

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①リカルボン錠50mg、②ボノテオ錠50mg
[一 般 名] ミノドロロン酸水和物
[申 請 者] ①小野薬品工業株式会社、②アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成22年9月10日

[審 議 結 果]

平成 23 年 6 月 1 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、再審査期間は平成 29 年 1 月 20 日までとし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 23 年 5 月 13 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]	①リカルボン錠 50 mg、②ボノテオ錠 50 mg
[一 般 名]	ミノドロン酸水和物
[申 請 者 名]	①小野薬品工業株式会社、②アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中にミノドロン酸水和物 50 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 (8) 剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 5 月 13 日

[販 売 名] ①リカルボン錠 50 mg、②ボノテオ錠 50 mg
[一 般 名] ミノドロン酸水和物
[申 請 者 名] ①小野薬品工業株式会社、②アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 10 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、胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎等を含めた長期使用時の安全性、腎機能障害患者における安全性、男性骨粗鬆症患者における有効性及び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、成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を 4 週に 1 回、起床時に十分
量（約 180 mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤
の経口摂取も避けること。

審査報告 (1)

平成 23 年 4 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①リカルボン錠 50 mg、②ボノテオ錠 50 mg
[一 般 名]	ミノドロン酸水和物
[申 請 者 名]	①小野薬品工業株式会社、②アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中にミノドロン酸水和物 50 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を月 1 回、起床時に十分量(約 180 mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

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

ミノドロン酸水和物(以下、「本薬」、本薬を含有する製剤を「本剤」)は、山之内製薬株式会社(現アステラス製薬株式会社)により創製されたビスホスホネート系化合物であり、本邦において、1回 1 mg、1日 1回連日投与製剤であるリカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg が骨粗鬆症を効能・効果として 2009 年 1 月に承認されている。

経口ビスホスホネート系薬剤においては、1日 1回連日投与製剤及び週 1回間歇投与製剤が既に本邦で上市されている(本薬については 1日 1回連日投与製剤のみ)が、服薬方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等による治療継続率及び服薬率の低下が問題視されていることから(松本浩他. 医薬ジャーナル 2004; 40: 2781-2787)、服薬回数を月 1回に減らすことにより、これらの問題点を改善する 1つの選択肢になり得るとして、本邦において月 1回¹間歇投与製剤の開発が行われた。

今般、既承認の 50 倍量に相当する 50 mg 月 1回投与における有効性及び安全性が確認されたとして、本剤(50 mg 錠)に係る医薬品製造販売承認申請が行われた。

なお、2011 年 3 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

¹ 本審査報告書において、「月 1回」は 30~31 日に 1回を意図し、「4 週に 1回」は 28 日に 1回を意図している。用法・用量に関しては、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項を参照。

原薬であるミノドロン酸水和物は、アステラスファーマケミカルズ株式会社により原薬等登録原簿に MF 登録番号 218MF10406 として登録されており、既承認の「リカルボン錠 1 mg」（承認番号 22100AMX00390000）及び「ボノテオ錠 1 mg」（承認番号 22100AMX00391000）の原薬と同一である。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤及びコーティング剤により構成されるごくうすい赤色のだ円形のフィルムコーティング錠であり、申請製剤は原薬を 50 mg 含有する。包装形態は、PTP（ポリ塩化ビニル/アルミニウム）包装とされている。

製剤であるリカルボン錠 50 mg は [] 株式会社（第 [] ～第 []、第 [] 工程）、[]（第 [] 工程）及び [] 株式会社（第 []、第 [] 工程）、ボノテオ錠 50 mg は [] 株式会社（第 [] ～第 []、第 [] ～第 [] 工程）及び []（第 [] 工程）により製造される。リカルボン錠 50 mg の製造工程は、第一工程（ [] ）、第二工程（ [] ）、第三工程（ [] ）、第四工程（ [] ）、第五工程（ [] ）、第六工程（ [] ）、第七工程（PTP 包装、表示）及び第八工程（保管、試験）からなる。ボノテオ錠 50 mg の製造工程は、第一工程（ [] ）、第二工程（ [] ）、第三工程（ [] ）、第四工程（ [] ）、第五工程（ [] ）、第六工程（ [] ）、第七工程（ [] ）及び第八工程（包装・表示・保管、試験）からなる。第 [] 工程から第 [] 工程はリカルボン錠 50 mg とボノテオ錠 50 mg で同様であり、また、いずれの製剤についても第 [] 工程及び第 [] 工程が重要工程とされている。

製剤の開発過程におけるリスク分析による評価の結果、[] の [] が製剤の [] に影響することが確認され、重点的にリスクコントロールすべきと判断されたことから、第 [] 工程では [] が管理されている。また、[]、[] 及び [] が [] に影響を与えると判断されたが、[] は [] への影響を考慮し管理されること、[] については、有意に影響を与えると評価されたもののその変動の範囲は品質として問題のない範囲であったことから、第 [] 工程では [] の [] 及び [] のみが管理されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、製剤均一性（液体クロマトグラフィー（HPLC））、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び含量（HPLC）が設定されている。また、規格には設定されていないが、純度試験（類縁物質（HPLC））、乾燥減量及び微生物限度についても検討されている。

製剤の安定性については、PTP 包装品 3 ロット（パイロットスケール）について、長期保存試験（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\pm 5\% \text{RH}$ 、18 ヶ月）及び加速試験（ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\% \text{RH}$ 、6 ヶ月）が実施され、性状、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、溶出性及び含量が測定項目とされた。また、1 ロット（パイロットスケール）について、苛酷試験（温度 [] $^{\circ}\text{C}$ 、ボトル容器（開放）、[] ヶ月）、湿度 [] $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、[] $\pm 5\% \text{RH}$ 、ボトル容器（開放）、[] ヶ月）、光 [D65 蛍光ランプ、シャーレ、総照度 [] 万 lux-h 及び総近紫外放射エネルギー [] $\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$]) が実施され、性状、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、溶出性及び含量が測定項目とされた。なお、長期保存試験では微生物限度も測定項目とされ、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の開始時のみ確認試験及び製剤均一性についても測定された。その結果、長期保存試験の 3 ヶ月時点、加速試験及び苛酷試験（湿度）の 1 ヶ月時点において乾燥減

量の増加、苛酷試験（温度）の1ヵ月時点において乾燥減量の減少が認められたものの、その後の変化は認められなかった。その他の試験項目について変化は認められなかった。

以上、長期保存試験（18ヵ月）及び加速試験において、ほとんど変化は認められなかったことから、製剤の有効期間は、PTP包装で室温保存するとき、30ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続される予定である。

<審査の概略>

機構は、[]（毎分 [] 回転）を申請製剤（本剤 50 mg）の溶出性の試験方法として設定したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。溶出試験について、[] の [] で使用している []（毎分 [] 回転）を本剤 50 mg に適用したところ、同一試料における個々の溶出率にばらつきが認められた。この原因を調査した結果、[] に各錠剤を [] した際の [] への [] の [] によって [] される場合があり、[] された錠剤では薬物の溶解が妨げられ溶出が遅くなることが示唆された。以上より、[] の [] の影響を受けることにより頑健性に欠ける [] を本剤に適用すると適切な品質管理を行えないと判断し、また、日本薬局方の技術情報におい [] f毎分 [] 回転）と並んで []（毎分 [] 回転）を優先適用するよう推奨されていることも踏まえ、本剤 50 mg の溶出性の試験方法として []（毎分 [] 回転）を選択した。

機構は、[] から [] へ変更することによる溶出性の評価の違いとその違いによるバイオアベイラビリティの評価に対する影響についても考慮する必要があると考え、溶出性の試験方法の妥当性について引き続き検討を求めているところである。

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、げっ歯類の骨粗鬆症モデル動物を用いて、4週に1回間歇経口投与と1日1回連日反復経口投与したときの骨密度及び骨強度並びに海綿骨の骨形態に対する作用が比較検討された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験については、リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mg の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

効力を裏付ける試験

ラット骨粗鬆症モデルにおける4週に1回の間歇経口投与での骨吸収抑制作用（4.2.1.1-1）

卵巣摘出（以下、「OVX」）雌性ラット（14週齢、各群15例）にOVXの12週間後から、間歇投与として本薬（0.2、1及び5 mg/kg/4週）が4週に1回52週間（計13回）、連日投与として本薬（0.006、0.03及び0.15 mg/kg/日）が1日1回52週間反復経口投与された。対照群、偽手術群及び本薬投与日以外の間歇投与群においては、溶媒（1.5 w/v%メチルセルロース水溶液）が経口投与された。投与終了の翌日に採取された大腿骨及び腰椎（L_{3,5}）の骨密度及び骨塩量が二重エネルギーX線吸収法（DXA法）により測定され、大腿骨骨幹部及び腰椎（L₅）の骨強度がそれぞれ3点折り曲げ法及び圧迫強度試験により測定された。また、血清中オステオカルシン（以下、「OC」）

及び尿中デオキシピリジノリン（以下、「DPD」）の測定並びに腰椎（L₄）の骨形態計測が行われた。

その結果、本薬群では間歇投与及び連日投与とも OVX による大腿骨及び腰椎の骨密度の減少が用量依存的に抑制され、本薬群の全ての用量で対照群と比べ骨密度が有意に増加した。また、本薬群では OVX による大腿骨及び腰椎の骨塩量の減少が用量依存的に抑制された。

大腿骨骨強度について、本薬群では間歇投与及び連日投与とも最大荷重及び極限強度が用量依存的に増加し、その増加は全ての用量で対照群と比べ有意であった。一方、エネルギー及び靱性については、連日投与の本薬群の全ての用量で対照群と比べ有意に増加したが、間歇投与の本薬群では用量依存的な増加を示したものの、エネルギーは 0.2 mg/kg/4 週群において、靱性は 0.2 及び 1 mg/kg/4 週群において有意な増加が認められなかった。

腰椎骨強度について、最大荷重及び極限強度は連日投与の本薬群では全ての用量で対照群と比べ有意に増加したが、間歇投与の本薬群では用量依存的な増加が認められたものの、0.2 及び 1 mg/kg/4 週群で有意な増加が認められなかった。エネルギー及び靱性については、間歇投与及び連日投与の本薬群で用量依存的に増加したものの、0.2 及び 1 mg/kg/4 週群並びに 0.006 mg/kg/日群で有意な増加が認められなかった。

大腿骨及び腰椎において、骨密度と骨強度には正の相関が認められた。

骨形態計測について、間歇投与及び連日投与の本薬群では腰椎の骨量及び骨梁幅が用量依存的に増加したが、骨梁幅は間歇投与の 0.2 及び 1 mg/kg/4 週群で対照群との間に有意な差は認められなかった。また、間歇投与及び連日投与の本薬群で対照群と比べ有意な骨梁数の増加、骨梁間隙の減少及び破骨細胞面、破骨細胞数、骨形成速度及び骨石灰化速度の減少が認められ、骨形成速度及び骨石灰化速度の減少は用量依存的であった。

尿中 DPD について、OVX による持続的な増加に対し、間歇投与及び連日投与の本薬群では全ての用量において用量依存的な減少が認められ、その減少は対照群と比べ有意であった。

血清中 OC について、OVX による有意な変化は認められなかったが、間歇投与及び連日投与の本薬群では全ての用量において用量依存的な減少が認められ、その減少は対照群と比べ有意であった。

投与終了時の腰椎における骨内の薬物濃度は、間歇投与の 0.2、1 及び 5 mg/kg/4 週群では、それぞれ 16.92、83.45 及び 469.8 ng/g であり、連日投与の 0.006、0.03 及び 0.15 mg/kg/日群では、それぞれ 20.85、96.57 及び 571.9 ng/g であった。

<審査の概略>

間歇投与の用量について

申請者は、1 日 1 回連日投与の 0.03 mg/kg/日以上用量で OVX ラットにおける骨密度の減少を偽手術群程度まで抑制することが示されており、同程度の総投与量となる 4 週に 1 回間歇投与の 1 mg/kg/4 週以上の用量において、ほぼ同程度の薬理効果が認められたと説明している。

機構は、本申請に際し実施されたラット骨粗鬆症モデルにおける 4 週に 1 回の間歇経口投与での骨吸収抑制作用試験（4.2.1.1-1）において、間歇投与と連日投与で総投与量が同程度となる用量間での腰椎骨強度及び骨組織の形態が検討された結果、連日投与の方がより低用量（0.006 mg/kg/日）から対照群との間に有意差が認められ、必ずしも結果の類似性が認められなかったことについて、

その理由を考察した上で、間歇投与の用量を連日投与の約 33 倍に設定したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験の間歇投与と連日投与で低用量投与群（0.2 mg/kg/4 週と 0.006 mg/kg/日）を比較すると、骨密度減少抑制作用は同程度であった。一方で、腰椎の形態計測において、0.006 mg/kg/日群と比べ 0.2 mg/kg/4 週群では破骨細胞数及び骨当たりの類骨量が高値、骨梁幅が低値を示した。この結果は、0.2 mg/kg/4 週群の海綿骨骨梁では骨吸収抑制作用が不十分で、構造が骨吸収による影響を受け、骨吸収が起こった部位で類骨が形成されたことを示しており、二次元的な骨密度測定では骨梁構造の細部の差異まで反映されなかったが、腰椎圧縮強度は 0.006 mg/kg/日群と比べて減少したものと考えられる。その理由として、0.2 mg/kg/4 週群では薬物の骨表面への分布が疎らになり、破骨細胞に対し本薬が十分に作用しない部分が生じたためと考えられる。一方、0.006 mg/kg/日群では、1 回投与量が低用量であっても投与頻度が増えることで、本薬が骨表面に広範に分布すると考えられる。すなわち、低用量では骨への本薬の分布の違いにより、腰椎骨強度及び骨組織の形態を示す指標において間歇投与と連日投与で類似性が認められなかったと考えられた。中用量（1 mg/kg/4 週と 0.03 mg/kg/日）及び高用量（5 mg/kg/4 週と 0.15 mg/kg/日）においては、全身の骨に薬物が高濃度に分布するため、投与頻度による影響が小さくなる。その結果、有意差が認められた項目に違いはあるものの、骨吸収抑制作用に基づく骨密度及び骨強度の改善の程度は同様であり、薬理効果の類似性が認められたと考えられる。当該試験では血漿中薬物濃度を測定していないが、リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg の審査時に評価された薬物動態試験において、ラットに本薬を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の最高濃度（以下、「 C_{max} 」）及び時間 0 から無限大まで外挿した濃度時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）は本薬の投与量にほぼ比例して増加し、1 mg/kg 投与時ではそれぞれ 10.56 ng/mL 及び 6.81 ng·h/mL であった。一方、閉経後女性に臨床用量である本剤 50 mg を食前投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 11.935 ng/mL 及び 38.68 ng·h/mL であった。これらの結果を比較すると、OVX ラットにおける有効用量である 1 mg/kg/4 週投与時には、臨床用量投与時と同程度の C_{max} 及び臨床用量投与時の約 1/5 倍の AUC_{inf} を示すと推測され、ラットにおいて本薬投与量と血漿中濃度の関係はほぼ線形を示すことを踏まえ、臨床用量における血漿中本薬濃度は OVX ラットで有効性を示す 1 mg/kg/4 週投与時の血漿中濃度と比べて同程度以上であると考えられた。したがって、ヒトと血漿中濃度の類似性が認められた中用量及び高用量で連日投与と間歇投与でほぼ同程度の骨吸収抑制作用が認められており、用量に応じた骨吸収抑制作用が認められていることから、連日投与の用量（0.006、0.03 及び 0.15 mg/kg/日）の 4 週間分に近似した約 33 倍量（0.2、1 及び 5 mg/kg/4 週）を間歇投与の用量とすることは妥当と考える。

機構は、間歇投与の中用量（1 mg/kg/週）において、連日投与と異なり腰椎骨強度（最大荷重）及び骨梁幅に対する作用が認められていないことから、連日投与と同程度の効果が得られる間歇経口投与の用量は約 33 倍量より高用量である可能性もあると考えられるが、用量依存的な骨吸収抑制作用が認められていることも踏まえ、本薬を 4 週に 1 回間歇経口投与したときの効力は示されていると考え、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の¹⁴C標識体をラットに反復経口投与したときの組織内分布が検討された²。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。その他の項目については、リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mgの製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

分布 (4.2.2.3-1)

非絶食雄性ラット (3例/時点) に本薬の¹⁴C標識体3 mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したとき、初回投与後1時間の組織内放射能濃度に対する21回投与後1時間の組織内放射能濃度の比は、気管、上腕骨及び肋骨で最も高く、初回投与後1時間値の17~23倍であり、他の組織³では初回投与後1時間値の8倍以内であった。また、21回投与後における消化管を除く各組織の組織内放射能濃度の最高値は、上腕骨及び肋骨で最も高く、次いで気管、腎臓、リンパ節、骨髄、肝臓、甲状腺、血液、脾臓、大動脈、副腎、肺、血漿、膵臓、皮膚、顎下腺、脂肪、心臓、胸腺、精巣、筋肉、小脳、大脳、眼球、脳下垂体⁴の順に高かった。

<審査の概略>

機構は、本申請に際し新たに提出された資料について特段の問題はないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、新たに間歇投与による反復投与毒性試験が実施された。その他の毒性試験項目については、リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mgの製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

反復投与毒性試験

ラット (26週試験相当) 及びイヌ (52週試験相当) における4週間隔の間歇反復経口投与毒性試験が実施された。その結果、主な毒性影響として、両動物種でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の増加、また、ラットで本薬の刺激性によると考えられる胃の変化、イヌでは血漿中カルシウムの減少に関連すると考えられる脳の空胞形成が認められた。イヌにおける無毒性量は20 mg/kg/4週と判断され、無毒性量での血漿中未変化体の曝露量は臨床用量での曝露量⁵の約9~12倍 (C_{max}) 及び約5~6倍 (AUC⁶) とされている。なお、ラットでは最低用量の2 mg/kg/4週において胃に対する影響が認められ、無毒性量は求められなかったが、リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mgの製造販売承認申請時に提出された1日1回投与による26週間反復経口投与毒性試験では胃に対する無毒性量が1 mg/kg/日であったことから、1回投与量として1 mg/kgの安全性は確認されていると判断されている。ま

² リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mgの審査において、ラットを用いた反復経口投与分布試験のデータの信頼性に疑義の可能性があったため、申請者が当該試験成績を申請資料より削除したことから、今般新たに試験が実施された。

³ 初回投与後1時間に検出限界 (バックグラウンド値の2倍) 未満であった組織を除く。

⁴ 検出限界未満であった。

⁵ 閉経後女性に本剤50 mg錠1錠を空腹時に投与したときの曝露量 (529-CL-027試験: 5.3.1.1-1) C_{max}=16.759 ng/mL、AUC_{inf}=77.88 ng·h/mL。

⁶ 動物はAUC_{24h}、ヒトではAUC_{inf}を用いて比べた。

た、ラットにおける AST 及び ALT の増加に対する無毒性量は 2 mg/kg/4 週と判断され、当該用量での曝露量 (C_{max} 及び AUC^6) は臨床用量での曝露量を下回ったものの、これらの酵素の増加に関連する肝臓や心臓等の臓器に病理組織学的な異常が認められなかったことから、その毒性学的意義は低いと考察されている。

1) ラットにおける 4 週間隔 8 回反復経口投与毒性試験 (26 週試験相当) (4.2.3.2-1)

雌雄 F344 ラットに本薬 0 (1.5 w/v%メチルセルロース水溶液)、2、10/20、30 及び 100 mg/kg を 4 週に 1 回、計 8 回間歇経口投与 (10/20 mg/kg については初回のみ 10 mg/kg、2 回目以降は 20 mg/kg を投与) した試験で、2 mg/kg 以上で腺胃粘膜上皮の単細胞壊死、10/20 mg/kg 以上で総蛋白質及び総コレステロールの減少、AST 及び ALT の増加、胃の境界縁の肥厚及び扁平上皮の過形成/角化亢進、腺胃の炎症細胞浸潤、幽門部粘膜上皮の肥大/過形成及び腸上皮化生、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇の頻度及び程度の増強、30 mg/kg 以上で体重増加抑制、摂餌量の減少、尿中ナトリウム排泄量の減少、100 mg/kg で自発運動の減少、紅涙、白血球数の増加、リンパ球比率の減少、分葉核好中球比率の増加、血漿クロール及びカリウムの増加、尿素窒素の増加、尿 pH の低下傾向、尿浸透圧の増加、腺胃の線維化が認められた。また、本薬の薬理作用である骨吸収抑制作用に関連する変化として、2 mg/kg 以上で血漿カルシウム及び無機リンの減少、大腿骨及び胸骨の骨幹端未熟骨梁の増殖/伸長 (一次海綿骨領域) 及び骨の増加に伴う骨髓腔の減少、10/20 mg/kg 以上でクレアチンキナーゼ (以下、「CK」) の増加、尿中無機リンの排泄増加、大腿骨又は胸骨の破骨細胞のアポトーシス様の変性が認められた。なお、30 mg/kg 以上で切歯 (下顎) のエナメル芽細胞の萎縮がみられたが、この変化は臼歯には認められず、終生成長を続けるげっ歯類の切歯に特異的な変化と考えられることから、ヒトへの外挿性はないと考察されている。本試験における無毒性量は、2 mg/kg/4 週未満と判断されている。

2) イヌにおける 4 週間隔 13 回反復経口投与毒性試験 (52 週試験相当) (4.2.3.2-2)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (ゼラチンカプセル)、5、10、20 及び 40 mg/kg を 4 週に 1 回、計 13 回間歇経口投与した試験で、40 mg/kg の雌の 1/4 例において 2 回投与後に体重及び摂餌量が減少し、さらに、3 回投与後から消瘦や自発運動の減少を呈したことから、3 回投与後 27 日に安楽死された。本例では糞便の潜血陽性反応、好酸球比率及び絶対数の減少、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)、AST 及び ALT の増加、総ビリルビンの増加、総コレステロール、リン脂質及びクレアチニンの減少、肝臓の重量減少、胸腺の小型化、胆嚢の拡張、肝臓の退色、大脳、小脳及び延髄の海綿状態 (空胞形成)、脾臓の被膜下の線維化、盲腸及び結腸の粘膜上皮の単細胞壊死、肝臓の肝細胞の萎縮、空胞化及び単細胞壊死、クッパー細胞/マクロファージのヘモジデリン沈着及び肝細胞の褐色色素、腸間膜リンパ節、大腿部骨格筋、表皮/皮膚付属器、脂肪細胞及び胸腺の萎縮が認められた。生存例においては、40 mg/kg で自発運動の減少、流涎、便性状の異常 (軟便、粘性便、水様便及び鮮血便)、体重減少、摂餌量の減少、尿の濃黄色調、潜血陽性反応、ビリルビン陽性反応及び沈渣中の赤血球の出現、糞便の潜血陽性反応、好塩基球比率及び絶対数の増加、単球比率及び絶対数の増加、AST 及び ALT の増加、尿素窒素の減少、総コレステロール及びリン脂質の減少、クレアチニンの減少、肝臓の重量減少、脾臓及び腎臓の重量増加、大脳及び小脳の高綿状態 (空胞形成)、脾臓の被膜下の線維化、盲腸及び結腸の粘膜上皮の単細胞壊死、肝臓のクッパー細胞/マクロファージのヘモジデリン沈着及び肝細胞の褐色色素、顎下腺の慢性萎縮が認められた。

また、本薬の薬理作用に関連する変化として、5 mg/kg 以上で肋骨、胸骨及び大腿骨の骨幹端海綿骨の増加、肋骨の骨髓腔減少、10 mg/kg 以上で血漿カルシウム及び無機リンの減少、20 mg/kg 以上でCKの増加、大腿骨の骨髓腔減少が認められた。本試験における無毒性量は20 mg/kg/4週と判断されている。

<審査の概略>

(1) 反復投与毒性以外の試験項目の評価について

機構は、本申請に係る毒性評価として、反復投与毒性以外の試験項目についてはリカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg の製造販売承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg の製造販売承認申請時には、反復投与毒性試験以外の試験として、単回投与毒性試験（ラット及びイヌ：経口及び静脈内投与）、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験）、がん原性試験（マウス及びラット：経口投与）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ：経口及び静脈内投与）、局所刺激性試験（眼粘膜）及びその他の毒性試験（抗原性試験及び機序解明試験）の試験成績を提出しており、いずれの試験も最高用量として十分な高用量（濃度）又は最大耐量を設定して実施され、さらに、トキシコキネティクスを検討した単回投与毒性試験（イヌ：経口投与）、胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ：経口投与）及びがん原性試験（マウス：経口投与）については最高用量での曝露量が臨床用量での曝露量（ C_{max} 又は AUC 若しくは両方）を上回っていることから、これらの試験成績を外挿することで、本申請における間歇投与時の臨床における安全性を担保できると判断した。

(2) 本薬の C_{max} と関連する毒性変化について

機構は、リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg の製造販売承認申請時に提出された毒性試験成績について、本薬の C_{max} との関連性が疑われる毒性変化を説明した上で、これらの毒性変化が本申請用法・用量におけるヒトの安全性上の懸念とにならないか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 C_{max} との関連性が疑われる毒性変化は、ラットの反復静脈内投与毒性試験で認められた平滑筋の空胞変性（筋層における平滑筋細胞の空胞変性）及び雄の性腺への影響（精囊平滑筋の空胞変性、精細管の萎縮及び精巣上体の精子肉芽腫）であり、これらの毒性変化に対する無影響量と臨床用量での C_{max} にはそれぞれ4.5あるいは18倍の乖離が認められた。また、ラット及びイヌを用いた間歇反復経口投与毒性試験では、これらの毒性変化は認められず、臨床用量での C_{max}^5 と比べ、平滑筋に対しては14倍以上、雄の性腺に対しては28倍以上の乖離が認められたことから、間歇経口投与製剤の臨床使用において、本薬の C_{max} との関連性が考えられる平滑筋や雄の性腺に対する作用は、ヒトの安全性上の懸念とはならないと考える。

機構は、以上の回答を了承した上で、本申請において新たに評価された毒性試験成績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) 生物薬剤学試験成績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、7 mg 錠、30 mg 錠及び 50 mg 錠が使用され、臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 1 のとおりであった。

表 1 臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名 (試験番号)
7 mg 錠	第 I 相試験 (529-CL-026)
30 mg 錠 50 mg 錠 ^{a)}	食事の影響試験 (529-CL-027) 第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028)

a) 申請製剤

ヒト血漿中の本薬未変化体濃度は、蛍光検出高速液体クロマトグラフィー (HPLC-FL) 法及び高感度化された HPLC-FL 法で測定され、定量下限はそれぞれ 0.05 及び 0.005 ng/mL であった。ヒト尿中の本薬未変化体濃度は、HPLC-FL 法で測定され、定量下限は 0.05 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、第 I 相試験 (529-CL-026 試験) 及び食事の影響試験 (529-CL-027 試験) の成績が提出された。

食事の影響

1) 第 I 相試験 (単回及び反復経口投与) (5.3.4.2-1 : 529-CL-026 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

閉経後女性 (計画被験者数コホート 1 : 32 例、コホート 2 : 12 例、コホート 3 : 64 例) を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性、薬物動態、食事の影響及び薬力学を検討するため、無作為化単盲検試験 (コホート 1 及び 3) 及び無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験 (コホート 2) が実施された。コホート 2 の結果について、以下に示す (コホート 1 及び 3 の結果については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 健康成人における検討 1) 第 I 相試験 (単回及び反復経口投与)」の項を参照)。

用法・用量は、第 1 期、第 2 期及び第 3 期に、本剤 7 mg 錠 6 錠 (計 42 mg) を食前 30 分、食前 60 分又は空腹時 (食前 4 時間) に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 28 日間とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、食前 30 分投与、食前 60 分投与及び空腹時投与の血漿中本薬未変化体の最高濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は、 0.7 ± 0.3 、 0.9 ± 0.1 及び 1.4 ± 0.9 時間 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 C_{max} は 7.63 ± 4.61 、 11.96 ± 5.81 及び 15.71 ± 14.18 ng/mL、 AUC_{inf} は 23.00 ± 15.04 、 35.78 ± 19.06 及び 60.12 ± 37.31 ng·h/mL、半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 25.2 ± 28.5 、 23.3 ± 14.6 及び 27.7 ± 11.8 時間であった。食前 30 分投与及び空腹時投与における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (食前 30 分投与/空腹時投与) とその両側 90% 信頼区間は、 0.50 [0.34, 0.75] 及び 0.35 [0.24, 0.52]、食前 60 分投与及び空腹時投与における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (食前 60 分投与/空腹時投与) とその両側 90% 信頼区間は、 0.85 [0.57, 1.28] 及び 0.60 [0.41, 0.88] であった。

薬力学について、血清中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (以下、「NTX」) 及び血清中 I 型コラーゲン C-テロペプチド (以下、「CTX」)、並びに尿中 NTX、CTX 及び DPD は、いずれの投与条件下においても投与後速やかに減少し、第 2 期及び第 3 期においては抑制効果の持続傾向が認められた。血清中骨型アルカリホスファターゼ (以下、「BAP」) はいずれの投与条件下においても投与後大きな変動は認められなかったが、第 2 期及び第 3 期では緩やかな減少傾向が認められた。血清中 OC は、第 1 期ではいずれの投与条件下においても増加したが、第 2 期及び第 3 期に

おいては減少傾向を示した。血清中副甲状腺ホルモン（以下、「intact PTH」）はいずれの投与条件下においても投与後に増加した。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、食前30分投与16.7%（2/12例）2件、食前60分投与25.0%（3/12例）4件、空腹時投与58.3%（7/12例）12件、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」）の発現割合は、食前30分投与で8.3%（1/12例）1件（白血球数減少）、食前60分投与で16.7%（2/12例）3件（血中カルシウム減少2件、C-反応性蛋白増加1件）、空腹時投与で50.0%（6/12例）10件（血中カルシウム減少3件、C-反応性蛋白増加2件、白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数増加、白血球数増加及び尿中蛋白陽性各1件）であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 食事の影響試験（5.3.1.1-1：529-CL-027試験<20■■年■■月～■■月>）

閉経後女性（計画被験者数48例、各群24例）を対象に、本剤30及び50mg錠投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討するため、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、1期及び2期に、本剤30若しくは50mg錠をそれぞれ食前（食前30分）又は空腹時（食前4時間）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は24～30日間とされた。

総投与例数48例（各群24例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、食前及び空腹時投与での本薬未変化体の t_{max} は、30mg錠投与では 0.7 ± 0.2 及び 1.3 ± 0.7 時間（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、50mg錠投与では 0.7 ± 0.3 及び 1.1 ± 0.6 時間、 C_{max} は、30mg錠投与では 7.04 ± 4.61 及び 12.95 ± 7.90 ng/mL、50mg錠投与では 11.94 ± 8.36 及び 16.76 ± 7.19 ng/mL、 AUC_{inf} は、30mg錠投与では 19.81 ± 12.47 及び 56.51 ± 31.22 ng·h/mL、50mg錠投与では 38.68 ± 27.90 及び 77.88 ± 35.52 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は、30mg錠投与では 26.4 ± 19.2 及び 34.7 ± 9.7 時間、50mg錠投与では 35.0 ± 13.6 及び 31.9 ± 8.6 時間であった。本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（食前投与/空腹時投与）とその両側90%信頼区間は、30mg錠では、 0.49 [$0.40, 0.60$] 及び 0.31 [$0.25, 0.39$]、50mg錠では、 0.58 [$0.46, 0.73$] 及び 0.42 [$0.34, 0.52$] であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、30mg錠の食前投与で4.2%（1/24例）1件、空腹時投与で29.2%（7/24例）8件、50mg錠の食前投与で20.8%（5/24例）5件、空腹時投与で33.3%（8/24例）12件であった。副作用の発現割合は、30mg錠の食前投与で0%（0/24例）、空腹時投与で25.0%（6/24例）7件（血中リン減少3件、白血球数減少2件、C-反応性蛋白増加及びリンパ球数減少各1件）、50mg錠の食前投与で8.3%（2/24例）2件（白血球数減少及び白血球数増加）、空腹時投与で25.0%（6/24例）10件（C-反応性蛋白増加3件、食道不快感、発熱、ALT増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加、好中球数増加、白血球数増加及び血中リン減少各1件）であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(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、第I相試験（529-CL-026試験）の成績が提出された。また、参考資料として、第I相試験（E5291/ASA1試験）の成績が提出された。

健康成人における検討

1) 第 I 相試験 (単回及び反復経口投与) (5.3.4.2-1 : 529-CL-026 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

閉経後女性 (計画被験者数コホート 1 : 32 例、コホート 2 : 12 例、コホート 3 : 64 例) を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性、薬物動態、食事の影響及び薬力学を検討するため、無作為化単盲検試験 (コホート 1 及び 3) 及び無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験 (コホート 2) が実施された。コホート 1 及び 3 の結果について、以下に示す (コホート 2 の結果については「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要 食事の影響 1) 第 I 相試験 (単回及び反復経口投与)」の項を参照)。

用法・用量は、プラセボ若しくは本剤 7 mg 錠を用いて 14、28、42、56 mg を空腹時に単回経口投与 (コホート 1)、28、42、56 mg を食前 30 分若しくは 56 mg を食前 60 分にそれぞれ 4 週に 1 回 8 週間反復経口投与 (3 回投与)、又は本剤 1 mg 錠を食前 30 分に 1 日 1 回 12 週間経口投与 (コホート 3) とされた。

総投与例数全例 (コホート 1 : 32 例、コホート 3 : 64 例) が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、コホート 1 及びコホート 3 における本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 2 及び表 3 のとおりであり、コホート 3 において、1 日 1 回投与時の C_{max} 及び $AUC_{24 h}$ は経時的に増加したが、4 週に 1 回投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} には大きな変化はなく、明らかな蓄積性は認められなかった。

表 2 本薬未変化体の薬物動態パラメータ (コホート 1 (単回投与))

用量 (例数)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$Ae_{48 h}$ (%)
14 mg (N=6)	6.00±3.06	1.8±0.8	7.9±4.9	23.30±12.60	0.45±0.20
28 mg (N=6)	8.50±5.06	2.4±2.8	23.4±11.9 ^{a)}	34.64±16.54	0.36±0.18
42 mg (N=6)	10.99±2.85	1.0±0.5	41.1±38.0	45.27±17.92	0.25±0.09
56 mg (N=6)	15.41±4.95	0.9±0.6	34.3±8.7	60.64±17.60	0.27±0.17

平均値±標準偏差、 $Ae_{48 h}$: 投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率

a) 5 例

表3 本薬未変化体の薬物動態パラメータ（コホート3（反復投与））

用量（例数）	用法	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
1 mg/日（N=12）	食前 30分 投与	Day1	0.19±0.09	0.8±0.3	9.4±24.5	0.47±0.23 ^{a)}
		Day29	0.26±0.13	0.9±0.3	29.0±10.7	1.21±0.37 ^{a)}
		Day57	0.27±0.18	0.9±0.3	28.9±9.8	1.51±0.57 ^{a)}
1 mg/日（N=4） ^{b)}		Day1	0.20±0.11	0.6±0.3	7.8±5.6	0.53±0.29 ^{a)}
		Day29 ^{c)}	0.22±0.10	0.8±0.3	29.6±5.0	1.00±0.37 ^{a)}
		Day57 ^{c)}	0.29±0.10	0.6±0.3	30.2±6.3	1.48±0.33 ^{a)}
28 mg/4週（N=12）		Day1	3.66±2.18	0.9±0.2	3.7±4.1	9.43±3.72
		Day29	4.45±2.34	0.9±0.3	2.5±1.9	10.67±4.85
		Day57	3.77±1.78	0.8±0.3	2.5±0.8	8.71±3.32
42 mg/4週（N=12）		Day1	5.48±2.64	0.9±0.3	4.3±3.4	12.40±5.29
		Day29	6.76±2.89	0.8±0.3	6.8±10.8	16.37±9.81
		Day57	5.49±2.93	0.8±0.3	9.3±18.9	13.94±10.32
56 mg/4週（N=12）	Day1	7.55±2.84	0.8±0.4	17.6±14.7	21.38±8.63	
	Day29 ^{d)}	7.95±4.25	0.8±0.3	12.8±17.5	20.87±13.17	
	Day57 ^{d)}	7.84±3.67	0.9±0.2	9.6±7.6	20.24±10.40	
56 mg/4週（N=12）	食前 60分 投与	Day1	12.76±8.73	0.9±0.3	25.5±23.9	36.97±26.58
		Day29	13.18±8.09	0.9±0.1	31.0±23.2	40.63±25.77
		Day57	12.40±5.69	0.9±0.1	34.0±21.7	41.71±22.30

平均値±標準偏差

a) AUC_{24h}

b) 56 mg（食前60分投与）群の対照として設定した1 mg群の4例は、採血時刻が他の1 mg群の12例と一部異なるためパラメータを別途算出

c) 3例

d) 11例

薬力学について、コホート1では、本剤投与によりプラセボ投与と比べ、血清中NTX及びCTX、並びに尿中NTX、CTX、DPD及び尿中II型コラーゲンC-テロペプチドは減少し、血清中intact PTHは増加した。一方、血清中BAP、OC及びI型プロコラーゲン-N-プロペプチドはプラセボ投与と同様に変化は認められなかった。コホート3の4週に1回投与において、用量反応関係は認められず、次の投与時までには骨代謝マーカーがベースライン値付近に戻る傾向が認められたが、1日1回投与時と概ね同様に治験期間中は低値（血清中intact PTHを除く）を維持した。なお、本剤56 mgを食前30分に投与したときと食前60分に投与したときの薬力学に違いは認められなかった。

コホート1において、有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、プラセボ群25.0%（2/8例）2件、本剤14 mg群33.3%（2/6例）4件、28 mg群66.7%（4/6例）4件、42 mg群50.0%（3/6例）5件、56 mg群83.3%（5/6例）5件であった。副作用の発現割合は、本剤14 mg群0%（0/6例）、28 mg群33.3%（2/6例）2件（血中カルシウム減少及びC-反応性蛋白増加）、42 mg群33.3%（2/6例）4件（血中カルシウム減少3件、C-反応性蛋白増加1件）、56 mg群83.3%（5/6例）5件（血中カルシウム減少4件、血中リン減少1件）であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

コホート3において、有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、本剤1 mg群68.8%（11/16例）32件、28 mg群58.3%（7/12例）14件、42 mg群33.3%（4/12例）10件、56 mg群50.0%（6/12例）15件、56 mg食前60分投与群75.0%（9/12例）29件であった。副作用の発現割合は、本剤1 mg群37.5%（6/16例）9件、28 mg群41.7%（5/12例）10件、42 mg群16.7%（2/12例）4件、56 mg群33.3%（4/12例）9件、56 mg食前60分投与群58.3%（7/12例）19件であった。いずれかの群で2件以上に認められた副作用の内訳は、血中カルシウム減少25件（本剤1 mg群4件、28 mg群5件、42 mg群3件、56 mg群5件、56 mg食前投与群8件）、ALT増加4件（本剤1 mg群2件、28 mg群1件、56 mg食前投与群1件）、白血球数減少4件（本剤1 mg群1件、

56 mg 食前投与群 3 件)、リンパ球数減少 2 件(本剤 56 mg 食前投与群 2 件)であった。死亡例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、頭痛、咽喉頭疼痛、悪心及び嘔吐を発現した本剤 56 mg (食前 30 分投与) 群の 1 例及び嘔吐を発現した本剤 1 mg 群の 1 例に認められた。

2) 第 I 相試験 (単回静脈内ボラス投与) (5.3.3.1-1 : E5291/ASA1 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月>、参考資料)

健康成人男女 (計画被験者数 72 例、男女各 36 例) を対象に、本薬を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 から 6 において、本薬 0.03、0.1、0.3、0.6、1.0 及び 1.5 mg を絶食下に単回静脈内投与とされた。各ステップの被験者 (12 例) のうち、プラセボ群に 4 例 (男女各 2 例)、本薬群に 8 例 (男女各 4 例) が無作為に割り付けられた。

総投与例数 72 例 (各用量 12 例、男女各 6 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、男女とも用量の増加に伴い AUC_{inf} は増加したが、 CL_{tot} 、 $t_{1/2}$ 、 Vd_{ss} 及び CL_r に大きな変化は認められなかった。男性及び女性における Ae_{48h} は、22.02~57.25 % 及び 51.55~63.70 % (各用量における平均値の範囲) であった。

薬力学について、本薬 0.6 mg 以上を投与したとき、投与後 84 日において血清中 NTX、BAP 及び OC、並びに尿中 NTX の増加が認められ、本薬 0.6 及び 1.0 mg 群の血清中 NTX、本薬 1.0 mg 群の尿中 NTX、並びに本薬 1.5 mg 群の血清中 OC を除いて、投与後 84 日までの各評価時点における変化率はプラセボ群より統計的に有意に低かった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現割合⁷は、プラセボ群 50.0 % (12/24 例) 28 件、本薬 0.03 mg 群 87.5 % (7/8 例) 23 件、0.1 mg 群 75.0 % (6/8 例) 16 件、0.3 mg 群 62.5 % (5/8 例) 8 件、0.6 mg 群 87.5 % (7/8 例) 39 件、1.0 mg 群 100 % (8/8 例) 51 件、1.5 mg 群 100 % (8/8 例) 46 件であった。副作用の発現割合は、プラセボ群 25.0 % (6/24 例) 12 件、本薬 0.03 mg 群 75.0 % (6/8 例) 16 件、0.1 mg 群 75.0 % (6/8 例) 15 件、0.3 mg 群 50.0 % (4/8 例) 7 件、0.6 mg 群 75.0 % (6/8 例) 26 件、1.0 mg 群 100 % (8/8 例) 40 件、1.5 mg 群 100 % (8/8 例) 40 件であった。いずれかの群で 2 件以上に認められた副作用の内訳は、血中カルシウム減少 23 件 (0.1 mg 群 4 件、0.3 mg 群 3 件、0.6 mg 群 3 件、1.0 mg 群 6 件、1.5 mg 群 7 件)、背部痛 18 件 (0.03 mg 群 3 件、0.1 mg 群 2 件、0.6 mg 群 3 件、1.0 mg 群 6 件、1.5 mg 群 4 件)、血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加 14 件 (0.03 mg 群 3 件、0.3 mg 群 2 件、0.6 mg 群 2 件、1.0 mg 群 5 件、1.5 mg 群 2 件)、好中球数増加 12 件 (0.6 mg 群 3 件、1.0 mg 群 4 件、1.5 mg 群 5 件)、胸痛 9 件 (0.03 mg 群 1 件、0.1 mg 群 2 件、0.6 mg 群 1 件、1.0 mg 群 3 件、1.5 mg 群 2 件)、関節痛 9 件 (0.03 mg 群 1 件、0.3 mg 群 1 件、0.6 mg 群 3 件、1.0 mg 群 1 件、1.5 mg 群 3 件)、四肢痛 5 件 (0.03 mg 群 1 件、0.3 mg 群 1 件、1.0 mg 群 3 件)、頭痛 5 件 (0.03 mg 群 2 件、1.0 mg 群 1 件、1.5 mg 群 2 件)、C-反応性蛋白増加 4 件 (0.6 mg 群 2 件、1.0 mg 群 2 件)、熱感 4 件 (0.6 mg 群 1 件、1.0 mg 群 3 件) であった。

⁷ 第 I 相試験 (E5291/ASA1 試験) では、同一症例に同一事象が複数回発現した場合には 1 件と取り扱われた。

血漿中未変化体濃度と QTc 及び ΔQTc との間に有意な相関は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

本剤の薬物動態及び薬物動態/薬力学からみた申請用法・用量の適切性について

機構は、本剤の申請用法・用量を50 mg月1回投与とすることの適切性について、薬物動態及び薬物動態/薬力学の観点から説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与時の薬物動態については、第I相試験（529-CL-026試験、コホート1）において本剤を空腹時に単回投与したとき、用量の増加に伴って C_{max} 及びAUCは増加しているものの用量比例性は認められなかったこと、及び本薬はほとんど代謝を受けず主に腎排泄が大きく関与しているため Ae_{48h} が吸収率を考察できる指標の1つであるが、同じく第I相試験（529-CL-026試験、コホート1）において Ae_{48h} が用量の増加に伴って低下していることから、用量の増加に伴って吸収率が低下している可能性が示唆された。一方、本剤の薬物動態/薬力学については、第I相試験（529-CL-026試験、コホート1：プラセボ群及び本剤群、コホート2：全例、コホート3：4週に1回投与群）において、本剤投与1日目の AUC_{inf} に対する投与29日目の尿中NTX及びDPDのベースラインからの変化率との相関を探索的に検討した結果、 AUC_{inf} と薬力学パラメータの変化率との間に明確ではないが負の相関関係が認められ、血漿中曝露量の増加に伴い薬力学パラメータのベースラインからの変化率が上昇する傾向が認められた。このことから、月1回投与時の用量を、本剤1 mgを1日1回1ヵ月間連日投与したときの総血漿中曝露量と同等の血漿中曝露量が得られる用量に設定することで、本剤1 mg 1日1回連日投与と同等の有効性が期待できると考えた。第II/III相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028試験）では本薬未変化体濃度を測定していないが、本剤50 mgを経口投与したときの薬物動態は、食事の影響試験（529-CL-027試験）において評価しており、本剤1 mgを連日経口投与したときの薬物動態は、第I相試験（529-CL-026試験、コホート3）並びにリカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mgの製造販売承認申請時の評価資料である性差・加齢の影響試験（CL-029試験）及び食事の影響試験（CL-030試験）において評価している⁸。本薬の血漿中濃度は加齢により上昇すること、本剤投与時の薬物動態に食事が顕著な影響を及ぼすことから、年齢及び用法（食事条件）の違いを考慮し、食事の影響試験（529-CL-027試験）、性差・加齢の影響試験（CL-029試験）及び第I相試験（529-CL-026試験、コホート3）における血漿中曝露量（ AUC_{inf} 、平均値±標準偏差）を比較検討した結果、それぞれ本剤50 mg投与で、 77.88 ± 35.52 （529-CL-027試験、閉経後女性24例、空腹時投与）、 38.68 ± 27.90 （529-CL-027試験、閉経後女性24例、食前30分投与）、本剤1 mg投与で、 3.05 ± 2.29 （CL-029試験、高齢女性/閉経後女性10例、空腹時投与）、 2.81 ± 1.20 （CL-029試験、高齢男性10例、空腹時投与）、 0.61 ± 0.60 （529-CL-026試験、閉経後女性12例⁹、食前30分投与）及び 0.62 ± 0.39 ng·h/mL（529-CL-026試験、閉経後女性4例⁹、食前30分投与）であり、閉経後女性における本剤50 mgの空腹時及び食前30分投与時の血漿中曝露量を日数分（30日）で除した値（ 2.60 ± 1.18 及び 1.29 ± 0.93 ng·h/mL）は、高齢女性/閉経後女性及び高齢男性における本剤1 mgの空腹時又は食前30分経口投与

⁸ 食事の影響試験（529-CL-027試験）で用いた50 mg錠は、申請製剤と同一の処方であり、第I相試験（529-CL-026試験、コホート3）、性差・加齢の影響試験（CL-029試験）及び食事の影響試験（CL-030試験）で用いた1 mg錠は、既承認の製剤である。

⁹ 第I相試験（529-CL-026試験、コホート3）において、本剤56 mg（食前60分投与）群の対照として設定した本剤1 mg群の4例は、採血時刻が他の本剤1 mg群の12例と一部異なるためパラメータを別途算出している（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>」第I相試験（単回及び反復経口投与）」の項を参照）。

時の血漿中曝露量と大きな違いはなく、その範囲 (0.61±0.60~3.05±2.29 ng·h/mL) 内であった。以上のことから、本剤の申請用法・用量を50 mg月1回投与とすることは適切であると考えられる。

機構は、本申請における主要な臨床試験である第II/III相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028試験) は4週に1回投与で実施されていることから、食事の影響試験 (529-CL-027試験) の閉経後女性における本剤50 mgの空腹時及び食前30分投与時の血漿中曝露量を日数分として30日ではなく28日で除した値と、性差・加齢の影響試験 (CL-029試験) の高齢女性/閉経後女性及び高齢男性における本剤1 mgの空腹時投与時並びに第I相試験 (529-CL-026試験、コホート3) の閉経後女性における本剤1 mgの食前30分投与時の血漿中曝露量を比較するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。閉経後女性における本剤50 mgの空腹時及び食前30分投与時の血漿中曝露量を28日の日数分で除した値は2.78±1.27及び1.38±1.00 ng·h/mLであり、30日の日数分で除したときと同様、本剤1 mgを同様の食事条件で投与したときの血漿中曝露量と大きな違いはなかった。

機構は、以下のように考える。薬物動態及び薬物動態/薬力学の観点からは申請者の回答を概ね了承するものの、本申請における主要な臨床試験である第II/III相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028試験) が4週に1回投与の用法で実施されていることも踏まえると、本剤の用法・用量を50 mg 4週に1回投与とすることが適切と考える。なお、本剤の用法・用量の適切性については、臨床の項において引き続き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> (5) 用法・用量について 1) 用法について」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>

評価資料として、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験)、第 III 相骨折試験 (ONO-5920-02 試験) 及びその継続試験 (ONO-5920-04 試験) の成績が提出された。それらのうち、ONO-5920-02 及び ONO-5920-04 試験の成績については、2009 年 1 月承認のリカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg の製造販売承認申請時に提出されたものであり、既に評価済みである。

(1) 臨床薬理試験

臨床薬理試験成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 第 II/III 相骨密度試験 (5.3.5.1-1 : ONO-5920-05/529-CL-028 試験<20 年 月~20 年 月>)

退行期骨粗鬆症患者¹⁰ (目標症例数 600 例、各群 200 例) を対象に、本剤 30 mg 又は 50 mg 4 週間に 1 回経口投与時の有効性及び安全性を検討するため、本剤 1 mg 1 日 1 回連日経口投与を対照とした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、トリプルダミー法により本剤 1 mg を 1 日 1 回、本剤 30 mg 又は 50 mg を 4 週に 1 回、起床時に約 180 mL の水とともに服用とされ、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けることとされた。投与期間は 52 週間とされた。なお、観

¹⁰ 腰椎 (L₂₋₄) 骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 70 %未満の患者、又は YAM の 80 %未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する 45 歳以上の患者。男性の場合、大腿骨骨密度が YAM の 70 %未満の場合に組み入れ可とした。女性の場合、閉経後 (最終月経後) 5 年以上、両側卵巣摘出例は術後 5 年以上、閉経時年齢が不明な場合は 60 歳以上。

察期及び治療期を通じてカルシウム 610 mg 及びビタミン D₃ 400 IU を含む基礎治療薬が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総投与例数 690 例（本剤 1 mg 群 233 例、本剤 30 mg 群 229 例、本剤 50 mg 群 228 例）全例が安全性解析対象集団とされ、有効性に関するデータが未測定 2 例を除く 688 例（本剤 1 mg 群 233 例、本剤 30 mg 群 229 例、本剤 50 mg 群 226 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされた。さらに、FAS から服薬期間不足、服薬率不足、併用禁止薬使用、主要評価項目データ利用不可能、治験薬の取り違い等 74 例を除いた 614 例（本剤 1 mg 群 204 例、本剤 30 mg 群 209 例、本剤 50 mg 群 201 例）が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である、PPS における DXA 法による最終評価時の投与開始前に対する腰椎（L₂₋₄）平均骨密度（以下、「L₂₋₄ 骨密度」）変化率（平均値±標準偏差）は、表 4 のとおりであり、本剤 30 mg 群及び本剤 50 mg 群と本剤 1 mg 群の変化率の Dunnett 法による多重性を考慮した差の 95 %信頼区間が、それぞれ [-1.6075, 0.0562] 及び [-1.1093, 0.5706] であり、下限値が事前に設定した非劣性マージン-1.9%を上回ったことから、本剤 30 mg 及び本剤 50 mg の本剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された。また、L₂₋₄ 骨密度変化率の推移については、図 1 のとおりであった。

表 4 LOCF（Last Observation Carried Forward）を用いた DXA 法による L₂₋₄ 骨密度変化率（PPS）

投与群（例数）	投与開始前 L ₂₋₄ 骨密度 (g/cm ²)	最終評価時 L ₂₋₄ 骨密度 (g/cm ²)	L ₂₋₄ 骨密度変化率 (%)	変化率の群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)} (非劣性検定)
本剤 1 mg 群 (N=204)	0.6480±0.06341	0.6910±0.06676	6.730±3.9890	—	—
本剤 30 mg 群 (N=209)	0.6522±0.05933	0.6905±0.06227	5.955±3.7906	-0.776 [-1.6075, 0.0562]	p=0.005
本剤 50 mg 群 (N=201)	0.6478±0.06504	0.6893±0.06981	6.461±3.6467	-0.269 [-1.1093, 0.5706]	p<0.001

平均値±標準偏差

a) Dunnett 型で多重性を考慮した 95 %信頼区間

b) Dunnett 型の t 検定による非劣性検定（有意水準片側 0.025、非劣性マージン 1.9 %）

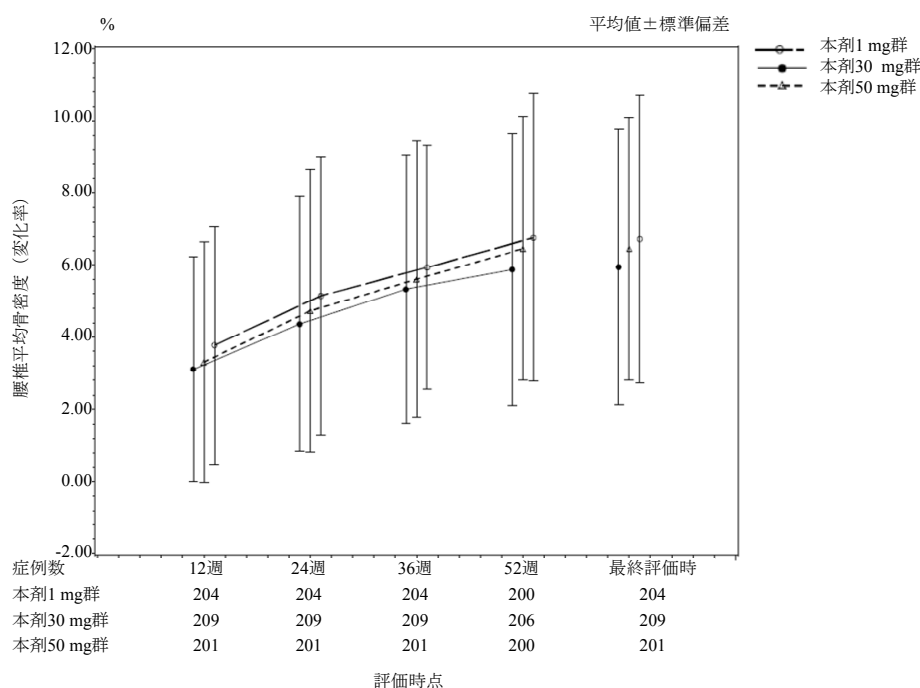


図 1 L₂₋₄ 骨密度変化率 (%) の推移 (PPS)

なお、主要評価項目の副次的解析であるFASにおけるDXA法によるL₂₋₄骨密度変化率についても、本剤30mg群及び本剤50mg群の本剤1mg群に対する非劣性が確認された（Dunnett法による多重性を考慮した変化率の差の95%信頼区間[-1.5201, 0.1192]及び[-1.0681, 0.5842]）。

副次評価項目である骨代謝マーカー変化率、骨折発生率及び大腿骨（total）骨密度変化率の推移は、表5、6及び図2のとおりであった。

表5 最終評価時における骨代謝マーカー変化率（PPS）

	本剤1mg群 N=204	本剤30mg群 N=209	本剤50mg群 N=201
尿中DPD	-27.646±23.6524	-26.222±22.4983	-26.383±22.9018
尿中NTX	-65.093±33.2819	-62.848±18.9303 ^{a)}	-64.804±19.5937 ^{a)}
血清中BAP	-53.931±17.8042	-52.539±13.1438	-55.142±12.9625
血清中OC	-53.823±14.4341	-52.594±12.9727	-53.489±11.4048

平均値±標準偏差（%）

a) 0週時に検出限界値以下だった本剤30mg群1例、本剤50mg群2例を欠測として扱った。

表6 骨折発生率（PPS）

	本剤1mg群 N=204	本剤30mg群 N=209	本剤50mg群 N=201
椎体骨折	2.9 (6)	1.9 (4)	1.0 (2)
非椎体骨折	2.0 (4)	2.4 (5)	1.5 (3)

発生率%（発生病数）

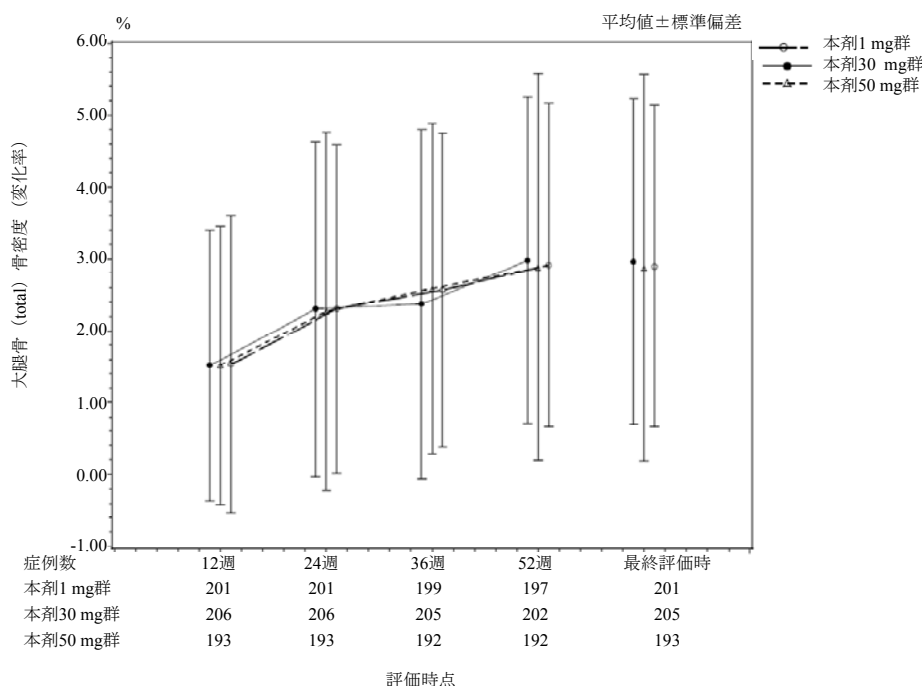


図2 DXA法による大腿骨（total）骨密度変化率（%）の推移（PPS）

有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、本剤1mg群81.5%（190/233例）577件、本剤30mg群82.5%（189/229例）547件、本剤50mg群82.0%（187/228例）501件、副作用の発現割合は、本剤1mg群12.9%（30/233例）40件、本剤30mg群14.0%（32/229例）43件、本剤50mg群13.2%（30/228例）35件であった。いずれかの群で3.0%以上に発現した有害事象は、表7のとおりであった。

表7 いずれかの群で3.0%以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

有害事象名	本剤1mg群 (N=233)		本剤30mg群 (N=229)		本剤50mg群 (N=228)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	81.5 (190)	12.9 (30)	82.5 (189)	14.0 (32)	82.0 (187)	13.2 (30)
鼻咽頭炎	29.6 (69)	0.0(0)	32.8 (75)	0.0(0)	35.5 (81)	0.0(0)
背部痛	5.6 (13)	0.0(0)	9.2 (21)	0.4(1)	7.5 (17)	0.0(0)
挫傷	7.3 (17)	0.0(0)	5.2 (12)	0.0(0)	6.1 (14)	0.0(0)
変形性関節症	6.4 (15)	0.0(0)	5.7 (13)	0.0(0)	5.7 (13)	0.0(0)
便秘	6.9 (16)	0.9(2)	6.6 (15)	0.9(2)	5.3 (12)	0.0(0)
膀胱炎	6.0 (14)	0.0(0)	4.4 (10)	0.0(0)	4.8 (11)	0.0(0)
腹部不快感	3.4 (8)	2.1(5)	4.4 (10)	1.7(4)	4.4 (10)	2.2(5)
下痢	2.1 (5)	0.9(2)	3.5 (8)	1.7(4)	4.4 (10)	0.4(1)
C-反応性蛋白増加	6.9 (16)	0.0(0)	7.9 (18)	0.0(0)	3.9 (9)	0.0(0)
不眠症	2.1 (5)	0.0(0)	1.3 (3)	0.0(0)	3.9 (9)	0.4(1)
上腹部痛	3.4 (8)	1.3(3)	2.2 (5)	1.3(3)	3.5 (8)	1.3(3)
齲歯	5.6 (13)	0.0(0)	2.2 (5)	0.0(0)	3.5 (8)	0.0(0)
筋骨格硬直	1.3 (3)	0.0(0)	2.2 (5)	0.0(0)	3.5 (8)	0.0(0)
関節周囲炎	4.7 (11)	0.0(0)	6.6 (15)	0.0(0)	3.1 (7)	0.0(0)
頭痛	1.7 (4)	0.0(0)	2.2 (5)	0.0(0)	3.1 (7)	0.0(0)
歯周炎	3.0 (7)	0.4(1)	4.8 (11)	0.0(0)	2.6 (6)	0.0(0)
γ-GTP 増加	0.9 (2)	0.0(0)	3.5 (8)	2.2(5)	2.6 (6)	0.0(0)
接触性皮膚炎	1.7 (4)	0.0(0)	3.1 (7)	0.0(0)	2.6 (6)	0.0(0)
胃炎	3.4 (8)	0.9(2)	2.6 (6)	0.4(1)	2.2 (5)	0.4(1)
関節痛	3.9 (9)	0.0(0)	3.5 (8)	0.0(0)	2.2 (5)	0.0(0)
湿疹	2.6 (6)	0.0(0)	4.4 (10)	0.9(2)	1.3 (3)	0.0(0)
発疹	1.3 (3)	0.9(2)	3.1 (7)	0.0(0)	1.3 (3)	0.4(1)

発現割合%（発現例数）MedDRA/J Ver.13.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤1mg群4.3%（10/233例11件：メニエール病、末梢性浮腫、蜂巣炎/帯状疱疹、慢性中耳炎、足関節部骨折、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、変形性関節症、膀胱癌、乳癌各1例）、本剤30mg群5.7%（13/229例15件：白内障、肺炎、脊椎圧迫骨折、胸椎骨折/挫傷/筋挫傷、背部痛、変形性関節症、肺の悪性新生物、頭蓋内動脈瘤、失神寸前の状態、失神、うつ病各1例、乳癌2例）、本剤50mg群4.8%（11/228例11件：頭位性回転性めまい、胆管結石、ヘルペス脳炎、手首関節骨折、半月板障害、腰部脊柱管狭窄症、乳房パジェット病、肺の悪性新生物、大腸癌、ラクナ梗塞、尿道カルシクル各1例）であり、本剤30mg群の乳癌1例については本剤との因果関係が否定できないとされた。治験中止に至った有害事象の発現割合は、本剤1mg群0.9%（2/233例：乳癌、不安）、本剤30mg群1.3%（3/229例：乳癌、湿疹、薬疹）、本剤50mg群3.1%（7/228例：肺の悪性新生物、大腸癌、上腹部痛、悪心、歯根嚢胞、胸部不快感、倦怠感/食欲減退/浮動性めまい）であった。

胃腸障害の発現割合は、本剤1mg群9.4%（22/233例）、本剤30mg群7.0%（16/229例）、本剤50mg群7.5%（17/228例）であった。

その他、低カルシウム血症、重篤な肝機能障害、黄疸、顎骨壊死・顎骨髄炎の有害事象は認められなかった。

(3) 第III相試験

1) 骨折試験（5.3.5.1-2：ONO-5920-02試験<2011年11月～2012年11月>）

退行期骨粗鬆症女性患者（目標症例数640～650例（プラセボ群320～325例、本剤群320～325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として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤1mgを1日1回、起床時にコップ1杯の水とともに服用とさ

れ、服用後少なくとも 30 分は飲食（水を除く）を避けることとされた。投与期間は 104 週間（2 年間）とされた。なお、観察期及び治療期を通じて沈降炭酸カルシウム 1500 mg（カルシウムとして約 600 mg）及びビタミン D₃ 200 IU を含む基礎治療薬が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総登録例数 704 例のうち、GCP 不遵守例 7 例及び治験薬未投与例 1 例を除く 696 例（プラセボ群 342 例、本剤 1 mg 群 354 例、以下同順）が安全性解析対象とされ、不適格例、有効性評価項目未観察例の計 22 例を除く 674 例（プラセボ群 331 例、本剤 1 mg 群 343 例）が FAS とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS における脆弱性の椎体骨折発生率及び累積椎体骨折発生率を actuarial 法（生命表法）により推定した結果は、表 8 及び図 3 のとおりであった。104 週後の累積椎体骨折発生率は、プラセボ群で 24.0 %、本剤 1 mg 群で 10.4 %であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比べて有意に低かった（ $p < 0.001$ 、期間をブロックとした Log-rank 検定）。

表 8 累積椎体骨折発生率（FAS）

投与群	時期	有効例数 ^{a)}	椎体骨折発生例数	椎体骨折発生率 (%)	累積椎体骨折発生率	相対骨折リスク ^{b)}	両側 95% 信頼区間	Log-rank 検定
プラセボ群	0 週	328.0	0	0.0	0.0	0.411	0.267, 0.634	$p < 0.001$
	12 週	324.0	1	0.3	0.3			
	24 週	307.5	26	8.5	8.7			
	48 週	265.0	11	4.2	12.5			
	72 週	242.0	14	5.8	17.6			
	104 週	218.5	17	7.8	24.0			
本剤 1 mg 群	0 週	339.0	0	0.0	0.0			
	12 週	330.0	0	0.0	0.0			
	24 週	310.0	20	6.5	6.5			
	48 週	273.5	1	0.4	6.8			
	72 週	260.5	6	2.3	8.9			
	104 週	245.5	4	1.6	10.4			

a) 有効例数 = 各区間の開始時における未骨折の症例数 - 各区間での打ち切り例数/2

b) Cox 回帰モデルにより算出（本剤群/プラセボ群）

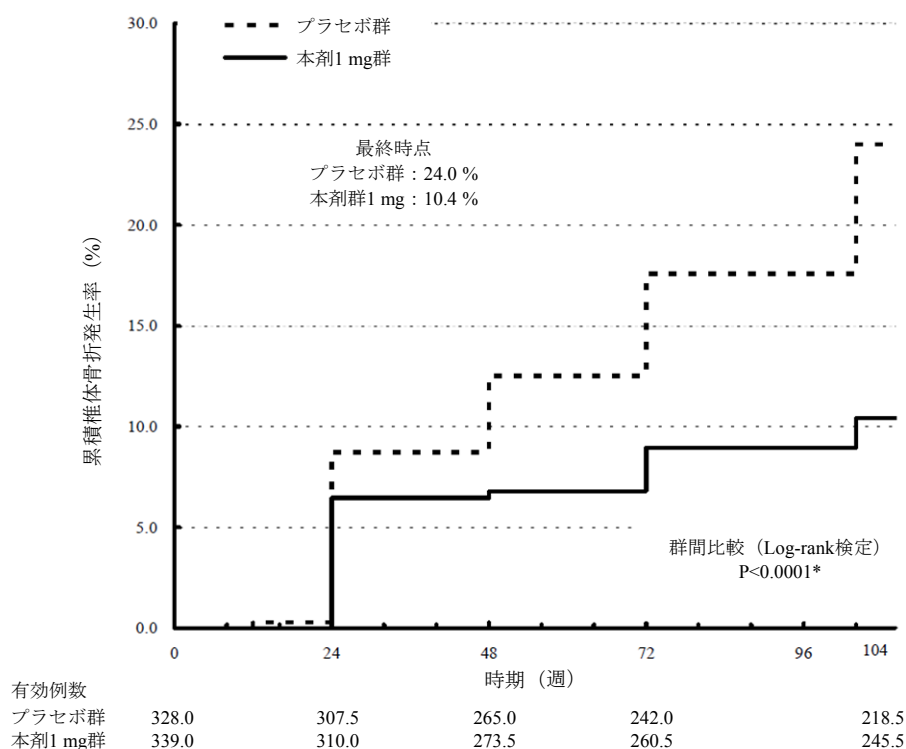


図 3 累積椎体骨折発生率（FAS）

副次評価項目である L₂₋₄ 骨密度及び骨代謝マーカーの変化率は、表 9 のとおりであった。

表 9 L₂₋₄ 骨密度及び骨代謝マーカーの変化率 (FAS)

	プラセボ群	本剤 1 mg 群
L ₂₋₄ 骨密度	N=74	N=83
	100.08±4.86	108.27±5.34
尿中総 DPD	N=320	N=327
	111.21±43.46	67.16±34.61
尿中 NTX	N=320	N=327
	98.33±50.78	49.46±32.17
血清中 BAP	N=320	N=328
	86.72±31.70	52.79±20.88
血清中 OC	N=319	N=328
	90.69±30.03	52.16±22.15

平均値±標準偏差 (%) : 投与前値を 100 %としたときの最終評価時の変化率

有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現割合は、プラセボ群 95.6 % (327/342 例) 2418 件、本剤 1 mg 群 94.4 % (334/354 例) 2591 件、副作用の発現割合は、プラセボ群 15.8 % (54/342 例) 110 件、本剤 1 mg 群 16.1 % (57/354 例) 106 件であった。いずれかの群で 5.0 %以上に発現した有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 5.0 %以上に発現した有害事象及び副作用

事象名	プラセボ群 (N=342)		本剤 1 mg 群 (N=354)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
鼻咽頭炎	45.0 (154)	0.0 (0)	47.2 (167)	0.0 (0)
便秘	9.9 (34)	0.6 (2)	12.1 (43)	0.8 (3)
胃不快感	6.1 (21)	1.8 (6)	10.7 (38)	4.0 (14)
下痢	8.8 (30)	0.0 (0)	7.1 (25)	0.3 (1)
上腹部痛	4.4 (15)	0.9 (3)	6.2 (22)	2.3 (8)
胃炎	3.2 (11)	0.9 (3)	5.1 (18)	2.0 (7)
悪心	3.8 (13)	0.6 (2)	5.1 (18)	1.7 (6)
胸痛	6.7 (23)	0.0 (0)	6.8 (24)	0.0 (0)
膀胱炎	8.2 (28)	0.0 (0)	8.2 (29)	0.3 (1)
挫傷	18.7 (64)	0.0 (0)	15.3 (54)	0.0 (0)
尿中白血球陽性	14.7 (50)	0.0 (0)	12.7 (45)	0.0 (0)
血中 CK 増加	5.6 (19)	0.9 (3)	11.0 (39)	0.6 (2)
γ-GTP 増加	7.9 (27)	1.8 (6)	5.4 (19)	0.3 (1)
ALT 増加	5.0 (17)	1.2 (4)	4.5 (16)	0.6 (2)
ALP 増加	7.1 (24)	0.9 (3)	2.0 (7)	0.0 (0)
関節痛	13.7 (47)	0.0 (0)	15.8 (56)	0.0 (0)
四肢痛	8.2 (28)	0.0 (0)	8.2 (29)	0.0 (0)
骨関節炎	6.7 (23)	0.0 (0)	7.1 (25)	0.0 (0)
関節周囲炎	3.8 (13)	0.0 (0)	5.6 (20)	0.0 (0)
背部痛	17.5 (60)	0.0 (0)	11.9 (42)	0.0 (0)
頭痛	7.6 (26)	0.0 (0)	7.1 (25)	0.3 (1)
浮動性めまい	7.3 (25)	0.3 (1)	6.8 (24)	0.0 (0)
上気道の炎症	11.1 (38)	0.0 (0)	10.7 (38)	0.0 (0)
不眠症	5.0 (17)	0.3 (1)	5.6 (20)	0.0 (0)
咳嗽	3.8 (13)	0.0 (0)	5.6 (20)	0.0 (0)
湿疹	8.8 (30)	0.0 (0)	7.9 (28)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	6.1 (21)	0.0 (0)	5.4 (19)	0.0 (0)
そう痒感	5.3 (18)	0.3 (1)	4.2 (15)	0.0 (0)
白内障	5.6 (19)	0.3 (1)	1.7 (6)	0.0 (0)
口内炎	5.3 (18)	0.0 (0)	3.4 (12)	0.3 (1)

発現割合 (%) (発現例数) MedDRA/J Ver.8.1

死亡例は、プラセボ群 1 例 (脳出血)、本剤 1 mg 群 3 例 (急性心筋梗塞、心筋梗塞、循環器障害 (疑い) 各 1 例) に認められ、このうち循環器障害 (疑い) については因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 18.7 % (64/342 例) 89 件、本剤 1 mg 群 13.0 % (46/354 例) 57 件であり、白内障 (プラセボ群 1 例)、心不全、汎血球減少症、急性腎不全 (本

剤 1 mg 群各 1 例) については因果関係が否定されなかった。治験中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.7 % (47/342 例)、本剤 1 mg 群 15.5 % (55/354 例) であり、そのうちプラセボ群 14 例、本剤 1 mg 群 17 例については因果関係が否定されなかった。

胃腸障害は、プラセボ群 45.3 % (155/342 例)、本剤 1 mg 群 48.9 % (173/354 例) に認められた。

その他、低カルシウム血症、重篤な肝機能障害、黄疸、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の有害事象は認められなかった。

2) 骨折継続試験 (5.3.5.2-1 : ONO-5920-04 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

第 III 相骨折試験 (ONO-5920-02) において 2 年間 (104 週間) の投与を完了し、治療期 104 週の検査・評価を全て終了した患者 (目標症例数 240 例 (プラセボ群からの継続投与 120 例、本剤 1 mg 群からの継続投与 120 例)) を対象に、本剤 1 mg の継続投与を行い、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg を 1 日 1 回、起床時にコップ 1 杯の水とともに服用とされ、服用後少なくとも 30 分は飲食 (水を除く) を避けることとされた。投与期間は 52 週間とされた (第 III 相骨折試験 104 週から通算して 156 週間)。なお、沈降炭酸カルシウム 1500 mg (カルシウムとして約 600 mg) 及びビタミン D₃ 200 IU を含む基礎治療薬が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総投与例数 428 例 (プラセボから本剤 1 mg への変更群 (以下、「変更群」) 209 例、本剤継続群 (以下、「継続群」) 219 例) 全例が安全性解析対象とされ、除外基準違反等の 8 例を除く 420 例 (継続群 215 例、変更群 205 例) が FAS、さらに、服薬率 75 % 未満、禁止治療の施行、評価データの不完備等の 40 例を除外した 380 例 (継続群 194 例、変更群 186 例) が PPS とされた。

有効性について、主要評価項目である PPS における脆弱性の椎体骨折発生率及び累積椎体骨折発生率を actuarial 法 (生命表法) により推定した結果は、表 11 のとおりであった。3 年間 (投与 0 ~ 156 週後) の累積椎体骨折発生率は、継続群で 12.4 % (1 年目 6.7 %、2 年目 3.6 %、3 年目 3.2 %)、変更群で 23.7 % (1 年目 10.8 %、2 年目 14.5 %、3 年目 4.4 %) であり、変更群では本剤を投与した 3 年目の累積椎体骨折発生率は相対的に低下した。

表 11 累積椎体骨折発生率 (PPS)

投与群	時期	有効例数 ^{a)}	椎体骨折発生例数	椎体骨折発生率 (%)	累積椎体骨折発生率 (%)	95 % 信頼区間
継続群	0 週	194.0	0	0.0	0.0	—
	12 週	194.0	0	0.0	0.0	
	24 週	194.0	13	6.7	6.7	[3.9, 11.3]
	48 週	181.0	0	0.0	6.7	[3.9, 11.3]
	72 週	181.0	2	1.1	7.7	[4.7, 12.5]
	104 週	179.0	4	2.2	9.8	[6.4, 14.9]
	128 週	172.0	4	2.3	11.9	[8.1, 17.4]
	156 週	163.5	1	0.6	12.4	[8.5, 18.0]
変更群	0 週	186.0	0	0.0	0.0	—
	12 週	186.0	0	0.0	0.0	
	24 週	186.0	16	8.6	8.6	[5.4, 13.7]
	48 週	170.0	4	2.4	10.8	[7.1, 16.2]
	72 週	166.0	8	4.8	15.1	[10.6, 21.1]
	104 週	158.0	12	7.6	21.5	[16.3, 28.1]
	128 週	143.5	3	2.1	23.1	[17.7, 29.9]
	156 週	136.5	1	0.7	23.7	[18.2, 30.5]

a) 有効例数 = 各区間の開始時における未骨折の症例数 - 各区間での打ち切り例数/2

副次評価項目である L₂₋₄ 骨密度及び骨代謝マーカーの変化率は、表 12 のとおりであった。

表 12 L₂₋₄ 骨密度及び骨代謝マーカーの変化率 (PPS)

	継続群	変更群
	N=56	N=45
L ₂₋₄ 骨密度	110.27±5.97	105.44±5.48
尿中総 DPD	N=191	N=185
	69.99±30.38	62.89±27.32
尿中 NTX	N=191	N=185
	44.98±27.68	37.14±19.99
血清中 BAP	N=192	N=185
	49.68±15.68	48.20±16.60
血清中 OC	N=191	N=184
	50.14±18.94	50.20±19.09

平均値±標準偏差 (%) : 投与前値を 100%としたときの最終評価時の変化率

骨折継続試験中の有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、継続群 87.7%（192/219 例）778 件、変更群 85.6%（179/209 例）691 件、副作用の発現割合は、継続群 4.1%（9/219 例）12 件、変更群 5.7%（12/209 例）15 件であった。いずれかの群で 10 例以上に発現した有害事象及び副作用は、表 13 のとおりであった。

表 13 骨折継続試験の 52 週間（1 年間）にいずれかの群で 10 例以上に発現した有害事象及び副作用

事象名	継続群 (N=219)		変更群 (N=209)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
鼻咽頭炎	33.3 (73)	0.0 (0)	30.1 (63)	0.0 (0)
挫傷	8.2 (18)	0.0 (0)	9.6 (20)	0.0 (0)
関節痛	5.5 (12)	0.0 (0)	7.2 (15)	0.0 (0)
尿中白血球陽性	10.0 (22)	0.0 (0)	7.7 (16)	0.0 (0)
背部痛	7.3 (16)	0.0 (0)	10.0 (21)	0.0 (0)
上気道の炎症	5.0 (11)	0.0 (0)	6.7 (14)	0.0 (0)
血中 CK 増加	7.3 (16)	0.0 (0)	2.4 (5)	0.0 (0)
湿疹	7.3 (16)	0.0 (0)	4.3 (9)	0.0 (0)
骨関節炎	5.0 (11)	0.0 (0)	5.3 (11)	0.0 (0)
膀胱炎	4.6 (10)	0.0 (0)	3.3 (7)	0.0 (0)
四肢痛	5.5 (12)	0.0 (0)	4.3 (9)	0.0 (0)
下痢	4.6 (10)	0.5 (1)	1.9 (4)	0.0 (0)
頭痛	3.2 (7)	0.0 (0)	5.3 (11)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J Ver.8.1

死亡例は、変更群 2 例（腎盂の悪性腫瘍/肝転移/肺転移/リンパ節転移、交通事故）に認められた。重篤な有害事象の発現割合は、継続群 8.2%（18/219 例）、変更群 8.1%（17/209 例）であり、このうち良性・悪性及び詳細不明の新生物の頻度が最も高く（各群 4 例）、次いで傷害、中毒及び処置合併症（各群 3 例）、心臓障害（継続群 2 例）、胃腸障害（継続群 2 例）、眼障害（変更群 2 例）、感染症及び寄生虫症、筋骨格系及び結合組織障害（各群 2 例）であった。なお、継続群 1 例に認められた血栓性静脈炎（深部性）のみ因果関係が否定されなかった。治験中止に至った有害事象の発現割合は、継続群 5.5%（12/219 例）、変更群 6.7%（14/209 例）であり、それらのうち継続群 4 例、変更群 2 例は因果関係が否定されなかった。

胃腸障害の発現割合は、継続群 53.4%（117/219 例）、変更群 22.0%（46/209 例）であった。

その他、低カルシウム血症、重篤な肝機能障害、黄疸、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 間歇投与製剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本邦の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」においては、窒素含有ビスホスホネート系薬剤及び選択的エストロゲン受容体作動薬が骨粗鬆症治

療薬として最も高く推奨されている。ビスホスホネート系薬剤は骨粗鬆症患者に対する有用性が評価されてきた一方で、経口ビスホスホネート系薬剤の6ヵ月間の治療継続率は52.0%との報告（田中郁子 他. 日本臨床 2004; 62: 492-495）があり、ビスホスホネート系薬剤の本来の効果が得られるために治療継続率の向上が課題となっている。その原因には、自覚症状である腰背部痛が軽減すること又は骨粗鬆症患者の多くが自覚症状を有さないため、治療継続意思が低下して中止に至ること、経口ビスホスホネート系薬剤には食事の影響や胃腸障害を軽減するために服薬方法、服薬後の飲食や姿勢に制限を課しているため、服薬の煩雑さ及び日常生活での利便性に問題があること、副作用である胃腸障害の発現等が考えられる。一方、投与回数がより低頻度の経口ビスホスホネート系薬剤は、服薬方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等により経口ビスホスホネート系薬剤による治療の継続が困難な患者において、治療継続率及び服薬率の向上につながる可能性があると考えられる。以上の背景から、本邦においても週1回投与製剤が既に上市されているが、海外ではより低頻度の月1回間歇経口投与製剤が上市されている。

本剤50 mgは、第II/III相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028試験）において、最終評価時の投与開始前からのL₂₋₄骨密度変化率について本剤1 mgに対する非劣性が示され、骨代謝マーカーについても本剤1 mgと類似した推移を示したことから、本剤50 mg月1回投与は、本剤1 mgと同様の骨折予防効果を有すると考える。また、第II/III相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028試験）における有害事象の発現割合及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤50 mg群及び本剤1 mg群の群間に大きな違いは認められず、副作用の発現割合に関しても同様の結果であった。以上より、本剤50 mgの安全性は本剤1 mgと比べ大きな違いが認められず、また、本剤1 mgと同様に有効な薬剤であると考えられる。

機構は、第II/III相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028試験）において最終評価時の投与開始前からのL₂₋₄骨密度変化率について本剤50 mg 4週に1回投与の本剤1 mg 1日1回投与に対する非劣性が検証されていることから、患者に合わせて両製剤を使い分けることを否定するものではないと考える。しかしながら、適正使用の観点から両製剤が併存することによる誤用等のリスクについて、適切な対策を講じておく必要があると考える（「(4) 適正使用に係る方策について2) 既承認の本剤1 mgとの識別性について」の項を参照）。

(2) 有効性について

1) 第II/III相骨密度試験における有効性解析対象集団の信頼性について

機構は、審査の過程において、第II/III相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028試験）の有効性解析対象集団の取り扱いに関して治験実施計画書における定義と実際の結果に乖離が認められたことから、その原因を申請者（解析担当：アステラス製薬株式会社）に確認したところ、申請者から解析対象集団のデータ加工におけるプログラムの不備が認められたとの報告がなされた。機構は、第II/III相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028試験）が本申請の添付資料のうち、極めて重要な位置づけの試験であることから、審査を一時中断し、申請者にプログラム不備の詳細、不備が生じた原因、再発防止策、他の臨床試験で同様な不備が生じていないか等を含めて詳細な調査及び確認を行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性解析対象集団の取扱いにおけるプログラム不備の内容は、解析対象集団の基準に抵触した症例を解析対象集団に含めていたこと、評価項目の測定値が欠測となった症例のデータ補完処理が欠落していたこと、骨代謝マーカーの検出限界値以下のデータ

に関する補完処理が欠落していたことの3点であった。これらの不備が生じた原因は、欠測となった症例の解析対象集団採否に関して十分な検討が行われていなかったこと、症例抽出の検索式の一部に不備があったこと、統計解析計画書における欠測値の取り扱いに関する記載が不明確であったこと、データ加工におけるプログラム仕様書への記載が欠落していたことにより、通常は有効性データ加工において独立した2名でダブルチェックをしているが、今回の場合は2名とも誤った処理で加工したデータセットで解析を行い、かつ両者の結果が一致したため、エラーが検出されなかった。再発を防止するために、今後はダブルチェックに加え独立した第三者による採否症例の確認を行うプロセスを実施する。なお、本申請における他の試験についても調査し、同様な不備が生じていないことを確認した。

機構は、今回の不備については、プログラム不備を含めた申請者（アステラス製薬株式会社）の社内における治験の品質管理・品質保証体制に問題があると考え、今後、同様な不備が再発しないように、社内における治験の品質管理・品質保証体制について再確認するとともにそれらを強化するよう申請者（アステラス製薬株式会社）に指示した。また、機構は、今回の不備の内容があらかじめ治験実施計画書及び統計解析計画書で規定されていた解析対象集団、欠測値のデータ補完処理とは異なっていたこと及びその原因を確認し、計画されていた解析対象集団、補完処理法で修正した結果によって審査を継続することに問題はないと考え、本申請の添付資料が適切に修正されたことを確認した上で、修正された結果に基づいて審査を再開した。

2) 有効性について

機構は、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における骨折予防効果について、骨密度と骨折との関係も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨粗鬆症の定義で述べられている骨強度は骨密度と骨質の二つの要因からなり、骨密度が骨強度のほぼ 70 % を説明し、残りの 30 % を骨質という用語が集約して説明するとされている（NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, *JAMA* 2001; 285:785-795）。骨質の一つとして骨代謝回転が挙げられ、骨代謝マーカーの測定により骨代謝回転の状態を評価することができる。

本剤 50 mg 月 1 回投与は本剤 1 mg 1 日 1 回投与からの用法・用量の変更であり、既承認の本剤 1 mg 1 日 1 回投与は、第 III 相骨折試験（ONO-5920-02 試験）において、退行期骨粗鬆症患者における非外傷性の椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生率の低減について有効性が検証されている。本剤 1 mg 投与時と本剤 50 mg 投与時の PK や骨代謝マーカーの推移の類似性が確認でき（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>本剤の薬物動態及び薬物動態/薬力学からみた申請用法・用量の適切性について」の項を参照）、また第 II/III 相骨密度試験において用量反応性を比べて本剤 1 mg 群と同程度の骨量増加率、骨代謝マーカーの推移の低下を示す用法・用量が設定できることなどの条件が揃った場合には、本剤 50 mg 月 1 回投与は本剤 1 mg 1 日 1 回投与と同様の骨折予防効果を有すると判断できると考えた。

第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）において本剤 30 mg 及び本剤 50 mg 4 週に 1 回投与と本剤 1 mg 1 日 1 回投与を比べた結果、主要評価項目である最終評価時の投与開始前からの L_{2-4} 骨密度変化率において本剤 30 mg 群及び本剤 50 mg 群の本剤 1 mg 群に対する非劣性が検証され、骨代謝マーカー変化率については、本剤 50 mg 群では本剤 30 mg 群と比べて、より本剤 1 mg 群に類似している結果が得られたと考えた。そこで、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与の骨折予

防効果を以下のように検討した。骨折の抑制に関して、52 週の投与期間の最終評価時までには発生した椎体骨折の発生状況は表 14 のとおりであり、椎体骨折発生被験者数（発生率%）は、本剤 1 mg 群 6 例（2.9%）、本剤 30 mg 群 4 例（1.9%）、本剤 50 mg 群 2 例（1.0%）であった。第 III 相骨折試験（ONO-5920-02 試験）と第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）の結果を比較するにあたり、両試験間の患者背景の「既存椎体骨折の有無」に違いが認められたことから、「既存椎体骨折の有無」が有効性評価に及ぼす影響を考察した。椎体骨折発生率については、既存椎体骨折を有している患者において、第 III 相骨折試験（ONO-5920-02 試験）と第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）における椎体骨折発生率は概ね同程度であった（表 15）。また、既存椎体骨折を有していない患者については、既存椎体骨折を有している患者と比べて L₂₋₄ 骨密度変化率（表 16）が概ね同程度であることから、同程度の骨折予防効果が期待された。したがって、本剤 50 mg 群の期待される骨折予防効果は既存椎体骨折の有無に依らないと考えた。以上より、本剤 1 mg 群の第 III 相骨折試験（ONO-5920-02 試験）及び本剤の第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）の患者背景の違いが有効性評価に及ぼす影響は小さいと考えられ、本剤 50 mg 群は本剤 1 mg 群と同等の骨折予防効果が期待されると考えられた。

表 14 第 II/III 相骨密度試験における椎体骨折の発生状況

		本剤 1 mg 群	本剤 30 mg 群	本剤 50 mg 群	合計
		204	209	201	614
椎体骨折発生 有無	なし	97.1 (198)	98.1 (205)	99.0 (199)	98.0 (602)
	あり	2.9 (6)	1.9 (4)	1.0 (2)	2.0 (12)
椎体骨折発生 数	0 個	97.1 (198)	98.1 (205)	99.0 (199)	98.0 (602)
	1 個	2.9 (6)	1.9 (4)	1.0 (2)	2.0 (12)
	2 個以上	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

(非)発生率%(例数)

表 15 第 III 相骨折試験及び第 II/III 相骨密度試験における椎体骨折の有無別椎体骨折発生状況^{a)}

試験名	投与群	全体	椎体骨折の有無（仮登録時）	
			なし	あり
第 III 相骨折試験 (ONO-5920-02 試験) ^{b)}	プラセボ群	11.6(38/328)	—	11.6(38/328)
	本剤 1 mg 群	6.2(21/339)	—	6.2(21/339)
第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) ^{c)}	本剤 1 mg 群	2.6(6/233)	1.2(2/173)	6.7(4/60)
	本剤 30 mg 群	2.2(5/229)	0.6(1/168)	6.6(4/61)
	本剤 50 mg 群	0.9(2/226)	0.6(1/155)	1.4(1/71)

発生率%（発生病例数/対象例数）—：該当無し

- a) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の悪化
b) 投与開始 48 週後又は投与開始 48 週後までに中止した被験者については中止時
c) 投与開始 52 週後又は投与開始 52 週後までに中止した被験者については中止時

表 16 第 III 相骨折試験及び第 II/III 相骨密度試験における椎体骨折の有無別 L₂₋₄ 骨密度変化率

試験名	投与群	全体	椎体骨折の有無（仮登録時）	
			なし	あり
第 III 相骨折試験 (ONO-5920-02 試験) ^{a)}	プラセボ群	N=80 0.615±3.9298	—	N=80 0.615±3.9298
	本剤 1 mg 群	N=82 6.002±4.9430	—	N=82 6.002±4.9430
第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) ^{b)}	本剤 1 mg 群	N=225 6.387±4.1257	N=166 6.536±3.9812	N=59 5.967±4.5171
	本剤 30 mg 群	N=225 5.686±3.8434	N=164 5.837±3.9285	N=61 5.280±3.6042
	本剤 50 mg 群	N=218 6.145±3.7801	N=149 6.305±3.7199	N=69 5.798±3.9119

平均値±標準偏差

- a) 投与開始 48 週後又は投与開始 48 週後までに中止した被験者については中止時
b) 投与開始 52 週後又は投与開始 52 週後までに中止した被験者については中止時

機構は、以下のように考える。第 III 相骨折試験（ONO-5920-02 試験）では、プラセボ群との比較において、新規椎体骨折発生率の差は、投与開始 48 週以降に拡大する傾向が示されていることから、第 III 相骨折試験（ONO-5920-02 試験）と第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-02 試験）における 52 週での椎体骨折の発生状況を根拠に、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与による骨折予防効果が示されているとの申請者の説明は、データの裏づけが必ずしも十分ではないと考える。ビスホスホネート系薬剤における骨密度の増加及び骨代謝マーカーの変化と骨折予防効果の相関については、臨床データの集積により明らかになりつつあるものの、骨折予防効果を評価する上では、骨密度等のデータの間接的な考察から説明するよりも、適切な試験デザインによる骨折試験の結果から直接的に説明することが望ましいと考える。しかしながら、本剤 1 mg 1 日 1 回投与の骨折予防効果についてプラセボに対する優越性が検証され、かつ骨密度増加効果においてアレンドロン酸ナトリウム水和物に対する非劣性が検証されていること（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg 審査報告書を参照）、第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）における L₂₋₄ 骨密度変化率について、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与の本剤 1 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証されており、L₂₋₄ 骨密度変化率の推移や骨代謝マーカー変化率（表 4 及び表 5）も踏まえると、本剤 1 mg 1 日 1 回投与における有効性との類似性を疑わせるものではなく、本剤 1 mg 1 日 1 回投与における骨折予防効果を本剤 50 mg 4 週に 1 回投与に外挿する申請者の考えに大きな問題はないと考える。なお、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与時の骨折予防効果については、前述したように本剤 1 mg 1 日 1 回投与時の骨折予防効果との間接的な説明による推察であることから、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与時の骨折予防効果について、本剤 1 mg 1 日 1 回投与時の骨折予防効果と比較検討できるよう、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

機構は、本剤 50 mg を 4 週に 1 回投与した場合には総投与量が本剤 1 mg を 1 日 1 回投与した場合よりも多くなることによる安全性への影響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。第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）における全ての有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群 81.5 % (190/233 例)、本剤 30 mg 群 82.5 % (189/229 例)、本剤 50 mg 群 82.0 % (187/228 例) であり、全ての有害事象の発現割合に大きな違いはないと考えられた。また、重篤な有害事象及び程度別の有害事象の発現についても、大きな違いはなかった。第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）において、治験中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群 0.9 % (2/233 例、乳癌、不安各 1 例)、本剤 30 mg 群 1.3 % (3/229 例、乳癌、薬疹及び湿疹各 1 例)、本剤 50 mg 群 3.1 % (7/228 例、上腹部痛、悪心、歯根嚢胞、胸部不快感、倦怠感/食欲減退/浮動性めまい、肺の悪性新生物、大腸癌各 1 例) であった。

機構は、第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）において発現した重篤な有害事象とされた良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）に関しては、本剤 1 mg 群と本剤 30 mg 群及び本剤 50 mg 群とで、傾向が異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。重篤な有害事象として報告された良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）は、本剤 1 mg 群 2 例（膀胱癌、乳癌（中止）各 1 例）、本剤 30 mg 群 3 例（肺の悪性新生物（中止）1 例、乳癌 2 例（うち 1 例中止））、本剤 50 mg 群 3 例（乳房パジェット病、肺の悪性新生物（中止）、大腸癌（中止）各 1 例）に認められた。本剤 30 mg

群 1 例に認められた乳癌は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、それ以外はいずれも治験薬との因果関係は否定されており、治験中に発見された前述の悪性新生物計 8 例の各投与群での発生状況は、偶然による違いであると解釈するのが自然であると考えられた。

以上から、本剤 50 mg 群では、有害事象による中止被験者数は、本剤 1 mg 群及び本剤 30 mg 群よりも多かったが、有害事象の重症度も含め、安全性を総合的に検討した結果、本剤 1 mg 群及び本剤 30 mg 群とほぼ同程度の安全性であったと考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤 50 mg 4 週に 1 回投与の安全性について、本剤 1 mg 1 日 1 回投与と大きく異ならないとの申請者の説明は概ね了解できるものであると考える。ただし、本剤を含むビスホスホネート系薬剤で知られている副作用に関しては詳細な検討が必要であると考え、以下についてさらに検討を行った。

1) 胃腸障害

機構は、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) における胃腸障害について、本剤 1 mg 群と比べて本剤 50 mg 群の 1 回あたりの投与量 (曝露量) が増加することを踏まえ、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与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。胃腸障害の発現割合は、本剤 1 mg 群 39.1 % (91/233 例)、本剤 30 mg 群 34.5 % (79/229 例)、本剤 50 mg 群 30.7 % (70/228 例) であり、投与中止に至った胃腸障害の発現割合は、本剤 1 mg 群 0.0 % (0/233 例)、本剤 30 mg 群 0.0 % (0/229 例)、本剤 50 mg 群 1.3 % (3/228 例) といずれの群でも低頻度であった。また、胃腸障害の副作用の発現割合は、本剤 1 mg 群 9.4 % (22/233 例)、本剤 30 mg 群 7.0 % (16/229 例)、本剤 50 mg 群 7.5 % (17/228 例) であり、本剤 1 mg 群が他の投与群より高かった。これらのことから、本剤 50 mg 投与で胃腸障害のリスクが他の群よりも高いことを意味しないと考えられた。これらの胃腸障害の発現時期についても比較を行ったが、差は認められなかった。なお、体重が 40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満及び 60 kg 以上において、胃腸障害の有害事象発現例数 (発現割合) はそれぞれ 28.6 % (4/14 例)、30.6 % (34/111 例)、34.2 % (26/76 例) 及び 22.2 % (6/27 例) であり、胃腸障害に関する有害事象において、体重と発現例数 (発現割合) の関係に一定の傾向はないと考えられた。また、既承認の本剤 1 mg の製造販売後の重篤な副作用として、胃腸障害 (出血性十二指腸潰瘍 2 例、食道潰瘍、胃穿孔、胃炎、食道アカラシア各 1 例) が 2011 年 1 月 20 日時点までに報告されている。

機構は、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における胃腸障害に関する安全性は、本剤 1 mg 1 日 1 回投与と大きな違いはないとの申請者の回答に問題はないと考えるが、ビスホスホネート系薬剤では上部消化管粘膜刺激作用が知られており、また、本剤の 1 回あたりの投与量が多くなることから、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

機構は、ビスホスホネート系薬剤の長期投与により顎骨壊死のリスクが上昇する可能性が報告されていることを踏まえ、本剤のこれまでの臨床試験成績から、顎骨壊死等に関する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。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) (安全性評価例数: 690 例) において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎は認められなかった。また、既承認の本

剤 1 mg の最新の安全性定期報告（第 4 回：2010 年 7 月から 2011 年 1 月）において、顎骨壊死（重篤 3 例、非重篤 1 例）、骨髄炎（非重篤 1 例）が報告された。なお、骨髄炎（非重篤）の 1 例は当初顎骨壊死とされていたが、その後の調査にて事象名が変更された。一方、本薬の多発性骨髄腫患者を対象とした試験（6 mg 連日経口投与）において 32 ヶ月間の投与を受けた被験者の 1 例に、投与終了から約 2 年後に「下顎顎骨壊死」が認められた。当該症例は、本薬の投与終了後、2 年以上経過しており、その 2 年間に他のビスホスホネート系薬剤を間歇的に静脈内投与されていたが、本薬との因果関係を完全には否定できないと考えられた。これまでの情報からは本薬と顎骨壊死との因果関係が強く示唆される症例は認められていないが、類薬を経口投与された骨粗鬆症患者において認められていることを考慮すると、本薬との因果関係を完全には否定できないと考えられた。以上より、特に、ビスホスホネート系薬剤に関して注意喚起されている、長期投与により顎骨壊死のリスクが上昇する可能性は、本剤においては、現時点で低いと考えられるが、今後、本剤の製造販売後調査で情報収集し、検討する予定である。

機構は、本剤 1 mg に関して、製造販売後の情報も含め、他のビスホスホネート系薬剤と比べて顎骨壊死が生じるリスクが高いことを示唆する情報が現時点でないことを確認し、また、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における顎骨壊死のリスクに関して、製造販売後調査において引き続き情報収集する旨の申請者の回答を了承した。

3) 心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌

機構は、ビスホスホネート系薬剤の長期投与により心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌のリスクが上昇する可能性が報告されていることを踏まえ、本剤のこれまでの臨床試験成績から、これらに関する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。第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）（安全性評価例数：690 例）において、心房細動、非定型の大腿骨骨折、食道癌の報告はなかった。一方、筋及び骨格系の疼痛について、筋骨格系及び結合組織障害（器官分類）の有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群 25.8 % (60/233 例)、本剤 30 mg 群 30.6 % (70/229 例)、本剤 50 mg 群 28.5 % (65/228 例) であり、そのうち本剤 1 mg 群 1 例（関節炎）、本剤 30 mg 群 1 例（背部痛）の 2 例は因果関係が否定されなかった。また、筋骨格系及び結合組織障害（器官分類）の重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群の 1 例（変形性関節症）、本剤 30 mg 群の 2 例（背部痛、変形性関節症）、本剤 50 mg 群の 1 例（腰部脊柱管狭窄症）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。筋骨格系及び結合組織障害（器官分類）の重度とされた有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群 0.0 % (0/233 例)、本剤 30 mg 群 0.4 % (1/229 例)、本剤 50 mg 群 0.0 % (0/228 例)、中等度とされた有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群 4.3 % (10/233 例)、本剤 30 mg 群 3.5 % (8/229 例)、本剤 50 mg 群 3.9 % (9/228 例) であり、本剤 50 mg 群は他の治療群と同様であった。

また、最新の安全性定期報告（第 4 回：2010 年 7 月から 2011 年 1 月）において、心房細動、非定型の大腿骨骨折、食道癌の報告はなかった。その他の筋及び骨格系の疼痛に関する報告について、製造販売後に重篤な筋及び骨格系の疼痛として報告されたものは四肢痛 1 件であった。この四肢痛は多発骨折と同時に報告された事象であった。以上の情報を基に考察すると、特に、ビスホスホネート系薬剤に関して注意喚起されている、長期投与により心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌のリスクが上昇する可能性は、本剤においては、現時点で低いと考えられるが、今後、本剤の製造販売後調査で情報収集し検討する予定である。

機構は、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与及び本剤 1 mg 1 日 1 回投与において、心房細動、非定型の大腿骨骨折、食道癌、筋及び骨格系の疼痛の発現に関して大きな違いはなく、また、本剤 1 mg の製造販売後においてこれらの重篤な事象の発現が特段認められていないとする申請者の回答を了承した。しかしながら、心房細動については、国内第 I 相試験において高齢者男性 2 例に発現が認められており（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg 審査報告書を参照）、男性での使用経験が少ないことと併せて考えると、本剤 50 mg においても製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。食道癌については、本剤 1 mg の製造販売後の情報のみで判断することは困難であるものの、連日投与と間歇投与の両方の用法・用量が存在する他のビスホスホネート系薬剤に関して、連日投与と間歇投与で同程度の発現数が報告されている（Wysowski DK, *N Engl J Med* 2009; 360: 89-90）ことから、現時点では、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与についてリスク上昇の可能性を懸念するものではないと考える。なお、これらの事象に関して、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、本剤は既承認の本剤 1 mg も含め海外で上市されていないことから、製造販売後調査だけでなく、類薬についての情報収集も併せて行い、本剤のリスク評価を慎重に行う必要があると考える。

4) 血中カルシウムの減少について

機構は、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与では、1 回あたりの投与量が本剤 1 mg 1 日 1 回連日投与時の投与量と比べて著しく多くなることから、投与直後に血中カルシウム値等の変動が大きくなる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）において、カルシウム及びビタミン D 摂取が骨粗鬆症患者では重要であることが知られていたことから、カルシウム及びビタミン D の食事等からの摂取量の個体差が有効性評価に及ぼす影響を考慮し、カルシウム 610 mg 及びビタミン D₃ 400 IU を含む基礎治療薬を試験期間を通じて服薬する計画とした。その結果、本剤 50 mg 群及び本剤 1 mg 群のいずれにおいても、有害事象として血中カルシウム減少及び低カルシウム血症は認められなかった。また、本剤 50 mg 群及び本剤 1 mg 群における血清カルシウム値の評価時点ごとの要約統計量は表 17 に示すとおりであり、血清カルシウム値の推移に関し、両群間に明らかな差は認められなかった。

表 17 第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）における臨床検査値（血清カルシウム（安全性解析集団））

投与群	評価時期	例数	血清カルシウム (mg/dL)
本剤 1 mg 群	0 週	233	9.30±0.355
	2 週	232	9.15±0.344
	4 週	230	9.20±0.363
	12 週	222	9.27±0.376
	24 週	216	9.28±0.369
	36 週	209	9.33±0.377
	52 週	203	9.32±0.375
本剤 50 mg 群	0 週	228	9.32±0.342
	2 週	224	9.21±0.363
	4 週	221	9.27±0.359
	12 週	216	9.29±0.388
	24 週	209	9.32±0.388
	36 週	207	9.38±0.420
	52 週	203	9.37±0.430

平均値±標準偏差

一方、カルシウム製剤等の基礎治療薬の併用を規定せずに実施した第 I 相試験 (529-CL-026 試験) のコホート 1 においては、閉経後女性を対象に空腹時 (食前 4 時間) にプラセボあるいは本剤 14、28、42 及び 56 mg を単回経口投与したところ、有害事象として血中カルシウム減少は、プラセボ群 0.0 % (0/8 例)、本剤 14 mg 群 0.0 % (0/6 例)、28 mg 群 16.7 % (1/6 例)、42 mg 群 33.3 % (2/6 例)、56 mg 群 66.7 % (4/6 例) に認められた。投与量の増加に伴い血中カルシウム減少の発現割合は増加したが、56 mg 群の 1 例 (中等度) を除き、他はいずれも軽度であった。また、コホート 3 では本剤 1 mg 1 日 1 回あるいは食前 30 分に本剤 28 mg、42 mg、56 mg 及び食前 60 分に本剤 56 mg を 4 週に 1 回、計 3 回反復経口投与したところ、有害事象として血中カルシウム減少は、本剤 1 mg 群 18.8 % (3/16 例)、28 mg 食前投与群 25.0 % (3/12 例)、42 mg 食前投与群 8.3 % (1/12 例)、56 mg 食前投与群 25.0 % (3/12 例)、56 mg 食前 60 分投与群 33.3 % (4/12 例) に認められた。本剤 1 mg 群 1 例、56 mg 食前 60 分投与群 1 例 (いずれも中等度) を除き、他はいずれも軽度であった。単回投与及び反復投与において、低カルシウム血症は認められなかった。本試験結果より、カルシウム製剤等の基礎治療薬を併用せずに本剤 50 mg を 1 回で投与した際も、血中カルシウム減少及び低カルシウム血症発現の懸念が本剤 1 mg を投与した際と比べて増加することはないと考えられた。

なお、血中カルシウム減少はビスホスホネート系薬剤の薬理作用である骨吸収抑制作用に基づく変動であり、本剤 1 mg の添付文書において低カルシウム血症の患者への投与は禁忌とされていることから、本剤 50 mg についても、同様に添付文書 (案) の禁忌の項に「低カルシウム血症の患者 [血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。]」を記載し、重要な基本的注意の項に「患者の食事によるカルシウム、ビタミン D の摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミン D を補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。」を記載することにより、注意喚起することとしている。

機構は、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) では、本剤 1 mg 1 日 1 回投与と本剤 50 mg 4 週に 1 回投与を比べて、投与開始後、投与終了までの期間において、血清カルシウム値の変動に差が認められなかったとの申請者の回答は了承するものの、基礎カルシウム製剤の投与がなかった第 I 相試験 (529-CL-026 試験) では、血中カルシウム減少の発現に用量依存性が示唆されていると考えられることから、製造販売後調査において血中カルシウム減少に関して情報収集する必要があると考える。

5) 肝機能障害について

機構は、ビスホスホネート系薬剤の類薬において重篤な肝機能障害、黄疸が報告されており、また、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) では、 γ -GTP 増加の発現割合が本剤 1 mg 群より本剤 30 mg 群及び 50 mg 群で高かったことから、本剤 50 mg の 4 週に 1 回投与において肝機能に関するリスクが高くなる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) は治験薬投与開始後 2 週にも臨床検査を実施しており、投与後の臨床検査値の異常変動の判断が行われた。評価時期 (0 週、2 週、4 週、12 週、24 週、36 週、52 週) ごとの肝機能検査項目に関する臨床検査値 (γ -GTP、AST、ALT、血中 ALP、血中乳酸脱水素酵素及び総ビリルビン) においても 0 週時点と比べて投与後に悪化傾向の変動が生じていたとは考えられなかった。したがって、本剤 1

mg 1日1回投与と比べて本剤 50 mg 4週に1回投与で1回あたりの投与量及び累積総投与量が増えることにより肝機能障害に関する問題が生じる可能性は低いと考えられる。なお、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) では、重篤な肝機能障害の有害事象は認められていない。しかしながら、本剤 1 mg の製造販売後の重篤な副作用として、肝胆道系障害 (肝機能異常 2 例、肝障害 1 例) が 2011 年 1 月 20 日時点までに報告されていることから、本剤 50 mg においても、本剤 1 mg と同様に使用上の注意の重大な副作用 (類薬) として、「肝機能障害、黄疸：他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を記載する予定である。

機構は、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) での肝機能に関連する臨床検査値の推移は、投与開始後 2、4、12、24、36、52 週で、本剤 1 mg 群と本剤 50 mg 群の間に大きな違いがないことを確認しており、本剤 1 mg の添付文書で注意喚起がなされている重篤な肝機能障害について、本剤 50 mg においても同様の注意喚起を行う旨の回答を了承した。

(4) 適正使用に係る方策について

1) 過量投与について

機構は、本剤の投与対象となる患者においては、他の薬物治療が行われていることが多く、ほとんどの薬物が連日投与されていると考えられることから、本剤の用法を 4 週に 1 回投与とした場合の誤用による過量投与等のリスク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。本申請効能とは異なるが、多発性骨髄腫を対象に国内で実施された本剤の第 II/III 相試験 (25291/MCT1 試験) 及び第 II/III 相継続投与試験 (25291/MLN1 試験) において、本剤 9 mg を 1 日 1 回 120 週以上服薬した被験者 (1 ヶ月あたりの総服薬量は約 270 mg) が 38 例あり、これらの被験者において安全性の懸念は認められなかった (リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg 審査報告書を参照)。また、日本人健康成人男女を対象とした第 I 相試験 (E5291/ASA1 試験) において、本剤 50 mg を空腹時に投与した際の曝露量の約 2~3 倍に相当する本薬 1.5 mg を単回静脈内投与した際にも忍容性に問題は認められなかった。以上より、誤って本剤 50 mg を 1 日に 2 錠服薬又は 1 日 1 錠 2 日間連日服薬した場合においても、忍容性に問題は認められないと考えられる。また、本剤 50 mg を連日服薬した場合は翌月の服薬は行わず、1 ヶ月あたりの服薬量が 50 mg を超えないよう、当初のスケジュールに戻って服薬を再開するよう服薬指導の徹底を図る。さらに、本剤の投与対象に高齢者が多いと考えられることから、医療機関及び患者向けの資材により、服薬の間違いや飲み忘れを防ぐよう注意喚起を行う。

機構は、既承認の本剤 1 mg と本剤 50 mg の両製剤が併存した場合は、4 週に 1 回投与である本剤 50 mg が連日投与されるようなリスクが懸念されることから、それらの対策等を講じておくとともに医療従事者や患者への情報提供を行う必要があると考える (「2) 既承認の本剤 1 mg との識別性について」の項を参照)。

2) 既承認の本剤 1 mg との識別性について

機構は、既承認の本剤 1 mg と本剤 50 mg が併存することによるリスク回避に対する対策 (製剤の識別性や情報提供等) 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。包装については、本剤 50 mg は服薬方法を記載したパッケージ付きの PTP シートとし、異なる用法での服薬が生じないための防止策とするとともに、本剤 1 mg がパッケージなしの PTP シートであることより、本剤 50 mg との識別性を高め、両製剤の取り違い防止策とした。また、外観上の識別も可能とするために、本剤 50 mg はごくうすい赤色のだ円形とし、本剤 1 mg の白色の円形とは異なる剤形として、PTP シートより製剤を取り出した後においても両製剤の取り違いが生じないための防止策とした。さらに、誤処方や本剤 1 mg との取り違い等による過量投与を防ぐために、薬剤の外観及び包装でも識別性を高めるようにする。以上に加えて、誤処方、誤用が行われないよう医療機関向け及び患者向け資材を作成し、注意喚起を行う。機構は、回答を了承した。

(5) 用法・用量について

1) 用法について

機構は、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験)での用法を 4 週に 1 回と設定し、実際の服薬日数等からもほとんどの症例が 4 週に 1 回投与されたにも関わらず、申請用法・用量として 50 mg を月 1 回投与としたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験)では、本剤の用法として「月 1 回 (4 週に 1 回)」と規定し、投与日の許容範囲を「初回投与日から 4 週 (28 日) 間隔で設定された日 \pm 7 日」と設定して実施した。本設定に従い、本剤 50 mg は多くの被験者において 28 日間隔で投与されたが、来院都合等により治験期間中のいずれかの投与間隔が 30 日以上となった被験者も認められた。本剤 50 mg の用法を月 1 回とした際には、投与間隔が 30 日あるいは 31 日になることも想定される。本試験の本剤 50 mg 群において、規定された 13 回の全ての投与が行われた被験者の中で、いずれかの投与間隔が 30 日以上となった被験者の最終評価時の L_{2-4} 骨密度変化率 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)は 6.133 ± 3.5769 %であり、被験者全体と大きな違いはないと考えられた。また、本剤 50 mg の用法を月 1 回あるいは 4 週に 1 回と設定した際には、1 年間の総投与回数はそれぞれ 12 回あるいは 13 回となる。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験)の本剤 50 mg 群において、総投与回数が 12 回あるいは 13 回であった被験者群別の最終評価時の L_{2-4} 骨密度変化率については、総投与回数が 12 回であった被験者は 5 例と少数であったが、最終評価時の L_{2-4} 骨密度変化率は、総投与回数が 12 回の群では 7.097 ± 1.8821 %、13 回の群では 6.445 ± 3.6819 %であり、両者に大きな違いはないと考えられた。以上のように、4 週に 1 回と月 1 回の投与間隔の違いにより、有効性に与える影響はないと考えられた。本試験において、本剤 50 mg と本剤 1 mg の安全性の比較では、本剤 50 mg 群には投与間隔の異なる被験者が含まれているが、本剤 50 mg 群では本剤 1 mg 群と同様に安全性の大きな懸念はないと考えられ、また、4 週に 1 回投与と比べ、より投与間隔が長くなる月 1 回投与により、投与量が同じ場合には少なくとも安全性の懸念が増加することはないと考えられる。したがって、4 週に 1 回と月 1 回の投与間隔の違いにより、有効性及び安全性に与える影響はないと考えられることから、患者が個々に適切な服薬方法を選択することが可能となることも考慮して本剤 50 mg の用法を月 1 回とすることが骨粗鬆症患者全体の治療継続率及び服薬率の向上に貢献できると考えられた。

機構は、以下のように考える。用法については、本申請における主要な臨床試験である第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験)は、用法を 4 週に 1 回投与で実施されており、本剤 50 mg の有効性が検証されている用法は 4 週に 1 回投与であること、用法を月 1 回ではなく 4 週に 1 回とした場合で

あっても患者の利便性や治療継続に大きな影響を及ぼすとは考えられないことから、本剤 50 mg の用法を 4 週に 1 回とすることが適切と考える。

2) 4 週に 1 回投与における用量の妥当性について

機構は、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における投与量設定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。本薬の月 1 回投与の経口剤の開発にあたり、非臨床試験及び第 I 相試験 (529-CL-026 試験) 成績を参考に検討した結果、線形性を示す範囲内の投与量を本薬の骨内濃度の半減期より短い間隔で反復投与した場合、投与間隔にかかわらず総投与量に応じて骨吸収を抑制するものと考えられ、連日投与時の 1 ヶ月間の総投与量を基準に設定するという考えから本剤 30 mg 4 週に 1 回投与を選択し、さらに、薬力学データと曝露量を基準にし、かつラットにおける 4 週間隔 8 回反復経口投与毒性試験における胃に対する無毒性量 (1 mg/kg/回) と第 III 相骨折試験 (ONO-5920-02 試験) 等被験者の平均体重から安全性を考慮して本剤 50 mg 4 週に 1 回投与をもう 1 つの用量として選択し、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) を実施した。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) では、本剤 50 mg 群の L_{2-4} 骨密度及び大腿骨骨密度の経時的推移は、本剤 30 mg 群と比べ本剤 1 mg 群の経時的推移により近似しており (図 1 及び図 2)、骨代謝マーカー (尿中 NTX、尿中 DPD、血清中 BAP 及び血清中 OC) の経時的推移に関しても、本剤 50 mg 群の推移は本剤 30 mg 群と比べ本剤 1 mg 群の推移に総合的に近似していると考えられた (表 5)。骨折発生率については、本剤 1 mg 群では 4.9 % (10/204 例)、本剤 30 mg 群では 3.8 % (8/209 例) 及び本剤 50 mg 群では 2.5 % (5/201 例) であった。安全性について、重篤な有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群 4.3 % (10/233 例)、本剤 30 mg 群 5.7 % (13/229 例) 及び本剤 50 mg 群 4.8 % (11/228 例)、投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群 0.9 % (2/233 例)、本剤 30 mg 群 1.3 % (3/229 例) 及び本剤 50 mg 群 3.1 % (7/228 例) であり、いずれもその発現状況に関し群間に大きな違いは認められなかった。有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 1 mg 群 81.5 % (190/233 例) 及び 12.9 % (30/233 例)、本剤 30 mg 群 82.5 % (189/229 例) 及び 14.0 % (32/229 例) 及び本剤 50 mg 群 82.0 % (187/228 例) 及び 13.2 % (30/228 例) であり、いずれも群間に大きな差は認められなかった。また、最も頻度が高かった胃腸障害の発現割合は、本剤 1 mg 群 9.4 % (22/233 例)、本剤 30 mg 群 7.0 % (16/229 例) 及び本剤 50 mg 群 7.5 % (17/228 例) であり、群間に大きな違いは認められなかった。重篤な副作用は本剤 30 mg 群で認められた乳癌 1 件のみであった。本剤 50 mg 群で認められた胃腸障害に関する有害事象について体重別に検討しても、胃腸障害の発現が低体重の被験者で増える傾向はないと考えられた (「(3) 安全性について 1) 胃腸障害」の項を参照)。

以上より、本剤 50 mg は第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) にて、本剤 1 mg 1 日 1 回投与に劣らない骨密度増加効果が検証され、類似した骨代謝マーカーの推移が確認されたことより、本剤 50 mg は本剤 1 mg 1 日 1 回投与と同様の骨折防止効果を有すると考えられ、安全性においても、問題がないと考えられたことから、本剤の用法・用量として、50 mg を月 1 回経口投与とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) で、本剤 50 mg は主要評価項目である L_{2-4} 骨密度変化率について本剤 1 mg に対する非劣性が示され、安全性についても本剤 50 mg 群が本剤 30 mg あるいは本剤 1 mg 群と比べて、特に有害事象が多い傾向は認められなかったことから、4 週に 1 回投与の用量として 50 mg とすることに大きな問題はないと考える。

以上を踏まえ、機構は、用法について「通常、成人にはミドロン酸水和物として 50 mg を 4 週に 1 回、起床時に十分量(約 180 mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」と修正するよう求めているところである。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、本剤は腎からの排泄が主な代謝経路であることから、腎障害のある患者に対する本剤 50 mg 投与時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。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) の本剤 50 mg 群における腎障害グレード¹¹別の有害事象の発現状況は、腎障害なしで 81.6 % (160/196 例)、グレード 1 で 88.9 % (16/18 例)、グレード 2 で 78.6 % (11/14 例) であった。腎障害グレードがグレード 3 に分類される被験者はなく、グレード 1 及びグレード 2 に分類される被験者もそれぞれ 18 例及び 14 例と少数であったことから詳細な考察は困難であるが、腎障害なしのサブグループに対し、グレード 1 及びグレード 2 のサブグループにおいて著明に増加する個別の事象はないと考えられた。したがって、腎障害患者における安全性は、腎障害を有していない患者と同様と考えられた。本薬を重篤な腎障害を有する患者に投与した経験はない。しかしながら、本薬は体内からの消失における腎排泄の寄与が高いことから、重篤な腎障害を有する患者では、血漿中未変化体濃度が上昇することが推察される (リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg 審査報告書を参照)。したがって、本剤 1 mg と同様に、添付文書 (案) の使用上の注意の「慎重投与」の項に「重篤な腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]」を記載し、慎重投与を促すこととした。

機構は、以下のように考える。第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) において、血中クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満の被験者は組み入れられていないことから、腎機能障害の程度が中等度以上と考えられる被験者が少なく、また、腎機能障害を有する患者に対する試験において健康成人よりも蓄積性が示されていることから (リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg 審査報告書を参照)、重篤な腎機能障害のある患者に対し慎重に投与するよう注意喚起を行うことは適切と考える。なお、本剤は長期間投与されることから、製造販売後調査において引き続き腎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。

2) 高齢者

機構は、本薬は腎からの排泄が主な代謝経路であることから、生理機能の低下している高齢者において、本剤の有効性と安全性のプロファイルが非高齢者と異なる可能性がないか、確認する必要があると考え、高齢者における本剤 50 mg 4 週に 1 回投与の有効性と安全性について説明するよう求めた。

¹¹ 以下のいずれかが認められる患者
グレード 1 : BUN 正常値上限を超え 25 mg/dL 未満、クレアチニン 正常値上限を超え 2 mg/dL 未満、蛋白尿 1+
グレード 2 : BUN 25 mg/dL 以上 40 mg/dL 未満、クレアチニン 2 mg/dL 以上 4 mg/dL 未満、蛋白尿 2+~3+、血清カリウム 5.0 mEq/L 以上~5.5 mEq/L 未満
グレード 3 : BUN 40 mg/dL 以上、クレアチニン 4 mg/dL 以上、蛋白尿 3+を超える、血清カリウム 5.5 mEq/L 以上

申請者は、以下のように回答した。第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）における年齢によるサブグループ別に L₂₋₄ 骨密度のベースラインからの変化率の要約統計量を表 18 に示した。年齢層ごとの L₂₋₄ 骨密度変化率にいずれの投与群においても一定の傾向は認められず、骨密度増加効果に年齢の影響はみられなかった。

表 18 第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）における最終評価時の年齢層別 L₂₋₄ 骨密度の変化率（PPS）

年齢	投与群	例数	平均値±標準偏差 (%)	変化率の群間差 [95%信頼区間]
65 歳未満	本剤 1 mg 群	71	6.813±3.3906	—
	本剤 30 mg 群	66	6.005±3.6928	-0.808 [-2.0050, 0.3887]
	本剤 50 mg 群	69	6.777±3.1354	-0.036 [-1.1286, 1.0557]
65 歳以上 75 歳未満	本剤 1 mg 群	100	6.769±4.3094	—
	本剤 30 mg 群	102	6.045±3.9252	-0.724 [-1.8669, 0.4196]
	本剤 50 mg 群	105	6.262±3.7433	-0.507 [-1.6172, 0.6030]
75 歳以上	本剤 1 mg 群	33	6.435±4.2699	—
	本剤 30 mg 群	41	5.648±3.6786	-0.787 [-2.6295, 1.0557]
	本剤 50 mg 群	27	6.428±4.4842	-0.007 [-2.2756, 2.2615]

年齢を 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上のサブグループに分類し有害事象の発現状況を検討したところ、年齢層ごとの有害事象の発現割合に各投与群間に大きな違いは認められなかった（表 19）。したがっていずれの年齢層でも、本剤 50 mg 群は、有効性及び安全性において、本剤 1 mg 群と同程度と考えられた。

表 19 第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）における年齢層別有害事象発現状況

		本剤 1 mg 群	本剤 30 mg 群	本剤 50 mg 群	合計
65 歳未満	評価例数	76	68	79	223
	発現割合% (例数)	78.9 (60)	76.5 (52)	87.3 (69)	81.2 (181)
	発現件数	182	145	195	522
65 歳以上 75 歳未満	評価例数	119	112	117	348
	発現割合% (例数)	82.4 (98)	85.7 (96)	82.1 (96)	83.3 (290)
	発現件数	306	274	253	833
75 歳以上	評価例数	38	49	32	119
	発現割合% (例数)	84.2 (32)	83.7 (41)	68.8 (22)	79.8 (95)
	発現件数	89	128	53	270

機構は、高齢者においても、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与の有効性及び安全性は、本剤 1 mg 1 日 1 回投与と類似の結果であったとの申請者の回答を了承した。

3) 男性患者

機構は、第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）において男性被験者数が少数であったことから、男性患者に対して本剤 50 mg を 4 週に 1 回投与した場合の有効性及び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。有効性に関して、本剤 50 mg 群の男性の評価対象被験者は少数であったことから詳細な考察を行うことは困難であるが、PPS での最終評価時の L₂₋₄ 骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤 50 mg 群の男性（3 例）では 7.213±4.5022 %、女性（198 例）では 6.450±3.6451 %であり、両者に大きな差はないと考えられた。安全性に関して、男性での有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ、100 %（5/5 例 15 件）及び 40.0 %（2/5 例 2 件）であった。

男性の評価対象被験者は5例と少数であったことより詳細な考察を行うことは困難であるが、有害事象及び副作用に関し、女性患者と比べ男性患者において著明に増加する事象はないと考えられた。また、重篤な有害事象は、本剤50 mg群の男性で胆管結石が1例発現しているが、因果関係は否定され、胆嚢摘出術が施行された後に治験薬の投与は継続されていた。本邦における原発性骨粗鬆症の診断基準によれば、男性の骨粗鬆症患者の診断基準は女性のそれとほぼ同じと考えられており、骨粗鬆症の病態に男女間で大きな違いはないと考えられる。また、本薬の薬物動態に性差は認められないことが明らかとなっており、有効性及び安全性に関して男女間で大きな違いはないと考えられた。

以上より、男性患者でも女性患者と同様の効果が得られ、また、安全性に関しても女性患者における懸念を上回ることはないと考えられた。ただし、本剤の男性患者への使用経験が少数例であったことから、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」を記載し、注意喚起することとした。

機構は、申請者の回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き男性患者における有効性及び安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査の計画について

機構は、ビスホスホネート系薬剤の長期投与による心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌、顎骨壊死のリスク上昇の可能性も踏まえ、本剤の製造販売後調査計画について説明するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査計画（案）を示した上で、以下のように回答した。既承認の本剤1 mgにおいて実施中の長期特定使用成績調査（予定症例数3000例、観察期間3年）の調査例数を5000例に増やし、本剤50 mgを使用した患者の情報が入手できるよう変更する。これにより、製剤毎の調査では入手困難である本剤1 mgから本剤50 mgへの切り替え症例を収集可能になる。また、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌、顎骨壊死の発現に対して注意喚起を行い、調査票への記載を促し、情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。同一調査内で本剤1 mgと本剤50 mgに関する情報収集をした場合、いずれかの製剤に症例が偏り、各製剤について目的とする情報収集ができなくなる懸念がある。以上の点も含め、調査項目、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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

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4週に1回投与のビスホスホネート系薬剤であり、骨粗鬆症における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ますが、長期投与時の骨折予防効果、胃腸障害、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌、顎骨壊死、腎機能障害等の

安全性、男性患者における有効性及び安全性については、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 23 年 5 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①リカルボン錠 50mg、②ボノテオ錠 50mg
[一 般 名]	ミノドロン酸水和物
[申 請 者 名]	①小野薬品工業株式会社、②アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 10 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）において、最終評価時の L_{2-4} 骨密度変化率について、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与の本剤 1 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証されており、 L_{2-4} 骨密度変化率の推移や骨代謝マーカー変化率からも（表 4 及び表 5）、本剤 1 mg 1 日 1 回投与における有効性との類似性を疑わせるものではないことから、本剤 1 mg 1 日 1 回投与における骨折予防効果を本剤 50 mg 4 週に 1 回投与に外挿する申請者の考えに大きな問題はなないと考えた。なお、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における骨折予防効果については、本剤 1 mg 1 日 1 回投与時の骨折予防効果との間接的な説明による推察であることから、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における骨折予防効果を本剤 1 mg 1 日 1 回投与における骨折予防効果と比較検討できるよう、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。

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、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における骨折予防効果を本剤 1 mg 1 日 1 回投与における骨折予防効果と比較検討できるよう、製造販売後調査において情報収集するよう求めた（詳細は、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。ビスホスホネート系薬剤で知られている副作用である胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌等を含め、第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）成績等から、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与と本剤 1 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな違いはなく、引き続き製造販売後調査において情報収集するとの申請者の考えに概ね問題はないと考えた。しかしながら、本剤は、既承認の本剤 1 mg も含め海外で上市されていないことから、一部の事象については、類薬に関する情報収集も併せて行い、本剤のリスク評価を慎重に行う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。また、一部の専門委員から基礎治療薬（カルシウム及びビタミン D₃）が投与されなかった第 I 相試験（529-CL-026 試験）においては、血中カルシウム減少が認められていること、第 II/III 相骨密度試験（ONO-5920-05/529-CL-028 試験）においては、基礎治療薬の投与が全例で行われていることを踏まえれば、添付文書（案）における「患者の食事によるカルシウム、ビタミン D の摂取が不十分な場合」に限らず、カルシウム及びビタミン D の補給について注意喚起する必要があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書等において、カルシウム及びビタミン D の補給について適切に注意喚起するとともに、ビスホスホネート系薬剤で知られている副作用である胃腸障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌等については類薬に関する情報収集も併せて行い、本剤のリスク評価を慎重に行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書において、本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じて、カルシウム及びビタミン D を補給する旨を記載し注意喚起する。また、ビスホスホネート系薬剤全般での、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌等に関する研究報告・措置情報に留意するとともに、他のビスホスホネート系薬剤での本邦における使用上の注意改訂に関する情報にも十分留意し、本剤において収集される安全管理情報の評価、措置を検討する。

機構は、回答を了承した。

(3) 適正使用に係る方策について

機構は、以下のように考えた。既承認の本剤 1 mg と本剤 50 mg の両製剤が併存した場合は、4 週に 1 回投与である本剤 50 mg が誤って連日投与されるようなリスクが懸念されることから、それらの対策等を講じておくとともに医療従事者や患者への情報提供を行う必要があると考えた。その対策として、①本剤 50 mg は服薬方法を記載したパッケージ付きの PTP シートとすること、②本剤 50 mg はごくくすい赤色のだ円形とし、本剤 1 mg の白色の円形とは異なる形状として、外観上の識別を可能とすること、③誤処方や本剤 1 mg との取り違い等による過量投与を防ぐために、薬剤の外観及び包装でも識別性を高めるようにすること、④誤処方、誤用が行われないよう医療機関向け及び患者向け資材を作成し、注意喚起を行うこと、といった申請者のリスク回避のための対策が提案されており、これらの対策をとることで特段問題ないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、一部の専門委員から、薬剤包装に服薬日を記載できるようにすること、服薬を忘れた際の対処方法、過量投与防止策が必要であり、服薬状況について製造販売後調査においても情報収集が必要であるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、適正使用に係る方策について情報提供資材を提示するよう求めた。

申請者は、情報提供資材（案）を提示した上で、以下のように回答した。情報提供資材（案）において、本剤 1 mg 及び 50 mg の識別性、服薬を忘れた際の対処方法も含めた服薬方法及び服薬時の注意事項等の適正使用に関する情報を記載する。また、服薬状況については、製造販売後調査の中で情報収集する。

機構は、回答を了承した。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下のように考えた。効能・効果については、本剤 1 mg と同様に、「骨粗鬆症」とし、効能・

効果に関連する使用上の注意に「男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」と記載することが適切と判断した。用法については、本申請における主要な臨床試験である第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) は、4 週に 1 回投与の用法で実施されていること、用法を月 1 回ではなく 4 週に 1 回とした場合であっても患者の利便性や治療継続に大きな影響を及ぼすとは考えられないことから、本剤 50 mg の用法を 4 週に 1 回とすることが適切と考えた。一方、用量については、第 II/III 相骨密度試験 (ONO-5920-05/529-CL-028 試験) で、本剤 50 mg は主要評価項目である最終評価時の L₂₋₄ 骨密度変化率について本剤 1 mg に対する非劣性が示され、安全性についても本剤 50 mg 群が本剤 30 mg 群あるいは本剤 1 mg 群と比べて、特に有害事象が多い傾向は認められなかったことから、4 週に 1 回投与の用量として 50 mg とすることに大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を 4 週に 1 回とするよう再度求めたところ、申請者から以下のとおり変更する旨の回答がなされた。

(変更後：下線部変更)

【用法・用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を 4週に1回、起床時に十分量 (約 180 mL) の水 (又はぬるま湯) とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

機構は、回答を了承した。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、既承認の本剤 1 mg において実施中である長期特定使用成績調査 (予定症例数 3000 例、観察期間 3 年) の調査例数を 5000 例に増やして本剤 50 mg を使用した患者の情報が入手できるよう変更し、本剤が使用された患者における心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌、顎骨壊死の発現について情報収集するとともに、製剤毎の調査では入手困難である本剤 1 mg から本剤 50 mg への切り替え症例のデータを収集すると説明している。

機構は、以下のように考えた。申請者の説明に概ね問題はないが、同一調査内で本剤 1 mg と本剤 50 mg に関する情報収集をした場合、いずれかの製剤に症例が偏り、各製剤の目的とする情報収集ができなくなることが懸念される。平成 23 年 1 月 20 日までの本剤 1 mg で実施中の長期特定使用成績調査の実施状況は、既に 3373 例が登録されており、契約例数は 4000 例を超えている。仮に申請者の提案のように調査例数を 5000 例に変更したとしても、本剤 50 mg を 3 年間投与された症例のデータは限られたものになると想定される。したがって、当該調査において、本剤 1 mg の 3 年間投与症例、本剤 1 mg から本剤 50 mg への切り替え症例、本剤 50 mg の 3 年間投与症例について情報収集するのであれば、それぞれについて調査例数を設定することが適切と考えた。また、本剤 50 mg の骨折予防効果は、あくまで本剤 1 mg 1 日 1 回投与における骨折予防効果からの推察であることも勘案し、本剤 50 mg 4 週に 1 回投与における骨折予防効果を本剤 1 mg 1 日 1 回投与における骨折予防効果と比較できるよう調査目的に含めた上で、適切な症例数・期間等を設定する必要があると考えた。以上に加え、腎機能障害患者及び男性患者における有効性及び安全性につい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、本剤 50 mg の製造販売後調査について再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 50 mg の製造販売後調査は現在実施中の本剤 1 mg における長期特定使用成績調査と同一調査として実施し、3年間の骨折発生率を算出することで、両剤の骨折予防効果は比較可能と考えている。最終的に調査全体として、本剤 1 mg のみ使用症例として 2000 例、本剤 1 mg から本剤 50 mg への切り替え症例として 1000 例、本剤 50 mg のみ使用症例として 2000 例を収集する予定である。ただし、本剤 1 mg から本剤 50 mg への切り替え症例 1000 例については本剤 1 mg 開始症例から移行する症例群であるが、本剤 50 mg 使用症例でもあるため、本剤 1 mg 及び 50 mg の使用症例数はそれぞれ 3000 例となり、両薬剤群ともに 0.1 % 以上の未知の副作用を検出可能な症例数を設定した。また、顎骨壊死、心房細動、非定型の大腿骨骨折、筋及び骨格系の疼痛、食道癌、及び血中カルシウム減少についても製造販売後調査の有害事象記載欄において、当該事象の発現時に記入を促すよう注意喚起の記載を行い、得られた情報から安全性を検討する。さらに腎機能障害の推移を観察するため腎機能に関する臨床検査値を収集し、得られた情報から安全性を検討する。男性については収集症例の 1 割程度を見込んでおり、本剤 50 mg 使用症例においても一定数の男性症例を収集できる見込みであるため、性別で層別して解析を行い、安全性及び有効性を検討する。その他、服薬状況（服薬過誤を含む）についても情報収集を行う。

機構は、回答を了承した。

(6) 溶出試験について

機構は、 から へ変更することによる溶出性の評価の違いとその違いによるバイオアベイラビリティの評価に対する影響についても考慮する必要があると考え、溶出性の試験方法の妥当性について引き続き検討を求めていたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の吸収性に関して、他のビスホスホネート系薬剤と同様に経口吸収率が極めて低く、絶対 BA は 1.21 % と推定されている。また、7 mg 錠をヒトに経口投与したときの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{inf}) の変動係数は平均約 50 % であり、本剤の BA のばらつきは大きかった。一方、本剤の溶出性に関しては、汎用される （毎分 回転）と （毎分 回転）の溶出試験において、 分で平均 % 以上の速やかな溶出性を示し、そのばらつきは小さかった。以上の結果から、溶出性の評価から BA を評価することは困難であるものの、一般的な溶出試験条件において一定時間内に溶出する即放性錠剤であれば著しい生物学的非同等性をもたらすリスクは小さいと考える。

機構は、回答を了承した。

以上を踏まえ機構は、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、原薬のリテスト期間、製剤の有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

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を実施した。その結果、5.3.5.1-1 において、解析プログラムの不備等により、PPS 解析対象集団及び FAS 解析対象集団で統計解析計画書の基準に抵触する症例が対象となっており、また、LOCF 補完処理及び骨代謝マーカーにおける検出限界値以下のデータ補完処理につき統計解析計画書の規定に従った解析がなされていなか

ったため、再解析が必要となったものの、その後再提出された修正後資料を含めて、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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. 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	訂正前	訂正後
4	1	アステラスファーマケミカルズ株式会社	アステラス ファーマ テック株式会社
4	9	██████████株式会社	██████████ ██████████ ██████████株式会社
4	10～11	██████████株式会社	██████████ ██████████ ██████████株式会社
7	32	中用量（1 mg/kg/週）	中用量（1 mg/kg/4 週）
28	下から 2 行目	肺の悪性新生物（中止）1 例	肺の悪性新生物（食道狭窄により中止）1 例
36	7	代謝経路	体内消失経路
36	22	血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満	血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上
38	下から 1 行目	顎骨壊死、腎機能障害等の安全性	顎骨壊死等の安全性、腎機能障害患者における安全性

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤 50 mg の再審査期間は、既承認のリカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg に付与された再審査期間に合致するよう平成 29 年 1 月 20 日までとすることが適切と判断する。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 骨粗鬆症

[用法・用量] 通常、成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を 4 週に 1 回、起床時に十分量（約 180 mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。
 なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。