

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ①アクトネル錠 17.5mg
②ベネット錠 17.5mg

[一般名] リセドロン酸ナトリウム水和物

[申請者] ①味の素株式会社
②武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 7 月 31 日

[審議結果]

平成 20 年 5 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 10 年とされた。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 20 年 5 月 8 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 19 年 7 月 31 日
[剤型・含量]	1 錠中にリセドロン酸ナトリウム水和物を、リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 18 年 6 月 9 日指定）
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 5 月 8 日

[販 売 名] アクトネル錠 17.5mg¹⁾、ペネット錠 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 19 年 7 月 31 日

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（平成 18 年 6 月 9 日指定）

[審査結果]

提出された資料から、骨ページェット病に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験成績等から示されたと判断する。また、安全性については、国内第Ⅲ相試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。しかしながら、日本人での検討症例は限られており、本剤の有効性及び安全性の評価には限界があるものと考えることから、本剤が投与される全例を対象に製造販売後調査を実施し、長期投与時を含めた安全性及び有効性に係る情報を収集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、下記の承認条件を付した上で、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する。

【効能・効果】 骨粗鬆症、骨ページェット病

(下線部追加)

【用法・用量】

○骨粗鬆症の場合

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。

○骨ページェット病の場合

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 日 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水とともに 8 週間連日経口投与する。

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。

(下線部追加)

【承認条件】 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 14 日

I. 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 19 年 7 月 31 日
[剤型・含量]	1 錠中にリセドロン酸ナトリウム水和物を、リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<u>骨粗鬆症、骨ページェット病</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]

○骨粗鬆症の場合

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。

○骨ページェット病の場合

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 日 1 回 8 週間、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。

(下線部追加)

[特記事項]

希少疾病用医薬品（平成 18 年 6 月 9 日指定）

II. 提出され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」という。）

における審査の概略

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」という。）は、プロクター・アンド・ギャンブル製薬会社（以下、「P&GP 社」という。）により見出されたビスフォスフォネート系薬剤である。海外においては骨ページェット病治療薬として既に承認されており、現時点（P&GP 社作成 2007 年 9 月発行 PSUR）で欧米主要国を含む 78 カ国において承認されている。また、閉経後骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症の適応では 90 カ国で承認されており、米国では男性骨粗鬆症の適応でも承認されている。一方、国内においては、味の素株式会社及び武

田薬品工業株式会社が骨粗鬆症を適応とした開発を進め、1日1回投与製剤である2.5mg錠の製造承認を2002年1月に取得し、アクトネル錠2.5mg及びベネット錠2.5mgを販売している。さらに、同じ適応で服用上の利便性を考慮した17.5mg週1回投与製剤のアクトネル錠17.5mg及びベネット錠17.5mgの製造販売承認を2007年4月に取得している。

本申請の効能・効果である骨ページェット病は、過剰の骨新生によって層状骨がモザイク模様を呈し、高度の血管新生と線維化を来たすものと定義されているが、本疾患の原因は完全には解明されていない。「骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン」(以下、「国内のガイドライン」という。)には、その主な臨床症状として、疼痛（骨痛、関節痛、頭痛）、骨変形（弓状の変形、頭蓋変形）、神経学的脱落症状（難聴、視力障害、その他の脳神経症状、圧迫性脊髄障害）、局所熱感があげられている (Takata S et al., *J Bone Miner. Metab.* 24: 359-67, 2006)。本疾患の病態生理である骨代謝の異常亢進を反映して、血中アルカリfosファターゼ (ALP)、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) や尿中デオキシピリジノリン (DPD) が著明に上昇することが知られている。骨ページェット病は欧米では骨粗鬆症に次いで罹患頻度の高い骨代謝疾患であるが、国内では有病率が人口10万人あたり0.28人と非常にまれな疾患ということもあり（推定患者数200～300人）、これまで系統だった疫学調査は行われていなかった。2003年に日本骨粗鬆症学会による全国調査が行われた結果、国内で骨ページェット病を効能・効果として承認されているエチドロン酸二ナトリウム（以下、「EHDP」という。）及びカルシトニン製剤の他に、当該効能・効果については承認されていないものの、アレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「アレンドロネート」という。）及び本薬が適応外使用されており、既承認薬では十分な臨床効果が得られていない治療実態が明らかとなった (Hashimoto J et al., *J Bone Miner. Metab.* 24: 186-90, 2006)。2004年8月には、日本骨粗鬆症学会から厚生労働省医薬食品局長宛に「外国で広く使用され骨 Paget 病への有効性・安全性が確認されているビスフォスフォネート系薬剤の承認に向けた要望書」が提出された。

以上のような背景を踏まえ、申請者は骨ページェット病を対象とした本薬の開発を行い、現有の資料をまとめ、2007年7月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬は2006年6月に希少疾病用医薬品に指定されている。

2. 品質に関する資料

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

骨ページェット病の動物モデルは存在しない。しかしながら、骨ページェット病では骨

吸收の亢進とそれに伴う骨形成の亢進が認められているため、2.5mg錠の承認申請時に提出された、骨代謝回転が亢進した動物モデルによる本薬の骨代謝回転亢進に対する抑制作用に関する試験成績が再度提出された。また、骨ページェット病では骨のみならず、骨肉腫や関節軟骨の異常が発現する症例が存在するため、癌の骨転移がみられる担癌モデル及び関節症モデル動物を用いた試験の成績が参考資料として提出された。なお、安全性薬理試験については、一般薬理試験において安全性薬理作用を評価するに十分な投与量又は曝露量が確保されていたとして、新たな試験は実施されておらず、2.5 mg錠の承認申請の際に提出された一般薬理作用に関する試験成績に基づき、既承認の用法・用量を上回る 1 日 1 回 17.5 mg 投与時の安全性について考察された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 骨代謝回転が亢進した動物モデルでの代謝及び骨形成に与える作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

① 予防効果

卵巢摘除ラット（17～21週齢）に、本薬（0.01、0.05、0.1、0.5 又は 2.5 mg/kg/日）を卵巢摘除 1 週間後から 1 日 1 回 12 カ月間経口投与し、骨代謝回転の亢進、骨構造の変化、骨密度及び骨強度の低下に対する本薬の予防効果が検討された。卵巢摘除コントロール群では、偽手術群と比べ、脛骨近位部骨密度及び第五腰椎骨強度の有意な低下、骨吸収マーカーである尿中 DPD/クレアチニン (CRN) の上昇、第四腰椎の骨量の減少、骨梁構造の指標である骨梁間隙増加、骨代謝回転の指標である骨形成速度上昇及び骨梁単位活性化率の増加、骨吸収期間の短縮が認められた。

本薬は、0.05 mg/kg/日以上の用量で、卵巢摘除コントロール群に対して尿中 DPD/CRN 上昇、第四腰椎の骨梁間隙増加、骨形成速度上昇及び骨梁単位活性化率增加を有意に抑制した。さらに、0.5 mg/kg/日以上の用量で、脛骨近位部の骨密度及び第五腰椎の骨強度の低下並びに第四腰椎の骨量減少を抑制し、2.5 mg/kg/日で第四腰椎における吸収期間の延長が認められた。

② 治療効果

卵巢摘除ラット（16～20週齢）に、本薬（0.05、0.1 又は 0.5mg/kg/日）を卵巢摘除 3 カ月後から 1 日 1 回 12 カ月間経口投与し、骨代謝回転の亢進、骨構造の変化、骨密度及び骨強度の低下に対する本薬の治療効果が検討された。卵巢摘除コントロール群では、偽手術群と比べ、第三腰椎の骨密度及び第五腰椎の最大荷重の有意な低下、尿中 DPD/CRN の上昇、第四腰椎の骨量減少、骨梁間隙増加、骨形成速度上昇及び骨梁単位活性化率の増加、骨吸収期間の短縮が認められた。

本薬は、0.05mg/kg/日以上の用量で、卵巢摘除コントロール群と比べて尿中 DPD/CRN 上昇、第四腰椎の骨梁単位活性化率增加及び骨形成速度上昇を有意に抑制した。さらに、0.1mg/kg/日以上の用量で第三腰椎骨密度の低下を抑制し、0.5 mg/kg/日で第五腰椎の最大荷

重の低下及び第四腰椎の骨梁間隙増加を抑制し、吸収期間の延長が認められた。

以上より申請者は、本薬投与により骨吸収の亢進を抑制することにより、卵巣摘除に伴う骨代謝回転の亢進、投与開始後の骨密度の低下、及び骨強度の低下を抑制することが示唆されたとしている。

2) 腫瘍性骨溶解及び骨転移モデルに対する作用（4.2.1.1-3、4.2.1.1-4）（参考資料）

Fischer344 雄性ラットに Leydig 腫瘍細胞 (3×10^6 個) を皮下接種し、腫瘍細胞接種 12 日後から本薬 (0.005、0.016 及び 0.05 mg/kg/日) を 1 日 1 回 5 日間皮下投与したところ、血清カルシウム濃度及び尿中カルシウム量の増加が抑制された。

Berlin Druckrey IV 雌性ラットに乳房腺癌細胞株 ENU1564 の骨転移クローン 10^4 個を左心室から接種し、接種日から本薬 0.15 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間皮下投与したところ、大腿骨、骨棘、頭蓋骨における癌細胞の転移数の抑制、大腿骨骨幹端の転移巣における総吸収面積及び侵食部位の抑制が認められた。

3) 関節症モデルに対する作用（4.2.1.1-5）（参考資料）

Hartley 系雄性モルモット（関節症の自然発症モデル：Bendele AM *et al.*, *Arthritis Rheum* 31:561-5, 1988; Bendele AM *et al.*, *Lab Anim Sci* 39: 115-21, 1989）に本薬 0.01 mg/kg/日、EHDP 0.6 mg/kg/日又はインドメタシン 0.3 mg/kg/日を 1 日 1 回 6 カ月又は 12 カ月間、間歇周期的（6 週間週 5 日投与した後に 30 日休薬）に皮下投与したところ、本薬は対照群と比較して 12 カ月投与時には中央脛骨平滑領域、総障害領域、重度障害領域のいずれも有意に減少させたが、EHDP ではそれらの作用は認められなかった。インドメタシンは、中央脛骨平滑領域を減少させた。

（2）副次的薬理試験

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

（3）安全性薬理試験（4.2.1.3-1～4.2.1.3-22）（参考資料）

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（アクトネル錠 2.5mg/ベネット錠 2.5mg）の承認申請時に、一般薬理作用として一般症状・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⁻排泄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 を結腸内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 倍以上に相当する 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に認められた障害作用は、パミドロン酸二ナトリウムより弱く、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認めら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。

以上のことより申請者は、本薬の 1 日 1 回 17.5 mg 投与の際には骨ページェット病における骨代謝回転の抑制が想定され、骨ページェット病において本薬は有効であると示唆されること、安全性薬理の観点からも懸念される点は認められず、1 日 1 回 17.5 mg 投与することは妥当と考えることを説明した。

＜審査の概略＞

機構は臨床試験における有効性の主要評価項目として血清 ALP 値の変化率が用いられていることについて、本薬の作用は破骨細胞の抑制であることが骨粗鬆症に係る過去の審査で説明されていることを踏まえ、当該評価項目の適切性について考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。骨代謝の亢進が抑制されると結果として血清 ALP 値も低下するため、血清 ALP 値は骨代謝の亢進の程度を反映していると考えられることから、骨ページェット病の進行の程度を示す血清 ALP 値を主要評価項目として設定することが臨床的にも妥当であると考えた（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概略 ＜審査の概略＞（2）有効性について 1) 血清 ALP 値を主要評価項目とすることの妥当性について」を参照）。

機構は、以下のように考える。今般成績が提出された卵巣摘除ラットにおける試験において、骨ページェット病の臨床試験で主要評価項目としている血清 ALP 値は測定されていないが副次評価項目である DPD/CRN が測定されており、臨床、非臨床試験のいずれにおいても本薬投与により低下している。また非臨床試験では、組織形態学的な観察によって、本薬投与による骨代謝亢進の抑制及び骨強度低下の抑制が示されている。

骨ページェット病の発現機序は明らかにされていないものの、疾患により惹起される骨代謝の亢進については上記の試験成績より本薬投与によって抑制されることが期待でき、既承認申請時に提出された骨粗鬆症を対象とした臨床試験においても骨吸収の亢進の抑制が示されていること、他のビスフォスフォネート系薬剤である EHDP は骨ページェット病の適応が認められていること、本薬の早期承認が社会的に求められていること等を踏まえると、更なる検討を求めなくても特段大きな問題はないものと考える。

（ii）薬物動態試験成績の概略

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性に関する資料

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料及び審査の概略>

国内第Ⅲ相試験（OCT-201）では、本薬の血中濃度が LC/MS/MS 法（検量線範囲：0.20～200.20ng/mL）によりバリデートされた方法で測定された。

(ii) 臨床薬理の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第Ⅰ相試験（92110 及び CPH-101）、国内第Ⅲ相試験（OCT-201）、外国第Ⅰ相試験（RSD005794 及び HMR4003E/1001）の成績が提出された。

(1) 日本人と外国人の薬物動態の比較（5.3.3.1-1~2 : 92110、5.3.3.1-3 : CPH-101、5.3.3.1-4~5 : RSD005794、5.3.4.1-1~2 : HMR4003E/1001）

健康成人男性を対象に実施された国内第Ⅰ相試験（92110）において、2.5～20mg の用量範囲で薬物動態の線形性が示された。2.5mg 及び 5mg 経口投与時の日本人の C_{max} は、同用量経口投与時の外国人データ（RSD005794）のそれぞれ 2.0 倍及び 1.9 倍、 AUC_{0-24} はそれぞれ 3.1 倍及び 2.6 倍の高値を示した。一方、健康閉経後女性を対象に実施された国内第Ⅰ相試験（CPH-101）と外国第Ⅰ相試験（HMR4003E/1001）の薬物動態を比較すると、日本人の閉経後女性に本薬 17.5mg を経口投与したときの C_{max} は 13.91 ± 8.78 ng/mL（平均±SD）、 AUC_{0-24} は 44.09 ± 29.54 ng·h/mL であり、外国人の閉経後女性に 35mg と 50mg を経口投与したときの範囲内であった。これらの薬物動態から、申請者は、日本人に対する 17.5mg 経口投与時の薬理効果は外国人に対する 35～50mg 経口投与時と同程度であると推察している。

(2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1~2 : OCT-201）

骨ページェット病患者に本薬 17.5mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、血清中の本薬濃度が LC/MS/MS 法により測定された（検量線範囲：0.20～200.20ng/mL）。投与 24 時間後の血清中本薬濃度（トラフ値）は、投与期間を通じて増加し、投与 8 週後に 1.0301 ± 0.78398 ng/mL（平均±SD）の最大値を示した。その後、トラフ値は速やかに低下して最終投与 16 週後には全ての被験者で検出限界以下となった。

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。本薬の骨粗鬆症に対する 2.5mg 1 日 1 回投与製剤の開発時

に、本薬は内因性民族的要因による影響を受けにくいこと、外国人に対する投与量の半量でほぼ同様の臨床効果が日本人で得られること、その用量の違いは薬物動態の違いで説明し得ることから、外国試験成績が利用可能であることが示されている。本薬の骨ページェット病に対する効果は骨粗鬆症に対する効果と同様、主に骨吸収抑制作用によることから、薬物動態に応じて用量を調節することにより国内外で類似した効果が得られると考えられる。日本人の閉経後女性に本薬 17.5mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、外国人の閉経後女性に 35mg 及び 50mg を経口投与したときの範囲内であることから、国内骨ページェット病患者に対しても外国臨床用量 30mg の半量程度 (17.5mg) で同程度の効果が期待された。実際、骨ページェット病患者に本薬 17.5mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与した国内第Ⅲ相試験 (OCT-201) において、例数は少なく、本薬の有効性及び安全性の評価には限界があるものの、外国臨床試験成績と同様に血清 ALP 値の低下が確認され、また、忍容性も良好であることが示された。

以上のことから機構は、薬物動態の成績、それに基づく用量設定について特に問題はない」と判断した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第Ⅰ相試験 (92110 及び CPH-101)、国内第Ⅲ相試験 (OCT-201)、外国第Ⅰ相試験 (RSD005794 及び HMR4003E/1001)、外国第Ⅱ相試験 (88040) 及び外国第Ⅲ相試験 (RPD-001694)、参考資料として外国第Ⅰ相試験 (RAB011594、90011、88020 及び 88082) 及び外国第Ⅱ相試験 (91020、90009、90003 及び 91007) の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-1~2 : 92110、<19■年■月～19■年■月>) (評価資料)

健康成人男性 (目標症例数 : 34 例 (ステップ 1 : 本薬群 2 例、ステップ 2~5 : 各 8 例 (本薬群 6 例、プラセボ群 2 例)) を対象に、本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、単盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1、2.5、5、10 及び 20mg (ステップ 1~5) を朝空腹時に単回経口投与とされた。

総投与症例数 34 例全例が安全性解析対象であった (薬物動態については、「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理の概略<提出された資料の概略>」を参照)。

臨床検査値異常を除く有害事象は、プラセボ群 37.5% (3/8 例)、1mg 群 0% (0/2 例)、2.5mg 群 16.7% (1/6 例)、5mg 群 33.3% (2/6 例)、10mg 群 83.3% (5/6 例)、20mg 群 33.3% (2/6 例) に認められたが、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」という。) は、5mg 以上の群で認められたが (寒気、頭痛、下痢、泥状軟便、倦怠感、腰のだるさ)、いずれも軽度～中等度の有害事象であり、臨床上特に問題とはならないものであった。また、本薬との因果関係が否定できない臨床検

検査値の異常変動として、末梢血白血球数の增多、中性脂肪の上昇、GOT の上昇、GPT の上昇、グアナーゼの上昇、アミラーゼの上昇、CK-BB 又は CK-MB の上昇、尿潜血反応の陽性化、尿赤血球沈渣の増加、尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ排泄速度の上昇及び尿中 β_2 -ミクログロブリン排泄速度の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。

以上の成績より申請者は、本薬 1~20mg 単回投与時の忍容性は良好であったと結論した。

(2) 外国第 I 相試験 (5.3.3.1-4~5 : RSD005794、<19[]年[]月～19[]年[]月>) (評価資料)

健康成人男女（目標症例数：72 例（各群 24 例））を対象に、本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 2.5、5 又は 30mg を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与症例数 67 例（2.5mg 群 22 例、5mg 群 22 例、30mg 群 23 例）全例が安全性解析対象であった（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理の概略＜提出された資料の概略＞」を参照）。

有害事象は、2.5mg 群 63.6% (14/22 例) 47 件、5mg 群 81.8% (18/22 例) 94 件、及び 30mg 群 91.3% (21/23 例) 82 件認められ、そのうち重篤な有害事象は認められず、中等度の有害事象は 26 件、他の大部分は軽度であった。最も頻度が高かった有害事象は頭痛であり、2.5mg 群 6 例、5mg 群 10 例及び 30mg 群 6 例に認められた。次いで腹痛であり、同様に 4、6 及び 5 例に認められた。また 223 件の有害事象のうち、副作用とされたのは 144 件であり、30mg 群の 1 例に高度な副作用（下痢）が認められたが、その後回復し治験を完了した。死亡例は認められなかった。

以上の成績より申請者は、本薬 2.5mg～30mg 単回投与時の忍容性が認められたと結論した。

(3) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1-3 : CPH-101、<20[]年[]月～20[]年[]月>) (評価資料)

45～65 歳の健康閉経後女性（目標症例数：12 例）を対象に本薬単回投与時の薬物動態を検討することを目的として、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 17.5mg を 12 時間以上の絶食下に単回経口投与とされた。

総投与症例数 12 例全例が評価対象であった（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理の概略＜提出された資料の概略＞」を参照）。

有害事象及び臨床上問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。また、他の安全性に関する項目（血圧・脈拍数、体温、体重、標準 12 誘導心電図）についても、臨床上問題となる異常所見及び異常変動は認められなかった。

以上の成績より申請者は、本薬 17.5mg 単回投与時の忍容性は良好であったと結論した。

(4) 外国第Ⅰ相試験 (5.3.4.1-1~2 : HMR4003E/1001、<19[]年[]月～20[]年[]月>) (評価資料)

45～65歳の健康閉経後女性（目標症例数：120例（各群30例））を対象に、1日1回投与時と週1回投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、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、プラセボを1日1回（プラセボ群）、本薬5mgを1日1回（5mg/日群）、35mgを週1回（残りの6日はプラセボ）（35mg/週群）、又は50mgを週1回（残りの6日はプラセボ）（50mg/週群）朝空腹時に経口投与とされた。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、5mg/日群32例、35mg/週群30例、50mg/週群33例）全例が安全性解析対象であり、有害事象により脱落した5例（5mg/日群2例、35mg/週群2例、50mg/週群1例）、閉経期間が1年に満たない2例（5mg/日群1例、35mg/週群1例）及び併用禁止薬の使用2例（35mg/週群1例、50mg/週群1例）を除く118例（プラセボ群32例、5mg/日群29例、35mg/週群26例、50mg/週群31例）が有効性解析対象であった。本試験における投与完了例は122例であった（薬物動態については、「4.臨床に関する資料(ii)臨床薬理の概略<提出された資料の概略>」を参照）。

主要評価項目である投与開始13週後の尿中CTX変化率（平均値±SD）は、プラセボ群-15.7±31.3%、5mg/日群-50.4±31.0%、35mg/週群-42.2±31.0%及び50mg/週群-60.4±31.2%であった。

有害事象は、プラセボ群81.3%（26/32例）、5mg/日群84.4%（27/32例）、35mg/週群86.7%（26/30例）及び50mg/週群75.8%（25/33例）に認められた。有害事象により脱落した5例のうち、治験薬との因果関係が否定されなかつたものはマロリー・ワイス症候群（5mg/日群1例）、関節痛及び嘔吐（35mg/週群各1例）であった。重篤な有害事象として敗血症が5mg/日群の1例に認められ、投与が中止された。また、高度の腹痛が5mg/日群の1例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び臨床骨折例は認められなかつた。

以上の成績より申請者は、本薬の13週間の反復投与において、本薬群ではプラセボ群に比べて骨代謝マーカーが抑制され、投与群間で臨床的に意味のある安全性プロファイルの差はみられなかつたと結論した。

(5) 外国第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-3 : 90003、<19[]年[]月～19[]年[]月>) (参考資料)

18歳以上75歳以下の骨ページェット病患者（目標症例数：54例（各群18例））を対象に、投与期間の違いによる有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬20mgを1日1回経口投与とされ、投与期間は28、56又は84日間とされた。投与開始169日後まで観察され、再発例（初回治療期において、Excess血清ALP値が30%以上低下、及び尿中ハイドロキシプロリン（OHP）/CRN値が50%以上低下し、そ

の後血清 ALP 値が 50%以上増加した者) には再投与するとされた。

総投与症例数 73 例 (28 日投与群 23 例、56 日投与群 23 例、84 日投与群 27 例) 全例が安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目は、Excess 血清 ALP 値の変化率 (ALP 基準値内の中央値と ALP 実測値との差の変化率)、及び尿中 OHP/CRN 値の変化率とされ、それぞれ投与前値から 30%以上低下及び 50%以上低下した場合に「有効」と定義された。その結果、有効率は全体で 52.1% (38/73 例) であった。各群の有効率は、28 日投与群 26.1% (6/23 例)、56 日投与群 69.6% (16/23 例) 及び 84 日投与群 59.3% (16/27 例) であり、28 日投与群は他の 2 群よりも有効率が有意に低かったが ($p=0.007$ 及び $p=0.024$ 、Fisher's exact test)、56 日投与群と 84 日投与群の間に有意差は認められなかった。なお、過去にビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けていなかった被験者で有効率が高かった。投与開始 169 日後における Excess 血清 ALP 値の変化率 (平均値±SE、以下同様) は、28 日投与群- $37.2\pm7.4\%$ 、56 日投与群- $69.1\pm5.7\%$ 、84 日投与群- $64.0\pm6.3\%$ であり、28 日投与群の低下は他の 2 群の低下に比し有意に小さかったが ($p=0.003$ 及び $p=0.012$ 、Wilcoxon の順位和検定)、56 日投与群と 84 日投与群の間に有意差は認められなかった。投与開始 169 日後における尿中 OHP/CRN 値の変化率は、28 日投与群- $26.92\pm10.23\%$ 、56 日投与群- $31.36\pm14.10\%$ 、84 日投与群- $30.44\pm9.96\%$ であり、各投与群とも低下したが、各投与群間に有意差は認められなかった。

有害事象は、78.1% (57/73 例) に 144 件認められた (28 日投与群 : 16 例 44 件、56 日投与群 : 17 例 43 件、84 日投与群 : 24 例 57 件)。主な有害事象は消化不良 (14 例 15 件) であり、いずれも軽度～中等度であった。重篤な有害事象は 6 例に 9 件発現し、有害事象による中止例は 7 例であった。重篤な副作用は 2 件 (基底細胞癌及び心房細動) であった。死亡例は認められなかった。また、84 日投与群の 1 例に骨折が発現した。臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上の成績より申請者は、骨ページェット病患者に本薬 20mg を 1 日 1 回、28、56 及び 84 日間投与した結果、各投与群の有効率は 26.1、69.6 及び 59.3% であり、56 及び 84 日投与群と 28 日投与群との間に有意差が認められ、安全性に問題はなく、いずれの投与群においても良好な忍容性を示したと結論した。

(6) 外国第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1 : 88040、<19[]年[]月～19[]年[]月>) (評価資料)

18 歳以上 75 歳以下の骨ページェット病患者を対象に、本薬の有効性、安全性、忍容性及び用量反応性を検討することを目的として、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬を 1 日 1 回 10、20 又は 30mg、服薬前後 2 時間は食物又は飲物の摂取を避けて経口投与とされた。投与期間は 28 日間とされ、投与開始後 85 日目まで観察するとされた。なお、一旦有効 (Excess 血清 ALP 値及び尿中 OHP/CRN 値がそれぞれ投与前値から 30%以上低下及び 50%以上低下) と判定された患者において、観察期間中に再発 (血清 ALP 値が初回治療期及び初回治療後観察期に到達した最低レベルの 50%以上増加) した

場合は、再投与としてさらに本薬を 28 日間投与し、投与後 57 日間観察するとされた。

総投与症例数 62 例（10mg 群 20 例、20mg 群 21 例、30mg 群 21 例）全例が安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である Excess 血清 ALP 値の変化率及び尿中 OHP/CRN 値の変化率において、応答例（Excess 血清 ALP 値が 30%以上低下及び尿中 OHP/CRN 値が 50%以上低下）と判断された症例の割合は、10mg 群 52.9%（9/17 例）、20mg 群 66.7%（12/18 例）、30mg 群 80.0%（12/15 例）であり、応答までの時間（Kaplan-Meier 推定値の中央値）は、それぞれ 71 日、43 日及び 29 日であった。投与開始 85 日後における Excess 血清 ALP 値の変化率（平均値±SE、以下同様）は、10mg 群-48.0±5.1%、20mg 群-57.9±7.3%、30mg 群-72.2±4.6% であった。また、投与開始 85 日後における尿中 OHP/CRN 値の変化率は、10mg 群では 14.0±36.3% と低下は認められなかったが、20mg 群及び 30mg 群では、それぞれ-43.5±6.0% 及び-48.3±7.8% と低下した。

初回治療期の有害事象は、10mg 群 40.0%（8/20 例）、20mg 群 42.9%（9/21 例）、30mg 群 19.0%（4/21 例）であった。重篤な有害事象として、一過性脳虚血発作が 1 例（10mg 群）、心房細動が 1 例（30mg 群）に認められたが、本薬との因果関係はないと判断された。10mg 群の 7 例及び 20mg 群の 3 例に再治療が行われたが、10mg 群の 1 例は再登録後に不適格であることが判明し、また、20mg 群の 1 例は治療期と再治療期との間に免疫グロブリン血症を発症したため、いずれも投与前に中止された。それらを除く 8 例において、再治療期に 3 例 4 件の有害事象が認められたが、重篤な事象ではなかった。初回治療期及び再治療期以外では死亡例が 1 例あったが、当該症例は治験終了 2 年後に急性骨髓性白血病と診断され、その 1 年後に死亡したものであり、本薬との因果関係はないと判断された。

なお、治験実施医療機関 1 施設において延べ 15 例に骨生検が実施され、本薬投与により形成された骨は線維性の骨ページェット病骨とは違い、石灰化した層板状骨であり、骨軟化は認められなかった。

以上の成績より申請者は、応答例の割合及び Excess 血清 ALP 値の変化率において用量反応性が示され、また、30mg 群が最も有効であり、有害事象の発現に投与量の増加に伴う変化はなかったと結論した。

（7）外国第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：RPD-001694、<19[]年[]月～19[]年[]月>）（評価資料）

18 歳以上 85 歳以下の骨ページェット病患者（目標症例数：120 例（各群 60 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、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・用量及び投与期間は、本薬 30mg 又はプラセボを 1 日 1 回 60 日間、もしくは EHDP 400mg 又はプラセボを 1 日 1 回 180 日間経口投与とされ、投与開始 540 日後まで観察するとされた。

総投与症例数 122 例（本薬群 61 例、EHDP 群 61 例）全例が安全性解析対象であり、同意撤回による中止 1 例（本薬群）及び有害事象による中止 1 例（EHDP 群）を除いた 120 例（本薬群 60 例、EHDP 群 60 例）が有効性解析対象（Intent-to-treat: ITT）であった。

主要評価項目である ITT 集団における Excess 血清 ALP 値が最大で 75%以上の低下（最大応答）を示した被験者の割合は、治療期において本薬群 85.0%（51/60 例）、EHDP 群 20.0%（12/60 例）であり、本薬群で有意に高かった（ $p<0.001$ 、処置及びベースラインの血清 ALP 値を共変量としたロジスティック回帰分析、以下同様）。また、治療期と観察期を併せた場合は、本薬群 85.0%（51/60 例）、EHDP 群 23.3%（14/60 例）であった（ $p<0.001$ ）。

副次評価項目である Excess 血清 ALP 値の最大応答までの時間（Kaplan-Meier 推定値の中央値）は、治療期及び観察期を併せた期間において、本薬群 67 日、EHDP 群では 360 日以上であり、本薬群の方が有意に短かった（ $p<0.001$ 、処置及びベースラインの血清 ALP 値を共変量とした Cox 比例ハザードモデル）。また、Excess 血清 ALP 値の投与前値からの平均変化率の推移は、次図の通りであり、両群とも投与開始 30 日後から有意に低下し、治療期及び観察期を通じて低下は維持されたが、本薬群は EHDP 群に比して全評価時点での低下率が有意に大きかった（ $p<0.05$ 、投与群、治験責任医師及び EHDP の前治療の有無を要因とした 3 元配置分散分析）。血清 ALP 値が少なくとも 10%低下した症例（本薬群 60 例、EHDP 群 53 例）を対象とし、各症例の最低 ALP 値から少なくとも 50%上昇、かつ基準値上限の 2 倍を上回る上昇を再発と定義したところ、両期間（治療期及び観察期）を通じての再発症例の割合は、本薬群 3.3%（2/60 例）、EHDP 群 15.1%（8/53 例）であり、本薬群の方が有意に低かった（ $p=0.045$ 、処置及びベースラインの血清 ALP 値を共変量としたロジスティック回帰分析）。

表 Excess 血清 ALP 値が最大応答した被験者の割合と最大応答までの時間

項目	本薬 30mg (N = 60)	EHDP 400mg (N = 60)	p 値
治療期			< 0.001 ^b
最大応答	51 (85.0%)	12 (20.0%)	
非最大応答	9 (15.0%)	48 (80.0%)	
両期間 ^a			< 0.001 ^b
最大応答	51 (85.0%)	14 (23.3%)	
非最大応答	9 (15.0%)	46 (76.7%)	
最大応答までの時間			< 0.001 ^c
中央値	67.0 (日)	>360 (日)	

^a 治療期と観察期

^b 処置及びベースラインの血清 ALP 値を共変量としたロジスティック回帰分析

^c 処置及びベースラインの血清 ALP 値を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

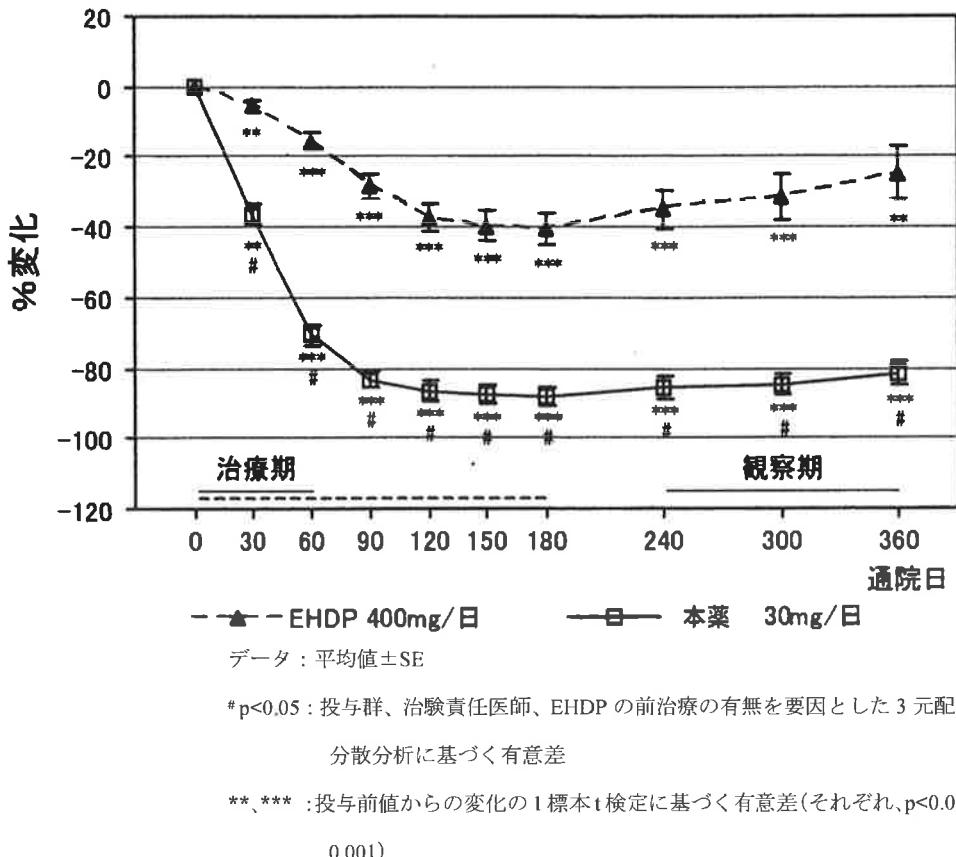


図 Excess 血清 ALP 値の変化率の推移

有害事象は、本薬群 91.8% (56/61 例)、EHDHP 群 95.1% (58/61 例) に認められた。重篤な有害事象は、本薬群 24.6% (15 例)、EHDHP 群 16.4% (10 例) に認められたが、因果関係なしと判断された。副作用は、両群いずれも 47.5% (29 例) に認められた。両群において 5%以上発現した副作用は、下痢（本薬群 11.5%、EHDHP 群 6.6%）、関節痛（本薬群 8.2%、EHDHP 群 6.6%）であった。いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、本薬群では悪心(8.2%)、EHDHP 群では四肢痛 (9.8%)、消化不良、鼻咽頭痛及び頭痛 (各 6.6%) であった。有害事象による中止例及び治験中の死亡例は、それぞれ本薬群 4 例及び 2 例、EHDHP 群 5 例及び 1 例であった。

以上の成績から申請者は、本薬 30mg を 1 日 1 回 60 日間投与した結果、Excess 血清 ALP 値の 75%以上の低下、及び血清 ALP 値の正常化が認められた被験者の割合は、EHDHP 群と比較して本薬群の方が有意に高く、また、本薬の安全性には問題はなく良好な忍容性を示したと結論した。

(8) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1~2、5.3.7-1~6、5.3.7-17~22 : OCT-201、<20[]年[]月～20[]

年■月>）（評価資料）

20 歳以上 85 歳以下の骨ページェット病患者（目標症例数：10 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 17.5mg を 1 日 1 回起床時に経口投与とされ、投与期間は 8 週間とされた。投与終了後は 16 週間の観察期と 24 週間の追跡期が設定された。

総投与症例数 12 例（男性 8 例、女性 4 例）全例が安全性及び有効性の FAS（Full Analysis Set）解析対象であった。全例が 8 週間の治療期を完了したが、治療期中に胆管癌を再発した 1 例が観察期中に治験中止となつたため、観察期及び追跡期を完了したのは 11 例であった（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理の概略＜提出された資料の概略＞」を参照）。

主要評価項目である FAS における投与開始 24 週後までの投与開始時からの Excess 血清 ALP 値の変化率の推移は下図の通りであった。投与開始 2、4 及び 8 週後における変化率（平均値±SD）は、それぞれ-10.25±13.38%、-24.99±22.20% 及び -57.35±24.76% であり、治療期の全評価時点で投与開始前に比して有意な低下がみられた。また、投与開始 24 週後では -85.34±18.50% であった。また、投与開始前に比して 10% 以上の低下がみられた被験者数は、投与開始 2 週後 6/12 例、4 週後 9/12 例、8 週後 11/12 例、12 週後 11/12 例、16 週後 12/12 例、24 週後 11/11 例であった。10 例が投与開始 12 週後から 24 週後まで、投与開始前に比して 50% 以上の低下を維持し、投与開始 24 週後には中止となつた 1 例を除く 11 例で 50% 以上の低下がみられた。なお、投与開始 8 週後までに 10% 以上の低下がみられなかつた 1 例は、投与開始 12 週後に 403.1% に上昇し、投与開始 16 週後に -40.0% に低下したが、これは投与開始 8 週後から 12 週後の期間に胆管炎を再発（再発胆管癌の随伴症状）したことによる肝由来の血清 ALP 値上昇によるものと考えられた。投与開始 2、4 及び 8 週後における Excess 血清 ALP 値の変化率（平均値±SD）は、それぞれ-10.25±13.377%、-24.99±22.198% 及び -57.35±24.764% であり、治療期の全評価時点で投与開始前に比して有意な低下がみられた。また、投与開始 24 週後では -85.34±18.504% であった。

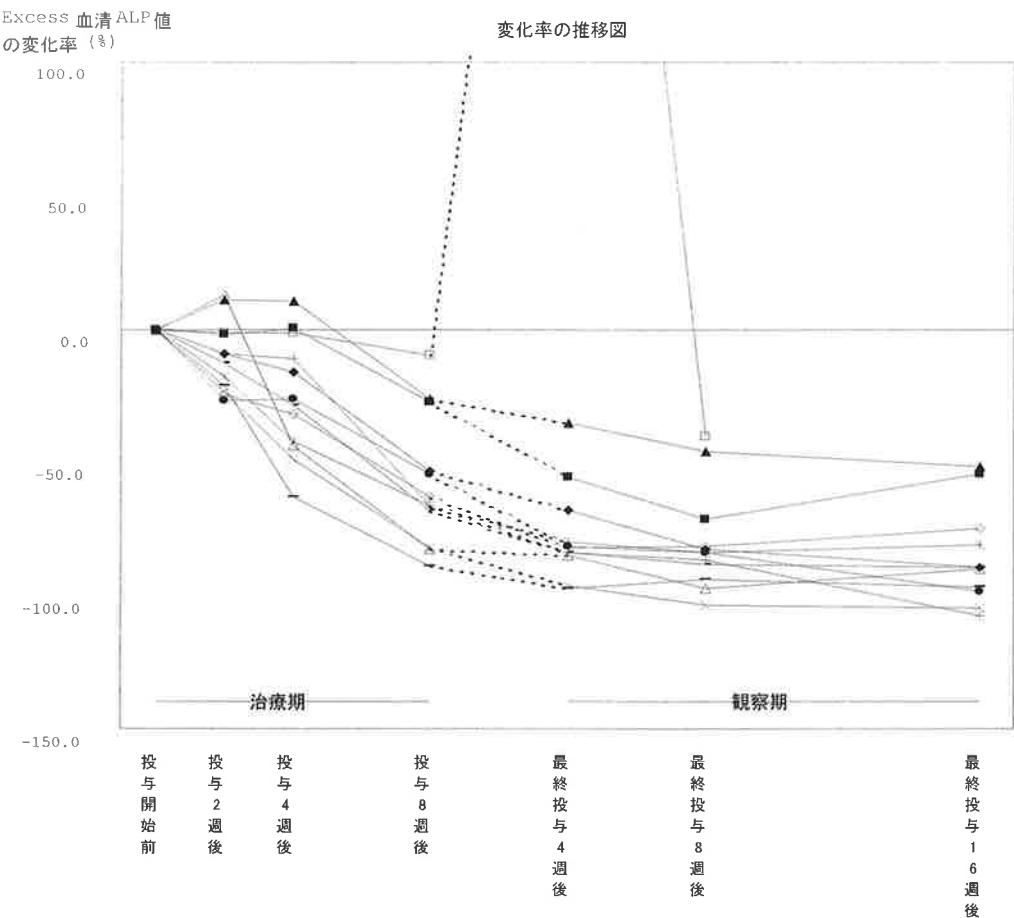


図 各被験者における Excess 血清 ALP 値変化率の推移

副次評価項目である血清 ALP 値（平均値±SD）の推移は、投与開始前 1093.9 ± 588.01 U/L に対して、投与開始 8 週後には 639.1 ± 499.77 U/L、24 週後には 410.1 ± 357.02 U/L まで低下した。また、投与開始 48 週後は 433.5 ± 387.67 U/L であり、本薬の効果が投与開始 48 週後まで持続することが示された。血清 ALP 値が基準値上限以下（359 U/L 以下）まで低下した被験者数は、投与開始 8 週後 1/12 例、12 週後 7/12 例、16 週後 8/12 例、24 週後 7/11 例であった。血清 ALP 値の最大抑制までの時間と反応持続時間（基準範囲にとどまっている期間）（中央値（最小値～最大値））は、それぞれ 195.5 日（83～335 日）及び 179.5 日（0～281 日）であった。投与開始 48 週後までに血清 ALP 値が投与開始前より 10%以上減少し、かつ基準値上限の 2 倍未満（718 U/L 未満）になった場合を「効果あり」と定義した。また、「効果あり」と判定された被験者を対象に、血清 ALP 値が投与開始前より 10%以上減少を示した最低値から減少幅の 50%以上増加した場合、かつ血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍を超えた場合を「再発」と定義した。その結果、「効果あり」は 91.7%（11/12 例）であった。効果がみられなかった 1 例は、投与開始前の血清 ALP 値が 2770 U/L と極めて高く、基準値

上限の 2 倍未満までの低下はみられなかつたが、投与開始 32 週後には 1429 U/L まで低下した。また、「効果あり」の 11 例において、投与開始 48 週後までに「再発」はみられなかつた。尿中 DPD/CRN 値の投与開始時からの変化率は、治療期終了時から追跡期終了時まで(投与開始 8 週後から 48 週後まで)の期間において、投与開始 12 週後を除いて全例で 10% 以上の低下がみられた。尿中 NTX/CRN 値については、治療期終了時から追跡期終了時まで(投与開始 8 週後から 48 週後まで)の期間において、全例で 10% 以上の低下がみられた。

有害事象は、12 例中 91.7% (11 例) に 45 件認められ、最も多くみられた有害事象は鼻咽頭炎 (7 例、58.3%) であった。重篤な有害事象（再発胆管癌）が 1 例に 1 件認められたが、当該症例は胆管癌とその再発の既往があり、また、治験開始前から腫瘍マーカーの微増がみられたため、本薬との因果関係はないと判断された。副作用は、3 例に 5 件みられたが、いずれも軽度であった。臨床検査値異常は、肝機能検査の高値が 2 例、尿中ブドウ糖陽性、グリコヘモグロビン增加及び血中ブドウ糖増加が同一被験者に 1 例みられた。肝機能検査の高値は、胆管癌を再発した 1 例において総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP の高値が投与開始 12 週後以降にみられた。他の 1 例は投与開始 40 週後に AST、ALT、 γ -GTP が高値となつたが、投与開始 48 週後には改善傾向がみられた。また、同一被験者でみられた尿中ブドウ糖陽性、グリコヘモグロビン增加及び血中ブドウ糖増加は、治験薬投与終了後 3 カ月以降にみられたものであり、因果関係は否定された。

以上の成績より申請者は、本薬 17.5mg を 1 日 1 回 8 週間投与することにより、骨代謝の異常亢進が抑制され、投与開始 48 週後まで効果が持続することが示された。また、本薬 17.5mg は、骨粗鬆症患者に対する国内既承認の 1 日 1 回投与量である 2.5mg の 7 倍に相当するが、本試験において投与開始 48 週後までの忍容性は良好であり、安全性に特段の問題はないことが示されたことから、本薬は日本人骨ページェット病患者に対して安全かつ有効な薬剤であると結論した。

＜審査の概略＞

(1) 投与対象患者について

機構は、10～15%程度の骨ページェット病患者の血清 ALP 値は基準範囲内にあると推察されていること、骨ページェット病患者を対象とした本薬の国内外の検証的試験において、「血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍以上である者」を選択基準の 1 つに設定していたこと等を踏まえ、血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍未満である患者に対して本薬を投与する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (OCT-201) では、Excess 血清 ALP 値の変化率を主要評価項目に設定したため、血清 ALP 値が基準値範囲内にある患者では薬効による評価指標の変化が検出できない恐れがあった。そこで、変化の検出が可能となるように血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍以上である者を選択基準に設定した。一部の骨ページェット病患者の血清 ALP 値が高値を示さない理由として、単骨性又は罹患部位が小さい

ときには骨代謝亢進に伴う骨由来 ALP の血中への遊離が少ないためであると報告されている (Delmas PD et al., *N Engl J Med* 336:558-66,1997)。また、国内のガイドラインにおいて、血清 ALP 値が基準値範囲内であっても骨ページェット病を否定できないことに留意する旨の注意喚起がなされており、薬物療法の治療適応として「骨病変由来の疼痛を有する場合」と規定されていることから、血清 ALP 値が基準値範囲内であっても、症候性の骨ページェット病である場合には薬物療法がなされるべきであると解釈される。本薬の投与によって骨ページェット病における骨代謝の亢進を抑制することにより、症状の改善及び進展予防が期待できることから、血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍未満の場合の患者であっても疼痛等の臨床症状がある場合には本薬の投与は必要であると考える。

機構は、血清 ALP 値が高値を示さない患者における本薬の有効性及び安全性データは十分とは言えないものの、患者数が少ない骨ページェット病患者を対象に本薬投与前の血清 ALP 値が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討することは極めて困難であると考えられること、海外では本薬が骨ページェット病治療薬の第一選択薬のひとつとして使用されている現状も踏まえると、本薬の投与対象を血清 ALP 値が高値の患者に必ずしも限定する必要はないと判断し、回答を了承した。

(2) 有効性について

1) 血清 ALP 値を主要評価項目とするとの妥当性について

機構は、骨ページェット病の病態が破骨細胞による骨代謝の亢進であること、本薬の薬理作用が破骨細胞の機能阻害であること、血清 ALP 値が骨形成マーカーであること等を踏まえ、血清 ALP 値を臨床試験の主要評価項目に設定したことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内では骨ページェット病患者が少ないとから、本薬の開発においては、欧米の臨床試験成績を参考する必要があった。欧米では骨ページェット病の評価指標として血清 ALP 値が一般的に利用されており、本申請で評価資料とした外国第Ⅲ相試験 (RPD-001694) 及び外国第Ⅱ相試験 (88040) においても、Excess 血清 ALP 値が主要評価項目に設定されている。そのため、国内第Ⅲ相試験 (OCT-201) においてもこれら外国臨床試験と評価項目を可能な限り合致させるのが妥当と考えた。また、骨代謝は骨吸収と骨形成の二つの共役する過程から成り、まず骨吸収により古い骨が破壊された後、骨形成により骨が新生されることにより、生体内で骨が維持されている。骨ページェット病の病態においてビスフォスフォネート系薬剤により破骨細胞の活性を抑制すれば、骨吸収が抑制され、二次的に共役する骨形成も抑制される。ALP は骨形成過程で分泌されるため、骨代謝が抑制された状態では結果として血中に放出される ALP も低下する。血清中の ALP の約 50%は骨由来とされ、骨代謝の亢進が抑制されると結果として血清 ALP 値も低下する。このように血清 ALP 値は骨代謝の亢進の程度を反映していると考えられることから、国内外のガイドラインやオピニオンペーパーでも、血清 ALP 値を骨ページェット病

の診断及び病状の進展の評価に使用することが推奨されている。以上のように、血清 ALP 値が骨代謝の亢進を反映することにより骨ページェット病の進行の程度を示すことから、血清 ALP 値を主要評価項目に設定することは臨床的にも妥当であると考える。

機構は、骨ページェット病評価における骨型 ALP 値の意義と血清 ALP 値との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。血清中の ALP は、肝臓、骨、腸、脾臓、腎臓、胎盤などに由来し、各由来臓器により ALP はサブタイプをとり、モノクローナル抗体の利用によりこれらは互いに識別が可能となっている。骨ページェット病の場合、骨代謝が亢進するため骨由来の ALP 値が上昇することから、骨型 ALP を測定することが最も感度の高い評価方法となる。一方、骨ページェット病では骨代謝以外は特に代謝に関する異常がない場合は、骨型 ALP 値の上昇は、そのまま血清 ALP 値の増分に反映されると考えられ、検査費用や操作の簡便さから、通常は血清 ALP 値で骨ページェット病の経過をモニターすることが国内外を通じて一般的である。また、国内外のガイドラインにおいても、骨ページェット病の経過観察は血清 ALP 値をモニターすることで問題ないとされている。ただし、合併症で肝臓に障害がある場合などは、肝由来の ALP 値が上昇するため、骨型 ALP の測定や ALP 以外のマーカーの測定が推奨されている。

機構は、回答を了承した。

2) 真のエンドポイントについて

機構は、血清 ALP 値と真のエンドポイントとの関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の骨ページェット病のガイドラインでは、治療の True endpoint は特に設定されていない。一方、臨床上のエンドポイントは骨ページェット病の主症状の改善又は進展の抑制と考えられる。国内での骨ページェット病の症状として、腰痛、股部痛、骨格変形、臀部痛、膝痛、難聴、かみ合わせの異常や開口障害等が多くみられ、欧米で報告されている骨ページェット病の症状と同様であると報告されている。治療の目的は主たる臨床症状である骨変形の進展抑制及び疼痛抑制にあると考えられる。骨代謝の亢進により骨変性が進行している部位は骨シンチグラフィーにより数値化することが可能であり、Meunier らの報告 (Meunier PJ et al., Clin Orthop Relat Res 217:37-44, 1987) では骨シンチグラフィーによる RI 集積値と血清 ALP 値に強い相関があるとされており、また、国内で実施された EHDP の臨床試験において、治療による血清 ALP 値の低下と、骨シンチグラフィーの RI 集積比の低下が同調することが示されている。

機構は、以下のように考える。申請者が示した国内外のデータにより、骨シンチグラフィーに基づく罹患部位での骨代謝亢進の程度は、血清 ALP 値とよく相関していることが示された。一方、血清 ALP 値の低下と、実際の臨床症状の改善や骨変形の進展抑制との相関までを証明したものではない。しかし、骨シンチグラフィーによる取り込み増加は、国内のガイドラインにも採用されている診断根拠であり、罹患部位の疾患活動性を反映してい

るものと解釈できるため、骨シンチグラフィーとの良好な相関がみられる血清 ALP 値を評価指標とすることに特段の問題はない。

3) 国内外の第Ⅲ相試験における主要評価項目の差異について

機構は、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目（Excess 血清 ALP 値の変化率）と、外国第Ⅲ相試験における主要評価項目（Excess 血清 ALP 値が 75%以上低下（最大応答）を示した被験者の割合）が異なることで本薬の有効性評価への影響はなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。多数例での群間比較を目的とした外国第Ⅲ相試験においては、一定の効果を示す被験者の割合を群間で比較することが最も適当と考えられる。

「最大応答」を臨床的な観点からみた場合、被験者の選択基準として「血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍以上」を設定していることから、当該試験において基準値の 2 倍に近い血清 ALP 値を示しているような最も軽度な患者が治療により基準値まで回復することを示している。一方、国内第Ⅲ相試験は、群間比較を目的としたものではなく、少数例の単群での試験であり、一定の効果を示す被験者の割合を用いた評価は数例の変動により離散的に幅が生じることから、個々の被験者の Excess 血清 ALP 値の推移を観察する方が適当と考え、主要評価項目として「Excess 血清 ALP 値の変化率」を設定した。国内第Ⅲ相試験において副次評価項目として設定した「血清 ALP 値の最大抑制」については、本薬の効果として、血清 ALP 値が投与終了後も一定期間下がり続ける結果が外国臨床試験成績より得られているため、少数例の単群で試験を行うにあたり、8 週間の投与終了後、どの程度の期間まで血清 ALP 値が下がり続けるかを明らかにしておくことは再治療の判断を行う上で臨床上重要な情報が得られると考え設定した。国内第Ⅲ相試験において、外国第Ⅲ相試験の定義（最大応答）を用いて解析を行った場合でも、外国第Ⅲ相試験とほぼ同様の結果が得られている。

機構は、国内第Ⅲ相試験の症例数（12 例）は外国第Ⅲ相試験の症例数（60 例）より少ないことから、国内第Ⅲ相試験について外国第Ⅲ相試験の定義（最大応答）を用いて解析を行った場合、外国第Ⅲ相試験とほぼ同様の結果が得られているとする申請者の説明は根拠が十分とは言い難いが、同様の傾向は示されていると判断し、回答を了承した。

以上より機構は、外国第Ⅲ相試験において、対照薬である EHDP に対する優越性が示されたこと、また、17.5mg/日を日本人に投与した国内第Ⅲ相試験において、症例数は少ないものの、外国臨床試験と類似した結果が示されたことから、本薬の骨ページェット病に対する有効性は示されたものと判断する。

（3）安全性について

心房細動の発現リスクについて

機構は、ビスフォスフォネート系薬剤であるゾレドロン酸水和物及びアレンドロネートでは、プラセボ群に比べて重篤な心房細動が多く発現したとの報告（それぞれ Black DM et al., *N Engl J Med.* 356:1809-22, 2007、Cummings SR, et al., *N Engl J Med.* 356:1895-96, 2007）があることについて、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨粗鬆症の高齢女性を対象にゾレドロン酸水和物を3年間投与した HORIZON 試験では、重篤な心房細動の発現率がプラセボに比べて高かった（非重篤も含めた心房細動全体では有意差なし）との成績が報告された。また、同誌において accompanying letter としてアレンドロネートの FIT 試験においても同じ傾向が認められていたとの報告が掲載された。この報告を受け、FDA はビスフォスフォネートの経口及び静注剤の市販後自発報告を評価し、ビスフォスフォネート使用患者における心房細動の発現リスク上昇を確認することができなかつたとの見解を示した。さらに、HORIZON 試験についても評価し、FDA は重篤な心房細動の発現リスク上昇については明確なことは言えないとして、処方又はビスフォスフォネートの使用について、現時点では変更を求めるこはないとしている（2007 年 10 月 1 日）。これらを踏まえ、本薬と心房細動の発現リスクについて検討した。国内の骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験では、プラセボ及び本薬 1mg/日、2.5mg/日、5mg/日の 4 群（合計 203 例）を設定し、36 週間投与を行ったが、各群とも心房細動の発現はみられなかつた。なお、本薬 2.5mg/日と EHDP との比較試験（96 週間投与）、本薬の 2.5mg/日投与と 17.5mg/週投与との比較試験（48 週間投与）では、本薬 2.5mg/日群で 2 例、本薬 17.5mg/週群で 1 例に心房細動の発現がみられたが、いずれも本薬の投与継続又は一時休薬後の再投与にて症状の再発はみられず、本薬との因果関係はないと考えられた。外国では骨粗鬆症患者を対象に、プラセボ（12 試験）又は本薬の異なる用量（5 試験）を対照とした臨床試験（6～36 カ月間投与）を 17 試験実施している。それらの試験成績から、プラセボ群及び本薬群で認められた心房細動の発現率は 0～3.2% で、一般的な発現率の範囲内であり、プラセボ群及び本薬群で同様であったこと、重篤な有害事象としての心房細動の発現率もプラセボ群及び本薬群で同様であったこと、心房細動の続発症としてみられる脳血管発作の発現率も各群で同様であったことから、全体的には本薬投与と心房細動（重篤な心房細動を含む）、脳血管発作との間で用量依存的に発現が増加する傾向はみられず、本薬とこれらの事象との因果関係を示す根拠は得られなかつた。以上より、本薬投与において心房細動の発現リスクが上昇することはないと考える。

機構は、以下のように考える。外国第Ⅲ相試験において、対照薬である EHDP と同様の安全性プロファイルが示されたこと、また、17.5mg/日を日本人に投与した国内第Ⅲ相試験において、症例数は少ないものの、外国臨床試験と類似した結果が示され安全上の大きな問題はみられなかつたことから、本薬の骨ページェット病に対する安全性は示されたものと判断する。

心房細動については、骨粗鬆症患者を対象とした既存データからは明らかな発現リスク

上昇は認められていないものの、骨ページェット病に対する本薬の臨床用量は骨粗鬆症に対する臨床用量の 7 倍であること、米国においてもビスフォスフォネート使用患者における心房細動の発現リスク上昇について完全に否定されているものではないこと等から、今後心房細動発現のリスクに関する新たな情報の収集に努めるとともに、新たな情報が得られた場合は、適切な情報提供を行う必要があると考える。

(4) 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

外国第Ⅱ相試験（88040：用量設定）において、骨ページェット病患者を対象に本薬 3 用量（10mg、20mg、30mg）を 1 日 1 回 28 日間投与した結果から、30mg が臨床用量であることが明らかにされた。また、骨ページェット病患者における追加治療の効果を検討した外国第Ⅱ相試験（91020）や治療抵抗症例に対する効果を検討した外国第Ⅱ相試験（90009）においても、30mg 投与が有効であることが確認された。さらに、本薬 30mg 1 日 1 回までの投与では有害事象発現率に用量依存性はみられず、EHDP を対照とした外国第Ⅲ相試験（RPD-001694）から、主な有害事象である消化管障害の発現頻度に関しても、EHDP と同様であり、さらに 30mg を 1 日 1 回 84 日間投与した外国第Ⅱ相試験から、84 日間投与時の安全性及び忍容性においても問題ないことが示された。

骨ページェット病に対する外国での臨床用量（30mg 1 日 1 回）を超える用量で安全性を確認した試験として、40mg 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した外国第Ⅰ相試験（88082）と 0.5mg/日の 7 日間反復静脈内投与した外国第Ⅰ相試験（90011）の 2 試験が実施されている。外国第Ⅰ相試験（90011）では副作用の発現はなく、外国第Ⅰ相試験（88082）においても忍容性に大きな問題はみられなかった。外国第Ⅰ相試験（90011）における用量は、経口投与時のバイオアベイラビリティ（0.63%）を考慮すると 79mg の経口投与相当量となり、当該用量までの安全性は確認されていると判断した。

国内の骨ページェット病患者における臨床用量（17.5mg/日、8 週間投与）の総投与量を上回る臨床試験として、国内において退行期骨粗鬆症及び閉経期骨量減少例を対象とした長期投与による国内第Ⅱ相試験（OCT-003）、及び骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CCT-005）が実施されている。国内第Ⅱ相試験（OCT-003：57 例）では、高用量として 5mg 1 日 1 回を 2 年間（24 カ月）投与したため総投与量は 3600mg、国内第Ⅲ相試験（CCT-005：273 例）では、2.5mg 1 日 1 回を 2 年間（96 週間）投与したため総投与量は 1680mg と算出され、国内の骨ページェット病患者における臨床用量（17.5mg /日、8 週間投与）での総投与量 980mg を超える曝露量であった。

上記の試験における薬物曝露量から、国内の骨ページェット病患者を対象に本薬 1 日 1 回 17.5mg を 8 週間投与する国内第Ⅲ相試験（OCT-201）の実施は問題ないと判断した。その結果、副作用の発現率は 25.0%（3/12 例）、主な事象は消化器症状であり、外国臨床試験成績とほぼ同様であった。また、投与中止例はなく、重篤な副作用もみられなかった。一

方、有効性においては、主要評価項目である Excess 血清 ALP 値は 8 週間の投与期間を通じて低下した後、投与終了後も低下傾向を示し、投与 48 週後（投与終了後 40 週）まで血清 ALP 値の抑制効果が維持することが示された。その抑制効果は外国臨床試験成績とほぼ同様であった。

投与期間については、本薬 30mg を 1 日 1 回 2 カ月間投与された外国第Ⅲ相試験（RPD-001694）及び外国第Ⅱ相試験（90009）、3 カ月間投与された外国第Ⅱ相試験（91007 及び 91020）、並びに本薬 20mg を 1 日 1 回 28 日、56 日又は 84 日間投与された外国第Ⅱ相試験（90003）の合計 5 つの外国臨床試験成績から、本薬 30mg 1 日 1 回 2 カ月間投与が臨床的に有効であると考えた。また、主要評価項目を「Excess 血清 ALP 値が最大 75% 以上低下した患者の割合」とした EHDP を対照薬に用いた外国第Ⅲ相試験（RPD-001694）において、本薬 30mg/日投与は EHDP に比し有意に優れることが検証された。国内第Ⅲ相試験（OCT-201）においても、8 週間の投与期間を設定し治験を実施したところ、胆管癌の再発により血清 ALP 値が極度に上昇した 1 例を除き、主要評価項目である Excess 血清 ALP 値の変化率は、8 週間の治療期中及びその後の観察期を含む 24 週間を通して外国臨床試験と同様であった。観察期後に設定した 24 週間の追跡期においても、外国臨床試験と同様に Excess 血清 ALP 値の変化率は低値を維持した。これらの臨床試験成績から、本薬の 8 週間投与が臨床的に有効であると考えた。

機構は、前述の評価（「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(ii) 臨床薬理の概略＜審査の概略＞」を参照）により、国内の用法・用量に特段の問題はないと考える。

（5）休薬後の再治療について

機構は、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」に「再治療は少なくとも 2 カ月間の休薬期間をおき、生化学所見が正常化しない場合及び再発した場合にのみ行うこと。」と記載されていることに関して、本薬の効果が持続する期間、休薬期間を 2 カ月間とした設定根拠、及び臨床現場で再治療が必要と判断される時期について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験において、本薬は、最終投与後少なくとも 2~3 カ月は、最終投与時に比べてさらに血清 ALP 値を低下させることが示されていることから、本薬の最大効果を確認するためには最終投与後 2 カ月間は無治療での観察が必要と考えられ、再治療までの休薬期間を少なくとも 2 カ月間と設定した。したがって、臨床現場において再治療が必要と判断される時期は、少なくとも 2 カ月間の休薬期間をおいた時点であり、血清 ALP 値の推移及び症状（疼痛等）の有無を考慮し、必要に応じて画像検査を実施することで、再治療の要否が判断されることになる。外国第Ⅱ相試験（88040、90009、90003、91007 及び 91020）及び外国第Ⅲ相試験（RPD-001694）のいずれにおいても、本薬最終投与時に比べ、本薬最終投与後 8 週目まで血清 ALP 値のさらなる低下が認められ、

その後、ほぼ一定の値を維持した。これらの結果から、米国添付文書には、「再発した場合又は血清 ALP 値が正常化しない場合には、(2 カ月以上の経過観察後) 再治療を考慮する。」と記載されている。また、国内第Ⅲ相試験 (OCT-201) においても、中止例を除いた集計で最終投与時（8 週）の Excess 血清 ALP 値の平均変化率は-61.7%であるの対し、最終投与 8 週後（16 週）では-83.5%となり、その後、最終投与 16 週後（24 週）までその値は維持された。このように外国の臨床試験と同様の結果が得られたことから、国内の添付文書も米国添付文書の記載に合わせた。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) 包装形態、表示等に係る上市後の医療安全対策について

機構は、骨粗鬆症と骨ページェット病における用法・用量が大きく異なることを踏まえ、医療過誤防止の観点から、骨ページェット病治療薬としてどのような包装形態・表示等により本薬を上市する予定であるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。両効能が併存する場合、骨ページェット病患者に誤って「週 1 回」の処方をする、又は骨粗鬆症患者に誤って「1 日 1 回」の処方をする等の処方医側のリスク、医師の処方とは異なる誤った用法で調剤したり患者に服薬指導する等の薬剤師側のリスク、指示された用法と異なる用法で服薬する患者側のリスクが予測される。これらの防止対策として、効能ごとに識別性に配慮した包装（組箱及び PTP シート）を準備し、同一製剤で用法の異なる 2 つの効能を取得していること、及びそれぞれの効能に対応する包装を写真や図案などで視覚的に比較・確認できる資料を用いて、骨粗鬆症又は骨ページェット病の患者に対して適切に処方、調剤、服薬指導等が行われるよう医療従事者に広く情報提供して注意喚起するとともに、PTP シートに服薬頻度を表示すること等により、患者に対して注意喚起を図る予定である。一方、効能によって包装を分けることで、骨ページェット病用包装と骨粗鬆症用包装を取り違えて調剤するリスク、流通時点で 2 つの包装が誤認されるリスクもあるので、そのような誤認がないよう、医療従事者に併せて注意喚起するとともに、卸売業者に向けて本薬には 2 つの効能があり、包装が異なる旨を記載したパンフレットを作成する予定である。これらの医療安全対策を講じた上で、万一上市後に医療過誤が頻発した場合には、[REDACTED] 等の対策を速やかに講じることとする。

機構は、申請者が予定している医療安全対策に特段の問題はないと判断し、上市後の取り違え等の医療過誤に関する情報の収集と医療過誤が頻発した場合の更なる対策の実施を指示した上で、上記の回答を了承した。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、以下のように説明している。使用成績調査として製造販売後の使用実態下での安全性及び有効性について、臨床試験における例数、期間を上回る計画にて検討する。全例調査方式にて実施し、登録期間を 4 年間、投薬・観察期間を最長 1 年間、30 症例以上

を目標とする。また、登録期間の中間時点（約 2 年後）で調査の進捗状況を踏まえ、必要に応じ見直しを行う。

機構は、国内の骨ペジエット病患者における本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に全例を対象とした長期投与時を含めた本薬の安全性及び有効性を検討するための調査を実施することが必要と考え、当該調査の詳細について更なる検討を求めているところである。

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、特に問題は認められなかったことから、機構は、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に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、提出された承認申請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機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の骨ペジエット病に対する有効性及び安全性は基本的には示されていると判断する。しかしながら、日本人での検討症例は限られており、本薬の有効性及び安全性の評価には限界があること等から、本薬が投与される全例を対象に製造販売後調査を実施し、長期投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考える。

以上を踏まえ、専門協議での検討において特に問題ないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 4 月 30 日作成

1. 申請品目

[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 19 年 7 月 31 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）は以下の点について検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び 2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

製造販売後調査について

機構は、国内の骨ページェット病患者における本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に全例を対象に、長期投与時を含めた本剤の安全性及び有効性を検討するための調査を実施することが必要と考える。本剤の製造販売後調査について、特に検討すべき調査項目はないか専門協議で意見を求めたところ、専門委員からは、有効性に関して血清 ALP 値（肝障害がある場合は骨型 ALP 値）、骨折発生頻度、骨病変の改善の有無、臨床症状（疼痛等）改善の有無、安全性に関して顎骨壊死、消化器症状、心房細動等を調査することが重要であるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査基本計画書（案）及び実施計画書（案）を提示した上で、以下のように説明した。本剤の安全性及び有効性を検討するために、本剤が投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施する。調査項目は、治療内容（投与期間、服薬状況、併用薬に係る情報等）に加え、安全性については、有害事象、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係の有無等について検討する。また、有効性については、血清 ALP 値、疼痛、骨代謝マーカー、画像所見（単純 X 線検査、骨シンチグラフィー等）について検討する。なお、投与期間（8 週間）とその後の観察期間（40 週間）の合計 48 週間ににおける安全性及び有効性の情報を収集するが、観察期間終了後に病勢の悪化等で本剤が再投与された症例についても、同様に再投与開始から 48 週間調査を行うこととする。

機構は、回答を了承した。

3. 総合評価

以上のとおり、提出された資料に基づき審査を行った結果、機構は、下記の承認条件を付し、用法・用量を以下のように整備した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

本剤は希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】 骨粗鬆症、骨ページェット病

(下線部追加)

【用法・用量】

○骨粗鬆症の場合

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。

○骨ページェット病の場合

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに8週間連日経口投与する。

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。

(下線部追加)

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。