

これに対し審査センターは、国内試験で本薬により腹部膨満が発現した計9例につ

いて、他の消化器症状の有無、程度、経過について報告を求め、いずれの症例も軽度で消失していることを確認し、これらの回答を了承した。

国内外における有害事象発生頻度の乖離について

審査センターは、国内外で副作用発生頻度は同程度であるが有害事象発生頻度に差がある理由について尋ねた。

申請者は、投与期間がそれぞれ 24 週間及び 36 週間である国内前期第Ⅱ相及び後期第Ⅱ相試験では、本薬群の有害事象発現頻度は 37.5%～46.4%であり、投与期間がそれぞれ 48 週間及び 2 年間である国内第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験では、本薬群の有害事象は 67.2%～81.4%と、投与期間が長くなるにつれて発生頻度が増加しており、投与期間が 12 ヶ月～36 ヶ月である海外 4 試験の有害事象は 85%～96.6%であることから、有害事象の国内外の違いは投与期間の違いによると考える。副作用が投与期間に依存してそれほど増加が見られない理由は、投与期間が 6 ヶ月未満での発現頻度に比較し、6 ヶ月以上 1 年未満及び 1 年以上では発現頻度は低く、長期投与により副作用全体の発現頻度が増加する傾向は見られなかったためである。また、副作用の主な内容は、国内試験においては上腹部痛、便秘、嘔気及び腹部膨満であり、海外試験においては、消化不良、嘔気、便秘、腹痛 NOS (Not otherwise specified) 及び下痢 NOS を認め、国内外で類似性があると回答した。審査センターは、これを了承した。

3. 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調査を実施したところ、一部に不適合が認められたものの、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

2) 医薬品機構による国内 GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構による実地調査結果に基づき、GCP 評価会議を行ったところ、GCP 不適合に該当する違反事例はなかったことから、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

3) 審査センターによる海外 GCP 実地調査について

審査センターは、海外試験成績に関する資料の GCP 適合性に関して、
で実施された北米 RON 試験及び
で実施された北米 RVN 試験を実地調査した。同調査結果は、後日報告する。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、提出された資料の限りにおいて、①国内第Ⅲ相比較試験は 1 年間であるが、骨折抑制を副次的に評価した結果、本薬はエチドロネートに比して数値では優ること、②骨折発生頻度を主要評価項目とした海外試験成績より、本薬は 1 年目

から骨折抑制効果を発現することが示唆されること、③国内での至適用量は海外と異なるものの、主要評価項目である骨密度の増加に関しては、国内外で類似していると認められること、④国内長期投与試験は対照薬のない非盲検試験であるものの、骨折抑制を副次的に2年間評価した結果、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を勘案すると、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ることから、本薬を承認して差し支えないと考えるが、2年以上の国内比較試験データの裏付けにより、日本人における本薬の骨折抑制効果を最終的に確認することが重要であると考えます。

審査報告 (2)

平成 13 年 10 月 24 日作成

1. 申請品目

[販 売 名] リセドロネート原末¹⁾、アクトネル錠 2.5mg¹⁾
ベネット錠 2.5mg²⁾
[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¹⁾
武田薬品工業株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 12 年 7 月 25 日

2. 審査内容

審査センターは、審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員への意見を求めた。委員との協議を含めた審査結果を報告する。

規格及び試験方法に関して

審査センターは、原薬中に製造工程由来不純物として含まれる可能性のある類縁物質 NE-58020 に関し、製造原料中の不純物管理について尋ねた。

申請者は、原薬の輸入先である米国プロクターアンドギャンブル製薬株式会社において、出発原料である の前駆体 中の を %以下とすることを規格化して管理している。

に を %添加したものをを用いて合成した原薬中の NE-58020 含量は、定量限界付近 であることを確認していることから、出発原料の前駆体の品質を管理することにより、原薬の品質を保証できると回答した。

審査センターは、原薬についての規格及び試験方法を妥当と判断した。

安定性に関して

原薬及び製剤について、申請時に継続中であった長期保存試験の 18 ヶ月及び 24 ヶ月保存時点での試験結果が、申請者より提出された。原薬については、試験開始時と比較していずれの試験項目においてもほとんど変化を認めなかった。製剤については、PTP 包装品において硬度及び乾燥減量に経時的な変化が認められた。硬度は試験開始時より経時的に減少し、9 ヶ月以降にはほぼ一定となった (24 ヶ月後における 3 ロットの平均減少率は %であった)。乾燥減量は 3 ヶ月保存時点でわずかに (3 ロットの平均値が %から %)に増加したが、その後は一定の値を示した。PTP 包装製剤では、苛酷試験 (湿度) においても同試験項目で変化が認められていることから、これらは製剤の吸湿に伴う変化と推測された。PTP 包装製剤は、崩壊試験においても崩壊時間の延長が認められたがその変化はわずかであったこと、溶出試験などその他の試験項目では変化が認められなかったことから、24 ヶ月保存時点では製剤としての

品質に問題はないものと判断された。一方、ガラス容器保存の場合には、これらの変化は認められなかった。なお、長期保存試験については36ヵ月まで継続中とされている。

審査センターは、以上の結果より、原薬については室温下密閉容器中で、製剤については室温下気密容器中で、有効期間をいずれも24ヵ月とすることは妥当と判断した。

薬理作用に関して

本薬は、メバロン酸代謝経路におけるゲラニルゲラニルピロリン酸の合成を阻害することにより蛋白質のプレニル化を阻害し、破骨細胞機能を抑制して、アポトーシスを誘導すると考えられている。これに関連して、臨床で併用される可能性が高いと思われる骨粗鬆症治療薬ビタミンK₂の側鎖はゲラニルゲラニオール基を有することから、本薬との相互作用を示す可能性が、専門委員から指摘された。

これに対し申請者は、ビタミンK₂の側鎖構造であるゲラニルゲラニオール基は、破骨細胞の形成及び活性に抑制作用を発揮することが報告されており（Bone 16: 179-184, 1995.）、この側鎖がメバロン酸代謝経路において蛋白質のプレニル化に利用されるとは考え難いことから、本薬との相互作用が問題となる可能性は低い。また、国内長期投与試験において実際に併用された1例（併用禁止逸脱例）について、相互作用を示唆する所見は認められなかったと回答した。審査センターは、これを了承した。

吸収、分布、代謝、排泄に関して

アミノグリコシド系抗生物質のような腎機能に影響を与える薬剤と本薬との相互作用の可能性が、専門委員から指摘された。

これに対し申請者は、①「ビスフォスフォネートと骨疾患（第4版）、Fleischら著、森井ら訳（198頁）」によれば、アミノグリコシド系抗生物質により腎臓のカルシウム再吸収機構が障害され、骨吸収の低下による骨から血中へのカルシウム流入量の減少を補いきれないため、アミノグリコシド系抗生物質とビスフォスフォネート系薬剤の同時投与は避けるべきであるとされている。該当する症例（BMJ 302: 295, 1991.）を確認したところ、クロドロネート（国内未承認）2400mg/日が経口投与された後に、硫酸ネチルマイシン200mg/日が筋注投与され、低カルシウム血症を呈した、多発性骨融解を伴う多発性骨髄腫患者であったことから、アミノグリコシド系抗生物質の併用注意は、がん患者の高カルシウム血症を治療する目的でビスフォスフォネート系薬剤を静注投与する場合の注意と思われる。②本薬の効能・効果及び用法・用量は、上記と背景が大きく異なることから、本薬においてアミノグリコシド系抗生物質の併用注意を特記する必要性は低いと考える。現在のところ、本薬の海外添付文書及び類薬アレンドロネートの国内外の添付文書にも、併用注意の記載はないと回答した。審査センターは、これを了承した。

臨床試験の試験成績に関して

1) 効能・効果について

効能・効果を「骨粗鬆症」とすることの妥当性、効能・効果に関連する使用上の注

意に診断基準を示し「男性患者での安全性及び有効性は確立していない」と記載する必要性についての審査センターの判断は、専門委員により支持された。

これに対し申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意を設定するとともに、原発性骨粗鬆症の診断基準等を記載したパンフレットを作成し、医療機関へ提供すると回答した。審査センターは、これを了承した。

2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載を整備する必要性についての審査センターの判断は、専門委員により支持された。

これに対し申請者は、類薬を参考にして、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載を整備するとともに、本薬の服用方法（特に飲料に対する注意）を記載した文書（しおり）を作成し、患者へ提供すると回答した。審査センターは、これを了承した。

3) 国内における骨折抑制効果の確認について

ビスフォスフォネート系製剤では、国内における骨密度増加と骨折抑制との関係を示すデータが少ないことから、海外大規模試験がある場合、国内での骨折抑制効果を確認するための2年程度にわたるデータを、従来から要求していた。本薬においては、①骨密度を主要評価項目とした国内第Ⅲ相比較試験は1年間であるが、骨折抑制を副次的に評価した結果、本薬はエチドロネートに比して数値では優ること、②骨折発生頻度を主要評価項目とした海外試験成績より、本薬は1年目から骨折抑制効果を発現することが示唆され、国内での至適用量は海外と異なるものの、主要評価項目である骨密度の増加に関しては、国内外で類似性が認められること、③国内長期投与試験は対照薬のない非盲検試験であるものの、骨折抑制を副次的に2年間評価した結果、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を勘案すると、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ることから、現在実施中の骨折発生頻度を主要評価項目とした国内二重盲検比較試験（96週間）により、日本人骨粗鬆症患者での骨折抑制効果を確認することを承認条件とすることで、本薬を承認して差し支えないとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。

4) 有効性評価における女性ホルモンの影響について

女性ホルモンは骨密度に影響を及ぼすことから、試験参加前、①40歳以前に経口避妊薬を服用していた症例及び②ホルモン補充療法を受けていた症例の有無並びにその取扱いについて確認する必要があるとの意見が、専門委員から示された。

これに対し申請者は、国内試験において、①40歳以前に経口避妊薬を服用していた症例はなく、②ホルモン補充療法を受けていた或いは受けている症例は、前治療として女性ホルモン製剤が投与されていた症例が34症例、治験薬服薬中に女性ホルモン製剤が併用された症例（併用禁忌逸脱例）が対照薬エチドロネート群に1例見られた。これらの症例の取扱いについて、前治療として投与された34例は、規定のwash out期間が確保されていたため有効性評価への影響はないこと、また併用された1例は、

併用期間が1週間と短かったため骨密度への影響はないと症例検討会にて判断されたと回答した。審査センターは、これを了承した。

また、血中エストロゲン濃度が本薬による骨密度増加に影響を及ぼした可能性が、専門委員から指摘された。

これに対し申請者は、国内外の臨床試験において血中エストロゲン濃度を測定していないため、具体的な評価はできないものの、①国内第Ⅲ相比較試験における症例の約9割は閉経後6年以上の女性であり、内因性血中エストロゲン濃度は低値であったと考えられること、エストロゲン製剤等を投与開始前8週以内に服用した患者をエントリ一時に除外し、投与期間中もエストロゲン製剤等の併用を禁止していたことから、外因性のエストロゲンの影響も受けていないこと、②閉経後5年以上の女性骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相骨折発生頻度比較試験(北米RVN試験)において、年齢、閉経後年数にかかわらず、ほぼ同程度の腰椎骨密度増加及び椎体骨折率抑制が認められたことは、血中エストロゲン濃度の影響を受けていないことを支持するものであると考えると回答した。審査センターは、これを了承した。

5) 安全性について

本薬の長期投与における安全性について、専門委員から疑義が示された。

これに対し申請者は、①国内試験において、本薬2.5mg投与との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、投与4週以内で最も高く、それ以降の時期(最長2年間)では低かったこと、②海外第Ⅲ相骨折発生頻度比較試験(欧州RVE試験)は、2年間延長され、総投与期間として5年間継続されたが、本薬5mg(国内での本薬2.5mgに対応すると考えられる)群とプラセボ群における有害事象プロファイルは同様であったこと、投与5年後においても異常な形成による異所性骨化症や骨軟化症は認められなかったことから、本薬の長期投与における安全性に特段の問題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。

また、本薬投与時に虹彩炎が認められたとの記載が海外添付文書にあることから、眼球等の感覚器に対する本薬の影響が、専門委員から指摘された。

これに対し申請者は、虹彩炎を発現した症例の詳細を示した上で、①海外試験における約5700例のうち、4例の虹彩炎発現例(本薬2.5mg群1例、5mg群3例)が報告されたが、いずれの症例も本薬の投与継続中3週以内に回復したものであり、本薬との関連性は否定された。②国内試験において虹彩炎は認められず、眼痛が2例認められたが、本薬との関連性は否定された。眼球以外の感覚器では、本薬との関連性が否定できない耳鳴が3例認められ、2例は本薬の投与継続中に、1例は本薬中止後に症状が消失した。なお、「耳鳴」については、既に1%未満の副作用として添付文書に記載している。③非臨床試験においては、視聴覚系に対する本薬の直接作用は認められていない。これらを踏まえ、国内添付文書には、1%未満の副作用として「眼痛」を追記し、海外での「虹彩炎」も示して、医療現場での注意を喚起すると回答した。審査センターは、これを了承した。

6) 小児への投与について

他の疾患の治療のためにステロイドを服用している際に認められる、ステロイド誘発性骨粗鬆症の小児患者に対して、本薬が投与される可能性が、専門委員から指摘された。

これに対し申請者は、国内外の臨床試験において、小児での使用経験はなく、有効性及び安全性は検討されていないことから、添付文書にその旨を明記する。本薬の適用にあたっては、原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とするよう規定しているため、本薬が小児に投与される可能性は低いと考えるが、市販後の特別調査、自発報告等で使用例が確認された場合には、その症例について検討すると回答した。審査センターは、これを了承した。

3. 海外 GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

海外 GCP 実地調査結果に基づき、GCP 評価会議を行ったところ、GCP 不適合に該当する違反事例はなかったことから、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは提出された申請内容について、下記のとおり用法・用量を修正し、承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。なお、本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は6年が適当であると考えられる。また、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断した。

<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。