

審議結果報告書

平成 18 年 6 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フォサマック OW 錠 35mg¹⁾、ボナロン OW 錠 35mg²⁾
[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¹⁾、帝人ファーマ株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 5 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、製剤は劇薬に該当するとされた。

なお、医療事故防止の観点から、販売名を「フォサマック錠 35mg」及び「ボナロン錠 35mg」に変更することとされた。

審査報告書

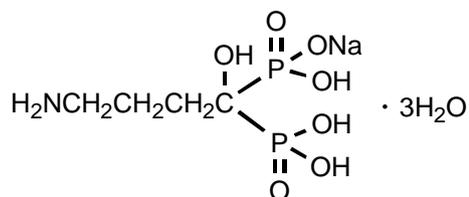
平成 18 年 5 月 10 日

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]	フォサマック OW 錠 35mg ¹⁾ 、ボナロン OW 錠 35mg ²⁾
[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 ¹⁾ 、帝人ファーマ株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 25 日
[剤型・含量]	1 錠中にアレンドロン酸として 35mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品 及び (6) 新用量医薬品
[化学構造]	
分子式	$C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$
分子量	325.12
構造式	



化学名	(日本名) 4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ジホスホン酸一ナトリウム 三水和物 (英 名) monosodium 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-diphosphonate trihydrate
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 5 月 10 日

[販 売 名] フォサマック OW 錠 35mg¹⁾、ボナロン OW 錠 35mg²⁾
[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¹⁾、帝人ファーマ株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 25 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から本剤の骨粗鬆症に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、日本人の退行期骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験において、主要評価項目である治験薬投与 52 週後の腰椎 (L1-L4) 骨密度 (BMD) 変化率について、本剤 (アレンドロン酸として 35 mg、週 1 回投与製剤) 群と既承認製剤 (アレンドロン酸として 5 mg、1 日 1 回投与製剤) 群の BMD 増加作用は同等であることが確認され、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示されているものと判断する。

安全性については、既承認製剤とほぼ同様であると考え。なお、本剤は比較的長期間投与される薬剤であり、1 回投与量も増加すること等から、使用実態下における安全性及び有効性に関して製造販売後調査において確認する必要があると考える。

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

【効能・効果】 骨粗鬆症

【用法・用量】 通常、成人にはアレンドロン酸として 35mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180mL とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

審査報告 (1)

平成 18 年 4 月 14 日

I. 申請品目

[販売名]	フォサマック W 錠 35mg ¹⁾ 、ボナロン OW 錠 35mg ²⁾
[一般名]	アレンドロン酸ナトリウム水和物
[申請者名]	萬有製薬株式会社 ¹⁾ 、帝人ファーマ株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 25 日
[剤型・含量]	1 錠中にアレンドロン酸として 35mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアレンドロン酸として 35mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180mL とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。
[特記事項]	なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）（平成 16 年 3 月末日まで）、もしくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本審査報告 (1) においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

アレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、本薬）は、無機ピロリン酸を起原とするビスホスホネート系化合物であり、XXXXXXXXXXで開発された骨吸収阻害剤である。一般にビスホスホネート系化合物は骨吸収抑制作用と骨石灰化障害作用を有するが、本薬は骨吸収抑制作用の方が骨石灰化障害作用より強力であり、それらの作用用量には約 6,000 倍の乖離が存在するとされている。本薬は、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX経口剤として開発を進め、1993 年にイタリアで認可されたのをはじめとして 95 の国と地域で登録・承認され（2006 年 4 月現在）、本邦でも 2001 年 6 月に 1 日 1 回投与製剤であるフォサマック錠 5 及びボナロン錠 5mg が骨粗鬆症治療薬として承認された。

さらに、薬剤の効果を減じることなく服薬回数を 1 日 1 回から週 1 回に減らすことにより、服薬の利便性を高めることで患者の服薬コンプライアンスを維持することを目的に、1 日 1 回投与と週 1 回投与で 1 週間あたりの累積投与量が同じであれば同程度の薬効が期待できるとして、既承認の 1 日 1 回投与量である 5mg の 7 倍量に相当する 35mg 週 1 回投与製剤が開発された。本薬週 1 回投与製剤は、海外においては、2000 年にメキシコで承認さ

れたのを始めとして、2006年4月現在、米国、EU、オーストラリア、スイスなど世界84の国と地域で登録・承認されている。

なお、承認申請時に提出された販売名であるフォサマック W錠 35mg 或いはボナロン OW錠 35mg については、週1回製剤であることについて統一した名称とされていなかったことから、審査の過程でフォサマック W錠 35mg をフォサマック OW錠 35mg に改めると申請者より提案され、機構はこれを了承した。

2. 品質に関する資料

本剤は、既承認製剤であるフォサマック錠 5及びボナロン錠 5 mg に比し、有効成分アレンドロン酸ナトリウム水和物を7倍量含有する錠剤である。製剤設計に際しては5 mg 錠の成分・組成をもとに検討され、同じ添加物を使用し、有効成分の増量に伴い配合比を変更したものとなっている。本剤の臨床試験及び品質検討には、総て申請処方及び製法と同一の製剤が使用された。

製剤は、[redacted]製造所で製造されるか、もしくは、[redacted]国内にて最終製剤とされる。製剤の製造工程は [redacted]工程より構成され、[redacted]が重要中間体とされている。

規格及び試験方法として、5 mg 錠と同様に、性状、確認試験 [redacted]含量均一性試験、溶出試験及び定量法 [redacted]が設定されている。

含有する可能性のある不純物として、原薬由来の [redacted]により生成する分解物である [redacted]が挙げられているが、両者共に現在のロット分析及び安定性試験において検出されていない。溶出試験の設定にあたり、[redacted]試験液について検討され、[redacted]が採用され、また [redacted]を示すことから、試験時間は [redacted]分と設定されており、ロット分析及び安定性試験においていずれも速やかな溶出が認められている。

安定性に関する資料として、長期保存試験 (25 °C・60 %RH・PTP・36 カ月)、加速試験 (40 °C・75 %RH・PTP・6 カ月)、苛酷試験 ([温度: 60 °C・環境湿度・開放・3 カ月]、[湿度: 25 °C・85 %RH・PTP 及び開放・6 カ月、40 °C・75 %RH・6 カ月・開放]、[光: 25 °C・環境湿度・2000 Lux・600 時間]) の試験成績が提出された。加速試験及び苛酷試験 (温度及び湿度) において水分及び硬度に変動が認められたが、品質への影響が認められるほどではないと判断されている。その他の保存条件及び試験項目に変化は認められず、申請者は本剤の有効期間を室温保存下で3年間と設定している。

<機構における審査の概略>

機構は、本剤が承認された場合には、既承認の 5mg 錠（1日1回投与製剤）と本剤（週1回投与製剤）の両方が医療現場に存在することとなり、誤処方懸念されることから、これを予防する対策について申請者の見解を求めた。

申請者は、1日1回投与製剤との違いを明確にするため、製剤のパッケージを両方で全く異なる形態とすることを考えており、薬局で患者へ渡す際にも確実に区別できるようにする予定であること、さらに本剤の処方に関する注意及び服用方法について医療従事者に対して事前に十分な説明を行うことなど、誤処方の防止に努める予定であると回答した。

機構は、パッケージ案及び医療従事者への説明文書等を踏まえ、投与過誤防止に効果的な対策が講じられているか確認する予定である（「4. 臨床に関する資料」(5) 1日1回投与製剤と週1回投与製剤の使い分けの項参照）。

また機構は、提出された安定性試験成績に基づき、申請者の設定した保存条件及び有効期間を妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理に関する資料

<提出された薬理試験成績の概要>

参考資料として、本薬 1日1回投与製剤（アレンドロネート 5mg 含有）の承認以降に報告された文献が提示され、本薬の作用機序に関する新たな知見について説明された。

細胞骨格の再構成や細胞内小胞移動を制御する Rho、Rac、Cdc42、Rab 等の GTP 結合蛋白の活性化 [プレニル化 (ゲラニルゲラニル化)] には、基質としてゲラニルゲラニル 2リン酸 (GGPP) が必要である。GGPP はファルネシル 2リン酸 (FPP) とイソペンテニル 2リン酸が GGPP シンターゼにより縮合して合成され、FPP はメバロン酸経路のファルネシル 2リン酸 (FPP) シンターゼにより合成される。

in vitro 破骨細胞培養系において、本薬は破骨細胞形成及び骨吸収を抑制し、それらの抑制は細胞内で GGPP に変換されるゲラニルゲラニオール (GGOH) の添加により拮抗されたが、FPP に細胞内で変換されるファルネソール (FOH) では拮抗作用が認められなかった。また、本薬はヒト遺伝子組換え型 FPP シンターゼを阻害し、その IC₅₀ 値は 340 nmol/L であった。本薬は、破骨細胞が付着する骨石灰化面に選択的に分布後、破骨細胞の作り出す酸性環境により遊離して破骨細胞に取り込まれ骨吸収活性を抑制することが知られているが、以上の結果から、破骨細胞における有力な分子作用点は、メバロン酸経路のファルネシル 2リン酸 (FPP) シンターゼであると考察している。

破骨細胞において、本薬は、窒素原子を含まないクロドロネートやエチドロネートのようなビスホスホネートと同様に、アポトーシスの制御に関連した情報伝達キナーゼの Mst1 (Mammalian sterile 20-like kinase 1) を活性化した。Mst1 はキャスパーゼにより切断されて活性化されるが、本薬による Mst1 の切断は、キャスパーゼ阻害剤の Z-VAD-FMK

(Z-Val-Ala-Asp-fluoromethylketone) により抑制された。GGOH は本薬により誘発される Mst1 の切断を抑制したが、クロドロネートやエチドロネートによる Mst1 の切断には影響を及ぼさなかった。本薬の骨吸収抑制作用は、Z-VAD-FMK で抑制されなかったこと、及び本薬の骨吸収抑制作用が破骨細胞数を減少させる濃度の 10 分の 1 以下の濃度で認められたことから、すべてのビスホスホネートは破骨細胞のアポトーシスを誘発するが、本薬を含む窒素原子含有ビスホスホネートでは、破骨細胞のアポトーシスのみに依存せず、主に破骨細胞の機能を抑制することにより骨吸収を抑制することが示唆されるとしている。

ヒドロキシメチルグルタリル-CoA (HMG-CoA) 還元酵素は HMG-CoA をメバロン酸に還元する酵素であり、メバロン酸経路のより下流の代謝物のフィードバック抑制によりその発現が制御されている。本薬を投与したラットでは、HMG-CoA 還元酵素の発現が抑制されたが、エチドロネートやクロドロネートを投与したラットではこのような抑制はみられなかったことから、*in vivo* においても窒素原子含有ビスホスホネートは破骨細胞のメバロン酸経路に対して作用しており、これが窒素原子含有ビスホスホネートの作用機序であることが支持されると、申請者は説明した。

<機構における審査の概略>

(1) 投与間隔の延長を可能とする妥当性について

機構は、本薬の 1 週あたり同一用量による週 1 回投与と 1 日 1 回の分割投与により薬理作用に違いがないか、データを提示する等して説明するよう求めた。

申請者は、本薬 1 日 1 回経口剤及び本薬静注剤の承認申請時に提出した、投与頻度が骨量減少に及ぼす影響に関する資料（「本薬の卵巣摘出ラットにおける骨減少に対する作用」、「本薬の卵巣摘出ヒヒにおける骨減少に対する作用」及び「カルシウム欠乏食による二次性副甲状腺機能亢進症ラットにおける骨減少に対する作用」）を参考資料として追加提出し、以下のように説明した。

骨代謝回転における骨吸収期は約 2~4 週間と推定されており、本薬は骨吸収が活発に行われる部位により選択的に分布することから、本薬の投与頻度は 2 週間に 1 回より高頻度であることが望ましいと考える。卵巣摘出ラットに月あたり同一用量の本薬（1 カ月あたりのリン投与量として 0.056~7.0 mg P/kg）を週 2 回、週 1 回または 2 週に 1 回の分割皮下投与を行い、3 カ月後の骨量増加を比較した。脛骨海綿骨では 0.056 及び 0.28 mg P/kg において週 2 回分割投与の方が 2 週に 1 回の分割投与に比べて優れていたが、高用量域（1.4 及び 7 mg P/kg）では同程度であり、大腿骨骨塩量増加は両用量で大きな差が認められなかった。これらのことから、卵巣摘出ラットにおいて、1 カ月の総投与量が同じであれば週 2 回から 2 週に 1 回までの投与頻度の範囲では骨吸収抑制作用を有し、本薬の骨吸収抑制作用は投与頻度よりもむしろ総投与量に依存していることが示唆された。なお、異なった投与経路及び頻度の卵巣摘出ラットを用いた 2 試験（2 カ月間 1 日 1 回経口投与及び上記 3 カ月間週 2 回~2 週に 1 回の皮下投与）において、1 日あたりの経口投与量に換算した本薬

の最小有効量は 0.84 及び 1 mg/kg/day と近似していたことから、本薬の 1 日あたりの有効量を投与間隔の日数分まとめて投与しても、卵巣摘出ラットにおける骨減少に対して、1 日 1 回投与と同様に有効であると考えられた。さらに、カルシウム欠乏食による二次性副甲状腺機能亢進症ラットにおける骨量減少を、本薬が投与頻度（1 日 1 回、2 日に 1 回、週 2 回及び週 1 回の分割皮下投与）にかかわらず同程度抑制する結果が得られている。また、卵巣摘出ヒビに対し本薬を 2 週間に 1 回、2 年間静脈内投与したところ、ヒトのエストロゲン欠乏症の女性にみられるものと類似した骨量減少と骨構造変化の抑制が認められ、増加した骨量と骨強度の間には正の相関があることが示されている。

さらに機構は、卵巣摘出ラットを用いた試験（上記 3 カ月間週 2 回～2 週に 1 回の皮下投与）において、低用量（0.056 及び 0.28 mg P/kg）による低頻度投与（2 週に 1 回投与）が高頻度投与（週 2 回投与）より有効性が低くなった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は骨吸収が起こっている部位により選択的に分布するが、卵巣摘出ラットの骨代謝回転は閉経期のヒトと比べて速いことが示唆されており、骨吸収期間が短いと考えられること及び全身の骨に骨吸収がランダムに発生することから、低用量・低頻度投与では本薬投与後に発生した新たな骨吸収面に本薬が十分に分布せず、高頻度投与に比べて有効性が低くなったと考える。また、高用量では、骨吸収面以外の新たに骨吸収が起こる骨面全体にまで分布するため、投与頻度による影響が少なくなったものと考えられる。

機構は、骨吸収期間より短い期間内に十分量投与すれば本薬の有効性は投与頻度より総投与量に依存するという申請者の考察は理解できると考える。一方、卵巣摘出ラットを用いた試験（上記 3 カ月間週 2 回～2 週に 1 回の皮下投与）において週 2 回投与では 2 週に 1 回投与と比較してより低用量から最大効果が認められることから、低用量においては総投与量が同じであったとしても投与頻度を減らすことにより効果が低減する可能性は否定できないと考える。しかしながら、骨量減少が起こる動物モデルにおいて総投与量が同じであれば 1 日 1 回から週 1 回の投与頻度で同程度の骨量減少抑制作用を示していることから、ヒトにおいても 1 週あたりの用量が同一であれば週 1 回投与と 1 日 1 回 7 日間分割投与とで薬理作用に違いがないとする申請者の考察は受け入れられるものとする。

(2) 作用機序について

機構は、本薬によるマウス破骨細胞形成抑制作用が FOH によって拮抗されなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当初、GGOH が再利用経路により GGPP に転換されるのと同様に、FOH は FPP に転換された後、さらに GGPP へと転換され、タンパクのゲラニルゲラニル化を促進する結果、本薬による破骨細胞形成抑制に拮抗するものと考えていた。しかしながら、FOH と GGOH は異なったタンパク分画に取り込まれることが明らかとなり、FOH はファルネシル化タンパクに、GGOH はゲラニルゲラニル化タンパクに選

括的に取り込まれることが示唆された (Crick DC *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 211: 590-599)。FOH の再利用経路については未だ完全には解明されていないが、FOH は細胞内において FPP に転換され、タンパクのファルネシル化を増加させるものの、タンパクのゲラニルゲラニル化は増加させないことから、FOH が本薬によるマウス破骨細胞形成抑制を拮抗しなかったと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 薬物動態試験

<提出された薬物動態試験成績の概要>

本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

3) 毒性試験

<提出された毒性試験結果の概略>

本申請に際し、毒性試験として、局所刺激性試験 (イヌ単回投与食道刺激性試験、イヌ週 2 回 4 週間投与食道刺激性試験、イヌ週 1 回 4 週間投与食道刺激性試験) の成績が新たに提出された。

イヌ単回投与食道刺激性試験 (以下、単回投与試験) では、ペプシン含有人工胃液 (pH2.0) で 0.8mg/mL に調製した溶液 50mL を麻酔下で食道内に 30 分間かけて持続注入し、投与翌日に雄 1 例、雌 4 例を剖検した。その結果、肉眼的変化はみられなかったが、病理組織学的検査では 2 例に粘膜下織の細胞浸潤、3 例に粘膜上皮の空胞化、1 例に粘膜上皮の限局性巣状壊死が認められた。また、投与 7 日後に雄 1 例、雌 4 例を剖検したところ、肉眼的変化はみられず、3 例に粘膜上皮及び粘膜下織にごく軽度の細胞浸潤、1 例に粘膜下織の限局性壊死が認められた。なお、投与翌日に認められた所見は、0.2mg/mL の濃度に調製した溶液 50mL をイヌの食道内に 30 分かけて、1 日 1 回、5 日間投与した試験 (既承認申請時提出資料: 以下、5 日間連続投与試験) で得られた所見よりも軽度であり、その試験において対照群としたペプシン含有人工胃液単独処置群で観察された変化と病理学的に類似の所見と判断されている。

イヌ週 2 回 4 週間投与食道刺激性試験 (以下、週 2 回 4 週間投与試験) では、ペプシン含有人工胃液 (pH2.0) で 0.4mg/mL 調製した溶液 50mL が麻酔下で食道内に 30 分間かけて、週 2 回の頻度で 4 週間投与された。対照群にはペプシン含有人工胃液 (pH2.0) 50mL が同様に投与された。最終投与の 4 日後の剖検例では、対照群 (雌雄各 1 例) で肉眼的及び病理組織学的に変化はみられなかったが、投薬群 (雄 2、雌 4 例) では 5 例で肉眼的に灰赤色から赤色の色調変化がみられ、病理組織学的には 6 例全例で中等度から重度の糜爛性又は潰瘍性食道炎が認められた。

イヌ週 1 回 4 週間投与食道刺激性試験 (以下、週 1 回 4 週間投与試験) では、ペプシン含有人工胃液 (pH2.0) で 0.8mg/mL に調製した溶液 50mL が、麻酔下で食道内に 30 分間

かけて、週 1 回の頻度で 4 週間投与された。対照群にはペプシン含有人工胃液 (pH2.0) 50mL が同様に投与された。最終投与の 8 日後の剖検では、投薬群、対照群ともに、肉眼的及び病理組織学的に変化は認められなかった。

週 2 回 4 週間投与試験及び週 1 回 4 週間投与試験ではいずれも総投与量は 160mg となり、申請者は、これらの結果から、投与期間中の総投与量が同じである場合には本薬の投与間隔をあげることでその食道刺激性は軽減することが示唆されたと説明した。

<機構における審査の概略>

機構は、単回投与試験の投与翌日に認められた限局性巣状壊死、粘膜下織の細胞浸潤、粘膜上皮の空胞化などの病変と本薬の刺激性との関連性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認製剤申請時に実施した 5 日間連続投与試験のペプシン含有人工胃液単独投与群においても、糜爛が認められており、また、粘膜下織の細胞浸潤は無処置のイヌでも散見される変化である。さらに本実験モデルの予備検討において、人工胃液の投与により粘膜上皮の空胞化も認められている。これら変化は、今回の単回投与試験で認められたものと病理学的に類似の所見と考えられることから、本剤の刺激性を示唆するものでないと判断された。

さらに機構は、週 2 回 4 週間投与試験では最終投与 4 日後に剖検しているのに対し、週 1 回 4 週間投与試験では最終投与 8 日後に剖検していることについて、週 1 回投与により食道刺激性があったとしても、剖検時には修復が完了し、食道刺激性を確認することができなかった可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。創傷の治癒原理から判断すると、糜爛性あるいは潰瘍性食道炎の治癒には二次癒合が必要であり、二次癒合から完全治癒に至るには数週間から 1 カ月を要するものと考えられている。したがって、食道粘膜の傷害が生じ、それが回復に転じたとしても、組織修復を示唆する組織学的変化が残るものと思われる。本試験では、組織修復を示唆する所見が認められていないことから、食道刺激性を評価する上で、最終投与から観察までの 4 日間の差異は、影響がなかったものとする。

機構は、申請者の回答を了承し、本剤の週 1 回投与による正常食道への刺激性に関して大きな問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された臨床試験結果の概略>

日本人閉経後女性を対象とした試験成績が評価資料として、また、外国人閉経後女性を対象とした試験成績が参考資料として提出された。尿中未変化体濃度の測定には、バリデートされた測定法である、XXXXXXXXXX法 (定量下限: XXXX ng/mL) が用いられた。

(1) 国内の試験成績 (5.3.3.1.1 : C101 試験)

日本人健常閉経後女性 24 例 (治験完了は 23 例) を対象に、2 用量 2 期クロスオーバー法にて、朝食 2 時間前の絶食下に本薬[†] 5 mg 錠又は 35 mg 錠 1 錠を単回経口投与し、投与 48 時間後までの尿中未変化体排泄率が評価された。その結果、平均尿中排泄率は、5 mg 錠投与群で 0.47% (90%信頼区間 (以下 CI) [0.36%, 0.61%])、35 mg 錠投与群で 0.48% (90% CI. [0.37%, 0.62%]) であり、平均尿中排泄量は、5 mg 錠投与群で 23 µg (90% CI. [18 µg, 30 µg])、35 mg 錠投与群で 168 µg (90% CI. [129 µg, 218 µg]) であった。また尿中排泄率の用量群間の幾何平均比は 1.02 (90% CI. [0.79, 1.32]) と、同程度であったことから、両製剤の相対生物学的利用率に差はないと判断された。

(2) 海外の試験成績 (5.3.3.1.2 : #144 試験、参考資料)

健常閉経後女性 37 例 (治験完了は 35 例) を対象に、3 用量 3 期クロスオーバー法にて、朝食 2 時間前の絶食下に 35 mg 錠又は 70 mg 錠 1 錠を単回経口投与、あるいは本薬 0.25 mg を含む注射液を 2 時間かけて定速静脈内投与し、投与 36 時間後までの尿中排泄量を測定した。その結果、未変化体の平均尿中排泄率と尿中排泄量 (幾何平均を投与量 70 mg で換算した値) は、経口投与である 35 mg で 0.27% と 187 µg、70mg で 0.25% と 178 µg、0.25 mg の静脈内投与では 45.1% と 31,584 µg であった。なお、これらの尿中排泄率の比から求めた生物学的利用率の幾何平均は、35mg の経口投与で 0.61% (90% CI. [0.47%, 0.79%])、70mg では 0.57% (90% CI. [0.44%, 0.73%]) で、生物学的利用率の幾何平均比 (35mg 錠 /70mg 錠) は 1.07 (90% CI. [0.83, 1.39]) であり、用量間に類似性が認められた。

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の吸収に及ぼす影響について

機構は、本薬 35 mg を週 1 回投与する場合には、5 mg を 1 日 1 回投与する時の 7 倍の用量が一度に投与されることから、服薬時の外的及び内的要因が、吸収量により大きく影響する可能性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は吸収率が極めて低く、食事のみならずコーヒーやオレンジジュースなどの飲料によっても吸収が阻害されることから、吸収量に対する服薬時の外的及び内的要因の影響が週 1 回投与の場合により大きくなる可能性は十分考えられる。したがって、吸収に影響を与える要因を最小限にする服薬方法を規定し、更に服薬指導を徹底することが必要であると考えている。国内第Ⅲ相試験 (C301 試験) の結果、本薬 35 mg/週群と 5 mg/日群で同様の有効性及び安全性であったことから、服薬方法を遵守すれば、吸収量に対する服薬時の外的及び内的要因の影響を最小限にできると考える。よって、本申請製剤 (週 1 回投与製剤) の添付文書 (案) では、既承認の 5 mg 製剤と同様

[†] 「4. 臨床に関する資料」において本薬はアレンドロン酸を指すものとする。

の用法に規定するとともに、服用方法を分かりやすく記載した製品パッケージや患者への説明文書を準備し、医療機関における患者への服薬指導を徹底する予定である。

機構は、本申請製剤の吸収に直接的あるいは間接的に影響を及ぼす可能性のある薬剤を挙げ、有効性及び安全性の観点から、用量調節の必要性等について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の吸収に直接的あるいは間接的に影響を及ぼす可能性のある薬剤としては、 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 、 Mg^{2+} などの多価金属イオンを含有するカルシウム補給剤、制酸剤、マグネシウム製剤等が挙げられる。本邦における最近の本薬による治療実態調査では、カルシウム製剤、活性型ビタミン D_3 製剤、カルシトニン製剤等が 4 割程度の患者に併用されているが、安全性及び有効性の問題は報告されておらず、これらの併用薬の及ぼす影響の詳細は不明である。しかしながら、服用方法を遵守し、併用する総ての経口剤は本剤服用後に時間をおいて服用するよう飲み方を徹底させることにより、有効性及び安全性への影響を回避することは可能であり、他剤併用時における本剤の用量調節の必要はないものとする。

機構は、以上の回答を了承するものの、併用薬等の影響については、製造販売後調査の中でも確認することが必要であるとする。

(2) 腎機能低下患者における本薬の動態について

機構は、本薬の主排泄経路が尿中排泄であることから、腎機能低下患者における本薬の動態変化の有無及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能低下患者においては腎クリアランスが低下すると考えられ、本薬の骨への蓄積量が増加する可能性が考えられる。なお、本薬と同様に腎排泄型のビスホスホネート系薬剤であるリセドロネートでは、腎機能低下患者においてクレアチニンクリアランスの低下と関連した経口クリアランスの低下が報告されている (Mitchell DY *et al.*, *Br J Clin Pharmacol*, 2000; 49: 215-222)。安全性については、本薬の重要な有害事象は食道障害であり、その発生には薬剤の消化管粘膜への曝露が関連していると考えられることから、全身クリアランスの低下により血漿中薬物曝露量が上昇しても上部消化管障害の増加には結びつかないと考えられる。また、骨 Paget 病治療を目的とした海外臨床試験において最長 6 カ月間にわたり本薬 40 mg が 1 日 1 回投与され、十分な忍容性が認められたことから、腎機能低下により想定される程度の骨への蓄積量の増加が本薬の安全性に重大な問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。しかしながら、腎機能低下患者における安全性データは十分に得られていないため、本剤の添付文書 (案) では「重篤な腎機能障害のある患者」は慎重投与としており、医療機関に対しても注意喚起を行う。また、既承認の 1 日 1 回投与製剤については、腎機能低下患者における安全性を検討するための市販後調査を現在実施中であり、本剤においても製造販売後に腎機能低下患者における安全性を検討するための調査を行う予定である。

機構は、以上の回答を了承するものの、特殊集団 (高齢者、腎機能低下等) 患者などに

本剤を投与した際の影響については、製造販売後調査の中でも確認することが必要であると考える。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された試験の概要>

有効性及び安全性評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験、海外で実施された第Ⅲ相試験 1 試験の計 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外第Ⅰ相試験 1 試験が提出された。

(1) 第Ⅰ相臨床試験

① 国内第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : C101 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

自然閉経後 3 年以上を経過した日本人健康成人女性 (50～75 歳) を対象に、本薬単回経口投与時の尿中排泄量、尿中排泄率及び安全性・忍容性を検討することを目的として、非盲検 2 用量 2 期クロスオーバー試験が実施された。なお、休薬期間は 2 週間とされた。用法・用量は、35mg 錠あるいは 5mg 錠を絶食下で朝食 2 時間前に単回経口投与とされた (尿中排泄量については、1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要を参照)。総登録症例 24 例が、パネル A (5 mg 錠→35 mg 錠) とパネル B (35 mg 錠→5 mg 錠) に各 12 例ずつ割付けられ、1 例 (被験者番号 1*) において血清中性脂肪上昇の有害事象により第Ⅱ期の投与が中止されたが、それ以外の 23 名が試験を完了し、薬物動態解析対象とされた。なお、安全性解析対象は 5 mg 投与群 23 例、35 mg 投与群 24 例とされた。

有害事象として、軽度の胃腸障害及び神経系障害が 5 mg 投与群で 5/23 例 (21.7 %) 5 件、35 mg 投与群で 6/24 例 (25.0%) 7 件認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) は、両投与群で共通して認められた頭部圧迫感の 1 例 (2 件) のみであった。

臨床検査値異常変動の発現は、5 mg 投与群で 1/23 例 (4.3%) 1 件、35 mg 投与群で 2/24 例 (8.3%) 2 件の計 3 件に認められ、いずれも血清中性脂肪の上昇であり、因果関係は否定された。なお、投与中止となった 1 例 (被験者番号 1*) は第Ⅰ期の 35 mg 投与後に血清中性脂肪の上昇が認められたが (投与前値●●● mg/dL→48 時間値●●● mg/dL)、治験薬の投与を中止し経過を観察したところ、第Ⅰ期と同様に血清中性脂肪の上昇が認められたため (前値●●● mg/dL→48 時間値●●● mg/dL)、治験薬との因果関係は否定された。

② 海外第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.1.2 : #144 試験<19●●年●●月～19●●年●●月>、参考資料)

閉経後の海外健康成人女性 (50～75 歳) を対象に、本薬単回投与時の尿中排泄率、生物学的利用率、安全性及び忍容性を検討することを目的として、非盲検 3 用量 3 期クロスオーバー試験が実施された。なお、休薬期間は 12～20 日間とされた。用法・用量は、絶食下

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

で朝食 2 時間前に本薬 70mg 錠及び 35mg 錠の単回経口投与、あるいは本薬注射液 (2.5mg/mL) 0.25mg を 2 時間かけて定速静脈内投与とされた (尿中排泄率等については 1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要を参照)。総登録症例 37 例全例が安全性評価対象とされ、I 期終了後に同意を撤回した 1 例 (症例番号 [2]*) と、II 期終了後に経過観察不可能となった 1 例 (症例番号 [3]*) を除いた 35 例が本試験を完了した。

安全性については、1 例 (症例番号 [4]*) で重篤でない有害事象が 3 件 (悪心、嘔吐、頭痛) 認められた。悪心、嘔吐が 1 分間継続し、頭痛が 6.5 時間継続したが、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。また、臨床検査値異常変動、重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。

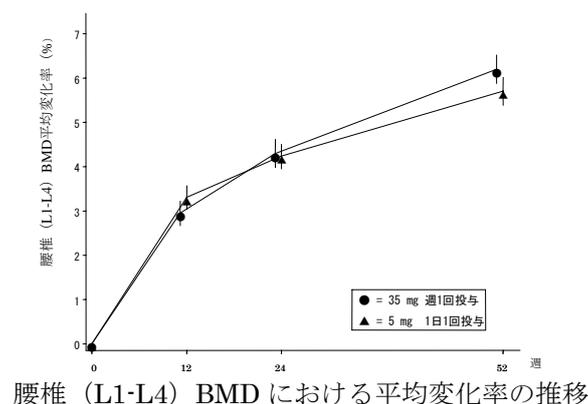
(2) 第Ⅲ相臨床試験

① 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.1 : C301 試験<20[]年[]月~20[]年[]月>)

国内における 43~90 歳の男女 (女性の場合は、閉経後 2 年以上を経過) の退行期骨粗鬆症患者 (目標症例 300 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同 (35 施設 36 診療科) 無作為化二重盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 5mg を 1 日 1 回 (以下 5mg/日) 或いは 35mg を週 1 回 (以下 35mg/週)、毎朝起床時にコップ 1 杯約 180mL の水にて経口投与し、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の食物・飲物及び他の薬物の摂取を避けることとされ、基礎治療薬としてカルシウム製剤 (Ca : 300~500mg/日) が併用された。また、投与期間は 52 週とされた。総組入れ症例数 328 例のうち、治験薬未服用、治験薬投与後の有効性及び安全性データ欠測の 4 例を除く 324 例 (5 mg/日群 156 例、35 mg/週群 168 例) が安全性解析対象例とされ、適格性違反 (閉経後 2 年未満 [症例番号 [5]*]) の 1 例を除く 323 例 (5 mg/日群 156 例、35 mg/週群 167 例) が FAS<Full Analysis Set>、さらに服薬率不足、基礎治療薬不遵守等 26 例を除く 297 例 (5 mg/日群 150 例、35 mg/週群 147 例) が PPS<Per-Protocol Set>とされた。なお、投与中止例は 51 例 (15.5% : 5 mg/日群 24 例、35 mg/週群 27 例) であった。

有効性の主要評価項目である PPS における投与開始時から投与 52 週後の腰椎 (L1-L4) BMD 変化率 (最小二乗平均値±標準誤差) は、5 mg/日群 5.76±0.40%、35 mg/週群 6.35±0.39% であり、群間差と 95%信頼区間は 0.58% [-0.31, 1.48] と、事前に定義した同等性の基準である±1.5%の範囲内であったことから、5 mg/日群と 35 mg/週群における BMD の増加作用は同等であることが確認された。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。



副次評価項目である投与 12 及び 24 週における腰椎 (L1-L4) BMD 変化率、投与 12、24 及び 52 週における大腿骨 BMD 変化率については以下の通りであり、5mg/日群と 35mg/週群の変化は同程度であった。

各観察期における腰椎 (L1-L4) 及び大腿骨 BMD 変化率

測定時期	投与群	症例数	BMD 平均 (g/cm ²)	BMD 変化率 (%)		
				投与前値	LSM±SE	95%CI
<腰椎 (L1-L4) BMD 変化率>						
12 週	5mg 1日1回	144	0.62	3.44±0.35	[2.75, 4.13]	-0.28 [-1.05, 0.49]
	35mg 週1回	145	0.62	3.16±0.34	[2.49, 3.83]	
24 週	5mg 1日1回	140	0.62	4.56±0.38	[3.80, 5.31]	0.07 [-0.78, 0.92]
	35mg 週1回	142	0.62	4.63±0.37	[3.89, 5.36]	
52 週	5mg 1日1回	133	0.62	5.76±0.40	[4.98, 6.55]	0.58 [-0.31, 1.48]
	35mg 週1回	131	0.62	6.35±0.39	[5.58, 7.11]	
<大腿骨 BMD 変化率>						
12 週	5mg 1日1回	144	0.65	1.40±0.35	[0.72, 2.08]	-0.18 [-0.94, 0.59]
	35mg 週1回	143	0.66	1.22±0.34	[0.55, 1.89]	
24 週	5mg 1日1回	140	0.66	2.30±0.32	[1.68, 2.93]	-0.06 [-0.76, 0.65]
	35mg 週1回	142	0.66	2.25±0.31	[1.64, 2.86]	
52 週	5mg 1日1回	133	0.65	2.81±0.36	[2.10, 3.51]	0.15 [-0.65, 0.95]
	35mg 週1回	130	0.66	2.96±0.35	[2.27, 3.65]	

また、同じく副次評価項目である骨代謝マーカー (骨吸収マーカー: DPD、NTx、骨形成マーカー: BAP) の変化率は 5 mg/日群及び 35 mg/週群で同程度であった。

自覚症状・他覚所見における有害事象は、5 mg/日群で 89.7% (140/156 例)、35 mg/週群で 85.1% (143/168 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は 5 mg/日群 7 例、35 mg/週群 11 例に認められ、5 mg/日群の 2 例 (重度の逆流性食道炎及び重度の過敏性腸症候群の悪化) は因果関係が否定されず副作用とされた。逆流性食道炎の 1 例 (76 歳女性 [症例番号 6]) は、本薬投与約 2 カ月後に新鮮血の吐血を認め、自己判断で休薬・再開を繰り返し、治験担当者により治験中止とされ、因果関係は「たぶんあり」と判定されている。過敏性腸症候群の悪化の 1 例 (78 歳男性 [症例番号 7]) は、観察期間中に

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

下痢、腹痛が発現し、軽快後に本薬を投与されたが、投与開始日に下痢、嘔吐、左下腹部痛が出現し、6日目に他院に入院し、同日薬剤による処置を開始、その45日後に本薬投与が中止され、因果関係は「否定できない」と判定されている。

副作用は、5 mg/日群で 17.9% (28/156 例)、35 mg/週群で 13.1% (22/168 例) で認められ、器官別分類では胃腸障害の発現が最も多く、5 mg/日群で 14.1% (22/156 例)、35 mg/週群で 11.9% (20/168 例) であった。主な副作用は、胃不快感<5 mg/日群 3.2% (5/156 例)、35 mg/週群 2.4% (4/168 例)>、上腹部痛<5 mg/日群 1.3% (2/156 例)、35 mg/週群 2.4% (4/168 例)>、胃炎<5 mg/日群 1.3% (2/156 例)、35 mg/週群 1.8% (3/168 例)>、胃潰瘍<5 mg/日群 0.0% (0/156 例)、35 mg/週群 1.8% (3/168 例)>、便秘<5 mg/日群 1.9% (3/156 例)、35 mg/週群 1.2% (2/168 例)>、消化器不調<5 mg/日群 1.3% (2/156 例)、35 mg/週群 0.6% (1/168 例)>、発疹<5 mg/日群 1.3% (2/156 例)、35 mg/週群 0.6% (1/168 例)>、食道痛<5 mg/日群 1.3% (2/156 例)、35 mg/週群 0.0% (0/168 例)>であった。また、上部消化管における副作用は、5mg/日群 9.0% (14/156 例)、35mg/週群 10.7% (18/168 例) に認められ、両群間に統計学的有意差は認められなかった。なお、個々の上部消化管における副作用は以下の通りであった。

上部消化管における副作用

	5 mg/日群	35 mg/週群
発現例数	14 (9.0%)	18 (10.7%)
胃腸障害	14 (9.0%)	18 (10.7%)
腹部膨満	1 (0.6%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (0.6%)
上腹部痛	2 (1.3%)	4 (2.4%)
バレット食道	0 (0.0%)	1 (0.6%)
消化不良	1 (0.6%)	1 (0.6%)
胃潰瘍	0 (0.0%)	3 (1.8%)
胃炎	2 (1.3%)	3 (1.8%)
びらん性胃炎	0 (0.0%)	1 (0.6%)
消化器不調	2 (1.3%)	1 (0.6%)
食道痛	2 (1.3%)	0 (0.0%)
逆流性食道炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
胃不快感	5 (3.2%)	4 (2.4%)
嘔吐	0 (0.0%)	1 (0.6%)
胃粘膜病変	0 (0.0%)	1 (0.6%)

臨床検査値異常変動における有害事象発現率は、5 mg/日群 14.8% (23/155 例)、35 mg/週群 15.7% (26/166 例) であり、主な有害事象は、CPK 増加<5 mg/日群 1.3% (2/155 例)、35 mg/週群 5.4% (9/166 例)>、 γ -GTP 増加<5 mg/日群 5.2% (8/155 例)、35 mg/週群 4.8% (8/166 例)>、AST 増加<5 mg/日群 1.9% (3/155 例)、35 mg/週群 4.2% (7/166 例)>、ALT 増加<5 mg/日群 1.9% (3/155 例)、35 mg/週群 3.0% (5/166 例)>であった。臨床検査値異常変動における副作用は、5 mg/日群 3.9% (6/155 例)、35 mg/週群 3.6% (6/166 例) に認められた。

また、治験期間中における脊椎（胸部・腰部）新規骨折発生は、5 mg/日群 1 例、35 mg/週群 2 例、非脊椎新規骨折発生例は、5 mg/日群 2 例、35 mg/週群 6 例に認められた。

以上より、本薬 35 mg 週 1 回投与の安全性に特に問題はなく、既承認の 5 mg 1 日 1 回投

とと比較してもほぼ同程度の安全性を示すことが確認されたと、申請者は説明している。

② 海外第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.2：#118 試験＜19■■■年■■■月～19■■■年■■■月＞）

海外における閉経後女性（40～90 歳）の骨粗鬆症患者（目標症例 1200 例）を対象に、本薬 1 年間投与時の有効性と安全性を比較検討するため、多施設共同（海外 14 カ国 63 施設）無作為化二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 10mg を 1 日 1 回（以下、10mg/日）、35mg 週 2 回（以下、35mg/2 回/週）、70mg 週 1 回（以下、70mg/1 回/週）を、朝に経口投与とされ、服用後 30 分は食物・飲物及び他の薬物の摂取を避け、基礎治療薬としてカルシウム（250mg）・ビタミン D 補助剤（125IU）（OS-CAL™ 250 + D）を 1 日 2 回、治験薬投与 30 分以降に服用することとされた。また、投与期間は 1 年間とされた。

総登録症例 1258 例（10 mg/日群 370 例、35 mg/2 回/週群 369 例、70 mg/週群 519 例）全例が安全性解析対象とされ、ベースライン又は投与後の BMD データ欠測 98 例、12 カ月時の BMD データ欠測 74 例の 172 例を除く 1086 例（10 mg/日群 330 例、35 mg/2 回/週群 316 例、70 mg/週群 440 例）が有効性の腰椎 BMD 変化率の完全例解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である完全例解析対象における 12 カ月後のベースラインからの腰椎 BMD 変化率（最小二乗平均値±標準誤差）は、10 mg/日群 5.39±0.19 %、35 mg/2 回/週群 5.24±0.19 %、70 mg/週群 5.08±0.17 %であり、70 mg/週群と 10 mg/日群の差の 90% 信頼区間は、[-0.70, 0.09]、35mg/2 回/週群と 10mg/日群では、[-0.57, 0.28] と、事前に定めた同等性の基準である±1.5%の範囲内であったことから、10mg/日群と 70mg/週群及び 35mg/2 回/週群の同等性が検証された。

自覚症状・他覚所見における有害事象は、10 mg/日群 83.5 %（309/370 例）、35 mg/2 回/週群 79.4 %（293/369 例）、70 mg/週群 83.2 %（432/519 例）で認められ、死亡が 70 mg/週群の 1 例で認められた。本死亡症例〔症例番号 8*〕は、治験薬投与 70 日目に転倒による左大腿骨骨折により投与中止、109 日目に心停止によって死亡し、因果関係は「たぶんない」とされている。また、重篤な有害事象は 10 mg/日群 8.4%（31/370 例）、35 mg/2 回/週群 5.1%（19/369 例）、70 mg/週群 9.4%（49/519 例）に認められ、10 mg/日群の 3 例（上部消化管の有害事象；症例番号 9*）、10*、11*）は因果関係が否定されず副作用とされ、治験薬投与が中止された。

副作用は、10 mg/日群 19.5 %（72/370 例）、35 mg/2 回/週群 19.0 %（70/369 例）、70 mg/週群 16.6 %（86/519 例）に認められ、主な事象は、腹痛＜10 mg/日群 3.0 %（11/370 例）、35 mg/2 回/週群 3.5 %（13/369 例）、70 mg/週群 3.7 %（19/519 例）＞、胃酸逆流＜10 mg/日群 2.4 %（9/370 例）、35 mg/2 回/週群 3.0 %（11/369 例）、70 mg/週群 1.9 %（10/519 例）＞、消化不良＜10 mg/日群 2.2 %（8/370 例）、35 mg/2 回/週群 2.7 %（10/369 例）、70 mg/週群 2.7 %（14/519 例）＞、悪心＜10 mg/日群 2.4 %（9/370 例）、35 mg/2 回/週群 3.0 %（11/369 例）、70 mg/週群 1.9 %（10/519 例）＞であった。また、上部消化管における副作用は、10 mg/日群 12.4 %（46/370 例）、35 mg/2 回/週群 13.6 %

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

(50/369例)、70 mg/週群 10.4 % (54/519例) に認められた。

有害事象のため治験を中止した症例は 10 mg/日群 25 例 (6.8 %)、35 mg/2 回/週群 30 例 (8.1 %)、70 mg/週群 45 例 (8.7 %) であり、上部消化管における有害事象では、10 mg/日群 13 例 (3.5 %)、35 mg/2 回/週群 8 例 (2.2 %)、70 mg/週群 17 例 (3.3 %) で、最も多く認められた事象は腹痛 (10 mg/日群 3 例 0.8 %、35 mg/2 回/週群 4 例 1.1 %、70 mg/週群 3 例 0.6 %) であった。

臨床検査値異常変動における有害事象は 10 mg/日群 9.9 % (36/364 例)、35 mg/2 回/週群 9.0 % (33/365 例)、70 mg/週群 10.9 % (56/515 例)、副作用は 10 mg/日群 1.4 % (5/364 例)、35 mg/2 回/週群 1.9 % (7/365 例)、70 mg/週群 1.2 % (6/515 例) に認められた。

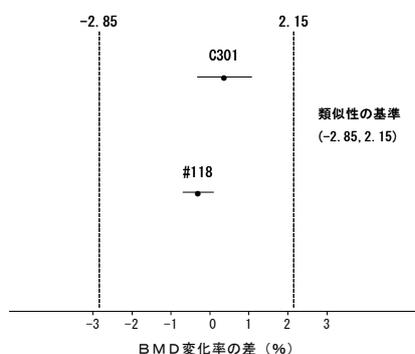
以上より、70 mg/週と 35 mg/2 回/週の忍容性は良好であり、10mg/日と同様な安全性を示したと、申請者は説明している。

<機構における審査の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

機構は、臨床データパッケージにおける海外第Ⅲ相臨床試験 (#118 試験) の位置付けについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外#118 試験において、本薬 70 mg 週 1 回投与が 10 mg の 1 日 1 回投与と同等の有効性及び安全性を示すことが立証されていることから、国内 C301 試験では同等性基準並びに症例数を設定しなくても、国内外の試験成績を比較して類似性が示されるのであれば、国内における本薬 35 mg 週 1 回投与と 5 mg の 1 日 1 回投与の同等性を確認することができると考えた。国内 C301 試験と海外#118 試験における有効性の結果を比較したところ、本邦と海外のそれぞれの週 1 回投与及び 1 日 1 回投与 1 年後における腰椎 BMD 変化率の差の 90 %信頼区間は視覚的に類似しており、また、事前に設定した類似性の基準である $-2.85 \sim +2.15$ % の範囲内に収まったため、2 試験間の類似性が示されたと判断した。よって、海外#118 試験成績は国内 C301 試験で示された 35 mg 週 1 回投与と 5 mg の 1 日 1 回投与による効果の同等性を強く支持するものと考え、当該試験を評価資料と位置づける臨床データパッケージを構成した。



国内 C301 試験及び海外 # 118 試験での投与 12 カ月後の腰椎 BMD 変化率における
群間差と 90 %信頼区間 (完全例解析)

機構は、国内外における本薬の投与量の相違や、薬物動態の観点及び同等性マージン (各試験内 1.5 %、試験間 2.5 %) の臨床的な意味、設定根拠については、申請者との議論において十分な回答がなされなかったことから、有効性に関して海外試験との同等性を強く支持するものではないと考える。しかしながら、本薬 5 mg の 1 日 1 回投与による有効性については、既承認申請時に評価が終了しており (フォサマック錠 5 / ボナロン錠 5 mg (アレンドロン酸ナトリウム水和物) 審査報告書 : 平成 13 年 4 月 27 日付、衛研発第 2482 号)、国内で実施された国内 C301 試験の結果から 1 日 1 回 5 mg 投与と週 1 回 35 mg 投与の有効性及び安全性が同程度であることが確認されたことから、有効性に関しては国内試験を中心に評価し、安全性については海外試験も国内成績を補強する目的で評価した。

(2) 有効性の評価

機構は、提出された臨床試験成績では、国内外を問わず BMD のみ検討されているにすぎず、長期の骨折防止に対する効果について検討されていない点に関して申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。最長 3 年間の国内臨床試験 (A301、A302 及び A303 試験 < 1 日 1 回投与 5 mg 製剤承認申請時提出資料 >) の結果から、本薬 5 mg の 1 日 1 回投与では、退行期骨粗鬆症患者の腰椎骨密度を有意に増加させ、新規骨折発症例比率における対照薬に対する非劣性が証明されていること、海外で実施された本薬の骨折抑制効果を検討した FIT (Fracture intervention trial) のプラセボ対照二重盲検試験 (Black DM, *et al. Lancet* 1996; 348: 1535-1541、Cummings SR, *et al. JAMA* 1998; 280: 2077-2082) の結果から、骨密度増加効果に加えて骨折抑制効果を有することも示唆されたことから、国内外での本薬 1 日 1 回投与製剤の骨密度増加効果及び骨折抑制効果は明らかになっている。したがって、本薬 35mg 週 1 回投与と 5mg 1 日 1 回投与の骨密度増加効果が同等であることを示すことにより、週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤は同程度の骨折抑制効果を持つと考える。

機構は、ビスホスホネート系製剤については、骨密度の増加及び骨代謝マーカーの変化と骨折抑制効果の相関に関して十分にコンセンサスが得られているとは現時点では断言できず、骨強度は骨密度 (BMD) と骨の質 (bone quality) が統合されて決定されるものであることから、骨折発生率を評価項目として設定していない限り、骨強度の増加すなわち骨折抑制効果そのものを評価することは困難であると考え。しかしながら、海外のプラセボ対照二重盲検試験 FIT や欧州での二重盲検比較試験 (Pols HAP, *et al. Osteoporosis Int.* 1999; 9: 461-468) では、本薬の連日投与による新規椎体骨折の抑制効果が検証されており、椎体以外の骨折抑制に関しても 5 つの臨床試験のメタアナリシス (Karpf DB, *et al. JAMA* 1997; 277: 1159-1164) で検証されている。さらに、本邦において、本薬 5 mg 1 日 1 回投

与製剤の承認申請時（アレンドロン酸ナトリウム水和物審査報告書；平成13年4月27日衛研発第2482号）に提出された国内臨床試験の結果からは（Kushida K, *et al.* J Bone Miner Metab 2004; 22: 462-8）、本薬投与による骨密度増加作用と骨折発生頻度低下作用の関連はベースラインの骨密度によらず明確であり、既承認用量（5 mg 1日1回）において、退行期骨粗鬆症患者の腰椎骨密度を有意に増加させ、新規骨折発生率における活性型ビタミンDに対する非劣性が証明されている。以上より、本申請（35 mg 週1回投与製剤）において提出された資料からは、週1回投与での骨折抑制効果が検証されていないものの、本薬5 mg 1日1回投与による骨折抑制効果が示されていること、35 mg 週1回投与と5 mg 1日1回投与によるBMD増加量の同等性が検証されていることから、本薬35 mg 週1回投与製剤の骨粗鬆症治療薬としての有効性に関しては示されているものと判断した。この機構の判断の妥当性に関しては、専門協議にて議論をしたいと考える。

(3) 安全性の評価

① 食道及び上部消化管有害事象について

機構は、週1回投与製剤の開発意義として、上部消化管障害の副作用の軽減が挙げられているが、国内C301試験における上部消化管障害の発現頻度は、5mg/日群25.0%（39/156例）に比べ、35mg/週群30.4%（51/168例）と減少していないことから、投与回数の減少と消化管障害の軽減に関して、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。イヌの胃・食道逆流モデルを用いた非臨床試験において週1回投与の上部消化管に対する安全性が認められ、本薬の投与間隔を広げることで、食道粘膜に対する刺激作用が減弱することが示唆された。また、高用量投与による軽微な刺激があったとしても、週1回投与であれば次回曝露までに組織が修復できるため、高用量の週1回投与は、1日1回投与と比較して食道刺激に起因する上部消化管障害のリスクが低下するのではないかと期待された。しかしながら、海外#118試験では、食道刺激に関する有害事象は10 mg/日群及び70 mg/週群でそれぞれ1.9%（7/370例）及び0.8%（4/519例）に認められ、上部消化管における有害事象は、それぞれ23.5%（87/370例）及び22.4%（116/519例）、副作用は12.4%（46/370例）及び10.4%（54/519例）であり、いずれも投与群間に有意差は認められなかった。また、国内C301試験においても、食道刺激に関する有害事象は、5 mg/日群及び35 mg/週群でそれぞれ1.9%（3/156例）及び0.6%（1/168例）に認められ、上部消化管における有害事象は、それぞれ25.0%（39/156例）及び30.4%（51/168例）、副作用は、9.0%（14/156例）及び10.7%（18/168例）であり、海外#118試験と同様に食道刺激に関する有害事象の発現率そのものが低かったため、非臨床試験から示唆された食道刺激に起因する上部消化管障害リスクの低下を確認することはできず、上部消化管における有害事象発現率は、両投与群間でほぼ同程度であることが示唆された。なお、1日1回投与製剤と週1回投与製剤の食道及び上部消化管の有害事象について、国際的な市販後の調査結果<PSUR：2002年7月～2004年1月>からも、1日1回投与（食道

0.2~0.3/10 万人・月、上部消化管 0.2~0.4/10 万人・月) に比較して週 1 回投与 (食道 0.1~0.2/10 万人・月、上部消化管 0.1/10 万人・月) で多発するという事はなかった。

機構は、予想された週 1 回投与による食道刺激性及び上部消化管の有害事象の減少については、臨床試験及び海外の市販後成績からは示されておらず、週 1 回投与とすることで食道刺激に起因する上部消化管障害のリスクの低下が期待できるとする開発当初のコンセプトは、十分に検証されていないものとする。

また、機構は、海外の添付文書で注記されている本薬とアスピリン含有製剤を含む NSAIDs との併用による上部消化管の有害事象発現率が増加した理由、その発現機序及び NSAIDs と本薬の併用について週 1 回投与と 1 日 1 回投与の有害事象の差異について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験 (n=994、5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日、プラセボ) において、本薬 20 mg/日投与では、アスピリン含有製剤の併用時のみ上部消化管有害事象の発現率が増加したが、その理由は不明である。一方、アスピリン以外の NSAIDs との併用療法では、本薬のいずれの用量群においても上部消化管の有害事象のリスク増加は認められなかった。本薬や他のビスホスホネート系薬剤による上部消化管刺激作用の分子レベルでの発現機序は判明していないが、上部消化管の副作用発現がビスホスホネート系薬剤を経口投与した場合に限られていることから、上部消化管粘膜における局所的な機序であることが予想される。アスピリンを含む NSAIDs の上部消化管毒性の発現機序は、上部消化管粘膜におけるプロスタグランジンの産生阻害により胃腸の炎症並びに潰瘍を引き起こすと考えられており、さらに NSAIDs は同様の機序により、血小板機能も阻害することから、上部消化管副作用のリスク増加を引き起こすと考えられている。一方、ビスホスホネート系薬剤による上部消化管障害は、プロスタグランジン系を介するものとは考えられないが、NSAID との併用により、より強い消化管刺激を生じる可能性は否定できないため、このような患者においては十分な注意が必要であると考えている。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、上部消化管障害に対する安全性については注意喚起するとともに製造販売後において十分な情報収集をする必要があるものとする。また、アスピリン含有製剤を含む NSAIDs との併用に関しても、十分な注意喚起が必要であるとする。

② 腎障害、肝機能障害、黄疸

機構は、臨床試験において、腎障害、肝機能障害・黄疸に該当する自他覚所見は認められていないものの、腎、肝機能障害に関連する臨床検査値異常変動が散見されていることから、1 回投与量が高用量となる週 1 回投与製剤にすることで、腎障害、肝機能障害・黄疸の頻度が増加する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝機能障害・黄疸に関連する臨床検査値異常変動の副作用 (ALT 増加、AST 増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加) は、週 1 回投与群

において、国内 C301 試験及び海外#118 試験ともに若干多く報告されたが、臨床試験は少数例のため、詳細な議論は困難であると考え。さらに、Worldwide Adverse Experience System (WAES：世界中の有害事象情報を集中管理するメルク社の社内システム) のデータベースを用い、本薬の週 1 回投与が市場導入された時期 (2000 年 7 月 1 日) から 2005 年 9 月 30 日までを調査期間として、週 1 回投与 (70/35 mg/週) と 1 日 1 回投与 (5/10/40 mg/日) に関する医療関係者からの有害事象自発報告を調査した結果、腎障害に関連する有害事象の報告頻度は、週 1 回投与と 1 日 1 回投与でそれぞれ 3.6 報/万人・年と 4.2 報/万人・年、肝機能障害・黄疸の報告頻度は、それぞれ 5.9 報/万人・年と 29.3 報/万人・年であった。さらに、本薬は肝で代謝されずに、尿中に未変化体で排出されるため、本薬が肝機能障害・黄疸を引き起す病態生理学的な根拠は明らかではない。現時点では、週 1 回投与による腎障害及び肝機能障害・黄疸の発現頻度の明確な増加傾向は認められていないが、製造販売後において腎障害及び肝機能障害・黄疸の有害事象に関する情報の把握に努める予定である。

機構は、国内外の臨床試験成績のみでは少数例のため、詳細な議論は困難であるとした申請者の回答については理解するものの、海外の市販後成績において週 1 回投与群に ALT 増加、AST 増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が若干多く報告されていることから、特に肝機能障害を有する患者に週 1 回投与する場合には、1 日 1 回投与に比して高リスクとなる可能性を完全には否定できないと考える。1 日 1 回投与製剤においては、製造販売後調査の中で、腎機能障害/肝機能障害患者に対する特定使用成績調査を実施していることから、週 1 回投与製剤においても同様に、特定使用成績調査を実施する必要があると考える。

③ 低カルシウム血症

機構は、ビスホスホネート系薬剤は、その薬理作用から破骨細胞の持続的な機能抑制のため低カルシウム血症を生じる可能性があることから、1 回投与量が高用量となる週 1 回投与製剤にすることで、低カルシウム血症の頻度が増加する可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。WAES のデータベースを用いて、低カルシウム血症に関連する有害事象を調査した結果、低カルシウム血症の報告頻度は、週 1 回投与と 1 日 1 回投与でそれぞれ 1.6 報/万人・年と 4.0 報/万人・年であり、週 1 回投与による低カルシウム血症の発現頻度の明確な増加傾向は認められていない。今後、幅広い患者層において製造販売後調査等を実施し、これら有害事象に関する情報の把握に努める予定である。

機構は、添付文書 (案) においても低カルシウム血症について注意喚起がなされていることから、十分な情報収集に努めるとの申請者の回答を了承した。

④ 眼障害

機構は、ビスホスホネート系薬剤におけるぶどう膜炎及び強膜炎等の眼障害が報告されているが、1回投与量が高用量となる週1回投与製剤にすることで、眼障害の頻度が増加する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験の結果、35 mg/週投与において、特に眼障害の副作用発現頻度の増加は認められていない。また、本邦における5 mg 製剤承認申請時の臨床試験及び国内C301試験において、眼障害の副作用は、1日1回5 mg投与時に眼球重感が1例、週1回35 mg投与時に結膜出血が1例報告されているのみである。さらに、WAES データベースの調査結果より、週1回投与製剤及び1日1回投与製剤によるぶどう膜炎の報告頻度は、10万人・年あたりそれぞれ0.27及び0.37でありほぼ同様であると考えられるが、強膜炎はそれぞれ0.06及び0.02と全報告数に対して報告頻度が少ないため、評価は困難と考える。なお、ぶどう膜炎及び強膜炎は、CCDSに副作用として記載している。

機構は、現時点において、週1回投与により眼障害発現の危険性が高まる可能性はないと断定することは困難であると考え。したがって、週1回投与製剤について、製造販売後に、十分な情報収集を行う必要があると考える。

⑤ 骨壊死

機構は、ビスホスホネート系薬剤で問題とされている骨壊死・骨髄炎(Ruggiero S.L. *et al.*, *J.Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 527-534)と本薬との因果関係について説明した上で、週1回投与とすることで、その危険性が高まる可能性がないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。最近までの国内外の臨床試験及び製造販売後における本薬の使用経験からは、本薬と顎骨壊死・骨髄炎との関連を示すデータは得られていない。Ruggieroらは、顎骨壊死の発生機転が局所の血流不全によるものと類似しており、ビスホスホネート系薬剤の破骨細胞抑制作用により骨の再構築が正常になされず、微小な障害が蓄積すること(例えば、ビスホスホネート系薬剤が抗血管新生作用を持つとされていること、Pamidronateが骨の血流を低下させること等)から、上顎骨及び下顎骨に虚血性変化が生じ、血流が低下した状況下で、抜歯などにより骨が露出するような障害が生じると顎骨に選択的に壊死が生じやすいと報告している。一方、骨壊死などの病態下で、本薬は少なくとも骨新生を妨害するほどの局所の血流低下を起こさないことが示唆されている(Åstrand J. *et al.*, *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002; 3: 19, Aspenberg P. *et al.*, *Acta Orthop Scand* 2002; 73: 20-23)。また、Ruggieroらの報告した本薬投与の6例を含む63例のビスホスホネート系薬剤投与患者における顎骨壊死症例の大部分は、多発性骨髄腫や乳癌等の癌患者であり、ステロイド剤を含む化学療法が実施されている可能性がある。したがって、報告された顎骨壊死はビスホスホネート系薬剤に起因していると考えよりも、むしろ併用されている化学療法やステロイド剤と露出骨の感染を主な要因として発生

したと考えられる。当該報告の記載内容では患者の歯科既往歴や口腔内衛生状態及び抜歯前の経過等の情報が不足しており、個々の患者について評価することは困難であること、また、解析方法が対照群のない後向き解析であることから、その報告のみをもって顎骨壊死と本薬との因果関係を結論付けることは困難であると考え。さらに、国内臨床試験及び既承認のフォサマック錠 5/ボナロン錠 5mg の市販後調査においても、骨壊死・骨髄炎の副作用症例は 1 例も報告されていないこと、本薬は経口投与後、骨組織に取り込まれ、骨からの消失の半減期は極めて長いことから、骨に保持されている本薬の量が短期間で変動するとは考え難く、総投与量が同じである以上、骨組織における初回投与時の曝露量の時間経過に差がある可能性はあるものの、投与開始数週以上経過後の分布量には差がないものと考えられる。報告された骨壊死は長期投与後に生じた事象であることから、5mg/日投与と比較して 35mg/週投与により、骨壊死、骨髄炎発症の危険性が高まることはないと考え。しかしながら、顎骨壊死と本薬の因果関係については、更なる情報収集を行い、分析する必要があると考え。

機構は、本薬を含め、ビスホスホネート系薬剤の骨壊死の報告例は担癌患者が大部分を占めており、また、まれな有害事象であるため、現時点においてビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死との関連性及びその発現機序については明らかとされていない (Migliorati CA, *et al. Cancer* 2005; 104:83-93、Maerevoet M, *et al. N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 99-102) と考える。しかしながら、閉経後骨粗鬆症患者に本薬 7.5 mg を 4 日間反復静脈内投与すると、最初の 5 日間で約 50%、最終投与後 6 カ月でさらに 17%が尿中に排泄されるにすぎず、18 カ月後までの非常に緩やかな排泄パターンから見積もった終末相の $t_{1/2}$ は 10.5 年であったことが報告されていることから (Kahn SA, *et al. J. Bone Miner. Res.* 1997; 12: 1700-7)、継続投与による本薬の骨への蓄積とそれに伴う破骨細胞の持続的な機能抑制作用が予想される。骨粗鬆症患者においては、本薬の投与を中止すると徐々に骨代謝マーカーが上昇し、骨密度が漸減するため、継続投与が必要との報告もあるが (Ensrud KE *et al. J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 1259-69)、年余にわたる長期の服用が骨代謝に及ぼす影響に関しては、未だ明らかになっていないと考える。また、本薬を服用する患者は、高リスクに骨密度の低下が予想される患者群であることを考慮すると、顎骨壊死を含む骨壊死の潜在的リスクが存在すると考えられる。したがって、関連性が不明であるとして本剤のリスクを低く見積もることのないように留意することが肝要と考える。

⑥ 過量投与

機構は、35mg 製剤と 5mg 製剤の両者が市場に存在することから、誤って過量投与される可能性があると考え、過量投与における危険性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。第 5 回安全性定期報告 (2003/1/16-2003/7/15) において、海外で本薬 70mg 錠を約 45 日間連日投与した報告があるが、当該患者に副作用は認められていない。また、本薬を投与されている患者は、一般的に 1 カ月に 1 回の来院で、

最大 4 錠処方されることが考えられることから、処方量には制限があり、過量投与にも限りがあると考えられる。したがって、仮に誤飲したとしても、それによって重大な副作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、70 mg 錠の 45 日間連日投与により、短期の副作用が認められなかったことについては理解するが、5 mg 製剤と 35 mg 製剤が市場に共存する以上、過量投与の危険性は常に潜在すると考える。また、より長期間投与による安全性、あるいは長期経過後の安全性に関するデータは皆無であり、十分に安全性が担保された状況ではないものとする。さらに、安全性定期報告（2003/1/16-2006/1/15）では、本薬週 1 回投与製剤の過量投与に関して 65 例に 113 件の有害事象が報告されており、そのうち 51 件は重篤で、2 例は死亡している。以上を勘案し、含量の異なる製剤が共存していることにつき、医療関係者及び患者に対して、十分な注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える（以下の(5) ① 1 日 1 回投与製剤と週 1 回投与製剤が市場に併存することによるリスクの項参照）。

(4) 用法・用量の妥当性について

機構は、週 1 回投与製剤の開発意図について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は、他のビスホスホネート系薬剤と同様、食事による吸収阻害を受け、また食道への逆流を避けるため、朝起床時、絶食下に約 180 mL の水とともに服用し、その後少なくとも 30 分は飲食及び他の薬剤の服用を避け、また上体を起こした状態を維持しなければならないため、服用方法に不便さを感じる患者がいることから、薬剤の効果を減じることなく服薬回数を減らすことができれば臨床的に意味があると考えた。週 1 回の用法は、服薬の利便性を高めることで患者の服薬コンプライアンスの維持が期待できると考える。さらに、服用を遵守するために家族や医療スタッフのサポートを受けている様な場合には、患者やその家族、また医療スタッフの負担の軽減が期待されると考える。なお、米国で実施された 70 mg 週 1 回投与と 10 mg 1 日 1 回投与を比較した Preference study におけるアンケート調査では、患者にとって週 1 回投与製剤の方が 1 日 1 回投与製剤よりも服薬の継続が容易であり（87.5 % vs 8.5 %）、より利便性があり（89.0 % vs 7.7 %）、したがって患者は週 1 回投与を好む（86.4 % vs 9.2 %）という結果が得られており、実際に米国や欧州など海外では週 1 回投与の処方比率は約 95 %であった。さらに、国内で実施した医師へのアンケート調査においては、服用が困難との理由で 1 日 1 回投与製剤を未処方又は処方中止となっている患者であっても、週 1 回投与製剤であれば 53%以上に処方が可能との結果が得られており、骨粗鬆症の治療の改善に繋がるものであり、医療上の有用性は大きいと考えられる。

また機構は、週 1 回投与製剤の用法・用量の理論的な妥当性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施された海外臨床試験では、骨表面の活性部位に存在する本薬の半減期は数週間であり、累積投与量が同じであ

れば、週 1 回投与と 1 日 1 回投与で骨量と骨強度に対する作用は同程度になると考えられる (Kahn SA, *et al. J. Bone Miner Res* 1997; 12: 1700-7)。また、体内に吸収された本薬は、その約 50%が速やかに尿中に排泄され、残りの約 50%が骨に分布する独特の体内動態を有している。さらに、骨リモデリング理論から、1 日 1 回投与量の 7 倍量に相当する本薬を週 1 回経口投与しても、1 週間あたりの累積投与量が同じであれば 1 日 1 回投与と同等の有効性が得られると考えられる。以上を踏まえ、国内における週 1 回投与製剤の用量を 5mg の 7 倍量である 35mg に設定し、国内試験を実施したところ、国内臨床薬理試験 (C101 試験) において 35mg 製剤と 5mg 製剤を単回経口投与したときの尿中排泄率はほぼ同程度であった。また国内第Ⅲ相試験における 5 mg/日群と 35 mg/週群の投与 52 週時の腰椎 BMD 変化率の差の 95 %信頼区間が [-0.31%, 1.48%] と、事前に定義した ±1.5 %に含まれたことから同等性が示された。

機構は、実施された試験が 5mg 1 日 1 回投与と 35mg 週 1 回投与との比較のみであるため、35mg 週 1 回投与が本薬の至適用法・用量であるかについては明確になっていないと考える。しかしながら、非臨床の動物モデルにおける検討 (3. 非臨床に関する資料 (1) 投与間隔の延長を可能とする妥当性についての項参照)、国内 C101 試験における尿中排泄量 (率) の結果及び国内 C301 試験の結果を踏まえ、本薬 5mg 1 日 1 回投与と 35mg 週 1 回投与とで同等であると評価して差し支えないものとする。

(5) 1 日 1 回投与製剤と週 1 回投与製剤の使い分け

① 1 日 1 回投与製剤と週 1 回投与製剤が市場に併存することによるリスク

機構は、5mg 製剤と 35mg 製剤が市場に併存することにより惹起されるリスクについて予測されることを列挙し、リスク管理の方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。週 1 回投与とすることにより起こり得るリスクとしては、1) 医療機関における処方間違いのリスク、2) 患者が本剤を週 1 回以上服用した場合のリスク、3) 患者が本剤の飲み忘れにより治療不十分となるリスクの 3 点が考えられる。

この 3 点に対する対策として、1 日 1 回投与製剤との違いを明確にするために販売名に OW (Once weekly の意) 及び 35 mg (用量: 35 mg) を付すとともに (「フォサマック OW 錠 35 mg」及び「ボナロン OW 錠 35 mg」)、1 日 1 回投与製剤と異なる形態の製剤パッケージにすることを考えている。さらに、医療従事者に対しても十分な説明を行い、誤処方の防止に努める所存である。

機構は、1 日 1 回投与製剤及び週 1 回投与製剤ともに使用可能となる臨床現場においては、様々なリスクが存在するものとする。特に週 1 回投与製剤の過量投与に関しては、前述の通り重篤な有害事象の報告があり、予測されるリスクを可能な限り低減させるためにも、医療関係者及び患者に対して情報提供及び注意喚起を徹底する必要があると考え、予定している対策を適切に行うよう指示した。

② 1日1回投与製剤と週1回投与製剤の使い分けについて

機構は、本剤が市販された場合に、1日1回投与製剤と週1回投与製剤ともに使用可能となることから、両製剤の使い分けについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。35mg 製剤は、5mg 製剤に比べて服薬の利便性を改善し、患者の服薬コンプライアンスの向上に役立つものとするが、患者によっては日常の服薬習慣に合わせたいとの理由等から、1日1回投与を好む場合があることも否定できず、両製剤の使い分けについては、患者の服薬習慣を考慮した患者の利便性に基づき選択されると考えている。また、5mg 製剤と 35mg 製剤の双方を提供し、患者に服薬の選択肢を与えることにより、患者の服薬コンプライアンスの向上が期待でき、患者自身の骨粗鬆症治療の受け入れ及び適切な治療の継続が促され、多くの骨粗鬆症患者にとっては、本薬の医療上の存在意義はあるものとする。

機構は、回答を了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.1 及び 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、有害事象に係る情報伝達が速やかになされなかったこと、処置日に不整合が認められた件並びに治験継続の適否に係る審査に関し適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況にあったこと、また、原資料の一部が紛失していたことが指摘された。しかしながら、機構は、いずれも GCP 不適合に該当する違反事例までにはあたらず、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料から、退行期骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤（35 mg 週1回投与製剤）群と既承認の 5 mg 1日1回投与製剤群における、腰椎 BMD 変化率の増加作用は同等であることが確認され、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示されているものと判断する。安全性については、現時点で重大な問題はなく、既承認製剤と同様であり、本剤によるベネフィットはリスクを上回るものとする。なお、安全性については、製造販売後において更なる確認が必要とする。

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認

して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 18 年 5 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フォサマック OW 錠 35mg ¹⁾ 、ボナロン OW 錠 35mg ²⁾
[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 ¹⁾ 、帝人ファーマ株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 25 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

4. 臨床に関する資料

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

機構は、退行期骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（C301 試験）において、本剤（アレンドロン酸として 35 mg、週 1 回投与製剤）群と骨折予防効果が示されている既承認製剤（アレンドロン酸として 5 mg、1 日 1 回投与製剤）群における、腰椎 BMD 変化率の増加作用は同等であることが確認されたことから、本剤による骨折に対する有効性を直接評価した試験成績はないが、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は期待し得ると考えている。この点に関して、専門委員の一部より、本剤による骨折抑制効果を直接評価した試験成績がなく、有効性について更なる検討が必要であるとの指摘があった。しかしながら、国内第Ⅲ相臨床試験（C301 試験）における腰椎 BMD 変化率について、本剤群と既承認製剤群で骨量増加率は変わらなかったこと、骨代謝マーカー（DPD、NTx、BAP 等）の変化率も両群で同程度であったこと、海外第Ⅲ相臨床試験（#118 試験）における腰椎 BMD 変化率は、10mg/日群と 70mg/週群で違いがなかったこと、さらに、既承認製剤の承認申請時に腰椎 BMD 変化率増加と骨折率減少の関連性が示されていることから、腰椎 BMD 変化率の同等性を根拠として骨粗鬆症に対する有効性は示されていると専門委員より意見が出され、機構の判断は妥当であると支持された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本剤の製造販売後に骨折頻度についても調査を行っていく必要があると考え、申請者にその旨を伝えた。

申請者より新たに提示された製造販売後調査の骨子（案）では、本剤の有効性及び安全性について、観察期間 3 年間の特定使用成績調査を実施することとされ、骨密度や骨代謝

マーカーのみならず骨折発生頻度についても調査することで骨折抑制効果について確認することとされた（「(4) 製造販売後調査について」の項参照）。

機構はこれを妥当であると判断した。

(2) 用法・用量の妥当性について

機構は、本薬の至適用法・用量について十分な検討がなされたとは言い難いものの、今回提出された資料より

- ① 非臨床薬理：骨量減少がおこる動物モデルにおいて、1日1回から週1回までの投与頻度の範囲内において、総投与量が同じであれば同程度の骨量減少抑制作用が認められた。骨表面に分布した本薬の半減期は比較的長いと推定され、骨吸収期間より短い期間内に十分量投与すれば、本薬の骨吸収抑制作用は、投与頻度よりもむしろ総投与量に依存する。
- ② 臨床薬物動態：自然閉経後3年以上を経過した健常成人女性を対象とした国内第I相単回投与試験において、本剤及び既承認製剤をそれぞれ単回投与した時の投与48時間後までの平均尿中排泄率はそれぞれ投与量の0.48%及び0.47%と差が認められなかった。なお、本薬の薬物動態については、既承認製剤の承認申請時に既に審査が終了しており、今回新たな資料は提出されていない。
- ③ 臨床試験：退行期骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相臨床試験において、5mgを1日1回投与した時と、その7倍量にあたる35mgを週1回投与した時の腰椎BMD変化率の増加作用及び安全性プロファイルは同等であることが確認された。

との申請者の主張は概ね妥当と考え、申請用法・用量である35mgを週1回投与で承認して差し支えないと考えている。この点について専門委員の中には、複数の用量による比較も行われておらず、至適用法・用量については十分に検討されていないとの意見も出されたが、上記の非臨床試験成績、臨床薬物動態及び臨床試験成績から、本剤の用法・用量を妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 誤用の可能性について

専門委員より、本剤の製造販売後には既承認製剤と本剤が併存することとなり、既承認製剤は円形、本剤は楕円と形状は異なるものの、いずれも白色、裸錠であることから高齢者に見分けが十分につくのか疑問であるとの意見が出された。

この点を踏まえ機構は、製剤のパッケージ（案）を提示する等して、誤用を避けるための工夫について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のパッケージ（案）等を提示し、以下のように説明した。本剤2週間分（2錠）のPTPシートを1錠分ずつ分割し、台紙に挟んで一体化させた製剤を供給することを考えている。一方、既承認製剤については10錠あるいは14錠が1シートのPTPシート単体とされており、形態が明確に異なるものである。また、台紙には販売名や週1回服

用する製剤であることを明記するとともに、本剤の服薬方法や服薬時の注意事項については、患者へ適切に注意喚起する。

さらに機構は、本剤を服用し忘れた場合、気付いた日の翌朝に 1 錠を服用し、次からは決められた日に服用することとされ、一方、誤って 2 日続けて本剤を服用した場合には、翌々週に服用することとされていることから、気付いた日と決められた日が近い場合には、どのように服用するのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は週 1 回投与製剤であることから、飲み忘れが薬効に与える影響は既承認製剤と比べて大きい可能性が考えられる。非臨床試験及び国内外の臨床試験成績から、本薬 1 週間あたりの累積投与量が同じであれば、同程度の薬効を期待できると考えられ、本剤の有効性を維持するためにも気付いた日の翌朝に 1 錠を服用し、次からは決められた日に服用することとした。ただし、安全性を考慮して、同じ日には 2 錠服用しないこと、また、1 週間服用し忘れた場合は 2 日連続して服用することはせず、以後の 1 週間あたりの服用量を 1 錠とする。

一方、万一誤って連日服用した場合には、安全性の観点から、1 週間あたりの服薬量が 35 mg/週になるように翌週の服薬は行わず、翌々週から当初のスケジュールに従って服薬指導することとした。

機構は以上の回答を了承するが、本剤の製造販売後には、本剤と既承認製剤が併存すること、過量投与（審査報告(1)、「4. 臨床に関する資料 (3) ⑥ 過量投与」の項参照）のリスクが予測され得ることから、適切な情報提供及び注意喚起を継続して実施するよう申請者に指示した。

(4) 製造販売後調査について

申請者は、本剤の製造販売後には、使用実態下における服薬方法遵守状況並びに上部消化管障害をはじめとする副作用発現との関連に焦点をあてた特定使用成績調査を実施すると説明している。

機構は、本剤の安全性について、現時点で重大な問題は認められていないが、既承認製剤と比較して 1 回投与量が増えていることを考慮すると、申請者が提示している調査項目に加えて、少なくとも既承認製剤において実施されている、①高齢者女性に対する特定使用成績調査、②男性に対する特定使用成績調査、③腎機能障害／肝機能障害患者に対する特定使用成績調査については、本剤の製造販売後調査においても実施することが望ましいと考えている。

この点に関して専門委員より、本剤と既承認製剤で副作用の発生頻度に大きな違いはないように見受けられるが、本薬による上部消化管障害は、本薬が直接消化管表面の粘液層に作用して層構造を破壊する結果生じるとする説があることから、1 回服用量が 7 倍になるとその影響が高まる可能性も否定できないとの意見が出された。また、軽度ではあるものの CPK の不可逆的な上昇がみられていることから、この点についても注意が必要であると

された。さらに、一時的に血中濃度が上昇することにより多価陽イオンとキレートして不溶化し、長期投与によって腎障害が生じる可能性も考えられることから、製造販売後にこれらの点について長期的に確認する必要があるとした機構の判断は妥当であると、専門委員より支持された。

さらに、本剤の有効性（特に骨折抑制効果）についても、製造販売後調査の中で検討していくことが望ましいとの意見（審査報告(2)、「(1) 本剤の有効性について」の項参照）が出されたことを踏まえ、機構は、製造販売後調査において、有効性も視野に入れて調査期間等を考慮した製造販売後調査の骨子（案）を提示するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査の骨子（案）を提示し、以下のように回答した。本剤の使用実態下における服薬方法遵守状況、上部消化管障害をはじめとする副作用発現、既承認製剤で実施している調査項目（高齢者女性、男性、腎障害・肝障害患者）について、目標症例数■■■■例を対象とした■■年間の特定使用成績調査を実施する予定である。さらに、本剤の有効性（骨密度、骨代謝マーカー（尿中 NTx 及び BAP）、骨折頻度）及び安全性について、目標症例数■■■■例を対象とした観察期間 3 年間の特定使用成績調査を実施し、骨折抑制効果についても既承認製剤（第Ⅲ相臨床試験成績（骨折発生頻度））と比較確認する予定である。

機構は、回答を了承した。

Ⅲ. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新剤型医薬品及び新用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体は毒薬に該当するとされており、製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】	骨粗鬆症
【用法・用量】	通常、成人にはアレンドロン酸として 35mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180mL とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。