

## 審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      リクラスト点滴静注液5 mg  
[一 般 名]      ゴレドロン酸水和物  
[申 請 者 名]    旭化成ファーマ株式会社  
[申請年月日]    平成 27 年 9 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 7 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。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 8 月 15 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] リクラスト点滴静注液 5 mg

[一 般 名] ゼレドロン酸水和物

[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 9 月 30 日

[剤形・含量] 1 ボトル (100 ml) 中にゼレドロン酸水和物 5.33 mg (ゼレドロン酸として 5.0 mg) を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、急性期反応、腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死等の発現、腎機能障害患者及び男性患者における有効性及び安全性等について、さらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

骨粗鬆症

### [用法及び用量]

通常、成人には 1 年に 1 回ゼレドロン酸として 5 mg を 15 分以上かけて点滴静脈内投与する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成28年7月6日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] リクラスト点滴静注液 5 mg/100 mL (申請時)  
[一般名] ゴレドロン酸水和物  
[申請者] 旭化成ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成27年9月30日  
[剤形・含量] 1 ボトル (100 ml) 中にゴレドロン酸水和物 5.33 mg (ゴレドロン酸として 5.0 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 骨粗鬆症

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはゴレドロン酸として 5 mg を 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で点滴静脈内投与する。

## 目次

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	50
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	51

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Ae	Cumulative amount of drug excreted in the urine	累積尿中排泄率
AERS	Adverse Event Reporting System	有害事象報告システム
AUC	Area under the Concentration Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BAP	bone alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CL	clearance	クリアランス
CL <sub>app</sub>	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CL <sub>cr</sub>	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTX	type I collagen cross-linked C-telopeptide	1型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
DPD	deoxyypyridinoline	デオキシピリジノリン
DXA	dual energy X-ray absorptiometry	2重エネルギーエックス線吸収測定
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPPS	farnesyl diphosphate synthase	ファルネシル二リン酸合成酵素
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
i-OC	intact osteocalcin	インタクトオステオカルシン
ITT	Intent to treat	- (該当なし)
LOCF	Last Observation Carried Forward	- (該当なし)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified Intent to treat	- (該当なし)
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptide	I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	osteocalcin	オステオカルシン
OVX	ovariectomized	卵巣摘除
PINP	type I procollagen-N-propeptide	1型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
pQCT	Peripheral Quantitative Computed Tomography	末梢骨定量的コンピューター断層撮影
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa$ B Ligand	NF $\kappa$ B 活性化受容体リガンド
Rt	amount retained in body	体内残存率
SMI	Structure Model Index	- (該当なし)
TRACP-5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b
YAM	young adult mean	若年成人平均値
機構	- (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	- (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	- (該当なし)	リクラスト点滴静注液 5 mg
本薬	- (該当なし)	ゾレドロン酸水和物
マイクロ CT	microfocus computed tomography	マイクロフォーカスコンピューター断層撮影

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

リクラスト点滴静注液 5 mg (本剤) は、Novartis Pharma AG により創製されたビスホスホネート系薬剤であるゾレドロン酸水和物 (本薬) を有効成分とする注射剤である。

本邦において、本薬の 4mg 製剤 (ゾメタ点滴静注<sup>1)</sup>) は 2004 年 10 月に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を効能・効果として承認され、その後、2006 年 4 月に「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」の効能・効果が承認されている<sup>2)</sup>。

ビスホスホネート系薬剤は国内外において骨粗鬆症の治療薬として汎用されているが、経口剤では吸収率の低下や上部消化管の粘膜刺激による消化管障害の副作用回避の観点から、朝食の 30 分以上前に服用する必要があり、服用後少なくとも 30 分は横にならない等の制約がある。これらの服薬時の制約からコンプライアンスを長期間維持することが困難であり、これまで投与頻度の少ない経口剤や注射剤の開発が行われてきた。

本剤は、既存のビスホスホネート系薬剤の経口剤及び注射剤より投与間隔を長くする (1 年間に 1 回投与) ことにより、コンプライアンスの向上が期待される薬剤として開発が行われ、今般、骨粗鬆症に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請が行われた。

本剤は、海外において、2007 年 8 月に米国において閉経後骨粗鬆症の治療の適応症、同年 10 月に欧州で骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の治療の適応症として承認され、2016 年 6 月現在、世界 115 カ国以上で承認されている<sup>3)</sup>。

なお、本邦におけるビスホスホネート系薬剤の注射剤としてアレンドロン酸ナトリウム水和物注射液 (4 週間に 1 回点滴静脈内投与製剤)、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射液 (1 カ月に 1 回静脈内投与製剤) が承認されている。経口剤としてアレンドロン酸ナトリウム水和物錠 (連日投与製剤及び週 1 回投与製剤)、リセドロン酸ナトリウム水和物錠 (連日投与製剤、週 1 回投与製剤及び 1 カ月に 1 回投与製剤)、ミノドロン酸水和物錠 (連日投与製剤及び 4 週間に 1 回投与製剤)、エチドロン酸二ナトリウム水和物錠 (連日投与製剤)、イバンドロン酸ナトリウム水和物錠 (1 カ月に 1 回投与製剤) 等が承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo* においてラット及びサル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。薬力学的薬物相互作用試験として、骨形成促進薬であるテリパラチドと

<sup>1)</sup> 4 mg/5 mL 製剤と 4 mg/100 mL 製剤があり、4 mg/100mL 製剤については 2012 年 9 月に承認されている。

<sup>2)</sup> 「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の効能・効果における用法・用量は、「通常、成人には 1 ボトル (ゾレドロン酸として 4 mg) を 15 分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔をおくこと」であり、「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」の効能・効果における用法・用量は、「通常、成人には 1 ボトル (ゾレドロン酸として 4 mg) を 15 分以上かけて 3~4 週間間隔で点滴静脈内投与する」である。

<sup>3)</sup> その他、米国では、2007 年 4 月に骨パジェット病の治療、2008 年 12 月に男性骨粗鬆症の治療、2009 年 3 月にステロイド性骨粗鬆症の治療、2009 年 5 月に閉経後骨粗鬆症の予防を適応症として承認されている。欧州では、2005 年 4 月に骨パジェット病の治療、2008 年 9 月に骨折リスクの高い男性骨粗鬆症の治療、2009 年 6 月にステロイド性骨粗鬆症の治療を適応症として承認されている。

の併用が検討された。安全性薬理試験は、本薬の既承認製剤（ゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL）の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。以下に、主な試験の成績を記述する。なお、本項において、本薬及び類薬の用量は遊離体換算値で表記した。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 ラットにおける単回静脈内投与の作用（CTD4.2.1.1.1-1、4.2.1.1.1-2（J Bone Miner Res 2008; 23: 544-51、参考資料））

雌性ラット（7カ月齢、各群 10 例）に本薬（0.8、4、20、100 及び 500 µg/kg）、アレンドロン酸ナトリウム水和物（200 µg/kg）又は溶媒<sup>4)</sup>が単回静脈内投与され、その 4 日後に卵巣摘除（OVX）が施された。また、雌性ラット（7カ月齢、10 例）に溶媒が単回静脈内投与され、その 4 日後に偽手術が施された。OVX 又は偽手術の 32 週後まで経時的に骨代謝マーカー及び末梢骨定量的コンピューター断層撮影（Peripheral Quantitative Computed Tomography（pQCT））法による脛骨の骨密度が測定された。また、OVX 又は偽手術の 32 週後に脛骨、大腿骨及び腰椎が摘出され、大腿骨及び腰椎の骨強度測定、マイクロフォーカスコンピューター断層撮影（マイクロ CT）法による脛骨の構造パラメータの評価が行われた。さらに、投与終了前にアリザリン及びカルセインを投与して骨石灰化面を標識することにより脛骨の骨組織形態が評価された。

その結果、骨量について、本薬群では OVX による脛骨近位部の骨密度変化率の低下が用量依存的に抑制された。本薬 0.8 µg/kg 群では OVX の 16 週後まで、本薬 4 µg/kg 以上の群では OVX の 32 週後まで OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。本薬 100 µg/kg 以上の群では、OVX の 32 週後まで偽手術群よりも高い骨密度変化率が認められた。アレンドロン酸ナトリウム水和物群では、本薬 20 µg/kg 群と同程度の作用が認められた。

骨強度について、大腿骨遠位骨幹端部の圧縮試験において、最大荷重では本薬 100 µg/kg 以上の群で、剛性では本薬 100 µg/kg 群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。大腿骨骨幹部の 3 点曲げ試験において、最大荷重及び剛性は本薬 20 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。大腿骨頸部の破断試験において、最大荷重及び剛性のいずれも本薬群で OVX 対照群と比較して明確な変化は認められなかった。腰椎の圧縮試験について、最大荷重は本薬 100 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示したが、剛性については明確な変化は認められなかった。アレンドロン酸ナトリウム水和物群では、大腿骨骨幹部の 3 点曲げ試験において、最大荷重及び剛性のいずれも OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。

骨代謝マーカーについて、本薬群では OVX による血漿中オステオカルシン（OC）濃度及び血漿中酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b（TRACP-5b）活性の上昇が用量依存的に抑制され、本薬 100 µg/kg 以上の群で OVX の 32 週後まで OVX 対照群と比較して有意な抑制が認められた。アレンドロン酸ナトリウム水和物群では、OVX による血漿中 OC 濃度及び血漿中 TRACP-5b 活性の上昇が、血漿中 OC 濃度は OVX の 20 週後まで、血漿中 TRACP-5b 活性は OVX の 24 週後まで、OVX 対照群と比較して有意に抑制された。

脛骨における海綿骨の構造パラメータについて、本薬群で OVX による骨量、骨梁数、骨梁幅及び連結性密度の減少、並びに骨梁間隙及び骨梁構造の指標である Structure Model Index（SMI）の増加が用量依存的に抑制され、骨梁幅の減少は本薬 100 µg/kg 以上の群で、SMI の増加は本薬 20 µg/kg 以上の群で、

4) 生理食塩水

その他の指標の変化は本薬 4 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に抑制された。いずれの指標についても、本薬 100 µg/kg 以上の群で偽手術群を上回る変化が認められた。アレンドロン酸ナトリウム水和物群では、本薬 20 µg/kg 群と同程度の作用が認められた。

脛骨の骨組織形態について、本薬群で骨形成速度及び骨石灰化速度が用量依存的に低下し、本薬 100 µg/kg 以上の群では OVX 対照群と比較して有意な低下が認められた。アレンドロン酸ナトリウム水和物群では、本薬 100 µg/kg 群と同程度の作用が認められた。

### 3.1.2 ラットにおける反復皮下投与の作用 (CTD4.2.1.1.2-1~3)

雌性ラット (4 カ月齢、各群 20 例) に OVX が施され、手術当日から、本薬 (0.3、1.5 及び 7.5 µg/kg) 又は溶媒<sup>4)</sup>が週 1 回、52 週間反復皮下投与された。また、雌性ラット (4 カ月齢、20 例) に偽手術が施され、手術当日から溶媒が週 1 回、52 週間反復皮下投与された。投与 52 週後まで経時的に、2 重エネルギーエックス線吸収測定 (DXA) 法により全身の骨塩量並びに腰椎及び大腿骨の骨密度が測定された。また、投与 51 週後まで経時的に骨代謝マーカーが測定された。投与 52 週後に脛骨、腰椎及び大腿骨が摘出され、腰椎及び大腿骨の骨強度測定が行われた。さらに、投与終了前にカルセイン及びデメクロサイクリンを投与して骨石灰化面を標識することにより、脛骨及び腰椎の骨組織形態が評価された。

その結果、投与 52 週後の骨量について、本薬群では OVX による全身骨塩量の減少が用量依存的に抑制され、本薬 0.3 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。また、腰椎及び大腿骨の骨密度について、本薬群では OVX による減少が用量依存的に抑制され、本薬 1.5 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。投与 17 及び 32 週後においても同様の傾向が認められた。

骨強度について、大腿骨骨幹部の 3 点曲げ試験において、最大荷重及び剛性は本薬 0.3 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。大腿骨頸部の破断試験において、最大荷重は本薬 7.5 µg/kg 群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示したが、剛性については本薬群で明確な変化は認められなかった。腰椎の圧縮試験において、最大応力及び弾性率は本薬 1.5 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。

骨代謝マーカーについて、OVX による血清 OC 濃度の上昇が投与 16 週後では本薬 0.3 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に抑制されたが、投与 51 週後では本薬群で明確な変化は認められなかった。また、尿中デオキシピリジノリン (DPD) /クレアチニン比について、投与 16 及び 51 週後のいずれかの時点においても本薬群で OVX による増加が用量依存的に抑制され、本薬 0.3 µg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して有意に低値を示した。

脛骨における海綿骨の骨組織形態について、OVX による骨量、骨梁数及び骨梁連結点数の減少、並びに骨梁間隙及び骨形成速度の増加が、本薬群で OVX 対照群と比較して有意に抑制された。骨石灰化速度は、本薬群で OVX 対照群と比較して有意に低値を示したが、骨吸収面及び成長板厚については本薬群で明確な変化は認められなかった。また、腰椎においても同様の傾向が認められた。

### 3.1.3 サルにおける反復皮下投与の作用 (CTD4.2.1.1.3-1~4 : 参考資料)

雌性サル (10.1~19.9 歳、各群 7~8 例) に OVX が施され、手術当日から、本薬 (0.5、2.5 及び 12.5 µg/kg) 又は溶媒<sup>4)</sup>が週 1 回、69 週間反復皮下投与された。また、雌性サル (10.1~19.9 歳、8 例) に無処置で溶媒<sup>4)</sup>が週 1 回、69 週間反復皮下投与された。投与 69 週後まで経時的に、DXA 法により全身の骨塩量並びに腰椎、橈骨及び大腿骨の骨密度が測定された。また、投与 69 週後まで経時的に骨代謝マーカーが測定された。投与 69 週後に大腿骨、脛骨及び腰椎が摘出され、骨強度測定が行われた。さらに、骨組織採

取前に標識物質を投与して骨石灰化面を標識することにより、投与開始日及び投与 26 週後に腸骨及び肋骨の骨生検が行われ、投与 69 週後に胸椎、大腿骨、橈骨及び肋骨が摘出され、骨組織形態が評価された。なお、標識物質として投与開始前ではカルセイン、投与 26 週後ではオキシテトラサイクリン、投与 69 週後ではキシレノールオレンジが用いられた。

その結果、投与 69 週後の骨量について、本薬群では OVX による全身骨塩量の変化率及び腰椎骨密度の変化率の低下が用量依存的に抑制され、本薬 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。橈骨骨幹部及び遠位部の骨密度変化率について、本薬 12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。大腿骨近位部、頸部及び転子部の骨密度変化率について、投与 69 週後まで本薬 12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群で OVX 対照群と比較して高く推移する傾向がみられたが、投与 69 週後において本薬群で明確な変化は認められなかった。

骨強度について、大腿骨頸部の破断試験において、剛性は本薬 12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群で OVX 対照群と比較して有意に高値を示した。大腿骨頸部及び脛骨骨幹部の 3 点曲げ試験、並びに腰椎の圧縮試験において、最大荷重及び剛性は本薬 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の群で OVX 対照群と比較して高値を示す傾向が認められたが、本薬群において明確な影響は認められなかった。

骨代謝マーカーについて、本薬群で OVX による血清 OC 濃度、血清骨型アルカリホスファターゼ (BAP) 濃度及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) /クレアチニン比の上昇がいずれの測定時点においても用量依存的に抑制され、投与 69 週後では本薬 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の群で OVX 対照群と比較して有意に低値を示した。

骨組織形態について、胸椎における海綿骨の骨単位活性化率及び骨形成速度は本薬 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の群で OVX 対照群と比較して有意に低値を示したが、骨量、骨梁数、骨梁幅及び骨石灰化速度について、本薬群で明確な変化は認められなかった。また、大腿骨骨幹部皮質骨の多孔化率及び骨形成速度について、本薬群で OVX による増加が用量依存的に抑制され、本薬 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の群で OVX 対照群と比較して有意に低値を示した。ハバース骨率及び骨石灰化速度については、本薬群で明確な変化は認められなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、他のビスホスホネート系薬剤との違いを踏まえて説明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。ビスホスホネート系薬剤は、構造から、側鎖に窒素を含まないものが第一世代、側鎖に窒素を含み環状構造を有さないものが第二世代、側鎖に窒素を含み環状構造を有するものが第三世代とされており、本薬は第三世代に分類される。本薬の既承認薬剤の初回承認時に本薬の骨吸収抑制作用が示されており、ヒト組換えファルネシル二リン酸合成酵素 (FPPS) に対する  $\text{IC}_{50}$  値は、本薬、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸及びミノドロン酸でそれぞれ、0.003、0.20、0.05、0.02、0.01 及び 0.003  $\mu\text{mol}/\text{L}$  であることが報告されている (J Pharmacol Exp Ther 2001; 296: 235-42)。また、高カルシウム血症モデルラットにおいて、本薬は、エチドロン酸、クロドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸及びリセドロン酸と比較して強い血中カルシウム濃度上昇抑制作用を示す (「ゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL」に係る審査報告書 (平成 16 年 6 月))。したがって、FPPS 下流の蛋白プレニル化を阻害することで破骨細胞の機能を喪失させ骨吸収抑制作用を示すことが示唆された。

また、本薬はアレンドロン酸、エチドロン酸、パミドロン酸、イバンドロン酸及びリセドロン酸と同程度の骨親和性を有することが報告されており（Bone 2006; 38: 628-36）、本薬のラット単回皮下投与時の本薬の骨移行性は約 55.8%、骨中半減期は 300～500 日であった（「ゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL」に係る申請資料概要）。本薬は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、高い骨親和性/骨移行性及び長い骨中半減期により、持続的に作用を発現すると考える。OVX ラットを用いた単回静脈内投与試験（CTD4.2.1.1.1-1～2）において、本薬群では OVX 後 32 週間にわたり、OVX による骨密度及び皮質骨厚の減少並びに骨強度の低下を抑制し、本薬 100 µg/kg 以上の用量では偽手術群より高値を示した。本薬 100 µg/kg 投与時の推定血漿中濃度－時間曲線下面積<sup>5)</sup>（AUC<sub>0-t</sub>：526～909 ng·hr/mL）は臨床用量投与時の AUC<sub>0-24h</sub>（636 ng·hr/mL）<sup>6)</sup>と同程度であった。骨のリモデリングサイクルは動物種及び骨の部位等により異なることが知られており、リモデリングサイクルの指標である骨単位活性化率は、OVX ラットの海綿骨で 0.8～3.2 回/年（J Bone Miner Metab 2016; 34: 291-302、Calcif Tissue Int 2003; 72: 42-9 等）、閉経後骨粗鬆症女性の海綿骨で 0.2～0.7 回/年（J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2197-202、Calcif Tissue Int 2004; 75: 469-76 等）と報告されている。したがって、ラットにおける 32 週間の観察期間は、少なくともヒトの 1 年間以上に相当すると考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

### 3.R.2 本薬の骨折治癒に対する影響について

申請者は、以下のように説明している。本薬の骨折治癒に対する影響については、公表文献において、骨折治癒過程における骨強度等への影響について検討されている（J Bone Miner Res 2007; 22: 867-76）。雄性ラットの右大腿骨に閉鎖骨折術を施し、本薬（100 µg/kg）が骨折時、骨折 1 週間若しくは骨折 2 週後に単回静脈内投与、又は溶媒<sup>4)</sup>が骨折時に単回静脈内投与された。骨折 6 週後に大腿骨が摘出され、骨折部位のねじり強度が検討された結果、最大トルクは骨折時、骨折 1 週間及び骨折 2 週後の本薬静脈内投与により対照群と比較して有意に増加し、剛性は骨折 1 週間及び骨折 2 週後の本薬静脈内投与により対照群と比較して有意に増加したが、吸収エネルギーについては、本薬による影響は認められなかった。

また、骨折治癒過程に対する骨組織への影響について、雄性ウサギの右脛骨骨幹部に骨切術を施した後、2 週間かけて 10 mm 伸張させ（仮骨延長術）、本薬投与による影響を骨切術 44 週間まで検討した公表文献が報告されている（J Bone Miner Res 2004; 19: 1698-705）。本薬（100 µg/kg）又は溶媒<sup>4)</sup>が骨切術時及び骨延長終了時に 2 回静脈内投与された。骨切術 2、4、6、18 及び 44 週後に摘出された脛骨について、骨延長部位の X 線像及び骨組織像が評価された結果、X 線像について、骨切術 6 週間には本薬群で対照群と比較して大きな仮骨形成及び X 線吸収強度の増加が認められた。骨切術 18 週間には対照群で骨切術時の皮質骨端は概ね消失していた一方、本薬群では皮質骨端の残存が認められた。骨切術 44 週間には本薬群で皮質骨端の消失及び骨癒合が認められた。骨組織像について、骨切術 4、6 及び 18 週間では本薬群で対照群と比較して仮骨中の軟骨基質の消失遅延が認められたが、骨切術 44 週間では対照群及び本薬群において層板骨の形成が認められた。骨切術後に経時的に DXA 法により骨延長部位の骨密度及び骨塩量が測定された結果、いずれの指標も骨切術 4 及び 6 週間では本薬群で対照群と比較して有

<sup>5)</sup> 単回投与時の推定 AUC<sub>0-t</sub>（投与量/クリアランス）

<sup>6)</sup> 日本人原発性骨粗鬆症患者に本薬 5 mg を単回点滴静脈内投与したときの投与 24 時間後までの AUC<sub>0-24h</sub>（国内 AK156-I-1 試験）。

意な増加が認められたが、骨切術 44 週後では対照群との差は認められなかった。なお、本薬 100 µg/kg を骨切術時及びその 2 週後の計 2 回投与したときの推定 AUC<sup>7)</sup>は 1053~1818 ng·hr/mL であり、臨床用量投与時の AUC<sub>0-24h</sub> (636 ng·hr/mL) <sup>6)</sup>と比較してやや高かったことから、臨床用法・用量投与時の曝露量と比較して本薬が高曝露量となった場合においても、骨癒合を阻害しないことが示唆された。

さらに、本薬のヒトにおける骨折治癒への影響について、低外傷性大腿骨近位部骨折の外科的手術を受けた骨粗鬆症患者を対象とした海外 L2310 試験<sup>8)</sup>において、独立判定委員会により骨折の偽関節/遷延治癒と確定された被験者の割合はプラセボ群 0.3% (3/1057 例)、本剤群 0.3% (3/1054 例) であり、投与群間に違いは認められなかった。以上より、本剤の臨床用法・用量において骨折治癒過程に悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の既承認製剤（ゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL）の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の既承認製剤における用法・用量は、ゾレドロン酸として 4 mg を 15 分以上かけて点滴静脈内投与するが（単回投与又は 3~4 週毎に 1 回投与）、本申請における用法・用量はゾレドロン酸として 5 mg を 15 分以上かけて 1 年間に 1 回点滴静脈内投与するものであり、1 回投与時における用量が高くなることを踏まえ、本剤の安全性について以下のように説明している。

本薬の既承認製剤の初回承認時には、間欠反復投与毒性試験として、イヌを用いて 3 週に 1 回 13 週間 (0.23、0.94 mg/kg、計 5 回投与) 及び 6 カ月間 (0.23、0.47、0.94 mg/kg、計 9 回投与) 点滴静脈内投与する試験が実施された。いずれの試験においても、3 回目投与 3 日後に剖検する中間検査が実施された。13 週間の点滴静脈内投与試験では、本薬 0.23 mg/kg 以上の群で投与部位の炎症性変化、本薬 0.94 mg/kg 群で腎尿細管の壊死及び再生並びにリンパ球浸潤が認められた。6 カ月間の点滴静脈内投与試験では、本薬 0.23 mg/kg 以上の群で腎尿細管の壊死及び再生、本薬 0.47 mg/kg 以上の群の腎臓で鉍質沈着、間質結合組織増加、亜急性炎症等が認められた。本薬の間欠投与では主に投与部位と腎臓に変化が認められたが、両試験とも本薬 0.23 mg/kg 群の 3 回目投与後の中間検査ではいずれの部位においても異常は認められなかった。腎病変について、6 カ月間の点滴静脈内投与試験では、本薬 0.23 mg/kg から所見が認められたが、当該所見は 5 回目投与後では認められず、9 回目投与後で認められた。なお、

<sup>7)</sup> 単回投与時の推定 AUC<sub>0-t</sub> (投与量/クリアランス) と投与回数積により算出

<sup>8)</sup> 低外傷性大腿骨近位部骨折の外科的手術を受けた外国人男女の骨粗鬆症患者（プラセボ群 1062 例、本剤群 1065 例）を対象にプラセボ又は本剤 5mg を 1 年に 1 回 3 年間、15 分以上かけて点滴静脈内投与とされたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

臨床用量（5 mg）投与時の本薬の曝露量（ $C_{max}$ ：471 ng/mL、 $AUC_{0-24 h}$ ：636 ng・hr/mL）<sup>9)</sup>と比較した場合、腎病変が認められなかったイヌの13週間試験の最終投与時（5回目投与）の本薬0.23 mg/kg群の本薬の曝露量（ $C_{max}$ ：926 ng/mL、 $AUC_{0-24 h}$ ：1300 ng・hr/mL）（「ゾメタ点滴静注4 mg/5 mL」に係る申請資料概要）<sup>10)</sup>から算出される臨床曝露比は $C_{max}$ で2.0倍、 $AUC_{0-24 h}$ で2.0倍であった。腎病変が認められたイヌの6カ月間試験の最終投与時（9回目投与）の本薬0.23 mg/kg群の本薬の曝露量（ $C_{max}$ ：1213 ng/mL、 $AUC_{0-24 h}$ ：1614 ng・hr/mL）（「ゾメタ点滴静注4 mg/5 mL」に係る申請資料概要）<sup>11)</sup>から算出される臨床曝露比は $C_{max}$ で2.6倍、 $AUC_{0-24 h}$ で2.5倍であった。 $C_{max}$ 及びAUCは投与回数の増加に伴い、若干の増加傾向が認められたが、曝露量の上昇は僅かであったことから、腎病変は投与回数の増加に伴い発現したものと考えられる。

以上より、イヌを用いた間欠投与試験で腎病変が認められ、当該所見の非発現曝露量における臨床曝露比は $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24 h}$ ともに2倍程度であったが、3週に1回投与と短い投与間隔で投与したときに発現した所見であり、投与回数の増加に伴い発現する変化であったこと、本申請における本剤の臨床推奨用量における用法は1年間に1回投与と、投与間隔が長いことを踏まえると、本剤の臨床使用において本薬の既承認製剤を上回る腎病変が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了解した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験で使用された製剤の内訳は表1のとおりであり、国内臨床試験では申請製剤が使用された。

表1 臨床試験で使用された製剤

製剤の種類	開発の相（試験名）	
	国内	海外
4 mg 製剤（凍結乾燥製剤）	—	第II相（0041試験）
5 mg/5 mL 製剤	—	第III相（H2301、L2310試験）
申請製剤	第I相（AK156-I-1試験） 第III相（AK156-III-1試験）	第III相（O2306、M2309、M2308、L2310及びN2312試験） 第IIIa相（H2301E1試験） 第IIIb相（H2301E2、H2313、H2315及びH2409試験） 第IIIb/IV相（H2407及びHUS136試験） IV相（HUS121試験）

—：該当せず

ヒト血漿中及び尿中のゾレドロン酸（本薬の遊離塩基）の定量にはラジオイムノアッセイ（RIA）法が用いられ、定量下限は血漿中で0.4 ng/mL、尿中で5又は10 ng/mLであった。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第I相単回投与試験（AK156-I-1試験）の成績が提出された。また、国内AK156-I-1試験と本薬の既承認製剤（ゾメタ点滴静注4 mg/5 mL）の初回承認申請時に提出された悪性腫瘍骨転移患者を対象とした国内外の4試験（国内J001試験、国内1101試験、海外503試験及び海外506試験）を合わせた5試験から得られたデータを用いた母集団薬物動態

<sup>9)</sup> 日本人原発性骨粗鬆症患者に本薬5 mgを単回点滴静脈内投与したときの最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び投与24時間後までの $AUC_{0-24 h}$ （国内AK156-I-1試験）。

<sup>10)</sup> ゾメタ点滴静注4 mg/5 mLに係る申請資料概要p 2-28の表2-15

<sup>11)</sup> ゾメタ点滴静注4 mg/5 mLに係る申請資料概要p 2-30の表2-16

解析 (CTD5.3.3.5.1) の結果が併せて提出された。なお、本項において、本剤の用量及び濃度は遊離体換算値で表記した。

### 6.2.1 国内第 I 相単回投与試験 (CTD5.3.3.2.1 : AK156-I-1 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人原発性骨粗鬆症患者 (目標症例数 24 例、各群 12 例) を対象に、本剤を単回点滴静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、単盲検並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) に準じ、脆弱性骨折が認められる場合は DXA 法により測定した腰椎 (L2-L4) 又は大腿骨頸部の骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80% 未満、脆弱性骨折が認められない場合は DXA 法により測定した腰椎 (L2-L4) 又は大腿骨頸部の骨密度が YAM の 70% 未満であり、治験薬投与開始前 2 年以内にビスホスホネート系薬剤の投与を受けていない 45 歳以上 80 歳未満の閉経後女性及び男性の患者とされた。

本試験は、スクリーニング期 (最大 27 日間) 及び治療期 (12 カ月間) から構成された。

用法・用量は、本剤 4 mg 又は 5 mg を 15 分以上かけて単回点滴静脈内投与とされた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム (460 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) が経口投与された。

クレアチニン・クリアランス (CLcr) を因子として割付けられ本剤が投与された 24 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。なお、本剤が投与された 24 例全例が閉経後女性原発性骨粗鬆症患者であった。

薬物動態について、本剤 4 mg 又は 5 mg を単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 本剤 4 mg 又は 5 mg を単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (国内 AK156-I-1 試験)

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	CL (L/h)	$V_z$ (L)	$Ae_{0-24h}$ (%)	$CL_R$ (L/h)
本剤 4 mg 群	370±78.5	103±69.0	521±88.3	788±181	5.43±1.81	705±363	44.7±10.0	3.51±0.948
本剤 5 mg 群	471±76.1	74.7±31.5	636±114	917±226	5.74±1.31	575±148	45.3±6.84	3.70±0.925

平均値±標準偏差、12 例

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$  : 消失半減期、 $AUC_{0-24h}$  : 投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0-inf}$  : 血漿中濃度-時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、CL : 全身クリアランス、 $V_z$  : 終末相における分布容積、 $Ae_{0-24h}$  : 投与 24 時間後までの累積尿中ゾレドロン酸排泄率、 $CL_R$  : 腎クリアランス

薬力学的作用について、主な骨代謝マーカーの経時的推移は表 3 のとおりであり、骨吸収マーカー (血清 TRACP-5b、血清 NTX、尿中 NTX) は投与 15 日目、骨形成マーカー (血清インタクトオステオカルシン (i-OC)、血清 BAP、血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP)) は投与 3 カ月後から低下する傾向が認められ、それ以降はわずかに上昇する傾向が認められたが、投与 12 カ月後においても投与前値より低かった。

表3 骨代謝マーカーの経時的推移 (国内 AK156-I-1 試験)

骨代謝マーカー		投与群	投与前値 (投与1日目)	投与15日目	投与29日目	投与3カ月後	投与6カ月後	投与12カ月後
骨吸収 マーカー	血清TRACP-5b (mU/dL)	4 mg群	506.7±289.9	131.6±79.2	147.0±94.6	167.8±95.5	177.0±98.7 <sup>a)</sup>	210.7±100.4
		5 mg群	431.9±94.9	118.7±23.1	119.1±23.1	155.9±28.5	161.6±36.0	213.3±110.0
	血清NTX (nmolBCE/L)	4 mg群	23.78±14.03	12.58±4.16	12.18±4.21	13.38±6.40	14.77±4.54 <sup>a)</sup>	17.24±7.49
		5 mg群	19.97±4.35	11.36±1.24	11.04±2.04	10.53±2.52	12.65±3.37	13.82±3.95
尿中NTX (nmolBCE/mmolCr)	4 mg群	116.37±127.11	18.14±18.46	21.74±13.03	27.45±29.94	22.87±16.49 <sup>a)</sup>	38.14±27.20	
	5 mg群	74.53±24.45	11.51±5.15	12.03±7.36	16.58±5.16	17.27±9.19	32.04±15.56	
骨形成 マーカー	血清i-OC (ng/mL)	4 mg群	9.83±6.74	10.28±7.05	9.39±3.77	6.45±2.64	5.23±2.00 <sup>a)</sup>	6.08±2.25
		5 mg群	8.03±3.14	8.63±1.90	8.69±1.62	6.04±1.02	4.65±0.83	5.68±1.08
	血清BAP (µg/L)	4 mg群	19.32±12.68	19.64±13.93	21.33±17.46	10.83±6.55	10.47±6.86 <sup>a)</sup>	11.34±6.85
		5 mg群	14.95±6.25	13.54±4.65	14.21±6.00	9.03±2.03	8.20±2.09	8.93±3.86
	血清PINP (ng/mL)	4 mg群	65.81±53.41	70.58±56.52	60.02±45.32	18.68±16.10	18.60±13.83 <sup>a)</sup>	22.58±12.99
		5 mg群	55.47±18.46	55.42±18.66	45.58±12.66	13.63±3.10	15.05±4.21	18.49±7.68

平均値±標準偏差、12例

TRACP-5b: 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b, NTX: I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、i-OC: インタクトオステオカルシン、BAP: 骨型アルカリホスファターゼ、PINP: I型プロコラーゲン-N-プロペプチド

a) 11例

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、本剤 4 mg 群 83.3% (10/12 例) 及び 58.3% (7/12 例)、本剤 5 mg 群 100.0% (12/12 例) 及び 83.3% (10/12 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現が認められた有害事象及び副作用は、表 4 のとおりであった。

表4 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (国内AK156-I-1試験: 安全性解析対象集団)

	本剤4 mg群 (12例)		本剤5 mg群 (12例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	83.3 (10)	58.3 (7)	100.0 (12)	83.3 (10)
嘔吐	16.7 (2)	16.7 (2)	8.3 (1)	8.3 (1)
発熱	41.7 (5)	33.3 (4)	41.7 (5)	41.7 (5)
悪心	16.7 (2)	16.7 (2)	33.3 (4)	33.3 (4)
倦怠感	25.0 (3)	25.0 (3)	33.3 (4)	33.3 (4)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	33.3 (4)	33.3 (4)
好中球数増加	25.0 (3)	25.0 (3)	33.3 (4)	33.3 (4)
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	8.3 (1)
食欲減退	16.7 (2)	16.7 (2)	16.7 (2)	16.7 (2)
関節痛	33.3 (4)	33.3 (4)	33.3 (4)	33.3 (4)
頭痛	25.0 (3)	16.7 (2)	33.3 (4)	33.3 (4)
浮動性めまい	16.7 (2)	16.7 (2)	8.3 (1)	8.3 (1)
上気道の炎症	16.7 (2)	0 (0)	33.3 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.15.0)

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、本剤 4 mg 群の 1 例において血清アルブミンで補正した血清カルシウムが投与 3 日後に 7.5 mg/dL まで低下したが、投与 7 日後には無処置で正常値まで回復した。また、本剤 5 mg 群の 1 例において尿中 β<sub>2</sub> ミクログロブリンが投与 3 日後に基準値上限の 3 倍を超えた値を示したが、投与 28 日後には投与前値まで低下した。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## 6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1)

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした 1 試験 (国内 AK156-I-1 試験) 及び初回承認申請時に提出された国内外の悪性腫瘍骨転移患者を対象とした 4 試験 (国内 J001 試験、国内 1101 試験、海外 503 試験)

及び海外 506 試験) の計 5 試験の 86 例から得られた 1261 点の血漿中本薬濃度データ<sup>12)</sup>を用いて、母集団薬物動態 (PPK) 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM ver.7.1.2)。

PPK 解析対象集団は 86 例 (原発性骨粗鬆症患者: 女性 24 例、悪性腫瘍骨転移患者: 男性 31 例、女性 31 例) であり、ベースラインの患者の背景因子 (平均値±標準偏差、以下同様) は、年齢が原発性骨粗鬆症患者及び悪性腫瘍骨転移患者 (以下同順) で  $66.5 \pm 6.9$  歳及び  $58.0 \pm 11.7$  歳、体重が  $48.1 \pm 5.7$  及び  $71.7 \pm 17.5$  kg、CLcr が  $53.1 \pm 8.7$  及び  $86.8 \pm 26.1$  mL/min であった。基本モデルとして、中央コンパートメントからの消失過程を伴う 3-コンパートメントモデルが構築され、本薬の薬物動態に対する共変量の影響が検討された。

構築した基本モデルによる各個体のパラメータ推定値に対する共変量として、性別、年齢、体重、CLcr、疾患 (骨粗鬆症、悪性腫瘍骨転移)、人種 (日本人、日本人以外 (白人、黒人、その他)) がステップワイズ法により検討され、中央コンパートメントの分布容積に対する共変量として体重、全身クリアランス (CL) に対する共変量として CLcr が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、体重が 55 kg の患者と比較すると体重が 30 kg の患者では分布容積が 24%低下し、CLcr が 80 mL/min の患者と比較すると CLcr が 35 mL/min の患者では CL が 30%低下することが推定されたが、検討した範囲では、それぞれの分布容積の個体間変動 (27%) 及び CL の個体間変動 (36%) を上回らないものと推定された。

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は、国内外の薬物動態について、以下のように説明している。本剤について、外国人骨粗鬆症患者における薬物動態データは存在しないため、骨粗鬆症患者における国内外の薬物動態を直接比較することはできないが、本薬の既承認製剤の初回承認申請時に提出された悪性腫瘍骨転移患者を対象とした臨床試験において、国内外の薬物動態の比較がなされている。悪性腫瘍骨転移患者を対象に本薬 4 mg を 4 週間に 1 回最大 12 週間、15 分間かけて点滴静脈内投与した国内 1101 試験及び海外 503 試験において、初回投与時の  $C_{max}$  (平均値±標準偏差、以下同様) は  $426 \pm 101$  及び  $264 \pm 86$  ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  は  $576 \pm 130$  及び  $419 \pm 218$  ng·h/mL であり、外国人と比較して日本人で曝露量が高い傾向が認められた。初回承認申請時に提出された悪性腫瘍骨転移患者を対象とした臨床試験 (国内 1101 試験及び海外 503 試験) に加え、日本人悪性腫瘍骨転移患者を対象に本薬 2~8 mg を 3 週間に 1 回最大 12 週間、5 分間かけて点滴静脈内投与した国内 J001 試験も含めて体重で補正した薬物動態パラメータを比較した。その結果、見かけの全身クリアランスや累積尿中排泄率 (Ae) について日本人と外国人で大きな違いはなかったことから、体重の違い (国内 1101 試験:  $51.7 \pm 10.8$  kg、海外 503 試験:  $78.4 \pm 13.6$  kg) が薬物動態に影響を与えた可能性が示唆された。本薬は骨組織に移行後長期間にわたり滞留する一方、骨以外の組織へ移行した薬物は血漿中濃度の低下とともに速やかに消失されることから、本薬を静脈内投与後尿中排泄された以外の薬物は体内に残存し骨に移行していると考えられる。日本人 (国内 1101 試験及び J001 試験) と外国人 (海外 503 試験) における投与 24 時間後までの累積尿中排泄率 ( $Ae_{0-24h}$ ) と投与量から体内残存率 ( $Rt_{0-24h}$ ) を算出した結果、 $Rt_{0-24h}$  は日本人 ( $59.5 \pm 19.1\%$ ) と外国人 ( $61.0 \pm 14.6\%$ ) で大きな違いは認められなかった。したがって、本薬の標的臓器である骨組織への移行量に日本人と外国人で大きな違いはないと考える (「ゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL」に係る申請資料概要)。

<sup>12)</sup> 海外 503 試験における 16 mg 投与時の血漿中ゾレドロン酸濃度データを除く。

日本人骨粗鬆症患者を対象とした第 I 相単回投与試験 (AK156-I-1 試験) の成績と悪性腫瘍骨転移患者を対象とした国内 1101 試験の初回投与時の成績から、本薬 4 mg を投与したときの日本人における疾患間の薬物動態の類似性を検討した結果、骨粗鬆症患者及び悪性腫瘍骨転移患者の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が  $370 \pm 78.5$  及び  $426 \pm 101$  ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  が  $521 \pm 88.3$  及び  $577 \pm 130$  ng·h/mL、見かけの全身クリアランス<sup>13)</sup>( $CL_{app}$ ) が  $7.92 \pm 1.59$  及び  $7.36 \pm 2.11$  L/h、腎クリアランスが  $3.51 \pm 0.948$  及び  $2.62 \pm 1.30$  L/h、投与 24 時間後までの累積尿中排泄率 ( $Ae_{0-24h}$ ) が  $44.7 \pm 10.0$  及び  $34.9 \pm 12.9\%$  であり、血漿中本薬濃度推移及び薬物動態パラメータごとの個別値の分布からも日本人の骨粗鬆症患者と悪性腫瘍骨転移患者の疾患間における薬物動態に大きな違いは認められなかった。

なお、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内 AK156-I-1 試験及び初回承認申請時に提出された悪性腫瘍骨転移患者を対象とした国内外の 4 試験 (国内 J001 試験、国内 1101 試験、海外 503 試験及び海外 506 試験) の血漿中本薬濃度データを用いた PPK 解析の結果、疾患 (骨粗鬆症、悪性腫瘍骨転移) 及び人種 (日本人、日本人以外 (白人、黒人、その他)) は、薬物動態に影響を及ぼす共変量には該当しなかった (CTD5.3.3.5.1)。

以上より、国内外の悪性腫瘍骨転移患者における薬物動態に大きな違いはなく、日本人の骨粗鬆症患者と悪性腫瘍骨転移患者における疾患間の薬物動態も類似していることから、国内外の骨粗鬆症患者における薬物動態に大きな違いはないと考える。

機構は、外国人骨粗鬆症患者を対象とした薬物動態データはないことから、本剤の骨粗鬆症患者における国内外の薬物動態の類似性を判断することは困難と考えるが、既存のデータを含め、国内外の悪性腫瘍骨転移患者及び日本人骨粗鬆症患者における薬物動態の成績から、国内外の骨粗鬆症患者における薬物動態に大きな違いはないと推測した申請者の説明は受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内第 I 相単回投与試験 (AK156-I-1 試験)、国内第 III 相試験 (AK156-III-1 試験)、海外第 III 相試験 (H2301 試験) の成績が提出された。参考資料として海外臨床試験 14 試験 (0041、O2306、M2309、M2308、L2310、N2312、H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2409、H2407、HUS136 及び HUS121 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。

### 7.1 国内第 I 相単回投与試験 (CTD5.3.3.2.1 : AK156-I-1 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした第 I 相単回投与試験の成績については、「6.2.1 国内第 I 相単回投与試験」の項を参照。

### 7.2 国内第 III 相骨折抑制試験 (CTD5.3.5.1.1 : AK156-III-1 試験<2012 年 1 月~2015 年 1 月>)

日本人原発性骨粗鬆症患者 (目標被験者数 600 例、各群 300 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。主な選択基準は、仮登録時に第 4 胸椎~第 4 腰椎 (Th4~L4) に 1~4 個の椎体骨折を有し、原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) に準じ原発性骨粗鬆症と診断された 65 歳以上 89 歳以下の閉経後女性及び男性の患者で、以下の基準を満たす者とされた (副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤、抗 NFκB 活性化受容体リガンド (RANKL)

<sup>13)</sup>  $CL_{app}$  は投与量を  $AUC_{0-24h}$  で除して算出された ( $CL_{app} = \text{投与量} / AUC_{0-24h}$ )。

抗体製剤の治療歴がなく、治験薬投与開始前 8 週以内に選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン製剤、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤、ビタミン K 製剤、イプリフラボン製剤、エストロゲン製剤、蛋白同化ホルモン製剤の投与を受けておらず、治験薬投与開始前 2 年以内にビスホスホネート系薬剤の投与を受けていない者)。

本試験は、スクリーニング期 (約 4 週間～最大 12 週間) 及び治療期 (2 年間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 5 mg を 1 年に 1 回 2 年間、15 分以上かけて点滴静脈内投与とされた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム (610 mg/日)、ビタミン D<sub>3</sub> (400 IU/日) 及びマグネシウム (30 mg/日) が経口投与された (「XXXXXXXXXX」を 1 日 1 回夕食後に 4 錠)。

無作為割付けされ本剤が投与された 665 例 (プラセボ群 332 例、本剤群 333 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、プラセボ群 1 例 (すべての有効性評価データがない)、本剤群 3 例 (盲検性維持に抵触する行為のあった 3 例) を除く 661 例 (プラセボ群 331 例、本剤群 330 例) が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set (FAS)) とされ、FAS が主たる有効性の解析対象集団とされた。男性はプラセボ群に 19 例、本剤群に 21 例組み入れられた。治験中止例は 123 例で、その内訳はプラセボ群 48 例 (治験薬の投与が不適合と判断された患者<sup>14)</sup>19 例、被験者の都合 11 例、同意撤回 8 例、有害事象 6 例、効果不十分 3 例、その他 1 例)、本剤群 75 例 (同意撤回 25 例、治験薬の投与が不適合と判断された患者<sup>14)</sup>20 例、有害事象 15 例、被験者の都合 8 例、その他 4 例、プロトコル違反 2 例、効果不十分 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 Kaplan-Meier 推定法に基づく投与 24 カ月間の新規椎体骨折<sup>15)</sup>の累積発生率は表 5 及び図 1 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 5 Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折の累積発生率 (国内 AK156-III-1 試験: FAS)

投与群	評価例数	骨折発生例数	新規椎体骨折の累積発生率 (%)				ハザード比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]
			6 カ月目	12 カ月目	18 カ月目	24 カ月目	
プラセボ群	327 <sup>a)</sup>	29	1.8	3.1	8.3	9.7	0.35
本剤群	330	10	1.2	2.1	2.1	3.3	[0.17, 0.72] <sup>c)</sup>

a) 投与後の値がない 4 例を FAS から除外、b) 投与 24 カ月間における本剤群のプラセボ群に対する Cox 回帰によるハザード比、c) p=0.0029 (log-rank 検定、有意水準両側 5%)

<sup>14)</sup> 2 回目の治験薬投与 1 週間前の検査において、以下のいずれかの中止基準に該当した場合、治験薬の投与が不適合と判断された。  
①CLcr が 35mL/min 未満又は尿蛋白が 2+以上 (細菌尿を除く) の場合、②血清カルシウム値が 8.0 mg/dL 未満又は 11.0 mg/dL 超の場合、③抜歯等の顎骨への侵襲的な歯科治療を実施若しくは実施予定の場合、又は口腔内問診票での問診結果から治験薬の投与が不適合と判断された場合

<sup>15)</sup> 新規骨折はベースラインに既存骨折のなかった椎体で新たに骨折が発生した場合とされた。また、増悪骨折はベースラインに既に骨折していた椎体に骨折が発生した場合とされた。

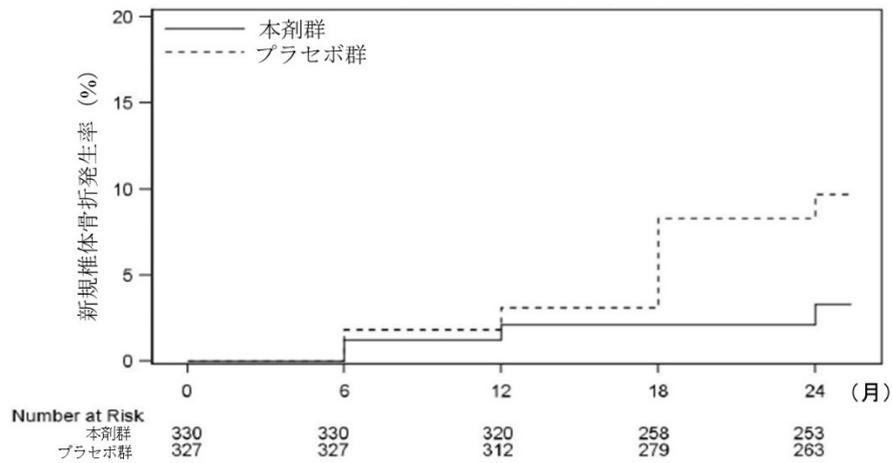


図1 新規椎体骨折発生率のKaplan-Meierプロット（国内AK156-III-1試験：FAS）

主な副次評価項目とされた Kaplan-Meier 推定法に基づく投与 24 カ月間における臨床骨折の累積発生率は表 6、ベースラインからの骨密度の変化率の推移は表 7 のとおりであった。

表6 Kaplan-Meier推定法に基づく投与24カ月間における臨床骨折の累積発生率（国内AK156-III-1試験：FAS）

評価項目	投与群	評価例数	骨折発生例数	累積発生 (%)	ハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
すべての臨床骨折 <sup>b)</sup>	プラセボ群	331	52	17.2	0.46 [0.29, 0.75]
	本剤群	330	24	8.2	
椎体骨折 <sup>c)</sup>	プラセボ群	331	17	5.6	0.30 [0.11, 0.82]
	本剤群	330	5	1.7	
非椎体骨折	プラセボ群	331	37	12.3	0.55 [0.32, 0.95]
	本剤群	330	20	6.9	

臨床骨折：被験者の訴え（臨床症状）があり、かつ治験担当医師が X 線フィルム上又は MRI 等で骨折を確認した場合  
a) Cox 回帰によるハザード比、b) 椎体骨折及び非椎体骨折を含む、c) 新規骨折及び増悪骨折を含む

表7 ベースラインからの骨密度の変化率 (%) の推移（国内AK156-III-1試験：FAS）

評価部位	投与群	投与6カ月後	投与12カ月後	投与24カ月後	最終評価時 <sup>a)</sup>
腰椎 (L2-L4)	プラセボ群	1.16±3.88 (159例)	0.21±4.32 (156例)	0.58±5.45 (138例)	0.46±5.38 (161例)
	本剤群	4.97±3.82 (142例)	6.32±4.18 (138例)	8.60±4.15 (107例)	7.84±4.23 (145例)
大腿骨頸部	プラセボ群	0.37±4.10 (226例)	0.82±4.55 (220例)	-0.44±4.94 (198例)	-0.25±5.06 (231例)
	本剤群	1.89±4.34 (222例)	3.02±4.47 (217例)	3.63±5.23 (172例)	3.54±5.12 (229例)
大腿骨近位部	プラセボ群	0.20±2.79 (226例)	0.14±3.05 (220例)	-0.73±4.00 (198例)	-0.73±3.88 (231例)
	本剤群	1.71±2.94 (221例)	2.48±3.09 (217例)	3.30±3.41 (172例)	3.11±3.31 (229例)

平均値±標準偏差

a) 最終評価時：投与24カ月後又は試験中止時

骨代謝マーカーの推移は、表 8 のとおりであった。

表8 骨代謝マーカーの推移 (国内 AK156-III-I 試験 : FAS)

骨代謝マーカー		投与群	ベースライン	投与4週後	投与12週後	投与6カ月後	投与12カ月後	投与24カ月後
骨吸収マーカー	血清CTX (ng/mL)	プラセボ群	0.41±0.18 (331例)	0.39±0.18 (330例)	0.38±0.18 (326例)	0.40±0.17 (323例)	0.41±0.17 (314例)	0.43±0.17 (284例)
		本剤群	0.40±0.19 (330例)	0.05±0.02 (326例)	0.08±0.05 (326例)	0.11±0.06 (323例)	0.15±0.07 (316例)	0.15±0.06 (257例)
	血清TRACP-5b (mU/dL)	プラセボ群	424.5±165.3 (331例)	413.8±165.6 (330例)	405.3±150.8 (326例)	410.0±154.7 (323例)	419.4±163.0 (314例)	449.0±164.0 (284例)
		本剤群	416.4±148.3 (330例)	153.0±46.1 (326例)	179.7±64.4 (326例)	198.1±69.4 (323例)	214.4±73.1 (316例)	235.8±80.5 (257例)
	尿中NTX (nmolBCE /mmolCr)	プラセボ群	56.8±25.6 (330例)	55.3±28.0 (330例)	53.4±26.3 (325例)	54.9±26.8 (322例)	54.1±25.4 (313例)	56.0±30.7 (284例)
		本剤群	56.7±25.8 (330例)	17.4±9.8 (326例)	20.0±10.8 (326例)	23.0±12.4 (323例)	25.8±12.2 (316例)	27.2±14.8 (257例)
骨形成マーカー	血清i-OC (ng/mL)	プラセボ群	8.9±2.9 (331例)	8.8±2.8 (330例)	8.5±2.5 (326例)	8.4±2.5 (323例)	8.6±2.7 (314例)	9.1±2.7 (284例)
		本剤群	8.7±2.7 (330例)	8.0±2.5 (326例)	5.6±1.5 (326例)	5.1±1.3 (323例)	5.2±1.4 (316例)	5.3±1.3 (257例)
	血清BAP (µg/L)	プラセボ群	16.8±6.0 (331例)	16.3±5.9 (330例)	15.5±5.5 (326例)	15.1±5.1 (323例)	15.0±5.2 (314例)	16.1±6.0 (284例)
		本剤群	17.0±6.5 (330例)	15.5±5.6 (326例)	10.2±3.6 (326例)	9.2±2.9 (323例)	9.5±2.5 (316例)	9.7±2.8 (257例)
	血清PINP (ng/mL)	プラセボ群	47.1±20.4 (331例)	43.8±19.0 (330例)	41.9±20.6 (326例)	42.5±18.4 (323例)	43.7±19.6 (314例)	47.3±19.7 (284例)
		本剤群	47.2±20.8 (330例)	35.4±13.6 (326例)	16.3±7.1 (325例)	16.9±7.1 (323例)	19.5±6.2 (316例)	19.8±7.0 (257例)

平均値±標準偏差

CTX : 1型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、TRACP-5b : 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b、NTX : 1型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、i-OC : インタクトオステオカルシン、BAP : 骨型アルカリホスファターゼ、PINP : 1型プロコラーゲン-N-プロペプチド

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 92.2% (306/332 例) 及び 12.0% (40/332 例)、本剤群 94.6% (315/333 例) 及び 59.2% (197/333 例) であった。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表9のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (国内AK156-III-I試験 : 安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (332例)		本剤群 (333例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	92.2 (306)	12.0 (40)	94.6 (315)	59.2 (197)
発熱	3.3 (11)	2.7 (9)	39.3 (131)	39.3 (131)
鼻咽頭炎	27.1 (90)	0 (0)	34.8 (116)	0 (0)
関節痛	7.2 (24)	0.3 (1)	16.2 (54)	10.8 (36)
変形性関節症	11.7 (39)	0 (0)	13.2 (44)	0 (0)
筋肉痛	1.8 (6)	0 (0)	10.8 (36)	8.1 (27)
湿疹	7.2 (24)	0.3 (1)	9.3 (31)	0.6 (2)
便秘	8.7 (29)	0.6 (2)	9.0 (30)	0.3 (1)
倦怠感	3.0 (10)	1.8 (6)	9.0 (30)	7.8 (26)
転倒	8.7 (29)	0 (0)	8.7 (29)	0 (0)
関節周囲炎	6.3 (21)	0 (0)	8.7 (29)	0 (0)
挫傷	13.0 (43)	0 (0)	8.4 (28)	0 (0)
頭痛	3.9 (13)	0.9 (3)	7.5 (25)	6.0 (20)
血中カルシウム減少	0.6 (2)	0 (0)	7.2 (24)	6.3 (21)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	0 (0)	6.9 (23)	6.9 (23)
背部痛	5.4 (18)	0 (0)	6.3 (21)	0.9 (3)
上気道の炎症	5.4 (18)	0 (0)	6.3 (21)	0 (0)
尿中蛋白陽性	1.2 (4)	0.6 (2)	6.3 (21)	4.2 (14)
接触性皮膚炎	4.8 (16)	0 (0)	5.4 (18)	0 (0)
変形性脊椎症	4.2 (14)	0 (0)	5.1 (17)	0 (0)
高血圧	5.4 (18)	0 (0)	3.0 (10)	0 (0)
歯周炎	7.5 (25)	0.3 (1)	2.7 (9)	0 (0)
下痢	5.1 (17)	0.6 (2)	2.7 (9)	0.6 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.1)

死亡例はプラセボ群に3例（膵癌、心不全、脳出血）、本剤群に2例（心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症）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。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.3%（44/332 例）、本剤群 17.4%（58/333 例）であった。プラセボ群の44例に発現した重篤な有害事象は、白内障手術4例、変形性関節症、胃癌、脳梗塞、脳出血、ラクナ梗塞が各2例、腸炎/蜂巣炎/血栓性静脈炎、腸閉塞/腸ポリプ切除/ウイルス性腸炎、白内障手術/糖尿病網膜症、急性心筋梗塞/冠動脈狭窄、股関節形成/帯状疱疹、気管支肺アスペルギルス症/気胸、大腸ポリプ/誤嚥性肺炎、膀胱癌、胆道感染、メレナ、貧血、関節障害、硬膜下血腫、心房細動、膝関節形成、帯状疱疹、正常圧水頭症、一過性脳虚血発作、肩回旋筋腱板症候群、創傷、白内障、滑液嚢腫、挫傷、内固定除去、黄斑線維症、出血性胃潰瘍、頭蓋内動脈瘤、乳癌、膵癌、心不全が各1例であった。本剤群の58例に発現した重篤な有害事象は、白内障手術6例、結腸癌3例、胃癌2例、便秘/末梢動脈閉塞性疾患/狭心症/腎機能障害/腸炎、変形性関節症/心房細動/膝関節形成、心房細動/腸閉塞、大腸ポリプ/腸閉塞、狭心症/脳梗塞、特発性蕁麻疹/肝膿瘍、胃癌/末梢神経麻痺、脳梗塞/肺の悪性新生物、白内障/眼瞼下垂、変形性脊椎症/筋萎縮性側索硬化症、椎間板炎、形質細胞性骨髄腫、鼠径ヘルニア、痔核手術、くも膜下出血、卵巣癌、肺塞栓症、頸動脈狭窄、内固定除去、非ホジキンリンパ腫、リウマチ性多発筋痛、胃潰瘍、挫傷、胃腸出血、肺腺癌、脳梗塞、出血性腸憩室、視床出血、貧血、虚血性大腸炎、肺炎、急性胆管炎、正常圧水頭症、回転性めまい、頭位性回転性めまい、皮膚潰瘍、急性心筋梗塞、転倒、ウイルス性胃腸炎、蜂巣炎、狭心症、子宮頸部癌、良性前立腺肥大症、頭部損傷、インフルエンザウイルス検査陽性、細菌性腸炎、心筋梗塞が各1例であった。重篤な有害事象のうちプラセボ群の1例（心房細動）、本剤群の1例（肺炎）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に6例（心不全、腹部不快感/悪心/無力症/悪寒/発熱/食欲減退/浮動性めまい/傾眠、背部痛、子宮頸部癌、膵癌、脳出血）、本剤群に12例（齲歯2例、歯周病、椎間板炎、歯周炎、頭部損傷、結腸癌、胃癌、形質細胞性骨髄腫、筋萎縮性側索硬化症、頸動脈狭窄、アルツハイマー型認知症、各1例）認められ、このうちプラセボ群の1例（腹部不快感/悪心/無力症/悪寒/発熱/食欲減退/浮動性めまい/傾眠）は副作用と判断された。

臨床検査値、心電図所見及びバイタルサイン（血圧、脈拍数）について、臨床上一問題となるような変動は認められなかった。

### 7.3 海外第III相骨折抑制試験（CTD5.3.5.1.2：H2301試験＜2002年1月～2006年6月＞）

外国人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数約7400例（Stratum I：3114例以上、Stratum II：4286例以下）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。主な選択基準は、2個以上の軽度又は1個以上の中等度の椎体骨折を有し、かつ大腿骨頸部の骨密度のTスコアが-1.5以下、又は椎体骨折の有無にかかわらず大腿骨頸部の骨密度のTスコアが-2.5以下である65歳以上89歳以下の閉経後骨粗鬆症患者であり、以下の基準を満たす者とされた（無作為化前にビスホスホネート系薬剤の使用歴のある場合は使用歴に応じた休薬期間<sup>16)</sup>を満たした者、過去のPTH製剤の投与が1週間以下で休薬期間が6カ月を超える者、組入れ前6カ月間に蛋白同化ホルモン製剤の投与を受けていない者、組入れ前1年間にコルチコステロイドの投与を受けていな

<sup>16)</sup> ビスホスホネート系薬剤の使用歴のある場合、経口剤については、使用歴が2週間以下の場合は2カ月以上の休薬期間、使用歴が2週間超8週間以下の場合は6カ月以上の休薬期間、使用歴が8週間超48週間未満の場合は1年以上の休薬期間、使用歴が48週間以上の場合は2年以上の休薬期間、静注剤については、使用歴にかかわらず2年以上の休薬期間を満たすこととされた。

い者)。なお、無作為割付け時にカルシウム及びビタミン D のみの治療が実施されていた被験者<sup>17)</sup>は Stratum I に組み入れられ、ビスホスホネート系薬剤以外の骨粗鬆症薬<sup>18)</sup>が実施されていた被験者は Stratum II に組み入れられた。Stratum II ではビスホスホネート系薬剤以外の骨粗鬆症治療薬 1 剤は併用可能とされた。

本試験は、スクリーニング期（最大 2 カ月間）、治療期（3 年間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 5 mg を 1 年に 1 回 3 年間、15 分以上かけて点滴静脈内投与とされた。なお、治験期間を通じて、基礎治療薬としてカルシウム（1000～1500 mg/日）及びビタミン D（400～1200 IU/日）が経口投与された。

無作為割付けされた 7765 例のうち 29 例<sup>19)</sup>を除いた 7736 例（プラセボ群 3861 例（うち日本人 12 例）、本剤群 3875 例（うち日本人 9 例）（Stratum I: プラセボ群 3039 例（うち日本人 12 例）、本剤群 3045 例（うち日本人 7 例）、Stratum II: プラセボ群 822 例（うち日本人 0 例）、本剤群 830 例（うち日本人 2 例））が Intent to treat (ITT) 集団とされ、ITT 集団のうち、各年の来院時に椎体骨折評価が可能な 1 つ以上の椎体を有する Stratum I の被験者 5675 例（プラセボ群 2853 例、本剤群 2822 例）が Modified ITT (mITT) 集団とされた。主要評価項目である新規椎体骨折発生率及び新規大腿骨近位部骨折の累積発生率について、新規椎体骨折発生率の解析は mITT 集団、新規大腿骨近位部骨折の累積発生率の解析は ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。ITT 集団 7736 例のうち、治験薬を未投与の 22 例を除く 7714 例（プラセボ群 3852 例、本剤群 3862 例）が安全性解析対象集団とされた。投与中止例は 1219 例であり、その内訳はプラセボ群 592 例（同意撤回 284 例、死亡 112 例、追跡不能 75 例、有害事象 70 例、被験者の都合 22 例、プロトコル違反 15 例、効果不十分 7 例、検査値異常 5 例、その他 2 例）、本剤群 627 例（同意撤回 297 例、死亡 130 例、追跡不能 82 例、有害事象 80 例、被験者の都合 19 例、プロトコル違反 11 例、検査値異常 4 例、効果不十分 2 例、その他 2 例）であった。

有効性について、中間解析が 3 回実施され、3 回目の中間解析（2006 年 3 月 31 日付けのカットオフデータでの解析）が検証的な最終解析とされた。検証的な最終解析において、主要評価項目とされた mITT 集団における投与 36 カ月間の新規椎体骨折<sup>15)</sup>発生率は、プラセボ群 12.8%（300/2352 例）、本剤群 3.9%（87/2260 例）であり（表 10）、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された<sup>20)</sup>（有意水準は O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき両側 4.96%）。また、全被験者が 36 カ月の来院を完了した時点での相対リスク [95%信頼区間] は 0.30 [0.24, 0.38] であり、最終的な有効性解析とされた 3 回目の中間解析結果と同様であった。

17) ビスホスホネート系薬剤以外の骨粗鬆症薬による治療を行っている場合でも、治療歴が 4 週間未満の場合は 1 カ月間の休薬期間、4 週間以上 12 週間以下の場合は 3 カ月間の休薬期間、12 週間超 26 週間未満の場合は 6 カ月間の休薬期間、26 週間以上の場合は 1 年間の休薬期間が確認されれば、Stratum I に組み入れられた。

18) ビスホスホネート系薬剤以外の骨粗鬆症治療薬として、ホルモン補充療法、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン、チボロン、タモキシフェン、デヒドロエピアンドロステロン、イブリフラボン、メドロキシプロゲステロン等が併用可能とされた。

19) 同意取得やデータ収集に関して信頼性に問題があることが確認された医療機関 1 施設の被験者 29 例が除外された。

20) 1 回目の中間解析（投与 12 カ月後における Stratum I のすべての被験者の新規椎体骨折に対する解析）は無効中止を目的としたことから有意水準は調整されず、早期有効中止を目的とした 2 回目（投与 24 カ月後解析）と 3 回目の中間解析において、O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき検定の多重性が調整された。2 回目の中間解析において、2 つの主要評価項目のいずれも統計学的有意差が示されたが、包括的に試験成績を評価するために試験が継続され、米国及び欧州規制当局と合意のもと、3 回目の中間解析が本試験の有効性に関する検証的な解析とされた。なお、有意水準の調整をせず、すべての被験者が 36 カ月の来院を完了した時点（2006 年 6 月 15 日）までに得られた全データによる最終解析も行われた。

表10 検証的な最終解析（3回目の中間解析）における投与36カ月間の新規椎体骨折発生率（海外H2301試験：mITT集団）

投与群	骨折発生率 (%)	相対リスク [95%信頼区間]
プラセボ群	12.8 (300/2352)	0.30 [0.24, 0.38] <sup>a)</sup>
本剤群	3.9 (87/2260)	

骨折発生率% (骨折発生例数/評価例数)

a) p<0.0001 (尤度比検定、有意水準両側4.96%、閉手順により検定の多重性が調整され、新規椎体骨折の検定で統計的な有意差が認められた場合に、新規大腿骨近位部骨折の解析を実施するとされた)

主要評価項目とされた ITT 集団における Kaplan-Meier 推定法に基づく投与 36 カ月間の新規大腿骨近位部骨折の累積発生率は表 11 及び図 2 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された (有意水準は O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき両側 4.06%)。

表11 検証的な最終解析（3回目の中間解析）におけるKaplan-Meier推定法に基づく投与36カ月間の新規大腿骨近位部骨折の累積発生率（海外H2301試験：ITT集団）

投与群	評価例数	骨折発生例数	累積発生率 (%)	ハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
プラセボ群	3861	87	2.5	0.60 [0.43, 0.85] <sup>b)</sup>
本剤群	3875	52	1.5	

a) Cox回帰によるハザード比、b) p=0.0032 (Stratumで層別した層別log-rank検定、有意水準両側4.06%、閉手順により検定の多重性が調整され、新規椎体骨折の検定で統計的な有意差が認められた場合に、新規大腿骨近位部骨折の解析を実施するとされた)

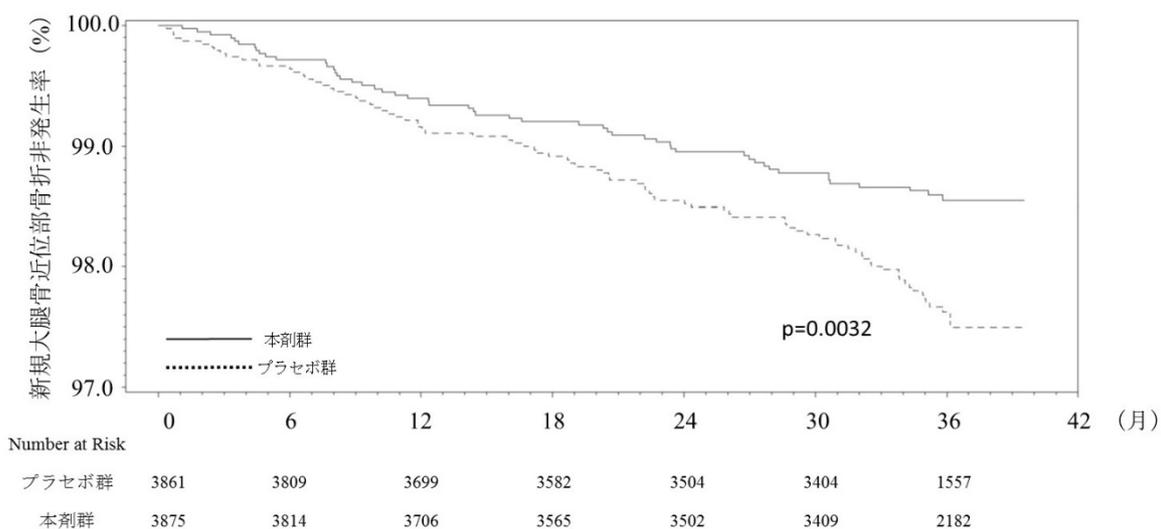


図2 新規大腿骨近位部骨折のKaplan-Meier曲線（検証的な最終解析（3回目の中間解析）、海外H2301試験：ITT集団）

骨吸収マーカーの推移について、プラセボ群及び本剤群の血清 CTX（平均値±標準偏差）は、ベースラインでは  $0.42 \pm 0.02$  及び  $0.39 \pm 0.02$  ng/mL、投与 12 カ月では  $0.41 \pm 0.01$  及び  $0.16 \pm 0.01$  ng/mL、投与 24 カ月では  $0.44 \pm 0.02$  及び  $0.18 \pm 0.01$  ng/mL、投与 36 カ月では  $0.45 \pm 0.02$  及び  $0.20 \pm 0.01$  ng/mL であった。

なお、本試験に組み入れられた日本人被験者 21 例（プラセボ群 12 例、本剤群 9 例（Stratum I：プラセボ群 12 例、本剤群 7 例、Stratum II：プラセボ群 0 例、本剤群 2 例））について、試験期間を通じて、いずれの投与群においても新規椎体骨折及び新規大腿骨近位部骨折の発生は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群 95.5% (3688/3862 例) 及び 45.3% (1749/3862 例)、プラセボ群 93.9% (3616/3852 例) 及び 17.1% (660/3852 例) であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表12 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（海外H2301試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (3852例)		本剤群 (3862例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	93.9 (3616)	17.1 (660)	95.5 (3688)	45.3 (1749)
背部痛	25.1 (965)	0.9 (35)	24.3 (938)	3.1 (118)
関節痛	20.4 (785)	1.4 (52)	23.7 (917)	6.8 (261)
発熱	4.6 (176)	2.0 (78)	17.9 (693)	16.0 (617)
高血圧	12.4 (477)	0.2 (9)	12.7 (492)	0.3 (11)
頭痛	8.0 (308)	1.9 (73)	12.4 (477)	6.5 (250)
尿路感染	11.7 (451)	0.1 (5)	12.1 (468)	0.1 (3)
筋肉痛	3.8 (146)	1.6 (62)	11.8 (457)	9.4 (363)
四肢痛	9.9 (383)	0.6 (21)	11.3 (437)	1.7 (67)
鼻咽頭炎	11.0 (424)	0.2 (6)	11.2 (433)	0.4 (17)
インフルエンザ	8.9 (343)	0.1 (5)	9.5 (365)	0.8 (29)
変形性関節症	9.7 (374)	0.1 (2)	9.1 (351)	0.1 (3)
インフルエンザ様疾患	2.7 (103)	1.5 (59)	8.8 (341)	7.8 (301)
悪心	5.2 (199)	1.2 (46)	8.5 (330)	4.5 (173)
筋骨格痛	5.9 (229)	0.1 (2)	7.7 (296)	0.2 (9)
浮動性めまい	6.6 (255)	0.9 (33)	7.6 (294)	1.6 (61)
便秘	7.6 (294)	0.5 (19)	7.4 (285)	0.3 (12)
気管支炎	8.1 (313)	0.1 (2)	7.3 (283)	0.0 (1)
白内障	5.8 (222)	0 (0)	6.3 (244)	0 (0)
下痢	5.6 (215)	0.5 (18)	6.0 (232)	1.1 (41)
疲労	3.5 (135)	1.4 (53)	5.4 (209)	3.0 (115)
骨痛	1.6 (63)	1.0 (40)	5.3 (206)	4.5 (172)
悪寒	1.0 (38)	0.7 (28)	5.3 (206)	4.8 (187)
無力症	2.9 (111)	0.8 (31)	5.0 (194)	2.7 (103)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.1)

死亡例はプラセボ群に 112 例、本剤群に 130 例認められ、そのうち本剤群の 1 例（膀胱癌）は副作用と判断された。いずれかの投与群で 0.1%以上（4 例以上）に認められた死因は、脳血管発作（プラセボ群 5 例、本剤群 13 例）、心肺停止（プラセボ群 2 例、本剤群 9 例）、死亡（プラセボ群 8 例、本剤群 9 例）、急性心筋梗塞（プラセボ群 1 例、本剤群 7 例）、心筋梗塞（プラセボ群 7 例、本剤群 7 例）、心不全（プラセボ群 8 例、本剤群 6 例）、心停止（プラセボ群 7 例、本剤群 4 例）、肺炎（プラセボ群 1 例、本剤群 4 例）、肺塞栓症（プラセボ群 3 例、本剤群 4 例）、敗血症（プラセボ群 4 例、本剤群 3 例）及び呼吸不全（プラセボ群 4 例、本剤群 1 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 30.1% (1158/3852 例)、本剤群 29.2% (1126/3862 例) であり、そのうちプラセボ群の 16 例（脊椎圧迫骨折 2 例、意識消失、腎不全/尿路感染、股関節部骨折、骨炎、蛋白尿、歯肉腫脹、局所腫脹、大腿骨骨折、発熱/血液量減少性ショック、乳癌、失神、気管支炎、高血圧/腎不全、肺の悪性新生物、各 1 例）、本剤群の 31 例（膀胱癌 2 例、徐脈性不整脈、失神、薬物過敏症、大葉性肺炎、幻覚/筋炎/横紋筋融解症、発熱/頭痛/筋肉痛、背部痛/浮動性めまい、開口障害、筋骨格痛/悪寒/発熱/無力症、虚血性脳卒中、高熱、腎嚢胞、肝酵素上昇、緑内障、関節痛/発熱、急性膵炎、口の錯感覚/洞性頻脈、大腿骨骨折、筋肉痛、疼痛、関節痛/高熱、甲状腺髄様癌、乳頭様甲状腺癌、背部痛/浮動性めまい/発熱/頭痛/筋肉痛/悪心/頸部痛/嘔吐/気道感染、発熱、慢性閉塞性肺疾患/インフルエンザ、有害事象、疼痛/無力症、腎クレアチニン・クリアランス減少、各 1 例）は副作用と判断された。

いずれかの投与群で 0.5%以上に発現した重篤な有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表13 いずれかの投与群で0.5%以上に発現した重篤な有害事象の発現状況  
(海外H2301試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)
すべての重篤な事象	30.1 (1158)	29.2 (1126)
肺炎	1.4 (55)	1.3 (51)
心房細動	0.5 (20)	1.3 (50)
変形性関節症	1.3 (50)	1.2 (47)
脳血管発作	0.9 (34)	1.0 (39)
心筋梗塞	0.9 (36)	0.9 (36)
乳癌	0.7 (27)	0.6 (22)
股関節部骨折	1.3 (49)	0.8 (31)
基底細胞癌	0.4 (14)	0.8 (30)
狭心症	0.8 (31)	0.7 (28)
白内障	0.6 (23)	0.7 (25)
貧血	0.3 (11)	0.6 (23)
心不全	0.5 (18)	0.6 (23)
腹痛	0.4 (15)	0.5 (21)
うっ血性心不全	0.3 (13)	0.5 (21)
高血圧	0.6 (22)	0.5 (21)
尿路感染	0.4 (17)	0.5 (21)
関節痛	0.5 (20)	0.5 (19)
背部痛	0.9 (33)	0.5 (19)
大腿骨骨折	0.8 (32)	0.5 (19)
慢性閉塞性肺疾患	0.7 (27)	0.5 (18)
呼吸困難	0.7 (25)	0.5 (19)
胆石症	0.5 (20)	0.4 (16)
手首関節骨折	0.6 (23)	0.4 (14)
上腕骨骨折	0.5 (20)	0.2 (7)
失神	0.5 (19)	0.5 (21)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.1)

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.9% (187/3852 例)、本剤群 5.4% (209/3862 例) であり、そのうちプラセボ群の 16 例 (腎クレアチニン・クリアランス減少 6 例、腎不全 3 例、腎機能障害 3 例、硬膜炎、股関節部骨折、熱感/倦怠感、肺の悪性新生物)、本剤群の 30 例 (腎クレアチニン・クリアランス減少 6 例、ぶどう膜炎 3 例、四肢痛 2 例、インフルエンザ様疾患 2 例、関節痛 2 例、薬物過敏症、潮紅/低血圧、下痢/嘔吐/関節腫脹/神経痛、関節痛/疲労/発熱/頭痛/眼刺激/筋肉痛/悪心/意識レベルの低下/傾眠/回転性めまい、悪寒/悪心/疲労、開口障害、筋骨格痛/悪寒/発熱/無力症、肝酵素上昇、筋肉痛、紅斑、洞性頻脈、事象不明、骨痛/悪寒/疲労/多汗症/頭痛、悪寒/頭痛/悪心、疼痛/無力症、各 1 例) は副作用と判断された。いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した投与中止に至った有害事象の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表14 いずれかの投与群で0.1%以上に発現した投与中止に至った有害事象の発現状況  
(海外H2301試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)
すべての投与中止に至った有害事象	4.9 (187)	5.4 (209)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0.4 (15)	0.5 (18)
脳血管発作	0.1 (5)	0.3 (13)
腎機能障害	0.2 (7)	0.2 (7)
急性心筋梗塞	0.0 (1)	0.2 (6)
乳癌	0.1 (2)	0.2 (6)
死亡	0.1 (5)	0.2 (6)
心停止	0.2 (6)	0.1 (5)
認知症	0.1 (4)	0.1 (5)
関節痛	0 (0)	0.1 (4)
心不全	0.1 (4)	0.1 (4)
うっ血性心不全	0.0 (1)	0.1 (4)
心肺停止	0.0 (1)	0.1 (4)
悪寒	0 (0)	0.1 (4)
腎不全	0.2 (7)	0.1 (4)
心筋梗塞	0.2 (7)	0.1 (3)
背部痛	0.1 (5)	0.0 (1)
肺の悪性新生物	0.1 (4)	0.0 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.1)

臨床検査値、心電図所見及びバイタルサイン（血圧、脈拍数）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。

日本人集団について、有害事象はプラセボ群で 10 例、本剤群で 9 例に認められ、このうち本剤群の 3 例（悪寒/疼痛、インフルエンザ様疾患、冷感）は副作用と判断された。重篤な有害事象はプラセボ群の 3 例（下垂体肥大/回転性めまい、迷路炎、変形性関節症）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相骨折抑制試験（AK156-III-1 試験）において、主要評価項目とされた Kaplan-Meier 推定法に基づく投与 24 カ月間の新規椎体骨折の累積発生率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 5）。

機構は、国内 AK156-III-1 試験において本剤の 2 年を超えた投与にわたる長期投与時の有効性が検討されていないことから、本剤の長期投与時の有効性について説明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。日本人においては 2 年を超えた投与にわたる長期投与時の有効性が検討されていないが、海外第 III 相骨折抑制試験（H2301 試験）及びそれに続く延長試験（H2301E1 試験<sup>21)</sup>、H2301E2 試験<sup>22)</sup>）において、本剤が最大 9 年間継続投与されていることから、国内 AK156-III-1 試験と海外 H2301 試験における患者背景及び有効性の類似性を検討した。国内 AK156-III-1 試験では、閉経後女性と男性の原発性骨粗鬆症患者が含まれていることから、国内 AK156-III-1 試験の閉経後女性患者と、閉経後女性患者を対象にした海外 H2301 試験のうち、国内 AK156-III-1 試験と投与条件が類似している骨粗鬆症薬を併用していない Stratum I の集団の結果を比較検討した。

<sup>21)</sup> 海外第 III 相骨折抑制試験（H2301 試験）を完了した閉経後骨粗鬆症（本剤/プラセボ群 617 例、本剤継続群 616 例、プラセボ/本剤群 1223 例）を対象にプラセボ又は本剤 5mg を 1 年に 1 回 3 年間、15 分以上かけて点滴静脈内投与とされたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

<sup>22)</sup> 海外第 III 相骨折抑制試験の延長試験（H2301E1 試験）で本剤継続群に割り付けられ、当該試験を完了した閉経後骨粗鬆症（本剤/プラセボ群 95 例、本剤継続群 95 例）を対象にプラセボ又は本剤 5mg を 1 年に 1 回 3 年間、15 分以上かけて点滴静脈内投与とされたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

国内 AK156-III-1 試験と海外 H2301 試験におけるベースラインの患者背景は表 15 のとおりであった。国内 AK156-III-1 試験では、海外 H2301 試験と比較して BMI、腰椎 (L1-L4) 骨密度、既存椎体骨折数が「0」の被験者の割合が低い傾向であった。

表 15 国内AK156-III-1試験の閉経後女性患者と海外H2301試験のStratum Iの集団におけるベースラインの患者背景

患者背景		国内AK156-III-1試験 (閉経後女性患者)		海外H2301試験 (Stratum I)	
		プラセボ群 (312例)	本剤群 (309例)	プラセボ群 (2853例)	本剤群 (2822例)
年齢 (歳)		74.2±5.4	73.8±5.3	73.1±5.4	73.0±5.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		23.3±3.5	23.4±3.3	25.5±4.3 <sup>e)</sup>	25.2±4.2 <sup>f)</sup>
骨密度	腰椎 (L1-L4) (g/cm <sup>2</sup> )	0.651±0.089 <sup>a)</sup>	0.658±0.091 <sup>b)</sup>	0.817±0.149 <sup>e)</sup>	0.809±0.132 <sup>h)</sup>
	大腿骨頸部 (g/cm <sup>2</sup> )	0.524±0.076 <sup>c)</sup>	0.522±0.078 <sup>d)</sup>	0.531±0.063 <sup>i)</sup>	0.532±0.062 <sup>j)</sup>
	大腿骨近位部 (g/cm <sup>2</sup> )	0.653±0.088 <sup>c)</sup>	0.643±0.095 <sup>d)</sup>	0.646±0.090 <sup>i)</sup>	0.646±0.088 <sup>j)</sup>
既存椎体骨折数	0	34 (10.9%)	26 (8.4%)	1038 (36.4%)	1070 (37.9%)
	1	150 (48.1%)	157 (50.8%)	815 (28.6%)	807 (28.6%)
	2以上	128 (41.0%)	126 (40.8%)	1000 (35.1%)	945 (33.5%)

平均値±標準偏差、試験前の椎体骨折数：該当例数 (割合)

国内 AK156-III-1 試験：FAS、海外 H2301 試験：mITT 集団

a) 158 例、b) 137 例、c) 221 例、d) 214 例、e) 2849 例、f) 2815 例、g) 178 例、h) 189 例、i) 2842 例、j) 2803 例

国内 AK156-III-1 試験の閉経後女性患者と海外 H2301 試験の Stratum I の集団における新規椎体骨折発生率について、24 カ月間での本剤群のプラセボ群に対する相対リスクはともに約 0.3 と類似していた (表 16)。両試験間で違いが認められたベースラインにおける患者背景における有効性への影響について、患者背景別に国内外の新規椎体骨折発生率を投与 24 カ月間の成績で比較した結果は表 16 のとおりであった。国内 AK156-III-1 試験の BMI が 19 kg/m<sup>2</sup> 未満のサブグループでは、新規椎体骨折発生率はプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、症例数が少なかったことが影響していると考えられた。その他、BMI、腰椎 (L1-L4) 骨密度、既存椎体骨折数のサブグループ別の新規椎体骨折発生率は、国内 AK156-III-1 試験の BMI が 19 kg/m<sup>2</sup> 未満のサブグループについては、該当例数が少なかったことから評価に限界があると考え、両試験ともにプラセボ群と比較して本剤群で新規椎体骨折発生率は低かった。

表 16 患者背景別の投与 24 カ月間の新規椎体骨折発生率 (国内 AK156-III-1 試験：FAS、海外 H2301 試験<sup>a)</sup>：mITT 集団)

患者背景		国内AK156-III-1試験 (閉経後女性患者)			海外H2301試験 (Stratum I)		
		プラセボ群	本剤群	相対リスク [95%信頼区間]	プラセボ群	本剤群	相対リスク [95%信頼区間]
全体		8.8 (27/308)	2.9 (9/309)	0.33 [0.16, 0.69]	7.7 (220/2853)	2.2 (63/2822)	0.29 [0.22, 0.38]
BMI <sup>b)</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	19未満	7.7 (2/26)	12.5 (3/24)	1.63 [0.30, 8.90]	10.3 (13/126)	1.35 (2/148)	0.13 [0.03, 0.57]
	19~25	9.0 (18/201)	2.0 (4/198)	0.23 [0.08, 0.65]	6.6 (85/1285)	2.4 (32/1320)	0.37 [0.25, 0.55]
	25超	8.6 (7/81)	2.3 (2/87)	0.27 [0.06, 1.24]	8.5 (122/1438)	2.2 (29/1347)	0.25 [0.17, 0.38]
腰椎 (L1-L4) 骨密度 <sup>c)</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	中央値未満	7.4 (6/81)	4.7 (3/64)	0.63 [0.16, 2.43]	6.1 (5/82)	0 (0/89)	—
	中央値以上	6.7 (5/75)	2.7 (2/73)	0.41 [0.08, 2.05]	7.1 (6/85)	0 (0/83)	—
既存椎体骨折数	0	5.9 (2/34)	0 (0/26)	—	4.4 (46/1038)	1.0 (11/1070)	0.23 [0.12, 0.45]
	1	4.8 (7/147)	3.2 (5/157)	0.67 [0.22, 2.06]	4.9 (40/815)	1.7 (14/807)	0.35 [0.19, 0.64]
	2以上	14.2 (18/127)	3.2 (4/126)	0.22 [0.08, 0.64]	13.4 (134/1000)	4.0 (38/945)	0.30 [0.21, 0.43]

新規椎体骨折発生率% (骨折発生例数/評価例数)、—：算出せず

a) 全被験者が 36 カ月の来院を完了した最終解析

b) 海外 H2301 試験のプラセボ群 4 例、本剤群 7 例欠測

c) 国内 AK156-III-1 試験の腰椎 (L1-L4) 骨密度の中央値：0.659 g/cm<sup>2</sup>、海外 H2301 試験の腰椎 (L1-L4) 骨密度の中央値：0.811 g/cm<sup>2</sup>

以上より、国内 AK156-III-1 試験の投与 24 カ月間の新規椎体骨折抑制効果は海外 H2301 試験の投与 24 カ月間の結果と同程度であった。

長期投与時の有効性について、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外 H2301 試験成績において、新規椎体骨折の相対リスク [95%信頼区間] は投与 24 カ月間で 0.29 [0.22, 0.38]、投与 36 カ月間で 0.30 [0.24, 0.38] と、投与 24 カ月間と投与 36 カ月間で大きな違いはなかった。

海外 H2301 試験の延長試験について、海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>では海外 H2301 試験で本剤を 3 年間投与された被験者に対し、本剤を 3 年間継続投与された群 (本剤継続群) とプラセボを 3 年間投与された群 (本剤/プラセボ群) で有効性が検討された。その結果、海外 H2301E1 試験の試験開始時 (海外 H2301 試験開始から投与 3 年後) から最終評価時 (海外 H2301 試験開始から投与 6 年後) までの新規椎体骨折発生率は本剤/プラセボ群 6.2% (30/486 例)、本剤継続群 3.0% (14/469 例)、本剤継続群の本剤/プラセボ群に対する相対リスク [95%信頼区間] は 0.48 [0.26, 0.90] であった。海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>では、海外 H2301 試験及び海外 H2301E1 試験を通して本剤を 6 年間投与された被験者に対し、本剤を 3 年間継続投与された群 (本剤継続群) とプラセボを 3 年間投与された群 (本剤/プラセボ群) で有効性が検討された。その結果、海外 H2301E2 試験の試験開始時 (海外 H2301 試験開始から投与 6 年後) から最終評価時 (海外 H2301 試験開始から投与 9 年後) までの新規椎体骨折発生率は本剤/プラセボ群 5.3% (5/95 例)、本剤継続群 3.2% (3/95 例)、本剤継続群の本剤/プラセボ群に対する相対リスク [95%信頼区間] は 0.60 [0.15, 2.44] であった。

また、各延長試験におけるベースライン (海外 H2301 試験の本剤投与開始時) から投与 6 年後及び投与 9 年後の骨密度の変化率は、表 17 のとおりであった。

表17 ベースライン (海外H2301試験の本剤投与開始時) から投与6年後及び投与9年後の骨密度の変化率 (%) (ITT集団)

評価部位	海外H2301E1試験 (投与6年後)		海外H2301E2試験 (投与9年後)	
	本剤/プラセボ群 (本剤3年→プラセボ3年)	本剤継続群 (本剤6年)	本剤/プラセボ群 (本剤6年→プラセボ3年)	本剤継続群 (本剤9年)
腰椎 (L1-L4)	10.08±1.28 (38例)	12.14±1.11 (42例)	—	—
大腿骨頸部	3.14±0.32 (467例)	4.50±0.32 (450例)	3.88±0.95 (68例)	4.16±0.96 (67例)
大腿骨近位部	2.81±0.27 (467例)	4.28±0.28 (450例)	3.68±0.75 (68例)	4.64±0.76 (67例)

最小二乗平均±標準誤差%、—：該当せず

以上より、国内における本剤の骨折抑制効果の成績は 24 カ月と限られたものではあるが、海外 H2301 試験とその延長試験成績より長期投与時の有効性が示されていることから、日本人骨粗鬆症患者に本剤を長期投与したときの有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。国内 AK156-III-1 試験では投与 24 カ月間の新規椎体骨折の累積発生率について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている (表 5)。国内における投与 24 カ月を超えた長期投与時の骨折への影響は検討されていないが、海外 H2301 試験では、投与 24 カ月間と投与 36 カ月間で新規椎体骨折発生率に変化はなく、その延長試験 (海外 H2301E1 及び海外 H2301E2 試験) では本剤の長期投与時における骨折抑制効果や骨密度の維持又は増加が認められている。また、国内 AK156-III-1 試験と海外 H2301 試験において投与 24 カ月間の骨折抑制効果に大きな違いはない (表 16)。以上を踏まえると、本剤の骨折抑制効果は示されており、長期投与時の有効性についても海外臨床試験と同様の効果が期待できるとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相骨折抑制試験 (AK156-III-1 試験) において、主に発現が認められた有害事象 (いずれかの投与群で 7%以上) について、各投与別に投与後 3 日以内、投

与後 4～15 日、投与後 16～30 日、投与後 31 日以降に区分した発現時期別の発現状況は表 18 のとおりであった。有害事象の発現割合は、初回投与後においては、投与後 3 日以内ではプラセボ群（8.4%（28/332 例））と比較して本剤群（55.6%（185/333 例））で高かったが、それ以外の時期では、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな違いはなかった。2 回目投与後においても初回投与後と同様の傾向が認められており、投与後 3 日以内に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で多かったが、初回投与後と比較して 2 回目投与後では低い傾向が認められた。本剤群で最も多く認められた有害事象は発熱であった。

表18 主に発現が認められた有害事象の各投与毎の発現時期別の発現状況（国内AK156-III-1試験：安全性解析対象集団）

	初回投与後									
	投与後3日以内		投与後4～15日		投与後16～30日		投与後31日以降		初回投与後から1年間に おける有害事象	
	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)
すべての有害事象	8.4 (28)	55.6 (185)	13.0 (43)	19.8 (66)	10.8 (36)	13.5 (45)	81.0 (269)	79.9 (266)	83.4 (277)	90.7 (302)
発熱	1.5 (5)	38.7 (129)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)	2.1 (7)	38.7 (129)
鼻咽頭炎	0.3 (1)	0.6 (2)	3.0 (10)	1.8 (6)	2.1 (7)	1.5 (5)	20.5 (68)	22.5 (75)	22.9 (76)	24.6 (82)
関節痛	0.3 (1)	10.2 (34)	0.3 (1)	1.5 (5)	0 (0)	0 (0)	3.6 (12)	3.0 (10)	3.9 (13)	14.4 (48)
変形性関節症	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.6 (2)	0.6 (2)	0.6 (2)	6.0 (20)	6.0 (20)	6.3 (21)	7.5 (25)
筋肉痛	0 (0)	6.6 (22)	0 (0)	0.6 (2)	0.3 (1)	0 (0)	0.9 (3)	1.8 (6)	1.2 (4)	9.0 (30)
湿疹	0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	3.9 (13)	3.9 (13)	4.5 (15)	4.5 (15)
便秘	0.3 (1)	0.3 (1)	1.2 (4)	0.6 (2)	0.6 (2)	0.6 (2)	4.2 (14)	4.2 (14)	6.0 (20)	5.7 (19)
倦怠感	1.5 (5)	5.7 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0.3 (1)	2.1 (7)	6.0 (20)
転倒	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.9 (13)	3.9 (13)	4.5 (15)	3.9 (13)
関節周囲炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	3.3 (11)	5.1 (17)	3.3 (11)	5.4 (18)
挫傷	0 (0)	0 (0)	0.9 (3)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	7.2 (24)	3.6 (12)	7.8 (26)	3.9 (13)
頭痛	0.3 (1)	5.4 (18)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	2.1 (7)	1.2 (4)	2.7 (9)	6.3 (21)
血中カルシウム減少	0 (0)	4.2 (12)	0 (0)	2.1 (7)	0 (0)	0.6 (2)	0.3 (1)	0.6 (2)	0.3 (1)	6.9 (23)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	4.8 (16)	1.2 (4)	4.8 (16)	1.5 (5)
	2回目投与後									
	投与後3日以内		投与後4～15日		投与後16～30日		投与後31日以降		2回目投与後から1年間に おける有害事象	
	プラセボ群 (287例)	本剤群 (269例)	プラセボ群 (287例)	本剤群 (269例)	プラセボ群 (287例)	本剤群 (269例)	プラセボ群 (287例)	本剤群 (269例)	プラセボ群 (287例)	本剤群 (269例)
すべての有害事象	4.9 (14)	16.7 (45)	10.5 (30)	16.0 (43)	8.4 (24)	11.2 (30)	71.1 (204)	72.5 (195)	73.9 (212)	78.8 (212)
発熱	1.0 (3)	7.8 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.4 (1)	1.4 (4)	8.2 (22)
鼻咽頭炎	0.3 (1)	0.4 (1)	1.4 (4)	3.0 (8)	2.1 (6)	1.5 (4)	10.1 (29)	16.7 (45)	12.9 (37)	21.2 (57)
関節痛	0.3 (1)	0.4 (1)	0.3 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	3.8 (11)	2.6 (7)	4.5 (13)	3.0 (8)
変形性関節症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0.7 (2)	5.9 (17)	7.1 (19)	6.6 (19)	7.8 (21)
筋肉痛	0 (0)	1.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)	1.1 (3)	1.0 (3)	2.2 (6)
湿疹	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	2.8 (8)	6.7 (18)	3.1 (9)	7.1 (19)
便秘	0 (0)	0.4 (1)	0.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	3.1 (9)	3.7 (10)	3.8 (11)	4.5 (12)
倦怠感	0.7 (2)	3.3 (9)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.3 (1)	0.7 (2)	1.0 (3)	4.1 (11)
転倒	0.3 (1)	0.4 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0.7 (2)	0.7 (2)	5.9 (17)	5.9 (16)	7.0 (20)	7.1 (19)
関節周囲炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0.3 (1)	0.4 (1)	3.5 (10)	3.3 (9)	3.8 (11)	4.1 (11)
挫傷	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	7.0 (20)	5.9 (16)	8.4 (24)	5.9 (16)
頭痛	0.3 (1)	1.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (4)	0.7 (2)	1.7 (5)	2.2 (6)
血中カルシウム減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0.7 (2)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	3.1 (9)	1.9 (5)	3.5 (10)	1.9 (5)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.17.1）

長期投与時の安全性について、海外第 III 相骨折抑制試験（H2301 試験）及びその延長試験である海外 H2301E1<sup>21)</sup>及び海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>における有害事象の発現状況は表 19 のとおりであった。本剤投与

期間が長期間になったときに有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。

表19 海外H2301試験及びその延長試験（海外H2301E1及び海外H2301E2試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	海外H2301試験		海外H2301E1試験		海外H2301E2試験	
	プラセボ群 (プラセボ3年)	本剤群 (本剤3年)	本剤/プラセボ群 (本剤3年→ プラセボ3年)	本剤継続群 (本剤6年)	本剤/プラセボ群 (本剤6年→ プラセボ3年)	本剤継続群 (本剤9年)
評価例数	3852例	3862例	616例	613例	95例	92例
すべての有害事象	93.9 (3616)	95.5 (3688)	89.6 (552)	90.0 (552)	84.2 (80)	87.0 (80)
副作用	17.1 (660)	45.3 (1749)	15.3 (94)	18.1 (111)	5.3 (5)	10.9 (10)
重篤な有害事象	30.1 (1158)	29.2 (1126)	27.3 (168)	31.2 (191)	29.5 (28)	26.1 (24)
重篤な副作用	0.4 (16)	0.8 (31)	0.5 (3)	0.7 (4)	1.1 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	4.9 (187)	5.4 (209)	7.0 (43)	8.3 (51)	8.4 (8)	5.4 (5)
高度の有害事象	27.4 (1056)	27.5 (1062)	20.8 (128)	25.3 (155)	23.2 (22)	14.1 (13)
中等度の有害事象	50.0 (1926)	52.5 (2029)	48.9 (301)	44.7 (274)	44.2 (42)	46.7 (43)
軽度の有害事象	16.4 (633)	15.4 (594)	20.0 (123)	20.1 (123)	16.8 (16)	25.0 (23)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。本剤における安全性について、国内 AK156-III-1 試験では、初回投与後において投与後 3 日以内に発現する有害事象が多く認められているが、それ以外の時期では、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな違いは認められておらず、2 回目投与後においても初回投与後と同様の傾向が認められている。また、海外 H2301 試験及びその延長試験である海外 H2301E1 及び海外 H2301E2 試験において、本剤投与期間が長期間になったときに有害事象が多く発現する傾向は認められていない。したがって、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である。ただし、本剤は 1 年間に 1 回点滴静脈内投与する製剤であり投与間隔が長いことから、本剤投与後の有害事象の発現に十分注意し、事象が現れた場合には適切な処置をするように注意喚起する必要がある。なお、国内外の臨床試験成績、海外の市販後報告等からビスホスホネート系薬剤投与時に注目すべき有害事象に関しては個別に検討が必要と考え、以下のように検討した。

### 7.R.2.1 急性期反応

申請者は、以下のように説明している。ビスホスホネート系薬剤では投与後早期に急性期反応が発現することが知られていることから（Curr Pharm Des 2003; 9: 2643-58）、急性期反応<sup>23)</sup>の発現状況について評価した。国内 AK156-III-1 試験における発現時期別（投与後 3 日以内、投与後 3 日超）の有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。治験薬投与後 3 日以内に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤群で治験薬投与後 3 日以内に発現した主な有害事象（発現割合が 5%以上）は、多い順に発熱（39.3%（131/333 例））、関節痛（10.5%（35/333 例））、倦怠感（8.1%（27/333 例））、筋肉痛（7.5%（25/333 例））、インフルエンザ様疾患（6.9%（23/333 例））、頭痛（6.0%（20/333 例））であった。

一方、治験薬投与後 3 日超に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群で同程度であった。本剤群で治験薬投与後 3 日以内に発現した主な有害事象について、治験薬投与後 3 日超での発現割合は、発熱が 1.2%（4/333 例）、関節痛が 6.6%（22/333 例）、倦怠感が 1.2%（4/333 例）、筋肉痛が 3.3%（11/333 例）、インフルエンザ様疾患が 0%（0/333 例）、頭痛が 2.1%（7/333 例）であった。

<sup>23)</sup> 治験薬投与後 3 日以内に発現したすべての有害事象が急性期反応と定義された。

表20 発現時期別の有害事象の発現状況（国内AK156-III-1試験：安全性解析対象集団）

	投与後3日以内に発現した有害事象		投与後3日超に発現した有害事象	
	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)
すべての有害事象	11.7 (39)	57.4 (191)	91.3 (303)	91.3 (304)
すべての副作用	8.1 (27)	54.1 (180)	6.0 (20)	51 (15.3)
重篤な事象	0.3 (1)	0.9 (3)	13.0 (43)	16.8 (56)
投与中止に至った事象	0.3 (1)	0.3 (1)	1.8 (6)	3.3 (11)

発現割合%（発現例数）

各投与別の治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現状況は表21のとおりであった。本剤群で治験薬投与後3日以内に発現した有害事象は、2回目投与と比較して初回投与で多かった。本剤群で治験薬投与後3日以内に発現した主な有害事象について、初回投与及び2回目投与における発現割合は、発熱では38.7%（129/333例）及び7.8%（21/269例）、関節痛では10.2%（34/333例）及び0.4%（1/269例）、倦怠感では5.7%（19/333例）及び3.3%（9/269例）、筋肉痛では6.6%（22/333例）及び1.1%（3/269例）、インフルエンザ様疾患では6.9%（23/333例）及び0.7%（2/269例）、頭痛では5.4%（18/333例）及び1.5%（4/269例）であった。

表21 各投与別の治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現状況（国内AK156-III-1試験：安全性解析対象集団）

	初回投与後		2回目投与後	
	プラセボ群 (332例)	本剤群 (333例)	プラセボ群 (287例)	本剤群 (269例)
投与後3日以内に発現したすべての有害事象	8.4 (28)	55.6 (185)	4.9 (14)	16.7 (45)
すべての副作用	6.6 (22)	53.5 (178)	2.4 (7)	13.4 (36)
重篤な事象	0 (0)	0.6 (2)	0.3 (1)	0.4 (1)
投与中止に至った事象	0.3 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

国内 AK156-III-1 試験において、治験薬投与後 3 日以内に発現した有害事象のうち多く認められた事象（発現割合が 2%以上）について回復までの期間を検討した結果、発現から 3 日以内までにプラセボ群は 83.3%（15/18 例）、本剤群は 65.5%（114/174 例）が回復し、7 日以内までにプラセボ群は 83.3%（15/18 例）、本剤群は 83.3%（145/174 例）が回復した。事象の発現から回復までの期間は初回投与と投与 2 回目で大きな違いはなかった。

海外 H2301 試験について、発現時期別の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。治験薬投与後 3 日以内に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群より本剤群で多い傾向が認められたが、治験薬投与後 3 日超に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった。本剤群で治験薬投与後 3 日以内に発現した主な有害事象（発現割合 5%以上）は、多い順に発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛、関節痛であり、国内 AK156-III-1 試験と同様の事象であった。

表22 発現時期別の有害事象の発現状況（海外H2301試験：安全性解析対象集団）

	投与後3日以内に発現した有害事象		投与後3日超に発現した有害事象	
	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)
すべての有害事象	26.3 (1014)	51.3 (1983)	92.4 (3561)	91.8 (3547)
すべての副作用	12.2 (470)	41.4 (1599)	6.8 (261)	9.4 (363)
重篤な有害事象	0.5 (20)	1.1 (42)	29.9 (1150)	28.7 (1110)
投与中止に至った有害事象	0.2 (7)	0.5 (21)	4.7 (180)	5.0 (191)

発現割合%（発現例数）

各投与別の治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現状況は表23のとおりであった。本剤群では、治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現割合は、2回目投与や3回目投与と比較して初回投与で高かった。

表23 各投与別の治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現状況（海外H2301試験：安全性解析対象集団）

	初回投与後		2回目投与後		3回目投与後	
	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)	プラセボ群 (3517例)	本剤群 (3409例)	プラセボ群 (3190例)	本剤群 (3107例)
投与後3日以内に発現したすべての有害事象	14.7 (567)	44.7 (1725)	10.3 (361)	16.7 (570)	8.7 (276)	10.2 (317)
すべての副作用	9.4 (361)	39.1 (1511)	3.4 (119)	10.5 (357)	2.0 (64)	4.7 (146)
重篤な事象	0.3 (10)	0.7 (28)	0.3 (9)	0.3 (11)	0.2 (5)	0.1 (4)
投与中止に至った事象	0.1 (5)	0.4 (17)	0.1 (2)	0.1 (4)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

海外 H2301 試験において、治験薬投与後 3 日以内に発現した有害事象のうち多く認められた事象（発現割合が 2%以上）について回復までの期間を検討した結果、発現から 3 日以内までにプラセボ群は 53.7%（270/503 例）、本剤群は 61.7%（976/1581 例）が回復し、7 日以内までにプラセボ群は 70.0%（352/503 例）、本剤群は 82.7%（1307/1581 例）が回復した。これらの事象の発現から回復までの期間は初回投与、投与 2 回目、3 回目で大きな違いはなかった。

機構は、急性期反応について、国内外の臨床試験で発現した事象のほとんどが一過性であり、多くは 3 日以内に消失する傾向が認められていること、投与後 3 日以内に発現した事象について重篤な事象はほとんど認められていないことから、特段の問題は認められていないと考えるが、プラセボ群と比較して本剤群で急性期反応の発現割合が多く認められていることから、製造販売後調査において引き続き急性期反応に関して情報収集する必要があると考える。

### 7.R.2.2 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。ビスホスホネート系薬剤は腎臓から排泄されるため、速い投与速度や高い投与量が腎機能に影響を及ぼすことが知られていることから（Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 663-72）、腎機能障害関連事象<sup>24)</sup>の発現状況について評価した。国内 AK156-I-1 試験では腎機能障害関連事象は認められなかった。国内 AK156-III-1 試験における腎機能障害関連事象の発現割合は、プラセボ群 0.9%（3/322 例：血中クレアチニン増加 2 例、腎機能障害 1 例）、本剤群 4.2%（14/333 例：血中クレアチニン増加 13 例、腎機能障害 1 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった。本剤群で認められた血中クレアチニン増加について、いずれの事象も重症度は軽度で、処置は不要であった。本剤群の腎機能障害は重篤な事象と判断されたが、事象の発現前 1~2 カ月前に実施された胸腹部造影 CT 検査や、左総腸骨動脈閉塞及び冠動脈狭窄に対する治療により徐々に腎機能障害が進行したと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

海外 H2301 試験における腎機能障害関連事象の発現状況は表 24 のとおりであった。そのうち、重篤と判断された腎機能障害関連事象は、腎不全（プラセボ群 0.2%（7/3852 例）、本剤群 0.1%（4/3862 例））、急性腎不全（プラセボ群 0.1%（3/3852 例）、本剤群 0.1%（4/3862 例））、腎クレアチニン・クリアランス減少（プラセボ群 0.03%（1/3852 例）、本剤群 0.03%（1/3862 例））、腎機能障害（プラセボ群 0.03%（1/3852 例）、本剤群 0.03%（1/3862 例））、急性腎前性腎不全（プラセボ群 0.03%（1/3852 例））、蛋

<sup>24)</sup> 海外第 III 相骨折抑制試験（H2301 試験）において独立判定委員会が事前に規定した検索用語（急性腎前性腎不全、無尿、高窒素血症、血中クレアチニン、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、圧挫症候群、糖尿病性末期腎疾患、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、巣状糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性糸球体腎炎、微少病変糸球体腎炎、増殖性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群、肝腎不全、肝腎症候群、爪膝蓋骨症候群、腎炎、間質性腎炎/尿細管間質性腎炎、中毒性ネフロパシー、ネフローゼ症候群、膝腎症候群、術後腎不全、腎後性腎不全、蛋白尿、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全、腎機能障害、腎尿管障害、強皮症腎クリーゼ、外傷性無尿）に該当する事象を腎機能障害関連事象とした。

白尿（プラセボ群 0.03%（1/3852 例））、急性糸球体腎炎（本剤群 0.03%（1/3862 例））、膜性増殖性糸球体腎炎（本剤群 0.03%（1/3862 例））、増殖性糸球体腎炎（本剤群 0.03%（1/3862 例））、慢性腎不全（本剤群 0.03%（1/3862 例））、強皮症腎クリーゼ（本剤群 0.03%（1/3862 例））であり、発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった。死亡例は本剤群に 3 例（腎機能不全、腎不全、急性腎不全）認められ、うち 2 例は本剤の 2 回目投与の 11～12 カ月後、残りの 1 例は本剤の 3 回目投与の約 1 カ月後に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 24 いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した腎機能障害関連事象の発現状況（海外 H2301 試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)
腎機能障害に関連したすべての事象	4.4 (168)	4.9 (190)
すべての副作用	1.1 (43)	1.1 (43)
重篤な事象	0.4 (14)	0.3 (13)
投与中止に至った事象	0.8 (29)	0.8 (30)
腎クリアチニン・クリアランス減少	2.4 (91)	2.0 (78)
腎機能障害	0.9 (33)	0.9 (35)
血中クリアチニン増加	0.3 (12)	0.8 (30)
腎不全	0.6 (23)	0.8 (29)
蛋白尿	0.2 (8)	0.3 (13)
急性腎不全	0.2 (6)	0.3 (12)
高窒素血症	0 (0)	0.1 (5)
慢性腎不全	0.1 (4)	0.0 (1)
急性腎前性腎不全	0.1 (2)	0 (0)
腎炎	0 (0)	0.1 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.9.0）

専門医からなる独立判定委員会において盲検下での中央判定により臨床的に意味のある腎機能障害と判定された事象の発現割合は、海外 H2301 試験ではプラセボ群 4.1%（157/3852 例）、本剤群 4.6%（178/3862 例）であった。海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>において、腎機能障害と判定された事象の発現割合は、本剤/プラセボ群 2.8%（17/616 例）、本剤継続群 4.9%（30/613 例）であり、これらの事象の多くはベースラインで CLcr が 60 mL/min 以下の中等度腎機能障害を有する被験者で発現していた。その延長試験である H2301E2 試験<sup>22)</sup>において、腎機能障害と判定された事象の発現割合は、本剤/プラセボ群 3.2%（3/95 例）、本剤継続群 2.2%（2/92 例）であった。本剤投与期間が長期間になったときに有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。

腎機能検査値の異常について、国内 AK156-III-1 試験の投与後短期間の時点（各投与後 3～14 日目）及び投与後長期間の時点（投与 12 カ月時、投与 24 カ月時）における腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況は表 25 のとおりであった。投与後短期間の時点において、「ベースラインから血清クリアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加」又は「ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えて増加」に該当した被験者は、プラセボ群では認められず、本剤群でのみ認められたが、いずれの事象も発現直後に実施した検査で回復する傾向を示しており、すべて一過性の変動であった。投与後長期間の時点では、いずれの評価時点でもプラセボ群と本剤群で大きな違いはなく、該当する被験者の割合が経時的に増加する傾向は認められなかった。国内 AK156-I-1 試験では該当する被験者は認められなかった。

表 25 腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況（国内 AK156-III-1 試験：安全性解析対象集団）

	投与後短期間の発現状況				投与後長期間の発現状況			
	初回投与後3～14日目		2回目投与後3～14日目		投与12カ月時		投与24カ月時	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースラインから血清クレアチニンが0.5mg/dLを超えて増加	0 (0/331)	0.3 (1/332)	0 (0/287)	0.4 (1/269)	0 (0/315)	0 (0/322)	0 (0/284)	0.4 (1/258)
ベースライン時に2+以下であった尿蛋白が2+を超えて増加	0 (0/331)	0.6 (2/332)	0 (0/287)	0.4 (1/269)	0 (0/315)	0.3 (1/322)	0 (0/284)	0 (0/258)
CLcrが30mL/min未満	—	—	—	—	0.3 (1/315)	0 (0/322)	0.7 (2/284)	0.4 (1/258)
ベースライン時に60 mL/min以下であったCLcrが30%以上減少	—	—	—	—	0 (0/315)	0.3 (1/322)	0.4 (1/284)	0.4 (1/258)

該当する被験者の割合%（該当例数/評価例数）、—：算出せず

海外 H2301 試験について、投与後短期間の時点（各投与後 9～11 日目）における腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況は表 26 のとおりであり、いずれの指標もプラセボ群と比較して本剤群で該当する被験者の割合が高かった。

表 26 投与後短期間における腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況（海外 H2301 試験：安全性解析対象集団）

	初回投与後9～11日目		2回目投与後9～11日目		3回目投与後9～11日目	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースラインから血清クレアチニンが0.5mg/dLを超えて増加	0.3 (6/2130)	0.6 (13/2114)	0.5 (8/1721)	1.1 (19/1663)	0.4 (7/1600)	1.0 (15/1560)
ベースライン時に2+以下であった尿蛋白が2+を超えて増加	0.1 (3/2101)	0.3 (6/2086)	0.1 (1/1706)	0.3 (5/1644)	0 (0/1514)	0.3 (4/1469)

該当する被験者の割合%（該当例数/評価例数）

海外 H2301 試験の投与後長期間の時点（投与 12 カ月時、投与 24 カ月時、投与 36 カ月時）における腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況は表 27 のとおりであった。「ベースラインから血清クレアチニンが 0.5 mg/dL を超えて増加」に該当した被験者は、投与 12 カ月時の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、投与 24 カ月時及び投与 36 カ月時にはプラセボ群と本剤群に大きな違いはなく、該当する被験者の割合が経時的に増加する傾向は認められなかった。その他の指標についても、プラセボ群と本剤群に大きな違いはなく、該当する被験者の割合が経時的に増加する傾向は認められなかった。

表 27 投与後長期間における腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況（海外 H2301 試験：安全性解析対象集団）

	投与12カ月時		投与24カ月時		投与36カ月時	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースラインから血清クレアチニンが0.5mg/dLを超えて増加	0.3 (9/3624)	0.5 (19/3595)	0.6 (20/3345)	0.5 (16/3289)	1.2 (38/3066)	1.2 (36/3022)
ベースライン時に2+以下であった尿蛋白が2+を超えて増加	0.1 (3/3606)	0.0 (1/3581)	0.2 (5/3323)	0.1 (3/3277)	0.2 (5/3021)	0.1 (2/2980)
CLcrが30mL/min未満	1.2 (44/3615)	1.4 (49/3574)	1.9 (63/3337)	1.7 (57/3284)	3.2 (96/3035)	3.2 (97/2994)

該当する被験者の割合%（該当例数/評価例数）

海外 H2301 試験の延長試験における試験期間全体での腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況は表 28 のとおりであり、いずれの項目においても本剤/プラセボ群と比較して本剤継続群で該当する被験者の割合が高くなる傾向が認められた。

表28 試験期間全体での腎機能に関する臨床検査値異常の発現状況（海外H2301E1試験、海外H2301E2試験：安全性解析対象集団）

	海外H2301E1試験		海外H2301E2試験	
	本剤/プラセボ群 (本剤3年→ プラセボ3年)	本剤継続群 (本剤6年)	本剤/プラセボ群 (本剤6年→ プラセボ3年)	本剤継続群 (本剤9年)
ベースラインから血清クレアチニンが0.5mg/dLを超えて増加	0.7 (4/615)	2.9 (18/612)	1.1 (1/94)	1.1 (1/91)
ベースライン時に2+以下であった尿蛋白が2+を超えて増加	0.2 (1/612)	0.3 (2/609)	0 (0/80)	1.3 (1/80)
CLcrが30mL/min未満	3.6 (21/584)	4.9 (28/576)	3.5 (3/86)	8.2 (7/85)
ベースライン時に60 mL/min以下であったCLcrが30%以上減少	3.8 (14/365)	6.2 (23/372)	5.3 (3/57)	7.9 (5/63)

該当する被験者の割合%（該当例数/評価例数）、各試験の試験開始時をベースラインとして各検査項目に該当する患者を算出

以上より、国内 AK156-III-1 試験及び海外 H2301 試験において、投与後短期の時点では本剤群でプラセボ群と比べ腎機能に関する臨床検査値異常の発現割合が多くなる傾向が認められているが、投与後長期の時点では本剤群とプラセボ群で腎機能に関する臨床検査値異常の発現割合に大きな違いはなかった。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、急性腎不全（MedDRA 標準検索式（SMQ）「急性腎不全（広義）」）の発現頻度は 0.36 例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告（2014 年 9 月 1 日～2015 年 8 月 31 日）において、腎機能障害に関連する重篤な事象は 53 例報告された。重篤例 53 例のうち合併症や併用薬の情報が得られていた 26 例は、腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患（高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、慢性腎疾患等）を有しているか、腎毒性を有する薬剤（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）が併用されていた。死亡に至った症例は 8 例報告され、そのうち 6 例は腎機能障害に関連する事象が原因であった（腎不全 5 例、急性腎障害 1 例）。当該 6 例のうち合併症や併用薬の情報が得られていた 5 例は、腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患を有しているか、腎毒性を有する薬剤が併用されていた。

機構は、以下のように考える。国内 AK156-III-1 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で腎機能障害関連事象の発現割合が高い傾向が認められており、海外臨床試験でも同様の傾向が認められている。海外 H2301 試験において腎機能障害と判定された事象の多くはベースラインで CLcr が 60 mL/min 以下の中等度腎機能障害を有する被験者で発現している。また、臨床検査値の異常についても、国内外の臨床試験を含めて投与後早期に、ベースラインから血清クレアチニンが増加した患者の割合がプラセボ群と比較して本剤群で多く認められている（表 25 及び表 26）。さらに、海外市販後データから腎機能障害を来す危険因子を有する患者において、腎機能障害に関連する重篤な事象が報告されている。以上を踏まえると、腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患を有している患者や腎毒性を有する薬剤を併用している患者については注意する必要がある。また、製造販売後調査において腎機能障害に関して引き続き情報収集する必要がある。注意喚起の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。なお、腎機能障害患者における安全性（腎機能障害への影響を含む）については、「7.R.6.1 腎機能障害患者について」の項でさらに検討する。

### 7.R.2.3 低カルシウム血症

申請者は、以下のように説明している。ビスホスホネート系薬剤は、骨吸収を抑制することで血中カルシウム値を低下させることが知られており、低カルシウム血症について注意喚起されていることから、

<sup>25)</sup> 定期的安全性最新報告（PSUR8（2010 年 5 月 1 日）～PSUR12（2015 年 8 月 31 日））において集積された海外市販後データ（累積推定使用患者数 5,599,198 人・年）

低カルシウム血症の発現状況について評価した。国内 AK156-I-1 試験では投与期間を通して基礎治療薬として、1日あたりカルシウムが 460 mg、ビタミン D が 400 IU、国内 AK156-III-1 試験ではカルシウムが 610 mg、ビタミン D<sub>3</sub> が 400 IU、マグネシウムが 30 mg、海外 H2301 試験ではカルシウムが 1000～1500 mg、ビタミン D が 400～1200 IU 経口投与された。

国内 AK156-I-1 試験では低カルシウム血症は認められなかった。国内 AK156-III-1 試験では、低カルシウム血症が本剤群で 1 例のみ認められたが、重症度は軽度であり、発現 6 日後に回復し、その後発現は認められなかった。

海外 H2301 試験における低カルシウム血症の発現割合は、プラセボ群 0.1% (5/3852 例)、本剤群 0.3% (11/3862 例) であった。いずれの事象も無症候性であり、プラセボ群 1 例、本剤群 3 例は中等度で、その他はすべて軽度であった。

専門医からなる独立判定委員会において盲検下での中央判定により臨床的に意味のある低カルシウム血症と判定された事象の発現割合は、海外 H2301 試験ではプラセボ群 0.1% (2/3852 例)、本剤群 0.4% (16/3862 例) であった。海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1<sup>21)</sup>及び海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>ではいずれも発現は認められず、本剤投与期間が長期間になったときに有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。

臨床検査値について、国内 AK156-I-1 試験では、血清カルシウム値が治験薬投与開始後 1、3、7 及び 14 日目、4 週目、3、6、9 及び 12 カ月目に測定され、血清カルシウム値の推移は本剤投与後 1 日目から 7 日目で低値を示し、投与 3 カ月後には投与前とほぼ同様の値を示した。投与後 14 日以内のいずれかの時点で、血清カルシウム値が基準値内から基準値下限未満に低下した被験者の割合は、本剤 4 mg 群 41.7% (5/12 例)、本剤 5 mg 群 36.4% (4/11 例) であったが、いずれも無症候性で一過性であった。血清アルブミンで補正した血清カルシウムが基準値内から基準値下限未満に低下した被験者の割合は本剤 4 mg 群 33.3% (4/12 例)、本剤 5 mg 群 41.7% (5/12 例) であり、血清アルブミンで補正した場合でも補正しない場合と大きな違いはなかった。試験期間中に血清アルブミンで補正した血清カルシウムが臨床的に重要な臨床検査値異常の基準 (7.5 mg/dL 未満) に該当した被験者は認められなかった。

国内 AK156-III-1 試験では、初回投与後 3、7 及び 14 日目、4 週目、12 週目、6 カ月目、2 回目投与の 1 週間前、2 回目投与後 3、7 及び 14 日目並びに 4 週目、18 カ月目、24 カ月目に血清カルシウム値が測定され、本剤投与後 3 日目で低値を示し、投与 3 カ月後には投与前とほぼ同様の値を示し、投与 24 カ月後までほとんど変動はなかった。各投与後 3、7 又は 14 日目のいずれかの時点で血清カルシウム値が基準値内から基準値下限未満に低下した被験者はプラセボ群では認められず、本剤群では初回投与時に 13.2% (43/327 例)、2 回目投与時に 1.5% (4/266 例) 認められたが、いずれの事象も無症候性で一過性であった。血清アルブミンで補正した血清カルシウムが基準値内から基準値下限未満に低下した被験者の割合は、プラセボ群では認められず、本剤群では初回投与時 10.0% (33/329 例)、2 回目投与時 1.1% (3/267 例) であった。試験期間中に血清アルブミンで補正した血清カルシウムが臨床的に重要な臨床検査値異常の基準に該当した被験者はプラセボ群 1 例及び本剤群 1 例に認められ、それぞれ投与 12 カ月後 (2 回目投与前) 及び投与 18 カ月後に発現したが、いずれも無症候性で一過性であった。

海外 H2301 試験では、初回投与後、2 回目及び 3 回目投与後の 9～11 日目に血清カルシウム値が測定され、治験薬投与後 9～11 日目に血清カルシウム値が基準値内から基準値下限未満に低下した被験者の割合は、本剤群では初回投与時に 2.3% (49/2114 例)、2 回目投与時に 0.1% (2/1663 例)、3 回目投与時に 0.3% (5/1559 例) 認められたが、多くは次の測定時点で基準値まで回復していた。プラセボ群では、初回、2 回目及び 3 回目投与時に各 1 例認められた。

以上より、国内外ともに低カルシウム血症及び血清カルシウム値低下の有害事象は、ほとんどが一過性の低下で無症候性であり、血清カルシウム値低下の発現割合は、初回投与後に比べ2回目以降の投与では少なかった。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、低カルシウム血症と関連する事象 (MedDRA 基本語 (PT) : 血中カルシウム減少、カルシウムイオン減少及び低カルシウム血症) の発現頻度は 0.09 例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告 (2014 年 9 月 1 日～2015 年 8 月 31 日) において、低カルシウム血症は 26 例報告され、そのうち重篤例は 16 例であった。重篤例のうち、重度の低カルシウム血症は 5 例認められ、合併症や併用薬の情報が得られていた 3 例のうち 2 例は虚血性心疾患の合併や低カリウム血症の合併及びブルガダ症候群が疑われる症例であり、それらの治療薬が低カルシウム血症の発現に寄与した可能性も考えられた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において本剤の投与による低カルシウム血症は、いずれの事象も軽度又は無症候性で一過性に認められたものであったが、海外市販後データにおいて重篤な低カルシウム血症が報告されていることから、他のビスホスホネート系薬剤と同様に、低カルシウム血症に係る適切な注意喚起を行う必要がある。また、国内外の臨床試験ではカルシウム及びビタミン D が併用されており、血清カルシウム値の維持に寄与していた可能性があることから、本剤投与中はカルシウム及びビタミン D を補給する旨を注意喚起する必要がある。なお、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。

#### 7.R.2.4 骨壊死

申請者は、以下のように説明している。骨吸収抑制作用を有する薬剤において、顎骨壊死が報告され注意喚起されていることから、顎骨壊死に関連する事象<sup>26)</sup>の発現状況について評価した。国内 AK156-I-1 試験では、顎骨壊死に関連する事象は認められなかった。国内 AK156-III-1 試験における顎骨壊死に関連する事象の発現割合はプラセボ群 11.1% (37/332 例: 歯周炎 25 例、齲歯 14 例、副鼻腔炎 1 例)、本剤群 8.1% (27/333 例: 齲歯 16 例、歯周炎 9 例、副鼻腔炎 2 例) であり、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認められず、重篤な事象は認められなかった。

海外 H2301 試験における顎骨壊死に関連する事象の発現割合はプラセボ群 3.9% (149/3852 例)、本剤群 3.1% (119/3862 例) であり、プラセボ群と本剤群で大きな違いはなかった。

専門医からなる独立判定委員会において盲検下での中央判定により顎骨壊死の疑いがあると判定された被験者<sup>27)</sup>は、海外 H2301 試験ではプラセボ群 1 例 (骨炎) 及び本剤群 1 例 (歯膿瘍/歯周感染)、海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>ではプラセボ/本剤群 1 例 (骨髄炎/骨壊死)、本剤継続群 1 例 (歯感染) に認められたが、その延長試験である海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>では認められなかった。上記の本剤投与後に顎骨壊死の疑いがあると判断された被験者 3 例 (海外 H2301 試験の本剤群、海外

26) 海外第 III 相骨折抑制試験 (H2301 試験) において独立判定委員会が事前に規定した検索用語 (動脈瘤様骨嚢腫、根尖肉芽腫、骨嚢腫、骨嚢腫切除、骨瘻孔、骨梗塞、骨感染、骨病変、骨病変部切除、歯槽異常、齲歯、歯槽骨炎、外骨腫、顎骨嚢胞、顎障害、骨炎、顎部病変部切除、顎手術、顎顔面手術、口腔内潰瘍形成、壊死、動脈壊死、口腔内不快感、口腔手術、硬化性骨炎、変形性骨炎、骨溶解、骨髄炎、急性骨髄炎、細菌性骨髄炎、プラストミセス菌性骨髄炎、慢性骨髄炎、骨髄炎ドレナージ、真菌性骨髄炎、サルモネラ菌性骨髄炎、ウイルス性骨髄炎、骨壊死、骨症、歯周破壊、歯周感染、歯周炎、骨膜炎、肥厚性骨膜炎、第一次腐骨、第二次腐骨、腐骨摘出、副鼻腔炎、アスペルギルス性副鼻腔炎、細菌性副鼻腔炎、真菌性副鼻腔炎、非感染性副鼻腔炎、軟部組織生検、軟部組織障害、軟部組織出血、軟部組織感染、軟部組織の炎症、軟部組織損傷、第三次腐骨、歯膿瘍) に該当する事象を顎骨壊死に関連する事象とした。

27) 海外第 III 相骨折抑制試験 (H2301 試験) において独立判定委員会が事前に規定した顎骨壊死に関連する有害事象の中で「適切な医学的治療にもかかわらず治癒が遅延して 6 週を超えて骨露出を認める場合」が顎骨壊死の基準とされた。

H2301E1 試験のプラセボ/本剤群、本剤継続群の各 1 例)はいずれも顎骨壊死の危険因子(口腔衛生不良、歯周病などの菌性感染症又はコントロール不良な重度の糖尿病)を有する被験者であった。

以上より、国内外の臨床試験のうち、本剤群で顎骨壊死が海外試験において 3 例認められたが、当該被験者は、抜歯や歯周病などの既往歴を有する、あるいは口腔衛生が悪い状態の被験者であった。したがって、本剤投与前には必要に応じて歯科検査及び適切な歯科予防処置を行い、投与中は侵襲的な歯科処置を可能な限り避けるべきと考える。

海外市販後において骨粗鬆症患者での本剤投与における顎骨壊死は 4.5 人/10 万人・年と報告されており、経口のビスホスホネート系薬剤を使用している骨粗鬆症患者で報告されている発現頻度(1~10 人/10 万人・年)と同程度であった。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、顎骨壊死に関連する事象(MedDRA 基本語(PT):顎骨壊死、顎障害、骨壊死)の発現割合は 0.06 例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告(2014 年 9 月 1 日~2015 年 8 月 31 日)において、顎骨壊死に関連する事象は 50 例報告され、重篤例は 47 例であった。50 例のうち、患者背景から顎骨壊死と関連性が高いと判断された事象は 40 例報告され、そのうち合併症や併用薬の情報が得られていたのは 24 例であった。24 例のうち 22 例は顎骨壊死に関連するリスクのある基礎疾患(悪性腫瘍等)又は既往(抜歯、歯科インプラント埋込み、歯牙破折等)を有しているか、薬剤(ステロイド剤、抗 RANKL 抗体製剤等)、化学療法及び放射線療法が併用されていた。

また、本剤が長期にわたり骨吸収を抑制することから、骨リモデリング又は骨吸収の過剰抑制が起こった場合、骨折治癒への影響が理論的には懸念される。ビスホスホネート系薬剤が骨折後の治癒過程や骨壊死に影響することは明らかにされていないが、国内外の試験における顎以外の骨壊死(無血管性骨壊死に関連する事象<sup>28)</sup>、骨折の偽関節/遷延治癒に関連する事象<sup>29)</sup>)について評価した。国内 AK156-I-1 試験では事象は無血管性骨壊死及び骨折の偽関節/遷延治癒に関連する事象は認められなかった。国内 AK156-III-1 試験では骨折の偽関節/遷延治癒に関連する事象は認められず、無血管性骨壊死に関連する事象はプラセボ群 0.9% (3/332 例:膝関節形成、股関節形成、骨壊死、各 1 例)、本剤群 0.3% (1/333 例:膝関節形成 1 例)認められた。いずれの事象も治験薬開始前より該当部位に変形性関節症を合併しており、治験薬との因果関係は否定された。

海外 H2301 試験では専門医からなる独立判定委員会において、盲検下での中央判定により骨壊死と判定された事象が検討された。無血管性骨壊死と判定された被験者の割合はプラセボ群 0.08% (3/3852 例:大腿骨の骨壊死 3 例)、本剤群 0.10% (4/3862 例:大腿骨の骨壊死 3 例、膝の骨壊死 1 例)、骨折の偽関節/遷延治癒と判定された被験者の割合はプラセボ群 0.03% (1/3852 例:右大腿骨頸部骨折後の偽関節)、本剤群 0.05% (2/3862 例:舟状骨骨折の偽関節、大腿骨骨折の偽関節)であり、それぞれプラセボ群と本剤群で同程度であった。海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1<sup>21)</sup>及び海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>では無血管性骨壊死及び骨折の偽関節/遷延治癒のいずれも発現は認められず、本剤投与期間が長期間になったときに事象が多く発現する傾向は認められなかった。

その他の海外臨床試験について、低外傷性大腿骨近位部骨折の外科手術を受けた患者を対象とした海外 L2310 試験<sup>8)</sup>において、無血管性骨壊死と確定された被験者の割合はプラセボ群 0.4% (4/1057 例:

<sup>28)</sup> 海外第 III 相骨折抑制試験 (H2301 試験) において独立判定委員会が事前に規定した検索用語 (肩関節形成、関節形成、股関節形成、膝関節形成、骨壊死、骨接合、処置後合併症) に該当する事象を無血管性骨壊死に関連する事象とした。

<sup>29)</sup> 海外第 III 相骨折抑制試験 (H2301 試験) において独立判定委員会が事前に規定した検索用語 (骨移植、仮骨形成遅延、骨折による偽関節、骨折の遷延治癒、転位骨折、骨折の変形治癒、処置後合併症、偽関節、医療機器除去、治癒不良) に該当する事象を骨折の偽関節/遷延治癒に関連する事象とした。

大腿骨の骨壊死 4 例)、本剤群 0.6% (6/1054 例: 大腿骨の骨壊死 6 例)、骨折の偽関節/遷延治癒と確定された被験者の割合はプラセボ群 0.3% (3/1057 例: 上腕の偽関節 1 例、大腿骨骨折の遷延治癒 1 例、大腿骨の偽関節 1 例)、本剤群 0.3% (3/1054 例: 上腕の偽関節 1 例、大腿骨骨折の遷延治癒 1 例、処置後合併症 1 例) であった。

以上より、顎以外の骨壊死について本剤群とプラセボ群で発現割合に大きな違いは認められなかった。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、顎以外の骨壊死に関連する事象 (MedDRA 基本語 (PT) : 骨壊死、骨折による偽関節、骨折の遷延治癒) の発現頻度は 0.01 例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告 (2014 年 9 月 1 日~2015 年 8 月 31 日) において、顎以外の骨壊死に関連する重篤な事象は 4 例 (無血管性骨壊死 3 例、骨折の偽関節/遷延治癒 1 例) 報告され、無血管性骨壊死 3 例のうち、詳細不明の 1 例を除く 2 例は腕及び足首に骨壊死の既往を有しているか、ステロイド剤が併用されており、骨折の偽関節/遷延治癒 1 例は免疫抑制剤の併用による免疫力低下状態にあり、骨折部位の感染が認められていたため、それらが顎以外の骨壊死に関連する事象の発現に寄与した可能性も考えられた。

機構は、顎骨壊死及び顎以外の骨壊死の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であったが、ビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死の発生が報告されていることから、類薬と同様に適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において顎骨壊死及び顎以外の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。

#### 7.R.2.5 心房細動

申請者は、以下のように説明している。海外臨床試験 (H2301 試験) において心房細動の発現がプラセボ群と比較して本剤群に多く認められたことから、不整脈に関連する有害事象<sup>30)</sup>の発現状況について評価した。国内 AK156-I-1 試験では、不整脈に関連する事象は本剤 5 mg 群で 1 例 (心房細動/頻脈) 認められたが、いずれの事象も非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

国内 AK156-III-1 試験における不整脈に関連する事象の発現割合はプラセボ群 1.5% (5/332 例: 心房細動 3 例、不整脈、意識消失、各 1 例)、本剤群 1.2% (4/333 例: 心房細動 2 例、第二度房室ブロック、失神、各 1 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。不整脈に関連する事象の副作用の発現割合はプラセボ群 0.6% (2/332 例: 心房細動 2 例) であり、本剤群では認められなかった。重篤な事象はプラセボ群に 1 例 (心房細動) 及び本剤群に 2 例 (心房細動 2 例) 認められ、プラセボ群の 1 例は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

海外 H2301 試験における不整脈に関連する事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表29 不整脈に関連する事象の発現状況 (海外H2301試験: 安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)
不整脈に関連するすべての事象	6.3 (242)	7.4 (284)
すべての副作用	0.1 (5)	0.4 (16)
重篤な事象	2.1 (80)	2.9 (112)
投与中止に至った事象	0.2 (7)	0.2 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.9.0)

<sup>30)</sup> 海外第 III 相骨折抑制試験 (H2301 試験) において独立判定委員会が事前に規定した検索用語 (アダムス・ストークス症候群、不整脈、上室性不整脈、心房細動、心房粗動、心房頻脈、房室ブロック、完全房室ブロック、第二度房室ブロック、徐脈性不整脈、徐脈、心停止、心細動、心粗動、循環虚脱、意識消失、発作性不整脈、洞不全症候群、洞房ブロック、洞性徐脈、上室性頻脈、失神、頻脈性不整脈、頻脈、発作性頻脈、心室性不整脈、心室性頻脈) に該当する事象を不整脈に関連する事象とした。

海外 H2301 試験において、いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した重篤な不整脈に関連する事象の発現状況は表 30 のとおりであった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった事象は心房細動及び洞不全症候群であった。プラセボ群及び本剤群における重篤な心房細動の発現時期別の発現割合は、初回投与後では 0.3% (11/3852 例) 及び 0.5% (18/3862 例)、2 回目投与後では 0.2% (6/3517 例) 及び 0.5% (18/3409 例)、3 回目投与後では 0.1% (3/3190 例) 及び 0.5% (16/3107 例) であり、本剤群の重篤な心房細動が経時的に増加する傾向はなかった。また、本剤群で重篤な洞不全症候群を発現したすべての被験者が洞不全症候群の素因となる有害事象の併発又は合併症を有しており、ほとんどの被験者が高血圧、心房細動又は頻脈を併発するか合併していた。

表30 いずれかの投与群で0.1%以上に発現した重篤な不整脈に関連する事象（海外H2301試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (3852例)	本剤群 (3862例)
不整脈に関連する重篤な有害事象	2.1 (80)	2.9 (112)
心房細動	0.5 (20)	1.3 (50)
失神	0.5 (19)	0.4 (17)
洞不全症候群	0.1 (5)	0.3 (10)
心停止	0.2 (8)	0.2 (8)
不整脈	0.2 (7)	0.2 (6)
完全房室ブロック	0.1 (3)	0.1 (5)
上室性頻脈	0.1 (2)	0.1 (5)
徐脈	0.1 (3)	0.1 (4)
意識消失	0.2 (9)	0.1 (4)
血管迷走神経性失神	0.0 (1)	0.1 (4)
頻脈	0.0 (1)	0.1 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.9.0)

海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>において重篤な心房細動の発現割合は、本剤/プラセボ群 1.1% (7/616 例)、本剤継続群 2.0% (12/613 例)、その延長試験である海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>における重篤な心房細動の発現割合は、本剤/プラセボ群 1.1% (1/95 例)、本剤継続群 1.1% (1/92 例) であり、本剤投与期間が長期間になったときに事象が多く発現する傾向は認められなかった。

専門医からなる独立判定委員会において盲検下での中央判定により重篤な不整脈と判定された事象の発現割合は海外 H2301 試験ではプラセボ群 1.3% (48/3852 例)、本剤群 2.1% (82/3862 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった。海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>では、本剤/プラセボ群 1.5% (9/616 例)、本剤継続群 2.8% (17/613 例) であり、本剤/プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった。海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>では本剤/プラセボ群 1.1% (1/95 例)、本剤継続群 1.1% (1/92 例) であり、本剤投与期間が長期間になったときに事象が多く発現する傾向は認められなかった。

本剤投与後に生じる血中カルシウム変動又は急性期反応に関連する他の全身変化が心房細動を惹起した可能性を検討するため、海外 H2301 試験における心房細動の発現時期と治験薬投与日との関係について、治験薬投与後の日数別 (3 日以内、4~15 日、16~30 日、30 日以降) に心房細動を発現した被験者数を検討した。その結果、投与 3 日以内ではプラセボ群 1 例及び本剤群 2 例、4~15 日ではプラセボ群 2 例及び本剤群 2 例、16~30 日ではプラセボ群 3 例及び本剤群 2 例、30 日以降ではプラセボ群 67 例 (1.7%) 及び本剤群 90 例 (2.3%) であり、両群ともにほとんどの心房細動が投与 30 日後を超えてから発現していた。

また、海外 H2301 試験において、一部の被験者 (559 例：プラセボ群 281 例、本剤群 278 例) で 3 回目投与前 (24 カ月) 及び 3 回目投与 9~11 日後に 12 誘導心電図を測定した結果、心房細動を発現した被験者はプラセボ群で 8 例 (投与前 8 例、投与後 0 例)、本剤群で 6 例 (投与前 5 例、投与後 1 例) で

あり、プラセボ群と本剤群で発現例数に大きな違いは認められなかった。

その他の骨粗鬆症患者を対象とした海外臨床試験について、海外 L2310 試験<sup>8)</sup>、海外 O2306 試験<sup>31)</sup> 及び海外 M2308 試験<sup>32)</sup>における重篤な不整脈、重篤な心房細動の発現状況は表 31 のとおりであり、プラセボ群又は対照群と本剤群で発現割合に大きな違いはなかった。

表31 重篤な不整脈、重篤な心房細動の発現状況（海外L2310、海外O2306及び海外M2308試験：安全性解析対象集団）

	海外L2310試験		海外O2306試験		海外M2308試験	
	プラセボ群 (1057例)	本剤群 (1054例)	リセドロン酸群 (417例)	本剤群 (416例)	アレンドロン酸群 (148例)	本剤群 (153例)
重篤な不整脈	2.7 (28)	1.8 (19)	0 (0)	0.7 (3)	1.4 (2)	0 (0)
重篤な心房細動	1.2 (13)	1.0 (11)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（海外 L2310 試験：ver.10.0、海外 O2306 試験：ver.9.1、海外 M2308 試験：ver.10.1）

以上より、本剤投与により心房細動の発現リスクは上昇しないと考える。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、不整脈（MedDRA 標準検索式（SMQ）「上室性頻脈性不整脈（狭義）」）の発現頻度は 0.07 例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告（2014 年 9 月 1 日～2015 年 8 月 31 日）において、当該事象は 33 例報告され、そのうち重篤例は 32 例であった。33 例のうち、臨床試験で報告された 10 例は治験薬との因果関係は否定され、残る 23 例のうち合併症や併用薬の情報が得られていた 13 例では、心房細動に関連するリスクのある基礎疾患（心房細動、弁膜性心疾患、高血圧、虚血性心疾患等）を有しているか、薬剤（利尿薬、β2 受容体刺激薬、三環系抗うつ剤、抗 RANKL 抗体製剤）が併用されていた。

機構は、以下のように考える。国内 AK156-III-1 試験では、不整脈に関連する事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で大きな違いは認められていない。海外 H2301 試験では、重篤な心房細動の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で多い傾向が認められているが、他の臨床試験で対照群と本剤群で大きな違いは認められていない。したがって、現時点において大きな問題は認められていないと考えるが、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。

### 7.R.2.6 脳血管障害

申請者は、以下のように説明している。海外臨床試験（H2301 試験）において脳卒中関連の死亡の発現がプラセボ群と比較して本剤群に多く認められたことから、脳卒中に関連する事象<sup>33)</sup>の発現状況について評価した。国内 AK156-I-1 試験では、脳卒中に関連する事象は認められなかった。国内 AK156-III-1 試験における脳卒中に関連する事象の発現状況は表 32 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で脳卒中に関連する事象及び重篤な事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。脳卒中関連の死亡はプラセボ群 1 例（脳出血）以外には認められなかった。

31) 高用量副腎皮質ステロイド療法を開始又は投与中の外国人男女のステロイド性骨粗鬆症患者（リセドロン酸群 417 例、本剤群 416 例）を対象にリセドロン酸ナトリウム水和物 5 mg を 1 日 1 回 1 年間経口投与又は本剤 5 mg を 1 年に 1 回、15 分以上かけて点滴静脈内投与した実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

32) 原発性骨粗鬆症又は性腺機能低下症に続発する外国人男性の骨粗鬆症患者（アレンドロン酸群 148 例、本剤群 154 例）を対象にアレンドロン酸ナトリウム水和物 70 mg を週 1 回 2 年間経口投与又は本剤 5 mg を 1 年に 1 回 2 年間、15 分以上かけて点滴静脈内投与した実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

33) 脳血管発作、一過性脳虚血発作、頸動脈狭窄、不全片麻痺、脳梗塞、虚血性脳卒中、脳動脈硬化症、脳血管障害、出血性卒中、片麻痺、失語症、脳血腫、脳低灌流、脳虚血、塞栓性脳卒中、頭蓋内出血、脳室内出血、ラクナ梗塞、頸動脈閉塞、脳出血、脳血栓症、脳血管不全、椎骨脳底動脈不全、くも膜下出血、脳幹部虚血、小脳出血、大脳動脈閉塞、低酸素性虚血性脳症、大脳動脈塞栓症、脳死、視床出血、脳幹梗塞に該当する事象を脳卒中に関連する事象とした。

表32 脳卒中に関連する事象の発現状況（国内AK156-III-1試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群（332例）	本剤群（333例）
脳卒中に関連するすべての事象	2.7 (9)	1.8 (6)
すべての副作用	0 (0)	0 (0)
重篤な事象	2.1 (7)	1.8 (6)
投与中止に至った事象	0.3 (1)	0.3 (1)
脳梗塞	0.9 (3)	0.9 (3)
頸動脈狭窄	0.3 (1)	0.3 (1)
くも膜下出血	0 (0)	0.3 (1)
視床出血	0 (0)	0.3 (1)
脳出血	0.6 (2)	0 (0)
ラクナ梗塞	0.6 (2)	0 (0)
脳幹梗塞	0.3 (1)	0 (0)
一過性脳虚血発作	0.3 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.17.1）

海外 H2301 試験における脳卒中に関連する事象の発現状況は表 33 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で脳卒中に関連する事象及び重篤な事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表33 いずれかの投与群で0.1%以上に発現した脳卒中に関連する事象の発現状況（海外H2301試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群（3852例）	本剤群（3862例）
脳卒中に関連するすべての事象	3.9 (151)	4.0 (154)
すべての副作用	0.0 (1)	0.1 (2)
重篤な事象	2.3 (88)	2.3 (87)
投与中止に至った事象	0.3 (13)	0.5 (20)
脳血管発作	1.1 (42)	1.1 (44)
一過性脳虚血発作	0.8 (31)	1.0 (37)
脳梗塞	0.3 (12)	0.3 (13)
脳動脈硬化症	0.3 (12)	0.3 (12)
椎骨脳底動脈不全	0.2 (6)	0.3 (11)
虚血性脳卒中	0.1 (3)	0.2 (8)
脳虚血	0.4 (14)	0.2 (7)
脳血管不全	0.1 (5)	0.2 (7)
不全片麻痺	0.2 (6)	0.2 (7)
頸動脈狭窄	0.2 (6)	0.2 (6)
ラクナ梗塞	0.3 (12)	0.2 (6)
失語症	0.2 (6)	0.1 (5)
頸動脈閉塞	0.1 (4)	0.1 (4)
脳出血	0.2 (7)	0.1 (4)
脳血管障害	0.1 (3)	0.1 (4)
片麻痺	0.1 (5)	0.1 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.9.0）

海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>では、脳卒中に関連する事象の発現割合は本剤/プラセボ群 3.1%（19/616 例）、本剤継続群 4.2%（26/613 例）、その延長試験である海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>では本剤/プラセボ群 2.1%（2/95 例）、本剤継続群 4.3%（4/92 例）であった。本剤継続群では本剤/プラセボ群と比較して脳卒中に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められた。

海外 H2301 試験における脳卒中関連の死亡の発現割合はプラセボ群 0.3%（11/3852 例）、本剤群 0.5%（20/3862 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったが、本剤群のプラセボ群に対する Cox 回帰によるハザード比 [95%信頼区間] は 1.83 [0.88, 3.82] であり、両群に有意な差は認められず（log-rank 検定、 $p=0.1014$ ）、プラセボ群と本剤群で発現したいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>における脳卒中関連の死亡の発現割合は、本剤/プラセボ群 0%（0/616 例）、本剤継続群 0.7%（4/613 例）であり、本剤継続群では本剤/プラセボ群と比較して高い傾向が認められたが、その延長試験である海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>における脳卒中関連の死亡は本剤/プラセボ群及び本剤継続群では認められなかったことから、本剤の長期投与が脳卒

中リスクを増大させる傾向は認められなかった。

その他の骨粗鬆症患者を対象とした海外臨床試験について、海外 L2310 試験<sup>8)</sup>、海外 O2306 試験<sup>31)</sup>及び海外 M2308 試験<sup>32)</sup>における脳卒中に関連する事象の発現状況は表 34 のとおりであり、プラセボ群又は対照群と本剤群で発現割合に大きな違いはなかった。

表34 脳卒中に関連する事象、重篤な事象、死亡の発現状況（海外L2310、海外O2306及び海外M2308試験：安全性解析対象集団）

	海外L2310試験		海外O2306試験		海外M2308試験	
	プラセボ群 (1057例)	本剤群 (1054例)	リセドロン酸群 (417例)	本剤群 (416例)	アレンドロン酸群 (148例)	本剤群 (153例)
脳卒中に関連するすべての事象	6.1 (64)	5.9 (62)	0.5 (2)	0.7 (3)	1.4 (2)	2.0 (3)
脳卒中に関連する重篤な事象	3.6 (38)	4.4 (46)	0.5 (2)	0.5 (2)	1.4 (2)	1.3 (2)
脳卒中に関連する死亡	0.6 (6)	0.9 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（海外L2310試験：ver.10.0、海外O2306試験：ver.9.1、海外M2308試験：ver.10.1）

以上より、海外 H2301 試験において脳卒中関連の死亡の発現がプラセボ群と比較して本剤群で多かった原因は不明であるが、本剤との明確な関連性は認められないこと、他の臨床試験ではプラセボ群又は対照群と本剤群で発現割合に大きな違いは認められていないことから、偶発的に生じた差である可能性が高いと考える。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、脳血管障害（MedDRA 標準検索式（SMQ）「虚血性中枢神経系血管障害（広義）」及び「出血性中枢神経系血管障害（広義）」）の発現頻度は 0.12 例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告（2014 年 9 月 1 日～2015 年 8 月 31 日）において、当該事象は 75 例報告され、いずれも重篤であった。重篤例のうち、脳血管発作に関連する事象は 63 例報告され、そのうち臨床試験で報告された 7 例は治験薬との因果関係は否定された。残る 56 例のうち 18 例は死亡に至った。18 例のうち詳細不明の 2 例及び脳血管発作に関する事象以外が原因であった 1 例を除く 15 例（脳血管発作 12 例、塞栓性脳卒中、脳血栓症、出血性脳卒中、各 1 例）について、合併症や併用薬の情報が得られていた 7 例では脳血管発作に関連するリスクのある基礎疾患（高血圧、高脂血症、糖尿病、塞栓症、深部静脈血栓症、心疾患等）又は既往（一過性脳虚血発作、脳血管発作）を有しているか、薬剤（抗凝固薬、抗血小板薬等）が併用されており、それらが脳血管発作に関する事象の発現に寄与した可能性も考えられた。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験では脳卒中に関する事象について臨床的に大きな問題は認められていないことを確認した。海外 H2301 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で脳卒中に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められているが、他の臨床試験で明らかな傾向は認められていない。したがって、現時点において大きな問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査において脳血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。

#### 7.R.2.7 その他の重要な有害事象（非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、眼障害）

申請者は、以下のように説明している。非定型大腿骨骨折について、ビスホスホネート系薬剤を長期投与された骨粗鬆症患者で非定型の大腿骨転子下部骨折が発生したとの報告があることから、国内外の臨床試験<sup>34)</sup>における非定型大腿骨骨折を評価した結果、いずれの臨床試験においても認められなかった。

<sup>34)</sup> 評価資料とされた国内臨床試験 2 試験（AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験）及び海外臨床試験 1 試験（H2301 試験）、参考資料とされた海外臨床試験 14 試験（0041、O2306、M2309、M2308、L2310、N2312、H2301E1、H2301E2、H2313、H2315、H2409、H2407、HUS136、HUS121 試験）

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、非定型大腿骨骨折 (MedDRA基本語 (PT) : 非定型大腿骨骨折、非定型骨折) の発生頻度は0.01例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告 (2014年9月1日～2015年8月31日) において、非定型大腿骨骨折は6例報告されたが、米国骨代謝学会による非定型大腿骨骨折の基準 (J Bone Miner Res. 2014; 29: 1-23) に合致する症例は認められなかった。

アナフィラキシーについて、国内AK156-I-1試験及び国内AK156-III-1試験では、アナフィラキシーを発現した被験者は認められなかった。海外H2301試験では、プラセボ群でアナフィラキシー様反応が1例、本剤群でアナフィラキシー反応が2例及びアナフィラキシーショックが1例に認められた。本剤群のアナフィラキシー反応の1例は、急性気管支炎の治療目的のコードイン及びアジスロマイシン投与後に発現し、もう1例はヨード造影剤を用いて腹部CTスキャン実施後に発現した。本剤群のアナフィラキシーショックの症例は、慢性膵炎へのアプロチニン点滴静注後2分以内に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。その他の臨床試験について、海外H2301E1試験<sup>21)</sup>のプラセボ/本剤群の1例でアナフィラキシー反応が認められ、本剤2回目投与から138日目に発現し、その日のうちに回復した。当該症例は胸やけの悪化が原因と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、アナフィラキシー (MedDRA標準検索式 (SMQ) 「アナフィラキシー反応 (狭義) 」) の発現頻度は0.01例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告 (2014年9月1日～2015年8月31日) において、当該事象は11例報告され、いずれも重篤であった。重篤例11例のうち、6例 (循環虚脱、ショック、各3例) は事象の発現状況や臨床上の詳細からアナフィラキシー反応に関連する事象とは判断されなかった。残る5例 (アナフィラキシー反応3例、1型過敏症、アナフィラキシーショック、各1例) について、死亡に至った事象は認められなかった。

眼障害について、非特異的な結膜炎、ぶどう膜炎及び上強膜炎などの眼の炎症とビスホスホネート系薬剤との関連を示す報告 (Am J Ophthalmol 2003; 135: 219-22) があることから、国内外における眼障害に関連する事象<sup>35)</sup>について評価した。国内AK156-I-1試験では、本剤5 mg群で1例に霧視が認められた。本症例は、本剤投与8日目に軽度の霧視を発現し、発現6日目から点眼剤で約1週間治療し、発現の約5ヵ月後に回復が確認され、副作用と判断された。国内AK156-III-1試験における眼障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群1.8% (6/332例)、本剤群5.7% (19/333例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったが、重篤な事象は認められなかった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった事象は、結膜炎 (プラセボ群0.9% (3/332例)、本剤群4.2% (14/333例)) 及び虹彩炎 (プラセボ群0% (0/332例)、本剤群0.6% (2/333例)) であった。本剤群で認められた結膜炎及び虹彩炎はいずれも軽度で、ほぼすべてが点眼剤や投薬の保存的治療により軽快又は回復した。

海外H2301試験における眼障害に関連する事象の発現割合は、プラセボ群2.7% (102/3852例)、本剤群3.3% (129/3862例) であった。そのうち、重篤な事象は本剤群1例 (ぶどう膜炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。当該症例は本剤の2回目投与約11ヵ月後に発現した。眼障害が急性期反応の一部であることが知られていることから (Ann Oncol 2006; 17: 897-907)、治験薬投与と眼障害に関連する事象の発現時期について検討した結果、投与後3日以内に眼障害に関連する事象を発現した被験者の割合はプラセボ群0.1% (5/3852例)、本剤群0.7% (25/3862例) であり、本剤群で高かった。それ以外の時期 (各投与後4～15日、16～30日、30日以降) においては、眼障害に関連する事象を発現した被験者の割合はプラセボ群と本剤群で大きな違いはなかった。

<sup>35)</sup> 海外第 III 相骨折抑制試験 (H2301 試験) において独立判定委員会が事前に規定した検索用語 (眼瞼炎、結膜炎、複視、上強膜炎、眼刺激、眼痛、虹彩毛様体炎、虹彩炎、流涙増加、黄疸眼、視神経炎、髄膜炎菌性視神経炎、球後視神経炎、眼窩浮腫、羞明、強膜炎、ぶどう膜炎、霧視) に該当する事象を眼障害に関連する事象とした。

専門医からなる独立判定委員会において盲検下での中央判定により眼障害と判定された事象の発現割合は、海外H2301試験ではプラセボ群2.7% (102/3852例)、本剤群3.3% (129/3862例)であり、延長試験の海外H2301E1試験<sup>21)</sup>では本剤/プラセボ群2.8% (17/616例)、本剤継続群2.0% (12/613例)、海外H2301E2試験<sup>22)</sup>では本剤/プラセボ群3.2% (3/95例) 本剤継続群1.1% (1/92例)であった。本剤投与期間が長期間になったときに事象が多く発現する傾向は認められなかった。

以上より、眼障害に関連する事象は、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められ、その発現は投与後3日以内に多く見られており、急性期反応に伴う炎症症状の一部である可能性が考えられたが、いずれも視力を脅かすようものではなく、ほとんどの事象が保存的治療で回復した。

他の効能を含めた海外市販後データ<sup>25)</sup>について、眼障害に関連する事象 (MedDRA高位グループ語 (HLGT) 「眼部感染、刺激症状および炎症」) の発現頻度は0.18例/千人・年と推定された。また、定期的安全性最新報告 (2014年9月1日～2015年8月31日) において、当該事象は66例報告され、そのうち重篤例は27例であり、死亡又は失明に至った有害事象は認められなかった。また、重篤例27例のうち転帰の情報が得られている14例中12例は軽快又は回復が報告された。

機構は、国内外の臨床試験成績及び海外市販後データから現時点で特段大きな問題はみられていないと考えるが、製造販売後調査においてこれらの事象について引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.3 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。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崩れ、相対的に骨吸収の割合が高まることに起因するとされており、骨吸収作用を抑制するビスホスホネート系薬剤は、国内外で標準的な骨粗鬆症薬として使用されている。本剤は、米国 (Endocr Pract 2010; 16(Suppl 3): 1-37)、英国 (Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment. Executive Summary Updated November 2014) 及び仏国 (Joint Bone Spine. 2012; 79: 304-13) 等のガイドラインにおいて、アレンドロン酸ナトリウム水和物及びリセドロン酸ナトリウム水和物とともに、椎体骨折、非椎体骨折及び大腿骨骨折の抑制効果のすべてにおいてエビデンスレベルがグレード A と評価されている。また、ビスホスホネート系薬剤は経口剤が最も普及しているが、上部消化管粘膜刺激による消化管障害の発生リスクを有するため、上部消化管障害を有する患者には投与しづらく、服薬後 30 分以上上体を起こす必要があることから上体を起こせない患者には禁忌とされている。このような服薬時の制限が原因で服薬コンプライアンス不良に陥りやすいとされている。本邦では、ビスホスホネート系薬剤は経口剤以外に注射剤も発売されているが、投与間隔は 1 カ月である。以上を踏まえると、本剤は、既存のビスホスホネート系薬剤の経口剤及び注射剤より投与間隔を長くする (1 年間に 1 回投与) ことにより、コンプライアンスの向上も期待される薬剤と位置付けられ、骨粗鬆症治療薬の新たな選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。国内外の第 III 相骨折抑制試験 (国内 AK156-III-1 試験及び海外 H2301 試験) において有効性が示され (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能 (「7.R.2 安全性について」の項を参照) である。また、海外において標準的な骨粗鬆症薬として用いられていること等を踏まえれば、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する。

### 7.R.4 効能・効果について

機構は、日本人原発性骨粗鬆症患者及び外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施した臨床試験の結果を踏まえ、本剤の有効性は示され（「7.R.1 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（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、既存のビスホスホネート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。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。国内第 I 相単回投与試験（AK156-I-1 試験）において原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤 4 mg 又は 5 mg を単回投与した結果、投与 12 カ月後において骨吸収マーカーは低下していたが、用量間でその推移に大きな違いは認められず（表 3）、安全性についても、本剤 4 mg と 5 mg で大きな違いは認められなかった（表 4）。また、本剤の薬物動態について、国内外で大きな違いはないと考えられた（「6.R 機構における審査の概略」の項を参照）。

海外では本剤の承認用法・用量として、5 mg の年 1 回投与が選択されている。その背景として、海外第 II 相試験<sup>36)</sup>で本剤 4 mg の年 1 回投与群で骨密度が増加したが、骨吸収マーカー<sup>37)</sup>については投与 1 カ月後に抑制されていたものの、その後維持されず上昇する傾向が認められた。他のビスホスホネート系薬剤では、骨密度が増加したにも関わらず、骨折抑制効果が実証できず、その要因が投与期間中の骨代謝マーカーの抑制が不十分であったことが報告されている（Ann Rheum Dis 2003; 62: 969-75、Bone 2004; 34:890-9）。したがって、海外第 III 相骨折抑制試験（H2301 試験）では、本剤の用法・用量として 5 mg の年 1 回投与が設定され、主要評価項目である投与 36 カ月間の新規椎体骨折発生率について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され（表 10）、骨吸収マーカーについても本剤群では投与 36 カ月後においても抑制されていた。

以上より、国内第 III 相骨折抑制試験（AK156-III-1 試験）では、海外 H2301 試験の用量であり、海外の承認用法・用量でもある本剤 5 mg の年 1 回投与での有効性及び安全性が検討された。その結果、主要評価項目とされた投与 24 カ月間の新規椎体骨折の累積発生率において本剤 5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、海外 H2301 試験と国内 AK156-III-1 試験で有効性に大きな違いは認められなかった（表 16）。安全性について、副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなく、副作用と判断された事象のうち重篤な事象を発現した例数は、本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

以上を踏まえ、本剤の本邦における用法・用量は、海外と同じ 5 mg の年 1 回投与とした。

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量について、国内 AK156-III-1 試験において、主要評価項目とされた投与 24 カ月間の新規椎体骨折の累積発生率について本剤 5 mg の年 1 回投与でプラセボ群に対する優越性が示されている。国内臨床試験において 2 年を超えた試験成績は得られていないが、海外臨床試験において本剤 5 mg の年 1 回投与における長期投与時の有効性が示されており、国内外の試験成績の類似性から長期投与時の有効性も期待でき（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。以上を踏まえると、本剤 5 mg の年 1 回投

<sup>36)</sup> 外国人の閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨減少症患者を対象に、プラセボを 3 カ月に 1 回、本剤 0.25 mg を 3 カ月に 1 回、0.5 mg を 3 カ月に 1 回、1 mg を 3 カ月に 1 回、2 mg を 6 カ月に 1 回又は 4 mg を 1 年に 1 回点滴静脈内投与し、ベースラインから投与 12 カ月後までの腰椎（L1-L4）の骨密度変化率、骨吸収マーカーの推移及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

<sup>37)</sup> 血清 CTX、尿中 NTX、尿中ピリジノリン、尿中 DPD

与とすることに特段の問題はないと考えるが、用法・用量及び注意喚起の適切性を含め、専門協議で最終的に判断したい。

## 7.R.6 特別な患者集団について

### 7.R.6.1 腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。有効性について、国内第 III 相骨折抑制試験（AK156-III-1 試験）及び海外第 III 相骨折抑制試験（H2301 試験）における腎機能別<sup>38)</sup>（CLcr<30 mL/min、30≤CLcr<35 mL/min、35≤CLcr<40 mL/min、40≤CLcr≤50 mL/min、50<CLcr<60 mL/min、CLcr≥60 mL/min、以下同様）の新規椎体骨折発生率は表 35 のとおりであった。国内 AK156-III-1 試験では CLcr が 30 以上 35 mL/min 未満の被験者が少なかったが、国内 AK156-III-1 試験では CLcr が 35 mL/min 以上、海外 H2301 試験では CLcr が 30 mL/min 以上の腎機能別の集団において、本剤群の新規椎体骨折発生率はプラセボ群と比較して低い傾向が認められた。

表 35 腎機能別の新規椎体骨折発生率（国内 AK156-III-1 試験：FAS、海外 H2301 試験<sup>a)</sup>：mITT 集団）

腎機能	国内AK156-III-1試験（投与24カ月）			海外H2301試験（投与36カ月）		
	プラセボ群	本剤群	相対リスク [95%信頼区間]	プラセボ群	本剤群	相対リスク [95%信頼区間]
CLcr<30	該当なし	該当なし	—	33.3 (1/3)	該当なし	—
30≤CLcr<35	0 (0/9)	0 (0/8)	—	5.9 (4/68)	1.7 (1/59)	0.29 [0.03, 2.51]
35≤CLcr<40	10.0 (5/50)	4.8 (2/42)	0.48 [0.10, 2.33]	14.3 (15/105)	8.1 (9/111)	0.57 [0.26, 1.24]
40≤CLcr≤50	8.9 (11/124)	2.3 (3/131)	0.26 [0.07, 0.90]	11.3 (54/477)	3.3 (15/454)	0.29 [0.17, 0.51]
50<CLcr<60	8.0 (7/87)	3.3 (3/92)	0.41 [0.11, 1.52]	11.8 (73/621)	4.7 (31/665)	0.40 [0.26, 0.59]
CLcr≥60	10.5 (6/57)	3.5 (2/57)	0.33 [0.07, 1.58]	10.3 (163/1579)	2.3 (36/1533)	0.23 [0.16, 0.32]

骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）、—：算出せず

a) 全被験者が 36 カ月の来院を完了した最終解析

安全性について、国内 AK156-III-1 試験における腎機能別の有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。腎機能障害関連事象について、ベースラインの CLcr が低くなるにつれて本剤群における発現割合が高くなる傾向が認められ、特にベースラインの CLcr が 35 以上 40 mL/min 未満ではプラセボ群と比較して本剤群の発現割合が高かった。腎機能障害関連事象の発現割合が高かったことについて、血中クレアチニン増加の発現割合がプラセボ群（2.0%（1/51 例））と比較して本剤群（11.9%（5/42 例））で高かったことに起因していると考えられたが、本剤群で認められた血清クレアチニンの変動はいずれも軽微で、重症度は軽度であった。なお、ベースラインの CLcr が 40 mL/min 以上の本剤群で認められた腎機能障害関連事象は、いずれも血中クレアチニン増加であり、ベースラインの CLcr が 35 以上 40 mL/min 未満の集団と同様に血清クレアチニンの変動はいずれも軽微で、重症度は軽度であった。

<sup>38)</sup> 腎機能低下の程度は投与開始前の血清クレアチニンを用いた Cockcroft-Gault の式（CLcr (mL/min) = (140 - 年齢) × 体重 / (72 × 血清クレアチニン（女性の場合：0.85 × (140 - 年齢) × 体重 / (72 × 血清クレアチニン)））から算出された CLcr に基づき分類された。

表36 腎機能別の有害事象の発現状況（国内AK156-III-1試験：安全性解析対象集団）

	ベースラインのCLcr (mL/min)									
	30 ≤CLcr< 35 mL/min		35 ≤CLcr< 40 mL/min		40 ≤CLcr≤ 50 mL/min		50 <CLcr< 60 mL/min		CLcr ≥ 60 mL/min	
	プラセボ群 (10例)	本剤群 (8例)	プラセボ群 (51例)	本剤群 (42例)	プラセボ群 (126例)	本剤群 (133例)	プラセボ群 (87例)	本剤群 (93例)	プラセボ群 (58例)	本剤群 (57例)
すべての有害事象	80.0 (8)	75.0 (6)	82.4 (42)	97.6 (41)	93.7 (118)	94.7 (126)	93.1 (81)	93.5 (87)	98.3 (57)	96.5 (55)
すべての副作用	10.0 (1)	37.5 (3)	13.7 (7)	66.7 (28)	11.1 (14)	57.9 (77)	11.5 (10)	61.3 (57)	13.8 (8)	56.1 (32)
重篤な有害事象	10.0 (1)	25.0 (2)	5.9 (3)	14.3 (6)	13.5 (17)	20.3 (27)	11.5 (10)	12.9 (12)	22.4 (13)	19.3 (11)
投与中止に至った有害事象	10.0 (1)	0 (0)	2.0 (1)	2.4 (1)	2.4 (3)	4.5 (6)	0 (0)	4.3 (4)	1.7 (1)	1.8 (1)
腎機能障害関連事象	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	14.3 (6)	0.8 (1)	3.8 (5)	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.1)

海外H2301試験について、ベースラインのCLcrが30以上35 mL/min未満の集団で、35 mL/min以上の集団に比較して腎機能障害関連事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高く、プラセボ群と本剤群との群間差が大きかった（表37）。当該集団においてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった腎機能障害関連事象は、血中クレアチニン増加（プラセボ群0%（0/93例）、本剤群4.1%（3/73例））、腎機能障害（プラセボ群1.1%（1/93例）、本剤群9.6%（7/73例））、腎不全（プラセボ群4.3%（4/93例）、本剤群6.8%（5/73例））、急性腎不全（プラセボ群1.1%（1/93例）、本剤群5.5%（4/73例））であった。

表37 腎機能別の有害事象の発現状況（海外H2301試験：安全性解析対象集団）

	ベースラインのCLcr (mL/min)									
	30 ≤CLcr< 35 mL/min		35 ≤CLcr< 40 mL/min		40 ≤CLcr≤ 50 mL/min		50 <CLcr< 60 mL/min		CLcr ≥ 60 mL/min	
	プラセボ群 (93例)	本剤群 (73例)	プラセボ群 (148例)	本剤群 (167例)	プラセボ群 (625例)	本剤群 (622例)	プラセボ群 (854例)	本剤群 (918例)	プラセボ群 (2129例)	本剤群 (2082例)
すべての有害事象	92.5 (86)	98.6 (72)	96.6 (143)	97.6 (163)	92.5 (578)	95.8 (596)	93.7 (800)	94.2 (865)	94.1 (2003)	95.7 (1992)
すべての副作用	23.7 (22)	43.8 (32)	15.5 (23)	37.7 (63)	16.5 (103)	43.7 (272)	17.1 (146)	45.6 (419)	17.1 (364)	46.3 (963)
重篤な有害事象	40.9 (38)	41.1 (30)	41.2 (61)	45.5 (76)	33.4 (209)	30.5 (190)	28.2 (241)	26.3 (241)	28.5 (606)	28.1 (586)
投与中止に至った有害事象	18.3 (17)	19.2 (14)	12.8 (19)	22.2 (37)	6.6 (41)	7.7 (48)	4.4 (38)	4.2 (39)	3.3 (71)	3.4 (70)
腎機能障害関連事象	24.7 (23)	35.6 (26)	22.3 (33)	22.2 (37)	6.4 (40)	7.2 (45)	2.7 (23)	4.4 (40)	2.1 (44)	2.0 (41)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.9.0)

臨床検査値について、投与後早期にベースラインから血清クレアチニンが増加した患者の割合がプラセボ群と比較して本剤で多く認められていることから（「7.R.2.2 腎機能障害」の項を参照）、投与後短期間の時点（国内 AK156-III-1 試験：治験薬投与 3～14 日目、海外 H2301 試験：治験薬投与 9～11 日目）に血清クレアチニンが増加（「ベースラインから 0.5 mg/dL を超えて増加」と定義）又は尿蛋白が増加（「ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えて増加」と定義）した被験者の割合を腎機能別に検討した。国内 AK156-III-1 試験において、血清クレアチニンが増加した被験者は CLcr が 35 以上 40 mL/min 未満、40 以上 50 mL/min 未満の本剤群で各 1 例、尿蛋白が増加した被験者は CLcr が 35 以上 40 mL/min 未満、40 以上 50 mL/min 未満の本剤群で各 1 例に認められたのみで、該当被験者が少なかった。

海外 H2301 試験では、血清クレアチニンが増加した被験者の割合は、腎機能の程度にかかわらず、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、特に CLcr が 30 以上 35 mL/min 未満の集団においてプラセボ群と比較して本剤群で高かった（表 38）。

表 38 腎機能別の投与後短期間（各投与 9～11 日目）に血清クレアチニン又は尿蛋白が増加した被験者の割合  
（海外 H2301 試験：腎安全性解析対象集団）

	ベースラインのCLCr (mL/min)									
	30 ≤CLCr <35 mL/min		35 ≤CLCr < 40 mL/min		40 ≤CLCr ≤50 mL/min		50 <CLCr < 60 mL/min		CLCr ≥ 60 mL/min	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
血清クレアチニン増加	1.5 (1/65)	10.6 (5/47)	3.2 (3/95)	2.4 (2/84)	1.1 (4/358)	1.9 (7/372)	0.4 (2/513)	1.3 (7/550)	0.7 (9/1304)	1.7 (21/1267)
尿蛋白増加	0 (0/64)	2.3 (1/44)	0 (0/94)	0 (0/81)	0.3 (1/347)	0.6 (2/362)	0.6 (3/495)	0.6 (3/534)	0.0 (0/1259)	0.7 (8/1223)

該当する被験者の割合%（該当例数/評価例数）

血清クレアチニン増加：血清クレアチニンがベースラインから 0.5mg/dL を超えて増加

尿蛋白増加：ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えて増加

海外 H2301 試験の延長試験である海外 H2301E1 試験<sup>21)</sup>において、血清クレアチニンが増加した被験者の割合は、いずれの腎機能においても本剤/プラセボ群と比較して、本剤継続群で高かった。尿蛋白が増加した被験者の割合は、腎機能の程度にかかわらず、該当する被験者の割合が低かった（表 39）。海外 H2301E2 試験<sup>22)</sup>では血清クレアチニンが増加した被験者の割合及び尿蛋白が増加した被験者の割合は、腎機能の程度にかかわらず、該当する被験者の割合が低かった。

表 39 腎機能別の投与後短期間（最終投与後 9～11 日目）に血清クレアチニン又は尿蛋白が増加した被験者の割合  
（海外 H2301E1 試験、海外 H2301E2 試験：安全性解析対象集団）

		ベースラインのCLCr (mL/min)									
		30 ≤CLCr <35 mL/min		35 ≤CLCr < 40 mL/min		40 ≤CLCr ≤ 50 mL/min		50 <CLCr < 60 mL/min		CLCr ≥ 60 mL/min	
		本剤/プラセボ群	本剤継続群	本剤/プラセボ群	本剤継続群	本剤/プラセボ群	本剤継続群	本剤/プラセボ群	本剤継続群	本剤/プラセボ群	本剤継続群
海外 H2301 E1試験	血清クレアチニン増加	0 (0/13)	0 (0/11)	0 (0/25)	10.0 (3/30)	0.8 (1/119)	2.7 (3/111)	0 (0/127)	0.8 (1/128)	0 (0/175)	1.2 (2/169)
	尿蛋白増加	0 (0/13)	0 (0/11)	0 (0/25)	0 (0/29)	0 (0/116)	0.9 (1/110)	0 (0/124)	0 (0/127)	0 (0/176)	0 (0/169)
海外 H2301 E2試験	血清クレアチニン増加	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/15)	0 (0/20)	4.0 (1/25)	0 (0/21)	0 (0/25)	0 (0/24)
	尿蛋白増加	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/13)	0 (0/16)	0 (0/21)	0 (0/21)	0 (0/23)	0 (0/22)

該当する被験者の割合%（該当例数/評価例数）

H2301E1 試験では H2301 試験開始時から 5 回目投与後 9～11 日目、H2301E2 試験では H2301 試験開始時から 8 回目投与後 9～11 日目

血清クレアチニン増加：血清クレアチニンがベースラインから 0.5mg/dL を超えて増加

尿蛋白増加：ベースライン時に 2+以下であった尿蛋白が 2+を超えて増加

なお、米国においては、CLCr が 35 mL/min 未満の患者及び急性腎機能障害の所見を有する患者が禁忌と設定され、欧州では CLCr が 35 mL/min 未満の腎機能障害患者が禁忌に設定されていることから、本邦においては CLCr が 35 mL/min 未満の腎機能障害患者を禁忌に設定した。

機構は、米国において、CLCr が 35 mL/min 未満の患者及び急性腎機能障害の所見を有する患者が禁忌に設定された経緯並びに本邦における注意喚起の適切性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、2007 年 4 月米国で骨パジェット病に対して承認を取得した。その際に、重度の腎機能障害を有する患者（CLCr が 35mL/min 未満の患者）については臨床経験が不足していることから投与は推奨されない旨が添付文書に注意喚起された。

その後、2007 年 8 月の閉経後骨粗鬆症に関する効能追加時に、海外 H2301 試験成績等を踏まえて、腎機能障害に関する注意喚起として、腎機能障害患者又は別の危険因子（化学療法を受けている癌患者、腎毒性を有する薬剤の併用、重度の脱水等）を有する患者で本剤投与後に腎機能障害が認められている旨、投与前に血清クレアチニンを測定する旨が添付文書に追記された。

それ以降、米国食品医薬品局（FDA）により有害事象報告システム（AERS）に 2007 年 4 月から 2009 年 2 月までに報告された本剤の投与と関連する腎機能障害又は急性腎不全を発現した 24 症例の評価が

実施された<sup>39)</sup>。24 例のうち 14 例は腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患（糖尿病、うっ血性心不全、慢性腎疾患等）を有しているか、腎毒性を有する薬剤（NSAIDs 等）が併用されていた。24 症例における本剤投与から腎機能障害又は急性腎不全の発現までの期間の中央値は 11 日であった。転帰について、輸液等により多くの患者で改善が認められたが、24 症例のうち 3 例は入院中に血液透析を要し、7 例は死亡（うち 4 例の死因は急性腎不全）に至った。

したがって、2009 年 3 月のステロイド性骨粗鬆症に関する効能追加時に、腎機能障害に関する注意喚起として、CLCr が 35 mL/min 未満の患者には本剤を投与すべきでないことに加えて、市販後の使用経験に基づき、特に投与前から腎機能障害患者、腎毒性を有する薬剤の併用、利尿剤の併用、本剤の投与前後の重度脱水等の危険因子を有する患者において、本剤投与後に腎機能障害が認められている旨が添付文書に追記された。

しかしながら、その後も AERS に腎不全による透析 9 症例、死亡 11 症例が報告された。この AERS に報告された症例のうち情報が得られている 19 症例（腎不全による透析 8 症例、死亡 11 症例）について、年齢（範囲）は 63～83 歳（年齢不明 2 例）であり、本剤の使用理由は 16 例が骨粗鬆症（その他：不明 2 例、骨減少症 1 例）であった。また、19 症例のうち 13 例は腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患（糖尿病、うっ血性心不全、慢性腎疾患、脱水等）を有していた。また、併用薬の情報がある 15 症例のうち 11 例は利尿薬又は腎毒性を有する薬剤（NSAIDs 等）が併用されていた。本剤投与前の腎機能は 19 症例のうち 9 例（腎不全による透析 3 症例、死亡 6 症例）で報告されており、うち 8 例（腎不全による透析 2 症例、死亡 6 症例）は血清クレアチニン値が測定され、いずれも基準値範囲内であった。8 例のうち 2 例（腎不全による透析 1 症例、死亡 1 症例）及び血清クレアチニン値が測定されていない 1 例（腎不全による透析 1 症例）は本剤投与前の CLCr が測定され、当該 3 例の CLCr はそれぞれ 44、約 28 及び 51 と報告されている（CLCr の単位は不明）。当該 3 例のうちの 1 例の死亡例について、本剤投与前の血清クレアチニンは 1.4 mg/dL で基準値範囲内（0.7～1.5 mg/dL）であったが、本剤投与前の CLCr が約 28 であり、FDA により投与すべきではなかった症例と判断された。19 症例のうち 13 例（腎不全による透析 6 症例、死亡 7 症例）は本剤投与から腎不全の発現までの期間が報告され、1～24 日の範囲であった。18 症例（腎不全による透析 8 例、死亡 10 例）では本剤投与後から腎不全発現時の症状について報告され、そのうち 3 例（腎不全による透析 1 例、死亡 2 例）に脱水症が認められた。

以上の状況を踏まえ、2009 年 3 月の添付文書改訂以降も腎機能障害に対する安全対策が十分でないと判断され、2011 年 8 月に米国添付文書において、CLCr が 35 mL/min 未満の患者及び急性腎機能障害の所見を有する患者が禁忌に設定された。また、本剤投与前の血清クレアチニンが基準値範囲内でも CLCr が 35 mL/min 未満に該当する症例が認められたこと等を踏まえ、本剤の各投与前に、血清クレアチニンを測定する旨の注意喚起から、体重を基に Cockcroft-Gault 式を用いて CLCr を算出する旨に注意喚起が変更された。さらに、ベースラインの腎機能障害にかかわらず、体液の減少などを含む急性疾患の患者では腎機能障害のリスクが上昇することから、脱水の既往もしくはその身体的兆候が認められる患者では、細胞外液量が正常に戻るまで本剤による治療を延期すべきである旨が注意喚起された。

本邦の添付文書について、CLCr が 35 mL/min 未満の腎機能障害患者に対しては、本剤の投与は避けるべきと考え、米国及び欧州の添付文書と同様に禁忌に設定することが適切であると考え。一方、急性腎機能障害の所見を有する患者については、現時点までに本剤が急性腎機能障害患者で使用されたこと

<sup>39)</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm167883.htm> (2016 年 6 月 28 日)

を示すデータはないためリスク評価が十分ではなく、今後本邦や海外の市販後安全性情報を収集しながら、当該患者におけるリスク評価を実施していくことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者について、国内 AK156-III-1 試験では CLcr が 35 mL/min 未満の例数が少なく評価は困難であるが、海外 H2301 試験では CLcr が 35 mL/min 未満の患者で腎機能障害関連事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、当該患者集団では本剤投与後早期に血清クレアチニンが増加する傾向が認められている（表 38）。さらに、海外市販後情報から本剤の投与と関連する急性腎不全が認められ、死亡に至る症例が認められていることを踏まえると、海外と同様に CLcr が 35 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者を禁忌に設定することは適切である。なお、死亡症例のうち、本剤投与前の血清クレアチニンが基準値範囲内でも CLcr が 35mL/min 未満に該当する症例が認められたことから、本剤の各投与前に CLcr 等を算出して腎機能の評価を行い、投与の可否を判断する旨を注意喚起することが必要である。急性腎機能障害患者については、AERS の症例経過から、腎不全発現時に脱水症が認められていることを踏まえると、脱水症の進行が腎不全発現の重要な原因と考えられることから、脱水状態にある患者（脱水症状を有する患者や高熱、高度の下痢や嘔吐等のある患者）を禁忌に設定することが適切である。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は引き続き情報収集する必要がある。以上については、注意喚起の適切性を含め専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

#### 7.R.6.2 高齢者について

申請者は、以下のように説明している。有効性について、国内 AK156-III-1 試験及び海外 H2301 試験における年齢別（70 歳以下、71～75 歳、75 歳超）の新規椎体骨折発生率は表 40 のとおりであり、両試験において、いずれの年齢層においても本剤群の新規椎体骨折発生率はプラセボ群と比較して低い傾向が認められた。

表 40 年齢別の新規椎体骨折発生率（国内 AK156-III-1 試験：FAS、海外 H2301 試験<sup>a)</sup>：mITT 集団）

年齢	国内AK156-III-1試験（投与24カ月間）			海外H2301試験（投与36カ月間）		
	プラセボ群	本剤群	相対リスク [95%信頼区間]	プラセボ群	本剤群	相対リスク [95%信頼区間]
70歳以下	5.6 (5/90)	4.5 (5/110)	0.82 [0.24, 2.74]	10.3 (108/1053)	2.3 (24/1026)	0.23 [0.15, 0.35]
71～75歳	11.1 (11/99)	2.4 (2/83)	0.22 [0.05, 0.95]	10.1 (89/877)	2.6 (24/909)	0.26 [0.17, 0.40]
75歳超	9.4 (13/138)	2.2 (3/137)	0.23 [0.07, 0.80]	12.2 (113/923)	5.0 (44/887)	0.41 [0.29, 0.57]

新規椎体骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）

a) 全被験者が 36 カ月の来院を完了した最終解析

安全性について、国内 AK156-III-1 試験及び海外 H2301 試験における年齢別（70 歳以下、71～75 歳、75 歳超）の有害事象の発現状況は表 41 及び表 42 のとおりであった。国内 AK156-III-1 試験では、本剤群の有害事象の発現割合は 75 歳超の層と他の年齢層で大きな違いはなかったが、腎機能障害関連事象は、本剤群の 75 歳超の層では他の年齢層と比較して発現割合が高く、プラセボ群と比較しても発現割合が高かった。海外 H2301 試験では 75 歳超の層においても、本剤群の有害事象の発現割合は他の年齢層と大きな違いはなかった。腎機能障害関連事象は、75 歳超の層では他の年齢層と比較して発現割合が高かったが、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかった。

表41 年齢別の有害事象の発現状況（国内AK156-III-1試験：安全性解析対象集団）

	70歳以下		71～75歳		75歳超	
	プラセボ群 (91例)	本剤群 (111例)	プラセボ群 (99例)	本剤群 (84例)	プラセボ群 (142例)	本剤群 (138例)
すべての有害事象	91.2 (83)	93.7 (104)	93.9 (93)	97.6 (82)	91.5 (130)	93.5 (129)
すべての副作用	11.0 (10)	61.3 (68)	8.1 (8)	57.1 (48)	15.5 (22)	58.7 (81)
重篤な有害事象	13.2 (12)	15.3 (17)	13.1 (13)	15.5 (13)	13.4 (19)	20.3 (28)
投与中止に至った有害事象	2.2 (2)	3.6 (4)	0 (0)	2.4 (2)	2.8 (4)	4.3 (6)
腎機能障害関連事象	1.1 (1)	0 (0)	1.0 (1)	1.2 (1)	0.7 (1)	9.4 (13)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.17.1）

表42 年齢別の有害事象の発現状況（海外H2301試験：安全性解析対象集団）

	70歳以下		71～75歳		75歳超	
	プラセボ群 (1431例)	本剤群 (1396例)	プラセボ群 (1180例)	本剤群 (1219例)	プラセボ群 (1241例)	本剤群 (1247例)
すべての有害事象	93.9 (1343)	95.3 (1331)	93.1 (1098)	95.5 (1164)	94.4 (1172)	95.7 (1193)
すべての副作用	18.1 (259)	50.9 (710)	16.8 (198)	48.0 (585)	16.2 (201)	36.4 (454)
重篤な有害事象	24.5 (350)	22.4 (313)	29.7 (350)	28.5 (347)	36.7 (456)	37.1 (463)
投与中止に至った有害事象	2.4 (34)	3.2 (44)	4.2 (50)	4.3 (53)	8.2 (102)	8.9 (111)
腎機能障害関連事象	2.2 (31)	2.4 (34)	3.9 (46)	4.7 (57)	7.0 (87)	7.9 (98)

発現割合%（発現例数）、MedDRA（ver.9.0）

機構は、以下のように考える。国内 AK156-III-1 試験では、本剤群の 75 歳超の集団における腎機能障害関連事象の発現割合が他の年齢別の集団と比較して高く、プラセボ群と比較してもその発現割合が高いことから、投与に際しては注意すべきである。また、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において 75 歳超の高齢者における有効性及び安全性に関して引き続き情報収集する必要がある。

### 7.R.6.3 男性患者について

申請者は、以下のように説明している。有効性について、国内 AK156-III-1 試験における男女別の投与 24 カ月間の新規椎体骨折発生率は表 43 のとおりであった。男性患者の新規椎体骨折の抑制効果を明らかにするには被験者数が少なかったが、男性患者における新規椎体骨折発生率はプラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が認められた。

表43 男女別の投与24カ月間の新規椎体骨折発生率（国内AK156-III-1試験：FAS）

性別	投与群	骨折発生率	相対リスク [95%信頼区間]
男性	プラセボ群	10.5 (2/19)	0.45 [0.04, 4.60]
	本剤群	4.8 (1/21)	
女性	プラセボ群	8.8 (27/308)	0.33 [0.16, 0.69]
	本剤群	2.9 (9/309)	

新規椎体骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）

臨床骨折について、Kaplan-Meier 推定法に基づく投与 24 カ月間の臨床骨折の男女別の累積発生率は表 44 のとおりであった。男性の臨床骨折の抑制効果を明らかにするには被験者数が少なかったが、本剤群の男性での臨床骨折の累積発生率は女性の発生率を上回るものではなかった。

表44 Kaplan-Meier推定法に基づく投与24カ月間の臨床骨折の男女別の累積発生率（国内AK156-III-1試験：FAS）

性別	評価項目	投与群	評価例数	骨折発生例数	累積発生率 (%)	ハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
男性	すべての臨床骨折 <sup>b)</sup>	プラセボ群	19	2	11.1	0.59 [0.05, 6.53]
		本剤群	21	1	4.8	
	椎体骨折 <sup>c)</sup>	プラセボ群	19	1	5.6	—
		本剤群	21	0	0	
	非椎体骨折	プラセボ群	19	1	5.6	1.12 [0.07, 18.2]
		本剤群	21	1	4.8	
女性	すべての臨床骨折 <sup>b)</sup>	プラセボ群	312	50	17.6	0.46 [0.28, 0.75]
		本剤群	309	23	8.4	
	椎体骨折 <sup>c)</sup>	プラセボ群	312	16	5.6	0.32 [0.12, 0.88]
		本剤群	309	5	1.8	
	非椎体骨折	プラセボ群	312	36	12.8	0.53 [0.31, 0.93]
		本剤群	309	19	7.0	

—：算出せず

臨床骨折：被験者の訴え（臨床症状）があり、かつ治験担当医師がX線フィルム上又はMRI等で骨折を確認した場合

a) Cox回帰によるハザード比、b) 椎体骨折及び非椎体骨折を含む、c) 新規骨折及び増悪骨折を含む

ベースラインからの骨密度の変化率の男女別の推移は表 45 のとおりであった。腰椎（L1-L4）、大腿骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度は、男性及び女性の両集団ともに試験期間を通して増加し、ほぼすべての時点でプラセボ群と比較して本剤群では骨密度の変化率が高かった。

表45 ベースラインからの骨密度の変化率の男女別の推移（国内AK156-III-1試験：FAS）

評価部位	評価時期	男性		女性	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
腰椎 (L1-L4)	投与6カ月後	0.52±3.51 (6例)	4.47±2.48 (11例)	1.11±3.65 (153例)	4.70±3.73 (131例)
	投与12カ月後	-0.76±2.89 (6例)	5.99±2.46 (10例)	0.25±3.92 (150例)	6.00±4.00 (128例)
	投与24カ月後	-2.96±3.55 (6例)	6.61±5.11 (7例)	0.66±4.93 (132例)	8.21±4.20 (100例)
大腿骨頸部	投与6カ月後	0.09±3.23 (12例)	0.92±3.81 (16例)	0.39±4.15 (214例)	1.96±4.38 (206例)
	投与12カ月後	1.11±1.93 (12例)	2.01±3.88 (14例)	0.80±4.66 (208例)	3.09±4.50 (203例)
	投与24カ月後	0.34±2.29 (11例)	4.26±4.08 (10例)	-0.48±5.06 (187例)	3.59±5.30 (162例)
大腿骨 近位部	投与6カ月後	0.54±2.75 (12例)	-0.04±2.41 (15例)	0.18±2.79 (214例)	1.83±2.94 (206例)
	投与12カ月後	0.66±2.73 (12例)	0.87±2.12 (14例)	0.11±3.08 (208例)	2.59±3.12 (203例)
	投与24カ月後	0.06±2.28 (11例)	2.75±2.15 (10例)	-0.78±4.08 (187例)	3.33±3.47 (162例)

平均値±標準偏差%（評価例数）

また、男性骨粗鬆症患者については、海外において臨床試験（海外 M2308 及び海外 M2309 試験）が実施されている。海外 M2308 試験は、原発性骨粗鬆症又は性腺機能低下症に続発する骨粗鬆症を有する男性患者を対象に、本剤 5 mg を 1 年に 1 回 2 年間点滴静脈内投与とアレンドロン酸ナトリウム水和物 70 mg を週 1 回 2 年間経口投与が比較された（実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験）。主要評価項目とされたベースラインから投与 24 カ月後の腰椎骨密度の変化率（最小二乗平均±標準誤差）は、アレンドロン酸群 6.20±0.39%、本剤群 6.07±0.38%で、変化率の群間差（本剤群－アレンドロン酸群）とその 95%信頼区間は-0.13 [-1.12, 0.85] %であり、本剤群のアレンドロン酸群に対する非劣性が示された。海外 M2309 試験は、原発性骨粗鬆症又は性腺機能低下症に続発する骨粗鬆症を有する男性患者を対象に、プラセボ又は本剤 5 mg を 1 年に 1 回、2 年間点滴静脈内投与された（プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験）。主要評価項目とされた投与 24 カ月間の新規椎体骨折発生率はプラセボ群 4.9% (28/574 例)、本剤群 1.6% (9/553 例) で、相対リスクとその 95%信頼区間は、0.33 [0.16, 0.70] であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

安全性について、国内 AK156-III-1 試験における男女別の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであった。男性ではプラセボ群と比較して本剤群で重篤な有害事象の発現割合が高く、本剤群の男性における発現割合は女性と比較しても高かった。しかしながら、男性に認められた重篤な有害事象は、治験薬投与前からの合併症又はその関連疾患や加齢等の影響が疑われ、すべて治験薬との因果関係は否定された。

男性は女性と比較して評価例数が少なく、安全性について明確な判断は困難であるが、男性及び女性の両集団で安全性に大きな違いはなかった。

表46 男女別の有害事象の発現状況（国内AK156-III-1試験：安全性解析対象集団）

	男性		女性	
	プラセボ群 (19例)	本剤群 (21例)	プラセボ群 (313例)	本剤群 (312例)
すべての有害事象	94.7 (18)	100.0 (21)	92.0 (288)	94.2 (294)
すべての副作用	15.8 (3)	38.1 (8)	11.8 (37)	60.6 (189)
重篤な有害事象	15.8 (3)	57.1 (12)	13.1 (41)	14.7 (46)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	9.5 (2)	1.9 (6)	3.2 (10)
腎機能障害関連事象	0 (0)	9.5 (2)	1.0 (3)	3.8 (12)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.17.1）

男性骨粗鬆症患者対象の海外臨床試験（海外 M2308 及び海外 M2309 試験）における安全性について、有害事象の発現状況は表 47 のとおりであった。対照群又はプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった有害事象及び副作用は、発熱、筋肉痛、関節痛等の急性期反応であったが、それらの多くが一過性で、投与後 3 日以内に発現して発現後 3 日以内に回復した。いずれの試験でも、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は対照群と大きな違いはなかった。

表47 有害事象の発現状況（海外M2308及び海外M2309試験：安全性解析対象集団）

	海外M2308試験		海外M2309試験	
	アレンドロン酸群 (148例)	本剤群 (153例)	プラセボ群 (611例)	本剤群 (588例)
すべての有害事象	93.2 (138)	93.5 (143)	76.3 (466)	90.8 (534)
すべての副作用	26.4 (39)	65.4 (100)	17.0 (104)	54.9 (323)
重篤な有害事象	20.9 (31)	17.6 (27)	25.2 (154)	25.3 (149)
投与中止に至った有害事象	8.1 (12)	8.5 (13)	3.8 (23)	3.9 (23)

発現割合%（発現例数）

機構は、男性骨粗鬆症患者においても女性骨粗鬆症患者と同程度の有効性が期待でき、安全性についても特段の懸念はないとする申請者の説明を了承するが、日本人男性患者の検討例数は少ないことから、製造販売後調査において男性患者における有効性及び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。

## 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数 ■■■ 例、観察期間 ■■■■■■（調査期間 ■■■■■■）の使用成績調査を実施する。本調査において、急性期反応、腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、アナフィラキシー、眼障害の発現状況等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、急性期反応、腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、心房細動、脳血管障害、アナフィラキシー、眼障害等の発現状況並びに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に関して情報収集する必要がある。また、製造販売後調査において、骨折に対する影響も含めて確認できるように観察期間を設定する必要があると考えるが、観察期間、調査方法及び調査項目等の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、ビスホスホネート系薬剤であり、骨粗鬆症における治療の選択肢を提供するものである。また機構は、急性期反応、腎機能障害、低カルシウム血症、顎骨壊死等の発現、腎機能障害患者及び男性患者における有効性及び安全性等については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 10 日

### 申請品目

[販 売 名]	リクラスト点滴静注液 5 mg (リクラスト点滴静注液 5 mg/100 mL から変更)
[一 般 名]	ゾレドロン酸水和物
[申 請 者]	旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 9 月 30 日

### 1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相骨折抑制試験（AK156-III-1 試験）では、投与 24 カ月間の新規椎体骨折の累積発生率についてリクラスト点滴静注液 5 mg（以下、「本剤」）群のプラセボ群に対する優越性が示されている。国内において 2 年を超えた長期投与時の骨折への影響は検討されていないが、海外第 III 相骨折抑制試験（H2301 試験）では、投与 24 カ月間と投与 36 カ月間で新規椎体骨折発生率に変化はなく、その延長試験（海外 H2301E1 及び海外 H2301E2 試験）では本剤の長期投与時における骨折抑制効果や骨密度の維持又は増加が認められている。また、国内 AK156-III-1 試験と海外 H2301 試験において投与 24 カ月間の骨折抑制効果に大きな違いは認められていない。以上を踏まえると、本剤の骨折抑制効果は示されており、長期投与時の有効性についても海外臨床試験と同様の効果が期待できるとする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

##### 1.2.1 腎機能障害

機構は、以下のように考えた。国内 AK156-III-1 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で腎機能障害関連事象の発現割合が高い傾向が認められており、海外臨床試験でも同様の傾向が認められている。海外 H2301 試験において腎機能障害と判定された事象の多くはベースラインでクレアチニン・クリアランス（以下、「CLcr」）が 60 mL/min 以下の中等度腎機能障害を有する被験者で発現している。また、臨床検査値の異常についても、国内外の臨床試験を含めて投与後早期に、ベースラインから血清クレアチニンが増加した患者の割合がプラセボ群と比較して本剤群で多く認められている。さらに、海外市販後データから腎機能障害を来す危険因子を有する患者において、腎機能障害に関連する重篤な事象が報告されている。以上を踏まえると、腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患を有している患者や腎毒性を有する薬剤を併用している患者については注意する必要がある。また、製造販売後調査において腎機能障害に関して引き続き情報収集する必要がある。

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、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（腎機能障害患者における安全性（腎機能障害への影響を含む）については、「1.5.1 腎機能障害患者について」の項、製造販売後の検討事項については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

### 1.3 効能又は効果について

機構は、日本人原発性骨粗鬆症患者及び外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施した臨床試験の結果を踏まえ、本剤の有効性は示され、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。

### 1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法・用量について、国内第 III 相骨折抑制試験（AK156-III-1 試験）において、主要評価項目とされた投与 24 カ月間の新規椎体骨折の累積発生率について本剤 5 mg の年 1 回投与でプラセボ群に対する優越性が示されている。国内臨床試験において 2 年を超えた試験成績は得られていないが、海外臨床試験において本剤 5 mg の年 1 回投与における長期投与時の有効性が示されており、国内外の試験成績の類似性から長期投与時の有効性も期待でき、安全性は許容可能である。以上を踏まえると、本剤 5 mg の年 1 回投与とすることに特段の問題はない。

なお、本剤は 1 年に 1 回点滴静脈内投与する製剤であり、投与間隔が長いことから、本剤投与後の有害事象の発現に十分注意し、事象が現れた場合には適切な処置をするように注意喚起する必要がある。また、本剤のベネフィットとリスクを考慮して本剤投与の適否を慎重に検討すること、並びにビスホスホネート系薬剤との重複投与の回避について注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量を以下のように整備するとともに、添付文書における注意喚起を以下のように変更するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

#### 【用法・用量】

通常、成人には 1 年に 1 回ゾレドロン酸として 5 mg を 15 分以上かけて点滴静脈内投与する。

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は 1 年に 1 回間欠投与する薬剤であり、本剤の有効成分であるゾレドロン酸水和物は骨に移行し長期にわたり体内に残存する。本剤の各投与前に問診・検査を行うなど患者の状態を十分に確認した上で、ベネフィットとリスクを考慮し、本剤による薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。

#### 【重要な基本的注意】

本剤の投与間隔は 1 年と長いことから、以下の点に注意すること。

- 1) 本剤投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察すること。
- 2) ビスホスホネート系薬剤と重複して投与しないように注意すること。

## 1.5 特別な患者集団について

### 1.5.1 腎機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。腎機能障害患者について、国内 AK156-III-1 試験では CLcr が 35 mL/min 未満の例数が少なく評価は困難であるが、海外 H2301 試験では CLcr が 35 mL/min 未満の患者で腎機能障害関連事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、当該患者集団では本剤投与後早期に血清クレアチニンが増加する傾向が認められている。さらに、海外市販後情報から本剤の投与と関連する急性腎不全が認められ、死亡に至る症例が認められていることを踏まえると、海外と同様に CLcr が 35 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者を禁忌に設定することは適切である。なお、死亡症例のうち、本剤投与前の血清クレアチニンが基準値範囲内でも CLcr が 35 mL/min 未満に該当する症例が認められたことから、本剤の各投与前に CLcr 等を算出して腎機能の評価を行い、投与の可否を判断する旨を注意喚起することが必要である。急性腎機能障害患者については、米国食品医薬品局（FDA）の有害事象報告システム（AERS）の症例経過から、腎不全発現時に脱水症が認められていることを踏まえると、脱水症の進行が腎不全発現の重要な原因と考えられるため、脱水状態（高熱、高度な下痢及び嘔吐等）にある患者を禁忌に設定することが適切である。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は引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が示された。

- ・ 本薬の 4 mg 製剤であるゾメタ点滴静注の添付文書の警告欄において、点滴時間が短いと急性腎不全を発現した例が報告されているため、投与は必ず 15 分間以上かけて行う旨が注意喚起されており、本剤においても急性腎不全のリスクを減らすために同様の注意喚起をする必要がある。
- ・ 臨床試験における腎機能障害患者の腎機能別の腎機能障害関連事象や腎機能関連の臨床検査値の発現状況を踏まえ CLcr が 35 mL/min 未満を禁忌とすること、また海外市販後における状況を踏まえ、脱水状態にある患者を禁忌に設定することは適切である。
- ・ 本剤投与後に起こる脱水症状については、急性期反応に伴い二次的に起こることも含めて注意喚起した方がよい。特に、腎機能が低下している患者においては、急性期反応を含む脱水症状によって腎機能がさらに悪化することも想定されるため、投与前に腎機能の状態を確認し、中等度の腎機能障害のある患者については、慎重に投与する必要がある。また、高齢者では一般に腎機能が低下していることが多く、脱水を起こしやすいため、投与に際しては注意が必要である。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

## 1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 外耳道骨壊死
- ・ 本剤の投与における骨折に対する影響

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>急性期反応</li> <li>急性腎不全/腎機能障害</li> <li>顎骨壊死/外耳道骨壊死</li> <li>低カルシウム血症</li> <li>アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脳血管障害</li> <li>心房細動</li> <li>非定型大腿骨骨折</li> <li>長い投与間隔によるリスク</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>男性患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における長期使用時の有効性</li> </ul>		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査（長期使用に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資料の作成と提供</li> <li>患者向け資料の作成と提供</li> <li>患者カードの作成と提供</li> </ul>

表 50 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨粗鬆症患者
観察期間	3年間
予定症例数	1000例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性（急性期反応、急性腎不全・腎機能障害、顎骨壊死・外耳道骨壊死、低カルシウム血症、アナフィラキシー、心房細動、脳血管障害、非定型大腿骨骨折等）、有効性（骨折、骨密度、骨代謝マーカー等）

## 1.7 販売名について

本剤の販売名について、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時

変更後

リクラスト点滴静注液 5 mg/100 mL → リクラスト点滴静注液 5 mg

（下線部削除）

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

骨粗鬆症

[用法及び用量]

通常、成人には1年に1回ゾレドロン酸として5 mgを15分以上かけて点滴静脈内投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上