

衛研発第3535号
平成15年10月2日

厚生労働省医薬食品局長 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

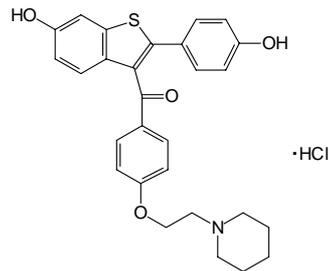
[販売名] エビスタ錠 60 mg
[一般名] 塩酸ラロキシフェン
[申請年月日] 平成 14 年 6 月 6 日
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請区分] 新有効成分含有医薬品 (1)

[化学構造式]

分子式

$C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$

構造式



本質

(日本名)

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[*b*]チエン-3-イル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]メタンオン 一塩酸塩

(英名)

[6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thien-3-yl][4-(2-piperidin-1-yloxy)phenyl]methanone monohydrochloride

[特記事項]

なし

[審査担当部]

審査第一部

審査結果

平成 15 年 10 月 2 日作成

[販 売 名] エピスタ錠 60mg
[一 般 名] 塩酸ラロキシフェン
[申請年月日] 平成 14 年 6 月 6 日
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[審 査 結 果]

有効性について

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内骨粗鬆症治療試験（多施設共同二重盲検比較試験、52 週）において、本薬 60mg 群及び本薬 120mg 群での主要評価項目である腰椎骨密度変化率はそれぞれ $3.536 \pm 3.218\%$ （平均値 \pm S.D.）及び $2.884 \pm 2.835\%$ であり、プラセボ群（ $0.005 \pm 3.238\%$ ）に比べてそれぞれ有意（ $p < 0.001$ 、分散分析）に高値を示したが、本薬 60mg 群と本薬 120mg 群とでは差は認められなかった（ $p = 0.167$ 、分散分析）。また、海外試験成績の外挿可能性及び日本における用法・用量の妥当性については、薬物動態において日本人の血漿中濃度の推移は外国人に比較してやや高値であったこと、本薬 60mg の腰椎骨密度変化率は外国人に比較して日本人でやや高値であることより、有効性の面では日本人において本薬 60mg よりも低用量で海外における本薬 60mg と同等の骨密度改善効果を示す可能性があると考えている。しかし、国内及び海外において本薬 60mg と 120mg で有害事象の発現プロフィール及び有害事象の程度が大きく異なることから、本薬の安全域は比較的広いと考えられること、日本人と外国人において有害事象の発現プロフィールに大きな相違はないと考えられること、国内骨粗鬆症治療試験（多施設共同二重盲検比較試験、52 週）において、新規椎体骨折発生頻度を副次的に評価したところ、本薬 60mg の骨折抑制効果を否定する結果は得られていないこと、海外における閉経後骨粗鬆症女性患者を対象に新規椎体骨折発生率と腰椎骨密度変化率及び大腿骨頸部骨密度変化率を主要評価項目とした海外第 Ⅲ 相骨粗鬆症治療（骨折）試験（多施設二重盲検比較試験、36 カ月）において、本薬 60mg での骨折抑制効果が検証されていることから、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判断した。

安全性について

国内骨粗鬆症治療試験及び海外骨粗鬆症治療（骨折）試験において本薬 60mg と 120mg で有害事象の発現プロフィール及び有害事象の程度が大きく異なることから、本薬の安全域は比較的広いと考えられた。さらに、日本人と外国人において有害事象の発現プロフィールに大きな相違はないと考えられる。

国内骨粗鬆症治療試験における有害事象の発現頻度は、プラセボで 92 例中 85 例（87.6%）、本薬 60mg で 97 例中 78 例（84.8%）及び本薬 120mg で 95 例中 82 例（86.3%）であり、投与群間で有意差は認められなかった（ $p = 0.851$ 、² 検定）。なお、本薬の投与によって浮腫が増加する可能性が示唆された。

国内骨粗鬆症治療試験では認められていないものの、海外における 15 試験をまとめた成績

において、本薬投与による静脈血栓塞栓症の相対リスクは 1.86 (95%信頼区間、[1.13, 3.06]) であり心血管系の有害事象に投与群間で有意差が認められ、またホルモン補充療法における場合と同様に本薬投与により静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられることから、情報提供及び注意喚起のため添付文書を適切に整備した。

さらに、乳癌、卵巣癌及び子宮内膜癌の発生リスク及び冠動脈/脳血管イベントリスクが、エストロゲン製剤に比べて小さいとする根拠が確固としたものではないと考えられる。本薬の投与による心血管系及び内分泌系有害事象発症リスクに対する影響等、日本人における長期投与時の安全性データは得られていないため、市販後の調査により情報を収集することとした。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、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、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

【効能・効果】

閉経後骨粗鬆症

【用法・用量】

通常、塩酸ラロキシフェンとして、1日1回60mgを経口投与する。

審査報告(1)

平成 15 年 9 月 1 日作成

1. 申請品目

〔販売名〕	エビスタ錠 60mg
〔一般名〕	塩酸ラロキシフェン
〔申請年月日〕	平成 14 年 6 月 6 日
〔申請者〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請時効能・効果〕	閉経以後の女性における骨粗鬆症
〔申請時用法・用量〕	通常、塩酸ラロキシフェンとして、1 日 1 回 60mg を経口投与する。
〔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要

イ. 起原また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

骨粗鬆症は、低骨量でかつ骨組織の微細構造が変化し、そのため骨が脆くなり骨折しやすくなった病態と定義され、日本人の患者数は約 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（最新骨粗鬆症、ライフサイエンス出版、1999）。現在、日本における骨粗鬆症に対する薬物療法として、カルシウム、エストロゲン、カルシトニン、活性型ビタミン D₃、イブリフラボン、ビタミン K₂、ビスホスフォネート製剤等が用いられている。

塩酸ラロキシフェン（以下、本薬）は、
におけるエストロゲン受容体に対する非ステロイド性アンタゴニスト探索研究の中で、
年に合成されたベンゾチオフェンを母核とする化合物である。本薬は、エストロゲン受容体に対する強い親和性を示すとともに、骨と脂質代謝に対してアゴニスト作用を示す一方、乳腺及び子宮に対してはアンタゴニスト作用を示し、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen Receptor Modulator; SERM）という概念が提唱された。

なお、海外において、本薬は、骨粗鬆症の治療または予防を適応として世界 89 カ国で承認されている（2003 年 5 月現在）。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬は 1-ベンゾチオフェンを母核とする化合物である。

(1) 本薬の製造について

合成法は、
つの主な反応工程を経て合成される。
で
)を得、
で
を得る。
で
を行い
を行い
の代

本薬を得る。開発の初期段階では、
反応に、申請製法の
の代
わりに
が使用されていた。

本薬の製造工程中に溶媒として
が使用されているが、

は医薬品の残留溶媒に関するガイドライン（平成 10 年 3 月 30 日付医薬審第 307 号）では、
に分類される溶媒であり、医薬品の製造に使用するべきではないとされている。
医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、申請者に対して、本溶媒を使用した正
当性について説明するとともに他の溶媒を使用した合成法について検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。 は、 に使用する
、 、 等の要因を検討して多くの溶
媒の中から選択したものであって、本薬の合成に最も適していると考えられ、他に適当な代替溶
媒は見当たらない現状では使用はやむを得ないとする。なお、 は
で を行う際に十分に留去でき、また原薬に純度試験を設定して、当
該ガイドラインに定められた含量以下に管理している。

審査センターは、 の使用は、医薬品としての安全性及び製造従事者等への
安全性を考慮すると好ましいものではないとする。現状においては、毒性試験等で
の毒性に由来すると推測される事象が見られないこと、純度試験を設定して原薬への残
留量を管理していることから、許容可能ではあるが、代替溶媒または新規合成法開発について今
後さらに検討することが必要とする。

(2) 本薬の物理的・化学的性質について

本薬の構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、ラマ
ンスペクトル、 ^1H 及び ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル（NMR）、質量スペクトル、結晶 X 線回折に
より確認された。

本薬の物理的・化学的性質として、性状、溶解性、熱的性質、解離定数、分配係数、結晶多形等
が検討されている。本薬は水には極めて溶けにくく、pH ~ の緩衝液に対してもほとんど溶
けないまたは極めて溶けにくかった。1-オクタノール/水系での分配係数 ($\log_{10}P$) は、pH 、
及び についてそれぞれ 、 及び であり、本薬の水への溶解性が増加する
では、ほとんどが 1-オクタノール層へ分配された。製造工程の として
が得られているが、これと本薬とは 及び IR により識別可
能であった。

本薬の強制分解物として、 でわずかに が検出された。
、 、 の苛酷条件下で や が検出
され、 の が示唆された。

(3) 原薬の規格及び試験方法について

原薬の規格及び試験方法として、申請時には性状（外観、溶解性、融点）、確認試験（IR、塩化
物）、純度試験（重金属、類縁物質、 ））、乾燥減量、強熱残分、粒度分布、定
量法（高速液体クロマトグラフ法）が設定されている。

純度試験の類縁物質として、(B)^{*}、(C)^{*}及びその他の最大類縁物質及び類
縁物質総量について規格が設定されている。これら類縁物質については、毒性試験の結果より長
期投与時の安全性には問題がないと推測されている。審査センターは、これまでの製造実績を踏
まえて(C)^{*}の規格限度値の再検討を求めたところ、限度値が改められたためこれを了承
した。

* 新薬承認情報提供時に置換えた

は、本薬が水に極めて溶けにくく、 μm が 溶出に影響することが確認されたため設定されている。 μm が $\sim \mu\text{m}$ で 分間の溶出率とラット経口投与時の AUC の相関性が確認されたこと、また、 μm 及び μm の原薬より調製した製剤では溶出挙動及びカニクイザルにおける薬物動態パラメーター (C_{max} 及び AUC) に有意な差が認められたことから、申請者は溶出試験が *in vivo* における吸収性を考慮して原薬の の管理を行うための有効な手段であると判断し、溶出試験結果に基づいて原薬の を設定している。規格値は、 μm が $\sim \mu\text{m}$ 、 $\%$ が μm とされている。

また、純度試験の については、規格限度値を ppm としているにもかかわらず検出限界が ppm とされていたこと、ppm における測定精度が示されていなかったことから、申請者に試験法の妥当性について説明を求めた。申請者は、ICHQ2B ガイドラインに準拠した方法で検出限界を再度算定すると検出限界は ppm になること、定量限界についても ppm と算定されることから、規格限度値である ppm 付近での定量性は確認されていると説明した。また、ppm における相対標準偏差は $\%$ と推定され、微量分析法の精度としては許容可能であるとした。審査センターでは、これまでの製造実績から 含量が極めて低レベルに管理されていることを確認の上、当該純度試験法を了承した。

原薬の である について純度試験が設定されていなかったことから、審査センターは規格に設定して管理するよう求めた。申請者は、申請時には乾燥減量において を規定していたが、新たにガスクロマトグラフ法を設定して の限度値を設定することとし、本薬は ことも踏まえて乾燥減量は削除すると回答した。審査センターは回答を了承した。

以上より、審査センターは原薬の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断した。

(4) 製剤の製造並びに規格及び試験方法について

製剤は、原薬、 μm 、 μm 、 μm 等により構成され、 μm 、 μm 、 μm 等の工程を経て素錠が調製され、コーティングが施されている。

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状(外観)、確認試験(IR)、純度試験(類縁物質)、水分、含量均一性試験、溶出試験、定量法(HPLC法)が設定されている。

確認試験の参照 IR スペクトルが、例示された製剤のスペクトルと異なっていたことから審査センターは申請者に説明を求めた。申請者は、参照 IR スペクトルは標準品のスペクトルであり、製剤では添加物由来のピークが認められていることから完全には一致していないため、本薬に特徴的なピーク領域のみを比較する方法に改めると回答したので、これを了承した。

審査センターは、製剤に認められた類縁物質である(A)^{*}について、その由来を尋ねた。申請者は、(A)^{*}は と の が ものであり、 の の を することにより設定した規格値以下に規制することが可能と考えたと回答した。審査センターは、 の の について別紙規格をたてて管理するよう求め、適切に対処されたことから、これを了承した。以上より、審査センターは製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断した。

* 新薬承認情報提供時に置換えた

八．安定性に関する資料

原薬について、長期保存試験（ の に入れたものを高密度ポリエチレンボトル（HDPE）に納めたもの、25 / 60%RH、36 カ月）、加速試験（ の に入れたものを HDPE ボトルに納めたもの、40 / 75%RH、6 カ月）苛酷試験（温度（60 、6 カ月）温湿度（40 / 90%RH、6 カ月）光（総照度 120 万 lux・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m² 以上））が実施された。

長期保存試験及び加速試験において、実施されたいずれの試験項目についても変化は認められず、36 カ月間安定であった。苛酷試験（温度及び温湿度）では の低下を認めたほかは変化を認めず、苛酷試験（光）では類縁物質総量がわずかに増加（ %）したほかは変化を認めなかった。

以上の試験結果より、申請者は原薬の有効期間を気密容器中に保存するとき、3 年間としている。審査センターは、申請者の設定した貯法及び有効期間を妥当と判断した。

製剤について、長期保存試験（PTP プリスター包装及び白色 HDPE ボトル、25 / 60%RH、36 カ月）加速試験（PTP プリスター包装及び白色 HDPE ボトル、40 / 75%RH、6 カ月）苛酷試験〔温度（開栓した褐色 HDPE ボトル、60 、6 カ月）温湿度（開栓した褐色 HDPE ボトル、PTP プリスター包装、白色 HDPE ボトル、40 / 90%RH、6 カ月）光（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆ったシャーレ、総照度 120 万 lux・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m² 以上））が実施された。

長期保存試験及び加速試験ではいずれの包装品でも（ A ）*と総類縁物質のわずかな増加（長期保存試験 カ月時で ~ %及び ~ %）を認め、PTP 包装品では の増加も認めた。そのほかはほとんど変化を認めなかった。

苛酷試験（温度）では、（ A ）*と総類縁物質の増加（ カ月でそれぞれ 及び %）を認め、また の減少も認められた。苛酷試験（温湿度）では、いずれの包装形態でも と総類縁物質のわずかな増加と の増加を認めたほか、PTP プリスター包装では の がやや低下（ ~ %）した。苛酷試験（光）ではいずれの試験項目にも変化を認めなかった。

以上の試験結果より、申請者は原薬の有効期間を気密容器中に保存するとき 3 年間としている。審査センターは、申請者の設定した貯法及び有効期間を妥当と判断した。

二．毒性に関する資料

1. 提出された資料の概要

単回投与毒性試験としてはマウス、ラット、イヌ及びサルで行われている。マウス及びラットでは5000mg/kgを経口投与、イヌには300mg/kgをカプセル投与、カニクイザルには2000mg/kgを強制経口（経鼻腔胃内）投与しているが、いずれの動物にも死亡及び重篤な毒性所見は認められなかったとして、ラット、マウスでの概略の致死量は5000mg/kg超、イヌでは300mg/kg超、サルでは2000mg/kg超と判定されている。一般症状として体重の軽度な減少やサルでは投与当日に異常便及び嘔吐が発現したが、一過性で回復性のある所見であった。

反復投与毒性試験として、ラット、マウス、イヌ及びカニクイザルを用いて行われている。ラットでは混餌投与により3カ月（雄：0.6～662mg/kg、雌：0.8～748mg/kg）、6カ月投与及び3カ

* 新薬承認情報提供時に置換えた

月間回復(雄:3.3~68.1mg/kg、雌:14.6~378mg/kg)、1年間投与試験(雄:5~20mg/kg、雌:6~23mg/kg)が行われている。すべての用量において体重及び摂餌量が抑制されたが、これらの変化に伴う一般状態の悪化は認められなかった。すべての用量で血清コレステロールの降下及びアルカリフォスファターゼ等の血清酵素の上昇が認められたが、肝臓などの病理組織学的変化は認められていない。生殖器官に対する影響もほとんどすべての投与量で認められている。雌ラットの卵巣での主要な病理組織学的所見は、黄体消失、卵胞の大型化、顆粒膜細胞過形成及び嚢胞であり、性周期の消失も認められている。子宮は重量が低下し病理組織学的には萎縮状態であり、休薬により回復する傾向があるものの、完全に回復しなかった。雌の乳腺組織は雄の正常乳腺組織の像を呈していた。投与により消失した性周期は1~3カ月間の回復期間により復調し、顆粒膜細胞過形成も回復した。雌で下垂体重量が低下したがそれに伴う病理組織学的変化は認められなかった。雌では血中黄体形成ホルモン及びエストラジオールが上昇し、プロゲステロンは低下し、これらの血中ホルモン量の変化は1カ月間の回復期間中で回復した。雄ラットでは6カ月間及び1年間試験において前立腺重量の低下が投与群にみられたが、病理組織学的検査では変化が認められなかった。病理組織学的検査でのその他の所見として、腎尿細管への鉍質沈着及び副腎皮質脂質沈着の低下(雄のみ)が認められた。以上のように3カ月投与の最低用量(雄で0.6mg/kg、雌で0.8mg/kg)でも体重減少、子宮あるいは卵巣などに影響が認められ、6カ月投与の最低用量(雄で3.3mg/kg、雌で14.6mg/kg)でも体重減少、血液学的及び血液生化学的検査値、子宮、卵巣、前立腺あるいは副腎などに影響が認められ、1年間投与試験の最低用量(雄で4.9mg/kg、雌で5.7mg/kg)でも体重、血液化学的検査、子宮、卵巣、前立腺あるいは腎臓などに影響が認められたため、ラット反復投与試験における無毒性量は算出されていない。

サルでは経鼻腔胃内投与により1カ月間(雌雄:100~1000mg/kg)、1年間(雄:15~100mg/kg、正常雌及び卵巣切除(OVX)雌:15~450mg/kg)の反復投与試験が行われている。1カ月間投与試験において高用量の1000mg/kgで重篤な消化器症状が認められたため、開始15日以降は600mg/kgに減量し試験を継続している。1年間投与試験では試験開始2カ月において特にOVX動物で嘔吐、食欲不振及び軟便が高頻度に認められ、高用量を450mg/kgから300mg/kgに減量している。さらに、試験開始3カ月後においては雌の高用量の2群でアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が中等度に上昇し、肝臓への影響が疑われたことから、各用量を減量(低用量:30→15mg/kg、中用量:100→30mg/kg、高用量:300→100mg/kg)している。ラットと同様、子宮重量の低下、卵巣における嚢胞などが認められている。体重は、非OVXサルに1年間投与した群で低下した。1年間投与の雌(正常サルでは中用量以上、OVXサルでは投与全群)でALTの上昇が認められたが、関連する肝臓病変は認められていない。子宮では本薬を投与した動物において病理組織学的に萎縮が認められ、子宮重量も低下していたが、OVXサルの子宮については重量及び病理組織学的所見ともに対照群と同様であった。卵巣重量は中用量以上の群で増加し、発育段階にある卵胞や黄体が存在したが嚢胞はなかった。子宮頸管及び膣で投与各群において病理組織学的に上皮の萎縮が認められたが、OVX群では対照群及び本薬投与群との間に病理組織学的所見に差は認められなかった。下垂体重量は幼若動物を用いた1年間投与試験の雄でのみ低下したが病理組織学的に異常はなかった。雄でのみ胸腺重量が低下し、成獣雄を用いた1カ月間投与試験では病理組織学的には胸腺細胞が減少していたが、幼若雄を用いた1年間投与試験では関連する変化は認められなかった。

以上のように最低用量（雄で15mg/kg、非OVX及びOVX雌で30mg/kg 15mg/kg）において血液化学的検査値、肝臓、下垂体あるいは子宮などに影響が認められたため、サルの反復投与と試験での無毒性量は算出されていない。

マウスでは混餌投与による3カ月間の反復投与試験（雄：8.7～1548mg/kg、雌：11～1777mg/kg）が実施され、血清コレステロールがラットとは逆に上昇したことを除き、ラットにおける試験結果と類似していた。最低用量（雄で8.7mg/kg、雌で11mg/kg）においても体重あるいは子宮などに影響が認められたためマウス反復投与での無毒性量は算出されていない。

イヌでは6カ月間のカプセル充填による強制経口投与試験（雄雌：5～30mg/kg）が実施されているが、雄の高用量群（30mg/kg）において精巣あるいは前立腺に影響が認められたが、雌ではいずれの用量においても投与による影響は認められなかったとして無毒性量は雄で15mg/kg/日、雌で30mg/kg/日と判定されている。

生殖発生毒性試験としては、雄ラットでの精子、生殖能に及ぼす影響について10、30及び100mg/kgで検討されているが、影響は認められていない。一般毒性では体重の低下傾向と、前立腺重量がすべての用量で低下している。

雌ラットの受胎能回復性試験は、先に実施した受胎能試験（参考資料二 - 4）で、雄ラットは交配の6.5週間前から交配期間終了時まで、雌ラットは交配の2週間前から分娩後3週間までの予定で、本薬を0.01～0.04%（5～20mg/kg）で混餌投与したが雌の性周期が消失したため妊娠が成立しなかった。この性周期消失の可逆性を検討するため、投与により性周期が消失した後に投与を中断し、性周期の回復性及び性周期回復後での妊娠成立の可否を検討している。ほとんどの動物で投与中止により性周期が回復し、受胎可能な可逆性を示したが、一部の例（対照1/20例、6mg/kg群1/20例、63mg/kg群3/20例）で正常な性周期及び受胎能に復することができない動物があった。

雌ラット交配前投与試験として、雌ラット（40例/群）に0.1、1及び10mg/kgの用量で4週間反復強制経口投与し、半数の20例/群については投与終了直後から最長3週間にわたり無処置の雄と交配させた（投与直後交配群）。残りの20例/群については2週間の回復期間後に同様に交配させた（回復後交配群）。自然分娩した出生児を出産後21日まで哺育、観察している。1mg/kg以上の用量では投与期間中に性周期が消失したが、投与直後交配群及び回復後交配群のいずれも、交尾成立までの日数、受胎率及び出生児評価項目は対照群と同様であった。投与直後交配群の10mg/kgの用量では妊娠期間がわずかに延長し出生児数が減少したが、回復後交配群の同用量ではこれら両項目に変化はみられなかった。出生児の生存率、性比、発育、行動機能検査、一般状態及び剖検所見に変化はなかった。投与直後交配群10mg/kgの用量では出生後1日における体重が対照群より重く、また切歯萌出及び眼瞼開裂の時期が早かった。一方、1mg/kg以下の用量では逆に発育が遅延した。回復後交配群の1mg/kg以上の用量では切歯萌出が遅延した。

雌ラット妊娠初期投与試験として交尾成立を確認した雌ラット（25例/群）に0.1、1及び10mg/kgを妊娠0～5日に反復強制経口投与し、妊娠20日に剖検し着床、胎児発生に及ぼす影響を調べている。親動物の体重低下が投与各群で、摂餌量の低下が1mg/kg以上で認められた。親動物の生殖能あるいは胎児に関する観察項目では受胎数の減少、黄体数の減少、着床数の減少、着床前死亡率の増加、着床後早期死亡率の増加、生存胎児数の減少、矮小児数の増加、胎児体重の低下等が投与各群で認めら

れたが、胎児の外表異常は認められなかった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験として、妊娠ラット(25例/群)に0.1、1及び10mg/kgを妊娠6日～分娩後20日まで強制経口投与し、自然分娩させ分娩後21日まで哺育させている。10mg/kgでは分娩が著しく困難または不能のために3例死亡し7例切迫殺された。親動物の体重及び摂餌量は1mg/kg以上の用量で投与期間中を通じて低下していた。受胎数に変化は認められなかったが、1及び10mg/kg群では妊娠期間の延長も認められている。出生児数、生存出生児数ともに1mg/kg以上の用量で低下している。出生児の体重は授乳期間の後半で増加抑制を示したが、離乳後は雄出生児のみだが体重増加抑制が認められた。1mg/kg以上の用量で背地走性が成功するまでの日数及び切歯萌出の時期が早まり、10mg/kgでは眼瞼開裂時期が遅延した。10mg/kgの用量では頭髻長及び脛骨長が短小化した。対照群及び10mg/kg群の成長ホルモン(GH)、黄体形成ホルモン(LH)及びプロラクチン(PRL)量は、雄の生後60日でLH及びPRLが上昇、生後140日でGHが上昇、雌の生後21日でLHが低下、生後60日でGH、LH及びPRLが上昇している。下垂体ホルモンの変動に関連する組織所見は認められていない。6週齢時に行った免疫学的検査は、雄雌とも脾細胞数の減少や胸腺重量(体重相対)の低下が認められたが、脾臓ナチュラルキラー細胞活性やヒツジ赤血球に対する抗体産生能には変化がみられていない。10mg/kgの雌出生児の膈開口日は他群よりも約2日早く、膈開口日から2週間の膈垢検査では特記すべき所見はみられなかったが、交配前2週間の検査で10mg/kgのほとんどが正常な性周期(4～5日)を示さなかった。10mg/kgでは5/8例で交尾が成立し、受胎したのはわずかに2例のみであり、出生児数も減少した。雌出生児は、60日の検査で0.1及び1mg/kgに膈上皮細胞の用量依存的な粘液細胞化が認められた。約140日では10mg/kgで子宮が萎縮性変化であったが、卵巣や膈で変化はみられなかった。

胚・胎児発生に関する試験としてラット胎児の器官形成期投与試験が行われている。

妊娠ラット(25例/群)に0.1、1及び10mg/kgの用量で妊娠6～17日に反復強制経口投与され、妊娠20日に剖検されている。母動物で0.1mg/kgの1例が分娩中に死亡、0.1及び1mg/kgの各1例で流産が認められた。投与全群で体重及び摂餌量は低下し、10mg/kgでは胎児生存率が低下、同群で認められた膈出血と対応していた。出生児では1mg/kg以上で波状肋骨や腎盂拡張といった所見や矮小児率の増加など胎児の発育遅延が認められた。

ウサギ胎児の器官形成期投与試験では妊娠ウサギ(20例/群)に0.1、1及び10mg/kgを妊娠7～19日にわたり強制経口投与した後、妊娠28日に剖検している。1mg/kgで流産が認められ、10mg/kgでは体重及び摂餌量が低下した。胎児生存率及び体重などに特記所見はみられなかったが、0.1、1及び10mg/kgの各群1例ずつに心室中隔閉鎖不全が認められ、本薬はウサギ胎児の発生に影響を及ぼすと考えられる。

遺伝毒性として復帰突然変異試験、*in vitro*染色体異常試験、*in vivo*小核試験、マウスリンフォーマTK試験、³²P-ポストラベル法によるDNA付加体の解析、不定期DNA合成試験及び*in vivo*姉妹染色分体交換試験が行われ、いずれの結果も陰性とされている。

細菌を用いる復帰突然変異試験としてネズミチフス菌株TA1535、TA1537、TA1538、TA98及びTA100並びに大腸菌株WP2*uvrA*を用いた試験を、5濃度を設定して行っているが、いずれの試験菌株においても、本薬は代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異コロニー数は増加させず、ネ

ズミチフス菌株及び大腸菌株に遺伝子突然変異を誘発しないと結論されている。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験としてチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO）を用いる*in vitro*染色体異常試験を実施しているが代謝活性化の有無に関わらず染色体構造異常をもつ細胞数は増加しなかった。しかし、代謝活性化系の非存在下において核内倍加細胞数が増加したが、核内倍加と染色体構造異常との関連性は明らかではなく、本所見の意義は不明である。

小核試験としてICRマウス（雄雌各5例/群）に500、1000及び2000mg/kgを2回（24時間間隔）経口投与し、2回目の投与の24時間後に骨髄を採取、小核を持つ多染性赤血球（MPCE）の出現頻度を検索しているが、本薬はマウス骨髄に小核を誘発しないと結論されている。

マウスリンフォーマTK試験としてはマウスリンパ腫L5178Y tk⁺/細胞を用いる遺伝子突然変異試験を実施し、本薬はほ乳類細胞に遺伝子突然変異を誘発しないと結論されている。

ラットでの³²P-ポストラベル法による卵巣におけるDNA付加体の解析を行っている。

雌ラット（12～13週齢、5例/群）に、0.02、0.10及び0.50%（それぞれ12.9、68.6及び291mg/kgに相当）の濃度で1週間にわたり混餌投与し、採取した卵巣についてブタノール法で解析した3つのスポットのうち1つで付加体出現頻度が約2倍に増加したが、より高感度のヌクレアーゼP1法では8つのスポットのいずれにおいても有意に上昇しなかったことより、本薬はラット卵巣にはDNA付加体を形成しないと結論されている。

不定期DNA合成試験としてラット肝初代培養細胞を用いた*in vitro*試験で細胞を0.5、1、5、10、50、100、500及び1000 nmol/mLの濃度で20時間処理後、オートラジオグラフィにより不定期DNA合成を計数している。本薬はラット肝細胞にDNA修復合成を誘発しないと結論されている。

チャイニーズハムスターの骨髄細胞における姉妹染色分体交換（SCE）を雌ハムスター（3例/群）に62.5、125、250及び500mg/kgの用量で単回経口投与後19時間に標本を作製し、発生頻度を検索しているが、SCEを誘発しないと結論されている。

がん原性試験としてはマウスとラットで行われている。マウスがん原性試験はCD-1マウス（5～7週齢、60例/群）に0.005、0.03及び0.15%（雄で6.5、38及び195mg/kg、雌で8.7、49及び225mg/kgに相当）を21カ月間にわたり混餌投与している。投与した最高濃度群の血漿中濃度は健康な閉経後日本人女性に60mg/日を投与した時の定常状態における血漿中濃度の25倍であった。マウス3カ月間投与試験の雄で精巣重量の増加、雌で子宮重量の減少及び雌性生殖器官における病理組織学的変化が認められたが増殖性変化は認められなかった。がん原性試験では投与群の雌で良性及び悪性の卵巣腫瘍が増加していた。それらは顆粒膜または卵胞膜起源（顆粒膜細胞腫、莢膜細胞腫、黄体腫）あるいは上皮起源（管状腺腫、乳頭状腺腫）であり、総腫瘍数では用量依存性が認められている。雌のマウスに1カ月間混餌投与し、卵巣腫瘍と性ホルモンの変動を検討した結果、血中黄体形成ホルモンは持続的に上昇し、卵巣に病理組織学的な変化が認められている。その他の所見として、子宮重量の低下や筋壁厚の減少によって示される子宮の萎縮性変化、また、子宮内膜嚢胞状変化の程度の軽減等が認められた。さらに、卵胞腔内出血による卵胞の持続拡張、卵巣嚢胞の減少、子宮粘膜過形成及び子宮脱落膜腫も用量依存的に認められている。雄では中用量及び高用量群で精巣及び前立腺における腫瘍発生率の増加が認められている。

ラットでのがん原性試験はFischer 344ラット(7~8週齢、60例/群)に0.02、0.1及び0.5%(雄で2.3、9.3及び48mg/kg、雌で10.4、51及び259mg/kgに相当)を24カ月間にわたり混餌投与している。投与濃度は、最高濃度群で健康な閉経後日本人女性に対する推定臨床用量である60mg/日を投与したときの定常状態における血漿中濃度の305倍であった。雄での生存率は対照の37%に対し、低用量群で10%であった。低用量群の生存率の低下は同群において重度な進行性糸球体腎症の発現率が他群より明らかに高かったことに関連し、腎症は雄ラットでよく見られる自然発生病変であるが、本薬投与による腎カルシウム代謝の変化によって増悪した可能性が考えられた。高用量雌の卵巢で顆粒膜または卵胞膜起源の良性腫瘍が増加した(13%)。ラット6カ月間投与試験での血中ホルモン濃度を測定した結果、投与で血中エストラジオールや血中LTが増加することから、本試験で認められた卵巢腫瘍の増加はマウスと同様、本薬の抗エストロゲン作用による卵胞機能異常及び性ホルモンの不均衡に起因するものであると考えている。子宮及び乳腺の萎縮並びに腔上皮細胞の粘液細胞化等の変化は本薬の抗エストロゲン作用によるものであると考えられる。胸腺上皮過形成が本薬投与各群で認められた。

その他の毒性試験としてモルモットを用いた能動的全身アナフィラキシー(ASA)反応及び受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応が実施されている。雄モルモット(5例/群)に1及び10mg/kgを経口投与(5回/週×3週)、または1mg/kgでFreundの完全アジュバントに乳濁させて皮下投与(1回/週×3週)し感作させているが、ASA及びPCAのいずれの反応も陰性であった。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、本薬により認められた各変化について、いかなる薬理作用の影響なのか詳細な説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。体重及び摂餌量の低下は、エストロゲンをラットに投与したときに摂餌量及び体重が抑制されることから、本薬のエストロゲン様作用による可能性が考えられる。本薬のコレステロールに対するエストロゲン様作用は部分的アゴニストであることが確認されている。すなわち、内因性エストロゲンを有している正常動物に高用量の本薬を投与した場合には、エストロゲンに対して拮抗作用を示すため、コレステロールが上昇する可能性がある。マウスにおける血清コレステロールの上昇はこの機序による可能性がある。したがって、内因性のエストロゲン濃度がすでに低下している閉経後女性では、本薬の投与によってコレステロールが上昇する可能性は低いと考えている。

血清トランスアミナーゼの上昇は、一般に肝毒性の指標としてとらえられることが多い。しかし、エストロゲンは肝細胞を傷害することなくこの酵素を誘導することが知られており、その機序としては、トランスアミナーゼ産生の亢進、酵素活性の亢進、細胞膜の透過性亢進による酵素の肝細胞からの漏出などが推定されている。本薬を投与したOVXラットの骨組織形態学的計測において、本薬は骨形成活性に対し影響を与えないかまたはわずかに抑制したことから、本薬は骨芽細胞に対し軽微な抑制作用を有していることが示唆される。また、OVXラットに10 mg/kgまでの用量の本薬を5週間反復投与してもALPは上昇しなかった。しかし、本薬は、OH-タモキシフェン、OH-テルミフェンやドロロキシフェンといった他のSERMと同様に、ヒトIshikawa細胞におけるALPを活

性化することが知られており、また本薬が骨芽細胞の分化を促進し、マトリックス形成やALP活性を上昇させることが細胞生物学的に示されていることから、本薬が*in vivo*においても骨由来のALPを上昇させる可能性も否定できない。したがって、これらの肝臓に関連した血清中酵素の上昇は本薬のエストロゲン様作用を反映したものであり、肝細胞に対する傷害性を示す変動ではない可能性が高いと考えている。

審査センターはこの回答を了承した。

審査センターはラットに認められた腎臓及び副腎への影響について本薬との関連を考察し、ヒトでの安全性について説明することを求めた。

それに対し、申請者は以下のように回答した。ラットに限定した所見として、腎尿細管への鉍質沈着（雄雌）及び副腎皮質脂質沈着の低下（雄のみ）が認められている。ラットを用いる一連の毒性試験では、腎臓の鉍質沈着の出現頻度が対照群よりも増加し、所見の程度もわずかに増悪していた。ラットにおける腎臓の鉍質沈着は半合成飼料あるいは通常の実験用飼料を与えたときに認められることが知られている。腎尿細管への鉍質沈着については、ラットの腎臓におけるカルシウム輸送やビタミンD₃代謝にエストロゲンが関与しているとの報告があることから、本試験で観察された腎尿細管への鉍質沈着にはネフロンにおけるホルモン依存性のアデニル酸シクラーゼ輸送系への影響が関与している可能性が考えられる。尿量の減少や尿比重の上昇も認められていることから、濾液濃度が上昇した可能性が考えられ、鉍質沈着に寄与した可能性が推察される。

副腎皮質脂質沈着の低下の正確な発症機序は不明であるが、エストロゲン及びタモキシフェンについても同様の報告があることから、本所見には本薬のエストロゲン受容体を介した何らかの作用が関与している可能性が示唆される。これら両所見ともに他の動物種では同様の所見が認められていないことから、ラットに特異的な変化であると考えられ、この変化がヒトにおいて生じる可能性は低いと考えている。

審査センターは回答を了承した。

審査センターは、生殖発生毒性への本薬投与の影響について詳細に考察し、ヒトへの安全性に関して論じることを求めた。

申請者は以下のように回答した。雌ラットに対する、着床前の本薬投与により、着床遅延、着床前死亡率及び着床後早期死亡率の増加が認められ、これらの影響より、妊娠期間の延長及び生存胎児数の減少が併せて認められた。げっ歯類では妊娠3日目にエストロゲンの血漿中濃度が上昇し、着床直前にエストロゲンサージがおこることが着床に必須であることが報告されている。着床前のエストロゲン分泌を実験的に阻害すると、着床遅延が生じることが確認されている。本薬はラット子宮に対しては抗エストロゲン作用を示すことから、妊娠の着床前期間に本薬を投与することによって、着床過程に対するエストロゲンによる正常な制御が抑制された可能性が考えられる。

ラット一世代試験において、中高用量群で妊娠期間の延長がみられ、高用量群では出生児数の減少も認められた。出生児に関しては全ての本薬投与群で体重増加の抑制がみられ、1mg/kg以上の用量では身体発育分化に影響が認められ、出生児のGH、LH及びPRL値の変動も高用量群で認められた。しかし、下垂体ホルモンの変動に対応する病理組織学的な異常は認められていない。5

ないし6週令の出生児に対する免疫学的検査では母動物に対し本薬を投与することにより、出生児の脾臓あるいは胸腺などのリンパ組織の発達に影響することが確認されているが、脾臓ナチュラルキラー細胞活性など免疫機能自体には影響はみられていない。ラットでは循環血中のエストロゲンレベルが妊娠後期に上昇し、そのピークは妊娠21日目であることが知られており、子宮組織でのエストロゲン受容体は分娩時に顕著に増加する。また、ラットでは分娩時にエストロゲンレベルの上昇に伴い、プロスタグランジンレベルが増加し、プロゲステロンレベルが減少する。このホルモン動態の変動がラットでは分娩時に必須であることが知られていることから、本薬投与による母動物の分娩異常は本薬の抗エストロゲン作用に起因している可能性が考えられる。

ラット一代試験で妊娠6日～分娩後20日まで本薬を投与したため、出生児は子宮内及び乳汁を介して本薬に曝露されたことになるが、生後3週目には出生児は固型飼料も摂取するようになることから、乳汁を介した曝露量は低いと推察される。したがって、胎生期に本薬に曝露されることにより、胎児の内分泌系が影響を受け、出生後の下垂体の発達、視床下部等からのホルモンによるフィードバックに対する感受性等に変化が生じたものと考えられた。

母動物に対し本薬を投与することにより出生児のリンパ組織への影響が認められたが、免疫機能自体には影響は及ばなかった。免疫系はエストロゲン様作用を有する薬剤の標的組織であると考えられている。リンパ球及びリンパ組織ではエストロゲン受容体の発現がみられ、成熟動物ではエストロゲン曝露によって胸腺の萎縮が生じ、脾臓のナチュラルキラー細胞の活性も抑制される。一方、体液性免疫機能に対しては逆の作用をエストロゲンは有していることも報告されている。出生前ラットの免疫系に関するエストロゲンの影響についての報告はないが、出生前のマウスにエストロゲン作用を有する薬剤を投与すると成熟マウスに投与した場合に比べ、より顕著に胸腺を萎縮させることが知られており、モルモット胎児でも確認されている。これらのことから、本薬投与によるリンパ組織抑制の原因のひとつとしてはリンパ細胞の前駆細胞を有している骨髄にエストロゲンを介して影響した可能性が考えられる。脾臓のリンパ球減少についても同様の機序によるものと考えられる。さらに、同試験では出生児の生殖能検査で、高用量群において雌出生児に膣開口の早期化が認められ、交配前2週間の膣垢検査ではほとんどの個体が正常な性周期を示さなかった。また、同群では交尾率、受胎率ともに減少し、子宮の低形成も認められたが、卵巣には特記すべき異常は認められなかった。最近の研究によると、生後1～5日齢の新生児ラットに本薬を投与すると、性腺刺激ホルモンの分泌抑制、血中PRLの上昇、膣開口の早期化、体重低下、性周期異常を示唆する膣垢標本検査における角化上皮像の継続、無排卵、エストラジオールの上昇に伴って見られるはずのLHの上昇抑制、不妊といった変化が見られ、これらは生殖機能を支配する視床下部 - 下垂体系に対するエストロゲン様作用による結果であると考えられている。子宮に対する影響は他のエストロゲン様作用を有する薬剤でもみられており、胎児子宮に化生性病変を誘発することが報告されている。この生殖器官に対する影響は永続的であり、病態が進行する場合も報告されている。

器官形成期投与試験ではラットにおいて、波状肋骨を、ウサギでは低頻度の胎児異常（心室中隔閉鎖不全）を誘発した。他のエストロゲン様作用薬あるいは抗エストロゲン様作用薬は生殖機能を抑制し、胎児異常を誘発することが報告されている。これらのことから、本薬の胎児発生に対する影響もエストロゲン様あるいは抗エストロゲン様作用に起因しているものと考えられる。

要約すると、本薬を妊娠女性に投与した場合には胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。ウサギ胎児の器官形成期投与試験において、0.1mg/kg以上の用量で流産及び低頻度の胎児異常が認められた。ラット胎児の器官形成期投与試験においても、1mg/kg以上の用量で胎児の発育遅延や発生異常（波状肋骨、腎盂拡張）が認められた。一世代試験においてラットに0.1～10mg/kgの用量を妊娠中から授乳中にかけて投与したところ、分娩遅延または分娩困難、出生児生存率の低下、身体発育分化の変化、発育分化抑制や下垂体ホルモンの変化、出生児におけるリンパ球組織の減少といった所見が認められ、10mg/kgの用量では分娩困難による母動物及び産児の死亡も認められた。さらに、同試験の出生児は、成熟時（140日齢）の検査において卵巣及び膣に病理組織学的変化は認められなかったものの、子宮低形成及び受胎能低下が認められた。これらの結果から本薬は妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある女性には投与されるべきではないと考えられると回答した。

審査センターは回答を了承し、排卵の可能性のある婦人に対する本薬の使用に関しては十分な注意勧告が必要と考える。

審査センターは申請者に対し、がん原性試験で増加した腫瘍についてその機序を説明し、ヒトでの安全性について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。がん原性試験において、雌マウス及び雌ラットともに顆粒膜/卵胞膜細胞起源または上皮細胞起源の卵巣腫瘍の発生頻度が増加した。卵巣腫瘍の発生頻度増加に関しては、視床下部 - 下垂体 - 卵巣（HPO）系の不均衡による黄体形成ホルモンや卵胞刺激ホルモンの上昇によって卵巣腫瘍が誘発されることがげっ歯類では知られている。雌マウスに本薬を投与し、性ホルモンの変動について検討したところ、血中LHは持続的に上昇し、卵巣の病理組織学的な変化が認められた。ラットの反復投与試験において血中ホルモン濃度を測定した結果、本薬投与群で血中LH及び血中エストラジオールがそれぞれ増加したことから、がん原性試験で認められた卵巣腫瘍の用量依存的な増加は、卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡が長期に持続したことに起因する変化であると考えられる。げっ歯類におけるHPO系の不均衡によって増加する卵巣腫瘍は、ヒトに直接外挿できないとの報告もある。さらに本薬の適用対象として予定している閉経後女性はエストロゲン濃度がきわめて低くLH濃度が高いことや、性ホルモンの刺激に対する感受性が低下していること等から、げっ歯類における卵巣腫瘍の増加は閉経後女性における卵巣腫瘍の危険性を示唆するものではないと考えている。また雄マウスで認められた精巣及び前立腺腫瘍発生率の上昇についてはマウスにエストロゲンを長期投与することによって精巣に間細胞腫瘍が誘発されることが知られていることから、雄マウスにおけるこの腫瘍の発生は性腺刺激ホルモンによる副次的な影響によるものではなく、エストロゲンの直接的な作用が影響していると考えられている。しかしヒトの男性に対しエストロゲンを投与しても精巣における間細胞腫瘍の発生リスクを増加させないことが報告されている。したがって、雄マウスにおいて認められた精巣及び前立腺における腫瘍発生率の増加は本薬の抗エストロゲン作用に起因したものであると考えられるが、男性の腫瘍発生率リスクを増加させる可能性は低いものと考えている。と回答し、概要中に記載することとした。

なお、審査センターは申請者に対し、ラットがん原性試験で雄の最終生存率が投与群で（最低用量で10%）低率であることにより、本来発生すべき腫瘍が見かけ上減少している（精巣間細胞腫、単核細胞性白血病）と思われるが、腎腫瘍の発生は投与群で高いことから、自然発生慢性腎症の重篤化と腎腫瘍誘発性について考察し、ヒトでの外挿性について説明することを求めているところである。

ホ．薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

SERM は、エストロゲンとは別の化合物群として分類され、本薬は SERM とされている（Delmas PD & Chapurlat RD, Chapter 88 Osteoporosis in Endocrinology Fourth Edition (DeGroot LJ and Jameson JL edited), 1244-1258, W.B. Saunders, 2001）。

(1) 効力を裏付ける試験

1) モデル動物による試験

ラットの卵巣切除（OVX）による閉経後骨粗鬆症モデルラットが作成され、加齢ラットは6カ月齢以上のラットで骨が十分に成長していることから、加齢 OVX ラットはより臨床に近いモデル動物であるとされた。また、成熟 OVX ラットは75日齢以上のラットにより検討された。

骨密度

加齢 OVX ラットに本薬（0.1、1.0、10 mg/kg）を1日1回35日間経口投与したところ、OVXによる脛骨近位部の骨密度（pQCT法並びにDXA法）低下が抑制され（ED₅₀値：0.4 mg/kg/day並びに0.2 mg/kg/day）その作用は1.0 mg/kg/day投与時と10 mg/kg/day投与時で同程度であったとされた（腰椎L1-L4部位も同様）。

成熟 OVX ラットに本薬（3 mg/kg）または17 β -エチニルエストラジオール（0.1 mg/kg）を1日1回10カ月間経口投与することにより、OVXによる腰椎L4部位の骨密度減少（pQCT法）が有意に抑制されたが、アレンドロネート（30 μ g/kg）の週2回皮下投与では抑制されず、脛骨近位部においても同様であった。また、本薬12カ月間投与では、投与4カ月目にOVXによる脛骨近位部の骨密度低下を有意に抑制し、その作用は17 β -エチニルエストラジオールと同程度であり、12カ月後も持続した。腰椎L4部位においても本薬による骨密度低下抑制効果が認められた。以上から、本薬は骨密度低下抑制作用を有することが示唆された。

骨組織形態

加齢 OVX ラットに本薬（1、3、10 mg/kg）及び17 β -エチニルエストラジオール（0.01、0.03、0.1 mg/kg）をOVX2カ月後から1日1回4カ月間経口投与したところ、OVX群における減少した脛骨近位部の骨面積（投与開始時7.6%、投与4カ月後1.2%）と比較して、投与開始時の骨面積と同程度まで改善されたが（8.1%、8.4%）擬手術群（21.7%、15.2%）までには改善されなかった。本薬または17 β -エチニルエストラジオールの投与では、OVXにより減少した骨梁数（擬手術群3.4 No./ μ m OVX投与開始時1.3 No./ μ m 4カ月後0.3 No./ μ m）及び増加した骨梁間隙（擬手術群0.35 mm OVX投与開始時0.89 mm 4カ月後10.3 mm）が改善された（本薬：1.1

~ 1.3 No./ μm 及び 0.83 ~ 1.29 mm、エストロゲン : 0.9 ~ 1.6 No./ μm 及び 0.81 ~ 1.25 mm)、なお、OVX により骨梁幅には変化がなかった。さらに、擬手術群と比較して OVX により増加した、骨吸収並びに骨形成亢進を示すパラメーターである骨芽細胞、破骨細胞、骨浸食面、骨形成速度は (9.8 %、5.7 %、7.8 %、 $0.178 \text{ mm}^2 \times 10^{-3}/\text{mm}/\text{day}$)、本薬 (3.1 ~ 6.5 %、0.7 ~ 2.4 %、2.9 ~ 5.2 %、 $0.046 \sim 0.085 \text{ mm}^2 \times 10^{-3}/\text{mm}/\text{day}$) または 17 β -エチニルエストラジオール (0.79 ~ 6.9 %、0.50 ~ 3.3 %、1.9 ~ 4.6 %、 $0.010 \sim 0.137 \text{ mm}^2 \times 10^{-3}/\text{mm}/\text{day}$) により抑制された。なお、本薬の作用には用量反応性が認められなかった。本薬は骨形成 (骨芽細胞、骨形成速度) に対する抑制効果よりも、骨吸収 (破骨細胞、骨浸食面) を抑制する効果の方が強いとされた。

以上のことから、OVX により亢進した骨代謝回転に対する抑制効果はエストロゲンに比べ小さいが、骨量減少を抑制する効果は同様であったことから、本薬は骨代謝のバランスを再構築し、正常な骨リモデリングを維持しながら骨量維持効果を示すとされた。

さらに、成熟 OVX ラットに本薬 (3 mg/kg) または 17 β -エチニルエストラジオール (0.1 mg/kg) を 1 日 1 回 10 カ月間経口投与した時、OVX による腰椎 L5 部位の海綿骨骨量減少が擬手術群レベルまで抑制されたが、アレンドロネート (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の週 2 回皮下投与では、抑制されたものの擬手術群レベルには到達しなかった。骨梁数、骨梁間隙において、すべての薬物投与群で OVX による影響を抑制された。OVX により減少した骨梁幅は、本薬または 17 β -エチニルエストラジオールにより抑制されたが、アレンドロネートでは抑制しなかった。さらに、OVX により上昇した骨形成速度は、アレンドロネート (72%) 及び 17 β -エチニルエストラジオール (34%) により有意に抑制されたが、本薬では有意差が認められなかった。脛骨近位部の海面骨においても同様であった。皮質骨においても、OVX により上昇した骨形成速度 ($8.0 \text{ mm}^2 \times 10^{-3}/\text{day}$ ~ $12.1 \text{ mm}^2 \times 10^{-3}/\text{day}$) と比較し、本薬は抑制作用を示した ($4.7 \text{ mm}^2 \times 10^{-3}/\text{day}$)。

以上から、本薬は 17 β -エチニルエストラジオール、アレンドロネートと同様に骨量の保持効果を示すが、本薬はアレンドロネートとは異なり、骨微細構造の維持効果を有することが示唆された。

骨代謝マーカー

成熟 OVX ラットにおいて、本薬 (3 mg/kg) または 17 β -エチニルエストラジオール (0.1 mg/kg) の 1 日 1 回 3 週間経口投与により、OVX による骨吸収パラメーターである尿中ピリジノリン濃度の上昇が抑制された。

OVX ラットにおける骨形成パラメーターである血中オステオカルシン濃度の上昇は、本薬及び 17 β -エチニルエストラジオールの 14 日間投与により有意に低下し、本薬では OVX 群に比べ 20% 低下した。また、本薬 (0.01 ~ 10 mg/kg) 及び 17 β -エチニルエストラジオール (0.1 mg/kg) の 35 日間経口投与でも血清中のカルシウム、リン及びアルカリフォスファターゼ濃度には変化を及ぼさなかったとされた。

以上のことから、OVX により骨吸収及び骨形成が亢進されることにより骨代謝回転が亢進され、骨量減少につながることを示唆された。さらに、本薬の強力な骨吸収抑制作用と軽微な骨形成抑制作用は骨代謝マーカーの変化からも示唆された。

骨強度

成熟 OVX ラットでは、擬手術群に比べ腰椎 L6 部位の骨強度 (圧縮強度試験) が 32% 減少し

たが、本薬（3 mg/kg）または 17 β -エチニルエストラジオール（0.1 mg/kg）の 1 日 1 回 10 カ月間経口投与により OVX による骨強度減少が抑制された。アレンドロネート（30 μ g/kg）の週 2 回皮下投与では抑制作用は認められなかった。また、12 カ月投与では、OVX ラットでみられた大腿骨中央部（三点曲げ試験）及び大腿骨頸部（圧縮強度試験）で低下した骨強度が、本薬または 17 β -エチニルエストラジオールにより対照群と比較して有意に抑制された。以上から、本薬は骨強度を伴った骨量維持を引き起こすとされている。

骨折に及ぼす影響

3 カ月齢の OVX ラットに、被験薬を 1 日 1 回 4 週間皮下投与した後、大腿骨中央部に骨折を施し、さらに 16 週間投与した後、pQCT 法、三点曲げ試験、骨形態計測により各薬物の骨折に及ぼす影響が評価された。アレンドロネート（10 μ g/kg）は骨折部分を中心に大きな仮骨を形成し、仮骨には骨折前の皮質骨が残っていたことから、骨吸収抑制作用により皮質骨のリモデリングが阻害された結果と考えられた。一方、本薬（1 mg/kg）による仮骨は擬手術群、OVX 群あるいは 17 β -エチニルエストラジオール（0.1 mg/kg）群と同様に通常の大きさであり、骨折前の皮質骨も再吸収されていた。

OVX ラットでは擬手術群に比べ骨折部分の剛性が有意に低く、この変化に対しすべての薬物投与群で抑制作用が認められたが、アレンドロネート群では擬手術群よりもさらに高い剛性を示した。さらに、本薬は 17 β -エチニルエストラジオールと同様に OVX による材質特性の低下を有意に抑制したが、アレンドロネートでは認められなかった。

OVX による骨形成速度の上昇（207 %/year）に対し本薬及び 17 β -エチニルエストラジオールは骨形成速度を擬手術群 156 %/year 程度まで抑制し（111 %/year、139 %/year）、アレンドロネートは 75 %/year まで抑制した。なお、骨代謝マーカーのうち骨形成パラメータであるオステオカルシンも同様の動向を示した。

以上から、本薬によって骨折部分に OVX 群に比べ優れた力学的性質及び材質特性を有する骨が形成された。本薬の作用は正常な骨リモデリングの再構築に基づいたものであり、本薬は骨折治癒過程に悪影響を及ぼさないことが示唆された。

2) リモデリング動物による試験

ヒトに近い骨リモデリングプロセスを有するとされているサルで検討された。

成熟 OVX サルに本薬（1 及び 5 mg/kg）または結合型エストロゲン（0.04 mg/kg）を 1 日 1 回 2 年間経口投与したところ、OVX により減少した腰椎 L2-L4 部位の骨密度が抑制された。

本薬投与により、OVX による骨代謝回転の指標である血中アルカリフォスファターゼ濃度上昇及び骨吸収マーカーである尿中 CrossLaps 排泄量上昇は、擬手術群レベルに低下したが、結合型エストロゲンでは擬手術群レベル以下にまで低下した。結合型エストロゲンにより、骨形成マーカーである血中オステオカルシンの OVX による上昇は擬手術群レベル以下まで低下したが、本薬では有意な変化を示さなかった。

OVX24 カ月後の腰椎 L3-L4 部位の骨強度においてすべての群の間で有意差は認められなかったが、骨力学的パラメーターへの悪影響は観察されなかった。なお、腰椎骨密度と骨強度の間には有意な正の相関が認められたとされた（ $r=0.75$, $p<0.0001$ ）。

以上から、ラットの場合と同様に、本薬は骨吸収を強く抑制し、また軽微な骨形成抑制作用を

示した。骨密度と骨強度との間に認められた正の相関は、本薬により増加した骨は骨強度を伴ったものであることが示唆されたとされた。これらの効果は長期間投与においても保持され、本薬の長期投与による有用性が示唆された。

(2) 作用機序

1) サイトカインを介した骨吸収抑制作用

インターロイキン (IL) -6

6カ月齢の OVX ラットにおいて、本薬 (0.1, 1, 10 mg/kg) あるいは 17 β -エチニルエストラジオール (1, 10, 100 μ g/kg) の 1 日 1 回 5 週間経口投与により、OVX による血清中 IL-6/LIF 濃度増大及び骨吸収 (大腿骨遠位部の骨密度を X 線像解析法により測定) を抑制した。さらに、本薬は 17 β -エストラジオール、タモキシフェンと同様に IL-6 (0.1 μ g/mL) 存在下での破骨細胞の骨吸収活性 (混合培養した骨片上の吸収窩数) を抑制した (IC₅₀ 値はいずれの薬物でも約 1 μ M)。さらに、3 薬物 (1~10 μ M) とともに IL-6 刺激で 2 倍に増加した破骨細胞の分化 (TRAP 陽性多核細胞数をカウント) を 30~40% 程度抑制した。

血清中 IL-6 レベル低下作用と骨吸収抑制作用との間に逆相関関係が認められたことから、本薬の骨に対する作用の一部は IL-6 抑制作用を介した破骨細胞の産生抑制に基づくこととされた。さらに、本薬は IL-6 により亢進した破骨細胞の骨吸収活性を抑制する作用も有することが示唆され、この作用は亢進した成熟破骨細胞への分化を抑制した結果であるとされた。

トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - 3

75 日齢のラット大腿骨において、本薬 (1 mg/kg) の皮下投与では 17 β -エストラジオール (0.1 mg/kg) やタモキシフェン (1 mg/kg) と同様に、OVX により減少した TGF-3 の mRNA 発現レベルを擬手術群レベルにまで有意に回復させた。以上から、本薬の骨に対する作用の一部は TGF-3 増加作用を介した骨吸収抑制に基づくこととされた。

B リンパ球 (参考資料ホ - 1)

本薬 (100 μ g/kg) または 17 β -エストラジオール (0.3 μ g/kg) の投与により、8 週齢マウスの OVX による骨髄細胞における B リンパ球産生亢進が抑制され、大腿骨では正常な骨質を有する骨が維持されていた (μ CT 画像解析)。本薬の骨に対する作用の一部は、IL-7 を介した B リンパ球産生抑制作用による骨代謝回転抑制に基づく可能性が示唆された。

2) SERM の薬理作用プロファイル

骨

成熟 OVX ラットに、本薬 (0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg) と骨密度低下抑制効果を十分に示す用量の 17 β -エチニルエストラジオール (0.1 mg/kg) とを併用で 1 日 1 回 5 日間経口投与しても、本薬の大腿骨遠位部骨密度低下抑制作用には拮抗または相加効果が認められなかったことから、本薬は骨に対してエストロゲンアゴニストとして作用することが示唆された。

心血管系

80 日齢の OVX ラットにおける血清総コレステロールレベルは擬手術群と比較して差がなかったが、本薬 (0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg) を 1 日 1 回 4 日間経口投与することにより用量依存的に低下した。また、9 歳以上の成熟 OVX サル (リモデリング動物) に本薬 (1, 5 mg/kg) または結合型エストロゲン (0.04 mg/kg) を 1 日 1 回 2 年間経口投与することにより、血清総コレステロー

ルレベルが有意に低下した。さらに、80日齢のOVXラットに本薬(0.001, 0.01, 0.1, 1 mg/kg)または17 β -エチニルエストラジオール(0.001, 0.01, 0.1 mg/kg)を1日1回4日間経口投与したところ、血清総コレステロールは用量依存的に低下したが、両薬物の併用によって相加効果は認められなかった。さらに、本薬は高用量の17 β -エチニルエストラジオールによる血清総コレステロール低下作用を阻害した。

以上から、本薬はエストロゲンと同様にエストロゲン受容体を介した作用を有する一方、高用量のエストロゲンの作用に拮抗することから、本薬はコレステロール低下作用についてはエストロゲン部分アゴニストとして作用することが示された。

子宮

10-11週齢のOVXラットにおいて、本薬(0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg)または17 β -エチニルエストラジオール(0.1 mg/kg)を1日1回5週間経口投与し、子宮重量及び組織学的評価を行った。17 β -エチニルエストラジオールの投与により、OVXにより低下した子宮重量(127 mg)は擬手術群(535 mg)レベルにまで有意に増加したが(489 mg)、本薬により軽微な増加作用が認められたとされた(150~209 mg:有意差あり)。本薬による子宮重量の軽微な増加は水の滞留が増したためとされた。本薬は子宮内膜上皮高、子宮筋壁厚、子宮内膜間質厚及び子宮内膜間質への好酸球浸潤のいずれにおいても(組織学的評価は量的変化を点数化)OVX群と比較して差が認められなかった。なお、本薬の子宮への作用は低用量から発現し、用量に依存しないとされた。また、9歳以上の成熟OVXサルに本薬(1, 5 mg/kg)を1日1回2年間経口投与したところ、子宮内膜、間質に対して刺激作用を示さず、OVX群と比較しても差が認められなかった。従って、本薬は骨に対する効果が期待される用量では子宮刺激作用がなく、長期間投与してもその効果は保持されていたとされた。未成熟ラットに被験薬が1日1回3日間単独または併用で経口投与された。17 β -エチニルエストラジオール(0.1 mg/kg)単独投与により子宮重量は2~3倍に増加したが、本薬の併用により子宮重量の増加は有意に抑制されたことから(ED₅₀値:0.4 mg/kg)本薬は子宮に対してエストロゲンアンタゴニスト活性を有することが示唆されたとされた。

乳房

9歳以上の成熟OVXサルに本薬(1, 5 mg/kg)または結合型エストロゲン(0.04 mg/kg)を1日1回2年間経口投与したところ、本薬は乳腺に対して刺激作用を示さず、OVX群と比較しても乳腺小葉組織量に差が認められなかったが、結合型エストロゲンを投与した群の乳腺では乳腺小葉組織量の増加が観察された。以上から、本薬は骨に対する効果が期待される用量で、乳腺に対して影響がないことが示唆された。

本薬は17 β -エストラジオール刺激によるヒト乳がん株MCF-7細胞の増殖(³H-チミジンの取り込みを指標)を抑制し(IC₅₀値:0.3 nM)、4-ヒドロキシタモキシフェン(タモキシフェンの活性体)及びICI164,348(エストロゲンアンタゴニスト)のIC₅₀値は0.8 nMであったが、タモキシフェンは抑制作用を示さなかった。さらに、本薬はエストロゲン依存性モデルであるメチルニトロソウレア誘発腫瘍モデルに対して、腫瘍発生率の低下並びに腫瘍個数の抑制作用を示した。

以上のことから、本薬は乳腺に対してエストロゲンアンタゴニスト活性を有することが示唆された。

中枢神経系

6カ月齢のOVXラットに本薬の骨あるいは心血管系に対する効果が期待される用量(1, 2, 3, 5,

10 mg/kg) の 1 日 1 回 10 日間皮下投与では、OVX により低下した海馬のコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性を用量依存的に抑制した。

さらに、本薬 (1 mg/kg) またはエストラジオールベンゾエイト (0.03 mg/kg) の 1 日 1 回 10 日間皮下投与により、OVX により低下した海馬の ChAT 活性は擬手術群レベルまで有意に回復した。十分な効果を示す用量の両薬物を併用しても、海馬の ChAT 活性に対する相加効果は認められなかった。これらのことから、両薬物が同一のメカニズムを介していることが示唆され、本薬は中枢神経系に対してはエストロゲンアゴニストとして作用するとされた。

3) 組織選択的薬理作用発現の分子機構

エストロゲン受容体結合とその構造的特徴

エストロゲン受容体への親和性

ヒトエストロゲン受容体 あるいはラットエストロゲン受容体 を発現させた COS-1 細胞における競合阻害試験において、本薬はエストロゲン受容体 及び に対する³H]-17 -エストラジオール結合を競合的に阻害し、17 -エストラジオールの IC₅₀ 値を本薬の IC₅₀ 値で除した数値はエストロゲン受容体 及び に対してそれぞれ 0.46 及び 0.26 であった。以上から、本薬はエストロゲン受容体 及び の両方に対して、高い親和性を有することが示唆された。

リガンド・受容体複合体

エストロゲン受容体 との結合様式について結晶構造解析が、分子構造についてエネルギー学的観点からモデリングが試みられた。

その結果、本薬及び 17 -エストラジオールはエストロゲン受容体の疎水性ポケットに結合することによりエストロゲン受容体と結合することが示唆された。エストロゲン受容体のヘリックス 12 は 17 -エストラジオール・エストロゲン受容体 複合体の場合、17 -エストラジオール分子を横切って折り重なるように回転したが、本薬・エストロゲン受容体 複合体では、本薬の折れ曲がった塩基性側鎖のためヘリックス 12 の回転は認められず、AF-2 領域 (エストロゲン受容体のリガンド結合部位であり、機能的転写活性化に重要な領域) を分断する構造をとった。

本薬はスチルベン骨格の中心にあるカルボニル基で自由に折れ曲がるため、アミンを含む塩基性側鎖がスチルベン骨格平面に対してほぼ直交に配向していたが、骨量低下抑制作用と子宮刺激作用を有する 4-ヒドロキシタモキシフェン (タモキシフェンの活性体) の塩基性側鎖は平面内に入り込んでいた。従って、本薬分子のカルボニル基は、リガンド・エストロゲン受容体複合体のコンフォメーションにも影響を与えることが示唆された。

このようなエストロゲン受容体の構造変化の違いは、それぞれのリガンド受容体複合体に結合する転写共役因子の違い、異なる遺伝子配列の活性化 (あるいは抑制) をきたす可能性が考えられる。本薬はエストロゲン受容体 及び の両方に結合し転写活性作用を示すことから、本薬の組織選択的薬理作用はリガンド・受容体複合体の構造的相違に基づいて発現することが示唆された。

転写活性化経路への影響

エストロゲン応答配列を介した転写活性

ヒト骨肉腫由来 MG63 細胞にヒトエストロゲン受容体 発現プラスミドと VIT-ERE-CAT (エストロゲン応答配列 (ERE) を含む vitellogenin プロモーターを CAT 遺伝子につないだレポータープラスミド) を同時にトランスフェクトした系において、エストロゲン受容体 存在下、17

-エストラジオール (10^{-8} M) 処置により CAT 活性は上昇したが、本薬 (10^{-6} M) 処置では上昇が認められず、 17β -エストラジオールによる CAT 活性上昇を抑制した。エストロゲン受容体存在下でも同様の結果が得られた。以上から、本薬は古典的なエストロゲン応答配列を介した転写活性化経路にはアンタゴニストとして作用することが示唆された。

新しい転写活性化経路の可能性

ヒト骨肉腫由来 MG63 細胞にヒトエストロゲン受容体発現プラスミドと TGF- β 3-CAT(ERE を含まない TGF- β 3 プロモーターを CAT 遺伝子につないだレポータープラスミド)を同時にトランスフェクトした系において、エストロゲン受容体存在下、本薬 (10^{-9} ~ 10^{-5} M) 処置により CAT 活性は上昇した。エストロゲン受容体存在下においても同様の結果であった。

以上から、本薬のエストロゲン受容体を介した TGF- β 3 誘導作用は古典的エストロゲン応答配列ではない新しい転写活性化経路により発現すると推察される。本薬の作用はエストロゲン受容体、 β 3 の両方を介して発現することから、TGF- β 3 誘導作用は結合するエストロゲン受容体サブタイプに依存したのではないことが示唆された。

(3) 代謝物の薬理活性

ヒト乳がん株 MCF-7 細胞における 0.5 nM の $[^3\text{H}]17\beta$ -エストラジオール結合に対して、ヒト及び動物における本薬の主要代謝物であるラロキシフェン-6-グルクロン酸抱合体及びラロキシフェン-4-グルクロン酸抱合体はいずれも親和性を示さず、エストロゲン受容体を介した本薬と同様の薬理作用を示さないとされた。

(4) 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理の検討は、雌動物では性周期による影響を受ける可能性があることや背景データが存在しないこと等から主に雄動物を用いて行ったとされた。なお、雌雄の間で代謝に明らかな差は認められなかった。

麻酔下の動物で実施する呼吸・循環器系の評価は静脈内投与により行ったが、それ以外は臨床投与経路である経口投与で実施された。

中枢神経系に及ぼす影響について、本薬は 600 mg/kg までの用量で影響が認められなかった。

循環器系に及ぼす影響について、麻酔下のイヌにおいて、本薬 12 ~ 20 mg/kg の投与により拡張期圧の低下並びに血管拡張作用の指標である末梢血管抵抗の減少が認められたが、いずれも軽微な変化であり、平均血圧、収縮期圧には変化が認められなかった。

呼吸器系に及ぼす影響について、麻酔下のイヌにおいて、本薬の 8 ~ 12 mg/kg 投与により呼吸数が、 4 ~ 12 mg/kg 投与により吸気量が増加したが、いずれも軽微な変化であり、動脈血 pH、二酸化炭素分圧、酸素分圧には変化が認められなかった。

消化器系に及ぼす影響について、本薬は 600 mg/kg までの用量で小腸輸送能に影響を与えなかった。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響について、摘出臓器 (回腸、心房、子宮、輸精管、血管) におけるアゴニスト刺激に対して、本薬は高濃度で抑制あるいは増強作用を示した。

水及び電解質代謝に及ぼす影響について、雌ラットにおいて、本薬は 600 mg/kg の投与により尿中 Na 濃度を低下させたが、尿量、尿中 Na 排泄量には影響を及ぼさなかった。 600 mg/kg までの用量において血清中クレアチニン濃度を低下させたがクレアチニンクリアランスに影響を及ぼ

さなかった。その他の電解質並びに尿 pH、尿浸透圧には変化が認められなかった。

その他、特記すべき事項は認められていない。

2. 審査センターにおける審査の概略

(1) 子宮における本薬の作用

審査センターは、以下の点について申請者に回答するよう求めた。OVX ラットにおいて子宮肥大作用がないと結論しているが、本薬 0.1 mg/kg 以上の投与群で軽度ながら子宮重量が有意に増加している。子宮肥大性試験は、卵巣摘出後の子宮重量の変化がエストロゲン類に対し鋭敏であることから採用されている方法であり、必ずしも子宮内膜上皮の厚さの増加を伴わないケースもあり得る。子宮筋層の肥厚や内膜間質肥厚についても重量増加を追って観察される変化であるので、他の項目に変化が観察されていないとしてもこれらの投与量で観察された子宮重量の有意な増加を否定することは困難である。子宮肥大の結果については詳細な説明を行う必要があると考える。

申請者は以下のように回答した。本薬のアゴニスト作用（エストロゲン非存在下）及びアンタゴニスト作用（エストロゲン存在下）について、それぞれエストロゲン欠乏動物（OVX ラット、未成熟ラット、OVX ウサギ、OVX サル）及びエストロゲン充足動物（エストロゲン投与未成熟ラット、非 OVX ラット）により検討した。

1. エストロゲン欠乏ラットの子宮における本薬の作用

OVX によって低下した子宮重量に対して、本薬は有意な増加作用を示したが(J. Clin. Invest. 93: 63-69 (1994)、添付資料ホ - 8)、その作用はエストロゲンに比べ軽度であり、明確な用量相関性が認められず、組織学的な検討においても子宮筋壁厚や間質厚、子宮内膜上皮高の増加は認められなかった。エストロゲン刺激のない未成熟ラット子宮においても（添付資料ホ - 16）ほぼ同様の結果であった。さらに、OVX ラット子宮に対する他の SERM 化合物の作用との比較試験を行ったところ、タモキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン及びセントクロマンは子宮内膜上皮高において用量依存的増加作用を示し、本薬の作用とは異なっていた。

エストロゲン受容体リガンドはラットの子宮組織の水分含量を増加させるとの報告があることから、OVX ラット及び未成熟ラットにおける本薬の子宮重量増加作用は、子宮筋壁や間質への水分滞留作用に関係していると考えられる。このことから、本薬は水分滞留においてエストロゲン様の作用を持つ可能性が考えられる。しかし、本薬は、エストロゲンや他の SERM 化合物で認められた子宮内膜に対する肥大作用を誘発しなかった。これらの結果から、エストロゲン欠乏ラットの子宮に対する本薬の作用は水分滞留においてエストロゲン様の作用を持つものの、子宮内膜に対しては肥大作用を認めなかった。

2. エストロゲン充足ラットの子宮における本薬の作用

本薬の子宮に対するアンタゴニスト活性について、エストロゲンが投与された未成熟ラットにおける子宮重量の変化及び他の SERM 化合物やエストロゲンアンタゴニストである ICI182,780 と比較したところ、タモキシフェンはエストロゲンによる子宮重量増加に対して部分的アゴニスト活性を示したが、本薬は完全に抑制し、その程度は ICI182,780 と同等であった。さらに、本薬は非 OVX ラット子宮における子宮重量を著明に減少させたことから、本薬の子宮に対するエストロゲンアンタゴニスト活性が確認された。

3. 非げっ歯類の子宮における本薬の作用

本薬は OVX によって低下したウサギ子宮重量を有意に低下させた。また、OVX サルへの本薬 2 年間長期投与においても、子宮重量の増加は認められず他の増殖性変化や粘液性変化も認められなかった。これらの結果から、本薬による子宮重量増加作用はラットにおいてのみ認められ、非げっ歯類では認められない。

以上から、エストロゲン欠乏ラットに対して、本薬は子宮重量を軽度増加させた。これは、子宮間質の水分滞留に基づくエストロゲン様の作用と考えられる。一方、本薬はエストロゲンやタモキシフェンを含む他の SERM 化合物で見られる子宮内膜に対する肥大作用を示さなかった。エストロゲン充足ラットの子宮においては、本薬はアンタゴニストとして作用した。さらに、非げっ歯類では本薬はラットと異なりエストロゲン欠乏下においても子宮重量を増加させず、子宮内膜に対しても肥大作用を示さなかった。

審査センターは回答を了承するが、本申請効能の病態において、エストロゲンが充足している状態にあるとは考え難いため、実際にアンタゴニストとして作用している可能性は低いものと考えている（ト項を参照）。

(2) SERM について

審査センターは、SERM と本薬について、SERM の定義を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当初、本薬は抗エストロゲン剤（エストロゲンアンタゴニスト）に分類されていた。タモキシフェンは研究が進むにつれ、子宮、脂質代謝、骨においてはエストロゲン様の作用（エストロゲンアゴニスト作用）を示すことが確認された。このことから、タモキシフェンはエストロゲンが豊富に存在する条件下ではエストロゲンに拮抗する作用を示し、卵巣切除動物や閉経後女性のようにエストロゲン欠乏の条件下においてはエストロゲンと同じ作用を示す、エストロゲン受容体の部分アゴニストであると考えられた。しかし、乳腺では完全アンタゴニスト作用を有していた。

本薬はタモキシフェンの後に開発され、タモキシフェンのように乳癌細胞あるいは乳癌移植動物においてエストロゲン刺激による増殖を阻害する一方で、タモキシフェンとは異なり、子宮に対してエストロゲン様の刺激作用を持たなかった。本薬はタモキシフェンに比べ強力なエストロゲンアンタゴニスト活性を有すること、骨や脂質代謝においては卵巣切除ラットにおける骨量低下を抑制し、血清コレステロールを低下させることが報告された。その後、本薬は骨においては完全アゴニストであるとされた。この時点で既存の分類が当てはまらないこととなり、新しい分類をつくる必要性が認識された。

本薬は、単一の化合物が組織選択的にエストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト作用を示すことが確認された最初の化合物であり、米国イーライリリー社はエストロゲン受容体を介して様々な組織でエストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト作用を選択的に発揮する化合物を選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen Receptor Modulator; SERM）と定義し、1994 年、SERM という概念を提唱した。

SERM の概念が広まるにつれ、タモキシフェンやクロミフェンなどのように、エストロゲン部分アゴニストとして分類されていた化合物も SERM として分類されるようになった。さらに、SERM の中でも子宮刺激作用を持つ化合物については本薬とは異なったクラスの SERM であるとされている。

審査センターは、本薬が骨に対してエストロゲンアゴニスト作用を有することは理解するもの

の、子宮に対しては程度の違いはあるとはいえアゴニスト作用を有していると考えており、本薬はタモキシフェンのような類薬と比べて特徴的であるとは思われず、薬理作用はほとんど変わらないと考えている。本薬が子宮においてもエストロゲン様作用を有していることから、必要以上に有用であるかのような過剰な表現は差し控えるべきであると考えている。

審査センターは、本薬の作用機序及びエストロゲン受容体以外の受容体に対して結合する可能性等について詳細に説明するよう求めた。併せて、エストロゲン受容体サブタイプ（及び）の存在、種々の組織におけるその局在と役割等及びその受容体数について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は核内のエストロゲン受容体に結合し、遺伝子の転写を促進あるいは抑制することによってその薬理作用を発現する。分子レベルの研究から、本薬の組織選択的作用の発現には、エストロゲン受容体への結合、本薬・エストロゲン受容体複合体と転写共役因子との相互作用、本薬・エストロゲン受容体複合体によって活性化される遺伝子配列の多様性、の3つの要因を考慮すべきであり、その中でもが重要であることが示唆されている。

1) 本薬の組織選択的薬理作用発現のメカニズム

エストロゲン受容体への結合

同じ受容体に結合するにもかかわらず本薬がエストロゲン等と異なる組織選択的作用を発現することについては、リガンドが結合した際に生じる受容体の構造変化の違いが重要である。エストロゲン受容体の構成因子であるヘリックス 12 の特徴的な回転が、本薬が組織選択性を示す要因の1つであると考えられる。

本薬・エストロゲン受容体複合体と転写共役因子との相互作用

リガンドが結合したエストロゲン受容体は、転写共役因子（コファクターとも呼ばれる）と結合し巨大複合体を形成することによって標的遺伝子を活性化（あるいは抑制）する。転写共役因子は転写促進因子であるコアクチベーターと転写抑制因子であるコリプレッサーに分けられ、リガンド依存的なエストロゲン受容体の構造変化、細胞（臓器）の違い及び標的遺伝子の持つプロモーターの違いなどによって誘導のされ方が異なる。近年、本薬はMCF-7細胞（乳癌細胞株）とIshikawa細胞（子宮癌細胞株）において常に転写抑制因子であるコリプレッサーを誘導したが、タモキシフェンはIshikawa細胞では転写促進因子であるコアクチベーターを誘導したと報告され、タモキシフェンが子宮においては部分アゴニスト活性を示す原因と考えられた。本薬とタモキシフェンの分子構造の違いも考慮すると、本薬の生殖器に対する組織選択的アンタゴニスト作用は、ヘリックス 12 に代表されるエストロゲン受容体の構造変化によって組織選択的に誘導されるコリプレッサーで説明できる。

一方、骨のように本薬がアゴニスト活性を示すような組織では、コリプレッサーよりもコアクチベーターとの相互作用がおそらく優位であると考えられる。本薬・エストロゲン受容体複合体がどのような転写共役因子を認識して巨大分子を形成しサイトカインに影響を与えるのかについては未だ明確にはなっていない。

本薬・エストロゲン受容体複合体によって活性化される遺伝子配列の多様性

本薬は骨吸収に重要なサイトカインであるTGF- β 3に対して影響を及ぼし、TGF- β 3遺伝子を古典的エストロゲン応答配列ではない別の転写活性化経路を介して活性化させるが、本薬・エストロゲン受容体複合体と結合する転写共役因子の多様性で、このような現象も説明できるかも

しれない。

以上から、本薬は強力な骨吸収抑制作用と軽微な骨形成抑制作用によって正常な骨リモデリングを再構築することにより、骨密度を増加させるだけでなく、骨微細構造を回復並びに骨強度を回復させ、その作用は持続することが示唆された。本薬は、SERM の特徴である組織選択的薬理作用（骨、心血管系、中枢神経系に対するエストロゲンアゴニスト作用かつ子宮及び乳房に対するエストロゲンアンタゴニスト作用）を発現する骨吸収抑制薬であることが示唆された。

2) 本薬の骨における作用

骨代謝調節に重要な因子であるサイトカインに対する本薬の効果については、IL-6、B-リンパ球、TGF- β 3、NF- κ B 受容体活性化因子(RANK)リガンドに及ぼす効果が報告されている。本薬のサイトカインに対する作用は、破骨細胞の分化・誘導を抑制し、エストロゲン欠乏動物及び閉経後女性の骨において本薬が効果を示すメカニズムの一部として重要であると考えられている。しかし、どのサイトカインが最も重要か、またどのように相互作用しているのか等について明らかではない。また、本薬の分子生物学的メカニズムとの関連性についても現時点では不明な点が多い。本薬はエストロゲン受容体を介して TGF- β 3 遺伝子を活性化させることは確認されているが、その遺伝子を活性化させるために本薬とエストロゲン受容体複合体がどのような転写共役因子を認識し巨大分子を形成するのかが明らかとなっておらず、本薬の骨における詳細な分子生物学的作用メカニズムについても現時点では明確にされていない。

エストロゲン受容体以外の受容体に結合する可能性について、本薬はグルココルチコイド、プロゲステロン、アンドロゲンの各ホルモン受容体に対して親和性を有していないことが確認されている。さらに、安全性薬理試験における受容体結合試験から、ヒスタミン、アドレナリン、GABA、ベンゾジアゼピン、ムスカリン、セロトニン、ドパミンなど主な神経伝達物質の受容体に対して親和性を示さなかった。

さらに、エストロゲン受容体サブタイプの局在とその役割等について、エストロゲン受容体及び α の組織分布についてはそれぞれの mRNA の分布から解析された。エストロゲン受容体のみが検出されたのは肝臓であり、子宮、乳房、卵巣、骨、精巣、心臓、血管、下垂体及び脳では両方の受容体が認められた。また、卵巣は組織を構成する細胞の種類によってそれぞれの受容体サブタイプが異なった発現パターンを示し、下垂体では発達過程において発現パターンが変化することが示された。さらに、精巣や海馬ではエストロゲン受容体 β に比べエストロゲン受容体 α が豊富に存在する傾向があった。

骨においてはエストロゲン受容体 α 及び β の両方が存在しているが、どちらの受容体がより重要であるのか結論は出ていない。

エストロゲン受容体は通常二量体として存在し、エストロゲン受容体 α と β はヘテロダイマーを形成することが確認されている。エストロゲン受容体 α と β ：ヘテロダイマーはホモダイマーとは違った活性プロファイルを有すると推察され、エストロゲン受容体サブタイプの優位性の解明をさらに複雑にしている。骨ではエストロゲン受容体 α 、 β の両方がそれぞれなんらかの役割を担っているが、*in vitro* 試験で確認されたヘテロダイマーの作用の違いが生体ではどのような効果となって発現しているのかなどヘテロダイマーが担う役割については明らかではない。

本薬は 17 β -エストラジオールと同様にエストロゲン受容体 α 及び β の両方のエストロゲン受容体に高い親和性を持って結合しその作用を発揮するという点が重要であり、本薬の骨への効果は 17 β -エストラジオールとほぼ同等である。本薬の組織選択的なエストロゲンアゴニスト/ア

ンタゴニスト作用においても、各組織におけるエストロゲン受容体、 β の役割の優位性との間に関連は認められていない。

審査センターは、エストロゲン受容体の親和性についてはヒトエストロゲン受容体及びラットエストロゲン受容体と、違う種由来の受容体を発現させているにも係わらず種差を考慮していないことから、十分に考察されているとは考え難い。しかし、分子生物学的な作用機序について現時点では不明な点が多いとした本回答を了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 吸収

雌ラットに本薬 1、4 及び 16mg/kg を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は、投与後 1 時間付近でピークを示した後再度増加し、4 時間後に T_{max} に達し、3.6～4.4 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で減衰した。1、4 及び 16mg/kg 投与時における血漿中未変化体濃度の C_{max} はそれぞれ 4、31 及び 198ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 43、241 及び 1630ng・hr/mL であり、用量の増加に伴い用量比以上の増加を示した。申請者は 2 箇所ピークが認められたことに関し、腸肝循環によるものと考察している。一方、未変化体、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の合計濃度(以下、TRHP)の T_{max} は投与 30 分～1 時間であり、 $t_{1/2}$ は 3.2～5.6 時間であった。未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は TRHP のそれぞれ約 12～36%及び約 32～44%であった。

雌サルに ^{14}C 標識した本薬 4mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射活性物質濃度は、投与後 2 時間で T_{max} に達し、27.8 時間の $t_{1/2}$ で減衰した。一方、血漿中未変化体濃度及び血漿中 TRHP 濃度は、それぞれ投与後 1 時間及び 2 時間で T_{max} に達し、13.9 時間及び 28.3 時間の $t_{1/2}$ で減衰した。血漿中放射活性物質濃度の C_{max} 時点においては 84%が TRHP であり、 $AUC_{0-\infty}$ の比較では、TRHP が全放射活性物質の 71%を占めていたのに対し、未変化体は 3.5%であった。

雌ラットに本薬 0.005、0.04、0.4 及び 1.0% (それぞれ 3.2～4.8、26～39、254～373 及び 665～899mg/kg/日に相当) の濃度で 3 カ月間混餌投与した反復投与毒性試験において、血漿中未変化体及び TRHP 濃度は 6 日以内に定常状態に達し、90 日後における未変化体の AUC_{0-24hr} はそれぞれの投与群において、97、955、6187 及び 6506 ng・hr/mL、TRHP の AUC_{0-24hr} はそれぞれの投与群において、362、3240、16816 及び 32915 ng・hr/mL であり、未変化体の AUC_{0-24hr} は TRHP の 20～37%であった。

雌サルに本薬 100、300 及び 1000mg/kg (最高用量は毒性発現のために試験 15 日に 600mg/kg に減量) を 1 カ月間経口投与した反復投与毒性試験において、単回投与後(投与初日)での 100 及び 300mg/kg 投与群における血漿中未変化体濃度の C_{max} はそれぞれ 10 及び 48 ng/mL、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 175 及び 775 ng・hr/mL であり、血漿中 TRHP 濃度の C_{max} はそれぞれ 694 及び 1654 ng/mL、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 7870 及び 22458 ng・hr/mL であった。未変化体及び TRHP の血漿中濃度は、試験 14 日以内に定常状態に達していた。28 日後における 100 及び 300 mg/kg 投与群における血漿中未変化体濃度の C_{max} はそれぞれ 35 及び 301ng/mL、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 524 及び 3497ng・hr/mL であり、血漿中 TRHP 濃度の C_{max} はそれぞれ 2245 及び 4961 ng/mL、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 19985 及び 83801ng・hr/mL であった。また、28 日後における未変化体の AUC_{0-24hr} は TRHP の 2～4%であった。

卵巣切除サルに本薬 1 及び 5mg/kg を 2 年間連日経口投与した薬理試験において、試験 30 日、315 日及び 675 日で、経時的に血漿中未変化体及び TRHP 濃度 (C_{max} 及び AUC_{1-48hr}) が増加する傾向は認められなかった。675 日後における 1 及び 5mg/kg 投与群における血漿中未変化体濃度の C_{max} はそれぞれ 3 及び 5ng/mL、 AUC_{1-48hr} はそれぞれ 105 及び 145ng•hr/mL であり、血漿中 TRHP 濃度の C_{max} はそれぞれ 49 及び 151ng/mL、 AUC_{1-48hr} はそれぞれ 1514 及び 2783 ng•hr/mL であった。

胆管カニューレを挿管した雌ラットに、 ^{14}C 標識した本薬 4mg/kg を単回経口投与した時、放射活性物質の 79% が胆汁中に排泄されることが確認されたことから、申請者は、ラットにおける本薬の経口投与による吸収率は 79% 以上であると考えている。

雌サルに ^{14}C 標識した本薬 4mg/kg を単回静脈内及び経口投与した時、血漿中放射活性物質濃度の $AUC_{0-∞}$ はそれぞれ 6002 及び 3697ng eq•hr/mL であり、吸収率は 62% と計算された。一方、血漿中未変化体濃度の $AUC_{0-∞}$ はそれぞれ 2614 及び 129ng•hr/mL であり、生体内利用率は 5% と計算された。

(2) 分布

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 4mg/kg を単回経口投与した時、放射活性は消化管（胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸）で高かった以外では、肝臓、下顎線、骨髄、脾臓、肺及びハーダー腺で $AUC_{0-∞}$ が 10µg eq•hr/g を上回った。すべての組織で T_{max} は 8 時間以内であり、 T_{max} が 2 時間である組織が多かった。下顎線における放射活性物質濃度は持続し ($t_{1/2}$ が 92 時間)、データは示されていないが、申請者は、この放射能は有機溶媒抽出されることから組織中の蛋白と不可逆的に結合している訳ではないと説明している。血液、脳幹、大脳、眼球及び白色脂肪での放射活性は低かった。血液中放射活性物質濃度は T_{max} (0.5 時間) の時点では 0.079µg eq/mL であり、これは血漿中放射活性物質濃度 0.141µg eq/mL の 56% に相当する。申請者は、この差 44% がラットのヘマトクリット値にほぼ等しいことから、本薬は主として血漿成分に分配すると考えている。

本薬のラット、サル及びヒト血漿蛋白に対する結合が超遠心分離法により検討されている。未変化体と血漿蛋白との結合率は 1.5 ~ 100ng/mL の濃度範囲で、濃度に関係なく、ラット血漿では 97.1 ~ 97.2%、サル血漿では 96.8 ~ 97.3%、ヒト血漿では 97.5 ~ 97.7% であった。また、本薬の 4'-グルクロン酸抱合体 (M1) 及び 6'-グルクロン酸抱合体 (M2) とサル及びヒト血漿蛋白との結合率は、約 200ng/mL の濃度において約 99% であった。

(3) 代謝

雌マウス、雌ラット及び雌サルに本薬 4mg/kg を単回経口投与し、採取された血漿、尿及び胆汁（ラットのみ）中の代謝物について検討されている。代謝物のほとんどはグルクロン酸抱合体であり、本薬の 4'-グルクロン酸抱合体 (M1)、6'-グルクロン酸抱合体 (M2) 及び 6,4'-ジグルクロン酸抱合体 (M3) の 3 種類が同定された。マウス及びサルの血漿及び尿並びにラットの血漿及び胆汁では、これら 3 種類のグルクロン酸抱合体で放射活性物質の大部分を占めたが、ラットの尿ではこれらの抱合体に加え未変化体も認められた。マウス、ラット及びサルの血漿中では M2 が主代謝物であり、血漿中 TRHP に対する未変化体の割合は、マウス、ラット及びサルでそれぞれ 1 ~ 7、16 ~ 38 及び 2 ~ 7% であった。なお、ラットの胆汁及びサルの尿中からは微量の 6-硫酸抱合体 (M4) が検出された。一方、いずれの動物種においても酸化代謝物（チトクローム

P450 による代謝物)は認められていない。

雌ラット及び雌サル由来の肝ホモジネートミクロソーム分画及び腸粘膜ホモジネート S9 分画を用い、¹⁴C 標識した本薬の *in vitro* におけるグルクロン酸抱合について検討されている。両動物種の両分画ともに 4'-グルクロン酸抱合体 (M1) 及び 6-グルクロン酸抱合体 (M2) が生成された。ラット肝ミクロソーム分画を用いたときの未変化体から M1 及び M2 への基質効率 (V_{max}/K_m) はともに小さく、ラット腸粘膜 S9 分画を用いたときも M1 及び M2 が生成したがその生成量はごくわずかであり V_{max}/K_m は計算できなかった。サル肝ミクロソーム分画を用いたときの未変化体から M1 への V_{max}/K_m は未変化体から M2 の場合の 1.6 倍であった。サル腸粘膜 S9 分画では未変化体から M1 及び M2 への V_{max}/K_m はほぼ同程度であり、肝ミクロソーム分画の約 3 倍であった。これらの結果より、申請者は、サルにおいて本薬がグルクロン酸抱合を受ける部位としては腸粘膜が主要な役割を果たしていると考えている。

卵巣切除ラットに ³H 標識した本薬の 6-グルクロン酸抱合体 (M2) 1.6 µg/kg を静脈内投与し、30 分後に血清及び組織を採取し、これらの組織中の放射活性及び各代謝物の割合を調べることで、本薬のグルクロン酸抱合体から未変化体へ変換する可能性が検討されている。血清中では投与した放射活性物質の 87% が M2 のままであり、未変化体への変換は 2.1% であったのに対し、骨では投与した放射活性物質の 24%、子宮では 14% が未変化体であった。肝臓では 23% が未変化体へ変換したほか、6-硫酸抱合体 (M4) も 14% 検出された。この結果より、申請者は、代謝物が生体内で未変化体へもどる可能性があると考えている。

雌ラットに本薬 0.001 ~ 1.0% (0.8 ~ 748mg/kg に相当) を 3 カ月間混餌投与した反復投与毒性試験において、肝薬物代謝酵素系に対する作用が検討されている。総肝チトクローム P450 量及び 7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ (EROD、CYP1A) に変化は認められなかったが、ベンズフェタミン N-デメチラーゼ (BND、CYP2B) 活性は 0.4 (300mg/kg に相当) 及び 1.0% (748mg/kg に相当) の用量群で増加が認められた。また、エリスロマイシン N-デメチラーゼ (END、CYP3A) 活性は 0.04% (30mg/kg に相当) 以上の 4 用量群で低下したが用量依存性は明らかでなかった。以上の結果から、申請者は、本薬の長期投与によっても肝薬物代謝に臨床上問題となるような変化が起きる可能性は低いと考えている。

雌サルに本薬 100 ~ 1000mg/kg を 1 カ月間経口投与した反復投与毒性試験において、総肝チトクローム P450 量並びに EROD、BND 及び END 活性に影響は認められなかった。

(4) 排泄

雌サルに ¹⁴C 標識した本薬 4mg/kg を単回経口投与した時、5 日間で投与した放射活性物質の大半が、さらに 10 日間で 87% が回収された。主排泄経路は糞中で 84% が回収されたが、尿中からは 4% が回収されたのみであった。また、雌サルに ¹⁴C 標識した本薬 4mg/kg を単回静脈内投与した時においても、10 日間で糞中から 90% が回収され、尿中からは 5% が回収されたのみであった。

胆管カニューレを挿管した雌ラットに ¹⁴C 標識した本薬 4mg/kg を単回経口投与した時、投与した放射活性物質の 79% が胆汁から、20% が糞中から回収された。

胆管カニューレを挿管した雌ラットに ¹⁴C 標識した本薬 4mg/kg を単回経口投与し、採取した胆汁を別の胆管カニューレを挿管した雌ラットの十二指腸内に投与した時、投与後 72 時間までに放射活性物質の 97% が回収され、そのうち 31% が胆汁から回収された。

(5) ヒトにおける薬物動態

日本人閉経後健康女性 52 例を対象に本薬 120 mg を空腹時に単回経口投与した試験 (試験、添付資料ト-1) において、血漿中未変化体濃度推移には複数のピークが認められ、 T_{max} は 1~24 時間 (中央値は 8.1 時間)、 $t_{1/2}$ は 15.8~103.9 時間 (調和平均値は 24.3 時間) であり、大きな個体間変動が認められた。 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及びみかけの分布容積 (V_d/F) はそれぞれ 1.635ng/mL、55.9ng·hr/mL 及び 2066L/kg であった。大きな個体間変動に関して、申請者は、本薬の生物学的利用率が低いこと、腸管循環すること及び未変化体と代謝物が相互変換すること等が関与していると考察している。

欧米人閉経後健康女性 35 例を対象に本薬 120 mg を空腹時に単回経口投与した試験 (試験、添付資料ト-2) において、血漿中未変化体濃度推移には複数のピークが認められ、 T_{max} は 1~72 時間 (中央値は 9.0 時間)、 $t_{1/2}$ は 14.2~84.9 時間 (調和平均値は 29.2 時間) であり、大きな個体間変動が認められた。 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び V_d/F はそれぞれ 0.828 ng/mL、52.2 ng·hr/mL 及び 2261L/kg であった。

欧米人閉経後健康女性 8 例を対象に本薬 1.0 mg を単回静脈内投与し、13 - 16 日後に本薬 120 mg を空腹時単回経口投与した試験 (試験、添付資料ヘ-21) において、投与用量で補正した血漿中未変化体濃度の静脈内投与時及び経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1582 及び 31.5 (ng·hr/mL)/(mg/kg) であり、経口投与時の絶対的生物学的利用率は 2.0% と算出された。一方、投与用量で補正した血漿中 TRHP 濃度の静脈内投与時及び経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 7925 及び 4779 (ng·hr/mL)/(mg/kg) であり、血漿中 TRHP 濃度に基づく経口投与時の吸収率は 63% と算出された。

欧米人健康成人 4 例 (男性 3 例及び閉経後女性 1 例) を対象に、 ^{14}C 標識した本薬 199.7 mg (107.6 μ Ci) を含有するアルコール性水溶液を単回経口投与した試験 (試験、添付資料ヘ-22) において、血漿中総放射活性並びに未変化体、4'-グルクロン酸抱合体 (M1)、6-グルクロン酸抱合体 (M2) 及び TRHP の血漿中濃度はいずれも 0.5 時間で T_{max} に達した。血漿中総放射活性並びに血漿中未変化体、M1、M2 及び TRHP 濃度の未変化体換算値での C_{max} はそれぞれ 2188 並びに 12.6、2107.3、254.8 及び 2339.5 ng eq/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 13586 並びに 136.6、7691、1761 及び 11941 ng eq·hr/mL であり、未変化体の V_d/F は 601 L/kg であった。血漿中総放射活性並びに血漿中未変化体、M1、M2 及び TRHP 濃度の終末相における消失半減期の調和平均値はそれぞれ 21.8 並びに 19.7、15.6、17.6 及び 18.4 時間であった。なお、加水分解した血漿から TRHP 濃度の約 20% は 6, 4'-ジグルクロン酸抱合体 (M3) であることが示唆された。6-硫酸抱合体 (M4) 及び酸化代謝物 (チトクローム P450 による代謝物) は検出されなかった。また、投与 5 日以内に糞便中に 50~79%、尿中に 3.3~5.5 % の放射活性が排泄され、糞便中には主に未変化体が認められた。

欧米人閉経後健康女性 14 例を対象に、空腹時に本薬 120 mg の単回経口投与を 21 日間の休薬期間を挟んで 2 回実施した試験 (試験、添付資料ヘ-23) において、血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の個体内変動係数はそれぞれ 28.4 及び 32.3 %、個体間変動はそれぞれ 37.2 及び 40.0 % であった。

欧米人閉経後健康女性 13 例を対象に、10 時間以上の空腹条件下で本薬 120 mg を単回経口投

与し、投与の約 4 時間後に昼食を摂取した試験 (試験、添付資料へ-24) において、血漿中未変化体濃度の最初のピーク時間及び血漿中 4'-グルクロン酸抱合体(M1)濃度の T_{max} は投与約 1 時間後であった。これらに関し、申請者は、本薬の初期吸収と初回通過効果により生成された M1 のピークであると考えている。また、血漿中未変化体濃度の T_{max} は、昼食を摂取した約 1~2 時間後である投与後 6 時間に認められた。この結果より、申請者は、本薬のグルクロン酸抱合体が、胆嚢収縮により胆汁とともに腸内に排出され、腸内において速やかに加水分解した後に未変化体として再吸収されると考察している。

欧米人閉経後健康女性 14 例を対象に、10 時間の空腹条件下と一晚絶食後に食直前投与した食事摂取条件下で、本薬 120 mg を単回経口投与しクロスオーバー法にて比較した試験 (試験、添付資料へ-25) において、食事摂取条件下における血漿中 TRHP 濃度の最初のピーク及び AUC_0 は空腹条件下に比較してそれぞれ 64% 及び 20% 増加した。一方、食事摂取条件下における血漿中未変化体濃度の最初のピーク及び AUC_0 は空腹条件下に比較してそれぞれ 50% 及び 16% 増加した。申請者は、この結果を用いて本薬 120 mg を 1 日 1 回反復投与した時の定常状態における血漿中未変化体濃度推移をシミュレーションし、定常状態における平均血漿中未変化体濃度 ($C_{ss,ave}$) が空腹条件下で 2.2 ng/mL、食事摂取条件下で 2.5 ng/mL となることを示し、個体内変動に比較して食事の影響による血漿中薬物濃度の変動は小さく、本薬は食事の時間に関係なく投与可能であると判断している。

日本人閉経後健康女性 16 例を対象に、本薬 30 mg、60 mg、120 mg 及び 150 mg をそれぞれ 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験 (試験、添付資料ト-3) において、13 回目の投与直前、14 回目の投与直前及び 14 回目の投与 24 時間後の最低血漿中未変化体濃度を比較したところ、ほぼ定常状態に達していることが示された。30 mg、60 mg、120 mg 及び 150 mg 投与群における 14 日間反復経口投与後の血漿中未変化体濃度の定常状態 C_{max} ($C_{ss,max}$) はそれぞれ 0.938、1.750、2.924 及び 3.299 ng/mL、定常状態トラフ値 ($C_{ss,min}$) はそれぞれ 0.560、1.099、1.947 及び 2.029 ng/mL、定常状態 AUC (AUC_{ss}) はそれぞれ 17.4、33.2、56.8 及び 63.0 ng·hr/mL であり、臨床用量である 60 mg 以下では用量比例性が認められた。一方、未変化体のみかけのクリアランス ($CL_{p,ss}/F$) は、30 mg 群と 60 mg 群では差は認められなかったが、30 mg 群に比較して 120 mg 群 (1.23 倍) 及び 150 mg 群 (1.36 倍) では統計学的に有意に増大した。また、 AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ には大きな個体間変動 (CV 値で 34 ~ 47%) が認められた。

欧米人閉経後健康女性 16 例を対象に、本薬 30 mg、60 mg、120 mg 及び 150 mg をそれぞれ 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験 (試験、添付資料ト-4) において、13 回目の投与直前、14 回目の投与直前及び 14 回目の投与 24 時間後の最低血漿中未変化体濃度を比較したところ、ほぼ定常状態に達していることが示された。30 mg、60 mg、120 mg 及び 150 mg 投与群における 14 日間反復経口投与後の血漿中未変化体濃度の $C_{ss,max}$ はそれぞれ 0.834、1.324、2.364 及び 2.824 ng/mL、 $C_{ss,min}$ はそれぞれ 0.518、0.865、1.405 及び 1.748 ng/mL、 AUC_{ss} はそれぞれ 14.8、25.6、44.1 及び 52.0 ng·hr/mL であった。血漿中 TRHP 濃度に対する未変化体濃度の比は、投与用量に依存せず $C_{ss,min}$ で 0.61 ~ 0.68、 AUC_{ss} で 0.60 ~ 0.69 とほぼ一定であった。一方、未変化体のみかけのクリアランス ($CL_{p,ss}/F$) は、30 mg 群と 60 mg 群では差は認められなかったが、30 mg 群に比較して 120 mg 群 (1.45 倍) 及び 150 mg 群 (1.29 倍) では統計学的に

有意に増大した。また、 AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ には大きな個体間変動 (CV 値で 34 ~ 47%) が認められた。

日本人閉経後骨粗鬆症患者 284 例を対象とした国内ブリッジング試験 (試験、添付資料ト-11) において、薬物動態解析用の血漿サンプルを 12 カ月間 (投与後 12 週、24 週、40 週及び 52 週) にわたって採取し、適切な投薬と採血が実施された 178 例 (本薬 60 mg/日 [n = 86]、120 mg/日 [n = 92] : 47 - 79 歳 : 35 - 71 kg : CGLF 24.4 - 94.0 mL/min) の測定値を用いて NONMEM を用いた母集団薬物動態解析が実施されている。本試験において、本薬 60 mg 及び 120 mg を反復経口投与した時の定常状態における血漿中未変化体濃度の平均値はそれぞれ 1.35 ng/mL 及び 2.22 ng/mL であった。一次吸収過程を含む 1 - コンパートメントモデルを基本モデルとして、クリアランス、分布容積、吸収速度定数及び絶対的生物学利用率が薬物動態パラメータとして選択された。共変量となる可能性のある因子として、投与量、年齢、体重、CGCL (Cockcroft-Gault 法によるクレアチンクリアランス推定値)、CGLF (除脂肪体重に基づく CGCL)、喫煙状態及び飲酒の習慣などが評価されているが、いずれの因子も共変量として最終モデルに含まれず、本薬のクリアランスと肝機能 (血清ビリルビン濃度、ALT、AST) にも統計学的に有意な関係は認められなかったことより、基本モデルが最終モデルとして採用された。構築した最終モデルより算出したクリアランス推定値を用いて、本薬 60 及び 120 mg を反復経口投与した時の各被験者より求めた 24 時間の投与間隔における定常状態の平均血漿中未変化体濃度 ($C_{ss,B}$) を計算したところ、投与例の約 95% に相当する $C_{ss,B}$ の許容区間は本薬 60 mg 経口投与時に 0.69 ~ 2.63 ng/mL (中央値 1.36 ng/mL)、120 mg 経口投与時に 1.28 ~ 4.17 ng/mL (中央値 2.36 ng/mL) と算出された。

欧米人閉経後骨粗鬆症患者 7705 例を対象とした海外第 相試験 (試験、添付資料ト-10) において、薬物動態解析用の血漿サンプルを 36 カ月間 (投与後 3、6、12、18、24 及び 36 カ月) にわたって採取し、適切な投薬と採血が実施された 1712 例 (本薬 60 mg/日 [n = 861]、120 mg/日 [n = 851] : 45 - 81 歳 : 34 - 131 kg : CGLF 17.1 - 68.4 mL/min) の測定値を用いて NONMEM を用いた母集団薬物動態解析が実施されている。本試験において、本薬 60 mg 及び 120 mg を反復経口投与した時の定常状態における平均血漿中未変化体濃度はそれぞれ 1.09 ng/mL 及び 2.05 ng/mL であり、その個体内変動係数は 40% であった。また、定常状態における平均血漿中 TRHP 濃度は 60 mg 投与群及び 120 mg 投与群でそれぞれ 188.0 ng/mL 及び 323.5 ng/mL であり、その個体内変動係数は 47% であった。一次吸収過程を含む 1 - コンパートメントモデルを基本モデルとして、クリアランス、分布容積、吸収速度定数及び絶対的生物学利用率が薬物動態パラメータとして選択された。共変量となる可能性のある因子として、投与量、年齢、体重、飲酒の習慣、喫煙状態、クレアチンクリアランス及び人種等が評価されたが、年齢、CGLF、喫煙のみがクリアランスに対する共変量として最終モデル中に含まれた。基本モデルと最終モデルのクリアランスの個体間変動を比較した結果、これら共変量はクリアランスの個体間変動の約 2% (CV%) のみを説明可能であり、本母集団薬物動態モデルに及ぼす共変量の影響は小さいと考えられている。構築した最終モデルより算出したクリアランス推定値を用いて、本薬 60 及び 120 mg を反復経口投与した時の各被験者より求めた 24 時間の投与間隔における定常状態の平均血漿中未変化体濃度 ($C_{ss,B}$) を計算したところ、インデックスデータセット (最大データセットから無作為分割された 1285 例) の患者の約 95% を占める $C_{ss,B}$ 値の範囲は、本薬 60 mg 経口投与時に 0.36 ~ 1.98 ng/mL (中央値 1.07 ng/mL)、120 mg 経口投与時に 0.65

~ 3.71 ng/mL (中央値 1.99 ng/mL) と算出された。

日本人 15 例及び欧米人 15 例の閉経後女性より得られた血漿を ^3H 標識した本薬 1.10 ng/mL とインキュベートし、*in vitro* 超遠心法を用いて本薬の血漿蛋白結合が検討されている。血漿蛋白結合率は、日本人血漿において 97.7 % (96.6 ~ 98.5 %)、欧米人血漿において 97.5 % (96.2 - 98.5 %) であった。

欧米人健康成人 4 例 (男性 3 例及び閉経後女性 1 例) より得られた血漿を ^3H 標識した本薬とインキュベートし、*in vitro* 超遠心法を用いて本薬の血漿蛋白結合が検討されている。血漿蛋白結合率は ^3H 標識した本薬 0.1 ~ 10 ng/mL の濃度範囲において 95% を上回り、4'-グルクロン酸抱合体 (M1) 800ng/mL 及び 6-グルクロン酸抱合体 (M2) 200ng/mL 存在下においても血漿蛋白結合率に影響は認められなかった。 ^3H 標識した本薬とアルブミンとの結合率は 99.6 %、 α -1-酸性糖蛋白との結合率は 88.9% であった。

欧米人健康成人 8 例 (女性 5 例及び男性 3 例) 並びに肝硬変患者 9 例 (女性 5 例及び男性 4 例) を対象に、本薬 60 mg を単回経口投与した試験 (試験、添付資料へ-29) において、未変化体及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移は、健康成人に比較して肝硬変患者で高値を示した。除脂肪体重 (LBW) で調整した薬物動態パラメータについて群間の対比較を行った結果、肝硬変患者における血漿中未変化体濃度の C_{\max} 及び AUC_{0-} の最小二乗平均値は、健康成人に比較して C_{\max} は約 2.1 [90%信頼区間 1.09 - 4.04] 倍、 AUC_{0-} は約 2.5 [90%信頼区間 1.39 - 4.49] 倍を示した。また、血漿中 4'-グルクロン酸抱合体 (M1) 及び TRHP 濃度についても同様の傾向を示した。肝硬変患者の $\text{CL}_{\text{p}}/\text{F}$ と V_{d}/F の最小二乗平均値は健康成人に比較して 1/2 以下であったが、肝硬変患者の血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体濃度の消失速度は健康成人と同程度であった。申請者は、健康成人と肝硬変患者での血漿中未変化体の薬物動態の差は、肝硬変患者の肝臓におけるグルクロン酸抱合体の分布容積が健康人に比較して小さいことに起因すると考察している。また、LBW で調整した血漿中未変化体、M1 及び TRHP 濃度の AUC_{0-} と血清中総ビリルビン濃度に統計学的に有意な関係が認められた。これらの結果より、申請者は、血清中総ビリルビンが正常上限値 (1.0 mg/dL) 以上の患者においては、血漿中未変化体の AUC_{0-} が上昇する可能性があり、本薬の投与回数の減少を考慮する必要があると判断している。本薬 60 mg を反復経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移についてシミュレーションした結果によると、本薬 60 mg を健康成人に 1 日 1 回反復経口投与した場合と肝硬変患者に隔日反復経口投与した場合の定常状態における血漿中未変化体濃度は同レベルとされている。

欧米人健康成人男性 10 例 ($\text{CGCL} > 80\text{mL}/\text{min}$) 及び腎機能障害男性患者 10 例 (中等度腎機能障害 (31 $\text{CGCL} < 50\text{mL}/\text{min}$) 7 例及び重度腎機能障害 ($\text{CGCL} < 30\text{mL}/\text{min}$) 3 例) を対象に、本薬 120 mg を単回経口投与した試験 (試験、添付資料へ-33) において、腎機能障害群における血漿中未変化体濃度推移は、腎機能正常群に比較して高値で推移した。腎機能障害群の C_{\max} 及び AUC_{0-} は腎機能正常群に比較してそれぞれ 1.40 倍及び 2.22 倍であり、また腎機能障害男性群の $\text{CL}_{\text{p}}/\text{F}$ 及び V_{ss}/F は腎機能正常群に比較してそれぞれ 0.49 倍及び 0.71 倍であった。一方、 CGCL の低下に従って C_{\max} 及び AUC_{0-} が上昇する傾向が認められたが、腎機能正常群と腎機能障害群のそれぞれの群内においては、 CGCL と C_{\max} 及び CGCL と AUC_{0-} に関係は認められなかった。また、腎機能障害群における $t_{1/2}$ は腎機能正常群に比較して平均値

で 1.7 倍大きな値となったが、中等度の腎機能障害例 1 例 (CGCL : 43.5 mL/min) の $t_{1/2}$ が 161 時間と他の腎機能障害例に比較して顕著に高値であり、この症例を除外して比較すると腎機能正常群と腎機能障害群で $t_{1/2}$ には差は認められなかった。なお、この除外例に特有の背景は認められず、 $t_{1/2}$ が顕著に高値を示した原因は特定できなかったとされている。以上の結果より、申請者は、腎機能障害者への本薬の投薬は慎重に行う必要があると考えている。

欧米人閉経後健康女性 14 例を対象に、アンピシリン 500mg 1 日 4 回 6 日間投与開始 1 日後に本薬 120 mg を併用単回経口投与し、本薬単独投与時とクロスオーバー法にて比較した試験 (試験、添付資料へ-25) において、アンピシリン併用時では本薬単独投与時に比較し、本薬投与後 4 ~ 24 時間の血漿中未変化体濃度は低下し、 C_{max} は 28%、 AUC_{0-} は 13% 低下した。また、この結果を基に、本薬 1 日 1 回反復投与時のシミュレーションを行ったところ、本薬単独投与時及びアンピシリン併用時における $C_{ss,av}$ はそれぞれ 2.21 及び 1.90ng/mL と算出された。申請者は、アンピシリンが β -グルクロニダーゼを産生する腸内細菌に対して抗菌作用を示すことから、グルクロン酸抱合体から未変化体への加水分解が抑制され、本薬の腸肝循環が抑制されたためと考察している。

欧米人閉経後健康女性 14 例を対象に、本薬 120 mg の単独投与、コレステラミンとの併用投与及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤との併用投与についてクロスオーバー法にて比較した試験 (試験、添付資料へ-24) において、薬物相互作用が検討されている。本薬 120mg を単回経口投与する 4 日前よりコレステラミン (1 包 5 g あたり無水コレステラミン 4 g 含有) の投与を開始し、投与 4 日前は 1 日 1 回 1 包、3 日前は 1 日 2 回 1 包ずつ、2 日前から 3 日後まで 1 日 2 回 2 包ずつ、本薬の投与日は本薬を投与した約 4 時間後及び 10 時間後 (食事の 15 分前) にコレステラミンを投与したところ、コレステラミン併用時では本薬単独投与時に比較し、本薬投与後 4 時間以降の血漿中未変化体濃度は低下し、 AUC_{0-t} は 60% 低下した。また、*in vitro* 試験においてコレステラミンが本薬及び本薬のグルクロン酸抱合体と結合することが確認されている。一方、本薬 120 mg を単回経口投与する 1 日前より 3 日後まで水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤を 1 日 4 回 30cc (又は 15 cc) ずつ投与し、本薬の投与日は本薬の投与 1 時間前にも制酸剤を投与したところ、本薬単独投与時に比較して C_{peak1} 及び AUC_{0-t} に変化は認められず、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤は本薬経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態に影響しないことが示された。

欧米人閉経後健康女性 15 例を対象に、本薬 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、投与開始 11 日目にワルファリン 20mg を単回併用投与した試験 (試験、添付資料へ-30) において、薬物相互作用が検討されている。本薬の反復投与時にワルファリンを単回投与することにより、本薬投与開始 6 日前に検討されたワルファリン単独投与時に比較して血漿中 R-ワルファリン濃度の V_d/F 及び CL_p/F は 7% 低下、 $AUC_{0-\infty}$ は 6% 増加し、血漿中 S-ワルファリン濃度の V_d/F 及び CL_p/F はそれぞれ 14% 及び 10% 低下、 $AUC_{0-\infty}$ は 15% 増加した。また、ワルファリン単独投与時と本薬との併用投与時にプロトロンビン時間のベースライン (PT_b) には差が認められず、最大プロトロンビン時間 (PT_{max}) はワルファリン単独投与時に比較して 10 % 短縮し、プロトロンビン時間反応曲線下面積 (AUC_{PT}) は 8 % 減少した。一方、本薬 120 mg 反復投与時の定常状態における血漿中未変化体濃度はワルファリンの単回投与により影響を受けなかった。

欧米人閉経後健康女性 16 例を対象に、1 ~ 11 日目まで本薬 120 mg 又はプラセボを反復経口投

与し(1~4日目は1日2回、5~11日目は1日1回)、11日目の本薬又はプラセボを経口投与した30分後にメチルプレドニゾロン32mgを単回経口投与した試験(試験、添付資料へ-31)において、薬物相互作用が検討されている。本薬反復投与時にメチルプレドニゾロンを経口投与した時のAUC₀₋、C_{max}及びt_{1/2}は、プラセボ反復投与時にメチルプレドニゾロンを経口投与した時と比較して差は認められなかった。

欧米人閉経後健康女性14例を対象に、本薬60mg単独投与及び炭酸カルシウム500mgとの併用投与について比較した試験(試験、添付資料へ-32)において、薬物相互作用が検討されている。本薬と炭酸カルシウムの併用により、単独投与時に比較して本薬の血漿中未変化体濃度のAUC₀₋は変化しなかったが、C_{max}は29%低下し、T_{max}は7.4時間から13.6時間に遅延した。申請者は、本薬反復投与時の血漿中未変化体濃度推移をシミュレーションした結果も考慮し、本薬と炭酸カルシウムの相互作用は臨床上影響はないと判断している。

日本人閉経後骨粗鬆症患者284例を対象とした国内ブリッジング試験(試験、添付資料ト-11)において、利用可能な血漿中薬物濃度データの存在する被験者データを用いて、母集団薬物動態解析の最終モデルより算出した定常状態における血漿中未変化体濃度(C_{ss,B}値)と有効性(12カ月時点での骨密度(BMD)変化率)の相関関係が検討されている。本薬60mg及び120mgを投与した被験者において、C_{ss,B}値は用量依存的に上昇したが、腰椎BMD変化率は60mgと120mgとで同程度であった。申請者は、本薬60mg及び120mgの投与による薬効強度はほぼ同程度であり、60mg投与により既にプラトーに達していると考えている。

欧米人閉経後骨粗鬆症患者7705例を対象とした海外第 相試験(試験、添付資料ト-10)において、利用可能な血漿中薬物濃度データの存在する被験者データを用いて、母集団薬物動態解析の最終モデルより算出した定常状態における血漿中未変化体濃度(C_{ss,B}値)と有効性(36カ月時点でのBMD変化率)の相関関係が検討されている。本薬60mg及び120mgを投与した被験者において、C_{ss,B}値は用量依存的に上昇したが、腰椎BMD変化率60mgと120mgとで同程度であった。申請者は、本薬60mg及び120mgの投与による薬効強度はほぼ同程度であり、60mg投与により既にプラトーに達していると考えている。

日本人閉経後骨粗鬆症患者284例を対象とした国内ブリッジング試験(試験、添付資料ト-11)において、治験を中止した被験者について、利用可能なすべての血漿中未変化体濃度と、被験者に対する治験の中止(有害事象の発現、治験責任医師/治験分担医師の判断又は被験者の希望)の関係が検討されている。血漿中未変化体濃度(実測値)と治験中止(有害事象の発現、治験責任医師/治験分担医師の判断又は被験者の希望)に統計的に有意な関係は認められなかった。さらに、有害事象の発現に基づき治験を中止した被験者と52週間の投与期間を完了した被験者の血漿中未変化体濃度を比較した結果、統計的に有意な差は認められなかった。有害事象の発現に基づき治験を中止した被験者の血漿中未変化体濃度は、すべて52週間の投与期間を完了した被験者の血漿中未変化体濃度の範囲内であった。また、本薬60mg及び120mg投与群を併合し、あらかじめ特定した有害事象と血漿中未変化体濃度の関係について検討されている。本検討において、海外第 相試験(ト-10*試験)における安全性成績で重視すべき有害事象として特定された、のぼせ、筋肉痙攣、浮腫、糖尿病関連有害事象、乳房に関連した有害事象及び膣・子宮に関連した有害事象が選択され、国内ブリッジング試験において最も発現頻度の高かった腹部に関連した有害事象、両投与群でプラセボ群より2倍程度の発現頻度であった頭痛・片頭痛、プラセボ群との対比較で両投与群で有意に発現頻度の高かった膀胱炎、及び本薬の

* 新薬承認情報提供時に置換えた

体内動態が代謝に依存することから肝機能に関連した有害事象を加え、血漿中未変化体濃度との関連性が検討された。その結果、糖尿病関連有害事象についてのみ統計学的に血漿中未変化体濃度との関連が示唆され、その他の有害事象は、血漿中未変化体濃度との有意な関連は認められなかった。有害事象の発現が認められなかった症例と、特定した有害事象を認めた症例との血漿中未変化体濃度の比較を行ったところ、糖尿病関連を除くすべての有害事象を発現した症例において、高い血漿中未変化体濃度はみられなかった。糖尿病関連有害事象を発現した症例の血漿中未変化体濃度は、有害事象を発現しなかった症例に比して4%高かったが、統計学的に有意ではなかった。

欧米人閉経後骨粗鬆症患者 7705 例を対象とした海外第 Ⅲ 相試験（添付資料ト-10）において、治験を中止した被験者について、利用可能なすべての血漿中未変化体濃度のデータと、被験者に対する治験中止（有害事象の発現による中止、プロトコルの規定に基づく治療効果の欠如を理由とする中止、死亡に基づく中止）との関係が検討されている。有害事象又は死亡により投与が中止された被験者の血漿中未変化体濃度（実測値）と、投与を 36 カ月間継続した被験者の血漿中未変化体濃度の間に統計学的に有意な差は認められなかった。有害事象又は死亡により投与が中止された被験者の血漿中未変化体濃度は、いずれも 36 カ月の投与期間を終了した被験者全体の血漿中未変化体濃度の範囲内であった。一方、プロトコルの規定に基づく治療効果の欠如を理由に治験が中止された被験者の血漿中未変化体濃度は、60mg 投与群において、投与を 36 カ月間継続した被験者に比較して統計的に有意な低下（28%）が認められ、120 mg 投与群においても 22%の低下が認められたが、統計学的に有意ではなかった。ただし、いずれの血漿中未変化体濃度の低下も血漿中薬物動態の個体内変動（31%）以下であった。また、本薬 60 mg 及び 120 mg 投与群を統合し、少なくとも 1%の発現率を示し、さらにプラセボ群と比較して発現率の高い有害事象及び重篤な有害事象と血漿中未変化体濃度の関係について検討されている。本検討において、インフルエンザ様疾患、血管拡張、筋肉痙攣、末梢性浮腫、子宮障害及び糖尿病関連が投与に関連する有害事象として選択された。その結果、血漿中未変化体濃度は筋肉痙攣、血管拡張、末梢性浮腫及び糖尿病関連と統計学的に有意な関係は認められず、これらの有害事象が発現した被験者の血漿中未変化体濃度の平均値及びその範囲は、有害事象の発現しなかった被験者と同程度であった。一方、血漿中未変化体濃度と本薬 60 mg 投与群のインフルエンザ様疾患及び 120 mg 投与群の子宮障害に統計学的に有意な関係が認められたが、いずれの場合も投与に関連する有害事象のない被験者の血漿中未変化体濃度に比較して差が約 10%であり、薬物動態の個体内変動（31%）と比較して小さかった。さらに、重篤な有害事象が発現した症例と重篤な有害事象の発現が認められなかった症例の血漿中未変化体濃度に明らかな差は認められなかった。静脈血栓塞栓症（VTE）〔深在性血栓性静脈炎（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む〕を発症した被験者において、DVT を発症した 3 症例、PE を発症した 1 症例及び RVT を発症した 1 症例で血漿中未変化体濃度が定量可能であったが、いずれの症例においても VTE の認められない被験者の血漿中未変化体濃度の範囲内であった。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、本薬と併用される可能性のある薬物で、胆汁中排泄型薬剤等、薬物相互作用が懸念されるものについて検討し、相互作用の可能性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外第 相試験 (ト - 10* 試験) に参加した被験者のうち、本薬の血漿中未変化体濃度のデータが利用可能であり、かつ治験中に併用薬を服用した患者において、本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられる薬剤及び臨床薬理試験で相互作用を評価済みの薬剤について、これらの薬剤が本薬の血漿中未変化体濃度に及ぼす影響を個別に評価した。本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられる薬剤として、顕著に胆汁に排泄される薬剤 (モルヒネ)、グルクロン酸抱合により高度に代謝される薬剤 (アセトアミノフェン、オキサゼパム、ケトプロフェン、モルヒネ)、蛋白結合率の高い薬剤 (イブプロフェン、ナプロキセン、ジアゼパム、ワルファリン、ゲムフィブロジル) を評価した。また、既に臨床薬理試験において評価した薬剤 (アモキシリン、ジゴキシン、ワルファリン、コレステラミン、グアイフェジン) についても同様に評価を行った。顕著に胆汁に排泄される薬剤及びグルクロン酸抱合により高度に代謝される薬剤は本薬の血漿中未変化体濃度に有意な影響を及ぼさなかった。本薬 120mg を蛋白結合率の高い薬剤と併用した場合、血漿中未変化体濃度はナプロキセンにより 10% 上昇したが、その変化は母集団薬物動態解析において推定された個体内変動 (31%) より小さく、臨床的に影響はないと判断した。また、臨床薬理試験において本薬との併用について評価済みの薬剤は、*in vitro* 試験において本薬及び本薬の代謝物であるグルクロン酸抱合体と結合することが確認されているコレステラミンを除き、いずれの薬剤も本薬の血漿中未変化体濃度に有意な影響を及ぼさなかった。これらの知見は、臨床薬理試験において得られた知見と同様の結果であった。その他、各種薬効別に分類した併用薬が本薬の血漿中未変化体濃度に及ぼす影響を検討したところ、本薬の血漿中未変化体濃度は、NSAIDs の併用により 6% 上昇 (本薬 60 mg 群のみ)、カルシウムチャンネルブロッカーの併用により 9% 上昇 (本薬 120 mg 群のみ)、グアイフェジンの併用により 16% 低下 (本薬 60 mg 群のみ) が認められたが、これらの変動はいずれも母集団薬物動態解析において推定された個体内変動 (31%) より小さく、これら薬剤との併用は臨床的に大きな影響を及ぼさないと判断した。

審査センターは、開発過程で製剤が変更されており、異なる製剤を用いて試験が実施されていることより、それぞれの製剤間の生物学的同等性に問題はなかったか、各試験成績の評価に影響を及ぼしていないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の開発過程で用いられた製剤は、カプセル剤、臨床試験用錠剤、市販用錠剤、円形錠剤の 4 種類である。開発の前期においてはカプセル製剤を使用した。臨床データパッケージの中で、カプセル製剤を用いた主な試験は、忍容性及び骨代謝マーカーによる用量反応試験である試験 (添付資料ト - 5) 及び試験 (添付資料ト - 6) である。その後実施された臨床試験においては、錠剤が用いられた。カプセル剤から錠剤に移行するにあたっては、臨床用試作錠剤を作成し、カプセル剤との生物学的同等性試験を実施した。この試験において、200mg のカプセル剤と 200mg の試作錠剤との比較を行った結果、200mg 錠剤は 200mg カプセル剤に比較して AUC_{0-} が約 1.4 倍高いことが示された。なお、10 mg 及び 50 mg のカプセル剤における生物学的同等性の評価は実施していない。従って、カプセル剤を利用したト - 5* 試験およびト - 6* 試験より得られた前述の結論を、臨床試験用錠剤を用いた臨床試験に定量的に適用することはできないが、得られた結論をその後の臨床試験を計画する際に参照することは十分に可能であると判断した。開発の後期において用いられた剤型はすべて錠剤で、臨床試験用製剤、市販用製剤及び円形製剤の 3 種類であり、含量も 30mg 錠、60mg 錠及び 150mg 錠の 3 種類存在する。このうち、60mg の臨床試験用製剤と市販用製剤、150mg の臨床試験用製剤と市販用製剤及び 30mg 臨床試験用製剤と 60mg 市販用製剤においては生物学的同等性が確認されている。30mg 市販用製剤は

* 新薬承認情報提供時に置換えた

30mg 臨床試験用製剤と比較して、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-} はそれぞれ 1.23 倍、1.18 倍及び 1.18 倍の値を示し、生物学的同等性の基準から逸脱した。しかし、30mg 市販用製剤を使用したのは、外国人の反復投与試験（試験：添付資料ト-4）のみであり、この逸脱が日本人と外国人の有効性・安全性の評価に大きな影響を及ぼさないと考え、本試験の結果を考慮することなく評価を実施した。また、150mg 製剤は低含量製剤との生物学的同等性は検討されていないが、60mg 投与時と比較し、 C_{max} 及び AUC_{0-} が投与量比（2.5 倍）に比較して低値を示し、本臨床試験用製剤を使用した 3 つの臨床試験（ト-7*/ト-8*/ト-9*試験）において母集団薬物動態解析を実施した結果、150 mg 投与時の生物学的利用率（ F_{abs} ）は 30 mg 又は 60 mg 投与時に比較して 0.83 倍を示すと推定された。以上の結果をまとめると、30mg 臨床試験用製剤と 30mg 市販用製剤において生物学的同等性の基準に適合しなかったが、主要な臨床試験の大部分は生物学的同等性の基準に適合した製剤を利用して実施した。また、低用量投与時と比較して生物学的利用率が低下する本薬 150 mg を投与した臨床試験においては、その旨を考慮した上での評価を実施した。一方、わが国における開発の過程で、より服薬しやすいのではとの配慮から、市販用製剤（楕円形）と全く同じ処方で錠剤の形状を円形とした製剤が一部の試験で使用されたが、処方が全く変わらないこと及び製造工程も変わらないことから、円形製剤と市販用製剤は生物学的に同等であると考えた。

審査センターはこれらの回答内容は妥当であると判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された臨床試験成績の概要

国内臨床試験として、第 相試験（単回投与試験、反復投与試験）2 試験、ブリッジング試験（骨粗鬆症治療試験）1 試験、海外臨床試験として第 相試験（単回投与試験、反復投与試験）2 試験、第 相試験（骨代謝マーカーによる用量反応試験、骨組織形態試験、血清脂質及び心血管系危険因子に対する検討試験）4 試験、第 相試験（骨粗鬆症治療（骨折）試験、骨粗鬆症予防試験、子宮に対する安全性試験）6 試験が評価資料として提出された。

(1) Complete Clinical Data Package について

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものである。審査センターは、Complete Clinical Data Package の構成を図 1 のように評価を行い、ブリッジングコンセプト成立の可否も含め、本薬の有効性及び安全性について検討した。

* 新薬承認情報提供時に置換えた

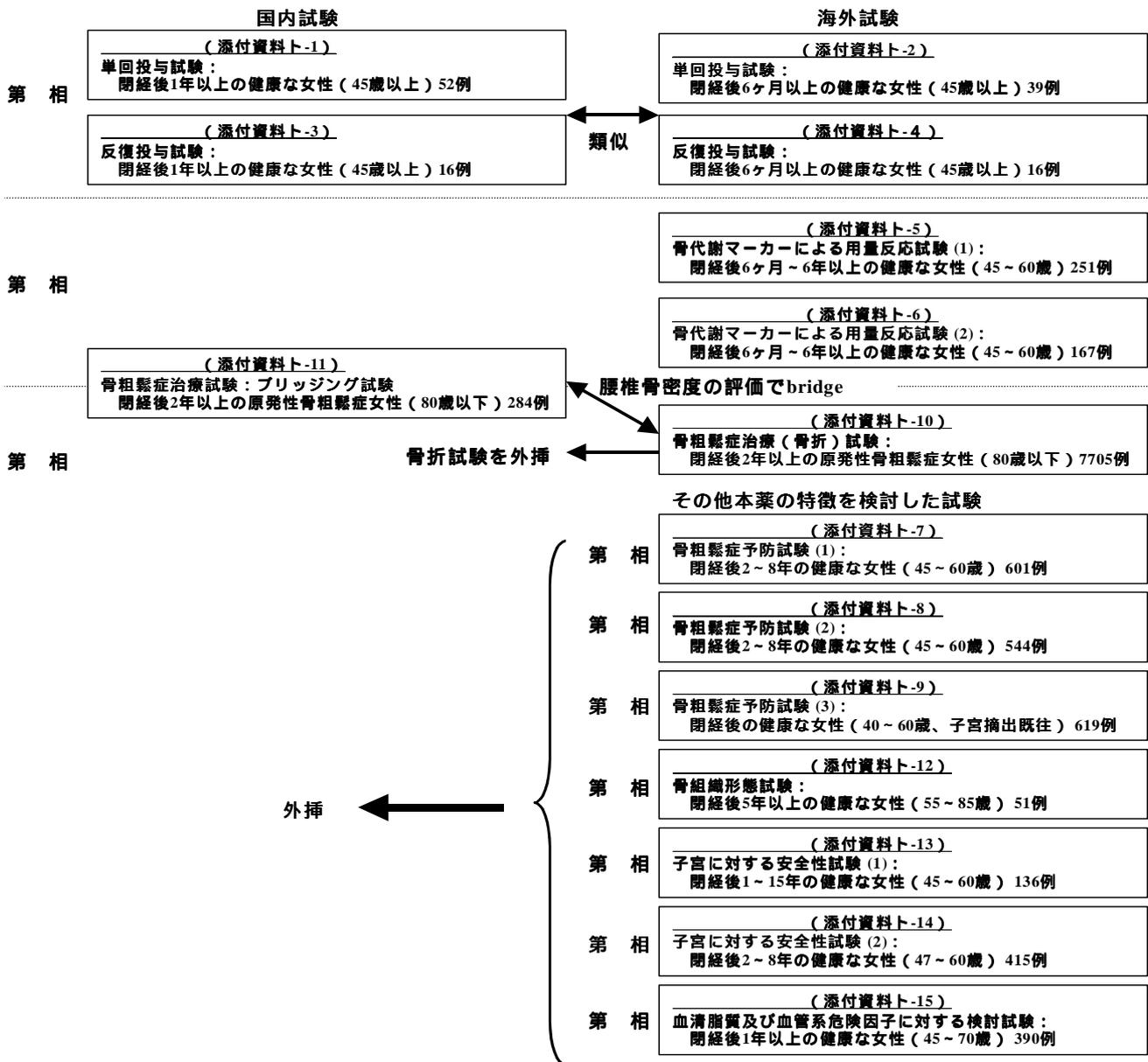


図 1 Complete Clinical Data Package の構成

提出された臨床試験成績の概要は以下のものであった。

(2) 国内臨床試験

1) 第相試験試験成績

第相単回投与試験（：添付資料ト-1）

年齢 48 歳から 73 歳の健康な閉経後女性 52 例を対象に、本薬 30mg 錠と 60mg 錠の生物学的同等性の検証及び日本人における本薬単回投与時の薬物動態を検討することを目的に本薬 120mg（30mg 錠を 4 錠または 60mg 錠を 2 錠）の単回投与を 2 回（休薬期間 14 日間）行うクロスオーバー試験が行われた。有害事象は 52 例中 28 例（53.8%）60 件に認められ、主な有害事

象は、頭痛 6 例 (11.5%)、トリグリセライド上昇 5 例 (9.6%)、血清コレステロール増加 5 例 (9.6%)、
血圧上昇 3 例 (5.8%)、血清カリウム上昇 3 例 (5.8%)、白血球減少 3 例 (5.8%)、発熱 2 例 (3.8%)、
咽頭痛 2 例 (3.8%)、鼻汁 2 例 (3.8%)、胃不快感 2 例 (3.8%)、肩こり 2 例 (3.8%)、白血球増
多 2 例 (3.8%)、BUN 上昇 2 例 (3.8%) であった。有害事象の程度は、頭痛 (2 例)、発熱 (2
例)、咽頭痛 (2 例)、倦怠感 (1 例)、大腿痛 (1 例)、咳 (1 例) 及び鼻汁 (1 例) が中等度、そ
の他はすべて軽度であった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった (薬物動態に
ついてはへ項参照)。

第 相反復投与試験 (: 添付資料ト-3)

年齢 48 歳から 73 歳の健康な閉経後女性 16 例を対象に、日本人における本薬反復投与時の定
常状態における薬物動態及び薬物動態学的パラメータの関係について検討する 4×4 のラテン方格
配置の非盲検無作為化試験が行われた。本薬 30mg (A)、60mg (B)、120mg (C)、150mg (D)
の 4 用量を、それぞれ 1 日 1 回、14 日間反復して ABCD、BDAC、CADB または DCBA の順番
で投与された。有害事象は 16 例中 11 例 (68.8%) 27 件に認められ、主な有害事象は、頭重感、
頭痛、発熱、咳、乳房緊満感、頻尿がそれぞれ 2 例 (12.5%) であった。有害事象の程度は、さ
むけ、発熱、咳、痰、胃痛、便秘及びかぜ症候群の各 1 例が中等度で、その他はすべて軽度であ
った。死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかった (薬物動態についてはへ項参照)。

2)ブリッジング試験

骨粗鬆症治療試験 (: 添付資料ト-11)

本試験は、海外で実施された閉経後骨粗鬆症女性患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討
した臨床試験 (、添付資料ト-10) の結果と比較することを目的としたブリッジ
ング試験である。閉経後 2 年以上で年齢 80 歳以下の閉経後骨粗鬆症女性患者を対象に本薬を 1
年間投与した際の有効性、安全性並びに薬物動態をプラセボと比較検討する多施設共同二重盲検
比較試験が行われた。なお、無作為化にあたって、施設及び椎体骨折の有無による層別割付が確
率的最小化法により行われている。DXA (二重 X 線骨量測定装置) 法による第 2~4 腰椎骨密度
(BMD) の評価が可能な女性で、BMD が若年成人平均値の -2.5SD (標準偏差) 以下の女性が
適格とされ、椎体骨折の有無は問わなかった。プラセボ、本薬 60mg または 120mg のいずれか
が 1 日 1 回 52 週間 (1 年間) 経口投与された。すべての患者にカルシウム (500mg/日) とビタ
ミン D₃ (200IU/日) が投与された。主要評価項目は、DXA 法による第 2~4 腰椎 BMD の投与
開始時からの変化率とされた。

原発性骨粗鬆症を有する閉経後女性 302 例が登録されたが、18 例が治験薬の投与が行われず、
284 例 (プラセボ群 97 例、本薬 60mg 群 92 例及び本薬 120mg 群 95 例) に治験薬が投与された。
投与が行われなかった症例は、投与開始前に同意撤回 14 例 (プラセボ群 3 例、本薬 60mg 群 8
例及び本薬 120mg 群 3 例)、投与開始前に入院 2 例 (本薬 120mg 群) 及び投与開始前に除外基
準に抵触することが確認された 2 例 (本薬 120mg 群) であった。安全性解析対象例は治験薬の
投与が行われた 284 例とされ、これらの患者のうち有効性評価項目において、投与前後の観測値
のどちらかが存在しない 4 例 (途中中止例 1 例を含む) を除外した 280 例 (プラセボ群 97 例、
本薬 60mg 群 90 例、本薬 120mg 群 93 例) が有効性の主要データセット (Full Analysis Set :
FAS) とされた。途中中止例 (37 例) は、患者が治験からの離脱を希望 14 例 (プラセボ群 5 例、
本薬 60mg 群 5 例及び本薬 120mg 群 3 例)、患者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能にな

ったため 1 例（本薬 120mg 群）投与開始後に除外基準に抵触する状態になったため 1 例（本薬 120mg 群）投与開始後に診断の誤りが明らかになったため 3 例（プラセボ群 2 例、本薬 60mg 群 1 例）試験の継続が困難と判断される有害事象が発現したため 18 例（プラセボ群 3 例、本薬 60mg 群 7 例及び本薬 120mg 群 8 例）であった。

有効性について主要評価項目である腰椎 BMD の変化率の評価は、FAS 解析対象例のうち、治験薬投与前後の腰椎 BMD 測定値が揃っている 276 例（プラセボ群 96 例、本薬 60mg 群 89 例及び本薬 120mg 群 91 例）で行われた。各観察時点における BMD の変化率は以下のものであった。治験薬投与前の腰椎 BMD は、プラセボ群で本薬 120mg 群に比べ有意に低値であった。52 週時点の腰椎 BMD の変化率は両本薬群とも有意に増加し、プラセボ群との間に有意差が認められた。本薬 60mg 群と本薬 120mg 群の間に有意差は認められなかった。両本薬群では、腰椎 BMD は 24 週時ですでにプラセボ群と比べ有意に増加し、その後 BMD 増加効果は 52 週時点までにほぼプラトーに達していることが確認された。

表 1 腰椎 BMD の変化率

治療群	治験薬投与前	治験薬投与前からの変化率			
		24 週時	40 週時	52 週時	
プラセボ群	n	96	94	96	96
	平均値 ± 標準偏差	0.645 ± 0.054 g/cm ²	0.745 ± 2.975%	0.257 ± 3.337%	0.005 ± 3.238%
群内比較	p 値	---	0.017	0.452	0.989
本薬 60mg 群	n	89	87	89	89
	平均値 ± 標準偏差	0.658 ± 0.053 g/cm ²	3.312 ± 3.228%	3.678 ± 3.059%	3.536 ± 3.218%
群内比較	p 値	---	<0.001	<0.001	<0.001
v.s. プラセボ	p 値	N.S.	<0.001	<0.001	<0.001
本薬 120mg 群	n	91	89	90	91
	平均値 ± 標準偏差	0.667 ± 0.046 g/cm ²	2.799 ± 2.901%	2.675 ± 3.433%	2.884 ± 2.835%
群内比較	p 値	---	<0.001	<0.001	<0.001
v.s. プラセボ	p 値	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
v.s. 60mg 群	p 値	N.S.	0.286	0.038	0.167

検定方法：群内比較；対応のある t-検定、N.S.：not significant

副次評価項目である 52 週時点の骨代謝マーカー（血清オステオカルシン、骨型アルカリホスファターゼ、尿中 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド、及び尿中 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド）の変化率に関しては、治験薬投与前の尿中 I 型コラーゲン C 末端テロペプチドの中央値がプラセボ群と比べ本薬 120mg 群で有意に低値であった（p 0.05、順位変換データを用いたノンパラメトリックな分散分析）以外は、いずれの骨代謝マーカーにおいても投与群間に有意差は認められなかった。両本薬群において 52 週時点では、すべての骨代謝マーカーの変化率は有意な低下が認められ（p 0.05、符号付順位和検定）その変化率はプラセボ群と比較して有意であった（p 0.05、順位変換データを用いたノンパラメトリックな分散分析）。52 週時点の骨代謝マーカーの変化率において本薬 60mg 群と本薬 120mg 群の間に有意差は認められなかった。

新規椎体骨折の発生頻度に関しては、椎体の X 線フィルムが投与前後で揃った 263 例において、プラセボ群 2 例/92 例（2.2%）、本薬 60mg 群 0 例/83 例（0.0%）及び本薬 120mg 群 1 例/88 例（1.1%）に認められた。

安全性について有害事象の発現率は、プラセボ群で 87.6%（85/92 例）、本薬 60mg 群で 84.8%（78/92 例）及び本薬 120mg 群 86.3%（82/95 例）であり、投与群間で有意差は認められなかった（p=0.851、² 検定）。投与群間に有意差が認められた有害事象は、腹部膨満（プラセボ群 1

例(1.0%)、本薬 60mg 群 0 例(0.0%)及び本薬 120mg 群 5 例(5.3%)及び疲労(プラセボ群 0 例(0.0%)、本薬 60mg 群 0 例(0.0%)及び本薬 120mg 群 4 例(4.2%))であった。プラセボ群との比較において有意差が認められた有害事象は、膀胱炎 Not Otherwise Specified (NOS) (プラセボ群 0 例(0.0%)、本薬 60mg 群 5 例(5.4%)及び本薬 120mg 群 5 例(5.3%))と損傷 NOS (プラセボ群 0 例(0.0%)、本薬 60mg 群 5 例(5.4%)及び本薬 120mg 群 4 例(4.2%))であった。本薬 60mg 群と本薬 120mg 群との比較で有意差が認められた有害事象は、下肢浮腫(プラセボ群 2 例(2.1%)、本薬 60mg 群 6 例(6.5%)及び本薬 120mg 群 1 例(1.1%))であった。死亡例は、本薬 120mg 群の甲状腺癌を発現した 1 例(被験者識別番号: LY-11-032)であった。咽頭痛、頸部・肩に軽度の痛み、嘔声などの症状が本薬投与後 3 カ月程度で発現し、投与期間中に急速に進行して死亡に至ったものである。重篤な有害事象が、プラセボ群 7 例(2.1%) 9 件、本薬 60mg 群 5 例(6.5%) 5 件及び本薬 120mg 群 3 例(3.2%) 3 件の計 15 例 17 件に発現したが、これらの発現率に投与群間で有意差は認められなかった($p=0.452$ 、 χ^2 検定)。本薬 60mg 群で虚血性大腸炎、軟骨損傷、胃癌再発、子宮脱、解離性大動脈瘤、本薬 120mg 群で胃腸障害 NOS、膀胱炎増悪、甲状腺癌が認められた(すべて 1 例)。有害事象による中止例は、プラセボ群 3 例(3.1%)、本薬 60mg 群 7 例(7.6%)、及び本薬 120mg 群 8 例(8.4%)であり、各群間で有意差は認められなかった($p=0.264$ 、 χ^2 検定)。その内訳は、プラセボ群でほてり、上腹部痛及び高血圧増悪、本薬 60mg 群で虚血性大腸炎、嘔気、嘔吐、倦怠感、胃癌再発、皮膚炎及び解離性大動脈瘤、本薬 120mg 群で下肢浮腫、嘔気、肝機能異常、甲状腺癌、頭痛、意識消失、喘息及び声帯障害であった。

臨床検査値項目の異常のうち、グレード 3 の変化であった臨床検査項目はヘモグロビン低下 1 例(プラセボ群)、血小板低下 1 例(本薬 60mg 群)、尿素窒素上昇 1 例(本薬 60mg 群)、カリウム上昇 6 例(プラセボ群 2 例、本薬 60mg 群 2 例及び本薬 120mg 群 2 例)、血糖上昇(プラセボ群 1 例、本薬 60mg 群 1 例及び本薬 120mg 群 1 例)であった。子宮超音波検査において治験薬投与後 36 カ月時点における子宮内膜厚の平均変化量はプラセボ群-0.26mm、60mg 群-0.29mm 及び本薬 120mg 群 0.00mm であった。子宮内膜厚が異常変動と判定されたのは、プラセボ群(97 例)で 0 例、本薬 60mg 群(92 例)で 2 例及び本薬 120mg 群(95 例)で 1 例であった。

(2) 海外試験成績

1) 第 相試験試験成績

第 相単回投与試験() : 添付資料ト-2)

年齢 51 歳から 83 歳の健康な閉経後女性 39 例(投与前中止症例 1 例)を対象に、臨床試験用本薬 60mg 錠と市販用 60mg 錠の生物学的同等性を検討するため、1 回につき本薬 120mg(60mg 錠を 2 錠)を「治験用 - 市販用 - 市販用」或は「市販用 - 治験用 - 治験用」のいずれかの順番で 3 回投与する(休薬期間 14 日間)を行う、単盲検、2 投与順序 2 投与群、3 期クロスオーバー試験が実施された。38 例のうち 24 例(63%) 113 件の有害事象が認められたが、重篤な有害事象や未知の有害事象は認められず、また有害事象による中止例も認められなかった。生理学的検査、体重、及び心電図の結果、並びに併用薬に関する情報から安全性上問題となる所見は認められなかった。また、臨床検査項目において臨床的に問題となる変動は認められなかった(薬物動態についてはへ項参照)。

第 相反復投与試験() : 添付資料ト-4)

年齢 45 歳から 72 歳の健康な閉経後女性 16 例（投与前中止症例 1 例、投与後中止例 2 例）を対象に、本薬 30mg、60mg、120mg、150mg の 4 用量を、それぞれ 1 日 1 回、14 日間反復投与し、本薬反復投与時の定常状態における薬物動態を検討する 4×4 のラテン方格配置の試験が実施された。13 例において計 147 件の有害事象が認められたが、重篤な有害事象や未知の有害事象は認められなかった。投与後中止例は 120mg 投与群で頭痛のために中止及び服薬規定違反のため中止が各々 1 例であった。生理学的検査、体重、及び心電図の結果、並びに併用薬に関する情報から安全性上問題となる所見は得られなかった。また、臨床検査項目において臨床的に問題となる変動は認められなかった（薬物動態についてはへ項参照）。

2) 第 相試験試験成績

骨代謝マーカーによる用量反応試験（1）（：添付資料ト-5）

健康な閉経後女性における骨代謝及び血清脂質に対する本薬 200mg 及び 600mg の 1 日 1 回投与の効果及び安全性を結合型エストロゲン及びプラセボと比較することを目的に二重盲検無作為化並行群間比較試験が行われた。なお、無作為化にあたって、施設による層別割付が置換ブロック法により行われている。本薬は乳癌の治療薬としての開発過程において、健康な閉経後女性 9 例を対象に 1 日 200mg から 600mg の本薬を計 20 日間経口投与し、薬物動態と忍容性を検討する海外第 相臨床試験（、非提出資料）が既に行われており、その忍容性が確認されていた。自然閉経または外科的手術（子宮摘出術）による閉経後 6 カ月以上 6 年以下の、年齢 45 歳以上 60 歳以下の健康な女性 251 例が登録された。64 例がプラセボ群、60 例が本薬 200mg 群、63 例が本薬 600mg 群及び 64 例が結合型エストロゲン（0.625mg）群に割り付けられ、各々 1 日 1 回 8 週間の経口投与が行われた。治験期間中に 14 例が治験を中止し、その理由は有害事象による中止 11 例（プラセボ群 2 例、本薬 200mg 群 2 例、本薬 600mg 群 2 例及び結合型エストロゲン群 5 例）、治験初期に追跡不能による中止 2 例（結合型エストロゲン群）及び治験実施計画書違反 1 例（本薬 200mg 群）であった。

主要評価項目は、骨代謝マーカー（血清オステオカルシン、骨型アルカリホスファターゼ、尿中ヒドロキシプロリン/クレアチニン比及び尿中ピリジノリン架橋/クレアチニン比）と総コレステロールの治験薬投与前から投与後 8 週時までの変化量とされた。血清オステオカルシンの平均変化量は本薬 600mg 群と結合型エストロゲン群でプラセボ群と比較して有意な低下を認めた（ $p < 0.05$ 、順位変換後の分散分析における LSD）。骨型アルカリホスファターゼの平均変化量はすべての群において上昇したが、投与群間で有意差は認められなかった。尿中ヒドロキシプロリン/クレアチニン比の平均変化量は本薬 200mg 群及び結合型エストロゲン群で低下したが、投与群間で有意差は認められなかった。尿中ピリジノリン架橋/クレアチニン比の平均変化量は、両本薬群及び結合型エストロゲン群で低下し、プラセボ群と比較して有意な低下であった（ $p < 0.05$ 、順位変換後の分散分析における LSD）。

有害事象は、プラセボ群で 79.9%（51/64 例）、本薬 200mg 群で 80.8%（48/60 例）、本薬 600mg 群で 87.3%（55/63 例）及び結合型エストロゲン群で 84.4%（54/64 例）に認められた。心血管系の有害事象の発現率に投与群間で有意差を認めた（プラセボ群 7 例（10.9%）、本薬 200mg 群 10 例（16.7%）、本薬 600mg 群 16 例（25.4%）及び結合型エストロゲン群 4 例（6.3%）； $p=0.016$ 、²検定）。

心血管系の有害事象のうち両本薬群で発現率が高かったのは血管拡張（ほてり等）であり、本薬 200mg 群 8/60 例（13.3%）及び本薬 600mg 群 16/63 例（25.4%）であったのに対

し、プラセボ群は 6/64 例 (9.4%)、結合型エストロゲン群は 2/64 例 (3.1%) であった。いずれの投与群においても血管拡張はほとんどが軽度であり、重篤な有害事象とされたものはなく、中止例も認められなかった。本試験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 251 例のうち 8 例 (3.2%) に発現した。本薬 200mg 群に高トリグリセリド血症、プラセボ群に過量投与、悪性リンパ腫、甲状腺機能亢進症、結合型エストロゲン群に細菌性肺炎、脳卒中、卵巣癌、うつ状態を各 1 例認めた。有害事象による治験の中止は、251 例のうちプラセボ群 2 例 (3.1%)、本薬 200mg 群 2 例 (3.3%)、本薬 600mg 群 2 例 (3.2%) 及び結合型エストロゲン群 5 例 (7.8%) の計 11 例 (4.4%) に認められたが、投与群間で有意差は認められなかった。臨床検査、生理機能検査において臨床的に重大な所見は認められなかった。

骨代謝マーカーによる用量反応試験 (2) (: 添付資料ト-6)

健康な閉経後女性における骨代謝及び血清脂質に対する本薬 10mg、50mg 及び 200mg の 1 日 1 回投与の効果及び安全性をプラセボと比較することを目的に二重盲検無作為化並行群間比較試験が行われた。自然閉経または外科的手術 (子宮摘出術) による閉経後 6 カ月以上 6 年以下で、年齢 45 歳以上 60 歳以下の健康な女性 167 例が登録された。42 例がプラセボ群、42 例が本薬 10mg 群、42 例が本薬 50mg 群、及び 41 例が本薬 200mg 群に割り付けられ、各々 1 日 1 回 8 週間の経口投与が行われた。治験期間中に 7 例が治験を中止したが、その理由は有害事象による中止 3 例 (本薬 50mg 群 1 例、本薬 200mg 群 2 例)、患者の都合 1 例 (本薬 200mg 群)、連絡不可 1 例 (本薬 50mg 群) 及び治験実施計画書違反 2 例 (プラセボ群、本薬 10mg 群各 1 例) であった。

主要評価項目は、骨代謝マーカー (血清オステオカルシン、血清アルカリホスファターゼ) と総コレステロールの治験薬投与前から投与後 8 週時までの変化量とされた。血清オステオカルシン及び血清アルカリホスファターゼの平均変化量はプラセボ群と比較して本薬 200mg 群で有意な低下が認められた ($p < 0.05$ 、順位変換後の分散分析における LSD)。総コレステロールの平均変化量は、本薬 50mg 群と本薬 200mg 群でプラセボ群と比較して有意に低下した ($p < 0.05$ 、分散分析)。

有害事象は、プラセボ群で 71.4% (30/42 例)、本薬 10mg 群で 83.3% (35/42 例)、本薬 50mg 群で 73.8% (31/42 例) 及び本薬 200mg 群で 78.0% (32/42 例) に認められた。感覚器の有害事象の発現率に投与群間で有意差が認められ (プラセボ群 1 例 (2.4%)、本薬 10mg 群 5 例 (11.9%)、本薬 50mg 群 1 例 (2.4%) 及び本薬 200mg 群 0 例 (0.0%); $p=0.034$ 、²検定)、本薬 10mg 群で発現率が高かった。本薬 10mg 群で認められた有害事象は耳及び眼の軽度ないし中等度の疾患 (結膜炎、角膜病変、中耳炎、耳の疼痛等) であった。本試験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群においては認められず、プラセボ群で 1 例 (感染症) 認められたが、その後回復し、治験を継続して完了した。有害事象による治験の中止は、167 例のうち本薬 50mg 群 1 例 (2.4%) 及び本薬 200mg 群 2 例 (4.9%) の計 3 例 (1.8%) に認められた。本薬 50mg 群の 1 例は顔面発疹、本薬 200mg 群 2 例のうち 1 例は高血圧、他の 1 例は悪心/嘔吐のためにそれぞれ治験を中止された。臨床検査、生理機能検査において臨床的に重大な所見は認められなかった。

3) 第 相試験試験成績

骨粗鬆症治療 (骨折) 試験 (ブリッジング対象試験 : 添付資料ト-10)

骨代謝マーカーによる用量反応試験 (ト-5 試験* 及びト-6 試験*) の検討結果から、

* 新薬承認情報提供時に置換えた

本薬の骨粗鬆症に対する臨床推奨用量は無効用量の1日10mgを超える投与量から1日200mgの間の用量であることが示唆された。閉経後2年以上で年齢80歳以下の閉経後骨粗鬆症女性患者を対象に本薬の長期投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し、検討する第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験が行われた。なお、無作為化にあたって、サブスタディ（骨折の有無）及び施設による層別割付が置換ブロック法により行われている。本試験は、既椎体骨折のない閉経後骨粗鬆症女性（サブスタディⅠ）及び既椎体骨折を有する閉経後骨粗鬆症女性（サブスタディⅡ）からなる2つの並行群間試験とされ、患者は約2（サブスタディⅠ）：1（サブスタディⅡ）の比を目標に登録された。サブスタディⅠでは大腿骨頸部または腰椎のBMDが若年成人女性の平均BMDの $-2.5SD$ （標準偏差）以下を適格とし、サブスタディⅡではBMDが低下（ $-2.5SD$ 以下）かつ中等度の椎体骨折を1ヵ所以上または軽度の椎体骨折を2ヵ所以上有する女性あるいはBMD値に関係なく中等度の椎体骨折を2ヵ所以上有する女性を適格とした。プラセボ、本薬60mgまたは120mgのいずれかが1日1回36ヵ月間（48ヵ月まで継続投与が検討）経口投与された。すべての患者にカルシウム（500mg/日）とビタミンD₃（400～600IU/日）が投与された。

原発性骨粗鬆症を有する閉経後女性7705例が登録され、2576例（サブスタディⅠ/サブスタディⅡ：1689例/887例）がプラセボ群、2557例（1672例/885例）が本薬60mg群及び2572例（1703例/869例）が本薬120mg群に割り付けられた。試験期間中にプラセボ群652例（25.3%）、本薬60mg群585例（22.9%）及び本薬120mg群567例（22.0%）が試験を中止した。投与群間及び合算した本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた中止理由は、有害事象による中止（プラセボ群227例（8.8%）、本薬60mg群279例（10.9%）及び本薬120mg群248例（9.6%）； $p=0.039$ 、 χ^2 検定）及び治療効果が認められない場合の試験終了基準による中止（プラセボ群101例（3.9%）、本薬60mg群28例（1.1%）及び本薬120mg群25例（1.0%）； $p<0.001$ 、 χ^2 検定）であった。試験終了基準は、試験薬投与前に比べ投与後12ヵ月時点で腰椎BMDが7%を超えて減少、或は大腿骨頸部BMDが10%を超えて減少した場合、試験薬投与前に比べ投与後12ヵ月時点以降で腰椎BMDが11%を超えて減少、大腿骨頸部BMDが14%を超えて減少、或は試験期間中に3箇所以上の椎体骨折が発現した場合であった。7705例のうち242例（プラセボ群86例、本薬60mg群71例及び本薬120mg群85例）に248件の試験実施計画書の対象基準違反が認められた。

有効性について主要評価項目は、投与後24及び36ヵ月時点の新規椎体骨折の発生率と投与後12、24及び36ヵ月時点の腰椎BMD及び大腿骨頸部BMDの変化率とされた。投与36ヵ月時点の新規椎体骨折の発生率は、プラセボ群で231/2292例（10.1%）、本薬60mg群148/2259例（6.6%）、本薬120mg群124/2277例（5.4%）であり、本薬60mg群と本薬120mg群でプラセボ群に比較し有意に低下していた（ $p<0.001$ 、 χ^2 検定）。プラセボ群に対する相対リスク（ロジスティック回帰分析によるオッズ比）は、本薬60mg群で0.65（95%CI〔信頼区間〕；[0.53, 0.79]）、本薬120mg群で0.54（95%CI；[0.44, 0.67]）であった。サブスタディⅠ及びⅡそれぞれにおいても新規椎体骨折の発生率は、プラセボ群に比較し本薬60mg群と本薬120mg群で有意に低下していた。本試験における投与を48ヵ月（4年）まで継続し、投与48ヵ月間における椎体骨折に対する解析では、投与48ヵ月間の相対リスクは本薬60mg群で0.64（95%CI；[0.53, 0.76]）、本薬120mg群で0.57（95%CI；[0.48, 0.69]）であった。

また、腰椎BMDの変化率は以下のものであった。試験薬投与前の腰椎BMDは、両本薬群と

プラセボ群に有意差は認められなかったが、36 カ月時点の腰椎 BMD の平均変化率において本薬群はプラセボ群と比べ有意に腰椎 BMD の増加を認めた。

表 2 腰椎 BMD の変化率

腰椎 BMD 治療群		治験薬投与前	治験薬投与前からの変化率		
			12 カ月時	24 カ月時	36 カ月時
プラセボ群	n	2393	2352	2391	2393
	平均値 ± 標準偏差	0.814 ± 0.138 g/cm ²	0.511 ± 3.960%	0.290 ± 4.455%	0.512 ± 5.067%
	群内比較 p 値	---	0.05	0.05	0.05
本薬 60mg 群	n	2354	2317	2353	2354
	平均値 ± 標準偏差	0.818 ± 0.131 g/cm ²	2.499 ± 3.594%	2.876 ± 4.198%	3.158 ± 4.590%
	群内比較 p 値	---	0.05	0.05	0.05
v.s. プラセボ	p 値	N.S.	0.001	0.001	0.001
本薬 120mg 群	n	2377	2347	2376	2377
	平均値 ± 標準偏差	0.815 ± 0.133 g/cm ²	2.679 ± 3.670%	2.963 ± 4.208%	3.197 ± 4.715%
	群内比較 p 値	---	0.05	0.05	0.05
	v.s. プラセボ p 値	N.S.	0.001	0.001	0.001
v.s. 60mg 群	p 値	N.S.	0.113	0.524	0.817

検定方法：群内比較 = 対応のある t-検定、N.S. : not significant

12 カ月時点の腰椎 BMD の平均変化率においても本薬群はプラセボ群と比べ有意に腰椎 BMD の増加を認めた。本薬投与による腰椎 BMD の増加効果は投与 12 カ月時点で認められ、以降、投与 12 カ月から投与 24 カ月、及び投与 24 カ月から投与 36 カ月の変化は、緩徐な増加であった。腰椎 BMD 増加効果に本薬 60mg 群と本薬 120mg 群間で差は認められなかった。また、36 カ月時点の大腿骨頸部 BMD の平均変化率は、プラセボ群 (2390 例) で $-1.078 \pm 5.493\%$ 、本薬 60mg 群 (2337 例) で $0.988 \pm 5.250\%$ 、本薬 120mg 群 (2361 例) で $1.293 \pm 5.440\%$ であり、本薬群はプラセボ群と比べ有意に大腿骨頸部 BMD の増加を認めた (p 0.001、分散分析)。本薬群の腰椎及び大腿骨頸部の BMD は、いずれの観察時点においてもプラセボ群と有意差が認められた。また同様にサブスタディ別でも、本薬群の腰椎及び大腿骨頸部の BMD はプラセボ群に比べ、いずれの観察時点でも有意な増加が認められた。

安全性について有害事象の発現率は、プラセボ群で 92.4% (2380/2576 例)、本薬 60mg 群で 92.5% (2365/2557 例) 及び本薬 120mg 群で 93.5% (2404/2527 例) であり、投与群間で有意差は認められなかった (p=0.257、² 検定)。器官分類別では、心血管系の有害事象発現率に投与群間で有意差が認められ (p=0.023、² 検定) プラセボ群で 32.1% (827/2576 例)、本薬 60mg 群で 32.5% (832/2557 例) 及び本薬 120mg 群で 35.4% (911/2527 例) であった。個別症状では、血管拡張と深部血栓静脈炎の発現率に投与群間で有意差が認められ、プラセボ群に比較し、本薬 60mg 群及び本薬 120mg 群で発現率が有意に高かった。また、静脈炎の発現率が本薬 120mg 群でプラセボ群に比較し有意に高かった。代謝及び栄養障害の有害事象発現率 (プラセボ群 19.9% (512/2576 例)、本薬 60mg 群 17.6% (450/2557 例)、本薬 120mg 群 20.1% (516/2527 例)); p=0.045、² 検定) に投与群間で有意差が認められた。個別症状では、末梢性浮腫の発現率がプラセボ群に比較し、本薬 120mg 群で有意に高かった (p<0.001、² 検定)。脱水症の発現率が本薬 60mg 群でプラセボ群に比べ有意に高かった (p=0.039、² 検定)。筋骨格系の有害事象発現率はプラセボ群で 36.3% (934/2576 例)、本薬 60mg 群で 39.4% (1007/2557 例) 及び本薬 120mg 群で 38.1% (981/2527 例) であり、プラセボ群に比べ本薬 60mg 群で有意に高かった

($p < 0.05$ 、²検定)。個別症状では下肢痙攣においてプラセボ群に比し、本薬 60mg 群、本薬 120mg 群の発現率が有意に高かった。また、器官別分類で有意差は認められなかったが、本薬 60mg 群、本薬 120mg 群の発現率が、プラセボ群に比べ有意に高かった個別症状は、インフルエンザ様症候群、おくび、糖尿病、子宮の障害、子宮頸部ポリープ及び女性乳汁分泌であった。

36 カ月の試験期間内で、プラセボ群 23 例 (0.9%)、本薬 60mg 群 13 例 (0.5%)、本薬 120mg 群 28 例 (1.1%) の計 64 例の死亡が報告された。投与群間、合算した本薬群とプラセボ群間、各本薬群とプラセボ群間において死亡した患者の割合に有意差は認められなかった。

重篤な有害事象が、プラセボ群で 25.2% (650/2576 例)、本薬 60mg 群で 23.9% (610/2557 例) 及び本薬 120mg 群で 23.6% (606/2572 例) に発現したが、投与群間で有意差は認められなかった ($p=0.328$ 、²検定)。個別症状として頭痛の発現率がプラセボ群 0.1% (3/2576 例) に比べ、本薬 60mg 群 0.4% (11/2557 例) で有意に高かったが ($p < 0.05$ 、²検定)、本薬 120mg 群 0.3% (8/2572 例) とプラセボ群には有意差は認められなかった。深部血栓静脈炎の発現率が投与群間に有意差が認められ、プラセボ群 0.2% (5/2576 例) に比較し、本薬 60mg 群 0.7% (17/2557 例)、本薬 120mg 群 0.7% (19/2572 例) で有意に高い発現率であった ($p < 0.01$ 、²検定)。メレナの発現率は本薬 60mg 群 0.0% (1/2557 例) に比べ本薬 120mg 群 0.3% (8/2572 例) で有意に高かった ($p < 0.05$ 、²検定) が、プラセボ群 0.1% (3/2576 例) との間に有意差は認められなかった。くも膜下出血の発現率が本薬 120mg 群 0.0% (0/2572 例) に比べ本薬 60mg 群 0.2% (5/2557 例) で有意に高かった ($p < 0.05$ 、²検定) が、プラセボ群 0.1% (2/2576 例) との有意差は認められなかった。咳の発現率が本薬 60mg 群 0.0% (1/2557 例) に比べ本薬 120mg 群 0.3% (9/2572 例) で有意に高かった ($p < 0.05$ 、²検定) が、プラセボ群 0.1% (3/2576 例) との有意差は認められなかった。静脈血栓塞栓症 (VTE) (深部血栓静脈炎または深部静脈血栓症 [DVT]、肺塞栓症 [PE]、及び網膜静脈血栓症 [RVT] を含む) がプラセボ群 11 例 (0.4%)、本薬 60mg 群 26 例 (1.0%) 及び本薬 120mg 群 26 例 (1.0%) に発現した。プラセボ群に対する合算した本薬群の相対リスクは VTE 全体が 2.37 (95%CI; [1.24, 4.54])、RVT を除く VTE 全体が 2.95 (95%CI; [1.40, 6.24])、DVT の併発の有無に関わらない PE が 2.85 (95%CI; [0.84, 9.70]) であった。乳癌はプラセボ群で 27 例 (1.0%)、本薬 60mg 群で 10 例 (0.4%) 及び本薬 120mg 群で 9 例 (0.3%) に認め、乳癌の発現率は本薬群がプラセボ群に比べ有意に低かった ($p < 0.05$ 、²検定)。子宮内膜癌はプラセボ群で 4 例 (0.2%)、本薬 60mg 群で 4 例 (0.2%) 及び本薬 120mg 群で 1 例 (0.0%) に認められた。子宮頸癌 (上皮内癌) はプラセボ群で 0 例 (0.0%)、本薬 60mg 群で 1 例 (0.0%) 及び本薬 120mg 群で 3 例 (0.1%) に認められた。子宮出血はプラセボ群で 4 例 (0.2%)、本薬 60mg 群 9 例 (0.5%) 及び本薬 120mg 群 7 例 (0.3%) に認められた。

有害事象による中止は、プラセボ群で 227 例 (8.8%)、本薬 60mg 群で 279 例 (10.9%) 及び本薬 120mg 群で 248 例 (9.6%) に認められた。投与群間、並びに本薬 60mg 群及び合算した本薬群とプラセボ群との間で中止率に有意差が認められた。プラセボ群に比較し、本薬 60mg 群及び本薬 120mg 群で中止率が有意に高かった中止理由は、血管拡張 (プラセボ群 2 例、本薬 60mg 群 19 例及び本薬 120mg 群 14 例)、深部血栓静脈炎 (プラセボ群 4 例、本薬 60mg 群 12 例及び本薬 120mg 群 12 例) 及び下痢 (プラセボ群 0 例、本薬 60mg 群 6 例及び本薬 120mg 群 6 例) であった。また、便秘による中止率はプラセボ群に比べ本薬 60mg 群で有意に高く、膣炎による中止率は本薬 120mg 群で有意に高かった。

臨床検査に関して、プラセボ群に比べ本薬群において有意な変化量及び変化率の変動が認められたのは、血液生化学検査では尿素窒素（本薬 60mg 群のみ）、クレアチニン（本薬 120mg 群における変化率のみ）、血清カルシウム、血清リン、尿酸、CK（CPK）、血清カリウム、血清クロール、総蛋白及びアルブミンであった。肝機能関連検査項目では GPT(ALT)、 γ -GTP、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンで、プラセボ群に比べ本薬群において有意な変化量及び変化率の変動が認められた。血液学的検査項目では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球色素濃度（MCHC）、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数で、プラセボ群に比べ本薬群において有意な変化量及び変化率の変動が認められた。尿検査結果では、尿中酵母菌の異常発現率はプラセボ群に比較して本薬 60mg 群及び本薬 120mg 群の方が有意に高く、尿中菌の増加は本薬 60mg 群の方が有意に高かった。

全対象症例のうちの 2155 例に対して子宮内膜厚の測定が計画され、1781 例（プラセボ群 595 例、本薬 60mg 群 586 例及び本薬 120mg 群 600 例）において、治験薬投与前及び投与後の子宮内膜厚の測定が実施された。治験薬投与後 36 カ月時点における子宮内膜厚の平均変化量はプラセボ群 -0.272mm、60mg 群 0.058mm 及び本薬 120mg 群 -0.034mm であり、本薬 60mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、分散分析）。治験薬投与後に子宮内膜厚が 5.0mm を超えたと判定された患者 253 例のうち 203 例（プラセボ群 58 例、本薬 60mg 群 75 例及び本薬 120mg 群 70 例）について追跡調査が行われたが、これらの患者の臨床診断確定後に実施した解析では、子宮内膜癌や子宮内膜の過形成、その他の子宮または子宮内膜の異常の発現率に投与群間で差は認められなかった。

4) 本薬の特徴を検討したその他の試験

骨粗鬆症予防試験（**ト-7**：添付資料ト-7、**ト-8**：添付資料ト-8、及び**ト-9**：添付資料ト-9）

骨代謝マーカーによる用量反応試験（ト-5 試験*、及びト-6 試験*）の結果から、本薬の骨粗鬆症に対する臨床推奨用量は無効用量の 1 日 10mg を超える投与量から 1 日 200mg の間の用量であることが推察されたため、腰椎及び大腿骨近位部の BMD に対する本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較し検討する目的で 3 つの骨粗鬆症予防試験が実施された。骨粗鬆症予防試験（1）（ト-7 試験*）と骨粗鬆症予防試験（2）（ト-8 試験*）は、おのおの閉経後 2~8 年の健康な女性（45~60 歳）601 例と 544 例を対象に本薬 1 日 30mg、60mg、150mg 及びプラセボの投与群を設定して実施された。骨粗鬆症予防試験（3）（ト-9 試験*）は閉経後の健康な女性（40~60 歳、子宮摘出既往あり）619 例を対象に本薬 1 日 60mg、150mg、結合型エストロゲン 1 日 0.625mg 及びプラセボの投与群を設定して実施された。投与期間は 36 カ月、主要評価項目は腰椎及び大腿骨近位部の BMD 変化率と設定された。骨粗鬆症予防試験（1）において腰椎 BMD の平均変化率は、プラセボ群（135 例）で -1.169%、本薬 30mg 群（139 例）で 1.009%、本薬 60mg 群（133 例）で 1.577%、本薬 150mg 群（124 例）で 1.802%、大腿骨近位部 BMD の平均変化率は、プラセボ群（135 例）で -1.267%、本薬 30mg 群（139 例）で 0.815%、本薬 60mg 群（132 例）で 1.267%、本薬 150mg 群（124 例）で 1.207% であり、本薬群はプラセボ群と比べ有意に BMD の増加を認めた（ $p < 0.029$ 、分散分析）。骨粗鬆症予防試験（2）において腰椎 BMD の平均変化率は、プラセボ群（124 例）で -2.176%、本薬 30mg 群（119 例）で -0.346%、

* 新薬承認情報提供時に置換えた

本薬 60mg 群 (118 例) で 0.338%、本薬 150mg 群 (119 例) で 0.126%、大腿骨近位部 BMD の平均変化率は、プラセボ群 (123 例) で -1.850%、本薬 30mg 群 (119 例) で -0.040%、本薬 60mg 群 (118 例) で 0.411%、本薬 150mg 群 (118 例) で 0.735% であり、本薬群はプラセボ群と比べ有意に BMD の増加を認めた (p 0.029、分散分析)。骨粗鬆症予防試験 (3) において腰椎 BMD の平均変化率は、プラセボ群 (130 例) で -2.015%、本薬 60mg 群 (131 例) で -0.025%、本薬 150mg 群 (136 例) で 0.174%、結合型エストロゲン群 (137 例) で 4.561%、大腿骨近位部 BMD の平均変化率は、プラセボ群 (130 例) で -1.250%、本薬 60mg 群 (130 例) で 0.313%、本薬 150mg 群 (134 例) で 0.198%、結合型エストロゲン群 (137 例) で 2.970% であり、本薬群はプラセボ群と比べ有意に BMD の増加を認めた (p 0.029、分散分析)。

有害事象の発現率に投与群間で有意差は認められず、また重篤な有害事象の発現や有害事象に起因する中止の割合に投与群間で有意差は認められなかった。骨粗鬆症予防試験 (2) において重篤な有害事象の皮膚癌の発現率に投与群間で有意差を認めたものの、用量相関性は認められず、いずれも本薬投与との因果関係は否定された。死亡は 5 例 (骨粗鬆症予防試験 (2): 4 例、骨粗鬆症予防試験 (3): 1 例) で報告された。本薬投与において臨床的に考慮すべき有害事象は血管拡張と下肢痙攣であった。いくつかの臨床検査項目で本薬投与において、わずかな変動が認められたが、いずれも臨床的に特記すべきものではなかった。

骨組織形態試験 (: 添付資料ト-12)

閉経後 1~15 年の健康な女性 (45~60 歳) 136 例を対象とし、本薬 60mg の 1 日 1 回短期投与 (6 カ月) による骨組織形態への影響、及び安全性をエストロゲン補充療法 (結合型エストロゲン 0.625mg) と比較し検討する無作為化第 Ⅲ 相試験が行われた。主要評価項目は腸骨稜に対する組織形態計測的作用とされ、投与前と投与後 22 週後に骨生検にて評価された。骨形成速度/骨量、骨形成速度/組織量、骨梁単位活性化率、吸収面、破骨細胞面、破骨細胞数/海綿組織が骨組織形態計測の指標とされ、本薬群及び結合型エストロゲン群は共に骨吸収指標を低下させた。骨組織形態計測の所見から、本薬の骨形成の抑制は、結合型エストロゲンと比較して弱いと考えられた。骨組織形態計測に基づく骨質は両投与群共に正常であり、骨軟化症、骨髄線維症、細胞毒性及び線維性骨は認められなかった。

子宮に対する安全性試験 (: 添付資料ト-13、 : 添付資料ト-14)

閉経後女性の子宮に対する本薬の影響を検討する目的で、閉経後 1~15 年の健康な女性 (45~60 歳) 136 例を対象とした本薬 1 日 150mg と持続併用ホルモン補充療法 (結合型エストロゲン 0.625mg/日及び酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5mg/日の持続併用) との 24 カ月投与の無作為比較第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-13) 及び、閉経後 2~8 年の健康な女性 (47~60 歳) 415 例を対象とした本薬 1 日 60mg 及び 150mg と結合型エストロゲン 1 日 0.625mg 及びプラセボとの 12 カ月投与の無作為比較第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-14) が実施された。主要評価項目は、無作為比較第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-13) ではエストロゲン作用のスコア及び子宮内膜の厚さ、無作為比較第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-14) ではエストロゲン作用のスコア及び子宮内膜増殖症の有無とされた。エストロゲン作用は、子宮内膜生検により子宮内膜の腺、基質系、その他への影響を含めた 8 つの形態学的パラメータによってスコア化 (各 0~2) され、これらの数値を合計して総スコアを算出し、エストロゲン様作用の Grade (EG) を最終判定 (EG0~3) する方法で評価された。

無作為比較第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-13) において、持続併用ホルモン補充療法群ではエストロゲン様作用の Grade の平均値に有意な上昇が認められたが、本薬群ではエストロゲン様作用の

Grade の平均値の有意な上昇は認められず、持続併用ホルモン補充療法群との間に有意差が認められた。24 カ月時点の子宮内膜厚の平均変化量は、本薬群 (56 例) で -0.130mm、持続併用ホルモン補充療法群 (48 例) で 0.575mm であり、いずれの投与群にも 24 カ月時点における有意な変化は認められなかった。有害事象の発現率及び重篤な有害事象を発現した症例数に投与群間で有意差は認められず、また死亡例はなかった。

無作為比較第 相試験 (添付資料ト-14) において、本薬群ではエストロゲン様作用の Grade の平均変化量はプラセボ群と有意差が認められなかったが、結合型エストロゲン群では有意な上昇が認められ、他の投与群との間に有意差が認められた。増殖性子宮内膜と診断されたのは、プラセボ群 2 例 (2.1%)、本薬 60mg 群 3 例 (3.6%)、本薬 150mg 群 0 例及び結合型エストロゲン群 35 例 (39.8%) で、本薬群では増殖性子宮内膜の発現率の増加は認められなかった。12 カ月時点の子宮内膜厚の平均変化量は、プラセボ群 (89 例) で -0.126mm、本薬 60mg 群 (79 例) で 0.227mm、本薬 150mg 群 (89 例) で 0.111mm、結合型エストロゲン群 (84 例) で 5.542mm であった。

血清脂質及び血管系危険因子に対する検討試験 (: 添付資料ト-15) 閉経後女性における血清脂質及び血液凝固に対する本薬 60mg 及び 120mg 1 日 1 回投与の効果はプラセボと比較し検討すると共に、本薬投与の全般的な安全性を検討する目的で、閉経後 1 年以上の健康な女性 (45 ~ 70 歳) 390 例を対象とした無作為化比較第 相試験が行われた。プラセボ、本薬 60mg、本薬 120mg 及び結合型エストロゲン 0.625mg と酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5mg 併用のいずれかを 1 日 1 回、6 カ月間投与された。主要評価項目は HDL コレステロール、LDL コレステロールとプロトロンビン断端 1 及び 2 であった。本薬 60mg 群及び 120mg 群ではプラセボ群と比較して LDL コレステロールを有意に低下させた。HDL コレステロール及びプロトロンビン断端 1 及び 2 は、本薬 60mg 群及び 120mg 群とプラセボ群で有意差は認めなかった。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは主に以下の点について検討した。

(1) 本薬の臨床的特徴について

審査センターは、SERM の概念と本薬の SERM としての臨床的特徴について申請者に説明を求めた。

申請者の回答を以下に示す。エストロゲン製剤は骨折予防効果を有し、かつ骨以外の臓器に対する様々な効果への期待から、閉経後の健康を総合的に捉えた際の治療薬として有用と考えられるが、同時に子宮内膜癌及び乳癌発生の危険率を高めるなどの有害作用がある。一方、本薬は骨と脂質代謝に対してエストロゲン作用を示すが、乳腺及び子宮に対しては抗エストロゲン作用を示すことが明らかとなった。米国イーライリリー社はエストロゲン受容体を介して様々な組織でエストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト作用を選択的に発揮する化合物を SERM と定義し、1994 年、SERM という概念を提唱するに至った (J Bone and Mineral Metab 12 (suppl 2): S9, 1994)。

本薬の SERM としての特徴を示す臨床データについては以下の通りである。

骨組織においてエストロゲン作用を示し、骨量を増加させ骨折を抑制する。

海外骨粗鬆症治療 (骨折) 試験 (添付資料ト-10) において、本薬 60mg 投与はプラセボ群に比

べ、3年間で腰椎骨 BMD を 2.6%、大腿骨 BMD を 2.1%有意に増加させるとともに、新規椎体骨折の発生を有意に抑制した（相対リスク：0.65）。国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）においても本薬 60mg 投与により腰椎 BMD の有意な増加作用が認められた。これらの試験において、骨代謝マーカーの検討より本薬が骨吸収抑制剤としての作用を有することが示唆された。

乳腺において抗エストロゲン作用を示し、子宮組織においては刺激作用をほとんど示さない

エストロゲンは乳房に対する刺激作用（乳癌のリスク増加、乳房痛等の発現）を有することが知られているが、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において、本薬はプラセボに対し乳癌の発生率を低下させた。本薬投与群での乳房痛の頻度は、プラセボ群に比較して差が認められなかった。また、エストロゲンは子宮内膜を刺激することが知られているが、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）及び子宮に対する安全性の試験（添付資料ト-13、14）における子宮内膜厚測定の結果、本薬 60mg 群の子宮内膜厚はプラセボ群に比較して差が認められなかった。海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において、性器出血及び子宮内膜癌の発現率はプラセボ投与群に比較して差が認められなかった。

エストロゲン様の血中コレステロール低下作用が認められる。

海外における複数の臨床試験及び国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）において、本薬は血中総コレステロール及び LDL コレステロールの低下を認めた。この血清脂質低下作用はエストロゲンでも同様に認められることから、本薬の血清脂質に対する作用はエストロゲン様作用と考えられた。

本薬及びエストロゲンの心血管系疾患への影響

エストロゲンに関連する心血管系疾患の代表的なものは、冠動脈性心疾患、脳卒中及び静脈血栓塞栓症である。Women's Health Initiative (WHI)の大規模試験（JAMA 288:321, 2002）においてホルモン補充療法（HRT）は、冠動脈性心疾患/脳卒中のリスクが増大すると報告された。海外骨粗鬆症治療（骨折）試験において本薬による冠動脈性心疾患/脳卒中のリスクの増大は認められなかったが、本薬による静脈血栓塞栓症のリスクの増大を認めた。

審査センターは、本薬は骨組織においてエストロゲン作用により骨密度を増加させ、骨折のリスクを低下させることが示唆されるが、骨密度増加効果において本薬は HRT よりも劣っていることから、本薬は骨折抑制効果において HRT と同程度の効果を示すかどうかについては不明であると考えている。乳腺に対する作用については、提出された申請資料から本薬に明らかな刺激作用が認められていないことより、エストロゲン作用を示さないことが示唆されるが、抗エストロゲン作用を有するかどうかについては不明と考える。一方、子宮組織に関しては海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において 36 カ月時点の子宮内膜厚の平均変化量は、プラセボ群-0.272mm、本薬 60mg 群 0.058mm 及び本薬 120mg 群-0.034mm であり、本薬 60mg 群とプラセボ群との間に有意差を認めている（ $p < 0.05$ 、分散分析）。また子宮に対する安全性の試験（添付資料ト-14）において 12 カ月時点の子宮内膜厚の平均変化量は、有意差はないもののプラセボ群（-0.126mm）よりも本薬 60mg 群（0.227mm）で肥厚の程度が強い傾向にある。これらのことから本薬は子宮に対して若干の刺激作用があり、軽度のエストロゲン作用を示している可能性があるとして審査センターは判断している。しかし、本薬による子宮内膜厚増加の程度は、例えば添付資料ト-14 の結合型エストロゲン群で 12 カ月後に 5.542mm であるのと比較しても上記の

ようにごく軽度であり、臨床的に許容できる範囲内であると判断している。また、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）は乳癌や子宮内膜癌の発現率を主要評価項目とした試験ではなく、観察期間も癌の予防試験としては3年と長期間ではないことから、乳癌や子宮内膜癌のリスクを低下させるかどうかについては不明であると考えている。さらに、本薬は血清脂質に対する作用を有することが示唆されるものの、HRTと同様に冠動脈性心疾患/脳卒中のリスクが増大する可能性もまた否定できない。海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において本薬による冠動脈性心疾患/脳卒中のリスクの増大は認められていないものの、本試験がこれらのイベントの発生を主要評価項目とした試験ではないことや本薬群で静脈血栓塞栓症の発現率が高かったことより、本薬もHRTと同様に心血管系疾患のリスクを有する可能性があると考えられる。本薬の乳癌、子宮癌及び心血管系疾患のリスクに対する影響は、今後市販後の調査において検証していく必要があると考えている。

(2) 本薬の骨粗鬆症用薬としての位置付けについて

審査センターは、骨粗鬆症に対する薬物療法における本薬の臨床的位置付け（特に国内の既承認薬との関係）について申請者に説明を求めた。申請者の回答を以下に示す。

1) 本邦で使用されている骨粗鬆症治療薬の現況

現在、本邦において骨粗鬆症用薬として認可を受けている薬剤はカルシウム、エストロゲン、蛋白同化ホルモン、カルシトニン、活性型ビタミンD₃、イプリフラボン、ビタミンK₂、ビスホスフォネートがある。作用面からカルシウム補充剤（カルシウム）、骨代謝改善剤（活性型ビタミンD₃）、骨吸収抑制剤（カルシトニン、エストロゲン、イプリフラボン、ビスホスフォネート）、骨形成促進剤（蛋白同化ホルモン）、その他（ビタミンK₂）と大別されている。

本邦において最も汎用されている活性型ビタミンD₃製剤は、穏やかな骨量増加、椎体骨折予防効果、カルシウム吸収促進を認め、また安全性も高い。他剤との併用も多く行われ、骨粗鬆症基礎治療薬としての位置付けが確立している。しかし、骨折抑制効果に関する大規模臨床試験でのエビデンスが少ないことから、海外では評価が確立していない。

代表的な骨吸収抑制剤であるカルシトニンは、現在広く使用されている注射剤であり、破骨細胞に直接作用しその活性を抑制する。特に臨床効果として腰背部疼痛改善効果が優れているが、椎体骨折予防効果についてはいまだ確立されていない。

エストロゲン製剤は、閉経後骨粗鬆症の主病因である女性ホルモン欠乏を是正する意味で広く全世界で使用されている。本邦ではエストリオールの錠剤及びエストラジオールの貼付剤はそれぞれ老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症に対する効能が承認されており、更に両剤は更年期障害及び卵巣欠落に伴う諸症状にも適応が承認されている。しかし、エストロゲン受容体は骨以外にも多くの組織に分布が認められており、臓器（子宮、乳房等）によってはその悪影響が懸念されている。本邦では骨粗鬆症の治療薬としてそれ程普及していないのが現状である。

ビスホスフォネート製剤は、強力な骨吸収抑制作用により骨量増加効果が世界的に認められている。その強力な抑制効果が骨代謝そのものに及ぶため、正常な骨組織を維持できる至適用量を見極めることが重要である。1996年に承認されたエチドロン酸二ナトリウムは治療域が狭く、過度の骨石灰化抑制が起きない用量を考慮した投与スケジュール（2週間投与10週～12週休薬を繰り返す）は臨床現場では煩雑である。そのため必ずしも主要な治療薬とはなりえていない。また、骨折の抑制効果についても確立されていない。一方、アミノビスホスフォネート製剤はエチ

ドロン酸ナトリウムに比し極めて強力な骨吸収抑制剤で、治療域も広いと考えられている。海外での大規模治験成績でも椎体や大腿骨骨折の抑制効果が証明され、新たな治療手段として世界的に普及しつつある。本邦ではアレンドロン酸ナトリウム（2001年）、リセドロン酸ナトリウム（2002年）が承認されている。

ビタミン K₂ は 1995 年に骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善の効能が承認された。ビタミン K₂ は、骨基質蛋白であるオステオカルシンの γ -カルボキシル化を促進するという点で、他剤と異なった骨代謝に対する作用機序を有している。補充的な意味合いと安全性に問題が少ないことにより、我が国では治療薬としてかなり普及している。しかし、海外臨床試験報告を含め骨折抑制効果については、いまだ確立されていない。

2) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は本薬を「本邦で初めての SERM として、従来の治療薬とは異なり全く新しい作用機序を有する骨吸収抑制薬で、閉経後の女性を対象とした骨粗鬆症治療薬である」と定義づけている。また、申請者は閉経後骨粗鬆症患者治療に際し、「エストロゲンと同様、生理的に骨に対し作用を示す一方、他臓器に対してはエストロゲンと異なり悪影響を及ぼさない薬物」として本薬の臨床的価値は極めて高いと考えている。他剤と比較した本薬の位置付け及び他剤との併用について、申請者は以下のように説明している。

エストロゲン製剤との比較

本薬は閉経後骨粗鬆症患者を治療対象としており、更年期障害や卵巣欠落に伴う諸症状を呈する骨粗鬆症症例（閉経または卵巣摘出後年数の比較的浅い患者）に限局して考えれば、本薬は第一選択薬となりにくく、短期間の投与であればエストロゲン製剤の選択が考慮されるものと考えられる。一方、更年期障害や卵巣欠落に伴う諸症状の見られない骨粗鬆症患者においては、本薬はエストロゲン製剤に認められるような乳癌の発生リスク上昇を伴うことが無く、子宮を有する患者においてもプロゲステロン併用の必要が無いこと、冠動脈/脳血管イベントリスク上昇がみられないこと等のエストロゲン製剤に比して有利な特性から第一選択薬として考慮されるものと考えられる。特に乳癌、脳血管障害、あるいは冠動脈硬化のリスクの高い症例に対しては第一選択薬となると考えている。

本薬とエストロゲン補充療法との併用が指向される可能性に関しては、エストロゲン補充療法は、ほてりや夜間発汗等の更年期様症状に対して用いられることが多いことから、本薬投与中に更年期様症状が発現した場合、併用によるより強い骨に対する効果を期待する場合、エストロゲン製剤の乳腺及び子宮内膜に対する刺激作用を除く目的に、両者の併用が試みられる可能性が考えられる。しかし、申請者は本薬とエストロゲン製剤は積極的に併用を推奨するだけの有効性の証拠が十分でなく、安全性も示されていないことより現時点で両者の併用は薦めないとしている。

ビスホスフォネート製剤との比較

海外の大規模試験において、本薬の椎体骨折抑制効果はビスホスフォネート製剤（アレンドロン酸ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム）とほぼ同等であり、相対リスクあるいは NNT（number need to treat）はほぼ等しいことが示されている（JAMA 287:847, 2002）。また、骨吸収抑制の程度という点からの比較検討においても、本薬 60mg 投与における骨吸収マーカーの抑制効果が健常閉経前女性の正常下限値を下回る率は 13.9%程度であったのに対し、アレンドロ

ン酸ナトリウム 10mg 投与では 52.6%と強い抑制効果を示したとの報告 (J Clin Endocrinol Metab 87:985, 2002) がある。このことは本薬の骨吸収抑制作用の程度は生理的範囲内に留まっており、ビスホスフォネート製剤で懸念される過度の骨吸収抑制は起こさないことが期待される。服用のしやすさという点でも本薬は高いコンプライアンスが期待される。

各種骨粗鬆症治療薬との併用の可能性について

本邦では骨粗鬆症の治療は併用療法が行われることが多いことから、本薬も他剤と併用される可能性は高いと考えられる。カルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤については、「骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン - 2002 年度改訂版 - 」(日本骨粗鬆症学会雑誌 10:637, 2002) において、カルシウム製剤やビタミン D₃ 製剤と骨吸収抑制剤との併用は、互いの薬理作用が補い合い、効果の増強や副作用の軽減が期待できる組み合わせであるとされている。したがって、骨吸収抑制剤である本薬との併用が最も試みられる薬剤として、カルシウム製剤や活性型ビタミン D₃ 製剤が考えられる。カルシトニン製剤については、疼痛を訴える症例において併用が推定される。この場合の併用期間は、疼痛除去を目的としたカルシトニン製剤の使用期間となると考えられる。ビスホスフォネート製剤については、本薬による治療で効果が不十分な場合にアレンドロネートが併用されることが推定される。他のビスホスフォネート (リセドロネート、エチドロネート) についても同様であると推定される (J Clin Endocrinol Metab 87:985, 2002)。女性ホルモン製剤については、上述のように併用投与時の安全性が不明であることから併用は推奨されないと考える。

審査センターは、申請者が本薬はエストロゲンと同様、生理的に骨に対し作用を示す一方、他臓器に対してはエストロゲンと異なり悪影響を及ぼさない薬物と考えることに対し、骨粗鬆症予防試験 (3) (添付資料ト-9) において腰椎 BMD の平均変化率は本薬 60mg 群 -0.025%、本薬 150mg 群 0.174%、結合型エストロゲン群 4.561%、大腿骨近位部 BMD の平均変化率は本薬 60mg 群 0.313%、本薬 150mg 群 0.198%、結合型エストロゲン群 2.970% であり、本薬はエストロゲン製剤に比べ骨密度増加作用が低いこと、骨折予防効果を認めるもののエストロゲン製剤との骨折予防効果の比較試験が行われていないことより骨に対する作用がエストロゲンと同程度かどうかは明らかでないと考えている。また、他臓器に対する影響については、乳癌及び子宮内膜癌の発生リスク及び冠動脈/脳血管イベントリスクに関しては、現時点ではこれらのリスクを検討することを目的とした臨床試験が行われていないことより、エストロゲン製剤に比して他臓器に悪影響を及ぼさない薬剤とする根拠は確固としたものではないと考えている。また、本薬の臨床的位置付けについて、閉経後の女性骨粗鬆症患者では第一選択薬になることが期待されるという申請者の意見に対し、第一選択薬の一つとなる可能性はあるが、現時点ではその臨床的位置付けは確立されたものではないと考えている。既存の各種薬剤との併用については、カルシウム製剤とビタミン D₃ 製剤は、国内骨粗鬆症治療試験 (添付資料ト-11) 及び海外骨粗鬆症治療 (骨折) 試験 (添付資料ト-10) で本薬と併用され、安全性が確認されているので大きな問題はないと審査センターは判断している。カルシウム製剤やビタミン D₃ 製剤を除く他剤との併用投与は、現時点では安全性・有効性に関する見地が十分に得られていないことより、併用を支持するデータが不足していることを十分に注意喚起し、また、他剤との併用による治療が予測される場合には、市販後の調査により安全性・有効性についての情報集積が必要と考える。なお、エストロゲン製剤との併用に関しては、積極的に使用を推奨するだけの有効性の証拠が十分でなく安全性も示されていない

いことより、現時点で両者の併用は薦めないとする申請者の考えを了承した。

(3) 海外試験成績の外挿可能性について

申請者は、ブリッジング及びブリッジング対象試験について図 1 のように考えている。審査センターは、図 1 の試験成績をもって海外試験を国内へ外挿できるとする申請者の判断の妥当性について、以下の通り検討を行った。

1) 民族的要因

審査センターは、国内外で本疾患に対する治療法を含めた民族的要因の差異について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

骨粗鬆症は、骨代謝回転亢進により骨組織における骨形成と骨吸収のバランスが崩れ、相対的に骨吸収が骨形成を上回ることにより生ずる病態であり、発症の最も大きな成因は閉経によるエストロゲン欠乏である。この病態とその成因において民族間に差はないと考えられる。

また、BMD に関しては疫学調査の報告から、日本人の方が欧米人に比べて低いことが知られており、この差は主に日本人と欧米人の体格やライフスタイルの違いによるものと考えられている。日本人、アメリカ生まれの日系人、白人の女性の BMD を比較した結果、BMD は白人 > アメリカ生まれの日系人 > 日本人の順であったが、この 3 群の BMD の差は体格を調整すると小さくなることが報告されている (J Bone Miner Res 8:861, 1993)。BMD が日本人より欧米人で大きいことから、骨粗鬆症診断に用いられる BMD のカットオフ値 (若年成人平均値の - 2.5SD) も欧米人のほうが高い値となる。また、WHO の骨粗鬆症診断基準 (WHO, Guideline for preclinical evaluation and clinical evaluation trials in osteoporosis, 1998) では BMD 測定部位の規定はないが、日本骨代謝学会が作成した原発性骨粗鬆症の診断基準 (原発性骨粗鬆症の診断基準 - 2000 年度改訂版, 日本骨代謝学会雑誌 18:76, 2001) では原則として腰椎骨 BMD が用いられている。海外では BMD 測定部位として大腿骨が採用されることも多く、BMD 測定部位による BMD の違いも考えられる。

予防及び治療法に関しては、日本及び外国とも食事療法、運動療法及び薬物療法等が推奨されている。骨粗鬆症対象年齢における一日あたりのカルシウム摂取状況は、日本人 (50~59 歳 : 590mg/日、60~69 歳 : 604mg/日、70 歳以上 : 553mg/日) と、米国白人 (40~59 歳 : 652mg/日、60 歳以上 : 607mg/日) に、大きな差はないと考えられる。薬物療法については、日本において骨粗鬆症の予防を目的とした使用が認められていないことが諸外国と異なっている。

審査センターは、以上の回答について BMD は体格やライフスタイルの違い及び測定部位により国内外で若干異なる傾向にあるとする申請者の回答を了承した。

2) 薬物動態の比較

日本人と外国人の薬物動態試験結果を比較したところ、単回投与試験及び反復投与試験のいずれにおいても日本人の血漿中ラロキシフェン濃度推移は外国人に比較してやや高値を示した。単回投与試験において、日本人と外国人の AUC_{0-t} と AUC_{0-} の比は約 1 を示した (AUC_{0-t} : 平均値の比 1.087 (90%CI ; [0.914, 1.294])、 AUC_{0-} : 平均値の比 1.043 (90%CI ; [0.882, 1.234])) が、日本人の C_{max} は外国人に比べ高値を示した (C_{max} : 平均値の比 1.709 (90%CI ; [1.406, 2.077]))。また、反復経口投与試験において日本人と外国人の平均値の比は AUC_{ss} が 60mg で 1.31 倍、120mg で 1.37 倍、 $C_{ss,min}$ は 60mg で 1.36 倍、120mg で 1.42 倍と日本人において高値を示した。

したがって、薬物動態の観点から、日本人における本薬 60 mg 投与は外国人における 72 ~ 84mg に、120mg 投与は外国人における 144 ~ 168mg 程度に相当すると考えられた。一方、³H-ラロキシフェンの血漿蛋白結合率は日本人 (97.7%)、外国人 (97.5%) とともに高く、類似していた。

審査センターは、薬物動態は国内外で若干異なる傾向にあり、60mg を投与したときの日本人の血漿中ラロキシフェン濃度推移は外国人に比較してやや高値であると判断している。

3) 有効性の評価について

国内骨粗鬆症治療試験 (添付資料ト-11) においては主要評価項目が腰椎 BMD の変化率、海外骨粗鬆症治療 (骨折) 試験 (添付資料ト-10) においては主要評価項目が新規椎体骨折の発生率、腰椎及び大腿骨頸部の BMD の変化率と設定されている。審査センターは、国内の BMD 変化率が海外のものとは異なっており、BMD 変化率の差異及び、有効性に対する類似性の基準の根拠及び妥当性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内骨粗鬆症治療試験 (添付資料ト-11) と海外骨粗鬆症治療 (骨折) 試験 (添付資料ト-10) における腰椎 BMD の 52 週時の平均変化率を比較すると、プラセボ群との差では、本薬 60mg 群では約 2%、本薬 120mg 群では約 1%、それぞれ国内試験の方が高い値を示した。

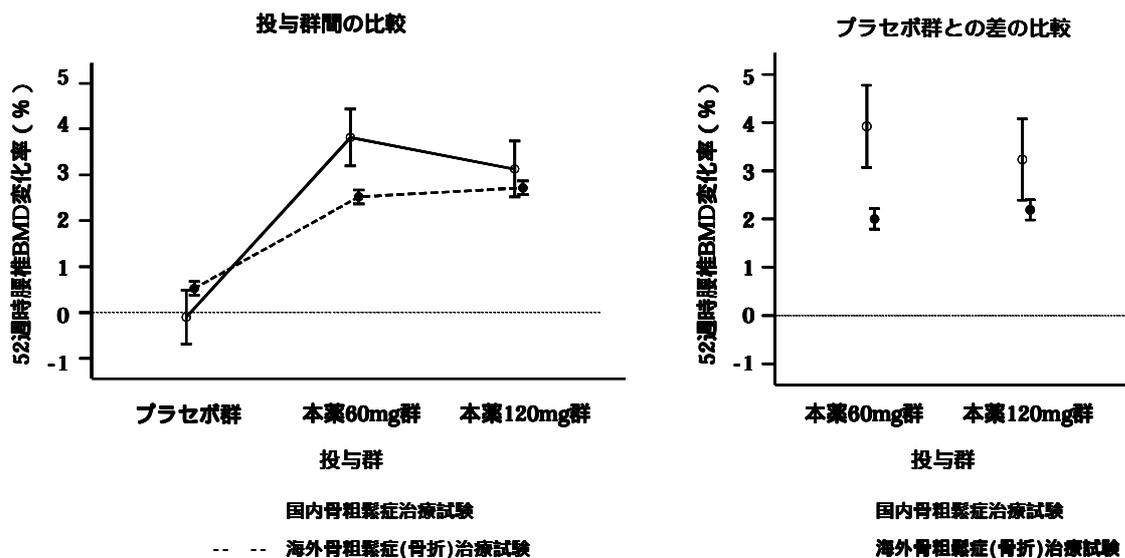


図 2 国内骨粗鬆症治療試験及び海外骨粗鬆症治療 (骨折) 試験における 52 週時の腰椎 BMD 変化率 (表示は平均値 ± 95%CI)

この両試験における腰椎 BMD 変化率の差は、治験薬投与前の BMD の分布が両試験間で異なっていたが、プラセボ群及び本薬投与による BMD 変化量は治験薬投与前の BMD によらずほぼ一定であったことが原因であることが明らかとなった。すなわち、海外骨粗鬆症治療 (骨折) 試験 (添付資料ト-10) における治験薬投与前の BMD が国内骨粗鬆症治療試験 (添付資料ト-11) の BMD よりも高い値に分布していたことから、BMD 変化率の平均値は国内骨粗鬆症治療試験 (添付資料ト-11) で相対的に高値を示したと考えられた。それぞれの試験で BMD 変化量は治験薬投与前の BMD によらずほぼ一定であることから、両試験の BMD 変化量を比較したところ、本薬投与後の BMD 変化量のプラセボ群との差は本薬 60mg 群及び本薬 120mg 群とも、両試験でほぼ同様であった。しかし、有効性の評価指標として BMD 変化率を用いると定めていたこと

から、公正な比較を行うために、治験薬投与前の BMD 分布の違いを調整する分布調整平均値により比較することにした（上坂浩之他、2003 年度日本計量生物学会シンポジウム講演予稿集、19-24, 2003）。これは、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）の治験薬投与前の BMD 分布が国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）と同じであるという条件のもとで海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）の集団における BMD 変化率を推定する方法であり、この方法で得られた結果により、国内外の BMD 変化率は同じであり、両試験間でほぼ同様の用量反応性が得られた。

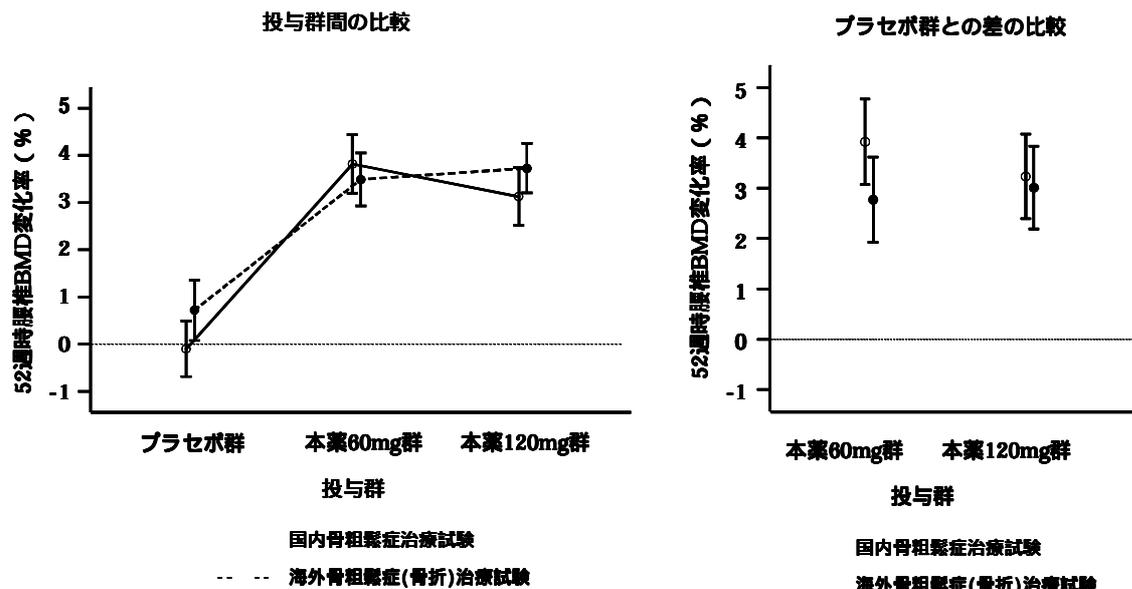


図 3 国内骨粗鬆症治療試験と分布調整後の海外骨粗鬆症治療（骨折）試験における 52 週時の腰椎 BMD 変化率
（表示は平均値 ± 95%CI。外国骨折試験は分布調整済み平均 ± 95%CI）

したがって、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）と海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において、治験薬投与前の BMD に関わらず、本薬投与後の BMD 変化量がほぼ類似の用量反応関係を示したこと、治験薬投与前の BMD 分布の違いによる偏りを補正し、分布調整平均値という統計量を用いて比較すると BMD 変化率がほぼ類似の用量反応関係を示したことから、ブリッジングは可能であると回答した。

審査センターは、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）をブリッジング対象試験以外の主要評価項目が BMD とされた海外骨粗鬆症予防試験とも比較することは、国内外の類似性を評価するうえで重要であると考え、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

海外で行われた 3 つの骨粗鬆症予防試験（(1): 添付資料ト-7、(2): 添付資料ト-8、(3): 添付資料ト-9）と国内骨粗鬆症治療試験を腰椎 BMD 変化量によって比較した。骨粗鬆症予防試験(1)（添付資料ト-7）及び(2)（添付資料ト-8）における腰椎 BMD の変化量は、30 mg 以上の用量でほとんどプラトーに達しており、150mg まで用量依存性は認められなかった。腰椎 BMD 変化量のプラセボ群との差についてみると、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）と骨粗鬆症予防試験(1)（添付資料ト-7）では、本薬 60mg 群間でほぼ同等の効果が認められ、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）の本薬 120mg 群と骨粗鬆症予防試験(1)（添付資料ト-7）の

本薬 150 mg 群の間でも腰椎 BMD 変化量はほぼ同等と考えられた。国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）と骨粗鬆症予防試験（2）（添付資料ト-8）の比較では、本薬 60mg 群間で腰椎 BMD 変化量は国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）の方がやや高値であったが、95%信頼区間は重なっていた。国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）の本薬 120mg 群と骨粗鬆症予防試験（2）（添付資料ト-8）の本薬 150 mg 群の間では腰椎 BMD 変化量はほぼ同等と考えられた。以上の結果から、本薬投与における腰椎 BMD に対する効果は、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）と骨粗鬆症予防試験（1）（添付資料ト-7）及び（2）（添付資料ト-8）ではほぼ類似していると考えられた。一方、骨粗鬆症予防試験（3）（添付資料ト-9）では腰椎 BMD 変化量の増加は 60 mg 以上でプラトーになることが認められたが、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）と骨粗鬆症予防試験（3）（添付資料ト-9）における腰椎 BMD 変化量のプラセボ群との差についてみると、本薬 60mg 群では平均値は国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）の方が高く、95%信頼区間の重なりも認められなかった。国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）の本薬 120mg 群と骨粗鬆症予防試験（3）（添付資料ト-9）の本薬 150mg 群の間では腰椎 BMD 変化量はほぼ同等であった。

審査センターは、体格やライフスタイルの違いにより国内外で治験薬投与前の BMD 分布に違いがあることから、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）の中で国内被験者と治験薬投与前の BMD の分布をマッチングさせたサブグループでの比較を参考として行うよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）の患者で観測された治験薬投与前の BMD の最小値と最大値の範囲内（ $0.468 \sim 0.741 \text{g/cm}^2$ ）に含まれる患者を海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）から部分集団として抽出した（範囲内集団；プラセボ群 690 例、本薬 60mg 群 664 例及び本薬 120mg 群 667 例）。BMD 変化量（平均値 \pm 標準偏差）は、本薬 60mg 群では $0.021 \pm 0.028 \text{g/cm}^2$ 、 $0.024 \pm 0.016 \text{g/cm}^2$ （範囲内集団、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）：以下同）、本薬 120mg 群では $0.024 \pm 0.027 \text{g/cm}^2$ 、 $0.020 \pm 0.015 \text{g/cm}^2$ であった。一方、BMD 変化率（平均値 \pm 標準偏差）は、本薬 60mg 群では $3.163 \pm 4.289\%$ 、 $3.818 \pm 2.616\%$ 、本薬 120mg 群では $3.590 \pm 4.203\%$ 、 $3.130 \pm 2.588\%$ であった。しかし、国内外で治験薬投与前の BMD 分布が異なっているため、範囲内集団と BMD 変化率平均値を比較しても依然、治験薬投与前の BMD 分布の違いの影響を受けるため、分布の違いを調整する分布調整平均値により比較することとし、国内外の BMD 変化率は同じであるとした。

審査センターは、国内外で腰椎 BMD が若干異なる傾向にあること、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）においては腰椎 BMD の評価で症例登録されているのに対し、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）においては大腿骨頸部 BMD または腰椎 BMD の評価で症例登録が行われていること、BMD のカットオフ値（若年成人平均値の -2.5SD ）が国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）では 0.710g/cm^2 であるのに対し、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）では 0.772g/cm^2 であることから、両試験に登録された症例の BMD の分布が若干異なっていると考えられるが、BMD 改善効果に関してはこれまでの多くの臨床データの集積から BMD 変化率による検討が妥当であると考ええる。また、調整を行った結果、国内外で BMD 変化率はほぼ類似の用量反応関係を示したとする申請者の説明の妥当性は、用いた解析方法が既に確立され、広く用いられている方法でないこと、比較が目視的に行われていることから、あくまで参考程度の解釈は出来るが、審査センターは BMD 変化率の比較解析結果に基づき、海外骨粗鬆症治療（骨折）

試験（添付資料ト-10）と比べ、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）における BMD 変化率は若干高いと考えている。すなわち、国内においては本薬 60mg よりも低用量で海外における本薬 60mg と同等の BMD 改善効果を示す可能性があると考えている。また、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）と比べ、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）においてプラセボ群と本薬群との BMD 変化率の差が大きい点については、すべての患者に投与が行われたビタミン D₃ の用量が両試験で異なる（国内 200IU/日、海外 400～600IU/日）ために、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）に比べ、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）におけるプラセボ群での BMD 改善効果が高かった可能性もあると考えている。

4) 安全性の比較

審査センターは、国内外での安全性プロファイルに差異がないかについて申請者に比較を行うよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

一般的に有害事象の種類は症例規模に依存して増加し、有害事象の発現率は試験期間に依存する。したがって、小規模かつ短期間である国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）における有害事象は、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）に比べ、種類が少なく、発現率も低いと考えられ、外国の安全性データを日本人に外挿する場合、その事象が日本人に特有な事象かどうか判断するのが困難になる。国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）においては群間あるいは対比較によって有意差を認められた有害事象、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）においては群間に有意差を認められた有害事象のうち、プラセボ群に対し本薬群で発現率が高いと考えられた有害事象を比較することとし、これらの有害事象を両試験で発現頻度が同程度と考えられた有害事象（発現頻度の差が 2 倍以上にならないもの）、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）で発現頻度が高いと考えられた有害事象、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）で発現頻度が高いと考えられた有害事象を 3 つのタイプに分け、安全性データの外挿性について考察した。国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）で発現頻度が高いと考えられた有害事象は、口渴、損傷 NOS であった。海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）で発現頻度が高いと考えられた有害事象は下肢浮腫、ほてり、疲労、第 度房室ブロック、眼瞼下垂、おくび、咽喉乾燥、直腸脱、ヘルニア NOS、夜間痙攣、膣カンジダ症、ウイルス性上気道炎 NOS、インスリン非依存性糖尿病、耐糖能障害、注意力障害 NEC、失見当識、鼻閉、労作性呼吸困難、横隔膜ヘルニア NOS、足部手術 NOS、表在性静脈炎、深部血栓性静脈炎、レイノー現象であったが、下肢浮腫、ほてり、疲労以外は国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）において認められていない。両試験で発現頻度が同程度と考えられた有害事象は筋痙攣、膀胱炎 NOS、腹部膨満であった。以上、日本人における有害事象の発現プロファイルは外国人におけるそれと比較して大きな相違はないと判断し、外国人における安全性の結果を日本人に外挿する上で特に問題ないと考えた。

審査センターは以上の回答を了承した。

5) 外挿可能性に対する審査センターの判断

審査センターは、1)～4)の回答を踏まえ、海外試験成績の外挿可能性について、薬物動態において日本人の血漿中ラロキシフェン濃度推移は外国人に比較してやや高値であること、さらには本薬 60mg の BMD 変化率は外国人に比較して日本人でやや高値であることより、有効性の面では日本人においては本薬 60mg よりも低用量で海外における本薬 60mg と同等の BMD 改善効果

を示す可能性があると考えている。一方、安全性の面で国内外を比較すると、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において用量依存的に認められた有害事象は下肢浮腫、ほてり NOS、表在性静脈炎であり、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）で本薬 60mg と比べ本薬 120mg で頻度が有意に増加した有害事象は腹部膨満、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）でヘルニア、腺腫、血管拡張、末梢性浮腫及び肺水腫であった。また、重篤な有害事象は国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）においては本薬 60mg と本薬 120mg で頻度に差がなく、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において本薬 60mg と比べ本薬 120mg で頻度が有意に増加した重篤な有害事象はメレナ、咳であった。国内及び海外において本薬 60mg 及び本薬 120mg の有害事象は許容される範囲であること、本薬 60mg と本薬 120mg で有害事象の発現プロファイル及び有害事象の程度が大きく異ならないと考えられることから、本薬の安全域は比較的広いと考えられる。また、日本人と外国人において有害事象の発現プロファイルに大きな相違はないと考えられる。

以上より、BMD 増加作用の面では海外と比べ国内でやや高めである可能性があるが、有効性が担保できること、安全性への影響が許容できる範囲であることなどを鑑みると、海外の臨床成績の結果を利用しても差し支えないと審査センターは考えている。海外臨床試験結果の利用の可否に関する審査センターの評価の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的な判断を下したい。

(4) 本薬の用法・用量設定の妥当性について

ブリッジングコンセプトに基づき本薬の国内至適用量を海外と同様の 60mg とする申請者に対し、審査センターは、上述のごとく本薬 60mg の腰椎 BMD 増加効果は外国人と比べ、日本人で高い可能性があると考え、日本人（閉経後）骨粗鬆症患者における本薬の用量設定の妥当性について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）と海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において、本薬の有効性及び安全性の用量反応性は類似していると結論した。しかし、本薬の対象患者である骨粗鬆症患者において得られたクリアランス推定値の平均値の比より、日本人に対する本薬 60mg または 120mg の経口投与は外国人に対する約 72.5mg または約 145mg の経口投与に相当すると推定された。一方、外国人に対する本薬 60mg または 120mg の経口投与は日本人に対する約 50mg または約 100mg の経口投与に相当すると推定された。しかし、国内骨粗鬆症治療試験（添付資料ト-11）でも海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）で示されたのと同様に、有効性に関しては 60mg 以上でほぼプラトーになり、安全性に関しても 60mg 以上の用量で用量相関性は認められていない。したがって、薬物動態試験で認められたような相対的な用量比がそのまま有効性の関係にも当てはまるとしても、日本人における 60mg 投与により、外国人における臨床推奨用量である 60mg と同等の有効性・安全性が得られることが示唆される。以上の結果より、日本人の 60mg は外国人の 60mg よりもやや多い用量に相当する可能性はあるが、これまでに実施された臨床試験成績から安全域の広い薬物であることが確認されている本薬において、日本人における 60mg は、有効性及び安全性の観点からは特に問題ない用量と考えられる。このことから、日本人における臨床推奨用量として 60mg が許容されると結論した。

審査センターは、国内では海外ほど細かく用量を設定した試験を実施していないため、日本人では 60mg よりも低い用量でも効果が得られる可能性があると考えているが、現在までに得られてい

る国内外での有効性と安全性の観点から今回申請の本薬の用法・用量は許容できる範囲であると判断した。但し、日本人における長期投与時の安全性データは得られていないため、市販後に検討する必要があると考える。審査センターの評価の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的な判断を下したい。

(5) 本薬の安全性について

Women's Health Initiative 大規模試験(以下 WHI 試験)においてエストロゲンとプロゲステロンによる HRT は心血管系リスク(脳卒中、冠動脈性心疾患、静脈血栓塞栓症)及び乳癌の発生リスクを増加させることが報告されている(JAMA 288:321, 2002、JAMA 289:3243, 2003、N Engl J Med 349:523, 2003)。審査センターは、WHI 試験において報告されたこれらのリスクが本薬でも同様であるかどうかについて、これまで得られている海外における本薬の安全性(心血管系リスク、子宮・乳房への有害な影響等)の情報もふまえての説明を求めた。

1) 心血管系リスクについて

静脈血栓塞栓症(VTE)

海外骨粗鬆症治療(骨折)試験(添付資料ト-10)において本薬投与により VTE(深部静脈血栓症(DVT)、肺塞栓症(PE)及び網膜静脈血栓症(RVT)を含む)のプラセボに対する相対リスクは 2.37(95%CI; [1.24, 4.54])であった。WHI 試験においても、HRT により VTE の相対リスクは 2.11(95%CI; [1.58, 2.82])であることが報告されている(JAMA 288:321, 2002)。また、海外骨粗鬆症治療(骨折)試験における VTE の相対リスクは、投与開始 4 カ月後までに 6.53(95%CI; [1.12, 38.03])と有意に上昇し、それ以降は有意な差は認められなかった。WHI 試験においても、1 年目までの VTE の相対リスクは 3.60 と高く、2 年目 2.26、3 年目 1.67、6 年目以降で 0.90 と経年的に VTE の発生リスクが低くなる傾向を示し、この点についても、本薬を投与した場合と類似していた。今回添付資料として提出された 15 試験をまとめた成績において、本薬の投与による相対リスク度は VTE 全体が 1.86(95%CI; [1.13, 3.06])、RVT を除く VTE 全体が 2.73(CI; [1.52, 4.92])、DVT の併発の有無に拘わらない PE が 3.03(95%CI; [1.11, 8.27])であった。

冠動脈性心疾患/脳卒中

海外骨粗鬆症治療(骨折)試験(添付資料ト-10)において心筋梗塞の累積発生率はプラセボ群で 0.621%、本薬 60mg 群で 0.782%、本薬 120mg 群で 0.583%であり、3 群間及びプラセボ群と合算した本薬群の対比較において有意な差を認めなかった。心血管虚血の累積発生率は、プラセボ群 2.640%、本薬 60mg 群で 2.112%、本薬 120mg 群で 2.722%であり、3 群間及びプラセボ群と合算した本薬群の対比較において有意な差を認めなかった。

脳血管障害の累積発生率は、プラセボ群 1.165%、本薬 60mg 群で 0.782%、本薬 120mg 群で 0.700%であり、3 群間及びプラセボ群と合算した本薬群の対比較において有意な差を認めなかった。脳血管虚血の累積発生率は、プラセボ群で 1.126%、本薬 60mg 群で 0.978%、本薬 120mg 群で 1.011%であり、3 群間及びプラセボ群と合算した本薬群の対比較において有意な差を認めなかった。

海外骨粗鬆症治療(骨折)試験(添付資料ト-10)の 4 年目における冠動脈性心疾患あるいは脳卒中に対する影響を更に解析した論文報告(JAMA 287:847, 2002)において 4 年目までに報告された有害事象が心血管系の事象(心筋梗塞、CABG 手術、経皮的な冠動脈の治療、心臓発作)

冠動脈系の事象（心筋梗塞、突然死、冠動脈性疾患が原因であることを否定できない死亡、冠動脈系の手術等に関連した死亡、不安定狭心症、冠動脈虚血）及び脳血管系の事象（脳卒中、一過性の脳虚血）に分類され、解析された（心血管系の事象に VTE は含まれてはいない）。本薬投与における心血管系の事象のプラセボに対する相対リスクは 60mg 投与で 0.86（95%CI；[0.64, 1.15]）120mg 投与で 0.98（95%CI；[0.74, 1.30]）冠動脈系の事象における相対リスクは、60mg 投与で 0.82（95%CI；[0.56, 1.22]）120mg 投与で 1.02（95%CI；[0.71, 1.47]）脳血管系の事象における相対リスクは、60mg 投与で 0.91（95%CI；[0.58, 1.41]）120mg 投与で 0.95（95%CI；[0.62, 1.47]）であり、いずれもプラセボ群と同等の発生リスクであった。冠動脈性心疾患発生リスクが高い患者を対象としたサブグループ解析において本薬投与による心血管系の事象の相対リスクは 40%有意に低下し、冠動脈系の事象では 34%、脳血管系の事象では 48%、それぞれ低下することが示された。

また、最新の PSUR（ 年 月 日版）によると、VTE 及び脳卒中を含む重篤な血管障害（MedDRA 器官別分類による）の推定発生件数は 53.3 件/100 万例（480 件/900 万例）であり、冠動脈性心疾患を含む重篤な心臓疾患（MedDRA 器官別分類による）の推定発生件数は 21.6 件/100 万例（194 件/900 万例）であった。 年 月 日から 年 月 日までの 3 年間に報告された全ての有害事象に対する報告（重篤でないものも含む）割合は、血管障害で約 18%、心臓疾患で約 1.5%であり、この割合に変化は認められていない。

以上の結果より、本薬投与は HRT と異なり、冠動脈性心疾患/脳卒中の発生リスクを上昇させることはないとする申請者は結論した。冠動脈性心疾患/脳卒中の発生リスクがエストロゲンと異なることについて、本薬がエストロゲンアンタゴニストとして作用している可能性も考えられるが、詳細は不明であるとしている。

審査センターは、心血管系の有害事象のリスクに関して、本薬投与により VTE のリスクが高まると考えている。海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において有害事象による中止がプラセボ群に比べ、本薬群に多く、中止理由として、血管拡張や深部血栓静脈炎が多いことも VTE のリスクが高まることを示唆していると考えている。VTE を重要な副作用として捉え、本薬の使用上の注意には、「禁忌：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈症等の静脈血栓症のある患者またはその既往歴のある患者」、「重要な基本的注意：静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇する」、「重大な副作用：静脈血栓塞栓症（頻度不明）：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症が現れることがあるので、このような場合には投与を中止すること」を記載し、最大限に注意喚起を行い、医師に十分な情報を提供することにより対処を行うとする申請者の考えは了承するものの、さらなる市販後の調査を実施し、本薬の安全性についての情報集積がさらになされる場合は、速やかにその情報を提供することが必要と考える。

また、本薬投与により冠動脈性心疾患/脳卒中の発生リスクを上昇させることはないとする申請者の考えについては、現在得られている臨床試験の結果からは了承できるが、国内外の限られた投与期間及び症例数からの結果であるので、VTE のリスクと同様にさらなる市販後の調査を実施し、本薬の安全性についての情報集積が必要と考える。なお、冠動脈性心疾患のリスクの高い患者ではむしろリスクを低減する可能性があるとする申請者の考えは、後解析によるサブグループ解析の結果ゆえ、現時点でその妥当性は不明であるとする。

2) 乳房及び生殖器系に対する影響について

申請者は以下のように考察した。

乳癌

海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において、投与後のマンモグラフィー所見では、異常であり臨床的に関連があるとされた患者の割合は、プラセボ群で 3.5%、本薬 60mg 群で 2.6%及び本 120mg 群で 2.3%であり、むしろ本薬を投与した場合に異常所見を認めた症例の割合が少なかった。乳房マンモグラフィー所見上、本薬投与により乳房の異常所見が増加することはなかった。また、年月日までに報告された乳癌症例は、プラセボ群で 35 例、合算した本薬群で 24 例であり、本薬を投与した時の相対リスクは 0.34 (95%CI ; [0.21, 0.56]) であった。年月日までに報告され、判定委員会（Adjudication Review Board）にて乳癌と確認された症例はプラセボ群で 32 例、合算した本薬群で 22 例であり、本薬を投与した時の相対リスクは 0.35 (95%CI ; [0.21, 0.58]) であった。そのうち、浸潤性乳癌と確認されたのはプラセボ群で 27 例、合算した本薬群で 22 例であり、相対リスクは 0.24 (95%CI ; [0.13, 0.44]) であった。また、明らかに投与開始後に発生したと判定委員会で確認された乳癌（新規発生乳癌）はプラセボ群で 19 例、合算した本薬群で 8 例（相対リスク：0.21 (95%CI ; [0.10, 0.45])）、新規発生浸潤性乳癌はプラセボ群で 15 例、合算した本薬群で 4 例（相対リスク：0.13 (95%CI ; [0.05, 0.34])）、新規発生 ER 陽性浸潤性乳癌はプラセボ群で 11 例、合算した本薬群で 1 例（相対リスク：0.05 (95%CI ; [0.01, 0.19])）であった。また、今回添付資料として提出された 15 試験をまとめた成績においても、本薬を投与した時の乳癌発生の相対リスクは 0.42 (95%CI ; [0.29, 0.63])、浸潤性乳癌発生の相対リスクは 0.32 (95%CI ; [0.19, 0.53]) であった。本薬の投与は乳癌の発生及び浸潤性乳癌の発生リスク（特に ER 陽性乳癌の発生リスクを著明に抑制する）を抑制すると申請者は考察した。

卵巣癌

海外骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本薬投与により、プラセボ群に対する卵巣癌発生の相対リスクは、本薬 60mg 群で 0.50 (95%CI ; [0.13, 1.96])、本薬 120mg 群で 0.33 (95%CI ; [0.07, 1.53])、合算した本薬群で 0.42 (95%CI ; [0.13, 1.32]) であった。今回添付資料として提出された 15 試験をまとめた結果においても、卵巣癌発生の相対リスクは 0.44 (95%CI ; [0.16, 1.22]) であった。申請者は本薬投与により卵巣癌の発生リスクが上昇することはないと考察した。

子宮に対する影響

海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）における性器出血（子宮切除を行っていない症例を対象）の累積発生率は、プラセボ群で 3.1%、本薬 60mg 群で 3.5%、本薬 120mg 群で 2.8%であり、3 群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.443$ 、²検定）。この結果は子宮からの出血を認めた症例の割合、及び子宮以外からの出血を認めた症例の割合についても同様であった。また、本薬を投与した時の経膈エコーによる子宮内膜厚の変化については本薬 60mg 群では 12 カ月時にわずかな増加を示したものの、36 カ月では投与開始時のレベルまで回復した。12 カ月目における変化は投与開始時に比較して有意（ $p<0.001$ 、分散分析）であったが、24 カ月及び 36 カ月目では有意な変動ではなかった。本薬 120mg 群では、12 カ月目にわずかな増加を示したが、その後減少し、36 カ月では投与開始時を下回った。12 カ月目における変化は投与開始時に比較して有意（ $p<0.001$ 、分散分析）であったが、24 カ月及び 36 カ月目では有意な変動ではなかった。子宮内膜厚が投与開始後 5 mm を超えた患者は 253 例であり、そのうち、精密検査を受

診したのは203例(プラセボ群58例、本薬60mg群で75例、本薬120mg群70例)であった。この割合に有意な差は認めず、臨床的な確定診断がされた症例の割合に3群間で有意差はなかった。申請者は本薬の投与により認められた子宮内膜厚のプラセボ群との差は臨床的には問題とされない変化であると考察した。

子宮内膜癌

海外骨粗鬆症治療(骨折)試験(添付資料ト-10)において 年 月 日までに報告された子宮内膜癌(投与開始前に子宮切除を行っている症例を除外)の累積発生率はプラセボ群で0.3%、本薬60mg群で0.3%、本薬120mg群で0.1%であった。子宮内膜癌の相対リスクは本薬60mg群で1.03(95%CI; [0.30, 3.54])、本薬120mg群で0.40(95%CI; [0.08, 1.94])、合算した本薬群で0.71(95%CI; [0.23, 2.21])であった。今回添付資料として提出された15試験をまとめた結果においても子宮内膜癌の相対リスクは1.30(95%CI; [0.46, 3.63])であった。子宮内膜癌の相対リスクは30%増加していたが、この子宮内膜癌を発症した患者には、本薬を投与後1カ月以内(1例は19日後、もう一例は17日後)に子宮内膜癌を発現した2例が含まれ(いずれも海外骨粗鬆症治療(骨折)試験)この2例は、本薬を投与開始する以前より子宮内膜癌が既に発現していた患者であると考えられた。この2例を除いて解析すると、15試験をまとめた成績でも子宮内膜癌の相対リスクは1.1(95%CI; [0.38, 3.16])であった。最新のPSUR(年 月 日版)によると、生殖系及び乳房障害(MedDRA器官別分類による)の発生の累積は85例で推定頻度は12.1例/100万例であり、良性及び悪性新生物(MedDRA器官別分類による)の発生の累積は226例で推定頻度は32.3例/100万例であった。 年 月 日から 年 月 日までの2年間に報告された全ての有害事象に対する比率は、生殖系及び乳房障害で約11.0%、良性及び悪性新生物で約3.5%であり、この比率に変化は認められていない。申請者は本薬の投与により子宮内膜癌の発生リスクが上昇することはないと考察した。

審査センターは本薬の投与により乳癌の発生及び浸潤性乳癌の発生リスクを抑制する(特にER陽性乳癌の発生リスクを著明に抑制する)との申請者の意見に対しては、乳癌の発生を主要評価項目とした比較試験から得られた結果でなく、観察期間も3年と長期間ではないことから発生リスクを抑制する根拠が薄弱であり、現時点では乳癌発生リスクの抑制に関しては明らかではないと考えている。本薬による子宮に対する作用については、本薬60mg群の12カ月時点の子宮内膜厚がわずかに増加していることより、若干の刺激作用を認めると判断されるものの、本薬投与により子宮内膜癌の発生リスクを上昇させることはないとする申請者の考えに対して、15試験をまとめた結果において子宮内膜癌の相対リスクは1.30であり、投与後1カ月以内の子宮内膜癌発現を除く解析は後解析であることより、本薬による子宮内膜癌の発生リスク上昇の可能性を完全には否定できていないと審査センターは考えている。本薬投与により卵巣癌の発生リスクを上昇させることはないとする申請者の考えについては、現在得られている臨床試験の結果からは了承できるが、国内外の限られた症例数及び投与期間における結果であるので、乳癌及び子宮内膜癌を含め卵巣癌においても市販後の調査を実施し、本薬の安全性についての情報集積が必要と考える。以上のように、本薬による乳癌、卵巣癌及び子宮内膜癌のリスク増加について全く否定されたものではなく、今後これらのリスクを明らかにする必要があることから、市販後において十分な調査をする必要があると考えているが、専門協議での議論を踏まえて最終的な判断を下したい。

3) 浮腫（体液量増加）について

審査センターは、プラセボ群と比べて本薬群で浮腫がやや多く認められていることについて、本薬投与により体液量が増加する可能性及びそれに伴う有害事象（心不全、肺水腫など）が発生する可能性について申請者に見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内骨粗鬆症治療（添付資料ト-11）において下肢浮腫 9 例（プラセボ群 2 例、本薬 60mg 群 6 例、本薬 120mg 群 1 例）、末梢性浮腫 2 例（プラセボ群 1 例、本薬 120mg 群 1 例）、上肢浮腫 2 例（本薬 120mg 群 2 例）、浮腫 NOS 3 例（各群 1 例）、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において下肢浮腫 425 例（プラセボ群 117 例（4.5%）、本薬 60mg 群 137 例（5.4%）、本薬 120mg 群 171 例（6.6%））、末梢性浮腫 63 例（プラセボ群 16 例（0.6%）、本薬 60mg 群 19 例（0.7%）、本薬 120mg 群 28 例（1.1%））、上肢浮腫 27 例（プラセボ群 15 例（0.6%）、本薬 60mg 群 12 例（0.5%）、本薬 120mg 群 20 例（0.8%））、浮腫 NOS 54 例（プラセボ群 19 例（0.7%）、本薬 60mg 群 17 例（0.7%）、本薬 120mg 群 18 例（0.7%））が報告された。末梢性浮腫、上肢浮腫及び浮腫 NOS は、両試験において 3 群間で有意な差は認められなかったものの、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）における下肢浮腫は 3 群間で有意な差が認められた（ $p=0.004$ 、²検定）。また、下肢浮腫、末梢性浮腫、上肢浮腫は、両試験において、本薬群でプラセボ群よりもその発現率が高くなる傾向が認められた。このことから、本薬投与によって、浮腫がやや増加する可能性が考えられた。国内骨粗鬆症治療（添付資料ト-11）において心不全あるいは肺水腫の発現はなかったが、海外骨粗鬆症治療（骨折）試験（添付資料ト-10）において、心不全 NOS がプラセボ群で 15 例（0.6%）、本薬 60mg 群で 7 例（0.3%）、本薬 120mg 群で 14 例（0.5%）に認め、3 群間に有意な差が認められた（ $p=0.023$ 、²検定）。これは本薬 60mg 群で低い発現率であったためであり、本薬群はプラセボ群と比較して有意に増加はしていない。うっ血性心不全はプラセボ群で 7 例（0.3%）、本薬 60mg 群で 11 例（0.4%）、本薬 120mg 群で 9 例（0.3%）に認めたが、3 群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.630$ 、²検定）。肺水腫 NOS はプラセボ群で 11 例（0.4%）、本薬 60mg 群で 2 例（0.1%）、本薬 120mg 群で 6 例（0.2%）に認めた。これらの結果から、本薬の投与によって浮腫が増加する可能性が示唆され、これは本薬が水分貯留を増加させたことによると推定された。しかし、本薬の臨床試験結果より、その水分貯留によって心不全あるいは肺水腫のリスクが増加することはないと考える。

審査センターは、本薬の投与によって浮腫が増加する可能性が示唆されることより、浮腫及び水分貯留による心不全あるいは肺水腫に関しても市販後の調査を実施し、本薬の安全性についての情報集積がさらになされる場合は、速やかにその情報を提供することが必要と考える。

4) その他の有害事象について

経口エストロゲン療法またはエストロゲンとプロゲステン併用療法にて高トリグリセリド血症を発症した既往のある患者に対する本薬 60mg/日投与の影響を検討した海外の臨床試験（、非提出資料）において 12 例中 3 例に血清トリグリセリド上昇（ 1000mg/dL）が認められた。このような既往のある患者においては、本薬投与時に定期的に血清トリグリセリド値をモニターする必要があると考えている。

5) 死亡症例について

国内臨床試験における死亡例は、骨粗鬆症治療試験(添付資料ト-11)で認められた1例である。この症例(被検者識別番号:LY-11-032)は本薬投与開始3カ月後に咽頭痛、頸部・肩に軽度の痛み、嘔声等の症状が出現し、4カ月後に甲状腺未分化癌(PT分類:組織非形成性甲状腺癌)と診断されたが、急速に進行して死亡に至ったものである。治験責任医師により治験薬との因果関係はほとんどないと判断された。女性ホルモンが甲状腺癌を惹起するという報告はなく、海外における本薬の市販後調査(年月日まで)でも甲状腺癌は3例が報告されているのみである。

海外臨床試験については、骨粗鬆症予防試験(2)(添付資料ト-8)において、死亡例が544例中4例(プラセボ群2例、本薬30mg群1例、本薬150mg群1例)に認められた。脳腫瘍(プラセボ群)、アテローム性動脈硬化性心疾患(プラセボ群)、肝不全(本薬30mg群)及び事故による外傷(本薬150mg群)であったが、いずれも本薬との因果関係は否定された。骨粗鬆症予防試験(3)(添付資料ト-9)において死亡例が619例中1例(本薬150mg群)に認められたが、その原因は自動車事故であり、治験薬との因果関係は否定された。骨粗鬆症治療(骨折)試験(添付資料ト-10)においては36カ月の試験期間内で、無作為に割り付けられた患者7705例のうち、プラセボ群23例(0.9%)、本薬60mg群13例(0.5%)、本薬120mg群28例(1.1%)の計64例の死亡が報告されたが、投与群間、合算した本薬群とプラセボ群間、各本薬群とプラセボ群間において死亡した患者の割合に有意差は認められなかった。その内訳は、大腸癌4例(プラセボ群2例、本薬60mg群1例、本薬120mg群1例)、脳腫瘍3例(各群1例)、肝癌2例(本薬120mg群2例)、膵癌1例(本薬120mg群1例)、卵巣癌1例(プラセボ群1例)、癌(部位等不明)4例(プラセボ群2例、本薬60mg群2例)、事故による外傷4例(プラセボ群1例、本薬60mg群1例、本薬120mg群2例)、詳細不明の死亡2例(本薬60mg群1例、本薬120mg群1例)、自殺2例(プラセボ群2例)、水痘症1例(プラセボ群1例)、過量投与1例(本薬60mg群1例)、強皮症1例(本薬120mg群1例)、敗血症1例(本薬60mg群1例)、心筋梗塞7例(プラセボ群2例、本薬60mg群1例、本薬120mg群4例)、心停止5例(プラセボ群3例、本薬120mg群2例)、心不全3例(プラセボ群1例、本薬60mg群1例、本薬120mg群1例)、脳血管障害2例(プラセボ群2例)、冠動脈血栓症2例(本薬120mg群2例)、不整脈1例(本薬120mg群1例)、肺性心1例(プラセボ群1例)、腸間膜動脈閉塞1例(プラセボ群1例)、ショック1例(プラセボ群1例)、腸壊疽1例(本薬60mg群1例)、脳出血3例(本薬120mg群3例)、くも膜下出血2例(プラセボ群1例、本薬60mg群1例)、脳炎1例(本薬60mg群1例)、麻痺1例(本薬120mg群1例)、呼吸不全3例(プラセボ群2例、本薬120mg群1例)、低換気1例(本薬120mg群1例)、肺障害1例(本薬120mg群1例)及び肺炎1例(プラセボ群1例)であった。いずれの死亡例も担当医により治験薬との因果関係は否定された。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果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14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、審査センターは承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障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

提出された資料に対してGCP実地調査が行われ、生物学的同等性試験が実施された施設にお

いて、入院によるプロトコルであったにもかかわらず入院施設ではなかったこと等、必ずしも被験者に対する安全性が十分に確保された状態で実施されているとは言えなかったが、治験実施時に安全性上の問題が生じていなかったことから条件付き適合とされた。なお、医療機関の選定や安全性の保全について、今後は体制を強化すると治験依頼者より回答され、提出された資料に基づき審査を実施することに支障はないと判断した。

4. 審査センターの総合評価

本薬の臨床的位置付けについて、申請者は閉経後の女性骨粗鬆症患者では第一選択薬になることが期待されると考えているのに対し、審査センターは第一選択薬の一つとなる可能性はあるが、現時点ではその臨床的位置付けは確立されたものではないと考えている。

海外試験成績の外挿可能性について、有効性の面では日本人においては本薬 60mg よりも低用量で海外における本薬 60mg と同等の BMD 改善効果を示す可能性があると考えている。安全性に関しては、本薬の安全域は比較的広いと考えられ、日本人と外国人において有害事象の発現プロファイルに大きな相違はないと考えられる。これらのことから、海外の臨床成績の結果を利用しても差し支えないと審査センターは考えているが、その妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的な判断を下したい。

本薬の用法・用量設定の妥当性について、ブリッジングコンセプトに基づき本薬の国内至適用量を海外と同様の 60mg とした申請者の判断に対し、審査センターは国内では海外ほど細かく用量を設定した試験を実施していないため、日本人では 60mg より低い用量でも効果が得られる可能性があると考え、現在までに得られている国内外での有効性と安全性の観点から本申請用法・用量は許容できる範囲であると判断した。但し、日本人における長期投与時の安全性データは得られていないため、市販後に検討する必要があると考える。審査センターの評価の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的な判断を下したい。

本薬は、エストロゲン製剤に比べ骨密度増加作用が低いこと、骨折予防効果を認めるもののエストロゲン製剤との骨折予防効果の比較試験が行われていないことより骨に対する作用がエストロゲンと同程度かどうかは明らかでないと考えている。また、他臓器に対する影響については、乳癌及び子宮内膜癌の発生リスク及び冠動脈/脳血管イベントリスクに関しては、現時点ではこれらのリスクを検討することを目的とした臨床試験が行われていないことより、エストロゲン製剤に比して他臓器に悪影響を及ぼさない薬物とする根拠は確固としたものではないと考えている。本薬の乳癌、子宮癌及び心血管系疾患のリスクに対する影響は、市販後の調査において検証していく必要があると考えている。

審査報告(2)

平成 15 年 10 月 2 日作成

1. 申請品目

- [販 売 名] : エピスタ錠 60mg
- [一 般 名] : 塩酸ラロキシフェン
- [申 請 年 月 日] : 平成 14 年 6 月 6 日
- [申 請 者] : 日本イーライリリー株式会社

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員への意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

二．毒性に関する資料

審査センターは、ラットがん原性試験における雄の最終生存率が投与群で低率(最低用量群で10%)であることにより、本来発生すべき腫瘍が見かけ上減少している(精巣間細胞腫、単核細胞性白血病)と思われ、腎腫瘍の発生は投与群で高いことから、自然発生慢性腎症の重篤化と腎腫瘍誘発性について考察し、ヒトでの外挿性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬のラットがん原性試験ではほとんどすべての雄ラットが進行性糸球体腎症と診断され、特に低及び中用量群では同病変の重症例が増加した。進行性糸球体腎症は本試験における主要な死因の1つであり、特に低用量群では、死亡した動物のほとんどすべてが本疾患に起因するものであった(対照群(進行性糸球体腎症による死亡例数/全死亡例数):15/38、低用量群:49/54、中用量群:25/34、高用量群:6/22)。本試験が実施された近辺の1989~1994年の間に同試験実施施設において実施された5つのがん原性試験における対照群雄ラットの進行性糸球体腎症の発生率は57/60~60/60の範囲であり、そのうち重度の進行性糸球体腎症は2/60~13/60であった。

本試験における雄ラットの最終生存率は対照群で22/60であるのに対し、各用量の本薬投与群で6/60、26/60及び38/60であり、各群間では低用量群における生存率のみが明らかに低かった。しかし、がん原性試験では投与80~90週の時点で各群20~30例の生存例が得られていれば適切な評価が可能であるとされており、本試験における低用量群の試験18カ月及び21カ月における生存率はそれぞれ51/60及び29/60であった、本試験における雄の低用量群の最終生存率は低下したものの、がん原性を評価することは可能であると考える。

ラットがん原性試験で雄に腎細胞癌が高用量群のみで3例認められた。高用量群における腎細胞癌発生数はPetoの生存率換算による傾向検定では、有意な増加ではなかった($P=0.077$)。現在腫瘍発生率に関する検定で用いられている有意水準は発生が稀な腫瘍では0.025、その他の腫瘍では0.005で検討されている。Fischer344系雄ラットにおける腎細胞癌の自然発生率は1%未満であるため、稀な腫瘍とみなすことができ、本腫瘍に適用すべき有意水準は0.025であるが、雄高用量群の本腫瘍に関するP値(0.077)はこの有意水準に達していない。以上のことから、

本試験で認められた腎細胞癌の発生は偶発性と考えられ、毒性学的意義は低いと考えられ、本薬が投与される患者において腎細胞癌が発生する可能性は低いと考える。

さらに、自然発生慢性腎症の重篤化は低用量群の雄でのみ認められている、進行性腎症は老齢ラットで通常認められる病変であり、尿細管基底膜における進行性変化と関連している。また、同所見の重篤化にはタンパク質の摂取量が関連していると考えられている。低用量群における自然発生慢性腎症の重篤化は本薬投与による腎臓の鉍質沈着が関連していると考えられる、一方、中高用量群で同病変の重篤化がみられなかったことについては、これらの群で摂餌量が全試験期間を通じ低値であったため、タンパク質の摂取量が減少し、本薬の腎臓への影響が減弱したものと考える。ラットでの自然発生慢性腎症に相当する腎臓病変はヒトを含めた他の動物種では認められていないことから、本薬の臨床使用に際し、患者においてラットで認められた本変化が発現する危険性はないものとする。と回答した。

審査センターは、慢性腎症は雄ラットに特異的な加齢性自然発症性病変であるとの多くの報告があり、特殊な病変ではないことは理解できる。しかし、その発生率が高値の場合や早期に発現する場合は投与による影響を考慮すべきであるとする。試験実施施設で1989年から6年間のがん原性試験での発生は57/60～60/60、そのうち重度の病変は2/60～13/60とされている。重度とは死因に直接関係する病変度と理解すると、今回のその成績は対照群15/38、低用量群49/54、中用量群25/34、高用量群6/22と低用量群で異常に高値を示している（全死亡例数に対する進行性糸球体腎症による死亡例数の割合）。また、腎細胞癌は有意な増加でないことより慢性腎症と直接的な関連はおそらく低いと思われるが、発生率の確率論的な説明以外に、発生時期や前がん病変との関係など補足的な説明が不足していると思われる。さらに、慢性腎症の発生機序についてタンパク質の摂取量と鉍質沈着の関連について説明が不明確である。利用可能なデータを用いてこれらの関連を簡潔に考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本試験でみられた低用量投与群での進行性糸球体腎症による死亡数の増加は本薬投与による影響であるとする。本試験において本病変重症例の発生は尿細管鉍質沈着の頻度増加あるいは重篤化と関連していた。ラットにおける腎臓への鉍質沈着は半合成飼料あるいは通常の実験用飼料を与えたときに認められることが知られている。また、腎尿細管への鉍質沈着はラットの腎臓におけるカルシウム輸送やビタミンD₃代謝にエストロゲンが関与しているとの報告があることから、本試験で観察された腎尿細管への鉍質沈着には本薬投与によるネフロンにおけるホルモン依存性のアデニル酸シクラーゼ輸送系への影響が関与している可能性が考えられる。さらに、他の反復投与試験では尿量の減少や尿比重の上昇も認められていることから、濾液濃度が上昇した可能性が考えられ、それが鉍質沈着に寄与した可能性が推察される。一方、高用量群で重症の進行性糸球体腎症発症率が低下した理由については、摂餌量が本病変の重篤化に関連していると考えられていることから、高用量群で摂餌量が低下したためにタンパク質摂取量が減少し、本薬の腎臓への影響が相殺されたものと考えている。事実、本薬投与各群の平均摂餌量は試験期間を通じて有意に低下しており、投与12カ月間経過時点の平均摂餌量の減少率は低中高用量群で対照群に比し、12%、18%及び20%であった。反復投与試験においても、摂餌量の減少が認められている。

さらに、本試験の進行性糸球体腎症による雄死亡例の死亡日（平均値）を対照群（656日）と比較すると、低用量群でわずかに早く（614日）、高用量群でわずかに遅く（684日）、重症進行性糸球体腎症による死亡例数の変動に呼応するものであった。本試験では重症進行性糸球体腎症

の発症が多数認められた低用量群で腎細胞癌が1例も観察されておらず、さらに、いずれも本薬投与群においても腎細胞癌の前がん病変と考えられる過形成病変が認められていないことから、進行性糸球体腎症から腎細胞癌へ進行する可能性は低いと考えている。

審査センターはヒトにおいてラットと同様の病変がおこる可能性はないと考えるが、腎臓に対する影響については完全に解明されたわけではないと考えている。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 海外試験成績の外挿可能性及び日本における用法・用量の妥当性について

薬物動態は国内外で若干異なる傾向にあり、本薬 60mg を投与したときの日本人の血漿中ラロキシフェン濃度推移は外国人に比較してやや高値であった。さらに、有効性の面では日本人においては本薬 60mg よりも低用量で海外における本薬 60mg と同等の骨密度 (BMD) 改善効果を示す可能性があると考えている。安全性に関しては、国内及び海外において本薬 60mg 及び 120mg の有害事象は許容される範囲内であること、本薬 60mg と本薬 120mg で有害事象の発現プロファイル及び有害事象の程度が大きく異ならないと考えられる。これらのことから、海外の臨床成績の結果を利用して、60mg を 1 日 1 回の用法・用量で承認しても差し支えないと判断した。但し、日本における長期投与時の有効性及び安全性については、市販後に確認する必要があるとした。この審査センターの判断は、専門委員により支持された。

(2) 本薬の安全性について

1) 心血管系リスクについて

審査センターは、海外臨床試験の結果から本薬投与により静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えており、本薬の添付文書で注意喚起するとともに、市販後の調査を実施し、本薬の安全性についての情報集積がなされた場合には速やかにその情報を提供することが必要と考える。また、本薬投与による冠動脈性心疾患 / 脳卒中の発生について、審査センターは現在得られている臨床試験の結果からは、そのリスクを上昇させる可能性は少ないとした申請者の見解を了承する。しかし、国内外の限られた投与期間及び症例数からの結果であるので、市販後の調査を実施し、本薬の安全性についての情報集積が必要と考えた審査センターの判断は、専門委員に支持された。

また、ホルモン補充療法における最近の知見を踏まえて添付文書にて注意喚起する必要があるとの専門協議の議論を踏まえ、本薬投与により静脈血栓塞栓症のリスクが高まること、抗リン脂質抗体症候群の患者は静脈血栓塞栓症を引き起こす可能性があること等から、申請時に記載されていた内容に加え、添付文書において以下の記載をすることで注意喚起することとされた。

【禁忌】

1. 深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者 [副作用として静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む) が報告されており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある (「 重大な副作用 」 の項参照)]
2. 長期不動状態 (術後回復期、長期安静期等) にある患者 [「 重要な基本的注意 」 の項参照]
3. 抗リン脂質抗体症候群の患者 [本症候群の患者は静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。]

【重要な基本的注意】

- (1) 本剤の服用により、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては、次のような症状が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

症状

下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等

- (2) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇するため、長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る 3 日前には本剤の服用を中止し、完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないこと。

2) 子宮に対する影響について

本薬は子宮に対して若干の刺激作用があり、軽度のエストロゲン作用を示している可能性があるが、本薬による子宮内膜厚増加の程度は軽度であり、臨床的に問題とならない範囲内であるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。

なお、添付文書において以下の内容を記載することにより注意喚起がされている。

【その他の注意】

- (1) 外国における骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤投与群はプラセボ群に比べ子宮内膜厚のわずかな増加を示したとの報告がある。臨床的に意味のある子宮内膜増殖であるとはされていないが、本剤治療中に子宮内膜の異常（原因不明の子宮・性器出血、子宮内膜増殖等）が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。

3) 乳房及び生殖器系に対する影響について

審査センターは、本薬投与により乳癌発生リスクが抑制されるとする根拠は、現時点では薄弱であると考えている。したがって、本薬による乳癌、卵巣癌及び子宮内膜癌の発生のリスク上昇の可能性について全く否定されたものではなく、引き続きこれらのリスクについて検討する必要があることから、市販後において十分な調査をする必要があるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。

なお、添付文書において以下の内容を記載することにより注意喚起がされている。

【その他の注意】

- (3) 本剤投与により、対照群に比べ乳癌のリスクの上昇は認められていないが、本剤治療中に乳房に原因不明の異常が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。

申請者より新たな情報が提出された。最新の PSUR（ 年 月 日版）によると、重篤な生殖系及び乳房障害（MedDRA 器官別分類による）の推定発生件数は 11.7 件/100 万例（105 件/900 万例）であり、重篤な良性及び悪性新生物（MedDRA 器官別分類による）の推定発生件数は 30.9 件/100 万例（278 件/900 万例）であった。 年 月 日から 年 月 日までの 3 年間に報告された全ての有害事象に対する報告割合は、生殖系及び乳房障害で約 11.0%、良性及び悪性新生物で約 3.5%であり、この報告割合に変化は認められていない。

4) 浮腫（体液量増加）について

ホルモン補充療法と同様に、本薬の投与によって浮腫が増加する可能性が示唆されることより、浮腫及び水分貯留により発生が懸念される心不全あるいは肺水腫に関しても市販後の調査を実施し、本薬の安全性についての情報集積がさらになされる場合は、速やかにその情報を提供することが必要とした審査センターの判断は、専門委員により支持された。

(3) 市販後調査について

本邦において本薬を長期に使用した場合の安全性は確立しておらず、市販後調査において確認が必要であるとした審査センターの判断は専門委員より支持された。審査センターは、循環器系及び内分泌系に及ぼす影響も含め、市販後調査の計画案を提出し説明するよう申請者に求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

詳細については検討中であるが、閉経後骨粗鬆症患者を対象に特別調査を実施する。循環器に関する項目として、深部静脈血栓症 / 肺塞栓症 / 網膜静脈血栓症の疑いの持たれる症状・徴候を呈した場合には 等の必要な検査を実施する。内分泌に関する項目として、不正性器出血など生殖系の異常や子宮筋腫等を疑う症状・兆候が認められた場合には、必要な検査を実施し異常の詳細を明らかにするとともに経過観察する。乳癌検診や子宮癌検診の有無やその結果については可能な限り情報を入手する。さらに、骨密度の測定等も実施する。

審査センターは回答を了承した。

(4) 内分泌攪乱物質の可能性について

審査センターは、本薬及びその代謝物が内分泌攪乱物質として作用する可能性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬とその代謝産物である少量の抱合体は排泄物として下水へ排出された後、代謝抱合体の一部は細菌によってラロキシフェンへと再変換される。本薬は下水汚泥に高率に吸着されるが、環境水系に大量に放出・蓄積されることはなく消失される。ヨーロッパでの使用頻度を越えないと仮定した場合には、本薬の表層水系での濃度は $0.001 \mu\text{g/L}$ を越えることはないと考えられる。

エストロゲンアゴニストである 17 エチレン酸エストラジオール (EE2) や 17 エストラジオールは、 $0.004 \mu\text{g/L}$ までの水中濃度では魚類の生殖能に影響を及ぼさないとされている。17β エストラジオールによるナマズに対する作用をタモキシフェンが阻害するためには高濃度を必要とする。さらに、ZM159,154 (エストロゲン受容体アンタゴニスト) は $5 \mu\text{g/L}$ (水中濃度) でわずかな作用しか示さなかったと報告されている。

本薬は EE2 と比べて生殖組織に対する刺激作用が弱く、17β エストラジオール存在下では子宮組織に対してエストロゲン受容体アンタゴニスト様作用を示した。さらに、本薬はタモキシフェンと類似の薬理学的プロファイルを示したことから、本薬の推計水中濃度 ($0.001 \mu\text{g/L}$) は EE2 ($0.004 \mu\text{g/L}$) と同程度であるものの、本薬の魚類に対する影響は EE2 に比べて弱いと考えられる。本薬の推計濃度は、ZM159,154 が魚類に影響を与える可能性のある濃度 ($5 \mu\text{g/L}$) より低濃度であり、環境中に排出され得るわずかな量では魚類に対して影響を与える可能性は低いと考えられる。

審査センターは回答を了承した。

なお、本剤の申請時の効能・効果は「閉経以後の女性における骨粗鬆症」とされていたが、申請者より類薬にあわせて「閉経後骨粗鬆症」に改めるとされ、審査センターは了承した。

3. 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、以下の効能・効果及び用法・用量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り、再審査期間は6年が適当であるとする。また、生物由来製品に該当せず、原薬及び製剤は毒薬及び劇薬には該当しないと判断した。

【効能・効果】

閉経後骨粗鬆症

【用法・用量】

通常、塩酸ラロキシフェンとして、1日1回60mgを経口投与する。

4. 審査報告(1)の修正

- 本審査報告書について、以下のように文章を挿入(或いは訂正)する。

本審査報告書での該当箇所	誤	正(下線:修正部分)
8頁、19行目	～ %	～ %
8頁、27行目	・・原薬の有効期間を気密容器中に保存するとき3年間としている。	・・製剤の貯法を密閉容器で室温とし、 <u>有効期間を3年間</u> としている。
13頁、9行目	血中LT	血中黄体形成ホルモンまたは血中LH
20頁、31行目	1日1回5日間経口投与	1日1回 <u>35</u> 日間経口投与
31頁、4行目	(中央値は8.1時間)	(中央値は <u>9</u> 時間)
31頁、7行目	本薬の生物学的利用率が	本薬の <u>絶対的</u> 生物学的利用率が
31頁、7行目	腸管循環	腸肝循環
31頁、9行目	閉経後健康女性35例	閉経後健康女性 <u>38</u> 例
31頁、15,18行目	投与用量	投与量
31頁、24行目	0.5時間でTmaxに達した	0.5時間で <u>Cmax</u> に達した
31頁、38行目	閉経後健康女性13例	閉経後健康女性 <u>14</u> 例
32頁、1行目	へー23試験*	へー <u>24</u> 試験*
33頁、1行目	34～47%	<u>36～64</u> %
33頁、22行目	添付資料ト-10	添付資料 <u>へ-27</u>
34頁、16行目	血漿中未変化体濃度の	血漿中未変化体の
34頁、23行目	M1及びTRHP濃度の	M1及びTRHPの
34頁、下から8行目	31≤CGCL<50 mL/min	31≤CGCL <u>≤</u> 50 mL/min
35頁、6行目	6日間	<u>1週間</u>
35頁、下から8行目	R-ワルファリン濃度の	R-ワルファリンの
35頁、下から7行目	S-ワルファリン濃度の	S-ワルファリンの
36頁、9行目	血漿中未変化体濃度の	血漿中未変化体の
40頁、図1	「第Ⅱ相」海外試験 (添付資料ト-5) 閉経後6カ月～6年以上の健康な女性	「第Ⅱ相」海外試験 (添付資料ト-5) 閉経後6カ月～ <u>6</u> 年の健康な女性
40頁、図1	「第Ⅱ相」海外試験 (添付資料ト-6) 閉経後6カ月～6年以上の健康な女性	「第Ⅱ相」海外試験 (添付資料ト-6) 閉経後6カ月～ <u>6</u> 年の健康な女性
41頁、最終行	120mg群3例	120mg群 <u>4</u> 例
42頁、下から3行目	(85/92例)	(85/ <u>97</u> 例)
43頁、10行目	プラセボ群7例(2.1%)	プラセボ群7例(<u>7.2</u> %)
43頁、11行目	60mg群5例(6.5%)	60mg群5例(<u>5.4</u> %)
43頁、22行目	血糖上昇	血糖上昇 <u>3</u> 例

* 新薬承認情報提供時に置換えた

本審査報告書での該当箇所	誤	正（下線：修正部分）
43 頁、24 行目	36 カ月時点	<u>52 週</u> 時点
44 頁、14 行目	閉経後女性 9 例	閉経後女性 <u>8</u> 例
44 頁、下から 6 行目	79.9%	<u>79.7%</u>
44 頁、下から 6 行目	80.8%	<u>80.0%</u>
45 頁、13 行目	(子宮摘出術)	削除
45 頁、26 行目	(32/42 例)	(32/41 例)
47 頁、下から 13 行目	(2404/2527 例)	(2404/ <u>2572</u> 例)
47 頁、下から 10 行目	(911/2527 例)	(911/ <u>2572</u> 例)
47 頁、下から 6 行目	(516/2527 例)	(516/ <u>2572</u> 例)
47 頁、下から 1 行目	(981/2527 例)	(981/ <u>2572</u> 例)
48 頁、下から 14 行目	($p \leq 0.05$ 、 χ^2 検定)	($p \leq$ <u>0.01</u> 、 χ^2 検定)
50 頁、18 行目	閉経後 1～15 年の健康な女性 (45～60 歳) 136 例を対象とし、	閉経後 <u>5 年以上の経過した健康な女性 (55～85 歳) 51 例</u> を対象とし、
50 頁、20 行目	腸骨稜	腸骨稜 <u>骨</u>
P.51、下から 8 行目	エストロゲン作用	エストロゲン <u>様</u> 作用
54 頁、下から 3 行目	JAMA 287: 847, 2002	Endocrine Reviews 23: 16, 2002
61 頁、8 行目	メラナ、咳	メラナ、 <u>くも膜下出血</u> 、咳
64 頁、6 行目	本 120mg 群で 2.3%	本 <u>薬</u> 120mg で 2.3%
64 頁、13 行目	合算した本薬群で 22 例	合算した本薬群で <u>13</u> 例
66 頁、19 行目	上肢浮腫 27 例	上肢浮腫 <u>47</u> 例

平成 15 年 11 月 28 日
医薬食品局審査管理課

審査報告書(2)

[販 売 名] : エビスタ錠 60mg
[一 般 名] : 塩酸ラロキシフェン
[申 請 年 月 日] : 平成 14 年 6 月 6 日
[申 請 者] : 日本イーライリリー株式会社

[審査結果]

平成 15 年 10 月 17 日に開催された医薬品第一部会において、本薬が選択的エストロゲン受容体モジュレーター (Selective Estrogen Receptor Modulator: SERM) であるとして、エストロゲン製剤と異なり安全であるといった誤解を招くようなことがないように添付文書等の記載を改めるとともに、患者に対する情報提供も検討するよう指示された。

これに対し申請者は、SERM という用語の使用には慎重な配慮が必要であり、優れた医薬品であるといったような誤解を招く表現は差し控える、本薬の有効性及び安全性については、データに基づいた正確な情報提供に努める、今後、患者向け説明資料を作成し、添付文書中に記載されている内容を解りやすく解説する、製品情報概要やインタビューフォーム等については正確かつ客観的な情報提供を行うこととした。

さらに、【使用上の注意】の 7. その他の注意の項に、エストロゲン製剤での添付文書上の記載と同様に WHI の試験成績を以下のように情報提供することとした。その他、【薬効薬理】の項の記載が全面的に改められた。

【使用上の注意】

7. その他の注意

(5) 結合型エストロゲンと黄体ホルモン剤を長期間併用した閉経期以降の婦人では、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、乳癌を発生する危険性が対照群の婦人に比較して、わずかながら統計的有意差をもって高くなるとの臨床試験の報告がある。

以上