

2.4.3 薬物動態試験

アレンドロネート静注剤及び1日1回投与製剤(5mg錠)の資料概要、並びに公表文献からアレンドロネート非臨床薬物動態の概略を以下にまとめた。

2.4.3.1 吸収

実験動物においてアレンドロネートは経口吸収率が低いため、血漿中薬物濃度から経口吸収性を評価することは難しい。一方、ラットにアレンドロネートを静脈内投与した際、アレンドロネートは体内では代謝を受けず、未変化体として37.5%は尿中に排泄され、残りは骨に特異的に取り込まれた。骨からの半減期は180~240日と著しく長かった。そこで、アレンドロネートを経口又は静脈内投与した後の骨中濃度より生物学的利用率を算出した[4.3.2]。

ラット、イヌ及びサルに1晩絶食の後、¹⁴C-アレンドロネート10mg/kgを経口投与し、同時に³H-アレンドロネート1mg/kgを静脈内投与した。投与後48時間の脛骨、大腿骨あるいは下顎骨中の¹⁴C-及び³H-放射能濃度比より求めた生物学的利用率は、ラットで0.81~0.95%、イヌで1.76~1.85%、サルでは1.69~1.72%であった[4.3.2]。

ラットに¹⁴C-アレンドロネート1、5及び25mg/kgを絶食下で単回経口投与し、投与後24時間における骨中放射能濃度を測定した。その結果、脛骨及び大腿骨中の放射能濃度は投与量に応じて上昇したことから、本薬の吸収は飽和しないと考えられる[4.3.2]。

また、ラットに絶食下で³H-アレンドロネート1mg/kgを経口投与し、その48時間後に非絶食下で¹⁴C-アレンドロネート1mg/kgを経口投与することにより、アレンドロネートの吸収に及ぼす食餌の影響を検討した。非絶食下投与後24時間の脛骨及び大腿骨中の放射能濃度は、絶食下投与時の1/6~1/8に低下したことから、本薬の吸収は摂食により阻害されると考えられる[4.3.2]。

2.4.3.2 分布

ラットに¹⁴C-アレンドロネート5mg/kgを絶食下で単回経口投与した場合、雌雄いずれも、投与後30分において血漿よりも3~7倍高い放射能が骨、腎臓及び気管に認められた。また消化管でも高い放射能が検出されたが、その消失は速やかであった。その他の臓器、組織の放射能濃度は血漿と同程度であり、投与後24時間には検出限界付近にまで減衰した[4.3.2]。骨からの放射能の減衰は極めて遅く、雄性ラットに¹⁴C-アレンドロネート0.05mg/kg単回静脈内投与後の消失半減期は180~240日であった[4.3.1]。イヌに¹⁴C-アレンドロネート0.8mg/kgを単回静脈内投与後のアレンドロネートの骨からの消失半減期は約1000日であった[4.3.14]。アレンドロネートは、骨のリモデリングが活発に行われる骨吸収面に、より選択的に分布し、骨吸収過程が終了すると、新たに形成された骨の中に取り込まれる(2.4.2.1 骨リモデリングとアレンドロネート参照)。したがって、アレンドロネートの骨からの消失速度は骨の代謝回転速度と密接な関係を有すると考えられる。

また、雌性ラットに¹⁴C-アレンドロネート5mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した場合、7

回反復投与後 24 時間の気管及び骨の放射能濃度は、単回投与後に比べ 7 倍以上増加した。しかし、その他の軟組織や血液では、腎臓及び肝臓の放射能濃度が単回投与に比べ若干増加した程度であり、蓄積はほとんど認められなかった [4.3.2]。

ラット及びヒト血漿に ^{14}C -アレンドロネートを添加したときの蛋白結合率はそれぞれ 93% 及び 86% であった。妊娠ラットに ^{14}C -アレンドロネートを 0.05mg/kg 単回静脈内投与後 15 分から 24 時間までの胎児における放射能はほとんどの測定点で検出限界未満であり、胎児への移行性は少なかった [4.3.1]。

2.4.3.3 代謝

アレンドロネートは体内で代謝を全く受けず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、骨中に蓄積される放射能は未変化体によるものであることが確認されている [4.3.2]。

2.4.3.4 排泄

絶食下でラットに ^{14}C -アレンドロネート 5mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 168 時間までに尿中に排泄された放射能は投与量の 0.46% であり、糞中への排泄は 102% であった [4.3.2]。ラットに ^{14}C -アレンドロネート 0.05mg/kg を単回静脈内投与した場合、投与後 216 時間までに尿中に排泄された放射能は投与量の 37.5% であり、糞中への排泄率は投与量の 0.3% であった。ラットに ^{14}C -アレンドロネート 0.05mg/kg を単回静脈内投与した場合、投与後 1 時間までに胆汁中に排泄された放射能は、投与量の 0.04% であった [4.3.1]。

2.4.4 毒性試験

アレンドロネートの単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性及びその他の毒性試験結果については、既承認の静注剤及び1日1回投与製剤（5mg錠）の資料概要中で報告した〔4.3.1、4.3.2〕。市販後の副作用事例報告でみられる本薬の食道刺激性に関して、既報告のマウス、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験では本薬の食道に対する刺激性は認められていない。しかし、これらの毒性試験では本薬を直接胃内に投与していることから、食道への薬物曝露が十分ではなかったと考えられた。したがって、食道に薬液が逆流した条件を模したイヌの試験系を用いて、アレンドロネート及び他のビスホスホネート系薬物であるリセドロネートやティルドロネートの食道刺激性について検討した。その結果、ビスホスホネート系薬物による食道刺激性は投与量（ビスホスホネート濃度）及び投与薬液のpH並びに投与頻度に依存することが示唆された。すなわち、食道刺激性を誘発するには人工胃液（pH2.0以下）に溶解した高濃度薬液を連日反復注入する必要があることが判明した。

今回、新用法である35mg週1回投与の妥当性を評価するため、アレンドロネートの食道刺激性と投与間隔の関係を新たに調査した。すなわち、上記のイヌ食道刺激性試験系を用いてペプシン含有人工胃液（pH2.0）に溶解した高濃度アレンドロネート溶液の単回投与及び間歇反復投与（週1回及び週2回投与）後の食道刺激性について追加検討した。その結果、高濃度アレンドロネート溶液（0.8mg/mL、pH2.0）を単回投与あるいは週1回で4週間間歇反復投与した場合、食道に対する影響はほとんど認められなかった〔4.2.3.6.1、4.2.3.6.3〕。一方、その半分の濃度（0.4mg/mL、pH2.0）を週2回で4週間間歇反復投与した場合には、全例に糜爛性あるいは潰瘍性食道炎を伴う著しい食道刺激性が認められた〔4.2.3.6.2〕。したがって、投与期間中の総投与量が同じ場合には、アレンドロネートの投与間隔をあけることで、その食道刺激性は減弱することが示唆された。また、アレンドロネートは、本試験系においても、週1回の投与では食道刺激性を誘発しないことが示された。これらの試験成績は、本薬の週1回投与の安全性を担保するものであると考えられる。

2.4.5 総括及び結論

アレンドロネートは、骨吸収面に特異的に分布し、破骨細胞の機能抑制に基づく強力な骨吸収抑制作用を示す骨粗鬆症治療薬である。本邦においても、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既に臨床現場で広く使用されている。一般に、骨粗鬆症のような慢性疾患の薬物療法においては服薬の利便性は服薬コンプライアンスを改善する上で重要な因子である。本薬の場合、上部消化管障害を防ぐための使用上の注意を遵守する必要があることから、効果が同様であれば、服薬回数を少なくするメリットは大きい。

非臨床薬理試験において、卵巣摘出ラットにアレンドロネートの総投与量を同一とし、投与間隔を週2回、週1回又は2週に1回に分割して3ヵ月間皮下投与した場合、骨量への最大効果が認められない用量において、週2回分割投与の脛骨海綿骨量に対する増加効果は、2週に1回の投与に比して優れていたが、より高用量域においては同程度であり、また大腿骨の骨塩量の増加についても同様であった。この試験での最小有効量を1日あたりの経口投与量に換算した値は、卵巣摘出ラットを用いた2ヵ月間1日1回経口投与試験の最小有効量と近似していた。また、卵巣摘出ヒヒを用いた試験において、2週間に1回のアレンドロネート投与でも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及び骨構造の変化を十分防止し、骨量に 관련된骨強度の増加が認められた。加えて、卵巣摘出モデルと同様に骨代謝回転が増加して骨量が減少する、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では、総投与量が同じであれば、1日1回投与と週1回投与において同程度の骨量減少抑制作用がみられた。これらラット及びヒヒの試験成績から、1日1回投与量の7倍量を週1回投与することはヒトにおいても有効である可能性が示唆された。

1日1回投与製剤の承認申請時に提出した非臨床薬物動態試験から、アレンドロネートは体内では代謝を受けず、吸収されたもののうち大部分が未変化体として骨に蓄積することが確認されている。この独特の薬物動態は、ヒトにおいても類似すると考えられた。また、本薬は経口吸収率が低く、更に、摂食により吸収が阻害されるが、これはヒトの臨床試験でも同様であった。

今回、35mg 週1回投与製剤の承認申請に際し新たに追加したイヌ食道刺激性試験において、ペプシン含有人工胃液 (pH2.0) に溶解したアレンドロネート溶液の週2回反復投与では食道粘膜に対する刺激性が認められたが、その2倍濃度溶液の週1回反復投与では刺激性は認められなかった。すなわち、総投与量が同じ場合には、アレンドロネートの投与間隔をあげることで、その食道刺激性が減弱することが示唆された。

なお、作用機序に関して新たに実施したアレンドロネートの薬理試験において、本薬の最も有力な分子作用機序は、他の窒素原子含有ビスホスホネートと同様にメバロン酸経路のファルネシル 2 リン酸シンターゼの阻害と考えられた。本酵素の阻害は、ゲラニルゲラニル 2 リン酸の生成抑制を介し、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 結合蛋白のプレニル化を抑制し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制するものと考えられた。

以上、アレンドロネートの作用機序及び骨に蓄積するという独特の体内動態から、低用量1日1回投与及び高用量週1回投与は累積投与量が同じであれば骨への曝露量及び有効性は同様と考えられた。また、非臨床毒性試験成績からも週1回投与を推奨する結果が得られた。

2.4.6 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
- 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
- 4.3.3 Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endoc Rev* 1986; 7: 379-408.
- 4.3.4 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. (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)
- 4.3.5 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. (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)
- 4.3.6 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 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. (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)
- 4.3.8 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. (フォッサマック錠 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)
- 4.3.9 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 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. (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)
- 4.3.11 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. (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)

4. 3. 12 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. (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)
4. 3. 13 Grasser WA, Iversen SD, Rodan GA, Sato M, Siegl PKS, Thompson DD. Pharmacology of L-670,452. (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. 14 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.