

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価の目次

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

2.5 臨床に関する概括評価の項の略語表

略号	名称
ALN	Alendronate (アレンドロネート)
BAP, BSAP	Bone-specific alkaline phosphatase (血清中骨型アルカリホスファターゼ)
BMD	Bone mineral density (骨密度)
BMI	Body mass index (肥満度指数)
DPD	Deoxypyridinoline (尿中デオキシピリジノリン)
FAS	Full analysis set (最大の解析対象集団)
NSAID(s)	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)
NTx	Cross-linked N-telopeptides of type-I collagen (尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)
OVL	Overlapping coefficient (重なり係数)
PPS	Per-protocol set (治験実施計画書に適合した対象集団)
PSUR	Periodic safety update report (定期的安全性最新報告)
PTH	Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
SAP, Al-P	Alkaline phosphatase (血清中アルカリホスファターゼ)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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、
骨粗鬆症治療薬として開発を進め、1993年にイタリアで承認されたのをはじめ、2006年1月までに90ヵ国以上で承認され、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。

本邦におけるアレンドロネートの1日1回投与製剤は、
1997年から第Ⅰ相臨床試験を開始した。第Ⅱ相臨床試験以降は、萬有製薬及び帝人（現帝人ファーマ）による共同開発として臨床試験が進められた [5.4.1]。その結果、アレンドロネート5mgを1日1回投与した際の骨粗鬆症に対する有効性及び安全性が確認された。1998年1月に承認申請を行い、2001年6月に骨粗鬆症治療薬として承認を受けた後、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2001年8月より販売を開始した。

アレンドロネート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180mL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、このような服用方法に不便さを感じる患者も少なからずいると思われる。骨粗鬆症のような慢性疾患の薬物療法において、服薬の利便性はコンプライアンスを高める上で重要である。したがって、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、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を維持でき、より良い治療効果につながると考えられた。また、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、週1回投与製剤の選択が可能であれば、患者やその家族、また医療スタッフにとっての負担が軽減され、社会的負担の軽減につながるものと期待される。

体内に吸収されたアレンドロネートは、その約50%が骨組織に分布し、骨表面において数週間にわたり分布し、その後代謝されず徐々に排泄されるという体内動態 [5.4.2] を示すことから、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。また、一般にほとんどの薬剤は、高用量の方がそれらの毒性をより増加させるが、米国メルク社が実施したイヌを用いた非臨床試験結果より、他のビスホスホネート系薬物と同様、アレンドロネートの食道刺激性の程度は、高濃度アレンドロネート溶液の週1回投与の方が低濃度アレンドロネート溶液を5日間連続投与した場合より軽度であることが示された（2.4.4 毒性試験参照）。

海外において米国メルク社で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）では、12ヵ月時点におけるアレンドロネート10mg 1日1回投与とその7倍相当量である70mgの週1回投与で腰椎の骨密度（Bone Mineral Density；以下、BMD）変化率は同等であること、また両投与群間での安全性は同程度であることが示され、1日1回投与量の7倍量に相当するアレンドロネートを週1回経口投与することの有効性及び安全性が確認された [5.3.5.1.2、5.4.3]。その結果に基

づき、海外ではアレンドロネート 1 日 1 回投与製剤に加えて、週 1 回投与製剤の承認申請が行われ、2000 年にメキシコにおいて承認されたのをはじめとし、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 カ国以上で承認され、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。

また、米国で実施された 70mg 週 1 回投与と 10mg 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 回処方の方が 1 日 1 回処方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た [5. 4. 4]。実際に米国やヨーロッパなど海外では週 1 回投与の処方比率は約 90% である。

以上に示した海外の試験結果及び市販後の状況を踏まえ、本邦においてもアレンドロネート週 1 回用法を開発することは、骨粗鬆症患者における服薬の利便性を高め、コンプライアンスの向上につながると考えられた。そこで、本邦においては既承認用量であるアレンドロネート 1 日 1 回 5mg の 7 倍相当量の 35mg を週 1 回投与製剤として開発することとした。

本邦の週 1 回投与製剤の開発として、まず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) を実施した。その結果、アレンドロネート 35mg 錠と国内の既承認用量であるアレンドロネート 5mg 錠の尿中排泄率はほぼ等しく相対生物学的利用率に差はないと判断された。また、いずれの投与群においても安全性及び忍容性は良好であり、投与群間に差は認められなかった。したがって、1 日 1 回投与量の 7 倍量に相当するアレンドロネートを週 1 回経口投与しても、同様の有効性が得られる可能性が示唆された。

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、 相談した。20 年 月 日の 相談 (医機治発第 号) [5. 4. 6] では、 相談した。

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、52 週時点における腰椎の BMD 変化率の最小二乗平均値は、アレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与群と 35mg 週 1 回投与群でそれぞれ 5.76% 及び 6.35% であり、投与開始時と比較して統計学的に有意な BMD の増加を示した。また、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与群と 5mg 1 日 1 回投与群の最小二乗平均の差 [95% 信頼区間] は 0.58 [-0.31, 1.48] であり、95% 信頼区間は事前に定義した同等性の基準 $\pm 1.5\%$ の範囲に収まった。また 52 週間の投与期間を通して、有害事象の発現率及び副作用の発現率は両投与群で同程度であることを確認した。更にこの結果を海外 #118 試験と比較した場合、有効性に関しては、国内 C301 試験での 2 群の差の 90% 信頼区間 [-0.33, 1.07] と海外 #118 試験での 2 群間の差の 90% 信頼区間 [-0.70, 0.09] は、視覚的に類似していた。また、国内 C301 試験での 2 群間の差の 90% 信頼区間 [-0.33, 1.07] は、類似性の

2. 5 臨床に関する概括評価

判断基準として事前に規定した範囲（-2.85, 2.15；海外#118 試験の2 投与群の差の±2.5%）に含まれた。更に、国内 C301 試験及び海外#118 試験における 52 週後の腰椎の BMD の変化率の重なり係数 (Overlapping Coefficient；以下、OVL) によっても類似性の検討を行ったところ、92.7% [95% 信頼区間；90.9~94.5%] であり、事前に規定した類似性の判断基準の点推定値 80%以上及び 95% 信頼下限 70%以上を満たした。したがって、両試験の間に高い類似性があることが確認された。また安全性に関しても、副作用の発現率等も含めて日本と海外で同程度であることが確認された。

これらの試験結果に基づき、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。

以上のことから、本邦における週 1 回投与製剤の有効性及び安全性が十分検証できたものと判断し、本製剤の承認申請を行うこととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本邦のアレンドロネート週 1 回投与製剤の開発において実施された臨床試験（C101 試験 [5.3.3.1.1] 及び C301 試験 [5.3.5.1.1]）では 35mg 錠及び対照薬として既承認薬である 1 日 1 回投与製剤と同一の製法及び製造処方 5mg 錠を用いた。また、海外における週 1 回投与製剤の開発において実施された臨床試験（#144 試験 [5.3.3.1.2] 及び #118 試験 [5.3.5.1.2]）では、10mg 錠、35mg 錠及び 70mg 錠を用いた。本邦（C101 試験及び C301 試験）及び海外（#144 試験及び #118 試験）での週 1 回投与の臨床試験に用いた 35mg 錠の製法及び製造処方は同一である。また本邦の週 1 回投与の臨床試験に用いた 35mg 錠の製法及び製造処方は刻印を除き市販予定製剤と同一であるため、市販予定製剤との同等性試験は実施しなかった。

海外臨床試験（#144 試験及び #118 試験）で使用された製剤のうち、70mg 錠と 35mg 錠の処方成分の組成比は同一であり、10mg 錠は主薬の配合量の違いに伴い各成分の組成がわずかに異なる製剤である。しかし、海外（#144 試験及び #118 試験）及び本邦（C101 試験及び C301 試験）のアレンドロネート週 1 回投与の臨床試験に用いられた製剤の溶出性に差は認められなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

アレンドロネート週1回投与製剤の臨床薬理試験について、本邦における至適用量35mgの妥当性を示す成績を中心に概括する。

アレンドロネートの薬物動態は尿中排泄の成績により評価した。アレンドロネートの経口投与後の薬物血清中濃度は極めて低いことから、吸収を評価するための指標としては尿中排泄率が利用されている。同方法による評価は、本邦及び海外での1日1回投与製剤、並びに海外での週1回投与製剤の承認申請資料においてもなされている。アレンドロネートは経口投与された後、代謝を受けずに吸収量の約半分が骨に分布し、残りは尿中に速やかに排泄される。また、一旦骨に分布したアレンドロネートの排泄は極めて遅い[5.4.2]。このようなアレンドロネートの薬物動態的特徴から、尿中排泄率は、生物学的利用率の適切な指標であると考えられる。

日本人閉経後女性24例を対象とし(薬物動態評価対象は23例)、アレンドロネート5mg錠又は35mg錠の1錠をクロスオーバー法により単回経口投与したとき、投与後48時間までのアレンドロネート未変化体の尿中排泄量の幾何平均はそれぞれ23 μ g及び168 μ gであった。平均尿中排泄率は、それぞれ投与量の0.47%(5mg錠)及び0.48%(35mg錠)であり、幾何平均の比(35mg錠/5mg錠)は1.02であった。したがって、両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(C101試験[5.3.3.1.1])。

海外において、週1回投与製剤の承認用量である70mg錠を閉経後女性に経口投与した時の尿中排泄量幾何平均は178 μ gであった(#144試験[5.3.3.1.2])。海外における1日1回投与製剤申請時の臨床試験成績によれば、閉経後女性にアレンドロネート5~80mgを経口投与後の平均尿中排泄率は0.23%~0.36%であり、用量間の差を認めなかった[5.4.9]。

アレンドロネートは一旦吸収されると、その40~60%が薬効発現部位である骨に分布し、残りは代謝されずに尿中に排泄される。この骨組織への分布の割合は投与量によって変わらないと考えられている[5.4.9、5.4.10]。したがって、尿中に排泄されるアレンドロネートの量は、薬効発現部位である骨への分布量とほぼ同程度であり、また投与量に比例すると考えられる。本邦におけるC101試験で35mg錠を投与した場合の尿中排泄量(168 μ g)と、海外における#144試験で70mg錠を投与した場合の尿中排泄量(178 μ g)はほぼ同程度であったことから、経口投与後に薬効発現部位へ到達するアレンドロネートの量は、日本人に35mg錠を投与した場合と外国人に70mg錠を投与した場合とで同程度であると思われる。なお、尿中排泄を投与量に対する比(尿中排泄率)で評価すると、日本人では外国人より約2倍高い結果であった。同様の傾向は、1日1回投与製剤申請時の試験成績でも認められており、日本人では外国人に比べてアレンドロネートの吸収率が相対的に高いと考えられた。このことは臨床試験において、アレンドロネート1日投与量として海外では10mg、本邦では5mgを投与することにより、椎骨骨密度の増加率が同程度であったことと整合している[5.4.1]。

本邦では5mg錠投与時と35mg錠投与時の尿中排泄率が一定であり、また海外では5~80mg投与時の尿中排泄率が一定であった。したがって、本邦では35mg、海外では70mgの週1回投与製剤の服用時には、それぞれの地域の既承認用量の1日1回投与製剤を服用時の約7倍のアレンドロネートが吸収され、薬効発現部位に到達すると考えられる。一方、アレンドロネートを反復投

与しても、投与期間中、尿中排泄率は大きく変化しないこと [5.4.1、5.4.10]、及び骨に取り込まれたアレンドロネートの尿中排泄速度は極めて緩やかなことから、骨に到達するアレンドロネートの累積量は概ね累積投与量に比例するものと考えられる。

すなわち、週1回投与製剤の用量が1日1回投与製剤の用量の7倍であるとき、骨に到達するアレンドロネートの累積量は1日1回投与処方と週1回投与処方で同じになると推定される。よって、本邦での週1回投与製剤としてアレンドロネート 35mg 錠を第Ⅲ相二重盲検比較試験(C301試験)で用いることとした。