

審議結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ビビアント錠 20mg
[一 般 名] バゼドキシフェン酢酸塩
[申 請 者] ワイス株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 6 月 3 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 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

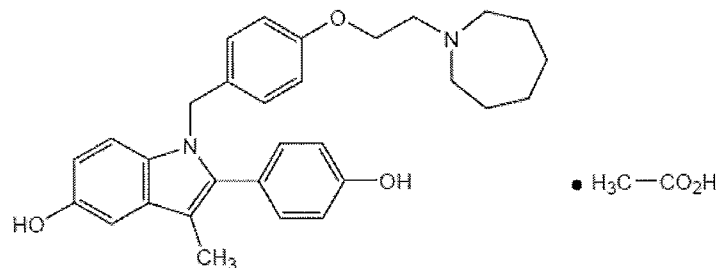
平成 22 年 5 月 21 日

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]	ビビアント錠 20 mg
[一 般 名]	バゼドキシフェン酢酸塩
[申 請 者]	ワイス株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中にバゼドキシフェン酢酸塩 22.6 mg (バゼドキシフェンとして 20 mg) を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量： 530.65

化学名：

- (日 本 名) 1-{4-[2-(ヘキサヒドロ-1*H*-アゼピン-1-イル)エトキシ]ベンジル}-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-1*H*-インドール-5-オール 一酢酸塩
- (英 名) 1-{4-[2-(Hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethoxy]benzyl}-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1*H*-indol-5-ol monoacetate

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 5 月 21 日

[販 売 名] ビビアント錠 20 mg
[一 般 名] バゼドキシフェン酢酸塩
[申 請 者] ワイス株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 18 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の閉経後骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、静脈血栓塞栓症・脳血管障害等のリスクについては、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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] 閉経後骨粗鬆症
[用法・用量] 通常、バゼドキシフェンとして、1 日 1 回 20 mg を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビビアント錠 20 mg
[一 般 名]	バゼドキシフェン酢酸塩
[申 請 者]	ワイス株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中にバゼドキシフェン酢酸塩 22.6 mg (バゼドキシフェンとして 20 mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	閉経後骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、バゼドキシフェンとして、1 日 1 回 20 mg を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又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

ビビアント錠 20 mg は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (Selective Estrogen Receptor Modulator、以下、「SERM」) であるバゼドキシフェン酢酸塩（以下、「本薬」）を含有する製剤（以下、「本剤」）である。

骨粗鬆症は、2000 年の米国国立衛生研究所（以下、「NIH」）で開催されたコンセンサス会議において、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され、骨強度の約 70 % は骨密度で、残りの約 30 % は骨吸収及び骨形成といった骨代謝回転等の骨質で説明されることが示されている (NIH: Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement. 2000; 17: 1-45)。

閉経後骨粗鬆症では、エストロゲン欠乏などにより、異常に高まった骨吸収によって失った骨量を骨形成によって十分に埋めることができず、急速な骨密度の減少を招くとともに、骨の連結性の低下等から脆弱性骨折のリスクが高まるものと考えられている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版、以下、「国内ガイドライン」）。エストロゲンとプロゲステンを併用するホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy、以下、「HRT」) は、閉経期の急激な体内エストロゲンの低下に伴って発症する閉経後骨粗鬆症に対し、外国では長年第一選択の治療法として用いられてきたが、骨折予防効果に対する臨床的エビデンスは十分ではなく、副作用（乳癌及び子宮内膜癌等）の発現も懸念されていた。そこで、米国ワイス・エアスト社（現ファイザー社）は、エストロゲンが持つ好ましい作用を維持しつつ、HRT に伴う副作用を軽減又は解消し得る特徴を持った本薬を見出し、19 年 月 に米国で臨床試験を開始した。今般、ブリッジング開発により閉経後骨粗鬆症に対する本剤の有用性が確認できたとして、製造販売承

認申請が行われた。

海外においては、2010年3月現在、閉経後骨粗鬆症の治療薬として欧州及びスイスで承認され、XXXXXXXXXX。また、閉経後骨粗鬆症の予防薬としてスイスで承認され、XXXXXXXXXX。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるバゼドキシフェン酢酸塩は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXで製造される。製造方法は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質とする3工程からなる。Step1 (XXXXXXXXXX)において、中間体であるXXXXXXXXXXを得て、Step2 (XXXXXXXXXX)において原薬XXXXXXXXXXを得る。Step3において、原薬を包装及び保管する。Step1及びStep2が重要工程とされ、Step1ではXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、Step2ではXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが管理されている。重要中間体はXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされ、XXXXXXXXXXは、外観、確認試験（液体クロマトグラフィー（HPLC））、類縁物質（HPLC：XXXXXXXXXX、個々の類縁物質、総類縁物質）、乾燥減量及び含量が、XXXXXXXXXXに対しては、外観、確認試験（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（GC））、類縁物質（HPLC：類縁物質A*¹、類縁物質B*²、個々の類縁物質、総類縁物質、示差走査熱量測定（DSC）：FormXXXX、粉末X線回折測定（XRD）：FormXXXX）、水分及び含量が管理されている。また、出発物質の規格としてXXXXXXXXXXは外観、確認試験（HPLC）、類縁物質（HPLC）、乾燥減量、水分及び含量、XXXXXXXXXXでは外観、確認試験（HPLC）、類縁物質（HPLC）及び含量が設定されている。なお、XXXXXXXXXXが規格に適合しない場合はXXXXXXXXXX、及びXXXXXXXXXXに含まれるFormXXXX及びFormXXXXのXXXXXXXXXXが規格に適合しない場合には、XXXXXXXXXXによる再処理が設定されている。

原薬は白色～黄褐色の粉末であり、その化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル（UV）、フーリエ変換赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹HNMR、¹³CNMR）、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXにより確認されている。物理的・化学的性質については、性状、溶解性、吸湿性、結晶多形、融点、解離定数及び分配係数が検討されている。また、原薬には申請時2種の結晶多形（FormXXXX及びFormXXXX）が存在するとされていたが、審査の過程においてその他に1種の結晶多形（FormXXXX）及びXXXXXXXXXX（FormXXXX：XXXXXXXXXX）が存在することが判明している（詳

1 類縁物質 A*：XXXXXXXXXX

2 類縁物質 B*：XXXXXXXXXX

細は、＜審査の概略＞の項を参照）。なお、Form ■が原薬の目的とする結晶形である。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC：類縁物質B*、類縁物質A*、個々の類縁物質、総類縁物質）、残留溶媒（GC）、酢酸（HPLC）、■（■）、結晶多形（■：Form ■）、水分、強熱残分、粒度分布（■ ■及び■ ■）及び定量法（HPLC）が設定されており、審査の過程でForm ■（■）が規格に設定された（「＜審査の概略＞ 1）Form ■について」の項を参照）。なお、規格には設定されていないが、■（■）が検討されている。

原薬の安定性については、ポリエチレン袋で■包装し、■製容器に入れた保存形態で基準ロット（パイロットスケール、3ロット）について、長期保存試験（5±3℃、36ヵ月）、加速試験（25℃/60 %RH、36ヵ月）及び苛酷試験（40℃/75 %RH、6ヵ月）が実施され、同一ロットをガラス又はプラスチック製の皿状容器に入れた保存形態で苛酷試験（光）（白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ、積算照度120万lux・h及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²）が実施された。これらの試験では、性状、結晶多形（Form ■）、類縁物質A*、類縁物質B*、その他の類縁物質、総類縁物質、水分、酢酸及び含量が測定項目とされた。その結果、加速試験の■ヵ月時に類縁物質A*がわずかに増加したが、その他の測定項目において品質の変化は認められなかった。

なお、■及び■の影響を検討するため、ポリエチレン袋で■包装し、■製容器よりも■が優れるとされる■製容器に入れた保存形態で■社で粉碎した■ロット（パイロットスケール、12ロット）について、長期保存試験（5±3℃、36ヵ月）及び加速試験（25℃/60 %RH、6ヵ月）が実施され、基準ロットと同様の測定項目とされた。その結果、加速試験において水分が経時的にわずかに減少したが、その他の測定項目において品質の変化は認められなかった。

さらに、承認申請後に検出された結晶多形 Form ■について検討するため、■社において追加安定性試験（長期保存試験（5±3℃、■ヵ月）、加速試験（25℃/60 %RH、■ヵ月）及び苛酷試験（40℃/75 %RH、■ヵ月））が実施された。試験には、Form ■が検出されなかった20■年初期のロット、Form ■が検出されたロットの直前のロット及びForm ■が検出された最初のロットが2ロットずつ用いられた。その結果、Form ■が検出されなかった20■年初期のロット、Form ■が検出されたロットの直前のロットについては、いずれの試験においてもForm ■は検出されなかった。Form ■を検出した最初のロットについては、長期保存試験においてForm ■のわずかな変動がみられたが、■法の精度の範囲内（RSD = ■ %）であった。

以上から、原薬のリテスト期間は、■製容器に入れ、■～■℃で保存する場合、■ヵ月と設定されている。なお、追加で実施されたForm ■検討のための追加安定性試験（長期保存試験）は■ヵ月まで継続される予定である。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、■、崩壊剤、■、■、滑沢剤及びコーティング

剤からなる白色～帯黄灰白色のフィルムコーティング錠であり、
及びにより製造される。申請製剤は原薬をバゼドキシフェンとして 20 mg 含有し、包装は、PTP () を紙箱に入れた形態とされている（臨床試験（評価資料）で使用された製剤及びこれらと申請製剤の生物学的同等性については、「4.臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項を参照）。

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 () 及び充てん・包装・表示工程からなり、
、及びが重要工程とされ、では
、及びでは及び
では並びに本剤の規格及び試験方法への適合性が管理されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（HPLC（相対保持時間及び UV スペクトル））、純度試験（類縁物質（HPLC：類縁物質 B*、類縁物質 A*、類縁物質 C*³、類縁物質 D*⁴、その他の個々の類縁物質及び総類縁物質質量））、製剤均一性、溶出性及び含量（HPLC）が設定されている。また、申請時は結晶多形の規格は設定されていなかったが、審査中に Form の存在が判明したことに伴い、が設定された。なお、規格には設定されていないが、について検討されている。

製剤の安定性については、
の PTP 包装品 3 ロット（実生産スケール）について、長期保存試験（25°C/60 %RH、36 ヶ月）、中間的保存試験（30°C/65 %RH、36 ヶ月）、加速試験（40°C/75 %RH、6 ヶ月）が実施され、PTP 包装品 1 ロットについて、苛酷試験（積算照度 120 万 lux・h、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m²）が実施された。測定項目は、性状、類縁物質（HPLC）、溶出性、水分、結晶多形（Form ）及び含量とされた。その結果、長期保存試験（36 ヶ月）においては、ヵ月後及びヵ月後にかけて、外観にわずかな穿孔及び黒ずみが認められた。また、総類縁物質質量、類縁物質 C*、類縁物質 D*、類縁物質 B*及び水分がわずかに増加した。中間的保存試験（ヵ月）においては、総類縁物質質量、類縁物質 C*及び水分がわずかに増加し、ヵ月時に外観にわずかな穿孔及び黒ずみが認められた。類縁物質 B*及び類縁物質 D*がヵ月時まで経時的にわずかに増加したが、それ以降の増加は認められなかった。加速試験においては、総類縁物質質量、類縁物質 B*、類縁物質 C*及び水分がわずかに増加し、また、一部のロットにおいて類縁物質 D*もわずかに増加した。苛酷試験（光）においては、錠中の錠にわずかな変色が認められ、総類縁物質質量及び個別に規格を設けた類縁物質はわずかに増加した。その他の測定項目において品質の変化は認められなかった。

なお、及びの影響を検討するため、ポリエチレン () 瓶包装品 2 ロット（パイロットスケール）について補足安定性試験（長期保存試験：25°C/60 %RH、

3 類縁物質 C*：

4 類縁物質 D*：

24 ヶ月、中間的保存試験：30°C/65 %RH、24 ヶ月、加速試験：40°C/75 %RH、6 ヶ月）が実施され、PTP 包装品（実生産スケール）と同様の結果が得られた。

以上、本剤の長期保存試験（■ ヶ月）、加速試験及び苛酷試験において、明確な品質の変化は認められなかったことから、本剤の有効期間は PTP 包装で室温保存するとき、■ ヶ月と設定された。

<審査の概略>

審査中に検出された結晶多形及び■について

本剤の審査中に、申請者より新たな結晶多形（Form ■）及び■（Form ■；■）が検出された旨の報告があった。検出された経緯等については、以下のとおりである。

1) Form ■について

申請者は、以下のように説明している。■スケールで製造された複数の原薬ロットの出荷試験中に、Form ■の存在が判明した。Form ■の物性を評価したところ、Form ■と Form ■は■の関係にあり、■では■を起こさないこと、Form ■と Form ■は約 ■°C では■の関係にあること、Form ■の■は Form ■より低いものの、■~■°C では Form ■より■が低いこと等が示された。

Form ■の■原因について検討を行ったところ、明確な原因は特定できなかったものの、微量の Form ■を■を用いた場合に Form ■が検出される原薬が製造されること、■において、Form ■を理論上 ■ % (w/w) 含む混合物を■、製造工程中の■までの閉鎖系内で■時間放置した場合、Form ■の含有率が■ %まで増加すること、製造に用いる■及び■に Form ■の残留物があることが確認された。以上を踏まえ、■については■、■等の最適化が行われた。

また、原薬保存中の Form ■を検討するため、追加安定性試験を実施した（詳細は「<提出された資料の概略>（1）原薬」の項を参照）。製剤の製造工程中の Form ■増加に関する検討を行った結果、■及び■において、Form ■及び Form ■は増加しないことを確認した。また、■において製造後■~■年が経過した臨床試験用原薬ロット及び製造後■年が経過した初期の安定性試験ロットを含むいずれのロットにおいても、Form ■は検出されなかった。以上を踏まえ、本剤は■°Cで長期保存した場合においても■に関して安定であると考えられた。

機構は、臨床試験で用いられた製剤ロットでは Form ■が認められていないものの、Form ■は原薬と比較し■が劣ることから、Form ■の含有量が本剤の有効性及び安全性に与える影響を踏まえ、原薬及び製剤における結晶多形の管理方法について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。Form ■より溶解性が低い Form ■及び Form ■を含む製剤では、■が■することにより有効性及び安全性に影響を与えられられること、Form ■は Form ■よりも溶解性が低いため、Form ■と合わせて管理する必要があると考えることから、Form ■を■ %、Form ■を■ %含有する製剤と Form ■を■ %含有する製剤の溶出試験（■

N $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ ($\blacksquare$ mM)、 $\blacksquare$ rpm、37°C、パドル法)を行った。その結果、それぞれの製剤の溶出挙動は同等であったことから、製剤の規格として、 $\blacksquare$ による「 $\blacksquare$: $\blacksquare$ %未満」を設定する。なお、原薬については、Form $\blacksquare$ に影響する可能性のある因子 ($\blacksquare$ 及び $\blacksquare$) を管理することによりForm $\blacksquare$ の管理が可能と考えることから、適切な $\blacksquare$ を選定するための追加の管理方法として、原薬の規格に $\blacksquare$ による「結晶多形Form $\blacksquare$ (検出限界： $\blacksquare$ %)」を追加する。

機構は、Form $\blacksquare$ の生成原因が未だに明らかにされていないものの、製剤の製造工程中又は保存中にForm $\blacksquare$ の増加傾向はみられていないことから、 $\blacksquare$ の $\blacksquare$ を含む製造方法の適切な管理、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ のそれぞれにおいてForm $\blacksquare$ を管理することで特段の問題はないと考え、回答を了承した。

2) $\blacksquare$ について

申請者は、以下のように説明している。製剤における低含量のForm $\blacksquare$ 及びForm $\blacksquare$ を検出するための試験法の開発中に $\blacksquare$ の存在が判明した。 $\blacksquare$ により $\blacksquare$ を定量したところ、 $\blacksquare$ では確認されず、 $\blacksquare$ においては、 $\blacksquare$ 試験用ロットを含む $\blacksquare$ 試験用の後期ロットから $\blacksquare$ スケールにより製造したロットのすべてにおいて、少なくとも $\blacksquare$ %の $\blacksquare$ が含まれることが確認され、さらなる検討の結果、 $\blacksquare$ の $\blacksquare$ において生成することが判明した。

$\blacksquare$ の $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ を評価した結果、 $\blacksquare$ とForm $\blacksquare$ は $\blacksquare$ の $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ を示した(それぞれ $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ mg/mL、 $\blacksquare$ N $\blacksquare$)ことから、生体内での吸収においても $\blacksquare$ とForm $\blacksquare$ は同等であると考えられ、 $\blacksquare$ を厳密に管理する必要はないと考える。

機構は、 $\blacksquare$ と $\blacksquare$ の増加の関連を示すデータを踏まえ、 $\blacksquare$ の管理方法について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。 $\blacksquare$ 間に $\blacksquare$ が経時的に増加し、 $\blacksquare$ によって $\blacksquare$ の増加速度が変化するが、 $\blacksquare$ ~ $\blacksquare$ °Cの範囲であれば $\blacksquare$ を $\blacksquare$ とした場合であっても、 $\blacksquare$ が $\blacksquare$ 内にいることが判明した。以上より、 $\blacksquare$ 内の $\blacksquare$ とするため、 $\blacksquare$ の工程管理に $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ を設定する。

機構は、申請者の回答に特段の問題はないと考え、回答を了承した。

以上を踏まえ、機構は、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、有効期間について、特段の問題はないと判断した。なお、審査中に新たな結晶多形及び $\blacksquare$ の存在が判明したため、追加の検討及び対応が必要となり、本剤の審査の進捗に大きな影響を及ぼした。

3. 非臨床に関する資料⁵

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* においてエストロゲン受容体（以下、「ER」）結合能及び ER 結合後の活性、*in vivo* においてエストロゲンの主な標的臓器である骨、子宮、肝臓（脂質代謝）、乳腺及び中枢神経系に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する作用が検討された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① ER への結合能 (4.2.1.1 : GTR-29784、GTR-29790)

ヒト ER α を発現させたヒト II 型肺上皮細胞株 (A549 細胞) の細胞質を用いて、 $[^3\text{H}]$ -17 β -エストラジオール（以下、「 $[^3\text{H}]$ -17 β -E₂」）1 nM の ER α への結合に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は $[^3\text{H}]$ -17 β -E₂ の ER α への結合を競合的に阻害した (IC₅₀ 値：32～50 nM)。なお、17 β -E₂ の IC₅₀ 値は 35 nM であった。また、ヒト ER α を発現させたアフリカミドリザル腎細胞株 (CV-1 細胞) を用いた結果、本薬の K_i 値は 0.03～0.06 nM であった。

② ER 結合後の活性

i) エストロゲン応答配列を介した転写活性 (4.2.1.1 : GTR-29622、GTR-29790)

マウス視床下部由来の黄体形成ホルモン放出ホルモン神経細胞及びヒト骨芽細胞株 (HOB-03-CE6 細胞) を用いて、エストロゲン応答配列（以下、「ERE」）を介する転写活性に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬は 17 β -E₂ に対してアンタゴニスト作用を示した (IC₅₀ 値：4.7 nM 及び 10 nM) が、1000 nM でもアゴニスト作用をほとんど示さなかった。

ii) C3 プロモーター (4.2.1.1 : GTR-29956)

子宮刺激作用を有する薬物は C3（補体第 3 成分）プロモーター転写誘導活性を有するため、ヒト ER を発現させたヒト肝癌由来細胞株 (HepG2 細胞) を用いて、本薬及び 17 β -E₂ の C3 プロモーター転写誘導作用が検討された。その結果、17 β -E₂ は転写を誘導した (EC₅₀ 値：14 nM) が、本薬では 1000 nM でも転写誘導作用をほとんど示さず、17 β -E₂ の 1～5 % 程度であった。また、本薬は 4-OH タモキシフェンによる転写誘導活性に拮抗した (IC₅₀ 値：11.2 nM)。

⁵ 非臨床試験における本薬の用量は、遊離塩基換算値で記載されている。

iii) TGF- β_3 プロモーター (4.2.1.1 : GTR-29790)

ヒト ER を発現させた HOB-03-CE6 細胞を用いて、本薬の TGF- β_3 プロモーター転写誘導作用が検討された。その結果、本薬は転写を誘導した (EC₅₀ 値 : 16 nM)。

iv) 肝性リパーゼプロモーター (4.2.1.1 : GTR-29557)

ヒト ER を発現させた HepG2 細胞を用いて、本薬による肝性リパーゼ (以下、「HL」) プロモーターの転写抑制作用が検討された。その結果、本薬は HL プロモーターの転写を濃度依存的に抑制した (EC₅₀ 値 : 270 nM)。

v) 転写後の活性評価

ア) プロゲステロン受容体発現に及ぼす作用 (4.2.1.1 : GTR-29867)

ラット視床下部細胞 (D12 細胞) を用いて、本薬のプロゲステロン受容体 (以下、「PR」) 発現に及ぼす作用が検討された。その結果、本薬は 1000 nM でもアゴニスト作用を示さなかったが、17 β -E₂ による PR 発現亢進に拮抗した (IC₅₀ 値 : 1.9 nM)。

イ) 乳癌細胞増殖に及ぼす作用 (4.2.1.1 : GTR-34541)

エストロゲン感受性のヒト乳癌細胞 (MCF-7) に対する本薬の増殖促進作用が検討された。その結果、本薬は増殖促進作用を示さなかったが、17 β -E₂ で誘発される細胞増殖を抑制した (IC₅₀ 値 : 16.3 nM)。

vi) ステロイド受容体に対する交差反応性 (4.2.1.1 : GTR-29790)

PR、アンドロゲン受容体 (以下、「AR」)、糖質コルチコイド受容体 (以下、「GR」)、鉱質コルチコイド受容体 (以下、「MR」) 及び ER、並びにそれぞれの受容体に特異的な応答配列 (PRE、ARE、GRE、MRE 及び ERE) を共発現させた CV-1 細胞を用いて、転写誘導活性に対する本薬又は 17 β -E₂ の作用が検討された。その結果、本薬は 1000 nM まで PRE、ARE、GRE、MRE 及び ERE に対してアゴニスト作用を示さなかった。一方、本薬は 17 β -E₂ 1 nM による PRE、ARE、GRE 又は MRE を介する転写誘導に拮抗したが (IC₅₀ 値 : 282 ~ 3162 nM)、その作用は ERE (IC₅₀ 値 : 1.0 ~ 7.6 nM) と比べ弱かった。

③ 各種受容体に対する結合親和性 (4.2.1.1 : GTR-32432)

ER を含む 41 種類の各種受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬 (1 nM、100 nM 及び 10 μ M) の結合親和性が検討された。その結果、本薬は 10 μ M の濃度において、15 種類の受容体に対し阻害作用を示したが、その作用は ER に対する結合親和性 ($\leq$ 1 nM) と比べて約 10000 倍以上弱かった。また、本薬はシグマ-1 受容体に対して 100 nM の濃度でも阻害作用を示した。

④ 代謝物又は原薬/製剤中不純物の薬理活性 (4.2.1.1 : RPT-49441)

本薬は2つのグルクロン酸抱合体(5-グルクロン酸抱合体(WAY-145096)及び4'-グルクロン酸抱合体(WAY-144883))に代謝される。EREを介する転写誘導測定系を用いて、MCF-7細胞におけるこれらの代謝物の作用が検討された。その結果、いずれの代謝物もアゴニスト作用を示さず、アンタゴニスト作用も本薬と比べ弱かった(本薬、WAY-145096及びWAY-144883の 17β -E₂による転写誘導に対するIC₅₀値はそれぞれ、1.2、210及び1100 nM)。一方、原薬に検出される不純物類縁物質B* (本薬 [] 体)は、本薬と同等のアンタゴニスト作用を示した(17β -E₂による転写誘導に対するIC₅₀値は4.2 nM)。WAY-144883については、未成熟雌性ラットを用いて子宮に及ぼす作用が検討されており、弱いアンタゴニスト作用を示すことが確認された。

2) *In vivo* 試験

① 未成熟ラットの子宮に及ぼす作用 (4.2.1.1 : GTR-30822)

未成熟雌性ラット(18日齢、各群6例)に、本薬(10及び100 µg)、ラロキシフェン(10及び100 µg)若しくはエチニルエストラジオール(以下、「EE」)(0.5 µg)が単独、本薬(100 µg)とEE(0.5 µg)の併用、又は本薬(1、10、50及び100 µg)とラロキシフェン(10 µg)の併用で1日1回3日間反復皮下投与された。その結果、EE単独群では、溶媒⁶対照群と比べて子宮重量の増加、中等度から重度の子宮内膜上皮細胞及び子宮筋層の肥大、上皮細胞のアポトーシス及び好酸球増加、並びに軽度の子宮管腔拡張が認められた。本薬単独群では、10 µg群において溶媒対照群に比べ子宮重量の有意な増加(135%)が認められたが、100 µg群では有意な変化は認められなかった。また、10及び100 µg群において軽度な上皮細胞のアポトーシス及び好酸球増加が認められたが、子宮内膜上皮細胞及び子宮筋層の肥大並びに子宮管腔拡張は認められなかった。C3 mRNA発現も認められなかった。一方、ラロキシフェン単独群では、10及び100 µg群のいずれにおいても溶媒対照群に比べ子宮重量の有意な増加(185及び176%)が認められた。また、軽度の上皮細胞のアポトーシス及び好酸球増加が認められ、中等度の子宮内膜上皮細胞の肥大及び子宮筋層肥大も認められた。本薬単独群において認められた病理組織学的変化はラロキシフェン単独群より弱かった。本薬とEEの併用群では、EEによる子宮重量の増加が本薬との併用投与により抑制された。

② 卵巣摘除ラットの血中コレステロール及び子宮に及ぼす作用 (4.2.1.1: GTR-29785)

雌性ラット(60日齢、各群4例)に卵巣摘除(以下、「OVX」)を施し、8日以上経過した後、本薬又はラロキシフェン(いずれも0.01、0.03、0.1、0.3、1及び3 mg/kg/日)が単独若しくはEE(0.08 mg/kg/日)と併用して、1日1回4日間経口投与された。また、EE(0.08 mg/kg/日)が単独でも同様に経口投与された。その結果、本薬単独群及びラロキシフェン単独群では血漿総コレステロール減少作用が認められた。子宮重量について、本薬群では

6 50 %DMSO 含有生理食塩液

溶媒⁷対照群と比べ有意な変化は認められなかったが、ラロキシフェン群では子宮重量が増加した。C3 mRNA 発現について、本薬及びラロキシフェン (0.1~1 mg/kg/日) 単独群では、EE 単独群のそれぞれ 10~30 %及び 30~75 %の亢進が認められた。本薬又はラロキシフェンと EE の併用群では、EE による血漿総コレステロールの減少及び子宮重量の増加が抑制された。また、EE により亢進した C3 mRNA の発現に対し、本薬は 0.3 mg/kg/日以上で抑制作用を示したが、ラロキシフェンは 0.1 mg/kg/日以上で増加作用を示した。

③ OVX ラット視床下部の PR 発現に及ぼす作用 (4.2.1.1: GTR-29782)

雌性ラット (60 日齢、各群 4 例) に OVX を施した 11 ヶ月後、本薬が単回皮下 (0.03 及び 3 mg/kg) 又は単回経口 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) 投与された。その結果、PR mRNA の発現に対し、いずれの用量、投与経路においても溶媒⁸対照群と比べて有意な影響は認められなかった。

また、本薬 (皮下投与: 0.03 及び 3 mg/kg、経口投与: 0.01、0.1 及び 1 mg/kg) 又はラロキシフェン (皮下投与: 0.03、0.3 及び 3 mg/kg、経口投与: 0.01、0.1 及び 1 mg/kg) が単回投与され、1 時間後に 17 β -E₂ (皮下投与: 0.25 又は 0.2 μ g/kg、経口投与: 10 μ g/kg) が投与された。その結果、本薬皮下投与群では 3 mg/kg で、17 β -E₂ による PR mRNA 発現亢進が抑制されたが、経口投与群では、1 mg/kg でも抑制作用は認められなかった。一方、ラロキシフェン皮下投与群では、0.3 mg/kg 以上で PR mRNA の発現が抑制され、経口投与群でも 0.01 mg/kg 以上で抑制作用が認められた。同様の成績がラットホットフラッシュモデル (4.2.1.1: GTR-30836) においてもみられた。

④ OVX ラットにおけるラロキシフェンとの効力比較 (4.2.1.1: GTR-35008)

雌性ラット (各群 8 例) に OVX を施した 2 日後、本薬、ラロキシフェン (いずれも 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日) 又は溶媒⁹が 1 日 1 回 6 週間反復経口投与された。その結果、投与開始 4 週間後に末梢型定量的コンピューター断層法 (以下、「pQCT 法」) により測定された近位脛骨の小柱骨密度では本薬 1 mg/kg/日以上で、総骨密度では 0.1、1 及び 3 mg/kg/日群で OVX による骨密度の低下が抑制された。投与開始 5 週間後に二重エネルギー X 線吸収法 (以下、「DXA 法」) により測定された第 4 腰椎骨密度では、本薬 0.1 mg/kg/日の群で OVX による骨密度の低下が抑制されたが、0.3~3 mg/kg/日の群では低下抑制は認められなかった。投与開始 6 週間後に測定された近位脛骨一次海綿質中の骨塩面積について、本薬群のいずれの用量でも、OVX による低下が抑制されなかったが、二次海綿質中の骨塩面積については 0.1 mg/kg/日以上で OVX による低下が抑制された。また、投与開始 6 週間後に測定された第 5 腰椎の圧縮強度では、本薬 0.3 mg/kg/日群で圧縮強度が改善された。一方、ラロキシフェン群では、0.3 mg/kg/日以上で OVX による近位脛骨の総骨密度及び小柱骨密度の低下が抑制されたが、第 4 腰椎骨密度の低下は抑制されなかった。また、1

7 20 %シクロデキストリン又は 1 %ポリソルベート 80 含有生理食塩液

8 皮下投与: 50 %DMSO 及び 10 %エタノール含有 PBS 溶液、経口投与: 1 %ポリソルベート 80 含有生理食塩液

9 1 %ポリソルベート 80 含有生理食塩液又は 20 %ヒドロキシ・プロピル β -シクロデキストリン溶液

mg/kg/日以上群で OVX による近位脛骨一次海綿質中の骨塩面積の低下が、3 mg/kg/日群で二次海綿質中の骨塩面積低下が抑制されたが、圧縮強度は改善されなかった。血清総コレステロールに対して、本薬及びラロキシフェンは 0.1 mg/kg/日以上群の投与で同程度の低下作用を示した。子宮重量に対して、本薬は 0.1～0.3 mg/kg/日の投与で増加作用を示したが、その程度は同用量のラロキシフェンよりも軽度であった。

その他、本薬 (0.01、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日)、ラロキシフェン (3 mg/kg/日) 及び 17 β -E₂ (2 μ g/body/日) との比較試験も検討された (4.2.1.1: GTR-29585)。

⑤ OVX 加齢ラットにおける骨減少及び骨強度に及ぼす作用 (4.2.1.1: RPT-41077)

雌性ラット (約 6 ヶ月齢、各群 20～24 例) に OVX を施した 1 日後、本薬 (0.15、0.3 又は 1.5 mg/kg/日)、EE (30 μ g/kg/日)、又は溶媒¹⁰が 1 日 1 回 52 週間反復経口投与された。

i) 骨密度、骨強度及び骨微細構造に及ぼす作用

DXA 法により測定された大腿骨及び腰椎 (L1-L4) の骨密度において、溶媒対照群で認められた骨密度の低下が本薬 0.3 及び 1.5 mg/kg/日群で抑制され、抑制の程度は EE 群と同程度又はやや上回る程度であった。pQCT 法でも大腿骨及び脛骨の海綿骨骨梁部において、本薬投与により骨密度の低下が同様に抑制されることが確認された。骨灰重量について、本薬 0.3 mg/kg/日群で、脛骨及び第 3 腰椎のいずれにおいても、OVX による骨灰重量の減少が抑制された。大腿骨の 3 点曲げ試験による強度評価において、溶媒対照群では偽手術群と比べ最大荷重の有意な低下が認められた。本薬群は最大荷重及び剛性のいずれにおいても溶媒対照群と比べ有意な変化を及ぼさなかったが、1.5 mg/kg/日群でヤング率を上昇させた。第 4 腰椎においても、本薬群は剛性に有意な作用を示さなかったが、0.3 及び 1.5 mg/kg/日群で最大応力を有意に上昇させた。本薬群において剛性に対する影響が認められなかったことについて、申請者は、皮質骨の消失が軽度であったことが一因と考えられると説明している。骨組織形態検査では、第 1 及び第 2 腰椎並びに右近位脛骨のいずれにおいても溶媒対照群で骨梁部体積の低下が認められ、近位脛骨での骨量減少が最も顕著であった。本薬群では、いずれの用量においても第 1 及び第 2 腰椎の骨梁部体積低下の抑制作用が認められたが、近位脛骨では 1.5 mg/kg/日群でのみ抑制作用が認められた。

ii) 骨代謝マーカー及び脂質パラメータに及ぼす作用

溶媒対照群では、血清中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) が OVX3 週間後に約 2 倍に増加したが、本薬 1.5 mg/kg/日群ではその増加が有意に抑制された。一方、EE 群では ALP の増加が抑制されなかった。尿中ピリジノリン及びデオキシピリジノリン (以下、「DPD」) 架橋成分についても、溶媒対照群では OVX3 週間後に約 2 倍に上昇した。本薬群では用量依存性は認められなかったものの、いずれの用量においてもピリジノリン及び DPD の上昇が有意に抑制された。血清中トリグリセリドについて、溶媒対照群では偽手術群と比べ軽度の減少が認められ、本薬 0.3 及び 1.5 mg/kg/日群で減少抑制作用が認められた。血清中総コレステロールについて、溶媒対照群では偽手術群と比べ増加し、本薬群

¹⁰ 1%ポリソルベート 80 含有 0.5%メチルセルロース溶液

ではその増加が用量依存的に抑制された。

iii) 子宮、子宮頸部、膣及び下垂体に及ぼす作用

溶媒対照群では子宮重量が偽手術群の約 1/6 に減少し、組織学的に萎縮が認められた。EE 群ではこれらの変化が抑制された。本薬群ではいずれの用量においても、子宮重量が溶媒対照群の約 1.6 倍に増加したが、EE 群及び偽手術群と比べ子宮の萎縮が認められた。子宮頸部及び膣においても、本薬群では溶媒対照群と比べ著明な萎縮や粘液分泌の亢進が認められた。溶媒対照群では下垂体重量が偽手術群の約 1/2 に減少した。本薬群では溶媒対照群と比べ下垂体重量は約 20 %減少したが、剖検及び組織学的検査において本薬投与に関連する変化は認められなかった。以上の変化はラットにおける反復投与毒性試験（4.2.3.2：GTR-30847、GTR-34756、GTR-34758）でも認められており、申請者は本薬の薬理作用に起因するものと考えられると説明している。なお、組織学的検査が実施された組織（子宮、子宮頸部、膣、乳腺及び下垂体）では、本薬の投与に関連した増殖性病変は認められなかった。

⑥ ラット骨折治癒に対する影響（4.2.1.1: RPT-66674）

雌性ラット（6 ヶ月齢、各群 15～19 例）に OVX を施した後、本薬（1 mg/kg/日）、EE（0.1 mg/kg/日）又は溶媒¹⁰が 1 日 1 回 20 週間反復経口投与され、投与開始 4 週間後に右大腿骨中央部に骨折術が施された。その結果、溶媒対照群では偽手術群と比べ、骨折部位における骨密度の低下、血中オステオカルシン（以下、「OC」）の上昇及び子宮重量の減少が認められたが、本薬群ではいずれのパラメータに対しても溶媒対照群と比べ有意な変化は認められなかった。また、3 点曲げ試験による強度評価において、骨折部分の最大荷重及び剛性に 4 群間（本薬、EE、溶媒対照及び偽手術群）で有意な差は認められず、本薬投与による影響は認められなかった。また、大腿骨骨折部位の仮骨形成、炎症、線維化及び壊死の程度が病理組織学的に検討された結果、いずれのスコアにも 4 群間で有意な差は認められず、本薬投与による影響は認められなかった。溶媒対照群において偽手術群と比べて仮骨形成スコアの低下が認められなかったことについて、申請者は、ラットにおける骨折治癒には体重の関与が大きいと、OVX による体重増加の影響を受けたことによるものと考察している。

⑦ 18 ヶ月間投与の OVX 加齢サルにおける骨減少及び骨強度に及ぼす作用（4.2.1.1: RPT-46440）

カニクイザル（10～13 歳、各群 15～18 例）に OVX を施した 1 日後、本薬（0.2、0.5、1、5 及び 25 mg/kg/日）又は溶媒¹⁰が 18 ヶ月間反復経口投与された。本薬群のうち、0.2、5 及び 25 mg/kg/日投与の各 1 例に腎細胞癌が認められた（サルにおいて認められた腎細胞癌のヒトへの影響については、「(iii) 毒性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）がん原性について」の項を参照）。本薬の t_{max} は 1～2 時間であり、曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24} ）は用量依存的に増加した。また、最高用量（25 mg/kg/日）並びに最低用量（0.2 mg/kg/日）群の投与

18 ヶ月後における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、ヒトに臨床用量 (20 mg) を 14 日間反復投与した試験 (124-JA 試験) での曝露量 (以下、「臨床用量での曝露量 ($C_{\max}$)」又は「臨床用量での曝露量 (AUC_{ss})」) のそれぞれ 21 及び 15 倍並びに 0.2 及び 0.04 倍であった。

i) 骨代謝マーカー、骨密度、骨微細構造及び骨強度に及ぼす作用

溶媒対照群では偽手術群と比べ、血清中の骨型アルカリホスファターゼ (以下、「BAP」)、OC、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (以下、「NTX」) 及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (以下、「CTX」) が有意に上昇した。本薬群では、いずれの骨代謝マーカーも低下し、BAP は 25 mg/kg/日群、NTX は 1 mg/kg/日以上群、CTX は 5 mg/kg/日以上群で溶媒対照群と比べ有意な低下が認められた。OC は 6 ヶ月後しか有意な低下が認められなかった。

DXA 法による腰椎 (L1-L4) 及び大腿骨近位部の骨密度は、溶媒対照群で偽手術群と比べ有意な減少が認められ、腰椎においては本薬のいずれの用量においても OVX による骨密度の減少が有意に抑制されたが、大腿骨近位部では有意な差は認められなかった。pQCT 法による近位脛骨及び遠位橈骨の骨幹端骨密度は、溶媒対照群で偽手術群と比べ有意な減少が認められ、近位脛骨骨幹端の骨梁部及び脛骨骨幹部の皮質骨においては、本薬 0.5 mg/kg/日以上群で、遠位橈骨骨幹端の骨梁部では 25 mg/kg/日以上群で、橈骨骨幹部の皮質骨では 0.5 mg/kg/日以上群で OVX による減少が有意に抑制された。骨微細構造測定では、脛骨中央部及び大腿骨骨幹部の皮質骨並びに大腿骨頸部及び第 2 腰椎の海綿骨において、体積、骨梁厚、骨梁数及び骨梁間隔に対し OVX による影響は認められず、本薬投与の影響も認められなかった。また、海綿骨の骨質及び骨ミネラル化に対して、いずれの用量においても本薬投与による影響は認められなかった。脛骨中央部及び大腿骨骨幹部では、溶媒対照群においてハバース管による多孔性、骨単位形成やミネラル化等のリモデリングの促進が認められ、本薬はこれらの所見に対し用量依存性を示さなかったが、0.5 mg/kg/日若しくは 5 mg/kg/日の群で一部のパラメータに対し抑制が認められた。大腿骨及び腰椎の骨力学的測定において、骨強度パラメータに溶媒対照群で偽手術群に比べ有意な低下は認められず、本薬投与による影響も認められなかった。大腿骨及び腰椎の骨強度と骨塩量の間に有意な正の相関が認められ、この相関は本薬投与により影響されなかった。

ii) 脂質パラメータ及びホルモンレベルに及ぼす作用

総コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドについて、OVX による変化は認められず、本薬群のいずれの用量でも変化は認められなかった。血清中カルシウムにおいても、偽手術群と比べ OVX による有意な変化は認められなかったが、本薬 0.2 mg/kg/日投与では溶媒対照群と比べ有意な減少が認められた。血清中エストラジオール及びプロゲステロンについて、偽手術群と比べ溶媒対照群において低下が認められたが、本薬 25 mg/kg/日群の 6 ヶ月投与で溶媒対照群と比べプロゲステロンを有意に低下 (約 27 %) させた以外、有意な変化は認められなかった。黄体形成ホルモン (以下、「LH」) 及び卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) について、偽手術群と比べ溶媒対照群で上昇したが、本薬 25 mg/kg/日群で上昇が抑制され、18 ヶ月間投与で溶媒対照群との間に有意な差が認め

られた。

iii) 子宮、乳腺及び下垂体に及ぼす作用

溶媒対照群では子宮重量が偽手術群の約 1/4 に減少し、組織学的に萎縮が認められた。また、他の生殖器や、乳腺小葉及び、下垂体重量においても同様に、溶媒対照群で萎縮又は重量の減少が認められ、これらの指標に対し本薬投与による影響は認められなかった。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす作用 (4.2.1.3: RPT-53745)

雌性ラット（各群 8 例）に本薬（10、100 及び 1000 mg/kg）又は溶媒¹⁰が単回経口投与され、機能観察総合評価（FOB）法により中枢神経系に対する影響が検討された。その結果、中枢神経系に影響は認められなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす作用 (4.2.1.3: RPT-53744)

雌性ラット（各群 8 例）に本薬（10、100 及び 1000 mg/kg）又は溶媒¹⁰が単回経口投与され、呼吸数及び換気量が測定された。その結果、呼吸機能に影響は認められなかった。なお、ラット反復投与毒性試験（4.2.3.4: GTR-38226）における 1000 mg/kg/日投与の $C_{\max}$ は、臨床用量での曝露量（ $C_{\max}$ ）の約 53 倍であった。

3) 心血管系に及ぼす作用

In vivo 試験は GLP に適合していないが、評価に影響しないと判断した。

① *In vitro* 試験

i) hERG チャンネル阻害作用 (4.2.1.3: RPT-57815)

hERG を安定発現させた HEK-293 細胞を用いて、急速活性化遅延整流カリウムチャンネル電流（ I_{kr} ）に対する本薬の阻害作用が検討された結果、本薬は濃度依存的に hERG チャンネル電流を阻害し、その IC_{50} 値は 1.2 μ M（565 ng/mL）であった。

なお、申請者は、hERG チャンネル阻害作用の検討では、 IC_{50} 値と血漿タンパク結合率で補正した遊離型被験物質の血中濃度を比較するのが QT 延長のリスク評価に適しているとの報告がある（Redfern WS, *et al.*, *Cardiovasc Res*, 2003; 58: 32-45）ことから、以下のように説明している。臨床用量での曝露量（ $C_{\max}$ ）は 6.3 ng/mL であり、本薬のヒト血漿タンパク結合率は 99.9 %（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照）であることから、遊離型の $C_{\max}$ は、0.0063 ng/mL となる。したがって、本薬の hERG チャンネル阻害作用の IC_{50} 値（565 ng/mL）は、臨床用量での本薬（遊離型）の曝露量の約 90000 倍となることから、本薬がその有効血中濃度において hERG 阻害作用による QTc 延長を誘発する可能性は極めて低い（機構注：遊離型及びタンパク結合型を併せた場合は 89.7 倍）。

ii) 活動電位持続時間 (4.2.1.3: RPT-58489)

雌性ウサギの心臓から単離されたプルキンエ線維標本において、電気刺激を与えたときの活動電位持続時間（以下、「APD」）及び活動電位最大立ち上がり速度（以下、「 $V_{\max}$ 」）に及ぼす本薬（0.01、0.1、1 又は 10 μM ）の影響が検討された。なお、電気刺激のインターバルは 2、1 又は 0.5 秒とされた。その結果、APD の延長は認められなかったが、高速活性化ナトリウムチャネルの遮断を示す $V_{\max}$ の低下が、10 μM (4710 ng/mL) で認められ、各刺激インターバルでの $V_{\max}$ の低下率（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、2、1 及び 0.5 秒刺激でそれぞれ 33.1 $\pm$ 8.3、44.9 $\pm$ 9.3 及び 54.6 $\pm$ 10.6 %であった。

なお、 $V_{\max}$ の低下が認められた濃度は、臨床用量での曝露量 ($C_{\max}$) の約 740 倍、遊離型としては約 740000 倍以上であることから、申請者は、本薬がその有効血中濃度において QTc 延長や不整脈を誘発する可能性は極めて低いと考えられると説明している。

② *In vivo* 試験

i) ラットにおける試験 (4.2.1.3: GTR-31030)

雌性ラット（各群 5 例）に本薬（0.5 及び 5 mg/kg）又は溶媒¹⁰が単回経口投与された。その結果、血圧及び心拍数に対する影響は認められなかった。なお、申請者は、ラット 1 ヶ月反復投与毒性試験（GTR-30847）における 5 mg/kg 初回投与時の $C_{\max}$ は臨床用量での曝露量 ($C_{\max}$) の 0.9 倍であると説明している。

ii) サルにおける試験 (4.2.1.3: GTR-31738)

雌雄サル（雌雄各群 3 例）に本薬（10 及び 50 mg/kg）又は溶媒¹⁰が単回経口投与された。その結果、血圧、心拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。なお、申請者はサルの 1 ヶ月間反復投与毒性試験（4.2.3.2: GTR-32286）における 50 mg/kg 初回投与時の $C_{\max}$ は臨床用量での曝露量 ($C_{\max}$) の 8.6 倍であると説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、本薬の骨に対する ER アゴニスト作用は示されており、*in vivo* における骨密度増加作用及び骨強度についても、モデル動物により差はあるものの概ね示されていると考える。

機構は、本薬が C3 プロモーター転写誘導作用を示さないことが *in vitro* 試験より説明されているが、加齢 OVX ラットにおいて 1 年間本薬を投与した際に、子宮重量増加が認められていることから、理由を説明するとともに、本薬が子宮においてエストロゲン様作用を示すかどうかについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。エストロゲンやタモキシフェン等、子宮に対しエストロゲン様作用を有し、臨床的にも子宮内膜肥厚などの子宮刺激作用を示す薬物は、子宮 C3 プロモーター転写誘導作用を有する。また、この作用と未成熟ラットにおける子宮刺激作用（子宮内膜増殖や子宮重量増加）との間には相関が認められていることから、C3 プロモーター転写

誘導作用は子宮刺激作用の指標となる。しかし、子宮萎縮が著明な OVX ラットでは、子宮重量の増加がみられても子宮内膜の増殖が認められない場合があり、OVX ラットの 1 年間投与試験 (RPT-41077) では本薬群のいずれの用量 (0.15、0.3 及び 1.5 mg/kg/日) でも子宮重量が軽度増加したが、子宮内膜に増殖性の変化は認められなかった。本薬の子宮重量増加作用については、OVX ラットを用いて様々な用量で検討されており、低用量 (0.1 又は 0.3 mg/kg/日) の 6 週間投与で子宮重量の増加がみられているが、より高用量では子宮重量の増加はみられなかった (GTR-35008)。また、子宮内膜増殖作用については、未成熟ラットを用いた試験 (GTR-30822) でも詳細に検討しているが、本薬投与で子宮内膜の増殖性変化は認められておらず、C3mRNA の発現への影響もみられなかった。一方、ラロキシフェンでは、未成熟ラットで子宮内膜の増殖性変化がみられ、OVX ラットでも骨に対する有効用量を用いた比較で、本薬より著明な子宮重量の増加がみられた (GTR-35008)。本薬は子宮内膜の増殖性変化も C3mRNA の発現誘導作用も示さないことから、子宮に対するエストロゲン様作用を有しないと考えられる。なお、海外第 III 相試験 (301-WW) においても、OVX ラットでの検討結果と同様、本薬投与による子宮内膜増殖症は認められなかった。

機構は、本薬が子宮重量増加作用を示す原因について不明であるものの、本薬を 1 年間投与した加齢 OVX ラット及び未成熟ラットによる病理組織学的観察結果より、子宮内膜増殖性変化は認められていないことから、回答を了承した。(子宮に対するヒトへの影響に関しては、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 安全性について 3) 乳房障害及びその他の生殖障害」の項を参照。)

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をマウス、ラット、イヌ及びサルに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復投与時の薬物動態も検討された。未変化体の血漿中濃度は HPLC/蛍光法で測定され、マウス、ラット、イヌ及びサル血漿における定量下限は、それぞれ ■■■又は ■■■ ng/mL、■■■又は ■■■ ng/mL、■■■ ng/mL 及び ■■■又は ■■■ ng/mL であった。ウサギの血漿中総 (抱合体+非抱合体) 濃度は HPLC/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法で測定され、定量下限は ■ ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィー、代謝物分析には HPLC/放射能検出器法及び LC/MS 法が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2 : GTR-31272、GTR-31382、GTR-31927、GTR-32146、4.2.2.7 : RPT-58001)

OVX ラット及び雌性イヌに本薬、並びに雌性サルに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。雌性サルに本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの放射能及び未変化体の血漿中濃度推移に第 2 のピークが認められた。

表1 単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量	例数	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL) ^{a)}	AUC ^{b)} (ng·h/mL ^{c)}	BA (%)	CL _T (L/h/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
OVX ラット	i.v.	0.2 mg/kg	4	—	—	51.7±1.6	—	3.87±0.12	16.8±1.0	3.8±0.2
	p.o. (溶液)	1.0 mg/kg	4	2	4.68±1.49	41.2±7.7	16	—	—	3.8±0.4
イヌ	i.v.	1 mg/kg	3	—	—	873±248	—	1.19±0.30	5.02±0.67	2.9±0.3
	p.o. (溶液)	20 mg ^{d)}	3	0.5±0.0	23.5±6.5	122±16	— ^{e)}	—	—	— ^{e)}
	p.o. (カプセル)	20 mg ^{d)}	3	1.2±0.8	20.3±7.2	134±14	— ^{e)}	—	—	— ^{e)}
サル	i.v.	1 mg/kg	4	—	—	519±110	—	2.01±0.53	6.68±2.09	3.78±0.95
	p.o. (溶液)	1 mg/kg	4	6.0±0.0	6.60±3.62	58.6±17.9	11.3	—	—	5.51±0.70

OVX ラットは平均値±標準誤差、イヌ及びサルは平均値±標準偏差

$t_{\max}$ ：最高濃度到達時間、 $C_{\max}$ ：最高濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、BA：バイオアベイラビリティ、CL_T：全身クリアランス、Vd_{ss}：定常状態分布容積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、—：算出せず

a)：サルは ng eq/mL

b)：OVX ラット及びサルは AUC_{0-∞}、イヌは AUC_{0-24h}

c)：サルは ng eq·h/mL

d)：20 mg の固定用量が投与されたが、20 mg を体重で除した値（平均値±標準偏差）は、溶液投与では 2.0±0.1 mg/kg、カプセル投与では 2.0±0.2 mg/kg であった

e)：終末相の血漿中濃度推移に第2のピークが認められたことから、算出せず

雌性ラット（10 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内又は単回経口投与したとき、いずれの投与経路においても血漿中放射能濃度推移に第2のピークが認められた。

雄性ラット（8 例）の空腸に本薬（10 µg/mL）を灌流させた結果、腸管膜透過係数は 2.64×10⁻¹ µm/sec であった。対照として用いた、受動輸送により良好な腸管膜透過性を示すメトプロロールの腸管膜透過係数は 1.35×10⁻¹ µm/sec であった。

マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた毒性試験において、本薬未変化体の曝露量（AUC）は用量に比例して増加又は用量比を下回って増加した。蓄積は認められなかった。

(2) 分布 (4.2.2.3 : GTR-31509、GTR-34012、GTR-55060、RPT-55854、RPT-57770)

雌性ラット（15 例）に本薬の ¹⁴C 標識体を 2 mg/kg 単回経口投与した結果、放射能濃度はすべての組織で投与 8 時間後までに最高値を示し、投与 168 時間後には平均 20 ng eq/g 以下に低下した。AUC_{0-∞}比（組織/血漿）は肝臓、小腸、大腸、胃、膵臓、脾臓、骨髄、唾液腺、甲状腺、副腎、肺、腎臓、下垂体、リンパ節、皮膚、胸腺、骨、卵巣、子宮、脂肪、心臓の順に 1 より大きく（2.2～116）、筋肉、血液、眼球、脳では 1 以下であった（0.3～1.0）。

雌性有色ラット（5 例）に本薬の ¹⁴C 標識体を 2 mg/kg 単回経口投与した結果、ブドウ膜中の放射能濃度は投与 24 時間後に最高値を示し、投与 168 時間後においても高値を示した。有色皮膚においては、投与 24 時間後においてのみ放射能が検出された。

雌性ラット（12 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間経口投与した結果、放射能濃度はほとんどの組織で最終投与 8 時間後までに最高値を示し、AUC_{0-168h}比（組織/血漿）は消化管以外では特に肝臓、骨髄、甲状腺、膵臓、脾臓、骨、腎臓、副腎で大きかった（15.0～173）。小脳、大脳、脳髄質及び眼球では放射能は検出されなかった。

雌性有色ラット（6 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間経口投与した結果、ブドウ膜中の放射能濃度は最終投与 72 時間後に最高値（4540 ng eq/g）を示し、最終投与 168

時間後においても高値 (2970 ng eq/g) を示した。

妊娠ラット (妊娠 15 日目、6 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与した結果、放射能濃度は投与 4 時間後以降において胎盤で最も高く (母動物血漿中濃度の約 3.2~12.9 倍)、投与 48 時間後及び 72 時間後の時点では胎盤でのみ放射能が検出された。羊水及び胎児中の放射能濃度は母動物の血漿中濃度よりも低かった。

マウス、ラット及びサルにおける本薬未変化体 (500 ng/mL) の平均血漿タンパク結合率 (平衡透析法) は、99.8 %、99.8 % 及び 99.9 % であった。また、マウスにおける本薬の ^{14}C 標識体 (643~804 ng eq/mL) の平均血漿タンパク結合率 (超遠心法) は、95.9~98.0 % であった。(ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照)。

(3) 代謝 (4.2.2.4: GTR-31799、GTR-31954、GTR-31955、RPT-42701、RPT-46565、RPT-49725、RPT-53731、RPT-56436)

雌性マウス (5~36 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1000 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中には主にバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体が認められ、血漿中放射能に対する割合はそれぞれ 34~60 % 及び 25~47 % であった。未変化体の割合は 10 % 以下であった。尿中にも主にバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体が認められ、尿中放射能に対する両代謝物の割合は合計 50~60 % であった。糞中には主に未変化体が認められた。

雌性ラット (14 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 0.5、2、8 及び 24 時間後における血漿中放射能に対する未変化体の割合は、7.4 %、20.6 %、30.9 % 及び 47.1 % であり、バゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体の割合は、58.3 %、48.6 %、22.1 % 及び 13.3 % であった。投与 48 時間後までの尿中には主にバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体が認められた。胆管カニュレーション処置雌性ラット (6 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中の総放射能に対する割合は、バゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体が 67.8 %、バゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体が 18.9 % であった。雌雄ラット (各 21 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与したとき、血漿及び腎臓における代謝プロファイルに雌雄差は認められなかった。雄性ラット (6 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿、肝臓、腎臓、心臓及び肺において認められた主な代謝物はバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体であった。

雌性サル (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中には主にバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体が認められ、血漿中放射能に対する割合は 36.7~55.6 % であり、未変化体の割合は 1.8~7.6 % であった。尿中には主にバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体が認められた。

雌性ラット (各 4 例) に本薬 1、25 又は 100 mg/kg/日を 7 日間経口投与したとき、100 mg/kg/日群で UGT 活性が 38 % 上昇した。肝重量、タンパク濃度、CYP 含量及び各 CYP 分子種 (1A、2A1、2B、2C11 及び 3A) 活性の有意な上昇はみられなかった。

ラット及びサル肝スライスを用いて本薬の¹⁴C 標識体 (50~58 μM) の代謝を検討した結果、ラット肝スライスではバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体、サル肝スライスではバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体が主に生成した。

(4) 排泄 (4.2.2.4 : GTR-31799、RPT-42701、RPT-49996、4.2.2.5 : GTR-31255、GTR-31381)

雌性マウス (12 例) に本薬の¹⁴C 標識体を 1000 mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与放射能の 1.6 %が尿中、55.4 %が糞中に回収された。

雌性ラット (10 例) に本薬の¹⁴C 標識体を 1 mg/kg 単回静脈内又は単回経口投与したとき、静脈内投与では投与後 24 時間までに投与放射能の 6.2 %が尿中、83.7 %が糞中に回収され、168 時間までに 6.4 %が尿中、97.3 %が糞中に回収された。経口投与では投与後 24 時間までに投与放射能の 0.6 %が尿中、93.6 %が糞中に回収され、168 時間までに 0.6 %が尿中、101 %が糞中に回収された。胆管カニュレーション処置雌性ラット (6 例) に本薬の¹⁴C 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与放射能の 54.9 %が胆汁中に回収された。胆管カニュレーション処置雌性ラット (4 例) にバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体を 0.1 mg/kg 単回静脈内投与したとき、胆汁クリアランスはバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体について 14.2 mL/min/kg、バゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体について 27.8 mL/min/kg であった。

雌性サル (8 例) に本薬の¹⁴C 標識体を 1 mg/kg 単回静脈内又は単回経口投与したとき、静脈内投与では投与後 24 時間までに投与放射能の 10.5 %が尿中、43.9 %が糞中に回収され、168 時間までに 11.3 %が尿中、82.8 %が糞中に回収された。経口投与では投与後 24 時間までに投与放射能の 1.1 %が尿中、79.0 %が糞中に回収され、168 時間までに 1.6 %が尿中、96.4 %が糞中に回収された。

ラット胆管側膜ベジクル (CMV) を用いてバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体 (25~600 μM) の胆汁排泄を検討した結果、ラット CMV への両グルクロン酸抱合体の取り込み活性は 25~600 μM の範囲でほぼ同等であった。

<審査の概略>

機構は、本薬の消化管からの主要吸収部位について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。*In situ* ラット腸管膜透過性試験から本薬の腸管膜透過性が良好であること、*in vitro* Caco-2 培養細胞透過性試験から本薬の透過率は高い (60~90 %) ことが示された。一方、ラット、サル及びヒトに本薬又は本薬の¹⁴C 標識体を静脈内又は経口投与したとき、血漿中濃度推移に幅の広い第 2 のピークが認められたこと、胆管カニュレーション処置ラットに本薬の¹⁴C 標識体を経口投与したとき、用量の約 55 %が主にグルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄されたこと、マウス及びヒトに本薬の¹⁴C 標識体を経口投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され、その大部分が未変化体であったこと、グルクロン酸抱合体は腸内細菌の酵素である β-グルクロニダーゼで加水分解されたことから、グルクロン酸抱合体は糞中で加水分解されて未変化体になり再吸収されることが示唆された。以上より、動物及びヒト

に経口投与された本薬は主に空腸から吸収された後、未変化体及びそのグルクロン酸抱合体が腸肝循環すると推察された。しかしながら、経口投与後の血漿中濃度推移に幅の広い第2のピークがみられ、腸肝循環が長時間続いていると考えられることから、本薬は小腸下部や大腸からも吸収される可能性が示唆された。

機構は、提出された資料等の検討を踏まえ、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、性ホルモンに対する影響試験、不純物の毒性試験、併用投与毒性試験）が実施された。なお、一部の試験については GLP 非適用であるため、参考資料として評価を行った。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1: GTR-31408、GTR-31576、GTR-31577、GTR-31578、RPT-39674、RPT-39675)

単回投与毒性については、雌雄のマウス及びラットにおける経口投与試験が実施され、概略の致死量は 4000 mg/kg 超（マウス及びラット）と判断されている。ラットでは軽度の体重増加抑制がみられたが、投与に関連した症状は認められなかった。非げっ歯類における経口投与試験は実施されていない。なお、他の投与経路による試験として、雌雄のマウス及びラットにおける腹腔内投与試験、並びに雌のラット及びサルにおける静脈内投与試験が実施され、概略の致死量は腹腔内投与では 2000 mg/kg（マウス）及び 500 mg/kg（ラット）、静脈内投与では 3 mg/kg 超（ラット及びサル）と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（1 及び 6 ヶ月）及びサル（1、6 及び 9 ヶ月）における経口投与試験が実施された。主な変化として、本薬の ER アンタゴニスト作用による女性生殖器系への影響（卵巣の嚢胞・嚢胞状卵胞、子宮及び膣の萎縮等）、並びにアゴニスト作用による脂質代謝への影響（総コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド等の減少）及び雄ラットでの腎皮質の鉍質沈着が認められたが、これらの変化の多くは休薬によって回復性を示した。薬理作用に関連する変化を除いて求めた無毒性量（ラット（6 ヶ月）：30 mg/kg/日、サル（9 ヶ月）：300 mg/kg/日）での曝露量（ AUC_{0-24h} ）は臨床用量での曝露量（ AUC_{ss} ）の約 5.3～6.9 倍（ラット）及び約 35 倍（サル）とされている。なお、病態モデルである OVX 加齢サルを用いた 18 ヶ月投与試験では、本薬投与によって OVX の影響を軽減する傾向が示され、無毒性量（25 mg/kg/日）での曝露量は臨床用量での曝露量（ AUC_{ss} ）の約 15 倍とされている。

1) ラットにおける 1 ヶ月間投与試験 (4.2.3.2 : GTR-30847)

雌性ラットに本薬 0¹⁰、1、5、25 及び 100 mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与した試験で、1 mg/kg/日以上で脱毛、体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、総コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの減少、下垂体の重量減少、子宮の重量減少・小型化・萎縮、膣の粘液分泌増加、5 mg/kg/日以上で卵巣の嚢胞状卵胞、25 mg/kg/日以上で副腎の重量減少、乳腺の肥大、100 mg/kg/日で卵巣の重量増加・嚢胞が認められた。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、本試験の無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 1 ヶ月間投与試験及び 1 ヶ月間回復性試験 (4.2.3.2 : RPT-34758)

雌雄ラットに本薬 0¹⁰、1、5、25 及び 100 mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与し、さらに 1 ヶ月間の休薬期間を設けた試験で、雌動物において投与終了後に 1 mg/kg/日以上で体重の低値、摂餌量の減少、総コレステロール、アルブミン及び A/G 比の減少、子宮の重量減少・小型化・萎縮、子宮頸部の萎縮、膣の萎縮・粘液分泌増加、下垂体の重量減少・好酸性顆粒の減少、5 mg/kg/日以上で卵巣の嚢胞・嚢胞状卵胞・嚢胞状卵胞の出血、25 mg/kg/日以上で流涎、呼吸困難、総タンパクの減少、100 mg/kg/日で限局性の皮膚病変、鼻口周囲の赤色付着物、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の増加、卵巣の重量増加がみられた。1 ヶ月間の休薬後には 100 mg/kg/日で A/G 比の減少、卵巣の重量増加・嚢胞・嚢胞状卵胞、下垂体の重量減少・好酸性顆粒の減少、子宮及び子宮頸部の萎縮が引き続き認められた。一方、雄動物においては投与終了時に 1 mg/kg/日以上で脱毛、体重の低値、摂餌量の減少、総コレステロール及びアルブミンの減少、血尿、下垂体の重量減少、腎皮髄境界部鉍質沈着、5 及び 100 mg/kg/日で限局性の皮膚病変、25 mg/kg/日以上で流涎、呼吸困難、100 mg/kg/日で鼻口周囲の赤色付着物、体重増加抑制、総タンパクの減少、下垂体の好酸性顆粒の減少がみられ、1 ヶ月間の休薬後には 100 mg/kg/日でアルブミンの減少、下垂体の好酸性顆粒の減少、5 及び 100 mg/kg/日で腎皮髄境界部鉍質沈着が引き続きみられた。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、本試験の無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける 6 ヶ月間投与試験 (4.2.3.2 : GTR-34756)

雌雄ラットに本薬 0¹⁰、2、10 及び 30 mg/kg/日を 6 ヶ月間強制経口投与した試験で、雌動物において 2 mg/kg/日で脱毛、2 mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の増加、プロトロンビン時間の延長、フィブリノゲンの増加、総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド及び LDL コレステロール/HDL コレステロール比の減少、下垂体の重量減少、子宮の重量減少・小型化・萎縮、子宮頸部及び膣の萎縮・粘液分泌増加、卵巣の嚢胞状卵胞、乳腺の小葉腺房性変化、10 mg/kg/日以上で流涎、単球数の減少、卵巣の重量増加・嚢胞、30 mg/kg/日でラッセル音、呼吸困難、網状赤血球数の増加、HDL コレステロールの低下がみられた。一方、雄動物に

においては2 mg/kg/日以上で脱毛、血尿、限局性の皮膚病変、体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、白血球数及び網状赤血球数の減少、総コレステロール及びHDLコレステロールの減少、LDLコレステロール/HDLコレステロール比の増加、腎臓の重量増加・皮髄境界部鉍質沈着・好塩基性尿細管、10 mg/kg/日以上でリンパ球数の減少、LDLコレステロールの減少、30 mg/kg/日で鼻口周囲の赤色付着物、流涎、ラッセル音、呼吸困難、好酸球数の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少がみられた。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、本試験の無毒性量は30 mg/kg/日と判断されている。

4) サルにおける1ヵ月間投与試験 (4.2.3.2 : GTR-31184)

雌雄カニクイザルに本薬0¹⁰、10、50及び200 mg/kg/日を1ヵ月間強制経口投与した試験で、雌動物において10 mg/kg/日以上で下垂体の重量減少、卵巣の重量増加・嚢胞・卵胞の腫大・嚢胞状卵胞・黄体化卵胞・原始卵胞数の減少、50 mg/kg/日以上で子宮の重量減少、卵巣の鉍質沈着がみられた。一方、雄では異常は認められなかった。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、本試験の無毒性量は200 mg/kg/日と判断されている。

5) サルにおける1ヵ月間投与試験及び3ヵ月間回復性試験 (4.2.3.2 : GTR-35061)

雌性カニクイザルに本薬0¹⁰、10及び200 mg/kg/日を1ヵ月間強制経口投与し、さらに3ヵ月間の休薬期間を設けた試験で、投与終了後に10 mg/kg/日以上で卵巣の重量増加・嚢胞・嚢胞状卵胞、子宮の重量減少・小型化・萎縮、子宮頸部及び膣の萎縮がみられたが、3ヵ月間の休薬後には認められなかった。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、本試験の無毒性量は200 mg/kg/日と判断されている。

6) サルにおける6ヵ月間投与試験 (4.2.3.2 : GTR-34757)

雌雄カニクイザルに本薬0¹⁰、1、5及び15 mg/kg/日を6ヵ月間強制経口投与した試験で、雌動物において1 mg/kg/日以上で子宮の重量減少・小型化・萎縮（内膜腺のサイズ及び間質の量の減少）、子宮頸部及び膣の萎縮（上皮の厚み及び角化の減少）、卵巣の重量増加・嚢胞状卵胞（腫大・部分黄体化卵胞）・原始卵胞数の減少、5 mg/kg/日以上で卵巣の嚢胞、15 mg/kg/日で体重増加抑制がみられた。一方、雄では異常は認められなかった。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、本試験の無毒性量は15 mg/kg/日と判断されている。なお、本試験では供試動物の一部（21/32例）がシミアンレトロウイルス（SRV）に感染し、SRV感染による状態の悪化も認められたが、試験成績の評価は可能と判断されている。

7) サルにおける9ヵ月間投与試験 (4.2.3.2 : RPT-42079)

雌性カニクイザルに本薬0¹⁰、10、50及び300 mg/kg/日を9ヵ月間強制経口投与した試験で、10 mg/kg/日以上で肝臓の重量増加、卵巣の重量増加・大型化・嚢胞・嚢胞状卵胞、子宮の重量減少・小型化・萎縮、子宮頸部及び膣の萎縮、50 mg/kg/日で卵巣の変色・嚢胞状卵胞の出血、50 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、子宮頸部及び膣の小型化、300 mg/kg/日で脱毛の

発生率の増加がみられた。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、本試験の無毒性量は 300 mg/kg/日と判断されている。

8) OVX 加齢サルにおける 18 ヶ月間投与試験 (4.2.1.1 : RPT-46440)

雌性加齢カニクイザル (10~13 歳齢) に OVX を施し、その翌日から本薬 0¹⁰、0.2、0.5、1、5 及び 25 mg/kg/日を 18 ヶ月間強制経口投与し、また、偽手術動物に媒体を同様に投与した試験で、0.2 mg/kg/日以上で ALP の減少、25 mg/kg/日で LH 及び FSH の減少が認められたが、偽手術動物との比較では、いずれも OVX による影響を軽減する傾向が示された。本試験の無毒性量は 25 mg/kg/日と判断されている。なお、0.2、5 及び 25 mg/kg/日の各 1/18 例の動物で腎細胞癌が観察されたため、本薬投与との関連性を検討する目的で、本試験で得られた腎臓の試料を用いて追加検査が実施された (「(4) がん原性試験」の項を参照)。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1 : GTR-31574、GTR-32468、GTR-31397、4.2.3.3.2 : GTR-31410)

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ほ乳類培養細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験)、マウスを用いた経口投与による骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、Tg.rasH2 マウスにおける 6 ヶ月間がん原性試験及びラットにおける 2 年間がん原性試験が実施され、マウス及びラットで卵巣の良性顆粒膜細胞腫、雄ラットでは腎腫瘍 (腺腫及び腺癌) の発生率の増加が認められた。顆粒膜細胞腫については本薬の ER アンタゴニスト作用によるとされ、また、腎腫瘍は皮髄境界部の鉍質沈着やそれに随伴する慢性進行性腎症の悪化との関連性が示唆されたことから、雄ラットに特異的な変化であると考察されている。がん原性試験における顆粒膜細胞腫の非発がん用量での曝露量 (AUC_{0-24h}) は臨床用量での曝露量 (AUC_{ss}) の約 16 倍 (マウス) 及び約 0.8 倍 (ラット) とされている。なお、OVX 加齢サルにおける 18 ヶ月間投与試験 (4.2.1.1 : RPT-46440) において腎細胞癌が認められたことから、当該試験の腎臓の試料を用いた追加検査が実施されたが、本薬投与との関連性は示唆されず、自然発生腫瘍と判断されている。

1) Tg.rasH2 マウスにおける 6 ヶ月間がん原性試験 (4.2.3.4.1 : RPT-57589)

雌雄 Tg.rasH2 (CB6F1/Jic-TgN (RasH2) @Tac^{+/+}) マウスに本薬 0¹⁰、50、150 及び 500 mg/kg/日を、また、比較対照としてラロキシフェン 2000 mg/kg/日を 26 週間強制経口投与した試験で、150 mg/kg/日以上で卵巣の良性の顆粒膜細胞腫の発生率の増加 (0 mg/kg/日 : 0/25 例、50 mg/kg/日 : 0/25 例、150 mg/kg/日 : 2/25 例、500 mg/kg/日 : 3/25 例) がみられた。ラロキシフェン投与では同腫瘍の発生は認められなかった。なお、500 mg/kg/日では雌動物で投与過誤による死亡が多くみられたことから (11/25 例)、雌性マウスに本薬 0 及び 500 mg/kg/日

を 26 週間強制経口投与する試験が追加実施され、500 mg/kg/日において同腫瘍の発生率の増加（0 mg/kg/日：0/30 例、500 mg/kg/日：8/30 例）が認められた。

2) ラットにおける 2 年間がん原性試験（4.2.3.4.1：RPT-49489）

雌雄SDラットに本薬を0、0.003、0.01、0.03及び0.1 %の濃度で飼料に混じて2年間（雄：104週、雌：100～101週）投与（平均実投与量は、雄：0、1.48、5.23、15.45及び53.04 mg/kg/日、雌：0、2、6.32、19.22及び64.54 mg/kg/日）した試験で、雌動物において0.01%以上で卵巣の顆粒膜細胞の過形成（0 %：0/100例、0.003 %：0/50例、0.01 %：2/50例、0.03 %：3/50例、0.1 %：24/50例、以下同順）及び0.03%以上で良性の顆粒膜細胞腫（0/100、0/50、0/50、5/50及び22/50例）の発生率の増加がみられ、雄動物では0.003%以上で用量依存性のない腎尿細管の過形成（3/100、9/50、17/50、6/50及び1/50例）、腺腫（0/100、4/50、3/50、5/50及び2/50例）及び癌腫（0/100、4/50、6/50、5/50及び3/50例）の発生率の増加が認められた。腎腫瘍と慢性進行性腎症の発生には有意な相関性が認められ、さらに、慢性進行性腎症の悪化と本薬のエストロゲン作用による腎皮髄境界部の鉍質沈着との関連が示唆されることから、腎臓の増殖性変化は鉍質沈着に起因する尿細管傷害と自然発生性の慢性進行性腎症との相互作用により生じる雄ラットに特有の変化と考察されている。また、同様の変化はラロキシフェンやラソフォキシフェンの投与においても報告されている（Summary basis of approval, raloxifene, NDA 020-815, Obourn JD. Mechanisms of Toxicity and Carcinogenesis. Society of Toxicology, 43rd Annual Meeting. 2004 Continuing Education Course.）。なお、本薬投与によって雌雄の下垂体腫瘍及び雌の乳腺腫瘍の発生率の低下が認められたが、これらの変化は本薬のERアンタゴニスト作用に起因する下垂体のプロラクチン産生細胞の減少とそれに伴うプロラクチン分泌の減少によるものと考察されている。

3) OVX 加齢サル（18 ヶ月間投与試験）の腎細胞癌に関する検討

OVX 加齢カニクイザルにおける 18 ヶ月間投与試験（4.2.1.1：RPT-46440）で認められた腎細胞癌について、本薬投与との関連性を検討するために、当該試験の腎臓の試料を用いて、組織化学的及び生化学的な追加検査が実施された。本薬の腎尿細管に対する細胞増殖活性やDNA 付加体形成は認められなかったことから、腫瘍発生と本薬投与の関連はないと判断されている。

① 腎尿細管細胞増殖活性に関する検討（参考資料 4.2.1.1：RPT-46440）

OVX 加齢カニクイザルにおける 18 ヶ月間投与試験の全群（対照群、0.2、0.5、1、5 及び 25 mg/kg 日群）の腎組織標本を用いて、増殖関連核抗原である Ki67 及び細胞増殖の指標とされる PCNA（Proliferating Cell Nuclear Antigen）に対する抗体（抗 Ki67 抗体及び抗 PCNA 抗体）による免疫組織化学を実施したところ、本薬群ではいずれも Ki67 及び PCNA 陽性細胞の比率に対照群との差は認められず、本薬の腎尿細管細胞に対する増殖活性は認められなかった。

② DNA 付加体形成に関する検討（参考資料 4.2.1.1：RPT-46440）

OVX 加齢カニクイザルにおける 18 ヶ月間投与試験の対照群及び高用量（25 mg/kg/日）群の腎の試料からゲノム DNA を抽出し、³²P ポストラベリング法により DNA 付加体形成を検索したところ、本薬の腎尿細管細胞に対する DNA 付加体形成は認められなかった。

③ 鉍質沈着に関する検討（参考資料 4.2.1.1：RPT-46440）

ラットにおけるがん原性試験では雄動物に腎腫瘍（腺腫及び腺癌）の発生が認められ、腫瘍発生と鉍質沈着との関連性が示唆されていることから、OVX 加齢カニクイザルにおける 18 ヶ月間投与試験の対照群、高用量（25 mg/kg/日）群及び腎細胞癌検出例の腎組織標本を用いてフォン・コッサ染色により鉍質沈着について検討したところ、尿細管に鉍質沈着は認められず、サルにおいては腎腫瘍と鉍質沈着の関連性は示されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、出産可能な女性での本薬の使用は想定されていないことから、「出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」は実施されていない。ラットにおける受胎能試験では、雌において性周期の停止や着床数の減少等がみられた。また、胚・胎児発生毒性試験ではラットで生存胎児数の減少や胎児体重の低値がみられ、ウサギでは流産、胎児の心奇形（心室中隔欠損）及び骨格異常（脊柱又は頭蓋骨における骨化遅延あるいは奇形）が認められた。胚・胎児毒性や催奇形性が認められた毒性用量（ラット：1 mg/kg/日、ウサギ：0.5 mg/kg/日）での曝露量（AUC_{0-24h}）は臨床用量での曝露量（AUC_{ss}）の約 0.25（ラット）倍及び約 1.4 倍（ウサギ）、また、胚・胎児に対する無毒性量（ラット：0.3 mg/kg/日、ウサギ：0.05 mg/kg/日）での曝露量は約 0.02 倍（ラット）及び約 0.22 倍（ウサギ）とされている。なお、本薬は胎盤へ移行するが、羊水や胎児への移行性は低いことが示されている（4.2.2.3：RPT-57770）。

1) ラットにおける受胎能に関する試験

① 雄性ラットにおける試験（4.2.3.5.1：RPT-56350）

雄性ラットに本薬 0¹⁰、30、100 及び 300 mg/kg/日 を無処置雌動物との交配の 4 週間前から剖検前日までの約 8 週間強制経口投与した試験で、30 mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少がみられたが、交尾能及び受胎能、並びに初期胚発生への影響は認められず、雄性ラットの生殖能に対する無毒性量は 300 mg/kg/日と判断されている。

② 雌性ラットにおける試験（4.2.3.5.1：RPT-55685）

雌性ラットに本薬 0¹⁰、0.3、1、10 及び 30 mg/kg/日 を無処置雄動物との交配の 2 週間前から妊娠 7 日まで強制経口投与した試験で、0.3 mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、性周期の停止、妊娠動物数の減少（1 mg/kg/日以上では全例で性周期が停止、妊娠動物なし）、妊娠子宮重量の減少、黄体数及び着床数の減少、着床前胚損失及び吸収数の増加、生存胚数の減少、10 mg/kg/日以上で嚢胞状卵胞の増加、交尾までの日数の短縮、30 mg/kg/日では流産の増加がみられた。雌性ラットの生殖能に対する無毒性量は求められ

なかった。

雌性ラットに本薬 0¹⁰、0.3、1、10 及び 30 mg/kg/日を 2 週間強制経口投与し、4 週間の休薬後に交配して、さらに妊娠 0～7 日まで投与した試験で、0.3 mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、性周期の停止（10 mg/kg/日以上では全例で性周期が停止）、妊娠動物数の減少（1 mg/kg/日以上で妊娠動物なし）、妊娠子宮重量の減少、黄体数及び着床数の減少、着床前胚損失及び吸収胚数の増加、生存胚数の減少、1 mg/kg/日以上で性周期の延長、30 mg/kg/日では流産の増加がみられた。なお、休薬期間中においては 0.3 及び 1 mg/kg/日で性周期は正常に復した。雌性ラットの生殖能に対する無毒性量は求められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験（4.2.3.5.2：RPT-55230）

妊娠ラットに本薬 0¹⁰、0.3、1 及び 10 mg/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した試験で、0.3 mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、1 mg/kg/日以上で吸収胚数（早期及び後期）の増加、生存胎児数の減少、妊娠子宮重量の減少、10 mg/kg/日で胎児体重の低値がみられたが、胎児の外表及び内臓に異常は認められなかった。なお、10 mg/kg/日で頭蓋骨（前頭骨及び頭頂骨）の骨化遅延の発生率がわずかに増加したが、体重の低値に関連する一過性の変化と考えられている。無毒性量は、母動物に対して 0.3 mg/kg/日未満、胚・胎児の発生に対して 0.3 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験（4.2.3.5.2：RPT-48541、RPT-57563）

妊娠ウサギに本薬 0¹⁰、0.05、0.5 及び 5 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した試験で、0.5 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。胎児においては 0.5 mg/kg/日以上で脊柱及び頭蓋骨の異常（変形、骨化異常、融合、不整）の発現率が高く、心室中隔欠損も認められた。無毒性量は、母動物及び胚・胎児の発生に対して 0.05 mg/kg/日と判断されている。なお、本試験では対照群を含めて、母動物に本薬投与に関連しないと考えられる多くの異常（腹水、子宮角の片側欠損や形成不全、腎臓の退色等）が認められ、供試動物が不良であった可能性が示されたことから、追加試験が実施された。

妊娠ウサギに本薬 0¹⁰、0.05、0.5 及び 5 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した試験で、0.5 mg/kg/日以上で流産、体重増加抑制、5 mg/kg で摂餌量の減少がみられた。胎児においては、生存胎児数の減少が認められたが、黄体が少なかったことから、本薬投与に関連する変化でないと考えられている。無毒性量は、母動物に対して 0.05 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対しては 5 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験、性ホルモンに対する影響試験、不純物の毒性試験、併用投与毒性試験が実施された。

1) 抗原性試験

① マウス及びラットにおける抗原性試験 (4.2.3.7.1 : GTR-37740)

雄性マウスに本薬 1 及び 10 mg/kg/回を 1 ヶ月間強制経口投与 (5 回/週、計 21 回)、又は 10 mg/kg/回をフロイント完全アジュバント (FCA) 若しくは水酸化アルミニウムゲルとともに皮下又は腹腔内投与 (1 回/2 週、計 3 回) し、最終投与の 2 週間後に得られた血清を無処置ラットに皮内投与して異種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を惹起した試験で、異種 PCA 反応は認められず、抗原性は示されなかった。

② モルモットにおける抗原性試験 (4.2.3.7.1 : GTR-37739)

雄性モルモットに本薬 1 及び 10 mg/kg/回を 1 ヶ月間強制経口投与 (5 回/週、計 21 回)、又は 10 mg/kg/回を FCA とともに皮下投与 (2 回/週、計 3 回) し、最終投与の 2 週間後に 3 mg/kg を静脈内投与して能動全身性アナフィラキシー (ASA) 反応を、また最終投与の 11 日後に得られた血清を無処置モルモットに皮内投与して同種 PCA 反応を惹起した試験で、ASA 反応及び同種 PCA 反応ともに認められず、抗原性は示されなかった。

2) サルにおける性ホルモンに対する影響試験 (4.2.3.7.3 : RPT-38690)

サルの反復投与試験で認められた雌性生殖器系の変化と性ホルモンとの関連性を検討する目的で、規則的な発情出血周期を示す雌性サルに本薬 10 mg/kg/日を発情出血の 1 周期又は最長 35 日間強制経口投与し、その後 2~3 ヶ月間の休薬期間を設けた試験で、投与期間中に発情出血周期の乱れ (3/6 例) がみられ、これらの動物ではプロゲステロン濃度の減少、 17β -E₂ 及び LH 濃度の増加が認められた。また、血清中 FSH ピーク到達時期の遅延及び LH 濃度の増加がみられるとともに、排卵前 LH サージの消失が認められた。休薬期間中では 2 又は 3 周期中に発情出血が認められるようになり、ホルモンの変化パターンは 3 周期中に投与前の状態に回復した。これらの影響は本薬が視床下部-下垂体に対して ER アンタゴニストとして作用し、 17β -E₂ のゴナドトロピン分泌に対する負のフィードバックの阻害によって LH が過剰分泌することで生じると考えられ、サルの反復投与試験で認められた卵巣の重量増加及び嚢胞状卵胞の形成の原因と考察されている。

3) 不純物の毒性試験

原薬に検出される 2 種類の不純物 (類縁物質 B*及び類縁物質 A*) について、1 ヶ月間投与試験及び遺伝毒性試験が実施され、各々の不純物の規格値内での安全性の確認がなされた。また、3-メチルインドールが変異原性 (DNA 付加体形成) を示すことから (Regal KA, *et al.*, *Chem Res Toxicol*, 2001; 14: 1014-1024)、この骨格を有する 2 種類の分解生成物 (類縁物質 C*及び類縁物質 D*) について DNA 付加体形成に関する試験が実施されたが、いずれも DNA 付加体形成は認められなかった。

① ラットにおける 1 ヶ月間投与試験 (4.2.3.7.6 : RPT-45685)

雌雄ラットに 2 種類の不純物 (類縁物質 B*及び類縁物質 A*) をそれぞれ 1 %又は 2 %の濃度で添加した本薬 100 mg/kg/日を 28 日間強制経口投与した試験で、不純物非添加の本

薬投与と比較して毒性学的プロファイルに差異は認められなかった。不純物を 2 % 添加した投与液中の各不純物の平均実測濃度に基づくと、WAY-16054 は 2.03 % (2.03 mg/kg/日)、類縁物質 A* は 1.82 % (1.82 mg/kg/日) の濃度 (用量) まで安全であると判断されている。

② 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.6 : RPT-46134、RPT-46133、RPT-46229、RPT-46326)

2 種類の不純物 (類縁物質 B* 及び類縁物質 A*) について細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、これらの不純物は遺伝毒性を示さないと判断されている。

③ DNA 付加体形成に関する試験 (参考資料 4.2.3.7.6 : RPT-78224)

2 種類の分解生成物 (類縁物質 C* 及び類縁物質 D*) について子牛胸腺 DNA を用いた ³²P ポストラベリング法が実施され、代謝活性化の有無にかかわらず、DNA 付加体形成は認められず、これらの分解生成物は遺伝毒性を示さないと判断されている。

4) 併用投与毒性試験

本薬と結合型エストロゲン (以下、「CE」) の配合剤の開発が予定されていることから、併用投与時の安全性評価として、CE 又は 17β-E₂ との併用反復投与試験が実施されたが、併用投与に起因する新たな毒性影響は認められなかった。

① ラットにおける 1 ヶ月間投与試験 (4.2.3.7.7 : RPT-39409)

雌性ラットに本薬/CE を 0/0¹¹、3/0.33、12/1 及び 60/3 mg/kg/日の用量で、又は本薬/17β-E₂ を 0/0 (同)、3/1、12/3 及び 60/10 mg/kg/日の用量で 1 ヶ月間強制経口投与した試験で、ほぼすべての本薬群で脱毛、呼吸困難、ラッセル音、被毛粗剛、眼及び鼻口周囲の赤色付着物、流涎、会陰部被毛の黄色分泌物、体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、子宮の重量減少・小型化・萎縮、下垂体及び副腎の重量減少、卵巣の嚢胞状卵胞、膣の萎縮・粘液分泌増加、子宮頸部の萎縮がみられた。また、CE 併用の 12/1 mg/kg/日、17β-E₂ 併用の 3/1 及び 12/3 mg/kg/日で卵巣の重量減少、CE 併用の 60/3 mg/kg/日で卵巣の重量増加、CE 併用の 60/3 mg/kg/日及び 17β-E₂ 併用の 12/3 mg/kg/日以上で卵巣の嚢胞、17β-E₂ 併用の 12/3 mg/kg/日以上で乳腺の小葉過形成が認められた。これらの変化のほとんどが本薬の単独投与時にみられるものであり、併用投与に起因する新たな毒性影響は認められなかった。

② ラットにおける 6 ヶ月間投与試験及び 3 ヶ月間回復性試験 (4.2.3.7.7 : RPT-50335)

雌性ラットに本薬/CE を 0/0¹¹、3/0.33、12/1 及び 60/3 mg/kg/日の用量で 6 ヶ月間強制経口投与し、さらに 3 ヶ月間の休薬期間を設けた試験で、投与終了後に 3/0.33 mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び低値、摂餌量の減少、卵巣の卵胞の発育停止、子宮の萎縮・扁平上皮化生、膣の形態検査での発情期を示す個体数の増加、12/1 mg/kg/日以上で子宮の重量減少・腔拡張、60/3 mg/kg/日で脱毛がみられた。これらの変化のほとんどが本薬の単独投与時にみられるものであり、併用投与に起因する新たな毒性影響は認められなかった。3 ヶ月間の休薬後には脱毛、子宮の重量減少・萎縮・腔拡張・扁平上皮化生が引き続き認められた。また、新たに 3/0.33 mg/kg/日以上で発情間期への移行、乳腺の小葉過形成がみられた。

¹¹ 1 % ポリソルベート 80 含有 0.5 % メチルセルロース溶液/0.5 % メチルセルロース溶液

③ サルにおける1ヵ月間投与試験 (4.2.3.7.7 : RPT-39410)

雌性カニクイザルに本薬/CEを0/0¹¹、15/0.2、50/0.66及び150/2 mg/kg/日の用量で、又は本薬/17β-E₂を0/0 (同)、15/0.6、50/2及び150/6 mg/kg/日の用量で1ヵ月間強制経口投与した試験で、ほぼすべての本薬群で体重減少がみられ、CE併用の15/0.2 mg/kg/日以上で卵巣の重量増加・大型化・嚢胞、CE併用の15/0.2 mg/kg/日以上及び17β-E₂併用の15/0.6 mg/kg/日以上で子宮の重量減少・萎縮、子宮頸部及び膣の萎縮、CE併用の15/0.2 mg/kg/日以上及び17β-E₂併用の50/2 mg/kg/日以上で卵巣の嚢胞状卵胞が認められた。これらの変化のほとんどが本薬の単独投与時にみられるものであり、併用投与に起因する新たな毒性影響は認められなかった。

④ サルにおける9ヵ月間投与試験 (4.2.3.7.7 : RPT-50336)

雌性カニクイザルに本薬/CEを0/0¹¹、7.5/0.1、33.5/0.45及び150/2 mg/kg/日の用量で9ヵ月間強制経口投与した試験で、7.5/0.1 mg/kg/日以上で卵巣の重量増加・嚢胞状卵胞、子宮の重量減少・小型化・萎縮、子宮頸部の萎縮、膣の上皮萎縮がみられ、150/2 mg/kg/日で肝臓の重量増加が認められた。これらの変化のほとんどが本薬の単独投与時にみられるものであり、併用投与に起因する新たな毒性影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) がん原性について

機構は、マウス及びラットのがん原性試験で認められた卵巣の顆粒膜細胞腫について、ヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。げっ歯類においては視床下部-下垂体-卵巣系の不均衡によるLHやFSHの上昇によって、卵巣の顆粒膜細胞腫が誘発されることから、がん原性試験で認められた顆粒膜細胞腫の発生率の増加は、本薬のERアンタゴニスト作用による視床下部及び下垂体でのエストロゲンフィードバック機構の阻害に伴ったゴナドトロピン分泌の亢進によって生じたものと考えられる (Long GG, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 2001; 29: 716-726、McConnell RF, *Safety requirements for contraceptive steroid*, ed. By Michal F, Cambridge University Press, Cambridge, 1987; 211-227)。ゴナドトロピン分泌亢進は、エストラジオール分泌亢進とともに嚢胞状卵胞の形成に関与しており、嚢胞状卵胞中の顆粒膜細胞の過形成を誘発し、顆粒膜細胞は最終的に腫瘍化すると考えられるが、閉経後女性においては血中エストロゲン濃度が極めて低く、LH濃度も高いためにゴナドトロピン刺激に対する感受性が低下していると推測されることから、このような機序での顆粒膜細胞の増殖は考え難く、さらに本剤の海外第Ⅲ相試験 (301-WW試験) においても嚢胞状卵胞 (超音波検査において20 mm以上の直径に基づく) の発生率にプラセボ群と本剤群で差が認められていないことから、顆粒膜細胞腫の発生については閉経後女性への外挿性に乏しく、本薬の臨床上のリスクを示唆するものではないと考える。なお、類薬であるラロキシフェンについてもげっ歯類で同様な腫瘍の発生が示されているが (Summary basis of approval, raloxifene. NDA 020-815)、臨床使用において卵巣嚢胞や卵巣腫瘍の発生率の増加は認められていない。

機構は、OVX加齢サルにおける18ヵ月間投与試験で認められた腎細胞癌について、本薬投与との関連性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。サルにおける実験発がんでは、遺伝毒性物質であるサイカシンとその代謝物であるメチルアゾキシメタノール酢酸による腎腫瘍の誘発に7～24年を要し、また、放射線の高曝露によって誘発される腫瘍の発生には4～24年超の潜伏期があることから、一般に非ヒト霊長類での腫瘍発生には長期間を必要とすると考えられ、本薬の18ヵ月間投与によって腎腫瘍が形成される可能性は低いと考える。また、サルの1～9ヵ月間反復投与試験において本薬投与に起因する尿細管傷害や増殖性病変などの腎病変は観察されず、さらに当該試験で本薬投与による腫瘍発生を示唆する変化（細胞増殖活性の亢進やDNA付加体形成）が認められなかったことから、本薬投与と腫瘍発生との関連はなく、腎細胞癌は自然発生性であると考ええる。

(2) 鉍質沈着について

機構は、ラットの反復投与試験及びがん原性試験で認められた腎の鉍質沈着について、ヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を長期投与した場合に腎臓の皮髄境界部に認められた鉍質沈着は雄ラットに特異的であり、この鉍質沈着はエストロゲン依存性の腎石灰沈着症として報告（Geary CP & Cousins FB, *Br J Exp Path*, 1969; 50: 507-515、Peter CP, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 1986; 14: 91-100、Ritskes-Hoitinga J, *et al.*, *J. Nutrition*, 1992; 122: 1682-1692）されている。本剤の海外第Ⅲ相試験（301-WW及び300-GL試験）の併合解析において、腎結石はプラセボ群の0.1 %（2/2195例）及び本剤20 mg群の0.2 %（5/2208例）でみられたが、本剤40 mg群（2191例）及びラロキシフェン群（2160例）では認められず、また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では、本薬投与に起因する血清中カルシウムやリンの変化や、その他の鉍質沈着の原因となるような血清中電解質の異常は認められなかったことから、ヒトにおけるリスクは低いと考える。

(3) 胎児毒性及び催奇形性について

機構は、生殖発生毒性試験で認められた胎児毒性及び催奇形性について、ヒトにおけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床での曝露量と同程度又はそれを下回る曝露量において、ラットでは胎児生存数の低下、骨化遅延及び胎児体重の減少、ウサギでは胎児の心室中隔欠損及び骨格発達異常が認められた。これらの胚・胎児に対する作用は、ラロキシフェン（Hoyt JA, *et al.*, *Reprod Toxicol*, 1998; 12: 233-245）、イドキシフェン（Treinen KA, *et al.*, *Tox Sci*, 1998; 41: 199-207）及びラソフォキシフェン（Terry KK, *et al.*, *Birth Defect Res (Part B)*, 2004; 71: 150-160）で報告されているものと同様であり、いずれも薬理作用であるERアンタゴニスト作用に起因すると推察されるが、本薬の対象患者が閉経後女性であることから、臨床使用における生殖発生毒性の懸念は低いと考える。

機構は、本薬のがん原性、胎児毒性及び催奇形性について添付文書において適切に注意喚起するように求めたところ、申請者によって適切な対応がなされたことから、毒性に関して特段の問題はないと判断し、以上の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発においては、カプセル剤及びフィルムコーティング錠に加えて、当該フィルムコーティング錠をカプセルに充てんした TIC (Tablet in Capsule) が使用され、臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は表 2 のとおりであった。なお、国内申請製剤はフィルムコーティング錠（20 mg）である。

表 2 臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤（本薬の含量）	開発の相（試験名）	
	海外	国内
カプセル剤（0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、20 mg）	第 I 相（100-US、101-US）	—
TIC（2.5 mg、5 mg、10 mg）	—	第 I 相（114-JA）
TIC（20 mg）	第 I 相（112-EU、121-US、131-US） 第 II 相（200-BR） 第 III 相（301-WW、300-GL）	第 I 相（114-JA、124-JA） 第 II 相（207-JA）
TIC（40 mg）	第 III 相（301-WW、300-GL）	第 II 相（207-JA）
フィルムコーティング錠（20 mg、40 mg）	第 I 相（128-US）	—

—：該当なし

ヒト血漿中濃度の定量には HPLC/蛍光法又は LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限は本薬未変化体について ■ pg/mL（HPLC/蛍光法）、■ pg/mL（HPLC/蛍光法及び LC/MS/MS 法）又は ■ pg/mL（HPLC/蛍光法）、本薬未変化体及び抱合体（以下、「総 TSE-424」）について ■ pg/mL 又は ■ pg/mL（いずれも HPLC/蛍光法）であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター、代謝物分析には HPLC/放射能検出器法、LC/MS 法及び LC/MS/MS 法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外臨床薬理試験（128-US）の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床薬理試験（111-EU、102-FR、127-US、129-US）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1：CSR-40533、111-EU 試験<20■年■月～■月>参考資料）

外国人健康閉経後女性を対象に、本薬の錠剤及びカプセル剤の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを検討するため、無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期、2 期及び 3 期に、フィルムコーティング錠又はカプセル剤 10 mg を単回経口投与又は静注剤 3 mg を 30 分間静脈内投与とされた。各期の間のウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

治験薬が投与された 18 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、静脈内投与時の本薬未変化体の CL(平均値±標準偏差)は 0.4 ± 0.1 L/h/kg、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは錠剤及びカプセル剤のいずれも 6.2 %であった。本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比(カプセル剤/錠剤)とその 90 %信頼区間は、0.80 [0.69, 0.93] 及び 0.99 [0.88, 1.11] であり、 $t_{\max}$ (平均値)はカプセル剤(2.3 時間)と比較して錠剤(1.5 時間)で短縮した。血漿中濃度推移において第 2 のピークが認められた。

安全性について、最も高頻度に発現した有害事象は頭痛であった(錠剤投与後 1 例、カプセル剤投与後 3 例)。死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(2) 高脂肪食及び制酸剤の影響評価試験(5.3.1.1 : CSR-52314、102-FR 試験<20 年 月 ~20 年 月>参考資料)

外国人健康閉経後女性を対象に、本剤単回投与時の薬物動態に及ぼす高脂肪食及び制酸剤併用投与の影響を検討するため、無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期、2 期及び 3 期に、フィルムコーティング錠(40 mg)を朝絶食下若しくは高脂肪朝食摂取後単回経口投与又はフィルムコーティング錠(40 mg)及び制酸剤(水酸化アルミニウム 460 mg 及び水酸化マグネシウム 400 mg)を朝絶食下併用投与とされた。各期の間のウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

治験薬が投与された 30 例全例が安全性解析対象とされ、このうち有害事象のため治験を中止した 1 例を除く 29 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、絶食下及び高脂肪食摂取後投与における本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均比(高脂肪食摂取後/絶食下)とその 90 %信頼区間は、1.77 [1.50, 2.07] 及び 1.71 [1.52, 1.92] であり、 $t_{\max}$ (平均値)は絶食下投与(1.5 時間)と比較して高脂肪食摂取後投与(2.3 時間)で遅延した。絶食下単独及び制酸剤併用投与における本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均比(併用/単独)とその 90 %信頼区間は、0.92 [0.78, 1.08] 及び 1.07 [0.96, 1.19] であった。

安全性について、高脂肪食摂取後の投与後、1 例の被験者に 2 件の片頭痛(中等度、高度各 1 件)が発現し治験中止となったが、治験薬との因果関係は否定された。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 高脂肪食の影響評価試験(5.3.1.1 : CSR-58603、127-US 試験<20 年 月 ~ 月>参考資料)

外国人健康閉経後女性を対象に、本剤単回投与時の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び 2 期に、本剤 20 mg(申請製剤)を朝絶食下又は高脂肪朝食摂取後単回経口投与とされた。各期の間のウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

治験薬が投与された 28 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均比（高脂肪食摂取後/絶食下）とその 90 %信頼区間は、1.28 [1.09, 1.51] 及び 1.22 [1.15, 1.30] であり、 $t_{\max}$ （平均値）は絶食下投与（1.8 時間）と比較して高脂肪食摂取後投与（3.3 時間）で遅延した。

安全性について、最も高頻度に発現した有害事象は頭痛であった（高脂肪食摂取後投与後 3 例）。死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

（4）標準脂肪食の影響評価試験（5.3.1.1：CSR-58604、128-US 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康閉経後女性を対象に、本剤反復投与時の薬物動態に及ぼす標準脂肪食の影響を検討するため、無作為化非盲検 4 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg（申請製剤）又は 40 mg をそれぞれ朝絶食下又は標準脂肪朝食摂取後に 7 日間経口投与とされた。各期の間のウォッシュアウト期間は 10 日間とされた。

治験薬が投与された 41 例（20 mg 群 20 例、40 mg 群 21 例）全例が安全性解析対象とされ、このうち血液検体が得られなかった 40 mg 群の 1 例を除く 40 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC（投与 1 日目では $AUC_{0-\infty}$ 、投与 7 日目では AUC_{ss} ）の幾何最小二乗平均比（標準脂肪食摂取後/絶食下）とその 90 %信頼区間は、投与 1 日目の 20 mg では 1.48 [1.24, 1.77] 及び 1.49 [1.33, 1.67]、40 mg では 1.49 [1.25, 1.77] 及び 1.48 [1.30, 1.68] であり、投与 7 日目の 20 mg では 1.42 [1.21, 1.67] 及び 1.35 [1.21, 1.49]、40 mg では 1.38 [1.18, 1.61] 及び 1.36 [1.23, 1.49] であった。

安全性について、重篤な有害事象として本剤 20 mg を標準脂肪食摂取後に投与した 1 例に肝機能検査値異常が発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）とされた。死亡及び有害事象による中止例は認められなかった。

<審査の概略>

食事の影響について

機構は、食事の影響評価試験（102-FR、127-US、128-US 試験）において、食後投与により本薬未変化体の曝露量が増加したことから、曝露量の増加が臨床において問題とならないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。申請製剤を用いた 127-US 試験及び 128-US 試験において、食後投与により $C_{\max}$ はそれぞれ 28 %及び 42 %、AUC はそれぞれ 22 %及び 35 %増加したが、食後投与により曝露量が減少した被験者もわずかではあるが認められた。国内第 II 相試験（207-JA）において、本剤 40 mg 投与における安全性が確認されていること、投与 24 週後の定常状態での血漿中濃度が低かった患者においても、他の患者と同様の有効性が認められていること、全被験者の約 76～80 %が食後投与であった海外第 III 相試験（300-GL）において、定常状態での血漿中濃度に用量相関性が認められており、治験薬の投与と食事のタイミングの違いによる見かけの全身クリアランス（CL/F）の違いは認められなかったこと、海外第 III 相試験（301-WW、300-GL）において本剤 20 mg 投与と 40 mg 投与の安全性及び有効

性が同様であったことから、臨床用量（20 mg）投与時の食事の影響が臨床において問題となる可能性は低いと考える。

機構は、日本人を対象とした食事の影響評価試験を実施しなかったことについて、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。治験薬の投与と食事のタイミングを規定しなかった 300-GL 試験では本剤 20 mg 群の 80 %が食後投与であり、同様に規定しなかった 207-JA 試験においても、日本人の一般的な慣習（食後に服用）から、多くは食後投与であったと推察される。300-GL 試験及び 207-JA 試験の本剤 20 mg 群の定常状態での血漿中濃度の分布に大きな差は認められなかったことから、改めて日本人を対象に食事の影響評価試験を行う必要はないと判断した。

機構は、最終製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は高脂肪食よりも標準脂肪食で大きかったことから、国内外の食事内容の相違を踏まえると、提出された臨床試験成績から日本人における最終製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について考察することは困難であるものの、より大きな食事の影響がみられた 102-FR 試験において用いられたフィルムコーティング錠の TIC を使用した 207-JA 試験及び 300-GL 試験における血漿中濃度、207-JA 試験、301-WW 試験及び 300-GL 試験における有効性及び安全性のデータ等を踏まえ、食事の影響が臨床において問題となる可能性は低いとの申請者の回答は了承できると判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験（114-JA、124-JA 試験）、海外第 I 相試験及び臨床薬理試験（100-US、101-US、112-EU、121-US、131-US 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験及び臨床薬理試験（108-US、103-US、123-CI、106-SP、125-EU、126-EU 試験）の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（4.2.2.3、4.2.2.4、4.2.2.6）の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（4.2.2.3：GTR-31509、4.2.2.3：RPT-45466、45467、55854、4.2.2.4：GTR-31954、37961、4.2.2.4：RPT-42416、49996、4.2.2.6：RPT-58132）

ヒトにおける本薬未変化体（500 ng/mL）の平均血漿タンパク結合率（平衡透析法）は 99.9 % であり、本薬の ^{14}C 標識体（811～1252 ng eq/mL）の平均血漿タンパク結合率（超遠心法）は 98.9～99.4 %であった。閉経後女性及び妊娠可能な女性における本薬の ^{14}C 標識体（100～2000 ng eq/mL）の平均血漿タンパク結合率（超遠心法）は 99.3～96.2 %及び 98.9～95.8 %であり、添加濃度の上昇に伴い低下する傾向がみられた。非妊娠女性における本薬の ^{14}C 標識体（100 ng eq/mL）の平均血漿タンパク結合率（超遠心法）は、未処置及び熱処理（60℃、1 時間）後のいずれの血漿についても 99.3 %であった。閉経後女性の血漿中における本薬の ^3H 標識体（3.7 ng/mL）の平均血漿タンパク結合率（超遠心法）は、ワルファリン（7000 ng/mL）、ジアゼパム（500 ng/mL）又はジゴキシン（2 ng/mL）の共存下では 97.2～97.5 %であり、非共存下

では 97.2 %であった。一方、ワルファリンの ^3H 標識体 (1000 ng/mL)、ジアゼパムの ^{14}C 標識体 (410 ng/mL) 及びジゴキシンの ^3H 標識体 (0.5 ng/mL) の平均血漿タンパク結合率 (超遠心法) は、本薬 (12.5 ng/mL) の共存下では 98.7 %、97.2 %及び 32.0 %であり、非共存下では 98.7 %、97.1 %及び 30.8 %あった。

ヒト肝スライスを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (53~63 μM) の代謝を検討した結果、バゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体が主に生成した。ヒト肝、腎及び小腸ミクロソームを用いて本薬 (50 μM) の代謝を検討した結果、ヒト肝ミクロソームではバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体、ヒト腎ミクロソームではバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体が主に生成した。ヒト肝ミクロソームにおけるバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体生成量並びにヒト小腸ミクロソームにおけるバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体生成量は少なかった。ヒト UGT (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A9、1A10 及び 2B7) 発現ミクロソームを用いて本薬 (10 μM) のグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種を検討した結果、バゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体は主に UGT1A1 及び 1A10、バゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体は主に UGT1A10 により生成した。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬未変化体及び代謝物 (1~100 μM) の CYP に対する阻害作用を検討した結果、CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する IC_{50} 値は、本薬未変化体では >100、50、25、7.5 及び 8 μM 、バゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体では CYP2D6 について 100 μM 、CYP3A4 について 85 μM 、それ以外の CYP 分子種について >100 μM であり、バゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体では CYP2D6 について 85 μM 、それ以外の CYP 分子種について >100 μM であった。

ヒト CMV を用いてバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体 (25~600 μM) の胆汁排泄を検討した結果、ヒト CMV への取り込み活性は 80 μM 以下ではバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体が、300 μM 以上ではバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体がより高かった。

(2) 臨床薬物動態試験

1) 健康閉経後女性における薬物動態

① 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1 : CSR-56881、114-JA 試験<20 年 月~ 月>)

日本人健康閉経後女性を対象に、本剤単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照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、ステップ 1 から 6 において、本剤 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 及び 80 mg を朝絶食下に単回経口投与とされた。各ステップにおいて、本剤群に 8 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

治験薬が投与された 60 例全例が安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 48 例全例が薬物動態解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量

の増加に伴い増加した。いずれの用量においても、尿中に本薬未変化体は検出されず、総 TSE-424 の累積尿中排泄率も 1 %未満であった。

表 3 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	V _Z /F (L/kg)	t _{1/2} (h)
本剤 2.5 mg 群	0.9±0.4	2.1±1.1	11±5	4.4±3.5	205±143	35±19
本剤 5 mg 群	1.2±0.2	2.1±1.4	19±7	4.9±1.7	219±95	30±10
本剤 10 mg 群	3.1±1.5	2.4±1.9	44±15	4.2±0.9	145±54	24±8
本剤 20 mg 群	4.0±1.3	3.0±3.1	75±23	5.6±1.9	182±46	23±6
本剤 40 mg 群	8.2±2.7	1.7±1.5	150±61	5.9±2.9	209±84	25±6
本剤 80 mg 群	12.4±3.7	2.4±2.7	276±126	7.5±4.8	256±154	25±5

平均値±標準偏差

CL/F：見かけの全身クリアランス、V_Z/F：終末相における見かけの分布容積

安全性について、有害事象は 8 例 11 件（プラセボ群：頭痛 2 例、蕁麻疹 1 例、本剤 2.5 mg 群：上腹部痛 1 例、本剤 10 mg 群：上腹部痛/嘔吐/頭痛 1 例、本剤 20 mg 群：丘疹 1 例、本剤 80 mg 群：頭痛/細胞診異常 1 例、頭痛 1 例）認められ、プラセボ群及び本剤 80 mg 群の頭痛（計 4 例）及び蕁麻疹は副作用とされた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

② 国内第 I 相反復投与試験（5.3.3.1：CSR-56882、124-JA 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人健康閉経後女性を対象に、本剤反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照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、ステップ 1 から 3 において、本剤 20 mg、40 mg 及び 60 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与¹²とされた。各ステップにおいて、本剤群に 9 例、プラセボ群に 3 例が無作為に割り付けられた。

治験薬が投与された 36 例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱（除外基準抵触）が認められた本剤 60 mg 群の 2 例を除く 34 例が安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 25 例が薬物動態解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。本剤 60 mg 群における C_{max} 及び AUC は本剤 40 mg 群とほぼ同様の値であった。血漿中濃度推移において投与 4～6 時間後に第 2 のピークが認められた。

表 4 反復経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{ss} (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)
	day1	day14	day1	day14	day14
本剤 20 mg 群	3.6±1.0	6.3±1.7	40±13	91±33	4±1
本剤 40 mg 群	8.4±4.1	11.8±3.8	85±38	177±71	5±2
本剤 60 mg 群	9.6±4.0	13.6±5.3	108±59	173±97	8±4

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 5 例 7 件（本剤 20 mg 群：鼻咽頭炎 1 例、膈分泌物 1 例、本剤 40 mg 群：腹痛/血圧上昇 1 例、本剤 60 mg 群：背部痛 1 例、腹部不快感 1 例 2 件）認

¹² day1 及び day14 では朝絶食下に経口投与とされた。

められ、膣分泌物及び腹部不快感は副作用とされた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

③ 海外第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1 : CSR-34914、100-US 試験<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康閉経後女性を対象に、本剤単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照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、ステップ 1 から 12 において、本剤 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、45 mg、60 mg、90 mg 及び 120 mg を朝絶食下に単回経口投与とされた。各ステップにおいて、本剤群に 7 例、プラセボ群に 3 例が無作為に割り付けられた。

治験薬が投与された 120 例全例が安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 84 例全例が薬物動態解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量の増加に伴い増加した。

表 5 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	V_z/F (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 0.1 mg 群	0.06±0.03	6.3±12.6	—	—	—	—
本剤 0.5 mg 群	0.12±0.03	1.6±0.4	—	—	—	—
本剤 1 mg 群	0.26±0.10	2.3±1.8	2±1	5.5±5.0	179±104	51±42
本剤 2.5 mg 群	0.67±0.18	1.6±0.6	9±3	4.2±1.8	216±110	37±13
本剤 5 mg 群	1.02±0.41	3.4±1.9	19±8	4.0±2.2	170±63	32±10
本剤 10 mg 群	2.00±1.02	3.4±2.4	29±16	6.2±3.4	239±170	27±7
本剤 20 mg 群	3.1±1.4	1.2±0.4	47±19	6.1±1.7	288±215	32±18
本剤 30 mg 群	7.1±2.1	2.0±1.8	123±61	4.3±2.9	196±138	33±19
本剤 45 mg 群	9.5±2.6	1.2±0.3	161±82	4.4±1.3	161±60	25±5
本剤 60 mg 群	13.0±2.3	1.5±1.0	176±70	5.4±2.3	230±115	31±13
本剤 90 mg 群	14.7±5.4	2.6±1.7	211±87	6.6±4.4	286±117	34±17
本剤 120 mg 群	19.9±6.9	2.0±1.0	329±156	5.7±3.3	285±59	44±22

平均値±標準偏差、—：算出せず

安全性¹³について、有害事象はプラセボ群で 36 例中 20 例、本剤群で 84 例中 50 例 (0.1 mg 群 2 例、0.5 mg 群 3 例、1 mg 群 4 例、2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 6 例、10 mg 群 5 例、20 mg 群 6 例、30 mg 群 4 例、45 mg 群 6 例、60 mg 群 4 例、90 mg 群 2 例、120 mg 群 5 例) 認められた。多く認められた有害事象は頻脈 (頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈) (19 例)、頭痛 (14 例)、投与部位反応 (14 例) 及び斑状出血 (11 例) であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

④ 海外第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1 : CSR-35054、101-US 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>)

外国人健康閉経後女性を対象に、本剤反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照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、ステップ 1 から 7 において、本剤 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、

13 試験期間中の全ての有害事象について集計された。なお、他の試験について、特に言及しない場合は試験治療下での有害事象について記載している。

40 mg 及び 80 mg を 30 日間 1 日 1 回経口投与¹⁴とされた。ステップ 1 及び 2 では本剤群に 13 例、プラセボ群に 3 例が、ステップ 3～7 では本剤群に 12 例、プラセボ群に 3 例が無作為に割り付けられた。

治験薬が投与された 107 例全例が安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 86 例全例が薬物動態解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。5～80 mg の用量において、 C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い増加した。day7 までに定常状態に達し、定常状態時の血漿中濃度は day1 のほぼ 2 倍であった。 $t_{1/2}$ は 25～30 時間であった。

表 6 反復経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-1} (ng·h/mL)	AUC_{ss} (ng·h/mL)		CL/F (L/h/kg)	
	day1	day14	day30	day1	day14	day30	day14	day30
本剤 1 mg 群	0.3±0.1	0.5±0.2	0.5±0.2	2±1	5±2	4±2	4±2	4±2
本剤 2.5 mg 群	0.6±0.2	0.9±0.3	0.9±0.2	5±2	11±4	11±4	4±2	4±2
本剤 5 mg 群	0.8±0.3	1.7±0.6	1.5±0.6	8±4	21±10	21±11	4±2	5±2
本剤 10 mg 群	1.8±0.7	3.5±1.6	2.9±1.2	17±7	45±26	39±19	4±1	4±2
本剤 20 mg 群	5.7±2.9	7.7±3.2	7.2±3.4	35±17	84±37	95±51	4±2	4±2
本剤 40 mg 群	8.4±2.6	13.7±3.8	12.9±4.1	68±23	173±53	167±59	4±1	4±2
本剤 80 mg 群	14.2±5.5	23.4±6.0	21.8±5.5	134±80	399±122	335±119	4±2	4±2

平均値±標準偏差

薬力学について、尿中 NTX のベースラインからの変化量は最大約-20 %であり、 IC_{50} 値は約 0.5 ng/mL、 IC_{90} 値は約 1 ng/mL であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 21 例中 14 例、本剤群で 86 例中 56 例（1 mg 群 9 例、2.5 mg 群 7 例、5 mg 群 7 例、10 mg 群 8 例、20 mg 群 8 例、40 mg 群 9 例、80 mg 群 8 例）に認められた。重篤な有害事象として基準値上限の 10 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）値が本剤 80 mg 群の 1 例に認められ、副作用とされた。治験中止に至った有害事象は 5 例（プラセボ群 1 例：膣出血、本剤 1 mg 群 1 例：高血圧、本剤 5 mg、40 mg、80 mg 群各 1 例：肝機能検査値異常）に認められた。死亡は認められなかった。

⑤ Thorough QTc 試験 (5.3.4.1 : CSR-62492、131-US 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康閉経後女性を対象に、本剤単回投与時の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、プラセボ（二重盲検下）及びモキシフロキサシン（非盲検下）対照無作為化 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期、2 期、3 期及び 4 期に、プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）、本剤 20 mg 又は 120 mg を朝絶食下に単回経口投与とされた。各期の間のウォッシュアウト期間は 14 日間とされた。

治験薬が投与された 70 例全例が安全性解析対象とされ、このうち実薬未投与例 6 例（除外基準抵触による治験中止 5 例、被験者の都合による治験中止 1 例）を除く 64 例が心電図

¹⁴ day1、day14 及び day30 では朝絶食下に経口投与とされた。

データ及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の $t_{\max}$ (中央値) 及び $C_{\max}$ (平均値) は、本剤 20 mg 群では 1 時間及び 5.71 ng/mL、本剤 120 mg 群では 1.5 時間及び 20.3 ng/mL であった。

心電図について、QTcN 間隔 (母集団値に基づく補正)、QTcF 間隔及び QTcB 間隔のベースラインからの変化値のプラセボとの差の 90 %信頼区間の上限値は、本剤 20 mg 及び 120 mg 投与ではすべての評価時点で 10 msec を下回り、モキシフロキサシン投与では投与 12 時間後までのすべての評価時点で 10 msec を上回った。

安全性について、有害事象 (モキシフロキサシン投与後に無力症を発現) により 1 例が治験を中止した。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

⑥ マスバランス試験 (5.3.3.1 : CSR-35055、103-US 試験<19 年 月>参考資料)

外国人健康閉経後女性を対象に、本薬の ^{14}C 標識体単回投与時の代謝物及び排泄経路を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 20 mg を朝絶食下に単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 6 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 1、4、8 及び 24 時間後の血漿中濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、本薬未変化体について 5.4 ± 3.0 、 2.4 ± 1.0 、 1.4 ± 0.4 及び 0.6 ± 0.3 ng eq/mL、バゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体について 64.4 ± 28.8 、 33.4 ± 14.5 、 19.1 ± 5.0 及び 8.3 ± 4.2 ng eq/mL であった。バゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体は、すべての測定時点において約 0~18.4 % (血漿中放射能に対する割合) 認められた。投与 10 日後までに投与放射能の平均 84.7 % が便中、平均 0.81 % が尿中に回収され、投与 96 時間後までの便中の主な放射性成分は本薬未変化体であった。

安全性について、有害事象は 2 例 2 件 (排尿困難、失神) 認められ、いずれも副作用とされた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 閉経後骨粗鬆症患者における薬物動態

① 国内用量反応試験 (5.3.5.1-1 : CSR-70995、207-JA 試験<20 年 月~20 年 月>ブリッジング試験)

日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤投与時の用量反応性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザイン、有効性及び安全性成績については、「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 第 II 相試験 2) 国内用量反応試験」の項を参照)。

投与 24 週後¹⁵⁾の本薬未変化体の血漿中トラフ濃度は、本剤 20 mg 群で 2452.8 ± 1489.1 pg/mL (n=129)、本剤 40 mg 群で 4580.4 ± 2645.7 pg/mL (n=121) であり、カテゴリー間 (最

15 治験薬を服薬して来院した場合、前日若しくは前々日未服薬の場合、又は前日若しくは前々日の服薬時刻が不明の場合、次回来院時以降、52 週までに採血することとされたため、投与 24 週後以外に測定されたデータも含む

小値～25 %、25 %～中央値、中央値～75 %、75 %～最大値) で腰椎及び大腿骨の骨密度、並びに骨代謝マーカーの投与 2 年後又は中止時における変化率に大きな違いは認められなかった。

3) 特別な患者集団における薬物動態

① 肝機能障害者における薬物動態の検討 (5.3.3.1 : CSR-43639、112-EU 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康閉経後女性及び肝機能障害を有する外国人健康閉経後女性を対象に、本剤単回投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を朝絶食下に単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 36 例 (健康被験者: 18 例、肝機能障害被験者: Child-Pugh A、B、C 各 6 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。肝機能障害被験者における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} は健康被験者よりも高かった。

表 7 本剤 20 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康被験者 (n=18)	Child-Pugh A 被験者 (n=6)	Child-Pugh B 被験者 (n=6)	Child-Pugh C 被験者 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	3.76±1.64 (43.5)	6.16±2.89 (46.9)	4.76±1.74 (36.5)	5.44±5.55 (102.0)
t_{max} (h)	1.9±1.4 (1.0～6.0)	1.1±0.2 (1.0～1.5)	2.6±2.7 (1.0～8.0)	2.8±1.8 (1.5～6.0)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	54.8±18.9 (34.5)	169±156 (92.1)	114±38.8 (34.1)	215±181 (84.2)
CL/F (L/h)	395±135 (34.0)	214±148 (69.3)	190±76 (40.1)	116±53 (45.8)
$t_{1/2}$ (h)	32.0±9.4 (29.2)	37.5±25.3 (67.5)	34.6±1.6 (4.6)	49.7±5.7 (11.5)

平均値±標準偏差 (%変動係数、 t_{max} は範囲)

安全性について、有害事象は 36 例中 5 例に認められ、肝機能障害被験者では Child-Pugh A 被験者の 1 例に尿路感染が認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

② 年齢及び腎機能の影響評価試験 (5.3.3.1 : CSR-51806、121-US 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人閉経後女性を対象に、本剤単回投与時の薬物動態に及ぼす年齢及び腎機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を朝絶食下に単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 26 例 (高齢被験者: 初老期 (51～64 歳)、中老年期 (65～74 歳)、老年期 (75 歳以上) 各 8 例、高度腎機能障害被験者¹⁶: 2 例) 全例が薬物動態及び安全性及解析対象とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。 AUC_{0-t} は加齢とともに増加した。24 時間尿クレアチニンクリアランス (以下、「 CL_{CR} 」)¹⁷ に対して CL/F をプロ

¹⁶ 年齢に関する選択基準は 35～75 歳

¹⁷ 初老期、中老年期、老年期被験者の CL_{CR} (平均値±標準偏差) は 94.7±9.2、69.1±19.4、63.7±19.2 mL/min、2 例の高度腎機能障害被験者の CL_{CR} は 36.0、32.0 mL/min であった

ットしたとき、軽微な正の勾配が示された。

表8 本剤 20 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	初老期被験者 (51～64 歳)	中老期被験者 (65～74 歳)	老年期被験者 (75 歳以上)	高度腎機能障害 被験者
C _{max} (ng/mL)	3.76±1.23 (32.8)	3.87±1.67 (43.2)	5.03±1.18 (23.4)	2.45、6.15
t _{max} (h)	2.3±2.3 (0.5～6.0)	2.5±2.2 (1.0～6.0)	2.4±2.2 (1.0～6.0)	1.0、2.0
AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	52.1±26.0 (49.9)	76.1±24.6 (32.3)	121±59.7 (49.5)	39.6、138.7
CL/F (L/h)	414±203 (48.9)	260±101 (38.7)	166±94 (56.8)	401、122
t _{1/2} (h)	32.0±5.7 (17.7)	30.7±6.9 (22.5)	45.6±25.5 (55.9)	47.4、37.0

平均値±標準偏差 (%変動係数、t_{max} は範囲)、高度腎機能障害被験者は 2 例の値

安全性について、有害事象は初老期被験者 3 例、中老期被験者 2 例、老年期被験者 5 例に認められ、このうち初老期被験者 1 例（腹痛/下痢/鼓張）、中老期被験者 1 例（高カリウム血症）、老年期被験者 2 例（頭痛）は副作用とされた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 薬物相互作用試験 (5.3.3.1 : CSR-37791、106-SP 試験<19 年 月～20 年 月>、CSR-56919、125-EU 試験<20 年 月～ 月>、CSR-50676、126-EU 試験<20 年 月～ 月>いずれも参考資料)

外国人健康閉経後女性を対象に、薬物相互作用試験が実施された。それらの結果は、表 9 のとおりであった。

表9 薬物相互作用試験の結果

試験名	用量	相互作用を検討した薬物 (併用用量)	測定対象	C _{max} 比 ^{a)} [90 %信頼区間]	AUC ^{b)} 比 ^{a)} [90 %信頼区間]
106-SP	20 mg	イブプロフェン (600 mg)	本薬未変化体 n=11	1.18 [0.96, 1.44]	1.07 [0.85, 1.35]
			イブプロフェン n=12	1.06 [0.92, 1.22]	1.00 [0.94, 1.07]
125-EU	40 mg	アジスロマイシン (250 mg)	本薬未変化体 n=30	1.06 [0.97, 1.17]	0.85 [0.78, 0.93]
126-EU	40 mg	アトルバスタチン (20 mg)	本薬未変化体 n=30	0.97 [0.91, 1.04]	1.06 [1.01, 1.11]
			アトルバスタチン n=30	0.86 [0.78, 0.96]	1.00 [0.95, 1.06]
			オルトヒドロキシ アトルバスタチン n=30	0.82 [0.75, 0.90]	0.92 [0.86, 0.99]
			総活性型 アトルバスタチン n=30	0.82 [0.75, 0.89]	0.88 [0.82, 0.94]

a) : 幾何最小二乗平均値の比

b) : 126-EU 試験の本薬未変化体のみ AUC_{ss}、他は AUC₀₋₄

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態の比較について

国内外の薬物動態を検討した第 I 相試験 (100-US、114-JA、101-US、124-JA 試験) の成績から、日本人と外国人の薬物動態に相違が認められたことについて、申請者は、100-US 試験と 114-JA 試験の比較において、体重により補正した場合は薬物動態パラメータに有意差は認められないこと、個々の被験者の薬物動態のばらつきの範囲は国内外で重複していることか

ら、国内外の薬物動態に明確な差はないと説明している。

機構は、試験デザイン等の相違が薬物動態の比較結果に及ぼした影響について説明した上で、臨床用量（20 mg）投与時に認められた国内外の薬物動態の相違が有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。各臨床試験で使用したすべての製剤は投与後速やかに薬物が溶出する製剤であること、血漿中濃度の測定に用いた分析法は分析法バリデーションにより定量範囲内での妥当性が評価・確立されていること、薬物動態解析のための採血ポイントはほとんど同じであり、同一のプログラムを用いて解析を行っていることから、使用した製剤、分析法、測定機関及び試験デザインの相違は薬物動態の比較結果に影響しなかったと考える。国内 207-JA 試験及び海外 300-GL 試験における定常状態時（207-JA 試験：投与 6 ヶ月後、300-GL 試験：投与 3 ヶ月後、6 ヶ月後及び 24 ヶ月後）の血漿中濃度はばらつきが大きいものの、用量の増加とともに上昇しており、両試験において 40 mg までの用量相関性を確認できており、国内 207-JA 試験及び海外 301-WW 試験における有効性及び安全性に国内外で問題となるような相違は認められなかった。

機構は、UGT1A1 及び UGT1A10 の遺伝多型が国内外の薬物動態の比較結果に及ぼした影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。UGT1A1 については、遺伝子のプロモーター領域の TATA 配列中の通常 6 回の TA リピートが 7 回となっている遺伝多型の頻度が最も高く、アフリカ系アメリカ人では約 0.446、白人では約 0.388 の頻度であるのに対して、日本人を含むアジア人では約 0.070～0.130 と低く、人種差が認められている（Kaniwa N, *et al.*, *Drug Metab Dispos*, 2005; 33: 458-465, Saeki M, *et al.*, *Pharmacogenomics J*, 2006; 6: 63-75, Han JY, *et al.*, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2237-2244）。酵素活性は野生型（6/6 型）と比較して 6/7 型ではやや減少し、7/7 型では有意に減少することから、106-SP 試験において被験者の UGT1A1 の遺伝子型を同定し、本剤単独投与又はイブプロフェンとの併用投与時の薬物動態特性と遺伝子型との相関を検討した。その結果、12 例の被験者の遺伝子型は、6/6 型が 6 例（50 %）、6/7 型が 5 例（42 %）、7/7 型が 1 例（8 %）であったが、遺伝子型と薬物動態パラメータの間に相関は認められなかった。UGT1A10 については、酵素活性を減少させる一塩基多型が報告されているが（Elahi Abul, *et al.*, *Cancer*, 2003; 98: 872-880）、本薬の代謝に関与する UGT 分子種は UGT1A10 だけではなく、UGT1A1 及び UGT1A9 も関与すること、UGT1A10 は腸管に発現しているがヒト小腸ミクロソームの 4' 及び 5'-グルクロン酸抱合活性は低かったことから、UGT1A10 の遺伝多型が本薬の薬物動態に临床上重要な変化をもたらす可能性は低いと考えられる。以上より、UGT1A1 及び UGT1A10 の遺伝多型が本薬の薬物動態に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、小腸や肝臓での初回通過効果に国内外で临床上重要な相違が生じる可能性も低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の血漿中濃度には大きな個体間変動が認められ、本薬の代謝酵素の遺伝多型等が国内外の薬物動態の比較結果に影響している可能性も完全には否定できないことから、100-US、114-JA、101-US、124-JA 試験の成績から国内外の薬物動態の

類似性を結論付けることは困難と考える。しかしながら、207-JA 試験及び 300-GL 試験における本薬の血漿中濃度、207-JA 試験及び 301-WW 試験における有効性及び安全性のデータ等を踏まえると、臨床用量における国内外の薬物動態の相違が本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考え、回答を了承した（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 臨床データパッケージについて 4) ～6)」の項を参照）。

(2) 薬物相互作用について

機構は、タンパク結合に関する薬物相互作用の検討に関して、結合タンパクの種類に関する検討内容も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬未変化体の結合タンパクの種類について検討していないが、性ホルモン結合グロブリン及びコルチゾール結合グロブリン等の熱処理で変性するタンパクには結合しないと考えられた。血漿タンパク結合の高いワルファリンはアルブミン、ジアゼパムはアルブミン及び α_1 -酸性糖タンパク、血漿タンパク結合の低いジゴキシンはアルブミンに結合することがそれぞれ知られており、これらの薬物について *in vitro* で血漿タンパク結合の置換の有無を検討した結果、本薬未変化体とその他の血漿タンパク結合率が高い薬物との間で血漿タンパク結合に関する薬物相互作用を完全に否定することはできないものの、その可能性は低いと推察された。

機構は、胆汁排泄される薬物及び薬物相互作用試験で検討した薬物と本剤を併用したときの安全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。207-JA 試験において、P 糖タンパクを介して胆汁排泄される薬物（エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、フェキソフェナジン塩酸塩）を併用した患者（プラセボ群 29 例、本剤 20 mg 群 26 例、本剤 40 mg 群 29 例）と併用しなかった患者（プラセボ群 111 例、本剤 20 mg 群 117 例、本剤 40 mg 群 111 例）、薬物相互作用試験で検討した薬物¹⁸（ジアゼパム、ジゴキシン、イブプロフェン、アトルバスタチン及びアジスロマイシン）を併用した患者（プラセボ群 24 例、本剤 20 mg 群 27 例、本剤 40 mg 群 26 例）と併用しなかった患者（プラセボ群 116 例、本剤 20 mg 群 116 例、本剤 40 mg 群 114 例）に関して、いずれも併用例と非併用例の間の有害事象及び重症度別の有害事象の発現頻度に臨床的に意味のある相違は認められなかった。重要な個々の有害事象の発現頻度に関しては、薬物相互作用試験で検討した薬物の併用患者で貧血（本剤 20 mg 群）、末梢性浮腫及び筋痙縮（本剤 40 mg 群）の発現頻度がやや高い値を示したが、それらの発現も含めて、全般的に臨床上意味のある相違は認められなかった。以上より、胆汁排泄される薬物及び薬物相互作用試験で検討した薬物と本剤との薬物相互作用に起因する安全性上の問題は認められていないと考える。

機構は、現時点で得られている情報からは申請者の回答は了承できると判断した。なお、今後、薬物相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

¹⁸ 207-JA 試験において、ワルファリンを併用した患者はいなかった。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、海外第 II 相試験 (200-BR)、国内第 II 相試験 (207-JA : ブリッジング試験)、海外第 III 相試験 (301-WW : ブリッジング対象試験、300-GL) の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 (204-US/CA、205-CN) の成績が提出された。

(1) 第 II 相試験

1) 海外用量反応試験 (5.3.5.1 : CSR-36893、200-BR 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

健康閉経後女性¹⁹ (目標症例数 600 例 : 各群 60 例) を対象に、本剤投与時の骨代謝マーカー (尿中 NTX) に及ぼす効果を検討することを主要目的として、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、第 1 段階ではダブルダミー法により、本剤 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボ、CE 0.625 mg/メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (以下、「MPA」) 2.5 mg 又はプラセボのいずれかを組み合わせ、第 2 段階ではプラセボ、本剤 20 mg、30 mg 又は 40 mg のいずれかを、それぞれ 1 日 1 回ほぼ同じ時間に経口投与とされた。投与期間は、各段階ともそれぞれ 168 日間とされた。第 2 段階は第 1 段階の開始後に追加されたため、第 1 段階と第 2 段階では別の割付け表が用いられた。

総投与症例数 595 例 (第 1 段階 356 例、第 2 段階 239 例) が安全性解析対象集団とされ、このうちベースラインの尿中 NTX の評価が全く行われなかった被験者を除く 587 例 (第 1 段階 351 例 (プラセボ群 59 例、本剤 2.5 mg 群 60 例、5 mg 群 60 例、10 mg 群 56 例、20 mg 群 58 例、CE/MPA 群 58 例)、第 2 段階 236 例 (プラセボ群 58 例、本剤 20 mg 群 58 例、30 mg 群 60 例、40 mg 群 60 例) が ITT (Intent-to-Treat) 集団とされ、ITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は、第 1 段階でプラセボ群 1 例、本剤 2.5 mg 群 1 例、5 mg 群 5 例、10 mg 群 2 例、20 mg 群 9 例、CE/MPA 群 2 例、第 2 段階でプラセボ群 4 例、本剤 20 mg 群 5 例、30 mg 群 5 例、40 mg 群 2 例であった。

有効性について、主要評価項目は投与 84 日後の尿中 NTX とされ、投与 84 日後の尿中 NTX のベースラインからの変化率は表 10 のとおりであった。

19 主な選択基準 : 年齢が 40~65 歳で、最終自然月経 (HRT なし) から 12 ヶ月間以上経過し (ただし 10 年以内)、血清 FSH が閉経後女性の下限を超え、BMI が 35 kg/m² 以下かつ早朝第 2 尿の尿中 NTX が 30 nmol BCE/mmol creatinine 未満の者

表 10 投与 84 日後の尿中 NTX のベースラインからの変化率

投与群	ベースライン	投与 84 日後	ベースラインからの 変化率 (%)	プラセボ群との 変化率の差 ^{a)} [95%信頼区間]
第 1 段階				
プラセボ群	70.0 <50.0, 97.0> (59)	58.5 <46.5, 82.5> (59)	-13.3 <-27.2, 0.0> (59)	—
本剤 2.5 mg 群	65.0 <51.0, 74.0> (60)	58.5 <45.5, 71.0> (59) ^{b)}	-5.9 <-22.1, 6.0> (59) ^{b)}	6.0 [-1.8, 13.6]
本剤 5 mg 群	63.5 <51.5, 76.5> (60)	54.0 <42.5, 70.5> (57) ^{b)}	-15.2 <-26.7, 8.2> (57) ^{b)}	1.6 [-6.6, 10.0]
本剤 10 mg 群	68.0 <51.0, 86.0> (56)	54.5 <41.8, 73.0> (56)	-14.8 <-28.6, -0.9> (56)	-2.5 [-9.8, 4.9]
本剤 20 mg 群	64.5 <50.0, 84.0> (58)	55.8 <40.8, 64.5> (56) ^{b)}	-18.5 <-32.8, -5.9> (56) ^{b)}	-5.2 [-12.9, 2.5]
CE/MPA 群	67.5 <55.0, 84.0> (58)	36.5 <28.0, 47.5> (58)	-46.2 <-57.3, -34.1> (58)	-30.6 [-38.0, -23.8]
第 2 段階				
プラセボ群	72.5 <57.0, 94.0> (58)	51.5 <43.0, 77.0> (56) ^{b)}	-25.9 <-39.6, -4.1> (56) ^{b)}	—
本剤 20 mg 群	69.0 <56.0, 91.0> (58)	47.0 <38.0, 63.0> (57) ^{b)}	-30.2 <-42.1, -13.4> (57) ^{b)}	-6.1 [-15.4, 1.9]
本剤 30 mg 群	74.0 <55.0, 94.5> (60)	54.5 <36.0, 70.0> (58) ^{b)}	-27.8 <-38.9, -14.9> (58) ^{b)}	-3.5 [-12.6, 4.7]
本剤 40 mg 群	74.0 <58.5, 98.0> (60)	52.0 <39.0, 66.0> (59) ^{b)}	-35.0 <-44.2, -16.1> (59) ^{b)}	-9.4 [-17.9, -0.3]

中央値 <25 %点, 75 %点> (例数)、単位 (ベースライン及び投与 84 日後): nmol BCE/mmol creatinine

a): 中央値の差 [95%信頼区間]

b): 投与中データが欠測であった症例が ITT 集団から除外された例数

副次評価項目とされた、投与 168 日後の尿中 NTX のベースラインからの変化率は表 11、
その他の骨代謝マーカーのベースラインからの変化率は表 12 のとおりであった。

表 11 投与 168 日後の尿中 NTX のベースラインからの変化率

投与群	ベースライン	投与 168 日後	ベースラインからの 変化率 (%)	プラセボ群との 変化率の差 ^{a)} [95%信頼区間]
第 1 段階				
プラセボ群	70.0 <50.0, 97.0> (59)	60.8 <45.5, 76.5> (58)	-14.4 <-27.8, -0.6> (58)	—
本剤 2.5 mg 群	65.0 <51.0, 74.0> (60)	52.5 <39.0, 67.5> (59) ^{b)}	-16.0 <-29.4, 5.5> (59) ^{b)}	-1.4 [-9.1, 7.0]
本剤 5 mg 群	63.5 <51.5, 76.5> (60)	54.5 <37.0, 71.0> (55) ^{b)}	-16.0 <-31.1, -2.2> (55) ^{b)}	-1.7 [-10.7, 7.0]
本剤 10 mg 群	68.0 <51.0, 86.0> (56)	51.0 <42.3, 64.0> (56)	-25.0 <-40.3, -7.7> (56)	-9.1 [-17.7, -0.8]
本剤 20 mg 群	64.5 <50.0, 84.0> (58)	43.0 <29.0, 62.5> (51) ^{b)}	-33.2 <-50.9, -13.7> (51) ^{b)}	-18.6 [-27.0, -10.1]
CE/MPA 群	67.5 <55.0, 84.0> (58)	32.0 <21.5, 40.0> (57) ^{b)}	-56.3 <-67.0, -38.5> (57) ^{b)}	-39.0 [-46.7, -31.0]
第 2 段階				
プラセボ群	72.5 <57.0, 94.0> (58)	52.0 <39.0, 77.0> (55) ^{b)}	-29.7 <-42.9, 0.0> (55) ^{b)}	—
本剤 20 mg 群	69.0 <56.0, 91.0> (58)	45.0 <37.0, 56.0> (57) ^{b)}	-35.0 <-43.8, -23.1> (57) ^{b)}	-6.8 [-17.9, 1.9]
本剤 30 mg 群	74.0 <55.0, 94.5> (60)	44.0 <33.0, 61.0> (55) ^{b)}	-34.2 <-47.0, -18.9> (55) ^{b)}	-7.9 [-17.9, 0.5]
本剤 40 mg 群	74.0 <58.5, 98.0> (60)	46.0 <35.0, 63.0> (58) ^{b)}	-37.9 <-53.5, -20.5> (58) ^{b)}	-12.5 [-21.6, -2.5]

中央値 <25 %点, 75 %点> (例数)、単位 (ベースライン及び投与 84 日後): nmol BCE/mmol creatinine

a): 中央値の差 [95 %信頼区間]

b): 投与中データが欠測であった症例が ITT 集団から除外された例数

表 12 投与 168 日後の骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

投与群	尿中 DPD	尿中 CTX	血清 CTX	血清 OC	血清 BAP
第 1 段階					
プラセボ群	-6.3 <-22.0, 6.9> (58)	-10.3 <-27.7, 14.5> (58)	-8.5 <-25.9, 11.9> (58)	-8.5 <-17.8, 2.0> (58)	-7.2 <-16.5, 5.8> (58)
本剤 2.5 mg 群	-16.1 <-26.7, -6.4> (59)	-3.0 <-24.5, 16.0> (59)	-13.6 <-30.5, 5.5> (58)	-6.2 <-18.9, 0.0> (58)	-3.5 <-14.3, 10.9> (58)
本剤 5 mg 群	-16.3 <-28.4, 2.8> (55)	-7.9 <-30.3, 13.5> (55)	-14.2 <-36.7, 8.4> (54)	-8.2 <-17.4, 2.6> (54)	-2.3 <-13.9, 8.7> (54)
本剤 10 mg 群	-4.6 <-19.4, 5.8> (56)	-25.4 <-44.7, -14.9> (56)	-21.4 <-46.2, -6.0> (55)	-18.2 <-27.1, -4.7> (55)	-16.1 <-27.0, -4.4> (55)
本剤 20 mg 群	-16.0 <-28.6, 1.2> (51)	-25.0 <-43.5, -7.0> (51)	-30.9 <-41.8, -11.2> (51)	-12.3 <-23.1, -4.9> (51)	-12.8 <-26.2, -1.9> (51)
CE/MPA 群	-38.8 <-47.2, -22.2> (57)	-63.6 <-73.8, -44.8> (57)	-64.3 <-71.8, -45.9> (57)	-29.9 <-37.6, -21.5> (57)	-37.2 <-48.1, -27.2> (57)
第 2 段階					
プラセボ群	0.0 <-15.8, 21.3> (55)	-23.3 <-40.8, 4.5> (55)	-21.3 <-35.9, -2.9> (54)	-5.4 <-14.1, 3.2> (54)	-8.5 <-24.0, 2.5> (54)
本剤 20 mg 群	-7.1 <-19.7, 11.9> (57)	-39.1 <-52.4, -24.7> (57)	-33.8 <-45.5, -14.8> (56)	-13.3 <-24.0, -0.6> (56)	-16.4 <-27.8, -2.9> (56)
本剤 30 mg 群	-5.5 <-21.6, 9.2> (55)	-42.0 <-51.9, -23.0> (55)	-27.3 <-41.4, -15.5> (54)	-14.7 <-25.9, -1.5> (54)	-18.5 <-24.1, -6.2> (54)
本剤 40 mg 群	-15.9 <-26.7, 10.8> (58)	-42.8 <-54.8, -26.9> (58)	-34.5 <-50.1, -26.5> (57)	-10.4 <-23.2, -2.9> (57)	-24.8 <-34.1, -11.6> (57)

中央値 % <25 %点, 75 %点> (例数)

安全性について、有害事象の発現頻度は、第1段階ではプラセボ群 89.8 % (53/59 例)、本剤 2.5 mg 群 90.0 % (54/60 例)、5 mg 群 88.3 % (53/60 例)、10 mg 群 87.9 % (51/58 例)、20 mg 群 83.3 % (50/60 例)、CE/MPA 群 98.3 % (58/59 例) であり、第2段階ではプラセボ群 94.9 % (56/59 例)、本剤 20 mg 群 95.0 % (57/60 例)、30 mg 群 100 % (60/60 例)、40 mg 群 88.3 % (53/60 例) であった。副作用の発現頻度は、第1段階ではプラセボ群 33.9 % (20/59 例)、本剤 2.5 mg 群 35.0 % (21/60 例)、5 mg 群 36.7 % (22/60 例)、10 mg 群 31.0 % (18/58 例)、20 mg 群 26.7 % (16/60 例)、CE/MPA 群 55.9 % (33/59 例) であり、第2段階ではプラセボ群 44.1 % (26/59 例)、本剤 20 mg 群 26.7 % (16/60 例)、30 mg 群 31.7 % (19/60 例)、40 mg 群 25.0 % (15/60 例) であった。いずれかの群で 10 % 以上に発現した有害事象は、第1段階については表 13、第2段階については表 14 のとおりであった。

表 13 第1段階のいずれかの群で 10 % 以上に発現した有害事象

有害事象名 ^{a)}	プラセボ群 (n=59)	本剤 2.5 mg 群 (n=60)	本剤 5 mg 群 (n=60)	本剤 10 mg 群 (n=58)	本剤 20 mg 群 (n=60)	CE/MPA 群 (n=59)
貧血	1 (1.7)	5 (8.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	8 (13.3)	2 (3.4)
腹痛	7 (11.9)	8 (13.3)	11 (18.3)	6 (10.3)	7 (11.7)	11 (18.6)
背部痛	4 (6.8)	15 (25.0)	5 (8.3)	10 (17.2)	7 (11.7)	11 (18.6)
体重増加	6 (10.2)	8 (13.3)	4 (6.7)	7 (12.1)	6 (10.0)	3 (5.1)
疼痛	5 (8.5)	8 (13.3)	12 (20.0)	7 (12.1)	5 (8.3)	5 (8.5)
乳房痛	5 (8.5)	11 (18.3)	12 (20.0)	3 (5.2)	4 (6.7)	22 (37.3)
頭痛	2 (3.4)	13 (21.7)	7 (11.7)	6 (10.3)	5 (8.3)	9 (15.3)
尿路感染	4 (6.8)	5 (8.3)	4 (6.7)	6 (10.3)	1 (1.7)	7 (11.9)
消化不良	1 (1.7)	3 (5.0)	9 (15.0)	4 (6.9)	0	3 (5.1)
血管拡張	6 (10.2)	6 (10.0)	7 (11.7)	4 (6.9)	4 (6.7)	2 (3.4)
関節痛	2 (3.4)	6 (10.0)	6 (10.0)	5 (8.6)	1 (1.7)	2 (3.4)
白帯下	7 (11.9)	6 (10.0)	3 (5.0)	5 (8.6)	5 (8.3)	6 (10.2)
インフルエンザ症候群	9 (15.3)	5 (8.3)	10 (16.7)	2 (3.4)	3 (5.0)	6 (10.2)
尿生殖器障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	2 (3.3)	20 (33.9)
膣出血	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	7 (11.9)

発現例数 (発現頻度%)

a) : COSTART で集計されたものを MedDRA/10.0J 用語を参考に和訳されている

表 14 第2段階のいずれかの群で 10 % 以上に発現した有害事象

有害事象名 ^{a)}	プラセボ群 (n=59)	本剤 20 mg 群 (n=60)	本剤 30 mg 群 (n=60)	本剤 40 mg 群 (n=60)
腹痛	20 (33.9)	19 (31.7)	15 (25.0)	14 (23.3)
血管拡張	7 (11.9)	9 (15.0)	9 (15.0)	9 (15.0)
白帯下	7 (11.9)	5 (8.3)	2 (3.3)	9 (15.0)
高脂血症	1 (1.7)	3 (5.0)	5 (8.3)	7 (11.7)
乳房痛	15 (25.4)	8 (13.3)	7 (11.7)	6 (10.0)
疼痛	9 (15.3)	7 (11.7)	6 (10.0)	6 (10.0)
下痢	3 (5.1)	1 (1.7)	4 (6.7)	6 (10.0)
咽頭炎	10 (16.9)	10 (16.7)	9 (15.0)	5 (8.3)
高血圧	4 (6.8)	8 (13.3)	8 (13.3)	4 (6.7)
関節痛	8 (13.6)	6 (10.0)	8 (13.3)	1 (1.7)
そう痒症	5 (8.5)	4 (6.7)	7 (11.7)	2 (3.3)

表 14 第 2 段階のいずれかの群で 10 %以上に発現した有害事象 (続き)

インフルエンザ症候群	11 (18.6)	8 (13.3)	7 (11.7)	13 (21.7)
体重増加	7 (11.9)	8 (13.3)	6 (10.0)	14 (23.3)
頭痛	9 (15.3)	15 (25.0)	6 (10.0)	10 (16.7)
事故による外傷	2 (3.4)	1 (1.7)	6 (10.0)	0
感染	6 (10.2)	7 (11.7)	2 (3.3)	2 (3.3)
背部痛	9 (15.3)	6 (10.0)	5 (8.3)	4 (6.7)
不正子宮出血	8 (13.6)	5 (8.3)	4 (6.7)	3 (5.0)
悪心	6 (10.2)	3 (5.0)	2 (3.3)	3 (5.0)

発現例数 (発現頻度%)

a) : COSTARTで集計されたものをMedDRA/10.0J用語を参考に和訳されている

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、第 1 段階では本剤 2.5 mg 群 1 例 (腎仙痛)、本剤 5 mg 群 1 例 (高度の腰痛)、本剤 10 mg 群 1 例 1 件 (肺炎)、本剤 20 mg 群 2 例 (上室性頻脈、肺癌)、第 2 段階ではプラセボ群 1 例 (バルトリン腺膿瘍)、本剤 40 mg 群 1 例 (うつ病の増悪)、CE/MPA 群 1 例 (胆道疝痛/胆嚢切除) に認められ、上室性頻脈 (本剤 20 mg 群)、胆道疝痛/胆嚢切除 (CE/MPA 群) は副作用とされ、これらの 2 例及び肺癌がみられた 1 例では治験が中止された。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、第 1 段階 3.1 % (プラセボ群 1 例: 片頭痛、本剤 2.5 mg 群 1 例: 便秘、本剤 5 mg 群 2 例: 嘔吐、味覚倒錯、本剤 10 mg 群 1 例: 視覚異常、本剤 20 mg 群 4 例: 腹痛、上質性頻拍、肺障害、血栓性静脈炎、CE/MPA 群 2 例: 悪心、胆道痛/胆嚢炎、中止に至った主原因のみ記載)、第 2 段階 1.7 % (プラセボ群 1 例: 腹痛、本剤 20 mg 群 1 例: 下痢、本剤 30 mg 群 2 例: 錯感覚、胆石症) であった。

2) 国内用量反応試験 (5.3.5.1 : CSR-70995、207-JA 試験<20 年 月~20 年 月>ブリッジング試験)

閉経後骨粗鬆症女性²⁰ (目標症例数 375 例: 各群 125 例) を対象に、本剤投与時の腰椎 (L1-L4) 骨密度変化率に対する用量反応性を検討すること、及び本剤の 2 年間投与における安全性プロファイルをプラセボを対照に検討することを主要目的として、プラセボ対照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、本剤 20 mg、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に経口投与とされた。また、標準併用療法として、カルシウム 610 mg/日、ビタミン D₃ 400 IU/日及びマグネシウム 30 mg/日が投与された。投与期間は 104 週間 (2 年間) とされた。

治験薬を 1 回以上投与され、安全性に関する観察・検査を 1 回以上受けた 423 例 (プラセボ群 140 例、本剤 20 mg 群 143 例、本剤 40 mg 群 140 例) が安全性解析対象集団とされ、このうち選択基準及び除外基準で主要な違反のある被験者又は主要評価項目に対して治験薬投与前又は投与後のデータがない被験者を除く 387 例 (プラセボ群 128 例、本剤 20 mg 群

20 主な選択基準: 年齢が 85 歳以下で閉経状態 (最終の自然月経より 2 年以上経過、外科的閉経 (両側卵巣摘出) 後 2 年以上経過、閉経時期が不明の場合は年齢が 60 歳超のいずれか)、かつ非外傷性の椎体骨折がない場合はスクリーニング時の腰椎 (L2-L4) 骨密度が若年成人平均値 (Young Adult Mean、以下、「YAM」) の 70 %未満、非外傷性の椎体骨折がある場合は YAM の 80 %未満の者。

132 例、本剤 40 mg 群 127 例)) が FAS (Full Analysis Set) とされ、有効性の主要解析対象集団とされた。中止例は 114 例 (プラセボ群 44 例、本剤 20 mg 群 38 例、本剤 40 mg 群 32 例) で、主な中止理由は、有害事象 (46 例)、治験に無関係な理由による被験者からの要請 (44 例) であった。

有効性について、主要評価項目である投与 2 年後又は中止時の DXA 法による腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率は表 15 のとおりであり、プラセボ群と本剤 40 mg 群及び本剤 20 mg 群との間にそれぞれ有意差が認められた (それぞれ $p < 0.001$ 、高用量からの閉検定手順による t 検定、有意水準片側 2.5 %)。

表 15 投与 2 年後又は中止時の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率

投与群	ベースライン (g/cm^2) ^{a)}	投与 2 年後又は 中止時 (g/cm^2) ^{a)}	ベースラインから の変化率 (%) ^{a)}	プラセボ群との変化率の差 [95 %信頼区間]	p 値 ^{b)}
プラセボ群	0.6281 $\pm$ 0.0724 (n=128)	0.6235 $\pm$ 0.0720 (n=126) ^{c)}	-0.648 $\pm$ 3.907 (n=126) ^{c)}	—	—
本剤 20 mg 群	0.6274 $\pm$ 0.0723 (n=132)	0.6422 $\pm$ 0.0739 (n=132)	2.432 $\pm$ 3.698 (n=132)	3.080 [2.099, 4.060]	$p < 0.001$
本剤 40 mg 群	0.6305 $\pm$ 0.0687 (n=127)	0.6464 $\pm$ 0.0677 (n=126) ^{c)}	2.743 $\pm$ 4.390 (n=126) ^{c)}	3.391 [2.399, 4.383]	$p < 0.001$

a) : 上段 : 平均値 $\pm$ 標準偏差、下段 : (例数)

b) : t 検定、有意水準片側 2.5 %

c) : 投与期間中のデータが欠測であった症例が FAS から除外された例数

副次評価項目である腰椎 (L1-L4) 骨密度の変化率の推移は図 1、投与 2 年後又は中止時の腰椎 (L2-L4)、大腿骨全体、大腿骨頸部、大腿骨大転子の骨密度の変化率は表 16 のとおりであった。

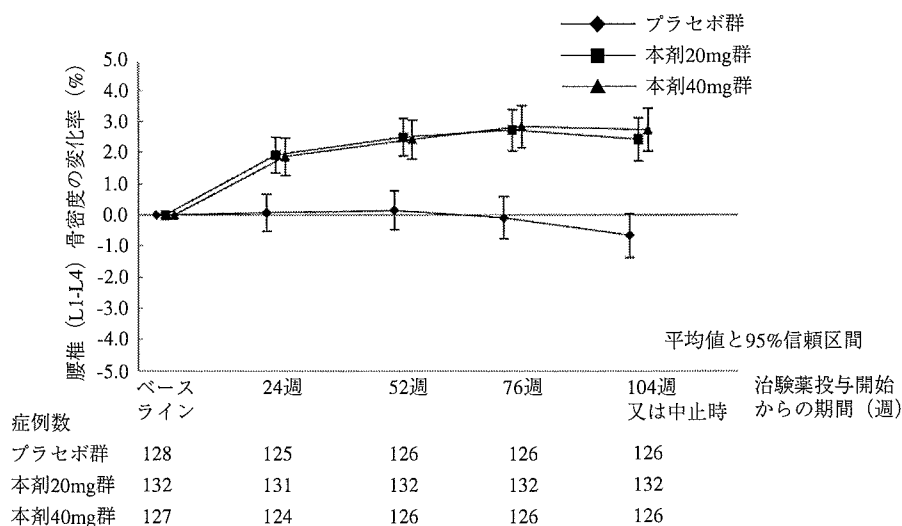


図 1 腰椎 (L1-L4) 骨密度の変化率の推移

表 16 投与 2 年後又は中止時の骨密度（副次評価項目）のベースラインからの変化率

投与群	腰椎 (L2-L4)	大腿骨全体	大腿骨頸部	大腿骨大転子
プラセボ群 (n=126)	-0.547±4.220 [-1.304, 0.210]	-0.965±3.628 [-1.606, -0.325]	-1.009±4.816 [-1.964, -0.055]	-1.142±4.785 [-1.998, -0.285]
本剤 20 mg 群 (n=132)	2.517±4.100 [1.777, 3.257]	1.098±3.220 [0.472, 1.724]	1.729±5.549 [0.797, 2.662]	1.734±3.920 [0.897, 2.571]
本剤 40 mg 群 (n=126)	2.612±4.639 [1.855, 3.369]	0.925±4.093 [0.284, 1.566]	1.163±5.920 [0.209, 2.118]	1.584±5.824 [0.727, 2.440]

上段：平均値±標準偏差（%）、下段：平均値の 95 %信頼区間

各群における投与 2 年後の新規椎体骨折の発生率は、プラセボ群 4.7 % (6/128 例)、本剤 20 mg 群 3.8 % (5/132 例) 及び 40 mg 群 2.4 % (3/127 例) であり（以下、同順）、椎体骨折の悪化が本剤 40 mg 群の 1 例にみられた。非椎体骨折の発生率は、それぞれ 3.1 % (4/128 例)、3.8 % (5/132 例) 及び 2.4 % (3/127 例) であった。

骨代謝マーカーについて、投与 1 年後、及び投与 2 年後又は中止時のベースラインからの変化率は、表 17 のとおりであった。

表 17 投与 1 年後、及び投与 2 年後又は中止時の骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

投与群	血清 CTX	血清 NTX	血清 OC	尿中 NTX
投与 1 年後				
プラセボ群	-13.20 〈-31.07, 14.95〉 (n=76)	-8.37 〈-21.17, 9.24〉 (n=76)	-3.84 〈-17.19, 11.16〉 (n=76)	1.19 〈-25.87, 55.05〉 (n=112)
本剤 20 mg 群	-35.81 〈-53.38, -14.14〉 (n=93)	-19.50 〈-38.08, 11.11〉 (n=93)	-27.53 〈-37.90, -18.24〉 (n=93)	-35.05 〈-53.74, -12.86〉 (n=117)
本剤 40 mg 群	-30.37 〈-50.06, -5.43〉 n=90	-19.87 〈-35.42, -3.66〉 (n=90)	-29.57 〈-38.86, -19.43〉 (n=90)	-29.66 〈-46.52, 1.16〉 (n=119)
投与 2 年後又は中止時				
プラセボ群	-5.76 〈-29.00, 16.85〉 (n=86)	-2.82 〈-20.40, 20.57〉 (n=86)	-2.06 〈-11.52, 15.95〉 (n=86)	3.39 〈-22.09, 36.14〉 (n=127)
本剤 20 mg 群	-32.65 〈-49.72, -11.41〉 (n=100)	-16.32 〈-29.71, 0.31〉 (n=100)	-24.74 〈-34.90, -9.83〉 (n=100)	-30.08 〈-47.80, -3.44〉 (n=129)
本剤 40 mg 群	-30.84 〈-47.58, -1.14〉 (n=96)	-14.96 〈-31.40, 1.77〉 (n=96)	-24.82 〈-38.04, -16.41〉 (n=96)	-30.99 〈-44.95, -10.57〉 (n=126)

上段：中央値%、中段：〈25 %点, 75 %点〉、下段：(例数)

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 90.0 % (126/140 例)、本剤 20 mg 群 93.7 % (134/143 例)、40 mg 群 90.0 % (126/140 例)、副作用の発現頻度は 45.7 % (64/140 例)、46.2 % (66/143 例) 及び 42.1 % (59/140 例) であった。いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=140)	本剤 20 mg 群 (n=143)	本剤 40 mg 群 (n=140)
鼻咽頭炎	74 (52.9)	86 (60.1)	75 (53.6)
背部痛	27 (19.3)	29 (20.3)	21 (15.0)
便秘	10 (7.1)	17 (11.9)	17 (12.1)
関節痛	12 (8.6)	23 (16.1)	16 (11.4)
頭痛	14 (10.0)	16 (11.2)	13 (9.3)
胃不快感	8 (5.7)	7 (4.9)	13 (9.3)
浮動性めまい	14 (10.0)	11 (7.7)	12 (8.6)
齲齒	9 (6.4)	10 (7.0)	12 (8.6)
挫傷	12 (8.6)	11 (7.7)	11 (7.9)
筋骨格硬直	9 (6.4)	6 (4.2)	11 (7.9)
上腹部痛	13 (9.3)	4 (2.8)	9 (6.4)
不眠症	8 (5.7)	11 (7.7)	8 (5.7)
咳嗽	2 (1.4)	4 (2.8)	8 (5.7)
口内炎	3 (2.1)	3 (2.1)	8 (5.7)
湿疹	13 (9.3)	17 (11.9)	7 (5.0)
下痢	11 (7.9)	11 (7.7)	7 (5.0)
咽頭炎	3 (2.1)	10 (7.0)	7 (5.0)
胃炎	4 (2.9)	8 (5.6)	7 (5.0)
関節周囲炎	4 (2.9)	8 (5.6)	7 (5.0)
節足動物刺傷	5 (3.6)	5 (3.5)	7 (5.0)
四肢痛	9 (6.4)	5 (3.5)	7 (5.0)
歯肉炎	5 (3.6)	3 (2.1)	7 (5.0)
筋痙攣	2 (1.4)	8 (5.6)	5 (3.6)
接触性皮膚炎	8 (5.7)	5 (3.5)	5 (3.6)
感覚鈍麻	3 (2.1)	8 (5.6)	4 (2.9)
膀胱炎	8 (5.7)	15 (10.5)	3 (2.1)
腔分泌物	8 (5.7)	3 (2.1)	3 (2.1)
嘔吐	1 (0.7)	8 (5.6)	2 (1.4)

発現例数 (発現頻度%)、MedDRA/10.0J

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 14 例 18 件 (胆石摘出 2 例、突発難聴、原発性副甲状腺機能亢進症/乳頭様甲状腺癌、網膜剥離、鼠径ヘルニア、憩室炎、足骨折/橈骨骨折/尺骨骨折、びまん性軸索損傷、瘻孔、乳癌、痔核手術、静脈瘤手術/蜂巣炎、白内障手術)、本剤 20 mg 群 9 例 11 件 (鉄欠乏性貧血、腸炎、喉頭蓋炎/扁桃周囲膿瘍、橈骨骨折、乳癌、直腸癌、結腸癌/結腸ポリプ切除、痔核手術、眼部手術)、本剤 40 mg 群 9 例 11 件 (狭心症、白内障、虚血性大腸炎、腰椎骨折、肝機能検査異常、背部痛、大腸癌、失神/挫傷、白内障手術/虫垂炎) に認められ、プラセボ群の乳癌、本剤 20 mg 群の鉄欠乏性貧血及び乳癌、本剤 40 mg 群の肝機能検査異常及び虚血性大腸炎は副作用とされた。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群 9.2 %、本剤 20 mg 群 14.7 %、40 mg 群 8.6 %であった。複数例で投与中止となった有害事象は、腎結石症 (プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 2 例)、関節リウマチ (プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例)、胃炎及び鉄欠乏性貧血 (いずれも本剤 20 mg 群 2 例)、発疹 (プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例) であった。癌によ

る投与中止は4例（本剤20 mg 群3例、40 mg 群1例）であった。なお、血管系障害（血栓症/静脈血栓塞栓症、心血管障害/冠動脈性疾患、脳血管障害等）、乳房及び生殖器系障害、浮腫（体液量増加）、貧血、肝機能障害（肝機能検査値異常を含む）、骨代謝に関連する臨床検査値並びに下肢痙攣（筋骨格系）が重要な有害事象と定義され、いずれかの群で複数例に発現した重要な有害事象は、表19のとおりであった。

表19 いずれかの群で複数例に発現した重要な有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=140)	本剤 20 mg 群 (n=143)	本剤 40 mg 群 (n=140)
筋痙攣	2 (1.4)	8 (5.6)	5 (3.6)
貧血	1 (0.7)	6 (4.2)	3 (2.1)
ほてり	2 (1.4)	6 (4.2)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (2.9)
膣分泌物	8 (5.7)	3 (2.1)	3 (2.1)
ALT 増加	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
血圧上昇	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)
筋痙直	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)
高血圧	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)
外陰腔そう痒症	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
脂肪肝	0	2 (1.4)	0
AST 増加	1 (0.7)	2 (1.4)	0
子宮頸部スミア異常	0	2 (1.4)	0
ALP 増加	3 (2.1)	2 (1.4)	0
萎縮性外陰腔炎	0	2 (1.4)	0
紅斑	0	2 (1.4)	0
末梢性浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.6)
動悸	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)
不整脈	0	1 (0.7)	2 (1.4)
乳房不快感	4 (2.9)	1 (0.7)	0
血中カルシウム増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0
乳房腫瘍	2 (1.4)	0	2 (1.4)
乳房痛	1 (0.7)	0	2 (1.4)
乳房腫脹	0	0	2 (1.4)
乳房圧痛	0	0	2 (1.4)
湿疹	3 (2.1)	0	0

発現例数（発現頻度%）、MedDRA/10.0 J

(2) 第III相試験

1) 海外骨粗鬆症治療試験（5.3.5.1：CSR-39808、301-WW 試験<コア試験：20 年 月～20 年 月>ブリッジング対象試験）

閉経後骨粗鬆症女性²¹（目標症例数 6600 例：各群 1650 例）を対象に、本剤とプラセボの

21 主な選択基準：年齢が 55～85 歳（米国以外）又は 55～80 歳（米国のみ）で閉経状態（最終の自然月経より 2 年以上経過、外科的閉経（両側卵巣摘出）後 2 年以上経過、閉経時期が不明の場合は年齢が 60 歳以上のいずれか）であり、骨折がない場合は大腿骨頸部若しくは腰椎の骨密度 Tスコアが $\geq -2.5SD$ 以下の者（米国以外）、又は大腿骨頸部若しくは腰椎の骨密度 Tスコアが ≥ -2.5 ～ $-4.0SD$ の者（米国のみ）、骨折がある場合は 1～5 ヶ所の軽度又は中等度の無症候性椎体骨折を有し大腿骨頸部及び腰椎の骨密度 Tスコアが $\geq -3.5SD$ 以上の者（米国以外）、又は 1 ヶ所の軽度の無症候性椎体骨折を有し大腿骨頸部及び腰椎の骨密度 Tスコアが $\geq -4.0SD$ 以上の者（米国のみ）。

安全性及び有効性を比較検討することを主要目的として、プラセボ及び実薬対照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、プラセボ、本剤 20 mg、40 mg 又はラロキシフェン 60 mg を 1 日 1 回ほぼ同じ時間に経口投与とされた。また、治験期間中にカルシウム（最大 1200 mg/日まで）及びビタミン D（最大 800 IU/日まで）が 1 日 1 回経口投与された。投与期間は 36 ヶ月間（コア試験）とされ、さらに 24 ヶ月投与する延長試験が継続中である。

無作為に割付けられた 7609 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 7492 例（プラセボ群 1885 例、本剤 20 mg 群 1886 例、本剤 40 mg 群 1872 例、ラロキシフェン群 1849 例）が安全性解析対象集団とされ、このうちベースライン及び治験薬投与期間中に 1 回以上の椎体骨折評価が行われた 6847 例（プラセボ群 1741 例、本剤 20 mg 群 1686 例、40 mg 群 1724 例、ラロキシフェン群 1696 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は 2501 例（プラセボ群 629 例、本剤 20 mg 群 632 例、40 mg 群 643 例、ラロキシフェン群 597 例）で、このうち中止理由が有害事象によるものはプラセボ群の 240 例、本剤 20 mg 群の 269 例、本剤 40 mg 群の 270 例、ラロキシフェン群の 262 例、治験に無関係な理由による被験者からの要請によるものはプラセボ群の 177 例、本剤 20 mg 群の 158 例、本剤 40 mg 群の 181 例、ラロキシフェン群の 162 例であった。

有効性について、主要評価項目は投与 36 ヶ月後の X 線撮影で確認された新規椎体 (T4-L4) 骨折の発生率とされた。主要評価項目の解析では、本剤 40 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に本剤 20 mg 群とプラセボ群の比較を行い、本剤の両群でプラセボ群との間に有意差が認められた場合に限り、本剤 40 mg 群とラロキシフェン群との比較を行うこととされた。また、本剤 40 mg 群とラロキシフェン群の間に有意差が認められた場合に、本剤 20 mg 群とラロキシフェン群の比較を行うとされた。投与 36 ヶ月後の結果（プラセボ群との比較）は表 20 のとおりであり、本剤 40 mg 群及び本剤 20 mg 群とプラセボ群の間にそれぞれ有意差が認められた ($p=0.031$ 、 $p=0.015$ 、ベースラインの椎体骨折状態を層別因子とした層別ログランク検定、有意水準両側 5%)。一方、ラロキシフェン群との比較（表 21）において、本剤 40 mg 群とラロキシフェン群の間には有意差は認められなかった ($p=0.73$ 、ベースラインの椎体骨折状態を層別因子とした層別ログランク検定、有意水準両側 5%)。

表 20 投与 36 ヶ月後の新規椎体 (T4-L4) 骨折発生率（プラセボ群との比較）

投与群	骨折発生例数	投与 36 ヶ月後の 累積発生率 ^{a)} [95%信頼区間]	プラセボ群 との比較 p 値 ^{b)}	プラセボ群に対する ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=1741)	59	4.07 [3.16, 5.23]	—	—
本剤 20 mg 群 (n=1724)	35	2.34 [1.68, 3.25]	0.015	0.584 [0.383, 0.891]
本剤 40 mg 群 (n=1686)	36	2.51 [1.81, 3.47]	0.031	0.634 [0.419, 0.960]

a)： Kaplan-Meier 法

b)： ベースラインの椎体骨折状態を層別因子とした層別ログランク検定

c)： 有意水準両側 5%

d)： ベースラインの椎体骨折状態と骨密度 T-スコアで調整した Cox 比例ハザード回帰モデル

表 21 投与 36 ヶ月後の新規椎体 (T4-L4) 骨折発生率 (ラロキシフェン群との比較)

投与群	骨折発生例数	投与 36 ヶ月後の 累積発生率 ^{a)} [95%信頼区間]	ラロキシフェン群 との比較 p 値 ^{b)}	ラロキシフェン群に対する ハザード比 ^{d)} [95%信頼区間]
本剤 20 mg 群 (n=1724)	35	2.34 [1.68, 3.25]	— ^{e)}	1.001 [0.622, 1.610]
本剤 40 mg 群 (n=1686)	36	2.51 [1.81, 3.47]	0.73	1.087 [0.681, 1.738]
ラロキシフェン群 (n=1696)	34	2.34 [1.67, 3.26]	—	—

a) : カプラン・マイヤー法

b) : ベースラインの椎体骨折状態を層別因子とした層別ログランク検定

c) : 有意水準 両側5%

d) : ベースラインの椎体骨折状態と骨密度Tスコアで調整したCox比例ハザード回帰モデル

e) : 本剤40 mg群とラロキシフェン群に有意差が認められなかったために、本比較は評価されなかった

Kaplan-Meier法による各群の新規椎体骨折の累積発生率は、図2のとおりであった。

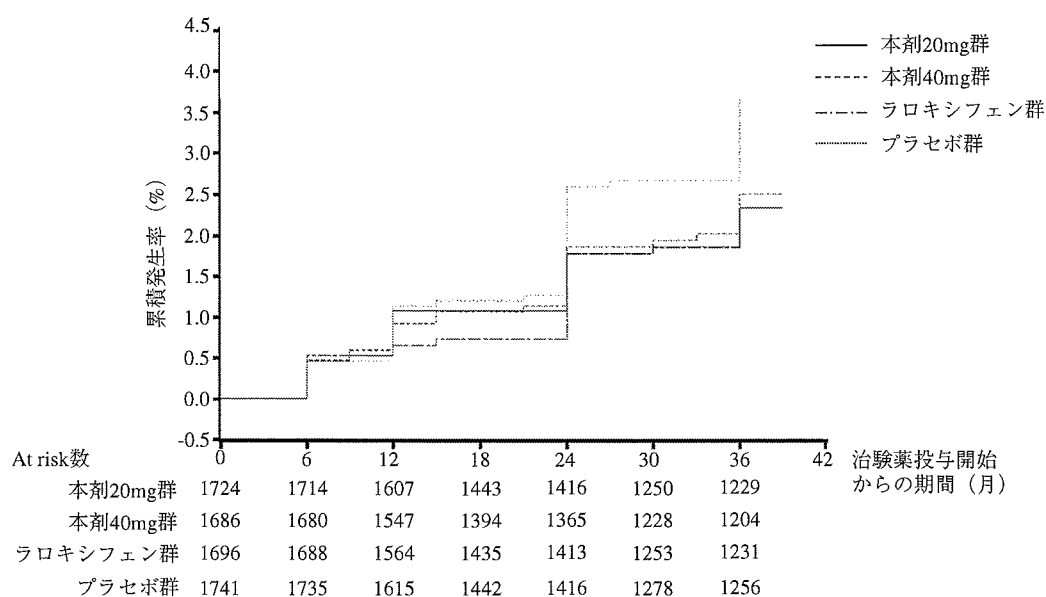


図2 新規椎体骨折の累積発生率

副次評価項目である投与 36 ヶ月後の非椎体骨折発生率は、表 22 のとおりであった。

表 22 投与 36 ヶ月後の非椎体骨折発生率

投与群	非椎体骨折 発生例数	投与 36 ヶ月後の 累積発生率 ^{a)} [95%信頼区間]	プラセボ群 に対するハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	ラロキシフェン群 に対するハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=1885)	99	6.26 [5.16, 7.59]	—	—
本剤 20 mg 群 (n=1886)	89	5.68 [4.63, 6.96]	0.90 [0.67, 1.20]	0.99 [0.74, 1.32]
本剤 40 mg 群 (n=1872)	85	5.61 [4.55, 6.90]	0.88 [0.66, 1.18]	0.97 [0.72, 1.30]
ラロキシフェン群 (n=1849)	89	5.87 [4.79, 7.19]	0.91 [0.68, 1.21]	—

a) : カプラン・マイヤー法

b) : Cox比例ハザード回帰モデル

また、投与 24 カ月後の骨密度のベースラインからの変化率は、表 23 のとおりであった。

表 23 投与 24 カ月後の骨密度のベースラインからの変化率

投与群	腰椎 (L1-L4)	大腿骨全体	大腿骨頸部	大腿骨大転子
プラセボ群	0.42±0.10 (n=1757)	-0.34±0.08 (n=1746)	-0.52±0.09 (n=1752)	-0.01±0.11 (n=1752)
本剤 20 mg 群	1.81±0.10 (n=1755)	0.75±0.08 (n=1747)	0.68±0.09 (n=1753)	1.42±0.11 (n=1753)
本剤 40 mg 群	1.90±0.10 (n=1721)	0.95±0.08 (n=1707)	0.93±0.09 (n=1715)	1.48±0.11 (n=1715)
ラロキシフェン群	2.52±0.10 (n=1722)	1.31±0.08 (n=1714)	1.28±0.09 (n=1719)	2.02±0.11 (n=1719)

上段：最小二乗平均値±標準誤差 (%), 下段：例数

Last observation carried forward (LOCF)

投与群、施設、ベースラインの新規椎体骨折状態、ベースラインの骨密度を説明変数とした共分散分析モデル

骨代謝マーカーについて、投与 12 カ月後の血清 CTX 及び血清 OC のベースラインからの変化率は、表 24 のとおりであった。

表 24 投与 12 カ月後の骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

投与群	血清 CTX	血清 OC
プラセボ群	-27.31 < -46.64, -5.12 > (n=1573)	-21.00 < -34.41, -4.52 > (n=1573)
本剤 20 mg 群	-45.64 < -61.77, -26.05 > (n=1565)	-37.49 < -48.43, -22.09 > (n=1565)
本剤 40 mg 群	-48.77 < -63.73, -28.83 > (n=1522)	-39.15 < -51.16, -25.78 > (n=1522)
ラロキシフェン群	-54.55 < -67.72, -35.84 > (n=1530)	-41.44 < -51.98, -28.78 > (n=1529)

上段：中央値% < 25%点, 75%点>, 下段：例数

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 94.2 % (1776/1885 例)、本剤 20 mg 群 94.5 % (1782/1886 例)、40 mg 群 93.8 % (1756/1872 例)、ラロキシフェン群 94.7 % (1751/1849 例)、副作用の発現頻度はプラセボ群 21.1 % (398/1885 例)、本剤 20 mg 群 24.1 % (454/1886 例)、40 mg 群 26.0 % (487/1872 例)、ラロキシフェン群 23.4 % (433/1849 例) であった。いずれかの群で発現頻度が 5 % を超えた有害事象は、表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で発現頻度が 5 % を超えた有害事象

有害事象名 ^{a)}	プラセボ群 (n=1885)	本剤 20 mg 群 (n=1886)	本剤 40 mg 群 (n=1872)	ラロキシフェン群 (n=1849)
関節痛	544 (28.9)	563 (29.9)	533 (28.5)	561 (30.3)
背部痛	570 (30.2)	560 (29.7)	544 (29.1)	559 (30.2)
疼痛	578 (30.7)	536 (28.4)	535 (28.6)	573 (31.0)
インフルエンザ症候群	493 (26.2)	458 (24.3)	466 (24.9)	491 (26.6)
感染	421 (22.3)	430 (22.8)	404 (21.6)	408 (22.1)
事故による外傷	441 (23.4)	414 (22.0)	367 (19.6)	367 (19.8)
頭痛	408 (21.6)	401 (21.3)	399 (21.3)	380 (20.6)
腹痛	443 (23.5)	393 (20.8)	394 (21.0)	426 (23.0)
高血圧	358 (19.0)	360 (19.1)	332 (17.7)	343 (18.6)
便秘	311 (16.5)	338 (17.9)	338 (18.1)	319 (17.3)
血管拡張	116 (6.2)	232 (12.3)	236 (12.6)	212 (11.5)
咳嗽増加	185 (9.8)	206 (10.9)	180 (9.6)	168 (9.1)

表 25 いずれかの群で発現頻度が5%を超えた有害事象（続き）

下肢痙攣	151 (8.0)	200 (10.6)	200 (10.7)	206 (11.1)
無力症	193 (10.2)	199 (10.6)	184 (9.8)	199 (10.8)
末梢性浮腫	155 (8.2)	190 (10.1)	176 (9.4)	179 (9.7)
消化不良	185 (9.8)	180 (9.5)	155 (8.3)	167 (9.0)
浮動性めまい	179 (9.5)	180 (9.5)	161 (8.6)	158 (8.5)
尿路感染	159 (8.4)	165 (8.7)	159 (8.5)	175 (9.5)
気管支炎	148 (7.9)	161 (8.5)	167 (8.9)	143 (7.7)
下痢	172 (9.1)	159 (8.4)	193 (10.3)	203 (11.0)
不眠症	171 (9.1)	158 (8.4)	145 (7.7)	144 (7.8)
悪心	149 (7.9)	155 (8.2)	155 (8.3)	146 (7.9)
胸痛	134 (7.1)	145 (7.7)	149 (8.0)	142 (7.7)
咽頭炎	173 (9.2)	134 (7.1)	146 (7.8)	151 (8.2)
関節症	133 (7.1)	134 (7.1)	141 (7.5)	151 (8.2)
頸部痛	150 (8.0)	131 (6.9)	131 (7.0)	136 (7.4)
回転性めまい	132 (7.0)	130 (6.9)	111 (5.9)	137 (7.4)
上気道感染	129 (6.8)	130 (6.9)	115 (6.1)	113 (6.1)
そう痒症	115 (6.1)	111 (5.9)	109 (5.8)	116 (6.3)
副鼻腔炎	82 (4.4)	106 (5.6)	91 (4.9)	93 (5.0)
嘔吐	113 (6.0)	103 (5.5)	105 (5.6)	106 (5.7)
乳房障害	115 (6.1)	100 (5.3)	98 (5.2)	92 (5.0)
うつ病	94 (5.0)	94 (5.0)	126 (6.7)	109 (5.9)
高コレステロール血症	138 (7.3)	92 (4.9)	80 (4.3)	54 (2.9)
子宮頸部障害	110 (5.8)	92 (4.9)	105 (5.6)	105 (5.7)
筋痛	94 (5.0)	81 (4.3)	76 (4.1)	101 (5.5)
不安	112 (5.9)	76 (4.0)	84 (4.5)	93 (5.0)
膣炎	97 (5.1)	74 (3.9)	64 (3.4)	69 (3.7)

発現例数（発現頻度%）

a)：COSTART で集計されたものを MedDRA/10.0 J 用語を参考に和訳されている

死亡例は 63 例（プラセボ群 11 例、本剤 20 mg 群 19 例、40 mg 群 14 例、ラロキシフェン群 19 例）認められ、そのうち死亡に至った副作用が 3 例（本剤 20 mg 群 2 例：動脈硬化症、敗血症性ショックに至った好中球減少症、プラセボ群 1 例：深部静脈血栓症）にみられた。重篤な有害事象は、プラセボ群の 354 例（18.8 %）、本剤 20 mg 群の 382 例（20.3 %）、40 mg 群の 368 例（19.7 %）、ラロキシフェン群の 344 例（18.6 %）にみられた。投与中止に至った症例は、プラセボ群の 253 例（13.4 %）、本剤 20 mg 群の 278 例（14.7 %）、40 mg 群の 280 例（15.0 %）、ラロキシフェン群の 273 例（14.8 %）であった。これまでに得られた類薬の知見を踏まえ、注目すべき有害事象を検討したところ、いずれかの群で 0.5 % 以上に発現した注目すべき有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で 0.5 %以上に発現した注目すべき有害事象

	プラセボ群 (n=1885)	本剤 20 mg 群 (n=1886)	本剤 40 mg 群 (n=1872)	ラロキシフェン群 (n=1849)
静脈血栓塞栓症の全有害事象 ²²	21 (1.1)	32 (1.7)	34 (1.8)	26 (1.4)
乳房に関連する有害事象	185 (9.8)	156 (8.3)	156 (8.3)	170 (9.2)
生殖系の有害事象	273 (14.5)	245 (13.0)	226 (12.1)	249 (13.5)
全心臓障害	19 (1.0)	16 (0.8)	13 (0.7)	16 (0.9)
脳血管障害系の全有害事象 ²²	55 (2.9)	42 (2.2)	49 (2.6)	36 (1.9)

発現例数 (発現頻度%)

臨床検査値の異常について、実薬群とプラセボ群との間に臨床的に重要と考えられる相違は認められなかった。

2) 海外骨粗鬆症予防試験 (5.3.5.1 : CSR-39807、300-GL 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康な閉経期女性²³ (目標症例数 1350 例: 各群 270 例) を対象に、本剤の安全性及び骨粗鬆症の予防効果を評価することを主要目的として、プラセボ及び実薬対照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、プラセボ、本剤 10 mg、20 mg、40 mg 又はラロキシフェン 60 mg を 1 日 1 回ほぼ同じ時間に経口投与とされた。投与期間は 24 ヶ月間とされた。

無作為に割付けられた 1735 例のうち、152 例 (GCP 違反 104 例²⁴、治験薬を一度も投与されなかった 48 例) を除く 1583 例 (プラセボ群 310 例、本剤 10 mg 群 321 例、本剤 20 mg 群 322 例、本剤 40 mg 群 319 例、ラロキシフェン群 311 例) が安全性解析対象集団とされた。また、このうち投与後に骨密度が一度も測定されなかった 149 例を除く 1434 例 (プラセボ群 284 例、本剤 10 mg 群 292 例、本剤 20 mg 群 288 例、本剤 40 mg 群 290 例、ラロキシフェン群 280 例) が ITT 集団とされ、有効性 (腰椎骨密度) の主要解析対象集団とされた。中止例は 470 例であり、このうち 258 例は有害事象 (死亡例を含む) が中止理由であった。

有効性について、主要評価項目は、投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率とされた。主要な解析である本剤各用量群とプラセボ群との比較では、表 27 に示したように、本剤 40 mg 群及び本剤 20 mg 群、本剤 10 mg 群とプラセボ群との間にそれぞれ有意差が認められた (それぞれ $p<0.001$ 、投与群及び施設、閉経後年数、ベースラインの骨密度を説明変数とした共分散分析モデルに基づき高用量から閉検定手順により比較、有意水準両側 5 %)。

22 米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) との合意により行われた再判定の結果 (再判定が行われた経緯は「<審査の概略> (4) 安全性について 1) 静脈血栓塞栓症」の項を参照)

23 主な選択基準: 年齢が 45 歳以上で、以下のいずれかに該当する者、1) 最終の自然月経又は外科的閉経後 1 年以上経過した者。若しくは閉経後 1~5 年に HRT を受け、その中止後 6 ヶ月以上経過した者又は外科的閉経後 5 年未満の者で血清 FSH が 40 IU/L 以上及びエストラジオール濃度が 73.4 pmol/L 以下、2) 閉経後 1 年以上 5 年未満でリスク因子 (腰椎若しくは大腿骨頸部の骨密度 Tスコアが $-2.5SD$ 以上 $-1SD$ 未満、骨折の家族歴、喫煙歴等) を 1 つ以上有する者、又は閉経後 5 年以上経過し、かつ腰椎若しくは大腿骨頸部の骨密度 Tスコアが $-2.5SD$ 以上 $-1SD$ 以下でリスク因子 (骨折の家族歴、喫煙歴、40 歳以下で閉経等) を 1 つ以上有する者

24 前治療薬の記録あるいは体重等の選択・除外基準の確認に必要な原資料の信頼性に問題が認められたことから治験中止となった 3 施設で無作為に割付けられた被験者

表 27 投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率 (プラセボ群との比較)

投与群	ベースライン (g/cm ²)	投与 24 ヶ月後 (g/cm ²)	ベースライン からの変化率 (%)	プラセボ群との 変化率の差 ^{a)} [95 %信頼区間]	p 値 ^{a) b)}
プラセボ群 (n=284)	0.9588±0.1254	0.9468±0.1292	-1.269±3.546	—	—
本剤 10 mg 群 (n=292)	0.9639±0.1347	0.9605±0.1378	-0.355±3.231	1.08 [0.53, 1.62]	p<0.001
本剤 20 mg 群 (n=288)	0.9614±0.1326	0.9616±0.1324	0.074±3.506	1.41 [0.86, 1.96]	p<0.001
本剤 40 mg 群 (n=290)	0.9580±0.1155	0.9590±0.1133	0.194±3.669	1.49 [0.94, 2.03]	p<0.001
ラロキシフェン群 (n=280)	0.9738±0.1423	0.9742±0.1399	0.125±3.275	1.49 [0.94, 2.04]	—

平均値±標準偏差

LOCF

a): 投与群、施設、閉経後年数、ベースラインの骨密度を説明変数とした共分散分析モデル

b): 有意水準両側5 %

主要評価項目の副次的な解析として、主要な解析において、プラセボ群との比較で有意差が認められた本剤群について、ラロキシフェン群と比較を行った。本剤の各群とラロキシフェン群の投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率の差の 90%信頼区間は表 28 のとおりであり、本剤 40 mg 群及び本剤 20 mg 群、本剤 10 mg 群において 90%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性限界値-1 %を上回った。

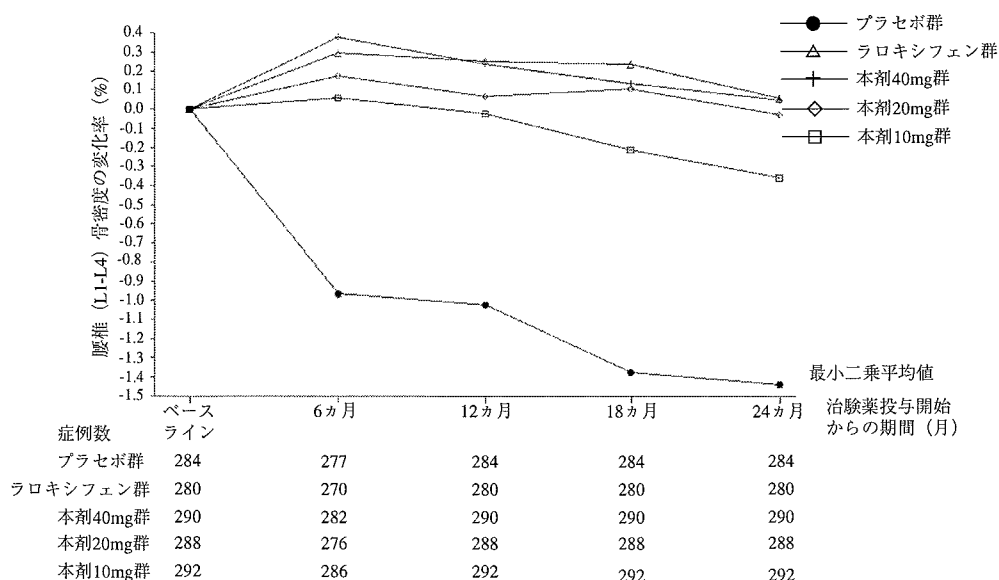
表 28 本剤の各群とラロキシフェン群の投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率の差

投与群	ラロキシフェン群との変化率の差 ^{a)} [90 %信頼区間]	ラロキシフェン群との変化率の差 ^{a)} [95 %信頼区間]
本剤 10 mg 群 (n=292)	-0.41 [-0.87, 0.04]	-0.41 [-0.96, 0.13]
本剤 20 mg 群 (n=288)	-0.08 [-0.54, 0.38]	-0.08 [-0.63, 0.47]
本剤 40 mg 群 (n=290)	-0.01 [-0.47, 0.45]	-0.01 [-0.55, 0.54]

LOCF

a): 投与群、施設、閉経後年数、ベースラインの骨密度を説明変数とした共分散分析モデル

副次評価項目である腰椎 (L1-L4) 骨密度の変化率の推移は図 3、投与 24 ヶ月後の大腿骨全体、大腿骨頸部及び大腿骨大転子の骨密度のベースラインからの変化率は表 29 のとおりであった。



最小二乗平均値は投与群、施設、閉経後年数、ベースラインの骨密度を説明変数とした共分散分析モデルより算出

図 3 腰椎 (L1-L4) 骨密度の変化率の推移

表 29 投与 24 ヶ月後の骨密度のベースラインからの変化率

投与群	大腿骨全体	大腿骨頸部	大腿骨大転子
プラセボ群 (n=282)	-1.62±0.15	-1.55±0.18	-1.37±0.21
本剤 10 mg 群 (n=291)	-0.33±0.15	-0.45±0.18	-0.10±0.20
本剤 20 mg 群 (n=287)	0.13±0.15	0.22±0.18	0.40±0.21
本剤 40 mg 群 (n=290)	-0.02±0.15	0.06±0.18	0.05±0.21
ラロキシフェン群 (n=280)	0.07±0.15	0.38±0.18	0.50±0.21

最小二乗平均値±標準誤差 (%)

LOCF

投与群、施設、閉経後年数、ベースラインの骨密度を説明変数とした共分散分析モデル

また、投与 24 ヶ月後の骨代謝マーカー（血清 CTX 及び血清 OC）のベースラインからの変化率は、表 30 のとおりであった。

表 30 投与 24 ヶ月後の骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

投与群	血清 CTX	血清 OC
プラセボ群 (n=212)	-13.05 <-33.53, 14.13>	-5.60 <-19.43, 8.21>
本剤 10 mg 群 (n=203)	-25.14 <-45.14, 2.16>	-20.99 <-34.49, -1.90>
本剤 20 mg 群 (n=201)	-23.67 <-40.19, -5.67>	-21.90 <-32.42, -8.96>
本剤 40 mg 群 (n=198)	-22.32 <-41.01, -0.76>	-22.28 <-34.35, -7.42>
ラロキシフェン群 (n=204)	-31.81 <-49.08, -10.33>	-26.52 <-38.63, -9.78>

中央値% <25 %点, 75 %点>

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 93.2 % (289/310 例)、本剤 10 mg 群 93.1 % (299/321 例)、20 mg 群 94.4 % (304/322 例)、40 mg 群 91.5 % (292/319 例)、ラロキシフェン群 89.7 % (279/311 例)、副作用の発現頻度はプラセボ群 31.9 % (99/310 例)、本剤 10 mg 群 38.9 % (125/321 例)、20 mg 群 34.5 % (111/322 例)、40 mg 群 39.8 % (127/319 例)、ラロキシフェン群 32.5 % (101/311 例) であった。いずれかの群で発現頻度が 5 %を超えた有害事象は、表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で発現頻度が 5 %を超えた有害事象

有害事象名 ^{a)}	プラセボ群 (n=310)	本剤 10 mg 群 (n=321)	本剤 20 mg 群 (n=322)	本剤 40 mg 群 (n=319)	ラロキシフェン群 (n=311)
頭痛	94 (30.2)	87 (27.1)	105 (32.6)	97 (30.4)	77 (24.8)
感染	84 (27.1)	73 (22.7)	82 (25.5)	75 (23.5)	72 (23.2)
血管拡張	41 (13.2)	59 (18.4)	64 (19.9)	72 (22.6)	57 (18.3)
関節痛	69 (22.3)	64 (19.9)	72 (22.4)	70 (21.9)	63 (20.3)
疼痛	63 (20.3)	65 (20.2)	65 (20.2)	67 (21.0)	60 (19.3)
事故による外傷	57 (18.4)	53 (16.5)	62 (19.3)	59 (18.5)	51 (16.4)
背部痛	58 (18.7)	51 (15.9)	66 (20.5)	55 (17.2)	61 (19.6)
インフルエンザ症候群	52 (16.8)	37 (11.5)	48 (14.9)	50 (15.7)	45 (14.5)
腹痛	34 (11.0)	41 (12.8)	33 (10.2)	43 (13.5)	37 (11.9)
悪心	27 (8.7)	31 (9.7)	29 (9.0)	41 (12.9)	22 (7.1)
下肢痙攣	32 (10.3)	30 (9.3)	37 (11.5)	37 (11.6)	34 (10.9)
便秘	20 (6.5)	28 (8.7)	31 (9.6)	37 (11.6)	23 (7.4)
不眠症	23 (7.4)	19 (5.9)	36 (11.2)	32 (10.0)	27 (8.7)
咽頭炎	38 (12.3)	25 (7.8)	39 (12.1)	30 (9.4)	33 (10.6)
消化不良	23 (7.4)	32 (10.0)	35 (10.9)	28 (8.8)	23 (7.4)
上気道感染	13 (4.2)	18 (5.6)	26 (8.1)	27 (8.5)	30 (9.6)
鼻炎	32 (10.3)	20 (6.2)	22 (6.8)	24 (7.5)	30 (9.6)

表 31 いずれかの群で発現頻度が5%を超えた有害事象（続き）

下痢	28 (9.0)	38 (11.8)	36 (11.2)	23 (7.2)	17 (5.5)
副鼻腔炎	25 (8.1)	21 (6.5)	29 (9.0)	23 (7.2)	30 (9.6)
咳嗽増加	27 (8.7)	18 (5.6)	19 (5.9)	22 (6.9)	15 (4.8)
無力症	22 (7.1)	24 (7.5)	20 (6.2)	21 (6.6)	18 (5.8)
嘔吐	16 (5.2)	19 (5.9)	15 (4.7)	21 (6.6)	12 (3.9)
筋痛	19 (6.1)	34 (10.6)	21 (6.5)	20 (6.3)	12 (3.9)
浮動性めまい	20 (6.5)	17 (5.3)	32 (9.9)	18 (5.6)	17 (5.5)
体重増加	16 (5.2)	6 (1.9)	11 (3.4)	17 (5.3)	9 (2.9)
気管支炎	15 (4.8)	19 (5.9)	24 (7.5)	16 (5.0)	19 (6.1)
高血圧	22 (7.1)	13 (4.0)	17 (5.3)	16 (5.0)	12 (3.9)
頸部痛	24 (7.7)	10 (3.1)	19 (5.9)	16 (5.0)	20 (6.4)
胸痛	11 (3.5)	15 (4.7)	16 (5.0)	15 (4.7)	19 (6.1)
尿路感染	11 (3.5)	14 (4.4)	20 (6.2)	15 (4.7)	16 (5.1)
末梢性浮腫	17 (5.5)	13 (4.0)	22 (6.8)	15 (4.7)	17 (5.5)
うつ病	12 (3.9)	14 (4.4)	24 (7.5)	14 (4.4)	24 (7.7)
発疹	21 (6.8)	14 (4.4)	21 (6.5)	11 (3.4)	17 (5.5)
膀胱炎	12 (3.9)	19 (5.9)	18 (5.6)	10 (3.1)	11 (3.5)
不安	12 (3.9)	16 (5.0)	17 (5.3)	10 (3.1)	6 (1.9)
関節症	16 (5.2)	12 (3.7)	18 (5.6)	7 (2.2)	16 (5.1)

発現例数（発現頻度%）

a)：COSTART で集計されたものを MedDRA/10.0J 用語を参考に和訳されている

死亡例は6例（プラセボ群1例：高血圧、本剤10 mg 群2例：不整脈、脳出血、40 mg 群3例：事故による外傷、リンパ腫、肺塞栓症）認められ、そのうち肺塞栓症は副作用とされた。重篤な有害事象は、プラセボ群の28例（9.0%）、本剤10 mg 群の29例（9.0%）、20 mg 群の37例（11.5%）、40 mg 群の33例（10.3%）、ラロキシフェン群の29例（9.3%）にみられた。いずれかの群で3例以上に発現した重篤な有害事象は、事故による外傷、胸痛及び卵巣嚢胞であった。重篤な副作用は、プラセボ群の3例（事故による過量投与、膵炎、血栓症）、本剤10 mg 群の1例（腸閉塞/胃腸出血）、20 mg 群の2例（乳癌、蕁麻疹）、40 mg 群の4例（AST増加/ALT増加、胸痛、胆石症、肺塞栓症）、ラロキシフェン群3例（心房細動、脳虚血、網膜静脈血栓症）にみられた。治験中止に至った470例（29.7%）の主な中止理由には有害事象の発現（死亡例4例を含む258例）、治験と無関係な理由による被験者からの要請（84例）であった。血栓症関連の注目すべき有害事象は、本剤10 mg 群の1例（静脈炎）、20 mg 群の3例（深部静脈血栓症2例、静脈炎）、40 mg 群の4例（静脈炎3例、肺塞栓症）、ラロキシフェン群の1例（網膜静脈血栓症）に認められた。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置づけについて

申請者は、以下のように説明している。既承認の骨粗鬆症治療薬のうち、ビスホスホネート系薬剤については、その投与によって得られる骨吸収の抑制が治療初期には有益であるものの、非椎体骨折の予防効果に関するエビデンスが十分とは言えず、長期使用によって骨折が増加する可能性も示唆されている（Ott S. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 1897-1899、

Odvin CV *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:1294-1301)。また、安全性の観点から、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍又は腎機能不全を有する患者への投与は推奨されていない。HRT に用いられるエストロゲンは、閉経期症状の治療並びに閉経後骨粗鬆症における大腿骨及び椎体の骨折リスク軽減に有効であるものの、脳卒中、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び乳癌のリスクが増加することから、必要最小限の使用にとどめる旨の注意喚起がなされている。カルシトニン製剤は、椎体骨折の予防効果が報告されている（Cranney A, *et al.*, *Endocr Rev*, 2002; 23: 540-551）ものの、自覚症状を伴った臨床骨折及び非椎体骨折に対する予防効果は示されていない。一方、SERM（本剤及びラロキシフェン）は、骨格系及び脂質代謝系では ER アゴニストとして作用する一方で、乳房組織では ER アンタゴニストとして作用し、子宮組織に対して作用を示さない薬剤と考えられている。また、本剤とラロキシフェンの椎体骨折予防効果と安全性が同様であることが海外 301-WW 試験により示されたことから、本剤は SERM の新たな選択肢になり得ると考える。

機構は、SERM として既に承認されているラロキシフェンは、国内ガイドラインにおいて、骨密度増加効果及び椎体骨折予防効果についてそれぞれグレード A と高く評価されている薬剤であること、骨粗鬆症治療薬として国内外で汎用されており、その臨床的位置づけは国内外で同様と考えられること、海外 301-WW 試験においてプラセボ群に対する本剤群の椎体骨折予防効果が検証され、また、椎体骨折予防効果と安全性は本剤群とラロキシフェン群で同様であったこと等から、本剤は日本人における閉経後骨粗鬆症治療薬として SERM の新たな選択肢になり得ると考える。

(2) 臨床データパッケージについて

本剤は、本邦においてブリッジングによる開発が行われ、ブリッジング試験として国内 207-JA 試験が、ブリッジング対象試験として海外 301-WW 試験がそれぞれ位置付けられている。申請者は、国内外の臨床試験成績に類似性が認められたと判断し、海外臨床試験成績の外挿を含めて臨床データパッケージを構築した（図 4）。

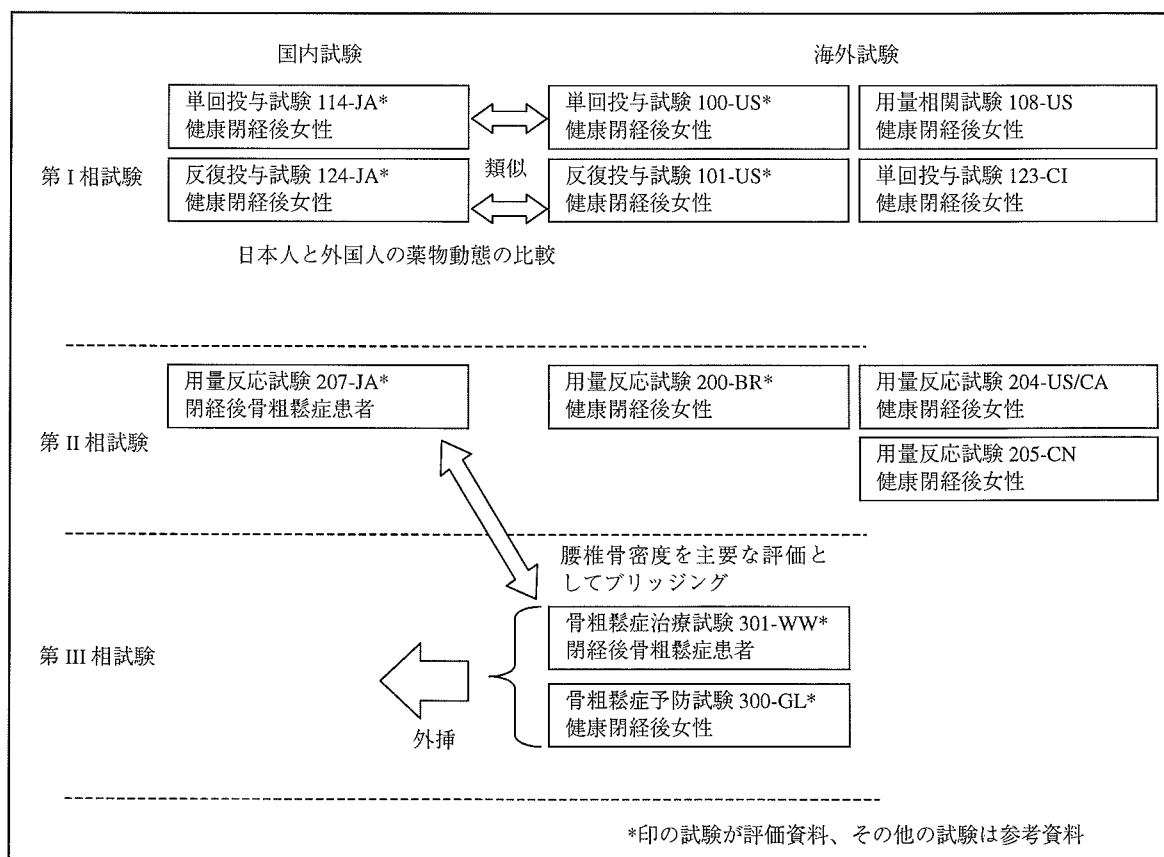


図 4 臨床データパッケージ²⁵

なお、申請者は、301-WW 試験を含めた海外臨床試験成績を外挿することの妥当性を判断する上で、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号）を参考に、以下の項目について検討した。

1) 薬物動態の比較

申請者は、以下のように説明している。国内外の薬物動態を検討した第 I 相試験（100-US、114-JA、101-US、124-JA 試験）の成績から、日本人と外国人の薬物動態に相違が認められたものの、100-US 試験と 114-JA 試験の比較において、体重により補正した場合は薬物動態パラメータに有意差は認められないこと、個々の被験者の薬物動態のばらつきの範囲は国内外で重複していることから、国内外の薬物動態に明確な差はないと考える。

2) 内因性民族的要因の影響

①背景因子の影響

申請者は、以下のように説明している。207-JA 試験及び 301-WW 試験における被験者の背景因子の分布は表 32 のとおりであり、一部に相違が認められた。

25 海外臨床薬理試験 13 試験（評価資料 4 試験、参考資料 9 試験）については、図 4 に示さなかった。

表 32 207-JA 試験及び 301-WW 試験における被験者の背景因子の分布

背景因子	国内 207-JA 試験 (FAS)			海外 301-WW 試験 (ITT)		
	プラセボ群 (n=128)	本剤 20 mg 群 (n=132)	本剤 40 mg 群 (n=127)	プラセボ群 (n=1757)	本剤 20 mg 群 (n=1755)	本剤 40 mg 群 (n=1721)
腰椎 (L1-L4) 骨密度 (g/cm ²)	0.63±0.07	0.63±0.07	0.63±0.07	0.85±0.15	0.85±0.15	0.84±0.16
BMI (kg/m ²)	21.54±2.62	21.47±2.51	21.18±2.58	26.34±3.83	26.64±3.80	26.46±3.86
閉経後期間 (年)	15.19±7.06	13.79±6.88	14.24±6.69	19.48±8.77	19.59±8.53	19.30±8.78
年齢 (歳)	64.1±6.6	63.0±6.4	63.2±6.3	66.4±6.7	66.4±6.5	66.2±6.7

平均値±標準偏差

背景因子が投与 2 年後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率に及ぼす影響を検討するため、背景因子で層別したサブグループ解析を行った。結果は表 33 のとおりであり、両試験ともに各サブグループでは本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群ではプラセボ群よりも腰椎 (L1-L4) 骨密度の変化率が高い傾向が認められた。

表 33 投与 2 年後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率 (背景因子別)

背景因子	試験名	サブグループ	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群
ベースラインの骨密度 ^{a)} (g/cm ²)	207-JA	0.72 以下	-0.605 [-1.341, 0.132] (n=115)	2.569 [1.848, 3.290] (n=120)	2.890 [2.153, 3.627] (n=115)
		0.72 超 0.81 以下	-1.595 [-4.006, 0.816] (n=9)	1.041 [-1.140, 3.221] (n=11)	1.094 [-1.087, 3.275] (n=11)
	301-WW	0.72 以下	0.815 [0.345, 1.284] (n=340)	2.991 [2.532, 3.450] (n=356)	3.160 [2.704, 3.617] (n=360)
		0.72 超 0.81 以下	0.381 [0.030, 0.732] (n=480)	1.892 [1.530, 2.253] (n=454)	1.956 [1.588, 2.325] (n=436)
BMI ^{b)} (kg/m ²)	207-JA	23.3 以下	-1.001 [-1.814, -0.189] (n=97)	2.503 [1.706, 3.299] (n=101)	2.560 [1.786, 3.334] (n=107)
		23.3 超 26.0 以下	0.591 [-0.930, 2.112] (n=23)	2.548 [1.117, 3.978] (n=26)	2.409 [0.210, 4.608] (n=11)
		26.0 超	-0.904 [-4.008, 2.199] (n=6)	0.189 [-3.612, 3.990] (n=4)	5.496 [2.808, 8.184] (n=8)
	301-WW	23.3 以下	-0.114 [-0.500, 0.271] (n=404)	2.058 [1.641, 2.475] (n=346)	1.945 [1.548, 2.343] (n=381)
		23.3 超 26.0 以下	0.287 [-0.076, 0.651] (n=452)	1.778 [1.417, 2.140] (n=457)	2.002 [1.623, 2.381] (n=416)
		26.0 超	0.833 [0.461, 1.205] (n=442)	1.981 [1.621, 2.342] (n=471)	2.134 [1.772, 2.497] (n=465)
閉経後期間	207-JA	10 年以下	-1.565 [-2.834, -0.296] (n=34)	2.487 [1.359, 3.616] (n=43)	2.254 [0.966, 3.542] (n=33)
		10 年超 15 年以下	-0.742 [-2.269, 0.784] (n=29)	2.135 [0.818, 3.451] (n=39)	3.409 [2.140, 4.677] (n=42)
		15 年超 20 年以下	-0.619 [-2.115, 0.877] (n=30)	3.109 [1.532, 4.687] (n=27)	2.902 [1.294, 4.509] (n=26)
		20 年超	0.222 [-1.221, 1.665] (n=32)	2.073 [0.333, 3.813] (n=22)	2.056 [0.424, 3.688] (n=25)
	301-WW	10 年以下	-0.378 [-0.838, 0.082] (n=249)	0.590 [0.108, 1.073] (n=226)	0.893 [0.441, 1.344] (n=258)
		10 年超 15 年以下	-0.260 [-0.700, 0.180] (n=324)	1.951 [1.504, 2.397] (n=315)	1.667 [1.214, 2.120] (n=305)
		15 年超 20 年以下	0.661 [0.261, 1.061] (n=366)	1.937 [1.549, 2.325] (n=389)	2.069 [1.670, 2.469] (n=367)
		20 年超	0.823 [0.550, 1.096] (n=818)	2.014 [1.742, 2.286] (n=825)	2.268 [1.990, 2.546] (n=791)

表 33 投与2年後の腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率（背景因子別）（続き）

年齢	207-JA	50 歳以上 60 歳以下	-0.979 [-2.144, 0.185] (n=38)	2.093 [1.046, 3.140] (n=47)	2.740 [1.604, 3.875] (n=40)
		60 歳超 65 歳以下	-0.628 [-1.983, 0.727] (n=37)	3.211 [1.924, 4.498] (n=41)	2.611 [1.369, 3.853] (n=44)
		65 歳超 70 歳以下	-1.068 [-2.735, 0.598] (n=28)	2.247 [0.580, 3.913] (n=28)	4.002 [2.305, 5.699] (n=27)
		70 歳超 85 歳以下	0.061 [-1.489, 1.612] (n=23)	1.790 [-0.130, 3.710] (n=15)	0.790 [-1.130, 2.711] (n=15)
	301-WW	50 歳以上 60 歳以下	-0.332 [-0.719, 0.055] (n=390)	0.842 [0.442, 1.242] (n=365)	1.027 [0.641, 1.413] (n=392)
		60 歳超 65 歳以下	0.385 [-0.014, 0.784] (n=407)	1.969 [1.574, 2.364] (n=416)	2.064 [1.663, 2.465] (n=403)
		65 歳超 70 歳以下	0.524 [0.183, 0.865] (n=478)	2.122 [1.787, 2.456] (n=497)	1.987 [1.642, 2.332] (n=468)
		70 歳超 85 歳以下	0.954 [0.601, 1.307] (n=482)	2.058 [1.704, 2.413] (n=477)	2.462 [2.100, 2.824] (n=458)

上段：平均値% [95%信頼区間]、下段：（例数）

LOCF

- a)：207-JA 試験においてベースラインの腰椎（L1-L4）骨密度が $0.81\text{g}/\text{cm}^2$ を超える被験者はプラセボ群の 2 例しか存在しなかったため、当該サブグループについては検討していない。
- b)：207-JA 試験において BMI が $28.9\text{ kg}/\text{m}^2$ を超える被験者は存在しなかったため、当該サブグループについては検討していない。

また、propensity scoreを用いて、301-WW試験から207-JA試験と類似した集団を抽出し、その成績を207-JA試験の成績と比較した。抽出する際に検討した背景因子は、年齢、身長、体重、BMI、閉経後期間、血清CTX、腰椎（L1-L4）骨密度、大腿骨頸部骨密度、25-OHビタミンD、副甲状腺ホルモン及び骨折の有無とした。各群の投与2年後の腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率について、301-WW試験から抽出された集団及び207-JA試験の被験者集団間で大きな違いは認められなかった。以上より、両試験における背景因子の相違は、ブリッジングを評価するにあたり大きな問題となるほどの相違ではないと考えた。

②薬物相互作用

申請者は、以下のように説明している。本剤のヒト血漿中での血漿タンパク結合率は約95.8～99.9%と高かった。また、ワルファリン、ジアゼパム又はジゴキシンの存在下でも本剤及びこれらの薬物の血漿タンパク結合率に変化は認められなかったことから、血漿タンパク結合率の変化に起因する薬物相互作用が起こる可能性は低いと考える。本剤は、CYPによる代謝をほとんど受けないこと、本剤が主要なCYPを誘導及び阻害することはないと考えられること、*in vitro*データから本剤はCYPによる代謝を介して、併用薬と相互作用を起こす可能性は低いことが示唆されたこと、薬物相互作用試験（106-SP、125-EU及び126-EU試験）において薬物動態パラメータに有意な変化が認められなかったことから、薬物相互作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

③肝機能障害及び腎機能障害の影響

申請者は、以下のように説明している。本剤は、主にグルクロン酸抱合を経てほぼ完全に代謝され糞便中に排泄される。尿中に排泄されるのは投与量の1%未満のため、糸球体濾

過の指標である CL_{CR} の相違が本剤のクリアランスに有意な影響を与えることはなかった（121-US試験）。Child-Pugh分類のA、B及びCにそれぞれ分類される軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する閉経後女性と健康な閉経後女性を対象とした112-EU試験では、肝機能障害を有する被験者における本剤の平均曝露量は健康被験者の4倍であった（表7）。一方、肝機能障害の有無又は程度にかかわらず、当該試験のいずれの被験者においても、本剤の安全性及び忍容性は良好であったが、本剤の曝露量の増加がみられたことを踏まえ、肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与は推奨できないと考える。

3) 外因性民族的要因の影響

①骨粗鬆症の定義、診断、治療法等

申請者は、以下のように説明している。2000年に米国国立衛生研究所で開催されたコンセンサス会議において、骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とする骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され、骨強度の約70%は骨密度で、残りの約30%は骨質で説明されることが示されている（NIH: Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement.2000; 17: 1-45）。また、国内外ともに骨密度のYAMからの低下の程度に基づき骨粗鬆症の診断がなされており、国内の診断基準（骨密度がYAMの70%未満）とWHOの診断基準（骨密度のTスコアがYAMの-2.5 SD未満）はほぼ一致することから、骨粗鬆症の定義と診断において国内外に相違はないと考える。治療法については、国内では活性型ビタミンD₃製剤が汎用されているのに対し、海外ではその使用頻度が低い等、骨粗鬆症治療薬の一部に相違はあるが、国内外ともにSERM及びビスホスホネート系薬剤を中心に治療されている点は同じである。

②臨床試験の試験デザイン

申請者は、以下のように説明している。国内207-JA試験（ブリッジング試験）と海外301-WW試験（ブリッジング対象試験）の試験デザインには、表34に示したように一部相違がある。

表 34 ブリッジング試験とブリッジング対象試験の試験デザインの比較

	国内 207-JA 試験（ブリッジング試験）	海外 301-WW 試験（ブリッジング対象試験）
対象	閉経後骨粗鬆症患者	閉経後骨粗鬆症患者
対照薬	プラセボ	プラセボ及び実薬（ラロキシフェン）
投与群	プラセボ群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群	プラセボ群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、ラロキシフェン群
投与期間	24 ヶ月間	36 ヶ月間
主な選択基準	・年齢が 85 歳以下の者 ・閉経後 2 年以上経過した者 ・腰椎（L2-L4）骨密度が YAM の 70 %未満の者（非外傷性の椎体骨折がない場合）又は YAM の 80 %未満の者（非外傷性の椎体骨折がある場合）	・年齢が 55～80 歳の者（米国のみ）、55～85 歳の者（米国以外） ・閉経後 2 年以上経過した者 ・骨折がない場合、大腿骨頸部若しくは腰椎の骨密度 Tスコアが-2.5SD 以下の者（米国以外）、又は-2.5～-4.0SD の者（米国のみ） ・骨折がある場合、1～5 ヶ所の軽度若しくは中等度の無症候性椎体骨折を有し、大腿骨頸部と腰椎の骨密度 Tスコアが-3.5SD 以上の者（米国以外）、又は 1 ヶ所の軽度の無症候性椎体骨折を有し、大腿骨頸部と腰椎の骨密度 Tスコアが-4.0SD 以上の者（米国のみ）。
主要評価項目	腰椎（L1-L4）骨密度の変化率	新規椎体骨折発生率
主な副次評価項目	骨代謝マーカーの変化、骨折発生率	骨代謝マーカーの変化、大腿骨及び腰椎（L1-L4）の骨密度の変化、非椎体骨折発生率

骨粗鬆症治療における真のエンドポイントは骨折の予防であるが、骨吸収抑制剤により腰椎骨密度が 2～3 %以上増加（プラセボ群との差）すると、新規椎体骨折リスクは 30～50 %低減すると報告されている（Wasnich RD, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 231-236、Delmas PD. *Bone* 2000; 27: 1-3、Cummings SR, *et al.*, *Am J Med.* 2002; 112: 281-289.）。一方、骨折予防効果を骨密度の変化のみで評価すること、及び骨密度の変化のみで薬剤間の骨折予防効果を比較することは必ずしも適切ではないと考えられている。しかしながら、骨折予防効果と骨密度増加効果の関係が明らかな薬剤の場合は、骨密度の変化を代替エンドポイントとして有効性を評価することは妥当と考えられている（Reginster JY, *Osteoporos Int* 2006; 17: 1-7.）。本剤の場合、国内 207-JA 試験と海外 301-WW 試験の試験デザインの一部に相違はあるものの、海外 301-WW 試験において本剤の骨密度増加効果と骨折予防効果が示されたことから、両試験における投与 24 ヶ月後の腰椎（L1-L4）骨密度の変化を比較検討することで、日本人における本剤の骨折予防効果を推察することは可能と考える。

機構は、国内 207-JA 試験では、選択基準として腰椎（L2-L4）骨密度が規定された一方で、海外 301-WW 試験と有効性を比較検討するために、国内 207-JA 試験の有効性の主要評価項目を腰椎（L1-L4）骨密度の変化率と規定したことの整合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 207-JA 試験の被験者について、腰椎（L1-L4）骨密度と腰椎（L2-L4）骨密度の散布図を図 5 に示す。Spearman の相関係数は 0.964 となり、腰椎（L1-L4）骨密度と腰椎（L2-L4）骨密度の相関は強いことが示唆されたことから、腰椎の L1-L4、L2-L4 の相違があっても有効性評価に影響を及ぼさないと考える。なお、図 5 については、各被験者の複数の評価時期の腰椎（L1-L4 及び L2-L4）骨密度データを含めて作成されている。

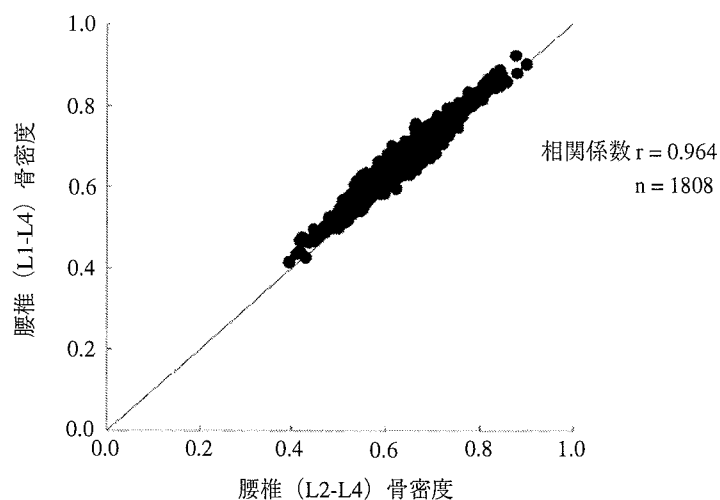


図5 腰椎 (L1-L4) 骨密度と腰椎 (L2-L4) 骨密度の散布図 (FAS)

4) 有効性の比較

①骨密度増加効果

申請者は、以下のように説明している。両試験における投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率は、表 35 のとおりであった。

表 35 投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率

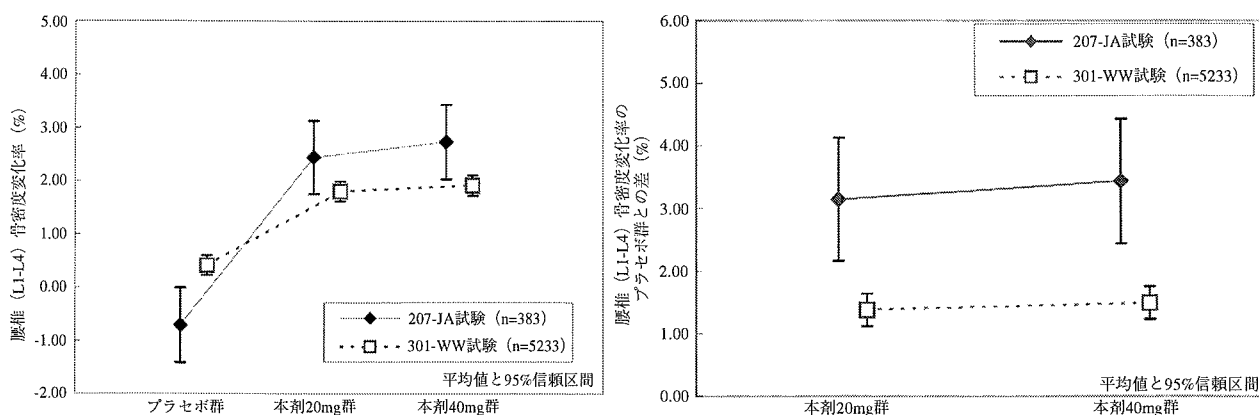
投与群	国内 207-JA 試験	海外 301-WW 試験
プラセボ群	-0.706 [-1.407, -0.005] ^{a)}	0.420 [0.234, 0.605]
本剤 20 mg 群	2.441 [1.754, 3.128] ^{a)}	1.802 [1.617, 1.988]
本剤 40 mg 群	2.733 [2.033, 3.434] ^{a)}	1.913 [1.726, 2.100]
プラセボ群との差	—	—
本剤 20 mg 群	3.147 [2.166, 4.128] ^{a)}	1.383 [1.120, 1.645]
本剤 40 mg 群	3.439 [2.448, 4.430] ^{a)}	1.493 [1.230, 1.757]

平均値% [95 %信頼区間]

LOCF

a)：ブリッジング検討時の解析対象集団の基準を満たさなかった症例（骨密度の検査日が最終投与から 60 日を超えた症例）が FAS から除外されているため、表 15 と結果が異なる

プラセボ群では、両試験における 95 %信頼区間の重なりが認められなかったが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では 95 %信頼区間の重なりがみられ (図 6 左)、また、プラセボ群との変化率の差は、国内 207-JA 試験の方が海外 301-WW 試験よりも大きかった (図 6 右)。



* プリッジング検討時の解析対象集団の基準を満たさなかった症例(骨密度の検査日が最終投与から 60 日を超えた症例)が FAS から除外されているため、表 15 と結果が異なる

図 6 投与 24 ヶ月後における腰椎 (L1-L4) 骨密度変化率 (左) 及びプラセボ群との腰椎 (L1-L4) 骨密度変化率の差 (右)

②骨代謝マーカーへの影響

申請者は、以下のように説明している。両試験における投与 12 ヶ月後までの骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移は、表 36 のとおりであった。

表 36 投与 12 ヶ月後までの骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移

	国内 207-JA 試験			海外 301-WW 試験		
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群
血清 CTX (ベースラインの単位は pmol/L)						
ベースライン	4775.0 <3225.0, 6125.0> (n=92)	4920.0 <3370.0, 6890.0> (n=107)	5110.0 <3250.0, 6400.0> (n=101)	4267.0 <3111.0, 5576.0> (n=1869)	4156.5 <3051.5, 5584.5> (n=1866)	4301.0 <3060.0, 5686.5> (n=1861)
投与 3 ヶ月後の変化率 (%)	-2.93 <-22.15, 18.68> (n=89)	-25.59 <-38.07, -4.26> (n=99)	-25.48 <-37.77, 6.00> (n=93)	-26.17 <-44.03, -5.46> (n=1746)	-42.12 <-57.23, -23.43> (n=1739)	-45.11 <-60.12, -27.75> (n=1708)
投与 6 ヶ月後の変化率 (%)	12.80 <-9.00, 49.01> (n=88)	-12.35 <-34.85, 14.64> (n=103)	-13.74 <-40.33, 23.84> (n=96)	-27.94 <-46.27, -6.65> (n=1681)	-46.93 <-62.75, -28.18> (n=1655)	-50.00 <-64.99, -31.42> (n=1634)
投与 12 ヶ月後の変化率 (%)	-13.20 <-31.07, 14.95> (n=76)	-35.81 <-53.38, -14.14> (n=93)	-30.37 <-50.06, -5.43> (n=90)	-27.31 <-46.64, -5.12> (n=1573)	-45.64 <-61.77, -26.05> (n=1565)	-48.77 <-63.73, -28.83> (n=1522)
血清 OC (ベースラインの単位は µg/L)						
ベースライン	23.85 <19.30, 30.90> (n=92)	27.30 <21.30, 33.80> (n=107)	25.50 <21.40, 31.50> (n=101)	29.98 <23.51, 38.79> (n=1869)	29.92 <22.74, 38.40> (n=1866)	29.92 <23.54, 38.46> (n=1861)
投与 3 ヶ月後の変化率 (%)	-3.01 <-10.00, 6.45> (n=88)	-14.04 <-21.90, -4.27> (n=99)	-15.10 <-26.04, -6.13> (n=93)	-11.37 <-22.75, 1.60> (n=1746)	-23.48 <-33.69, -10.56> (n=1739)	-25.28 <-35.72, -14.50> (n=1708)
投与 6 ヶ月後の変化率 (%)	1.01 <-11.09, 9.14> (n=89)	-18.08 <-29.95, -4.95> (n=103)	-21.28 <-30.50, -12.30> (n=96)	-17.82 <-30.48, -3.82> (n=1681)	-32.75 <-44.07, -19.01> (n=1655)	-35.20 <-46.05, -22.77> (n=1634)
投与 12 ヶ月後の変化率 (%)	-3.84 <-17.19, 11.16> (n=76)	-27.53 <-37.90, -18.24> (n=93)	-29.57 <-38.86, -19.43> (n=90)	-21.00 <-34.41, -4.52> (n=1573)	-37.49 <-48.43, -22.09> (n=1565)	-39.15 <-51.16, -25.78> (n=1522)

上段：中央値、中段：<25 %点,75 %点>、下段：(例数)

骨吸収マーカーである血清 CTX に両試験間でやや相違が認められたが、投与 3 ヶ月後では最大の抑制効果が得られ、その後も抑制効果が持続したことから、国内外で類似していると考ええる。同様に、骨形成マーカーである血清 OC についても、投与 6 ヶ月後では

最大の抑制効果が得られ、その後も抑制効果が持続したことから、国内外で類似している
と考える。

5) 安全性の比較

申請者は、以下のように説明している。国内 207-JA 試験（24 ヶ月間投与）及び 301-WW
試験（24 ヶ月間投与）における有害事象及び副作用の発現状況は、表 37 のとおりであった。
また、本剤のいずれかの群の発現頻度がプラセボ群を上回り、かつ発現頻度が 5 %を超えた
有害事象は、表 38 のとおりであった。

表 37 有害事象及び副作用の発現状況

	国内 207-JA 試験（24 ヶ月間投与）			海外 301-WW 試験（24 ヶ月間投与）		
	プラセボ群 (n=140)	本剤 20 mg 群 (n=143)	本剤 40 mg 群 (n=140)	プラセボ群 (n=1885)	本剤 20 mg 群 (n=1886)	本剤 40 mg 群 (n=1872)
全有害事象	126 (90.0)	134 (93.7)	126 (90.0)	1757 (93.2)	1757 (93.2)	1747 (93.3)
副作用	64 (45.7)	66 (46.2)	59 (42.1)	391 (20.7)	448 (23.8)	483 (25.8)
死亡例	0	0	0	2 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.2)
重篤な有害事象	14 (10.0)	9 (6.3)	69 (6.4)	243 (12.9)	264 (14.0)	240 (12.8)
投与中止に至った有害事象	13 (9.2)	21 (14.7)	12 (8.6)	191 (10.1)	211 (11.2)	217 (11.6)

発現例数（発現頻度%）

表 38 本剤のいずれかの群の発現頻度がプラセボ群を上回り、かつ発現頻度が 5 %を超えた有害事象

器管別大分類 基本語	国内207-JA試験（24ヵ月間投与）			海外301-WW試験（24ヵ月間投与）		
	プラセボ群 (n=140)	本剤 20 mg 群 (n=143)	本剤 40 mg 群 (n=140)	プラセボ群 (n=1885)	本剤 20 mg 群 (n=1886)	本剤 40 mg 群 (n=1872)
全有害事象	126 (90.0)	134 (93.7)	126 (90.0)	1757 (93.2)	1757 (93.2)	1747 (93.3)
血液及びリンパ系障害	1 (0.7)	8 (5.6)	4 (2.9)	102 (5.4)	90 (4.8)	100 (5.3)
心臓障害	7 (5.0)	4 (2.8)	7 (5.0)	180 (9.5)	184 (9.8)	202 (10.8)
耳及び聴覚障害	8 (5.7)	9 (6.3)	8 (5.7)	211 (11.2)	210 (11.1)	177 (9.5)
眼障害	20 (14.3)	16 (11.2)	24 (17.1)	231 (12.3)	213 (11.3)	200 (10.7)
胃腸障害	67 (47.9)	67 (46.9)	68 (48.6)	969 (51.4)	958 (50.8)	958 (51.2)
便秘	10 (7.1)	17 (11.9)	17 (12.1)	290 (15.4)	323 (17.1)	321 (17.1)
齦炎	9 (6.4)	10 (7.0)	12 (8.6)	20 (1.1)	11 (0.6)	12 (0.6)
下痢	11 (7.9)	11 (7.7)	7 (5.0)	155 (8.2)	140 (7.4)	177 (9.5)
消化不良	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	148 (7.9)	142 (7.5)	123 (6.6)
胃炎	4 (2.9)	8 (5.6)	7 (5.0)	50 (2.7)	61 (3.2)	58 (3.1)
歯肉炎	5 (3.6)	3 (2.1)	7 (5.0)	8 (0.4)	12 (0.6)	11 (0.6)
悪心	4 (2.9)	3 (2.1)	2 (1.4)	131 (6.9)	136 (7.2)	138 (7.4)
胃不快感	8 (5.7)	7 (4.9)	13 (9.3)	17 (0.9)	16 (0.8)	9 (0.5)
口内炎	3 (2.1)	3 (2.1)	8 (5.7)	2 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)
胃痛	3 (2.1)	3 (2.1)	8 (5.7)	2 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)
嘔吐	1 (0.7)	8 (5.6)	2 (1.4)	103 (5.5)	92 (4.9)	92 (4.9)
全身障害および投与局所様態	22 (15.7)	27 (18.9)	23 (16.4)	494 (26.2)	504 (26.7)	503 (26.9)
胸痛	4 (2.9)	4 (2.8)	2 (1.4)	110 (5.8)	112 (5.9)	127 (6.8)
末梢性浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.6)	134 (7.1)	158 (8.4)	145 (7.7)
感染症および寄生虫症	84 (60.0)	101 (70.6)	85 (60.7)	1106 (58.7)	1073 (56.9)	1088 (58.1)
気管支炎	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	119 (6.3)	133 (7.1)	118 (6.3)
膀胱炎	8 (5.7)	15 (10.5)	3 (2.1)	55 (2.9)	79 (4.2)	66 (3.5)
インフルエンザ	1 (0.7)	6 (4.2)	4 (2.9)	439 (23.3)	408 (21.6)	424 (22.6)
鼻咽頭炎	74 (52.9)	86 (60.1)	75 (53.6)	255 (13.5)	248 (13.1)	241 (12.9)
咽頭炎	3 (2.1)	10 (7.0)	7 (5.0)	59 (3.1)	46 (2.4)	44 (2.4)
尿路感染	0	0	0	136 (7.2)	142 (7.5)	133 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	39 (27.9)	34 (23.8)	37 (26.4)	404 (21.4)	375 (19.9)	354 (18.9)
挫傷	12 (8.6)	11 (7.7)	11 (7.9)	36 (1.9)	40 (2.1)	43 (2.3)

表38 本剤のいずれかの群の発現頻度がプラセボ群を上回り、かつ発現頻度が5%を超えた有害事象（続き）

臨床検査	21 (15.0)	26 (18.2)	8 (5.7)	460 (24.4)	423 (22.4)	431 (23.0)
子宮頸部スミア異常	0	2 (1.4)	0	100 (5.3)	84 (4.5)	98 (5.2)
筋骨格系および結合組織障害	65 (46.4)	70 (49.0)	56 (40.0)	1142 (60.6)	1145 (60.7)	1107 (59.1)
関節痛	12 (8.6)	23 (16.1)	16 (11.4)	469 (24.9)	476 (25.2)	456 (24.4)
背部痛	27 (19.3)	29 (20.3)	21 (15.0)	482 (25.6)	472 (25.0)	462 (24.7)
筋痙攣	2 (1.4)	8 (5.6)	5 (3.6)	185 (9.8)	236 (12.5)	232 (12.4)
骨関節炎	5 (5.3)	3 (2.1)	4 (2.9)	92 (4.9)	89 (4.7)	97 (5.2)
筋骨格硬直	9 (6.4)	6 (4.2)	11 (7.9)	7 (0.4)	18 (1.0)	13 (0.7)
関節周囲炎	4 (2.9)	8 (5.6)	7 (5.0)	4 (0.2)	6 (0.3)	4 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物	4 (2.9)	6 (4.2)	2 (1.4)	93 (4.9)	111 (5.9)	99 (5.3)
神経系障害	43 (30.7)	39 (27.3)	37 (26.4)	683 (36.2)	688 (36.5)	658 (35.1)
頭痛	14 (10.0)	16 (11.2)	13 (9.3)	368 (19.5)	372 (19.7)	368 (19.7)
感覚鈍麻	3 (2.1)	8 (5.6)	4 (2.9)	32 (1.7)	40 (2.1)	36 (1.9)
精神障害	11 (7.9)	13 (9.1)	11 (7.9)	285 (15.1)	291 (15.4)	287 (15.3)
うつ病	0	1 (0.7)	0	77 (4.1)	83 (4.4)	96 (5.1)
不眠症	8 (5.7)	11 (7.7)	8 (5.7)	145 (7.7)	141 (7.5)	130 (6.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (12.1)	26 (18.2)	24 (17.1)	359 (19.0)	366 (19.4)	365 (19.5)
咳嗽	2 (1.4)	4 (2.8)	8 (5.7)	160 (8.5)	167 (8.9)	151 (8.1)
皮膚および皮下組織障害	36 (25.7)	41 (28.7)	27 (19.3)	343 (18.2)	339 (18.0)	324 (17.3)
湿疹	13 (9.3)	17 (11.9)	7 (5.0)	17 (0.9)	17 (0.9)	12 (0.6)
血管障害	5 (3.6)	8 (5.6)	3 (2.1)	412 (21.9)	530 (28.1)	518 (27.7)
はてり	2 (1.4)	6 (4.2)	0	102 (5.4)	215 (11.4)	213 (11.4)

発現例数（発現頻度%）

両試験における有害事象の発現頻度にやや相違がみられたものの、臨床的に大きな問題となるような相違はみられなかったことから、海外臨床試験成績の日本人への外挿に支障をきたすものではないと考える。

機構は、両試験の間で副作用の発現頻度に相違がみられたこと（表37）について、安全性の評価方法の相違が影響した可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。副作用の発現頻度に相違がみられたことは、集計方法の違いに起因するものである。具体的には、海外 301-WW 試験では同一被験者で同一事象が複数回発現した場合、重症度が最も高かった当該同一事象のうち、最も強い因果関係（判定結果）が当該被験者における当該事象の因果関係と判断された。一方、国内 207-JA 試験では同一被験者で同一事象が複数回発現した場合、当該被験者における当該事象は、重症度にかかわらず、最も強い因果関係で集計された。しかしながら、プロトコルで規定された有害事象の判定方法（重症度の判定基準、因果関係の判定基準、重篤な有害事象の定義）は両試験で同様であり、また、治験実施中の治験依頼者側の対応も同様であったことから、両試験における安全性の評価方法に大きな相違はないと考える。

6) 外挿可能性に関する機構の判断

機構は、申請者が検討した 1) ～5) の結果について、以下のように考える。

①「1) 薬物動態の比較」について

本薬の血漿中濃度には大きな個体間変動が認められ、本薬の代謝酵素の遺伝多型等が国内外の薬物動態の比較結果に影響している可能性も完全には否定できないことから、100-US、114-JA、101-US、124-JA 試験の成績から国内外の薬物動態の類似性を結論付ける

ことは困難と考える。しかしながら、207-JA 試験及び 300-GL 試験における本薬の血漿中濃度、207-JA 試験及び 301-WW 試験における有効性及び安全性のデータ等を踏まえると、臨床用量における国内外の薬物動態の相違が本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞(1) 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）。

②「2) 内因性民族的要因の影響」及び「3) 外因性民族的要因の影響」について

既承認のリセドロン酸ナトリウム水和物（ビスホスホネート系薬剤）及びラロキシフェン（SERM）では、海外臨床試験成績の外挿時に国内外の内因性及び外因性民族的要因の影響が検討され、当該検討結果を含めて承認されている。両薬剤が承認された時期と現時点とで骨粗鬆症を取り巻く内因性及び外因性民族的要因が大きく変化したとは考え難い。

207-JA 試験及び 301-WW 試験の間では、本剤の有効性評価に影響する可能性が否定できない背景因子（内因性民族的要因）の分布が異なっていた。これら背景因子の影響についてサブグループ解析の結果が提示されたこと（表 33）から、両試験の結果をサブグループ毎に確認した。ベースラインの腰椎（L1-L4）骨密度が 207-JA 試験では 301-WW 試験に比べて低い値であったため、ベースラインの腰椎（L1-L4）骨密度が 0.72g/cm^2 以下のサブグループについて検討したところ、投与 2 年後の腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率 [95 %信頼区間] は、207-JA 試験ではプラセボ群 $-0.605 [-1.341, 0.132]$ 、本剤 20 mg 群 $2.569 [1.848, 3.290]$ 、本剤 40 mg 群 $2.890 [2.153, 3.627]$ 、301-WW 試験ではプラセボ群 $0.815 [0.345, 1.284]$ 、本剤 20 mg 群 $2.991 [2.532, 3.450]$ 、本剤 40 mg 群 $3.160 [2.704, 3.617]$ であり、全ての群で類似しているとは言えないものの、両試験ではともに本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群ではプラセボ群よりも骨密度の変化率が高い傾向が認められた。また、他の背景因子に関する検討においても、207-JA 試験の一部のサブグループで症例数が少なく検討が困難なものがあるものの、両試験の各サブグループにおいて同様の傾向が認められた。

外因性民族的要因の影響については、207-JA 試験と 301-WW 試験の試験デザインの一部に相違があり、また、国内では活性型ビタミン D_3 製剤が汎用されているのに対し、海外ではその使用頻度が高くない等の相違がある。しかしながら、臨床試験における有効性の評価方法や骨粗鬆症の定義、診断、治療に関する考え方に国内外で大きな相違はない。

以上を踏まえると、内因性及び外因性民族的要因が海外臨床試験成績の外挿可能性に大きく影響しないと考える。

③「4) 有効性の比較」について

骨密度増加効果については、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 301-WW 試験及び 207-JA 試験では、プラセボ群における腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率に相違がみられたものの、両試験ともに本剤群の変化率はプラセボ群よりも大きかったこと（表 35）、プラセボ群と本剤の各群との差に関して本剤 20 mg 群と 40 mg 群の相対的な関係に国内外で大きな相違はみられず、また、本剤群とプラセボ群の変化率の差に関して、本剤 20 mg 群と本剤 40 mg 群の差異が国内外で同程度であったこと（図 6 右）等から、本剤投与時の

腰椎（L1-L4）骨密度増加効果は国内外ともに同様に示されていると考える。

骨代謝マーカー（血清 CTX 及び血清 OC）への影響については、表 36 をみる限り、それぞれの試験における本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群の効果を否定するものではないと考える。しかしながら、一般に骨代謝マーカーの変化にはばらつきがみられること、表 36 においてプラセボ群の骨代謝マーカー変化率に国内外で相違がみられていること等から、血清 CTX 及び血清 OC に関する検討結果を以って本剤投与時の骨代謝マーカーへの影響が類似していると結論づけることは困難と考える。

④「5）安全性の比較」について

両試験における観察期間の違いはあるものの（国内 207-JA 試験：24 ヶ月間、海外 301-WW 試験：36 ヶ月間）、全有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況について両試験間、及び本剤群とプラセボ群間に大きな相違はみられていない（表 37）。また、申請者は、副作用の発現頻度に相違がみられた理由を集計方法の違いに起因するものであると説明している（「（2）臨床データパッケージについて 5）安全性の比較」の項を参照）。このことについて、機構は、国内 207-JA 試験と同一の集計方法による海外 301-WW 試験の副作用の発現頻度がプラセボ群 40.7 %（767/1885 例）、本剤 20 mg 群 45.1 %（850/1886 例）、本剤 40 mg 群 45.7 %（855/1872 例）であり、国内 207-JA 試験における副作用の発現頻度（45.7 %（64/140 例）、46.2 %（66/143 例）、42.1 %（59/140 例））と同様であることを確認した。さらに、それぞれの試験における重篤な有害事象の発現頻度について本剤群とプラセボ群間に大きな相違はみられていないこと、表 38 では事象によっては発現頻度に両試験間で相違がみられているものの（心臓障害、血管障害等）、それぞれの試験における本剤群とプラセボ群との間に大きな相違はみられていないことから、日本人における本剤の安全性は許容可能と考える。

①～④の検討結果を総合的に勘案すると、「36 ヶ月後の新規椎体骨折の発生率」を主要評価項目とした海外 301-WW 試験の成績を日本人の検証的試験の成績として外挿することは可能と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

（3）有効性（骨折予防効果）について

機構は、以下のように考える。日本人の検証的試験の成績として外挿することは可能と考えた海外 301-WW 試験において、投与 36 ヶ月後の新規椎体（T4-L4）骨折発生率について、本剤 40 mg 群及び本剤 20 mg 群とプラセボ群の間にともに有意差が認められたこと（表 20）から、本剤の骨折予防効果は示されたと考える。一方、本剤 40 mg 群とラロキシフェン群の間には有意差が認められず、本剤 20 mg 群とラロキシフェン群の比較は評価されなかったことから（表 21）、本剤とラロキシフェンの骨折予防効果に関する位置付けは本試験成績から明確にはならなかったが、投与 36 ヶ月後の累積発生率とその 95 %信頼区間は、本剤 20 mg 群 2.34 % [1.68,3.25]、本剤 40 mg 群 2.51 % [1.81,3.47]、ラロキシフェン群 2.34 % [1.67,3.26] であり、これらの数値を見る限り、同様と考えられる。

(4) 安全性について

機構は、国内 207-JA 試験と海外 301-WW 試験における安全性の比較結果から、日本人における本剤の安全性は許容可能と考えるが（「(2) 臨床データパッケージについて 6) 外挿可能性に関する機構の判断」の項を参照）、海外 301-WW 試験の成績と健康な閉経期女性を対象とした海外 300-GL 試験の成績を併合して安全性を考察することは有用と考え、両試験の併合解析結果を検討した（表 39）。

表 39 いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象（海外 301-WW 試験及び 300-GL 試験の併合解析）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=2195)	本剤 20 mg 群 (n=2208)	本剤 40 mg 群 (n=2191)	ラロキシフェン群 (n=2160)
全有害事象	2065 (94.1)	2086 (94.5)	2048 (93.5)	2030 (94.0)
全身系	1687 (76.9)	1678 (76.0)	1651 (75.4)	1650 (76.4)
腹痛	477 (21.7)	426 (19.3)	437 (19.9)	463 (21.4)
事故による外傷	498 (22.7)	476 (21.6)	426 (19.4)	418 (19.4)
無力症	215 (9.8)	219 (9.9)	205 (9.4)	217 (10.0)
背部痛	628 (28.6)	626 (28.4)	599 (27.3)	620 (28.7)
胸痛	145 (6.6)	161 (7.3)	164 (7.5)	161 (7.5)
インフルエンザ症候群	545 (24.8)	506 (22.9)	516 (23.6)	536 (24.8)
頭痛	502 (22.9)	506 (22.9)	496 (22.6)	457 (21.2)
感染	505 (23.0)	512 (23.2)	479 (21.9)	480 (22.2)
頸部痛	174 (7.9)	150 (6.8)	147 (6.7)	156 (7.2)
疼痛	641 (29.2)	601 (27.2)	602 (27.5)	633 (29.3)
心・血管系	776 (35.4)	895 (40.5)	903 (41.2)	848 (39.3)
高血圧	380 (17.3)	377 (17.1)	348 (15.9)	355 (16.4)
血管拡張	157 (7.2)	296 (13.4)	308 (14.1)	269 (12.5)
消化器系	1086 (49.5)	1099 (49.8)	1082 (49.4)	1073 (49.7)
便秘	331 (15.1)	369 (16.7)	375 (17.1)	342 (15.8)
下痢	200 (9.1)	195 (8.8)	216 (9.9)	220 (10.2)
消化不良	208 (9.5)	215 (9.7)	183 (8.4)	190 (8.8)
悪心	176 (8.0)	184 (8.3)	196 (8.9)	168 (7.8)
嘔吐	129 (5.9)	118 (5.3)	126 (5.8)	118 (5.5)
内分泌系	104 (4.7)	120 (5.4)	118 (5.4)	97 (4.5)
血液・リンパ系	187 (8.5)	186 (8.4)	194 (8.9)	179 (8.3)
代謝・栄養系	623 (28.4)	579 (26.2)	570 (26.0)	538 (24.9)
高コレステロール血症	145 (6.6)	102 (4.6)	87 (4.0)	58 (2.7)
末梢性浮腫	172 (7.8)	212 (9.6)	191 (8.7)	196 (9.1)
筋・骨格系	988 (45.0)	1037 (47.0)	982 (44.8)	1020 (47.2)
関節痛	613 (27.9)	635 (28.8)	603 (27.5)	624 (28.9)
関節症	149 (6.8)	152 (6.9)	148 (6.8)	167 (7.7)
下肢痙攣	183 (8.3)	237 (10.7)	237 (10.8)	240 (11.1)
筋痛	113 (5.1)	102 (4.6)	96 (4.4)	113 (5.2)
神経系	822 (37.4)	840 (38.0)	797 (36.4)	796 (36.9)
不安	124 (5.6)	93 (4.2)	94 (4.3)	99 (4.6)
うつ病	106 (4.8)	118 (5.3)	140 (6.4)	133 (6.2)
浮動性めまい	199 (9.1)	212 (9.6)	179 (8.2)	175 (8.1)
不眠症	194 (8.8)	194 (8.8)	177 (8.1)	171 (7.9)
回転性めまい	144 (6.6)	134 (6.1)	117 (5.3)	142 (6.6)
呼吸器系	817 (37.2)	839 (38.0)	804 (36.7)	796 (36.9)
気管支炎	163 (7.4)	185 (8.4)	183 (8.4)	162 (7.5)
咳嗽増加	212 (9.7)	225 (10.2)	202 (9.2)	183 (8.5)
咽喉炎	211 (9.6)	173 (7.8)	176 (8.0)	184 (8.5)
副鼻腔炎	107 (4.9)	135 (6.1)	114 (5.2)	123 (5.7)
上気道感染	142 (6.5)	156 (7.1)	142 (6.5)	143 (6.6)
皮膚・皮膚付属器	557 (25.4)	547 (24.8)	508 (23.2)	565 (26.2)
そう痒症	122 (5.6)	117 (5.3)	114 (5.2)	125 (5.8)
特殊感覚	438 (20.0)	415 (18.8)	412 (18.8)	403 (18.7)

表 39 いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象（海外 301-WW 試験及び 300-GL 試験の併合解析）（続き）

泌尿生殖器系	855 (39.0)	844 (38.2)	802 (36.6)	852 (39.4)
乳房障害	126 (5.7)	105 (4.8)	102 (4.7)	96 (4.4)
子宮頸部障害	122 (5.6)	97 (4.4)	107 (4.9)	106 (4.9)
尿路感染	170 (7.7)	185 (8.4)	174 (7.9)	191 (8.8)

発現例数（発現頻度%）

機構は、申請者から提示された両試験の併合解析結果（表 39）からも、プラセボ群又はラロキシフェン群との比較において、本剤の安全性に大きな問題はみられていないことを確認した。なお、機構は、以下の項目について、さらに検討を行った。

1) 静脈血栓塞栓症

申請者は、以下のように説明している。静脈血栓塞栓症及び脳卒中に関して再判定することとなった経緯は、以下のとおりである。20 年 月 日付けの本剤の承認通知書において、静脈血栓塞栓症及び脳血管障害を発症した患者に関して、外部専門家評価委員会（3名の医師で構成）、米国ワイス社及び FDA の間に患者数の食い違いがあると FDA から指摘された。静脈血栓塞栓症及び脳血管障害の判定基準について米国ワイス社と FDA が協議した結果、両者の合意に基づく判定基準を用いて 301-WW 試験で静脈血栓塞栓症を発症したすべての症例（123 例 128 件）について同委員会が再判定を行うことに合意した（20 年 月）。なお、静脈血栓塞栓症の再判定は、300-GL 及び 301-WW 試験における静脈血栓塞栓症に関して行うこととなり、再判定前の結果は表 40、再判定後の結果は表 41 のとおりであった（脳血管障害の再判定は 301-WW 試験について行うこととなり、その結果については「2）心臓障害、脳血管障害及び血管拡張」の項を参照）。

表 40 静脈血栓塞栓症の発現状況（海外 301-WW 試験及び 300-GL 試験の併合解析）（再判定前）

	プラセボ群 (n=2195)	本剤 20 mg 群 (n=2208)	本剤 40 mg 群 (n=2191)	ラロキシフェン群 (n=2160)
全静脈血栓塞栓症	5 (0.2)	12 (0.5)	10 (0.5)	6 (0.3)
深部静脈血栓症	0	2 (0.1)	0	0
深部血栓性静脈炎	0	6 (0.3)	9 (0.4)	4 (0.2)
肺塞栓症	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
網膜静脈血栓症	3 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.0)

発現例数（発現頻度%）

注）再判定で集計されている表在性血栓性静脈炎は集計対象とはされていない。

表 41 静脈血栓塞栓症の発現状況^{a)}（海外 301-WW 試験及び 300-GL 試験の併合解析）（再判定後）

	プラセボ群 (n=2195)	本剤 20 mg 群 (n=2208)	本剤 40 mg 群 (n=2191)	ラロキシフェン群 (n=2160)
全静脈血栓塞栓症	23 (1.0)	35 (1.6)	38 (1.7)	27 (1.3)
深部静脈血栓症	2 (0.1)	9 (0.4)	9 (0.4)	7 (0.3)
情報不足	4 (0.2)	10 (0.5)	4 (0.2)	6 (0.3)
静脈血栓塞栓症の証拠がない	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0
その他の静脈血栓塞栓	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0
肺塞栓症	4 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.2)	4 (0.2)
網膜静脈血栓症	3 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	8 (0.4)	11 (0.5)	19 (0.9)	13 (0.6)

発現例数（発現頻度%）

a)：試験期間中に報告された全ての静脈血栓塞栓症について解析した。

Kaplan-Meier 法による静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症のみ）の発現状況は表 42

のとおりであり、本剤 20 mg 群における深部静脈血栓症の発現頻度が高かったのは投与後 0-1 年目であったことから、長期投与によるリスクの増大はないと考える。

表 42 カプラン・マイヤー法による静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症のみ）の発現状況（301-WW 試験）

投与群	投与後 0-1 年目	投与後 1-2 年目	投与後 2-3 年目	投与後 0-3 年間の合計
プラセボ群	1/1885 (0.06)	0	0	1/1885 (0.06)
本剤 20 mg 群	6/1886 (0.35)	1/1590 (0.07)	1/1390 (0.08)	8/1886 (0.49)
本剤 40 mg 群	4/1872 (0.25)	4/1539 (0.27)	3/1348 (0.24)	11/1872 (0.75)
ラロキシフェン群	2/1849 (0.12)	4/1550 (0.27)	2/1395 (0.20)	8/1849 (0.60)

当該期間における発現例数/当該期間における組み入れ例数（発現頻度%〈カプラン・マイヤー法〉）

機構は、以下のように考える。表 41 を見る限り、静脈血栓塞栓症の発現に関して本剤群とプラセボ群又はラロキシフェン群との間に大きな相違はみられていないこと、及び国内 207-JA 試験において静脈血栓塞栓症の発現はみられなかったことを確認した。しかしながら、国内臨床試験における症例数はわずかであり、静脈血栓塞栓症は重篤な転帰をとるおそれがある事象である。類薬のラロキシフェンの添付文書では静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者に対する投与は禁忌とされており、重要な基本的注意において下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状があらわれた場合は投与を中止し、直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明する旨の注意喚起がなされている。本剤とラロキシフェンの薬理作用が同様であり、また静脈血栓塞栓症の発現状況（表 40～表 42）を踏まえると、本剤の添付文書において静脈血栓塞栓症に関してラロキシフェンと同様の注意喚起を行い、さらに製造販売後調査において静脈血栓塞栓症に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 心臓障害、脳血管障害及び血管拡張

申請者は、以下のように説明している。両試験における心臓障害の発現状況は表 43 のとおりであり、いずれの群においても発現状況は同様であった。なお、国内 207-JA 試験では、本剤 40 mg 群の 1 例に頸動脈血栓症の副作用が認められ投与が中止されたが、その後症状は安定し治療は不要とされた。

表 43 心臓障害の発現状況（海外 301-WW 試験及び 300-GL 試験の併合解析）

	プラセボ群 (n=2195)	本剤 20 mg 群 (n=2208)	本剤 40 mg 群 (n=2191)	ラロキシフェン群 (n=2160)
心・血管系の全有害事象	17 (0.8)	15 (0.7)	14 (0.6)	14 (0.6)
冠血管閉塞	2 (0.1)	1 (0.0)	0	0
心筋梗塞	7 (0.3)	7 (0.3)	8 (0.4)	4 (0.2)
心筋虚血	8 (0.4)	7 (0.3)	8 (0.4)	10 (0.5)

発現例数（発現頻度%）

脳血管障害については 301-WW 試験について再判定が行われ（再判定を行うこととなった経緯については「1）静脈血栓塞栓症」の項を参照）、再判定前の結果は表 44、再判定後の結果は表 45 のとおりであった。

表 44 脳血管障害の発現状況（海外 301-WW 試験及び 300-GL 試験の併合解析）（再判定前）

	プラセボ群 (n=2195)	本剤 20 mg 群 (n=2208)	本剤 40 mg 群 (n=2191)	ラロキシフェン群 (n=2160)
全脳血管障害	24(1.1)	20(0.9)	24(1.1)	19(0.9)
脳出血	0	1(0.0)	1(0.0)	0
脳梗塞	2(0.1)	1(0.0)	4(0.2)	1(0.0)
脳虚血	8(0.4)	8(0.4)	8(0.4)	9(0.4)
脳血管発作	7(0.3)	8(0.4)	11(0.5)	4(0.2)
脳血管障害	1(0.0)	0	0	4(0.2)
頭蓋内出血	1(0.0)	0	0	0
網膜動脈閉塞	1(0.0)	1(0.0)	0	1(0.0)
くも膜下出血	1(0.0)	0	0	0
椎骨脳底動脈不全	3(0.1)	3(0.1)	0	1(0.0)

発現例数（発現頻度%）

表 45 脳血管障害の発現状況^{a)}（海外 301-WW 試験）（再判定後）

	プラセボ群 (n=1885)	本剤 20 mg 群 (n=1886)	本剤 40 mg 群 (n=1872)	ラロキシフェン群 (n=1849)
全脳血管障害	55 (2.9)	42 (2.2)	49 (2.6)	36 (1.9)
虚血性脳卒中	10 (0.5)	9 (0.5)	12 (0.6)	10 (0.5)
出血性卒中	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
詳細不明の卒中	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	4 (0.2)	5 (0.3)	7 (0.4)	3 (0.2)
有害事象 ^{b)}	4 (0.2)	5 (0.3)	3 (0.2)	5 (0.3)
非血管性中枢神経系の診断	6 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.4)	4 (0.2)
非中枢神経性の症状、診断	20 (1.1)	14 (0.7)	12 (0.6)	12 (0.6)
診断を下すには不十分	8 (0.4)	7 (0.4)	10 (0.5)	5 (0.3)
以前に判定された事象の一部	4 (0.2)	6 (0.3)	2 (0.1)	7 (0.4)

発現例数（発現頻度%）

COSTART の分類に従う基本語に基づく分類

a)：試験期間中に報告された全ての脳血管障害について解析した。

b)：症状とは関連のない頭部画像異常を示すか、あるいは、脳卒中若しくは一過性脳虚血発作を示唆しない有害事象と判定された。

再判定後の結果では、脳血管障害の発現頻度は各群で同様であった。なお、207-JA 試験では、脳梗塞が本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群でそれぞれ 1 例（0.7 %）に、一過性脳虚血発作がプラセボ群で 1 例（0.7 %）に発現した。

血管拡張（ほてりを含む）について、海外 2 試験の併合解析では、プラセボ群と比較して本剤群及びラロキシフェン群で発現頻度が高かったが（プラセボ群 7.2 %（157/2195 例）、本剤 20 mg 群 13.4 %（296/2208 例）、本剤 40 mg 群 14.1 %（308/2191 例）、ラロキシフェン群 12.5 %（269/2160 例））、本剤群とラロキシフェン群の発現頻度は同様であった。また、これらの事象のほとんどが軽度～中等度で、治験中止には至らなかった。なお、国内 207-JA 試験では、プラセボ群の 2 例（1.4 %）及び本剤 20 mg 群の 6 例（4.2 %）でほてり、本剤 40 mg 群の 1 例（0.7 %）で潮紅が発現した。

機構は、以下のように考える。心臓障害については、発現頻度において本剤群とプラセボ群との間に大きな相違はなく、ラロキシフェンでも心臓障害のリスクが増加することは報告されていないことを踏まえれば、本剤でも特段の問題はないと考える。脳血管障害については、再判定後の結果において本剤群とプラセボ群及びラロキシフェン群との間に大きな相違がみられていないが、ラロキシフェンの添付文書のその他の注意において、冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性を対象とした試験でラロキシフェン群において脳卒中による死亡率が高かったとの報告（Barrett-Connor E, *et al.*, *N Engl J Med.* 2006; 355:125-137）

がある旨の注意喚起がなされていることを踏まえると、本剤においても情報提供の必要性等を検討する必要があると考える。血管拡張については、本剤群とラロキシフェン群との間に大きな相違はみられておらず、特段の問題はないと考える。なお、製造販売後調査において、これらの事象について情報収集する必要があると考える。

3) 乳房障害及びその他の生殖障害

申請者は、以下のように説明している。両試験における乳房障害及びその他の生殖障害の発現状況は、表 46 のとおりであった。

表 46 乳房障害及びその他の生殖障害の発現状況（海外 301-WW 試験及び 300-GL 試験の併合解析）

	プラセボ群 (n=2195)	本剤 20 mg 群 (n=2208)	本剤 40 mg 群 (n=2191)	ラロキシフェン群 (n=2160)
全乳房関連事象	208 (9.5)	175 (7.9)	173 (7.9)	186 (8.6)
乳癌	9 (0.4)	4 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.3)
乳房嚢胞	12 (0.5)	5 (0.2)	8 (0.4)	15 (0.7)
乳房障害	126 (5.7)	105 (4.8)	102 (4.7)	96 (4.4)
乳房新生物	21 (1.0)	13 (0.6)	15 (0.7)	14 (0.6)
乳房痛	55 (2.5)	61 (2.8)	52 (2.4)	59 (2.7)
線維嚢胞性乳腺症	9 (0.4)	5 (0.2)	4 (0.2)	14 (0.6)
全生殖障害事象	318 (14.5)	289 (13.1)	262 (12.0)	294 (13.6)
子宮頸部癌	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
子宮頸部上皮内癌	0	1 (0.0)	0	0
子宮頸部新生物	11 (0.5)	17 (0.8)	12 (0.5)	19 (0.9)
子宮内膜癌	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.0)
子宮内膜障害	12 (0.5)	20 (0.9)	12 (0.5)	27 (1.3)
子宮内膜増殖症	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	0
子宮内膜の新生物	11 (0.5)	12 (0.5)	11 (0.5)	16 (0.7)
白帯下	57 (2.6)	43 (1.9)	30 (1.4)	48 (2.2)
卵巣癌	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)
卵巣嚢胞	19 (0.9)	15 (0.7)	15 (0.7)	13 (0.6)
卵巣障害	1 (0.0)	4 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.2)
子宮障害	11 (0.5)	6 (0.3)	13 (0.6)	15 (0.7)
子宮肥大	0	0	1 (0.0)	0
肥大型子宮頸線維症	10 (0.5)	16 (0.7)	12 (0.5)	18 (0.8)
子宮出血	4 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.3)	4 (0.2)
膣乾燥	17 (0.8)	27 (1.2)	27 (1.2)	35 (1.6)
膣出血	26 (1.2)	19 (0.9)	18 (0.8)	25 (1.2)
膣炎	106 (4.8)	81 (3.7)	67 (3.1)	78 (3.6)
外陰膣障害	53 (2.4)	55 (2.5)	43 (2.0)	49 (2.3)
外陰部膣炎	36 (1.6)	23 (1.0)	30 (1.4)	28 (1.3)

発現例数（発現頻度%）

全乳房関連事象の発現頻度は、各群で同様であった。全生殖障害事象の発現頻度についても、各群で同様であった。301-WW 及び 300-GL 試験では、経膣超音波検査により腹壁子宮内膜厚及び卵巣体積の測定並びに卵巣嚢胞の存在又は数の変化を観察し、子宮及び卵巣に対する安全性を評価した。その結果、投与 24 ヶ月後の子宮内膜厚のベースラインからの変化量（調整平均値±標準誤差）は、プラセボ群-0.18±0.07 mm、本剤 20 mg 群-0.09±0.07 mm、40 mg 群-0.04±0.08 mm、ラロキシフェン群 0.06±0.08 mm であり、各群とも変化はわずかであった。一方、国内 207-JA 試験では、婦人科検診の結果に経時的又は投与量依存的な変化はみられず、安全性に影響する徴候は認められなかった。

機構は、以下のように考える。乳房障害及びその他の生殖障害の発現状況に関して、本剤

群とプラセボ群、ラロキシフェン群との間に大きな相違はみられていないことから、現時点で特段の問題はないと考える。しかしながら、本剤が SERM であることから、ラロキシフェンと同様に本剤の添付文書においても適切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。

4) 脂質関連検査値への影響

機構は、以下のように考える。207-JA、301-WW 及び 300-GL 試験の本剤群において、脂質関連検査値の変化に特段の問題はみられていないものの、いずれの試験においても空腹時のトリグリセリド値が 300 mg/dL 以上の閉経後女性は除外されていた。また、ラロキシフェンでは、高トリグリセリド血症の既往を持つ患者で血清トリグリセリドが上昇した例が認められ（1000 mg/dL 以上）、添付文書において高トリグリセリド血症のある患者に対して慎重投与とする旨の注意喚起がなされている。以上のことを踏まえると、本剤においても同様に注意喚起を行うとした申請者の対応は適切と考える。なお、製造販売後調査において高トリグリセリド血症のある患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

5) 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。海外 301-WW 試験において、試験期間中に少なくとも 1 回肝機能に関する臨床検査値が施設基準値の 2 倍を超え、かつ総ビリルビン値の増加がみられた被験者はプラセボ群で 46 例、本剤 20 mg 群で 39 例、40 mg 群で 37 例及びラロキシフェン群で 40 例であった。このうち、7 例の血清総ビリルビン値が「臨床的に重要な可能性のある値の基準」（血清総ビリルビン値の場合：正常範囲の 50 % 以上の増加又は減少と定義した）に該当した。7 例の内訳については、プラセボ群の 3 例にそれぞれ胆石症、ビリルビン血症及び肝機能異常並びに肝機能異常の発現、本剤 20 mg 群の 1 例に肝酵素の増加と血清ビリルビンの増加が治験期間中の別の時期に認められ、本剤 40 mg 群の 1 例に消化器癌の発現、及びラロキシフェン群の 2 例に胆石症がみられた。なお、国内 207-JA 試験において、治験期間中に少なくとも 1 回肝機能に関する臨床検査値が施設基準値の 2 倍を超え、かつ総ビリルビン値の増加がみられた被験者はなく、有害事象と判断された ALT 増加がプラセボ群で 0.7 % (1/140 例)、本剤 20 mg 群 2.1 % (3/143 例) 及び 40 mg 群 0.7 % (1/140 例)、以下同順で、AST 増加が 0.7 % (1/140 例)、1.41 % (2/143 例) 及び 0 % (0/140 例) みられた。脂肪肝の悪化については、本剤 20 mg 群で 1.4 % (2/143 例) にみられた。

機構は、以下のように考える。本剤による肝関連の臨床検査値異常の発現頻度はプラセボ群及びラロキシフェン群と同様であった。しかしながら、本剤の臨床試験において重篤な肝障害（肝機能検査値異常）が、101-US 試験の本剤 80 mg 群で 1 例、207-JA、301-WW 及び 300-GL 試験の本剤 40 mg 群で各 1 例、301-WW 及び 128-US 試験の本剤 20 mg 群で各 1 例認められ、いずれも副作用とされていること、プラセボ群では該当する副作用は 301-WW 試験の 2 例のみであること、ラロキシフェンでは市販後に肝機能障害について厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成 17 年 2 月 23 日付、薬食安発第 0223001 号）が発出され、重

大な副作用として肝機能障害が追加されたことを踏まえると、製造販売後調査において肝機能障害に関して情報収集する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内 207-JA 試験及び海外 301-WW 試験において本剤の有効性及び安全性が示されたこと等から、本剤の効能・効果を閉経後骨粗鬆症とすることは妥当と考える。

(6) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。日本人の健康閉経後女性に本剤 2.5、5、10、20、40、80 mg を空腹時に単回経口投与した 114-JA 試験では、投与後約 2 時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は 23～35 時間であった。また、日本人の健康な閉経後女性に本剤 20、40、60 mg を 1 日 1 回反復経口投与した 124-JA 試験では、1 週間後に定常状態に達し、反復投与後の累積係数は約 2 であり蓄積性は認められなかった。以上より、本剤の投与回数を 1 日 1 回とした。

用量については、国内 207-JA 試験における投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの変化率は、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群ともにプラセボ群との間に有意差が認められた (それぞれ $p<0.001$ 、 t 検定)。海外 301-WW 試験においても、投与 24 ヶ月後の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースライン変化率 (最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差%) は、本剤 20 mg 群 1.81 ± 0.10 、本剤 40 mg 群 1.90 ± 0.10 、プラセボ群 0.42 ± 0.10 であり、本剤群においてプラセボ群よりも骨密度変化率が大きい傾向が示され (表 23)、投与 36 ヶ月後の新規椎体骨折の発生率について、本剤 40 mg 群及び本剤 20 mg 群とプラセボ群の間にも有意差が認められた ($p=0.031$ 、 $p=0.015$ 、ベースラインの椎体骨折状態を層別因子とした層別ログランク検定)。重篤な有害事象、有害事象による治験の中止及び死亡はすべての実薬群間で類似していた。日本人と外国人のいずれにおいても本剤 20 mg 及び 40 mg は同様に安全であり、かつ忍容性も良好であることが示されたが、製造販売後の医療現場では幅広い患者集団に本剤が投与される可能性があることを考慮し、安全性マージンをより確保できるという観点から、20 mg を本剤の臨床推奨用量とすることが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。国内 207-JA 試験の成績をみる限り、本剤 20 mg 及び 40 mg の有効性及び安全性に大きな相違はみられていない。また、301-WW 試験 (ブリッジング対象試験) を含めてこれまでに得られた国内外の臨床試験成績や、これらの海外臨床試験成績に基づいて承認された欧州及びスイスにおける閉経後骨粗鬆症治療に対する臨床用量が 20 mg であること、骨粗鬆症治療薬は長期間に亘って投与される可能性があること等を踏まえると、外国人よりも体格が小さい日本人の臨床用量として 40 mg を選択する必要はないと考える。以上より、日本人における用法・用量を 1 日 1 回 20 mg とすることに大きな問題はないと考える。

(7) 特別な患者集団について

1) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害を有する患者を対象とした海外 112-EU 試験において、重度の肝機能障害を有する患者では AUC が平均 4.3 倍増加したこと、欧州でも肝機能障害を有する患者には本剤の投与は推奨されていないことから、国内において慎重投与とする必要はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。欧州及び米国の添付文書には、肝臓障害を有する患者に対する警告及び使用上の注意を記載していることから、国内の添付文書においても注意喚起の記載を重要な基本的注意の項から慎重投与の項に移動させ、肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類でグレード C）では対照群と比較し、AUC が平均 4.3 倍増加した旨、肝機能障害のある患者における本剤の安全性と有効性は確立していない旨を記載する。

機構は、回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き肝機能障害を有する患者における安全性について情報収集する必要があると考える。

2) 腎機能障害患者

機構は、以下のように考える。薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価するために実施された 121-US 試験において、高度腎機能障害被験者では有害事象が認められなかったこと、国内 207-JA 試験における本剤 20 mg 群と 40 mg 群の安全性に大きな相違がみられていないこと（表 18）等から、腎機能障害のある患者に対して慎重投与とする旨の注意喚起がなされていることに大きな問題はないと考える。しかしながら、121-US 試験において検討された腎機能障害被験者の例数は 2 例（高度腎機能障害被験者）のみであったことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害を有する患者における安全性について情報収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後調査の計画について

申請者は、閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤の長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした製造販売後調査（解析対象症例数：1000 例、観察期間：2 年間、調査期間：3.5 年間、重点調査事項：静脈血栓塞栓症及び虚血性脳卒中）の実施を計画している。

機構は、静脈血栓塞栓症及び虚血性脳卒中を重点調査事項とすることは適切と考えるが、本剤投与時の肝機能障害、乳房障害及びその他の生殖障害等の安全性、高トリグリセリド血症、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性や有効性等についても情報収集する必要があると考えており、申請者に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、そ

の結果、特に問題は認められなかったことから、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。

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（5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において治験審査委員会の運営の不備（一部の委員会審議において医師が参加していなかったこと）、治験実施計画書に除外基準として規定された被験者が組み入れられていたこと、原資料と症例報告書の不整合（治験薬の投与記録等）等が認められた。また、治験依頼者において上記の事項に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いことが認められた。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに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、本剤の閉経後骨粗鬆症に対する有効性は示されていると判断する。安全性については許容可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き静脈血栓塞栓症、虚血性脳卒中、肝機能障害、乳房障害及びその他の生殖障害等の安全性、高トリグリセリド血症、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性等についても情報収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、閉経後骨粗鬆症を効能・効果として本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名] ビビアント錠 20 mg
[一 般 名] バゼドキシフェン酢酸塩
[申 請 者] ワイス株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 18 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 製剤の有効期間について

申請者より、当初行った安定性試験成績に基づき、製剤の有効期間を ■ヵ月と設定したものの、その後、実生産規模で製造したロットにおける安定性試験を改めて実施しており、その結果に基づき製剤の ■の十分な検討が行われるまでの間は、製剤の有効期間を 24 ヶ月としたい旨の申し出がなされ、機構はそれを了承した。

(2) 海外臨床試験成績を外挿することの妥当性について

機構は、提出された資料から臨床用量における国内外の薬物動態の相違が本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えること、内因性及び外因性民族的要因が海外臨床試験成績の外挿可能性に大きく影響しないと考えること、本剤投与時の腰椎（L1-L4）骨密度増加効果は国内外ともに同様に示されていると考えること、日本人における本剤の安全性は許容可能と考えること等から、「36 ヶ月後の新規椎体骨折の発生率」を主要評価項目とした海外 301-WW 試験の成績を日本人の検証的試験の成績として外挿することは可能と考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 静脈血栓塞栓症について

機構は、静脈血栓塞栓症は重篤な転帰をとるおそれがある事象であること、類薬のラロキシフェンの添付文書では静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者に対する投与は禁忌とされており、重要な基本的注意において下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状があらわれた場合は投与を中止し、直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明する旨の注意喚起がなされていること、本剤における静脈血栓塞栓症の発現状

況（表 40～表 42）等を踏まえ、本剤の添付文書において静脈血栓塞栓症に関してラロキシフェンと同様の注意喚起を行い、さらに製造販売後調査において静脈血栓塞栓症に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ、機構は、添付文書を適切に修正し、製造販売後調査を計画するよう申請者に求めたところ、申請者は、添付文書においてラロキシフェンと同様に静脈血栓塞栓症に関する注意喚起を行うと回答した（製造販売後調査の計画については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(4) 製造販売後調査について

機構は、本剤投与時の肝機能障害、乳房障害及びその他の生殖障害等の安全性、高トリグリセリド血症、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性や有効性等について検討するとともに、重点項目の静脈血栓塞栓症及び虚血性脳卒中についての情報収集が可能な観察症例数及び観察期間を設定する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、「1000 例では脳血管障害や静脈血栓塞栓症のリスクは十分に検討できず、3000 例程度は必要と考えられる」、「高齢者における安全性について、情報収集する必要がある」等の意見が述べられた。機構は、以上の専門委員の意見を踏まえた製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように回答した。本剤の長期使用における安全性及び有効性に関する問題点等を把握することを目的として、観察期間 3 年間、登録予定症例数 3000 例の長期使用に係る特定使用成績調査を実施する。重点調査項目の静脈血栓塞栓症及び虚血性脳卒中が認められた場合は、発現状況等を調査する。肝機能障害、乳房障害及びその他の生殖障害の発現が認められた場合は、発現状況等を調査し、関連する臨床検査値の異常変動が認められた場合はその詳細についても情報収集する。高トリグリセリド血症患者、高齢者、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者については、本剤の投与前後におけるトリグリセリド、AST、ALT、 γ -GTP、BUN 及びクレアチニンの情報収集及び患者背景によるサブグループ解析を行い、本剤の有効性及び安全性の関係を検討する。さらに、有効性に関しては、本剤の投与開始前及び投与時の骨密度、骨代謝マーカー、骨折のデータを収集する。

機構は、製造販売後調査実施計画書（案）に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

機構は、一部の専門委員からの意見を踏まえ、審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正する。なお、本訂正による審査報告（1）の結論への影響はないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
53	脚注	閉経時期が不明の場合は年齢が 60 歳以上の	閉経時期が不明の場合は年齢が 60 歳超の
54	上 10	本剤 20 mg 群 1686 例、40 mg 群 1724 例	本剤 20 mg 群 1724 例、40 mg 群 1686 例
73	下 6～ 下 3	一方、本剤 40 mg 群とラロキシフェン群の間には有意差が認められず、本剤 20 mg 群とラロキシフェン群の比較は評価されなかったことから（表 21）、本剤とラロキシフェンの骨折予防効果に関する位置	一方、閉手順で実施された本剤 40 mg 群、20 mg 群とラロキシフェン群の比較では、本剤 40 mg 群とラロキシフェン群の間に有意差が認められず（表 21）、本剤とラロキシフェンの骨折予防効果の差は本試

		付けは本試験成績から明確にはならなかったが、	験成績から明確にはならなかったが、
77	表 45 脚注	症状とは関連のない頭部画像異常を示すか、あるいは、脳卒中若しくは一過性脳虚血発作を示唆しない有害事象と判定された。	症状とは関連のない頭部画像異常を示し、脳卒中若しくは一過性脳虚血発作を示唆しない有害事象と判定された。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 閉経後骨粗鬆症

[用法・用量] 通常、バゼドキシフェンとして、1 日 1 回 20 mg を経口投与する。