審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］ エディロールカプセル0.5 μg、同カプセル0.75 μg
［一　般　名］ エルデカルシトール
［申　請　者］ 中外製薬株式会社
［申請年月日］ 平成 21 年 10 月 22 日

［審 議 結 果］

平成 22 年 11 月 26 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、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

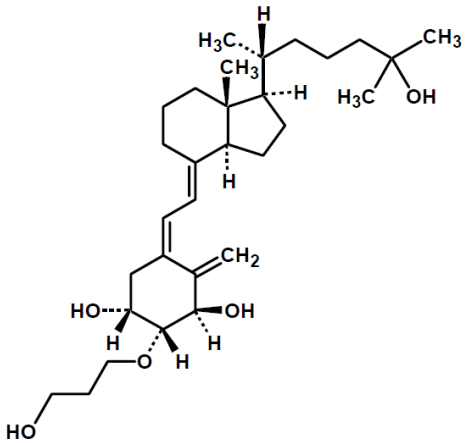
審査報告書

平成 22 年 11 月 4 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］　エディロールカプセル 0.5 μg、同カプセル 0.75 μg
［一　般　名］　エルデカルシトール
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　平成 21 年 10 月 22 日
［剤形・含量］　1 カプセル中に、エルデカルシトール 0.5 μg 又は 0.75 μg を含有する軟カプセル剤
［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：　$C_{30}H_{50}O_5$
分子量：　490.72
化学名：
（日 本 名）(1*R*,2*R*,3*R*,5*Z*,7*E*)-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-9,10-セココレスタ-5,7,10(19)-トリエン-1,3,25-トリオール
（英　　名）(1*R*,2*R*,3*R*,5*Z*,7*E*)-2-(3-Hydroxypropyloxy)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol
［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 11 月 4 日

［販　売　名］　エディロールカプセル 0.5 μg、同カプセル 0.75 μg
［一　般　名］　エルデカルシトール
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　平成 21 年 10 月 22 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示され、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、血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加、尿路結石、胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍の発現状況並びに腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び高齢者に対する安全性等については、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］　骨粗鬆症
［用法・用量］　通常、成人にはエルデカルシトールとして 1 日 1 回 0.75 μg を経口投与する。ただし、症状により適宜 1 日 1 回 0.5 μg に減量する。

審査報告（1）

平成 22 年 9 月 21 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	エディロールカプセル 0.5 μg、同カプセル 0.75 μg
［一　般　名］	エルデカルシトール
［申 請 者 名］	中外製薬株式会社
［申請年月日］	平成 21 年 10 月 22 日
［剤形・含量］	1 カプセル中に、エルデカルシトール 0.5 μg 又は 0.75 μg を含有する軟カプセル剤
［申請時効能・効果］	骨粗鬆症
［申請時用法・用量］	通常、成人にはエルデカルシトールとして 1 日 1 回 0.75 μg を経口投与する。ただし、症状により適宜 0.5 μg に減量する。

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

エディロールカプセル 0.5 μg、同カプセル 0.75 μg は、中外製薬株式会社が開発した、エルデカルシトール（以下、「本薬」）を有効成分として含有する製剤（以下、「本剤」）であり、本薬は活性型ビタミン D_3 の 2β 位にヒドロキシプロピルオキシ基を導入した活性型ビタミン D_3 誘導体である。

活性型ビタミン D_3 は、カルシウム代謝調節作用、骨代謝調節作用、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用及び細胞分化誘導作用など多様な生理作用を有しており、その化学構造を修飾することにより種々の生理作用発現に強弱を持たせることができる。本邦においては、アルファカルシドール（以下、「ALF」）、カルシトリオール（以下、「CAL」）を有効成分とする活性型ビタミン D_3 製剤が骨粗鬆症を含む効能・効果にてそれぞれ 1983 年 10 月、1989 年 9 月に承認され、いずれも申請者が販売している。本薬は、卵巣摘出した骨粗鬆症モデルラットにおいて、用量依存的に腰椎及び大腿骨の骨密度並びに骨強度を有意に増加させ、その効果が、骨粗鬆症を効能・効果とする既存の活性型ビタミン D_3 製剤である ALF よりも優れていることが確認されたため、骨粗鬆症治療薬としての開発が行われた。

本剤の臨床開発は 19[redacted] 年より開始され、今般、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。

なお、2010 年 9 月現在、海外においては、本薬を有効成分とする医薬品は開発されておらず、また、いずれの国においても承認されていない。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 原薬

原薬であるエルデカルシトールは、[redacted]で製造される。製造方法は、[redacted]を出発物質とする[redacted]工程からなる。第[redacted]工程において、[redacted]することにより、[redacted]を得る。第[redacted]工程において、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を得る。第[redacted]工程において包装、第[redacted]工程において保管・試験される。第[redacted]工程が重要工程とされ、[redacted]されていない。第[redacted]工程では[redacted]、第[redacted]工程では[redacted]エルデカルシトール[redacted]、精製後のエルデカルシトール[redacted]及び[redacted]エルデカルシトール[redacted]が管理されている。

原薬は、白色～淡黄色の粉末であり、その化学構造は、元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（^{1}H-NMR、^{13}C-NMR）、赤外吸収スペクトル（IR）、紫外吸収スペクトル、熱分析、粉末 X 線回折、X 線結晶構造解析、光学異性及び立体異性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、融点、pH、解離定数、分配係数、吸湿性、比旋光度、結晶多形（示差走査熱量測定、粉末 X 線回折及び[redacted]）、[redacted]が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー（HPLC））、旋光度、純度試験（類縁物質A*以外の個々の類縁物質、類縁物質A* を含む総類縁物質及び類縁物質B*[2]、残留溶媒（[redacted]、[redacted]））、含量（HPLC）が設定されている。また、規格には設定されていないが、確認試験（IR）、吸光度、融点、純度試験（薄層クロマトグラフィー）、重金属、ヒ素、水分及び強熱残分についても検討されている。

原薬の安定性については、蓋付き褐色ガラス瓶に入れた状態で、3 ロット（実生産スケール）について、長期保存試験（-20±5℃、24 ヵ月）及び安定性試験（5±3℃、6 ヵ月）が実施された。また、1 ロット（実生産スケール）について、密栓した褐色ガラス瓶に入れた状態で苛酷試験（熱）（[redacted]、[redacted]、[redacted]℃、[redacted] 週間）、開栓又は密栓した褐色ガラス瓶に入れた状態で苛酷試験（湿度）（[redacted]℃/[redacted]%[redacted]、[redacted] 週間）、及び透明な気密バイアル（石英）に入れた状態で苛酷試験（光）（10℃、D65 ランプ、総照度 120 万 lux･h、総近紫外放射エネルギー437 W･h/m^{2}）が実施された。長期保存試験及び安定性試験では、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質 1（類縁物質A*以外の個々の類縁物質、類縁物質A*のみ及び類縁物質A*を含む総類縁物質）、類縁物質 2（類縁物質B*）、残留溶媒）、含量（HPLC）が測定項目とされ、苛酷試験では、性状、確認試験（粉末 X 線回折、熱分析）、純度試験（類縁物質 1、類縁物質 2）、含量が測定項目とされた。その結果、長期保存試験及び安定性試験において、類縁物質 1 の類縁物質A* を含

1 [redacted]：[redacted]、[redacted]
2 類縁物質B*：[redacted]

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

む総類縁物質量が試験開始後[redacted]ヵ月時に一時的に増加し、その後減少した。苛酷試験（熱）において、[redacted]、[redacted]及び[redacted]℃で[redacted]の変化が認められ、[redacted]℃及び[redacted]℃において、[redacted]含量低下が認められたが、[redacted]増加する分解物は検出されなかった。苛酷試験（湿度）において、開栓及び密栓状態ともに、[redacted]週間保存時に[redacted]の変化（[redacted]）が認められた。その他の項目については、経時的変化は認められなかった。なお、長期保存試験は[redacted]ヵ月まで継続される予定である。

さらに、実生産スケール 1 ロットについて、溶液状態における検討として、苛酷試験（酸化［[redacted]℃、[redacted]日間、[redacted]%[redacted]］、酸［[redacted]℃、[redacted]日間、[redacted] mol/L[redacted]（[redacted]）/[redacted]%[redacted]］、中性［[redacted]℃、[redacted]日間、[redacted]（[redacted]）/[redacted]%[redacted]］、アルカリ［[redacted]℃、[redacted]日間、[redacted] mol/L[redacted]（[redacted]）/[redacted]%[redacted]］、光［10℃、D65 ランプ、総照度 60 万 lux･h、総近紫外放射エネルギー217 W･h/m^2、[redacted]］）が実施され、性状（[redacted]（[redacted]）[redacted]）、純度試験（類縁物質 1、類縁物質 2）、含量が測定項目とされた。その結果、[redacted]で含量の低下と分解物の増加が認められ、[redacted]、[redacted]で類縁物質A* の増加に伴う含量の低下及び総類縁物質量の増加が認められたが、[redacted]では変化は認められなかった。また、[redacted]により、含量の低下（残存率[3][redacted]%）及び分解物（類縁物質C*[4]、類縁物質D*[5]及び類縁物質E*[6]）の増加が認められ、ビタミン D_3 の[redacted]、[redacted]及び[redacted] nm[redacted]、[redacted]分解物の増加が認められた。以上のことから、本薬は[redacted]では、[redacted]安定性が低下し、分解が起きることが確認された。

以上の結果から、原薬のリテスト期間は、[redacted]で[redacted]℃で保存する場合、[redacted]ヵ月と設定されている。

(2) 製剤

申請製剤は、原薬であるエルデカルシトールを 0.5 μg 又は 0.75 μg 含有する軟カプセル剤であり、薬液（原薬、[redacted]、溶剤）及び剤皮（基剤、可塑剤、[redacted]）により構成される。包装形態は、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）/アルミピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）包装又は褐色ガラス瓶包装とされている（臨床開発段階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）。

製剤は、[redacted]により製造される。製造工程は、第一工程（[redacted]）、第二工程（[redacted]）、第三工程（[redacted]）、第四工程（[redacted]）、第五工程（1：PTP 包装、2：瓶包装）及び第六工程（保管、試験）からなり、第[redacted]工程、第[redacted]工程及び第[redacted]工程が重要工程とされ、第[redacted]工程においては[redacted]（[redacted]）、第[redacted]工程においては

3 試験開始時の含量に対する各サンプリングポイントでの含量の比
4 類縁物質C*：[redacted]、[redacted]
5 類縁物質D*：[redacted]、[redacted]
6 類縁物質E*：[redacted]、[redacted]

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

[redacted]及び[redacted]、第[redacted]工程では[redacted]が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質：[redacted]、類縁物質C*、類縁物質E*、その他の個々の類縁物質、[redacted]を除く総類縁物質（[redacted]））、製剤均一性（質量偏差試験）、[redacted]、崩壊性及び含量（HPLC：エルデカルシトール[redacted]）が設定されている。また、規格には設定されていないが、[redacted]及び純度試験（類縁物質：類縁物質B*）についても検討されている。

製剤の安定性については、PTP（14 カプセル/シート×10 枚）/アルミピロー包装品又は褐色ガラス瓶（500 カプセル）包装品それぞれ 3 ロット（パイロットスケール）について、長期保存試験（25±2℃/60±5 %RH、24 ヵ月）、中間的試験（30±2℃/65±5 %RH、12 ヵ月）及び加速試験（40±2℃/75±5 %RH、6 ヵ月）が実施された。また、1 ロット（パイロットスケール）について、密栓した褐色ガラス瓶に入れた状態で苛酷試験（熱）（[redacted]℃：[redacted]週間、[redacted]℃：[redacted]週間、[redacted]℃：[redacted]週間）、褐色ガラス瓶に入れた状態（開栓）で苛酷試験（湿度）（[redacted]℃/[redacted]%[redacted]、[redacted]週間）、及び透明なガラスシャーレに入れた状態（開放）で苛酷試験（光）（D65 ランプ、総照度 120 万 lux･h、総近紫外放射エネルギー499 W･h/m^2）が実施された。試験項目は、性状、純度試験（[redacted]）、崩壊性、含量とされた。また、長期保存試験、中間的試験及び加速試験においては確認試験（[redacted]）及び製剤均一性、苛酷試験（光）では確認試験（[redacted]）も測定項目とされた。その結果、中間的試験及び加速試験において類縁物質C* がわずかに増加した。また、加速試験において類縁物質E* が一部のロットでわずかに増加した。苛酷試験（熱）では、[redacted]℃で[redacted]が起きたため、[redacted]の試験は実施されなかった。[redacted]℃で、[redacted]が確認され、[redacted]℃では熱の影響によりカプセルが変形した。さらに、[redacted]℃及び[redacted]℃のいずれも類縁物質C* や類縁物質E* [redacted]の分解生成物が増加した。苛酷試験（湿度）においては湿度による変形、含量の低下及び類縁物質C* や類縁物質E* [redacted]の分解生成物の顕著な増加が認められた。その他の試験項目については、いずれの製剤も経時的変化は認められなかった。なお、長期保存試験は[redacted]ヵ月まで継続される。

以上、本剤の長期保存試験（24 ヵ月）及び中間的試験で 12 ヵ月までの安定性が確認されたことから、本剤の有効期間は PTP/アルミピロー包装又は褐色ガラス瓶包装で保存するとき 24 ヵ月と設定された。

＜審査の概略＞

(1)　原薬の製造工程について

機構は、[redacted]（第[redacted]工程）が[redacted]であることから、原薬の品質を担保する上で出発物質として[redacted]を選択したことの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。出発物質である[redacted]原料であり、[redacted]及び[redacted]を明らかにしている。加えて、[redacted]品質を規格化している。また、製造工程[redacted]工程のうち、重要工程である第[redacted]工程では、[redacted]により得られるエルデカルシトールについて[redacted]と[redacted]の

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

[redacted]を行っており、特に[redacted]工程でのエルデカルシトール[redacted]%以上[redacted]することで、高い原薬純度を達成している。なお、開発期間中全ロットを通じて[redacted]%以上（[redacted]）[redacted]検出された不純物は、エルデカルシトール[redacted]類縁物質A*[redacted]類縁物質B*[redacted]、[redacted]%以下に制御している。以上のように[redacted]製造工程における管理により、原薬の品質の担保は可能である。

機構は、回答を了承した。

(2) 残留溶媒について

機構は、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」（平成 10 年 3 月 30 日付　医薬審第 307 号）において[redacted]の濃度限度値が[redacted] ppm と規定されていることから、原薬の規格及び試験方法において[redacted]の規格値を[redacted] ppm とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の実測結果（[redacted]～[redacted] ppm）による平均値±標準偏差（SD）は[redacted]±[redacted] ppm であり、平均値±[redacted]SD を考慮して、「[redacted] ppm 以下」と設定した。また、精製工程において[redacted]について、本薬が高活性物質であることを考慮し、[redacted]の目的から[redacted]をしているため、[redacted]が考えられる。ただし、規格値である[redacted] ppm の[redacted]を含む原薬を用いて製剤（含量 0.75 μg）を製造した場合、[redacted]の 1 日曝露量は[redacted] μg となり、[redacted]の PDE 値（permitted daily exposure：[redacted] mg/日以上）に対し十分に低いことから、[redacted] ppm を規格値とすることは妥当と考えている。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考え、回答を了承した。

(3) 製剤の含量規格について

機構は、製剤の規格及び試験方法において、エルデカルシトール[redacted]として含量規格を設定することの妥当性について、安定性試験結果における経時的変化等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。ビタミン D 誘導体の物理的化学的性質として、溶液中では[redacted]と[redacted]を起こし、常に[redacted]との[redacted]として存在する。エルデカルシトールも例外ではなく、同様な物理的化学的性質を有し、溶液中では常に[redacted]することが判明している。このような物理的化学的性質を踏まえ、開発の初期段階から、臨床試験において一貫してエルデカルシトール[redacted]を含量として設定した製剤を用いて有効性及び安全性の評価を行った。また、[redacted]エルデカルシトール[redacted]を用いて非臨床試験での安全性の評価を行った。製剤の長期保存試験における[redacted]量は、[redacted]～[redacted]%の間で推移しており、経時的な変化は認められなかった。

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

エルデカルシトール[redacted]を含量規格として設定した場合、[redacted]によって含量が変動し、[redacted]及び[redacted]を正確に[redacted]ものではないが、エルデカルシトール[redacted]として設定した場合には、その[redacted]は[redacted]にかかわらず[redacted]である。さらに、エルデカルシトール[redacted]として設定した場合、[redacted]に変化することから、[redacted]を適切に評価することが困難となる。

以上から、エルデカルシトール[redacted]で含量設定を行い、また、純度試験の規格により[redacted]として[redacted]量を管理することにより製剤の製造時及び保存中における品質の恒常性を確保できると考える。

機構は、第[redacted]相試験製剤のロット分析では[redacted]量は[redacted]%未満であることを踏まえ、[redacted]が規格値上限（[redacted]%）含まれた製剤の有効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。製剤において、エルデカルシトールの物理的化学的性質に基づき、開発期間中を通じて[redacted]の個別規格を設定し、管理していた。

本剤の開発過程において、[redacted]を[redacted]%含む製剤（前期第 II 相試験製剤）と[redacted]を[redacted]%含む製剤（後期第 II 相試験製剤）を用いた製剤間のバイオアベイラビリティ試験（ED006JP 試験）及び臨床試験を実施している。ED006JP 試験では、これらの製剤を 14 回反復投与した後の薬物動態パラメータを基に平均値の比とその 90 %信頼区間の算出及び分散分析を行い、これらの製剤が生物学的に同等であることを確認した。また、前期第 II 相試験、後期第 II 相試験及び[redacted]を[redacted]%含む製剤を用いた第 III 相試験の 0.75 μg 群の 24 週時における腰椎（$L_{2\text{-}4}$）骨密度変化率（平均値±標準偏差）[7]は、それぞれ 2.24±4.77、2.48±3.36 及び 2.17±3.26 %であり、同様の有効性を示した。以上より、[redacted]が規格値上限（[redacted]%）含まれた製剤についても、規格値上限（[redacted]%）未満の製剤と同様の有効性が得られるものと考える。

機構は、回答を了承した。

以上より機構は、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯法及び有効期間について、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(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、活性型ビタミン D_3 作用、卵巣摘出（以下、「OVX」）ラットを用いた ALF との効力比較及び骨折治癒に及ぼす影響が検討された。また、OVX ラット及び OVX サルを用いて、12 ヵ月及び 16 ヵ月投与時の骨量減少抑制効果及び骨質に及ぼす影響が検討された。安全性薬理試験については、試験実施当時に「安全性薬理試験ガイドラインについ

7 FAS の結果

て」（平成 13 年 6 月 21 日付　医薬審発第 902 号）の施行下になかったため、hERG チャネルに及ぼす影響を検討した試験以外は非 GLP 下で実施され、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎/泌尿器系、胃腸管系等に対する作用が検討された。副次的薬理試験、薬力学的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）活性型ビタミン D_3 作用

① ビタミン D 受容体に対する本薬及び本薬代謝物の結合能（4.2.1.1-1）

組換えヒトビタミン D 受容体（以下、「rhVDR」）に対する本薬、ALF の代謝物であり活性本体である CAL 及び 3 種類の本薬代謝物（ED-138[8]、24S（OH）ED-71[9]、24R（OH）ED-71[10]）の結合能が、rhVDR と 1α,25-Dihydroxy［26,27-methyl-^{3}H］cholecalciferol の結合に対する阻害作用を指標に検討された。その結果、各化合物の IC_{50} 値はそれぞれ 9.8、3.9、6.3、3600 及び 230 nmol/L であった。

② ビタミン D 応答配列を介した本薬及び本薬代謝物の転写活性促進能（4.2.1.1-2）

ヒト骨芽細胞様細胞株（MG-63 細胞）及びヒト腸管様細胞株（Caco-2 細胞）を用いて、本薬、CAL、ED-138、24S（OH）ED-71、24R（OH）ED-71 のビタミン D 応答配列（以下、「VDRE」）を介した転写活性促進能が検討された。その結果、MG-63 細胞での各化合物の EC_{50} 値はそれぞれ 8.2、77、64、36 及び 130 nmol/L であり、Caco-2 細胞ではそれぞれ 1.2、0.2、1.5、13 及び 5.1 nmol/L であった。

③ 破骨細胞形成抑制活性（4.2.1.1-3）

ヒト破骨前駆細胞に組換えヒトマクロファージコロニー刺激因子（33 ng/mL）及び可溶型 RANK リガンド（100 ng/mL）を添加し破骨細胞を形成させる系を用いて、本薬（0、0.1、1、10 及び 100 nmol/L）の破骨細胞形成抑制活性が検討された。その結果、本薬は破骨細胞形成を濃度依存的に抑制し、10 nmol/L 以上の濃度で対照群[11]と比べ有意な抑制作用が認められた。

④ 腸管からのカルシウム吸収促進作用（4.2.1.1-4）

雄性ラット（各群 4 例）に本薬（0.1、0.3 及び 1 μg/kg）、CAL（1 μg/kg）又は溶媒[12]が単回経口投与された。投与 6 時間後に摘出した空腸を用いて、^{45}Ca 及び Mannitol, D-［1-^{3}H（N）］の透過量が経時的に測定され、細胞膜を介したカルシウム透過率が細胞間隙マーカーであるマンニトールとの比を指標に検討された。その結果、本薬 1 μg/kg 群では CAL 群と同様に、溶媒対照群と比べ有意な腸管からのカルシウム吸収促進作用が認められた。

⑤ 血清中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量に及ぼす影響（4.2.1.1-5）

雄性ラット（各群 7～8 例）に、本薬（0.005、0.01、0.025、0.05 及び 0.1 μg/kg/日）又は

8　本薬未変化体の 3-ヒドロキシプロピルオキシ基の脱離体
9　本薬水酸化体（24（OH）ED-71）の S 体
10 本薬水酸化体（24（OH）ED-71）の R 体
11 2 %エタノール
12 中鎖脂肪酸トリグリセリド（以下、「MCT」）

溶媒[12]が 1 日 1 回 12 週間反復経口投与され、投与 2 及び 12 週間後における血清中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量に及ぼす影響が検討された。その結果、血清中カルシウム濃度については投与 2 週間後では 0.1 μg/kg/日群で、投与 12 週間後では 0.025 μg/kg/日以上の群で、尿中カルシウム排泄量については投与 2 週間後では 0.1 μg/kg/日群で、投与 12 週間後では 0.01 μg/kg/日以上の群で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。また、投与 12 週間後の血清中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量と血清中の本薬濃度の間には正の相関が認められた。

⑥ 抗クル病作用（4.2.1.1-6）

雄性幼若ラット（3 週齢、各群 10 例）にビタミン D を含まない催クル病飼料を与え、紫外線の当たらない飼育室で 2 週間飼育することにより作製したクル病モデルラットに、本薬（0.1、0.2 及び 0.4 μg/kg/日）、CAL（5、10 及び 20 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 1 日 1 回 2 週間反復経口投与された。投与終了後大腿骨及び下腿骨が摘出され、下腿骨の薄切標本から骨端軟骨幅指数（体重当たりの骨端成長板軟骨幅を 1000 倍した値）が計測された。また、大腿骨の骨密度が二重エネルギーX 線吸収法（以下、「DXA 法」）により測定された。その結果、本薬 0.4 μg/kg/日群で溶媒対照群と比べて骨端軟骨幅指数が有意に低下した。また、本薬群のいずれの用量でも大腿骨遠位部骨密度が溶媒対照群と比べ有意に増加した。一方、CAL 群では骨端軟骨幅指数を減少させる傾向を示したが有意に低下せず、大腿骨遠位部の骨密度も有意に増加しなかった。

2）骨量増加効果

① 予防系モデルに対する効果（4.2.1.1-9）

OVX ラット（41 週齢、各群 7～8 例）に、OVX 施術翌日から本薬（0.005、0.01、0.02 及び 0.04 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 1 日 1 回週 5 回 6 ヵ月間反復経口投与された。その結果、DXA 法により測定された 6 ヵ月後の骨密度について、本薬群では腰椎（$L_{2\text{-}5}$）、大腿骨及び大腿骨骨幹部の骨密度が用量依存的に増加し、いずれの部位においても 0.01 μg/kg/日以上の群で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。骨強度について、腰椎（L_5）では本薬 0.02 μg/kg/日以上の群で、大腿骨では本薬 0.01 μg/kg/日以上の群で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。本薬群の腰椎（L_5）及び大腿骨骨幹部における骨密度と骨強度には正の相関が認められた。血清中カルシウム濃度について、本薬 0.02 μg/kg/日以上の群で投与 6 ヵ月目に溶媒対照群と比べ有意に増加したが、偽手術群（8 例）と比べ有意な増加は認められなかった。骨形態計測について、溶媒対照群で認められた骨量及び骨梁数の減少並びに骨梁間隙の増加に対し、本薬 0.01μg/kg/日以上の群で骨量及び骨梁数の有意な増加並びに骨梁間隙の有意な減少が認められた。

② 治療系モデルに対する効果（4.2.1.1-9）

OVX ラット（33 週齢、各群 7～8 例）に、OVX 施術 15 週間後から本薬（0.005、0.01、0.02 及び 0.04 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 1 日 1 回週 5 回 6 ヵ月間反復経口投与された。その結果、本薬群では DXA 法により測定された腰椎（$L_{2\text{-}5}$）、大腿骨及び大腿骨骨幹部の骨密度

が用量依存的に増加し、腰椎及び大腿骨では 0.02 μg/kg/日以上、大腿骨骨幹部では 0.01 μg/kg/日以上の群で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。骨強度について、腰椎（L_5）では本薬 0.04 μg/kg/日群で、大腿骨では本薬 0.01 μg/kg/日以上の群で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。本薬群の腰椎（L_5）及び大腿骨骨幹部における骨密度と骨強度には正の相関が認められた。血清中カルシウム濃度について、本薬群では溶媒対照群と比べ投与 6 ヵ月目では有意な増加は認められず、偽手術群（8 例）と比べても有意な増加は認められなかった。骨形態計測について、溶媒対照群で認められた骨量及び骨梁数の減少並びに骨梁間隙の増加に対し、本薬 0.04 μg/kg/日群で骨量、本薬 0.01 μg/kg/日以上の群で骨梁数の有意な増加が認められ、0.02 μg/kg/日以上の群で骨梁間隙の有意な減少が認められた。

3）ALF との効力比較

高カルシウム血症を引き起こさずに骨密度を増加させる本薬の用量及び本薬と同程度の尿中カルシウム排泄量を示す ALF の用量を検討するための用量設定試験が実施された後、効力比較試験が実施された。

① ALF との効力比較のための用量設定試験（4.2.1.1-7）

OVX ラット（35～36 週齢、各群 8 例）に、本薬（0.0075、0.015 及び 0.03 μg/kg/日）、ALF（0.01875、0.0375 及び 0.075 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された。その結果、本薬群と ALF 群のいずれも用量依存的に尿中カルシウム排泄量が増加し、本薬 0.015 μg/kg/日群と ALF 0.0375 μg/kg/日群、本薬 0.03 μg/kg/日群と ALF 0.075 μg/kg/日群で同程度の尿中カルシウム排泄量を示した。投与 4 週後の血清中カルシウム濃度は、本薬 0.03 μg/kg/日群及び ALF 0.075 μg/kg/日群では溶媒対照群に比べ有意に高い値を示したが偽手術群（8 例）と同程度の値であった。DXA 法により測定された大腿骨骨密度は、本薬群では 0.03 μg/kg/日で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められたが、ALF 群では 0.075 μg/kg/日でも有意な増加は認められなかった。これらの結果より、高カルシウム血症を起こさず、尿中カルシウム排泄量が同程度の値を示す用量として、本薬の 0.03 μg/kg/日、ALF の 0.075 μg/kg/日が選択された。

② ALF との効力比較試験（4.2.1.1-8）

OVX ラット（33 週齢）に、本薬（0.03 μg/kg/日、21 例）、ALF（0.075 μg/kg/日、22 例）又は溶媒[12]（12 例）が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与され、DXA 法により骨密度が測定された。その結果、本薬群及び ALF 群では OVX による腰椎（$L_{2\text{-}5}$）及び大腿骨の骨密度減少が有意に抑制された。腰椎骨密度増加効果は、本薬群の方が ALF 群と比べて強かった。また、本薬群及び ALF 群では尿中デオキシピリジノリン（以下、「DPD」）排泄量が溶媒対照群と比べ有意に減少し、その作用は本薬群の方が ALF 群と比べて強かった。骨形態計測において、本薬群及び ALF 群は破骨細胞数を溶媒対照群に比べ有意に減少させたが、本薬群と ALF 群で差は認められなかった。血清中カルシウム濃度（平均値±標準誤差）は本薬群、ALF 群及び偽手術群（12 例）で 10.3±0.1、10.5±0.1 及び 9.9±0.1 mg/dL であり、同様の値を示した。

4）OVX ラットに 12 ヵ月投与したときの骨量減少に対する効果（4.2.1.1-10）

OVX ラット（約 6 ヵ月齢、各群 12～15 例）に、本薬（0.0075、0.015 及び 0.03 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 1 日 1 回 12 ヵ月間反復経口投与された。ベースライン群として、約 6 ヵ月齢のラット（10 例）が設定された。投与 3、6 及び 12 ヵ月後に血清の採取、蓄尿並びに DXA 法による腰椎及び大腿骨の骨密度測定が行われた。投与終了後に腰椎及び大腿骨が摘出され、末梢型定量的コンピューター断層法（以下、「pQCT 法」）による骨密度の測定、骨強度パラメータの測定並びに骨組織の評価が行われた。その結果、本薬群では用量依存的に DXA 法による腰椎（L_{2-5}）及び大腿骨の骨密度が増加し、投与 12 ヵ月後の腰椎ではすべての用量群で、大腿骨では 0.015 μg/kg/日以上の群で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。骨強度について、腰椎（L_4）では、OVX による骨強度パラメータの減少に対し、本薬群で改善効果が認められ、剛性は 0.015 μg/kg/日以上の群で、最大負荷及び吸収エネルギーは 0.03 μg/kg/日群で溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。大腿骨では、0.015 μg/kg/日以上の群で剛性及び最大負荷において溶媒対照群と比べ有意な増加が認められた。すべての実験群（溶媒対照群、本薬群、偽手術群及びベースライン群）の pQCT 法による腰椎（L_4）及び大腿骨の骨密度と最大負荷には正の相関が認められた。骨代謝マーカーについて、本薬群のすべての用量で、投与 12 ヵ月後の尿中 DPD が溶媒対照群と比べて有意に減少した。血清中アルカリホスファターゼには本薬群と溶媒対照群で有意な差は認められなかった。腰椎（L_3）の骨組織解析において、骨吸収パラメータである破骨細胞面及び破骨細胞数が本薬 0.03 μg/kg/日群で、骨形成パラメータである骨形成速度が 0.015 μg/kg/日以上の群で、溶媒対照群と比べて有意な低下が認められ、OVX で亢進した骨代謝回転を用量依存的に抑制する傾向を示した。骨代謝回転のパラメータである骨単位活性化率は本薬 0.015 μg/kg/日以上の群で、溶媒対照群と比べて有意な低下が認められたが、偽手術群（15 例）の値より高かった。血清中カルシウム濃度について、本薬 0.015 μg/kg/日群で投与 6 及び 12 ヵ月後、0.03 μg/kg/日群で投与 3、6 及び 12 ヵ月後において溶媒対照群と比べ有意な増加が認められたが、偽手術群と比べて有意な差は認められなかった。

5）OVX サルの骨量減少に対する効果

高カルシウム血症を引き起こさずに骨密度及び骨強度を増加させる用量を検討するため、2 つの 26 週間投与による用量設定試験が実施された後、16 ヵ月間投与の反復投与試験が実施された。

① OVX サルを用いた薬効評価試験のための用量設定試験（I）（4.2.1.1-11）

OVX サル（9 歳以上、各群 9～10 例）に、本薬 0.3 μg/kg 又は溶媒[12]が 1 日 1 回 26 週間反復経口投与され、本薬（0.75 及び 1.5 μg/kg/日）が 1 日 1 回 13 週間反復経口投与された。当初、本薬 0.75 及び 1.5 μg/kg 群も 26 週間反復経口投与される計画とされていたが、投与 11 週間後において溶媒対照群と比べ血清中カルシウム濃度の有意な増加が認められ、投与 13 週間後にさらなる増加が認められたため、13 週で投与が中止された。その結果、本薬

0.3 μg/kg/日群では、溶媒対照群と比べ DXA 法により測定された投与 24 週後の腰椎（L_{1-4}）及び大腿骨（近位部）の骨密度及び腰椎（L_3）の最大負荷が有意に増加したが、大腿骨の最大負荷については有意な増加は認められなかった。溶媒対照群及び本薬 0.3 μg/kg/日群の腰椎（L_3）及び大腿骨の骨密度と骨強度との間には正の相関が認められた。本薬群のいずれの用量においても高カルシウム血症が認められ、0.75 及び 1.5 μg/kg/日群では投与 11 及び 13 週後に血清中カルシウム濃度が溶媒対照群に比べて有意に増加した。本薬 0.3 μg/kg/日群では投与 18 週間後に血清中カルシウム濃度の有意な増加が認められたが、投与 23 週間後にさらに増加することはなかった。

② OVX サルを用いた用量設定試験（II）（4.2.1.1-12）

OVX サル（9 歳以上、各群 9～10 例）に、OVX 翌日から本薬（0.01、0.03 及び 0.1 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 1 日 1 回 26 週間反復経口投与された。その結果、本薬は用量依存的に DXA 法により測定された腰椎（L_{1-4}）の骨密度を増加させ、0.1 μg/kg/日群では溶媒対照群と比べて有意な増加が認められた。また、本薬 0.1 μg/kg/日群では腰椎（L_3）の剛性が溶媒対照群と比べ有意に増加したが、最大負荷及び吸収エネルギーでは有意な増加は認められなかった。大腿骨では、本薬による骨密度及び骨強度の増加は認められなかった。すべての群（溶媒対照群及び本薬群）の腰椎（L_3）及び大腿骨の骨密度と骨強度との間には正の相関が認められた。試験期間中、いずれの用量においても本薬群と溶媒対照群の間に血清中カルシウム濃度について有意な差は認められなかったが、0.1 μg/kg 群で血清中カルシウム濃度が投与後 8、13、26 週と 3 回連続で 11.0 mg/dL 以上になった個体が 10 例中 2 例認められ、そのうちの 1 例では 12.3 mg/dL に達した。

③ OVX サルに 16 ヵ月投与したときの骨密度及び骨強度に対する効果（4.2.1.1-13）

OVX サル（10～17 歳、各群 16～19 例）に、OVX 翌日から本薬（0.0175、0.035 及び 0.07 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 1 日 1 回 16 ヵ月間反復経口投与された。投与 3、6、11 及び 16 ヵ月後に血清の採取、蓄尿並びに DXA 法による腰椎及び大腿骨の骨密度、pQCT 法による近位脛骨及び遠位橈骨の骨密度の測定が行われ、さらに投与終了後に摘出された腰椎及び大腿骨に対して、骨強度パラメータの測定及び骨組織の評価が行われた。その結果、腰椎（L_{1-4}）において、本薬群では OVX による骨密度の減少が抑制され、投与 6 ヵ月後では 0.07 μg/kg/日群で溶媒対照群と比べて有意な増加が認められたが、投与 11 ヵ月後及び投与 16 ヵ月後では有意な増加は認められなかった。大腿骨（近位部）では、本薬群では OVX による骨密度の減少が抑制され、投与 6 ヵ月後及び投与 11 ヵ月後には本薬 0.07 μg/kg/日群で溶媒対照群と比べて有意な増加が認められたが、投与 16 ヵ月後では、骨密度減少に対する有意な抑制効果は認められなかった。本薬 0.07 μg/kg 群における腰椎及び大腿骨の骨密度はいずれも溶媒対照群を下回ることはなかった。脛骨骨幹端及び遠位橈骨では、OVX による骨密度減少に対する抑制効果は認められなかったが、悪化することもなかった。骨強度について、本薬群では、いずれの用量においても腰椎（L_{3-4}）及び大腿骨の骨強度パラメータ（最大負荷、剛性及び吸収エネルギー）の増加は認められなかったが、骨強度を低下させることもなかった。すべての群（溶媒対照群及び本薬群）の腰椎（L_{3-4}）及び大腿骨の骨密度と骨強

度との間には正の相関が認められた。血清中カルシウム濃度について、試験期間中、本薬群のいずれの用量においても溶媒対照群と比べて有意な差は認められなかった。骨代謝マーカーについて、本薬群では OVX により亢進した骨吸収マーカー（血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以下、「血清中 CTX」）及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、「尿中 NTX」））及び骨形成マーカー（血清中オステオカルシン濃度（以下、「血清中 OC」）及び血清中骨型アルカリホスファターゼ（以下、「血清中 BAP」））が減少する傾向が認められ、0.07 μg/kg/日群では投与 3 ヵ月後の血清中 CTX 及び投与 6 ヵ月後の血清中 BAP が溶媒対照群と比べて有意に減少した。大腿骨、腰椎（L_2）及び腸骨における骨組織解析において、本薬群では骨代謝回転（破骨細胞面、骨形成速度及び骨単位活性化率）に対し溶媒対照群に比べ有意な変化を示さなかった。大腿骨及び腰椎の骨単位活性化率は本薬群のいずれの用量でも偽手術群（20 例）以下には低下しなかった。試験期間中、本薬群のいずれの用量においても溶媒対照群と比べ血清中 PTH 濃度に有意な差は認められなかったが、用量依存的に CAL 濃度が減少し、0.035 μg/kg/日以上の群では投与 3 ヵ月以降、溶媒対照群と比べ有意な減少が認められた。

6）骨折モデルラットの骨折治癒過程に及ぼす影響

① 骨の形状、力学的強度及び固有材料特性値に及ぼす影響（4.2.1.1-14）

雌性ラット（各群 9～10 例）に、本薬（0.015 及び 0.05 μg/kg/日）又は溶媒[12]が 20 週間反復経口投与され、投与開始 4 週間後に左大腿骨に骨折手術が行われた。投与終了後に大腿骨が摘出され、骨折部位の骨の形状が軟 X 線撮影により、骨折面の構造学的力学特性（最大負荷、剛性、吸収エネルギー）及び内在的材質特性（最大応力、ヤング率、靭性）が 3 点曲げ強度試験及び骨密度測定装置により検討された。その結果、本薬群のいずれの用量においても骨折部位の骨の形状に対して影響は認められず、骨折部位の力学特性及び材質特性についても、溶媒対照群と比べて有意な差は認められなかった。

② 仮骨リモデリングに及ぼす影響（4.2.1.1-15：参考資料）

雌性ラット（各群 8～16 例）に、本薬（0.025 及び 0.05 μg/kg/日、経口投与）、アレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「ALN」、5 及び 10 μg/kg/日、皮下投与）又は溶媒[13]（経口投与）が 20 週間反復投与され、投与開始 4 週間後に左大腿骨に骨折手術が行われ、骨折 6 及び 16 週後に骨折面を含む大腿骨が摘出された。その結果、本薬群では骨折 6 週間後の骨折治癒過程における仮骨部位での層板骨形成を抑制したが、骨折 16 週間後においては 0.05 μg/kg/日でも抑制作用は認められなかった。一方、ALN 群では、骨折 16 週間後において本薬群と比較して有意な層板骨形成の抑制が認められた。また、骨形成速度は、溶媒対照群、本薬 0.05 μg/kg/日及び ALN 10 μg/kg/日でそれぞれ 0.256、0.142 及び 0.04 mm^3/mm^2/年と、本薬群で溶媒対照群より低値が認められたが、ALN 群と比較して抑制作用は弱かった。

13 生理食塩水

（2）安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響

① マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響（4.2.1.3-1）

雄性マウス（各群 3 例）に本薬（0.04、0.2 及び 1 μg/kg）又は溶媒[14]が単回経口投与され、Irwin 法により一般症状及び行動が観察された結果、投与直後から 8 時間後において本薬による影響は認められなかった。

② マウスの自発運動及び正常体温に及ぼす影響（4.2.1.3-2）

一晩絶食させた雄性マウス（各群 8 例）に本薬（0.04、0.2 及び 1 μg/kg）又は溶媒[14]が単回経口投与され、投与 3 及び 5 時間後に 10 分間自発運動量及び直腸温が測定された結果、本薬による影響は認められなかった。

③ マウスの睡眠及び痙攣並びにラットの鎮痛に及ぼす影響（4.2.1.3-3）

雄性マウス（各群 8 例）に本薬（0.04、0.2 及び 1 μg/kg）又は溶媒[14]が単回経口投与された。投与 3 及び 5 時間後にヘキソバルビタール（100 mg/kg）が腹腔内投与され、正向反射の消失から回復までの時間が測定された結果、本薬による影響は認められなかった。また、同様に投与された雄性マウスを用いて、投与 3 及び 5 時間後に角膜通電を加え、強直性痙攣の有無が観察された結果、本薬による抗痙攣作用は認められなかった。さらに、同様に投与された雄性ラットを用いて、投与 3 及び 5 時間後に後肢に圧刺激を加え、疼痛閾値が測定された結果、本薬による影響は認められなかった。

2）心血管系に及ぼす影響

① 麻酔イヌの血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、血流量、総末梢血管抵抗及び心電図に及ぼす影響（4.2.1.3-4）

麻酔下の雄性イヌ（12 ヵ月齢、各群 4 例）に本薬（0.04、0.2 及び 1 μg/kg）又は溶媒（0.05 %エタノール、0.1 %ポリソルベート 20 含有生理食塩液）が橈側皮静脈から単回静脈内投与され、薬物投与前と投与 1、3、5、10、20 及び 30 分後に平均血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、大動脈血流量、総末梢血管抵抗、腎血流量、腎血管抵抗、大腿動脈血流量、大腿動脈血管抵抗及び心電図が測定された結果、本薬による影響は認められなかった。なお、イヌにおける 1 μg/kg 投与時（4.2.2.2-3）の $C_{30\ min}$（16.15±1.749 ng/mL、平均値±標準誤差）は臨床用量投与時[15]の曝露量（C_{max}：0.244±0.028 ng/mL）の 66.2 倍であると申請者は説明している。

② hERG チャネルに及ぼす影響（4.2.1.3-5）

hERG チャネル強制発現チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて、hERG チャネルに対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬は hERG チャネルを介した K^+電流を濃度依存的に阻害し IC_{20} 値は 2.84 μmol/L であった。なお、この IC_{20} 値は臨床用量投与時の C_{max}9.3 pg/mL（18.9 pmol/L）（ヒトタンパク結合率 96.2 %を考慮して、ヒトにおける

14 0.05 %エタノール、0.1 %ポリソルベート 20 含有蒸留水

15 ED-111JP 試験において健康成人男性に本薬 0.75 μg を 14 日間反復投与したとき

C_{max}243.5 pg/mL からフリー体濃度を算出した値）の約 15 万倍であった。

3）呼吸系に及ぼす影響（4.2.1.3-4）

「2）心血管系に及ぼす影響 ①麻酔イヌの血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、血流量、総末梢血管抵抗及び心電図に及ぼす影響」を検討した試験内で呼吸系に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

4）腎/泌尿器系に及ぼす影響（4.2.1.3-6）

一晩絶食させた雄性ラット（7 週齢、各群 8 例）を強制排尿させた後、本薬（0.04、0.2 及び 1 μg/kg）又は溶媒（0.25 %エタノール、0.1 %ポリソルベート 20 含有蒸留水）が単回経口投与され、さらに生理食塩水が経口投与された。本薬又は溶媒投与 6 時間後に強制排尿させ、尿量、尿 pH、尿浸透圧、尿中 Na^+、K^+、Cl^-、Ca^{2+}及び P 排泄量が測定された結果、本薬による影響は認められなかった。なお、ラットにおける 1 μg/kg 投与時（4.2.2.2-1）の C_{max}（6.25±0.32 ng/mL、平均値±標準誤差）は臨床用量投与時の曝露量（C_{max}：0.244±8.9 ng/mL）の 25.6 倍であると申請者は説明している。

5）胃腸管系に及ぼす影響（4.2.1.3-7）

一晩絶食させた雄性マウス（5 週齢、各群 8 例）に本薬（0.04、0.2 及び 1 μg/kg）又は溶媒[14]が単回経口投与され、本薬又は溶媒投与 3 又は 5 時間後に 50 %硫酸バリウムが経口投与され、硫酸バリウム投与 30 分後に小腸が摘出された。小腸全長と幽門部から硫酸バリウム移動先端部までの距離が測定され、小腸全長に対する硫酸バリウムの移動率が算出された結果、本薬による影響は認められなかった。

6）平滑筋に及ぼす影響（4.2.1.3-8）

① モルモット摘出回腸の自発収縮に及ぼす影響

モルモット摘出回腸標本を栄養液に 30 分以上放置し、自発収縮の安定が確認された後に本薬（1、3 及び 10 ng/mL）が累積添加され、本薬の自発収縮に及ぼす影響が検討された結果、本薬による影響は認められなかった。

② モルモット摘出回腸縦走筋の収縮反応に及ぼす影響

モルモット摘出回腸縦走筋標本にアセチルコリン（3 μmol/L）、ヒスタミン（3 μmol/L）又は塩化バリウム（1 mmol/L）が添加され、収縮反応が安定した後に、本薬（1、3 及び 10 ng/mL を累積添加）が約 3 分間適用された。本薬添加前後の各種収縮薬による収縮幅から本薬による影響を検討した結果、影響は認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）骨量と骨質に対する本薬の影響について

機構は、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成 11 年 4 月

15 日付　医薬審第 742 号）（以下、「骨粗鬆症臨床評価ガイドライン」）に基づき、骨組織学的分析結果から、海綿骨及び皮質骨の骨微細構造及び骨質に対する本薬の影響について、詳細に説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。OVX ラットの海綿骨に対する影響について、骨構造の観点から、本薬は骨梁幅及び骨梁数を溶媒対照群と比べ有意に増加させ、骨梁間隙を有意に減少させたことから、骨梁の数と幅を増加させることで骨量を増加させ、海綿骨の骨微細構造を改善すると考えた。骨代謝について、本薬は、破骨細胞面や破骨細胞数、骨形成速度を有意に減少させ、骨単位活性化率も有意に減少させたことから、本薬は骨代謝回転を抑制することで海綿骨を増加させると考えた。また本薬は骨石灰化速度に変化を与えず、類骨量を有意に減少させたため、骨の石灰化障害や類骨の蓄積等の異常な骨を形成させることはないと考えた。皮質骨に対する影響について、骨構造の観点から、本薬は、皮質骨面及び皮質骨幅を溶媒対照群に比べて有意に増加させ、骨髄腔面を有意に減少させたことから、皮質骨を増加させることが示された。骨代謝について、本薬は、骨内膜面における骨吸収パラメータ（破骨細胞面、破骨細胞数）を溶媒対照群に比べて減少させる傾向を示し、骨形成パラメータ（骨形成速度）を有意に減少させたことから、骨内膜面では骨代謝回転を抑制すると考えた。一方、骨外膜面では骨形成速度に有意な変化を与えなかったことから、本薬は骨内膜面では OVX により亢進した骨代謝回転を抑制し、骨外膜面では OVX により亢進した骨形成を維持することにより、皮質骨を増加させると考えた。OVX サルの海綿骨に対する影響について、骨構造の観点から、本薬は、骨量、骨梁幅、骨梁間隙及び骨梁数に変化を与えなかった。骨代謝について、本薬は破骨細胞面、類骨面、類骨量、骨石灰化面、骨形成速度及び骨単位活性化率を溶媒対照群に比べて減少させる傾向を示したが、有意な変化は認められず、類骨の有意な増大や石灰化障害等の骨の異常は認められなかった。皮質骨に対する影響について、骨構造の観点から、本薬は、皮質骨面、骨髄腔面及び皮質骨幅に変化を与えなかった。骨代謝について、本薬は、骨内膜面の骨形成パラメータ（骨形成速度）を溶媒対照群に比べて低下させる傾向を示した。骨外膜面の骨形成速度及びハバース管の骨単位活性化率に有意な変化は認められず、石灰化障害等の骨の異常も認められなかった。以上のことから、OVX ラット及び OVX サルの海綿骨及び皮質骨の試験成績から、本薬は骨質に対して異常な影響を与えないと考えた。

機構は、回答を了承した。

(2) 本薬と ALF の効力比較について

機構は、本薬と ALF の効力の違いについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。評価資料及び文献等における *in vitro* 及び *ex vivo* での試験結果から、本薬と CAL の腸管カルシウム吸収促進作用やオステオポンチン（OP）、OC 等の標的遺伝子発現作用に大きな違いはないと考えられた。また、VDR に対する結合能については、本薬の活性は CAL に比べて若干弱く、ビタミン D 結合蛋白質（以下、「DBP」）に対する結合能では CAL よりも強いという特徴を有していた。薬物動態パラメータの比較では、本

薬では CAL に比べて $t_{1/2}$ が約 3 倍長く、C_{max} と AUC はいずれも本薬で高値（それぞれ 7 倍及び 42～47 倍）であり、これは本薬が CAL に比べて経口吸収性が良く DBP に対しより強く結合しており、生体内で本薬は CAL に比べて代謝を受けにくいためと考えた。本薬の VDR への結合能は、CAL よりも IC_{50} が若干高いものの、CAL に比べて本薬の血中濃度が長く維持されるため、本薬は *in vivo* において CAL に比べて強い薬理作用が期待できると考える。OVX ラットにおいて、本薬（0.05、0.1 及び 0.2 μg/kg を週 2 回投与）及び ALF（0.1、0.2 及び 0.4 μg/kg を週 3 回投与）を 3 ヵ月間反復経口投与した結果、本薬はすべての用量で、ALF は 0.2 μg/kg で溶媒対照群に比べて尿中 DPD を有意に低下させた。また、血清中カルシウム濃度が正常範囲内（<10.5 mg/dL）を示した個体で比較したとき、本薬は ALF に比べてより低用量から骨吸収を抑制し、骨密度を増加させた。よって、血清中カルシウム濃度が正常範囲内である条件で比較した場合、本薬は ALF を上回る骨密度増加効果を有すると考えられた。薬物の作用は、標的細胞・組織における作用が同等であれば、一般的に曝露量や作用時間が長いほど反応性・効力は高まると推察される。骨等の標的組織における有効血中濃度の維持時間は本薬の方が CAL に比べて長いと考えられることから、そのことが本薬の骨吸収抑制作用及び骨密度増加効果等に寄与していると考えた。なお、第 III 相試験での本剤の用量は 0.75 μg、ALF の用量は 1.0 μg でほぼ同じであり、血清中カルシウム濃度が基準値範囲内（8.4～10.4 mg/dL）の骨粗鬆症患者で、本薬は ALF を上回る骨密度増加、骨折抑制効果及び骨代謝改善作用を示した。

機構は、本薬と ALF における骨密度増加作用と血清中カルシウム濃度上昇について、予備試験結果も含め、各薬剤の用量反応関係から考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OVX の翌日から本薬（0.0075、0.015 及び 0.03 μg/kg/日）又は ALF（0.01875、0.0375 及び 0.075 μg/kg/日）を 4 週間反復経口投与した予防系骨粗鬆症モデルラットにおいて、本薬と ALF の用量反応関係を検討した（4.2.1.1-7）。本薬は ALF に比べて低用量から血清中カルシウム濃度、腰椎及び大腿骨の骨密度を増加させる傾向を示し、尿中 DPD を減少させた。腰椎及び大腿骨の骨密度増加作用において、本薬では用量依存性がみられたが、ALF では腰椎及び大腿骨の骨密度増加作用、並びに尿中 DPD 減少に明確な用量依存性はみられなかった。血清中カルシウム濃度は本薬及び ALF とも用量依存的に増加させる傾向を示したが、最大用量での血清中カルシウム濃度（平均値±標準誤差）は本薬で 10.6±0.1 mg/dL、ALF で 10.7±0.2 mg/dL であり、偽手術群の 10.7±0.1 mg/dL と同程度であった。血清中カルシウム濃度が偽手術群と同程度の用量範囲において、本薬の骨密度増加及び尿中 DPD 減少作用は ALF より強かった。その他、OVX の 12 週後から本薬（0.0075、0.015、0.03、0.06 及び 0.12 μg/kg/日）又は ALF（0.01875、0.0375、0.075、0.15 及び 0.3 μg/kg/日）を 12 週間反復経口投与した治療系骨粗鬆症モデルラットにおいて、本薬と ALF の用量反応関係を検討した（予備試験）。本薬と ALF はともに血清中カルシウム濃度を用量依存的に増加させ、高用量側の本薬 0.06 及び 0.12 μg/kg/日群、ALF0.15 及び 0.3 μg/kg/日群の血清中カルシウム濃度（平均値±標準誤差）は、本薬群でそれぞれ 10.6±0.3 及び 10.3±0.3 mg/dL、ALF 群でそれぞれ 10.1±0.2 及び 10.2±0.3 mg/dL であり、偽手術群の 10.1±0.2 mg/dL を上回る傾向を示した。本薬群及び ALF 群の腰椎及び大腿骨の骨密度はともに用量依存的に増加したが、本薬群では

ALF に比べて低用量から骨密度を増加させる傾向を示した。尿中 DPD についても、本薬は ALF に比べて低用量から減少させたが、高用量では逆に増加させた。以上、本薬と ALF の用量反応関係を予防及び治療系モデルで検討した結果、本薬の腰椎及び大腿骨の骨密度増加作用は用量依存的であり、その強さは ALF を上回ると考えられる。治療系モデルでは、血清中カルシウム濃度が偽手術群を上回った用量範囲で、本薬と ALF はともに尿中 DPD を増加させた。これは、Weber らの報告（Weber K, *et al*., *Bone*, 2004; 35: 704-710）において OVX に 0.1 μg/kg/日以上の ALF を投与することにより、皮質骨に骨吸収像が観察されていることから、高用量のビタミン D 製剤投与による骨吸収亢進の可能性が高い。したがって、本薬の高用量での投与時にも、骨吸収亢進に伴い尿中 DPD が増加したものと推察される。

機構は、活性型ビタミン D_3 投与時に血清中カルシウム濃度が上昇した場合には骨吸収が亢進している可能性があるものの、血清中カルシウム濃度が偽手術群と同程度の用量範囲において、本薬が ALF より低用量で骨密度増加作用等を示すとの申請者の説明については、試験結果より示されていると考え、回答を了承した（ヒトへの影響については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について 1)」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 ^{3}H 標識体をラット及びイヌに単回静脈内又は単回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きマウス及びラットを用いた反復経口投与時の薬物動態並びに薬理試験における骨密度及び骨強度に対する効果の検討に基づき OVX サルを用いた反復経口投与時の薬物動態が検討された。血中未変化体濃度の測定には、ラジオレセプターアッセイ（RRA）法又は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、RRA 法のラット及びイヌにおける血漿中未変化体濃度の定量下限は、ともに 50 pg/mL であり、LC-MS/MS 法のマウス及びラットにおける血漿中未変化体濃度の定量下限は、250 及び 125 pg/mL、サルにおける血清中未変化体濃度の定量下限は、50 pg/mL であった。標識体のラット血漿中未変化体濃度[16]及び代謝物の分析には Radio HPLC（分取法)、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法が用いられた。

（1）吸収（4.2.1.1-13、4.2.2.2-1～4、4.2.3.4.1-2、4.2.3.4.1-4）

雌雄ラット及び雄性ラットに本薬の^{3}H標識体を単回経口及び単回静脈内投与、雄性イヌに本薬を単回経口及び単回静脈内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のとおりであり、雌ラットに本薬の^{3}H標識体を0.05及び1 μg/kg経口投与したとき、AUC_{inf}及び$t_{1/2\beta}$は雄ラットに比較して有意に小さく、性差が認められた。雄性ラットに本薬の^{3}H標識体0.05及び1 μg/kgを1日1回14日間反復経口投与したとき、反復投与24時間後の血漿中未変化体濃度は、いずれの用量においても投与8～12日後にほぼ定常状態に達し、0.05及び1 μg/kgで蓄

16 定量下限：10 pg/mL

積率[17]は6.0及び3.2であった。がん原性予備試験（雌雄ラット：0.005～0.08 μg/kg/日（13週間）、雌雄マウス：0.03～0.2 μg/kg/日（13週間））において、初回投与時と比較して投与13週後の血漿中未変化体のC_{max}及び$AUC_{24\ h}$はいずれの投与群においてもラットで4.0～10.4倍、マウスで3.5～13.4倍高く、雄ラットにおけるC_{max}及び$AUC_{24\ h}$は雌ラットと比較して、1.2～1.5倍高値を示し、性差が認められた。OVXサルに、本薬0.0175、0.035及び0.07 μg/kgを1日1回16ヵ月間反復経口投与したとき、初回投与時及び最終投与時の血清中未変化体のT_{max}は14～17及び6時間、C_{max}は36～227及び302～1300 pg/mL、$AUC_{24\ h}$は296～3856及び6358～27408 pg･h/mLであった（試験の方法については、「(i) 薬理試験成績の概要　(1) 効力を裏付ける試験 5) OVXサルの骨量減少に対する効果　③ OVXサルに16ヵ月投与したときの骨密度及び骨強度に対する効果」の項を参照）。

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 (μg/kg)	性別	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	F (%)	CL (mL/h/kg)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)	$t_{1/2}$（h）	
											α	β
ラット	p.o.	0.05	♂	4	6.0±0.8	0.372±0.018	29.8±1.5	95.5	－	－	10.5±1.8	79.7±4.2
		1	♂	4	7.0±1.0	6.25±0.32	451±18	88.5	－	－	8.75±1.54	75.6±3.3
		0.05	♀	4	4.0±0.8	0.353±0.023	22.7±1.3	－	－	－	－	49.7±2.0
		1	♀	4	3.5±0.5	7.04±0.37	372±8	－	－	－	－	43.3±1.5
	i.v.	0.05	♂	4	－	－	32.6±2.1	－	1.55±0.09	167±5	1.78±0.10	75.7±3.2
		1	♂	4	－	－	534±17	－	1.86±0.05	174±15	4.19±0.96	68.5±5.8
イヌ	p.o.	1	♂	4	4.0±0.8	7.52±1.98	293±9	75.3	－	－	－	46.3±5.1
	i.v.	1	♂	4	－	－	389±11	－	2.6±0.1	124±7	－	37.3±2.1

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積、F：絶対的バイオアベイラビリティ、CL：クリアランス、$V_{d,ss}$：定常状態分布容積、$t_{1/2}$：消失半減期

(2) 分布（4.2.2.3-1～4、5.3.2.1-1、5.3.2.1-2）

ラット（雌雄各 4 例/時点）に本薬の ^{3}H 標識体 0.05 μg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、大部分の組織において投与後 1～6 時間後に最高値（皮膚、舌（雄）、顎下腺、気管、大動脈、精嚢・精巣上体及び膀胱（雌）では投与 24 時間後に最高値）を示し、いずれの時点においても血漿中濃度を上回る組織は認められなかった。血漿及び血液中放射能濃度は、雄と比較して雌で低い値を示したが、その他の組織では性差はほとんど認められなかった。

雄性ラット（4 例/時点）に本薬の ^{3}H 標識体 0.05 μg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの放射能濃度は、1、7 及び 14 回投与 24 時間後でいずれの組織においても投与回数が増えるにしたがって上昇したが、血漿中濃度を上回る組織は認められず、投与期間中の組織/血漿の放射能濃度比には変化はなく、組織への蓄積性はみられなかった。

妊娠ラット（妊娠 15 日、3 例/時点）に本薬の ^{3}H 標識体 0.05、0.5 及び 5 μg/kg を単回経口投与したとき、母動物の血漿中放射能濃度及び胎盤における放射能濃度は、いずれの用量においても投与 6 時間後に最高濃度に達し、胎児（全身）における放射能濃度は投与 24 時間後又は投与 96 時間後まで経時的に増加した。0.05、0.5 及び 5 μg/kg 投与 1～96 時間後における胎児（全身）の放射能濃度は、母動物の血漿中放射能濃度の 0.8～31、0.6～44 及び 0.7～47 %であり、胎児（全身）への放射能の移行が認められた。

17 定常状態における最低血漿中未変化体濃度/初回投与 24 時間後の血漿中未変化体濃度

ラット、イヌ及びサル[18]における本薬の ^{3}H 標識体の血漿タンパク結合率（1～100 ng/mL、限外濾過法）は、平均 98.6～98.8、98.2～98.7 及び 96.5～98.0 %であった。ラット血漿、イヌ血漿及びサル血清の本薬の ^{3}H 標識体（3～10000 ng/mL）に対する結合親和性を検討した結果、ラット血漿、イヌ血漿及びサル血清の解離定数は、1.93、5.78 及び 25.8 nmol/L と、いずれの動物種においても高い親和性を示した。雌雄ラット血漿を用いて、本薬の ^{3}H 標識体（5～60 ng/mL）のタンパク結合における性差を検討した結果、雄ラットに対する雌ラットの最大結合量（雄ラット：3.80 μmol/L、雌ラット：2.99 μmol/L）は 79 %であり、タンパク結合量に性差が認められた（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（4.2.2.4-1～6、4.2.2.4-9）

雄性ラット（4 例/時点）に本薬の ^{3}H 標識体 0.05 μg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体、ED-138 及び 24（OH）ED-71 が認められ、初回、7 回及び 14 回投与 24 時間後の試験期間を通じた血漿中存在比率はそれぞれ 61.78～79.21、4.67～9.45 及び 1.40～16.40 %であった。胆管カニュレーション処置ラット（雌雄各 1～3 例）に本薬の ^{3}H 標識体 0.05 及び 1 μg/kg を単回静脈内投与したとき、両用量において投与 168 時間後までの胆汁中に排泄された放射能の大部分は代謝物であり、未変化体の 3-ヒドロキシプロピルオキシ基の酸化体（3-（1,25-（OH）$_2$D$_3$-2β-yloxy）propionic acid）が主代謝物（0.05 μg/kg : 24.36 %（雄）、23.84 %（雌）、1 μg/kg : 20.90 %（雄）、21.07 %（雌））[19]であった。ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームを用いて代謝プロファイルの種差について検討した結果、いずれの動物種においても ED-138 及び 3-（1,25-（OH）$_2$D$_3$-2β-yloxy）propionic acid が認められた。ラットに本薬 0.02 及び 0.1 μg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素系[20]及び腎臓の 1α,25（OH）$_2$D$_3$-hydroxylase 活性に及ぼす影響について検討した結果、肝薬物代謝酵素系には本薬群と対照群との間に有意な差はなく、14 日目の腎臓の 1α,25（OH）$_2$D$_3$-hydroxylase 活性は対照群と比較して、0.02 及び 0.1 μg/kg では 2.8 及び 13 倍と高値を示し、0.1 μg/kg 群では有意な差が認められたが、最終投与終了 5 週間後に有意な差は認められなかった。

（4）排泄（4.2.2.3-2、4.2.2.4-6、4.2.2.5-1、4.2.2.5-2）

雌雄ラット（雄：3例、雌：4例）に本薬の^{3}H標識体0.05 μg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの糞中排泄率は、雄及び雌（以下同順）で55.89及び60.61 %であり、尿中排泄率は2.63及び2.86 %であった。胆管カニュレーション処置ラット（雌雄各1～3例）に本薬の^{3}H標識体0.05及び1 μg/kgを単回静脈内投与したとき、投与168時間までの投与放射能に対する胆汁中放射能の累積排泄率（平均値）は、0.05 μg/kg群では、雄及び雌（以下同順）で58.88

18 サルの血清タンパク結合率は 96.1～97.8 %
19 投与放射能に対する胆汁中放射能の累積排泄率（%）
20 ラット体重、肝重量、肝ミクロソームタンパク量、P450 含有、cytochrome c reductase 活性、アニリン水酸化活性、アミノピリン脱メチル化活性、7-エトキシクマリン脱エチル化活性、テストステロン水酸化活性、UDP-グルクロン酸転移酵素活性、グルタチオン転移酵素活性及び非タンパク性 SH 基含有量

及び71.31 %、1 μg/kg群では、54.68及び67.39 %であり、胆汁中排泄量に性差が認められた。

授乳期ラット（3 例）に本薬の ^{3}H 標識体 0.05 μg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 7.3 時間後に最高値（49.3 pg eq./mL）を示し、乳汁中放射能は血漿中放射能の AUC_{inf} の 6 %であった。

＜審査の概略＞

分布試験について

機構は、本薬の分布試験の成績に基づき、VDR が存在する組織に対する本薬の分布について、種差も踏まえた上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおける各組織の VDR 量は、小腸及び大腸で多く、次いで腎臓（小腸の 1/5 量）、皮膚及び副甲状腺（小腸の 1/15 量）と報告されており（Sandgren ME, *et al*., *Biochem Biophys Res Commun,* 1991; 181: 611-616）、ビタミン D が機能すると考えられる組織に VDR は多く存在していることが考えられた。一方、本薬の組織中放射能濃度は、血漿が最も高く、雌ラットの腎臓及び肺での T/P（組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度）比が 0.25 及び 0.21 を示した以外は、VDR を発現しているいずれの組織でも T/P 比は 0.20 未満であった。本薬の VDR 結合親和性が CAL の 0.63 倍と若干低いこと、DBP 結合親和性は 6.78 倍と高いこと（「(ii) 臨床薬理試験の概要＜審査の概略＞（1）薬物動態及び薬力学プロファイルの特性について」の項を参照）から、本薬が血漿中に局在したため、VDR 発現量と本薬の分布には相関性がみられず、VDR 発現量が本薬の分布に及ぼす影響は小さいと考えられる。VDR の分布における種差に関する報告は確認できなかったが、ラット、イヌ及びサルの DBP に対する本薬の結合親和性は高く、解離定数はいずれの動物種においても 1.93～25.8 nmol/L と大きな種差はみられなかったことから、他の動物においても本薬はラット同様に血漿中に局在すると考えられる。

機構は、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）が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラット及びイヌにおける経口投与試験が実施された。いずれの試験においても、諸臓器への石灰沈着、腎尿細管拡張及び心筋の変性・壊死などの所見が認められ、概略の致死量は、ラットで 10～15 μg/kg（雌雄）、イヌで 1.6～3.2 μg/kg（雄）及び 0.8～1.6 μg/kg（雌）と判断されている。

1）ラット試験（4.2.3.1-1）

雌雄 SD ラットに本薬 0[21]、3、4.5、6.7、10 及び 15 μg/kg を単回経口投与して 21 日間観察した試験で、3 μg/kg 以上で体重増加抑制、6.7 μg/kg 以上で体重減少、角膜混濁、立毛、諸臓器（心臓、肺、腎臓、消化管、胸腺など）の白色部位、消化管粘膜の暗赤色部位、10 μg/kg 以上で脱毛、肺の暗赤色部位、骨の脆弱化、15 μg/kg で死亡（雄 5/5 例：投与後 4～9 日、雌 3/5 例：投与後 6～18 日）、流涙、自発運動減少、呼吸深大、削痩がみられた。死亡例の病理組織学的検査では、諸臓器の石灰沈着、腎臓の尿細管拡張・細胞密度増加、心臓の心筋変性・壊死、肺の出血・水腫、消化管粘膜の出血、大腿骨の骨増生・不整なセメント線及び骨端板の萎縮などが認められた。概略の致死量は 10～15 μg/kg（雌雄）と判断されている。

2）イヌ試験（4.2.3.1-2）

雌雄ビーグル犬に本薬 0.8、1.6 及び 3.2 μg/kg を単回経口投与して 14 日間観察した試験で、0.8 μg/kg 以上で体重減少、摂水量増加、多尿、無便、摂餌量減少、血清中カルシウム及び尿素窒素の増加、心臓の大動脈球硬結、1.6 μg/kg 以上で死亡（1.6 μg/kg：雌 1/1 例（投与後 4 日）、3.2 μg/kg：雌雄各 1/1 例（投与後 3 日））、嘔吐、下痢、血便、腎臓及び心臓の白色部位、肺及び消化管粘膜の暗赤色部位がみられた。病理組織学的検査では、諸臓器（心臓、腎臓、肺、胸腺、甲状腺、消化管など）の石灰沈着、腎臓の尿細管拡張・再生・間質の線維化・集合管細胞密度増加、心臓の心筋変性・壊死、肺の出血・水腫、消化管粘膜の出血などが認められた。概略の致死量は、1.6～3.2 μg/kg（雄）及び 0.8～1.6 μg/kg（雌）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 ヵ月）及びイヌ（1、6 及び 9 ヵ月）における経口投与試験が実施された。主な毒性影響として、諸臓器（腎臓、角膜、心臓、消化管、肺など）への石灰沈着、腎尿細管の拡張・変性・再生及び間質の線維化、心筋の変性・壊死、上皮小体の萎縮性変化などが認められ、いずれも本薬の活性型ビタミン D_3 作用による血清中カルシウム濃度の増加とそれに随伴した変化と考えられている。なお、これらの変化は休薬によって回復傾向を示した。ラット（6 ヵ月）及びイヌ（9 ヵ月）における無毒性量（0.005 μg/kg/日）での曝露量（血漿中 $AUC_{24\,h}$）は臨床用量投与時の曝露量（血清中 AUC_{τ}）の約 1.1 倍（ラット）及び 0.1 倍（イヌ）とされている。

1）ラット 1 ヵ月間投与試験（4.2.3.2-2）

雌雄 SD ラットに本薬 0[21]、0.02、0.1 及び 0.5 μg/kg/日を 1 ヵ月間経口投与した試験で、0.02 μg/kg/日以上で尿中カルシウム及び無機リンの排泄量増加、骨端板直下の骨増生がみられ、0.1 μg/kg/日で摂水量及び尿量の増加、0.1 μg/kg/日以上で多尿、血清中カルシウム濃度の増加、腎臓の腫大・退色及び尿細管の拡張・上皮変性・再生・細胞密度増加、骨膜の石灰沈着、0.5 μg/kg/日で角膜の混濁・粗造、立毛、削痩、体重減少、摂餌量及び摂水量の減少、網状赤

21 0.5 %エタノール含有 MCT 溶液

血球比率の減少、血清中無機リン濃度の増加、腎臓の重量増加及び間質の炎症性細胞浸潤・線維化、副腎の重量増加・皮質微細リポイド滴の増加、心筋の変性・壊死、上皮小体の主細胞萎縮、骨の骨端板萎縮・骨髄細胞の減少、諸臓器（腎臓、心臓、眼球及び消化管）の白色部・石灰沈着が認められた。また、2 ヵ月間の休薬後には、0.1 μg/kg/日以上で多尿、0.5 μg/kg/日で角膜混濁、体重の低値、腎臓の重量増加・腫大・退色及び尿細管の拡張・再生・細胞密度増加・間質の炎症性細胞浸潤・線維化、諸臓器（骨膜を含む）の石灰沈着が引き続きみられ、0.02 μg/kg/日以上で骨端板遠隔部の骨増生、0.5 μg/kg/日で赤血球数及び白血球数の低値、腎臓の表面粗造も認められた。なお、本薬投与で認められた尿中カルシウム及び無機リンの排泄量増加は恒常性維持に基づく変化であり、また、骨端板直下あるいは遠隔部の骨増生は本薬の薬理作用による変化と考えられた。本試験の無毒性量は 0.1 μg/kg/日以上で血清中カルシウム濃度の増加とそれに随伴する変化が認められたことから、0.02 μg/kg/日と判断されている。

2）ラット 6 ヵ月間投与試験（4.2.3.2-4）

雌雄 SD ラットに本薬 0[21]、0.0005、0.005 及び 0.05 μg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与した試験で、0.005 μg/kg/日以上で尿中カルシウム及び無機リンの排泄量増加、大腿骨の骨化亢進がみられ、0.05 μg/kg/日で摂餌量及び摂水量の増加、尿量増加、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度）の減少、血清中カルシウム及び無機リンの濃度増加、腎臓の重量増加・腫大・石灰沈着・尿細管の変性・拡張・細胞密度増加、副腎の重量増加・髄質過形成巣、角膜の混濁・石灰沈着が認められた。なお、本薬投与で認められた尿中カルシウム及び無機リンの排泄量増加は恒常性維持に基づく変化であり、また、大腿骨の骨化亢進は本薬の薬理作用による変化と考えられた。本試験の無毒性量は、0.05 μg/kg/日で血清中カルシウム濃度の増加とそれに随伴する変化が認められたことから、0.005 μg/kg/日と判断されている。

3）イヌ 1 ヵ月間投与試験（4.2.3.2-7）

雌雄ビーグル犬に本薬 0[21]、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 μg/kg/日を 1 ヵ月間経口投与した試験で、0.03 μg/kg/日以上で血清中カルシウム濃度の増加、尿中カルシウムの排泄量増加、0.1 μg/kg/日で削痩、多尿、無便、体重減少、摂餌量減少、摂水量の増加（投与開始後 7～18 日）及び減少（投与開始後 19 日以降）、尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿量増加、尿中無機リンの排泄量増加（投与開始後 1 週）、副腎の重量増加、腎臓の重量増加・腫大・退色・白色部・表面顆粒状化・尿細管の拡張・上皮変性・再生・細胞密度増加・間質の炎症性細胞浸潤・線維化・集合管の細胞密度増加、心臓の大動脈球硬結・動脈内膜肥厚、大動脈の内膜肥厚、胃粘膜の白色部・表層粗造・胃腺の変性・壊死、肺の炎症細胞浸潤、骨の骨端板萎縮・骨梁菲薄化、諸臓器（腎臓、心臓、大動脈、胃、肺、骨膜）の石灰沈着が認められた。また、1 ヵ月間の休薬後には 0.1 μg/kg/日で腎臓の重量増加・退色及び尿細管の拡張・上皮変性・再生・細胞密度増加・間質の炎症性細胞浸潤・線維化・集合管の細胞密度増加、心臓の大動脈

球硬結、大動脈の内膜肥厚、胃粘膜の白色部・表層粗造（陥凹）・諸臓器（腎臓、大動脈、胃、骨膜）の石灰沈着が引き続きみられた。本試験の無毒性量は、0.03 μg/kg/日以上で血清中カルシウム濃度の増加が認められたことから、0.01 μg/kg/日と判断されている。

4）イヌ 6 ヵ月間投与試験（4.2.3.2-8）

雌雄ビーグル犬に本薬 0[21]、0.0003、0.003 及び 0.03 μg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与した試験で、0.03 μg/kg/日で血清中カルシウム濃度の増加、尿中カルシウムの排泄量増加がみられた。本試験の無毒性量は、0.03 μg/kg/日で血清中カルシウム濃度の増加が認められたことから、0.003 μg/kg/日と判断されている。

5）イヌ 9 ヵ月間投与試験（4.2.3.2-9）

雌雄ビーグル犬に本薬 0[21]、0.005、0.03 及び 0.06/0.045 μg/kg/日（状態悪化のために投与 11 週目から減量）を 9 ヵ月間経口投与した試験で、0.03 μg/kg/日以上で体重の低値、摂餌量の減少、摂水量の増加、血清中カルシウム濃度の増加、尿量増加、尿中カルシウムの排泄量増加、腎臓の皮質白色化及び尿細管の拡張・上皮変性・石灰沈着・限局性リンパ球様細胞浸潤、0.06/0.045 μg/kg/日で自発運動低下、尿素窒素の増加、A/G 比の低下、尿比重の低下、胃の粘膜表面粗造、腎臓の重量増加・皮質菲薄化・表面粗造・集合管の細胞密度増加・腎乳頭の水腫・皮髄境界部の石灰沈着・尿細管上皮の再生がみられた。本試験の無毒性量は、0.03 μg/kg/日で血清中カルシウム濃度の増加とそれに随伴する変化が認められたことから、0.005 μg/kg/日と判断されている。

（3）遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1）

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いる染色体異常試験、マウスを用いる腹腔内投与による骨髄の小核試験が実施されており、いずれの試験においても陰性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、マウス及びラットにおける 2 年間のがん原性試験が実施された。マウスではがん原性は示されなかったが、ラットにおいては副腎褐色細胞腫瘍、腎尿細管腫瘍及び甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められ、これらの腫瘍の発生は長期間にわたる持続的な血清中カルシウム濃度の高値に起因すると考えられている。がん原性試験における非発がん用量（マウス : 0.1 μg/kg/日、ラット : 0.005 μg/kg/日未満）の曝露量（血漿中 AUC_{24h}）は臨床用量投与時の曝露量（血清中 AUC_{τ}）の約 4.7 倍（マウス）及び 0.7 倍未満（ラット）とされている。

1）マウス試験（4.2.3.4.1-3）

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0[21]、0.03、0.06 及び 0.1 μg/kg/日を 104 週間経口投与した試験で、副腎髄質の限局性過形成（雄：≥0.06 μg/kg/日、雌：0.1 μg/kg/日）及び膀胱粘膜のび慢性過形成（雄：0.1 μg/kg/日）がみられたが、腫瘍病変の発生頻度に増加は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、その他の非腫瘍性病変として、腎乳頭の石灰沈着・尿細管嚢胞状拡張・硝子円柱・遠位尿細管の細胞密度増加、上皮小体の導管様構造、多核肝細胞、前胃のびらん・潰瘍、胸部大動脈の動脈壁石灰沈着が認められた。

2）ラット試験（4.2.3.4.1-5）

雌雄 CD（SD）ラットに本薬 0[21]、0.005、0.02 及び 0.05/0.03 μg/kg/日（状態悪化のために投与 58 週から減量）を 104 週間経口投与した試験（雌の全群及び雄の 0.05/0.03 μg/kg/日群はそれぞれ 90 週間及び 98 週間の投与後に生存動物を剖検）で、副腎の褐色細胞腫（雄：≥0.02 μg/kg/日、雌：≥0.005 μg/kg/日）及び悪性褐色細胞腫（雄：≥0.02 μg/kg/日）、腎の尿細管腺腫（雌雄：≥0.02 μg/kg/日）及び尿細管癌（雌雄：0.05/0.03 μg/kg/日）、並びに甲状腺の C 細胞腺腫（雄：0.05/0.03 μg/kg/日）及び C 細胞癌（雄：0.05/0.03 μg/kg/日）の発生頻度の増加が認められた。また、副腎髄質の限局性過形成（雄：0.05/0.03 μg/kg/日、雌：≥0.005 μg/kg/日）、腎臓の尿細管の異形性過形成（雌雄：≥0.02 μg/kg/日）及び移行上皮の限局性過形成（雌雄：≥0.005 μg/kg/日）も認められた。血清中カルシウム濃度の増加は、雄では 0.02 μg/kg/日以上、雌では 0.005 μg/kg/日以上でみられ、腫瘍発生頻度の増加はこれらの用量において認められた。なお、その他の非腫瘍性病変として、石灰沈着（動脈壁、腎尿細管、角膜、心筋、気管軟骨、胃粘膜）、動脈炎（副腎、腎臓）、動脈壁肥厚（腎臓、胃粘膜）、角膜炎、心筋症の増悪、気管軟骨の骨化、大腿骨及び胸骨の骨硬化症、上皮小体の萎縮、腎臓の尿細管の拡張・嚢胞状拡張・好塩基性化・萎縮・上皮細胞肥大・硝子円柱・間質の細胞浸潤・線維化、肝臓の髄外造血・肝細胞及びクッパー細胞の色素沈着が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギにおける胎児の器官形成期投与試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。次世代の発生に関して、ラットでは出生率及び生存率の低下、骨格異常（鎖骨の変形、肋骨の異常等）、外形異常（四肢及び手根の異常）、化骨遅延、腎臓の石灰沈着等がみられ、ウサギでは流産や外形異常（頭蓋裂、矮小児、口蓋裂）も認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量はラットで 0.032 μg/kg/日、ウサギで 0.012 μg/kg/日、ラットの無毒性量での曝露量（血漿中 $AUC_{24\,h}$）は臨床用量投与時の曝露量（血清中 AUC_{τ}）の約 2.1 倍とされている。なお、本薬は胎児及び乳汁への移行性が示されている（4.2.2.3-4 及び 4.2.2.5-2）。

1）ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験（4.2.3.5.1-1）

雌雄 SD ラットに本薬 0[21]、0.004、0.02 及び 0.1 μg/kg/日を、雄には交配前 63 日から交尾確認前日まで、雌には交配前 14 日から妊娠 7 日まで経口投与した試験で、雄では 0.02 μg/kg/日以上で摂水量の増加及び多尿、雌では 0.02 μg/kg/日以上で体重増加抑制、0.1 μg/kg/日で摂水量の増加、また、雌雄ともに 0.1 μg/kg/日で腎臓の退色・腫大、角膜混濁がみられたが、生殖能や胚・胎児に対する影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性について 0.004 μg/kg/日、生殖能について 0.1 μg/kg/日、胚・胎児発生について 0.1 μg/kg/日と判断されている。

2）胎児の器官形成期投与試験

① ラット試験（4.2.3.5.2-2）

妊娠 SD ラットに本薬 0[21]、0.032、0.125 及び 0.5 μg/kg/日を妊娠 7 日から 17 日まで経口投与した試験で、母動物では 0.032 μg/kg/日以上で摂水量の増加、0.032 及び 0.5 μg/kg/日で腺胃粘膜の暗赤色化、0.125 μg/kg/日以上で体重増加抑制、0.5 μg/kg/日で多尿、摂餌量の減少がみられた。胎児では 0.125 μg/kg/日以上で骨格異常（鎖骨変形：≥0.125 μg/kg/日、下顎骨変形、波状肋骨及び肋骨結節形成：0.5 μg/kg/日）、0.5 μg/kg/日で体重の低値、化骨遅延がみられ、出生児では 0.125 μg/kg/日以上で肋骨結節形成、0.5 μg/kg/日で生存出生児数の減少、出生率の低下、出生時体重の低値、4 日生存率の低下、前肢、後肢及び手根の異常、眼瞼開裂及び正向反射の遅延が認められた。なお、0.5 μg/kg/日での出生児は生後 20 日までに全例が死亡し（離乳率：0%）、死亡例では腎臓の大型化・尿細管拡張、脾臓の髄外造血の減少、大腿骨の骨折、骨の壊死・線維化がみられた。生存例では 0.125 μg/kg/日で腎臓の重量増加及び腎乳頭の石灰化が認められた。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.032 μg/kg/日未満、生殖機能について 0.125 μg/kg/日、胎児・出生児について 0.032 μg/kg/日と判断されている。

② ラット試験（単回投与）（4.2.3.5.2-3）

前述のラット器官形成期投与試験（4.2.3.5.2-2）で認められた胎児の骨格異常を精査する目的で、妊娠 SD ラットに本薬 0[21]、0.05、0.16、0.5、1.6 及び 5 μg/kg/日を妊娠 15 日に単回経口投与した試験で、母動物では 0.16 μg/kg/日以上で血清中カルシウム濃度の増加、5 μg/kg/日で体重の低値がみられ、胎児では 0.16 μg/kg/日以上で骨格異常（波状肋骨及び肋骨結節形成：≥0.16 μg/kg/日、頭骨の骨化異常：≥0.5 μg/kg/日、下顎骨及び鎖骨の変形、鼻骨骨化異常：≥1.6 μg/kg/日、肩甲骨、上腕骨、尺骨、橈骨、大腿骨、脛骨、腓骨及び腸骨の変形：5 μg/kg/日）、5 μg/kg/日で化骨遅延が認められた。単回投与での胎児の骨格形成に対する無毒性量は、0.05 μg/kg/日と判断されている。

③ ウサギ試験（4.2.3.5.2-5）

妊娠 JW ウサギに本薬 0[21]、0.012、0.06 及び 0.3 μg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与した試験で、母動物では 0.3 μg/kg/日で流産がみられたほか、0.06 μg/kg/日 で心臓の白色巣、0.06 μg/kg/日以上で体重減少、摂餌量及び摂水量の減少、腎臓の腫大・退色・白色部位、

胃漿膜の白色部位、大動脈の内膜面粗造、胸腺の萎縮、0.3 μg/kg/日で胃粘膜面の赤色巣、肺の白色硬結節巣、角膜混濁が認められた。胎児では 0.06 μg/kg/日以上で体重の低値、化骨遅延、0.3 μg/kg/日で外形異常（頭蓋裂、矮小児、口蓋裂）、骨格異常（鼻骨及び頭骨の異常、波状肋骨）及び骨格変異（腰肋）が認められた。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.012 μg/kg/日、生殖機能について 0.06 μg/kg/日、胎児について 0.012 μg/kg/日と判断されている。

3）ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラットに本薬 0[21]、0.008、0.032 及び 0.125 μg/kg/日を妊娠 7 日から授乳 20 日まで経口投与した試験で、母動物では 0.032 μg/kg/日以上で摂水量の増加、0.125 μg/kg/日で体重増加抑制、血清中カルシウム濃度の増加がみられたが、生殖機能には影響は認められなかった。出生児については 0.125 μg/kg/日で離乳率の低下、離乳時体重の低値、腎臓の重量増加・退色・白色化・大型化・腎盂拡張・嚢胞・暗赤色巣・石灰沈着・尿細管の拡張・嚢胞状拡張・再生尿細管・間質の細胞浸潤・尿管拡張がみられた。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.008 μg/kg/日、生殖機能について 0.125 μg/kg/日、F_1 出生児について 0.032 μg/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、抗原性試験が実施された。モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー（ASA）試験、モルモット感作血清を用いた同種受動性皮膚アナフィラキシー（PCA）試験及びマウス感作血清を用いたラット異種 PCA 試験において、本薬の抗原性は示されなかった。なお、安全性確認の必要な閾値を超えて規格設定された不純物（類縁物質B*）について安全性の確認がなされている。

1）抗原性試験（4.2.3.7.1-1）

① モルモット抗原性試験

雌性 Hartley モルモットに本薬 0.1 μg/kg/回を経口投与（5 回/週、計 16 回）又は 0.1 μg/kg/回をフロイント完全アジュバント（以下、「FCA」）とともに皮下投与（1 回/週、計 4 回）し、最終感作から 17 日目に本薬 10 μg/kg を静脈内投与して惹起した ASA 試験、並びに最終感作から 10 日目に得た血清を無処置モルモットに皮内投与し、本薬 10 μg/kg を静脈内投与して惹起した同種 PCA 試験で、ASA 反応及び PCA 反応ともに認められず、抗原性は示されなかった。

② マウス抗原性試験

雄性 BALB/c 及び C3H/He マウスに本薬 0.1 μg/kg/回を経口投与（5 回/週、計 16 回）又は 0.1 μg/kg/回を FCA とともに皮下投与（1 回/2 週、計 2 回）し、最終感作から 14 日目に得た血清を無処置ラットに皮内投与し、本薬 10 μg/kg を静脈内投与して惹起した異種 PCA 試験で、PCA 反応は認められず、抗原性は示されなかった。

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

2）不純物（類縁物質B*）の安全性の確認について

本薬（原薬）の不純物として、類縁物質B* が安全性の確認が必要な濃度閾値（0.15 %）を超えて規格設定（規格値：[redacted] %以下）されており、非臨床毒性試験で実際に投与された類縁物質B*量を算出することによって、本類縁物質の安全性が考察されている（表 2 参照）。

ラット 6 ヵ月間投与試験及びイヌ 9 ヵ月間投与試験で実際に経口投与された類縁物質B* は、それぞれ[redacted] 及び[redacted] μg/kg/日と算出され、また、類縁物質B* の申請規格値及び本薬の臨床推奨用量（0.75 μg/日：ヒトの体重を 60 kg として 0.0125 μg/kg/日）から推定されるヒトの 1 日最大摂取量は[redacted] μg/kg/日であることから、類縁物質B* の毒性学的評価はラットで[redacted] 倍、イヌで[redacted] 倍の投与量までなされている。さらに、ラット 1 ヵ月間投与試験では[redacted] 倍、イヌ 1 ヵ月間投与試験では[redacted] 倍、がん原性試験では[redacted]（ラット）～[redacted]（マウス）倍の投与量で毒性が評価されている。これらの試験における主な毒性は血清中カルシウム濃度の増加及びそれに付随する変化であり、活性型ビタミン D_3 以外の作用に起因すると考えられる変化は認められず、さらに、マウス小核試験では腹腔内投与（ip）による約[redacted] 倍の投与量においても遺伝毒性は認められていないことから、類縁物質B* の規格値の範囲内における安全性は評価されていると判断されている。

表 2　本薬（原薬）の類縁物質（類縁物質B*）の投与量比較（動物及びヒト）

試験の種類	原薬ロット	類縁物質B* (%)	最大投与量		
			本薬 (μg/kg/日)	類縁物質B* (μg/kg/日)	ヒト摂取量との比較 a)
ラット 1 ヵ月間投与試験	R[redacted]03	[redacted]	0.5	[redacted]	[redacted]
ラット 6 ヵ月間投与試験	R[redacted]03	[redacted]	0.05	[redacted]	[redacted]
イヌ 1 ヵ月間投与試験	R[redacted]03	[redacted]	0.1	[redacted]	[redacted]
イヌ 9 ヵ月間投与試験	[redacted]03ED	[redacted]	0.045	[redacted]	[redacted]
マウス小核試験	R[redacted]03	[redacted]	50（ip）	[redacted]	[redacted]
マウスがん原性試験	[redacted]01ED	[redacted]	0.1	[redacted]	[redacted]
ラットがん原性試験	[redacted]01ED	[redacted]	0.03	[redacted]	[redacted]
臨床推奨用量 0.75 μg/日：類縁物質B* の申請規格[redacted] %		[redacted]	0.0125 b) (0.75 μg/日)	[redacted]	

a)　毒性試験で投与された類縁物質B* と規格値から求めた臨床推奨用量での類縁物質B* の比
b)　ヒトの体重を 60 kg として換算

＜審査の概略＞

（1）類薬との毒性プロファイルの相違について

機構は、類薬である ALF 及び CAL との毒性プロファイルの相違について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の毒性試験成績と ALF 及び CAL の承認申請時に提出された成績（がん原性試験については未実施）を比較したところ、本薬に特有な毒性はみられず、また、生殖発生毒性を除いて本薬投与によってより強く発現する毒性変化は認められなかった。生殖発生毒性については類薬を含めて胎児体重の低値等の軽度な変化が共通して観察されたが、本薬ではこれに加えて胎児の骨格異常（鎖骨の変形、肋骨の異常等）や出生児の外形異常（四肢及び手根の異常）、腎尿細管の拡張・石灰沈着などのより重篤な毒性が認められ、また、次世代児に対する無毒性量での曝露量は臨床推奨用量でのヒト曝露量の約 2 倍程度であり、十分な安全域が確保されないこと、さらに本薬の胎児や乳汁中への移行

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

が示されていることを考慮して、本薬については、妊婦、妊娠可能な女性又は授乳婦への投与を禁忌とした。

機構は、臨床推奨用量は本薬（0.75μg/日）と ALF 及び CAL（ともに 1 μg/日）とでほぼ同様であるにもかかわらず、概略の致死量（ラット）はそれぞれ、約 15、439 及び 5000 μg/kg であり、本薬の急性毒性が ALF や CAL よりも強いことについて考察するよう求めた。

申請者は、本薬の単回投与によって認められた死亡はその時期が類薬よりも遅く、投与後 3 日目以降にみられたこと、また、死亡例の病理組織学的検査では諸臓器へのカルシウム沈着が認められていることから、本薬の単回投与毒性は薬物の大量投与によって投与直後に発現する急性毒性というよりも反復投与毒性で認められる高カルシウム血症に起因する毒性に類似すると考えられ、本薬の $t_{1/2}$（49.7～79.7 時間）が類薬（CAL：14～15 時間）に比べて長いために、血清中カルシウム濃度の増加が持続したことがその原因であると回答した。

(2) がん原性について

機構は、ラットがん原性試験で認められた副腎褐色細胞腫瘍、腎尿細管腫瘍及び甲状腺 C 細胞腫瘍について、これらの腫瘍の発生機序を説明するとともに、ヒトでのリスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。副腎の褐色細胞腫瘍については、高カルシウム血症を誘発するビタミン D_3（Tischler AS, *et al*., *Toxicol Sci*, 1999; 51: 9-18）、ラクトース（Roe FJC, *Human Toxicol*, 1989; 8: 87-98、Rosol TJ, *et al*., *Toxicol Pathol*, 2001; 29: 41-48）及び酢酸レチノール（Kurokawa Y, *et al*., *JNCI*, 1985; 74: 715-723）や、類薬である活性型ビタミン D_3 製剤のファレカルシトリオール（http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g010410/index.html）及びマキサカルシトール（http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g010611/index.html）においても同腫瘍の発生が報告されており、血清中カルシウム濃度の増加によって褐色細胞でのカテコールアミン合成が高まり、この細胞機能の亢進が長期にわたり継続することによって腫瘍化したと考えられるが（Greim H, *et al*., *Crit Rev Toxicol* 2009; 39: 695-718、Tischler AS, *et al*., *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996; 140: 115-123）、マウスのがん原性試験においては同腫瘍の発生は認められず、さらに、ヒトの原発性副甲状腺機能亢進症に関連して血清中カルシウム濃度が増加した 700 症例についての検討結果では血清中カルシウム濃度増加と副腎病変の発現に因果関係は認められていないことから（Roe FJC & Bär A, *Human Toxicol*, 1985; 4: 27-52）、本薬投与による褐色細胞腫瘍の発生についてヒトへの外挿性は低いと考えられた。

腎臓の尿細管腫瘍については、げっ歯類での非遺伝毒性物質による腎尿細管腫瘍の発生には尿細管の持続的な細胞障害とそれに続く修復過程での細胞増殖が関与することが示されており（Short BG, *Environ Health Perspect*, 1993; 101: 115-120、Hard GC, *Toxicol Pathol*, 1998; 26: 104-112、Lock EA & Hard GC, *Crit Rev Toxicol*, 2004; 34: 211-299）、ラットのがん原性試験における同腫瘍の発生頻度の増加は尿中カルシウムの増加が認められる用量から観察され、さらに非腫瘍性病変として尿細管の石灰沈着や変性、炎症性変化、再生性の変化が認められたことから、血清中カルシウム濃度の増加に加えて尿中カルシウムの排泄増加によって腎尿細管

の石灰沈着や障害が引き起こされ、その修復性の変化が継続することで、腫瘍発生につながったものと考えられた。

甲状腺の C 細胞腫瘍については、血清中カルシウム濃度の高値が持続する状況下ではその恒常性維持のために C 細胞におけるカルシトニンの産生及び分泌が増加していると推察され、ラットでは長期間の高カルシウム血症の持続によって C 細胞過形成が生じること（Capen CC & Martin SL, *Toxicol Pathol*, 1989; 17: 266-293）が報告されていることから、甲状腺 C 細胞の機能亢進が腫瘍の発生頻度増加の要因と考えられた。

なお、本薬が臨床において長期間の持続的な血清中カルシウム濃度の増加に十分留意して使用されることを勘案すると、これらの腫瘍発生のヒトにおけるリスクは低いものと考える。

(3) 石灰沈着について

機構は、反復投与毒性試験及びがん原性試験で認められた諸臓器への石灰沈着について、臨床試験における有害事象として尿路結石が認められていることを踏まえた上で、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。本薬の反復投与毒性試験及びがん原性試験において血清中カルシウム濃度が増加する用量より高い用量で諸臓器に石灰沈着が認められ、その原因として持続的な血清中カルシウム濃度増加が考えられる。また、臨床においては高カルシウム血症の発現に留意して使用されることから本薬投与による石灰沈着のリスクは低いと考える。臨床試験で認められた尿路結石については、有害事象としての発生頻度も低く（1.0 %）、血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加と尿路結石の発現には明かな関係は認められないものの、本薬投与との因果関係を否定できず、また、その発現頻度は既存の活性型ビタミン D_3 製剤と同程度であることを踏まえて、添付文書において既存の活性型ビタミン D_3 製剤と同様に注意喚起している。

機構は、以下のように考える。本剤のリスクは既存の活性型ビタミン D_3 製剤よりも高いと判断され、妊娠可能な女性への投与を禁忌とされているものの、注意喚起の具体的な記載内容については、臨床の項において引き続き検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）特別な患者集団について 4）妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦」の項を参照）。妊婦等に対する注意喚起の記載内容を除いて、以上の回答を了承した上で、本薬のがん原性、催奇形性について添付文書において適切に注意喚起を行うように求めたところ、申請者によって対応がなされたことから、本薬の毒性に関して特段の問題はないと判断した。

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＞

本剤の臨床開発ではP*錠、Q*　　錠、R*　軟カプセル及びS*　　軟カプセルが使用され、主な臨床試験（評価資料）において使用された製剤の内訳は表 3 のとおり

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

であった。

表 3　臨床試験（評価資料）で使用された製剤

開発の相	試験名/ 試験番号	剤形（含量）
第 I 相	第 I 相単回投与試験/6CI2 食事の影響試験/6LI2 第 I 相反復投与試験/ED-71T-103	P*錠（0.01 μg、0.05 μg、0.25 μg）
前期第 II 相	前期第 II 相試験/ED-71T-201	Q*　　錠（0.25 μg、0.5 μg）
後期第 II 相	後期第 II 相試験/ED007JP 臨床薬理試験//ED008JP	R*　軟カプセル（0.25 μg、0.5μg、0.75 μg、1.0 μg）
第 III 相	第 III 相試験/ED-209JP 相互作用試験/ED-111JP 含量間の生物学的同等性試験/ED-113JP 肝機能障害患者での薬物動態試験/ED-301JP	S*　　軟カプセル（0.5 μg [a)]、0.75 μg [b)]）

a)　0.5 μg の申請製剤と添加剤の組成比が異なる製剤
b)　申請製剤

ヒト生体試料中の定量には、血清中及び尿中未変化体濃度では RRA 法又は LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はいずれも 25 pg/mL であり、血清中及び尿中代謝物は LC-MS/MS 法が用いられ、24(OH)ED-71 及び ED-138 の定量下限はいずれも 50 pg/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、6LI2、ED005JP、ED006JP、ED-112JP、ED-113JP 試験の成績が提出され、参考資料として第 III 相候補製剤（[redacted]）を使用した製剤間の生物学的同等性試験(ED-110JP)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) Q*　　**錠と**R*　　**軟カプセルの相対的バイオアベイラビリティ評価試験**
（5.3.1.2-2：ED006JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

健康成人男性（目標被験者数 36 例、各群 6 例）を対象に、Q*　　錠とR*　　軟カプセルの反復投与時の相対的バイオアベイラビリティ及びR*　　軟カプセルの反復投与時の薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 3 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、Q*　　錠 0.75 μg（0.25 μg×3 錠）、R*　　軟カプセル 0.75 μg 又は 1.0 μg のうち、2 剤をクロスオーバーで 1 日 1 回朝食後に 14 日間経口投与とされた。各期の休薬期間は 15 日間とされた。

総投与例数 36 例全例が安全性解析対象とされ、このうち誤投与による治験中止例 1 例及び有害事象により治験を中止した 1 例を除く 34 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、Q*　　錠 0.75 μg 及びR*　　軟カプセル 0.75 μg 投与における血清中未変化体の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均比（R*　　軟カプセル/Q*　　錠）とその 90 %信頼区間は 1.02［0.94, 1.11］及び 1.04［0.97, 1.12］、$t_{ss,max}$ の平均値の差（R*　　軟カプセル-Q*　　錠）は 1.1 時間であった。R*　　軟カプセル 0.75 μg 及び 1.0 μg における血清中未変化体の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の平均値の比（R*　　軟カプセル 1.0 μg/R*　　軟カプセル 0.75 μg）とその 90 %信頼区間は 1.25[1.15, 1.35]及び 1.26[1.17, 1.35]、$t_{ss,max}$ の平均値の差（R*　　軟カプセル 1.0 μg - R*　　軟カプセル 0.75 μg）は-0.6 時間であった。

安全性について、有害事象は 16.7 %（6/36 例）7 件認められた。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」）は、R*　　軟カプセル 1.0 μg 投与時の 1 例（胃腸感

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

染 NOS/虫垂炎）に認められ、重症度は中等度であり、治験中止に至った。死亡及び重篤な有害事象は認められず、血清中カルシウム値及びバイタルサインに臨床上問題となる異常は認められなかった。

（2）製剤間の生物学的同等性試験及びS*　　軟カプセルにおける食事の影響評価試験（5.3.1.1-4：ED-112JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

健康成人男性（生物学的同等性試験：目標被験者数 32 例（A 群及び B 群）、食事の影響評価試験：目標被験者数 16 例（A 群のみ））を対象に、R*　　軟カプセルとS*　　軟カプセルの生物学的同等性を検討するため、朝絶食時に無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験（A 群及び B 群）が実施された後、S*　　軟カプセルの食事の影響（A 群のみ）が検討された。

用法・用量は、生物学的同等性についてはR*　　軟カプセル（0.75 μg）1 カプセル又はS*　　軟カプセル（0.75 μg）1 カプセルを、いずれも朝絶食時に経口投与（第 I 期及び第 II 期）とされた。食事の影響については、その後、S*　　軟カプセル（0.75 μg）1 カプセルを朝食 30 分後に単回経口投与（第 III 期）とされ、各期の休薬期間は 14～21 日間とされた。

総投与例数 32 例全例が安全性解析対象とされ、このうち有害事象により治験を中止した 1 例を除く 31 例[22]が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、生物学的同等性の検討では、R*　　軟カプセル 0.75 μg 及びS*　　軟カプセル 0.75 μg 投与における血清中未変化体の C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は 95.2±15.1 及び 99.8±12.7 pg/mL、AUC_{last}（定量可能な時間までの AUC）は 3645±492 及び 3947±580 pg･h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（R*　　軟カプセル/S*　　軟カプセル）とその 90 %信頼区間は、0.95［0.92, 0.98］及び 0.93［0.90, 0.96］であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付　医薬審第 487 号　平成 18 年 11 月 24 日付　薬食審査発第 1124004 号により一部改正）における同等性の判定基準内であった。食事の影響の検討では、S*　　軟カプセル 0.75 μg 投与の食後及び絶食時における血清中未変化体の C_{max}、AUC_{last}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は 95.4±8.9 及び 100.4±11.0 pg/mL、3879±577 及び 4094±445 pg･h/mL、5.7±2.1 及び 3.3±1.2 時間、56.9±12.3 及び 55.8±13.0 時間であり、C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（食後/絶食時）とその 90 %信頼区間は、0.95［0.90, 1.01］及び 0.94［0.89, 1.00］、T_{max} の平均値の差（食後-絶食時）は 2.4 時間であった。

安全性について、有害事象はR*　　軟カプセル 0.75 μg 投与時 3.2 %（1/31 例）1 件、S*　　軟カプセル 0.75 μg 食後投与時 6.7 %（1/15 例）1 件、絶食投与時 6.7 %（1/15 例）2 件に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、S*　　軟カプセル 0.75 μg 絶食投与時の 1 例に 2 件（血管迷走神経性反応）認められた。カルシウム関連検査値（補正血清中カルシ

22 食事の影響評価試験では 15 例が薬物動態解析対象とされた。

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

ウム（以下、「補正 sCa[23]」）、補正尿中 Ca（以下、「補正 uCa[24]」））及びバイタルサインに臨床上問題となる異常は認められなかった。

（3）含量間の生物学的同等性試験（5.3.1.1-5：ED-113JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

健康成人男性（目標被験者数 32 例、各群 16 例）を対象に、S*　　軟カプセルである 0.5 μg と 0.75 μg の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、S*　　軟カプセル（0.5 μg）3 カプセル又は S*　　軟カプセル（0.75 μg）2 カプセルを、いずれも朝絶食時に経口投与とされ、各期の休薬期間は 14～21 日間とされた。

総投与例数 32 例全例が薬物動態解析及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（0.5 μg×3/0.75 μg×2）とその 90 %信頼区間は、1.01［0.98, 1.04］及び 1.01［0.98, 1.03］であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付　医薬審第 487 号　平成 18 年 11 月 24 日付　薬食審査発第 1124004 号により一部改正）における同等性の判定基準内であった。

安全性について、有害事象は 0.5 μg 投与時の 1 例（血中ビリルビン増加）、0.75 μg 投与時の 1 例（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められず、カルシウム関連検査値（補正 sCa、補正 uCa）及びバイタルサインに臨床上問題となる異常は認められなかった。

＜審査の概略＞

機構は、第 III 相試験で用いられた S*　　軟カプセル 0.5 μg 製剤と申請製剤（0.5 μg）とは処方が異なることについて、処方変更に係る生物学的同等性の評価に対する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。申請製剤である 0.5 μg 製剤は、0.75 μg 製剤との識別性のために、第 III 相試験で用いた 0.5 μg 製剤の剤皮に酸化チタンを添加した。添加した酸化チタンは[redacted] mg と剤皮及び製剤の[redacted]及び[redacted]%で、ごく軽微なものであり、第 III 相試験で用いた S*　　軟カプセル 0.5 μg 製剤と申請製剤である 0.5 μg 製剤（以下、「両製剤」）は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付　医薬審第 67 号　平成 18 年 11 月 24 日付　薬食審査発第 1124004 号により一部改正）（以下、「処方変更ガイドライン」）に準じて判断すれば B 水準に相当する。また、両製剤はいずれも難溶性製剤である本薬を油性溶剤である MCT に[redacted]軟カプセルに封入した製剤であり、処方変更が影響を及ぼす可能性がある過程は崩壊過程であると考えられるが、両製剤の水及び pH1.2 の試験液における崩壊試験を実施した結果、両製剤の崩壊時間には差が認め

23 アルブミン（Alb）<4.0 g/dL：補正 sCa（mg/dL）=sCa+（4-Alb）、Alb≥4.0 g/dL：補正 sCa（mg/dL）=sCa
24 補正 uCa（mg/dLGF）=uCa×血清中クレアチニン/尿中クレアチニン

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

られなかったことからも、ヒトを対象とした生物学的同等性試験は実施せずに、両製剤は生物学的に同等と判断した。

機構は、本剤が難溶性の軟カプセル剤であることを踏まえると、本来であればヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施すべきと考えるが、両製剤間の処方変更の程度は軽微であること、内容液に対する処方は両製剤で同じであること及び崩壊試験の成績等から、申請者の回答は了承できるものと判断した。

(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、6CI2、ED-71T-103、ED-71T-201、ED007JP、ED008JP、ED-209JP、ED-111JP、ED-301JP 試験及び母集団薬物動態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* 試験の成績も提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（4.2.2.4-4、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8、5.3.2.1-1、5.3.2.1-2、5.3.2.2-2）

ヒトにおける本薬の ^{3}H 標識体の血清タンパク結合率（1～100 ng/mL、限外濾過法）は、平均 94.2～96.2 %であり、ヒト血清及び精製タンパク質（DBP、リポプロテイン、アルブミン）の本薬の ^{3}H 標識体（3～10000 ng/mL）に対する結合親和性を検討した結果、ヒト血清及びヒト DBP の解離定数は、22.8 及び 25.5 nmol/L であり、リポプロテイン及びアルブミンとの結合定数は測定することができず、DBP と比較し結合力は弱いと考えられた。ヒト血清において、本薬の ^{3}H 標識体（20～600 ng/mL）のタンパク結合における性差を検討した結果、男性及び女性の最大結合量は 3.73 及び 3.64 μmol/L であった。

ヒト CYP 発現系ミクロソーム（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11）を用いて、本薬の ^{3}H 標識体の代謝活性を検討した結果、いずれの CYP 発現系においても代謝反応は認められなかった。ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の ^{3}H 標識体の代謝反応の補酵素要求性について検討した結果、還元型補酵素（NADPH 及び NADH）及び酸化型補酵素（$NADP^{+}$及び NAD^{+}）の添加により代謝反応が進行し、ED-138 及び 3-（1,25-（OH）$_2D_3$-2β-yloxy）propionic acid の生成が認められ、一酸化炭素では両代謝物の生成は阻害されず、シアン感受性因子の阻害剤であるシアン化カリウムでは両代謝物の生成はほぼ完全に阻害された。ヒト凍結肝細胞を用いて、本薬（0.02～2 nmol/L）の CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導を検討した結果、CYP1A2 に対する誘導能は示唆されなかったが、対照である CAL と同様に、本薬は CYP3A4 に対して濃度が増加するごとに活性が増大し、DBP と共存することにより活性が抑制された。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 酵素（CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に対する本薬の阻害作用を検討した結果、CYP2C19 の代謝活性に対して、本薬 0.1～10 nmol/L の濃度範囲では、対照の 96.2～80.2 %と濃度依存的な阻害が認められたが、その程度は弱く、他の CYP 分子種では阻害は認められなかった。

（2）臨床薬物動態

1） 健康成人及び閉経後女性における薬物動態

① 第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2：6CI2 試験＜19[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

健康成人男性（目標被験者数 52 例）を対象に、本剤単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、ステップ 1 及び 2 では非対照非盲検試験、ステップ 3～7 ではプラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1～7 で、本剤 0.01、0.02、0.05、0.1、0.25、0.5 及び 1.0 μg を朝絶食時に単回経口投与とされた。ステップ 1 及び 2 では実薬各 3 例であり、ステップ 3 の被験者（6 例）のうち、本剤群とプラセボ群に各 3 例、ステップ 4～7 の各被験者（10 例）のうち、本剤群に 6 例、プラセボ群に 4 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 52 例全例のうち、治験薬投与前に市販薬を服用していた 1 例を除く 51 例が安全性解析対象集団とされ、このうちステップ 4～7 の 39 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血清中未変化体濃度は、0.1 μg 群の全例及び 0.25 μg 群の 1 例が全時点において定量下限未満であり、0.25 μg 群の 5 例は全時点において定量下限付近の値を示したため、薬物動態解析は実施できなかった。0.5 μg 群及び 1.0 μg 群の C_{max}、AUC_{last}、T_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は、61.3±21.3 及び 104.3±29.9 pg/mL、2087±861[25]及び 4545±1821 pg･h /mL、3.0±1.3 及び 2.3±1.0 時間であり、1.0 μg 群の $t_{1/2}$ は 52.5 時間であった。尿中未変化体濃度は、全ステップの全時点において、定量下限未満であった。

安全性について、臨床症状に関する有害事象は 51 例中 7 例に 14 件（本剤群：5 例 12 件、プラセボ群：2 例 2 件）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値の異常変動については、0.1 μg 群の 1 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニン･アミノトランスフェラーゼの増加が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の臨床検査値及び生理学的検査値に臨床上問題となる異常は認められなかった。

② 第 I 相反復投与試験（5.3.3.1-3：ED-71T-103 試験＜19[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

健康成人男性（目標被験者数 40 例、各ステップ 10 例）を対象に、本剤反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1～4 で、本剤 0.1、0.25、0.5 及び 1.0 μg を 1 日 1 回朝食 30 分後に 15 日間、反復経口投与とされた。ステップ 1～4 の各被験者（10 例）のうち本剤群に 6 例、プラセボ群に 4 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 40 例全例が薬物動態解析集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、初回投与後の血清中未変化体の C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は、0.25 μg[26]、0.5 μg 及び 1.0 μg 群[27]それぞれにおいて、30.6±2.8、61.0±7.0 及び 115.5±16.9 pg/mL であり、T_{max} は 3.0±1.2、3.3±1.0 及び 4.3±1.5 時間であった。最終投与後の $C_{ss,max}$ は

25 n=4
26 n=4
27 0.1 μg 群は定量下限付近であったため、算出されていない。

0.1 μg、0.25 μg 群、0.5 μg 群及び 1.0 μg 群それぞれにおいて、37.9±4.7、107.9±19.8、195.4±29.4 及び 407.9±131.0 pg/mL、$C_{ss,min}$ は 29.9±1.1[28]、75.7±11.6、140.8±37.4 及び 316.1±96.3 pg/mL、$AUC_{24\,h}$ は 778±126[27]、2180±351、3988±759 及び 8496±2744 pg･h/mL、$t_{ss,max}$ は 3.7±1.9、5.7±3.8、4.7±2.1 及び 4.5±2.2 時間であり、0.25 μg 群、0.5 μg 群及び 1.0 μg 群における $t_{1/2}$ は 55.1±7.3、51.9±9.6 及び 54.3±8.5 時間であった。初回投与 24 時間後の血清中未変化体濃度と $C_{ss,min}$ から算出した累積係数は、0.5 μg 群及び 1.0 μg 群で 4.0±0.3 及び 4.6±0.8 であった。

安全性について、臨床症状に関する有害事象は 40 例中 16 例に 60 件（本剤群：7 例 29 件、プラセボ群 9 例 31 件）認められたが、いずれも軽度であり、副作用は認められなかった。臨床検査値異常は、40 例中 15 例に 24 件（本剤群：13 例 22 件、プラセボ群：2 例 2 件）認められ、1 日尿中カルシウム排泄量の増加が 3 例に 3 件（0.25 μg 群：1 例 1 件、1.0 μg 群：2 例 2 件）認められ、副作用と判断された。死亡及び重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。生理学的検査値に臨床上問題となる異常は認められなかった。

③　臨床薬理試験（5.3.4.1-1：ED008JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

閉経後女性（目標被験者数 60 例、各群 20 例）を対象に、本剤及び ALF 反復経口投与時におけるカルシウム・骨代謝への影響を検討することを目的に、ALF 対照無作為化非盲検並行群間試験が実施された。（試験デザイン及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要（1）臨床薬理試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤投与 2、4、8 及び 12 週後の血清中未変化体トラフ濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、0.5 μg 群（n=19）で 162.8±40.1、172.3±34.2、172.3±43.9 及び 164.7±42.5 pg/mL、1.0 μg 群（n=20）で 256.1±56.0、269.2±43.2、243.7±57.4 及び 272.6±63.2 pg/mL であり、初回投与 2 週後に定常状態に達していることが確認された。

2）　原発性骨粗鬆症患者における薬物動態

①　前期第 II 相試験（5.3.5.1-1：ED-71T-201 試験＜19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

原発性骨粗鬆症患者（目標症例数 100 例、各群 25 例）を対象に、本剤の安全性、臨床有効用量範囲の推定及び薬物動態を検討することを目的に、無作為化非盲検群間比較試験が実施された。（試験デザイン及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要（2）第 II 相試験 1）」の項を参照）。

薬物動態について、本剤投与 8、16 及び 24 週後の血清中未変化体濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、0.25 μg 群（n=24～27）で 103.4±27.9、96.4±35.8 及び 97.2±36.4 pg/mL、0.5 μg 群（n=26～27）で 180.5±59.3、188.1±62.7 及び 205.2±75.1 pg/mL、0.75 μg 群（n=24～26）で 255.6±72.3、278.4±74.6 及び 297.2±78.4 pg/mL、1.0 μg 群（n=24～25）で 351.2±68.9、371.4±133.1 及び 383.5±140.7 pg/mL であり、初回投与 8 週後に定常状態に達していることが確認され、蓄積性は認められなかった。

28 n=5

② 後期第 II 相試験（5.3.5.1-2：ED007JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

原発性骨粗鬆症患者（目標症例数 200 例、各群 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全を検討することを目的に、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。（試験デザイン及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要（2）第 II 相試験 2)」の項を参照)。

薬物動態について、本剤投与 12、24 及び 48 週後の血清中未変化体濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、0.5 μg 群（n=44～49）で 238.1±80.9、249.7±64.4 及び 246.0±136.3 pg/mL、0.75 μg 群（n=47～54）で 339.7±108.8、351.5±95.3 及び 306.2±150.1 pg/mL、1.0 μg 群（n=45～53）で 514.3±674.5、469.9±135.2 及び 401.3±140.2 pg/mL であり、初回投与 12 週後に定常状態に達していることが確認され、蓄積性は認められなかった。

③ 第 III 相試験（5.3.5.1-3：ED-209JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

原発性骨粗鬆症患者（目標症例数 1000 例、各群 500 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に、ALF 対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された（試験デザイン及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要（3）」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 0.75 μg 投与 48、72、96 及び 144 週後の血清中未変化体トラフ濃度[29]（平均値±標準偏差、以下同様）は、286.9±109.9、320.1±115.4、387.3±123.4 及び 344.0±92.8 pg/mL であった。75 歳未満及び 75 歳以上の被験者における血清中未変化体トラフ濃度[30]は、302.3±101.0 及び 352.5±129.1 pg/mL であった。本剤 0.75 μg 群の腎機能正常患者（クレアチニンクリアランス（以下、「CLcr」）≥70 mL/min）、軽度腎機能障害患者（60≤CLcr<70 mL/min）、中等度腎機能障害患者（30≤CLcr<60 mL/min）及び重度腎機能障害患者（10≤CLcr<30 mL/min）における血清中未変化体トラフ濃度[31]は、254.2±81.6、304.8±89.4、322.9±114.8 及び 384.3±145.7 pg/mL であった。

④ 母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1： 6CI2、6LI2、ED-71T-103、ED-71T-201、ED007JP、ED008JP 及び ED-209JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

6CI2、6LI2、ED-71T-103、ED-71T-201、ED007JP、ED008JP 及び ED-209JP 試験より得られた 882 例、3674 測定点[32]の血清中未変化体濃度データを用いて 1 次吸収、1 次消失の 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法（ソフトウエア：NONMEM（version VI））による母集団薬物動態解析が実施された。解析対象者の平均年齢は 67 歳（最小値～最大値：22～91 歳、以下同様）、平均体重は 50.4 kg（28.0～76.8 kg）、平均 CLcr は 56.0 mL/min（22.3～174.9 mL/min）であった。共変量として、年齢、体重、性別、CLcr、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及び血清中総タンパクをステップワイズ法により

29 本剤 0.75 μg 投与 48、72、96 及び 144 週後の血清中未変化体濃度のそれぞれの測定点は、10、350、12 及び 10 点
30 75 歳未満及び 75 歳以上のそれぞれの測定点は、232 及び 150 点
31 腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者のそれぞれの測定点は 17、331、19 及び 15 点
32 原発性骨粗鬆症患者：790 例（男性：20 例、閉経後女性：770 例）、健康成人：92 例（健康成人男性：53 例、閉経後女性：39 例）

検討した結果、CL/F に対して体重、CLcr 及び血清中総タンパクが統計学的に有意な影響を与え、これらの背景因子が共変量として最終モデル[33]に組み込まれた。これらの共変量が CL/F に対する影響を検討するために、各共変量について 5 %点及び 95 %点を代入して得られた CL/F を、共変量の影響がないと仮定した値と比較して、その変化率を算出した結果、CL/F の変化率は体重では-8.07～10.3 %（共変量の 5～95 %点、以下同様）、CLcr では-14.3～8.47 %、血清中総タンパクでは 5.28～-7.04 %であり、これらの共変量が CL/F に対する影響は最大でも約 15 %であった。

3） 特別な患者集団における薬物動態

肝機能障害患者における薬物動態試験（5.3.3.3-1：ED-301JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

肝機能障害患者を対象に、本剤単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.75 μg を朝絶食時に単回経口投与とされた。

総投与例数 10 例（軽度肝機能障害患者 8 例、中等度肝機能障害患者 2 例）[34]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、本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4　肝機能障害患者における本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-last}}$（pg・h/mL）	C_{max}（pg/mL）	T_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）	V_d/F（L）
軽度肝機能障害患者（n=8）	3622±731	99.7±19.1	4.0±1.5	48.0±9.3	0.130±0.024	8.776±1.225
中等度肝機能障害患者（n=2）	2936	73.9	4.0	45.9	0.148	9.776

（平均値±標準偏差）（中等度肝機能障害患者の値は平均値）

安全性について、有害事象は 10 例中 3 例に 6 件（軽度肝機能障害患者（2 例 4 件）：血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性/蕁麻疹/便秘、中等度肝機能障害患者（1 例 2 件）：排便回数増加/腹部膨満）認められたが、いずれも軽度であり、副作用は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められず、カルシウム関連事象（血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加）、生理学的検査値及び心電図に臨床上問題となる異常は認められなかった。

4）薬物相互作用試験

シンバスタチンとの相互作用試験（5.3.3.4-1：ED-111JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

健康成人男性（目標被験者数 20 例、各群 10 例）を対象に、シンバスタチンの薬物動態に対する本剤反復経口投与時の影響及び本剤の代謝物の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。

33 最終モデルより得られた母集団薬物動態パラメータの見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積は、0.101 L/h 及び 10.5 L であった。

34 Child-Pugh 分類により分類（軽度肝機能障害患者 Child-Pugh 分類 A、中等度肝機能障害患者 Child-Pugh 分類 B）

用法・用量は、投与 1 及び 16 日目の朝絶食時にシンバスタチン 20 mg、2～15 日目の朝食 30 分後にプラセボ又は本剤 0.75 μg を経口投与とされた。

総投与例数 20 例全例が薬物動態[35]及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、シンバスタチンのプラセボ群、本剤群に対する AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均比（2 回目投与/初回投与）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.96［0.69, 1.35］及び 1.16［0.88, 1.53］並びに 0.85［0.67, 1.07］及び 0.81［0.67, 0.98］であり、シンバスタチンの活性化体では、それぞれ 0.87［0.75, 1.01］及び 0.96［0.75, 1.22］並びに 0.93［0.72, 1.20］及び 0.89［0.63, 1.27］であった。代謝物について、血清中に ED-138 が 3 例で検出されたが、いずれも定量下限値付近（53.8～60.1 pg/mL）であり、他の被験者ではいずれの測定点でも定量下限値未満であった。血清中 24(OH)ED-71 濃度、尿中 ED-138 濃度及び尿中 24(OH)ED-71 濃度は、いずれの測定点でも定量下限値未満であった。

安全性について、有害事象は 20 例中 3 例に 4 件（好酸球数増加、C-反応性蛋白増加、下痢/白血球増加）認められ、このうち C-反応性蛋白増加、下痢/白血球増加（2 例 3 件）は副作用と判断された。臨床検査値及び生理学的検査値に臨床上問題となる異常は認められなかった。本剤反復投与時における QTc 間隔に及ぼす影響について、本剤群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は-7.2～6.4 ms で推移し、同時点のプラセボ群の平均値と比較し、5 ms 以上延長した時点はなく、プラセボ群に対する本剤群との差の 90 %信頼区間の上限は、投与 12 時間後の 17.14 ms を除き、すべての時点で 10 ms を下回った。

＜審査の概略＞

（1）薬物動態学的及び薬力学的特性について

機構は、本薬の薬物動態学的及び薬力学的特性について、天然型ビタミン D_3 及び既承認の活性型ビタミン D_3 製剤と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物動態学的特性について、血中 DBP に対する相対的結合親和性を検討した結果、本薬及びマキサカルシトールの DBP 結合性は 9.25（CAL を 1 としたときの相対値、以下同様）及び 0.009 であった。また、ファレカルシトリオール及び ALF の DBP 結合性は 0.33 及び 0.62 との報告がある（大塚ら、日本薬理学会雑誌 2002; 120: 427-436（以下、「文献 1」）、Bouillon R, *et al*., *Endocr Rev*, 1995; 16: 200-257（以下、「文献 2」））。また、本薬のヒトにおける $t_{1/2}$ は 52.5 時間であり（6CI2 試験における 1 μg 群の値）、CAL、マキサカルシトール、ファレカルシトリオール及び ALF のヒトにおける $t_{1/2}$ は、16.2、1.8、52.7 及び 17.6 時間である[36]。本薬、CAL 及びマキサカルシトールでは、DBP 結合性が高いほど $t_{1/2}$ は長くなり、ファレカルシトリオールは CAL と比較して DBP 結合性は低いが、アルブミンとの結合性が高く、26 及び 27 位の CH_3 基を CF_3 基に変換することで代謝を受けにくい構造変換がなされていることから、$t_{1/2}$ が長くなったと考えられ、ALF はプロドラッグである

35 20 例全例がシンバスタチン薬物動態解析及び薬物相互作用判定解析対象とされ、そのうち、本剤を投与された 10 例が本剤薬物動態解析対象とされた。

36 ロカルトロールカプセル 0.25/同カプセル 0.5、オキサロール注 2.5 μg/同注 5 μg/同注 10 μg、ホーネル錠 0.15/同錠 0.3 及びアルファロールカプセル 0.25 μg /同カプセル 0.5 μg/同カプセル 1 μg の添付文書

ことから、生体内で速やかに活性体である CAL に変換されるため、体内特性は CAL と類似していると考えられる。以上より、本薬は、既承認の活性型ビタミン D_3 製剤と比較して DBP 結合性が高いことにより、持続的な作用発現に有利な薬物動態特性を有すると推定される。薬力学的特性について、本薬の VDR 結合親和性、*in vitro* における細胞分化促進作用及び *in vivo* における血清中カルシウム上昇作用は、0.6309（CAL を 1 としたときの相対値、以下同様）、0.0085 及び 7～10 であった。また、本薬の *in vitro* 器官培養系での骨吸収促進作用は、CAL の 2/3 との報告[37]がある。天然型ビタミン D_3（コレカルシフェロール）及び既承認の活性型ビタミン D_3 製剤（マキサカルシトール[38]、ファレカルシトリオール及び ALF）の VDR 結合親和性はいずれも CAL と比較して低く、特にプロドラッグである ALF は 0.0017（CAL を 1 としたときの相対値）、天然型ビタミン D_3 であるコレカルシフェロールはほとんどない（文献 2）。しかし、いずれも体内で代謝されて CAL に変換するため、*in vivo* 生物活性は CAL と類似していると考えられる。*In vitro* における細胞分化促進作用は、マキサカルシトール（6.395）（CAL を 1 としたときの相対値、以下（）内、同様）[38]及びファレカルシトリオール（10）（文献 1）で高く、*in vitro* 器官培養系での骨吸収促進作用は、マキサカルシトール（約 1.1）[37]及びファレカルシトリオール（約 1.4）[39]は CAL より若干高く、*in vivo* における血清中カルシウム上昇作用は、マキサカルシトールは 0.2（CAL を 1 としたときの相対値）以下と低く（Brown AJ, *et al*., *J Clin Invest*, 1989; 84: 728-732）、コレカルシフェロールは CAL と同程度（Norman AW, *et al*., *J Nutr*, 1972; 102: 1709-1718）であり、ファレカルシトリオール（約 10）[39]及び ALF（約 2）[40]はいずれも CAL と比較して高かった。以上より、各薬剤の薬力学的作用の強さはそれぞれ異なっているが、本薬は細胞分化促進作用及び骨吸収作用が弱く、血清中カルシウム上昇作用が強いという特性を有していると考えられた。

機構は、回答を了承した。

(2) 肝機能障害患者への投与について

機構は、健康成人よりも中等度肝機能障害患者において、AUC 及び C_{max} が低値を示したこと及び検討されていない重度肝機能障害患者における本薬の薬物動態、有効性及び安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人（ED-112JP 試験、n=31）及び中等度肝機能障害患者（ED-301JP 試験、n=2）の AUC_{inf}（健康成人：平均値±標準偏差、中等度肝機能障害患者：平均値（各症例の値）、以下同様）は 6561±1245 及び 5077（4958, 5195）pg･h/mL、C_{max} は 99.8±12.7 及び 73.9（63.1, 84.6）pg/mL であり、健康成人と比較して中等度肝機能障害患者の AUC_{inf} 及び C_{max} が低値を示す傾向であった。中等度肝機能障害患者については 2 例と極めて限定的な検討例数であることから明言できないが、DBP は肝障害、ネフローゼ症候群、栄養障害によって減少し、妊娠中及びエストロゲン療法によって増加するとの報告（Dusso AS,

37 Sato K, *et al*., *Bone*, 1993; 14: 47-51 のデータより算出
38 社内資料
39 ホーネル錠情報公開資料より算出
40 社内資料

et al., *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005; 289: F8-28）もあり、DBP 量の低下が本薬の AUC_{inf} 及び C_{max} の低下に影響を及ぼした可能性がある。ただし、本薬は代謝でのみ消失すると考えられること、肝機能障害患者及び健康成人の CL/F は 0.133 L/h 及び 0.119 L/h であったこと、肝血流速度と比較すると、肝固有クリアランス律速と考えられることから、DBP 量に変化があったとしても、本薬の遊離型血清中濃度は変化しないと考えられる。重度肝機能障害患者では、肝不全の進展、出血、脳症の発現及び感染症等のリスクがあることから、Child-Pugh 分類の Class C（severe）に該当する患者は本治験の対象とはしなかったが、重度肝機能障害患者において DBP 量がさらに低下した場合においても、同様に本薬の遊離型血清中濃度は変化しないものと考えられる。安全性については、軽度肝機能障害患者（n=8）及び中等度肝機能障害患者（n=2）のうち、3 例に軽度で非重篤な有害事象（便秘、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性、蕁麻疹、腹部膨満、排便回数増加）が 6 件認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。以上のように、重度肝機能障害患者における臨床使用経験はないものの、本薬の遊離型血清中濃度は重度肝機能障害患者においても変化しないと考えられることから、本薬の有効性及び安全性は大きく変わらないと考える。

機構は、肝臓は本薬の消失に関与する主要な臓器であること、肝機能障害患者において本薬の肝固有クリアランスが低下している可能性を否定できないこと、中等度肝機能障害患者における検討例数は少ないことから、製造販売後調査において肝機能障害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。この点については、臨床の項において引き続き検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）特別な背景を有する患者について 2）肝機能障害患者」の項を参照）。

(3) 腎機能障害患者への投与について

申請者は、ラットに本薬 0.1 μg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、肝薬物代謝酵素には影響は認められなかったが、投与 14 回目の腎臓の 1α,25（OH）$_2D_3$-hydroxylase 活性が 13 倍と有意に上昇したことから、ラットに本薬の ^3H 標識体 0.05 μg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、初回、7 回及び 14 回目投与の 24 時間後の 24（OH）ED-71 濃度の血漿中存在比が 1.40、5.71 及び 16.4 と経時的に上昇した原因は、腎臓の 1α,25（OH）$_2D_3$-hydroxylase 活性の上昇であると考えられると説明している。

機構は、腎機能障害時における 1α,25（OH）$_2D_3$-hydroxylase 活性について説明した上で、それに伴う本薬の薬物動態への影響が臨床的に重要な影響を及ぼさないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のラットにおける非臨床成績から、単回投与時と比較して反復投与時では、血漿中の 24（OH）ED-71 濃度が上昇すること及び腎ミトコンドリア画分の 1α,25（OH）$_2D_3$-hydroxylase 活性が上昇することが認められたが、本剤 0.75 μg を 14 日間反復投与した ED-111JP 試験では、血清中及び尿中の 24（OH）ED-71 濃度はすべての時点で定量限界以下であり、ラットで認められた腎臓での 1α,25（OH）$_2D_3$-hydroxylase 活性の上昇は臨床用量では惹起されず、臨床での本薬の代謝消失過程において、腎臓の 1α,25（OH）$_2D_3$-hydroxylase 活性は大きく寄与していないことが考えられた。腎機能障害時におけ

る 1α,25（OH）$_2$D$_3$-hydroxylase 活性については、3/4 腎摘出ラットで mRNA の低下が観察されるものの、血漿中の 25（OH）D$_3$ 濃度、CAL 濃度、24,25（OH）$_2$D$_3$ 濃度には変化がないことが報告されており（Takemoto F, *et al*., *Kidney Int*, 2003; 64: 414-420）、腎機能低下による代謝には大きな変化はみられていない。また、ED-209JP 試験における腎機能分類別に算出した血清中トラフ濃度では、CLcr が低値の患者において、血清中トラフ濃度が若干高値を示す傾向が認められたが、重度腎機能障害患者（10≤CLcr<30 mL/min）の血清中トラフ濃度は中等度腎機能障害患者（30≤CLcr<60 mL/min）のばらつきの範囲内であった。また、6CI2、6LI2、ED-71T-103、ED-71T-201、ED007JP、ED008JP 及び ED-209JP 試験より得られた 882 例、3674 測定点の血清中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析では、本薬の見かけの全身クリアランス（CL/F）に対する CLcr の寄与率は 15 %程度と推定された。以上のように、腎機能障害に伴う薬物動態への影響は大きいものではなく、臨床的に重要な影響を及ぼさないと考える。

機構は、腎機能障害時における 1α,25（OH）$_2$D$_3$-hydroxylase 活性の薬物動態への影響について、申請者の回答を了承するが、腎機能障害患者への本剤の投与については、有効性及び安全性の観点を含めて、臨床の項においてさらに検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）特別な背景を有する患者について 2）腎機能障害患者」の項を参照）。

(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、日本人閉経後女性を対象とした臨床薬理試験（ED008JP 試験）、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした前期第 II 相試験（ED-71T-201 試験）、後期第 II 相試験（ED007JP 試験）及び第 III 相試験（ED-209JP 試験）の成績が提出された。さらに、安全性の評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした 8 試験（6CI2、6LI2、ED-71T-103、ED005JP、ED006JP、ED-111JP、ED-112JP、ED-113JP 試験）、肝機能障害患者を対象とした ED-301JP 試験の成績（「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要（ii）臨床薬理試験成績の概要（2）臨床薬物動態」の項を参照）、参考資料として、健康成人男性を対象とした 1 試験（ED-110JP 試験）の成績が提出された。

（1）臨床薬理試験

臨床薬理試験（5.3.4.1-1：ED008JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

日本人閉経後女性（目標被験者数 60 例、各群 20 例）を対象に、本剤及び ALF のカルシウム代謝及び骨代謝への影響を検討することを目的に、ALF 対照無作為化非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 μg、1.0 μg、ALF 1.0 μg のいずれかを 1 日 1 回朝食後に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 59 例（本剤 0.5 μg 群 19 例、1.0 μg 群 20 例、ALF 群 20 例）の全例が安全性解析対象集団、最大の解析対象集団（full analysis set（FAS））及び治験実施計画書に適合した

対象集団（per protocol set（PPS））とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。また、本剤が投与された 39 例が薬物動態解析対象とされた（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要（2）臨床薬物動態 1）健康成人及び閉経後女性における薬物動態 ③臨床薬理試験」の項を参照）。

薬理作用の評価項目とされたカルシウム関連検査（補正 sCa、補正 uCa、血清中リン（以下、「sP」））、蓄尿検査（24 時間蓄尿中 Ca、24 時間蓄尿中 P）、カルシウム調節ホルモン検査（1,25（OH）$_2$D、24,25（OH）$_2$D、25（OH）D、PTH）及び骨代謝マーカー（血清中 BAP、血清中 OC、血清中 I 型プロコラーゲン N 末端テロペプチド（以下、「血清中 PINP」）、尿中総デオキシピリジノリン（以下、「尿中 tDPD」）、血清中 NTX、尿中 NTX）の投与前値（初回投与前検査値）からの投与 12 週時の変化量又は変化率の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5　投与前値からの投与 12 週時の薬理作用の評価項目の結果

検査項目 a)	評価項目	0.5 μg 群（n=19）	1.0 μg 群（n=20）	ALF 群（n=20）
カルシウム関連検査	補正 sCa（mg/dL）	-0.03±0.25	-0.06±0.21	-0.02±0.31
	補正 uCa（mg/dL GF)	-0.011±0.033	-0.005±0.039	0.023±0.030
	sP（mg/dL）	-0.02±0.30	-0.14±0.26	-0.04±0.24
蓄尿検査	24 時間蓄尿中 Ca（mg/日）	-7.9±44.0	49.0±46.2	53.5±36.2
	24 時間蓄尿中 P（mg/日）	-21.1±102.5	76.0±138.1	63.0±85.5
カルシウム調節ホルモン検査	1,25（OH）$_2$D（%）	-36.6±26.6	-56.9±27.9	3.3±35.0
	24,25（OH）$_2$D（%）	9.0±31.2	40.2±57.8	62.3±166.2
	25（OH）D（%）	-2.5±18.8	-5.7±26.6	-1.1±24.6
	PTH（%）	10.0±35.2	-9.9±24.4	-24.3±30.5
骨代謝マーカー	血清中 BAP（%）	-22.4±13.7	-29.2±10.7	-22.0±14.7
	血清中 OC（%）	-22.0±17.9	-19.6±19.1	-16.4±15.9
	血清中 PINP（%）	-13.2±20.7	-24.1±23.4	-2.1±28.9
	尿中 tDPD（%）	-0.2±25.4	2.1±17.4	18.9±45.9
	血清中 NTX（%）	-13.5±32.2	-22.6±25.2	5.8±40.9
	尿中 NTX（%）	-30.3±25.9	-34.5±22.0	-6.0±36.7

平均値±標準偏差
a)カルシウム調節ホルモン検査及び骨代謝マーカーは変化率、その他は変化量

安全性について、有害事象の発現頻度は 0.5 μg 群 57.9 %（11/19 例）19 件、1.0 μg 群 55.0 %（11/20 例）28 件、ALF 群 70.0 %（14/20 例）34 件であった。副作用の発現頻度は 1.0 μg 群 15.0 %（3/20 例）5 件、ALF 群 10.0 %（2/20 例）2 件であった。死亡及び重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められず、カルシウム関連事象（血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加）、生理学的検査値及び心電図に臨床上問題となる異常は認められなかった。

（2）第 II 相試験

1）日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした前期第 II 相試験（5.3.5.1-1：ED-71T-201 試験＜19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

日本人原発性骨粗鬆症患者[41]（目標被験者数 100 例、各群 25 例）を対象に、本剤の安全性、臨床有効用量範囲の推定及び薬物動態を検討することを目的に、無作為化非盲検群間比較試

41 X 線上椎体骨折を認める場合、低骨量（骨萎縮度 I 度以上、又は腰椎骨密度が 0.809 g/cm^2 以下）で非外傷性椎体骨折のある患者。X 線上椎体骨折を認めない場合、骨萎縮度 II 度以上又は腰椎骨密度が 0.708 g/cm^2 未満である患者。女性は自然閉経後（最終月経後 1 年以上）又は人工閉経後の患者。

験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.25 μg、0.5 μg、0.75 μg、1.0 μg のいずれかを 1 日 1 回朝食後に 24 週間経口投与とされた。

総投与例数 108 例（0.25 μg 群 28 例、0.5 μg 群 28 例、0.75 μg 群 26 例、1.0 μg 群 26 例）の全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始後の検査データが不採用になった 1 例（0.5 μg 群）を除く 107 例が FAS とされ、FAS のうち骨代謝に影響を及ぼす薬剤を併用した 4 例を除く 103 例（0.25 μg 群 27 例、0.5 μg 群 24 例、0.75 μg 群 26 例、1.0 μg 群 26 例）が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 7 例で、中止理由の内訳は、被験者の希望 5 例（0.25 μg 群 3 例、0.75 μg 群 1 例、1.0 μg 群 1 例）、有害事象の発現 1 例（1.0 μg 群）、医師の判断 1 例（0.5 μg 群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた登録時から投与 24 週時の腰椎（$L_{2\text{-}4}$）骨密度（以下、「$L_{2\text{-}4}$ 骨密度」）変化率及び投与開始時から投与 24 週時の骨代謝マーカー（血清中 BAP、血清中 OC、血清中 PICP、尿中 NTX、尿中 tDPD、尿中 CTX）変化率の結果は、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりであった。

表6　登録時から投与24週時の$L_{2\text{-}4}$骨密度変化率（PPS）

$L_{2\text{-}4}$ 骨密度	0.25 μg 群 （n=23[a)]）	0.5 μg 群 （n=23[a)]）	0.75 μg 群 （n=24[a)]）	1.0 μg 群 （n=22[a)]）
登録時（g/cm^2）	0.630±0.054	0.639±0.074	0.646±0.072	0.657±0.043
投与 24 週時（g/cm^2）	0.633±0.063	0.641±0.078	0.665±0.074	0.675±0.050
登録時からの変化率 ［95 %信頼区間］（%）	0.34±3.49 ［-1.16, 1.84］	0.50±4.37 ［-1.00, 2.00］	3.00±3.17 ［1.53, 4.47］	2.66±3.35 ［1.12, 4.19］

平均値±標準偏差

a)　投与 24 週時の $L_{2\text{-}4}$ 骨密度を観測できなかった症例を PPS から除外した例数

表7　投与開始時から投与24週時の骨代謝マーカーの変化率（%）（PPS）

骨代謝マーカー	0.25 μg 群 （n=24[a)]）	0.5 μg 群 （n=23[a)]）	0.75 μg 群 （n=24[a)]）	1.0 μg 群 （n=23[a)]）
血清中 BAP	7.531±33.293 ［-2.762, 17.825］	-5.100±19.966 ［-15.615, 5.414］	-9.939±21.613 ［-20.232, 0.354］	-23.065±24.285 ［-33.580, -12.551］
血清中 OC	12.237±46.806 ［-22.100, 46.575］	9.144±72.970 ［-25.932, 44.220］	30.300±117.791 ［-4.038, 64.637］	2.272±85.760 ［-32.804, 37.348］
血清中 PICP	-11.701±28.834 ［-20.665, -2.736］	-11.501±21.427 ［-20.658, -2.344］	-15.009±16.316 ［-23.974, -6.045］	-20.351±19.811 ［-29.509, -11.194］
尿中 NTX	11.403±49.743 ［-7.255, 30.061］	-0.225±46.115 ［-19.284, 18.834］	-20.928±34.213 ［-39.586, -2.270］	-12.056±52.175 ［-31.115, 7.003］
尿中 tDPD	0.289±26.827 ［-11.343, 11.921］	-2.610±28.940 ［-14.492, 9.272］	-16.029±28.446 ［-27.661, -4.397］	-21.460±30.493 ［-33.342, -9.578］
尿中 CTX	6.455±50.529 ［-14.553, 27.463］	-6.011±46.600 ［-27.471, 15.449］	-14.082±47.529 ［-35.090, 6.926］	-24.793±61.451 ［-46.253, -3.333］

平均値±標準偏差［95 %信頼区間］（%）

a)　投与 24 週時の骨代謝マーカーを観測できなかった症例を PPS から除外した例数

安全性について、有害事象の発現頻度は 0.25 μg 群 71.4 %（20/28 例）61 件、0.5 μg 群 78.6 %（22/28 例）67 件、0.75 μg 群 76.9 %（20/26 例）64 件、1.0 μg 群 80.8 %（21/26 例）65 件であった。副作用の発現頻度は 0.25 μg 群 17.9 %（5/28 例）5 件、0.5 μg 群 14.3 %（4/28 例）7 件、0.75 μg 群 15.4 %（4/26 例）7 件、1.0 μg 群 38.5 %（10/26 例）18 件であった。いずれかの投与群で 10 %以上に発現した有害事象は、表 8 のとおりであった。

表8　いずれかの投与群で10 %以上に発現した有害事象

事象名	0.25 μg 群 （n=28）	0.5 μg 群 （n=28）	0.75 μg 群 （n=26）	1.0 μg 群 （n=26）
すべての有害事象	71.4（20）	78.6（22）	76.9（20）	80.8（21）
尿中カルシウム増加	0.0（0）	0.0（0）	3.8（1）	19.2（5）
鼻咽頭炎	25.0（7）	21.4（6）	23.1（6）	7.7（2）
血中乳酸脱水素酵素増加	10.7（3）	10.7（3）	15.4（4）	7.7（2）
好中球増加	14.3（4）	10.7（3）	3.8（1）	7.7（2）
白血球数減少	3.6（1）	10.7（3）	7.7（2）	3.8（1）
リンパ球減少	10.7（3）	3.6（1）	0.0（0）	3.8（1）
血中アルブミン減少	3.6（1）	0.0（0）	15.4（4）	0.0（0）
血尿増悪	14.3（4）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
倦怠感	3.6（1）	0.0（0）	11.5（3）	0.0（0）
血中カルシウム減少	10.7（3）	0.0（0）	3.8（1）	0.0（0）
湿疹 NOS	0.0（0）	10.7（3）	0.0（0）	0.0（0）

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/2.3J

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例に 6 件（0.25 μg 群 1 例 1 件（結腸直腸ポリープ）、0.5 μg 群 2 例 3 件（大腿骨骨折/肋骨骨折、鎖骨骨折）、0.75 μg 群 2 例 2 件（虚血性大腸炎、倦怠感））認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、皮膚炎（1.0 μg 群）の 1 例のみで、尿中カルシウム及び血中カルシウム増加による治験薬の投与中止例[42]は報告されなかった。

カルシウム関連の有害事象の発現頻度は、血中カルシウム増加[43]が 0.25 μg 群 0.0 %（0/28 例）、0.5 μg 群 3.6 %（1/28 例）、0.75 μg 群 3.8 %（1/26 例）、1.0 μg 群 7.7 %（2/26 例）、尿中カルシウム増加[44]が、0.25 μg 群 0.0 %（0/28 例）、0.5 μg 群 0.0 %（0/28 例）、0.75 μg 群 3.8 %（1/26 例）、1.0 μg 群 19.2 %（5/26 例）であった。

腎機能関連の有害事象の発現頻度は、血中尿素増加が 0.25 μg 群 0.0 %（0/28 例）、0.5 μg 群 3.6 %（1/28 例）、0.75 μg 群 3.8 %（1/26 例）、1.0 μg 群 7.7 %（2/26 例）であった。血中クレアチニン増加及び腎機能障害の有害事象は認められなかった。

2）日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした後期第 II 相試験（5.3.5.1-2 : ED007JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

日本人原発性骨粗鬆症患者[45]（目標被験者数 200 例、各群 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に、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、プラセボ、本剤 0.5 μg、0.75 μg、1.0 μg のいずれかを 1 日 1 回朝食後に 48 週間経口投与とされた。なお、投与期間中のビタミン D 補給剤の投与量は、仮登録時の 25（OH）D 値が 20 ng/mL 未満の被験者は 1 日 1 回 400 IU、20 ng/mL 以上の被験者は 1 日 1 回 200 IU とされた。

42 治験薬投与期において、①補正 uCa が連続して 2 回以上 0.40 mg/dL GF を超え、治験責任（分担）医師が臨床的に問題があると判断した場合、②補正 sCa が 10.4 mg/dL を超え、治験責任（分担）医師が臨床的に問題があると判断した場合、③補正 sCa が 11.0 mg/dL を超えた場合に治験薬投与を中止することとされた。

43 治験期間中に 1 度でも補正 sCa が 10.4 mg/dL を超えた場合、血中カルシウム増加の有害事象と定義された。

44 治験期間中に補正 uCa が連続して 2 回以上 0.40 mg/dL GF を超えた場合、尿中カルシウム増加の有害事象と定義された。

45 主な選択基準：DXA 法による $L_{2\text{-}4}$ 骨密度が椎体骨折がない場合は 0.708 g/cm^2 未満、腰椎（$L_{2\text{-}4}$）以外に椎体骨折がある場合は 0.809 g/cm^2 未満の患者。女性は閉経後 3 年以上経過した患者（ただし閉経時期が不明の場合には 60 歳以上であれば可）。

総投与例数 219 例（プラセボ群 53 例、0.5 μg 群 55 例、0.75 μg 群 55 例、1.0 μg 群 56 例）の全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS のうち治験薬投与期間中に副腎皮質ホルモン製剤が投与されたプラセボ群の 1 例を除く 218 例が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 25 例で、中止理由の内訳は、患者希望 13 例（プラセボ群 1 例、0.5 μg 群 5 例、0.75 μg 群 3 例、1.0 μg 群 4 例）、カルシウム値上昇 4 例（0.5 μg 群 1 例、1.0 μg 群 3 例）、有害事象 5 例（プラセボ群 2 例、0.75 μg 群 2 例、1.0 μg 群 1 例）、その他（医師の判断）3 例（プラセボ群 1 例、0.5 μg 群 1 例、1.0 μg 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた 0 週時（仮登録時）から投与 24 週及び 48 週時の $L_{2\text{-}4}$ 骨密度変化率は、表 9 のとおりであった。

表9　0週時（仮登録時）から投与24週及び48週時の$L_{2\text{-}4}$骨密度変化率（PPS）

$L_{2\text{-}4}$ 骨密度（g/cm^2）	プラセボ群	0.5 μg 群	0.75 μg 群	1.0 μg 群
0 週時（仮登録時）	0.647±0.060 （n=52）	0.634±0.052 （n=55）	0.653±0.050 （n=55）	0.658±0.046 （n=56）
投与 24 週時	0.646±0.057 （n=51[a)]）	0.649±0.061 （n=49[a)]）	0.672±0.055 （n=50[a)]）	0.679±0.045 （n=51[a)]）
変化率（%）	0.10±3.32	1.95±4.11	2.48±3.36	2.93±3.48
p 値[b)]	－	0.005	0.001	<0.001
投与 48 週時	0.642±0.059 （n=49[a)]）	0.651±0.062 （n=48[a)]）	0.674±0.055 （n=49[a)]）	0.681±0.050 （n=46[a)]）
変化率（%）	-0.72±3.99	2.16±4.02	2.64±3.64	3.19±3.57
p 値[b)]	－	<0.001	<0.001	<0.001

平均値±標準偏差（例数）
a) 投与 24 週時又は 48 週時に $L_{2\text{-}4}$ 骨密度が観測できなかった症例を PPS から除外した例数
b) Williams の多重比較法、有意水準片側 2.5 %、投与 24 週時と投与 48 週時の Williams の多重比較法の間で検定の多重性は調整されていない。

また、副次評価項目とされた投与開始時から各時点の骨代謝マーカーの変化率の推移は、表 10 のとおりであった。

表 10　骨代謝マーカーの変化率の推移（PPS）

骨代謝マーカー	投与群	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 48 週時
血清中 BAP	プラセボ群	11.9±18.2（n=51）	15.9±23.6（n=50）	9.6±27.6（n=49）
	0.5 μg 群	-1.3±17.6（n=51）	-7.4±23.7（n=49）	-17.9±24.9（n=48）
	0.75 μg 群	-8.0±15.7（n=54）	-11.0±26.1（n=52）	-18.5±25.3（n=51）
	1.0 μg 群	-8.3±14.0（n=52）	-16.3±16.9（n=51）	-25.4±18.8（n=46）
血清中 OC	プラセボ群	4.0±32.4（n=51）	5.2±32.0（n=50）	12.7±32.1（n=49）
	0.5 μg 群	-10.0±23.9（n=51）	-20.9±27.3（n=49）	-20.7±27.6（n=48）
	0.75 μg 群	-6.1±28.4（n=54）	-15.8±28.6（n=52）	-17.5±25.7（n=51）
	1.0 μg 群	-4.9±30.1（n=52）	-12.2±36.9（n=51）	-17.0±27.2（n=46）
血清中 PINP	プラセボ群	8.5±25.8（n=51）	15.0±28.0（n=50）	18.3±28.7（n=49）
	0.5 μg 群	-10.6±27.9（n=51）	-21.8±34.9（n=49）	-23.1±29.6（n=48）
	0.75 μg 群	-16.6±18.0（n=54）	-21.2±32.6（n=52）	-24.3±28.9（n=51）
	1.0 μg 群	-16.5±20.7（n=52）	-31.3±23.9（n=51）	-28.3±33.2（n=46）
尿中 tDPD	プラセボ群	7.9±49.9（n=51）	14.9±74.2（n=50）	9.6±45.1（n=49）
	0.5 μg 群	-2.5±53.6（n=51）	4.7±55.6（n=49）	4.1±56.5（n=48）
	0.75 μg 群	-12.8±34.0（n=54）	-6.8±44.2（n=52）	-3.3±39.7（n=51）
	1.0 μg 群	-13.7±38.2（n=52）	3.2±56.1（n=51）	-3.4±58.6（n=46）
尿中 NTX	プラセボ群	9.3±52.2（n=51）	13.7±53.4（n=50）	13.5±55.3（n=49）
	0.5 μg 群	-1.8±48.5（n=51）	-3.8±46.9（n=49）	-2.4±42.4（n=48）
	0.75 μg 群	-6.5±51.5（n=54）	0.0±52.9（n=52）	-1.6±55.7（n=51）
	1.0 μg 群	-12.5±43.3（n=52）	-10.1±38.3（n=51）	-16.0±34.3（n=46）

平均値±標準偏差　(%)

0 週時（仮登録時）から投与 48 週時の大腿骨近位部骨密度の変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-0.88±3.45 %、0.5 μg 群-0.78±4.12%、0.75 μg 群 0.62±3.60 %、1.0 μg 群 0.91±3.33 %であった。

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 86.8 %（46/53 例）131 件、0.5 μg 群 87.3 %（48/55 例）155 件、0.75 μg 群 90.9 %（50/55 例）173 件、1.0 μg 群 94.6 %（53/56 例）177 件であった。副作用の発現頻度はプラセボ群 15.1 %（8/53 例）9 件、0.5 μg 群 30.9 %（17/55 例）28 件、0.75 μg 群 27.3 %（15/55 例）28 件、1.0 μg 群 48.2 %（27/56 例）43 件であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 11 のとおりであった。

表 11　いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及び副作用

基本語	有害事象				副作用			
	プラセボ群（n=53）	0.5 μg 群（n=55）	0.75 μg 群（n=55）	1.0 μg 群（n=56）	プラセボ群（n=53）	0.5 μg 群（n=55）	0.75 μg 群（n=55）	1.0 μg 群（n=56）
すべての有害事象/副作用	86.8（46）	87.3（48）	90.9（50）	94.6（53）	15.1（8）	30.9（17）	27.3（15）	48.2（27）
鼻咽頭炎	52.8（28）	56.4（31）	56.4（31）	51.8（29）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
尿中カルシウム増加	1.9（1）	7.3（4）	9.1（5）	25.0（14）	1.9（1）	7.3（4）	9.1（5）	25.0（14）
血中カルシウム増加	0.0（0）	7.3（4）	5.5（3）	23.2（13）	0.0（0）	7.3（4）	3.6（2）	21.4（12）
発疹 NOS	7.5（4）	3.6（2）	3.6（2）	7.1（4）	0.0（0）	1.8（1）	1.8（1）	3.6（2）
口内炎	3.8（2）	3.6（2）	1.8（1）	7.1（4）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	3.6（2）
背部痛	9.4（5）	5.5（3）	1.8（1）	5.4（3）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
関節痛	9.4（5）	7.3（4）	12.7（7）	5.4（3）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
悪心	0.0（0）	0.0（0）	1.8（1）	5.4（3）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	1.8（1）
胃不快感	1.9（1）	1.8（1）	0.0（0）	5.4（3）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
便秘	3.8（2）	1.8（1）	0.0（0）	5.4（3）	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）
頭痛	0.0（0）	1.8（1）	5.5（3）	5.4（3）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
筋痙攣	1.9（1）	7.3（4）	1.8（1）	3.6（2）	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）
胃炎 NOS	1.9（1）	7.3（4）	3.6（2）	3.6（2）	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）
動悸	1.9（1）	5.5（3）	0.0（0）	3.6（2）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
尿潜血陽性	7.5（4）	3.6（2）	1.8（1）	3.6（2）	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	1.8（1）
膀胱炎 NOS	1.9（1）	7.3（4）	10.9（6）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
関節捻挫	5.7（3）	1.8（1）	3.6（2）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
湿疹	1.9（1）	1.8（1）	9.1（5）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
腹痛 NOS	0.0（0）	7.3（4）	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
下痢 NOS	1.9（1）	1.8（1）	7.3（4）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
浮動性めまい	5.7（3）	0.0（0）	10.9（6）	1.8（1）	1.9（1）	0.0（0）	0.0（0）	1.8（1）
血中アルカリホスファターゼ増加	7.5（4）	0.0（0）	5.5（3）	1.8（1）	7.5（4）	0.0（0）	5.5（3）	1.8（1）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1.9（1）	1.8（1）	5.5（3）	1.8（1）	1.9（1）	0.0（0）	5.5（3）	1.8（1）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.9（1）	0.0（0）	7.3（4）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	5.5（3）	1.8（1）
胃腸障害 NOS	0.0（0）	5.5（3）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）
四肢痛	1.9（1）	5.5（3）	5.5（3）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
不眠症	3.8（2）	5.5（3）	3.6（2）	0.0（0）	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）
耳鳴	1.9（1）	5.5（3）	3.6（2）	0.0（0）	0.0（0）	3.6（2）	0.0（0）	0.0（0）
結膜炎	0.0（0）	3.6（2）	5.5（3）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/6.0J

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の4例に4件（狭心症2例2件、胃癌NOS、脊椎圧迫骨折）、0.5 μg群の6例に6件（肝障害NOS、喘息NOS、不眠症、脊椎症、イレウス、脊椎圧迫骨折）、0.75 μg群の7例に7件（関節捻挫、浮動性めまい、脊椎圧迫骨折、乳癌NOS、緊張性頭痛、限局性骨関節炎、熱傷）、1.0 μg群の3例に4件（肝転移/膵癌NOS、胃腸出血NOS、非ホジキンリンパ腫NOS）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否

定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5例（プラセボ群2例（狭心症、脊椎圧迫骨折）、0.75 μg群2例（脊椎圧迫骨折、乳癌NOS）、1.0 μg群1例（非ホジキンリンパ腫））に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

カルシウム関連の有害事象[46]の発現頻度は、血中カルシウム増加がプラセボ群 0.0 %（0/53 例）、0.5 μg 群 7.3 %（4/55 例）、0.75 μg 群 5.5 %（3/55 例）、1.0 μg 群 23.2 %（13/56 例）、尿中カルシウム増加がプラセボ群 1.9 %（1/53 例）、0.5 μg 群 7.3 %（4/55 例）、0.75 μg 群 9.1 %（5/55 例）、1.0 μg 群 25.0 %（14/56 例）であった。

腎機能関連の有害事象の発現頻度は、血中クレアチニン増加がプラセボ群0.0 %（0/53例）、0.5 μg群0.0 %（0/55例）、0.75 μg群0.0 %（0/55例）、1.0 μg群1.8 %（1/56例）、血中尿素増加がプラセボ群1.9 %（1/53例）、0.5 μg群0.0 %（0/55例）、0.75 μg群0.0 %（0/55例）、1.0 μg群3.6 %（2/56例）であった。腎機能障害の有害事象は認められなかった。

（3）第 III 相試験

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相試験（5.3.5.1-3：ED-209JP 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

原発性骨粗鬆症患者[47]（目標被験者数 1000 例、各群 500 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に、ALF 対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.75 μg 又は ALF1.0 μg を、1 日 1 回朝食後に 144 週間経口投与とされた。なお、仮登録時の 25（OH）D 値が 20 ng/mL 未満の被験者には、治験薬投与期間中にビタミン D 補給剤 400 IU（2 カプセル）を 1 日 1 回朝食後に経口投与された。また、治験薬投与期間中に「被験薬及び対照薬の減量基準」[48]に該当した場合は、治験薬（ビタミン D 補給剤を含む）を直ちに休薬するとされた。休薬後、補正 sCa が 10.4 mg/dL 以下かつ補正 uCa が 0.40 mg/dL GF 以下に回復したことが確認された場合、1 回投与量を本剤群では本剤 0.5 μg、ALF 群では ALF 0.5 μg に減量して投与を再開することとされ、再増量しないこととされた。

総投与例数 1054 例（本剤群 528 例、ALF 群 526 例）の全例が安全性解析対象集団とされ、5 例（除外基準に抵触する疾患を合併していた 3 例及び治験薬投与後の有効性評価指標に関するデータがない 2 例）を除く 1049 例（本剤群 526 例、ALF 群 523 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 217 例（本剤群 101 例、ALF 群 116 例）で、中止理由の内訳は、被験者の希望が 89 例（本剤群 42 例、ALF 群 47 例）、有害事象が 68 例（本剤群 29 例、ALF 群 39 例）、治験担当医師の判断が 41 例（本剤群 19 例、ALF 群 22 例）、原疾患の悪化が 16 例（本剤群 9 例、ALF 群 7 例）、補正 sCa 又は補正 uCa の上昇が 3 例（「減

46 補正 sCa、補正 uCa の上昇について、治験責任（分担）医師により医学的に問題があると判断された場合に、それぞれ血中カルシウム増加、尿中カルシウム増加の有害事象とされた。

47 選択基準は以下のとおりとされた。
脆弱性骨折の既往がある場合は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部骨密度のいずれかが若年成人平均値（YAM）の 80 %未満で胸椎（T_4）～腰椎（L_4）の椎体骨折数が 5 個以内の患者
脆弱性骨折の既往がない場合は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部骨密度のいずれかが YAM の 70 %未満で年齢が 70 歳以上の患者、あるいは腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部骨密度のいずれかが YAM の 60 %未満の患者
女性は閉経後 3 年以上経過、ただし閉経時期が不明の場合には 60 歳以上

48 ①補正 sCa が 11.0 mg/dL を超えた場合、②補正 sCa が 10.4 mg/dL を超え、治験責任（分担）医師が投与継続に問題があると判断した場合、③補正 sCa 及び補正 uCa の推移から、治験責任（分担）医師が投与継続に問題があると判断した場合

量後に補正 sCa が 11.0 mg/dL を超えた」（本剤群 1 例、ALF 群 1 例）、「減量後に、補正 sCa 及び補正 uCa の推移から医師が判断」（本剤群 1 例））であった。

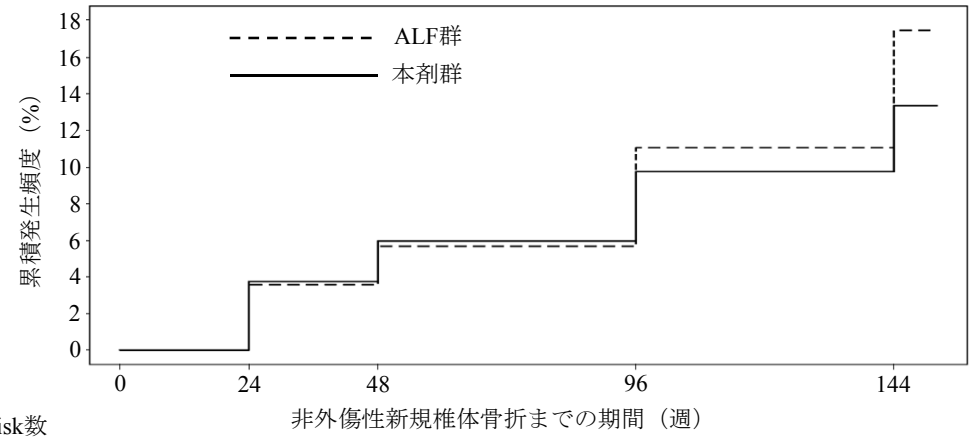
有効性について、主要評価項目とされた非外傷性新規椎体骨折発生までの期間の結果は表 12 のとおりであり、本剤群の ALF 群に対する優越性が示された（p=0.0460、仮登録時の 25（OH）D 値（20 ng/mL 未満又は 20 ng/mL 以上）と、投与開始時の既存椎体骨折数（なし、1 個又は 2 個以上）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準片側 5 %）。

表12　非外傷性新規椎体骨折発生までの期間（FAS）

投与群	骨折発生例数	投与 144 週時の累積発生頻度%[a)] ［95 %信頼区間］	p 値 [b)]	ハザード比 ［90 %信頼区間］[c)]
本剤群 （n=526）	64	13.4［10.3, 16.5］	0.0460	0.74［0.56, 0.97］
ALF 群 （n=523）	80	17.5［14.0, 21.0］		

a)　Kaplan-Meier 法に基づく累積発生頻度の推定値
b)　仮登録時の 25（OH）D 値、投与開始時の既存椎体骨折数を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準片側 5 %
c)　仮登録時の 25（OH）D 値、投与開始時の既存椎体骨折数を層別因子とした多変量 Cox 回帰分析

また、Kaplan-Meier 法による各群の非外傷性新規椎体骨折の累積発生頻度の経時推移は、図 1 のとおりであった。



at risk数

ALF群	523	484	459	409	348
本剤群	526	487	468	427	383

図 1　Kaplan-Meier 法による非外傷性新規椎体骨折の累積発生頻度の経時推移

副次評価項目とされた $L_{2\text{-}4}$ 骨密度及び大腿骨近位部骨密度、骨代謝マーカーの変化率の推移は、それぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

表13　投与開始時から各時点の$L_{2\text{-}4}$骨密度の変化率及び大腿骨近位部骨密度の変化率の推移（FAS）

評価項目	投与群	変化率（%）				
		投与 24 週時	投与 48 週時	投与 96 週時	投与 144 週時	最終評価時
$L_{2\text{-}4}$骨密度	本剤群	2.168±3.255 （n=381）	2.900±3.635 （n=369）	3.180±4.534 （n=338）	3.424±5.339 （n=314）	3.250±5.208 （n=381）
	ALF 群	0.454±3.335 （n=375）	0.600±3.658 （n=360）	0.292±4.204 （n=326）	0.109±5.109 （n=303）	0.215±4.955 （n=375）
大腿骨近位部骨密度	本剤群	0.787±3.037 （n=372）	1.291±2.930 （n=345）	1.107±3.324 （n=311）	0.408±4.079 （n=285）	0.508±3.847 （n=429）
	ALF 群	-0.071±3.315 （n=374）	-0.126±3.519 （n=344）	-1.428±3.660 （n=303）	-2.296±4.125 （n=272）	-1.978±4.076 （n=429）

平均値±標準偏差（例数）

表 14　投与開始時から各時点の骨代謝マーカーの変化率の推移（FAS）

骨代謝マーカー	投与群	変化率（%）				
		投与 24 週時	投与 48 週時	投与 96 週時	投与 144 週時	最終評価時
血清中 BAP（U/L）	本剤群	-27.48±18.71 （n=506）	-31.44±19.46 （n=497）	-25.60±23.33 （n=466）	-18.63±25.22 （n=432）	-18.61±25.49 （n=524）
	ALF 群	-14.50±20.73 （n=504）	-13.04±34.92 （n=483）	-7.78±27.34 （n=454）	-0.91±31.79 （n=419）	-2.67±31.48 （n=523）
血清中 OC（ng/mL）	本剤群	-16.12±25.38 （n=506）	-21.45±26.19 （n=497）	-17.95±31.26 （n=466）	-24.40±27.49 （n=432）	-22.33±29.19 （n=524）
	ALF 群	10.76±45.84 （n=504）	8.26±41.90 （n=483）	10.13±42.45 （n=454）	-0.10±38.98 （n=419）	0.13±37.50 （n=523）
血清中 PINP（ng/mL）	本剤群	-28.48±26.56 （n=506）	-30.59±27.37 （n=497）	-17.90±37.44 （n=466）	-15.69±34.66 （n=432）	-14.75±35.82 （n=524）
	ALF 群	-1.56±32.12 （n=504）	2.77±36.57 （n=483）	16.17±49.87 （n=454）	15.57±45.06 （n=419）	12.78±44.28 （n=523）
血清中 NTX（nMOL BCE/L）	本剤群	1.37±33.65 （n=506）	0.73±33.42 （n=497）	-1.54±30.65 （n=466）	6.13±33.01 （n=432）	6.22±34.26 （n=524）
	ALF 群	10.54±31.95 （n=504）	14.07±35.42 （n=483）	12.92±34.59 （n=454）	19.84±37.17 （n=419）	18.10±36.94 （n=523）
尿中 NTX（nmBCE/mmCr）	本剤群	-13.60±69.28 （n=506）	-14.35±52.26 （n=497）	-19.84±50.52 （n=466）	-13.67±60.92 （n=432）	-9.40±77.25 （n=524）
	ALF 群	14.33±65.85 （n=504）	17.51±64.76 （n=483）	9.18±60.37 （n=454）	12.19±71.91 （n=419）	12.22±72.03 （n=523）

平均値±標準偏差（例数）

非外傷性非椎体骨折発生頻度[49]について、Kaplan-Meier 法による投与 144 週時の非外傷性非椎体骨折の累積骨折発生頻度［95 %信頼区間］は、全部位では本剤群 8.0［5.5, 10.4］%、ALF 群 9.5［6.8, 12.1］%、6 部位（大腿骨、上腕骨、前腕骨、鎖骨、骨盤、下肢）では本剤群 4.0［2.2, 5.7］%、ALF 群 5.7［3.6, 7.8］%、3 部位（大腿骨、上腕骨、前腕骨）では本剤群 2.5［1.1, 3.9］%、ALF 群 4.9［2.9, 6.8］%であった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、本剤群 98.5 %（520/528 例）3388 件、ALF 群 98.5 %（518/526 例）3295 件であった。副作用の発現頻度は、本剤群 43.0 %（227/528 例）320 件、ALF 群 32.3 %（170/526 例）208 件であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 15 のとおりであった。

49 治験薬投与開始以降、非椎体骨折が発生した場合に随時調査が行われた。

表 15　いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及び副作用

基本語	有害事象		副作用	
	本剤群（n=528）	ALF 群（n=526）	本剤群（n=528）	ALF 群（n=526）
全有害事象/副作用	98.5（520）	98.5（518）	43.0（227）	32.3（170）
鼻咽頭炎	62.9（332）	59.3（312）	0.0（0）	0.0（0）
挫傷	22.5（119）	22.4（118）	0.0（0）	0.0（0）
尿中カルシウム増加	25.6（135）	15.6（82）	25.4（134）	15.4（81）
血中カルシウム増加	21.0（111）	13.5（71）	21.0（111）	13.1（69）
背部痛	13.6（72）	15.4（81）	0.0（0）	0.0（0）
骨関節炎	15.5（82）	13.3（70）	0.0（0）	0.0（0）
関節痛	10.2（54）	9.9（52）	0.0（0）	0.0（0）
湿疹	10.2（54）	9.5（50）	0.2（1）	0.2（1）
便秘	7.4（39）	11.0（58）	0.8（4）	0.8（4）
頭痛	9.7（51）	7.4（39）	0.0（0）	0.0（0）
下痢	9.5（50）	7.2（38）	0.0（0）	0.2（1）
胃腸炎	8.7（46）	7.8（41）	0.0（0）	0.0（0）
関節周囲炎	8.5（45）	7.8（41）	0.0（0）	0.0（0）
脊椎骨折	7.2（38）	8.7（46）	0.0（0）	0.0（0）
膀胱炎	6.8（36）	8.4（44）	0.0（0）	0.0（0）
高血圧	7.8（41）	6.8（36）	0.0（0）	0.0（0）
胃炎	6.4（34）	7.6（40）	0.4（2）	0.4（2）
四肢痛	5.9（31）	7.6（40）	0.0（0）	0.0（0）
口内炎	7.0（37）	6.1（32）	0.0（0）	0.0（0）
接触性皮膚炎	7.2（38）	5.3（28）	0.0（0）	0.0（0）
不眠症	6.4（34）	6.1（32）	0.0（0）	0.0（0）
浮動性めまい	5.5（29）	6.1（32）	0.2（1）	0.2（1）
白内障	6.1（32）	5.1（27）	0.0（0）	0.0（0）
関節捻挫	5.5（29）	5.3（28）	0.0（0）	0.0（0）
変形性脊椎炎	4.4（23）	6.5（34）	0.0（0）	0.0（0）
胃不快感	5.1（27）	4.8（25）	0.8（4）	0.6（3）
発疹	2.8（15）	6.3（33）	0.2（1）	0.6（3）

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/8.0J

死亡例は 10 例認められ、内訳は本剤群 4 例（転移性結腸癌、心室破裂、塞栓性脳梗塞、肺炎）、ALF 群 6 例（イレウス/敗血症/嚥下性肺炎、脳出血、高血圧性心疾患、大動脈解離、肺炎/十二指腸潰瘍、急性心筋梗塞）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群 20.8 %（110/528 例）146 件、ALF 群 25.5 %（134/526 例）177 件であった。重篤な有害事象のうちそれぞれの投与群で 3 例以上に認められた事象は、本剤群では白内障 13 例、脊椎骨折 9 例、大腿骨頸部骨折 6 例、胃癌 4 例、腰部脊椎管狭窄 4 例、肺炎 3 例、虫垂炎 3 例、結腸ポリープ 3 例、洞不全症候群 3 例、ALF 群では、脊椎骨折 15 例、肺炎 6 例、白内障 5 例、骨関節炎 5 例、大腿骨骨折 4 例、大腿骨頸部骨折 3 例、挫傷 3 例、イレウス 3 例、脳梗塞 3 例であり、尿路結石の 2 例（ALF 群、本剤群、各 1 例）以外はすべて治験薬との因果関係が否定された。治験中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤群 5.9 %（31/528 例）、ALF 群 7.6 %（40/526 例）であった。治験中止に至った有害事象のうち、それぞれの投与群で 2 例以上に認められた事象は、本剤群では胃癌 3 例、腎結石症 3 例、乳癌 2 例、尿管結石 2 例、血中クレアチニン増加 2 例、痴呆 2 例で、ALF 群では血中カルシウム増加 2 例、発疹 2 例であった。

カルシウム関連の有害事象の発現頻度は、血中カルシウム増加が本剤群 21.0 %（111/528 例）、ALF 群 13.5 %（71/526 例）、尿中カルシウム増加が本剤群 25.6 %（135/528 例）、ALF 群 15.6 %（82/526 例）であった。補正 sCa 又は補正 uCa に基づく減量基準に該当して治験薬を休薬し

た被験者は、本剤群で 2.8 %（15/528 例）、ALF 群で 2.3 %（12/526 例）であった。治験薬を減量して投与再開後に中止に至った例は 6 例（本剤群、ALF 群、各 3 例）であった。

腎機能関連の有害事象の発現頻度は、血中クレアチニン増加が本剤群 2.3 %（12/528 例）、ALF 群 1.0 %（5/526 例）、血中尿素増加が本剤群 1.1 %（6/528 例）、ALF 群 0.2 %（1/526 例）、腎機能障害が本剤群 0.2 %（1/528 例）、ALF 群 0.4 %（2/526 例）であった。

＜審査の概略＞

（1）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。骨折予防効果等のエビデンスの観点から、国内外ともに、ビスホスホネート系薬剤（ALN、リセドロン酸ナトリウム水和物等）や選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ラロキシフェン塩酸塩等）が標準的な骨粗鬆症治療薬として広く使用されており、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」（以下、「治療ガイドライン」）には ALN、リセドロン酸ナトリウム水和物及びラロキシフェン塩酸塩の総合評価としてグレード A（推奨の強さ：行うよう強く勧められる）と記載されている。一方、既承認の活性型ビタミン D_3 製剤については、海外では国内ほど使用されておらず、治療ガイドラインには総合評価としてグレード B（推奨の強さ：行うよう勧められる）と記載されている。以上のように、既承認の活性型ビタミン D_3 製剤の骨折予防効果等のエビデンスは、ALN、リセドロン酸ナトリウム水和物及びラロキシフェン塩酸塩等と比べると十分ではないが、第 III 相試験（ED-209JP 試験）において、本剤の骨折予防効果が検証されたこと（「(2) 有効性について」の項を参照）、本剤の安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、骨粗鬆症治療薬の新たな選択肢になり得ると考える。

（2）有効性について

1） 第 III 相試験における骨折の評価方法

機構は、第 III 相試験での骨折の評価における有意水準を片側 5 %としたことの適切性について、骨粗鬆症臨床評価ガイドラインにおける記載を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨粗鬆症臨床評価ガイドライン及び当該ガイドラインに関する質疑応答において、非臨床試験により治験薬の作用機序が明らかにされており、さらに骨の構造又は骨質に対する有害作用がなく、骨の質的異常も来さないことが少なくとも 2 種類以上の動物で確認されている場合には、骨折に関するデータの仮説検定を行う際の有意水準は片側 5 %を目安とする旨が記載されている。本剤に関して、*in vitro* 試験によりビタミン D 受容体に対する本薬及び代謝物の結合能、ビタミン D 応答配列を介した本薬及び代謝物の転写活性促進能及び破骨細胞形成抑制活性、*ex vivo* 試験により腸管からのカルシウム吸収促進作用、*in vivo* 試験により抗クル病作用、血中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄に及ぼす影響（詳細は、「3.非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要（1）効力を裏付ける試験 1）活性型ビタミン D_3 作用」の項を参照）等が検討され、作用機序が明らかにされている。また、骨の構造又は骨質に対する有害作用がなく、骨の質的異常も来さないこと

が、予防系モデルに対する効果、治療系モデルに対する効果、OVX サルを用いた薬効評価のための用量設定試験、並びにガイドラインに従った OVX ラットに 12 ヵ月投与したときの骨量減少に対する効果及びOVX サルに 16 ヵ月投与したときの骨密度及び骨強度に対する効果（詳細は、「3.非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要（1）効力を裏付ける試験」の「2）骨量増加効果」、「4）OVX ラットに 12 ヵ月投与したときの骨量減少に対する効果」及び「5）OVX サルの骨量減少に対する効果」の項を参照）等により、少なくとも 2 種類以上の動物で確認されていることから、第 III 相試験での骨折の評価における有意水準を片側 5 %としたことは妥当と判断した。

機構は、第 III 相試験において、1 回投与量に関して本剤群では 0.75 μg から 0.5 μg（2/3 量）、ALF 群では 1.0 μg から 0.5 μg（1/2 量）への減量を可能としたことについて、比較公平性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤については、後期第 II 相試験の結果から、0.5 μg においても血中カルシウムの増加がみられる場合には大腿骨骨密度の増加効果が期待できると考えられた。このことから、第 III 相試験では補正 sCa の過度な増加を示すような本剤に対する反応性が高い被験者については、0.5 μg に減量することで補正 sCa を正常範囲に維持しつつ、有効性が期待できると考えられ、0.5 μg への減量を可能とした。ALF については、骨粗鬆症に対する承認用法・用量が「通常、成人 1 日 1 回アルファカルシドールとして 0.5～1.0 μg を経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」であることから、承認用量の下限である 0.5 μg への減量を可能とした。以上より、比較公平性という観点から、同じ減量割合ではないが、実際に減量されたのは本剤群では 528 例中の 15 例（2.8 %）、ALF 群では 526 例中の 12 例（2.3 %）と両群とも少数であり、評価を行う上で大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験での骨折の評価における有意水準を片側 5 %と設定したことについては、本剤の非臨床試験成績及び骨粗鬆症臨床評価ガイドラインを踏まえると、受け入れ可能と考える。減量基準については、両群における減量割合が異なることから、比較公平性の観点から適切ではなかったと考えるが、実際に減量されたのは両群とも同程度で、かつ少数であったことから、骨折予防効果を評価する上で特段の支障はないと考える。

2） 骨折予防効果について

① 非外傷性新規椎体骨折予防効果

機構は、第 III 相試験において、主要評価項目とされた非外傷性新規椎体骨折発生までの期間について、本剤群の ALF 群に対する優越性が示されたことから（表 12）、本剤（0.75 μg）の非外傷性新規椎体骨折予防効果は示されていると考える。

② 非外傷性非椎体骨折予防効果

機構は、第III相試験において、Kaplan-Meier法による投与144週時の非外傷性非椎体骨折

の累積骨折発生頻度［95 %信頼区間］は、全部位では本剤群8.0［5.5, 10.4］ %、ALF群9.5［6.8, 12.1］ %であり、また、仮登録時の25（OH）D値と投与開始時の既存椎体骨折数を層別因子とした多変量Cox回帰分析によるALF群に対する本剤群の調整したハザード比［95 %信頼区間］は0.84［0.58, 1.21］であり、両群で大きな違いは認められていないことを確認した。

③　男性患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された男性患者は合計20例で、内訳は前期第II相試験7例（0.25 μg群3例、0.5 μg群1例、0.75 μg群0例、1.0 μg群3例）、後期第II相試験4例（0.5 μg群0例、0.75 μg群2例、1.0 μg群2例）及び第III相試験9例（0.75 μg群）であった。これら3つの試験を統合した場合の0.75 μg群における$L_{2\text{-}4}$骨密度及び大腿骨近位部骨密度の変化率（男女別）は、表16のとおりであった。

表16　本剤0.75 μg群における$L_{2\text{-}4}$骨密度及び大腿骨近位部骨密度の変化率（%）の推移（3試験統合データ）

評価時期	$L_{2\text{-}4}$骨密度変化率（%）				大腿骨近位部骨密度変化率（%）			
	女性		男性		女性		男性	
24 週時	n=451	2.20±3.36	n=6	2.97±4.07	n=414	0.73±3.06	n=9	1.89±2.18
48 週時	n=412	2.85±3.64	n=6	4.21±2.61	n=385	1.17±3.00	n=10	2.49±3.77
96 週時	n=334	3.17±4.55	n=4	4.30±3.30	n=303	1.07±3.34	n=8	2.54±2.35
144 週時	n=312	3.38±5.32	n=2	10.90±1.41	n=278	0.37±4.11	n=7	1.82±1.90

平均値±標準偏差

骨折予防効果については、第III相試験のKaplan-Meier法による男性での非外傷性新規椎体骨折の累積発生頻度は本剤群11.1 %（1/9例）、ALF群16.7 %（2/15例）であり、女性での本剤群13.4 %（63/517例）、ALF群17.5 %（78/508例）と大きく異ならなかった。以上より、男性の例数が少なく明確に判断できないが、男性の有効性は女性と大きく異ならないと考えられる。

機構は、申請者が説明している 3 試験統合データにおける男女別の骨密度変化率（表 16）及び第 III 相試験における男女別の非外傷性新規椎体骨折の累積発生頻度から判断すると、男性患者における本剤の有効性が疑われるような状況ではないと考えるが、男性患者における検討例数が少数であることから、男性患者における有効性は確立していない旨の注意喚起を行う必要があると考える。

3）　本剤 0.5 μg の有効性

機構は、本剤 0.75 μg から 0.5 μg へ減量したときの有効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。後期第 II 相試験における 0 週時（仮登録時）から投与 48 週時の $L_{2\text{-}4}$ 骨密度変化率について、プラセボ群と 1.0 μg 群、プラセボ群と 0.75 μg 群、プラセボ群と 0.5 μg 群との間にそれぞれ有意差が認められた（表 9）。一方、0 週時（仮登録時）から投与 48 週時の大腿骨近位部骨密度の変化率（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群-0.88±3.45 %、本剤 0.5 μg 群-0.78±4.12%、0.75 μg 群 0.62±3.60 %、1.0 μg 群 0.91±3.33 %であり、プラセボ群と 1.0 μg 群、プラセボ群と 0.75 μg 群の間に有意差が認められたが、プ

ラセボ群と 0.5 μg 群との間には有意差が認められなかった（それぞれ p=0.010、p=0.024、p=0.446、Williams の多重比較法）。

第 III 相試験において、減量基準に該当し減量された被験者の割合は、本剤群 2.8 %（15/528 例）、ALF 群 2.3 %（12/526 例）で、このうち試験を完了した被験者は本剤群 12 例、ALF 群 6 例であった。Kaplan-Meier 法による本剤群における投与 144 週時の非外傷性新規椎体骨折の累積発生頻度（骨折例数）は、減量例で 20.0 %（3 例）、非減量例で 13.2 %（61 例）であった。減量例で骨折が認められた 3 例中の 2 例は減量前に骨折を認めており、減量後に骨折を認めたのは 1 例のみであることから、0.5 μg への減量による骨折予防効果の減弱はないと考えられた。

骨密度変化率については、投与144週時のL_{2-4}骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、3.9±6.3 %（n=11）、非減量例では3.4±5.3 %（n=303）、大腿骨近位部骨密度の変化率は、減量例で3.5±2.6 %（n=7）、非減量例で0.3±4.1 %（n=278）であり、減量例と非減量例で大きな違いはみられなかった。また、減量された本剤群15例のL_{2-4}骨密度及び大腿骨近位部骨密度の変化率の推移を検討したところ、減量前後で大きな変化は認められなかった。

以上より、本剤 0.75 μg から 0.5 μg へ減量した場合でも本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。既承認の活性型ビタミン D_3 製剤においては、血中カルシウム濃度の十分な管理のもとに投与量を調節する旨の注意喚起がなされていること、本剤においても第 III 相試験で減量された被験者が少数存在したことから、本剤 0.75 μg 投与中に血中カルシウム濃度をもとに減量が必要と判断された場合に 0.5 μg へ減量することは必要と考える。また、後期第 II 相試験における L_{2-4} 骨密度変化率に関して、プラセボ群と比べて有意な改善が示されていることから（表 9）、0.5 μg 投与時の L_{2-4} 骨密度増加効果は 0.75 μg よりやや小さいものの示されていると考える。しかしながら、骨粗鬆症治療における主目的は骨折の予防であること、骨密度の増加の程度と骨折予防効果との関係は検証的試験の成績により判断されるべきと考えること、第 III 相試験において骨折予防効果を検討する目的で設定され、かつ骨折予防効果が検証された本剤の用量は 0.75 μg のみであること等から、本剤 0.5 μg を 0.75 μg と同様に骨折予防効果が期待できる維持用量とみなすことはできないと考える。以上を踏まえ、0.5 μg を維持用量として漫然と投与することを避ける旨の注意喚起を行う必要があると考える（「(5) 用法・用量について」の項を参照）。

(3) 安全性について

機構は、すべての有害事象の発現頻度は、後期第 II 相試験（48 週間投与）では、プラセボ群 86.8 %（46/53 例）、本剤 0.5 μg 群 87.3 %（48/55 例）、0.75 μg 群 90.9 %（50/55 例）、1.0 μg 群 94.6 %（53/56 例）と、本剤群とプラセボ群で大きな違いはみられておらず、第 III 相試験（144 週間投与）においても、本剤群 98.5 %（520/528 例）、ALF 群 98.5 %（518/526 例）と両群に大きな違いはないことを確認した。また、重篤な有害事象や副作用の発現状況からも、プラセボ群又は ALF 群と比べて本剤群において安全上の大きな問題はないことを確認した。

以上より、本剤の安全性は許容可能と考えるが、プラセボ群及び ALF 群より本剤群で発現頻度が高く、用量依存的に発現頻度が増加する傾向が認められた血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加については留意する必要があり、それらを含め、カルシウム増加に関連する尿路結石、胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍、心血管系疾患について、以下において検討した。

1)　血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加

申請者は、以下のように説明している。臨床試験における投与群別の血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加（以下、同順）の発現頻度は、前期第 II 相試験では本剤 0.25 μg 群 0.0 %（0/28 例）及び 0.0 %（0/28 例）、0.5 μg 群 3.6 %（1/28 例）及び 0.0 %（0/28 例）、0.75 μg 群 3.8 %（1/26 例）及び 3.8 %（1/26 例）、1.0 μg 群 7.7 %（2/26 例）及び 19.2 %（5/26 例）、後期第 II 相試験ではプラセボ群 0.0 %（0/53 例）及び 1.9 %（1/53 例）、本剤 0.5 μg 群 7.3 %（4/55 例）及び 7.3 %（4/55 例）、0.75 μg 群 5.5 %（3/55 例）及び 9.1 %（5/55 例）、1.0 μg 群 23.2 %（13/56 例）及び 25.0 %（14/56 例）、第 III 相試験では本剤群 21.0 %（111/528 例）及び 25.6 %（135/528 例）、ALF 群 13.5 %（71/526 例）及び 15.6 %（82/526 例）であり、本剤群ではプラセボ群及び ALF 群より発現頻度が高かった。また、0.5 μg 以上の投与量で認められ、1.0 μg 群で最も発現頻度が高かった。しかしながら、いずれも重症度は軽度であり、休薬や減量以外の処置を要した被験者はいなかった。第 III 相試験において、血中カルシウム増加が 2 回以上連続して発現した被験者の割合は本剤群 4.2 %（22/528 例）、ALF 群 2.9 %（15/526 例）であり、減量基準に該当した被験者の割合は本剤群 2.8 %（15/528 例）、ALF 群 2.3 %（12/526 例）と両群とも少なく、減量基準に該当した時期に一定の傾向は認められなかった（表 17、表 18）。

表 17　血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度（発現時期別：4 週毎 24 週まで、第 III 相試験）

	合計	0<-≤4 週	4<-≤8 週	8<-≤12 週	12<-≤16 週	16<-≤20 週	20<-≤24 週
本剤群	n=528	n=528	n=524	n=519	n=514	n=508	n=507
すべての有害事象	77.5（409）	32.8（173）	25.8（135）	23.7（123）	24.3（125）	18.3（93）	22.1（112）
血中カルシウム増加	6.6（35）	2.7（14）	1.3（7）	0.2（1）	1.9（10）	0.0（0）	1.6（8）
尿中カルシウム増加	12.3（65）	6.4（34）	2.3（12）	0.2（1）	1.8（9）	0.2（1）	2.2（11）
減量基準に該当した被験者数	3	1	0	0	2	0	0
ALF 群	n=526	n=526	n=521	n=516	n=512	n=507	n=505
すべての有害事象	73.8（388）	32.5（171）	25.7（134）	17.6（91）	24.2（124）	17.0（86）	21.8（110）
血中カルシウム増加	4.9（26）	1.3（7）	1.2（6）	0.0（0）	1.8（9）	0.2（1）	1.4（7）
尿中カルシウム増加	6.8（36）	4.0（21）	0.8（4）	0.0（0）	1.6（8）	0.4（2）	1.4（7）
減量基準に該当した被験者数	2	0	1	0	0	0	1

発現頻度%（発現例数）　発現頻度は各時期の発現例数/各時期の被験者数で算出

表 18　血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度（発現時期別、24 週毎 144 週まで、第 III 相試験）

	合計	0<-≤24 週	24<-≤48 週	48<-≤72 週	72<-≤96 週	96<-≤120 週	120 週 <-≤144 週
本剤群	n=528	n=528	n=504	n=490	n=472	n=457	n=438
すべての有害事象	98.5（520）	77.5（409）	68.7（346）	71.4（350）	73.1（345）	70.5（322）	72.6（318）
血中カルシウム増加	21.0（111）	6.6（35）	6.5（33）	4.1（20）	5.1（24）	3.7（17）	10.7（47）
尿中カルシウム増加	25.6（135）	12.3（65）	5.0（25）	8.2（40）	6.1（29）	6.3（29）	5.3（23）
減量基準に該当した被験者数	15	3	6	3	0	1	2
ALF 群	n=526	n=526	n=503	n=482	n=462	n=448	n=427
すべての有害事象	98.5（518）	73.8（388）	70.0（352）	69.5（335）	69.7（322）	70.1（314）	68.4（292）
血中カルシウム増加	13.5（71）	4.9（26）	3.4（17）	2.3（11）	3.0（14）	4.2（19）	5.4（23）
尿中カルシウム増加	15.6（82）	6.8（36）	4.8（24）	4.1（20）	4.1（19）	4.9（22）	2.3（10）
減量基準に該当した被験者数	12	2	3	1	3	2	1

発現頻度%（発現例数）　発現頻度は各時期の発現例数/各時期の被験者数で算出

発現時期別の発現頻度について、第 III 相試験における 4 週毎 24 週までの解析結果では（表 17）、血中カルシウム増加の発現頻度は、本剤群及び ALF 群の両群で投与開始初期の 0～4 週時にわずかに高く、その後は低下する傾向が認められた。尿中カルシウム増加の発現頻度については、本剤群及び ALF 群の両群で投与開始初期の 0～4 週時に高く、その後は低下する傾向が認められた。第 III 相試験における 24 週毎 144 週までの解析結果では（表 18）、0～24 週時では本剤群と ALF 群の両群で血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度が高く、その後は低下したが、120～144 週時には、血中カルシウム増加の発現頻度が両群で再び高くなる傾向が認められた。

機構は、臨床試験において、本剤群でALF群より血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度が高いことから、本剤投与中の血中カルシウム及び尿中カルシウムの適切なモニタリング方法について、臨床試験成績を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。本剤投与時の血中及び尿中カルシウム増加は、本剤の腸管からのカルシウム吸収促進作用に基づくものであるが、血中カルシウムの過度の増加は高カルシウム血症による意識障害及び急性腎不全等のリスクになることが懸念されることから、本剤投与に際しては、高カルシウム血症の発現に十分注意するとともに、定期的な血中カルシウムのモニタリングを行う必要があると考える。モニタリングの頻度に関しては、本剤の臨床試験成績のみに基づいて一律に決めることは困難であるが、持続的な高カルシウム血症が問題とされる疾患である原発性副甲状腺機能亢進症について、NIH（National Institutes of Health）より提唱されたガイドライン（Bilezikian JP, *et al*., *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 5353–5361）に、血中カルシウムの測定を年に2回行い、大きな変動がない場合には測定間隔を延長してもよい旨が記載されていることから、採血による患者の負担等を勘案し、6ヵ月に1回を目安として血中カルシウムの増加に留意する必要があると考えている。また、血中カルシウムの維持範囲に関しては施設基準値範囲内とし、高カルシウム血症が認められた場合にはただちに休薬し、血中カルシウムが正常域まで回復した後に、投与量を減量して本剤投与を再開することを注意喚起する必要があると考えている。なお、尿中カルシウムについては、高カルシウム尿症が尿路結石の誘因の一つと考えられているが、第III相試験成績から、本剤投与による尿中カルシウム増加と尿路結石の発現には明らかな関係がみられてい

ないことから（「2）尿路結石」の項を参照）、尿中カルシウムの定期的なモニタリングは不要と考える。

機構は、添付文書（案）において慎重投与とされている「高カルシウム血症のおそれのある患者」について、具体的にどのような状態を指すのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第III相試験における投与開始前（仮登録時）のCLcr値別（30 mL/min未満、30 mL/min以上60 mL/min未満、60 mL/min以上）に、血中カルシウム増加の発現頻度を検討した結果、30 mL/min未満では30.8 %（4/13例）、30 mL/min以上60 mL/min未満では21.1 %（96/455例）、60 mL/min以上では18.3 %（11/60例）であり、投与開始前のCLcr値が低い層ほど血中カルシウム増加の発現頻度が増加する傾向が認められた（「(6) 特別な患者集団について1）腎機能障害患者」の項を参照）。

一方、第III相試験における1日カルシウム摂取量別、ビタミンD補給の有無別の血中カルシウム増加の発現頻度を検討したところ、1日カルシウム摂取量別では、800 mg/日未満18.6 %（64/344例）、800 mg/日以上25.5 %（47/184例）であり、発現頻度に大きな違いは認められなかった。ビタミンD補給の有無別では、ビタミンD補給あり20.7 %（43/208例）、ビタミンD補給なし21.3 %（68/320例）と、発現頻度に大きな違いは認められなかった。

以上より、腎機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、高カルシウム血症のリスクが高まることが推測されることから、添付文書の慎重投与の項での「高カルシウム血症のおそれのある患者」の記載を「高カルシウム血症のおそれのある患者（腎障害のある患者等）」に改める。一方、カルシウム及びビタミンDの摂取量の多い患者を「高カルシウム血症のおそれのある患者」に含める必要はないと考えるが、本剤は腸管からのカルシウムの吸収を促進する作用を有することから、カルシウム製剤の併用は注意が必要であると考え、既存の活性型ビタミンD_3製剤と同様に、添付文書においてカルシウム製剤を併用注意として注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。本剤群ではALF群より血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度が高いこと、高カルシウム血症の持続による腎機能障害の発現、悪性腫瘍発生リスクの懸念（「4）腎機能障害」及び「6）悪性腫瘍」の項を参照）があることから、高カルシウム血症のリスクが高い患者について具体的に情報提供を行い、血中カルシウムの定期的なモニタリングを行う旨を注意喚起する必要があると考える（尿中カルシウムのモニタリングについては、「2）尿路結石」の項を参照）。また、製造販売後調査において、血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加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、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

2） 尿路結石

機構は、国内臨床試験では尿路結石を有する被験者が除外されたこと、第III相試験において、本剤群ではALF群より尿中カルシウム増加の発現頻度が高かったことを踏まえ、尿路結石を有する患者における本剤投与時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。第III相試験における尿路結石（腎結石症、尿管結石、

尿路結石）の発現頻度は、本剤群1.3 %（7/528例）、ALF群1.0 %（5/526例）と大きく異ならなかった。このうち、本剤群の6例及びALF群3例が治験中止に至り、また、本剤群とALF群各1例に重篤な有害事象が認められた。尿中カルシウム増加と尿路結石の関連性については、尿中カルシウム増加の発現ありの場合では本剤群2.2 %（3/135例）、ALF群2.4 %（2/82例）、尿中カルシウム増加の発現なしの場合では本剤群1.0 %（4/393例）、ALF群0.7 %（3/444例）と、両群において、尿路結石の発現頻度は尿中カルシウム増加の有無で特段の差異は認められなかった。

カルシウム摂取量による影響については、第III相試験の本剤群において、尿中カルシウム増加の発現頻度は、1日カルシウム摂取量が800 mg以上の被験者では34.2 %（63/184例）と、800 mg未満の被験者の20.9 %（72/344例）に比べて高率に認められているが、尿路結石の発現頻度は、800 mg以上の被験者では1.1 %（2/184例）、800 mg未満の被験者では1.5 %（5/344例）と差は認められなかった。

以上より、第III相試験成績から、本剤投与による尿中カルシウム増加と尿路結石の発現には明らかな関係がみられていないこと、本剤群の尿路結石の発現頻度は、ALF群と大きな違いは認められなかったことから、尿中カルシウムを定期的にモニタリングする必要はなく、本剤を尿路結石を有する患者に対して投与禁忌や慎重投与にする必要はないと考える。しかし、本剤の臨床試験において尿路結石の発現が認められたことから、添付文書案の重大な副作用の項に記載することで注意喚起する。

機構は、以下のように考える。第III相試験成績において、本剤群とALF群で尿路結石の有害事象の発現状況が大きく異ならないことを確認した。一方、3つの国内臨床試験（前期第II相試験、後期第II相試験及び第III相試験）では尿路結石を有する患者及び尿路結石の既往のある患者が除外されており、これらの患者に対する安全性が検討されていないこと、第III相試験において少数ではあるものの尿路結石が新たに発現していること、尿中カルシウム増加の発現頻度が本剤群でALF群より高く、特に投与開始早期での発現頻度が高い傾向がみられること、尿路結石の発現頻度は尿中カルシウム増加ありの場合で若干高い傾向が認められていること等を踏まえると、尿路結石の発現に対して注意喚起を行うのみでなく、定期的な尿中カルシウム測定等により高カルシウム尿症の発現に注意する旨、尿路結石を有する患者及び尿路結石の既往のある患者に対しては慎重投与とする旨の注意喚起を行い、製造販売後調査において、尿路結石を有する患者での安全性、本剤長期投与時の尿路結石の発現状況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、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

3） 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。臨床試験における投与群別の胃腸障害（器官別大分類）の発現頻度は、前期第II相試験では、本剤0.25 μg群10.7 %（3/28例）、0.5 μg群10.7 %（3/28例）、0.75 μg群23.1 %（6/26例）、1.0 μg群11.5 %（3/26例）、後期第II相試験ではプラセボ群17.0 %（9/53例）、本剤0.5 μg群40.0 %（22/55例）、0.75 μg群21.8 %（12/55例）、1.0 μg群

32.1 %（18/56例）、第III相試験では本剤群48.1 %（254/528例）、ALF群49.6 %（261/526例）であり、本剤群での発現頻度はALF群と大きく異ならなかった。また、重度の事象はなく、重篤な有害事象の発現頻度については、第III相試験では本剤群2.7 %（14/528例）、ALF群3.2 %（17/526例）と両群で大きな違いは認められなかった。さらに、第III相試験において、血中カルシウム増加の発現の有無別に胃腸障害の発現頻度を検討したところ、本剤群では、血中カルシウム増加の発現ありの場合で53.2 %（59/111例）、発現なしの場合で46.8 %（195/417例）であった。ALF群では、発現ありの場合で49.3 %（35/71例）、発現なしの場合で49.7 %（226/455例）であった。

機構は、以下のように考える。以上の臨床試験成績より、本剤投与時における胃腸障害の有害事象の発現頻度はALFと大きく異ならないこと及び特に問題となる事象は認められないことを確認した。また、血中カルシウム増加と胃腸障害の関連性については、第III相試験の本剤群では血中カルシウム増加の発現ありの場合に発現なしの場合に比べて胃腸障害の発現頻度がやや高いものの、大きな違いは認められないことを確認した。しかしながら、胃腸障害は高カルシウム血症の症状の一つとされていることから、胃腸障害の発現時には高カルシウム血症の可能性があることに留意する旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において、胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

4） 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。第III相試験の本剤群において、腎機能関連事象（血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害の有害事象）が3.0 %（16/528例）認められ、このうち腎機能関連事象が原因で治験中止に至った被験者は2例（0.4 %）であった。ALF群では、腎機能関連事象が1.5 %（8/526例）みられ、このうち1例（0.2 %）が治験中止に至った。血中カルシウム増加の有無別の腎機能関連症状の発現状況については、本剤群では血中カルシウム増加の発現ありの場合で9.9 %（11/111例）、発現なしの場合で1.2 %（5/417例）であった。ALF群では、血中カルシウム増加の発現ありの場合で7.0 %（5/71例）、発現なしの場合で0.7 %（3/455例）にみられ、本剤と同様に腎機能関連事象の発現頻度は血中カルシウム増加が発現した場合に高くなる傾向がみられた。

以上より、本剤群において、血中カルシウム増加が発現した場合は、発現しなかった場合に比べて腎機能関連事象の発現頻度が高くなる傾向が認められ、血中カルシウム増加を介した腎機能への影響が考えられた。しかしながら、本剤群での腎機能関連事象の発現頻度は低く、かつALF群と大きな違いは認められておらず、重症度はすべて軽度であることから、影響は小さいものと考えられた。なお、一般に高カルシウム血症により急性腎不全があらわれる可能性があることを、類薬と同様に重大な副作用として注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。血中カルシウム増加を介した腎機能への影響が考えられており、臨床試験成績から、本剤群において、血中カルシウム増加が発現した場合には、発現しなかった場合に比べて腎機能関連事象の発現頻度が高くなる傾向が認められている。よって、定期的に血中カルシウムのモニタリングを行う旨を注意喚起するとともに、製造販売後

調査において腎機能障害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。3つの国内臨床試験（前期第II相試験、後期第II相試験、第III相試験）における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況を表19及び表20に示す。肝機能関連の臨床検査値異常については、後期第II相試験では、0.75 μg以上の投与群で発現頻度が高くなる傾向が認められ、0.75 μg群の1例では中等度の血中アルカリホスファターゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、軽度のLDH、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、薬剤性肝障害の可能性を指摘された。一方、前期第II相試験では、発現頻度と本剤投与量の間に一定の傾向は認められず、第III相試験では、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現頻度が比較的高かったものの、ALF群と大きく発現頻度は異ならなかった。以上より、薬剤性の肝障害の発現に一定の注意を払う必要はあるものの、本剤の肝機能に対する影響は臨床的に問題にならないと考えられる。

表 19　肝機能障害に関連する有害事象の発現状況
（いずれかの投与群で発現頻度が 1 %以上の事象、前期第 II 相試験）

	前期第 II 相試験			
	0.25 μg 群（n=28）	0.5 μg 群（n=28）	0.75 μg 群（n=26）	1.0 μg 群（n=26）
すべての有害事象	71.4（20）	78.6（22）	76.9（20）	80.8（21）
臨床検査	21.4（6）	17.9（5）	23.1（6）	15.4（4）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0（0）	3.6（1）	0.0（0）	3.8（1）
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0.0（0）	0.0（0）	3.8（1）	3.8（1）
血中ビリルビン増加	3.6（1）	3.6（1）	0.0（0）	0.0（0）
血中乳酸脱水素酵素増加	10.7（3）	10.7（3）	15.4（4）	7.7（2）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0（0）	3.6（1）	3.8（1）	3.8（1）
血中アルカリホスファターゼ増加	7.1（2）	7.1（2）	7.7（2）	3.8（1）

発現頻度%（発現例数）　MedDRA version 8.0 に読み替えて集計

表 20　肝機能障害に関連する有害事象の発現状況
（いずれかの投与群で発現頻度が 1 %以上の事象、後期第 II 相試験及び第 III 相試験）

	後期第 II 相試験				第 III 相試験	
	プラセボ群（n=53）	0.5 μg 群（n=55）	0.75 μg 群（n=55）	1.0 μg 群（n=56）	本剤群（n=528）	ALF 群（n=526）
すべての有害事象	86.8（46）	87.3（48）	90.9（50）	94.6（53）	98.5（520）	98.5（518）
肝胆道系障害	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	3.0（16）	3.0（16）
肝機能異常	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	1.7（9）	1.9（10）
肝障害	0.0（0）	1.8（1）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
臨床検査	11.3（6）	1.8（1）	9.1（5）	1.8（1）	4.5（24）	6.8（36）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0（0）	1.8（1）	3.6（2）	1.8（1）	0.4（2）	0.6（3）
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1.9（1）	1.8（1）	5.5（3）	1.8（1）	0.2（1）	0.8（4）
血中ビリルビン増加	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.2（1）	0.4（2）
血中乳酸脱水素酵素増加	0.0（0）	1.8（1）	1.8（1）	0.0（0）	0.2（1）	0.6（3）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.9（1）	0.0（0）	7.3（4）	1.8（1）	3.4（18）	3.4（18）
血中アルカリホスファターゼ減少	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.2（1）	0.0（0）
血中アルカリホスファターゼ増加	7.5（4）	0.0（0）	5.5（3）	1.8（1）	1.5（8）	2.5（13）

発現頻度%（発現例数）　後期第 II 相試験は MedDRA/J version 6.0、第 III 相試験は MedDRA/J version 8.0 を使用

機構は、以下のように考える。臨床試験の本剤群における肝機能関連の臨床検査値異常の発現状況は、ALF投与時と特段の違いは認められないものの、後期第II相試験において本剤0.75 μg群に薬剤性肝障害が疑われる症例が認められたこと、ALFでは肝機能障害が重大な副作用とされていることから、本剤も既存の活性型ビタミンD_3製剤と同様に、肝機能障害の発現に注意する必要があり、さらに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。

6）　悪性腫瘍

申請者は、以下のように説明している。悪性腫瘍は、臨床試験（前期第II相試験、後期第II相試験及び第III相試験）で本剤を投与された被験者の1.7 %（14/802例）に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。各試験での発生状況については、前期第II相試験では認められず、後期第II相試験ではプラセボ群1.9 %（1/53例：胃癌）、0.5 μg群0.0 %（0/55例）、0.75 μg群1.8 %（1/55例：乳癌）、1.0 μg群3.6 %（2/56例：膵癌、非ホジキンリンパ腫、各1例）に認められた。第III相試験では本剤群2.1 %（11/528例）、ALF群3.0 %（16/526例）に認められ、内訳は、本剤群では胃癌4例、乳癌、食道癌、各2例、結腸癌、転移性結腸癌、悪性黒色腫、各1例で、ALF群では胃癌2例、乳癌、膵癌、結腸癌、転移性結腸癌、ボーエン病、基底細胞癌、小腸癌、上咽頭癌、胆管癌、胆嚢癌、尿道癌、肺の悪性新生物、肺腺癌、膀胱癌、各1例であり、両群で発生頻度及び事象の種類に特段の違いは認められなかった。一方、非臨床試験（ラットがん原性試験）において、本剤投与中に腫瘍（腺腫及び癌）の発生頻度の増加が認められており、持続的な血中カルシウム高値が関連したと考えられることから、ヒトにおいても長期にわたる高カルシウム血症を避ける必要があると考えるが、本剤投与中は血中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症が認められた場合には直ちに休薬するよう注意喚起することで、高カルシウム血症の長期間の持続を避けることは可能と考え

る。

機構は、本剤は長期投与される可能性が高いことから、高カルシウム血症の長期間の持続を避けるよう、適切な血中カルシウム値のモニタリングを行うよう注意喚起するとともに、製造販売後調査において、悪性腫瘍に関して情報収集する必要があると考える。

7） 心血管系疾患

機構は、心電図の測定が行われた臨床試験（6CI2、6LI2、ED-71T-103、ED-110JP、ED-111JP、ED-112JP、ED-113JP、ED008JP、ED-301JP）において、臨床的に問題となる所見は認められていないことを確認した。また、第III相試験における心臓障害及び血管障害（器官別大分類）の有害事象の発現状況については、心臓障害の有害事象の発現頻度は本剤群5.9 %（31/528例）、ALF群4.4 %（23/526例）、血管障害の発現頻度は本剤群10.2 %（54/528例）、ALF群10.3 %（54/526例）と、両群で発現頻度に大きな違いは認められず、かつ発現した事象についても特段の違いはみられないことを確認した。

（4）効能・効果について

機構は、「（1）本剤の臨床的位置付けについて」の項で述べたように、第III相試験の結果、本剤の骨折予防効果が検証されたこと等により、本剤は骨粗鬆症治療薬の新たな選択肢になり得ると考えること、既存の活性型ビタミンD_3製剤が「骨粗鬆症」の効能・効果で承認されていることから、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすることに問題はないと考える。なお、男性患者における検討例数が少数であることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、男性患者における安全性及び有効性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える（「（2）有効性について2）骨折予防効果について③男性患者における有効性」の項を参照）。

（5）用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。用法については、健康成人男性を対象とした第I相反復投与試験において、本剤0.1 μg、0.25 μg、0.5 μg、1.0 μgのいずれの投与量においても1日1回反復投与により血中本薬濃度は定常状態に達しており、0.1～1.0 μgの投与量の範囲内で線形であり、1.0 μg投与時の$t_{1/2}$は39.9～65.3時間であった。骨粗鬆症患者を対象とした前期第II相試験（0.25 μg、0.5 μg、1.0 μg、1日1回24週間投与）及び後期第II相試験（0.5 μg、0.75 μg、1.0 μg 、1日1回48週間投与）において、いずれの投与群でも血清中の本薬濃度はそれぞれ投与開始8週後、12週後に定常状態に達しており、本剤1日1回経口投与で蓄積や酵素誘導等はなく濃度が維持できると考えられた。また、本剤を空腹時に投与した場合と食後に投与した場合での薬物動態に差は認められなかった。以上より、用法は「1日1回経口投与する」とした。

用量については、前期第II相試験の結果、24週時のL_{2-4}骨密度変化率に本剤0.25、0.5、0.75又は1.0 μg/日で用量反応性が示唆されたが、カルシウム関連事象の発現頻度が用量依存的に高い傾向が認められ、1.0 μg/日を超える投与量では高カルシウム血症が危惧されたことから、

本剤の臨床有効用量範囲は0.5～1.0 μg/日であると推定された。後期第II相試験において、48週時のL_{2-4}骨密度の変化率は用量依存的に増加し、プラセボ群と1.0 μg群、プラセボ群と0.75 μg群、プラセボ群と0.5 μg群の間にそれぞれ有意差が認められた（表9）。48週時の大腿骨近位部骨密度の変化率も用量依存的に増加し、プラセボ群と1.0 μg群、プラセボ群と0.75 μg群の間にそれぞれ有意差が認められた（p=0.010、p=0.024、Williamsの多重比較法）。一方、カルシウム関連事象の発現頻度は用量依存的に高く、1.0 μg群で最も発現頻度が高かった。よって、本剤の推奨用量は0.75 μg/日であると考え、第III相試験において非外傷性新規椎体骨折予防効果を検討したところ、ALF 1.0 μg群に対する本剤0.75 μg群の優越性が検証された。カルシウム関連事象の発現頻度はALF群より本剤群で高かったが、重症度は軽度であり、血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加以外の有害事象の発現状況は両群で特段の違いはみられなかった。以上より、本剤の臨床推奨用量は0.75 μg/日であると判断した。

0.5 μg/日への減量については、活性型ビタミンD_3のカルシウム代謝調節作用は個体により反応性が異なることから、既存の活性型ビタミンD_3製剤であるALF、CALでは、sCa値の推移により投与量の調節が可能な用法・用量が設定されている。よって、本剤の0.75 μg/日投与に対する反応性が高い患者では0.5 μg/日に減量することにより、血中カルシウム又は尿中カルシウムを正常範囲内に維持しつつ、骨密度増加効果を維持できるものと考えられた。

したがって、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75μgを経口投与する。ただし、症状により適宜0.5 μgに減量する。」と設定した。

機構は、以下のように考える。臨床試験の成績から、0.75 μg/日を維持用量とすることは妥当と考える。なお、カルシウム関連事象及び腎機能関連事象の発現頻度が本剤0.75 μg群でALF群より高い傾向がみられているが、適切なモニタリングを行い、また、症状により適宜0.5 μg/日へ減量する、あるいは高カルシウム血症を起こした場合は直ちに休薬し、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に0.5 μg/日に減量して投与を再開することで対応可能と考える。本剤0.5 μg/日の有効性については、「(2) 有効性について 3) 本剤0.5 μgの有効性」の項で述べたように、後期第II相試験におけるL_{2-4}骨密度変化率の結果（表9）から、0.5 μg投与時のL_{2-4}骨密度増加効果は0.75 μgよりやや小さいものの示されていると考える。しかしながら、骨粗鬆症治療における主目的は骨折の予防であること、骨密度の増加の程度と骨折予防効果との関係は検証的試験の成績により判断されるべきと考えること、第III相試験において骨折予防効果を検討する目的で設定され、骨折予防効果が検証された本剤の用量は0.75 μg/日のみであること等から、本剤0.5 μg/日を0.75 μg/日と同様に骨折予防効果が期待できる維持用量とみなすことはできないと考える。

以上より、本剤0.5 μg/日は、本剤0.75 μg/日投与時にカルシウム関連事象を発現した場合等で減量が必要になった際に使用することは可能と考えるが、本剤0.5 μg/日の骨折予防効果が確認されていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において0.5 μg/日を長期間にわたり漫然と投与することを避ける旨の注意喚起を行う必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者に対する本剤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。第III相試験における投与開始前（仮登録時）のCLcr値別の有害事象の発現頻度を表21に示す。「(3) 安全性について1) 血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加」の項でも述べたように、本剤群及びALF群において、投与開始前のCLcr値が低い層ほど血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度が増加する傾向が認められた。

表 21　有害事象の発現状況（仮登録時の CLcr 値別、第 III 相試験）

	本剤群			ALF 群		
	仮登録時の CLcr 値（mL/min）					
	60 以上 (n=60)	30 以上 60 未満 (n=455)	30 未満 (n=13)	60 以上 (n=71)	30 以上 60 未満 (n=436)	30 未満 (n=19)
すべての有害事象	100.0（60）	98.5（448）	92.3（12）	100.0（71）	98.2（428）	100.0（19）
重篤な有害事象	15.0（9）	21.1（96）	38.5（5）	16.9（12）	25.7（112）	52.6（10）
投与中止に至った有害事象	3.3（2）	5.9（27）	15.4（2）	2.8（2）	7.6（33）	26.3（5）
減量を要した有害事象	3.3（2）	2.9（13）	0.0（0）	1.4（1）	1.8（8）	15.8（3）
カルシウム関連事象	26.7（16）	38.0（173）	46.2（6）	16.9（12）	25.7（112）	47.4（9）
血中カルシウム増加	18.3（11）	21.1（96）	30.8（4）	14.1（10）	11.9（52）	47.4（9）
尿中カルシウム増加	18.3（11）	26.4（120）	30.8（4）	5.6（4）	17.2（75）	15.8（3）
腎機能関連事象	0.0（0）	3.1（14）	15.4（2）	0.0（0）	1.4（6）	10.5（2）
肝機能関連事象	3.3（2）	4.4（20）	15.4（2）	15.5（11）	5.0（22）	15.8（3）

発現頻度%（発現例数）
腎機能関連事象：血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害を含む
肝機能関連事象：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ減少を含む

腎機能への影響については、第III相試験の投与開始前のCLcr値が30 mL/min未満の被験者13例における投与開始後のCLcr値（平均値）の推移を検討したところ、投与開始前の平均値は27.16 mL/min、2週時～144週時までの平均値の範囲は23.69～28.09 mL/minであり、投与期間中に大きな変動は認められなかった。

機構は、申請者が販売している既承認の活性型ビタミンD_3製剤（ALF及びCAL）の製造販売後調査等に基づき、腎機能障害患者に活性型ビタミンD_3製剤を投与した際の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ALFについては、使用成績調査（1980年10月25日から1986年10月24日まで実施）において収集された8093例のうち、対象疾患が慢性腎不全（透析及び保存期の患者を含む）症例は1279例であり、副作用は47例（3.67 %）に59件発現した。発現した副作用47例のうち22例（46.8 %）が皮膚症状（すべてそう痒感）、14例（29.8 %）が消化器症状（嘔気、胃腸障害等）であり、その他石灰沈着（6例）、結膜充血（1例）等が報告された。臨床検査値異常として高カルシウム血症と記載された症例が23例あり、このうち、副作用が報告されたのは、そう痒3例、そう痒・嘔気1例であった。腎機能障害関連の副作用、尿路結石の報告はなかった。肝機能障害関連の副作用として、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇（各3例）が報告された。

CALについては、使用成績調査（1985年11月5日から1991年11月4日まで実施）において収集された3270例のうち、対象疾患が慢性腎不全であった症例は970例（うち透析957例）であり、副作用は14例（1.44 %）に24件発現した。各副作用の発現状況は対象疾患別に分類表示されていないが、主治医により「副作用及び臨床検査値異常」と判定された高カルシウム血症29例のほとんどは慢性腎不全に対する投与例であった。

以上の結果から、慢性腎不全患者を含む腎機能障害患者に活性型ビタミンD_3製剤を投与した際には、腎機能障害を有しない患者に投与した場合と比較して高カルシウム血症の発現頻度が増加する可能性があるため、添付文書の慎重投与の項に、腎障害のある患者を高カルシウム血症のおそれのある患者として記載して注意喚起を行うとともに、腎機能障害を有する患者に対する製造販売後調査を行う予定である。なお、腎機能障害、尿路結石、肝機能障害関連の副作用及び重篤な副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。臨床試験では、CLcr値が30 mL/min未満の重度の腎機能障害を有する被験者が少なく、十分な検討が行われていない。また、第III相試験の結果、CLcr値が30 mL/min以上60 mL/min未満の中等度の腎機能障害を有する被験者において、本剤群ではALF群よりカルシウム関連事象の発現頻度が高いこと、腎機能障害患者に本剤を投与した場合は、高カルシウム血症のリスクが高まると推測されている（「安全性について　1）　血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加」の項を参照）。以上を踏まえ、腎障害のある患者を慎重投与とし、製造販売後調査において引き続き情報収集するとの申請者の対応は適切と考えるが、その具体的な内容については、申請者にさらなる検討を求めているところである。

2）　肝機能障害患者

機構は、臨床薬理試験（ED-301JP）では、軽度又は中等度肝機能障害患者10例に本剤0.75 μgを単回経口投与した結果、有害事象が3例6件に認められたが、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はなく、いずれも治験薬との因果関係は否定されていることを確認した。

一方、第III相試験での有害事象の発現状況について、投与開始前での肝胆道系障害（器官別大分類）の合併症の有無別に検討した結果（表22）、腎機能関連事象及び肝機能関連事象の発現頻度については、合併症の有無で特段の違いがみられていないが、尿中カルシウム増加の発現頻度は、本剤群において合併症なしの層と比べて合併症ありの層でやや高い傾向が認められた。肝臓が本剤の消失に関与する主要な臓器であることを踏まえると、製造販売後調査において、肝機能障害患者における安全性を確認するとの申請者の対応は適切と考える。

表 22　有害事象の発現状況（投与開始前の肝胆道系障害（器官別大分類）合併の有無別、第 III 相試験）

	本剤群		ALF 群	
	合併症あり（n=69）	合併症なし（n=459）	合併症あり（n=54）	合併症なし（n=472）
すべての有害事象	100.0（69）	98.3（451）	98.1（53）	98.5（465）
重篤な有害事象	21.7（15）	20.7（95）	27.8（15）	25.2（119）
投与中止に至った有害事象	2.9（2）	6.3（29）	1.9（1）	8.3（39）
減量を要した有害事象	1.4（1）	3.1（14）	5.6（3）	1.9（9）
カルシウム関連事象	43.5（30）	35.9（165）	29.6（16）	24.8（117）
血中カルシウム増加	23.2（16）	20.7（95）	16.7（9）	13.1（62）
尿中カルシウム増加	33.3（23）	24.4（112）	16.7（9）	15.5（73）
腎機能関連事象	1.4（1）	3.3（15）	1.9（1）	1.5（7）
肝機能関連事象	7.2（5）	4.1（19）	7.4（4）	6.8（32）

発現頻度%（発現例数）

3）　高齢者

機構は、第III相試験での有害事象の発現状況を年齢別に検討したところ（表23）、本剤群において、75歳以上の層では65歳未満の層及び65歳以上75歳未満の層に比べて血中カルシウム増加の発現頻度が高い傾向がみられており、また、同様に、75歳以上の層では65歳未満の層及び65歳以上75歳未満の層に比べて重篤な有害事象、腎機能関連事象及び肝機能関連事象の発現頻度が高い傾向がみられた。本剤の投与対象は比較的高年齢の患者と考えられること、本剤は長期投与される可能性が高いこと、一般に高齢者は生理機能が低下していること等から、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集するのみではなく、高齢者に投与する場合は副作用の発現に注意する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

表 23　有害事象の発現頻度（投与開始前の年齢別、第 III 相試験）

	本剤群			ALF 群		
	65 歳未満（n=65）	65 歳以上 75 歳未満（n=265）	75 歳以上（n=198）	65 歳未満（n=74）	65 歳以上 75 歳未満（n=263）	75 歳以上（n=189）
すべての有害事象	98.5（64）	98.5（261）	98.5（195）	98.6（73）	98.9（260）	97.9（185）
重篤な有害事象	13.8（9）	18.5（49）	26.3（52）	16.2（12）	20.9（55）	35.4（67）
投与中止に至った有害事象	9.2（6）	4.9（13）	6.1（12）	6.8（5）	6.8（18）	9.0（17）
減量を要した有害事象	3.1（2）	2.3（6）	3.5（7）	0.0（0）	1.9（5）	3.7（7）
カルシウム関連事象	30.8（20）	37.0（98）	38.9（77）	25.7（19）	22.1（58）	29.6（56）
血中カルシウム増加	18.5（12）	18.9（50）	24.7（49）	13.5（10）	11.8（31）	15.9（30）
尿中カルシウム増加	23.1（15）	26.4（70）	25.3（50）	14.9（11）	13.3（35）	19.0（36）
腎機能関連事象	0.0（0）	2.6（7）	4.5（9）	0.0（0）	0.4（1）	3.7（7）
肝機能関連事象	3.1（2）	4.2（11）	5.6（11）	9.5（7）	7.2（19）	5.3（10）

発現頻度%（発現例数）

4）　妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦

申請者は、以下のように説明している。非臨床試験成績において、ラット胎児器官形成期試験では胎児の骨格異常の増加及び出生児の腎臓の変化等が、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で出生児の腎臓の変化等が、授乳期ラットを用いた試験では本剤が乳汁中へ移行することが報告されている。一方、国内臨床試験（前期第II相試験、後期第II相試験及び第III相試験）では、女性被験者を閉経後の原発性骨粗鬆症患者に限定したため、妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦に対する本剤の安全性に関する情報は得られてい

ない。よって、添付文書では、「妊婦又は妊娠可能な女性には投与しないこと」、「授乳中の女性には投与しないこと」を記載し、妊婦、妊娠可能な女性又は授乳婦への本剤投与は禁忌とした。

機構は、以下のように考える。生殖発生毒性試験で認められた所見が既存の活性型ビタミンD_3と異なることから（「(iii) 毒性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）類薬との毒性プロファイルの相違について」の項を参照)、妊婦等に対する本剤のリスクは既存の活性型ビタミンD_3製剤よりも高いと判断されていることに特段の問題はないと考えるが、その相違について、添付文書のみではなく医療機関向け資材等によっても適切に情報提供する必要があると考える。なお、注意喚起の具体的な記載内容については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査について

機構は、本剤の製造販売後調査計画案について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の使用実態下における投与時の安全性情報の収集及び有効性の確認を目的として、調査予定症例数 2000 例、観察期間 1 年間（最長）の使用成績調査を実施する予定である。本調査において、高カルシウム血症の発現状況、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び高齢者に対する安全性を確認する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤に関しては、既存の活性型ビタミン D_3 製剤よりも高い頻度で血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加が認められていることから、製造販売後調査における重点項目として情報収集する必要があると考える。また、尿路結石、胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍についても情報収集する必要があると考える。以上に加えて、男性における安全性及び有効性の情報収集については、申請者にさらなる検討を求めているところであり、調査方法等については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、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（5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の実施医療機関において治験の実施に係る業務の一部（骨密度測定等）委託に関する契約の不備、原資料の一部（治験薬管理表等）が保存されていない事例が認められた。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、本剤の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考える。本剤は骨折予防効果について既承認類薬に対する優越性が検証された活性型ビタミン D_3 製剤として、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、血中カルシウム及び尿中カルシウムのモニタリング、高カルシウム血症のリスクが高い患者、尿路結石を有する患者及び尿路結石の既往のある患者に対する注意喚起、製造販売後調査計画については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。なお、血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加、尿路結石、胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍の発現状況並びに腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び高齢者に対する安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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、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 11 月 4 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　エディロールカプセル 0.5 μg、同カプセル 0.75 μg
［一　般　名］　エルデカルシトール
［申 請 者 名］　中外製薬株式会社
［申請年月日］　平成 21 年 10 月 22 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。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 安全性について

1）血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加

機構は、本剤群では ALF 群より血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度が高いこと、高カルシウム血症の持続による腎機能障害の発現、悪性腫瘍発生リスクの懸念（「審査報告（1）＜審査の概略＞（3）安全性について 1）血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加」、「同 4）腎機能障害」及び「同 6）悪性腫瘍」の項を参照）があることから、高カルシウム血症のリスクが高い患者について具体的に情報提供を行い、血中カルシウムの定期的なモニタリングを行う旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において、血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加に関して情報収集する必要があると考えた。また、本剤の投与初期は血中カルシウム増加の発現頻度が若干高い傾向がみられることから（表 17 及び表 18）、投与初期には頻回に血中カルシウムを測定することが適切と考えた。以上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、血中カルシウムの定期的なモニタリングを行う旨及び慎重投与に該当する患者に対しては投与初期に血中カルシウムを 6 ヵ月毎よりも頻回に測定する旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書において、本剤投与中は血清カルシウムを定期的（3～6 ヵ月に 1 回程度）に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置

を行う旨、高カルシウム血症のおそれのある患者（腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等）では、投与初期に頻回に血清カルシウムを測定し注意する旨を注意喚起する。

機構は、回答を了承した。

2）尿路結石

機構は、3 つの国内臨床試験（前期第 II 相試験、後期第 II 相試験及び第 III 相試験）では尿路結石を有する患者及び尿路結石の既往のある患者が除外されており、これらの患者に対する安全性が検討されていないこと、第 III 相試験において少数ではあるものの尿路結石が新たに発現していること、尿中カルシウム増加の発現頻度が本剤群で ALF 群より高く、特に投与開始早期での発現頻度が高い傾向がみられること、尿路結石の発現頻度は尿中カルシウム増加ありの場合で若干高い傾向が認められていること等を踏まえると、尿路結石の発現に対して注意喚起を行うのみでなく、定期的な尿中カルシウム測定等により高カルシウム尿症の発現に注意する旨、尿路結石を有する患者及び尿路結石の既往のある患者に対しては慎重投与とする旨の注意喚起を行い、製造販売後調査において、尿路結石を有する患者での安全性、本剤長期投与時の尿路結石の発現状況に関して情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、医療現場において本剤が投与される患者すべてに対して尿中カルシウムの測定を頻回に行うことは困難であること、尿中カルシウムはばらつきの大きい指標であり、測定することの臨床的意義が必ずしも明確ではないこと等から、尿路結石の既往があるなど尿路結石の懸念のある場合に限り尿中カルシウムを定期的に測定する旨の注意喚起を行う方が適切ではないかとの意見が述べられた。

以上を踏まえ、機構は、尿路結石を有する患者及び尿路結石の既往のある患者に対しては慎重投与とするとともに、これらの患者においては定期的な尿中カルシウム測定を行い、高カルシウム尿症がみられた場合には本剤を減量あるいは休薬して適切な処置を行う旨を添付文書に記載して注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、尿路結石を有する患者及びその既往歴のある患者を慎重投与とし、そのような患者においては、尿中カルシウムを測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行う旨を添付文書において注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(2) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすること、本剤の男性患者における検討例数が少数であることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、男性患者における安全性及び有効性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ、機構は、男性患者に関する注意喚起について、申請者に対応を求めた。

申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、男性患者における安全性及び有効性は確立していない旨を注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 用法・用量について

機構は、本剤 0.5 μg/日は、本剤 0.75 μg/日投与時にカルシウム関連事象を発現した場合等で減量が必要になった際に使用することは可能と考えるが、本剤 0.5 μg/日の骨折予防効果が確認されていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において 0.5 μg/日を長期間にわたり漫然と投与することを避ける旨の注意喚起を行う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、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、0.5 μg/日投与による骨折予防効果は確立していない旨及び 0.5 μg/日で漫然と投与せず、0.75 μg/日への増量又は他剤による治療への変更を考慮する旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 1 日 1 回 0.5 μg 投与による骨折予防効果は確立していないため、漫然と投与を継続せず、患者の状態に応じ、1 日 1 回 0.75 μg への増量又は他剤による治療への変更を考慮する旨を注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(4) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者が慎重投与の対象である「高カルシウム血症のおそれのある患者」の中に含まれていることについて、高カルシウム血症により腎機能障害が悪化することから、腎機能障害患者をよりリスクの高い対象と考え、慎重投与の項に「腎機能障害のある患者（高カルシウム血症のおそれがある）」と独立して記載することが適切と判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、慎重投与の項において、高カルシウム血症のおそれのある患者として、腎機能障害のある患者、悪性腫瘍のある患者、原発性副甲状腺機能亢進症の患者等を記載し注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

2) 肝機能障害患者

機構は、臨床薬理試験（ED-301JP）では重度の肝機能障害患者は検討されていないこと、肝臓が本剤の消失に関与する主要な臓器であることを踏まえると重度の肝機能障害患者を慎重投与とすることが適切と考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、重度の肝機能障害のある患者を慎重投与とする旨を回答した。

機構は、回答を了承した。

3) 妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦

機構は、本剤と既存の活性型ビタミン D_3 製剤における生殖発生毒性試験結果及びそれらの

添付文書における注意喚起の比較だけではなく他の既承認薬剤とも比較した上で、本剤の妊産婦に対する注意喚起の記載が妥当であるか再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の承認申請時には、生殖発生毒性試験における毒性所見の程度及び安全域の比較により、本剤は他の活性型ビタミン D_3 製剤よりも強い注意喚起が必要と考え、「妊娠可能な女性」を禁忌とした。しかしながら、本剤よりも重篤な催奇形性が報告されている薬剤の添付文書における禁忌の記載内容、医療現場において予想される本剤の投与対象、生殖発生毒性がみられるビスホスホネート系薬剤では妊娠する可能性のある婦人に対して、ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起がなされているもとで使用されている実態等を踏まえると、治療上の有益性が危険性を上回る場合には、妊娠していないことを確認し、適切な避妊をすることで、妊娠する可能性のある婦人に対して本剤を投与することは可能と考えた。したがって、「妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦」を禁忌とし、妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨、やむを得ず投与する場合には妊娠していないことを確認する旨、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせる旨及び本剤投与中に妊娠が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止する旨を注意喚起する。

機構は、妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦に対する申請者の対応に特段の問題はないと考えた。この機構の判断は専門委員に支持された。

(5) 製造販売後調査について

機構は、以下のように考えた。本剤に関しては、既存の活性型ビタミン D_3 製剤よりも高い頻度で血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加が認められていることから、製造販売後調査における重点項目としてそれらに関して情報収集する必要があると考えた。また、尿路結石、胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍、男性における安全性及び有効性に関しても情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後調査計画について、再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因、男性患者の安全性及び有効性、高カルシウム血症の発現状況を把握するため、予定症例数 3000 例（うち男性 180 例）、観察期間 1 年間（女性）又は 3 年間（男性）の使用成績調査を実施する。なお、高カルシウム血症の発現状況及び関連する検査値（血清カルシウム値及び尿中カルシウム値）の異常変動の発現状況、男性患者における安全性及び有効性を重点調査項目とする。尿路結石、胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍等の安全性については、安全性評価項目として情報収集する。また、腎機能障害、肝機能障害を有する患者や高齢者における安全性、併用薬の使用状況（薬剤名、併用理由、用法・用量及び投与期間等）及びそれらの薬剤との併用時における有効性及び安全性については、有効性評価項目（骨所見）、安全性評価項目として情報収集する。

機構は、以下のように考える。本剤は、日本人を対象に骨折予防効果を検証するための 3 年

間の第 III 相試験が実施されており、女性患者における本剤の長期投与時の有効性及び安全性に関する情報は一定程度集積されていることから、女性患者における観察期間を 1 年間と設定することは予定症例数（2800 例超）も勘案すると受け入れ可能と考える。一方、男性患者に関しては第 III 相試験における症例数が限られており、より長期間投与した際の有効性及び安全性に関する情報収集が必要と考えることから、観察期間を女性患者より長期間の 3 年間と設定することは妥当と考える。男性患者の予定症例数（180 例）については、骨粗鬆症患者全体における男性患者の割合が低いことを踏まえると、大きな問題はないと考える。以上を踏まえ、回答を了承した。

Ⅲ．審査報告（1）の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
7	14	平均値±[redacted]SD	平均値±[redacted]SD
31	19	明かな	明らかな
45	表 7 0.5μg 群の 血清中 OC	9.144±72.970	9.144±71.970

Ⅳ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、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］　骨粗鬆症

［用法・用量］　通常、成人にはエルデカルシトールとして 1 日 1 回 0.75 μg を経口投与する。ただし、症状により適宜 1 日 1 回 0.5 μg に減量する。