

フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg
(アレンドロン酸ナトリウム 水和物)

第2部 (モジュール2)
CTDの概要 (サマリー)

萬有製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社

フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg
(アレンドロン酸ナトリウム 水和物)

2.1 CTDの目次（第2部から第5部）

萬有製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社

2.3.P.2	製剤開発の経緯（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、錠剤）	2.3-5
2.3.P.2.1	製剤成分	2.3-5
2.3.P.2.2	製剤	2.3-5
2.3.P.2.3	製造工程の開発の経緯	2.3-6
2.3.P.2.4	容器及び施栓系	2.3-6
2.3.P.2.5	微生物学的観点から見た特徴	2.3-6
2.3.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	2.3-6
2.3.P.3	製造（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、錠剤）	2.3-7
2.3.P.3.1	製造者	2.3-7
2.3.P.3.2	製造処方	2.3-8
2.3.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	2.3-9
2.3.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	2.3-12
2.3.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	2.3-13
2.3.P.4	添加剤の管理（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、錠剤）	2.3-14
2.3.P.4.1	規格及び試験方法	2.3-14
2.3.P.4.2	試験方法（分析方法）	2.3-14
2.3.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	2.3-14
2.3.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	2.3-14
2.3.P.4.5	ヒト又は動物起原の添加剤	2.3-14
2.3.P.4.6	新規添加剤	2.3-14
2.3.P.5	製剤の管理（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、錠剤）	2.3-15
2.3.P.5.1	規格及び試験方法	2.3-15
2.3.P.5.2	試験方法（分析方法）	2.3-16
2.3.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	2.3-19
2.3.P.5.4	ロット分析	2.3-28
2.3.P.5.5	不純物の特性	2.3-29
2.3.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	2.3-30
2.3.P.6	標準品又は標準物質（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、錠剤）	2.3-37

2.3.P.7	容器及び施栓系（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、錠剤）	2.3-38
2.3.P.8	安定性（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、錠剤）	2.3-39
2.3.P.8.1	安定性試験のまとめ及び結論	2.3-39
2.3.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	2.3-40
2.3.P.8.3	安定性データ	2.3-40
2.3.A	その他	2.3-56
2.3.A.1	製造施設及び設備（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、 [REDACTED] [REDACTED]）	2.3-56
2.3.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（フォサマックOW錠 35mg／ボナロンOW錠 35mg、 [REDACTED] [REDACTED]）	2.3-56
2.3.A.3	添加剤	2.3-56
2.3.R	各極の要求資料	2.3-56
2.4	非臨床試験の概括評価	
2.4.1	非臨床試験計画概略	2.4-1
2.4.2	薬理試験	2.4-2
2.4.2.1	骨リモデリングとアレンドロネート	2.4-2
2.4.2.2	作用機序	2.4-3
2.4.2.3	投与頻度と骨量減少に対する作用	2.4-5
2.4.2.4	結論	2.4-6
2.4.3	薬物動態試験	2.4-7
2.4.3.1	吸収	2.4-7
2.4.3.2	分布	2.4-7
2.4.3.3	代謝	2.4-8
2.4.3.4	排泄	2.4-8
2.4.4	毒性試験	2.4-9
2.4.5	総括及び結論	2.4-10
2.4.6	参考文献	2.4-11

2.5	臨床に関する概括評価	
2.5.1	製品開発の根拠	2.5-1
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	2.5-4
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	2.5-5
2.5.4	有効性の概括評価	2.5-7
2.5.4.1	国内における有効性評価 (C301 試験)	2.5-7
2.5.4.2	海外における有効性評価 (#118 試験)	2.5-10
2.5.4.3	国内 C301 試験成績と海外#118 試験成績との有効性成績における類似性	2.5-11
2.5.4.4	結論	2.5-14
2.5.5	安全性の概括評価	2.5-15
2.5.5.1	国内における安全性評価 (C101 試験)	2.5-15
2.5.5.2	国内における安全性評価 (C301 試験)	2.5-15
2.5.5.3	海外における安全性評価 (#118 試験)	2.5-16
2.5.5.4	国内 C301 試験と海外#118 試験における安全性評価成績の比較	2.5-18
2.5.5.5	その他の安全性評価	2.5-18
2.5.5.6	誤って週 1 回投与製剤を連日服用したときの忍容性	2.5-19
2.5.5.7	市販後データ	2.5-20
2.5.5.8	結論	2.5-20
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	2.5-21
2.5.6.1	週 1 回投与製剤の臨床上のベネフィット	2.5-21
2.5.6.2	週 1 回投与製剤の臨床上のリスク	2.5-23
2.5.7	参考文献	2.5-26
2.6	非臨床試験の概要文及び概要表	
2.6.1	緒言	2.6.1-1
2.6.2	薬理試験の概要文	2.6.2-1
2.6.2.1	まとめ	2.6.2-1
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	2.6.2-5
2.6.2.2.1	アレンドロネートの <i>in vitro</i> での破骨細胞の形成抑制、骨吸収抑制及びキナーゼ活性化に対するメバロン酸経路の中間体ゲラニルゲラニオールの阻止作用	2.6.2-5
2.6.2.2.2	ファルネシル 2 リン酸シンターゼに対するアレンドロネートの作用	2.6.2-9
2.6.2.2.3	アレンドロネートによる破骨細胞のアポトーシス	2.6.2-13
2.6.2.2.4	アレンドロネートによる破骨細胞アポトーシスと骨吸収抑制との関係	2.6.2-16
2.6.2.2.5	アレンドロネートの破骨細胞メバロン酸経路に対する <i>in vivo</i> における作用	2.6.2-21

2.6.2.2.6	アレンドロネートの卵巣摘出ラットにおける骨量減少に対する作用	2.6.2-23
2.6.2.2.7	アレンドロネートの卵巣摘出ヒヒにおける骨量減少に対する作用	2.6.2-26
2.6.2.2.8	アレンドロネートの二次性副甲状腺機能亢進症ラットにおける骨量減少に 対する作用	2.6.2-31
2.6.2.3	副次的薬理試験	2.6.2-33
2.6.2.4	安全性薬理試験	2.6.2-33
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	2.6.2-33
2.6.2.6	考察及び結論	2.6.2-33
2.6.2.7	図表	2.6.2-34
2.6.3	薬理試験の概要表	2.6.3-37
2.6.4	薬物動態試験の概要文	2.6.4-1
2.6.4.1	まとめ	2.6.4-1
2.6.4.2	分析法	2.6.4-1
2.6.4.3	吸収	2.6.4-1
2.6.4.4	分布	2.6.4-1
2.6.4.5	代謝	2.6.4-1
2.6.4.6	排泄	2.6.4-1
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	2.6.4-1
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	2.6.4-2
2.6.4.9	考察及び結論	2.6.4-2
2.6.4.10	図表	2.6.4-2
2.6.5	薬物動態試験の概要表	2.6.5-3
2.6.6	毒性試験の概要文	2.6.6-1
2.6.6.1	まとめ	2.6.6-1
2.6.6.2	単回投与毒性試験	2.6.6-1
2.6.6.3	反復投与毒性試験	2.6.6-1
2.6.6.4	遺伝毒性試験	2.6.6-1
2.6.6.5	がん原性試験	2.6.6-2
2.6.6.6	生殖発生毒性試験	2.6.6-2
2.6.6.7	局所刺激性試験	2.6.6-2
2.6.6.7.1	イヌにおける単回投与食道刺激性試験	2.6.6-2
2.6.6.7.2	イヌにおける間歇（週2回）反復投与食道刺激性試験	2.6.6-2
2.6.6.7.3	イヌにおける間歇（週1回）反復投与食道刺激性試験	2.6.6-2
2.6.6.8	その他の毒性試験	2.6.6-2
2.6.6.9	考察及び結論	2.6.6-3

2.6.6.10 図表	2.6.6-4
2.6.7 毒性試験の概要表	2.6.7-6
2.7 臨床概要	
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7-1
2.7.1.1 背景及び概観	2.7-1
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	2.7-2
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7-3
2.7.1.4 付録	2.7-3
2.7.2 臨床薬理試験	2.7-4
2.7.2.1 背景及び概観	2.7-4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	2.7-6
2.7.2.3 全試験を通じての結果の比較と解析	2.7-6
2.7.2.4 特別な試験	2.7-7
2.7.2.5 付録	2.7-7
2.7.3 臨床的有効性	2.7-8
2.7.3.1 背景及び概観	2.7-8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	2.7-11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7-17
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7-22
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	2.7-23
2.7.3.6 付録	2.7-23
2.7.4 臨床的安全性	2.7-27
2.7.4.1 医薬品への曝露	2.7-27
2.7.4.2 有害事象	2.7-29
2.7.4.3 臨床検査値の評価	2.7-47
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7-48
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7-48
2.7.4.6 市販後データ	2.7-51
2.7.4.7 付録	2.7-89
2.7.5 参考文献	2.7-90
2.7.6 個々の試験のまとめ	2.7-91
2.7.6.1 国内第 I 相単回投与試験 (C101 試験)	2.7-95
2.7.6.2 海外第 I 相単回投与試験 (#144 試験)	2.7-100
2.7.6.3 国内第 III 相二重盲検比較試験 (C301 試験)	2.7-102
2.7.6.4 海外第 III 相二重盲検比較試験 (#118 試験)	2.7-138

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（アレンドロン酸ナトリウム 水和物、
[REDACTED]
[REDACTED]）

3.2.P 製剤（フォサマック OW 錠 35mg／ボナロン OW 錠 35mg、錠剤）

3.2.A その他

（参照）3.2.P 製剤（フォサマック OW 錠 35mg／ボナロン OW 錠 35mg、錠剤）

3.2.R 各極の要求資料

該当資料はない。

3.3 参考文献

該当資料はない。

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1.1 アレンドロネートの作用機構: メバロン酸経路の中間体ゲラニルゲラニオールは*in vitro*において破骨細胞の形成、骨吸収及びキナーゼ活性化を抑制する。

Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al.

Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 133-8.

4.2.1.1.2 アレンドロネートはファルネシル2リン酸シンターゼの特異的かつナノモル濃度の阻害剤である。

Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. Arch Biochem Biophys 2000; 373: 231-41.

4.2.1.1.3 ビスホスホネートは破骨細胞に直接作用しアポトーシスの過程におけるMst1キナーゼのキャスパーゼによる切断を引き起こす。

Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of Mst1 kinase during apoptosis. J Biol Chem 1999; 274: 34967-73.

4.2.1.1.4 アレンドロネートとリセドロネートによる骨吸収抑制には破骨細胞のアポトーシスは必須ではない。

Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. Bone 2001; 29: 553-9.

4.2.1.1.5 *In vivo*におけるメバロン酸経路に対するビスホスホネートの作用。

Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. *In vivo* effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. Endocrinol 2000; 141: 4793-6.

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

以上、該当資料はない。

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.2 吸収

- 4.2.2.3 分布
- 4.2.2.4 代謝
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

以上、該当資料はない。

4.2.3 毒性試験

- 4.2.3.1 単回投与毒性試験
- 4.2.3.2 反復投与毒性試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
 - 4.2.3.3.1 *In Vitro*試験
 - 4.2.3.3.2 *In Vivo*試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
 - 4.2.3.4.1 長期がん原性試験
 - 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
 - 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
 - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
 - 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
 - 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
 - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験（実施された場合）

以上、該当資料はない。

4.2.3.6 局所刺激性試験

- 4.2.3.6.1 MK-0217：イヌにおける1日及び7日間の回復期間を含む単回投与食道刺激性試験
(TT#■■■■057-0)

MK-0217: Single-Dose Esophageal Irritation Study in Dogs with One- and Seven-Day Recovery Periods (TT#■■■■057-0)

- 4.2.3.6.2 MK-0217：イヌにおける5週間食道刺激性試験 (TT#■■■■004-0)
MK-0217: Five-Week Esophageal Irritation Study in Dogs (TT#■■■■004-0)

- 4.2.3.6.3 MK-0217：イヌにおける5週間食道刺激性試験 (TT#■■■■080-0)
MK-0217: Five-Week Esophageal Irritation Study in Dogs (TT#■■■■080-0)

4.2.3.7 その他の毒性試験（実施されている場合）

- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

以上、該当資料はない。

4.3 参考文献

4.3.1 テイロック注／オンクラスト注射液5mg、10mg（アレンドロン酸ナトリウム 水和物） 資料概要 [参照1.13.4]

4.3.2 フォサマック錠5／ボナロン錠5mg（アレンドロン酸ナトリウム 水和物） 資料概要 [参照1.13.8]

4.3.3 正常と病態におけるヒト海綿骨のリモデリング: 正常と代謝性骨疾患におけるリモデリング過程の3次元再構成。

Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocrine Rev* 1986; 7: 379-408.

4.3.4 ³H-アレンドロネートと³H-エチドロネートのラットとマウス骨における分布の比較。（フォサマック錠5／ボナロン錠5mg（アレンドロン酸ナトリウム 水和物） 資料概要; 添付資料）

Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of ³H-alendronate and ³H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996; 19: 281-90.

4.3.5 ビスホスホネートの作用. アレンドロネートのラット骨における局在と破骨細胞の微細構造に対する作用。（テイロック注／オンクラスト注射液5mg、10mg（アレンドロン酸ナトリウム 水和物） 資料概要 添付資料）

Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095-105.

4.3.6 東 由明、一寸木 学、福岡 政実、佐藤 裕明、伊東 雅弥、平田 典子、他. [I] 正常ラットの血清Ca濃度および腎からのCa排泄に対するアレンドロネートの作用. [II] 骨粉と結合したアレンドロネートの遊離に及ぼすpHの影響.（テイロック注／オンクラスト注射液5mg、10mg（アレンドロン酸ナトリウム 水和物） 資料概要 添付資料）

4.3.7 骨表面に分布したアレンドロネートは *in vitro* 及び高Ca血症モデルにおいて破骨細胞による骨吸収を阻害する。（テイロック注／オンクラスト注射液5mg、10mg（アレンドロン酸ナトリウム 水和物） 資料概要 添付資料）

Azuma Y, Sato H, Oue Y, Okabe K, Ohta T, Tsuchimoto M, et al. Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption *in vitro* and in experimental hypercalcemia models. *Bone* 1995; 16: 235-45.

4. 3. 8 破骨細胞の骨付着によって酸放出は誘発される。アレンドロネートとカルシトニンによる抑制。(フォサマック錠5/ボナロン錠5mg (アレンドロン酸ナトリウム 水和物) 資料概要 添付資料)

Zimolo Z, Wesolowski G, Rodan G. Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin. *J Clin Invest* 1995; 96: 2277-83.

4. 3. 9 ファルネソールとゲラニルゲラニオールを利用する蛋白イソプレニル化の新規再利用経路。

Crick DC, Andres DA, Waechter CJ. Novel salvage pathway utilizing farnesol and geranylgeraniol for protein isoprenylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 483-7.

4. 3. 10 ビスホスホネート化合物アレンドロネート (MK-217) はラットにおける卵巣摘出による骨減少を抑制する。(フォサマック錠5/ボナロン錠5mg (アレンドロン酸ナトリウム 水和物) 資料概要 添付資料)

Seedor JG, Quartuccio HA, Thompson DD. The bisphosphonate alendronate (MK-217) inhibits bone loss due to ovariectomy in rats. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 339-46.

4. 3. 11 卵巣摘除ラットにおけるアレンドロネート連続投与の骨量及び骨の力学的性質に及ぼす影響: 成長期ラットにおけるパミドロネート及びエチドロネートとの比較。(フォサマック錠5/ボナロン錠5mg (アレンドロン酸ナトリウム 水和物) 資料概要 添付資料)

Azuma Y, Oue Y, Kanatani H, Ohta T, Kiyoki M, Komoriya K. Effects of continuous alendronate treatment on bone mass and mechanical properties in ovariectomized rats: comparison with pamidronate and etidronate in growing rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 128-35.

4. 3. 12 卵巣摘出を施した非ヒト霊長類における骨代謝回転、骨組織形態及び骨強度に対するアミノビスホスホネート化合物アレンドロネートの2年間投与の影響。(フォサマック錠5/ボナロン錠5mg (アレンドロン酸ナトリウム 水和物) 資料概要 添付資料)

Balena R, Toolan BC, Shea M, Markatos A, Myers ER, Lee SC, et al. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 1993; 92: 2577-86.

4. 3. 13 L-670,452の薬理学 (テイロック注/オンクラスト注射液5mg、10mg (アレンドロン酸ナトリウム 水和物) 資料概要 添付資料)

Grasser WA, Iversen SD, Rodan GA, Sato M, Siegl PKS, Thompson DD. Pharmacology of L-670,452.

4. 3. 14 ビスホスホネート系骨吸収抑制剤アレンドロネートの実験動物における体内動態。
Lin JH, Duggan DE, Chen IW, Ellsworth RL. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 926-32.
4. 3. 15 Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. W.B. Saunders Company; 1999: 108-9.
4. 3. 16 窒素含有ビスホスホネートはメバロン酸経路とRasを含むGTP結合蛋白の翻訳後のプレニル化を抑制する。
Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581-9.
4. 3. 17 哺乳類細胞での蛋白イソプレニル化とコレステロール生合成におけるファルネソールの利用。
Crick DC, Andres DA, Waechter CJ. Farnesol is utilized for protein isoprenylation and the biosynthesis of cholesterol in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 211: 590-9.
4. 3. 18 大腸菌に発現させたヒト組換え型ファルネシル2リン酸シンターゼの精製とその特性。
Ding VD-H, Sheares BT, Bergstrom JD, Ponpipom MM, Perez LB, Poulter CD. Purification and characterization of recombinant human farnesyl diphosphate synthase expressed in *Escherichia coli*. *Biochem J* 1991; 275: 61-5.
4. 3. 19 ビスホスホネートは*in vitro*及び*in vivo*においてマウス破骨細胞のアポトーシスを促進する。
Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478-87.
4. 3. 20 破骨細胞とマクロファージにおけるクロドロネート誘発のアポトーシスの特性。
Selander KS, Mönkkönen J, Karhukorpi E-K, Härkönen P, Hannuniemi R, Väänänen HK. Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 1127-38.
4. 3. 21 クロドロネートとリポゾーム被胞性クロドロネートは*in vitro*で哺乳類細胞により有毒なATP類縁体アデノシン 5'-(β, γ-ジクロロメチレン) 3リン酸に代謝される。
Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RGG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(β, γ-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1358-67.

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

表 5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro* - *In Vivo*の関連を検討した試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

以上、該当資料はない。

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.1.1 ALENDRONATE 35mg錠（MK-217/GTH-42W）第I相薬物動態試験（国内C101試験）総括報告書

5.3.3.1.2 海外第I相単回投与試験（#144試験）総括報告書 MK-0217

CLINICAL STUDY REPORT MK-0217 : AN OPEN, RANDOMIZED, 3-PERIOD, CROSSOVER STUDY IN POSTMENOPAUSAL FEMALES TO DETERMINE THE ORAL BIOAVAILABILITY OF THE 35-AND 70-MG ALENDRONATE TABLETS (PROTOCOL 144)

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

以上、該当資料はない。

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.1.1 アレンドロネート錠 (MK-217/GTH-42W) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (国内C301試験) 総括報告書

5.3.5.1.2 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (#118試験) 総括報告書 MK-0217
CLINICAL STUDY REPORT MK-0217 : A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF ORAL ALENDRONATE SODIUM 10 MG DAILY, 35 MG TWICE WEELLY, AND 70 MG ONCE WEEKLY, FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN (PROTOCOL 118)

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料はない。

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.3.1 統計解析報告書 アレンドロネート錠 (MK-217/GTH-42W) 本邦臨床試験 (C301) 成績と海外臨床試験 (#118試験) 成績の類似性の検討

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料はない。

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6.1 フォサマック錠5/ボナロン錠5mg 第5回安全性定期報告書 (1/4~4/4)
(調査期間: 2003年1月16日~2003年7月15日)

5.3.6.2 フォサマック錠5/ボナロン錠5mg 第8回安全性定期報告書
(調査期間: 2005年1月16日~2006年1月15日)

5.3.6.3 厚生労働省に報告した海外副作用

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (#118試験) 症例一覧表等 (1/2~2/2)

5.3.7.2 アレンドロネート錠 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (C301試験) 症例一覧表等

5.4 参考文献

- 5.4.1 フォスマック錠5/ボナロン錠5mg (アレンドロン酸ナトリウム 水和物) 資料概要 [参照1.13.8]
- 5.4.2 閉経後骨粗鬆症におけるアレンドロネート静注に対する消失及び生化学的反応
Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al.
Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1700-7.
- 5.4.3 骨粗鬆症治療におけるアレンドロネート70mg週1回投与及び10mg 1日1回投与の治療学的同等性
Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 1-12.
- 5.4.4 アレンドロネート70mg週1回投与とアレンドロネート10mg毎日投与に対する患者の好み：多施設、無作為化、オープンラベル、クロスオーバー試験
Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70mg versus once-daily alendronate 10mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871-86.
- 5.4.5 ■■■■機構相談記録 (平成■■■年■■■月■■■日 医機治発第■■■号)
- 5.4.6 ■■■■機構相談記録 (平成■■■年■■■月■■■日 医機治発第■■■号)
- 5.4.7 ■■■■機構相談記録 (平成■■■年■■■月■■■日 医機治発第■■■号)
- 5.4.8 ■■■■機構相談記録 (平成■■■年■■■月■■■日 医機治発第■■■号)
- 5.4.9 アレンドロネートの薬物動態
Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 315-28.
- 5.4.10 アレンドロネート静注時の薬物動態
Cocquyt V, Kline WF, Gertz BJ, Van Belle SJP, Holland SD, DeSmet M, et al.
Pharmacokinetics of intravenous alendronate. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 385-93.
- 5.4.11 胃酸度判定用新規経口検査薬GA-Testの開発と評価
Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, Ejima A, Suzuki K, Ishioka T, et al. Development and evaluation of a new peroral test agent GA-test for assessment of gastric acidity. *J Pharm Dyn* 1984; 7: 656-64.
- 5.4.12 骨粗鬆症患者におけるアレンドロネート週1回投与の忍容性：無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, Smith M, Petruschke R, Wang L, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1044-52.

5. 4. 13 アレンドロネートの週1回投与：理論的根拠と臨床評価計画
Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. Clin Ther 2000; 22: 15-28.
5. 4. 14 骨Paget病治療におけるアレンドロネートとエチドロネートの比較試験
Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 961-7.
5. 4. 15 骨Paget病患者のアレンドロネートによる治療の生化学的及び放射線学的改善：無作為化、プラセボ対照試験
Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Med 1996; 101: 341-8.
5. 4. 16 骨Paget病治療におけるアレンドロネート
Khan SA, Vasikaran S, McCloskey EV, Benéton MNC, Rogers S, Coulton L, et al. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. Bone 1997; 20: 263-71.
5. 4. 17 投薬に対するコンプライアンスの概括：文献レビュー
Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. Clin Ther 1984; 6: 592-9.
5. 4. 18 ビスホスホネート製剤投与に関連した顎骨壊死：63例の検討
Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-34.
5. 4. 19 日本骨粗鬆症学会／財団法人骨粗鬆症財団 骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン作成ワーキンググループ. 骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン—2002年度改訂版—. Osteoporosis Japan 2002; 10: 637-709.
5. 4. 20 類似した反応の割合に基づく個体及び母集団の同等性に関する検定
Rom DM, Hwang E. Testing for individual and population equivalence based on the proportion of similar responses. Statistics in Medicine 1996; 15: 1489-505.
5. 4. 21 大橋靖男、水野佐智子. 薬物動態のデータのブリッジングにおけるOverlapping Coefficientの利用. 2002；第29回薬効評価研究会抄録
5. 4. 22 アレンドロネートの骨格への利益：閉経後骨粗鬆症患者の7年間の治療、骨粗鬆症治療フェーズⅢ試験
Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3109-15.

5. 4. 23 閉経後骨粗鬆症女性患者治療におけるアレンドロネート10年間の有効性及び安全性
Emkey RD, Reid I, Mulloy AL, Correa-Rotter R, Favus M, Bone H, et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 1: S139.
5. 4. 24 日本人閉経後骨粗鬆症女性患者におけるアレンドロネート5mg投与による脊柱骨折リスクの軽減 -3年間追跡試験-
Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 462-8.
5. 4. 25 アレンドロネートによる脛骨骨折後の骨量減少予防
van der Poest Clement E, van Engeland M, Adèr H, Roos JC, Patka P, Lips P. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2247-55.
5. 4. 26 白木正孝、中村利孝. 骨粗鬆症治療薬に関する調査ービスホスホネート週1回製剤の処方可能性調査ー. *Osteoporosis Japan* 2006; 14: 349-58.
5. 4. 27 アレンドロネートの経口バイオアベイラビリティ
Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 288-98.
5. 4. 28 椎体骨折を有する女性の骨折リスクに対するアレンドロネートの効果:無作為化試験
Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
5. 4. 29 椎体骨折を有さない低骨密度女性の骨折リスクに対するアレンドロネートの効果:骨折介入試験
Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
5. 4. 30 血流再開時の全身投与アレンドロネートによるラット壊死骨組織吸収阻害:骨チャンバーによる研究
Åstrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002; 3: 19.
5. 4. 31 アレンドロネート前処理による骨組織同種移植片の再吸収阻害
Aspenberg P, Åstrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthop Scand* 2002; 73: 20-3.

