

審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アクトネル錠 17.5mg¹⁾、ベネット錠 17.5mg²⁾

[一 般 名] リセドロン酸ナトリウム水和物

[申 請 者] 味の素株式会社¹⁾、武田薬品工業株式会社²⁾

[申請年月日] 平成 16 年 12 月 24 日

[審議結果]

平成 19 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

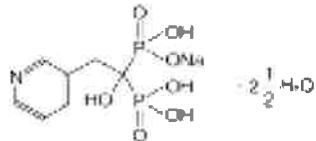
平成 19 年 1 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アクトネル錠 17.5mg ¹⁾ 、ベネット錠 17.5mg ²⁾
[一 般 名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者]	味の素株式会社 ¹⁾ 、武田薬品工業株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 24 日
[剤型・含量]	1 錠中にリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品 及び (6) 新用量医薬品
[化 学 構 造]	
分子式	C ₇ H ₁₀ NNaO ₇ P ₂ •2 1/2 H ₂ O
分子量	350.13
構造式	



化学名	(日本名) 1-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチリデンジリン酸 ナトリウム 2 1/2 水和物 (英 名) monosodium 1-hydroxy-2-pyridin-3-ylethylidenediphosphonate hemipentahydrate
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 1 月 16 日

[販 売 名] アクトネル錠 17.5mg¹⁾、ベネット錠 17.5mg²⁾

[一 般 名] リセドロン酸ナトリウム水和物

[申 請 者] 味の素株式会社¹⁾、武田薬品工業株式会社²⁾

[申請年月日] 平成 16 年 12 月 24 日

[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から本剤の骨粗鬆症に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、日本人退行期骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験において、主要評価項目である治験薬投与 48 週後の腰椎（L₂-L₄）骨密度（BMD）変化率について、本剤（リセドロン酸ナトリウムとして 17.5 mg、週 1 回投与製剤）群と既承認製剤（リセドロン酸ナトリウムとして 2.5 mg、1 日 1 回投与製剤）群の BMD 増加作用は同等であることが確認され、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示されているものと判断する。

安全性については、既承認製剤とほぼ同様であると考える。なお、本剤は比較的長期間投与される薬剤であり、1 回投与量も増加すること等から、使用実態下における安全性及び有効性に関して製造販売後調査において確認する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 骨粗鬆症

【用法・用量】 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 週間に 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

審査報告（1）

平成 18 年 12 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アクトネル OW 錠 17.5mg ¹⁾ 、ベネット OW 錠 17.5mg ²⁾
[一 般 名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申請者名]	味の素株式会社 ¹⁾ 、武田薬品工業株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 24 日
[剤型・含量]	1 錠中にリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 錠（リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg）を週 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。
[特記事項]	なし

II. 提出された資料の概要及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

リセドロン酸ナトリウム水和物（以下、本薬）は、プロクターアンドギャンブル製薬会社により開発されたビスフォスフォネート系化合物であり、海外では閉経後骨粗鬆症（1 日 1 回 5mg 又は週 1 回 35mg）、ステロイド性骨粗鬆症（1 日 1 回 5mg）及び骨ページェット（Paget）病（1 日 1 回 30mg）を適応症として、1998 年 3 月に米国で承認されたのを始めとして欧米など 91 力国で承認されている（2006 年 11 月現在）。本邦では 2002 年 1 月に 1 回 2.5mg、1 日 1 回投与製剤であるアクトネル錠 2.5mg 及びベネット錠 2.5mg が骨粗鬆症治療薬として承認された。

本薬や他のビスフォスフォネート系薬剤については、非臨床試験成績より週 1 回投与を含む間歇投与においても骨に対する効果が認められ、その効果は投与頻度にかかわらず基本的に単位期間当たりの総投与量に依存することが示唆されている。今般、申請者は、1 日 1 回投与と週 1 回投与で 1 週間当たりの総投与量が同じであれば同程度の薬効が期待できるとして、服薬回数を 1 日 1 回から週 1 回に減らすことにより、服薬の利便性を高めることで患者の服薬コンプライアンスを維持することを目的に、既承認の 1 日 1 回投与量である 2.5mg の 7 倍量に相当する 17.5mg を含有する製剤（以下、本剤）を週 1 回投与製剤として開発した。海外においては、本薬の週 1 回投与製剤として本薬 35mg を含有する製剤が 2002 年 5 月に閉経後骨粗鬆症を適応として米国で承認されたのを始めとして、2006 年 11 月現在、世界 88 力国で承認されている。また、2006 年 8 月には男性骨粗鬆症に対して米国で承認されている。

なお、承認申請時に提出された販売名であるアクトネル OW 錠 17.5mg 及びベネット OW 錠 17.5mg については、徐放化等の製剤学的変更は加えられていないこと及び医療事故防止の観点から、審査の過程でアクトネル錠 17.5mg 及びベネット錠 17.5mg に改めると申請者より提案され、

機構はこれを了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概要>

本剤は、既承認製剤であるアクトネル錠 2.5mg 及びベネット錠 2.5mg（以下、既承認製剤）に比し、有効成分リセドロン酸ナトリウム水和物（以下、「2. 品質に関する資料」の項においては原薬）を 7 倍量含有する錠剤である。原薬はすでに輸入承認を取得しており、本申請において原薬に係る新たな資料は提出されていない。

本剤は、既承認製剤と同様に速放性製剤として設計されたフィルムコーティング錠である。添加剤は、すべて日局又は薬添規収載品であり、いずれも原薬との配合性について検討されており、問題がなかったことが確認されている。既承認製剤の形状は、直径 6.6mm の白色から帯黃白色の円形であるが、本剤は、識別性を考慮して長径 8.1mm、短径 4.6mm の淡紅色の楕円形に設計されている。第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験では、申請製剤処方と同一の処方である 17.5mg 錠が用いられ、第Ⅲ相臨床試験における 2.5mg 錠としては既承認製剤が用いられた。

製剤の製造工程は、第一工程<■>、第二工程<■>、第三工程<■>、第四工程<■>、第五工程<■>及び第六工程<■>から構成されている。第一工程、第二工程及び第四工程が重要工程とされ、それぞれ中間体について品質管理が行われる。なお、本剤の製造方法は、開発初期の検討から治験薬及び安定性試験に用いたロットの製造まで変更されておらず、実生産も同様の方法が採用される予定である。

アクトネル錠 17.5mg の製造は、■で行われ、■について、■予定である。ベネット錠 17.5mg は、■で製造される予定である。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法（以下、UV 法）、含量均一性試験（UV 法）、溶出試験（液体クロマトグラフ法（以下、HPLC 法））及び定量法（含量）（HPLC 法）が設定されている。類縁物質（イオンペア HPLC 第Ⅰ法及びイオンペア HPLC 第Ⅱ法）、硬度、乾燥減量、微生物限度試験（生菌数試験＜細菌数及び真菌数＞、特定微生物試験＜大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌＞）についても検討されたが、規格には設定されていない。なお、製剤特有の不純物はなく、いずれも定量限界未満であった。

安定性試験として長期保存試験（25℃・60%RH・36 カ月・PTP 包装品、ガラス容器包装品及びプラボトル包装品）、加速試験（40℃・75%RH・6 カ月・PTP 包装品、ガラス容器包装品及びプラボトル包装品）、苛酷試験（[温度：50℃及び 60℃・3 カ月・無色ガラス瓶＜密栓＞]、[湿度：25℃・31%RH 及び 93%RH・6 カ月・無色ガラス瓶＜開栓＞]、[光：25℃・キセノンランプ＜50,000lux・24 時間・シャーレ＜ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った＞]）が実施された。その結果、ガラス容器包装品とプラボトル包装品の長期保存試験及び加速試験では試験開始時と比べて変化は認められなかつたが、PTP 包装品では長期保存試験及び加速試験で硬度のわずかな低下及び乾燥減量のわずかな増加が認められた。また、苛酷試験（25℃・93%RH・無色ガラス瓶＜開栓＞）で硬度の低下及び乾燥減量の増加が認められた。その他の保存条件では経時的な変化は認められなかつた。以上の結果を踏まえ、有効期間は室温 3 年間とされた。

<審査の概略>

機構は、本剤の処方、添加物、製造工程並びに規格及び試験方法における、既承認製剤（2.5mg錠）との変更点について、対比して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の処方では、有効成分を [REDACTED] したことによる [REDACTED] 障害を防止するため、[REDACTED] 剤を增量し、[REDACTED] 剤を添加して溶出性の確保を図った。また、色調による識別性を付与する目的で、着色剤を新たに添加した。製造工程は、[REDACTED]
[REDACTED] がある他は、[REDACTED] である。規格については、性状（外観）を、治療現場での識別性を考慮して変更し、また、定量法は小数点以下 1 桁まで表記することとした。試験方法については、確認試験における確認方法、含量均一性試験における分析法、溶出試験における HPLC 分析条件、定量法において用いる試料数及び [REDACTED] を変更した。それぞれ、確認試験としての適切性、簡便性、分析条件の統一化及び時間の短縮、分析可能な試料数、[REDACTED]
[REDACTED] 及び [REDACTED] を図った変更である。

機構は、安定性試験において PTP 包装品で硬度及び乾燥減量の変化が認められたことから、これら変化が本剤の品質に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、硬度及び乾燥減量の変化が認められた保存条件下の試料において、外観、確認試験、溶出試験、含量、類縁物質及び微生物限度試験には経時的变化が認められなかったことから、本剤の品質に影響を及ぼすことはないと考える旨を説明した。併せて、当該試料錠剤を PTP から取り出す際に錠剤の崩壊破損等は観察されず、使用面に関しても問題はないと考える旨を説明した。

機構は、PTP 包装品による長期保存試験において、6 ヶ月保存時点で硬度及び乾燥減量に開始時と比較して変化が認められたが、その後、明確な変化は認められていないことも考慮し、以上の回答を了承するとともに、設定された規格及び試験方法、有効期間について、妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理に関する資料

<提出された資料の概要>

効力を裏付ける試験として、連続（連日）投与での薬効薬理試験に関しては、各種モデル動物での連続投与試験成績が既承認製剤の承認申請時に提出されている。間歇投与での薬効薬理試験に関しては、既承認製剤の承認申請時に提出された正常イヌでの連続投与と間歇投与との比較試験（4.2.1-1）に加え、ラット卵巣摘除モデルを用いた種々の間歇投与での効果を検討した試験（4.2.1-3：参考資料）及び正常イヌを用いた 2 年間の間歇投与での骨に対する安全性を検討した試験（4.2.1-4、5）が新たに実施された。また、投与期間中の総投与量を反映して骨に対する効果が認められたことから、ラット卵巣摘除モデルを用いて連続投与（0.5、2.5 mg/kg/日）と週 1 回の間歇投与（連続投与 1 日量の 7 倍量：3.5、17.5 mg/kg/週）の効果を比較する試験が新たに実施された（4.2.1-2）。

(1) 効力を裏付ける試験

卵巣摘除ラット（18～19 週齢）を用いて、卵巣摘除翌日より本薬の連続投与（0.5、2.5 mg/kg/

日）と週 1 回間歇投与（3.5、17.5 mg/kg/週）（24 週間経口投与）での骨密度及び骨強度に対する作用を検討したところ、卵巣摘除コントロール群では偽手術群に比べ、脛骨近位部、大腿骨及び第三～五腰椎の骨密度が有意に低下した。また、総投与量が同一である本薬 0.5 mg/kg/日及び 3.5 mg/kg/週の用量では、卵巣摘除コントロール群に対する大腿骨近位部、中央部、全体及び腰椎の骨密度低下の有意な抑制が認められ、大腿骨骨強度は有意に高値であった。さらに、尿中デオキシピリジノリン/クレアチニン及び血清オステオカルシンについても、本薬 0.5 mg/kg/日及び 3.5 mg/kg/週では投与 12 週目より、卵巣摘除コントロール群に比べて有意な抑制がみられた（資料番号：4.2.1-2）。

卵巣摘除ラット（12 カ月齢）を用いて、卵巣摘除 3 週間後から種々の間歇投与（28、42、84 日間を 1 周期として各々の期間内で 1、3 又は 7 日間投与 + その後休薬、84 日間腹腔内投与）〔各群の投与量 (mg/kg/日)、投与日数/投与周期、総投与量 (mg/kg/84 日) はそれぞれ、① 0.005、1/28、0.015、② 0.005、7/28、0.105、③ 0.0275、3/28、0.248、④ 0.15、1/28、0.450、⑤ 0.15、7/28、3.150、⑥ 0.005、3/42、0.030、⑦ 0.0275、1/42、0.055、⑧ 0.0275、7/42、0.385、⑨ 0.15、3/42、0.900、⑩ 0.005、1/84、0.005、⑪ 0.005、7/84、0.035、⑫ 0.0275、3/84、0.085、⑬ 0.15、1/84、0.150、⑭ 0.15、7/84、1.050〕での骨密度の低下に対する抑制効果を検討したところ、投与開始から 85 日後、卵巣摘除コントロール群では偽手術群に比べて脛骨骨密度が有意に低下し、本薬はいずれの周期における間歇投与においても総投与量の増加に伴う骨密度低下抑制作用が認められた〔資料番号：4.2.1-3（参考資料）〕。

イヌ（8～11 カ月齢）に 2 年間本薬を連続投与（0.2、0.5 及び 2 mg/kg/日）又は間歇投与〔1 日 1 回 7 日間強制経口投与と 21 日間の休薬の繰り返し : 0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg/日（総投与量として連続投与の 2.0 mg/kg 及び 0.5 mg/kg は間歇投与の 8.0 mg/kg 及び 2.0 mg/kg に相当）〕して得られた骨組織における形態計測学的検討の結果、本薬の連続及び間歇投与群で同程度の骨梁単位活性化率の抑制、石灰沈着速度の低下、類骨表面の減少が認められた。また、病理組織学的検討において、本薬の投与により骨梁単位活性化率の低下が認められた。マイクロクラックは、コントロール群を含めたすべての群で少数認められた。海綿骨では本薬投与による増加は認められず、皮質骨のマイクロクラック数も皮質骨領域の増加を考慮すると、クラック密度で大きな差は認められなかった。マイクロクラック長についても各群で大きな差は認められなかった（機構注：マイクロクラック長については 2 例程度しか評価されていない）〔資料番号：4.2.1-4、5〕。

以上より申請者は、総投与量を反映した骨密度低下抑制作用が認められ、本薬の週 1 回投与は、骨代謝回転を考慮した本薬の作用機序（Bone HG et al., *Clin Ther* 2000; 22: 15-28、Bauss F & Russell RG, *Osteoporosis Int* 2004; 15: 423-33）の観点からも、連日投与と同様な骨吸収抑制の効果を発揮できる投与法であると考える旨を説明した。

（2）安全性薬理試験

安全性薬理について、申請者は以下のように説明している。

既承認製剤承認申請時に一般薬理作用（既承認製剤資料概要、ホ、薬理、p.254-262）として、一般症状・中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、水・電解質代謝系、自律神経系及び平滑筋等に対する評価を行った。その結果、イヌ呼吸・循環器系に対して軽度な一過性の心抑制、ラット消化器系に対し胃液量及び胃排出能の抑制作用、さらにラット水・電解質系に対し尿量及び Cl⁻

一排出量の減少作用を示した。また、消化管粘膜障害に関する類薬との比較試験において結腸粘膜に対する作用では、本薬はラットに対して臨床用量の 2000 倍以上に相当する 800 mg/kg を投与しても障害作用を示さず、ウサギの結腸還流標本では 80 mg/dL を 6 時間投与しても障害作用を示さなかった。また、17.5 mg 錠の 3.4 倍量に相当する 60 mg をゼラチンカプセルに充てんし、ウサギの結腸粘膜上に添加した際みられた障害作用は、パミドロネートより弱く、アレンドロネートと同程度であった。ラットのインドメタシン誘発胃粘膜障害モデルにおいて示された障害増強作用は、他のビスフォスフォネート系薬剤に比べて軽度なものであった。

以上より申請者は、投与量が 7 倍に上昇しても安全性上懸念される影響は少ないと考え、新たな試験は実施していないことを説明した。

＜審査の概略＞

(1) 週 1 回投与の妥当性について

機構は、本薬の臨床用量は一定期間における総投与量に基づいて設定できると考察することの妥当性について提出されたデータ等から薬理学的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット卵巣摘除モデルを用いた検討から、総投与量を変化させた種々の間歇周期的投与（28、42、84 日間を 1 周期として、各期間内で 1、3 又は 7 日間投与+その後休薬）により、骨密度が投与期間（84 日間）の総投与量を反映して増加することが示唆されており（資料番号：4.2.1-3）、正常イヌを用いた 2 年間投与試験から、総投与量が同じ 0.5 mg/kg/日の連日投与群及び 2.0 mg/kg/回の間歇投与群（1 週間投与+3 週間休薬）において、骨代謝回転の指標である骨梁単位活性化率の抑制に対してほぼ同様な効果が認められている（資料番号：4.2.1-4）。また、卵巣摘除ラットにおいて、本薬の 0.5 mg/kg/日 1 回投与と 3.5 mg/kg/週 1 回投与、及び 2.5 mg/kg/日 1 回投与と 17.5 mg/kg/週 1 回投与では、コントロール群と比べて骨密度の有意な高値を示し、1 日 1 回投与と週 1 回投与の間で有意差は認められなかったこと、本薬 3.5 mg/kg/週 1 回投与で最大荷重の有意な高値を示し、0.5 mg/kg/日 1 回投与では有意な高値を示さなかつものの、3.5 mg/kg/週 1 回投与での最大荷重との差は僅かであること（4.2.1-2）などから、本薬の 1 週あたり同一用量による週 1 回投与と 1 日 1 回投与による薬理作用に違いはないと考える。

機構は、卵巣摘除ラットにおいて本薬の 2.5 mg/kg 連日投与及び 17.5 mg/kg 週 1 回投与で骨密度に大きな違いは認められていないこと（4.2.1-2）並びに類薬における薬理作用等を勘案し、本薬の臨床用量は一定期間における総投与量に基づいて設定できるとの申請者の考察は妥当であると判断した。

2) 薬物動態に関する資料

本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

3) 毒性に関する資料

本申請に際し、新たに実施された毒性試験はない。

本剤の安全性について申請者は、既承認製剤の承認申請時に提出された資料から以下のように説明した。

ラット及びイヌでの 13 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量から得られた C_{max} 及び AUC と、国内での高齢者薬物動態試験 (CPH-003) において単回投与 (5 mg) で得られた C_{max} 及び AUC の 3.5 倍量を比較した結果、 C_{max} 及び AUC について、ラットでは 44.6 ng/mL 及び 94.9 ng·h/mL、イヌでは 192 ng/mL 及び 320 ng·h/mL であったのに対し、ヒト高齢者での C_{max} 及び AUC_{0-24} は 18.7 ng/mL 及び 75 ng·h/mL であり、無毒性量以下の血清中薬物濃度であった。このことから、新たに毒性試験を実施することなしに、本薬の安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、ビスフォスフォネート系薬剤は胃潰瘍などの消化管障害が臨床報告されていることより、既承認用量の 7 倍量が局所に曝露されることの安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、既承認製剤の承認申請時に提出された消化管粘膜障害に関して類薬と比較した試験から、以下のように回答した。本薬をラット結腸内に 800 mg/kg (136~160 mg、臨床用量の 2000 倍以上) 投与した場合及びウサギの結腸還流標本を用いて本薬 80mg/dL を 6 時間持続的に還流した場合でも、消化管に障害を示さなかった。また、本薬 60 mg をゼラチンカプセルに充填し、ウサギの結腸粘膜上に曝露したところ、結腸粘膜に対する障害作用はパミドロネートより弱く、アレンドロネートと同程度であった。さらに、ラットのインドメタシン誘発胃粘膜障害モデルにおいて、225 mg/kg (55.8~62.3 mg、臨床用量の 600 倍以上) を経口投与したときに認められた障害の増強作用は、パミドロネート及びアレンドロネートに比べて軽度であった。一方、ラットのインドメタシン誘発胃粘膜障害モデルにおいて、pH2、4、7 それぞれの溶液で 150 mg/kg (35.8~41.7 mg) 及び 300 mg/kg (71.7~83.4 mg) を投与したところ、pH7 での 150 mg/kg 投与群のみでアレンドロネートと比べ胃粘膜障害作用が増強したが、他の pH 及び投与量ではアレンドロネート及びパミドロネートに比べ胃粘膜障害への増強作用は軽度であった。

機構は、既承認製剤の 7 倍量を週 1 回投与することについて、一時的に局所へ高用量が曝露されることから消化管局所への刺激性の可能性を考慮したが、申請者の考察は妥当であると考え、新たな毒性試験を実施しなくても安全性の評価は可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概要>

評価資料として、国内で健康閉経後女性を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3-1: CPH-101) の成績が提出された。また、参考資料として、海外で健康閉経後女性を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3-2: HMR4003E/1001)、既承認製剤承認申請時に提出された国内で健康成人男性を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3-3: 92110) 及び健康高齢者を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3-4: CPH-003) の成績が提出された。ヒト血中及び尿中未変化体濃度は、特に記載のない限り酵素免疫測定法 (ELISA 法、定量下限: ■ ng/mL) で測定された。薬物動態パラメータは、平均値又は平均値士標準偏差で示している。

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.3-1: CPH-101)

健康閉経後女性 12 例（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、非盲検下にて本剤 17.5 mg を空腹時に単回経口投与したときの血清中薬物動態について検討した結果、最高血清中濃度 [C_{max} (最小~最高)] は 13.91 ± 8.78 (4.52~36.22) ng/mL、血清中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) は 45.47

± 32.35 (15.08~127.79) ng·h/mL、最高血清中濃度到達時間 (t_{max}) は 0.90 ± 1.01 (0.25~4.00) h、消失半減期 ($t_{1/2(1)}$) は 1.73 ± 0.57 (1.32~3.02) h、 $t_{1/2(2)}$ は 11.43 ± 2.58 (4 例、8.91~14.28) h、投与 72 時間後までの尿中排泄率は 0.78 ± 0.49 (0.30~1.89) % であった。本試験（年齢：59.8±3.5 歳）の C_{max} (13.91 ± 8.78 ng/mL) 及び AUC_{0-24} (44.09 ± 29.54 ng·h/mL) は日本人健康成人男性 (28.5 ± 10.0 歳、 $C_{max} 10.56 \pm 8.77$ ng/mL、 $AUC_{0-24} 37.18 \pm 26.58$ ng·h/mL [5.3.3-3: 92110 (参考)]) と比較して高値を示した。高齢者及び若年者の体内動態を比較した試験 [5.3.3-4: CPH-003 (参考)] から、本薬の体内動態は性差の影響を受けないこと、吸収過程は加齢の影響を受けることが示唆されていることから、本試験と 92110 試験間の差は、加齢に伴う消化管からの吸収過程の違いによるものと考えられている。

(2) 海外第 I 相試験 (5.3.3-2: HMR4003E/1001 (参考))

健康閉経後女性 127 例(薬物動態評価例数 18~20 例/群)を対象に、二重盲検下にて本薬 5 mg 含有製剤 (以下、5 mg 製剤、また、本剤と含量の異なる他の製剤についても同様に表記する) を 1 日 1 回、35 mg 製剤を週 1 回、又は 50 mg 製剤を週 1 回、それぞれ空腹時に 13 週間反復経口投与したときの血清中薬物動態について検討した結果は下表の通りであった (定量下限: ■ ng/mL)。平均血清中濃度 (C_{avg}) について、50 mg 製剤週 1 回投与群 (以下、50 mg/週群) は 5 mg 製剤 1 日 1 回投与群 (以下、5 mg/日群) より高値を示し、5 mg/日群と 35 mg 製剤週 1 回投与群 (以下、35 mg/週群) で有意差は認められなかった。また、最低血清中濃度 (C_{min}) は 5 mg/日群と 50 mg/週群で有意差はなく、35 mg/週群は両群より低値を示した。投与 85 日目の AUC は投与 1 日目と比較して、5 mg/日群、35 mg/週群及び 50 mg/週群でそれぞれ 1.89、1.20 及び 1.26 倍であった。 C_{min} は 35mg/週群及び 50 mg/週群ともに投与 29 日目までに定常状態に達した。

表 健康閉経後女性に本薬を 85 日間経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	5mg/日群	35mg/週群	50mg/週群
例数	18	19	20
蓄積比 ^{a)}	1.89 ± 1.08	1.20 ± 0.24	1.26 ± 0.26
AUC_{τ} ^{b)} (ng·h/mL)	9.34 ± 2.98	53.30 ± 30.10	101.82 ± 42.03
C_{avg} (ng/mL)	0.38 ± 0.12	0.32 ± 0.18	0.60 ± 0.25
C_{max} (ng/mL)	1.89 ± 0.93	10.58 ± 6.06	22.05 ± 15.63
C_{min} (ng/mL)	0.17 ± 0.09	0.07 ± 0.06	0.15 ± 0.07
T_{max} (h)	0.62 ± 0.34	0.60 ± 0.28	0.58 ± 0.32
尿中累積排泄率 (% of dose)	0.55 ± 0.47	0.35 ± 0.21	0.52 ± 0.27

a) 蓄積比 (85 日後の AUC_{τ} / 初回投与時の AUC_{τ}) の幾何平均

平均値±標準偏差

b) 投与間隔 (1 日又は 1 週間) における AUC

また、13 週後の骨代謝マーカーの変化率は、35mg/週群及び 50 mg/週群は 5 mg/日群と同様にプロセボ群に対して有意に減少した (下表参照)。

表 骨代謝マーカー変化率

投与群	プラセボ群	5 mg/日群	35 mg/週群	50mg/週群
症例数	32	29	26	31
尿中 CTX	-15.7 ±31.3	-50.4 ±31.0	-42.2 ±31.0	-60.4 ±31.2
血清中 CTX	-11.1 ±26.1	-53.0 ±26.1	-43.5 ±26.1	-64.7 ±26.0
尿中 NTX	-3.2 ±32.4	-38.3 ±32.4	-33.4 ±32.4	-44.4 ±32.4
尿中デオキシピリジノリン	-2.7 ±21.7	-30.2 ±21.7	-18.7 ±21.7	-37.5 ±21.8
オステオカルシン	3.7 ±23.9	-19.8 ±23.9	-24.8 ±23.9	-25.2 ±23.8
BAP	4.1 ±15.4	-16.6 ±15.4	-14.9 ±15.5	-18.1 ±15.5

単位: % 平均値 ± 標準偏差

(3) 既承認製剤の承認申請時資料 (5.3.3-3: 92110 (参考) 、5.3.3-4: CPH-003 (参考))

日本人健康成人男性 34 例（本薬 6 例/群、プラセボ 2 例/群、なお 1 mg 群は本薬 2 例のみ）を対象に、単盲検下にて本薬（カプセル剤）1、2.5、5、10 及び 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中薬物動態について検討した結果（定量下限：血漿中 0.1 ng/mL、尿中（GC/MS 法）10 ng/mL）、本薬が投与された薬物動態評価対象 26 例の C_{max} は 1 mg 群 0.61、2.5 mg 群 0.96 ± 0.46 、5 mg 群 2.05 ± 0.83 、10 mg 群 6.10 ± 2.54 及び 20 mg 群 10.56 ± 8.77 ng/mL、 AUC_{0-24} はそれぞれ 1.92、 2.90 ± 1.54 、 6.49 ± 3.43 、 25.12 ± 10.27 及び 37.18 ± 26.58 ng·h/mL であり、2.5～20 mg（1 mg 群は 2 例のみのため、線形性の解析対象から除外）の用量範囲において C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量に比例して増加した。一方、 t_{max} は 1.25～1.67 h、 $t_{1/2}$ (t_{max} から投与 8 時間後までの消失相における半減期) は 1.52～2.56 h、尿中排泄率は 0.37～0.80 % であり、投与量によらずほぼ一定であった [5.3.3-3: 92110 (参考)]。

日本人高齢者（65 歳以上）12 例（薬物動態評価例数 12 例、男性、女性各 6 例）及び健康若年男性（20～30 歳）6 例（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、非盲検下にて本薬（錠剤）5 mg を空腹時に単回経口投与したときの血清中薬物動態について検討した結果（定量下限：血清中 0.2 ng/mL、尿中 6 ng/mL）、高齢者及び健康若年男性の C_{max} はそれぞれ 5.33 ± 4.23 及び 2.04 ± 0.57 ng/mL であり、高齢者は健康若年男性の 2.6 倍であった。また、 AUC_{0-24} はそれぞれ 21.42 ± 16.80 及び 8.74 ± 2.34 ng·h/mL であり、高齢者は健康若年男性の 2.5 倍であった。一方、尿中排泄率は高齢者及び健康若年男性でそれぞれ 1.18 ± 0.88 及び 0.54 ± 0.34 ng·h/mL と高齢者で 2.2 倍高く、 $t_{1/2}$ は両者に差がなかったことから、血清中濃度の違いは主に消化管からの吸収の違いによるものと推察される。なお、高齢者男性及び女性の血清中濃度に大きな差は認められなかった [5.3.3-4: CPH-003 (参考)]。

<審査の概略>

(1) 用量設定の妥当性について

機構は、1 日 1 回投与製剤については、日本人の 2.5 mg 単回投与時の薬物動態が外国人の 5 mg 単回投与時とほぼ同様であったことで臨床用量の妥当性が支持されていることから、週 1 回投与製剤に係る検討において、日本人の 17.5 mg 単回投与時の薬物動態（CPH-101）が、外国人の 35 mg 単回投与時（HMR4003E/1001）と比較して高く推移していることについて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人健康成人男性における 2.5 mg 単回投与時の血中濃度は、外国人健康成人男女における 5 mg 単回投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示し、2.5 及び

5 mg 投与時の日本人の C_{max} はそれぞれ外国人の 2.0 及び 1.9 倍、 AUC_{0-24} はそれぞれ外国人の 3.1 及び 2.6 倍高値を示した。また、日本人健康閉経後女性に 17.5 mg を投与した時の AUC_{0-24} は、外国人健康閉経後女性に 50 mg を投与した時の値に近いものの、日本人に 17.5 mg を投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、外国人に 17.5 mg の 2~3 倍量である 35 及び 50 mg を投与したときの値の範囲内であったことから、1 日 1 回投与製剤での検討において、日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24} が外国人のおよそ 2~3 倍高くなった結果が再現されたと考える。

さらに機構は、1 日 1 回 7 日間投与時と週 1 回投与時の本薬の骨組織分布量について、投与量、血中濃度や薬物動態パラメータとの関係をデータを提示するなどして説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を含めたビスフォスフォネート系薬剤は、生体内に吸収された後、代謝を受けることなく、骨のハイドロキシアパタイトに高い親和性を持って分布し、骨以外に分布した薬物はほとんどが尿を介して速やかに排泄される。また、他のビスフォスフォネート系薬剤であるアレンドロネートやクロドロネートにおいて、静脈内投与量から尿中排泄量を差し引いた量が骨への分布量であることが報告されており (Lin JH, *Bone* 1996; 18: 75-85、Plosker GL et al., *Drugs* 1994; 47: 945-982)、この関係は、放射性標識した本薬をラット及びイヌに静脈内投与した非臨床試験成績 (4.2.2-14、4.2.2-3：既承認製剤の承認申請時資料) から、本薬でも成立することが支持されている。なお、静脈内投与量と尿中排泄量から算出した骨中への分布率はラット、イヌ及びヒト (外国人成人男子) において 53~62 % とほぼ同様であることから、吸収量に対する骨組織分布量の割合に種差はないと考える。さらに、骨に分布した放射能の消失半減期は、ラットの単回経口投与では 309~1014 日、反復投与では 595~778 日であり、骨の半減期が投与間隔に比較して著しく長いため、骨に蓄積した本薬は次回投与時にほとんど消失しておらず、2 回目以降に投与された本薬は骨に順次加算されるものと考える。この蓄積形態が、ラット 28 日間反復静脈内投与において骨中濃度が投与回数に比例して増加する結果として現れたと考える (4.2.2-6：既承認製剤の承認申請時資料)。したがって、本薬を 1 日 1 回 7 日間投与した場合と、7 倍量を週 1 回投与した場合では、7 日間累計の総投与量は等しくなり、吸収率も等しく尿中排泄率が一定である範囲内の投与量であれば、両投与方法において骨に分布する本薬の量はほぼ等しいものと考える。

機構は、日本人における週 1 回投与製剤の臨床用量として、本薬の C_{avg} が薬効に相関しているとの推論から、1 週間あたりの投与量として 1 日投与量である 2.5 mg の 7 倍量の 17.5 mg を設定していることに関し、日本人高齢者における C_{avg} の用量相関性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人健康閉経後女性 (12 例) を対象とした CPH-101 試験と日本人高齢者 (男女各 6 例) を対象とした CPH-003 試験の成績を比較したとき、CPH-101 試験における C_{avg} /投与量 (C_{avg} を投与量で除した値) の平均値及び中央値 (0.105 及び 0.089 ng/mL/mg) は、CPH-003 試験における高齢者の値 (0.178 及び 0.132 ng/mL/mg) よりも低値であったが、CPH-101 試験の範囲 (0.036~0.280) は、CPH-003 試験の範囲内 (0.027~0.496) であった。このことから、日本人高齢者に本薬 5 及び 17.5 mg を投与したときの C_{avg} /投与量は投与された用量間で大きな違いがなく、 C_{avg} はほぼ用量に比例した値を示すものと考える。

機構は、日本人健康閉経後女性に 17.5 mg を投与したときの AUC_{0-24} (44.09 ± 29.54 ng·h/mL、5.3.3-1: CPH-101) が、日本人健康成人男性に 2.5 mg を投与したときの AUC_{0-24} (2.90 ± 1.54 ng·h/mL、5.3.3-3: 92110) の 15.2 倍であったことについて、高齢者の AUC_{0-24} は非高齢者より 2.5 倍高値を

示し、かつ薬物動態に性差は認められなかったことから (CPH-003)、日本人健康閉経後女性に 17.5 mg を投与したときの AUC₀₋₂₄ は日本人健康成人男性に 2.5 mg を投与ときの AUC₀₋₂₄ から予測された値 (17.5 倍) とほぼ類似していると考える。また、本薬の反復投与による血中での蓄積性 (1.20 ~ 1.89) はほとんどみられないことから (HMR4003E/1001)、1 週間あたりの暴露量は両投与方法で同様であると考える。さらに、日本人と外国人との週 1 回製剤投与時の血中濃度の比較において、日本人の 17.5 mg 投与時では外国人の 35 mg 投与時より高い傾向がみられたが、本薬を含むビスフォスフォネート系薬剤の吸収には大きな個体間変動がみられ、CPH-101 試験において血中濃度が他の被験者より 2 倍程度高値を示した症例 (被験者番号 1001) もあることから、日本人に 17.5 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の範囲は外国人に 35 mg 投与したときと大きく異なるものではないと考える。以上より機構は、現時点では、ヒトにおいて血中濃度と骨中濃度との関係を直接検討した結果又は健康被験者と骨粗鬆症患者における骨への分布特性を比較した結果はないものの、薬物動態の面からは、提示されたデータに基づいて日本人における週 1 回製剤の臨床用量を 17.5 mg とすることは妥当であると判断した (「4. 臨床に関する資料 2) <審査の概略> (4) 用法・用量の妥当性について」の項参照)。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 (5.3.3-1: CPH-101)、第 III 相試験 (5.3.5-1: CCT-101、5.3.5-4: CCT-005) の計 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、既承認製剤承認申請時の資料である国内臨床試験 (5.3.3-3 及び補遺: 92110、5.3.3-4: CPH-003) 2 試験及び海外臨床試験 (5.3.3-2 及び補遺: HMR4003E/1001、5.3.5-2 及び-3: HMR4003E/ 3001) 2 試験の計 4 試験の成績も提出された。

(1) 評価資料

① 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3-1: 試験番号 CPH-101<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康閉経後女性 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤を単回経口投与した時の薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤を 12 時間以上の絶食下で約 180 mL の水とともに単回経口投与とされた (薬物動態に関しては、「4. 臨床に関する資料 1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

総投与症例数 12 例全例が安全性評価対象であった。

有害事象及び臨床検査値の異常変動は認められず、その他の項目である血圧・脈拍数、体温、体重、標準 12 誘導心電図においても、臨床上問題は認められなかった。

以上から申請者は、本剤の空腹時単回投与において安全性に問題はないことが確認されたことを説明した。

② 国内第 III 相骨密度比較試験 (5.3.5-1: 試験番号 CCT-101<20■年■月～20■年■月>)

日本骨代謝学会が定めた原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) に準じて診断された日本人退行期骨粗鬆症患者 (目標症例数 1 群 238 例、計 476 例) を対象に、本剤の有効性及び安全

性を既承認製剤と比較するため、無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ダブルダミー法により本剤を週1回又は既承認製剤を1日1回、朝起床時に十分量(180 mL以上)の水とともに服薬し、服薬後30分は横にならず、水以外の飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けることとされ、乳酸カルシウム分包(カルシウムとして200 mg)は、全期間を通じ1日1回1包を夕食後に服薬することとされた。なお、投与期間は48週間とされた。

総投与症例数494例(本剤週1回投与群(以下、週1回投与群)249例、既承認製剤連日投与群(以下、連日投与群)245例)全例が安全性評価対象とされ、対象疾患違反、除外基準違反等の6例を除く488例(週1回投与群245例、連日投与群243例)がFAS(Full Analysis Set)であり、選択基準違反、有効性評価に関する逸脱の79例を除く409例(週1回投与群214例、連日投与群195例)がPrimary Efficacy Population(PEP)、さらに服薬不良、併用薬の違反等の5例を除く404例(週1回投与群211例、連日投与群193例)がPPS(Per Protocol Set)であった。

主要評価項目であるPEP評価対象での48週後のDXA法による腰椎平均骨密度(L₂₋₄BMD)の投与開始時からの変化率(平均値±標準偏差)は、週1回投与群で5.36±4.27%、連日投与群で5.87±4.47%であり、群間差(週1回投与群-連日投与群)は-0.50%(両側95%信頼区間[-1.35%, 0.35%])であり、信頼区間の下限値が事前に設定した許容限界值-1.5%を上回っていることから週1回投与群の連日投与群に対する非劣性が検証された(非劣性t検定:p=0.011)。なお、FAS及びPPSにおいても同様の結果であった。

また、腰椎平均骨密度変化率の経時的推移(副解析)は右図の通りであり、週1回投与群及び連日投与群ともに投与開始時に比べて投与12週後以降で増加がみられ、両群とも同様の推移を示した。

副次評価項目である、新規椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)の発生頻度は、週1回投与群で2.2%(5/227例)、連日投与群で2.7%(6/222例)であり、両群間に有意な差は認められなかった

(群間差の点推定値-0.5%、両側95%信頼区間[-3.4%, 2.4%])。

有害事象は、週1回投与群85.1%(212/249例)、連日投与群87.8%(215/245例)に認められ、死亡は連日投与群に1例(34組4番)みられた。本症例(肺腺がん)は、治験薬投与13日後に胸水貯留が認められたため入院し、治験を中止し、治験薬投与中止後84日目に死亡したが、治験薬服用前からの肺腺がんが進行したものと考えられ、因果関係は「関連なし」と判定されている。重篤な有害事象は、週1回投与群で5.6%(14/249例)、連日投与群で7.8%(19/245例)に認められ、そのうち週1回投与群で間質性肺炎1例、連日投与群で肝機能異常・便秘1例、乳がん1例、逆流性食道炎1例は因果関係が否定されていないが、いずれも投与中止又は休薬後に回復した。

因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)は、週1回投与群で24.9%(62/249例)、連日投与群で32.2%(79/245例)に認められ、主な事象は胃不快感、便秘及び上腹部痛等であり、

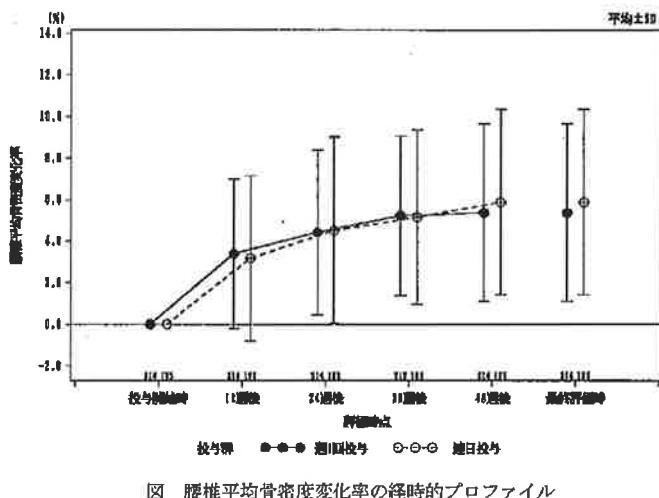


図 腰椎平均骨密度変化率の経時的プロファイル

高度とされた連日投与群 2 例（乳がん、肝機能異常各 1 例）以外は軽度又は中等度であった。

消化器症状に関連する有害事象は、週 1 回投与群で 30.9 % (77/249 例)、連日投与群で 31.4 % (77/245 例) に認められ、副作用は、週 1 回投与群で 12.0 % (30/249 例)、連日投与群で 17.6 % (43/245 例) に認められた。主な副作用（1 %以上）は、胃不快感〔週 1 回投与群、連日投与群の順で 6.0 % (15/249 例)、5.3 % (13/245 例)〕、便秘〔2.4 % (6/249 例)、3.7 % (9/245 例)〕、上部腹痛〔1.6 % (4/249 例)、2.0 % (5/245 例)〕、腹部膨満感〔0.4 % (1/249 例)、1.6 % (4/245 例)〕、胃炎〔0.8 % (2/249 例)、1.2 % (3/245 例)〕であり、いずれも軽度又は中等度であった。

臨床検査値異常変動は、週 1 回投与群で 26.5 % (66/249 例)、連日投与群で 33.5 % (82/245 例) に認められ、そのうち副作用は週 1 回投与群で 8.8 % (22/249 例)、連日投与群 15.1 % (37/245 例) に認められ、両群間に統計学的有意差が認められた (χ^2 検定: $p=0.032$)。主な副作用は（2 %以上）、週 1 回投与群で γ グルタミルトランスフェラーゼ (γ GTP) 増加 2.4 % (6/247 例)、連日投与群で γ GTP 増加 6.1 % (15/244 例)、AST (GOT) 増加 2.5 % (6/244 例)、尿潜血陽性 2.1 % (5/243 例)、ALT (GPT) 増加及び白血球数減少がそれぞれ 2.0 % (5/244 例) であり、いずれも軽度から中等度であった。また、因果関係が否定できない血中カルシウム減少が連日投与群で 3 例に認められたが、いずれも軽度なものであり、治験薬の投与期間中に回復した。

有害事象による中止例は、週 1 回投与群 5.6 % (14/249 例)、連日投与群 10.2 % (25/245 例) であり、主な事象は自他覚的随伴症状のうち胃腸障害であり、週 1 回投与群で 7 例（胃不快感、下痢、胃炎、便秘、下腹部痛、胃ポリープ、恶心）、連日投与群で 11 例（胃潰瘍、便秘、腹部不快感、出血性胃炎、下腹部痛、恶心、腹痛、上腹部痛、胃不快感、びらん性胃炎）であった。

以上より申請者は、本薬 17.5 mg 週 1 回投与は、2.5mg 連日投与と比較して骨密度増加効果が劣らないこと、忍容性が良好であることが確認された旨を説明した。

③ 国内第Ⅲ相骨折頻度比較試験（5.3.5-4: 試験番号 CCT-005<19■年■月～20■年■月>）

日本骨代謝学会が定めた原発性骨粗鬆症の診断基準（1997 年度改訂版）に準じて診断された日本人退行期骨粗鬆症患者（目標症例数 1 群 263 例、計 526 例）を対象に、既承認製剤を連日投与したときの非外傷性の椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度及び安全性を検討するため、エチドロネート (EHDP) を対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ダブルダミー法により、既承認製剤を起床時に経口投与するか、EHDP 200 mg 錠を最初の 2 週間は就寝前に 1 日 1 回投与し、その後 10 週間は休薬する服薬スケジュールを 1 クール（12 週間）として、いずれもコップ 1 杯の水（約 180 mL）で服薬することとされた。起床時服薬では服薬後 30 分間は水以外の飲食物の摂取を避け、また、就寝前服薬の前後 2 時間においても水以外の飲食物の摂取を避けることとされ、乳酸カルシウム分包（カルシウムとして 200 mg）は、全期間を通じ 1 日 1 回 1 包を昼食後に服薬することとされた。なお、投与期間は 96 週間（8 クール、約 2 年間）とされた。

総投与症例数 547 例（既承認製剤投与群（以下、本薬群）273 例、EHDP 投与群（以下、EHDP 群）274 例）全例が安全性及び有効性の FAS 解析対象であり、選択/除外基準違反、服薬不良、有効性評価に関する逸脱等の 114 例を除く 433 例（本薬群 216 例、EHDP 群 217 例）が PPS 解析対象であった。また、本薬群 26.7 % (73/273 例)、EHDP 群 30.7 % (84/274 例) が中止・脱落し、主な理由は有害事象の発現（本薬群 38 例、EHDP 群 58 例）、中止の申し出（本薬群 17 例、EHDP

群 12 例)、来院せず(本薬群 8 例、EHDP 群 9 例)等であった。

主要評価項目である PPS における 96 週後の Kaplan-Meier 法に基づく椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)の累積発生割合の推定値は、本薬群 12.34 %、EHDP 群 14.20 %であり、群間差(本薬群-EHDP 群)の点推定値は -1.87 % (群間差の両側 90 % 信頼区間 [-7.37 %, 3.64 %]) であり、信頼区間の上側限界値が事前に設定した許容限界 5.6%より小さく、本薬群の EHDP 群に対する非劣性が検証された(参考：両側 95 % 信頼区間 [-8.42 %, 4.69 %])。なお、FAS においても同様の結果であった。

有害事象(臨床検査値異常を除く)は、本薬群 87.9 % (240/273 例)、EHDP 群 91.2 % (250/274 例)に認められ、死亡は本薬群 3 例(交通事故、誤嚥による急性呼吸不全、脱水・腎不全・心不全)、EHDP 群 2 例(肺炎・DIC・ショック・多臓器不全、肝硬変)に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、本薬群 45 例、EHDP 群 46 例に認められ、主な事象(3 例以上)は、本薬群で白内障 NEC 5 例、背部痛 3 例であり、EHDP 投与群で肺炎 NOS 5 例、大腿骨頸部骨折 4 例、腎孟腎炎 NOS 及び心不全 NOS(うつ血性を含む)各 3 例であった。そのうち副作用は、本薬群 3 例(胃潰瘍 2 例、卵巣がん NOS 1 例)、EHDP 投与群 5 例(胃潰瘍、下痢 NOS、憩室穿孔 NOS、浮動性めまい、食道炎 NOS 各 1 例)であったが、いずれも消失又は軽快した。

副作用(臨床検査値異常を除く)は、本薬群 25.3 % (69/273 例)、EHDP 群 28.8 % (79/274 例)に認められ、主な事象(1 %以上)は以下の通りであった。

臨床検査値異常変動は、本薬群 31.9 % (87/273 例)、EHDP 群 30.7 % (84/274 例)に認められ、そのうち副作用は本薬群 10.6 % (29/273 例)、EHDP 群 7.3 % (20/274 例)に認められ、主な事象(1 %以上)は以下の通りであった。

表 主な(1 %以上)副作用(自他覚症状及び臨床検査値異常)

自他覚症状	本薬群	EHDP 群	臨床検査値異常変動	本薬群	EHDP 群
合計	69 (25.3 %)	79 (28.8 %)	合計	29 (10.6 %)	20 (7.3 %)
上腹部痛	17 (6.2 %)	19 (6.9 %)	潜血 NOS 陽性	10 (3.9 %)	4 (1.5 %)
嘔気	6 (2.2 %)	5 (1.8 %)	γ-GTP 増加	7 (2.7 %)	2 (0.8 %)
胃潰瘍	5 (1.8 %)	3 (1.1 %)	Al-P NOS 増加	6 (2.3 %)	0 (0.0 %)
消化不良	5 (1.8 %)	1 (0.4 %)	ALT 増加	5 (1.9 %)	1 (0.4 %)
口渴	5 (1.8 %)	1 (0.4 %)	AST 増加	5 (1.9 %)	2 (0.8 %)
下痢 NOS	4 (1.5 %)	4 (1.5 %)	ヘマトクリット減少	4 (1.6 %)	6 (2.3 %)
頭痛 NOS	3 (1.1 %)	6 (2.2 %)	ヘモグロビン減少	4 (1.6 %)	6 (2.3 %)
嘔吐 NOS	3 (1.1 %)	2 (0.7 %)	赤血球減少	4 (1.6 %)	6 (2.3 %)
腹部膨満	2 (0.7 %)	6 (2.2 %)	LDH 増加	3 (1.2 %)	0 (0 %)
便秘	2 (0.7 %)	6 (2.2 %)			例数 (%)
食欲不振	2 (0.7 %)	4 (1.5 %)			
関節痛	2 (0.7 %)	3 (1.1 %)			
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	1 (0.4 %)	5 (1.8 %)			
逆流性食道炎	1 (0.4 %)	4 (1.5 %)			
下肢浮腫	1 (0.4 %)	3 (1.1 %)			

以上より申請者は、本薬(2.5 mg 1 日 1 回連日投与)が EHDP と比較して、臨床的に劣らない

骨折抑制効果と安全性を有する薬剤である旨を説明した。

(2) 参考資料

① 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3-3 及び補遺: 試験番号 92110<19■年■月～19■年■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 34 例）を対象に、本薬 1～20 mg を単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するため、単盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1、2.5、5、10、20 mg 又はプラセボを朝、空腹時に 150 mL の水とともに単回経口投与することとされた（薬物動態に関しては、「1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

総投与症例数 34 例全例が安全性評価対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）37.5 % (3/8 例)、本薬 1 mg 投与群（以下、1 mg 群、また、他の用量投与群についても同様に表記する）0 % (0/2 例)、2.5 mg 群 16.7 % (1/6 例)、5 mg 群 33.3 % (2/6 例)、10 mg 群 83.3 % (5/6 例)、20 mg 群 33.3 % (2/6 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。5 mg 以上の投与群で認められた有害事象は全て副作用とされ、寒気、頭痛、下痢・軟便、倦怠感、腰のだるさが認められたが、いずれも軽度～中等度であった。また、本薬との関連性が否定できない生理学的検査値異常所見として、体温上昇が 5 mg 群 1 例、10 mg 群 2 例に認められたが、臨床上特に問題とはならない程度であった。臨床検査値異常変動の副作用として、末梢血白血球数增多、中性脂肪上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、グアナーゼ上昇、アミラーゼ上昇、CK-BB ないし CK-MB 上昇、尿潜血反応陽性化、尿赤血球沈渣増加、尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ排泄速度上昇及び尿中 α_2 -ミクログロブリン排泄速度上昇が認められたが、いずれも臨床上特に問題となる異常変動ではなかった。

以上より申請者は、本薬 1～20 mg までの用量で忍容性は良好である旨を説明した。

② 国内高齢者薬物動態試験 (5.3.3-4: 試験番号 CPH-003<19■年■月～19■年■月>)

65 歳以上の高齢者（目標症例数 12 例〔男女 6 例〕）における本薬の薬物動態を非高齢者（20～30 歳の男性、目標症例数 6 例）と比較検討するため、非盲検の臨床薬理試験が実施された（薬物動態に関しては、「1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本薬 5 mg (2.5mg 製剤 2 錠) を朝空腹時に水 180 mL とともに単回経口投与することとされた。

総投与症例数 18 例全例が安全性評価対象とされた。

有害事象は、非高齢者 33.3 % (2/6 例) 5 件、高齢男性 16.7 % (1/6 例) 1 件、高齢女性 33.3 % (2/6 例) 9 件に認められ、高齢女性の 2 件を除いて因果関係は否定されていないが、複数例認められた事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、高齢者及び非高齢者とも忍容性に問題は認められなかった旨を説明した。

③ 海外第 I 相 PK/PD 試験 (5.3.3-2 及び補遺: 試験番号 HMR4003E/1001<19■年■月～20■年■月>)

欧州において健康閉経後女性（目標症例数 1 群 30 例、計 120 例）を対象に、35mg 製剤週 1 回

投与及び 50 mg 製剤週 1 回投与の薬力学的効果、薬物動態及び安全性について 5 mg 製剤 1 日 1 回連日投与と比較するため、無作為化二重盲検群間比較試験が実施された（薬物動態及び薬力学試験成績に関しては、「1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、5 mg 製剤、35 mg 製剤、50 mg 製剤あるいはプラセボを 1 日 1 回、朝食前 30 分の空腹時に 120 mL の水で服用し、服用後 30 分間は横にならず、基礎治療薬としてカルシウム(500 mg) を毎日服用することとされた。35 mg 製剤週 1 回投与群（以下、35 mg/週群）及び 50 mg 製剤週 1 回投与群（以下、50 mg/週群）は、1 週間のうち 1 日は実薬、残り 6 日間はプラセボ投与とされた。なお、投与期間は 13 週間とされた。

総投与症例数 127 例（プラセボ群 32 例、5 mg 製剤 1 日 1 回投与群（以下、5 mg/日群） 32 例、35 mg/週群 30 例、50 mg/週群 33 例）全例が安全性評価対象とされた。

有害事象は、プラセボ群、5 mg/日群、35 mg/週群及び 50 mg/週群でそれぞれ 81.3 % (26/32 例)、84.4 % (27/32 例)、86.7 % (26/30 例)、75.8 % (25/33 例) に認められ、有害事象により脱落した 5 例 (5 mg/日群 2 例、35 mg/週群 2 例、50 mg/週群 1 例) のうち、副作用は 3 例 (5 mg/日群 1 例：マロリー・ワイス症候群、35 mg/週群 2 例：関節痛、嘔吐) であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は 5 mg/日群 1 例（敗血症）で認められ、投与が中止されており、また高度の腹痛が 5 mg/日群 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

以上より申請者は、安全性について投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった旨を説明した。

④ 海外第Ⅲ相骨密度比較試験 (5.3.5-2 及び-3: 試験番号 HMR4003E/3001<19■年■月～20■年■月>)

海外閉経後骨粗鬆症女性（目標症例数 1 群 450 例、計 1350 例）を対象に、35 mg 製剤週 1 回投与、50 mg 製剤週 1 回投与時の有効性及び安全性を 5 mg 製剤 1 日 1 回連日投与と比較するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、5 mg 製剤、35 mg 製剤及び 50 mg 製剤を 1 日 1 回、朝食の少なくとも 30 分以上前、又は就寝 30 分以上前に飲食（水を除く）から少なくとも前後 2 時間以上あけて、4 oz/120 mL 以上の水で服用し、服用後 30 分間は横にならないこととされ、基礎治療薬としてカルシウムを 1 日 1 回 1000 mg を昼食後又は夕食後に服用することとされた。35 mg 製剤週 1 回投与群（以下、35 mg/週群）及び 50 mg 製剤週 1 回投与群（以下、50 mg/週群）は 1 週間のうち 1 日は実薬、残り 6 日間はプラセボ投与とされた。なお、治験期間は 24 カ月とされた。

総投与症例数 1456 例（5 mg 製剤 1 日 1 回投与群（以下、5 mg/日群） 480 例、35 mg/週群 485 例、50 mg/週群 491 例）全例が安全性及び全評価対象 ITT [intent-to-treat] であり、投与前と 12 カ月後の評価可能な 1181 例（5 mg/日群 391 例、35 mg/週群 387 例、50 mg/週群 403 例）が PEP 評価対象であった。なお、中止・脱落例は、5 mg/日群 21.3 % (102/480 例)、35 mg/週群 23.7 % (115/485 例)、50 mg/週群 22.8 % (112/491 例) に認められ、主な理由は有害事象及び患者からの申し出であった。

主要評価項目である PEP における投与開始 12 カ月後の DXA 法による腰椎骨密度 (L₁₋₄BMD) の投与前値からの変化率(平均値 ± 標準誤差)は、5 mg/日群 4.00 ± 0.18 %、35 mg/週群 3.94 ± 0.18 %、50 mg/週群 4.25 ± 0.17 % であり、5 mg/日群との群間差は、35 mg/週群で (5 mg/日群 - 35 mg/週群)

0.06 % (片側 95 %信頼区間 ($-\infty, 0.47$])、50 mg/週群で (5 mg/日群—50 mg/週群) —0.25 % (片側 95 %信頼区間 ($-\infty, 0.15$]) であり、いずれも信頼区間の上側信頼限界が許容限界値として設定された 1.5 %を超えたことから、35 mg/週群、50 mg/週群ともに 5 mg/日群に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である最終評価時における新規椎体骨折発生頻度は、5 mg/日群 2.9 % (12/415 例)、35 mg/週群 1.5 % (6/403 例)、50 mg/週群 1.7 % (7/422 例) であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった ([施設を層とした] Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

有害事象は、5 mg/日群 94.8 % (455/480 例)、35 mg/週群 95.1 % (461/485 例)、50 mg/週群 94.7 % (465/491 例) に認められ、死亡は 5 mg/日群 2 例 (肺がん、心筋梗塞)、35 mg/週群 5 例 (肺線維症、心筋梗塞、消化器がん、突然死、脳溢血・無呼吸)、50 mg/週群 4 例 (心不全、腎不全、事故による外傷 [2 例]) であったが、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、5 mg/日群 14.0 % (67/480 例)、35 mg/週群 13.2 % (64/485 例)、50 mg/週群 16.1 % (79/491 例) に認められ、主な事象は大腿骨骨折 (5 mg/日群 1.0 % [5 例]、35 mg/週群 1.0 % [5 例]、50 mg/週群 1.2 % [6 例]) であった。重篤な副作用は、5 mg/日群で食道痙攣、皮膚血管炎 NOS 各 1 例、35 mg/週群で胸痛 2 例、胃腸炎 NOS、脱水、潰瘍性大腸炎、食道炎 NOS 各 1 例、50 mg/週群で胃食道逆流性疾患、消化性潰瘍、発疹 NOS、胸痛各 1 例であった。有害事象のため治験を中止した症例は、5 mg/日群 14.2 % (68/480 例)、35 mg/週群 14.0 % (68/485 例)、50 mg/週群 11.4 % (56/491 例) であり、頻度が高かった主な事象は消化不良、関節痛及び恶心であった。

副作用は、5 mg/日群 29.2 % (140/480 例)、35 mg/週群 27.8 % (135/485 例)、50 mg/週群 24.4 % (120/491 例) に認められ、主な器官別事象は胃腸障害 5 mg/日群 20.4 % (98/480 例)、35 mg/週群 18.8 % (91/485 例)、50 mg/週群 18.7 % (92/491 例)、筋骨格系及び結合組織障害 5 mg/日群 5.2 % (25/480 例)、35 mg/週群 5.2 % (25/485 例)、50 mg/週群 4.1 % (20/491 例) であった。

上部消化管における有害事象は 5 mg/日群 29.0 % (139/480 例)、35 mg/週群 31.8 % (154/485 例)、50 mg/週群 31.4 % (154/491 例) であり、そのうち副作用は 5 mg/日群 15.4 % (74/480 例)、35 mg/週群 14.6 % (71/485 例)、50 mg/週群 14.1 % (69/491 例) に認められ、主な事象は以下の通りであった。

表 上部消化管における主な副作用

投与群	5 mg/日群 n=480	35 mg/週群 n=485	50 mg/週群 n=491
上部消化管関連 副作用	74 (15.4%)	71 (14.6%)	69 (14.1%)
恶心	24 (5.0%)	18 (3.7%)	15 (3.1%)
消化不良	24 (5.0%)	17 (3.5%)	19 (3.9%)
胃食道逆流性疾患	11 (2.3%)	12 (2.5%)	12 (2.4%)
上腹部痛	11 (2.3%)	10 (2.1%)	6 (1.2%)

また、本剤の骨組織学的形態計測により骨への影響を検討するため、投与前と 24 カ月後に骨生検が実施され、投与前 109 例、投与 24 カ月後 86 例の評価可能な検体が採取された。骨形成の指標から、骨石灰化及びリモデリングユニットにおける骨形成に悪影響を与えることなく骨代謝速度を低下させることができた。

以上より申請者は、週 1 回の投与量については、臨床効果の面から連日投与における 1 日用量の 7 倍を超える量は必要ないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 週1回投与製剤の臨床上の位置づけについて

機構は、週1回投与製剤の開発根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。週1回投与製剤の開発コンセプトについて、1日1回投与製剤に劣らない有効性及び安全性を有し、ビスフォスフォネート系薬剤に共通する服薬タイミングや服薬後の姿勢保持の制約（起床時に服用し、服用後30分は横にならず、水以外の飲食を避ける）を負担と感じる患者に対して服薬回数を1日1回から週1回に減らすことにより、より利便性が高く、ライフスタイルに応じた治療の選択肢を提供することができ、また服薬回数が減ることで、懸念される消化器系の副作用の軽減が期待できると考える。なお、国内第Ⅲ相比較試験（CCT-101試験）において実施されたアンケート調査では、1日1回投与と週1回投与では同程度の支持であったが、年齢別では65歳未満で週1回投与、65歳以上で1日1回投与を支持する比率が高かった。他方、欧米で、類薬であるアレンドロネートについて、週1回投与と1日1回投与では、80%以上の患者が週1回投与を好むという成績が得られている。さらに、欧米では本薬及びアレンドロネートの服薬継続率が1日1回投与製剤よりも週1回投与製剤で高いことが報告されている（Cramer JA et al., *Osteoporosis Int* 2005; 16 (Sup3): S3、Gold DT et al., *Osteoporosis Int* 2005; 16 (Sup4): S36-37）。以上より、週1回投与であれば、消化器症状に関連する副作用のために1日1回投与が困難な患者であっても服薬を継続できる可能性があると考える。また、骨粗鬆症治療薬における位置づけについては、週1回投与製剤の1日1回投与製剤に対する非劣性が国内外の臨床試験で示されていることから、週1回投与製剤と1日1回投与製剤で同じであり、定期的な服薬を行いやすい投与間隔として、患者の生活習慣などに合わせていずれかの投与方法を選択が必要であると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験において週1回投与製剤、即ち本剤の、1日1回投与製剤、即ち既承認製剤に対する非劣性が検証されていることから、両製剤を患者の生活習慣に合わせて使い分けることについては、否定するものではないと考える。しかし、服薬回数を減らすことが消化器系の副作用を軽減するかについては慎重に検討するべきであり（「(3) 安全性について」の項参照）、両製剤が市場に併存するために生じる可能性のある誤用等についても対応が必要であると考える（「(5) 既承認製剤と本剤が併存することによるリスク回避について」の項参照）。

(2) 有効性について

機構は、週1回投与製剤を長期間投与した場合の骨折抑制効果について、BMDと骨折との関係も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。海外閉経後骨粗鬆症患者にプラセボを対照として本薬5mgを1日1回、3年間投与した海外第Ⅲ相試験（RVN試験及びRVE試験）の結果、本薬5mg投与群のプラセボ群に対する椎体骨折発生頻度における相対リスク減少率に有意差が認められ、新規椎体骨折リスク減少率の約40%をBMDの変化で説明できることが示唆された。また、海外第Ⅲ相試験（HMR4003E/3001）において、週1回投与製剤は主要評価項目であるBMD変化率で1日1回投与製剤に劣らないことが検証され、副次評価項目の骨折発生頻度でも大きな違いがなかったことから、国内でも週1回投与製剤（本剤）でのBMD変化率が既承認製剤に劣らなければ、

骨折発生頻度が抑制されるという関係は成り立つと考えた。国内第Ⅲ相骨密度比較試験（CCT-101 試験）において週1回投与製剤と1日1回投与製剤を比較した結果、主要評価項目である腰椎BMD 変化率で非劣性が検証されたため、週1回投与製剤の骨折抑制効果の評価が可能と判断した。

機構は、ビスフォスフォネート系薬剤について、骨密度の増加及び骨代謝マーカーの変化と骨折抑制効果の相関に関しては徐々に明らかとなってきているが、現時点で十分にコンセンサスが得られている状況であるとは言い難いと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（CCT-101）においてBMD 変化率で既承認製剤と週1回投与製剤である本剤との非劣性が検証されていること、既承認製剤の国内第Ⅲ相骨折頻度比較試験（CCT-005 試験）において、退行期骨粗鬆症患者における非外傷性の椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度で、海外で椎骨骨折の減少が示されているEHDPE（藤田拓男ほか *臨床評価* 1993; 21: 261-302、Watts NB *et al.*, *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79、Miller PD *et al.*, *Am J Med* 1997; 103: 468-476、Herd RJ *et al.*, *Am J Med* 1997; 103: 92-99、Adachi JD *et al.*, *N Engl J Med* 1997; 337: 382-387）に対する非劣性が検証されていること、海外第Ⅲ相試験（RVN 試験及び RVE 試験）等から、本剤の骨折抑制効果は類推できるものであり、更なる骨折評価は必要ないものと考える。

③ 安全性について

① 上部消化管の有害事象について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CCT-101）において、既承認製剤連日投与及び本剤週1回投与による消化器系の副作用の発現率はそれぞれ17.6%及び12.0%、有害事象はそれぞれ31.4%及び30.9%と同程度であったことから、本剤の開発意義として「1日1回から週1回へ投与頻度が減ることにより、消化管との接触リスクが低減し、ビスフォスフォネート系薬剤で懸念される上部消化管に関連する副作用の軽減が期待できる」と標榜する妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床試験成績から、ラット及びイヌの経口反復投与で4 mg/kg（17.5 mg錠の約11倍）を1年間連日投与した結果、本薬の消化粘膜への刺激性は弱いことが示された。さらに、ラット及びウサギに対する高用量投与の結果、結腸粘膜に対する局所刺激作用は示されていないこと、類薬のアレンドロネートのイヌを用いたin vivoの検討において、週1回の投与では食道障害が生じても次回の投与までに再生されることが示唆され、ビスフォスフォネート系薬剤による消化管障害には、粘膜と接触する量よりも頻度が大きく寄与していると考える。また、国内第Ⅲ相試験（CCT-101）において、本剤週1回投与群（以下、週1回投与群）の消化器症状の副作用発現率は既承認製剤連日投与群（以下、連日投与群）に比べ低い傾向を示した（週1回投与群12.0%、連日投与群17.6%）。なお、有害事象では、ほとんど差がなかったものの（週1回投与群30.9%、連日投与群31.4%）、中等度と判断された事象は、週1回投与群で1.6%、連日投与群で3.7%であり、週1回投与群でやや低い結果であった。さらに、治験薬の投与中止又は休薬となった症例の割合は、週1回投与群で16.7%（5/30例）、連日投与群で37.2%（16/43例）であった。以上のこと等から、週1回投与群の消化器症状に関連する副作用の発現率や程度は連日投与群に比べ低い傾向が認められたと考える。

さらに、機構は、本剤とアスピリン含有製剤及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の併用により上部消化管有害事象の発生率が増加する可能性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。国内外の第Ⅲ相臨床試験において、アスピリン含有製剤又

は NSAIDs との併用により消化管に関する有害事象の発現率が増加する傾向が認められたが、増加の程度は、国内、海外とも週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤で同程度であった（下表参照）。

消化器症状関連有害事象（国内第Ⅲ相試験< CCT-101 >）

	アスピリン非併用群		アスピリン併用群		NSAIDs 非併用群		NSAIDs 併用群	
	17.5mg/週	2.5mg/日	17.5mg/週	2.5mg/日	17.5mg/週	2.5mg/日	17.5mg/週	2.5mg/日
安全性解析対象例数	235	228	14	17	110	116	139	129
消化器症状関連有害事象発現例数 (%)	71 (30.2%)	70 (30.7%)	6 (42.9%)	7 (41.2%)	29 (26.4%)	25 (21.6%)	48 (34.5%)	52 (40.3%)
消化器症状関連副作用発現例数 (%)	28 (11.9%)	38 (16.7%)	2 (14.3%)	5 (29.4%)	12 (10.9%)	20 (17.2%)	18 (12.9%)	23 (17.8%)

消化器症状関連有害事象（海外第Ⅲ相試験< HMR 4003E/3001 >）

	アスピリン Non-user 群			アスピリン Non-regular user 群*			アスピリン Regular user 群**		
	35mg/週	50mg/週	5mg/日	35mg/週	50mg/週	5mg/日	35mg/週	50mg/週	5mg/日
安全性解析対象例数	216	192	213	153	184	146	116	115	121
消化器症状関連有害事象発現例数 (%)	31 (14.4%)	32 (16.7%)	29 (13.6%)	35 (22.9%)	41 (22.3%)	32 (21.9%)	23 (19.8%)	19 (16.5%)	23 (19.0%)
	NSAIDs Non-user 群			NSAIDs Non-regular user 群*			NSAIDs Regular user 群**		
	35mg/週	50mg/週	5mg/日	35mg/週	50mg/週	5mg/日	35mg/週	50mg/週	5mg/日
安全性解析対象例数	288	299	285	118	116	107	79	76	88
消化器症状関連有害事象発現例数 (%)	48 (16.7%)	53 (17.7%)	42 (14.7%)	27 (22.9%)	22 (19.0%)	24 (22.4%)	14 (17.7%)	17 (22.4%)	18 (20.5%)

* :「Non-Regular User」（週 3 日未満の使用頻度の患者）、** :「Regular User」（週 3 日以上使用している患者）

さらに申請者は、以下のように説明した。ビスフォスフォネート系薬剤（パミドロネート、アレンドロネート及び本薬）は、アスピリン含有製剤及び NSAIDs 等と相互作用を示すことにより、単独投与時に比べ併用投与時に上部消化管の有害事象の発現率を増加させる可能性は否定できないが、本薬の作用はビスフォスフォネート系薬剤の中では弱いことが非臨床試験で報告されていること（Lichtenberger LM et al., *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1792-1801）、1 日 1 回投与製剤の上部消化管の有害事象発現率は、アスピリン含有製剤及び NSAIDs 併用時においてもプラセボと同程度であると報告されていること（Taggart H et al., *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 262-270）から、アスピリン含有製剤及び NSAIDs 併用時における上部消化管の有害事象発現率増加に対して週 1 回投与製剤が寄与する可能性は低いものと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（CCT-101）における消化器系の副作用は、1 日 1 回製剤、即ち既承認製剤に比べ、週 1 回製剤、即ち本剤で減少する傾向が認められているとの申請者の説明について、1、2 例で影響を受ける程度の違いであること、有害事象では本剤週 1 回投与群と既承認製剤連日投与群で差がないこと、海外臨床試験成績では 1 日 1 回投与製剤の上部消化管症状の有害事象発現率がプラセボと同程度であることから、提出された臨床試験成績からは、週 1 回投与製剤による食道刺激性を含めた上部消化管の有害事象減少が明確に示されているとは言えないと考える。さらに、その障害が頻回の刺激により出現するものか、又は投与量に依存するのかについても明確ではなく、現時点では週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤の消化器系障害に関するリスクは同程度であると考える。したがって、本剤による上部消化管の有害事象発現率が既承認製剤より低減するかのような誤解を与えることのないよう、医療機関や患者に適切な情報提供を行うとともに

に、製造販売後において十分な情報収集をする必要があると考える。また、アスピリン含有製剤を含む NSAIDs との併用に関しては、単独投与時に比べ上部消化管有害事象の発現率を増加させる可能性は否定できず、十分な注意を払う必要があると考える。

② 製剤間の安全性プロファイル

機構は、既承認製剤（本薬 2.5mg 含有）と比べ本剤（本薬 17.5mg 含有）の 1 回の投与量が 7 倍になることから、発現頻度が増加する有害事象の有無について説明するよう求めた。

申請者は、各事象について以下のように説明した。

i) 腎障害

国内第Ⅲ相試験（CCT-101）における腎障害は、既承認製剤連日投与群（以下、2.5 mg/日群、既出の連日投与群に同じ）で 2.0 % (5/245 例)、本剤週 1 回投与群（以下、17.5 mg/週群、既出の週 1 回投与群に同じ）で 2.8 % (7/249 例) に認められ、そのうち副作用は 17.5 mg/週群の 1 例（腎結石症）のみであった。また、海外第Ⅲ相試験（HMR4003E/3001）における腎障害は、5 mg/日群 5.8 % (28/480 例)、35 mg/週群で 5.6 % (27/485 例)、50 mg/週群で 7.9 % (39/491 例) であり、50 mg/週群でやや多く認められており、主な事象である頻尿も 5 mg/日群 0.8 % (4/480 例)、35 mg/週群 1.6 % (8/485 例)、50 mg/週群 2.0 % (10/491 例) と週 1 回製剤投与群で高い傾向が認められたが、35 mg/週群の 1 例を除き、すべて因果関係は否定されている。以上より、国内外ともに 1 回投与量の増大により、腎障害の発現頻度が増す可能性は低いと考える。

また、本薬の腎クリアランスはクレアチニン・クリアランスとほぼ同様の動きを示すことが報告されており（Mitchell DY et al., Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 215-222）、尿中排泄機序は糸球体ろ過によるもので、尿細管分泌・再吸収は関与していないと考える。輸送担体を介した尿細管分泌が関与していないことから、17.5mg 週 1 回投与においても腎機能低下の薬物動態に与える影響は 2.5mg 連日投与と大きな変化はなく、17.5mg 週 1 回投与と 2.5mg 連日投与時の定常状態での平均血中濃度は同程度の値になると推定される。したがって、腎機能低下患者においても週 1 回投与と連日投与では薬物動態からみた安全性は同様と考えられ、週 1 回投与においても連日投与と同様、慎重投与と規定し、添付文書【使用上の注意】において注意喚起することとした。

ii) 肝機能障害、黄疸

国内第Ⅲ相試験（CCT-101）において、肝障害として認められた有害事象は、肝機能異常 (2.5 mg/日群 2/245 例)、急性胆管炎 (17.5 mg/週群 1/249 例) の 3 例のみであった。また、海外第Ⅲ相試験（HMR4003E/3001）においても肝障害の発現頻度は低いものの、5 mg/日群 0.6 % (3/480 例)、35 mg/週群 1.0 % (5/485 例)、50 mg/週群 1.2 % (6/491 例) と週 1 回投与群でやや高い傾向が認められたが、いずれの事象も因果関係は否定されている。以上より、国内外ともに 1 回投与量の増大により、肝障害の発現頻度が増す可能性は低いと考えられる。

また、本薬は腎排泄型薬物であり、体内では代謝を受けないことが知られていることから、肝機能が低下した場合に代謝が遅れて薬効が強く発現する可能性や副作用が発現する危険性は小さく、1 日 1 回投与製剤と同様に週 1 回投与製剤においても肝機能低下患者に対する特別な注意喚起は不要と判断した。

iii) 低カルシウム血症

国内第Ⅲ相試験（CCT-101）で低カルシウム血症は、いずれの投与群においても認められなかつたが、臨床検査値異常として血中カルシウム値低下が 2.5 mg/日群で 1.2 % (3/245 例)、17.5 mg/週群で 0.8 % (2/249 例) に認められ、2.5 mg/日群の 3 例はいずれも因果関係が否定されていない。他方、外国第Ⅲ相試験（HMR4003E/3001）においては低カルシウム血症、血中カルシウム値低下は認められていない。以上より、国内外ともに 1 回投与量の増大により、低カルシウム血症の発現頻度が増す可能性は低いと考えられる。

iv) 眼障害

国内第Ⅲ相試験（CCT-101）において、眼障害は 2.5 mg/日群 6.5 % (16/245 例)、17.5 mg/週群 3.6 % (9/249 例) に認められ、そのうち副作用は各群 1 例のみであった。また、海外第Ⅲ相試験（HMR 4003E/3001）では、5 mg/日群 12.5 % (60/480 例)、35 mg/週群 12.6 % (61/485 例)、50 mg/週群 12.4 % (61/491 例) に認められ、そのうち副作用は各群 1～2 例であり、発現頻度が増加する傾向は認められなかった。また、海外の市販後（2005 年 3 月 31 日現在）においても 1 回投与量の増大により発現頻度が増加する傾向は認められていない (5 mg/日群 0.003 %/年、35 mg/週群 0.002 %/年)。

なお、眼障害の発現機序については、アレルギーや免疫複合体形成によるもの、サイトカイン遊離亢進によるものなどが考察されているが (Macarol V et al., *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-224)、現時点では明確になっていない。国内の既承認製剤の市販後（2006 年 10 月 31 日現在）で眼障害が発現した 46 例 (5 例以上の事象は、眼痛、眼瞼浮腫、霧視) のうち、発現時期等が判明している 36 例の発現時期は、投与開始 1 週間以内 11 例、1～2 週間 9 例、2 週間～1 カ月 5 例、1～7 カ月 7 例、7 カ月超 4 例とばらつきはあるものの、比較的早期に生じる傾向があり、アレルギー反応による可能性も考えられる。アレルギー反応による急性期反応の場合、生体側の要因が大きく関与するため、投与量の影響は少ないものと考える。

機構は、上記の i)～iv)について概ね申請者の回答を了承した。なお、現時点までに得られている情報は限られているが、本剤と既承認製剤の有害事象発現等については同程度であると思われることから、本剤についても既承認製剤と同様な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。また、ぶどう膜炎及び強膜炎等の眼障害の発現頻度が低く、国内臨床試験からの集積は困難であるものの、本剤が関与している可能性も否定できないことから、製造販売後調査の中で、引き続き慎重に情報収集を行う必要があるものと考える。

③ その他の安全性プロファイル

i) 骨壊死

機構は、ビスフォスフォネート系薬剤と顎骨壊死との関連の報告が 2003 年ごろから散見されていることから、本薬と骨壊死・骨髄炎との関係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。ビスフォスフォネート系薬剤と骨壊死については、がん患者を対象とした静注用製剤を中心に報告されており、また発現機序については血流量及び血管新生の抑制等から考察されているが、化学療法、ステロイド剤及び口腔感染などの要因も考えられ、

現時点では明確にはなっていない。

また、2006年10月31日時点での国内市販後（1日1回製剤）では頸骨壊死、頸骨骨髓炎が4例、海外製造販売後では頸骨壊死、頸骨骨髓炎が32例報告されている。国内外の36例の報告のうち、本薬の投与開始日及び発現時期が確認できた24例では、発現時期が投与開始後9カ月～5年とばらつきがあり、他のビスフォスフォネート系薬剤及びステロイド剤の併用歴がある症例やがんの骨転移を有する症例が含まれているため、発現に関与する因子が本薬以外である可能性が考えられる。なお、海外における定期安全性最新報告（PSUR；2005年4月1日～2006年3月31日）における頸骨壊死関連事象に関する各薬剤の報告状況は、5mg/日が1例、35mg/週が10例、30mg/日が0例、不明が10例であった。本事象は近年注目され報告が行われるようになった事象であること、近年は週1回投与製剤が使用される患者数の比率が高くなっていること（全世界における推定暴露量〔患者年〕の比率、5mg 製剤：35mg 製剤=■：■<2004年4月～2005年3月>）から、一概に投与量により増加したとはいえないと考える。しかしながら、米国では、他のビスフォスフォネート系薬剤等の情報も踏まえ Class labeling として2005年6月に頸骨壊死について添付文書に追記され、本邦でも同年8月にその他の注意、2006年10月に重要な基本的注意及び副作用の項で注意喚起していることを踏まえ、週1回投与製剤についても同様に注意喚起する予定である。

機構は、本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤が頸骨壊死に対するリスク因子になることは否定できず、さらに、本剤の投薬対象となる骨粗鬆症患者においては長期間の服用が予想されるため、本剤の長期投与が骨代謝に及ぼす影響については不明な部分もあることから、骨壊死・骨髓炎に関しては、製造販売後も十分に情報を収集し、最新の知見が得られた際には迅速に、医療従事者等に情報を提供する必要があると考える。

ii) 間質性肺炎

機構は、国内第Ⅲ相試験（CCT-101）において、間質性肺炎の増悪により治験を中止した症例（010組3番）が1例認められることから、当該症例の詳細について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該症例（女性、87歳、17.5mg/週投与）は、投与開始20週時（投与開始後146日目）に咳の訴えがあり、聴診及び胸部X線撮影が実施され、CT検査にて間質性肺炎の合併が確定診断されたため、治験開始約1年前（投与開始前406日目）の一般診療下で実施された胸部X線像について再検討された。その結果、左下肺野の異常陰影については初期の間質性肺炎像が混在していたと考えられ、「間質性肺炎増悪」と判断された。また、投与開始20週時の胸部X線撮影にて間質性肺炎が疑われた際に、動脈血ガス測定による検査は「本症例が高齢であることと痛みを伴うことから実施しない」との治験分担医師の判断で実施されておらず、確定診断に用いられたCT検査も投与前は実施されていなかったため、治験薬投与の病勢への影響は明らかではない。

機構は、本薬が間質性肺炎の起因となったか否かについては明らかではないが、治験薬投与開始後に、画像上、間質性肺炎の増悪が認められることから、間質性肺炎患者及び既往のある患者に対しては十分に注意して投与し、製造販売後調査において引き続き情報を収集する必要があるものと考える。

④ 過量投与

機構は、海外市販後における定期安全性最新報告で、「過量投与、乱用又は誤用」の報告例があり、その中で重篤な有害事象、副作用も報告されていることから、本剤が誤って連日服用された場合及び服用し忘れた場合に取るべき方策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。海外市販後における定期安全性最新報告（PSUR: 2003年10月1日～2004年3月31日）で「過量投与、乱用又は誤用」として報告された31例のうち、有害事象としての報告例は9例、うち重篤な有害事象は3例、副作用は5例報告されている。また、PSUR（2004年4月1日～2005年3月31日）で「過量投与、乱用又は誤用」としての報告例は58例、うち重篤な有害事象は3例（非Q波心筋梗塞、疲労及び発疹、筋痛及び筋力低下）、副作用は13例報告されている。さらに、PSUR（2005年4月1日～2006年3月31日）で「過量投与、乱用又は誤用」としての報告例は82例で、うち重篤な有害事象は3例（死亡（死因不明）、下痢・痙攣、胸痛・胃症状）、副作用は6例であった。

海外で実施された骨ペジエット病患者を対象とし、EHDPを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本薬群（1日1回30mg、2カ月間）の安全性はEHDP群（1日1回400mg、6カ月間）と同様であった（Miller PD *et al.*, Am J Med 1999; 106: 513-520）。なお、本薬30mgは日本人における1日1回15mg投与に相当すると考えられ、その60日間投与における累積曝露量は本剤を約50日間連日投与した量に匹敵すると推定される。したがって、万一誤用により本剤を連日投与したとしても、重大な副作用が発現する可能性は低いと考える。また、本薬の骨に対する効果は一定期間内の総投与量に依存して発現し、1週間あたりの総投与量が同一であれば同程度の効果が期待できると考えられることから、服薬し忘れた場合には、気付いた日の翌朝に1錠を服用し、次からはあらかじめ決められた投薬スケジュールに従って服用することとしている。ただし、安全性を考慮して同じ日には2錠服用しないこと、1週間服用し忘れた場合には2日連続して服用することはせず、以後の1週間あたりの服用量を1錠とする。一方、誤って連日投与した場合には、1週間あたりの総投与量が17.5mgになるように翌週の服薬は行わず、翌々週から当初のスケジュールに従って服用することとする。なお、誤投与の防止方法として、製剤のパッケージ等の工夫や注意喚起により誤用を避けることを考えている。

機構は以上の回答を概ね了承するものの、過量投与に関しては十分に安全性が担保されているとまでは断言できず、特に、既承認製剤と本剤が混在するための誤用による過量投与の懸念もあることから、適切な情報提供及び注意喚起を行うとともに、医療関係者及び患者に対して十分な注意喚起及び詳細な情報提供を行う必要があると考える（「4. 臨床に関する資料 2) <審査の概略> (5) 既承認製剤と本剤が併存することによるリスク回避について」の項参照）。

(4) 用法・用量の妥当性について

機構は、週1回投与製剤の用量について、国内外ともに1日1回投与製剤の7倍量としているが、国内外の臨床薬理試験における週1回投与製剤のAUC₀₋₂₄を比較すると国内17.5mg投与時（44.09±29.54ng·h/mL）は海外35mg（推奨用量）投与時（19.92±11.29ng·h/mL）よりも50mg投与時（46.05±32.32ng·h/mL）に近い曝露量であることから、国内の用量を17.5mgより低用量としなかった根拠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。① 2.5mg/日群を対照とした国内第Ⅲ相試験（CCT-101）に

おいて、17.5mg/週群の腰椎骨密度 ($5.36 \pm 4.27\%$) は 2.5 mg/日群 ($5.87 \pm 4.47\%$) に劣らない結果が得られたこと、② 骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン低下率は 17.5 mg/週群で 2.5 mg/日群を上回るものではなかったこと、③ 17.5 mg/週群の有害事象発現率は 2.5 mg/日群と同程度であり、17.5 mg が過量であることを示唆する成績は得られていないことなどから、週 1 回の投与量として 17.5 mg が必要であり、より低い用量をあえて設定するものではないと考える。

さらに機構は、海外第Ⅲ相試験 (HMR4003E/3001) における重篤な有害事象について、5 mg/日群に比し 50 mg/週群で肺炎 NOS、神経性障害、喘息 NOS、胃腸障害等が多く認められ、日本人に対する用量である 17.5 mg は、外国人に対する 35 mg よりも高い暴露量であることから、安全性に問題が生じないか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象は 5 mg/日群 14.0 % (67/480 例)、35 mg/週群 13.2 % (64/485 例)、50 mg/週群 16.1 % (79/491 例) と、やや 50 mg/週群で発現頻度が高い傾向がみられたが、50 mg/週群で多く認められた事象（感染症、神経系障害、喘息 NOS、胃腸障害）のほとんどは因果関係が否定されており、因果関係を否定できない重篤な有害事象は、5 mg/日群 0.4 %、35 mg/週群 1.2 %、50 mg/週群 0.6 % と 3 群で同程度であったこと、重篤だけでなく非重篤も含めた有害事象についても特に 50 mg/群で発現頻度や程度が高くなる傾向は認められず、50 mg/週群での一部の重篤な有害事象の発現頻度の違いは、発現頻度が低いことによるばらつきが見かけ上の差として現れたものであり、高用量の投与により特定の副作用が発現した可能性は低いと考える。このことから、5 mg/日、35 mg/週と同様の安全性プロファイルであり、50 mg/週で過量を示す所見は認められないものと考える。

機構は、高齢者のバイオアベイラビリティは健康成人の約 2.5 倍であることから、高齢者に対して用量・用法を変更する必要性がないか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。週 1 回投与製剤による高齢者の有効性及び安全性について、国内外の第Ⅲ相試験で非高齢者、高齢者で 3 区分（65 歳未満、65～75 歳、75 歳以上）に分類し、層別に解析した結果、① 国内外ともに、加齢に伴い副作用の発現頻度が高まる傾向はなく、副作用の種類、発現率に一定の傾向は認められなかったこと、② 国内外ともに高齢者と非高齢者で同程度の腰椎平均骨密度の増加効果が得られ、年齢に影響されないものと考えられたこと、③ 薬物動態パラメータ (AUC 又は C_{max}) は、加齢に伴い増加していたが、80 歳の推定値は 50 歳の 1.5 倍程度であり、治療対象となる患者の年齢層では被験者間変動も認められ、本薬の薬物動態が年齢層で大きく異なるものではないと推察できることから、高齢者での用法・用量の調整は必要ないと判断した。

機構は、国内外の薬物動態パラメータの比較から、17.5 mg よりも低い用量が適当であるか、また、単純に 1 日用量の 7 倍が適切な用量であるかについては、臨床試験において他の用量の検討がなされていないことから判断できないものと考える。しかし、海外で承認用量を超える 50 mg/週投与時においても安全性プロファイルは、5 mg/日投与時及び 35 mg/週投与時と比較して大きな差異が認められていないこと、国内第Ⅲ相試験 (CCT-101) において BMD 変化率で 17.5 mg 週 1 回投与は 2.5 mg/日に対する非劣性が検証されたこと等から、本剤週 1 回 17.5 mg 投与と 1 日 1 回 2.5 mg 投与は同等であると判断して差し支えないものと考える。さらに、国内第Ⅲ相試験 (CCT-101) において最高 88 歳までの症例に投与され、年齢により有効性及び安全性に大きな影響が認められておらず、1 日 1 回製剤においても高齢者と非高齢者で同一用量であることから、

高齢者に対して用量を変更する必要はないと判断した。しかしながら、一般的に高齢者では生体機能が低下していることから、十分に注意喚起するとともに、製造販売後の調査において確認する必要があると考える。

(5) 既承認製剤と本剤が併存することによるリスク回避について

機構は、1日1回投与製剤である既承認製剤と週1回投与製剤である本剤が市場に併存することにより想定されるリスクを列举し、リスク管理の方策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。本剤と既承認製剤の誤用防止については、錠剤の色及び形状から識別性を明確にして取り違え防止を図ること（既承認製剤は白色～帯黄白色の円形錠であるのに対し、本剤は淡紅色の楕円形錠）、患者サイドでの間違いが生じないように服薬時期や服薬時の注意事項を記載した患者説明用資料を作成し、医師及び薬剤師に対して適正使用のための情報提供を行う予定である。さらに、誤用を避けるための工夫として、既承認製剤が10錠又は14錠で1シートのPTPシート単体とされているのに対し、本剤については、類薬であるアレンドロネートの週1回投与製剤である35mg含有錠剤と同様に1錠又は2錠で1シートのPTPシートを台紙に挟んで一体化させた「パッケージ付きPTP」製剤を供給し、患者が1日1回投与製剤との識別をしやすくするとともに、誤用防止を認識しやすいようにすることを考えている。その際、パッケージ部分にも服薬上の注意事項を記載し、患者への注意喚起を図る予定である。

機構は、既承認製剤と本剤の両製剤が使用可能となる臨床現場においては、様々なリスクが存在すると考えられ、週1回投与製剤である本剤が連日投与され過量投与となるような可能性も十分に想定されることから、予想されるリスク及びそれに伴う安全性上の問題、対応策等について医療関係者及び患者に情報提供、注意喚起を徹底し、可能な限り両製剤が併存することで生じるリスクを低減する必要があると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3-1、5.3.5-1及び5.3.5-4)に対してGCP実地調査が実施された。その結果、原資料と症例報告書との不整合が認められたことについて適切な処置がとられておらず、適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況にあったこと、有害事象に係る情報伝達に不備があり、速やかになされていなかったこと、処置日に不整合があったこと及び治験継続の適否に係る審査に関し適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況にあったことなどの問題があった。しかしながら、機構は、いずれもGCP不適合に該当する違反事例までにはあたらず、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示されていると判断する。また、安全性については、現時点で特に重大な問題はなく、既承認製剤と同様であるものと考える。なお、本剤は比較的長期間投与される薬剤であり、1回投与量も増加すること等から、使用実態下における安全性及び有効性について、製造販売後において確認する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 19 年 1 月 16 日作成

1. 申請品目

[販売名]	アクトネル錠 17.5mg ¹⁾ 、ベネット錠 17.5mg ²⁾
[一般名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申請者]	味の素株式会社 ¹⁾ 、武田薬品工業株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 24 日

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）製造販売後調査について

申請者は、本剤の製造販売後には、使用実態下での長期使用による本剤の安全性及び有効性を検討するための特定使用成績調査を実施すると説明している。

機構は、本剤の安全性について、現時点で重大な問題は認められていないが、既承認製剤（本薬 2.5 mg、1 日 1 回投与）と比較して 1 回投与量が増えていることを考慮すると、少なくとも既承認製剤において実施されている項目については、長期的な視野に立って情報収集されることが望ましいと考える。機構は、① 高齢者女性及び男性への投与、② 腎機能障害／肝機能障害を有する患者への投与、③ 消化管障害、肝機能障害、腎機能障害、顎骨壊死をはじめとする副作用の発現、④ 有効性（腰椎骨密度、骨代謝マーカー＜DPD、NTX、BAP 等＞、骨折頻度）、⑤ 服薬状況（服薬方法が遵守されているか）、⑥ 他剤との併用、等について検討でき、調査期間等も十分に考慮した製造販売後調査の実施計画書（案）を提示するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査の実施計画書（案）を提示し、以下のように回答した。本剤の使用実態下における安全性及び有効性について、評価可能症例数として 3000 例を対象とした観察期間 48 週間の特定使用成績調査を実施し、上記①～③、⑤及び⑥について重点的に調査するとともに、骨密度、骨代謝マーカー＜尿中及び血清 NTX、尿中 CTX、尿中 DPD、血清 BAP＞についても調査する予定である。さらに、本剤の有効性（骨折頻度、骨代謝マーカーの変化率、骨密度の変化率）及び安全性について、評価可能症例数として 250 例を対象とした観察期間 3 年間の特定使用成績調査を実施し、骨折頻度については、96 週時点においても既承認製剤の第Ⅲ相臨床試験成績（骨折頻度）を参考に確認する予定である。

機構は、以上の回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新剤型医薬品及び新用量医薬品であることから、再

審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体は毒薬に該当するとされており、製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】 骨粗鬆症

【用法・用量】 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に1回、起床時に十分量（約180mL）の水とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。