

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ボンビバ静注 1 mg シリンジ
[一 般 名] イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 5 月 24 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、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

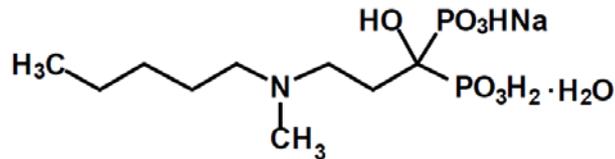
平成 25 年 5 月 7 日

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]	ボンビバ静注 1 mg シリンジ
[一 般 名]	イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 7 月 18 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 シリンジ (1 mL) 中にイバンドロン酸ナトリウム水和物をイバンドロン酸として 1 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： $C_9H_{22}NNaO_7P_2 \cdot H_2O$

分子量： 359.23

化学名：

(日 本 名) [1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ) プロパン-1,1-ジイル]ジホスホン酸 一ナトリウム塩一水和物

(英 名) Monosodium [1-hydroxy-3-(methylpentylamino) propane-1,1-diyl] diphosphate monohydrate

[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 5 月 7 日

[販 売 名] ボンビバ静注 1 mg シリンジ
[一 般 名] イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 18 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、顎骨壊死、低カルシウム血症、急性期反応、過敏症、腎障害等の安全性に係る情報、臨床試験で検討例数が少なかった腎機能障害患者及び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、成人にはイバンドロン酸として 1 mg を 1 ヶ月に 1 回、静脈内投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 4 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ボンビバ静注 1 mg シリンジ
[一 般 名]	イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 18 日
[剤形・含量]	1 シリンジ (1 mL) 中にイバンドロン酸ナトリウム水和物をイバンドロン酸として 1 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはイバンドロン酸として 1 mg を 1 ヶ月に 1 回、静脈内投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ボンビバ静注 1 mg シリンジ（以下、「本剤」）は、ベーリンガー・マンハイム社（現ロシュ社）により創製されたビスホスホネート（以下、「BP」）系薬剤であるイバンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする注射剤である。

骨粗鬆症治療薬として汎用されている BP 系薬剤は、経口投与時には有効成分の吸収低下や食道局所における副作用発現を回避するため、起床後の最初の飲食前に服用する旨、水以外の飲料や食物あるいは他の薬剤との同時服用を避ける旨、服用後少なくとも 30 分間は横にならない旨の制約がある。これらの服用時の制約によってコンプライアンスを長期間維持することが困難であるとの観点から、他の BP 系薬剤では投与頻度の少ない経口剤や注射剤の開発が行われている。

以上のような背景から、海外においては、本薬の経口剤¹として連日投与製剤及び 1 ヶ月に 1 回投与製剤、注射剤（静脈内ボラス投与）として 3 ヶ月に 1 回投与製剤が開発された。注射剤の 3 ヶ月に 1 回投与製剤は 2006 年 1 月に米国及び 2006 年 3 月に欧州で閉経後骨粗鬆症の治療薬として承認され、2013 年 2 月現在、閉経後骨粗鬆症の治療を適応症として、世界 90 ヶ国以上で承認されている。

本邦では、第 II 相試験において 1 ヶ月に 1 回投与と 2 ヶ月に 1 回投与が比較された結果、有効性及び安全性の観点に加えて本邦での骨粗鬆症患者の一般的な来院頻度も考慮して 1 ヶ月に 1 回投与が選択された。今般、第 II/III 相試験において本剤 1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内ボラス投与したときの有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。経口剤については、1 ヶ月に 1 回投与製剤が本邦で開発中である。

¹ 連日投与の経口剤である 2.5 mg 製剤は、閉経後骨粗鬆症の治療及び予防薬として 2003 年 5 月に米国及び 2004 年 2 月に欧州で承認され、2013 年 2 月現在世界 60 ヶ国以上で承認されている。その後 1 ヶ月に 1 回投与の 150 mg 製剤が 2005 年 3 月に米国及び 2005 年 9 月に欧州で治療薬として承認され、米国では 2008 年 11 月に同予防薬として適応追加され、2013 年 2 月現在、閉経後骨粗鬆症の治療を適応症として、世界 110 ヶ国以上で承認されている。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	製造所 ^{a)}	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	旧製造所	25℃	60%RH	ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	60ヵ月
		新製造所			ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	■ヵ月
					ポリエチレン袋(二重) +金属ドラム	■ヵ月
加速試験	実生産スケール 3ロット	旧製造所	40℃	75%RH	ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	6ヵ月
		新製造所			ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	6ヵ月
					ポリエチレン袋(二重) +金属ドラム	6ヵ月

a) 原薬の製造所は旧製造所から新製造所に移管された。

以上より、原薬のリテスト期間は、「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、以下、「ICH Q1E ガイドライン」)に基づき、密閉容器で室温保存するとき、■ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は■ヵ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1 mLに原薬を1.125 mg(イバンドロン酸として1 mg)含有する注射液をプラスチックシリンジに充てんしたキット製剤である。製剤には、塩化ナトリウム、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、注射用水が添加物として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、薬液調製、充てん・密封、最終滅菌、検査、組立、包装・表示、保管・試験からなる工程により製造される。なお、■■■■■及び■■■■■が重要工程として設定され、■■■■■、■■■■■に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験(TLC、HPLC)、■■■■■、pH、純度試験(類縁物質(TLC))、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりであった。また、追加安定性試験として実施された光安定性試験の結果、■■■■■ものの、類縁物質(■■■■■)において総量の増加が認められた。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25±2℃	60±5%RH	プラスチックシリンジ+	24ヵ月
加速試験	3ロット	40±2℃	75±5%RH	ブリスター包装	6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、微生物の混入を防ぐことのできる気密容器で室温保存するとき、36ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は■ヵ月まで継続予定である。

ことにより、GMP 下で製剤の品質の恒常性を確保する。また、当該検査において、個々の類縁物質
量から総類縁物質量を算出し、「総類縁物質量 ■ %以下」を処置基準値として設定する。さらに、
添付文書及びインタビューフォーム等の情報提供資料において、保管条件に関する情報を記載する。
機構は、申請者の回答を了承した。

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>

効力を裏付ける試験として、*in vivo* においてラット、サル及びイヌの各種骨粗鬆症モデルを用いて
骨量及び骨質等に対する影響が検討された。また、正常ラットを用いて骨石灰化に対する影響並びに
骨髄除去及び骨欠損孔作製イヌを用いて骨折治癒に対する影響等が検討された。安全性薬理試験につ
いては、試験実施当時は「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第
902 号)が適用されていなかったことから、一般薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器系、消化
器系、自律神経系及び平滑筋、尿及び尿中電解質等に対する影響が検討された³。副次的薬理試験及
び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。なお、以降において、イバンドロン酸ナトリウム
水和物(以下、「本薬」)の濃度及び用量はフリー体換算値で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

破骨細胞培養系における骨吸収抑制作用 (4.2.1.1-1 : 参考資料)

ウサギの長管骨及び肩甲骨から調製された破骨細胞粗画分を象牙切片上で本薬 (0.00001~0.1
µmol/L) 存在下において 48 時間培養した結果、濃度依存的な吸収窩の総面積の減少が認められた⁴。
また、破骨細胞粗画分をコラーゲン処理し調製された単離破骨細胞を本薬 (0.001~1 µmol/L)
で 15 分間前処置した後に象牙切片上で 24 時間培養した結果、濃度依存的な吸収窩の総面積の減
少が認められた⁴。

2) *In vivo* 試験

① 骨粗鬆症モデルにおける検討

i) ラットにおける予防効果 (20 週間投与) (4.2.1.1-4)

両側卵巣摘出(以下、「OVX」)又は偽手術を施した雌性ラット(8 ヶ月齢、各 15 例/群)に、
OVX の翌日から初回投与のみそれぞれ 5 倍量を投与した本薬 (0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µg/kg)、
投与期間中同一用量を投与した本薬 (0.3 及び 1 µg/kg) 又は溶媒⁵が 1 日 1 回 20 週間連日皮下投
与⁶された。投与 20 週間後に大腿骨及び脛骨が摘出され、一重 X 線吸収測定(以下、「SXA」)
法により大腿骨の骨量が測定され、脛骨の骨形態計測が実施された⁷。

³ マウスの痛覚に対する影響を検討した試験 (4.2.1.3-5) 及びモルモット摘出回腸及びウサギ摘出大動脈に対する影響を検討した試験
(4.2.1.3-6) 以外の試験は GLP 非適用であった。

⁴ 統計解析は実施されなかった。

⁵ 生理食塩液

⁶ ラット及びイヌにおける単回皮下投与試験 (4.2.2.2-3、4) において、本薬のバイオアベイラビリティ (F) はそれぞれ 102 及び 106 %
であった。

⁷ 偽手術ラットに本薬を投与した群については結果の記述を省略した。なお、偽手術ラットに溶媒を 1 日 1 回連日皮下投与した群を偽
手術群と記載した。

その結果、初回投与のみ5倍量を投与したOVX本薬群では大腿骨骨幹端遠位部の骨密度が用量依存的に増加し、0.1 µg/kg以上の群でOVX対照群と比較して有意な増加が認められ、1 µg/kg以上の群では偽手術群と同程度以上であった。骨形態計測パラメータについて、初回投与のみ5倍量を投与したOVX本薬群では脛骨骨幹端近位部の海綿骨骨量が用量依存的に増加し、0.3 µg/kg以上の群でOVX対照群と比較して有意な増加が認められ、1 µg/kg以上の群では偽手術群と同程度以上であった。また、OVXによる骨梁数及び骨梁幅の減少並びに骨梁間隔の増大が本薬投与により用量依存的に抑制される傾向がみられた⁴。

投与期間中同一用量を投与したOVX本薬0.3及び1 µg/kg群では、初回投与のみ5倍量を投与したOVX本薬0.3及び1 µg/kg群と比較していずれの指標についても作用の違いは認められなかった。

ii) ラットにおける予防効果 (22週間投与) (4.2.1.1-5)

OVX又は偽手術を施した雌性ラット(8ヵ月齢、各15例/群)に、OVXの翌日から本薬(総投与量15.4及び154 µg/kg)が連日(本薬0.1及び1 µg/kgを1日1回連日投与)又は間欠(間欠投与A:本薬0.275及び2.75 µg/kgを1日1回1週間連日投与後2週間休薬を7サイクル繰り返した後1週間連日投与、間欠投与B⁸:本薬0.44及び4.4 µg/kgを1日1回1週間連日投与後4週間休薬を4サイクル繰り返した後1週間連日投与、間欠投与C:本薬0.55及び5.5 µg/kgを1日1回1週間連日投与後6週間休薬を3サイクル繰り返した後1週間連日投与)にて22週間皮下投与⁶された。各間欠投与群の休薬期間には溶媒⁵が1日1回連日皮下投与された。また、OVX又は偽手術を施した雌性ラット(8ヵ月齢、各15例/群)に溶媒が1日1回22週間連日皮下投与された。投与22週間後に大腿骨及び脛骨が摘出され、SXA法により大腿骨の骨量が測定され、脛骨の骨形態計測が実施された⁷。

その結果、OVX本薬群では総投与量の増加に伴い大腿骨骨幹端遠位部の骨密度が増加し、いずれの投与方法においてもOVX対照群と比較して有意な増加が認められ、総投与量154 µg/kgのOVX本薬群では偽手術群と同程度以上であった。骨形態計測パラメータについて、OVX本薬群では総投与量の増加に伴い脛骨骨幹端近位部の海綿骨骨量が増加し、いずれの投与方法においてもOVX対照群と比較して有意な増加が認められ、総投与量154 µg/kgのOVX本薬群では偽手術群と同程度以上であった。また、OVXによる骨梁数及び骨梁幅の減少並びに骨梁間隔の増大がOVX本薬群ではいずれの投与方法においても抑制される傾向がみられた⁴。

iii) ラットにおける治療効果 (12ヵ月間投与) (4.2.1.1-6、7)

OVX雌性ラット(8ヵ月齢、各15例/群)に、OVXの10週間後から本薬が連日(0.2、1、5及び25 µg/kgを1日1回連日投与)又は間欠(25及び125 µg/kgを25日に1回投与)にて12ヵ月間皮下投与⁶された。OVX又は偽手術を施した雌性ラット(8ヵ月齢、各15例/群)に溶媒⁵が1日1回12ヵ月間連日皮下投与された。投与開始時及び投与12ヵ月後に腰椎、大腿骨及び脛骨が摘出され、二重エネルギーX線吸収測定(以下、「DXA」)法により腰椎、SXA法により大腿骨及び末梢骨定量的コンピュータ断層撮影(以下、「pQCT」)法により脛骨の骨量が測定され、腰椎及び脛骨の骨形態計測が実施された。また、骨強度試験として、腰椎の圧縮試験及び大腿骨

⁸ 間欠投与B群の投与期間は21週間であり、投与21週間後に大腿骨及び脛骨が摘出された。

の3点折り曲げ試験において生体力学的指標が評価された。さらに、腰椎(L₁)及び脛骨における本薬濃度が測定された(「(ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>(2) 分布」の項を参照)。

その結果、本薬の連日投与群では腰椎(L₁-L₄)、大腿骨骨幹端遠位部及び脛骨骨幹端近位部(以下同順)の骨密度が用量依存的に増加し、それぞれ0.2、1及び0.2 µg/kg以上の群で対照群と比較して有意な増加が認められ、0.2、0.2及び25 µg/kg以上の群では偽手術群と同程度以上であった。本薬の間欠投与群ではいずれの用量においても腰椎(L₁-L₄)、大腿骨骨幹端遠位部及び脛骨骨幹端近位部の骨密度が対照群と比較して有意に増加し、偽手術群と同程度以上であった。

骨形態計測パラメータについて、本薬の連日投与群では腰椎(L₃)及び脛骨骨幹端近位部(以下同順)の海綿骨骨量が用量依存的に増加し、それぞれ1及び0.2 µg/kg以上の群で対照群と比較して有意な増加が認められ、1及び5 µg/kg以上の群では偽手術群と同程度以上であった。本薬の間欠投与群ではいずれの用量においても腰椎(L₃)及び脛骨骨幹端近位部の海綿骨骨量が対照群と比較して有意に増加し、偽手術群と同程度以上であった。また、OVXによる骨梁数及び骨梁幅の減少並びに骨梁間隔の増大が本薬群ではいずれの投与方法においても用量の増加に伴い抑制される傾向がみられた。

骨強度について、本薬の連日投与群では腰椎(L₄)及び大腿骨の最大負荷がそれぞれ1及び0.2 µg/kg以上の群で対照群と比較して有意に増加し、いずれも0.2 µg/kg以上の群で偽手術群と同程度以上であった。本薬の間欠投与群ではいずれの用量においても腰椎(L₄)の最大負荷が対照群と比較して有意に増加し、偽手術群と同程度以上であった。さらに、腰椎(L₄)の最大負荷と骨密度(DXA法及びpQCT法)、大腿骨の最大負荷と皮質骨骨密度(pQCT法)は、正の相関を示した。

iv) サルにおける予防効果(16ヵ月間投与)(4.2.1.1-8、4.2.1.1-9: 参考資料)

OVX雌性サル(9~24歳、各12例/群)に、OVXの当日から本薬(10、30及び150 µg/kg)が30日に1回16ヵ月間静脈内投与された。OVX又は偽手術を施した雌性サル(9~24歳、各15例/群)に溶媒⁵が30日に1回16ヵ月間静脈内投与された。DXA法により腰椎及び大腿骨、pQCT法により脛骨の骨量、並びに骨代謝マーカーが経時的に測定された⁹。投与開始時及び投与16ヵ月後に腰椎、大腿骨及び尺骨等が摘出され、骨形態計測が実施された。また、マイクロCTにより腰椎の骨構造解析が実施され、骨強度試験として、腰椎の圧縮試験、大腿骨の剪断試験及び尺骨等の3点折り曲げ試験において生体力学的指標が評価された。さらに、腰椎(L₆)及び脛骨における本薬濃度が測定された(「(ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>(2) 分布」の項を参照)。

その結果、骨量について、腰椎(L₁-L₄)では本薬群では投与期間を通してベースラインからの骨密度変化量が用量依存的に増加し、30 µg/kg以上の群で対照群と比較して有意な増加が認められ、150 µg/kg群では偽手術群と同程度の推移を示した。また、大腿骨頸部ではベースラインからの骨密度変化量が用量依存的に増加し、投与16ヵ月後の150 µg/kg群において対照群と比較して有意な増加が認められた。さらに脛骨では、ベースラインからの骨幹端の海綿骨骨密度変化量及び骨幹部の皮質骨骨密度変化量が用量依存的に増加し、150 µg/kg群でそれぞれ投与4及

⁹ 骨量については投与0、4、8、12及び16ヵ月後、骨代謝マーカーについては投与0、1、3、6、12及び16ヵ月後に測定された。

び8ヵ月以降、30 µg/kg 群でそれぞれ投与8及び12ヵ月以降対照群と比較して有意な増加が認められた。

骨代謝マーカーについて、血清中骨型アルカリホスファターゼ (BAP)、血清中オステオカルシン (OC)、尿中I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 及び尿中デオキシピリジノリン (DPD) のベースラインからの変化量は、本薬群では投与3ヵ月以降に用量依存的に減少し、30 µg/kg 以上の群で対照群と比較して有意な減少が認められた¹⁰。

骨形態計測パラメータについて、腰椎 (L₄) の骨単位活性化率、骨石灰化面及び骨形成率は、対照群で偽手術群と比較して有意に増加し、本薬群のいずれの用量においても対照群と比較して有意に減少した。大腿骨近位部についても同様であったが、骨単位活性化率については対照群及び本薬群ともに偽手術群と比較して明確な影響は認められなかった。腰椎 (L₄) 及び大腿骨近位部の破骨細胞面について、対照群及び本薬群ともに偽手術群と比較して明確な影響は認められなかった。大腿骨近位部の海綿骨骨量及び骨梁幅は、対照群で偽手術群と比較して減少する傾向がみられ、本薬群で用量の増加に伴い増加する傾向がみられたが、腰椎 (L₄) では対照群及び本薬群ともに偽手術群と比較して明確な影響は認められなかった。

マイクロCTによる骨構造解析について、本薬群では腰椎 (L₁) の骨量が用量依存的に増加し、150 µg/kg 群では対照群と比較して有意な増加が認められた。骨梁数及び骨梁幅は、本薬群で増加する傾向がみられ、骨梁間隔、骨梁の連結性の指標である TBPf 及び骨梁構造のタイプの指標である SMI は、本薬群で用量依存的に減少した。30 µg/kg 群では骨梁数及び骨梁間隔について、150 µg/kg 群では全てのパラメータについて対照群と比較して有意な改善が認められた。

骨強度について、本薬群では腰椎 (L₁) の最大負荷が用量依存的に増加し、150 µg/kg 群で対照群と比較して有意な増加が認められた。腰椎中心部 (L₅) についても同様の傾向がみられた。大腿骨頸部及び尺骨の最大負荷について、明確な影響は認められなかった。さらに、腰椎 (L₁) 及び腰椎中心部 (L₅) の最大負荷と骨密度 (pQCT 法)、大腿骨頸部を含む大腿骨近位部の最大負荷と骨密度 (DXA 法) 並びに尺骨の最大負荷と皮質骨骨密度 (pQCT 法) は、正の相関を示した。

v) イヌにおける検討 (1ヵ月間投与) (4.2.1.1-10)

卵巣及び子宮を摘出した (以下、「OHX」) 雌性イヌ (3~4歳、各6例/群) に、初回投与のみそれぞれ5倍量を投与した本薬 (0.1、0.3、1、10及び100 µg/kg) が週6回1ヵ月間皮下投与⁶された。OHX又は偽手術を施した雌性イヌ (3~4歳、各6例/群) に、溶媒⁵が週6回1ヵ月間皮下投与された。投与開始時及び投与1ヵ月後に腸骨生検が実施され、骨形態計測が実施された¹¹。その結果、対照群では投与1ヵ月後の腸骨海綿骨骨量及び骨梁幅は投与開始時と比較して有意に減少し、骨梁間隔、吸収深度、骨芽細胞数及び骨芽細胞面は投与開始時と比較して有意に増加又は増大したが、破骨細胞面、破骨細胞数、骨石灰化速度、骨石灰化面及び類骨幅 (骨石灰化障害の指標) については投与開始時と比較して有意な差は認められなかった。本薬群では投与1ヵ月後の骨石灰化面が10 µg/kg 以上の群で投与開始時と比較して有意に減少したものの、1 µg/kg

¹⁰ 本薬30 µg/kg 群における投与6ヵ月時点の血清中BAP、尿中NTX及び尿中DPDについて、OVX対照群と比較して有意な低下は認められなかった。

¹¹ 対照群との比較に対する統計解析は実施されなかった。

以上の群ではいずれのパラメータについても投与開始時と比較して有意な差は認められなかった。

② 正常動物における検討 (4.2.1.1-11~13)

成熟雌性ラット (8 ヶ月齢、各 15 例/群) に、本薬 (30 µg/kg)、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (以下、「アレンドロン酸」) (300 µg/kg¹²) 又は溶媒⁵が 1 日 1 回 20 週間連日皮下投与⁶された。その結果、大腿骨の骨密度及び脛骨骨幹端近位部の海綿骨骨量は、投与期終了時において本薬群及びアレンドロン酸群で対照群と比較して有意に増加し、本薬群とアレンドロン酸群における増加の程度は同程度であった。

老齢雌性ラット (13~14 ヶ月齢、各 15 例/群) に、本薬 (1、3、10 及び 30 µg/kg) 又は溶媒⁵が 1 日 1 回 20 週間連日皮下投与⁶された。その結果、大腿骨の骨密度及び脛骨骨幹端近位部の海綿骨骨量は、投与期終了時において本薬群で対照群と比較して明確な変化が認められなかった一方、投与期終了後 20 週間の回復期終了時において本薬群で用量依存的に増加し、3 µg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に増加した¹³。

成長期雄性ラット (170±10 g、各 6 例/群) に、カルセイン 10 mg/kg が皮下投与された翌日から、本薬 (47.8、478、4780 及び 47800 µg/kg¹⁴) 又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 7 日間連日皮下投与⁶された¹⁶。その結果、脛骨骨幹端全体の骨量及び骨周囲長は用量依存的に増加した。また、マイクロラジオグラフィにより観察された結果、本薬群では脛骨骨幹端近位部の骨密度の増加が認められ、4780 µg/kg では成長板直下に低石灰化領域が観察された¹⁷。

③ イヌにおける骨折治癒に及ぼす影響の検討 (4.2.1.1-14)

雌雄イヌ (24 ヶ月齢、雌雄各 5 例/群) に、本薬 (総投与量 252 µg/kg) が連日 (本薬 1 µg/kg を 1 日 1 回連日投与) 又は間欠 (間欠投与 A¹⁸: 本薬 3 µg/kg を 1 日 1 回 1 週間連日投与後 2 週間休薬を 11 サイクル繰り返した後 1 週間連日投与、間欠投与 B: 本薬 6 µg/kg を 1 日 1 回 1 週間連日投与後 6 週間休薬を 5 サイクル繰り返した後 1 週間連日投与) にて 36 週間皮下投与⁶された。各間欠投与群の休薬期間では溶媒⁵が 1 日 1 回連日皮下投与された。また、対照群として溶媒が 1 日 1 回 36 週間連日皮下投与された。投与 28 週目に片側大腿骨の骨髄を除去し、同側脛骨の骨幹端に骨欠損孔を作製し、その施術当日から 1 週間毎に蛍光色素が単回静脈内投与された。投与終

¹² アレンドロン酸としての用量で表記した。

¹³ 対照群と比較して有意に増加したことについて、ラットの骨代謝回転は加齢とともに低くなることが知られており (Li XJ, *et al.*, *Cells Material*, 1991; Suppl 1: 25-35)、BP 系薬剤は骨代謝回転速度が速いほど効果が早く発現すると考えられること、本薬は骨移行性が高く、骨からの消失半減期が 440~500 日と長いことから、回復期終了時においても本薬が骨に残存しており、骨代謝回転の遅い老齢ラットにおいて回復期終了時に本薬の作用が認められた可能性が考えられると申請者は説明している。

¹⁴ 47800 µg/kg (47.8 mg/kg) 群では痙攣が観察され、6/6 例が投与 5 日目までに死亡した。この死亡について、エチドロン酸二ナトリウムのイヌ急性毒性試験において短時間持続静脈内投与による痙攣の発現及び死亡について報告があることから (Francis MD, *et al.*, *J Pharm Sci.* 1984; 73: 1097-110)、薬理作用に伴う低カルシウム血症に起因すると申請者は考察している。本薬においても、ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-2) において、本薬 22.2 mg/kg 以上で死亡例 (2/10 例) が認められ、56.9 mg/kg 以上では全例 (10/10 例) が死亡しており、間欠性-強直性痙攣が観察された。したがって本試験における死亡は、本薬投与による血中カルシウム濃度の低下に関連した痙攣誘発及び死亡であると申請者は考察している。

¹⁵ 生理食塩液 (本薬 4780 µg/kg 群のみ水)

¹⁶ 別試験として成長期雄性ラット (145±10 g、各 3~6 例/群) に、本薬、アレンドロン酸、パミドロン酸ナトリウム水和物及びクロドロン酸ナトリウム水和物が 1 日 1 回 7 日間連日皮下投与され、脛骨の骨形態計測が実施されたが、この結果の記述は省略した。

¹⁷ 成長版直下に認められた低石灰化領域について、当該部位での形態学的評価において骨芽細胞の形態学的変化が観察されたことから、骨基質の産生障害に起因する変化であり、石灰化の阻害によるものではないと申請者は考察している。

¹⁸ 間欠投与 A 群においては投与 27 週目に骨髄除去及び骨欠損孔が作製された。投与期間は 34 週間であり、投与 34 週間後に大腿骨及び脛骨が摘出された。

了時に大腿骨及び脛骨が摘出され、骨組織学的評価が実施された。その結果、骨髄除去された大腿骨皮質骨における単位面積当たりの骨単位数について、本薬のいずれの投与群でも対照群と比較して明確な差は認められなかった。また、脛骨の骨欠損孔における新生骨量について、本薬のいずれの投与群でも対照群と比較して差は認められなかった。

④ 高カルシウム血症モデルにおける骨吸収抑制作用の検討 (4.2.1.1-2、3)

甲状腺及び副甲状腺が摘出され、レチノイドが3日間投与された雄性高カルシウム血症モデルラット¹⁹ (各4~6例/群)に、本薬又は溶媒が単回静脈内投与(4.84、16.1、48.4、161、484及び1610 nmol/kg、以下同順)、単回皮下投与⁶ (1.61、4.84、16.1、48.4及び161 nmol/kg、以下同順)又は3日間反復皮下投与⁶ (4.84、16.1、48.4及び161 nmol/kg/日、以下同順)され²⁰、レチノイド最終投与の翌日に血中カルシウム濃度が測定された。その結果、血中カルシウム濃度上昇抑制率²¹ (平均値±標準偏差)は、単回静脈内投与の対照群で-0.01±17.76%、本薬群で-29.63±16.45、-3.98±15.76、25.41±17.91、67.61±18.93、108.06±13.30及び101.25±14.93%、単回皮下投与の対照群で0.00±84.47%、本薬群で-37.02±50.80、-16.14±20.91、-4.42±8.79、34.87±42.91及び57.19±34.52%、反復皮下投与の対照群で0.00±28.85%、本薬群で-3.90±13.54、11.69±15.38、73.59±47.25及び109.31±24.76%であった。

また、同様にして作製された雄性高カルシウム血症モデルラット(各3~7例/群)に本薬(4.84、16.1、48.4、161及び1610 nmol/kg/日、以下同順)、アレンドロン酸(48.4、161及び1610 nmol/kg/日、以下同順)又は溶媒⁵が3日間反復皮下投与され²⁰、レチノイド最終投与の翌日に血中カルシウム濃度が測定された²²。その結果、血中カルシウム濃度上昇抑制率²¹は、本薬群で2.14±16.84、63.75±45.61、113.87±15.54、150.29±47.45及び170.39±25.59%、アレンドロン酸群で34.99±10.56、80.70±11.36及び137.72±47.35%であった。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1~5)

雌性マウス(各6例/群)に、本薬(0.89及び2.67 mg/kg)又は溶媒²³が単回腹腔内投与²⁴され、投与1及び3時間後にIrwin法を用いて一般症状及び行動が観察された結果、本薬群では影響は認められなかった。

雌性マウス(各6例/群)に、本薬(0.89及び2.67 mg/kg)若しくは溶媒⁵(本薬に対する対照)が単回腹腔内投与²⁴、又はジアゼパム(陽性対照:2 mg/kg)、メタンフェタミン塩酸塩(陽性対照:

¹⁹ 甲状腺及び副甲状腺摘出6~10日後の血中カルシウム濃度が8 mg/dL未満の個体にレチノイド(25 µg/日)を3日間反復皮下投与することにより作製された(Trechel U, et al., *J Clin Invest*, 1987; 80: 1679-86)。

²⁰ 被験物質単回投与ではレチノイド反復投与の初日に被験物質が単回投与され、3日間反復投与ではレチノイドと同日に被験物質が反復投与された。

²¹ 血中カルシウム濃度上昇抑制率(%) = $100 \times (\text{Ca}_{\text{CTL}} - \text{Ca}_{\text{BP}}) / \text{Ca}_{\text{CTL}}$ [Ca_{CTL}:レチノイド投与時の血中カルシウム濃度変化量、Ca_{BP}:レチノイド及び被験物質又は溶媒投与時の血中カルシウム濃度変化量]

²² クロドロン酸ナトリウム水和物及びパミドロン酸ナトリウム水和物についても検討された(各2~5例/群)が、結果の記述を省略した。

²³ 0.5%メチルセロース溶液

²⁴ マウスに本薬を腹腔内又は皮下投与したときの薬物動態については検討されていない。ラット及びイヌを用いた6ヵ月間静脈内投与試験(4.2.3.2-2、5)において中枢神経系に影響の認められなかった用量(ラット及びイヌともに2.7 mg/kg/週)における曝露量(C_{max}、AUC_{0-24h})は、臨床推奨用量(1 mgを1ヵ月に1回静脈内投与)を日本人に投与したときの曝露量(C_{5min}(186.2 ng/mL)、AUC_{0-∞}(239.9 ng·h/mL))(5.3.4.1-1)と比較して、C_{max}で16.7倍(ラット)及び84.2倍(イヌ)、AUCで14.8倍(ラット)及び80.7倍(イヌ)であった。

2 mg/kg) 若しくは溶媒²⁵ (ジアゼパム及びメタンフェタミン塩酸塩に対する対照) が単回経口投与され、投与前、投与 0.33、1、2、3 及び 4 時間後に自発運動量が測定された⁴。その結果、ジアゼパム群では対照群と比較して自発運動量の減少が、メタンフェタミン塩酸塩群では増加が認められた。本薬 2.67 mg/kg 群では、対照群と比較して自発運動量の減少が認められた²⁶。

雌性マウス (各 10 例/群) に本薬 (0.89 及び 2.67 mg/kg) 若しくは溶媒²³ (本薬に対する対照)、又はジアゼパム (陽性対照 : 2 mg/kg)、ドキサプラム (陽性対照 : 100 mg/kg) 若しくは溶媒²³ (ジアゼパム及びドキサプラムに対する対照) が単回腹腔内投与²⁴ され、投与 30 分後 (ドキサプラムでは投与 5 分後) にペンテトラゾールが単回皮下投与された⁴。その結果、ペンテトラゾール誘発痙攣に対し、陽性対照群のジアゼパム群では対照群と比較して低下が、ドキサプラム群では上昇が認められたが、本薬群では影響は認められなかった²⁷。

雌性マウス (各 10 例/群) に、本薬 (2.67 及び 8.9 mg/kg)、ジアゼパム (陽性対照 : 2 mg/kg) 又は溶媒²³ が単回腹腔内投与²⁴ され、投与 15 分後にウレタンが単回腹腔内投与された⁴。その結果、ウレタン誘発麻酔に対し、陽性対照群ではほとんどの動物において影響が認められたが、本薬群で影響が認められたのは各用量に 1 例のみであった²⁸。

雄性マウス (各 10 例/群) に、本薬 (0.0089、0.089 及び 0.89 mg/kg)、インドメタシン (陽性対照 : 3 mg/kg) 又は溶媒⁵ が単回皮下投与²⁴ され、投与 30 分後にフェニル-p-ベンゾキノンが腹腔内投与され、Writhing 法を用いて痛覚に対する影響が検討された。その結果、陽性対照群では対照群と比較して有意な抑制が認められたが、本薬群では影響は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3-7)

hERG チャンネルを安定発現させた CHO 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬 (30 µmol/L) 及び E-4031 (陽性対照 : 10 µmol/L) の作用が検討された⁴。その結果、陽性対照処置時の溶媒²⁹ 処置時に対する阻害率は、外向きカリウム電流に対して 94±3 %及び内向きカリウム電流に対して 95±3 %であった。一方、本薬処置時では溶媒³⁰ 処置時に対して hERG 電流への影響は認められなかった (阻害率は外向きカリウム電流に対して 1±6 %及び内向きカリウム電流に対して 6±2 %)。

② 血圧及び心拍数に及ぼす影響 (4.2.1.3-8)

覚醒下雄性ラット (本薬群 6 例、対照群 3 例) に、本薬 (0.0089、0.0267、0.089、0.267、0.89 及び 2.67 mg/kg) が 15 分間隔で低用量から漸増して静脈内投与、又は溶媒⁵ が 15 分間隔で静脈内投与され、各投与 15 分後に血圧及び心拍数が測定された⁴。また、覚醒下雄性ラット (本薬群 9 例、対照群 5 例) に、本薬 (2.67 mg/kg/日) 又は溶媒⁵ が 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与⁶ され、

²⁵ 1 %メチルセルロース溶液

²⁶ 各時点で 10 分間測定し、時点毎に 1 分間あたりの平均運動量 (/分) が算出され、運動量 AUC_{0-4h} を指標として評価された。陽性対照のジアゼパム群及びメタンフェタミン塩酸塩群では対照群 (-11.9/分) と比較してそれぞれ自発運動量の減少 (-29.8/分) 及び増加 (-5.7/分) が認められ、本薬については 2.67 mg/kg 群において対照群 (-8.5/分) と比較して自発運動量の減少 (-32.6/分) が認められた。

²⁷ ペンテトラゾール投与後 30 分間における痙攣が 6 段階 (0 (発現なし) ~10 (死亡)) で評価された。

²⁸ ウレタン投与後 15 分間に 1 分間以上仰向けとなった例数が検討された。溶媒対照群では 0 例、陽性対照群では 8 例、本薬 2.67 及び 8.9 mg/kg 群では各 1 例認められた。

²⁹ 水

³⁰ 0.1 %ジメチルスルホキシド

投与 1 及び 3 日目の投与 30、60、90 及び 120 分後の血圧及び心拍数が測定された⁴。その結果、本薬群では血圧及び心拍数に対する影響は認められなかった。

③ 呼吸・循環器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-9)

覚醒下雌雄イヌ (6 例³¹) に、本薬 (0.089、0.18 及び 0.62 mg/kg) が 15 分間隔で静脈内投与 (本薬の低用量から漸増して投与) され、各投与 15 分後並びに本薬投与終了 0.5、1、1.5、2、2.5 及び 3 時間後に血圧、心拍数、心電図 (PQ、QRS 及び QT) 及び呼吸器パラメータ (pH、二酸化炭素分圧、酸素分圧、HCO₃ 及び塩基過剰) に対する作用が検討された⁴。その結果、本薬群ではいずれのパラメータに対しても影響は認められなかった。

3) 消化器系に及ぼす影響

① 胃腸管内輸送に及ぼす影響 (4.2.1.3-10)

絶食下の雌性マウス (各 10 例/群³²) に、本薬 (0.89 及び 2.67 mg/kg)、アトロピン (陽性対照 : 2 mg/kg) 又は溶媒²³ が単回腹腔内投与²⁴ され、投与 15 分後に炭末懸濁液が経口投与され、胃腸管内輸送に対する作用が検討された。その結果、陽性対照群では対照群と比較して有意な胃腸管内輸送の抑制が認められたが、本薬群では影響は認められなかった。

② 胃液分泌に及ぼす影響 (4.2.1.3-11)

雄性ラット (各 6~7 例/群) に、本薬 (0.89 mg/kg)、シメチジン (陽性対照 : 8 mg/kg)、カルバコール (陽性対照 : 9 µg/kg) 又は溶媒⁵ が 15 分間かけて静脈内投与され、投与 60 分後までの胃内 pH 変化量の AUC が算出された。その結果、シメチジン群では対照群と比較して pH の有意な上昇が、カルバコール群では有意な低下が認められたが、本薬群では影響は認められなかった。

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 (4.2.1.3-6)

モルモット摘出回腸標本に本薬 (1、10 及び 100 µmol/L)、陽性対照³³ 又は溶媒³⁴ を処置し、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウムによる収縮反応に対する作用が検討された。また、ウサギ摘出大動脈に本薬 (1、10 及び 100 µmol/L)、陽性対照³⁵ 又は溶媒⁵ を処置し、ノルアドレナリン及び塩化カリウムによる収縮反応に対する作用が検討された。その結果、陽性対照ではいずれの平滑筋収縮反応に対しても対照と比較して有意な阻害作用が認められたが、本薬ではいずれの平滑筋収縮反応に対しても影響は認められなかった。

5) 尿及び尿中電解質に及ぼす影響 (4.2.1.3-12)

³¹ 雌雄の各例数は不明であった。

³² 対照群については 17 例/群であった。

³³ アセチルコリンによる収縮反応についてアトロピン硫酸塩 (0.1 µmol/L)、ヒスタミンによる収縮反応についてピラミンマレイン酸塩 (0.1 µmol/L)、セロトニンによる収縮反応についてシプロヘプタジン塩酸塩 (10 µmol/L)、塩化バリウムによる収縮反応についてパパベリン塩酸塩 (100 µmol/L) が陽性対照として用いられた。

³⁴ シプロヘプタジン塩酸塩のみ溶媒として蒸留水が用いられ、その他の陽性対照及び本薬については生理食塩液が用いられた。

³⁵ ノルアドレナリンによる収縮反応についてフェントラミン塩酸塩 (1 µmol/L)、塩化カリウムによる収縮反応についてジルチアゼム塩酸塩 (100 µmol/L) が陽性対照として用いられた。

雌性イヌ（各 7～8 例/群）に本薬（0.089 及び 0.89 mg/kg）又は溶媒³⁶が単回静脈内投与され、投与後 0～2 時間及び 2～6 時間の尿量及び尿中電解質（Na⁺、K⁺及び Cl⁻）量が測定された結果⁴、本薬群では影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用について

機構は、本薬の作用機序及び本薬の骨質（骨構造等）に対する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。本薬は環状構造を有さない窒素含有 BP 系薬剤であり、既存の窒素含有 BP 系薬剤と同様に、骨の構成成分であるヒドロキシアパタイトに高い親和性を有することが報告されている³⁷。本薬を用いた非臨床試験においても、用量依存的で高い骨への移行性が確認された（4.2.2.3-1～3、5、6）。骨に移行した本薬は、骨吸収に伴いエンドサイトーシスにより破骨細胞内に取り込まれると推察される。本薬は既存の窒素含有 BP 系薬剤と同様に、*in vitro*³⁸及び *in vivo*³⁹においてファルネシルピロリン酸合成酵素（以下、「FPPS」）を阻害することが報告されている。FPPS を阻害することにより、ファルネシルピロリン酸及びゲラニルゲラニルピロリン酸の産生が抑制され、低分子 GTPase（Ras、Rho 及び Rab 等）のプレニル化が阻害されることにより、破骨細胞の機能不全を呈することが報告されている⁴⁰。また、FPPS 阻害により基質であるイソペンテニルピロリン酸（以下、「IPP」）が細胞内に蓄積すること、IPP の代謝産物である ApppI が細胞のアポトーシスを誘導することが報告されており⁴⁰、本薬を J774 マクロファージに添加すると細胞内 ApppI が産生されることが報告されている⁴¹。

以上より、本薬は骨に集積し、破骨細胞において FPPS 阻害により細胞の機能不全及びアポトーシスを誘導することにより骨吸収抑制作用を発現すると考えられ、その作用機序は既存の窒素含有 BP 系薬剤と同様であると推察される。

骨質（骨構造等）に対する影響について、OVX ラット及び OVX サルにおいて骨密度と骨強度を測定した結果、いずれについても用量依存的な増加が認められ、骨密度と骨強度の間に正の相関が認められた。また、本薬投与では骨量の増加とともに骨構造の脆弱性を示す指標（海綿骨における骨梁数及び骨梁幅の減少、骨梁間隔の増大、SMI 及び TBPf の増加）が改善することが確認された。したがって、本薬投与により骨密度が増加するだけでなく骨質に係る指標も改善することにより骨強度が増加したと考える。また、皮質骨に対する影響について、OVX ラットの大腿骨皮質骨において、本薬投与により OVX に伴う皮質骨骨密度の減少及び薄化並びに骨強度の低下が用量依存的に抑制された。OVX サルの尺骨において、OVX により骨密度及び骨強度の有意な減少が認められ、本薬投与により、骨密度は用量の増加に伴い対照群と比較して有意に増加した。また、骨強度については本薬投与により対照群と比較して有意ではないものの、OVX による減少が抑制される傾向が認められた。

以上より、本薬は骨質を劣化させることなく骨量を増加させることが示唆された。

³⁶ 5.25%グルコース溶液

³⁷ Nancollas GH, *et al.*, *Bone*, 2006; 38: 617-27

³⁸ Rondeau J-M, *et al.*, *Chem Med Chem*, 2006; 1: 267-73、van Beek E, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 1999; 14: 722-9、van Beek E, *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 264: 108-11、Dunford JE, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2001; 296: 235-42、Dunford JE, *et al.*, *J Med Chem*, 2008; 51: 2187-95

³⁹ Fisher JE, *et al.*, *Endocrinol*, 2000; 141: 4793-6

⁴⁰ Russell RGG, *et al.*, *Osteoporos Int*, 2008; 19: 733-59、Roelofs AJ, *et al.*, *Curr Pharm Des*, 2010; 16: 2950-60

⁴¹ Mönkkönen H, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 2006; 147: 437-45

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の骨折治癒に対する影響について

機構は、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成 11 年 4 月 15 日 医薬審第 742 号)に基づき、骨折治癒に対する本薬の影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨折治癒は、仮骨が形成され骨折間隙を埋めるプロセスと仮骨がリモデリングにより正常な骨になるプロセスに分けて考えられる。骨髄除去及び骨欠損孔作製イヌにおいて、骨欠損孔の作製により仮骨形成の誘導による骨折間隙の修復過程を、骨髄除去により皮質骨リモデリングの誘導を評価するため、イヌに本薬 1 µg/kg を連日投与した結果、いずれに対しても明確な影響は認められなかった(4.2.1.1-14)。なお、イヌに本薬 1 µg/kg を 30 日間連日皮下投与したときの 1 ヶ月あたりの推定累積曝露量(AUC)は、臨床推奨用量(1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内投与)を日本人に投与したときの AUC⁴²と同程度である。また、本薬の骨折治癒に及ぼす影響については、標準的な骨折モデルにおいても報告されている⁴³。大腿骨開放骨折ラットに、施術直後から本薬 5 µg/kg が 1 日 1 回週 5 回(連日投与群)、本薬 75 µg/kg が 3 週間に 1 回(3 週間に 1 回投与群)、本薬 150 µg/kg が 6 週間に 1 回(6 週間に 1 回投与群)又は溶媒が皮下投与された。投与 6 及び 18 週間後に放射線学的評価(軟 X 線、コンタクトマイクロラジオグラム)、骨組織学的評価(形態計測)及び骨力学的評価(骨強度試験)が実施された。なお、ラットの骨代謝回転速度はヒトと比較して速いことから⁴⁴、直接的な比較は困難であるものの、本薬の臨床推奨用法(1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内投与)は、ラットの 6 週間に 1 回投与群より 3 週間に 1 回投与群により近いと推測される。骨折線について、投与 18 週間後において対照群では全例で消失し、本薬群では投与間隔が長いほど消失している個体が多く、3 週間に 1 回投与群では約 9 割の個体で消失が認められた。骨折部位の骨形態計測について、仮骨はすべての本薬群で対照群と比較して増大したものの、投与 18 週間後においては投与 6 週間後と比較して縮小が認められ、縮小の程度は投与間隔が長いほど大きかった。本薬の 3 週間に 1 回投与群では、投与 18 週間後において仮骨中における層板骨の割合が対照群の約 85 %まで回復していた。骨強度について、本薬の連日投与群では対照群と比較して骨強度パラメータに影響が認められたものの、本薬の間欠投与群(3 週間に 1 回投与群及び 6 週間に 1 回投与群)では対照群と比較して骨強度パラメータに大きな違いは認められなかった。材質強度については、本薬の連日投与群では対照群と比較して材質強度パラメータの減少が認められたものの、投与間隔が長いほど材質強度の減少が低減された。

以上より、本薬はヒトに臨床推奨用量を 1 ヶ月に 1 回投与したとき骨折治癒に大きな影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

⁴² MF9853 試験: 日本人閉経後骨量減少女性に本剤 1 mg を 13 週間間隔で 2 回静脈内投与したときの初回投与時の AUC_{0-∞}(239.9 ng·h/mL)。なお、C_{5min} は 186.2 ng/mL であった。

⁴³ Manabe T, *et al.*, *Calcif Tissue Int*, 2012; 90: 193-201

⁴⁴ Frost HM, *Calcif Tissue Int*, 1989; 45: 131-3、Baron R, *et al.*, *Anat Rec*, 1984; 208: 137-45、Li XJ, *et al.*, *Cell Material*, 1991; Supple 1: 25-35

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット及びイヌに単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づきラット及びイヌを用いた反復静脈内又は反復経口投与時の薬物動態並びに薬理試験（効力を裏付ける試験）における OVX ラット及び OVX サルを用いた反復皮下投与及び反復静脈内投与時の薬物動態が検討された。血中及び尿中本薬未変化体濃度の測定には固相酵素免疫測定（ELISA）法が用いられ、ラット、イヌ及びサルにおける血清中の本薬未変化体濃度の定量下限はいずれも 0.05 ng/mL 、ラット及びイヌにおける血漿中の本薬未変化体濃度の定量下限はいずれも 0.1 ng/mL 、イヌにおける尿中の本薬未変化体濃度の定量下限は 10 ng/mL であった。骨中の本薬未変化体濃度の測定にはガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）法が用いられ、ラット及びサルにおける定量下限はいずれも 0.02 ng/mg であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び全身オートラジオグラフィー法が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~7)

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	t_{\max} (h)	C_{\max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL_{tot} (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	i.v.	0.1 ^{a)}	雄	6	—	—	120±24	14.4±2.9	4.77±2.55	3.81±2.06
		0.1 ^{a)}	雌	5	—	—	132±23	13.0±2.4	13.3±9.0 ^{e)}	13.7±9.7 ^{e)}
	s.c.	0.03 ^{b)}	雌	40 ^{c)}	0.6	39.6±5.2	38.1	13.1	—	5.4
イヌ	i.v.	0.1 ^{a)}	雄	3	—	—	671±215	2.56±0.70	8.58±1.73	39.4±4.7
		0.1 ^{a)}	雌	2	—	—	776, 940 ^{d)}	2.09, 1.72 ^{d)}	7.95, 12.3 ^{d)}	44.1, 82.3 ^{d)}
	s.c.	0.01 ^{b)}	雌	8	0.5±0.0	20.0±2.8	79.1±31.7	2.36±0.75	—	41.8±16.3

平均値±標準偏差（ラット皮下投与時の薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差）、—：算出せず
 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 C_{\max} ：最高血漿中濃度、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ：血漿中濃度時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、 CL_{tot} ：全身クリアランス、 V_z ：終末相における分布容積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

a) 本薬の ^{14}C 標識体

b) 本薬

c) 10 例×4 グループにおいて 10~15 例/時点で 7 時点採血して算出

d) 各 2 例の実測値

e) 3 例

トキシコキネティクス評価において、OVX サル（10~12 例）に本薬 0.01、0.03 及び 0.15 mg/kg を 30 日に 1 回 16 ヶ月間反復静脈内投与したときの投与 16 ヶ月後の本薬未変化体の $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ （平均値±標準偏差）は、 61.9 ± 9.7 、 246 ± 120 及び $1180\pm 340 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。その他、ラット及びイヌに本薬を反復静脈内投与したときの定常状態における本薬未変化体の曝露量（AUC）は、概ね用量に比例して増加した。

(2) 分布 (4.2.2.3-1~3、4.2.2.3-5~9)

雌雄ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与放射能に対する各組織の放射能の割合（平均値±標準偏差）は、投与 2 時間後及び投与 24 時間後の腰椎で 11 ± 4 及び $11\pm 3 \%$ 、肝臓で 1.7 ± 0.7 及び $0.66\pm 0.45 \%$ 、大腿骨骨端及び骨幹端で 1.3 ± 0.6 及び $1.2\pm 0.7 \%$ 、腎臓で 0.57 ± 0.44 及び $0.40\pm 0.22 \%$ 、大腿骨骨幹で 0.43 ± 0.14 及び $0.24\pm 0.09 \%$ 、脾臓で 0.38 ± 0.24 及び $0.069\pm 0.076 \%$ であった。その他の組織ではいずれの時点も 0.10 % 未満であった。同様に雌雄ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したときの半減期（平均値）は、

肝臓で 21.6 日、大腿骨骨端及び骨幹端で 442 日、腎臓で 24.3 日、大腿骨骨幹で 496 日、脾臓で 77.5 日であった。雌雄ラット（各 4 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、7 日目の投与 2 時間後及び投与 24 時間後の放射能濃度は初回投与時と比較して、腰椎で 5.6 及び 4.6 倍、肝臓で 0.46 及び 0.76 倍、大腿骨骨端及び骨幹端で 6.2 及び 6.8 倍、腎臓で 3.0 及び 3.7 倍、大腿骨骨幹で 6.8 及び 4.6 倍、脾臓で 0.10 及び 0.54 倍であり、骨及び腎臓に蓄積性が認められた。

OVX ラット（各 9～13 例/群）に本薬 0.2、1、5 及び 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回 12 ヶ月間反復皮下投与したとき、最終投与 24 時間後における腰椎（ L_1 ）中及び脛骨中（以下同順）本薬未変化体濃度（平均値 \pm 標準偏差）は、各用量毎にそれぞれ 0.35 \pm 0.06 及び 0.23 \pm 0.03、1.58 \pm 0.16 及び 0.77 \pm 0.09、6.76 \pm 1.32 及び 3.38 \pm 0.52、31.2 \pm 5.2 及び 16.2 \pm 3.3 ng/mg dry weight であった。また、OVX ラット（各 9～13 例/群）に本薬 25 及び 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 25 日に 1 回 12 ヶ月間反復皮下投与したとき、最終投与 24 時間後における腰椎（ L_1 ）中及び脛骨中の本薬未変化体濃度（平均値 \pm 標準偏差）は各用量毎にそれぞれ 1.97 \pm 0.27 及び 0.95 \pm 0.14、7.30 \pm 1.07 及び 3.97 \pm 0.70 ng/mg dry weight であった。OVX サル（各群 10～12 例）に本薬 10、30 及び 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 30 日に 1 回 16 ヶ月間反復静脈内投与したとき、最終投与 30 日後における腰椎（ L_6 ）中及び脛骨中の本薬未変化体濃度（平均値 \pm 標準偏差）は、各用量毎にそれぞれ 0.64 \pm 0.14 及び 0.24 \pm 0.05、1.60 \pm 0.28 及び 0.50 \pm 0.13、6.14 \pm 1.46 及び 1.68 \pm 0.58 ng/mg dry weight であった。

妊娠ラット（妊娠 18 日目、各 5 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与放射能に対する羊水、胎盤及び胎児中の放射能の割合（平均値 \pm 標準偏差）は、投与 2 時間後では 0.0028 \pm 0.0015、0.075 \pm 0.024 及び 0.017 \pm 0.006 %、投与 24 時間後では胎盤及び胎児中で 0.036 \pm 0.011 及び 0.010 \pm 0.003 %であり、羊水における本薬濃度は定量下限（0.1973 ng eq/g）を下回っていた。

ラット及びイヌにおける本薬の ^{14}C 標識体（5 ng/mL）の血漿タンパク結合率（平衡透析法）は、86 及び 81 %であった。ラット及びイヌ血液に本薬の ^{14}C 標識体（50 ng/mL）を添加したときの赤血球/血漿比は、0.25 及び 0.13 であった（ヒトのデータについては、「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1～4)

雌雄ラット（雄：6 例、雌：5 例）及び雌雄イヌ（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後まで累積した尿⁴⁵及び糞中には本薬未変化体のみが認められた。雌雄イヌ（各 1 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg⁴⁶を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与放射能の 0.73 %が尿中に排泄され、そのうち本薬未変化体及び本薬中に混在する不純物 M1 の割合は 91.1 及び 8.9 %であり、尿中に排泄された M1 は投与された不純物 M1 の 94 %に相当した。投与 48 時間後までの糞中には本薬未変化体のみが認められた。

雌雄ラット（各 4 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したときの最終投与後のラット肝ミクロソームを用いて、チトクローム P450 含量、チトクローム b5 含

⁴⁵ ラットの尿については投与 24 時間後までのデータ

⁴⁶ 不純物として M1 () 及び M2 () を % 及び % 含む

量、チトクローム c-reductase、aminopyrine N-demethylase 及び chlorzoxazone 6-hydroxylase 活性が検討された結果、対照群と比較して有意な変動は認められなかった。

本薬の ^{14}C 標識体をラット及びイヌ肝ミクロソーム並びに十二指腸ホモジネート存在下⁴⁷でインキュベートした結果、ラット及びイヌ肝ミクロソームでは代謝物は認められなかったが、ラット十二指腸ホモジネートでは投与放射能の 9% の M2 が認められた（ヒトのデータについては、「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1~4, 4.2.2.6-1)

雌雄ラット（雄：6例、雌：5例）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 及び 96 時間後までの尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合（平均値±標準偏差、以下同様）は 21.9±11.7 及び 24.2±11.7%、投与 96 時間後までの糞中では 15.6±5.8% であった。雌雄イヌ（雄：3例、雌：2例）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 及び 96 時間後までの尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は 62.0±10.2 及び 69.0±7.2%、投与 96 時間後までの糞中では 0.39±0.09% であった。

雌雄ラット（各 4~6 例）に本薬の ^{14}C 標識体 0.06 mg/kg 及びイヌリンの ^3H 標識体 0.42 mg/kg の混合液を単回静脈内投与し、さらに混合液の投与 10 分前及び混合液投与後 30 分間隔で投与 3 時間後までプロベネシド 70 mg/kg、p-アミノ馬尿酸 140 mg/kg、シメチジン 70 mg/kg、キニーネ 30 mg/kg 又は生理食塩水（対照：1 mL/kg）を静脈内投与した。その結果、プロベネシド、p-アミノ馬尿酸、シメチジン、キニーネ及び対照投与時における本薬の $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ は 91.0±18.0、104±14、98.6±11.8、116±13 及び 96.2±14.5 ng·h/mL、腎クリアランス（以下、「 CL_r 」）は 1.07±0.14、1.10±0.33、0.755±0.177、0.764±0.375 及び 1.27±0.33 mL/min、糸球体濾過量（以下、「 GFR 」）は 1.85±0.38、1.86±0.46、1.18±0.30、1.24±0.57 及び 1.96±0.34 mL/min であった。

胆管カニューレーション処置雌雄ラット（各 2 例）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 及び 6 時間後までの胆汁中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は 0.0331±0.0323 及び 0.035±0.012% であった。

授乳中のラット（分娩 12 日後、6 例）に本薬の ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 2~12 時間後までの乳汁/血漿中放射能濃度比は 1.34~2.34 であり、投与 12 時間後に最高値 (2.34) を示し、投与 24 時間後では 0.97 であった。

<審査の概略>

機構は、有機カチオントランスポーター（以下、「 OCT 」）に関与するシメチジン又はキニーネと本薬の併用投与時において、本薬の CL_r 及び GFR が低下した理由及び OCT に関与する薬剤と本薬との薬物相互作用の可能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。シメチジン又はキニーネと本薬の併用投与時に本薬の CL_r は対照である生理食塩水と本薬の併用投与時と比較して約 60% に低下し、また、 GFR も同程度まで低下したが、シメチジン及びキニーネと本薬の併用投与時の CL_r/GFR は 64.3±4.8 及び 60.8±4.7% であり、生理食塩水と本薬の併用投与時 (64.0±7.5%) と同程度で影響を受けなかった。したがって、本薬の CL_r の低下は有機カチオン性の腎尿細管分泌機構の障害によるものではなく、 GFR の低下によると考

⁴⁷ 基質濃度：50 µg/mL、ミクロソームタンパク濃度：200 µg/mL

える。シメチジン又はキニーネと本薬の併用投与時に GFR が低下した明確な理由は不明ではあるが、公表文献から以下のように考える。シメチジン及びキニーネは腎尿細管血管側側底膜に発現している OCT1 及び OCT2 を介して分泌される代表的なカチオン性の化合物⁴⁸であることから、シメチジン及びキニーネを過剰かつ持続的に投与すると、これらの OCT を介した排泄に飽和が生じ、その結果として腎血流量が低下し、糸球体濾過率を低下させる可能性があると考えられる。実際に、ヒトにシメチジン 1 回 400 mg を 1 日 4 回 (1600 mg/日) 12 週間反復投与したとき、投与初期に一過性に腎血流量が低下し GFR が低下するとの報告がある⁴⁹。したがって、ラットを用いた非臨床試験 (4.2.2.6-1) で本薬とシメチジンの併用投与時に GFR が低下した原因として、ラットに過剰のシメチジン (総投与量は 490 mg/kg (1 回 70 mg/kg を 7 回投与)) が投与されたことにより腎血流量が低下し、GFR が低下した可能性があると考えられる。一方、キニーネについては、雄ラットにアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (リシノプリル) とキニーネ (総投与量は 210 mg/kg (1 回 30 mg/kg を 7 回投与)) の併用投与時に GFR の低下が認められ、リシノプリルの CL_r はキニーネの併用投与時に低下したとの報告があり、そのとき CL_r/fu ⁵⁰・GFR は対照群と同程度であったことから、リシノプリルは尿細管での再吸収はないと考察されている⁵¹。したがって、ラットを用いた非臨床試験 (4.2.2.6-1) で臨床用量 (シメチジン : 800 mg/日 (体重 60 kg とすると 13.3 mg/kg/日)、キニーネ : 1500 mg/日 (体重 60 kg とすると 25 mg/kg/日)) と比較して過剰のシメチジン (490 mg/kg (70 mg/kg を 7 回投与)) 又はキニーネ (210 mg/kg (30 mg/kg を 7 回投与)) を静脈内投与していること、そのような条件下においても本薬の CL_r/GFR に対照群と比べて変化が認められなかったことを考慮すると、ヒトにおいて OCT に関する薬剤と本薬の併用投与時に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

なお、国内第 II 相試験 (JM16651 試験) 及び国内第 II/III 相試験 (JA19761 試験) において選択的 OCT1 及び OCT2 阻害剤 (キニーネ、キニジン、ジソピラミド、シメチジン、ピルジカイニド、セチリジン及びテストステロン)⁵²を併用した症例について、安全性及び有効性を検討した。その結果、選択的 OCT1 及び OCT2 阻害剤を併用した症例は JM16651 試験ではプラセボ群に 1 例、本剤 0.5 mg/月群に 1 例、JA19761 試験では本剤 0.5 mg/月群に 30 例、本剤 1 mg/月群に 24 例及びリセドロン酸群に 18 例認められたが、臨床的に大きな問題となる影響は認められなかった。

したがって、OCT 阻害剤と本薬との併用に大きな問題はないものと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承するものの、今後、薬物相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験の成績が提出された。一部の試験については GLP 非適用であったため、機構は参考資料として扱った。なお、以降において、本薬の濃度及び用量はフリー体換算値で表記した。

⁴⁸ Burckhardt G, et. al., *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000; 278: F853-66, Koepsell H, et. al., *J Membrane Biol*, 1999; 167: 103-17

⁴⁹ Dutt MK, et. al., *Br J Clin Pharmacol*, 1981; 12: 47-50

⁵⁰ 血漿タンパク非結合率 (fu) は 1.0 が用いられた。

⁵¹ Lin JH, et. al., *Drug Metab Dispos*, 1988; 16: 392-6

⁵² 選択的 OCT1 及び OCT2 阻害剤は、FDA ドラフトガイダンス「Guidance for Industry, Drug Interaction Studies- Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations」を参考に選択された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~5)

1) マウスを用いた静脈内投与試験 (4.2.3.1-1)

雌雄 NMRI マウスに本薬 8.9、17.8、35.6、44.4、56.9 及び 71.1 mg/kg (溶媒⁵に懸濁) を単回静脈内投与する試験が実施され、35.6 mg/kg 以上の群で死亡が認められた。35.6 mg/kg 以上の群で投与部位の腫脹、眼瞼下垂、71.1 mg/kg 群でよろめき歩行、後肢麻痺、動作緩慢、円背位等が認められた。LD₅₀ は 42.49 mg/kg と判断された。

2) ラットを用いた静脈内投与試験 (4.2.3.1-2)

雌雄 SD ラットに本薬 8.9、17.8、22.2、24.9、28.4、35.6、56.9 及び 88.9 mg/kg (溶媒⁵に懸濁) を単回静脈内投与する試験が実施され、22.2 mg/kg 以上の群で死亡が認められた。24.9 mg/kg 以上の群で肺浮腫、肝臓にうっ血、35.6 mg/kg 以上の群で腸管拡張、56.9 mg/kg 以上の群で間代性-強直性痙攣、後肢麻痺等が認められた。LD₅₀ は 26.7 mg/kg と判断された。

3) イヌを用いた静脈内投与試験 (4.2.3.1-3)

雌雄ビーグル犬に本薬 5 mg/kg (溶媒⁵に懸濁) を単回静脈内投与する試験が実施され、死亡は認められなかった。本薬投与により、顔面に紅斑及び腫脹、頭部に蕁麻疹、腎臓に尿細管上皮の空胞化、炎症性細胞の浸潤等が認められた。概略の致死量は 5 mg/kg 超と判断された。

4) マウスを用いた経口投与試験 (4.2.3.1-4)

雌雄 NMRI マウスに本薬 88.9、177.8、711.1、1066.7 及び 1422.2 mg/kg (溶媒⁵³に懸濁) を単回経口投与する試験が実施され、1066.7 mg/kg 以上の群で死亡が認められた。1422.2 mg/kg 群で眼瞼下垂、円背位、肝臓及び腎臓皮質の変色等が認められた。LD₅₀ は 1328 mg/kg と判断された。

5) ラットを用いた経口投与試験 (4.2.3.1-5)

雌雄 SD ラットに本薬 88.9、177.8、355.6、568.9 及び 888.9 mg/kg (溶媒⁵に懸濁) を単回経口投与する試験が実施され、568.9 mg/kg 以上の群で死亡が認められた。568.9 mg/kg 以上の群で肺浮腫、腸管拡張、胃粘膜の点状出血等が認められた。LD₅₀ は 720.9 mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験における主な標的臓器は、腎臓 (尿細管上皮の過形成・肥大、尿細管拡張、間質性腎炎、乳頭壊死等) であった。なお、ラット (6 ヶ月間) 及びイヌ (6 ヶ月間) を用いた静脈内投与試験において、腎臓に対する無毒性量 (ラット : 0.3 mg/kg (月 2 回)、イヌ : 0.3 mg/kg (月 2 回)) における曝露量 (C_{max}、AUC_{0-24h}) は、臨床推奨用量 (1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内投与) を日本人に投与したときの曝露量⁴²と比較して、C_{max} ではラットで約 6.0 倍、イヌで約 6.4 倍、AUC ではラットで約 4.5 倍、イヌで約 5.6 倍である。

1) ラットを用いた 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-1)

⁵³ 0.5%チロース溶液

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁵)、0.09、0.28 及び 0.9 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間静脈内投与する試験が実施された。0.28 mg/kg/日群の 20 例中 8 例及び 0.9 mg/kg/日群の 20 例全例に投与部位(尾)に血栓形成が認められたため、当該動物では投与 4 週目から投与経路が皮下投与に変更された。0.28 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、体重増加抑制、投与部位(尾、皮下組織)に細胞浸潤及び壊死、0.9 mg/kg/日群で好中球数及び血小板数の増加、尿タンパクの増加、腎臓に尿細管腎炎等が認められた。なお、0.09 mg/kg/日以上群で骨組織に軟骨内骨化領域及び緻密骨の拡張が認められたが、いずれも本薬の薬理作用による変化とされ、毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は 0.09 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (高用量試験) (4.2.3.2-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁵)、0.3、0.9、1.8 及び 2.7 mg/kg/週を週 1 回 6 ヶ月間静脈内投与する試験が実施された。0.9 mg/kg/週群の 20 例中 4 例、1.8 及び 2.7 mg/kg/週群の 20 例全例に投与部位(尾)に重度の局所刺激性(尾の発赤、壊死及び脱落)が認められたため、当該動物では投与 36 日目から 93 日目に投与経路が皮下投与に変更された。0.3 mg/kg/週以上群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)及びリンパ球数の減少、好中球数の増加、血中クレアチニンの増加、脾臓重量の増加、腎臓に尿細管上皮の過形成・肥大、脾臓及び肝臓に髓外造血、骨組織に軟骨内骨化領域の拡張及び骨梁形成、0.9 mg/kg/週以上群で摂餌量の減少、体重増加抑制、血中尿素窒素(以下、「BUN」)の増加、腎臓重量の増加、1.8 mg/kg/週以上群で尿中に血球及び上皮細胞の増加、2.7 mg/kg 群で腎臓に腎盂上皮の過形成が認められた。無毒性量は 0.3 mg/kg/週未満と判断された。

3) ラットを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (低用量試験) (4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁵)、0.075 及び 0.15 mg/kg/週を週 1 回、又は 0.3 mg/kg を月 2 回 6 ヶ月間静脈内投与する試験が実施された。0.15 mg/kg/週群で摂餌量の減少、体重増加抑制が認められた。本薬群では赤血球数の減少、脾臓重量の増加、骨組織に軟骨内骨化領域の拡張及び骨梁形成、脾臓及び肝臓に髓外造血が認められたが、申請者はいずれも本薬の薬理作用(骨組織の変化及び骨髓腔の減少に伴う貧血)に起因する変化であり毒性学的意義は低いと考察している。無毒性量は 0.075 mg/kg/週と判断された。

4) イヌを用いた 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-4)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁵)、0.09、0.28 及び 0.9 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間静脈内投与する試験が実施された。0.28 mg/kg/日以上群で尿タンパク及び尿糖陽性例の増加、尿中に上皮細胞の増加、腎臓に尿細管腎炎、0.9 mg/kg/日群で摂餌量の減少、血中クレアチニン及び BUN の増加、血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)の増加、尿中に血球の増加、腎臓及び肝臓重量の増加、腎臓に腎乳頭上皮の過形成及び腎盂の空胞変性、肝臓に脂肪変性、肝小葉中心性壊死及び巣状肝細胞壊死、骨組織に軟骨内骨化領域の拡張に伴う限局性出血が認められた。本薬群では骨組織に軟骨内骨化領域の拡張が認められたが、本薬の薬理作用による変化と判断された。無毒性量は 0.09 mg/kg/日と判断された。

5) イヌを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (高用量試験) (4.2.3.2-5)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁵)、0.3、0.9 及び 2.7 mg/kg/週を週 1 回 6 ヶ月間静脈内投与する試験が実施された。2.7 mg/kg/週群の雌 4 例中 2 例で投与部位に重度の局所刺激性が認められたため、それぞれ投与 16 及び 18 週目から投与経路が皮下投与に変更された。また、2.7 mg/kg/週群の雄 4 例中 2 例及び雌 4 例中 3 例が死亡又は一般状態の悪化により切迫殺され、当該動物では、腎臓に尿細管上皮の過形成・肥大、肺に肺胞上皮の剥離及び過形成並びに気管支肺炎、腸管に充血、出血、胃腸炎等が認められた。生存例では、0.3 mg/kg/週以上の群で腎臓に尿細管拡張、尿細管上皮の過形成・肥大及び腎盂上皮の過形成、骨組織に軟骨内骨化領域の拡張、骨基質の壊死及び仮骨形成、0.9 mg/kg/週以上の群で腎臓に乳頭壊死及び間質性腎炎、骨組織に骨梁形成、骨髄に浮腫、線維化及び出血、2.7 mg/kg/週群で摂餌量の減少、体重増加抑制、血中クレアチニン及び BUN の増加、尿タンパク及び尿糖陽性例の増加、尿中に血球及び上皮細胞の増加、肺、副腎及び腎臓重量の増加、腎臓及び骨髄に巣状壊死が認められた。無毒性量は 0.3 mg/kg/週未満と判断された。

6) イヌを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (低用量試験) (4.2.3.2-6)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁵)、0.075 及び 0.15 mg/kg/週を週 1 回、又は 0.3 mg/kg を月 2 回 6 ヶ月間静脈内投与する試験が実施された。本薬群では骨組織に軟骨内骨化領域の拡張が認められたが、本薬の薬理作用による変化と判断された。無毒性量は 0.3 mg/kg (月 2 回) と判断された。

7) イヌを用いた 1 年間経口投与試験 (4.2.3.2-7)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (プラセボ)、2、5 及び 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 年間経口 (錠剤) 投与する試験が実施された。10 mg/kg/日群の雄 4 例中 1 例及び雌 4 例中 2 例が死亡又は一般状態の悪化により切迫殺され、当該動物では、血中クレアチニン及び BUN の増加、腎臓に尿細管上皮の過形成・肥大、肝臓に肝細胞空胞化、肝小葉中心性壊死及び類洞拡張、気管支肺炎及び気管支肺胞上皮の過形成、食道に炎症及びびらんが認められた。生存例では、5 mg/kg/日以上群で腎臓に尿細管上皮の過形成及び尿細管腎炎、10 mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制、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、AST の増加、腎臓重量の増加、腎臓に尿細管上皮の肥大及び尿細管拡張等が認められた。また、本試験では骨組織に対する影響を確認するため、若齢動物及び骨端線が閉鎖した成熟動物が用いられ、2 mg/kg/日以上群 (若齢動物) で軟骨内骨化領域の拡張、5 mg/kg/日以上群 (若齢動物及び成熟動物) で骨組織に肋軟骨結合部の伸張及び骨梁形成、骨髄に浮腫、出血及び線維化が認められた。本薬群では骨組織に軟骨内骨化領域の拡張が認められたが、本薬の薬理作用による変化と判断された。なお、6 ヶ月間の休薬により、骨組織に対する影響以外の所見に回復性が認められた。無毒性量は 2 mg/kg/日と判断された。

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

In vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1)、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (4.2.3.3.1-2)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1-3)、*in vivo* 試験として、マウス骨髄細胞を用いた小核試験 (4.2.3.3.2-1) が実施され、いずれの試験でも結果は陰性であり、本薬に遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

本薬を長期間静脈内投与した場合、局所刺激性により投与継続が困難になると判断されたため、経口投与により以下のがん原性試験が実施された。いずれの試験も最大耐量を含む用量⁵⁴で実施され、本薬はがん原性を示さないと判断された。

1) マウスを用いた 18 ヶ月間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雌雄 NMRI マウスに本薬 0 (溶媒⁵³)、5、20 及び 40 mg/kg/日を 1 日 1 回 18 ヶ月間経口投与する試験が実施された。その結果、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、がん原性を示唆する所見は認められなかった。非腫瘍性病変として、脾臓及び肝臓に髄外造血、骨組織に骨梁形成、本薬の刺激性に関連する変化として咽頭炎及び気管炎等が認められた。

2) マウスを用いた 90 週間飲水投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-4)

雌雄 NMRI マウスに本薬 0、5、20 及び 80 mg/kg/日を 90 週間飲水投与する試験が実施された。80 mg/kg/日群の雌で副腎の被膜下腺腫 (Type A) (0/99 例 (0 mg/kg/日群)、1/50 例 (5 mg/kg/日群)、1/50 例 (20 mg/kg/日群) 及び 3/50 例 (80 mg/kg/日群)) の発生頻度増加が認められた。試験実施施設の閉鎖のため施設背景値と比較することはできないが、RITA データベース (8.3~32.0%) の背景値内にあること、またマウスを用いた 18 ヶ月間経口投与がん原性試験では雌で副腎の被膜下腺腫 (8/136 例 (0 mg/kg/日群)、3/54 例 (5 mg/kg/日群)、2/51 例 (20 mg/kg/日群) 及び 0/62 例 (40 mg/kg/日群)) の発生頻度は高用量で減少する傾向にあることから、申請者は本薬投与による影響ではないと判断している。非腫瘍性病変として、脾臓、肝臓及びリンパ節に髄外造血、骨組織に骨梁形成、咽頭炎、気管炎等が認められた。

3) ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-8)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒⁵⁵)、2.67、6.22 及び 13.33 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与する試験が実施された。13.33 mg/kg/日群の雄で皮膚の組織球腫 (0/50 例 (0 mg/kg/日群)、0/50 例 (2.67 mg/kg/日群)、0/50 例 (6.22 mg/kg/日群) 及び 2/50 例 (13.33 mg/kg/日群); 以下同順)、13.33 mg/kg/日群の雌で甲状腺の C 細胞腺腫 (0/50 例、0/50 例、1/49 例及び 2/50 例) の発生頻度増加が認められたが、いずれも施設背景値 (皮膚の組織球腫: 0~5%、甲状腺の C 細胞腺腫: 0~24%) の範囲内にあることから、申請者は本薬投与による影響ではないと判断している。非腫瘍性病変として、腎臓に尿細管上皮の肥大、脾臓に髄外造血、骨組織に骨梁形成が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬投与による催奇形性は示されず、ラットでは、母動物に分娩障害、F1 出生児に尿管及び腎盂の拡張並びに切歯の異常が認められ、ウサギでは、母動物に流産及び着床後胚損失率の増加等が認められた。母動物の分娩障害に関する最小毒性量 (ラット: 0.05 mg/kg/日) 及び F1 出生児の尿管及び腎盂拡張に関する最小毒性量 (ラット: 1.0 mg/kg/日) における曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床推奨用量 (1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内投与) を日本人に投与したときの AUC⁴² の約 0.83 倍 (母動物)

⁵⁴ マウス及びラットを用いた経口投与がん原性試験の最高用量 (マウス: 40 mg/kg/日、ラット: 13.33 mg/kg/日) における 1 ヶ月あたりの累積曝露量 (AUC) は、個体間変動が大きかったが、臨床推奨用量 (1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内投与) を日本人に投与したときの曝露量 (239.9 ng·h/mL (5.3.4.1-1)) と比較して、マウスで約 16~107 倍、ラットで約 2.1~72 倍であった。

⁵⁵ 0.5%カルボキシルメチルセルロース溶液

及び約 15.7 倍 (F1 出生児) である。なお、ラットにおいて胎盤通過性 (4.2.2.3-7) 及び乳汁移行性 (4.2.2.5-4) が示された。

1) ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期静脈内投与試験 (4.2.3.5.1-1)

Wistar ラットの雄に本薬 0 (溶媒⁵)、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/日を交配 28 日前から剖検前日まで、雌に本薬 0 (溶媒⁵)、0.1、0.4 及び 1.2 mg/kg/日を交配 14 日前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回静脈内投与する試験が実施された。雄では、0.3 mg/kg/日以上で群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、精子濃度の減少、1.0 mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制、精子形態の異常等が認められた。雌では、1.2 mg/kg/日群で黄体数の減少、着床前胚損失率の増加、着床率の減少等が認められた。無毒性量は、一般毒性について雄で 0.1 mg/kg/日、雌で 0.4 mg/kg/日、生殖能及び初期胚発生について雄で 0.1 mg/kg/日、雌で 0.4 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた胎児器官形成期静脈内投与試験 (帝王切開試験) (4.2.3.5.2-1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁵)、0.1、0.4 及び 1.5 mg/kg/日を妊娠 6~15 日まで 1 日 1 回静脈内投与し、妊娠 21 日に帝王切開する試験が実施された。母動物では、1.5 mg/kg/日群で体重増加抑制、血中カルシウムの減少、血中クレアチニンの増加が認められた。胎児では、1.5 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。無毒性量は、母動物及び胚・胎児で 0.4 mg/kg/日と判断された。

3) ラットを用いた胎児器官形成期静脈内投与試験 (自然分娩試験) (4.2.3.5.2-3)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁵)、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/日を妊娠 6~15 日まで 1 日 1 回静脈内投与し、自然分娩させる試験が実施された。また、本試験では周産期における低カルシウム血症に起因した分娩障害を回避するために、妊娠 18 日から分娩日まで全群にボログルコン酸カルシウム (カルシウムとして 32.0 mg/kg/回) が 1 日 2 回皮下投与された。母動物では、1.0 mg/kg/日群で分娩障害により 15 例中 2 例が切迫殺された。F1 出生児では、0.1 mg/kg/日以上で群で体重増加抑制、1.0 mg/kg/日群で尿管及び腎盂の拡張が認められたが、発育、離乳率、神経筋協調性、記憶・学習、生殖能等への影響は認められなかった。F2 出生児では、体重、外形、内臓、骨格への影響は認められなかった。無毒性量は、母動物で 0.3 mg/kg/日、F1 出生児で 0.1 mg/kg/日未満、F2 出生児で 1.0 mg/kg/日と判断された。

4) ウサギを用いた胎児器官形成期静脈内投与試験 (4.2.3.5.2-5)

妊娠 Himalayan ウサギに本薬 0 (溶媒⁵)、0.03、0.07 及び 0.2 mg/kg/日を妊娠 6~18 日まで 1 日 1 回静脈内投与し、妊娠 29 日に帝王切開する試験が実施された。母動物では、0.07 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、0.2 mg/kg/日群で流産、全胚吸収、胎盤重量の減少、着床後胚損失率の増加等が認められた。胎児では、0.2 mg/kg/日群で生存胎児数及び体重の減少が認められた。無毒性量は、母動物で 0.03 mg/kg/日、胚・胎児で 0.07 mg/kg/日と判断された。

5) ラットを用いた周産期及び授乳期静脈内投与試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒⁵)、0.05、0.15 及び 0.5 mg/kg/日を妊娠 17 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回静脈内投与する試験が実施された。母動物では、周産期に死亡 (0.05 mg/kg : 3/25 例、0.15 mg/kg : 1/23 例、0.5 mg/kg : 4/24 例) が認められ、当該動物では振戦、体温低下、呼吸困難、

横臥、腹臥等が認められた。母動物の生存例では、0.05 mg/kg/日以上以上の群で着床後胚損失数の増加、授乳期間中に摂餌量の減少が認められた。F1 出生児では、0.05 mg/kg/日以上以上の群で体重、出生時生存児数及び4日生存率の減少が認められたが、周産期における母動物の一般状態の悪化及び分娩障害によるものと申請者は考察している。またF1 出生児では、下側切歯の損失又は位置異常のため、離乳後に摂餌不良に伴う消瘦及び死亡が認められた。しかしながら、F1 出生児の身体発育分化、行動、生殖能への影響は認められず、またF2 出生児では体重、外形、剖検への影響も認められなかった。無毒性量は、母動物で0.05 mg/kg/日未満、F1 出生児で0.05 mg/kg/日、F2 出生児で0.15 mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた単回静脈内投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雌雄ウサギ(雑種)に本薬1 mg (1 mg/mL、pH 6 製剤処方)又は生理食塩液を静脈内に単回投与する試験が実施され、本薬投与による局所刺激性は認められなかった。

2) ウサギを用いた単回血管周囲投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-2)

雄性 Russian ウサギに本薬0.5 mg (1 mg/mL、pH 4 製剤処方)又は生理食塩液を静脈周囲に単回投与する試験が実施され、本薬投与により、投与部位に炎症性浮腫、壊死、細胞浸潤等の局所刺激性が認められた。

3) ウサギを用いた単回皮下投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-3)

雄性 Russian ウサギに本薬0.5 mg (1 mg/mL、pH 4 製剤処方)又は生理食塩液を皮下に単回投与する試験が実施され、本薬投与により、投与部位に炎症性浮腫、細胞浸潤等の局所刺激性が認められた。

(7) その他の毒性試験

1) 腎毒性試験

① ラットを用いた2週間静脈内投与腎毒性試験 (4.2.3.7.3-2 : 参考資料)

雌雄 Wistar ラットに本薬0 (溶媒⁵⁶)、1及び3 mg/kg/日を1日1回2週間静脈内投与(ボラス投与、又は15分間若しくは1時間持続投与⁵⁷)する試験が実施された。3 mg/kg/日のボラス投与群の雌5例中1例で腎毒性(尿細管壊死)による死亡が認められた。1 mg/kg/日以上ボラス投与群で血中クレアチニンの増加、腎臓に近位尿細管の拡張、変性、壊死、3 mg/kg/日のボラス投与群で尿中のタンパク及びN-アセチルグルコサミニダーゼの増加等が認められた。当該所見は、ボラス投与、15分間持続投与、1時間持続投与の順で重篤であり、投与速度と腎毒性の重篤度との関連性が認められた。

② ラットを用いた6ヵ月静脈内投与腎毒性試験 (4.2.3.7.3-3)

雌性 Wistar ラットに本薬0 (溶媒⁵)及び1 mg/kgを3週間に1回6ヵ月間静脈内投与(ボラス投与、又は15分間若しくは30分間持続投与)又は単回静脈内投与する試験が実施された。本

⁵⁶ 酢酸緩衝液 (pH 4.0)

⁵⁷ 1時間持続投与は、雄性 Wistar ラットのみで実施された。

薬のいずれの投与群でも、腎臓に近位尿細管の変性、壊死が認められ、さらに反復投与群では遠位尿細管上皮及び集合管上皮の過形成・肥大が認められた。本薬の投与速度は $C_{5\text{min}}$ (平均値±標準偏差) (ボーラス投与：4358±501 ng/mL、15 分間持続投与：2660±468 ng/mL、30 分間持続投与：2152±487 ng/mL) に影響したが、腎毒性の重篤度との関連性は認められなかった。

③ 片腎摘出ラットを用いた腎機能に関する検討試験 (4.2.3.7.3-4：参考資料)

片腎摘出した雄性 Wistar ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与 (ボーラス投与又は 15 分間持続投与) する試験が実施された。腎臓に近位尿細管上皮の空胞化、脱落、肥大、壊死等が認められたが、当該所見の発現頻度及び重篤度は片腎摘出群と偽手術群で同様であり、投与速度との関連性も認められなかった。

2) 溶血性試験 (4.2.3.7.7-1)

本薬 (0.09、0.27、0.9 及び 2.7 %溶液) とヒト 10 %赤血球浮遊液を混合する試験が実施され、0.9 及び 2.7 %溶液で溶血性が認められた。

3) 抗原性試験 (4.2.3.7.1-1)

雌性 Himalayan spotted モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー (ASA) 試験、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験及び受身赤血球凝集反応 (PHA) 試験が実施された。ASA 試験では本薬単独感作群で軽度の身震い、立毛等が認められたが、病理組織学的検査では肺にアナフィラキシーを示唆する所見は認められなかった。また、PCA 試験及び PHA 試験での結果は陰性であったことから、本薬に明らかな抗原性はないと判断された。

4) 皮膚刺激性試験 (4.2.3.7.7-2)

刈毛した雄性 Himalayan ウサギに本薬 444.4 mg を 4 時間閉塞貼付する試験が実施され、貼付部位に皮膚刺激性 (紅斑、浮腫、壊死) が認められた。

5) 皮膚感作性試験 (4.2.3.7.7-3)

雌性 Pirbright モルモットを用いた Maximization test が実施され、本薬に皮膚感作性は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 腎毒性について

機構は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で腎毒性が認められていることについて、発現機序及び静脈内ボーラス投与によるヒトでの安全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。ラットを用いた 2 週間静脈内投与腎毒性試験 (4.2.3.7.3-2) では、連日投与において本薬の静脈内ボーラス投与、15 分間持続静脈内投与及び 1 時間持続静脈内投与による腎毒性の違いを検討した。その結果、投与速度が速くなるほど本薬の最高血中濃度 (C_{max}) が高くなり、腎毒性 (近位尿細管の拡張、変性、壊死等) についても静脈内ボーラス投与群で最も強く、15 分間持続静脈内投与群、1 時間持続静脈内投与群の順に重篤度が低下する傾向がみられた。一方、ラットを用いた 6 ヶ月間静脈内投与腎毒性試験 (4.2.3.7.3-3) では、3 週間に 1 回投与におい

て本薬の静脈内ボラス投与、15 分間持続静脈内投与及び 30 分間持続静脈内投与による腎毒性の違いを検討した。その結果、投与速度は投与 5 分後の本薬の血中濃度 ($C_{5\text{min}}$) に影響したが、投与速度と腎毒性との関連性は認められなかった。

静脈内ボラス投与による腎毒性について、血中での本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) の観点から考察した。 C_{max} について、ラットを用いた 2 週間静脈内投与腎毒性試験 (連日投与) では投与速度が速くなるほど本薬の最高血中濃度 (C_{max}) が高くなり、 C_{max} が高いほど腎毒性が強くなる傾向にあった。一方、ラットを用いた 6 ヶ月間静脈内投与腎毒性試験 (3 週間に 1 回投与) では、投与速度が速いほど $C_{5\text{min}}$ が高くなったが、 $C_{5\text{min}}$ と腎毒性に関連性はなかった。ラットを用いた 6 ヶ月間静脈内投与腎毒性試験 (3 週間に 1 回投与) において、軽度の腎毒性が発現するボラス投与群での $C_{5\text{min}}$ は 4358 ng/ml であり、臨床推奨用量 (1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内投与) を日本人に投与したときの C_{max} ⁴² と比較して約 23 倍の乖離が認められた。また、間欠的にボラス静脈内投与を行ったラットを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (低用量試験、4.2.3.2-3) 及びイヌを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (低用量試験、4.2.3.2-6) では、いずれの試験でも 0.3 mg/kg (月 2 回) まで腎毒性は認められず、 C_{max} ではラットで約 6.0 倍、イヌで約 6.4 倍の安全域が認められた。AUC について、腎毒性試験では AUC に関する情報は得られていないが、本薬の ¹⁴C 標識体をラットに単回静脈内投与したとき、血漿中濃度は投与 31 時間後までに検出限界以下になった (4.2.2.2-1)。したがって、同じ投与量であれば連日投与と 3 週間に 1 回投与で AUC はほぼ同様になると考えられるが、ラットを用いた 2 週間静脈内投与腎毒性試験 (連日投与) では 6 ヶ月間静脈内投与腎毒性試験 (3 週間に 1 回投与) よりも腎毒性が強い傾向であった。また、2 週間静脈内投与腎毒性試験 (連日投与) において、持続投与よりもボラス投与において腎毒性に強い傾向が認められ、投与速度による AUC への影響はないと考えられることから、限られたデータに基づく考察ではあるが、本薬投与による腎毒性と本薬の AUC との関連性はないと考える。

以上より、間欠投与時の C_{max} において安全域は確保されていると考えられることから、ヒトにおいて静脈内ボラス投与による腎毒性が問題となる可能性は低いと考える。

なお、静脈内ボラス投与による腎毒性が連日投与と間欠投与で異なる理由として、腎臓における本薬の蓄積性が関連するものと考えられる。本薬のラットを用いた分布試験において、本薬の ¹⁴C 標識体を 7 日間静脈内投与 (連日投与) し、投与 24 時間後の腎臓中放射能濃度を初回投与後と投与 7 日後で比較したところ、投与 7 日後では初回投与後と比較して腎臓中放射能濃度は約 3.7 倍高値であった (4.2.2.3-3)。また、ラットに本薬の ¹⁴C 標識体を単回静脈内ボラス投与した際の腎臓における消失半減期は 24.3 日と算出されたことから (4.2.2.3-2)、腎臓からの排泄は緩徐と推察された。したがって、ラットを用いた 2 週間静脈内投与腎毒性試験 (連日投与) では、連日投与の 7 日間静脈内投与よりもさらに高い腎臓中濃度に達していると考えられる。一方、ラットを用いた 3 週間に 1 回投与の 6 ヶ月間静脈内投与腎毒性試験において、腎臓中のトラフ濃度 (投与 21 日後) を推定したところ、定常状態での腎臓中濃度は初回投与時の約 2 倍程度と考えられた。発現機序について、BP 系薬剤は、血中濃度の増加に伴って尿細管細胞に取り込まれ、尿細管刷子縁における能動輸送系が飽和すると細胞内に薬物が蓄積し、細胞内代謝 (本薬ではメバロン酸代謝経路) を阻害することで腎毒性を引き起こすと考えられる。以上より、本薬による腎毒性は腎臓中濃度に関連すると考えられ、間欠投与では腎臓における本薬の蓄積性が低いことから、間欠的に静脈内ボラス投与を行ったときに腎毒性が発現する可能性は低いと考える。

なお、国内第 II 相試験 (JM16651 試験) において腎障害に関連する有害事象は認められず、また、国内第 II/III 相試験 (JA19761 試験) では投与群間 (本剤 0.5 mg/月群、本剤 1 mg/月群、リセドロン酸群) で腎障害に関連する有害事象の発現割合に大きな差異はなく、臨床上問題となる腎機能への影響は認められなかった。

機構は、毒性学観点から以上の回答を了承するが、腎毒性については臨床の項で引き続き検討したいと考える (「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 5) 腎障害」の項を参照)。

(2) 骨壊死について

機構は、イヌを用いた長期反復投与毒性試験で骨基質の壊死が認められていることについて、発現機序及びヒトでの安全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。イヌを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (高用量試験、4.2.3.2-5) で週 1 回投与した結果、0.3 mg/kg/週以上の群で、及びイヌを用いた 1 年間経口投与試験 (4.2.3.2-7) で連日投与した結果、5 mg/kg/日以上以上の群で骨端成長帯に骨基質の壊死が認められた。骨壊死は、一般的に骨における血液循環の阻害により虚血が生じたことが原因となることが多いとされている。イヌを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (高用量試験) では若齢動物 (7 ヶ月齢)、また、イヌを用いた 1 年間経口投与試験では、若齢動物 (6 ヶ月齢) と成熟動物 (21~22 ヶ月齢) が用いられ、若齢動物に骨壊死が認められた一方、骨端線閉鎖した成熟動物には認められなかった。したがって、若齢動物では本薬により軟骨内骨化領域の顕著な増加が誘導され、石灰化軟骨層への血管侵入が妨げられた結果、骨への血液の供給が不十分となり、骨基質の壊死が生じた可能性があると考えられる。他の BP 系薬剤であるミノドロン酸水和物及びインカドロン酸二ナトリウムにおいても、若齢イヌを用いた毒性試験で破骨細胞、骨細胞及び骨芽細胞の変性が報告されている⁵⁸。本薬投与による骨基質の壊死について、イヌを用いた 6 ヶ月間静脈内投与試験 (低用量試験、4.2.3.2-6) で 0.3 mg/kg を月 2 回投与した結果、骨基質の壊死は認められず、臨床推奨用量 (1 mg を 1 ヶ月に 1 回投与) を投与したときの曝露量⁴² (AUC) と比較して約 5.6 倍の安全域が認められた。また、骨構造への影響を評価した薬効薬理試験 (4.2.1.1-6~4.2.1.1-9) では、最高用量 (OVX ラット: 25 µg/kg を連日投与、OVX サル: 150 µg/kg を 30 日に 1 回投与) において骨壊死を示唆する所見は認められず、当該用量での 1 ヶ月あたりの累積曝露量 (AUC) は、臨床推奨用量 (1 mg を 1 ヶ月に 1 回投与) を投与したときの曝露量⁴² (AUC) と比較して、ラットで約 4.0 倍及びカニクイザルで約 4.9 倍の安全域が認められた。一方、臨床での投与経路及び投与頻度が異なるイヌを用いた 1 年間経口投与試験 (4.2.3.2-7) では、無毒性量 (2 mg/kg を連日投与) での 1 ヶ月あたりの累積曝露量 (AUC) は、臨床推奨用量 (1 ヶ月に 1 回 1 mg) を投与したときの曝露量 (AUC)⁴² と比較して約 8.7~15.9 倍であった。

臨床試験について、国内第 II 相試験 (JM16651 試験) において基本語が骨壊死に該当する有害事象は認められず、国内第 II/III 相試験 (JA19761 試験) では 5 例の被験者に認められ、そのうち 1 例は副作用と判断された。当該症例は、投与開始約 2 ヶ月後に症状を伴って両側特発性大腿骨頭壊死を発現したが、大腿骨頭壊死症の発症には数ヶ月から数年かかると考えられていること、両側特発性大腿骨頭壊死の危険因子 (アルコール多飲) を有していたことから、本薬以外の原因で発症した可能性が高いと考える。また、海外市販後データについて、本薬に関するロシュ社の安全性データ

⁵⁸ リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg 申請資料概要、Nii A, et al., *Toxicol Pathol*, 1994; 22: 536-44

ベースにおいて、1996年6月25日から■■■年■月■日までに骨壊死が159例162件報告された。病態が異なると考えられる顎骨壊死に関連する骨壊死を除外したほとんどすべての症例において危険因子（外傷、骨折、ステロイド使用、他のBP系薬剤使用歴、化学療法、放射線療法）が認められた。無腐性又は虚血性の骨壊死は12例であり、そのうち国内外の臨床試験からの報告が8例、市販後情報が4例であった。臨床試験からの報告ではリスク因子を有している症例が多く、市販後症例では危険因子を含む詳細な情報は得られなかった。適応症別では骨粗鬆症患者9例、適応症不明2例、癌の適応症1例であった。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■万人、癌領域の患者は約■■■万人と推定されることから、骨壊死の発現は骨粗鬆症患者では100万例あたり約0.37例、癌領域の患者では100万例あたり約2例と推察される。日本人における癌患者を除く非外傷性大腿骨頭壊死の発現率は2.51/10万人・年と報告されている⁵⁹ことを踏まえると、本薬による発現リスクは低いと考えられる。

以上より、骨端線閉鎖前の若齢イヌに認められた骨基質の壊死が骨端線が閉鎖した成人で問題となる可能性は低いと考える。

なお、BP系薬剤では臨床において顎骨壊死が報告されているが、顎骨壊死は顎骨に対する侵襲的な処置や局所感染に関連して発現するとされている。本薬のイヌを用いた6ヵ月間静脈内投与試験（高用量試験）及び1年間経口投与試験で認められた骨壊死は、侵襲的な処置や局所感染に関連していなかった。したがって、若齢イヌで認められた骨壊死の作用機序は、臨床で報告されている顎骨壊死とは異なると考えられ、ヒトでの顎骨壊死につながるものではないと考える。しかしながら、顎骨壊死については、臨床においてBP系薬剤で認められており、現時点では本薬投与との関連性は結論づけられないことから、他のBP系薬剤と同様に、添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、毒性試験において十分な安全域が確保されていると判断できないことから、骨端線閉鎖前の若齢イヌで認められた骨壊死について、適切に情報提供する必要があると考える。なお、ヒトにおける顎骨壊死については、臨床の項で検討したいと考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について1）顎骨壊死」の項を参照）。

なお、本薬の生殖発生毒性試験で認められた低カルシウム血症に起因すると考えられる分娩障害については、臨床での懸念となるが、添付文書案において、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に対し注意喚起がなされていることを踏まえると、臨床において問題となる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学に関する資料は提出されなかった。評価資料及び参考資料として提出された臨床試験において使用された製剤は申請製剤と同一の製剤である。ヒト生体試料中の本薬未変化体の定量にはガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）法及び固相酵素免疫測定（ELISA）法が用いられ、血清中の本薬未変化体濃度の定量下限は、各測定法で1及び0.05 ng/mL、尿中の本薬未変化体濃度の定量下限は、GC-MS法で2 ng/mLであった。

⁵⁹ Yamaguchi R, et al., *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3169-73

(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、健康成人を対象とした国内第 I 相単回投与試験 (MF9850 試験) 及び国内第 I 相反復投与試験 (MF9852 試験)、並びに閉経後女性を対象とした国内第 I 相反復投与試験 (MF9853 試験) の成績が提出された。参考資料として、海外臨床試験 3 試験 (MF7141、MF7144 及び MF7148 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (4.2.2.3-8、9、4.2.2.4-1、4)

ヒト血清及びヒト血清アルブミンにおける本薬の ^{14}C 標識体 (5 ng/mL) のタンパク結合率 (平衡透析法) は、90 及び 44 %であった。ヒト血液に本薬の ^{14}C 標識体 (5~5000 ng/mL) を添加したときの赤血球/血漿比は 0.21 であった。

本薬の ^{14}C 標識体をヒト肝ミクロソーム存在下⁴⁷でインキュベートした結果、代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値 : >1000 $\mu\text{mol/L}$ (CYP2E1 以外)、>100 $\mu\text{mol/L}$ (CYP2E1))。

(2) 健康成人における検討

1) 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : MF9850 試験< 年 月 ~ 月 >)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤の単回静脈内投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1~3 において、プラセボ又は本剤 (0.125、0.25 又は 0.5 mg) を単回静脈内ボラス投与とされた。各ステップの被験者 (10 例) のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 8 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 30 例 (プラセボ群 : 6 例、0.125 mg 群 : 8 例、0.25 mg 群 : 8 例、0.5 mg 群 : 8 例) 全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、本剤投与例が薬物動態の解析対象集団とされた。

本剤単回静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 本剤単回静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	$C_{5\text{ min}}$ (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (mL/min)	CL_r (mL/min)	$\text{fe}_{0-72\text{ h}}$ (%)
0.125 mg 群	15.9±1.6	17.1±1.9	15.7±8.8	123±14	86.5±12.3	68.8±5.3
0.25 mg 群	31.0±4.3	34.4±5.1	20.2±4.4	124±21	83.6±9.9	67.2±11.6
0.5 mg 群	67.0±9.2	77.2±10.4	21.3±2.0	109±13	81.8±14.3	72.8±7.5

平均値±標準偏差 (n=8)

$C_{5\text{ min}}$: 投与 5 分後の血清中濃度、 $\text{AUC}_{0-\infty}$: 血清中濃度時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、 $t_{1/2}$: 消失半減期、

CL_{tot} : 全身クリアランス、 CL_r : 腎クリアランス、 $\text{fe}_{0-72\text{ h}}$: 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

薬力学的作用について、本剤投与開始前 (ベースライン) からの変化率を検討した結果、血清カルシウムは本剤 0.5 mg 単回投与 24、72、168 及び 672 時間後にプラセボ群よりも低下する傾向が認められた。血清中の酒石酸抵抗性酸ホスファターゼは本剤 0.5 mg 単回投与 72、168 及び 672 時

間後にプラセボ群よりも低下する傾向が認められ、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は本剤 0.5 mg 単回投与 168 時間後、intact-PTH は本剤 0.5 mg 単回投与 72 及び 168 時間後にプラセボ群よりも増加する傾向が認められた。骨代謝マーカーについて、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、「NTX」）は本剤 0.25 mg 単回投与 168 及び 336 時間後並びに本剤 0.5 mg 単回投与 24 及び 168 時間後、尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以下、「CTX」）は本剤 0.25 mg 単回投与 168 時間後並びに本剤 0.5 mg 単回投与 24 及び 168 時間後にプラセボ群よりも低下する傾向が認められた。

安全性について、有害事象⁶⁰はプラセボ群の 1/6 例に 1 件（AV ブロック）、本剤 0.125 mg 群の 3/8 例に 5 件（筋肉痛 2 例 2 件、胃痛/胸やけ/きりきず）、本剤 0.25 mg 群の 4/8 例に 10 件（そう痒感/小丘疹/血圧上昇、咽頭痛/鼻汁/咳/痰、体熱感/咽頭部発赤、体温上昇）、本剤 0.5 mg 群の 7/8 例に 15 件（頭痛/下痢/くつずれ/体温上昇、左膝関節痛/左大腿部痛/体温上昇、心窩部痛/心窩部圧痛/腰痛、体熱感/胸痛、胸痛、くるぶしの打撲、軟便）認められ、そのうち本剤 0.25 mg 群の 2 例 4 件（体熱感/咽頭部発赤、そう痒感/小丘疹）、本剤 0.5 mg 群の 5 例 9 件（心窩部痛/心窩部圧痛/腰痛、体熱感/胸痛、左膝関節痛/左大腿部痛、胸痛、軟便）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）と判断された。臨床検査値の異常変動について、本剤 0.125 mg 群の 3 例に 5 件（血中テストステロン低下/クレアチニンクリアランス低下、血漿フィブリノーゲン増加/C-反応性タンパク（以下、「CRP」）上昇、クレアチニンクリアランス低下）、本剤 0.25 mg 群の 3 例に 3 件（血清カルシウム低下、尿中ウロビリノーゲン陽性、尿中 α_1 -マイクログロブリン陽性）、本剤 0.5 mg 群の 7 例に 15 件（脳由来クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK-BB」）上昇 3 例 3 件、好中球増多/リンパ球減少/CK-BB 上昇/血清カルシウム低下/血清リン低下/N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）排泄速度の上昇、CK-BB 上昇/血清カルシウム低下/血清リン低下、血清グルタミン酸ピルビン酸転移酵素（以下、「GPT」）上昇/血清カルシウム低下、血清カルシウム低下）は副作用と判断された。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) 国内第 I 相反復投与試験（5.3.3.1-2：MF9852 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 10 例）を対象に、本剤の反復静脈内投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.5 mg/回を 3 ヶ月に 1 回 6 ヶ月間（計 2 回投与）反復静脈内ボラス投与とされた。プラセボ群に 2 例、本剤群に 8 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 10 例全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、本剤投与例が薬物動態の解析対象集団とされた⁶¹。

薬物動態⁶²について、初回投与時の血清中本薬未変化体の $C_{5\text{min}}$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）は 68.1 ± 12.7 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 74.4 ± 8.8 ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 20.3 ± 1.2 h、 CL_{tot} は 113.3 ± 13.4 mL/min、 CL_r は 77.9 ± 15.8 mL/min 及び $fe_{0-72\text{h}}$ は 66.6 ± 6.0 %であった。2 回目投与時の血清中本薬未変化体の $C_{5\text{min}}$ は 73.9 ± 4.7 ng/mL、 $t_{1/2}$ は 21.1 ± 1.6 h 及び $fe_{0-72\text{h}}$ は 65.0 ± 8.4 %であった。

⁶⁰ ■■■年以前に実施された試験であり、MedDRA の読替えが困難（商用利用前）であったことから医師記載に基づく有害事象名が用いられた。なお、MF9853 試験については、読替えに副作用用語集（厚生省薬務局安全課監修;1996）が用いられた。

⁶¹ 総投与例数 10 例のうち、本剤の 2 回目の投与前に自己都合により 1 例が治験を中止した。

⁶² 血清中濃度の測定ポイントは、初回投与時では治験薬投与 30 分前、治験薬投与 5、15、30 分後、1、2、4、6、9、12、24、36、48 時間後、2 回目投与時では治験薬投与 30 分前、治験薬投与 5 分後、12、24、36、48 時間後であった。

薬力学的作用について、血清中のオステオカルシンは本剤の2回目投与時では初回投与時と比較して高値を示したが、プラセボ群も同様の傾向であった。その他の血清中及び尿中の骨代謝マーカーについて、初回投与時と2回目投与時で大きな変動は認められなかった。

安全性について、有害事象⁶⁰はプラセボ群の1/2例に4件（初回投与時：泥状便/嘔気/嘔吐/体温上昇）、本剤0.5 mg群の6/8例に29件（初回投与時：頭重感/腰痛/全身の脱力感/上半身の痛み/両上肢筋力の低下/体温上昇、胸部痛/背部痛/腰痛、鼻汁/くしゃみ、左大腿部痛/頭痛、右上腕部筋痛、体温上昇、2回目投与時：頭重感/左肩痛/腰痛/左腰部痛/嘔気/鼻血、胸部痛/胸部圧痛/背部痛、泥状便/水様便、気分不快/嘔吐、頭痛）認められた。そのうち本剤0.5 mg群の4例に19件（初回投与時：頭重感/腰痛/全身の脱力感/上半身の痛み/両上肢筋力の低下、胸部痛/背部痛/腰痛、左大腿部痛、2回目投与時：頭重感/左肩痛/腰痛/左腰部痛/嘔気/鼻血、胸部痛/胸部圧痛/背部痛、頭痛）認められた事象は副作用と判断された。臨床検査値の異常変動について、本剤0.5 mg群の7例に13件（初回投与時：CK-BB上昇4例4件、尿沈渣白血球数増加2例2件、血清グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素（以下、「GOT」）上昇/血清GPT上昇、2回目投与時：血清GPT上昇/血清カルシウム低下、血清カルシウム低下/血清リン低下、血清カルシウム低下）認められた事象は副作用と判断された。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。心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

3) 海外第I相単回投与試験 (5.3.3.1-3 : MF7144 試験< 年 月~ 月>参考資料)

外国人健康成人男性（目標被験者数64例、各群16例）を対象に、本剤の単回静脈内投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤0.5、1又は2 mgを単回静脈内ボラス投与とされた。

総投与例数64例全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、本剤投与例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5 本剤単回静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)	fe _{0-32h} (%)
0.5 mg 群	87.7±63.6	67.3±6.7	33.2±7.3	125±11.7	87.5±12.8	61.7±9.5
1 mg 群	125±33.6	131±18.3	30.5±5.9	130±17.6	87.7±15.7	60.6±9.2
2 mg 群	246±54.7	245±29.8	31.1±6.8	138±17.8	88.6±13.2	57.6±7.2

平均値±標準偏差 (n=16)

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{0-∞} : 血清中濃度時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{1/2} : 血中消失半減期、

CL_{tot} : 全身クリアランス、CL_r : 腎クリアランス、fe_{0-32h} : 投与32時間後までの累積尿中排泄率

薬力学的作用について、血清カルシウム、尿中カルシウム排泄、尿中ピリジノリン及び尿中デオキシピリジノリンは投与後19日又は33日まで持続的な低下を示し、血清中の骨型アルカリフォスファターゼ（以下、「BAP」）及びオステオカルシンは、治験期終了時点（投与後33日目）において用量依存的な低下傾向が認められた。

安全性について、有害事象⁶³はプラセボ群の 4/16 例⁶⁴、本剤 0.5 mg 群の 7/16 例⁶⁵、本剤 1 mg 群の 7/16 例⁶⁶、本剤 2 mg 群の 12/16 例⁶⁷に認められ、すべて副作用と判断された。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。

4) 腎機能評価試験 (5.3.3.1-4 : MF7141 試験< 年 月～ 月 >参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 16 例) を対象に、本剤の単回静脈内投与時の腎機能に対する影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、絶食下にインスリン 75 mg/kg を 5 分間かけて点滴静脈内投与後、パラアミノ馬尿酸 (以下、「PAH」) 10 mg/kg を 1 分間かけて静脈内投与し、インスリン投与終了 20 分後にプラセボ及び本剤 2 mg を単回静脈内ボラス投与とされた。各期の休薬期間は 2 週間とされた。

総投与例数 16 例全例が安全性の解析対象集団とされ、本剤投与例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回静脈内投与時の血清中本薬未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 252 ± 181 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 215 ± 28 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.9 ± 3.2 h、 CL_{tot} は 157 ± 20 mL/min、 CL_r は 100 ± 14 mL/min、 V_z は 120 ± 44 L 及び fe_{0-21h} は 61 ± 6 %であった。

本剤単回静脈内投与時の腎機能パラメータの尿中排泄量、インスリン及び PAH クリアランスは、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤単回静脈内投与時の腎機能パラメータの尿中排泄量、インスリン及び PAH クリアランス

腎機能パラメータ	本剤投与時	プラセボ投与時	本剤投与時 /プラセボ投与時 (%)	90%信頼区間 (%)
投与 2 から 4 時間後までの尿中排泄量				
アルブミン (mg)	0.757±0.461	0.865±0.665	95.2±40.3	[69.0, 106.0]
β_2 マイクログロブリン (mg)	0.027±0.008	0.026±0.010	111.0±43.7	[81.2, 119.9]
α_1 マイクログロブリン (mg) ^{a)}	0.579±0.181	0.512±0.161	117.7±37.9	[96.0, 130.2]
NAG (U)	0.075±0.021	0.085±0.029	95.0±33.6	[75.7, 102.8]
投与 12 から 24 時間後までの尿中排泄量				
アルブミン (mg)	3.209±2.118	4.535±3.890	94.0±65.2	[39.8, 101.7]
β_2 マイクログロブリン (mg)	0.149±0.046	0.131±0.042	125.3±57.7	[92.9, 134.5]
α_1 マイクログロブリン (mg) ^{b)}	2.661±0.802	2.664±0.704	103.9±35.2	[77.2, 128.9]
NAG (U)	0.397±0.103	0.381±0.101	107.8±33.0	[91.0, 117.2]
クリアランス				
インスリンクリアランス (mL/min)	168.5±34.2	174.7±53.6	103.3±34.5	[80.1, 112.8]
総 PAH クリアランス (mL/min)	746.9±120.5	774.2±169.1	99.6±22.8	[88.9, 104.1]
腎 PAH クリアランス (mL/min)	631.9±158.2	632.2±146.7	105.1±39.8	[85.4, 114.5]
NA-PAH 補正腎クリアランス (mL/min)	752.8±190.8	749.1±170.2	106.0±41.7	[86.9, 114.1]

平均値±標準偏差 (n=16)

NAG : N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ

NA-PAH : N-アセチルパラアミノ馬尿酸 (PAH の代謝物)

a) n=8

b) n=7

⁶³ 投与群毎の有害事象の発現件数は集計されておらず、また、被験者毎の発現件数は不明である。

⁶⁴ 認められた有害事象は脊椎・背中の疼痛、頭痛/腰椎の疼痛、肢・胸の疼痛、首の疼痛 (各 1 例)

⁶⁵ 認められた有害事象は胸痛 (3 例)、感冒様感染、肢の疼痛、左首・胸と腰椎の左側の疼痛、くしゃみ・咽頭痛 (各 1 例)

⁶⁶ 認められた有害事象は肩・首・頸部の筋肉痛、胸～胸骨・腰椎の疼痛、胸骨の疼痛、注射部位の血腫/胸痛、胸骨・背中・肋骨の疼痛・坐骨神経痛様痛、胸痛、頭痛 (各 1 例)

⁶⁷ 認められた有害事象は尾骨～両足の疼痛、肩～胸の疼痛/肋骨と胸骨の結合部の疼痛、胸骨・胸～肩・腰椎・右膝・右中手骨の疼痛/めまい・集中力不足、背中の疼痛・偏頭痛、頭痛/胸骨・左肩の疼痛、胸～肩・腰椎・股関節・左睾丸の疼痛、胸痛/注射部位の疼痛と硬化、胸骨・背中・両肩の疼痛、胸痛・胸部圧迫感・尾骨部の張り、背中の筋痙攣様疼痛、首～肩の疼痛/胸筋・首・肩の筋痙攣様疼痛/下腹部痛、首と肩の筋痙攣様疼痛 (各 1 例)

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 1/16 例に 1 件（頭痛）、本剤投与時の 3/16 例に 3 件（筋痛様の疼痛 2 例 2 件、頭痛）認められ、そのうち筋痛様の疼痛は副作用と判断された。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。

(3) 閉経後女性における検討

国内第 I 相反復投与試験（5.3.4.1-1：MF9853 試験＜ 年 月～ 年 月＞）

日本人閉経後女性⁶⁸（目標被験者数 50 例、各群 10 例）を対象に、本剤の反復静脈内投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1～4 において、プラセボ又は本剤（0.25、0.5、1 又は 2 mg）を 13 週間に 1 回 26 週間（計 2 回投与）反復静脈内ボーラス投与とされた。各ステップの被験者のうち、ステップ 1～3 ではプラセボ群に 3 例、本剤群に 10 例、ステップ 4 ではプラセボ群に 1 例、本剤群に 10 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 50 例全例が安全性の解析対象集団とされ、そのうち本剤 0.5 mg 群の 1 例⁶⁹を除く、49 例が薬力学的作用の解析対象集団とされた。また、本剤投与例が薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態⁷⁰について、本剤反復静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 本剤反復静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	C _{5min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)	V _z (L)	fe _{0-72h} (%)
初回投与時							
0.25 mg 群	60.5±7.8	74.4±9.8	18.7±1.7	56.8±6.9	34.3±4.6	91.5±11.7	59.6±4.5
0.5 mg 群	117.1±18.8	136.8±16.3	18.5±1.7	61.7±7.1	34.8±6.8	98.7±14.2	55.4±6.9
1 mg 群	186.2±36.2	239.9±22.7	18.5±0.9	70.1±7.3	43.9±7.4	111.8±10.9	61.7±9.7
2 mg 群	387.7±72.3	540.7±95.9	18.9±2.0	63.3±10.7	41.9±9.8	102.7±16.9	64.6±7.9
2 回目投与時							
0.25 mg 群	67.5±8.4	—	19.3±1.7	—	—	—	56.7±13.9
0.5 mg 群 ^{a)}	96.4±27.3	—	18.8±3.1	—	—	—	47.0±25.4
1 mg 群	175.2±20.3	—	19.0±0.8	—	—	—	60.7±5.9
2 mg 群	408.4±69.6	—	18.7±1.7	—	—	—	63.4±9.7

平均値±標準偏差 (n=10)、—：算出せず

C_{5min}：投与 5 分後の血清中濃度、AUC_{0-∞}：血清中濃度時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{1/2}：血中消失半減期、CL_{tot}：全身クリアランス、CL_r：腎クリアランス、V_z：終末相の分布容積、fe_{0-72h}：投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

a) 初回投与後 20 日目に治験中止となった 1 例及び誤投与（誤ってプラセボ投与）1 例を除く 8 例のデータ

薬力学的作用について、尿中 CTX 及び NTX は、初回投与時と 2 回目投与時で大きく異なった変動は認められず、本剤投与 8 日目までに低下し、その後緩やかに上昇した。また、本剤 0.25 mg 群では尿中 CTX 及び NTX はプラセボ群と同様の推移であったが、本剤 0.5～2 mg 群では用量依存的な低下が認められた。ベースラインから投与 13 及び 26 週間後までの腰椎（L₂-L₄）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 0.342±1.070 及び-0.329±1.611 %、本剤 0.25 mg 群で

⁶⁸ 主な選択基準：二重エネルギー X 線吸収測定（DXA）法による腰椎（L₂-L₄）の骨密度が若年成人平均値の-2.5SD を超え、-1.5SD 以下の閉経後 5 年以上経過した 60～75 歳の女性。

⁶⁹ 带状疱疹の発現により初回投与後 20 日目に治験中止となった。

⁷⁰ 血清中濃度の測定ポイントは、初回投与時では治験薬投与前、治験薬投与 5、30 分後、1、2、4、12、24、36、48 時間後、2 回目投与時では治験薬投与前、治験薬投与 5 分後、12、24、36、48 時間後であった。

-0.106±1.726 及び 0.228±0.847 %、本剤 0.5 mg 群で 1.554±1.812 及び 0.552±2.679 %、本剤 1 mg 群で 0.039±1.222 及び 0.834±1.452 %、本剤 2 mg 群で 1.684±2.111 及び 0.964±3.984 %であった。

安全性について、有害事象⁶⁰はプラセボ群の 9/10 例に 55 件、本剤 0.25 mg 群の 9/10 例に 36 件、本剤 0.5 mg 群の 10/10 例に 39 件、本剤 1 mg 群の 10/10 例に 63 件、本剤 2 mg 群の 10/10 例に 126 件認められた。そのうちプラセボ群の 6 例に 13 件(頭痛/眩暈/血清カルシウム低下/血清 GOT 上昇、眼痛/頭痛/下痢、頭重感/頭痛/軟便、頭重感、頭痛、関節痛)、本剤 0.25 mg 群の 8 例に 17 件(CPK-BB 上昇 2 例 2 件、頭重感/眠気/倦怠感/全身熱感/血清カルシウム低下、嘔気/嘔吐/胸やけ、全身熱感/頭痛、頭重感/下痢、頭重感/軟便、頭重感)、本剤 0.5 mg 群の 9 例に 18 件(CPK-BB 上昇/血清カルシウム低下、各 3 例 3 件、血清カルシウム低下 2 例 2 件、全身熱感/頭痛/冷汗/CPK-BB 上昇、筋肉痛/関節痛/血清カルシウム低下、四肢疼痛/血清カルシウム低下、CPK-BB 上昇)、本剤 1 mg 群の 9 例に 21 件(CPK-BB 上昇/血清カルシウム低下、各 3 例 3 件、頭痛/嘔気/血清カルシウム低下/CPK-BB 上昇、頭痛/眼痛/CPK-BB 上昇/血清カルシウム低下、頭痛/関節痛/CPK-BB 上昇、頭痛/血清カルシウム低下、血清カルシウム低下、全身熱感)、本剤 2 mg 群の 10 例に 17 件(CPK-BB 上昇 3 例 3 件、四肢疼痛/背部痛/腰痛/CPK-BB 上昇、背部痛/頭重感/CPK-BB 上昇、頭痛/CPK-BB 上昇、CPK-BB 上昇/血清カルシウム低下、血清カルシウム低下、腰痛、頭痛)認められた事象は副作用と判断された。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 0.5 mg 群の 1 例⁶⁹に帯状疱疹が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 例(初回投与後 57 日目に肋骨骨折が認められた)、本剤 0.5 mg 群の 1 例(初回投与後 4 日目に帯状疱疹が認められた)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

(4) 内因性要因の検討

腎機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3-1 : MF7148 試験<■■■年■月～■■■年■月>参考資料)

外国人成人男女を対象に、腎機能障害者における本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、静脈内投与期にはグループ 1 として高度腎機能障害者(クレアチンクリアランス⁷¹(「以下、CL_{Cr}」)<30 mL/min)、グループ 2 として軽度から中等度までの腎機能障害者(40≤CL_{Cr}≤70 mL/min)、グループ 3 として腎機能正常者(CL_{Cr}>90 mL/min)に、本剤 0.5 mg を単回静脈内ボラス投与とされた。また、経口投与期には、高度腎機能障害者及び腎機能正常者に本薬経口剤 10 mg を 1 日 1 回 3 週間反復経口投与とされた。静脈内投与期と経口投与期における休薬期間は 1～3 日間とされた。なお、経口剤投与時の薬物動態の記述は省略した。

総投与例数 34 例全例(高度腎機能障害者：12 例、軽度から中等度までの腎機能障害者：8 例、腎機能正常者：14 例)が薬物動態⁷²及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は腎機能正常者の 2 例で、中止理由は同意の撤回及び有害事象が各 1 例であった。

薬物動態について、本剤 0.5 mg 単回静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

⁷¹ Cockcroft-Gault の式より推定されたクレアチンクリアランス

⁷² グループ 3 (腎機能正常者) のうち、本薬の反復経口投与時に同意撤回及び有害事象(蕁麻疹)により各 1 例が治験を中止とされ、薬物動態の解析対象集団は 12 例とされた。

表8 本剤0.5 mg単回静脈内投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	高度腎機能障害者 (n=12)	軽度から中等度腎機能障害者 (n=8)	腎機能正常者 (n=14)
C _{max} (ng/mL)	116±127	61.9±6.86	47.5±14.8
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	201±47.5	105±14.5	67.6±14.4
t _{max} (h)	0.08±0.00	0.08±0.00	0.08±0.00
t _{1/2} (h)	42.2±10.3	27.3±3.79	36.8±5.02
CL _{tot} (mL/min)	43.6±9.81	80.9±11.3	129±27.5
CL _r (mL/min)	17.9±7.67	48.9±15.2	77.0±24.2
V _Z (L)	158±47.2	191±32.1	410±105
fe _{0-48 h} (%)	34.1±13.3 ^{a)}	55.1±13.7	53.9±13.4

平均値±標準偏差

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-∞}: 血清中濃度時間曲線下面積(無限大までの外挿値)、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 血中消失半減期、CL_{tot}: 全身クリアランス、CL_r: 腎クリアランス、V_Z: 終末相における分布容積、fe_{0-48 h}: 投与48時間後までの累積尿中排泄率

a) n=11

安全性について、有害事象⁶⁰は腎機能正常者の4/14例に4件(反復経口投与時: 鼻咽頭炎2例2件、頭痛、蕁麻疹)、軽度から中等度までの腎機能障害者の3/8例に4件(静脈内投与時: 頭痛2例2件、頭痛/嘔吐)、高度腎機能障害者の10/12例に19件(静脈内投与時: 4例6件(不安感2例2件、頭痛/嘔気、不安感/低カルシウム血症)、反復経口投与時: 9例11件(低カルシウム血症4例4件、頭痛/高血圧、気管支炎/不安感、うっ血性心筋症、不安感、低リン酸血症))認められた。そのうち腎機能正常者の1例に1件(蕁麻疹)、軽度から中等度腎機能障害者の1例に1件(頭痛)、高度腎機能障害者の7例に8件(低カルシウム血症5例5件(静脈内投与時: 1件、反復経口投与時: 4件)、頭痛1例2件(反復経口投与時)、低リン酸血症1例1件(反復経口投与時))認められた事象は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は腎機能正常者1例に認められた蕁麻疹であり、副作用と判断された。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害患者における薬物動態及び用量調節の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第I相単回投与試験(MF9850試験)及び国内第I相反復投与試験(MF9852及びMF9853試験)における投与72時間後までの累積尿中排泄率(fe_{0-72 h})は47.0~72.8%であり、本剤の主要な消失経路は尿中排泄であった。また、海外MF7148試験において、本剤の腎クリアランス(CL_r)はCL_{Cr}に比例することが示唆された。クレアチニンの尿中排泄は糸球体濾過によって行われることから、本剤の尿中排泄も同様に糸球体濾過によるものと考えられた。さらに、MF7148試験において、軽度から中等度腎機能障害者(40≤CL_{Cr}≤70 mL/min)の薬物動態パラメータを軽度(60≤CL_{Cr}≤70 mL/min)と中等度(40≤CL_{Cr}≤59 mL/min)の腎機能障害者に層別した結果、C_{max}、AUC_{0-∞}、CL_{tot}及びCL_r(平均値±標準偏差)はそれぞれ軽度腎機能障害者(n=4)では、61.6±10.2 ng/mL、103±13.8 ng·h/mL、81.9±11.0 mL/min及び55.6±12.8 mL/min、中等度腎機能障害者(n=4)では、62.2±2.25 ng/mL、106±17.0 ng·h/mL、79.9±13.2 mL/min及び42.1±15.9 mL/minであった。軽度腎機能障害者(n=4)、中等度腎機能障害者(n=4)及び高度腎機能障害者(n=12)におけるAUC_{0-∞}は腎機能正常者(n=14)と比較してそれぞれ1.52、1.57及び2.97倍、C_{max}はそれぞれ1.30、1.31及び2.44倍であり、腎機能の低下に伴って曝露量が増加する傾向が認められた。

C_{max} について、国内外の健康成人男性、閉経後健康成人女性及び閉経後骨減少女性を対象とした第 I 相試験⁷³の薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析⁷⁴での薬物動態パラメータを用いて、日本人の高度腎機能障害患者に本剤 1 mg/月で 10 回静脈内ボラス投与したときの血清中未変化体濃度を推定した。その結果、高度腎機能障害患者 (CLcr が 15 mL/min) における投与 5 分後の血清中薬物濃度 ($C_{5\ min}$) は、初回投与時及び 10 回目投与時でそれぞれ 252 及び 257 ng/mL と推定された。中等度までの腎機能障害を有する外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に腎機能への影響を検討した海外市販後臨床試験 (BA20341 試験⁷⁵) において、本剤 3 mg/3 ヶ月を 9 ヶ月間静脈内ボラス投与したときの初回投与時 (n=25) 及び 4 回目投与時 (n=20) での $C_{5\ min}$ は、それぞれ 363±79.9 及び 446±148 ng/mL (平均値±標準偏差) であり、日本人の高度腎機能障害患者 (CLcr が 15 mL/min) に本剤 1 mg/月を 10 回投与したときの $C_{5\ min}$ の方が低いと推察された。また、外国人閉経後骨粗鬆症患者に本剤 3 mg/3 ヶ月を静脈内ボラス投与した場合より、日本人の高度腎機能障害患者 (CLcr が 15 mL/min) に本剤 1 mg/月を 10 回投与したときの $C_{5\ min}$ の方が低いと推察された。海外 BA20341 試験及び本剤 3 mg/3 ヶ月を静脈内ボラス投与した海外第 III 相試験 (BM16550 試験⁷⁶及びその継続試験の MA17904 試験⁷⁷) において安全性に特に問題は認められなかったことから、 C_{max} の観点から高度腎機能障害患者に本剤 1 mg を 1 ヶ月に 1 回投与したときの安全性に特に問題はないと考える。

AUC について、本薬の血中消失半減期 ($t_{1/2}$) は、腎機能正常者において約 19 時間 (MF9853 試験)、CLcr が 30 mL/min 未満の高度腎機能障害患者において約 42 時間 (MF7148 試験) であったことから、高度腎機能障害患者に本剤を 1 ヶ月に 1 回反復投与した場合に本薬が血中に蓄積することはないと考える。腎機能障害患者における薬物動態試験 (MF7148 試験) での CLcr と CL_{tot} の関係から高度腎機能障害患者 (CLcr が 1~29 mL/min) に本剤 1 mg を静脈内ボラス投与したときの本薬未変化体の AUC_{inf} を推定⁷⁸した結果、推定値は 655.4~324.2 ng・h/mL となった。これらの推定値は、日本人閉経後女性対象の国内第 I 相反復投与試験 (MF9853 試験) において本剤 2 mg を静脈内ボラス投与したときの曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の平均値 (540.7 ng・h/mL) と同程度であった。また、本剤 2 mg を 2 ヶ月に 1 回静脈内ボラス投与した国内第 II 相試験 (JM16651 試験) において、臨床的に問題となる事象は認められなかった。したがって、高度腎機能障害患者に本剤 1 mg を 1 ヶ月に 1 回投与したとき、AUC の観点からも安全性に特に問題はないと考える。

以上より、腎機能の程度に応じて本剤の用量調節を行う必要はないと考えるが、高度腎機能障害患者への本剤 1 mg の投与経験がなく、有効性及び安全性が確立していないことから、添付文書案においては、慎重投与とする旨の注意喚起を行う予定である。

⁷³ 日本人健康成人男性対象の単回投与試験 (MF9850)、日本人健康成人男性対象の反復投与試験 (MF9852)、日本人閉経後骨量減少女性対象の反復投与試験 (MF9853)、外国人健康成人男性対象の単回投与試験 (MF7144)、外国人閉経後女性対象の絶対バイオアベイラビリティを検討した試験 (MF7159)

⁷⁴ クリアランス及び分布容積に対する年齢、体重、クリアチニンクリアランス (CLcr)、民族差 (日本人及び白人)、病態 (健康成人及び骨量減少者) 及び性別の影響が検討され、病態、体重、性別及び CLcr が共変量とされた (Pillai G, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006; 44 (12) : 655-67)。

⁷⁵ BA20341 試験：腎疾患リスクを有する閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤 3 mg を 3 ヶ月に 1 回静脈内ボラス投与 (15~30 秒間) 若しくは点滴静脈内投与 (15 分間) 又はアレンドロン酸 70 mg を 1 週間に 1 回経口にて 9 ヶ月間投与した第 IV 相実薬対照無作為化非盲検比較試験。

⁷⁶ BM16550 試験：閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本薬経口剤 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与若しくは本剤 2 mg を 2 ヶ月に 1 回又は 3 mg を 3 ヶ月に 1 回静脈内ボラス投与にて 2 年間投与した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

⁷⁷ MA17904 試験：BM16550 試験を終了した閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤 2 mg を 2 ヶ月に 1 回又は 3 mg を 3 ヶ月に 1 回静脈内ボラス投与にて 3 年間投与した第 IIIb 相非盲検並行群間比較試験。

⁷⁸ AUC_{inf} の推定値は投与量を CL_{tot} で除して算出。

機構は、以下のように考える。腎臓が本薬の消失に関与する主要な臓器であり、腎機能の低下に伴って本薬の曝露量上昇がみられている。しかしながら、当該曝露量の上昇の程度は、国内外で骨粗鬆症患者に投与したときの曝露量の範囲内であり、当該患者における安全性に大きな問題がみられていないことを踏まえると、腎機能の程度に応じた本剤の用量調節は不要と考える。なお、腎機能障害患者における安全性については、臨床の項で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> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照）。

(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 相単回投与試験 (MF9850 試験)、国内第 I 相反復投与試験 (MF9852 及び MF9853 試験)、国内第 II 相試験 (JM16651 試験) 及び国内第 II/III 相試験 (JA19761 試験) の成績が提出された。参考資料として、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 3 試験、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 5 試験、海外第 IV 相試験 1 試験の計 11 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。

(1) 国内第 I 相試験

第 I 相単回投与試験 (MF9850 試験) 及び第 I 相反復投与試験 (MF9852 及び MF9853 試験) の成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : JM16651 試験< 年 月～ 年 月 >)

閉経後骨粗鬆症患者⁷⁹ (目標被験者数224例、各群56例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤0.5 mg若しくは1 mgを1ヵ月に1回、又は本剤2 mgを2ヵ月に1回静脈内投与とされた。投与期間は6ヵ月間とされた。なお、投与期間を通して、基礎治療薬 (カルシチュウD₃) を1日1回1錠 (カルシウム500 mg、天然型ビタミンD₃ 200 IU含有) 経口投与とされた。

無作為割り付けされた228例のうち、割り付け後に治験薬が一度も投与されなかった16例 (プラセボ群2例、本剤0.5 mg/月群5例、本剤1 mg/月群1例、本剤2 mg/2ヵ月群8例) を除く総投与例数212例 (プラセボ群55例、本剤0.5 mg/月群52例、本剤1 mg/月群56例、本剤2 mg/2ヵ月群49例) 全例が安全性の解析対象集団とされた。また、総投与例数から治験薬投与後に一度も有効性の評価が行われなかった5例を除く207例 (プラセボ群54例、本剤0.5 mg/月群50例、本剤1 mg/月群55例、本剤2 mg/2ヵ月群48例) が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) とされ、FASが有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は13例で、その内訳はプラセボ群4例 (有害事象3例、同意撤回1例)、本剤0.5 mg/月群5例 (有害事象2例、同意撤回2例、適格性に問題あり1例)、本剤1 mg/月群2例 (有害事象、同意撤回、各1例)、本剤2 mg/2ヵ月群2例 (適格性に問題あり、同意撤回、各1例) であった。

有効性について、主要評価項目とされたFASにおける投与6ヵ月後の腰椎 (L₂-L₄) 骨密度及びベースラインからの変化率は、表9のとおりであった。投与6ヵ月後の腰椎 (L₂-L₄) 骨密度は、本剤0.5

⁷⁹ 主な選択基準:同意取得時に閉経後5年以上経過した55歳以上の女性で、DXA法による腰椎(L₂-L₄)の骨密度が若年成人平均値(YAM)の-2.5SD以下の患者。

mg/月、本剤1 mg/月及び本剤2 mg/2ヵ月群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p < 0.0001$ 、有意水準 両側5 %、ベースラインを共変量とした共分散分析、用量反応について単調性を仮定した閉検定手順により検定の多重性を調整⁸⁰）。

表9 投与6ヵ月後の腰椎（L₂-L₄）骨密度及び変化率（JM16651試験：FAS）

	プラセボ群 (n=54)	本剤0.5 mg/月群 (n=50)	本剤1 mg/月群 (n=55)	本剤2 mg/2ヵ月群 (n=48)
ベースラインの骨密度 (g/cm ²)	0.6446±0.0608 (n=54)	0.6485±0.0541 (n=50)	0.6444±0.0557 (n=55)	0.6446±0.0593 (n=48)
投与6ヵ月後の骨密度 (g/cm ²) ^{a)}	0.6498±0.0644 (n=53)	0.6718±0.0566 (n=47)	0.6687±0.0648 (n=55)	0.6711±0.0605 (n=47)
投与6ヵ月後におけるベースラインからの骨密度変化率 (%) ^{a)}	0.45±2.95 (n=53)	4.01±4.03 (n=47)	3.73±3.17 (n=55)	4.12±3.20 (n=47)
投与6ヵ月後の骨密度 (g/cm ²) ^{a)b)} [両側95 % CI]	0.6487 [0.6431, 0.6544]	0.6710 [0.6650, 0.6770]	0.6699 [0.6644, 0.6755]	0.6716 [0.6657, 0.6776]
投与6ヵ月後の骨密度のプラセボ群との群間差 (g/cm ²) ^{a)b)} [両側95 % CI]	—	0.0222 [0.0140, 0.0305]	0.0212 [0.0133, 0.0291]	0.0229 [0.0147, 0.0311]
p値 ^{b)c)}	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001

平均値±標準偏差、—：該当せず、CI：信頼区間

a) Last Observation Carried Forward (LOCF)、ただし、投与後のデータがない場合は欠測として扱う。

b) ベースラインの腰椎（L₂-L₄）骨密度を共変量とした共分散分析により算出

c) 有意水準 両側5 %、用量反応について単調性を仮定した閉検定手順により検定の多重性を調整。

投与6ヵ月後の骨代謝マーカーのベースラインからの変化率は、表10のとおりであった。

表10 投与6ヵ月後の骨代謝マーカー^{a)}のベースラインからの変化率（JM16651試験：FAS）

	プラセボ群 (n=54)	本剤0.5 mg/月群 (n=50)	本剤1 mg/月群 (n=55)	本剤2 mg/2ヵ月群 (n=48)
尿中補正CTX	-19.2±37.3 (n=54)	-49.4±30.0 (n=50)	-64.7±28.1 (n=55)	-63.8±26.4 (n=48)
血中BAP	-20.2±18.7 (n=54)	-47.6±14.9 (n=50)	-52.5±14.5 (n=55)	-48.8±14.7 (n=48)
血中オステオカルシン	-8.2±23.4 (n=54)	-35.0±23.5 (n=50)	-39.8±22.5 (n=55)	-40.1±14.7 (n=48)

平均値±標準偏差、単位：%、LOCF、ただし、投与後のデータがない場合は欠測として扱う。

a) 尿中NTXについては測定されなかった。

安全性について、いずれかの投与群で5 %以上に発現が認められた有害事象⁸¹及びその副作用は、表11のとおりであった。

表11 いずれかの投与群で5 %以上に発現が認められた有害事象及びその副作用（JM16651試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (n=55)		本剤0.5 mg/月群 (n=52)		本剤1 mg/月群 (n=56)		本剤2 mg/2ヵ月群 (n=49)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	81.8 (45)	21.8 (12)	84.6 (44)	42.3 (22)	82.1 (46)	35.7 (20)	87.8 (43)	55.1 (27)
背部痛	16.4 (9)	1.8 (1)	9.6 (5)	0.0 (0)	7.1 (4)	3.6 (2)	10.2 (5)	6.1 (3)
関節痛	3.6 (2)	1.8 (1)	7.7 (4)	5.8 (3)	10.7 (6)	7.1 (4)	12.2 (6)	6.1 (3)
筋痛	1.8 (1)	0.0 (0)	9.6 (5)	5.8 (3)	7.1 (4)	5.4 (3)	8.2 (4)	6.1 (3)
骨痛	0.0 (0)	0.0 (0)	9.6 (5)	9.6 (5)	7.1 (4)	7.1 (4)	8.2 (4)	8.2 (4)
限局性骨関節炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (2)	0.0 (0)	5.4 (3)	0.0 (0)	4.1 (2)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	30.9 (17)	0.0 (0)	28.8 (15)	1.9 (1)	23.2 (13)	0.0 (0)	24.5 (12)	2.0 (1)
胃炎	9.1 (5)	3.6 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
悪心	5.5 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
口内炎	5.5 (3)	1.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)	1.8 (1)	2.0 (1)	0.0 (0)
便秘	5.5 (3)	3.6 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	2.0 (1)
疼痛	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (2)	3.8 (2)	5.4 (3)	3.6 (2)	6.1 (3)	6.1 (3)
倦怠感	0.0 (0)	0.0 (0)	7.7 (4)	7.7 (4)	3.6 (2)	1.8 (1)	2.0 (1)	2.0 (1)
注射部位疼痛	3.6 (2)	3.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (1)	1.8 (1)	6.1 (3)	2.0 (1)
頭痛	1.8 (1)	0.0 (0)	5.8 (3)	3.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	18.4 (9)	12.2 (6)
上気道の炎症	7.3 (4)	0.0 (0)	5.8 (3)	0.0 (0)	8.9 (5)	1.8 (1)	4.1 (2)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.6.0）

⁸⁰ 本剤1 mg/月群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた場合に、本剤2 mg/2ヵ月群とプラセボ群の比較が行われるとされ、本剤2 mg/2ヵ月群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた場合に、本剤0.5 mg/月群とプラセボ群の比較が行われることとされた。

⁸¹ 治験薬投与開始後から投与期間終了後15日間以内に発現した事象。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の6例に6件（半月板障害、腹膜偽粘液腫、浮動性めまい、亜イレウス、骨粗鬆症性骨折、胃癌）、本剤0.5 mg/月群の2例に2件（乳房の上皮内癌、十二指腸潰瘍）及び本剤1 mg/月群の3例に3件（背部痛、骨髄異形成症候群、肋骨骨折）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群の3例に3件（腹膜偽粘液腫、蕁麻疹、胃癌）、本剤0.5 mg/月群の2例に3件（十二指腸潰瘍/貧血、乳房の上皮内癌）、本剤1 mg/月群の1例に1件（骨髄異形成症候群）認められ、プラセボ群の蕁麻疹は副作用と判断された。

バイタルサイン、臨床検査値及び心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

(3) 国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-2 : JA19761 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

原発性骨粗鬆症患者⁸²（目標被験者数1182例、各群394例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び用量反応性を検討するため、リセドロン酸ナトリウム水和物（以下、「リセドロン酸」）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、ダブルダミー法により本剤0.5 mg若しくは1 mgを1カ月に1回静脈内投与、又はリセドロン酸2.5 mgを1日1回経口投与とされた。投与期間は36ヵ月間とされた。なお、投与期間を通して、基礎治療薬（新カルシチュウD₃）を1日1回錠（カルシウム305 mg、天然型ビタミンD₃ 200 IU含有）経口投与とされた。

無作為割り付けされた1265例のうち、割り付け後に治験薬が一度も投与されなかった37例（本剤0.5 mg/月群11例、本剤1 mg/月群10例、リセドロン酸群16例）を除く総投与例数1228例（本剤0.5 mg/月群411例、本剤1 mg/月群411例、リセドロン酸群406例）全例が安全性の解析対象集団とされた。また、総投与例数から治験薬投与後に一度も有効性の評価が行われなかった5例（本剤0.5 mg/月群4例、リセドロン酸群1例）及び選択基準に合致しなかった3例（本剤0.5 mg/月群）を除く1220例（本剤0.5 mg/月群404例、本剤1 mg/月群411例、リセドロン酸群405例）がFASとされた。FASのうち、有効性の主要評価項目の未観察例56例（本剤0.5 mg/月群19例、本剤1 mg/月群20例、リセドロン酸群17例）及び評価不能例5例（本剤1 mg/月群3例、リセドロン酸群2例）、コンプライアンス不良⁸³例22例（本剤0.5 mg/月群7例、本剤1 mg/月群6例、リセドロン酸群9例）、除外基準該当例3例（本剤0.5 mg/月群1例⁸⁴及び本剤0.5 mg/月群、リセドロン酸群、各1例⁸⁵）を除く1134例（本剤0.5 mg/月群376例、本剤1 mg/月群382例、リセドロン酸群376例）が治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set、以下、「PPS」）とされ、PPSが有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は319例で、その内訳は本剤0.5 mg/月群106例（同意撤回63例、有害事象34例、その他5例、適格性に問題あり2例、死亡、患者都合、各1例）、本剤1 mg/月群101例（同意撤回47例、有害事象42例、その他11例、患者都合1

⁸² 主な選択基準：60歳以上の男女で、日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）にて原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、以下の基準を満たす患者。

- 1) 脆弱性骨折の既往を有する患者
- 2) 腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度のいずれかがYAMの80%未満
- 3) X線判定により第4胸椎（T₄）～第4腰椎（L₄）に1～5個の骨折を有する患者

⁸³ 試験期間中に治験薬の投与が行われた割合が2/3未満であった患者。

⁸⁴ 胸椎・腰椎・骨盤部位への放射線治療の既往を有する患者。

⁸⁵ 二次的に骨量を低下させる疾患（続発性骨粗鬆症）を有する患者。

例)、リセドロン酸群112例(同意撤回54例、有害事象38例、その他16例、死亡2例、適格性に問題あり、患者都合、各1例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)の発生頻度は、表12のとおりであった。層別Cox回帰分析による本剤1 mg/月群及び本剤0.5 mg/月群のリセドロン酸群に対する調整ハザード比の両側90 %信頼区間の上限値がともに非劣性限界値(1.55)未満であったことから、本剤1 mg/月群及び本剤0.5 mg/月群のリセドロン酸群に対する非劣性が示された(閉検定手順により検定の多重性を調整)。

表12 治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)発生頻度(JA19761試験:PPS)

	骨折発生例数	投与36ヵ月後の累積発生頻度(%) ^{a)} [両側95%CI]	調整ハザード比 ^{b,c)} [両側90%CI]
本剤0.5 mg/月群(n=376)	68	19.85 [15.60, 24.10]	1.09 [0.82, 1.46]
本剤1 mg/月群(n=382)	56	16.07 [12.19, 19.94]	0.88 [0.65, 1.20]
リセドロン酸群(n=376)	61	17.58 [13.55, 21.62]	—

CI: 信頼区間、—: 該当せず

a) 生命表法に基づく累積発生頻度の推定値

b) スクリーニング期における既存椎体骨折の数(1又は2個以上)及び年齢(75歳未満又は75歳以上)を層別因子とする層別Cox回帰分析

c) 閉検定手順により検定の多重性を調整(非劣性限界値は1.55。本剤1 mg/月群のリセドロン酸群に対する非劣性が統計学的に示された場合に、本剤0.5mg/月群とリセドロン酸群の比較が行われることとされた。)

また、治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)の発生頻度の推移(生命表法による推定結果)は、図1のとおりであった。

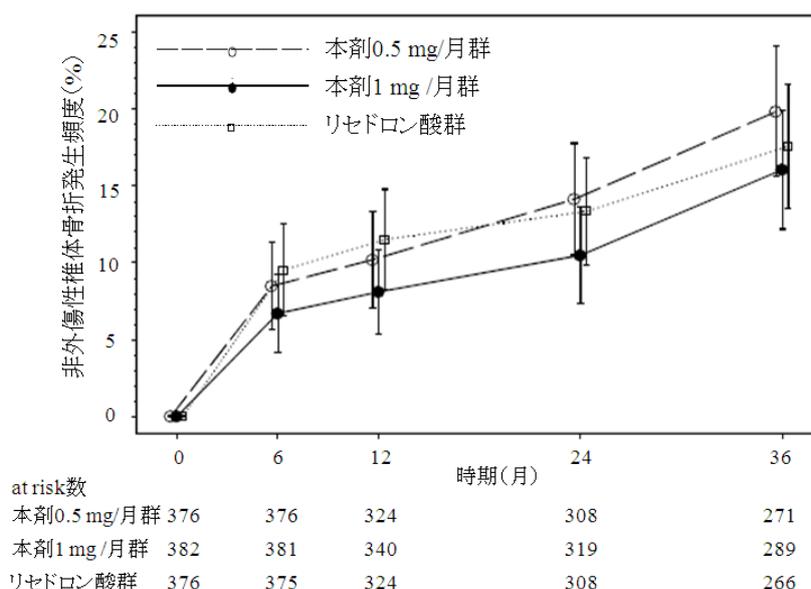


図1 治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)の発生頻度の推移(JA19761試験:PPS)(生命表法による推定値とその両側95%信頼区間)

副次評価項目とされた腰椎(L₂-L₄)並びに大腿骨の近位部、頸部及び大転子部の骨密度のベースラインからの変化率の推移は、表13のとおりであった。

表13 骨密度のベースラインからの変化率の推移 (JA19761試験：PPS)

評価部位	評価時期	本剤0.5 mg/月群 (n=376)	本剤1 mg/月群 (n=382)	リセドロン酸群 (n=376)
腰椎 (L ₂ -L ₄)	6ヵ月後	4.44 [3.87, 5.01] (n=368)	5.11 [4.56, 5.65] (n=372)	3.85 [3.39, 4.31] (n=363)
	12ヵ月後	5.57 [4.96, 6.19] (n=368)	6.51 [5.93, 7.10] (n=372)	5.77 [5.22, 6.31] (n=364)
	24ヵ月後	6.47 [5.82, 7.11] (n=368)	7.96 [7.33, 8.58] (n=372)	6.47 [5.86, 7.08] (n=364)
	36ヵ月後	7.68 [6.94, 8.43] (n=368)	9.02 [8.32, 9.72] (n=372)	7.61 [6.92, 8.30] (n=364)
大腿骨近位部	6ヵ月後	1.67 [1.27, 2.06] (n=356)	1.73 [1.37, 2.10] (n=353)	1.30 [0.94, 1.67] (n=350)
	12ヵ月後	2.05 [1.62, 2.48] (n=356)	2.60 [2.24, 2.95] (n=353)	2.06 [1.67, 2.46] (n=351)
	24ヵ月後	2.48 [2.01, 2.95] (n=356)	3.15 [2.77, 3.54] (n=353)	2.21 [1.79, 2.63] (n=351)
	36ヵ月後	2.15 [1.61, 2.69] (n=356)	3.09 [2.68, 3.51] (n=353)	2.02 [1.58, 2.45] (n=351)
大腿骨頸部	6ヵ月後	1.44 [0.91, 1.98] (n=356)	1.52 [1.02, 2.02] (n=353)	1.19 [0.68, 1.71] (n=350)
	12ヵ月後	2.17 [1.57, 2.76] (n=356)	2.40 [1.91, 2.90] (n=353)	1.58 [1.05, 2.12] (n=351)
	24ヵ月後	2.52 [1.89, 3.14] (n=356)	3.08 [2.54, 3.63] (n=353)	1.85 [1.26, 2.44] (n=351)
	36ヵ月後	2.08 [1.43, 2.73] (n=356)	3.12 [2.53, 3.71] (n=353)	2.15 [1.54, 2.76] (n=351)
大腿骨大転子部	6ヵ月後	2.40 [1.81, 2.99] (n=356)	2.09 [1.54, 2.63] (n=353)	1.71 [1.21, 2.20] (n=350)
	12ヵ月後	2.91 [2.29, 3.54] (n=356)	3.33 [2.75, 3.90] (n=353)	2.47 [1.88, 3.06] (n=351)
	24ヵ月後	3.94 [3.28, 4.60] (n=356)	4.44 [3.83, 5.06] (n=353)	2.98 [2.40, 3.56] (n=351)
	36ヵ月後	3.83 [3.07, 4.60] (n=356)	4.72 [4.06, 5.38] (n=353)	3.13 [2.51, 3.74] (n=351)

単位：％、平均値とその両側95％信頼区間、LOCF

骨代謝マーカのベースラインからの変化率の推移は、図2のとおりであった。

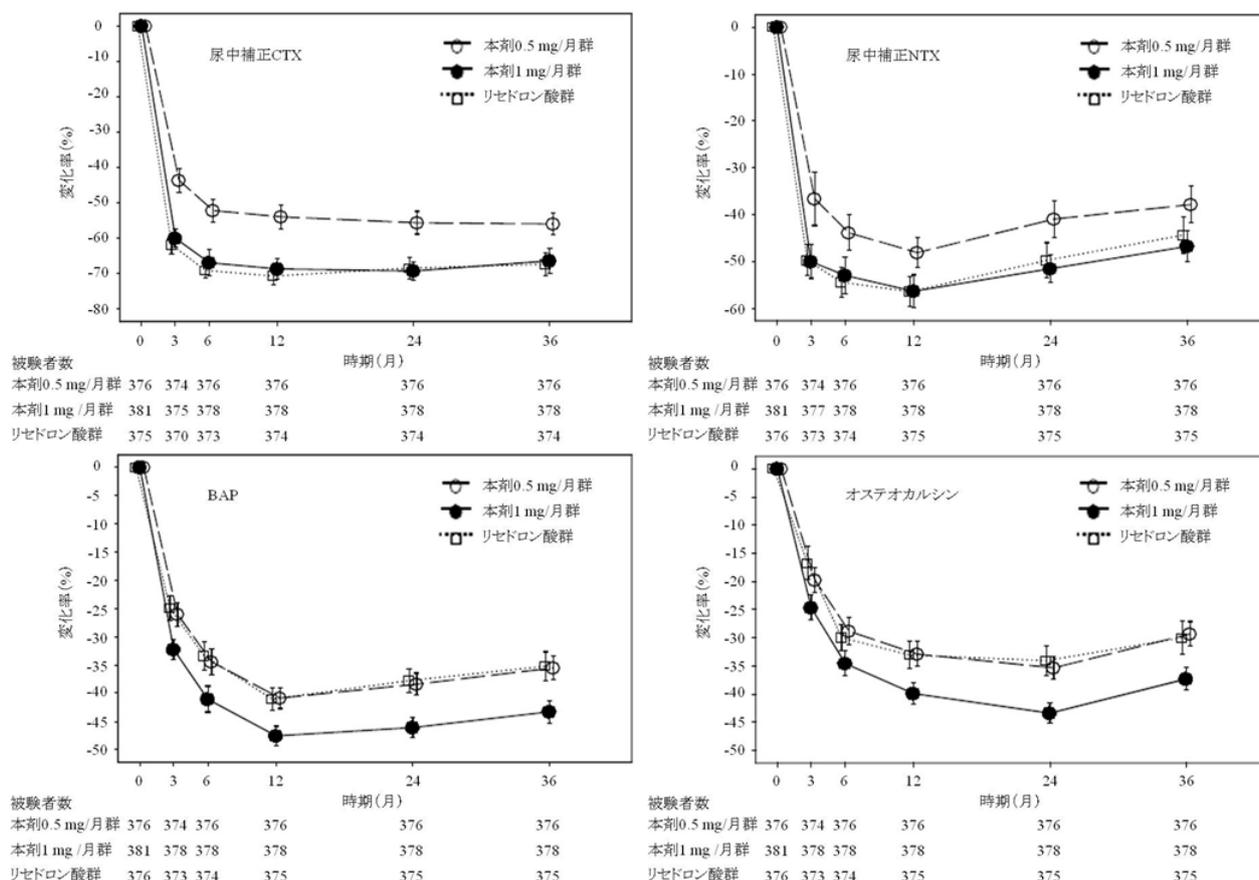


図2 治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの骨代謝マーカのベースラインからの変化率の推移 (JA19761試験：PPS) (平均値とその両側95％信頼区間、LOCF)

安全性について、いずれかの投与群で5％以上に発現が認められた有害事象⁸¹及びその副作用は、表14のとおりであった。

表14 いずれかの投与群で5%以上に発現が認められた有害事象及びその副作用（JA19761試験：安全性解析対象集団）

	本剤0.5 mg/月群 (n=411)		本剤1 mg/月群 (n=411)		リセドロン酸群 (n=406)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	98.8 (406)	25.1 (103)	97.6 (401)	25.1 (103)	96.8 (393)	20.4 (83)
骨関節炎	18.2 (75)	0.2 (1)	15.3 (63)	0.2 (1)	12.6 (51)	0.0 (0)
背部痛	12.9 (53)	1.9 (8)	19.5 (80)	2.9 (12)	13.5 (55)	1.2 (5)
関節痛	13.1 (54)	0.7 (3)	11.4 (47)	1.0 (4)	9.4 (38)	0.5 (2)
関節周囲炎	6.3 (26)	0.2 (1)	8.5 (35)	0.0 (0)	6.4 (26)	0.0 (0)
筋痛	8.0 (33)	1.9 (8)	6.3 (26)	1.0 (4)	5.7 (23)	0.5 (2)
四肢痛	5.1 (21)	0.2 (1)	6.8 (28)	0.5 (2)	6.9 (28)	0.5 (2)
腰部脊椎管狭窄	2.4 (10)	0.0 (0)	5.1 (21)	0.0 (0)	3.2 (13)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	45.7 (188)	0.0 (0)	50.9 (209)	0.0 (0)	49.5 (201)	0.0 (0)
膀胱炎	10.2 (42)	0.0 (0)	8.5 (35)	0.0 (0)	5.2 (21)	0.0 (0)
上気道感染	6.8 (28)	0.0 (0)	6.3 (26)	0.0 (0)	5.7 (23)	0.0 (0)
便秘	10.5 (43)	0.5 (2)	10.5 (43)	0.2 (1)	13.5 (55)	1.5 (6)
齲歯	7.8 (32)	0.2 (1)	6.6 (27)	0.0 (0)	5.9 (24)	0.0 (0)
歯周炎	4.4 (18)	0.2 (1)	7.1 (29)	0.0 (0)	7.6 (31)	0.5 (2)
胃不快感	5.8 (24)	1.9 (8)	5.6 (23)	1.2 (5)	5.2 (21)	1.7 (7)
胃炎	6.8 (28)	1.7 (7)	4.1 (17)	1.9 (8)	4.9 (20)	0.5 (2)
口内炎	5.1 (21)	0.0 (0)	3.9 (16)	0.2 (1)	5.4 (22)	0.2 (1)
下痢	5.6 (23)	0.5 (2)	3.6 (15)	0.2 (1)	4.7 (19)	0.2 (1)
歯肉炎	4.1 (17)	0.0 (0)	5.1 (21)	0.2 (1)	3.2 (13)	0.0 (0)
挫傷	24.1 (99)	0.0 (0)	21.7 (89)	0.0 (0)	24.4 (99)	0.0 (0)
脊椎圧迫骨折	6.3 (26)	0.0 (0)	5.8 (24)	0.0 (0)	6.2 (25)	0.0 (0)
関節捻挫	3.4 (14)	0.0 (0)	5.1 (21)	0.0 (0)	3.9 (16)	0.0 (0)
節足動物刺傷	5.4 (22)	0.0 (0)	3.6 (15)	0.0 (0)	3.2 (13)	0.0 (0)
湿疹	10.9 (45)	0.0 (0)	7.8 (32)	0.2 (1)	7.6 (31)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	6.1 (25)	0.0 (0)	7.3 (30)	0.0 (0)	6.4 (26)	0.0 (0)
白内障	8.0 (33)	0.2 (1)	8.5 (35)	0.2 (1)	8.6 (35)	0.5 (2)
結膜炎	5.6 (23)	0.2 (1)	6.3 (26)	0.0 (0)	3.9 (16)	0.0 (0)
浮動性めまい	8.0 (33)	0.2 (1)	5.6 (23)	0.5 (2)	6.7 (27)	0.5 (2)
頭痛	8.0 (33)	1.5 (6)	7.1 (29)	1.0 (4)	3.9 (16)	0.7 (3)
高血圧	9.0 (37)	0.5 (2)	7.3 (30)	0.7 (3)	3.7 (15)	0.2 (1)
不眠症	4.4 (18)	0.0 (0)	5.8 (24)	0.0 (0)	5.4 (22)	0.0 (0)
回転性めまい	3.9 (16)	0.0 (0)	3.4 (14)	0.2 (1)	5.2 (21)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.10.0)

死亡例は、本剤 0.5 mg/月群の 5 例に 5 件（出血性十二指腸潰瘍、急性骨髄性白血病、くも膜下出血、拘束性心筋症、多臓器不全）、本剤 1 mg/月群の 3 例に 6 件（うっ血性心不全/急性心筋梗塞/腎不全、心筋梗塞/脳出血、顕微鏡的多発血管炎）及びリセドロン酸群の 6 例に 6 件（急性心筋梗塞 2 例 2 件、くも膜下出血、肺の悪性新生物、膵癌、胆嚢癌）認められた。そのうち本剤 0.5 mg/月群の出血性十二指腸潰瘍のみが副作用と判断された⁸⁶。重篤な有害事象の発現割合は、本剤 0.5 mg/月群 24.6% (101/411 例、145 件)、本剤 1 mg/月群 24.8% (102/411 例、140 件) 及びリセドロン酸群 32.5% (132/406 例、188 件) であった。そのうち本剤 0.5 mg/月群の 6 例に 6 件（出血性胃潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、上部消化管出血、直腸癌、乳癌、食欲不振）、本剤 1 mg/月群の 2 例に 2 件（インフルエンザ様疾患、骨壊死⁸⁷）及びリセドロン酸群の 11 例に 13 件（悪寒/悪心/口渇、胃炎、胃潰瘍、出血性十二指腸炎、大腸炎、扁平上皮癌、若年性関節炎、自己免疫性肝炎、白内障、間質性肺疾患、手根管症候群）認められた事象は副作用と判断された⁸⁸。治験中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 0.5 mg/月群で 8.3% (34 例 36 件)、本剤 1 mg/月群で 10.2% (42 例 47 件) 及びリセドロン酸群で 9.4% (38 例 48 件) であった。そのうち本剤 0.5 mg/月群の 8 例に 8 件（胃炎、出血性胃潰瘍、

⁸⁶ 治験担当医師により注射剤である本剤との因果関係は否定され、経口剤（リセドロン酸のプラセボ）の副作用と判断された。

⁸⁷ 医師が記載した事象名は両側特発性大腿骨頭壊死

⁸⁸ 本剤 0.5 mg/月群の出血性胃潰瘍、出血性十二指腸潰瘍及び上部消化管出血は、治験担当医師により注射剤である本剤との因果関係は否定され、経口剤（リセドロン酸のプラセボ）の副作用と判断された。

出血性十二指腸潰瘍、顎痛、蕁麻疹、直腸癌、乳癌、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加）、本剤1 mg/月群の7例に8件（口内炎/咽喉頭疼痛、上腹部痛、骨壊死⁸⁷、急性期反応、注射部位反応、疼痛、蕁麻疹）及びリセドロン酸群の8例に11件（関節痛/筋骨格痛/四肢痛、胃腸炎/若年性関節炎、胃不快感、出血性十二指腸炎、蕁麻疹、間質性肺疾患、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、自己免疫性肝炎）認められた事象は副作用と判断された⁸⁹。

臨床検査値異常変動において投与群間に臨床上問題となるような違いは認められなかった。

<審査の概略>

(1) 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。骨粗鬆症における骨量減少は、骨吸収と骨形成のバランスが乱れ、骨形成に比し骨吸収が上回ることに起因するが、ビスホスホネート（以下、「BP」）系薬剤は破骨細胞の骨吸収機能を抑制することで骨代謝を改善する。本剤は1ヵ月に1回静脈内ボラス投与が可能なBP系薬剤として開発された。これにより、BP系薬剤の経口剤と比較して、確実に血中濃度が得られること、粘膜刺激による上部消化管障害の発現の可能性が低いこと、経口剤では禁忌とされている「食道狭窄又はアカラシア等の食道通過を遅延させる障害のある患者」への投与が可能になること、経口剤服用時の煩雑な制約がないことによる患者の負担軽減、寝たきり患者等のように服用後30分間上体を起こしていることが困難な患者への投与が可能になること等の利点があると考えられる。なお、本邦ではアレンドロン酸ナトリウム水和物注射液（4週に1回投与の点滴静脈内投与製剤）が承認されているが、本剤は本邦において間欠的なボラス投与が可能な唯一の注射剤になると考える。

機構は、本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）と考えることから、本剤は骨粗鬆症治療薬の新たな選択肢の1つになり得ると判断した。

(2) 有効性について

1) 国内第II/III相試験（JA19761試験）における骨折の評価方法について

機構は、国内第II/III相試験（JA19761試験）での骨折の評価における有意水準を片側5%としたことの適切性について、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成11年4月15日 医薬審第742号）（以下、「骨粗鬆症臨床評価ガイドライン」）を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨粗鬆症臨床評価ガイドラインにおいて、非臨床試験成績より治験薬の作用機序が明らかにされ、骨の構造又は骨質に対する有害作用がなく、骨の質的異常も来さないことが2種類以上の動物で確認されている場合には、被験者数の観点から試験の実施可能性を考慮して、骨折に関するデータの仮説検定を行う際の有意水準を緩めても良い旨が記載されている。本剤に関して、非臨床試験により、本薬は骨に分布し、破骨細胞の骨吸収に伴い破骨細胞に取り込まれ、骨吸収が抑制される結果、骨量が増大することが示されている（「3.非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 本薬の作用について」の項を参照）。また、骨の構造又は骨質に対する有害作用がなく、骨の質的異常も来さないことが、卵巣摘出（以下、「OVX」）

⁸⁹ 本剤0.5 mg/月群の出血性胃潰瘍及び出血性十二指腸潰瘍並びに本剤1 mg/月群の口内炎/咽喉頭疼痛及び上腹部痛は、治験担当医師により注射剤である本剤との因果関係は否定され、経口剤（リセドロン酸のプラセボ）の副作用と判断された。

ラット及びOVXサルを用いた試験等（「3.非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要（1）効力を裏付ける試験 2）in vivo試験 ①骨粗鬆症モデル動物における検討」の項を参照）により、少なくとも2種類以上の動物で確認されている。したがって、JA19761試験での骨折の評価における有意水準を片側5%としたことは妥当と判断した。

機構は、JA19761試験での骨折の評価における有意水準を片側5%と設定したことについては、本剤の非臨床試験成績及び骨粗鬆症臨床評価ガイドラインを踏まえると、受け入れ可能と考える。

2) 骨折抑制効果

① 非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）抑制効果

申請者は、以下のように説明している。国内第II/III相試験（JA19761試験）のFASにおける治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度及びその推移（生命表法による推定結果）は表15及び図3のとおりであり、PPSの結果（表12及び図1）と同様であった。

表15 治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度（JA19761試験：FAS）

	骨折発生例数	投与36ヵ月後の累積発生頻度 (%) ^{a)} [両側95% CI]	調整ハザード比 ^{b)} [両側90% CI]
本剤0.5 mg/月群 (n=385)	69	19.68 [15.49, 23.87]	1.01 [0.76, 1.33]
本剤1 mg/月群 (n=389)	57	15.91 [12.11, 19.72]	0.82 [0.61, 1.10]
リセドロン酸群 (n=387)	67	18.76 [14.68, 22.84]	—

—：該当せず、CI：信頼区間

a) 生命表法に基づく累積発生頻度の推定値

b) スクリーニング期における既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を層別因子とする層別Cox回帰分析

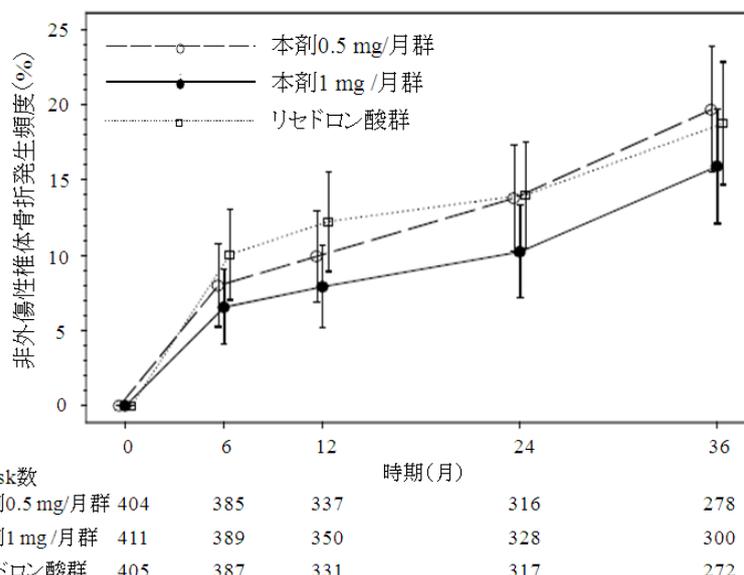


図3 治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の推移（JA19761試験：FAS）（生命表法による推定値とその両側95%信頼区間）

② 非外傷性非椎体骨折抑制効果

申請者は、以下のように説明している。JA19761試験における非椎体骨折について、骨粗鬆症性の骨折と考えられる骨折⁹⁰を骨粗鬆症性非椎体骨折として集計した結果、骨折発生例数は36ヵ

⁹⁰ 肋骨骨折、骨盤骨折、上腕骨骨折（PT：上腕骨骨折及び上肢骨折）、前腕骨骨折（PT：前腕骨骨折、橈骨骨折及び手首関節骨折）、大腿骨骨折（PT：大腿骨骨折、大腿骨頸部骨折）、脛骨骨折、腓骨骨折、鎖骨骨折

月間の観察期間において、本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群及びリセドロン酸群でそれぞれ31/376例、25/382例及び28/376例であった。 Kaplan-Meier法による投与36ヵ月後の骨粗鬆症性非椎体骨折の発生頻度の推定値とその両側90%信頼区間は、本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群及びリセドロン酸群でそれぞれ8.98 [6.44, 11.52]、7.23 [4.93, 9.53] 及び8.38 [5.81, 10.96] %であった。層別Cox回帰分析により算出されたリセドロン酸群に対する調整ハザード比とその両側90%信頼区間は、本剤0.5 mg/月群では1.11 [0.72, 1.70]、本剤1 mg/月群では0.88 [0.56, 1.38] であった。

JA19761試験における非外傷性非椎体骨折（手、足及び顔面を含む椎体以外のすべての骨折）について、骨折発生例数は36ヵ月間の観察期間において、本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群及びリセドロン酸群でそれぞれ50/376例、35/382例及び29/376例であった。 Kaplan-Meier法による投与36ヵ月後の非外傷性非椎体骨折発生頻度の推定値とその両側90%信頼区間は、本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群及びリセドロン酸群でそれぞれ14.52 [11.38, 17.66]、9.96 [7.32, 12.60] 及び8.53 [5.96, 11.10] %であった。層別Cox回帰分析により算出されたリセドロン酸群に対する調整ハザード比とその両側90%信頼区間は、本剤0.5 mg/月群では1.78 [1.21, 2.62]、本剤1 mg/月群では1.21 [0.80, 1.82] であった。

JA19761試験における非外傷性大腿骨骨折について、骨折発生例数は36ヵ月間の観察期間において、本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群及びリセドロン酸群でそれぞれ3/376例、4/382例及び3/376例であった。 Kaplan-Meier法による投与36ヵ月後の非外傷性大腿骨骨折発生頻度の推定値とその両側90%信頼区間は、本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群及びリセドロン酸群でそれぞれ0.87 [0.05, 1.69]、1.14 [0.21, 2.08] 及び1.27 [0.00, 2.56] %であった。層別Cox回帰分析により算出されたリセドロン酸群に対する調整ハザード比とその両側90%信頼区間は、本剤0.5 mg/月群では0.98 [0.26, 3.76]、本剤1 mg/月群では1.36 [0.39, 4.80] であった。

機構は、以下のように考える。JA19761試験の主要評価項目とされたPPSにおける治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度について、本剤1 mg/月群及び本剤0.5 mg/月群のリセドロン酸群に対する非劣性が示されていること（表12）、FASにおける治験薬投与開始時から投与36ヵ月後までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度及びその推移（表15及び図3）はPPSの結果（表12及び図1）と同様であったことから、本剤の骨折抑制効果は示されていると考える。また、非外傷性非椎体骨折発生頻度については、リセドロン酸群との間に大きな違いは認められていないことを確認した。

(3) 安全性について

機構は、第II/III相試験（JA19761試験）における有害事象及び副作用の発現状況（表14）等から、適切な注意喚起及び情報提供がなされることを前提とすれば本剤の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討した。

1) 顎骨壊死

機構は、顎骨壊死に対する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。BP系薬剤投与患者において、まれではあるが顎骨壊死が発現することが報告されている。米国骨代謝学会（ASBMR）による定義に基づいた顎骨壊死⁹¹について、国内外のデータを基に検討した。国内第II相試験（JM16651試験）及び国内第II/III相試験（JA19761試験）において、当該定義に合致する顎骨壊死は認められなかった。また、本薬の海外臨床試験12試験⁹²において、当該定義に該当する顎骨壊死は認められなかった。

JA19761試験では、顎骨壊死に関連する事象⁹³として、骨壊死（本剤0.5 mg/月群1例、本剤1 mg/月群3例、リセドロン酸群1例）、骨炎（リセドロン酸群1例）及び顎痛（本剤0.5 mg/月群2例）が認められたが、副作用と判断されたのは、本剤0.5 mg/月群の顎痛（1例）、本剤1 mg/月群の骨壊死（1例）のみであった。また、骨壊死が認められた5例の発現部位は大腿骨頭が3例（本剤0.5 mg/月群、1 mg/月群、リセドロン酸群、各1例）及び大腿骨内果骨（本剤1 mg/月群）が2例であった。なお、JA19761試験では、顎骨壊死の危険因子と考えられている「侵襲的な歯科処置（抜歯、インプラント治療等）を実施中、又は予定している患者」を除外基準として設定した。

インプラント埋入術や抜歯術等の歯槽骨手術の既往を有する患者における顎骨壊死のリスクについて、インプラント埋入後長期間経過した患者及びインプラント以外の歯槽骨手術の既往（抜歯術等）を有する患者におけるBP系薬剤投与を契機とした顎骨壊死の発現に関する公表文献を確認したところ、インプラント埋入については学会報告で症例報告は散見されるものの⁹⁴、インプラント以外の歯槽骨手術の既往（抜歯術等）を有する患者におけるBP系薬剤投与を契機とした顎骨壊死の発現に関する学会報告は認められなかった。また、発現率やBP系薬剤との関連性等を含む疫学的な調査報告は認められなかった。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、■■■■年■■月■■日から■■■■年■■月■■日までに米国骨代謝学会（ASBMR）の定義に合致する顎骨壊死は40例報告された。40例のうち18例が病歴及び併発有害事象に歯科関連の事象を有しており、そのうち3例が本薬投与開始前の歯科処置の既往（抜歯2例、人工歯冠処置1例）を有していたが、いずれの症例も本薬投与開始後に抜歯等の新たな歯科処置を受けた後に顎骨壊死を発現した。それ以外のほとんどの症例も本薬投与後に歯科処置を受けた後に顎骨壊死を発現しており、インプラント及びその他の歯槽骨手術の既往が本薬投与後の顎骨壊死の発現に関連するとは特定できなかつた。なお、18例のうち、2例は本剤、16例は本薬経口剤使用患者からの報告であった。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■■万人と推定されることから、顎骨壊死の発現は100万例あたり約2.1例と推察される。以上より、インプラント埋入後長期間経過した患者及びインプラント以外の歯槽骨手術の既往（抜歯術等）を有する患者において発現した顎骨壊死とBP系薬剤との関連性は明確ではないと考える。

国内関連学会の協力のもと、骨研究専門家で構成されるビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会より発出された「ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー（2012年改訂版）」では、歯科インプラント埋入とBP関連顎骨壊死（BRONJ）の関連性を否定する報告もあり、両者の関連性は明らかではないが、口腔清掃が十分に行われているインプラント埋入前や

⁹¹ BP系薬剤の治療中又は既治療で、頭蓋顔面への放射線治療の経験がない患者、かつ顎顔面の骨の露出があり、8週間以上持続する場合（Khosla S, et al., *J Bone Miner Res*, 2007; 22 (10) : 1479-91）。

⁹² 外国人閉経後骨粗鬆症患者又は閉経後骨減少女性を対象とした海外第III相試験及び第IIIb相試験12試験（注射剤：MF4380試験、MF4380F試験、BM16550試験、MA17904試験、BA20341試験、経口剤：MF4411試験、MF4499試験、MF4500試験、BM16549試験、MA17903試験、MM17835試験、BA18492試験）。これらの試験における本薬の投与例数は合計11,610例。

⁹³ 申請者が定義した顎骨壊死に関連する事象：MedDRAのPTの骨壊死、骨髄炎、歯組織の壊死、骨侵食、壊死、顎障害、骨障害、骨吸収亢進、潰瘍、膿瘍、歯周破壊、敗血症性壊死、歯感染、顎の骨折、骨炎、骨病変、骨腫脹及び顎痛。

⁹⁴ 日本口腔科学会雑誌2012; 61: 177等

埋入直後とは異なり、長期経過の間には口腔衛生状態が不良になり、BRONJ発生の危険性が増すと考えられる旨が述べられている。また、顎骨壊死全体について、顎骨壊死発生リスクは注射剤と経口剤と同程度と考えられる旨が述べられている。さらに、口腔不衛生や骨への侵襲的な歯科処置が局所リスクであるとも述べられている。以上を踏まえ、本剤投与に際しては、歯科手術等の既往を有する患者を含むすべての患者に対し、「全ビスホスホネート系製剤共通の患者向け資材（カード）」に記載されている注意喚起を行う予定である。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、顎骨壊死について重要な特定されたリスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、申請者の回答を了承するものの、近年インプラント埋入術や抜歯術等の歯槽骨手術を行い、術後10年以上を経ているにもかかわらず、BP系薬剤投与を契機に顎骨壊死を発症する症例報告が散見される⁹⁴ことから、製造販売後調査において顎骨壊死に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 低カルシウム血症

機構は、本剤による低カルシウム血症のリスク及び血清カルシウム値の定期モニタリングの必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第II相試験（JM16651試験）においてカルシウム500 mg及び天然型ビタミンD₃ 200 IU、及び国内第II/III相試験（JA19761試験）においてカルシウム305 mg及び天然型ビタミンD₃ 200 IUが併用投与されたが、低カルシウム血症はいずれの試験においても認められず、臨床検査値異常変動として補正カルシウム値減少が認められた（本剤の安全性評価対象集団979例中の1例）ものの一過性で症状を伴うものではなかった。また、臨床的に問題となる血清カルシウム値の変動は認められなかった。カルシウム製剤及び天然型ビタミンD₃が併用されなかった国内第I相試験（MF9850、MF9852及びMF9853試験）においても、臨床的に問題となる血清カルシウム値の変動は認められなかった。したがって、カルシウム製剤及び天然型ビタミンD₃の併用の有無に関わらず、本剤投与時に低カルシウム血症が発現するリスクは低いと考えるため、本剤投与開始時及び投与中の血清カルシウム値測定や定期的モニタリングの必要性は低いと考える。一方、BP系薬剤では薬理作用に伴う低カルシウム血症が発現する可能性があることが知られているため、添付文書案では低カルシウム血症の患者を禁忌とした上で、低カルシウム血症や骨・ミネラル代謝障害がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療する旨、本剤投与中は必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給する旨、本剤投与後は一過性に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値には注意する旨を記載する予定である。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、低カルシウム血症について重要な特定されたリスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、申請者の回答を了承するが、国内第II相及び第II/III相試験ではカルシウム及び天然型ビタミンD₃の配合剤が併用されており、血清カルシウム値維持に寄与していた可能性があると考え、併用されなかった試験における検討例数は限られていることから、低カルシウム血症に係る適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において低カルシウム血症に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 急性期反応

機構は、BP系薬剤の間欠投与直後に急性期反応（Acute phase reaction、以下、「APR」）が発現することがあることを踏まえ、本剤投与によるAPRに対する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。本剤を含むすべての窒素含有BP系薬剤の間欠投与開始後に、一部の患者において疲労、発熱、悪寒、筋痛、関節痛等の一過性の症状が発現することがあり、APR又はインフルエンザ様症状と呼ばれている。本剤の国内臨床試験では、投与後3日以内に発現し、発現から7日以内に回復した事象をAPR様症状⁹⁵と定義し評価した。

国内第II相試験（JM16651試験）について、APR様症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群で5.5%（3/55例）3件、本剤0.5 mg/月群で23.1%（12/52例）18件、本剤1 mg/月群で14.3%（8/56例）12件、本剤2 mg/2ヵ月群で28.6%（14/49例）22件であった。APR様症状は、プラセボ群と比較して本剤群に多く認められたが、用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった。いずれかの投与群で5%以上（3例以上）に認められた事象は、筋痛（プラセボ群、本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群、本剤2 mg/2ヵ月群：0.0%、5.8%、5.4%、8.2%、以下同順）、骨痛（0.0%、7.7%、5.4%、6.1%）及び頭痛（0.0%、3.8%、0.0%、10.2%）であった。APR様症状の発現割合は、本剤2 mg/2ヵ月群で頭痛が多かった以外は、本剤投与群間で大きな違いはなかった。APR様症状の副作用の発現割合は、プラセボ群で3.6%（2/55例）2件、本剤0.5 mg/月群で23.1%（12/52例）18件、本剤1 mg/月群で14.3%（8/56例）12件、本剤2 mg/2ヵ月群で26.5%（13/49例）19件であった。重篤なAPR様症状及び治験薬の投与中止に至ったAPR様症状は認められず、本剤0.5 mg/月群の疼痛2例、本剤1 mg/月群及び本剤2 mg/2ヵ月群の筋痛各1例で重症度が中等度であったが、その他の事象は軽度であった。

国内第II/III相試験（JA19761試験）におけるAPR様症状の有害事象の発現割合は、本剤0.5 mg/月群で9.0%（37/411例）39件、本剤1 mg/月群で11.2%（46/411例）52件、リセドロン酸群で4.9%（20/406例）21件であり、リセドロン酸群より本剤群でAPR様症状の発現割合が高かったが、本剤群で用量の違いにより発現割合が大きく異なることはなかった。いずれかの投与群で2%以上（9例以上）に認められた事象は、背部痛（本剤0.5 mg/月群、本剤1 mg/月群、リセドロン酸群：1.2%、3.9%、1.2%）のみであった。APR様症状の副作用の発現割合は、本剤0.5 mg/月群で6.3%（26/411例）27件、本剤1 mg/月群で7.1%（29/411例）31件、リセドロン酸群で3.0%（12/406例）12件であった。重篤なAPR様症状及び治験薬の投与中止に至ったAPR様症状は認められなかった。重症度が高度の事象はいずれの投与群にも認められず、中等度の事象は本剤0.5 mg/月群で1.2%（5/411例）5件（背部痛3例3件、筋痛、四肢痛）、本剤1 mg/月群で1.0%（4/411例）5件（背部痛2例2件、APR、背部痛/嘔吐）、リセドロン酸群では0.2%（1/406例）1件（背部痛（2回））認められた。本剤群でリセドロン酸群と比較してAPR様症状の有害事象の発現割合が高かったものの、本剤群では用量の違いにより発現割合に大きな違いはなかった。重症度が中等度のAPR様症状のうち、本剤1 mg/月群の1例2件（背部痛/嘔吐）以外は副作用と判断された。

投与回数別の比較では、JM16651及びJA19761試験とも、初回投与及び2回目投与後のAPR様症状の発現割合が高く、それ以降ではAPR様症状の発現はほとんど認められなかった。

以上より、APR様症状について、国内臨床試験において重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象は認められず、重症度が中等度の事象は認められたもの

⁹⁵ MedDRAのPTの回転性めまい、悪心、嘔吐、急性期反応、無力症、悪寒、疲労、熱感、冷感、体温変動感、インフルエンザ様疾患、倦怠感、疼痛、発熱、関節痛、背部痛、骨痛、繊維筋痛、関節硬直、筋痙縮、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋痛、肋間痛、頸部痛、四肢痛、浮動性めまい、頭痛、錯感覚及びほてり。

の、本剤の用量により発現割合に違いはみられておらず、ほとんどの事象は軽度であったことから、臨床上大きな問題となるものではないと考える。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、APRについて重要な特定されたリスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、申請者の回答を了承するものの、国内臨床試験の本剤群でプラセボ群及び対照薬群よりAPR様症状の発現割合が高かったことから、製造販売後調査においてAPRに関して引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 過敏症

機構は、本剤投与による過敏症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。国内第II相試験（JM166651試験）では、過敏症反応に関連する有害事象⁹⁶の発現割合は、プラセボ群7.3%（4/55例）、本剤0.5 mg/月群3.8%（2/52例）、本剤1 mg/月群10.7%（6/56例）、本剤2 mg/2ヵ月群10.2%（5/49例）であり、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかった。重症度別では本剤2 mg/2ヵ月群の1例（アレルギー性結膜炎）が中等度であったが、他は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。国内第II/III相試験（JA19761試験）では、過敏症反応を示唆する有害事象の発現割合は、本剤0.5 mg/月群25.3%（104/411例）、本剤1 mg/月群25.8%（106/411例）、リセドロン酸群21.4%（87/406例）であり、リセドロン酸群と本剤群で大きな違いは認められなかった。重症度別では本剤0.5 mg/月群の3例（発疹、感染性皮膚炎、顔面浮腫）及び本剤1 mg/月群の1例（アレルギー性咳嗽）が中等度であったが、他は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

海外では、市販後において、■■■■年■■月に本薬投与例でのアナフィラキシーショックによる死亡例が報告されたことから、過敏症に対する安全性について非臨床試験、海外臨床試験、公表文献、海外市販後データから考察した。非臨床試験では抗原性は認められず（4.2.3.7.1-1）、皮膚感受性（4.2.3.7.7-3）も認められなかった。閉経後骨粗鬆症患者を対象にした臨床試験において4例のアナフィラキシーが認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、回復が確認された後、本薬投与継続中に再発することはなかった。公表文献において、閉経後骨粗鬆症患者及びがん患者のいずれにおいても、本薬を含むBP系薬剤が「アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック」に関連するとの報告は認められなかった。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、1996年6月25日から■■■■年■月■日までに骨粗鬆症患者においてアナフィラキシーに関連する有害事象⁹⁷は50例報告され、そのうち自発報告は46例（死亡4例を含む）であった。50例の内訳は、アナフィラキシー反応（29例、死亡2例を含む）、アナフィラキシーショック（14例、死亡1例を含む）、アナフィラキシー様反応（3例）、I型過敏症（1例）、循環虚脱（1例）、ショック（2例、死亡1例を含む）であった。死亡例4例のうち2例は本剤3 mgの初回注射を受けた同日内にアナフィラキシーを発現し死亡に至った。その他の死亡例2例は本剤3 mgの4回～6回投与後にアナフィラキシーを発現し死亡に至った。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■■万人（経口剤■■■■万人、注射剤■■■■万人）と推定されることから、アナフィラキシーの発現は10万例あたり0.17例と推定された。本薬経口剤投与例の発現は7例（死亡なし）、本剤投

⁹⁶ 申請者が定義した過敏症反応に関連する有害事象：MedDRAのSMQの「過敏症（狭義）」に該当する事象。

⁹⁷ 申請者が定義したアナフィラキシーに関連する有害事象：MedDRAのSMQ「anaphylactical/anaphylactoid shock conditions（広義）」及び「Anaphylactic reaction（狭義）」に該当する事象。

与例の発現は35例（死亡4例を含む）であったことから、その発現は本薬経口剤では10万例あたり0.03例、本剤では10万例あたり2.7例と推定された。また、がん領域では、自発報告において3例のアナフィラキシー反応（死亡例は認められていない）が報告され、当該期間に本薬が投与されたがん領域の患者は約■万人と推定されることから、その発現は10万例あたり0.26例と推定された。

以上より、本薬によるアナフィラキシーの発現リスクは非常に低いと考えるが、本薬との関連性を完全に否定することはできないと考え、添付文書においてアナフィラキシーに関して注意喚起する予定である。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、アナフィラキシーについて重要な特定されたリスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、国内臨床試験の対照群と比較して過敏症反応の発現割合に大きな違いは認められていないものの、海外市販後にアナフィラキシーショックが認められ死亡に至った症例が報告されていることから、アナフィラキシーに係る適切な注意喚起を行うとともに、国内外で継続的に情報収集する必要があると考える。

5) 腎障害

申請者は、以下のように説明している。非臨床毒性試験において、本薬投与により腎臓の尿細管拡張、変性、壊死等が認められた（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 腎毒性について」の項を参照）。腎障害に関連する有害事象⁹⁸は、国内第II相試験（JM16651試験）のいずれの投与群でも認められなかった。国内第II/III相臨床試験（JA19761試験）における腎障害に関連する有害事象の発現割合は、本剤0.5 mg/月群で2.9 %（12/411例）12件（尿中蛋白陽性6例6件、血中クレアチニン増加3例3件、血中尿素増加2例2件、腎機能障害）、本剤1 mg/月群で2.7 %（11/411例）13件（尿中蛋白陽性4例4件、血中尿素増加3例3件、腎機能障害2例2件、血中クレアチニン増加/腎不全、尿中蛋白陽性/腎機能障害）及びリセドロン酸群で2.0 %（8/406例）8件（血中クレアチニン増加3例3件、尿中蛋白陽性2例2件、腎機能障害2例2件、血中尿素増加）であり、投与群間で大きな違いはなかった。器官別大分類の「臨床検査」で認められた尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加の重症度はいずれも軽度であり、本剤1 mg/月群の尿中蛋白陽性（1例）、リセドロン酸群の血中クレアチニン増加（3例）、尿中蛋白陽性（1例）は副作用と判断された。そのうち、転帰が未回復の事象は本剤0.5 mg/月群の血中尿素増加（1例）及び血中クレアチニン増加（1例）、本剤1 mg/月群の血中クレアチニン増加（1例）であった。基本語「腎機能障害」に該当する事象は、本剤0.5 mg/月群の1例、本剤1 mg/月群の3例及びリセドロン酸群の2例に認められたが、重症度はいずれも軽度であり、本剤0.5 mg/月群及びリセドロン酸群の1例は副作用と判断された。副作用と判断された本剤0.5 mg/月群の1例は試験開始前より腎機能障害を合併しており、治験薬を休薬後に回復した。一方、リセドロン酸群の1例は、試験開始前からBUN及びクレアチニンが高値を示しており、転帰は未回復であった。本剤1 mg/月群に認められた腎不全は、重症度が高度で治験薬の投与中止及び死亡に至った事象であるが、当該被験者はうっ血性心不全及び急

⁹⁸ 申請者が定義した腎障害に関連する事象：MedDRAのPTの無尿、高窒素血症、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン増加、血中尿素異常、血中尿素増加、血中尿素窒素/クレアチニン比増加、持続的血液透析濾過、腎クレアチニン・クリアランス減少、透析、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、血液透析、高クレアチニン血症、新生児無尿、腎炎症候群、腎炎、間質性腎炎、中毒性ネフロパシー、腎疾患による浮腫、乏尿、腹膜透析、尿中蛋白陽性、蛋白尿、腎不全、急性腎不全、新生児腎不全、腎機能検査異常、腎機能障害、新生児腎障害、腎移植、腎尿細管障害、腎尿細管壊死、尿管間質性腎炎、腎尿素クリアランス減少及び尿量減少。

性心筋梗塞（両事象とも治験薬との因果関係なし）が発現したため循環動態が低下し、手術時に使用した造影剤が原因と考えられたことから治験薬との因果関係は否定された。

海外第I相試験（MF7141試験）では、本剤2 mgの単回静脈内ボラス投与により、腎機能パラメータであるアルブミン、 β_2 マイクログロブリン、 α_1 マイクログロブリン及びN-アセチルグルコサミニダーゼの尿中排泄量、並びにイヌリン・PAHクリアランスについて、プラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、腎機能障害について重要な潜在的リスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の本剤群で対照群と比較して腎障害の有害事象の発現割合が高い傾向はみられていない。しかしながら、一部のBP系薬剤では、経静脈的に投与された場合、腎毒性がみられることが報告されており⁹⁹、BP系薬剤の腎毒性は用量及び投与速度に依存するとされていることを考慮すると、製造販売後調査において腎障害に関して引き続き情報収集する必要があると考える。なお、腎機能障害患者における安全性（腎障害への影響を含む）については、「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項で検討したいと考える。

6) 非定型大腿骨骨折

申請者は、以下のように説明している。長期間にわたるBP系薬剤投与患者において、非定型大腿骨骨折がまれではあるが発現することが報告されていることから、米国骨代謝学会（ASBMR）による定義¹⁰⁰に基づいた非定型大腿骨骨折について国内外のデータを基に検討した。国内第II相試験（JM16651試験）及び国内第II/III相試験（JA19761試験）では、当該定義に合致する非定型大腿骨骨折は認められなかった。また、本薬の海外臨床試験12試験⁹²においても、当該定義に合致する非定型大腿骨骨折は認められなかった。

国内第II/III相試験（JA19761試験）では、非定型大腿骨骨折に関連する事象¹⁰¹として、本剤群で大腿骨骨折が6例（本剤0.5 mg/月群2例、本剤1 mg/月群4例）及び下肢骨折が1例（本剤1 mg/月群）に認められた。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、1996年6月25日から■■■■年■月■日までにASBMRの定義に該当する非定型大腿骨骨折は8例報告された。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■■万人と推定されることから、非定型大腿骨骨折の発現は100万例あたり0.3例以下と推定される。非定型大腿骨骨折の可能性がある例（大腿骨骨折）をすべて含めた場合でも、10万例から1万例あたり1例未満と非常に低かった。

以上より、非定型大腿骨骨折の発生リスクは低く、本薬との関連性を結論づけることは困難と考えるものの、添付文書案ではBP系薬剤を長期使用している患者において非定型大腿骨骨折が発現したとの報告があるため観察を十分に行い、適切な処置を行う旨を注意喚起する予定である。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、非定型大腿骨骨折について重要な潜在的リスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

⁹⁹ Parazella MA *et al.*, *Kidney Int*, 2008; 74: 1385-93

¹⁰⁰ Shane E, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 2010; 25 (11) : 2267-94

¹⁰¹ 申請者が定義した非定型大腿骨骨折に関連する事象：MedDRAのPTの大腿骨骨折、股関節部骨折、骨折、遷延治癒骨折、転移骨折、骨折整復、骨折治療、骨折内固定、下肢骨折、骨折観血的整復及びストレス骨折。なお、これらの事象のうち、The American Society for Bone and Mineral Researchにより定義された診断基準（Shane E, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 2010; 25 (11) : 2267-94）への合致の有無を判定し、合致するものを「非定型大腿骨骨折」として集計した。

機構は、非定型大腿骨骨折について、適切な注意喚起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非定型大腿骨骨折に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

7) 心房細動

申請者は、以下のように説明している。心房細動に関連する有害事象¹⁰²は、国内第II相試験（JM16651試験）のプラセボ群及び本剤0.5 mg/月群では認められず、本剤1 mg/月群で1.8 %（1/56例：上室性期外収縮）及び本剤2 mg/2ヵ月群で2.0 %（1/49例：心房細動）に認められた。本剤1 mg/月群の上室性期外収縮は重症度が軽度であり、本剤2 mg/2ヵ月群の心房細動は重症度が高度であったものの1日で回復した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。国内第II/III相試験（JA19761試験）における心房細動に関連する有害事象の発現割合は、本剤0.5 mg/月群で1.7 %（7/411例、心房細動2例2件、上室性期外収縮2例2件、上室性期外収縮/心房細動、上室性頻脈、心房粗動）、本剤1 mg/月群で1.2 %（5/411例、心房細動5件）及びリセドロン酸群で1.0 %（4/406例、心房細動4件）であった。本剤1 mg/月群の1例及びリセドロン酸群の2例の心房細動は重症度が中等度であったが、その他は軽度であった。また、本剤群において重篤な有害事象は認められなかった。心房細動に関連する有害事象で、回復/軽快に至らなかった事象は本剤0.5 mg/月群の2例（心房細動、上室性期外収縮）、本剤1 mg/月群の4例（心房細動4件）及びリセドロン酸群の2例（心房細動2件）に認められた。本剤0.5 mg/月群の上室性頻脈（1例）は副作用と判断されたものの、重症度は軽度であり、転帰は回復/軽快であった。

海外臨床試験4試験¹⁰³の併合解析において、心房細動の有害事象の発現割合はプラセボ群で0.9 %（18/1924例）及び本薬群で0.8 %（57/6830例）と、両群で同程度であった。また、重篤な心房細動の有害事象の発現割合はプラセボ群で0.4 %（8/1924例）及び本薬群で0.4 %（28/6830例）であり、また、投与経路別においても本薬群でプラセボ群と比較して増加することなく、曝露期間との関連性も認められなかった。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、■■■年■月■日から■■■年■月■日までに心房細動に関連する有害事象は55例56件報告された。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■万人と推定されることから、心房細動の発現は10万例あたり1例以下と推定される。

以上より、臨床試験において心房細動に関連する有害事象の発現割合及びその程度について、投与群間で大きな違いは認められず、市販後データにおける発現も少ないことから、本薬による心房細動の発現リスクは非常に低いと考える。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、心房細動について重要な潜在的リスクとして、国内外で継続的に情報収集する予定である。

機構は、現時点において本薬による心房細動のリスクは認められていないとする申請者の説明を了承するが、製造販売後調査において心房細動に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

8) 上部消化管障害、食道癌

¹⁰² 申請者が定義した心房細動に関連する有害事象：MedDRAのSMQの「上室性頻脈性不整脈（広義）」に該当する事象。

¹⁰³ 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした本薬の比較試験4試験（注射剤：MF4380試験（3年間投与）、BM16550試験（2年間投与）、経口剤：MF4411試験（3年間投与）、BM16549試験（2年間投与））の併合解析。

申請者は、以下のように説明している。プラセボを対照とした国内第II相試験（JM16651試験）における上部消化管障害に関連する有害事象¹⁰⁴及び副作用の発現割合は、プラセボ群で29.1 %（16/55例）及び3.6 %（2/55例）、本剤0.5 mg/月群で13.5 %（7/52例）及び3.8 %（2/52例）、本剤1 mg/月群で5.4 %（3/56例）及び0.0 %（0/56例）、本剤2 mg/2ヵ月群で8.2 %（4/49例）及び0.0 %（0/49例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で用量依存的な有害事象及び副作用の発現割合の増加は認められなかった。また、いずれかの投与群で発現割合が高い特定の事象も認められなかった。国内第II/III相試験（JA19761試験）における上部消化管障害に関連する有害事象及び副作用の発現割合は、本剤0.5 mg/月群で27.5 %（113/411例）及び7.1 %（29/411例）、本剤1 mg/月群で29.2 %（120/411例）及び7.5 %（31/411例）、リセドロン酸群で26.6 %（108/406例）及び6.9 %（28/406例）であり、有害事象及び副作用の発現割合に投与群間に大きな違いはなかった。上部消化管障害に関連する有害事象のうち、重篤な有害事象の発現割合は、本剤0.5 mg/月群で1.2 %（5/411例）5件（胃潰瘍、出血性胃潰瘍、胃粘膜病変、出血性十二指腸潰瘍、上部消化管出血）、本剤1 mg/月群で0.5 %（2/411例）2件（嘔吐、胃腸障害）、リセドロン酸群で2.2 %（9/406例）9件（悪心2例2件、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、嘔吐、胃炎、出血性十二指腸炎、穿孔性十二指腸潰瘍、胃腸炎）であった。このうち、本剤0.5 mg/月群の3例⁸⁸（出血性胃潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、上部消化管出血）及びリセドロン酸群の4例（悪心、胃炎、胃潰瘍、出血性十二指腸炎）は副作用と判断された。重篤な有害事象のうち、本剤0.5 mg/月群の出血性十二指腸潰瘍⁸⁸、本剤1 mg/月群の嘔吐、リセドロン酸群の悪心、胃潰瘍、出血性十二指腸炎は、重症度の程度が高度の事象であったが、臨床上問題となる上部消化管障害に関連する有害事象の発現割合がリセドロン酸群と比較して本剤群で高い傾向は認められなかった。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、1996年6月25日から■■■■年■■月■■日までに本剤を投与された骨粗鬆症患者において、539例744件（うち133例は重篤）の上部消化管障害関連の事象が報告された。最も多く報告された事象は、悪心、消化不良、嘔吐、上腹部痛及び腹痛等であったが、ほとんどが非重篤であり、臨床的に重度と考えられた上部消化管障害関連の事象（上部消化管の潰瘍、出血、閉塞及び穿孔にあたる有害事象）は22例22件であった。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■■万人と推定され、処方割合から推定した本剤の使用比率（■■%）を考慮すると本剤が投与された患者は約■■■■万人と推定される。したがって、本剤投与患者における臨床的に重度と考えられた上部消化管障害関連の事象の発現は10万例あたり1.2例以下と推定される。

食道癌について、JM16651及びJA19761試験では認められなかった。一方、本薬の海外臨床試験12試験⁹²において2例の食道癌が報告されたが、いずれも50年の喫煙歴を有する症例であった。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、1996年6月25日から■■■■年■■月■■日までに食道癌が10例報告され、うち4例は寄与因子が確認されず、本薬との因果関係は完全には否定できなかった。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■■万人と推定されることから、食道癌の発現は100万例あたり0.5例未満と推定される。

以上より、本剤の上部消化管障害及び食道癌のリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績及び海外市販後データにおいても現時点で大きな問題はみられていないと考える。しかしながら、国内第II/III相試験（JA19761試験）では本

¹⁰⁴ 申請者が定義した上部消化管障害に関連する事象：MedDRA のSOC「胃腸障害」のうち、歯の障害や痔等の上部消化管以外と考えられる事象及び胃ポリープ・十二指腸ポリープを除き、SOC「胃腸障害」以外からPT「胃腸炎」及び「身体表現性消化管系障害」を追加した事象。

剤1 mg/月群（静脈内ボラス投与）とリセドロン酸群（経口投与）における上部消化管障害の発現割合に大きな違いがみられていないことから、製造販売後調査において上部消化管障害に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

9) 肝機能障害

機構は、本剤による肝機能障害のリスク及び注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第II相試験（JM16651試験）において、肝機能障害に関連する有害事象¹⁰⁵は、本剤1 mg/月群及び本剤2 mg/2ヵ月群のそれぞれ1例に2件（いずれもAST増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加）認められた。いずれも副作用と判断されたが、非重篤であり処置を要することなく回復した。肝機能に関する臨床検査値について、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）が低下した以外に、観察期間中に一定の傾向を示す変動は認められなかった。国内第II/III相試験（JA19761試験）において、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況は、表16のとおりであった。肝機能障害に関連する副作用の発現割合は、本剤0.5 mg/月群1.0%（4/411例）、本剤1 mg/月群0.2%（1/411例）、リセドロン酸群0.7%（3/406例）であった。重篤な有害事象は、本剤0.5 mg/月群の5例に8件（胆嚢炎/胆管炎/胆石症、ALT増加/AST増加、胆管結石、胆嚢炎、肝障害）、本剤1 mg/月群の3例に3件（自己免疫性肝炎、胆石症、胆嚢ポリープ）、リセドロン酸群の5例に6件（自己免疫性肝炎2例2件、胆管結石/胆石症、胆石症、胆管結石）認められた。そのうちリセドロン酸群の自己免疫性肝炎（1例）のみが副作用と判断された。重症度が高度であった有害事象は、リセドロン群の自己免疫性肝炎1例（先述とは別の症例）であった。肝機能に関する臨床検査値について、血中ALPが低下した以外に、観察期間中に一定の傾向を示す変動は認められなかった。なお、JM16651試験及びJA19761試験におけるALPの低下は、本剤の薬理作用である骨代謝回転の抑制が影響していると考えられた。

表16 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況（JA19761試験：安全性解析対象集団）

肝機能障害に関連する有害事象	本剤0.5 mg/月群 (n=411)	本剤1 mg/月群 (n=411)	リセドロン酸群 (n=406)
		5.4 (22)	6.3 (26)
SOC「肝胆道系障害」	2.9 (12)	4.4 (18)	3.4 (14)
SOC「臨床検査」	2.4 (10)	2.2 (9)	3.0 (12)
AST増加	1.5 (6)	1.0 (4)	1.7 (7)
ALT増加	1.5 (6)	0.7 (3)	1.5 (6)
血中ALP増加	0.5 (2)	0.7 (3)	1.2 (5)
肝機能検査異常	0.2 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)
血中ビリルビン増加	0.2 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

海外臨床試験¹⁰⁶について、いずれの試験においても対照群（プラセボ又は実薬）と比較して本薬群の発現割合が大きく上昇する傾向は認められなかった。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、1996年6月25日から■■■■年■■月■■日までに肝機能障害に関連する重篤な事象は87例報告された。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約■■■■万人と推定されることから、肝機能障害に関連する重篤な事象の発現は100万例あたり3例と推定される。

¹⁰⁵ 申請者が定義した肝機能障害に関連する事象。なお、国内臨床試験（JM16651及びJA19761試験）、海外臨床試験（BA20341試験）及び市販後データについては、MedDRAのSOC「肝胆道系障害」に該当する事象、及びSOC「臨床検査」のうち高位用語（HLT）が「肝機能検査」又は「組織酵素検査NEC」に該当する事象が用いられた。MF4380及びMF4411試験についてもほぼ同様の定義が用いられた。

¹⁰⁶ 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした本薬の比較試験（注射剤：MF4380試験及びBA20341試験、経口剤：MF4411試験）。

以上より、本剤が肝機能障害を引き起こすリスクは低いと考えることから、現時点において添付文書等における注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の回答に大きな問題はないと考えるが、類薬で重大な副作用として「肝機能障害、黄疸」が挙げられ注意喚起されていることから、製造販売後調査において肝機能障害に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

10) 筋骨格系疼痛

機構は、BP系薬剤投与により投与直後に一過性で発現するAPRとは異なる重度の筋骨格系疼痛が報告されていることを踏まえ、本剤投与時の筋骨格系疼痛について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第II相試験(JM16651試験)及び国内第II/III相試験(JA19761試験)において、治験薬との因果関係が否定できない重篤又は重症度が高度の筋骨格系の疼痛は認められなかった。

海外臨床試験4試験¹⁰³における本薬投与累積被験者数は6830例であり、各試験における筋骨格痛、骨痛及び筋痛の重篤な有害事象の発現割合は0.12～1.2%、非重篤で重症度が高度の有害事象の発現割合は0.7～2.6%であった。筋骨格痛、骨痛及び筋痛の有害事象の大部分が非重篤であり、治験薬の投与中止を必要としない有害事象であった。BM16549及びBM16550試験の長期継続期間を含む計5年間の長期投与においても、発現割合の増加は認められなかった。

ロシュ社の安全性データベースにおいて、1996年6月25日から■■■■年■月■日までに器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の事象のうち、約30%のPTの事象は筋骨格痛、骨痛及び筋痛であった。発現までの期間が明確であったのはそのうち約50%であり、さらにその約44%(筋骨格痛、骨痛及び筋痛全体の約4分の1程度)は、投与から発現までの期間が7日以上慢性の筋骨格痛と推定された。なお、筋骨格痛、骨痛及び筋痛の事象で重篤な事象に該当したのは10%未満であった。当該期間に本薬が投与された骨粗鬆症を含む全適応症の患者は約■■■■万人と推定されることから、投与から発現までの期間が7日以上「筋骨格痛」の発現は10万例あたり約2例と推定される。

以上より、本薬投与患者における筋骨格系疼痛リスクは低いと考える。

機構は、現時点では筋骨格系疼痛について大きな問題はみられていないと考えるが、BP系薬剤による筋骨格系疼痛は、連日投与の経口剤と比較して長期間作用型の静脈注射製剤において起こる可能性が高いことが報告されている¹⁰⁷ことを踏まえると、製造販売後調査において筋骨格系疼痛に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、国内第II/III相試験(JA19761試験)の結果、骨粗鬆症患者において本剤の骨折抑制効果が示されており(「(2)有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること(「(3)安全性について」の項を参照)から、既存のBP系薬剤と同様に本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすることに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

1) 用法

¹⁰⁷ O. Bock et al., *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2007; 7 (2) : 144-8

申請者は、以下のように説明している。国内第II相試験（JM16651試験）では、累積投与量は同じであるが投与間隔が異なる本剤1 mg/月群及び本剤2 mg/2ヵ月群について、投与6ヵ月後の腰椎（L₂-L₄）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は3.73±3.17及び4.12±3.20 %、尿中補正CTX変化率は-64.7±28.1及び-63.8±26.4 %と、両群間に大きな違いは認められなかった。安全性について、有害事象の発現割合は本剤1 mg/月群及び本剤2 mg/2ヵ月群で82.1 %（46/56例）及び87.8 %（43/49例）と、両群間に大きな違いは認められなかったものの、副作用の発現割合は35.7 %（20/56例）及び55.1 %（27/49例）と、本剤2 mg/2ヵ月群で高かった。また、本邦での骨粗鬆症患者の一般的な来院頻度も考慮し、本剤の用法（投与間隔）として1ヵ月に1回を選択し、国内第II/III相試験（JA19761試験）では1ヵ月に1回投与で有効性及び安全性を検討した。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内第II相試験（JM16651試験）の主要評価項目である腰椎（L₂-L₄）骨密度について、本剤0.5 mg/月群及び本剤1 mg/月群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められたが、用量間で大きな違いは認められなかった（表9）。一方、副次評価項目の尿中補正CTX変化率について、プラセボ群、本剤0.5 mg/月群及び本剤1 mg/月群の間で用量反応性が示唆された（表10）。安全性について、有害事象の発現割合は本剤0.5 mg/月群及び本剤1 mg/月群で84.6 %及び82.1 %、副作用の発現割合は42.3 %及び35.7 %であり、発現割合に大きな違いはなかった。以上を踏まえ、国内第II/III相試験（JA19761試験）において本剤0.5 mg/月と1 mg/月の有効性及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目である非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度は、投与期間を通して本剤1 mg/月群で本剤0.5 mg/月群より低く推移した（図1）。非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生数別の集計において、骨折数が2個以上であった被験者は、本剤0.5 mg/月群及び本剤1 mg/月群で11.7 %（44/376例）及び5.5 %（21/382例）であり、本剤1 mg/月群で本剤0.5 mg/月群の約半数であった。また、骨折数を考慮したポアソン回帰分析による本剤1 mg/月群のリセドロン酸群に対する非外傷性椎体骨折発生の調整ハザード比とその90 %信頼区間は0.92 [0.64, 1.32] であり、リセドロン酸群と比較して明確な差は認められなかった一方、本剤0.5 mg/月群では1.68 [1.23, 2.30] であり、リセドロン酸群と比較して高いことが示された。腰椎（L₂-L₄）、大腿骨頸部、大転子部及び近位部の骨密度変化率について、投与期間を通して本剤1 mg/月群では本剤0.5 mg/月群より高く推移し、骨吸収マーカーである尿中補正CTX及び尿中補正NTX、骨形成のマーカーである血中骨型ALP及び血中オステオカルシンの変化率は、投与期間を通して本剤1 mg/月群で本剤0.5 mg/月群より低く推移した。以上より、本剤1 mgの1ヵ月に1回投与は、骨粗鬆症における骨折発生頻度の抑制のみならず、骨密度増加効果及び骨代謝抑制効果に関するパラメータにおいて、投与期間を通して本剤0.5 mgの1ヵ月に1回投与より優れた効果を示した。安全性について、有害事象のうち背部痛の発現割合が本剤0.5 mg/月群及び本剤1 mg/月群で12.9 %及び19.5 %と、本剤1 mg/月群で5 %以上高かった。しかしながら、背部痛について、重症度が高度の事象はいずれの投与群にも認められず、中等度の事象は投与群間で同程度の発現割合であった。その他、本剤0.5 mg/月群と本剤1 mg/月群で発現割合が大きく異なる事象はなかった。死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。臨床検査値異常変動についても、特に本剤1 mg/月群で発現割合が増加した事象は認められなかった。以上より、1ヵ月に1回投与における用量として1 mgを選択した。

機構は、1) 及び2) における申請者の説明に加え、JA19761試験において主要評価項目である非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度について、リセドロン酸群に対する本剤群の非劣性が検証されており、主要評価項目及び副次評価項目における本剤の有効性（「(2) 有効性について」の項を参照）及び安全性（「(3) 安全性について」の項を参照）の観点から本剤1 mgを1ヵ月に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、本剤の主要体内消失経路が腎からの排泄であることから、腎機能障害患者における本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第II相試験(JM16651試験)及び国内第II/III相試験(JA19761試験)で発現した有害事象をeGFR¹⁰⁸別に検討した。JM16651試験では、eGFRが60未満の被験者において、器官別大分類「腎および尿路障害」に分類される有害事象が本剤1 mg/月群の1/20例（膀胱炎）に認められたが、その他に注目すべき傾向は認められなかった（表17）。

表17 腎機能別の有害事象の発現状況（JM16651試験）

	プラセボ群		本剤0.5 mg/月群		本剤1 mg/月群		本剤2 mg/2ヵ月群	
	eGFR60以上 (n=40)	eGFR60未満 (n=15)	eGFR60以上 (n=36)	eGFR60未満 (n=16)	eGFR60以上 (n=36)	eGFR60未満 (n=20)	eGFR60以上 (n=35)	eGFR60未満 (n=14)
すべての有害事象	82.5 (33)	80.0 (12)	80.6 (29)	93.8 (15)	77.8 (28)	90.0 (18)	82.9 (29)	100.0 (14)
すべての副作用	22.5 (9)	20.0 (3)	36.1 (13)	56.3 (9)	30.6 (11)	45.0 (9)	48.6 (17)	71.4 (10)
重篤な有害事象	10.0 (4)	13.3 (2)	2.8 (1)	6.3 (1)	8.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
治験中止に至った有害事象	5.0 (2)	6.7 (1)	2.8 (1)	6.3 (1)	2.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
SOC「腎および尿路障害」	5.0 (2)	0.0 (0)	2.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.0 (1)	2.9 (1)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.6.0）、eGFR：mL/min/1.73 m²

また、JA19761試験では、eGFRが60未満及び60以上の被験者における器官別大分類「腎および尿路障害」の発現割合は、いずれの投与群においてもeGFRが60未満の被験者で高かったが、本剤群とリセドロン酸群間及び本剤の各用量群間で大きな違いはなかった。事象別においても、eGFRが60未満の被験者において頻尿が本剤0.5 mg/月群で3例認められた以外は各1例の発現であった（表18）。

表18 腎機能別の有害事象の発現状況（JA19761試験）

	本剤0.5 mg/月群		本剤1 mg/月群		リセドロン酸群	
	eGFR60以上 (n=358)	eGFR60未満 (n=53)	eGFR60以上 (n=356)	eGFR60未満 (n=55)	eGFR60以上 (n=335)	eGFR60未満 (n=71)
すべての有害事象	98.6 (353)	100.0 (53)	97.2 (346)	100.0 (55)	96.7 (324)	97.2 (69)
すべての副作用	26.0 (93)	18.9 (10)	26.4 (94)	16.4 (9)	19.1 (64)	26.8 (19)
重篤な有害事象	22.6 (81)	37.7 (20)	23.3 (83)	34.5 (19)	29.9 (100)	45.1 (32)
治験中止に至った有害事象	8.1 (29)	9.4 (5)	8.7 (31)	20.0 (11)	8.4 (28)	14.1 (10)
SOC「腎および尿路障害」	7.5 (27)	15.1 (8)	6.2 (22)	9.1 (5)	8.7 (29)	9.9 (7)
頻尿	2.5 (9)	5.7 (3)	2.0 (7)	1.8 (1)	2.7 (9)	1.4 (1)
血中クレアチニン増加	0.6 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.3 (1)	2.8 (2)
尿中蛋白陽性	1.1 (4)	3.8 (2)	1.1 (4)	1.8 (1)	0.3 (1)	1.4 (1)
血中尿素増加	0.3 (1)	1.9 (1)	0.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.10.0）、eGFR：mL/min/1.73 m²

¹⁰⁸ eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × 血清Cre^{-1.094} × 年齢^{-0.287} (女性の場合はさらに×0.739)

さらに、海外市販後臨床試験（BA20341試験⁷⁵）において、腎疾患リスク¹⁰⁹を有する閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤（3 mg/3ヵ月）の静脈内ボラス投与が腎機能に与える影響について、本剤（3 mg/3ヵ月）の点滴静脈内投与及びアレンドロン酸の経口投与と比較検討された。投与9ヵ月後のGFR変化量の平均値とその95 %信頼区間は本剤の静脈内ボラス投与群で-1.3 [-2.25, -0.41] mL/min、点滴静脈内投与群で-0.5 [-1.52, 0.52] mL/min及びアレンドロン酸群で-1.6 [-2.41, -0.87] mL/minであり、本剤の静脈内ボラス投与群は、点滴静脈内投与群及びアレンドロン酸群に対して非劣性が示された。したがって、本剤の静脈内ボラス投与は腎機能に影響せず、アレンドロン酸経口投与群と比較しても違いがないことが示された。GFR値別¹¹⁰について、投与9ヵ月後のGFR変化量の平均値とその95 %信頼区間は、GFRが35～60の被験者では、本剤の静脈内ボラス投与群で0.3 [-1.22, 1.88] mL/min、点滴静脈内投与群で0.3 [-1.03, 1.65] mL/min及びアレンドロン酸群で0.0 [-1.34, 1.30] mL/min、GFRが60～90の被験者では、本剤の静脈内ボラス投与群で-2.0 [-3.08, -0.83] mL/min、点滴静脈内投与群で-0.9 [-2.24, 0.48] mL/min及びアレンドロン酸群で-2.3 [-3.28, -1.40] mL/minであった。GFR値別の腎機能カテゴリーについて、ベースライン時のカテゴリーから悪化した被験者の割合は、GFRが35～60の被験者では、本剤ボラス投与群3.8 % (3/78例)、本剤点滴静脈内投与群2.3 % (2/87例) 及びアレンドロン酸群6.1 % (5/82例)、GFRが60～90の被験者では、本剤ボラス投与群33.6 % (48/143例)、本剤点滴静脈内投与群29.8 % (39/131例) 及びアレンドロン酸群34.8 % (54/155例) であり、3群とも同程度であった。また、血清クレアチニン値の異常変動はアレンドロン酸群で1例認められたが、本剤群では認められず、他の臨床検査値においても、臨床的に問題となる臨床検査値異常は認められなかった。有害事象の発現割合は、本剤ボラス投与群84.0 % (221/263例)、本剤点滴静脈内投与群83.3 % (219/263例) 及びアレンドロン酸群85.0 % (227/267例) であり、投与群間で違いは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤ボラス投与群7.2 % (19/263例)、本剤点滴静脈内投与群5.7 % (15/263例) 及びアレンドロン酸群4.9 % (13/267例) であり、投与群間で違いは認められなかった。

以上より、中等度までの腎機能障害患者における安全性については、国内外の臨床試験結果からリスクの増大はなく、本剤の使用において临床上特に問題となることはないと考えられる。

高度腎機能障害患者における本剤の安全性について、腎機能障害患者における薬物動態試験（MF7148試験）において、外国人高度腎機能障害者（CLCr⁷¹が30 mL/min未満）に本剤0.5 mgを単回静脈内投与したときの本薬未変化体の曝露量は健康成人と比較してC_{max}で2.44倍、AUCで2.97倍であった。母集団薬物動態解析⁷³より、高度腎機能障害患者（CLCrが15 mL/min）に本剤1 mg/月を反復投与したときのC_{5 min}は、BA20341試験において本剤3 mg/3ヵ月を反復静脈内ボラス投与したときのC_{5 min}より低いことが推定された。AUCについても、高度腎機能障害者（CLCrが1～29 mL/min）に本剤1 mg/月を反復投与したときの本薬未変化体のAUC_{inf}は、国内第I相反復投与試験（MF9853試験）において本剤2 mgを静脈内投与したときの曝露量（AUC）の平均値と同程度であった。国内第II相試験（JM16651試験）では本剤2 mgを2ヵ月に1回静脈内ボラス投与され、臨床的に問題となる事象は認められなかった。

以上より、高度腎機能障害患者における曝露量の上昇は、国内外で骨粗鬆症患者に投与された曝露量の範囲内であり、国内外の臨床試験成績を踏まえると、高度腎機能障害患者に対し、本剤1 mg

¹⁰⁹ 目標被験者数の少なくとも半数以上が、①高血圧症、②糖尿病、③35 mL/min≤GFR<60 mL/minのいずれか1つ以上を有することとされた。なお、GFRはMDRD式により算出したeGFRを体表面積で補正して算出した（eGFR×体表面積/1.73）。MDRD式により算出したeGFR：186×血清クレアチニン（mg/dL）^{-1.154}×年齢^{-0.203}×0.742（黒人の場合は1.212を乗する）

¹¹⁰ MDRD式により算出したeGFRを体表面積で補正して算出。

を1ヵ月に1回投与したときに、安全性で問題となる可能性はないと考える。しかしながら、高度腎機能障害患者に本剤1 mgを投与した経験はないことから、国内添付文書において慎重投与に設定し、使用経験がなく安全性が確立していない旨を注意喚起する予定である。

なお、有効性について、国内第II/III相試験（JA19761試験）における腎機能別（eGFR（mL/min/1.73 m²）が60未満と60以上）の有効性指標は、表19のとおりであり、eGFRが60未満の被験者が少なく腎機能別の骨折抑制効果を評価することは困難であるものの腰椎（L₂-L₄）骨密度変化率及び尿中補正CTX変化率については、eGFRが60以上と60未満の被験者で同程度であり、eGFRが60以上及び60未満のいずれの集団においても投与群間に明らかな違いはなかった。

表19 腎機能（eGFR）別のベースラインから投与36ヵ月までの有効性指標の結果（JA19761試験、PPS）

	本剤0.5 mg/月群		本剤1 mg/月群		リセドロン酸群	
	eGFR60以上 (n=331)	eGFR60未満 (n=45)	eGFR60以上 (n=331)	eGFR60未満 (n=51)	eGFR60以上 (n=308)	eGFR60未満 (n=68)
非外傷性椎体骨折 発生頻度 (%) ^{a)} [両側95 %CI]	18.07 [13.72, 22.42]	33.76 [18.72, 48.81]	14.13 [10.20, 18.07]	29.20 [15.70, 42.70]	16.88 [12.50, 21.25]	20.85 [10.65, 31.05]
調整ハザード比 ^{b)} [両側90 %CI]	1.01 [0.73, 1.40]	1.86 [0.97, 3.57]	0.78 [0.55, 1.10]	1.56 [0.81, 2.98]	—	—
腰椎（L ₂ -L ₄ ）骨密 度変化率 [両側95 %CI]	7.67 [6.91, 8.43] (n=323)	7.77 [4.91, 10.62] (n=45)	9.03 [8.30, 9.75] (n=324)	8.98 [6.55, 11.42] (n=48)	7.44 [6.68, 8.20] (n=298)	8.37 [6.70, 10.04] (n=66)
尿中補正CTX変化 率 [両側95 %CI]	-55.49 [-58.82, -52.16] (n=331)	-59.31 [-68.47, -50.15] (n=45)	-66.93 [-70.13, -63.73] (n=329)	-62.58 [-79.23, -45.92] (n=49)	-67.55 [-70.75, -64.36] (n=306)	-66.46 [-77.70, -55.22] (n=68)

—：該当せず、CI：信頼区間、eGFR：mL/min/1.73 m²

a) 生命表法による骨折発生頻度の推定値

b) スクリーニング期における既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を層別因子とする層別Cox回帰分析

機構は、以下のように考える。中等度までの腎機能障害患者において、国内外の臨床試験成績から類薬のBP系薬剤と比較して本剤投与時の安全性に大きな懸念は認められていないと考える。高度腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性について、高度腎機能障害患者における曝露量の上昇は国内外で骨粗鬆症患者に本剤を投与したときの曝露量の範囲内であり、当該曝露量での国内外の試験成績を踏まえると、血中薬物濃度の観点から大きな懸念はないと考える（高度腎機能障害患者における薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>腎機能障害患者への投与について」の項を参照）。しかしながら、腎臓が本薬の消失に関与する主要な臓器であり、本剤は長期間投与される可能性のある薬剤であること、及び非臨床試験において腎毒性が認められていること（「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 腎毒性について」の項を参照）を踏まえると、高度腎機能障害患者への投与について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。高度腎機能障害患者への投与については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。安全性について、JA19761試験における年齢別の有害事象の発現状況は、表20のとおりであった。75歳以上の被験者で75歳未満の被験者と比較して発現割合が5%以上高かった有害事象は、便秘（本剤0.5 mg/月群：75歳未満7.6%（18/238例）、75歳以上14.5%（25/173例）、リセドロン酸群：75歳未満10.8%（26/240例）、75歳以上17.5%（29/166例））、

挫傷（本剤1 mg/月群：75歳未満18.8%（50/266例）、75歳以上26.9%（39/145例））、結膜炎（本剤0.5 mg/月群：75歳未満3.4%（8/238例）、75歳以上8.7%（15/173例））及び高血圧（本剤0.5 mg/月群：75歳未満6.3%（15/238例）、75歳以上12.7%（22/173例））であった。しかしながら、臨床で大きな問題となるようなものではなかった。以上より、高齢者において本剤の安全性リスクが増大することはないと考える。

表20 有害事象の発現状況（年齢別）（JA19761試験）

	本剤0.5 mg/月群		本剤1 mg/月群		リセドロン酸群	
	75歳未満 (n=238)	75歳以上 (n=173)	75歳未満 (n=266)	75歳以上 (n=145)	75歳未満 (n=240)	75歳以上 (n=166)
すべての有害事象	99.2 (236)	98.3 (170)	97.4 (259)	97.9 (142)	96.7 (232)	97.0 (161)
すべての副作用	27.3 (65)	22.0 (38)	28.2 (75)	19.3 (28)	22.1 (53)	18.1 (30)
重篤な有害事象	18.5 (44)	32.9 (57)	21.1 (56)	31.7 (46)	25.4 (61)	42.8 (71)
治験中止に至った有害事象	7.1 (17)	9.8 (17)	9.0 (24)	12.4 (18)	7.9 (19)	11.4 (19)

発現割合%（発現例数）

なお、有効性について、国内第II/III相試験（JA19761試験）における年齢別（75歳未満と75歳以上）の有効性指標は表21のとおりであり、いずれの投与群においても、椎体骨折発生のリスクが高いとされている高年齢の集団で骨折発生頻度が高かったが、投与群の比較では、75歳未満及び75歳以上のいずれの集団においても骨折発生頻度に明らかな違いはなかった。また、75歳以上の被験者における腰椎（L₂-L₄）骨密度変化率及び尿中補正CTX変化率は、75歳未満の被験者と同程度であり、75歳未満及び75歳以上のいずれの集団においても投与群間に明らかな違いはなかった。

表21 年齢別のベースラインから投与36ヵ月までの有効性指標の結果（JA19761試験、PPS）

	本剤0.5 mg/月群		本剤1 mg/月群		リセドロン酸群	
	75歳未満 (n=219)	75歳以上 (n=157)	75歳未満 (n=245)	75歳以上 (n=137)	75歳未満 (n=227)	75歳以上 (n=149)
非外傷性椎体骨折発生頻度 (%) ^{a)} [両側95%CI]	15.53 [10.57, 20.48]	26.49 [18.97, 34.01]	10.65 [6.61, 14.69]	26.15 [18.29, 34.01]	13.98 [9.24, 18.72]	23.10 [16.02, 30.19]
調整ハザード比 ^{b)} [両側90%CI]	1.16 [0.76, 1.77]	1.04 [0.70, 1.55]	0.76 [0.48, 1.19]	1.00 [0.66, 1.52]	—	—
腰椎（L ₂ -L ₄ ）骨密度変化率 [両側95%CI]	7.80 [6.87, 8.74] (n=213)	7.52 [6.29, 8.75] (n=155)	9.06 [8.26, 9.86] (n=238)	8.95 [7.62, 10.29] (n=134)	7.58 [6.69, 8.47] (n=222)	7.65 [6.54, 8.77] (n=142)
尿中補正CTX変化率 [両側95%CI]	-54.94 [-59.11, -50.77] (n=219)	-57.35 [-62.07, -52.64] (n=157)	-67.05 [-71.03, -63.07] (n=242)	-65.15 [-71.81, -58.48] (n=136)	-68.65 [-72.18, -65.12] (n=225)	-65.40 [-71.75, -59.05] (n=149)

—：該当せず、CI：信頼区間

a) 生命表法による骨折発生頻度の推定値

b) スクリーニング期における既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）を層別因子とする層別Cox回帰分析

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 男性患者

申請者は、以下のように説明している。薬物動態について、国内外の健康成人男性、閉経後健康成人女性及び閉経後骨減少女性を対象とした第 I 相試験¹¹¹の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析¹¹²を実施し、本薬の薬物動態に対する性別の影響を検討した結果、C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ男性で 22 及び 25 %減少した。

¹¹¹ MF7144、MF9850、MF9852、MF9853 及び MF7159 試験の血清中本薬未変化体濃度のデータが用いられた。なお、MF7159 試験は閉経後健康成人女性に本薬 0.5 mg を単回静脈内投与、本薬 2.5 及び 20 mg を単回経口投与とされたバイオアベイラビリティ試験。

¹¹² Pillai G, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006; 44 (12) : 655-67

安全性について、JA19761試験における性別の有害事象の発現状況は、表22のとおりであった。男性で女性と比較して発現割合が5%以上高かった事象は、筋痛（本剤1 mg/月群：女性5.8%（22/381例）、男性13.3%（4/30例））、齲歯（本剤1 mg/月群：女性6.0%（23/381例）、男性13.3%（4/30例））、リセドロン酸群：女性5.4%（20/371例）、男性11.4%（4/35例））、歯周炎（本剤1 mg/月群：女性6.3%（24/381例）、男性16.7%（5/30例））、下痢（本剤0.5 mg/月群：女性5.1%（20/389例）、男性13.6%（3/22例）、本剤1 mg/月群：女性2.4%（9/381例）、男性20.0%（6/30例））及び湿疹（本剤1 mg/月群：女性7.1%（27/381例）、男性16.7%（5/30例））であった。女性より男性で多く発現した事象のうち、本剤群の男性で発現した事象は本剤1 mg/月群の歯周炎1例（中等度）以外すべて軽度であった。

表22 有害事象の発現状況（性別）（JA19761試験）

	本剤0.5 mg/月群		本剤1 mg/月群		リセドロン酸群	
	女性 (n=389)	男性 (n=22)	女性 (n=381)	男性 (n=30)	女性 (n=371)	男性 (n=35)
すべての有害事象	99.0 (385)	95.5 (21)	97.4 (371)	100.0 (30)	97.3 (361)	91.4 (32)
すべての副作用	24.9 (97)	27.3 (6)	24.7 (94)	30.0 (9)	21.0 (78)	14.3 (5)
重篤な有害事象	23.9 (93)	36.4 (8)	23.6 (90)	40.0 (12)	31.5 (117)	42.9 (15)
治験中止に至った有害事象	7.5 (29)	22.7 (5)	9.7 (37)	16.7 (5)	8.6 (32)	17.1 (6)

発現割合%（発現例数）

有効性について、国内第II/III相試験（JA19761試験）における性別の有効性指標は、表23のとおりであった。男性における腰椎（L₂-L₄）骨密度変化率及び尿中補正CTX変化率は、女性と比較して明らかな違いはなく、また、男女のいずれの集団においても投与群間に明らかな違いはなかった。

表23 性別のベースラインから投与36ヵ月までの有効性指標の結果（JA19761試験、PPS）

	本剤0.5 mg/月群		本剤1 mg/月群		リセドロン酸群	
	女性 (n=356)	男性 (n=20)	女性 (n=354)	男性 (n=28)	女性 (n=343)	男性 (n=33)
非外傷性椎体骨折発生頻度 (%) ^{a)} 〔両側95%CI〕	19.08 〔14.78, 23.38〕	34.59 〔12.10, 57.09〕	16.95 〔12.85, 21.05〕	3.77 〔0.00, 11.03〕	17.34 〔13.15, 21.53〕	19.95 〔5.64, 34.26〕
調整ハザード比 ^{b)} 〔両側90%CI〕	1.08 〔0.79, 1.46〕	1.79 〔0.59, 5.47〕	0.95 〔0.70, 1.31〕	0.17 〔0.03, 0.98〕	—	—
腰椎（L ₂ -L ₄ ）骨密度変化率 〔両側95%CI〕	7.65 〔6.89, 8.42〕 (n=348)	8.26 〔4.54, 11.98〕 (n=20)	9.10 〔8.36, 9.84〕 (n=345)	8.03 〔5.95, 10.11〕 (n=27)	7.53 〔6.81, 8.25〕 (n=332)	8.47 〔5.87, 11.07〕 (n=32)
尿中補正CTX変化率 〔両側95%CI〕	-56.84 〔-59.82, -53.87〕 (n=356)	-40.03 〔-66.19, -13.88〕 (n=20)	-66.55 〔-69.85, -63.26〕 (n=351)	-63.93 〔-88.71, -39.15〕 (n=27)	-66.60 〔-70.08, -63.11〕 (n=342)	-75.45 〔-84.85, -66.06〕 (n=32)

—：該当せず、CI：信頼区間

a) 生命表法による骨折発生頻度の推定値

b) スクリーニング期における既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を層別因子とする層別Cox回帰分析

機構は、以下のように考える。JA19761試験における男性の被験者数が少ないため、男性における非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度について評価することは困難であるものの、男性における腰椎（L₂-L₄）骨密度変化率及び尿中補正CTX変化率は、女性と比較して明らかに異なる傾向はみられていない。安全性については、性別により発現割合に違いがみられている事象があるものの、臨床的に問題となるものではないと考える。以上より、申請者の説明は了承できるものの、男性患者の検討例数は少数であることから、製造販売後調査において男性患者における安全性及び有効性に関して引き続き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、使用実態下における本剤投与時の安全性情報の収集及び有効性の確認を目的として、目標症例数■■■例、観察期間■■■ヵ月（男性患者については観察期間■■■ヵ月間）の使用成績調査を実施する予定である。本調査において、本剤の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとされている事象（低カルシウム血症、急性期反応等）の発現状況、腎機能障害患者及び男性患者に対する安全性及び有効性を確認する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤に関しては、顎骨壊死、低カルシウム血症、急性期反応、過敏症、腎障害等の発現状況に加えて、腎機能障害患者及び男性患者等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。なお、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、詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

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、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、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者及び除外基準に抵触する被験者の組み入れ、文書による同意取得前に前治療薬の washout を開始していた事例）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えるが、製造販売後調査において、顎骨壊死、低カルシウム血症、急性期反応、過敏症、腎障害等の安全性、腎機能障害患者及び男性患者における安全性及び有効性につ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 25 年 5 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ボンビバ静注 1 mg シリンジ
[一 般 名]	イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 18 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、国内第 II/III 相試験（JA19761 試験）の主要評価項目とされた PPS における治験薬投与開始時から投与 36 ヶ月後までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度について、本剤 1 mg/月群及び本剤 0.5 mg/月群のリセドロン酸群に対する非劣性が示されていること（審査報告 (1) 表 12）、FAS における治験薬投与開始時から投与 36 ヶ月後までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度及びその推移（審査報告 (1) 表 15 及び図 3）は PPS の結果（審査報告 (1) 表 12 及び図 1）と同様であったこと、非外傷性非椎体骨折発生頻度についてリセドロン酸群との間に大きな違いは認められていないことを確認できたことから、本剤の骨折抑制効果は示されていると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、JA19761 試験における有害事象及び副作用の発現状況（審査報告 (1) 表 14）及び個別の事象についてさらに検討した結果から、製造販売後調査においてそれらの事象を含めた安全性に関して情報収集する必要があるものの、適切な注意喚起及び情報提供がなされることを前提とすれば、本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。なお、注意喚起及び情報提供については、申請者より適切な対応がなされたことを機構は確認した。

(3) 効能・効果について

機構は、JA19761 試験の結果、骨粗鬆症患者において本剤の骨折抑制効果が示されており、安全性は許容可能と考えることから、既存のビスホスホネート（BP）系薬剤と同様に本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすることに問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、国内第 II 相試験（JM16651 試験）及び JA19761 試験の成績から、本剤の用法・用量として 1 mg を 1 ヶ月に 1 回投与とすることに問題は無いと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 特別な患者集団について

腎機能障害患者について

機構は、中等度までの腎機能障害患者において、国内外の臨床試験成績から類薬の BP 系薬剤と比較して本剤投与時の安全性に大きな懸念は認められていないと考えた。また、高度腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性について、高度腎機能障害患者における曝露量の上昇は国内外で骨粗鬆症患者に本剤を投与したときの曝露量の範囲内であり、当該曝露量での国内外の試験成績を踏まえると、血中薬物濃度の観点から大きな懸念はないと考えた（高度腎機能障害患者における薬物動態については、審査報告（1）「4.臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>腎機能障害患者への投与について」の項を参照）。しかしながら、腎臓が本薬の消失に関与する主要な臓器であり、本剤は長期間投与される可能性のある薬剤であること、非臨床試験において腎毒性が認められていること（審査報告（1）「3.非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要<審査の概略>（1）腎毒性について」の項を参照）を踏まえると、高度腎機能障害患者への投与に関しては使用経験がないため慎重投与とする旨の注意喚起を行うことは適切と考える。また、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査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よう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(6) 製造販売後調査の計画について

申請者は、使用実態下における本剤投与時の安全性情報の収集及び有効性の確認を目的とした使用成績調査（目標症例数 ■■■ 例、観察期間 ■■ ヶ月（男性患者については目標症例数 ■■■ 例、観察期間 ■■ ヶ月間））を実施する予定である。

機構は、顎骨壊死、低カルシウム血症、急性期反応、過敏症、腎障害等の発現状況に加えて、腎機能障害患者及び男性患者等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た。なお、本剤については海外の市販後において現時点で安全性上の大きな問題がみられていないことも踏まえると、申請者の計画している目標症例数及び観察期間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。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査の計画案を提示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。当該使用成績調査において、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされている事象（顎骨壊死、低カルシウム血症、急性期反応、過敏症、腎障害等）並びに重要な不足情報とされている男性患者に関する情報を収集する。また、カルシウム及びビタミン D の補給状況や併用薬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。さらに、高齢者、腎機能障害患者における安全性及び有効性に関しては、該当する症例を抽出して検討するが、高度腎機能障害患者については特定使用成績調査を別途実施し、当該患者における安全性及び有効性を検討する。

機構は、回答を了承した。

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8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	骨粗鬆症
[用法・用量]	通常、成人にはイバンドロン酸として1 mgを1 ヶ月に1回、静脈内投与する。