

フォサマック錠 35mg／ボナロン錠 35mg
(アレンドロン酸ナトリウム 水和物)
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任は万有製薬株式会社／帝人ファーマ株式会社にあります。当該製品の適性使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

万有製薬株式会社

帝人ファーマ株式会社

注) 部会後に販売名を「フォサマック 0W 錠 35mg／ボナロン 0W 錠 35mg」から「フォサマック錠 35mg／ボナロン錠 35mg」に変更したため、新薬承認情報提供時に置き換えた。なお、本文中の「フォサマック 0W 錠 35mg／ボナロン 0W 錠 35mg」は「フォサマック錠 35mg／ボナロン錠 35mg」に読み換える。

1.4 特許状況

1.4 特許状況

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯並びに海外での開発

アレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、アレンドロネート）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（以下、ビスホスホネート）である。無機ピロリン酸は、リン酸カルシウム結晶の溶解阻止作用を有することが知られている。しかしながら、経口投与では生体内の酵素により容易に分解されて失活することから、経口投与が可能な誘導体の探索が開始され、1968年以降多数のビスホスホネート系化合物が合成された。

アレンドロネートの合成法は、

。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、アレンドロネートで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。したがって、アレンドロネートは石灰化障害作用に起因する骨軟化を懸念せずに骨粗鬆症患者に対して長期連続投与できることが動物試験及び臨床試験により、明らかになっている。

アレンドロネートは、経口剤の開発を進め、1993年にイタリアで認可されたのをはじめ、2006年1月までに90ヵ国以上*で登録・承認され、2005年7月16日から2006年1月15日の調査期間における推定使用患者数（Estimated Patient-Treatment Years）は17万人・年以上である。更に、1日1回投与に加えて週1回投与製剤が2000年にメキシコで承認されたことをはじめに、2006年1月までに米国、EU、オーストラリア、スイスなど世界80ヵ国以上*で登録・承認され、同調査期間における推定使用患者数は287万人・年以上である。

本邦においては、2001年6月にアレンドロネート5mg 1日1回投与製剤が骨粗鬆症治療薬として承認された。2001年8月からフォサマック錠5（萬有製薬）、ボナロン錠5mg（帝人、現帝人ファーマ）の販売名で販売されている。

*：2006年4月現在、1日1回投与製剤及び週1回投与製剤は、それぞれ95、84の国と地域で登録・承認されている。

1.5.2 週1回投与製剤の開発の経緯

週1回投与製剤に関する開発の経緯を図1.5 #2に示した。

海外で米国メルク社が実施した第I相試験（[5.4.9]及び#144試験[5.3.3.1.2]）の成績では、アレンドロネート錠5～80mgの範囲で外国人における尿中排泄率及び生物学的利用率はほぼ一定と考えられ、いずれの試験においてもアレンドロネートの忍容性は良好であった。

米国メルク社では、海外における70mg 週1回投与製剤の承認申請時の臨床データパッケージとして、第I相単回投与試験（#131試験及び#144試験）及び第III相二重盲検比較試験（#118試験）を用いた。

#118試験は、閉経後女性の骨粗鬆症患者を対象に19年より米国メルク社が実施した。本試験では主要評価項目をアレンドロネート1年間投与後の腰椎の骨密度（Bone Mineral Density；以下、BMD）変化率とし、70mg 週1回投与及び35mg 週2回投与の治療効果を10mg 1

日 1 回投与による治療効果と比較した。その結果、70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与での BMD 変化率は、10mg 1 日 1 回の BMD 変化率とそれぞれ統計学的に同等であることが立証された。安全性に関しては、有害事象及び副作用発現率は 3 群とも同程度であり、用法・用量の違いにより危惧される問題はないと考えられた。

本邦では当初の開発計画として、日本人閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験 (C101 試験) [5.3.3.1.1] を実施し、アレンドロネート 5mg 投与と 35mg 投与による尿中排泄率を比較し、それらが同程度であることが確認された場合に、海外で実施された #118 試験 (10mg 1 日 1 回投与と 70mg 週 1 回投与の同等性を検証) [5.3.5.1.2] の結果を本邦へ外挿することを計画していた。

20 年 月 より、萬有製薬及び帝人 (現帝人ファーマ) の共同開発として、日本人の閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験 (C101 試験) を実施し、本邦において既承認のアレンドロネート 1 日 1 回投与量である 5mg と 7 倍量に相当する 35mg を単回投与した時の尿中排泄率を 2 期クロスオーバー法にて比較検討した。その結果、アレンドロネート 5mg 錠又は 35mg 錠における尿中排泄量の幾何平均は、それぞれ 23 μ g (5mg 錠) 及び 168 μ g (35mg 錠) であった。平均尿中排泄率は投与量の 0.47% (5mg 錠) 及び 0.48% (35mg 錠) であり、その幾何平均比 (35mg 錠/5mg 錠) は 1.02 であった。したがって、これらの製剤の尿中排泄率はほぼ等しく、相対生物学的利用率に違いはないと判断された。また、本試験においてアレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。

20 年 月 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (以下、医薬品機構) にて 相談 (医機治発第 号) [5.4.5] を行い、 について相談した。その結果、 等の助言を受けた。

20 年 月 日の 相談 (医機治発第 号) [5.4.6] では、 について相談した。その結果、 等の助言を受けた。

、20 年 月から、退行期骨粗鬆症患者を対象に 52 週間を投与期間とする C301 試験を実施した。本試験では、日本人におけるアレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与の 7 倍の用量である、35mg 週 1 回投与の有効性及び安全性を評価することとし、その試験デザインは海外第 III 相二重盲検比較試験 (#118 試験) を参考に設定した。ただし、#118 試験でアレンドロネート 70mg 週 1 回投与は、10mg 1 日 1 回投与と同等の有効性及び同程度の安全性を示すことが立証されたことから、C301 試験では、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与と 5mg 1 日 1 回投与の同等性を独立して検証するための、#118 試験と同様の同等性基準並びに症例数は設定しなかった。それに代わり、52 週時における腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラ

1.5 開発の経緯

インからの平均変化率について、2 群間の差の点推定値が±1.5%に含まれることを同等性基準と設定した。更に海外試験成績との比較で有効性に関する類似性が示されれば、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与と 5mg 1 日 1 回投与の同等性を確認することができると考え、海外#118 試験は国内 C301 試験の成績を補強する試験として位置付けた。

なお、(20 年 月 日)に、相談(医機治発第 号) [5.4.7] を実施した。

C301 試験の結果、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与と 5mg 1 日 1 回投与で、52 週後の腰椎 (L1-L4) BMD 変化率は、それぞれ 6.35% (最小二乗平均) 及び 5.76% (同) となった。その差の点推定値 0.58%は事前に定義した±1.5%に含まれ、同等性の基準を満たすと判断した。更に、両投与群間における腰椎 BMD 変化率の差の 95%信頼区間は [-0.31, 1.48] であり、結果的に変化率の差の 95%信頼区間が±1.5%に含まれ、海外試験における同等性の基準も満たした。副次的評価項目である大腿骨 BMD 変化率、骨代謝マーカー (NTx, BAP, DPD) の変化率についても、両投与法 (5mg 1 日 1 回又は 35mg 週 1 回) で同様の結果を得た。また、安全性についても両投与法で、上部消化管の有害事象発現率を含めて類似のプロファイルが確認された。加えて、C301 試験と #118 試験で有効性の結果を比較したところ、本邦、海外それぞれの週 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、事前に設定した類似性の基準である -2.85~+2.15%の範囲に収まったため、2 試験間の類似性が示されたと判断した。更に、本邦及び海外両試験について、週 1 回投与と 1 日 1 回投与の腰椎 BMD 変化率の差の分布を求め、2 試験間の確率密度関数の重なる部分 (OVL: 重なり係数) を副次的解析として算出した結果、OVL の点推定値は 92.7%、その 95%信頼区間は [90.9, 94.5] であり、これは、点推定値が 80%以上及び 95%信頼下限が 70%以上とした類似性の判断基準を満たしていた。これらの解析結果も、両投与法の同等性・類似性に関する主解析の結果を支持するものと考えられる。このように国内外におけるアレンドロネート週 1 回投与と 1 日 1 回投与の関係が類似したことから、海外#118 試験成績は、国内 C301 試験成績で示されたアレンドロネート週 1 回投与と 1 日 1 回投与の効果の同等性を強く支持するものと考えられた。

なおアレンドロネートの有効性については、最長 3 年間の国内臨床試験の結果から、アレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与は、退行期骨粗鬆症患者の腰椎骨密度を有意に増加させ、新規骨折発症症例比率に関するアルファカルシドールに対する非劣性が証明された。一方、海外で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験 (Fracture Intervention Trial; FIT) では、アレンドロネート 1 日 1 回投与 (5/10mg) の骨密度増加効果に加えて、骨折抑制効果が既に認められている [5.4.28, 5.4.29]。このように、アレンドロネート 1 日 1 回投与製剤について、その骨密度増加効果及び骨折抑制効果は、既に国内外で明確に示されている。

したがって、本邦での週 1 回投与製剤の開発に際し、国内 C301 試験でアレンドロネート 35mg 週 1 回投与と 5mg 1 日 1 回投与の間で同等の骨密度増加効果が示されれば、週 1 回投与製剤は 1 日 1 回投与製剤と同程度の骨折抑制効果を有することになると考えた。

1.5 開発の経緯

これらの結果に基づき、20■■年■■月■■日に■■相談（医機治発第■■号）[5.4.8] を実施したところ、■■■■との助言が得られた。

以上のように、アレンドロネート 35mg を週 1 回投与した際の有効性及び安全性が確認され、海外臨床試験との類似性についても確認された。本承認申請においては、国内第 I 相単回投与試験 (C101 試験)、国内第 III 相二重盲検比較試験 (C301 試験) 及び海外第 III 相二重盲検比較試験 (#118 試験) を評価資料と位置づけ、また、海外第 I 相単回投与試験 (#144 試験) を参考資料、Porras らの公表論文 [5.4.9] を引用文献として、図 1.5 #1 に示すような臨床データパッケージを構成し、以下の効能・効果、用法・用量を設定した。

【効能・効果（案）】

骨粗鬆症

【用法・用量（案）】

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。

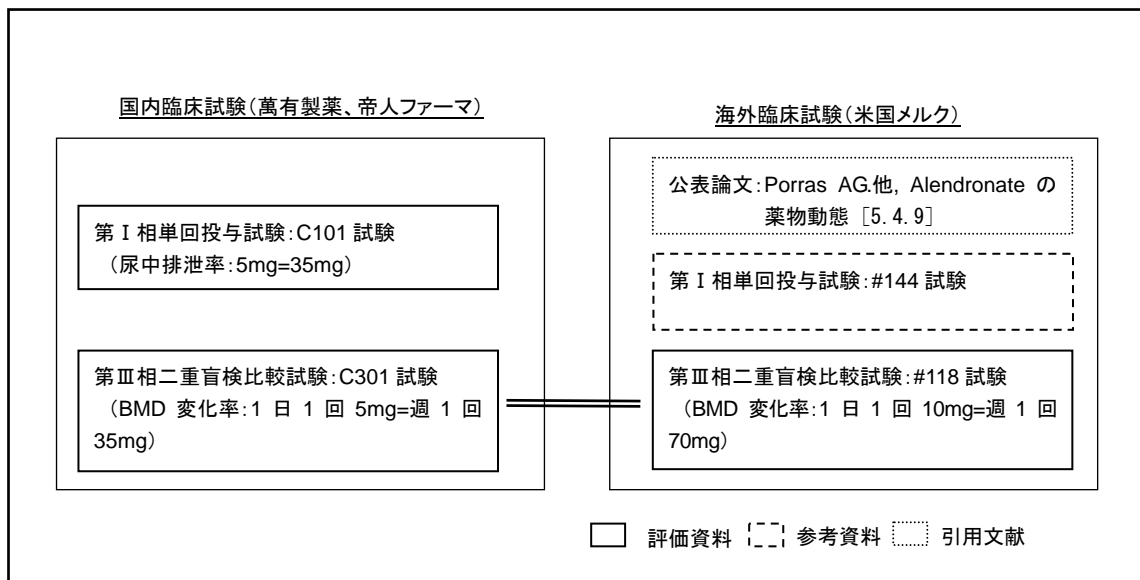


図 1.5 #1 臨床データパッケージの構成模式図

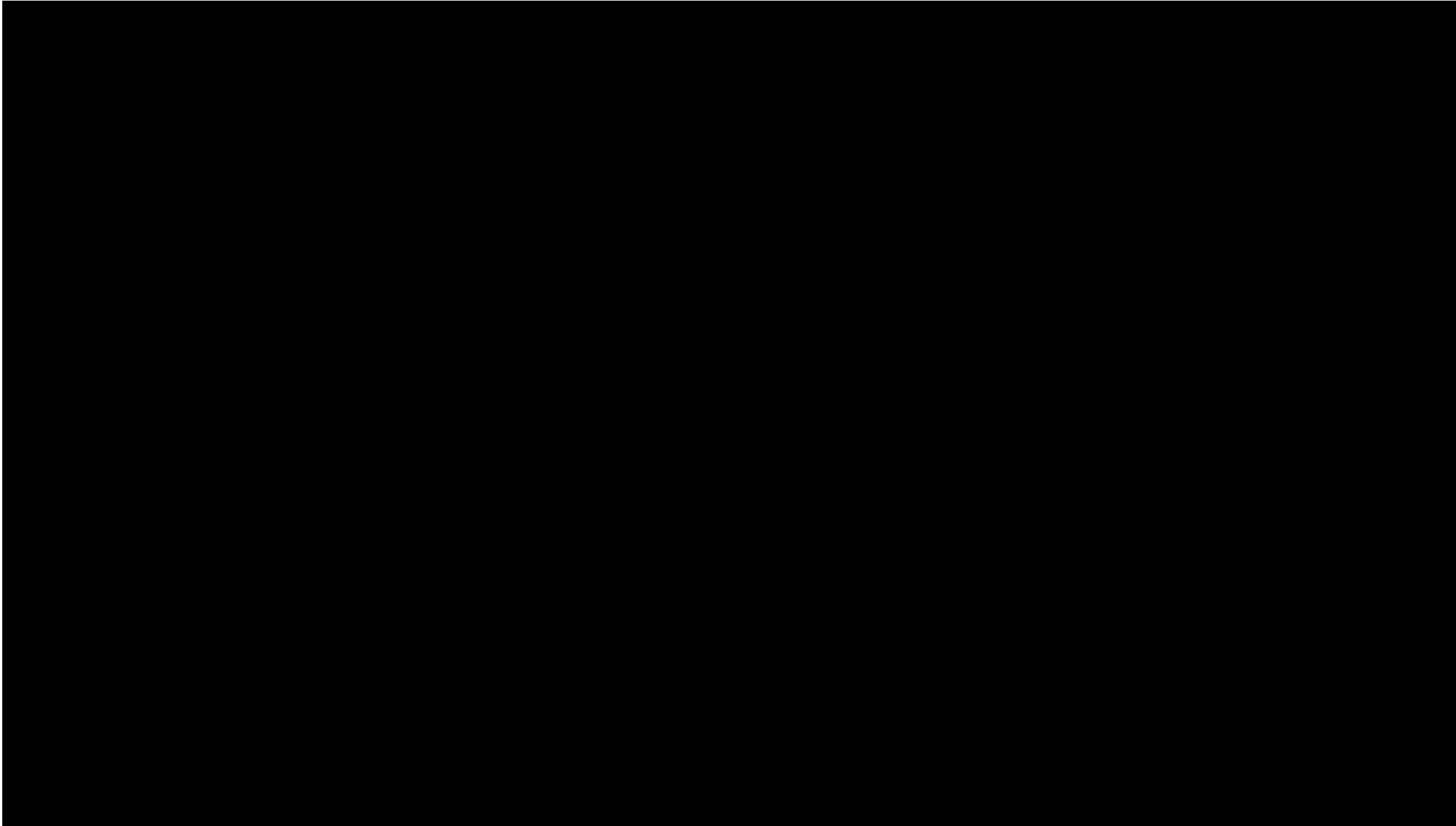


図 1.5 #2 開発の経緯図

—— : 本邦で実施 : 海外で実施

