

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①アクトネル錠75 mg、②ベネット錠75 mg

[一 般 名] リセドロン酸ナトリウム水和物

[申 請 者] ①味の素製薬株式会社、②武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成24年3月26日

[審議結果]

平成 24 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

平成 24 年 11 月 2 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アクトネル錠 75 mg、②ベネット錠 75 mg
[一 般 名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者]	①味の素製薬株式会社、②武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にリセドロン酸ナトリウムを 75 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 11 月 2 日

- [販 売 名] ①アクトネル錠 75 mg、②ベネット錠 75 mg
[一 般 名] リセドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者] ①味の素製薬株式会社、②武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、月 1 回投与製剤である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るが、長期投与時の骨折抑制効果、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、頸骨壊死、肝機能障害等の安全性、男性患者における安全性及び有効性等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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

- [効能・効果] 骨粗鬆症
[用法・用量] 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 75 mg を月 1 回、起床時に十分量（約 180 mL）の水とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

審査報告（1）

平成 24 年 9 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アクトネル錠 75 mg、②ベネット錠 75 mg
[一 般 名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	①味の素製薬株式会社、②武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 3 月 26 日
[剤 形・含 量]	1錠中にリセドロン酸ナトリウムを 75 mg 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、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 75 mg を月 1 回、起床時に十分量（約 180 mL）の水とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

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

リセドロン酸ナトリウム水和物（以下、「本薬¹」）は、骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤であり、海外において本薬は閉経後骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症を効能・効果として 92 カ国で承認され、米国では男性骨粗鬆症についても承認されている。本邦では 2002 年 1 月に 1 回 2.5 mg、1 日 1 回連日投与のアクトネル錠 2.5mg 及びベネット錠 2.5mg（以下、「連日投与製剤」）、2007 年 4 月に 1 回 17.5 mg、週 1 回投与のアクトネル錠 17.5 mg 及びベネット錠 17.5 mg（以下、「週 1 回投与製剤」）が骨粗鬆症を効能・効果として承認されている。

ビスホスホネート系薬剤は、骨粗鬆症治療薬として世界的に汎用されている薬剤であるが、経口剤の服薬においては、食物中のカルシウム等とキレートを形成するために消化管からの吸収が妨げられることがあること、食道等の上部消化管に滞留した場合に粘膜刺激性が懸念されることから、服薬後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食や他の薬剤の経口摂取も避ける等の制約がある。このような、服薬時の煩雑な制約が良好な服薬継続率の維持を困難にしていると考えられたため、本薬やアレンドロン酸ナトリウム水和物では連日投与製剤の上市後に週 1 回投与製剤が開発され、本邦の医療現場においては連日投与製剤と比べて週 1 回投与製剤が汎用されるようになった。週 1 回投与製剤の上市に伴い、服薬継続率に一定の改善がみられ

¹ 審査報告書における用量の記載はリセドロン酸ナトリウムとしての用量を記載。

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)に基づき、PTP (ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔) 包装を紙箱に入れ室温保存するとき、■ ■ と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

品質特性に影響を及ぼす製造工程の要因について

申請者は、以下のように説明している。品質特性、過去の知見を基に■、■及び■に影響を及ぼす要因及び製造工程についてリスク分析した結果、■工程が重要な工程であることが確認された。また、■及び■に影響を及ぼすリスクが高いパラメータ及び製造工程 (■工程、■工程、■工程) を取り上げて、製造条件の検討を行ったところ、最終製品の品質に影響を及ぼすパラメータは確認されなかった。以上の検討結果を踏まえ、重要工程として■工程、品質管理として■工程における■について、■、■、■の■、■及び■を設定した。

機構は、■・■工程における■への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。■・■工程における■や■等の■が■の■に影響し、その結果として■に影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで、■を用いて■の■、■の■及び■に及ぼす影響を検討したところ、いずれも影響しないことが確認された。以上より、■・■工程における製造条件は■に影響しないものと判断した。

機構は、回答を了承した。

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>

本申請に際して、新たに実施された試験はない。なお、安全性薬理試験として、連日投与製剤の承認申請時に提出された一般薬理試験成績が参考資料として提出された。これらの一般薬理試験は「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的 possibility に関する非臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 4 号、以下、「ICH S7B ガイドライン」) の発出前に実施されたため、ICH S7B ガイドラインに沿った評価は実施されていない。

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、効力を裏付ける試験に関する資料の添付を省略することの妥当性について説明を

求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を含むビスホスホネート系薬剤について、各種実験動物又はヒトにおいて、連続投与と間歇投与の総投与量が同じであれば、投与頻度に關係なく、一定期間後の骨への存在量が同程度となること、かつビスホスホネート系薬剤のラット骨中半減期が1年以上と非常に長いことから、各投与方法における薬力学的作用も同程度になることが報告されている (Bauss F, et al., *Osteoporos Int*, 2004; 15: 423-433)。本薬の投与頻度と薬力学的作用の関係については、既承認の連日投与製剤の承認申請時に提出した正常イヌを用いた間歇投与と連続投与の比較試験の成績から検討した。当該試験では、正常イヌ(各群4~9例)に本薬0.125 mg/kg/日の連続投与(以下、「連続投与群」)又は本薬3.5 mg/kg/回の28日間に1回間歇投与(以下、「間歇投与群」)の用法・用量で168日間経口投与し、第一腰椎から第四腰椎の骨密度測定及び腸骨稜の骨組織形態計測を摘出標本で実施した。その結果、連続投与群では対照群²と比較して有意な骨密度増加作用が認められた一方、間歇投与群では有意な骨密度増加作用は認められなかった。しかしながら、骨吸収抑制作用を反映する最終吸収深度(平均値±標準偏差、以下同様)について、連続投与群及び間歇投与群では対照群と比較して有意に減少し、かつ両投与群で同程度であった(連続投与群: 29.72±2.07 μm、間歇投与群: 30.73±2.46 μm、対照群: 42.46±1.74 μm)。また、骨吸収と骨形成のバランスの指標である骨バランスについて、連続投与群及び間歇投与群では対照群と比較して有意に高値を示し、かつ両投与群で同程度であった(連続投与群: 12.74±3.55 μm、間歇投与群: 12.48±2.85 μm、対照群: -2.21±4.25 μm)。

ヒトについては、国内第III相骨密度比較試験(CCT-301試験)において、本薬75 mg月1回投与群(以下、「75 mg/月群」)と本薬2.5 mg1日1回投与群(以下、「2.5 mg/日群」)の有効性を検討したところ、二重エネルギーX線吸収法による腰椎(L_{2~4})平均骨密度は両投与群において同程度の増加を示し、75 mg/月群の2.5 mg/日群に対する非劣性が示された。また、骨代謝マーカーの変化率についても、両投与群で同様の経時的プロファイルを示した。

以上の非臨床試験及び臨床試験成績より、本薬を1日1回連日投与の30倍量として月1回投与した場合、1日1回連日投与と同程度の効力を示すと考えたことから、非臨床において新たに効力を裏付ける試験を実施する必要はないと判断した。

機構は、回答を了承した。

(2) 安全性薬理試験について

機構は、本申請に際し安全性薬理試験を新たに実施せず、既存の一般薬理試験結果から評価可能と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認の連日投与製剤の開発時に実施した一般薬理試験において、一般症状・中枢神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系及び水・電解質代謝系等に対する影響を評価した。その結果、ラットにおいて、100 mg/kg以上の

² カプセルのみを投与。

用量で軟便、粘液便、下痢及び自発運動量減少が認められた。無作用量の30 mg/kg を投与したときの本薬蛋白非結合型としての曝露量は、ヒト曝露量³と比較して0.82倍であった。また、ラットの胃内容物排出能及び胃液分泌に及ぼす影響の検討ではいずれも100 mg/kg 以上で抑制作用が認められ、無作用量の30 mg/kg を投与したときの本薬蛋白非結合型としての曝露量はヒト曝露量³と比較して0.82倍であった。ヒトにおいては、ラットで認められた自発運動量減少に対応する有害事象は認められていないものの、国内第III相骨密度比較試験（CCT-301試験）では下痢等の消化器症状が本薬投与により認められた。しかしながら、それらの消化器症状はいずれも非重篤であったことから、ヒトでの安全性についての大きな懸念はないと考える。また、本薬投与によりイヌで呼吸・循環器系に対して心筋収縮力等の一過性の低下傾向が認められたものの、無作用量における本薬蛋白非結合型としての曝露量とヒト曝露量³を比較した場合、十分な安全域が確保されていた⁴。

以上より、本薬の1日1回連日投与の30倍量を投与しても安全性上懸念される影響は小さいと考え、安全性薬理試験を新たに実施しなくても安全性の評価は可能と判断した。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本薬の既承認製剤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。

(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、間歇投与による反復経口投与毒性試験が新たに実施された。その他の毒性試験項目については、本薬の既承認製剤の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たため、新たな資料は提出されていない。

反復経口投与毒性試験

1) イヌを用いた13週間（週1回）EDTA併用経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）

雌雄ビーグル犬に本薬及びエデト酸二ナトリウム（以下、「EDTA」）を0/0（対照：本薬/EDTAの用量、以下同様）、8/0、16/0、0/■、8/■、16/■、0/■、8/■及び16/■ mg/kg を週1回、13週間経口投与する試験が実施され、EDTA（■ mg/kg）との併用投与により本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）がともに2~6倍程度増加することが認められた。EDTA単独群では毒性変化は観察されなかったが、EDTA ■ mg/kg 併用群では、本薬8 mg/kg 以上で赤血

³ 日本人健康閉経後女性を対象とした国内第I相試験（CPH-301試験）において、本薬75 mgを単回経口投与したときの最高血清中薬物濃度（幾何平均値）50 ng/mLと、ヒトにおける蛋白結合率24%から算出（38 ng/mL）。

⁴ 麻酔下のイヌに本薬を静脈内投与し、呼吸・循環器系に及ぼす影響を検討したところ、1 mg/kg の静脈内投与で dP/dt(40 mmHg) 及び心筋収縮力に一過性の低下傾向が認められた。なお、無作用量0.3 mg/kg での本薬蛋白非結合型としての曝露量（988 ng/mL）と日本人健康閉経後女性に本薬75 mgを単回経口投与したときの本薬蛋白非結合型としての曝露量（38 ng/mL）を比較すると安全域は26倍である。モルモットの摘出心房に対しては30 μmol/L で影響は認められず、安全域は183倍以上である。

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）の減少、血清中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、胃に粘膜の単細胞壊死及び慢性炎症、胃小窩上皮の再生性過形成、肝臓に肝細胞萎縮、腎臓に尿細管変性、尿細管間質性炎、髓質尿細管の好酸性腫大、精巣に多核巨細胞、本薬 16 mg/kg で摂餌量減少、血清中胆汁酸の増加等が認められた。

2) イヌを用いた 6 カ月間（月 1 回）経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）

雌雄ビーグル犬に本薬 0、16、32 及び 64 mg/kg を月 1 回、6 カ月間経口投与する試験が実施された。16 mg/kg 以上で胃における粘膜の単細胞壊死及び慢性炎症、胃小窩上皮の再生性過形成、32 mg/kg 以上で赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の減少、血清中 AST、ALT 及びアルカリリフォスファターゼ（以下、「ALP」）の増加、肝臓における肝細胞萎縮、胆管過形成、類洞マクロファージの色素沈着、腎臓における尿細管変性、尿細管間質性炎及び髓質尿細管の好酸性肥大、64 mg/kg で流涎、運動量減少、削瘦、体重增加抑制、摂餌量減少、便の異常（液状便、粘液便）、血清中胆汁酸の増加、食道及び胃のびらん、腎臓の重量増加、肝臓の重量減少及び肝細胞の単細胞壊死が認められた。なお、16 mg/kg で認められた胃の所見は、本薬の粘膜への刺激性に起因する軽微から軽度な変化と判断され、その他の毒性変化は認められなかつたことから、本薬の全身曝露による無毒性量は、16 mg/kg と判断されている。

3) イヌを用いた 12 カ月間（月 1 回）経口投与試験（4.2.3.2-3）

雌雄ビーグル犬に本薬 0、16、32 及び 64 mg/kg を月 1 回、12 カ月間経口投与する試験が実施された。64 mg/kg の雄（2/6 例）が全身状態悪化のために切迫殺され、当該動物では血清中 AST、ALT 及び胆汁酸の顕著な増加が認められた。16 mg/kg 以上で血清中 AST の増加、胃における粘膜の単細胞壊死、表層部上皮の再生性過形成、粘膜固有層の炎症、32 mg/kg 以上で腎臓における尿細管間質性炎、髓質尿細管の好酸性肥大、64 mg/kg で胃の浮腫、腎臓における尿細管変性及び結石（腎孟の鉱質沈着）が認められた。なお、16 mg/kg で認められた胃の所見は、本薬の粘膜への刺激性に起因する軽度な変化と判断されている。また、16 mg/kg で認められた血清中 AST の増加は、肝臓に病理組織学的変化が観察されなかつたことから、毒性学的意義のある変化とは判断されず、本薬の全身曝露による無毒性量は、16 mg/kg と判断されている。

＜審査の概略＞

胆管過形成について

機構は、イヌを用いた 6 カ月間（月 1 回）経口投与毒性試験で認められた胆管過形成の発現機序及びヒトでのリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験では 32 mg/kg（雄：3/6 例）及び 64 mg/kg（雄：5/6 例、雌：6/6 例）で胆管過形成に加え、血清中 AST、ALT 及び ALP の増加、肝細胞の萎縮

及び単細胞壊死等も認められた。一方、イヌを用いた 12 カ月間（月 1 回）経口投与毒性試験では、胆管過形成に類似した所見として、線維化を伴う胆管増生が 32 mg/kg（雌：1/6 例）及び 64 mg/kg（雌：1/6 例）で認められたが、イヌを用いた 6 カ月間（月 1 回）経口投与毒性試験と比較して、胆管増生の発生頻度は低く、血清中 AST 及び ALT は低値であった。また、既承認製剤の毒性試験では、肝細胞の傷害を示唆する所見が認められたが、胆管の増殖性変化は観察されなかった。以上のことから、イヌを用いた 6 カ月間（月 1 回）経口投与毒性試験で認められた胆管過形成は、肝細胞の傷害に関連した所見であり、本薬は胆管を直接傷害又は増生しないと考える。さらに、イヌを用いた 6 カ月間（月 1 回）経口投与毒性試験において胆管過形成が認められなかつた用量（雄：16 mg/kg、雌：32 mg/kg）での曝露量は、最高臨床用量（1 回 75 mg、月 1 回）を日本人に投与したときの曝露量⁵と比較して、C_{max}は雄で 38 倍、雌で 158 倍、AUC は雄で 34 倍、雌で 180 倍の安全域が確保され、国内第 I 相臨床試験（CPH-301 試験）では肝細胞の強い傷害を示唆する所見も認められなかつたことから、イヌを用いた 6 カ月間（月 1 回）経口投与毒性試験で認められた胆管過形成がヒトで問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承し、本薬 75 mg を月 1 回投与したときの毒性に関して特段の問題はないとの判断した。

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>

本申請に際して、生物薬剤学に関する新たな資料は提出されていない。

ヒト血清及び尿中の本薬未変化体濃度の定量に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⁶又は ELISA 法が用いられ、血清及び尿中の定量下限は各分析法とともに 0.2 ng/mL であった。

(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、国内第 I 相試験（CPH-301 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験（HMR4003K/1002 試験）及び海外第 II 相試験（HMR4003K/2001 試験）の成績が提出された。以下に国内第 I 相試験（CPH-301 試験）の成績を記述する。

国内第 I 相試験（5.3.3.1-1 : CPH-301 試験<20■年■月～■月>）

日本人健康閉経後女性を対象に、本薬経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を

⁵ 日本人健康閉経後女性を対象とした国内第 I 相試験（CPH-301 試験）において、本薬 75 mg を単回経口投与したときの最高血清中薬物濃度（幾何平均値）50 ng/mL、投与後無限大時間までの血清中濃度時間曲線下面積（平均値）210.813 ng·h/mL 及びヒトにおける蛋白結合率 24 %から算出した C_{max} 38 ng/mL 及び AUC_(0-∞) 160 ng·h/mL。

⁶ 国内第 I 相試験（CPH-301 試験）及び海外第 II 相試験（HMR4003K/2001 試験）では LC-MS/MS 法が用いられ、本薬の濃度は、LC-MS/MS 法で求めた本薬のフリーベースの濃度から、ナトリウム塩換算を行って求められた。

検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ1-1において、プラセボ又は本薬17.5 mgを週1回4週間、ステップ1-2、2～5ではプラセボ又は本薬50、75、100、125、150 mgを単回経口投与とされた⁷。各ステップの被験者（10例）のうち、プラセボ群に2例、本薬群に8例が無作為に割り付けられた。なお、ステップ3（プラセボ又は本薬100 mg）において、治験薬投与後8日目の時点で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」）が9/10例に40件認められたため、ステップ4（プラセボ又は本薬125 mg）への移行は中止された⁸。

総投与例数40例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされ、このうち本薬が投与された32例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬単回経口投与時の本薬未変化体の血清中薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。

表2 本薬単回経口投与時の本薬未変化体の血清中薬物動態パラメータ

用量	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-4 h) (ng·h/mL)	AUC _(0-7 d) (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2 (T_{max}-6 h)} (h)	T _{1/2 (8-24 h)} (h)	Vd/F (L/kg)	Ae (μg)	A'e (%)
17.5 mg ^{a)}	10.6363 ±7.2232	21.521 ±10.347	29.724 ±14.795	0.625 (0.50, 2.00)	1.630 ±0.510	10.279 ±0.140 ^{c)}	66.635 ±30.041	121.526 ±32.346 ^{b)}	0.6944 ±0.1848 ^{b)}
50 mg	29.2575 ±23.0732	70.733 ±51.717	96.424 ±74.949 ^{b)}	1.000 (0.50, 4.00)	1.642 ±0.431 ^{b)}	7.583 ±0.680 ^{d)}	186.651 ±92.386	290.632 ±189.231 ^{b)}	0.5813 ±0.3785 ^{b)}
75 mg	58.4625 ±36.2455	119.541 ±59.876	197.009 ±112.169	0.875 (0.50, 2.00)	1.559 ±0.401	8.570 ±1.095	471.177 ±112.949	615.593 ±352.624	0.8208 ±0.4702
100 mg	83.1875 ±48.4717	201.606 ±113.067	357.438 ±175.976	2.000 (0.50, 4.00)	1.584 ±0.309 ^{b)}	7.800 ±1.360	509.314 ±179.554	1225.627 ±693.551	1.2256 ±0.6936

平均値±標準偏差（n=8）、T_{max}は中央値（最小値、最大値）

C_{max}：最高薬物血中濃度、AUC_(0-4 h)：投与後4時間までの血中濃度-時間曲線下面積、AUC_(0-7 d)：投与後7日（168時間）までの血中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血中濃度到達時間、T_{1/2 (T_{max}-6 h)}：最高血中濃度到達時間から投与後6時間までの薬物血中濃度消失半減期、T_{1/2 (8-24 h)}：最投与後8時間から24時間までの薬物血中濃度消失半減期、Vd/F：治験薬投与開始前の体重で補正した分布容積、Ae：投与後7日（168時間）までの累積尿中薬物排泄量、A'e：投与後7日（168時間）までの累積尿中薬物排泄率

a) 初回投与時における血清中薬物動態パラメータ

b) n=7

c) n=2

d) n=5

薬力学的作用について、本薬経口投与時の骨代謝マーカーの変化率のE_{max}及びAUECは、表3のとおりであった。

⁷ステップ1-1（17.5 mg）と1-2（50 mg）は並行して試験が実施され、ステップ2（75 mg）以降は、前ステップの1週間（治験薬投与開始8日目の調査まで）の安全性を確認した後、治験薬が投与された。投与開始前12時間以上、投与開始後4時間までは絶食とされた。治験期間中に治験薬以外の薬剤（カルシウム、ビタミンD、ビタミンK等のサプリメントも含む）の併用が禁止された。

⁸ステップ3（プラセボ又は本薬100 mg）において、治験薬投与後8日目の時点で副作用が9/10例に40件認められ、そのうち下痢が7/10例に7件（いずれも軽度）であった。治験実施計画書に従ったステップアップに関する協議の結果、ステップ1-1～3における治験薬投与後8日目までの副作用発現状況と海外第I相試験（HMR4003K/1002試験）の治験薬投与後8日目までの副作用発現状況（250 mg群では、9/12例に19件の副作用が認められ、そのうち下痢は5/12例に5件（1例は高度）であり、それ以上の高用量の投与は実施されなかった）が考慮され、ステップ4（プラセボ又は本薬125 mg）への移行が中止された。

表3 本薬経口投与時の骨代謝マーカー^{a)}の変化率のE_{max}及びAUEC

用量	血清 NTX の変化率		血清 CTX の変化率		尿中 NTX/CRN の変化率		尿中 CTX/CRN の変化率	
	E _{max} (%)	AUEC (h·%)						
プラセボ	-12.45 ±12.02	989.063 ±9068.046	-7.32 ±10.01	4638.258 ±10032.469	-13.36 ±12.88	6314.823 ±11476.947	-20.57 ±11.58	3519.662 ±6085.674
17.5 mg	-30.53 ±8.46	-2098.370 ±1948.219	-36.38 ±11.87	-3221.413 ±2039.830	-44.57 ±18.45	-3532.793 ±2326.981	-38.31 ±19.39	-714.416 ±2584.351
50 mg	-36.07 ±13.30	-10406.226 ±9563.210	-56.56 ±21.69	-15924.636 ±15496.005	-57.05 ±24.15	-14714.490 ±14092.642	-59.43 ±24.78	-621.837 ±24349.431
75 mg	-48.02 ±11.65	-20509.164 ±10433.349	-67.56 ±13.39	-27119.802 ±14827.962	-67.59 ±17.37	-24908.364 ±13210.574	-78.06 ±11.18	-34082.405 ±22029.622
100 mg	-47.03 ±11.78	-17284.270 ±7887.874	-70.48 ±11.08	-22753.943 ±16147.370	-77.79 ±8.49	-25901.293 ±11916.118	-86.06 ±10.11	-35911.514 ±16674.313

平均値±標準偏差 (n=8)

NTX:I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、CTX:I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、CRN:クレアチニン、E_{max}:最大効果、AUEC:効果時間曲面下面積a) 骨代謝マーカーの測定ポイントは、スクリーニング時（血清のみ）、治験薬投与1、2、3、4、5、6、7、8、15、(22:17.5 mg群)、31日目とされ、骨代謝マーカーの投与後時間における投与前値からの変化率によりE_{max}及びAUECが算出された。

安全性について、有害事象はプラセボ群の6/8例に14件、17.5 mg群の5/8例に8件、50 mg群の6/8例に11件、75 mg群の7/8例に17件、100 mg群の8/8例に46件認められ、このうち治験中止に至った有害事象は2例に2件（嘔吐：17.5 mg群、インフルエンザ：50 mg群）認められた。副作用は、プラセボ群の3/8例に5件（頭痛、胸部不快感、異常感、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、各1件）、17.5 mg群の2/8例に4件（下痢、嘔吐、便秘、好中球数増加、各1件）、50 mg群の3/8例に5件（好中球数増加2件、頭痛、四肢痛、発熱、各1件）、75 mg群の7/8例に14件（好中球数増加5件、血中アミラーゼ増加2件、背部痛2件、浮動性めまい、下痢、四肢痛、発熱、C-反応性蛋白増加、各1件）、100 mg群の8/8例に40件（下痢7件、好中球数増加5件、頭痛5件、腹部膨満3件、嘔吐3件、尿中ケトン体陽性3件、上腹部痛2件、関節痛2件、C-反応性蛋白増加2件、血中ブドウ糖増加2件、リンパ球数減少2件、腹部不快感、発熱、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、各1件）認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

用量設定の妥当性について

申請者は、以下のように説明している。本薬について、海外では連日投与(5 mg/日)の30倍である150 mg/月投与の経口剤が承認されていることや、骨粗鬆症に対する本薬の国内外の承認用量（国内：2.5 mg/日、17.5 mg/週、海外：5 mg/日、35 mg/週）を考慮すると、日本人でも連日投与(2.5 mg/日)の30倍である75 mg/月の投与で連日投与と同程度の効果が期待できると考えた。そこで、日本人健康閉経後女性を対象とした国内第I相試験(CPH-301試験)では、連日投与の20倍量(50 mg)から40倍量(100 mg)を単回経口投与したときと、17.5 mg/週、4週間経口投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を比較した。その結果、本薬50(17.5 mgとの用量比：2.9、以下同様)、75(4.3)、100 mg(5.7)を単回経口投与したときの

C_{max} 及び $AUC_{(0-4\text{ h})}$ ⁹は、17.5 mg を投与したときと比較して 50 mg 投与で 2.5 倍及び 2.8 倍、75 mg 投与で 5.6 倍及び 5.5 倍、100 mg 投与で 7.8 倍及び 8.8 倍であった。用量で補正した C_{max} 及び $AUC_{(0-4\text{ h})}$ については、それぞれ 50 mg 投与で約 0.9 倍及び約 1.0 倍、75 mg 投与でいずれも約 1.3 倍、100 mg 投与では約 1.4 倍及び約 1.5 倍であった。投与後 168 時間までの累積尿中排泄量は、17.5 mg/週と比較して 50 mg 投与で 2.0 倍、75 mg 投与で 4.5 倍、100 mg 投与で 8.9 倍であった。このように、本薬 2.5 mg/日連日投与の 30 日分に相当（17.5 mg/週の 4.3 倍）する曝露量に最も近い値を示す用量は 75 mg/月であった。また、当該試験における薬力学的作用の検討では、全般的に骨代謝マーカーは用量増加に伴って低下する傾向を示したが、75 mg 投与と 100 mg 投与の比較では骨吸収マーカーである尿中 NTX/CRN 及び尿中 CTX/CRN の変化率の E_{max} は、100 mg 投与が 75 mg 投与に比べて低下が大きかったが、血清 NTX 及び血清 CTX の変化率の E_{max} 及び AUEC、並びに尿中 NTX/CRN 及び尿中 CTX/CRN の変化率の AUEC については、75 mg 投与と 100 mg 投与の低下に大きな違いはみられなかった。さらに、PK/PD の検討では、尿中 NTX/CRN 及び尿中 CTX/CRN の変化率はともに、75 mg 投与において 17.5 mg/週の 4 週間投与後と類似したシミュレーション結果を示した¹⁰。

本薬の骨中半減期はラットの単回静脈内投与では 309～1014 日、28 日間反復静脈内投与では 595～778 日と投与間隔に比べて著しく長いため、投与 1 カ月後では骨に移行した総量のほとんどが残留しているものと推定される。実際に、ラット 28 日間反復静脈内投与において骨中濃度が投与回数に比例して増加する結果が得られている（既承認製剤の承認申請時資料）。これら非臨床試験の結果から、1 カ月あたりの用量がほぼ等しい 75 mg/月と 17.5 mg/週投与では、薬効発現部位である骨に移行する本薬の総量は同程度と考えられた。

機構は、用量設定の妥当性について申請者の説明に問題はないと考えるが、有効性及び安全性の観点も含めて臨床の項において引き続き検討する必要があると考える（「(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」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、国内第 I 相試験 (CPH-301 試験) 及び国内第 III 相骨密度比較試験 (CCT-301 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、既承認製剤の承認申請時に提出された国内第 III 相骨折頻度比較試験 (CCT-005 試験)、海外第 I 相試験 (HMR4003K/1002 試験)、海外第 II 相試験 (HMR4003K/2001 試験) 及び海外第 III 相骨密度比較試験 (HMR4003K/3001 試験) の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

⁹ $AUC_{(0-8\text{ h})}$ 、 $AUC_{(0-24\text{ h})}$ 及び $AUC_{(0-7\text{ d})}$ は、17.5 mg を投与したときを基準として 50 mg 投与で 2.9 倍、3.1 倍及び 2.7 倍、75 mg 投与で 5.5 倍、5.7 倍及び 6.4 倍、100 mg 投与で 9.5 倍、10.1 倍及び 11.8 倍であった。

¹⁰ 国内第 I 相試験 (CPH-301 試験) における血清中本薬未変化体濃度データ（プラセボ群を除く 32 例）を用いて 1 次吸収を有する 3-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、Final PK model より推定した被験者固有の薬物動態パラメータ（ペイズ推定値）と生化学的骨代謝マーカー（尿中 NTX/CRN 及び尿中 CTX/CRN）との関係について Emax モデルを用いた PK/PD 解析が実施された。

(1) 第I相試験

国内第I相試験（CPH-301 試験）の概略及び安全性成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内第III相骨密度比較試験（5.3.5.1-1 : CCT-301 試験<20■年■月～20■年■月>）

退行期骨粗鬆症患者¹¹（目標症例数 800 例、各投与群 400 例）を対象に、本薬 75 mg 月 1 回経口投与時の有効性及び安全性を検討するため、本薬 2.5 mg 1 日 1 回連日経口投与を対照として、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、ダブルダミー法により本薬 75 mg 月 1 回又は本薬 2.5 mg 1 日 1 回を経口投与¹²とされた。投与期間は 12 カ月間とされた。

総投与症例 851 例（2.5 mg/日群 429 例、75 mg/月群 422 例）のうち、重複登録された 1 例¹³を除く 850 例（2.5 mg/日群 428 例（男性 8 例）、75 mg/月群 422 例（男性 5 例））が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされた。有効性の主要評価項目である FAS における治療期開始前から治療期終了時の二重エネルギーX 線吸収測定法（以下、「DXA 法」）による腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率（平均値±標準偏差）は表 4 のとおりであり、75 mg/月群の 2.5 mg/日群に対する非劣性が示された（片側 p 値 p<0.0001、有意水準 片側 2.5 %、非劣性 t 検定、非劣性限界値 Δ=1.5 %）。

表 4 DXA 法による腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率（FAS）

投与群	n ^{a)}	腰椎（L _{2~4} ）平均骨密度 平均値±標準偏差（g/cm ² ）		腰椎（L _{2~4} ）平均骨密度 変化率（%） 平均値±標準偏差	変化率の群間差 [95 %信頼区間]	片側 p 値
		治療期開始前	治療期終了時			
2.5 mg/日群	408	0.641±0.0637	0.677±0.0668	5.694±3.9999	0.2834	p<0.0001
75 mg/月群	392	0.641±0.0649	0.678±0.0685	5.977±4.5400	[-0.3098, 0.8767]	

a) FAS から治験薬投与 84 日以内の中止のための骨密度未測定の被験者 41 例（2.5 mg/日群 16 例、75 mg/月群 25 例）、中央判定委員会が不適と判断された被験者 6 例（経過観察中に L_{2~4} の椎体のいずれかに新規骨折が発生した被験者 4 例（2.5 mg/日群 2 例、75 mg/月群 2 例）、来院間で解析方法が異なる被験者 2 例（2.5 mg/日群 1 例、75 mg/月群 1 例））、その他の被験者 5 例（骨密度測定の実施日が解析に用いる評価時点の許容範囲外（「解析上のデータハンドリング・ルール」に規定）であったことによるデータ不採用 2 例（2.5 mg/日群 1 例、75 mg/月群 1 例）、中止時（治験薬投与 84 日以降）の骨密度未測定による 2 例（2.5 mg/日群 1 例、75 mg/月群 1 例）、治験薬投与開始前の中止による 1 例（75 mg/月群））が除外された。

腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率の推移は、図 1 のとおりであった。

¹¹ 主な選択基準：同意取得時に 50 歳以上（女性の場合、閉経後 2 年以上）、日本骨代謝学会が定めた原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）に準じて退行期骨粗鬆症と診断された日本人患者。

¹² いずれの治験薬も朝起床時に十分量（180 mL 以上）の水とともに服薬し、服薬後 30 分間は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取を避けることとされた。また、基礎治療薬として乳酸カルシウム分包（カルシウムとして 200 mg）を 1 日 1 回 1 包、夕食後に服薬することとされた。

¹³ 無作為化された被験者は 852 例。1 例が 2 つの治験実施医療機関に重複して登録されたことが確認されたため、1 施設では治験薬投与開始後に治験薬を未服薬のまま治験中止、もう 1 施設では無作為化後の治験薬投与開始前に治験中止とされた。

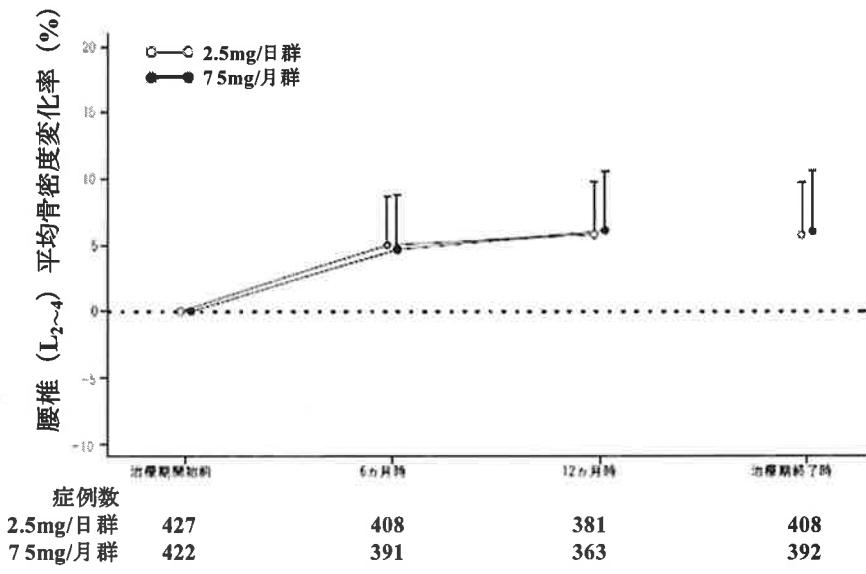


図 1 腰椎 (L_{2~4}) 平均骨密度変化率の推移 (FAS、平均値±標準偏差)

副次評価項目である骨代謝マーカーの治療期間開始前からの変化率の推移及び治療期終了時における新規椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）を有する被験者の割合は、表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 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	1 カ月	6 カ月	治験期終了時
血清中 BAP	2.5 mg/日群	-3.490±10.5109 (n=428)	-23.058±19.3355 (n=405)	-22.792±21.5817 (n=428)
	75 mg/月群	-5.680±11.9403 (n=422)	-25.084±19.1898 (n=385)	-24.036±20.7358 (n=422)
血清中 TRACP-5b	2.5 mg/日群	-28.481±24.1461 (n=428)	-41.890±18.1803 (n=405)	-41.184±21.0911 (n=428)
	75 mg/月群	-27.638±23.0529 (n=422)	-40.535±19.3156 (n=385)	-40.677±20.1012 (n=422)
尿中 DPD/CRN	2.5 mg/日群	-16.617±27.3877 (n=428)	-22.494±26.3337 (n=404)	-20.539±25.2215 (n=428)
	75 mg/月群	-14.123±28.2830 (n=422)	-22.243±25.7652 (n=385)	-20.703±25.0756 (n=422)
尿中 NTX/CRN	2.5 mg/日群	-39.697±23.8627 (n=428)	-46.063±25.2127 (n=404)	-44.872±26.4841 (n=428)
	75 mg/月群	-29.945±28.0243 (n=422)	-38.970±28.2150 (n=385)	-39.583±28.7230 (n=422)
尿中 CTX/CRN	2.5 mg/日群	-47.295±31.9298 (n=428)	-55.102±35.5801 (n=404)	-54.581±33.3640 (n=428)
	75 mg/月群	-34.613±35.7830 (n=422)	-48.454±32.1072 (n=385)	-48.881±38.8919 (n=422)

平均値±標準偏差、BAP：骨型アルカリフосфатаза、TRACP-5b：酒石酸抵抗性酸性フосфатаза、DPD：デオキシピリジノリン、NTX：I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、CTX：I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、CRN：クレアチニン

表 6 治療期終了時における新規椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）を有する被験者の割合 (FAS)

投与群	n	治療期終了時の新規椎体骨折 (既存骨折の増悪を含む)		新規椎体骨折発生割合 の群間差 [95 % 信頼区間]		
		骨折有り		骨折なし		
		n	割合 (%)	n	割合 (%)	
2.5 mg/日群	410	5	1.2	405	98.8	0.1 [-1.482, 1.588]
75 mg/月群	393	5	1.3	388	98.7	

安全性について、有害事象の発現割合は、2.5 mg/日群で 82.2 % (352/428 例)、75 mg/月群で 86.5 % (365/422 例) であった。いずれかの投与群で 2.0 % 以上に発現した有害事象及び副作用は、表 7 のとおりであった。

表7 いざれかの投与群で2.0%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）

事象名	2.5 mg/日群 (n=428)		75 mg/月群 (n=422)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	82.2 (352)	12.9 (55)	86.5 (365)	22.0 (93)
鼻咽頭炎	25.2 (108)	0.0 (0)	28.2 (119)	0.0 (0)
膀胱炎	4.0 (17)	0.0 (0)	1.9 (8)	0.2 (1)
胃腸炎	2.6 (11)	0.5 (2)	3.3 (14)	0.5 (2)
気管支炎	2.6 (11)	0.0 (0)	2.1 (9)	0.0 (0)
頭痛	2.1 (9)	0.2 (1)	4.5 (19)	1.2 (5)
浮動性めまい	4.4 (19)	0.2 (1)	1.2 (5)	0.0 (0)
結膜炎	2.1 (9)	0.0 (0)	0.9 (4)	0.0 (0)
高血圧	3.0 (13)	0.0 (0)	2.6 (11)	0.0 (0)
上気道の炎症	3.3 (14)	0.0 (0)	5.0 (21)	0.0 (0)
腹部不快感	6.3 (27)	3.3 (14)	6.6 (28)	3.1 (13)
下痢	4.2 (18)	0.9 (4)	8.3 (35)	5.0 (21)
便秘	6.5 (28)	1.4 (6)	4.5 (19)	0.5 (2)
齶歯	3.0 (13)	0.0 (0)	3.1 (13)	0.0 (0)
上腹部痛	1.9 (8)	0.9 (4)	4.0 (17)	2.4 (10)
胃炎	2.6 (11)	1.4 (6)	3.3 (14)	2.1 (9)
歯肉炎	2.6 (11)	0.0 (0)	2.1 (9)	0.0 (0)
胃食道逆流性疾患	1.9 (8)	1.6 (7)	2.4 (10)	0.9 (4)
口内炎	2.3 (10)	0.2 (1)	1.9 (8)	0.0 (0)
嘔吐	0.5 (2)	0.0 (0)	2.1 (9)	0.9 (4)
湿疹	4.7 (20)	0.0 (0)	5.7 (24)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	1.6 (7)	0.0 (0)	2.8 (12)	0.0 (0)
背部痛	6.1 (26)	0.2 (1)	8.3 (35)	1.9 (8)
変形性関節症	5.4 (23)	0.0 (0)	5.7 (24)	0.0 (0)
変形性脊椎症	3.0 (13)	0.0 (0)	4.3 (18)	0.0 (0)
関節痛	2.8 (12)	0.0 (0)	4.3 (18)	0.5 (2)
関節周囲炎	3.5 (15)	0.0 (0)	2.8 (12)	0.0 (0)
筋肉痛	2.8 (12)	0.0 (0)	1.2 (5)	0.2 (1)
筋骨格痛	2.3 (10)	0.0 (0)	1.2 (5)	0.2 (1)
発熱	0.7 (3)	0.0 (0)	3.6 (15)	2.8 (12)
転倒	6.3 (27)	0.0 (0)	9.2 (39)	0.0 (0)
挫傷	6.1 (26)	0.0 (0)	7.6 (32)	0.0 (0)
靭帯捻挫	3.7 (16)	0.0 (0)	3.3 (14)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数) MedDRA/J Ver.14.1

死亡例は 75 mg/月群に自宅入浴中の溺死が 1 例認められたが、治験薬投与との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、2.5 mg/日群では 4.4 % (19/428 例) に 23 件（白内障 2 例、てんかん（同一症例で 2 件）、腎細胞癌/認知症、転倒/膝蓋骨骨折、乳癌/発熱、気管支肺炎、蜂巣炎、結腸癌、肺腺癌、直腸癌、前立腺癌、適応障害、頸髄症、硝子体出血、高血圧、メニエール病、痔核、イレウス、各 1 例）、75 mg/月群では 5.7 % (24/422 例) に 30 件（白内障、痔核、変形性関節症、各 2 例、肺炎/うつ血性心不全、転倒/くも膜下出血、変形性脊椎症/滑液嚢腫、転倒/膝蓋骨骨折、転倒/橈骨骨折、転倒/脊椎圧迫骨折、気管支肺炎、虫垂膿瘍、脂肪腫、子宮頸部扁平上皮癌、卵巣新生物、脳血管障害、浮動性めまい、第 7 脳神経麻痺、メニエール病、腸閉塞、胆石症、溺死、各 1 例）認められた。このうち、脳血管障害 1 例 (75 mg/月群) 及び適応障害 1 例 (2.5 mg/日群) が副作用と判断された。治験薬の投与中止（休薬を含む）に至った事象は 2.5 mg/日群では 12.1 % (52/428 例) に 65 件、75 mg/月群では 20.6 % (87/422 例) に 114 件認められ、そのうち 2.5 mg/日群 1 例（乳癌）、75 mg/月群 3 例 4 件（肺炎/うつ血性心不全、溺死、脊椎圧迫骨折）は高度な有害事象と判断されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査に関する有害事象の程度はいずれも軽度であり、重篤な事象は認められなかった。バイタルサインに関する有害事象について、2.5 mg/日群に 20 例、75 mg/月群に 31 例認められ、血圧上昇 1 例（2.5 mg/日群）及び発熱 12 例（75 mg/月群）が副作用と判断されたが、高血圧（2.5 mg/日群の 1 例）及び発熱（75 mg/月群の 1 例）が中等度であったことを除き、すべて軽度の事象であった。

＜審査の概略＞

（1）月 1 回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。ビスホスホネート系薬剤の経口剤では服薬継続率の向上が課題と考えられており（田中郁子、他。Osteoporosis Japan 2009; 17: 252-255）、服薬アドヒアラנסが不十分な患者では良好な患者に比べ治療期間あたりの骨密度増加効果が低いこと（Yood RA, et al., Osteoporos Int, 2003; 14: 965-968）、骨折抑制効果が低下すること（Blouin J, et al., Br J Clin Pharmacol, 2008; 66: 117-127、Adachi J, et al., BMC Musculoskeletal Disorders, 2007; 8: 97-102）が報告されている。したがって、ビスホスホネート系薬剤の骨折抑制効果を維持するためには、服薬継続率の改善を図ることが重要と考える。本薬の月 1 回投与製剤では投与回数を月 1 回にすることで服薬時の制約が軽減され、その結果として服薬継続率の向上が期待できると考える。また、服薬する患者の負担のみならず、介護者の負担（服薬後 30 分間患者の観察）も軽減されるという点からも、高齢患者の多い骨粗鬆症の有用な治療薬になるものと考える。

機構は、月 1 回投与製剤の有効性は示され（「（2）有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能（「（3）安全性について」の項を参照）と考える。したがって、安全性に係る注意喚起（「（3）安全性について」の項を参照）、製造販売後調査における情報収集（「（8）製造販売後調査の計画について」の項を参照）及び適正使用に係る方策（「（4）適正使用に係る方策について」の項を参照）が適切になされることを前提とすれば、月 1 回投与製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。

（2）有効性について

機構は、月 1 回投与製剤の有効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。CCT-301 試験における治療期開始前から治療期終了時の腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、2.5 mg/日群 5.694±3.9999 %、75 mg/月群 5.977±4.5400 %であり、75 mg/月群の 2.5 mg/日群に対する非劣性が示された（非劣性限界値 $\Delta=1.5\%$ 、非劣性 t 検定、片側 p 値 $p<0.0001$ ）。連日投与製剤の承認申請において評価された国内第 III 相骨折頻度比較試験（以下、「CCT-005 試験」）では、椎体骨折抑制効果について本薬 2.5 mg/日群のエチドロン酸二ナトリウム（以下、「EHDP」）群に対する非劣性が検証された。また、2.5 mg/日群の投与開始前からの腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、投与 48 週後では 4.21±4.623 %、投与 96 週後では 5.63±5.577 %、投与終了時（96 週又は中止時）では 5.54±5.290 %であった。CCT-301 試験の対象は CCT-005 試験と異なり既

存椎体骨折を有する退行期骨粗鬆症患者に限定しなかったが、治療期終了時の新規椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）を有する被験者の割合を比較した結果、CCT-301 試験の新規椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）を有する被験者の割合は、2.5 mg/日群で 1.2 %、75 mg/月群で 1.3 %と同程度であった。以上より、本薬の月 1 回投与製剤では連日投与製剤と同程度の椎体骨折抑制効果が期待できると考える。

機構は、CCT-301 試験¹⁴において 2.5 mg/日群と比べて 75 mg/月群では、主要評価項目である腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率の増加の程度がベースラインの血清 25(OH) ビタミン D の違いによって異なる傾向がみられたこと（表 8）から、ビタミン D（又は活性型ビタミン D₃）の併用と有効性との関係について説明を求めた。

表 8 ベースラインの血清 25(OH) ビタミン D 別の腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率のサブグループ解析（FAS）

血清 25(OH) ビタミン D (ng/mL)	投与群	n	腰椎（L _{2~4} ）平均骨密度 変化率（%） 平均値±標準偏差	群間差 [95 %信頼区間] (%)
14 以下	2.5 mg/日群	54	6.096±3.8330	-0.5324 [-2.1845, 1.1196]
	75 mg/月群	79	5.564±5.2523	
15 以上 27 以下	2.5 mg/日群	274	5.571±4.0930	0.3971 [-0.3070, 1.1011]
	75 mg/月群	254	5.968±4.1376	
28 以上	2.5 mg/日群	80	5.842±3.8071	0.7274 [-0.7754, 2.2302]
	75 mg/月群	59	6.569±5.1560	

申請者は、以下のように説明した。海外での無作為化二重盲検比較試験のメタ解析をもとに天然型ビタミン D の 1 日摂取量と骨折との関係について検討された報告によると、天然型ビタミン D が補給された 15527 例の被験者（以下、「補給群」）では補給されなかつた 15495 例の被験者（以下、「対照群」）と比べ、非椎体骨折のハザード比は 0.93（95 %信頼区間：[0.87, 0.99]）と補給群において骨折リスクの有意な減少がみられた（Heike A, et al., *N Engl J Med.* 2012; 367: 40-49.）。天然型ビタミン D の補給量に関しては、高用量（792～2000 IU/日）の補給群でのみ有意な大腿骨近位部骨折及び非椎体骨骨折リスクが減少した。一方、アレンドロン酸ナトリウムでは、天然型ビタミン D（1000 IU/日）との併用よりも、活性型ビタミン D₃であるアルファカルシドール（1 µg/日）との併用の方が骨密度増加効果及び骨折抑制効果は高かったと報告されている（Ringe JD, et al., *Rheumatol Int.* 2007; 27: 425-434）。なお、Ringe らの研究では、いずれもカルシウムが補給されていたが、Heike らのメタ解析による報告ではカルシウムを補給していない被験者も含まれていた。国内で実施された A-TOP 研究会による JOINT-02 研究¹⁵では、アレンドロン酸ナトリウム（5 mg/日連日投与）を単独投与又はアルファカルシドール（1 µg/日）と併用投与した場合、サブグループ解析では荷重骨の骨折が単独群に比べて併用群で有意に減少したと報告されている（Orimo H, et al., *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1273-1284）。以上の結果を踏まえ、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」には、椎体骨折が複数ある場合等、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者では新規椎体骨折及び荷重骨骨折の予防にアレンドロン酸ナトリウムと活性型ビタミン D₃の併用が推奨される旨（グ

¹⁴ 基礎治療薬としてカルシウムのみ補給され、ビタミン D は補給されなかつた。

¹⁵ 70 歳以上の重症の閉経後骨粗鬆症患者を対象として、2 年間の新規椎体骨折及び荷重骨骨折の発生を比較した。

レード B) が記載されている。本薬はアレンドロン酸ナトリウムと同様のビスホスホネート系薬剤であり作用機序が同じであることから、本薬でも同様の有効性が期待されると考える。したがって、椎体骨折が複数ある場合等、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者においては、本薬の月 1 回投与製剤と活性型ビタミン D₃を適宜併用することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。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抑制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、骨折抑制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、CCT-301 試験では腰椎 (L_{2~4}) 平均骨密度変化率について 75 mg/月群の 2.5 mg/日群に対する非劣性が検証されていること、CCT-005 試験では椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度について EHDP 群に対する 2.5 mg/日群の非劣性が検証されていること等も踏まえると、本薬の月 1 回投与製剤では連日投与製剤と同程度の椎体骨折抑制効果が期待できるとする申請者の考えに大きな問題はないと考える。したがって、月 1 回投与製剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えるが、月 1 回投与製剤の骨折抑制効果については、前述したように連日投与製剤の骨折抑制効果との間接的な説明による推察であることから、製造販売後調査において月 1 回投与製剤の骨折抑制効果について情報収集する必要があると考える。なお、カルシウム又はビタミン D との併用については、本薬の既承認製剤や他のビスホスホネート系薬剤と同様に添付文書案において注意喚起されていることは適切と考えるが、カルシウム又はビタミン D との併用と月 1 回投与製剤の有効性との関係に関して検討できるよう、製造販売後調査においてそれらとの併用状況に関して情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相骨密度比較試験 (CCT-301 試験) における有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表9 国内第III相骨密度比較試験（CCT-301 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	2.5 mg/日群 (n=428)	75 mg/月群 (n=422)
有害事象	352 (82.2) 1168	365 (86.5) 1298
副作用	55 (12.9) 82	93 (22.0) 194
重篤な有害事象	19 (4.4) 23	24 (5.7) 30
投与中止（休薬を含む）に至った有害事象	52 (12.1) 65	87 (20.6) 114
消化器症状に関連する有害事象 ^{a)}	112 (26.2) 170	130 (30.8) 215
副作用と判定された消化器症状に関連する有害事象 ^{a)}	47 (11.0) 65	60 (14.2) 103
急性期反応に関連する有害事象 ^{b)}	0 (0) 0	24 (5.7) 30
副作用と判定された急性期反応に関連する有害事象 ^{b)}	0 (0) 0	22 (5.2) 28
非椎体骨折に関連する有害事象 ^{c)}	13 (3.0) 15	9 (2.1) 9

発現例数（発現割合%）発現件数

a) 器官別大分類が「胃腸障害」のうち、以下の基本語を除外した事象及び基本語が胃腸炎（器官別大分類が「感染症および寄生虫症」）を含めた有害事象を消化器症状に関連する有害事象と定義した。口唇炎、口内乾燥、口唇痛、口内炎、口唇のひび割れ、口の感覺鈍麻、口唇乾燥、歯肉痛、歯肉腫脹、歯肉炎、歯周病、歯周炎、歯痛、歯肉出血、齶歯、弛緩歯、舌痛、舌障害、舌炎、舌出血、唾液腺痛、食中毒、脾炎、大腿ヘルニア、結腸ポリープ、肛門周囲炎、肛門直腸不快感、裂肛、痔核、痔瘻、痔出血（MedDRA/J ver.14.1）

b) 治験薬初回投与日を1日とし、3日以内に発現し継続期間が7日以内である以下の有害事象を急性期反応に関連する有害事象と定義した。関節痛、無力症、背部痛、灼熱感、筋骨格系胸痛、悪寒、浮動性めまい、疲労、熱感、線維筋痛、頭痛、ほてり、インフルエンザ様疾患、関節硬直、倦怠感、筋痙攣、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、筋膜疼痛症候群、恶心、頸部痛、疼痛、四肢痛、錯覚、発熱、回転性めまい、嘔吐、骨痛（MedDRA/J ver.14.1）

c) 以下の有害事象を非椎体骨折に関連する有害事象と定義した。尺骨骨折、手骨折、手首関節骨折、足関節部骨折、足骨折、膝蓋骨骨折、肋骨骨折、橈骨骨折、上腕骨折（MedDRA/J ver.14.1）

治験薬の投与中止（休薬を含む）に至った有害事象、及び消化器症状に関連する有害事象のうち下痢については75 mg/月群で発現割合が高かった。また、急性期反応（以下、「APR」）に関連する有害事象（表9の脚注 b）を参照）は2.5 mg/日群では認められなかったのに対し、75 mg/月群では5.7 % (24/422例) に30件認められた。しかしながら、発現した有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。以上のことから、月1回投与製剤の安全性は許容可能と考えられた。

機構は、月1回投与製剤の安全性は連日投与製剤と大きく異なるとの申請者の説明は概ね了承でき、また、安全性に係る注意喚起や製造販売後調査における情報収集が適切になされることを前提とすれば、月1回投与製剤の安全性は許容可能と考える。なお、ビスホスホネート系薬剤で知られている副作用や臨床試験において月1回投与製剤で多くみられた事象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

申請者は、以下のように説明している。CCT-301試験でみられたMedDRAの器官別大分類の「胃腸障害」のうち、事前に定義した消化器症状に関連する有害事象（表9の脚注 a）を参照）の発現割合は2.5 mg/日群26.2 % (112/428例)、75 mg/月群30.8 % (130/422例) であった。それらの有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、高度な事象はみられなかった。消化器症状に関連する有害事象において75 mg/月群で最も発現割合の高かった事象は下痢であり、その発現割合は8.3 % (35/422例) (2.5 mg/日群 : 4.2 % (18/428例)) であったが、ほとんどの事象は軽度であった。消化器症状に関連する副作用の発現割合は2.5 mg/日群11.0 % (47/428例)、75 mg/月群14.2 % (60/422例) であり、そのうち75 mg/月群で最も発現

割合の高かった事象は下痢であり、その発現割合は5.0 % (21/422例) (2.5 mg/日群 : 0.9 % (4/428例)) であった。2.5 mg/日群で投与中止となった有害事象29例中消化器症状に関連する有害事象によるものは14例、75 mg/月群では40例中16例であった。消化器症状に関連する有害事象の発現時期別頻度及び件数が最も高かった時期は、両群とも1～90日で、2.5 mg/日群及び75 mg/月群でそれぞれ14.0 % (60/428例) 66件及び17.3 % (73/422例) 100件であった。

機構は、国内第I相試験 (CPH-301試験) において100 mgを投与された全例 (8例) で有害事象として下痢が発現しており、また、CCT-301試験においても75 mg/月群で下痢が多く発現していること等、1回あたりの用量に依存して消化器症状に関連する有害事象が増えていくことに留意する必要があると考える。しかしながら、これらの有害事象は持続的ではなく、程度も軽度から中等度であったことから、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、月1回投与製剤投与時の胃腸障害は許容可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

2) 頸骨壊死・頸骨骨髓炎

申請者は、以下のように説明している。国内外の臨床試験 (国内CCT-301試験及び海外HMR4003K/3001試験¹⁶⁾ において、頸骨壊死又は頸骨骨髓炎に関連する有害事象はみられなかつた。本邦の既承認製剤 (連日投与製剤及び週1回投与製剤) においては、2011年12月31日現在、頸骨壊死が188例報告されている。また、国内外の本薬投与患者において、2010年3月31日現在、頸骨壊死、頸骨骨髓炎が512件報告されているが、2012年3月31日現在の報告率は100000患者・年あたり2.4件と発現はまれである。

機構は、月1回投与製剤の添付文書案において、本薬の既承認製剤や他のビスホスホネート系薬剤と同様、頸骨壊死・頸骨骨髓炎に係る注意喚起がなされていることは適切と考えるが、製造販売後調査において引き続き頸骨壊死・頸骨骨髓炎に関して情報収集する必要があると考える。

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、本薬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。ビスホスホネート系薬剤の長期投与に関するリスクとして非定型の大腿骨骨折について米国食品医薬品局 (FDA) で議論されている。一方、心房細動、筋及び骨格系の疼痛、食道癌に関しては、長期使用に関する安全性上の明らかな懸念は示されていないが、以下に各事象の安全性について説明する。

① 心房細動

類薬の注射剤の臨床試験において心房細動の有害事象が多い傾向が認められていること

¹⁶ 外国人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 1068 例、各群 534 例）を対象に本薬 5 mg/日連日投与に対する本薬 150 mg/月投与（投与期間 12 カ月）の腰椎（L₁-4）平均骨密度変化率における非劣性を検証する無作為化二重盲検並行群間比較試験。

から、CCT-301試験では組み入れ時に心電図検査を行い心房細動の有無を確認し、3例が心房細動を合併していた。なお、CCT-301試験では心房細動の有害事象は発現しなかった。また、骨粗鬆症患者を対象とした海外臨床試験（プラセボ対照試験の12試験を含め合計17試験：6～36ヶ月投与、20645例）における心房細動の発現割合は本薬群0～2.4%、プラセボ群0～3.2%で、一般的な心房細動の発現割合（Go AS, et al., *JAMA* 2001; 285: 2370-2375）の範囲内であり、重篤な心房細動の発現割合についても本薬群とプラセボ群との間に差はなかった。本薬の販売開始から2012年3月31日までに収集した国内外の市販後の情報によると、本薬使用後に発現した心房細動として30例が報告されている。この数値は累積報告率として100000患者・年あたりの報告数0.10件に相当する。以上より、本薬と心房細動のリスクの増加に関連性があると判断されるような情報はなく、添付文書における注意喚起は不要と判断している。

② 非定型の大腿骨骨折

CCT-301試験における非椎体骨折に関連する有害事象¹⁷の発現割合は、2.5 mg/日群3.0%（13/428例）、75 mg/月群2.1%（9/422例）であった。副作用と判断された非椎体骨折に関連する有害事象並びに非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折に関連する有害事象は、両群においてみられなかった。2011年12月31日現在、国内で販売している本薬（連日投与製剤及び週1回投与製剤）について、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が38例報告されている。国内外では本薬投与患者における非椎体骨折は、2011年3月31日現在、166件報告されているが、発生頻度はまれで報告率は100000患者・年あたり0.60件である。非定型の大腿骨転子下骨折の報告率は100000患者・年あたり2008年の0.13件から2010年では0.27件へ増加しているが、報告の多くは情報不足であり、本薬投与患者で特定の種類の骨折のリスクが高いと結論づけるには至っていない。また、米国の医療保険データベースに基づいたコホート研究では、リセドロン酸ナトリウム水和物とアレンドロン酸ナトリウム水和物において、長期使用時の大腿骨骨折及び大腿骨転子下骨折のハザード比に差はみられていない（Pazianas M, et al., *Osteoporos Int* 2012; DOI: 10.1007/s00198-012-1952-7.）。

③ 筋及び骨格系の疼痛

CCT-301 試験では 2.5 mg/日群の 428 例中 1 例、75 mg/月群の 422 例中 14 例に非重篤な筋・骨格痛に関する副作用が認められたものの、重篤例は認められなかった。海外第 III 相試験の併合解析における非重篤及び重篤な筋・骨格痛の有害事象発現割合は、5 mg/日群とプラセボ群で同様であることが示された。また、筋・骨格痛による重篤な事象と中止された症例の time-to-onset 分析においても、5 mg/日群とプラセボ群との間に差はなかった。本薬 35 mg/週及び 150 mg/月投与による海外臨床試験では、重篤な筋・骨格痛の発現に関して対照群（5 mg/日連日投与群）と比較して 150 mg/月群で発現割合の増加はみられなかった。本薬の国内添付文書の使用上の注意には、2002 年 1 月の連日投与製剤承認時より、その他の副作用と

¹⁷ 尺骨骨折、手骨折、手首関節骨折、足関節部骨折、足骨折、膝蓋骨骨折、肋骨骨折、橈骨骨折、上腕骨折（MedDRA/J ver.14.1）

して関節痛を記載し、2003年2月の改訂で背部痛、骨痛、筋痛を追記、2006年10月の改訂時にこれらを筋・骨格痛（関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等）として記載整備した。月1回投与製剤の添付文書案においても、同様に記載し注意喚起している。なお、CCT-301試験における月1回投与製剤での筋・骨格痛の発現割合が連日投与製剤及び週1回投与製剤と比較して高いことについては、APRとして発現した背部痛、関節痛、筋肉痛、四肢痛が反映されたものである（APRについては「(3) 安全性について 6) APR に関する有害事象」の項を参照）。

④ 食道癌

2011年7月21日、FDAは経口骨粗鬆症用薬（ビスホスホネート系薬剤）と食道癌のリスク増加の可能性についての安全性審査が継続中であることに関して Drug Safety Communication を発行した。本薬の販売開始から 2012 年 3 月 31 日までに収集した市販後情報として、5 例の食道癌（食道新生物 1 例、食道癌 4 例）が報告されている。販売開始から累積された総曝露量は 30563089 患者・年と推定され、本薬使用後の有害事象としての食道癌報告率は 1/1000000 患者・年未満となる。この数値は、米国国立癌研究所の Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) により報告されている一般人口の食道癌発現率 (Surveillance Epidemiology and End Results. U.S.: National Cancer Institute. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>) より低い。また、公表文献、発がん性に関する非臨床試験、副作用・感染症自発報告、欧米規制当局への対応状況、並びにラベル及びCCDS 等の記載状況等を検討したところ、本薬に食道癌等の発がん性のリスクはないものと考えられた。以上の点や月1回投与製剤の臨床試験において食道癌の発生はみられなかつたことから、既承認製剤と同様の注意喚起とすることが適切と考えた。

機構は、①～④の事象について、適切な対応がなされることを前提とすれば大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続きこれらの事象に関して情報収集する必要があると考える。

4) 血中カルシウムの減少

申請者は、以下のように説明している。既承認製剤では、過量投与による徵候・症状として低カルシウム血症を添付文書に記載し注意喚起をしていることから、CCT-301試験では乳酸カルシウム分包（カルシウム1日200 mg）を基礎治療薬として補給した。その結果、2.5 mg/日群及び75 mg/月群ともに低カルシウム血症及び血中カルシウム減少の有害事象はみられなかった。

機構は、月1回投与製剤の添付文書案において、既承認製剤と同様に低カルシウム血症に係る注意喚起（禁忌）及びカルシウム又はビタミンDとの併用に係る注意喚起（重要な基本的注意）がなされていることから大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き血中カルシウムの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

申請者は、以下のように説明している。CCT-301試験における器官別大分類の「肝胆道系障害」に分類される有害事象の発現例数は、2.5 mg/日群2例（脂肪肝、肝機能異常、各1例）、75mg/月群4例（脂肪肝2例、胆石症、胆嚢ポリープ、各1例）で、黄疸は両群ともみられなかった。器官別大分類の「臨床検査」に分類される「肝機能障害、黄疸に関連する有害事象」の発現例数は2.5 mg/日群で19/428例、75 mg/月群で21/422例であり、このうち副作用と判断された事象の発現例数は2.5 mg/日群で3/428例、75 mg/月群で6/422例であった。なお、程度はいずれも軽度であり、重篤な有害事象は両群でもみられなかった。以上のことから、月1回投与製剤の肝機能障害に関する安全性は許容可能と考えられた。

機構は、申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き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) APRに関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。CCT-301試験における治験薬の投与中止（休薬を含む）となった有害事象の発現割合は2.5 mg/日群12.1 % (52/428例)、75 mg/月群20.6 % (87/422例) であり、2.5 mg/日群に比べて75 mg/月群の発現割合が1 %以上高かった個々の事象の程度はほとんどが軽度であった。2.5 mg/日群に比べて75 mg/月群の発現割合が1 %以上高かった事象のうち、APRに関連する有害事象と同じ有害事象名による治験薬の投与中止（休薬を含む）となった有害事象は、発熱（2.5 mg/日群：0.2 % (1/428例)、75 mg/月群：1.7 % (7/422例)）及び背部痛（2.5 mg/日群：0.2 % (1/428例)、75 mg/月群：1.4 % (6/422例)）であった。75 mg/月群で治験薬の投与中止（休薬を含む）となった有害事象の発現割合が2.5 mg/日群より高かった原因の一つとして、初回投与時に生じたAPRに関連する有害事象が75 mg/月群にのみ発現していることが考えられた。なお、治験薬の投与中止（休薬を含む）となった高度な有害事象は、2.5 mg/日群では乳癌0.2 % (1/428例)、75 mg/月群では肺炎0.2 % (1/422例)、うつ血性心不全0.2 % (1/422例)、溺死0.2 % (1/422例) 及び脊椎圧迫骨折0.2 % (1/422例) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、APRに関連する有害事象は初回投与3日以内に発現し継続期間が7日以内である29個の有害事象と定義されていること（表9の脚注 b）を参照）から、2回目以降の投与時に類似の有害事象が複数回発現した被験者、及び当該事象により治験中止となった被験者がいかないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-301試験の75 mg/月群において、各投与日を起点としたAPRに関連する有害事象と同様の有害事象¹⁸が発現した被験者数は31例で、そのうち当該事象が1回発現した症例で治験中止となったのは10例（当該事象による中止：4例、当該事象以外も含む複数の有害事象による中止：3例、当該事象以外の有害事象による中止：3

¹⁸ 各投与日を起点として3日以内に発現し、継続期間が7日以内であったAPRに関連する有害事象と同じ有害事象名が報告された場合。

例）であった。当該事象が繰り返し発現したのは9/31例（29.0%）であるが、うち6例では治験薬の投与が継続され治験を完了した。これらの被験者の背景情報を検討したが、APRに関連する有害事象と同様の有害事象を繰り返し発現した被験者に共通の背景因子はみられなかつた。なお、高用量のビスホスホネート系薬剤の経口剤や注射剤の投与においてAPRに関連する有害事象が発現することが知られていることも踏まえ、月1回投与製剤の添付文書案においてAPRに関連する有害事象や2回目以降の投与時に当該事象が発現する可能性を記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。APRに関連する有害事象の程度等を踏まえると、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、それらの事象が安全上の大きな問題となる可能性は低いと考えるが、製造販売後調査において引き続きAPRに関連する有害事象及びAPRに関連する有害事象と同様の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 適正使用に係る方策について

機構は、用法（投与頻度）が異なる連日投与製剤、週1回投与製剤及び月1回投与製剤が併売された場合の適正使用に係る方策について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。各製剤の色、形状等の外観、パッケージ（組箱及びパッケージ付PTP）の識別性に配慮し、取り違え防止を図る。また、その情報を製品情報概要に反映させるとともに、医療従事者への情報提供を徹底する。月1回投与製剤の患者による誤用及び服薬忘れについては、規定の用法に従って正しく服薬できるよう、パッケージ付PTPに月1回1錠服薬する薬剤であることを表示する。さらに、既承認の連日投与製剤及び週1回投与製剤と同様に、患者説明資料などの補助資料を積極的に活用することにより患者に対して注意喚起を行うとともに、当該資料を服薬指導時にも活用してもらい服薬忘れの防止を図る。以上のような方策を講じることにより、用法（投与頻度）が異なる3種類の製剤が市場に併存することによる医療過誤の防止に努める。また、服薬指導の際に利用される資料において、服薬を忘れた場合には気付いた日の翌朝に1錠服用すること、及び同じ日に2錠服薬しない旨を記載し、誤用リスクの防止を図る。

機構は、申請者の回答に現時点で大きな問題はないと考えるが、適正使用に係る方策の具体的な内容の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(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。国内第I相試験（CPH-301 試験）において日本人健康閉経後女性に本薬 50、75、100 mg を単回経口投与したときと、17.5 mg を週1回 4週間経口投与したときの薬物動態 (C_{max} 、 $AUC_{(0-4 h)}$ 及び累積尿中排泄量) を検討したところ、本薬 2.5 mg/日の 30 日量に相当する曝露量 (17.5 mg/週の 4.3 倍) に最も近い値を示す用量は 75 mg (17.5 mg/週の約 4.5~5.6 倍) であった。CCT-301 試験として、退行期骨粗鬆症患者を対象に本薬 75 mg 月1回投与時の有効性及び安全性を検討するため、本薬 2.5 mg/日連日投与を対照に無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、有効性の主要評価項目で

ある治療期開始前から治療期終了時の腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率において 75 mg/月群の 2.5 mg/日群に対する非劣性が検証された。また、治験期終了時の新規椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生割合は、2.5 mg/日群で 1.2 %、75 mg/月群で 1.3 %と同程度であった。骨代謝マーカーの変化率については、両群で同様の経時的プロファイルを示し、骨吸収マーカーは投与 1 カ月時から、骨形成マーカーは投与 3 カ月時から減少がみられ、また、いずれのマーカーについても投与 12 カ月時まで低値が維持された。以上のことから、本薬 75 mg 月 1 回投与では、椎体骨折抑制効果が確認されている本薬 2.5 mg/日連日投与と同様の骨折抑制効果を有するものと考えられた。

安全性について、CCT-301 試験における有害事象の発現割合は、2.5 mg/日群 82.2 % (352/428 例)、75 mg/月群 86.5 % (365/422 例) と同程度であった。副作用の発現割合は、2.5 mg/日群 12.9 % (55/428 例)、75 mg/月群 22.0 % (93/422 例) であった。発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度で、高度の有害事象の発現割合は両群で同程度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象の発現割合も両群で同程度 (2.5 mg/日群 : 4.4 % (19/428 例)、75 mg/月群 : 5.7 % (24/422 例)) であった。消化器症状に関連する有害事象の発現割合は、2.5 mg/日群 26.2 % (112/428 例)、75 mg/月群 30.8 % (130/422 例) であり、APR に関連する有害事象は 2.5 mg/日群ではみられなかったのに対し、75 mg/月群では 5.7 % (24/422 例) にみられた。なお、APR に関連する有害事象の個々の発現割合はいずれも 2 % 未満であり、高度な事象はみられなかった。また、75 mg 月 1 回投与の各投与日を起点とした APR に関連する有害事象の発現割合は、投与 1 回目に 5.7 % (24/422 例)、投与 2 回目以降は 0.0~2.3 % であり、投与 2 回目以降にその発現頻度が減少する傾向がみられた。

以上のことから、月 1 回投与製剤では、椎体骨折抑制効果が確認されている連日投与製剤と同様の骨折抑制効果を有し、安全性についても許容可能と考えられた。

機構は、薬物動態及び薬力学的作用（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞用量設定の妥当性について」の項を参照）、有効性（「(2) 有効性について」の項を参照）並びに安全性（「(3) 安全性について」の項を参照）の観点から、本薬 75 mg を月 1 回投与とすることに問題はないと考える。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者に本薬 75 mg を月 1 回投与したときの有効性及び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。CCT-301 試験において、投与開始前のクレアチニン値が基準値上限（男性 : 1.04 mg/dL、女性 : 0.79 mg/dL）を超える被験者を層別した治療期開始前から治療期終了時の腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率及び有害事象の発現割合は、表 10 のとおりであった。

表 10 クレアチニン値が基準値上限を超える被験者における腰椎 (L_{2~4}) 平均骨密度変化率及び有害事象の発現割合

		2.5 mg/日群	75 mg/月群
	腰椎 (L _{2~4}) 平均骨密度変化率 ^{a)}	5.694±3.9999 (n=408)	5.977±4.5400 (n=392)
被験者全体	有害事象の発現割合 ^{b)}	82.2 (352)	86.5 (365)
	腰椎 (L _{2~4}) 平均骨密度変化率 ^{a)}	6.534±3.7915 (n=16)	5.018±4.6674 (n=11)
投与開始前のクレアチニン値 が基準値上限を超える被験者	有害事象の発現割合 ^{b)}	68.8 (11)	83.3 (10)

a) 平均値±標準偏差%

b) % (発現例数)

CCT-301 試験では、クレアチニン値が基準値上限を超える被験者の割合は全体の 3.3 % (28/849 例) と低いため、十分な評価は困難と考えるが、75 mg/月群において発現した有害事象の程度はいずれも軽度であり、重篤な有害事象の発現はみられなかった。ただし、本薬は腎排泄の寄与が高い薬剤であることから、高度な腎機能障害を有する患者では、本薬の血中薬物濃度が上昇し、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がある。以上を踏まえ、既承認製剤と同様に高度な腎障害のある患者を禁忌とし、腎障害のある患者を慎重投与とした。

機構は、CCT-301 試験においては重篤な腎機能障害を有する患者は除外されていたこと (クレアチニン値 2.0 mg/dL 以上)、腎からの排泄が本薬の主な体内消失経路であることを踏まえれば、腎障害に関する申請者の注意喚起の考え方には大きな問題はないと考える。なお、腎機能障害に関して臨床試験における検討例数が少ないとから、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及び有効性について情報収集する必要があると考える。

2) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。CCT-301試験における年齢別の治療期開始前から治療期終了時の腰椎 (L_{2~4}) 平均骨密度変化率は表11、有害事象の発現割合は表12のとおりであった。

表 11 年齢別の腰椎 (L_{2~4}) 平均骨密度変化率 (FAS)

年齢	投与群	n	腰椎 (L _{2~4}) 平均骨密度変化率 ^{a)}
64 歳以下	2.5 mg/日群	120	5.235±3.3338
	75 mg/月群	133	5.965±5.1695
65 歳以上	2.5 mg/日群	218	5.829±4.1089
	75 mg/月群	196	6.133±4.2652
75 歳以上	2.5 mg/日群	70	6.058±4.6423
	75 mg/月群	63	5.519±3.9474

a) 平均値±標準偏差%

表 12 年齢別の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

年齢	投与群	n	有害事象	
			発現割合% (発現例数)	発現件数
64 歳以下	2.5 mg/日群	127	83.5 (106)	358
	75 mg/月群	136	89.0 (121)	423
65 歳以上	2.5 mg/日群	227	81.1 (184)	617
	75 mg/月群	217	85.7 (186)	643
75 歳以上	2.5 mg/日群	74	83.8 (62)	193
	75 mg/月群	69	84.1 (58)	232

機構は、高齢者における有効性及び安全性について、月1回投与製剤と連日投与製剤との

間に大きな違いはみられていないが、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及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 男性患者

申請者は、以下のように説明している。CCT-301試験における男性患者の例数は13例（2.5 mg/日群：8例、75 mg/月群：5例）であった。男性患者における治療期開始前から治療期終了時の腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率は、2.5 mg/日群で3.20～11.51%、75 mg/月群で4.45～10.54%であった。有害事象は、2.5 mg/日群の6例に11件、75 mg/月群の4例に11件認められた。重篤な有害事象は、2.5 mg/日群の1例に1件（前立腺癌）、75 mg/月群の3例に4件（痔核、肺炎/うっ血性心不全、腸閉塞、各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。以上のように、男性患者に対して本薬75 mgを月1回投与することに特段の問題はないと考えるが、少数例での検討であるため、男性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を添付文書案の「効能・効果に関する使用上の注意」に記載し注意喚起する。

機構は、男性患者における有効性及び安全性に関して大きな問題はみられていないと考えるが、本薬の既承認製剤と同様に男性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を注意喚起していることは適切と考える。なお、臨床試験における検討例数が少ないとから、製造販売後調査において引き続き男性患者における安全性及び有効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

申請者は、長期使用に関する調査として、目標症例数2500例、観察期間12ヵ月の特定使用成績調査及び有効性（骨折発生頻度等）を検討するための調査として、目標症例数500例、観察期間3年間の特定使用成績調査を実施する予定であると説明している。

機構は、製造販売後調査の具体的な内容について検討を求めているところであり、その適切性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したいと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者と臨床検査業務の委託先との契約において、契約書の記載内容に係る不備が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、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. 総合評価

提出された資料から、月1回投与製剤である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るが、長期投与時の骨折抑制効果、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、肝機能障害等の安全性、男性患者における安全性及び有効性等については、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、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 24 年 11 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アクトネル錠 75 mg、②ベネット錠 75 mg
[一 般 名]	リセドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者]	①味の素製薬株式会社、②武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 26 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。CCT-301 試験では腰椎（L_{2~4}）平均骨密度変化率について 75 mg/月群の 2.5 mg/日群に対する非劣性が検証されていること、連日投与製剤の承認申請時に評価済みである CCT-005 試験では椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度について EHDP 群に対する 2.5 mg/日群の非劣性が検証されていること等も踏まえると、本薬の月 1 回投与製剤では連日投与製剤と同程度の椎体骨折抑制効果が期待できるとする申請者の考えに大きな問題はないと考えた。したがって、月 1 回投与製剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えるが、月 1 回投与製剤の骨折抑制効果については、前述したように連日投与製剤の骨折抑制効果との間接的な説明による推察であることから、製造販売後調査において月 1 回投与製剤の骨折抑制効果について情報収集する必要があると考えた。なお、カルシウム又はビタミン D との併用については、本薬の既承認製剤や他のビスホスホネート系薬剤と同様に添付文書案において注意喚起されていることは適切と考えるが、カルシウム又はビタミン D との併用と月 1 回投与製剤の有効性との関係に関して検討できるよう、製造販売後調査においてそれらとの併用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（製造販売後調査については、「(4) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

（2）安全性について

機構は、ビスホスホネート系薬剤で懸念される胃腸障害、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、CCT-301 試験成績等から、月 1 回投与製剤の安全性は連日投与製剤と大きく異なるとの申請者の説明は概ね了承でき、ま

た、安全性に係る注意喚起や製造販売後調査における情報収集が適切になされることを前提とすれば、月1回投与製剤の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については、「(4) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

(3) 適正使用に係る方策について

機構は、用法（投与頻度）が異なる連日投与製剤、週1回投与製剤及び月1回投与製剤が併売されることを踏まえた適正使用に係る方策について、各製剤の色、形状等の外観、パッケージ（組箱及びパッケージ付 PTP）の識別性に配慮し、取り違え防止を図ること、その情報を製品情報概要に反映させるとともに、医療従事者への情報提供を徹底すること、誤用及び服薬忘れについて、パッケージ付 PTP に月1回1錠服薬する薬剤であることを表示すること、また、既承認の連日投与製剤及び週1回投与製剤と同様に、患者説明資料などの補助資料を積極的に活用してもらうこと、等を予定しているとする申請者の説明に大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 製造販売後調査の計画について

機構は、目標症例数2500例、観察期間12カ月の特定使用成績調査及び目標症例数500例、観察期間3年間の特定使用成績調査を実施し、当該調査において、上部消化管障害、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、肝機能障害・黄疸の安全性に係る情報、腎機能障害患者、高齢者及び男性患者における安全性や有効性に係る情報を収集するとする申請者の説明に大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。一部の専門委員より、胃腸障害や急性期反応に関連する有害事象等の安全性に係る情報、カルシウム及びビタミンDの補給状況や併用による有効性及び安全性に係る情報も収集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、製造販売後調査において上記の情報を収集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。製造販売後調査において、下痢等の胃腸障害に関する安全性の情報も収集し、得られた情報を基に、必要に応じてさらなる安全性の検討を行うこととする。また、カルシウム及びビタミンDの補給状況や併用に関する情報も収集し、有効性及び安全性への影響を検討する。

機構は、回答を了承した。

(5) 製剤の安定性について

申請者は、継続中であった製剤の長期保存試験における■■■の結果を提出し、以下のように説明した。製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）に基づき、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）包装を紙箱に入れ室温保存するとき、36カ月と設定する。

機構は、提示された製剤の有効期間に特段の問題ないと判断した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は4年、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に該当しないと判断する。

[効能・効果] 骨粗鬆症

[用法・用量] 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして75mgを月1回、起床時に十分量（約180mL）の水とともに経口投与する。

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