

## 審査報告 (2)

平成 13 年 4 月 27 日

[販 売 名] フォサマック錠 5  
ボナロン錠 5mg  
[一 般 名] アレンドロン酸ナトリウム水和物  
[申 請 者] 萬有製薬株式会社、帝人株式会社  
[申請年月日] 平成 10 年 1 月 7 日

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 本剤の効能・効果について

本剤の効能・効果は、申請時の「骨粗鬆症」で妥当であると判断された。

#### 2) 本剤の有効性について

本剤の骨密度増加作用と骨折発生頻度低下作用は海外データにおいて確認されている、至適用量は異なるものの骨密度増加作用において国内外での類似性は認められる、との審査センターの判断は、専門協議において支持された。また、国内で実施中の椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした第Ⅲ相比較試験の結果を、安全性も含めて確認することが望ましいとの意見が専門協議においても示された。これを受け、アルファカルシドールを対照薬として退行期骨粗鬆症患者に対する本剤の胸椎・腰椎の骨折発生頻度及び安全性を検討していた第Ⅲ相比較試験（骨折発生頻度）が終了後に、その結果が申請者より提出された。本試験では、胸腰椎（T4-L4）に既に 1~4 個の骨折を有する退行期骨粗鬆症患者（65 歳以上）374 例に本剤 5mg/日あるいはアルファカルシドール 1 $\mu$ g/日が 2 年間投与された。未服薬による完全除外例 9 例を除いた 365 例（本剤群 190 例、対照薬群 175 例）が安全性及び有効性（FAS）評価対象例、242 例（本剤群 125 例、対照薬群 117 例）が主な有効性評価対象例（PPS）であった。また、314 例（本剤群 164 例、対照薬群 150 例）が骨所見採用例（FAS）、242 例（本剤群 125 例、対照薬群 117 例）が主な骨所見採用例（PPS）であった。PPS 解析において、新規骨折症例の比率は、本剤群で 14.4%（18/125 例）、対照薬群で 15.4%（18/117 例）であった。プロトコールに規定されていた非劣性の検証方法は、両群の非新規骨折症例の比率の差の 90%両側信頼区間の下限が 10%を劣らないことであり、この値が-6.6%であったことから、本剤の対照薬に対する非劣性が検証された。FAS 解析においても、同様に非劣性が検証された。安全性に関しては、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が、

本剤群で 23.2% (44/190 例)、対照薬群で 21.7% (38/175 例) にみられ、本剤群では胃炎 (5.3%)、便秘 (2.6%)、胃潰瘍 (2.1%) 等が比較的高頻度にみられた。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、本剤群で 14.5% (25/173 例)、対照薬群で 19.2% (30/156 例) にみられた。5 件以上認められた臨床検査値異常変動は、本剤群ではヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、 $\gamma$ -GTP 上昇であった。概括安全度に関しては、本剤群の 67.2%、対照薬群の 65.6%が「安全性に問題なし」と判定された。「安全性に重大な問題あり」とされた症例が本剤群に 1 例みられ、副作用として胃潰瘍とそれによる貧血が認められた。これまでに実施された本剤の臨床試験においてみられた副作用との比較において、大きな違いは認められなかった。

審査センターは、追加提出された第Ⅲ相比較試験（骨折発生頻度）において、国内症例における本剤の骨折発生頻度低下作用が確認されたと考える。また、安全性の検討においては、これまでに示されている臨床試験とほぼ同様であると考え。この判断は専門委員により支持された。

### 3) 本剤の安全性について

本剤の安全性については、専門委員より、特に消化管に関する有害事象について厳重に注意する必要があるとの意見が出された。これに対し、申請者より、市販後調査の骨子が提出され、高齢者、腎障害を有する患者及び肝障害を有する患者に対する安全性並びに本剤の服薬方法と上部消化管障害の発現に関する調査を行うとの回答がなされた。審査センターはこの計画で適当であると判断した。

## 2. 第Ⅲ相比較試験（骨折発生頻度）の適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（被験者の選択・除外基準及び同意取得に関する違反、基礎治療・併用薬に関する違反、検査に関する逸脱及び欠測等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して再度申請者に照会を行う等して対応した結果、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。なお、本剤は新投与経路医薬品であるので、再審査期間は 6 年が適当であると考え。また、原薬は既に毒薬に指定されており、本剤は劇薬に該当すると判断した。