

## 2.5.4 有効性の概括評価

本邦の試験に先立ち、海外で骨粗鬆症の閉経後女性を対象にアレンドロネート 70mg 週 1 回投与、35mg 週 2 回投与の有効性及び安全性を海外での既承認処方 10mg 1 日 1 回投与の成績と比較する第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）が実施された。その結果、主要評価項目の投与 12 ヶ月後における腰椎（L1-L4）の骨密度（Bone Mineral Density; 以下、BMD）の投与前値からの変化率はアレンドロネート 10mg 1 日 1 回投与とその 7 倍量に相当する 70mg 週 1 回投与、あるいは 3.5 倍量に相当する 35mg 週 2 回投与のいずれの群においても統計学的に同等であり、アレンドロネートの骨密度増加作用は 1 週間あたりの累積投与量が同じであれば投与回数に依存しないことが立証された。

本邦では、アレンドロネートの独特の体内動態と骨リモデリング理論の関係及び海外データに基づき、週 1 回投与製剤の用量を 1 日の承認用量 [5.4.1] であるアレンドロネート 5mg の 7 倍量に相当する 35mg と設定し（2.5.3 臨床薬理に関する概括評価参照）、日本人の退行期骨粗鬆症患者を対象に 35mg 週 1 回投与の有効性を 5mg 1 日 1 回投与の成績と比較する第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）を実施した。本項では、C301 試験におけるアレンドロネート 35mg 週 1 回投与の有効性評価成績及び海外#118 試験の有効性評価成績、並びに C301 試験と#118 試験における有効性成績の類似性について概括する。

### 2.5.4.1 国内における有効性評価（C301 試験） [5.3.5.1.1]

#### 2.5.4.1.1 試験デザイン

C301 試験の試験デザインは、海外で実施された#118 試験のデザインを参考に設定した（表 2.7.3.1.2）。主要評価項目は、#118 試験と同様に 52 週時点での腰椎（L1-L4）BMD の投与前値からの変化率とし、副次評価項目は、12、24 週後の腰椎 BMD、大腿骨（Total）BMD 及び骨代謝マーカーである尿中デオキシピリジノリン（以下、DPD）、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、NTx）、血清中骨型アルカリホスファターゼ（以下、BAP）の投与前値からの変化率とし、日本人における 35mg 週 1 回投与と 5mg 1 日 1 回投与の有効性について比較検討した。

#### 2.5.4.1.2 人口統計学的基準値

人口統計学的変数である性別、年齢、身長、体重及び BMI（Body Mass Index）、PTH（Parathyroid hormone）及び 25-(OH) vitamin D 並びに合併症、既往歴、骨粗鬆症に対する治療歴、併用薬、椎体骨折、非椎体骨折のそれぞれの有無について、投与群ごとに症例分布を示すための分割表を作成し、連続値に関しては要約統計量を算出した。本邦の患者集団の特性については、データの性質に応じ t 検定、Fisher の直接確率法により 2 投与方法間の分布の不均一性を調べた（表 2.7.6.3.3 #1）。Per-Protocol Set（以下、PPS）解析対象例において、各因子の分布に不均一性は認められなかった。また他の解析集団（安全性解析対象例、Full Analysis Set（以下、FAS）解析対象例及び完全例解析対象例）についても同様であった。

また、治験薬投与前値に関し、腰椎及び大腿骨（Total）の BMD、BAP、DPD 及び NTx につい

て分布の不均一性を検討したが、いずれの項目においても分布に不均一性はみられなかった（表 2.7.6.3.3 #2）。

以上、本邦で実施した C301 試験では投与群間の分布の不均一性はみられず、試験薬剤間の比較をする上で、患者背景は影響しないと判断された。

#### 2.5.4.1.3 有効性評価成績

C301 試験では、主要評価項目である投与 52 週後の 5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群による腰椎 BMD の投与前値からの平均変化率（最小二乗平均）は、それぞれ 5.76%及び 6.35%であり、2 群間の増加率は同程度であった。また、これらの BMD 変化率の最小二乗平均の差は、0.58%であり、事前に定義した同等性基準の範囲内（2 群の差の点推定値が±1.5%）に含まれ、2 群間の骨密度増加作用の同等性が確認された。なお、アレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群は、52 週後の腰椎（L1-L4）BMD をいずれも統計学的に有意に増加させた（図 2.5.4.1.3 #1）。

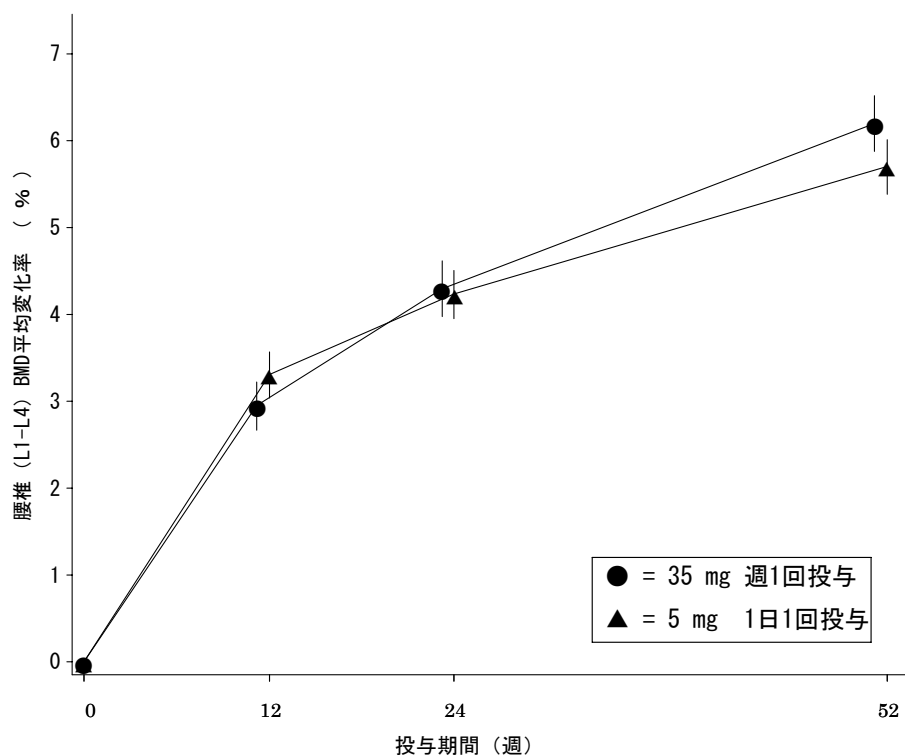


図 2.5.4.1.3 #1 腰椎（L1-L4）BMD における平均変化率の経時推移（平均値±標準誤差）  
（PPS 解析）

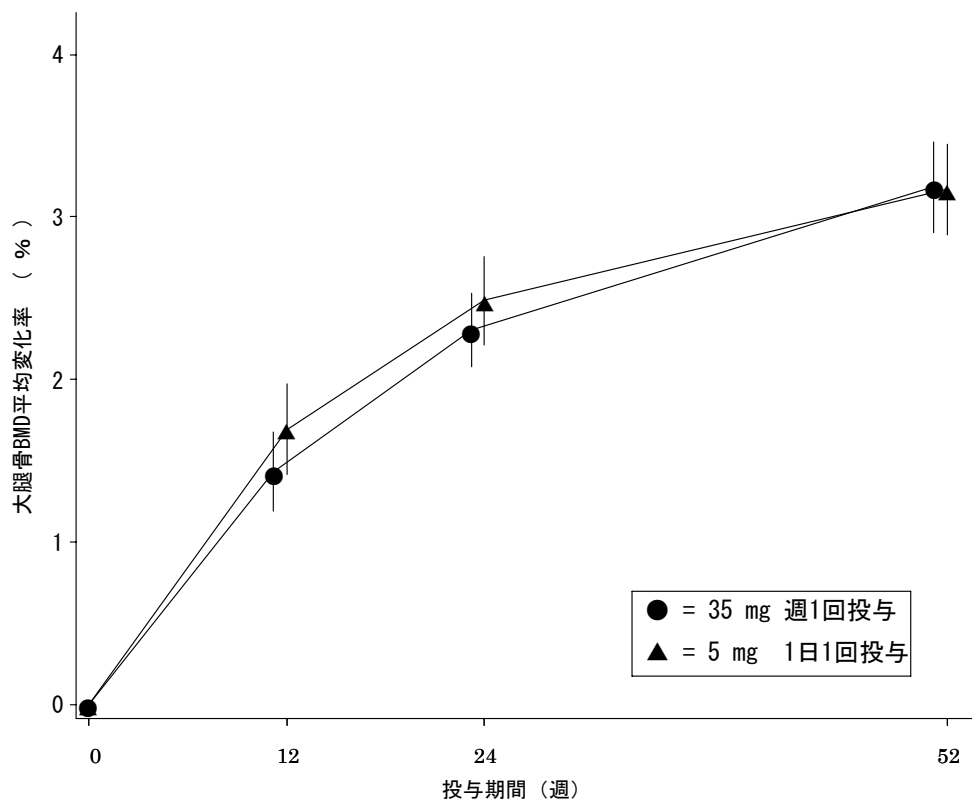


図 2.5.4.1.3 #2 大腿骨 (Total) BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PPS 解析)

副次評価項目である投与 52 週後の大腿骨 (Total) BMD の投与前値からの平均変化率 (最小二乗平均) は、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群でそれぞれ 2.81% 及び 2.96% で同程度であった (図 2.5.4.1.3 #2)。

また、投与 12 週後及び 24 週後においても腰椎及び大腿骨の BMD の投与前値からの平均変化率は両群ともに同程度であり、52 週間を通じてその経時推移は同様であった。

なお、本試験で認められた腰椎 (L2-L4) BMD 変化率は、5mg 投与群で 5.81%、35mg 投与群で 6.22% であり、過去の臨床試験でのアレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与群の 48 週後の腰椎 (L2-L4) BMD 変化率は、「第Ⅲ相比較試験 (骨量) : A301 試験」で 6.21%、「長期投与試験 : A601 試験」で 5.21% とほぼ同程度であった [5.4.1]。

骨代謝マーカーである DPD、NTx、BAP の経時推移においても、アレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与及び 35mg 週 1 回投与は、いずれも同様の低下作用を示した。

したがって、日本人の退行期骨粗鬆症に対する腰椎及び大腿骨 (Total) の BMD 増加作用並びに骨代謝マーカー低下作用において、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与は 5mg 1 日 1 回投与と同程度の有効性を示すことが明らかとなった。

## 2.5.4.2 海外における有効性評価（#118 試験） [5.3.5.1.2]

### 2.5.4.2.1 試験デザイン

海外において、閉経後女性の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 35mg 週 2 回投与の有効性と安全性を 10mg 1 日 1 回投与の成績と比較することを目的に、多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験が実施された。本試験は、海外における週 1 回投与製剤の申請時に用いられた。

主要評価項目は投与 12 ヶ月後の腰椎（L1-L4）の BMD 変化率とし、副次評価項目として大腿骨頸部、大腿骨（Total）、大腿骨転子部及び全身骨の BMD 及び骨代謝生化学パラメータ（尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、NTx）、血清中骨型アルカリホスファターゼ（以下、BSAP）、血清中アルカリホスファターゼ（以下、SAP）、血清カルシウム及び血清リン）について検討を行った。主要評価項目において次の条件を満たした場合、70mg 週 1 回投与、35mg 週 2 回投与が 10mg 1 日 1 回投与と同等の効果があると判断した。すなわち同等性の範囲は±1.5%に設定され、(1) 12 ヶ月の平均変化率の群間の差の 90%信頼区間が、あらかじめ規定された同等性の範囲内に完全に入る場合、又は (2) 95%の信頼区間を用いた 2 つの比較のうちの 1 つの比較が、あらかじめ規定された同等性の範囲に入る場合とした。

### 2.5.4.2.2 人口統計学的変数及びその他の基準値

人口統計学的変数に関し、年齢、閉経後年数、身長、体重、BMI 及び食事カルシウム摂取量について、3 投与群間で臨床的に意味のある偏りは認められなかった。

また有効性の評価項目である腰椎、大腿骨（Total）、大腿骨頸部、転子部及び全身骨の BMD 値、並びに NTx、BSAP、SAP、血清カルシウム、血清リン、25-(OH)vitamin D の骨代謝生化学パラメータの投与前値について、投与群ごとに要約統計量を算出した（表 2.7.6.4.3 #1~#3）。その結果、いずれの項目においても分布に不均一性はみられなかった。

したがって、いずれの項目においても治験薬剤間の分布に不均一性はみられず、治験薬剤間の比較をする上で患者背景は影響しないと判断された。

### 2.5.4.2.3 有効性評価成績

主要評価項目である投与 12 ヶ月後の腰椎の BMD 変化率（最小二乗平均）は、アレンドロネート 10mg 1 日 1 回投与群、35mg 週 2 回投与群及び 70mg 週 1 回投与群でそれぞれ 5.39%、5.24%及び 5.08%であった。これら腰椎の BMD 変化率の比較では、70mg 週 1 回投与群の 10mg 1 日 1 回投与群に対する差 [90%信頼区間] は-0.31% [-0.70, 0.09] であり、35mg 週 2 回投与群の 10mg 1 日 1 回投与群に対する差は-0.14% [-0.57, 0.28] であった。10mg 1 日 1 回投与群に対する 70mg 週 1 回投与群及び 35mg 週 2 回投与群の差の 90%信頼区間は、事前に定義した±1.5%の同等性範囲内に収まった（図 2.5.4.2.3 #1、表 2.5.4.2.3 #2）。

副次評価項目である 12 ヶ月後の大腿骨（Total）、大腿骨頸部、転子部及び全身骨の BMD 変化率においても、アレンドロネート 10mg 1 日 1 回投与群、35mg 週 2 回投与群及び 70mg 週 1 回投与群はいずれも有意に増加させた（表 2.5.4.2.3 #2）。

また、骨代謝生化学パラメータ（NTx、BSAP、SAP、血清カルシウム及び血清リン）の経時推移は、3群ともすべて同様であった。

以上のことから、閉経後女性の骨粗鬆症に対する腰椎 BMD 増加作用において、アレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与は 10mg 1 日 1 回投与と同等の有効性を示すことが確認された。

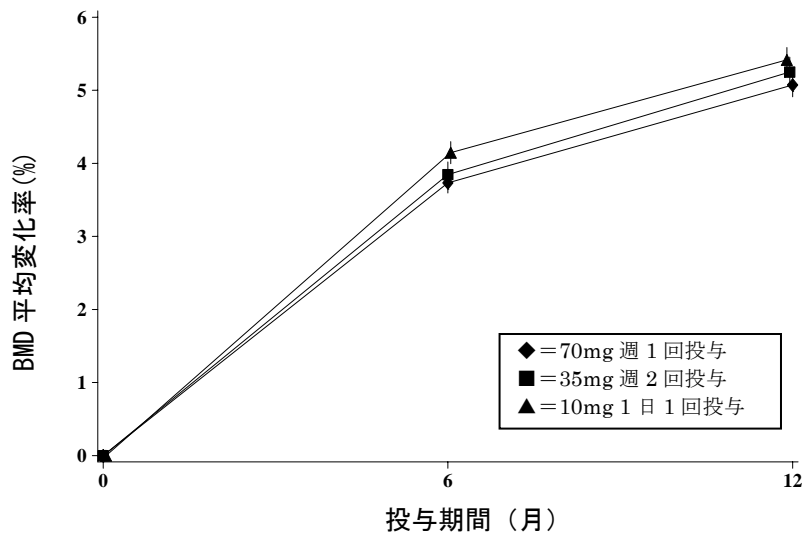


図 2.5.4.2.3 #1 腰椎(L1-L4)BMD における平均変化率の経時推移(平均値±標準誤差)  
(完全例解析)

表 2.5.4.2.3 #2 12 ヶ月後の BMD 平均変化率 (完全例解析)

投与群	腰椎*		大腿骨 (Total)		大腿骨頸部		転子部		全身骨	
	症例数	最小二乗平均 (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (95%CI)
ALN10mg D	330	5.39 (5.01, 5.76)	329	3.14 (2.80, 3.48)	328	2.85 (2.43, 3.26)	329	4.37 (3.85, 4.89)	314	1.02 (0.71, 1.34)
ALN35mg TW	316	5.24 (4.86, 5.62)	315	3.35 (3.01, 3.69)	317	2.39 (1.97, 2.81)	317	4.69 (4.16, 5.21)	299	0.99 (0.67, 1.31)
ALN70mg OW	440	5.08 (4.75, 5.41)	439	2.89 (2.59, 3.18)	439	2.29 (1.92, 2.65)	439	3.92 (3.46, 4.38)	418	1.03 (0.76, 1.31)

\* 主要評価項目  
ALN : アレンドロネート、D : 1 日 1 回、TW : 週 2 回、OW : 週 1 回、CI : 信頼区間

### 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

海外#118 試験では、閉経後骨粗鬆症患者を対象にアレンドロネート 70mg 週 1 回投与、35mg 週 2 回投与及び 10mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性について評価した。その結果、35mg 週 2 回投与及び 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が示された。週 1 回投与の方が週 2 回投与よりも利便性に優れると考えられることから、米国メルク社で

は、週 1 回投与製剤を選択した。これらの背景から、本項では、70mg 週 1 回投与のデータに絞って論じることとした。

国内 C301 試験は、海外#118 試験の試験デザインを基に設計しているため、両試験はほぼ類似した試験である（表 2.7.3.1.2）。両試験における人口統計学的変数及びその他の基準値からいずれの分布にも不均一性はみられなかった。（表 2.7.3.3.1 #1～#3）。

なお、海外との類似性の比較においては、海外#118 試験と同様に「完全例解析対象例」を解析対象集団として比較を行った。

週 1 回投与と 1 日 1 回投与における投与 12 ヶ月後の腰椎の BMD 変化率の差に関して、国内 C301 試験での 2 群間の差の 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（図 2.5.4.3 #1）。以上より、本邦臨床試験と海外臨床試験との類似性が示された。一方、大腿骨（Total）BMD の平均変化率においても国内 C301 試験と海外#118 試験の類似性の検討を 90%信頼区間の視覚的比較によって実施したが、腰椎 BMD の平均変化率と同様に両試験の成績は類似していると思われた。更に、OVL（重なり係数）を用いた 2 試験間の類似性の副次評価においても国内 C301 試験と海外#118 試験との間で高い類似性を示した（2.7.3 臨床的有効性参照）。また、国内 C301 試験と海外#118 試験の腰椎 BMD の投与前値からの平均変化率の経時推移においても、国内及び海外試験の成績は類似していると考えられた（図 2.5.4.3 #2）。

以上より、国内及び海外試験の腰椎 BMD の変化率は、本邦と海外で類似していると結論づけた。

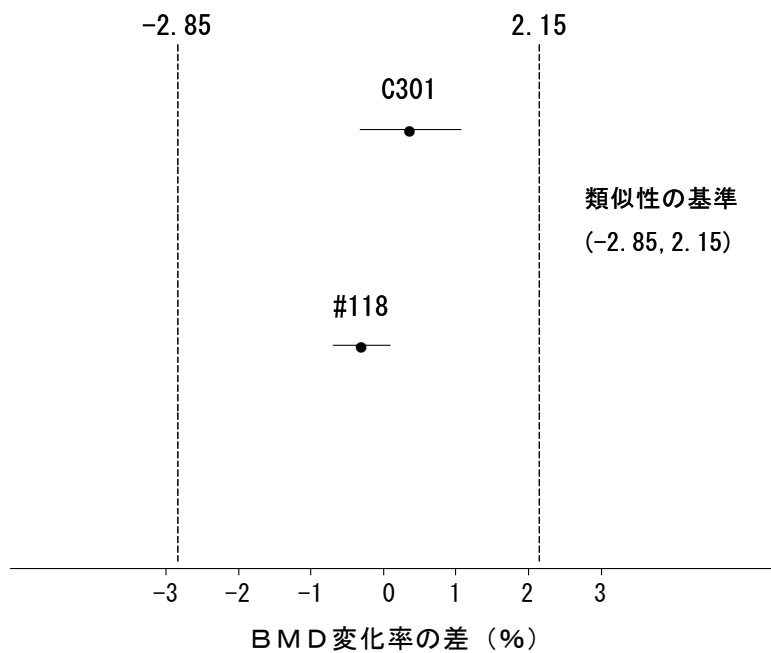


図 2.5.4.3 #1 投与 12 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率における群間差と 90%信頼区間  
(完全例解析)

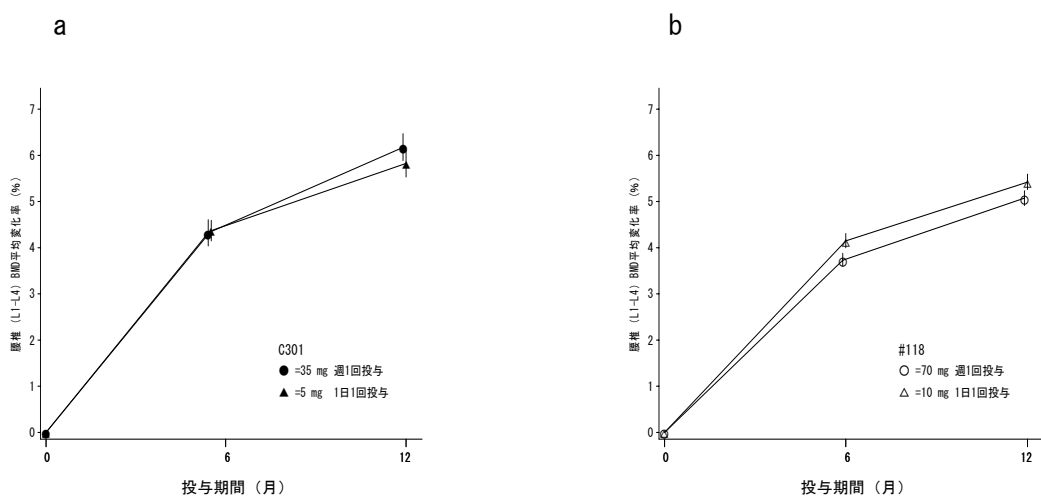


図 2.5.4.3 #2 国内 C301 試験 (a) 及び海外#118 試験 (b) における  
腰椎 (L1-L4) BMD の平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差)  
(完全例解析)

## 2.5 臨床に関する概括評価

#### 2.5.4.4 結論

日本人の退行期骨粗鬆症患者においてアレンドロネート 35mg 週 1 回投与は、5mg 1 日 1 回投与と同等な BMD 増加作用を示した。また、その効果は既に海外で行われたアレンドロネート週 1 回投与と 1 日 1 回投与の同等性を証明した試験（#118 試験）における結果と類似していた。

以上より、本邦でのアレンドロネート 35mg 週 1 回投与製剤は、骨粗鬆治療薬として既承認薬である 5mg 1 日 1 回投与製剤と同等の臨床的有効性を有する薬剤であることが確認された。



## 2.5.5 安全性の概括評価

本項では、国内で実施した第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）における安全性評価成績を中心に、海外での安全性評価成績もあわせて、日本人に対する 35mg 週 1 回投与の安全性を概括する。本邦の試験に先立ち、海外で骨粗鬆症の閉経後女性を対象にアレンドロネート 70mg 週 1 回投与、35mg 週 2 回投与の有効性及び安全性を海外での既承認処方 10mg 1 日 1 回投与の成績と比較する第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）が実施された。また、本邦では最初に第Ⅰ相単回投与試験として C101 試験を実施し、日本人閉経後女性 24 例におけるアレンドロネートの用量 35mg 及び 5mg での単回経口投与後のアレンドロネートの尿中排泄率の測定及び忍容性について検討した。

### 2.5.5.1 国内における安全性評価（C101 試験） [5.3.3.1.1]

日本人閉経後女性 24 例を対象にアレンドロネートの用量 35mg 及び 5mg での単回経口投与後のアレンドロネートの尿中排泄率の測定及び忍容性について検討した。その結果、安全性評価で問題となる有害事象は認められず、35mg 製剤単回経口投与の良好な忍容性が示された。

### 2.5.5.2 国内における安全性評価（C301 試験） [5.3.5.1.1]

本試験における安全性評価症例は治験薬を 1 回以上服薬した 324 症例で、その内訳は 5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群でそれぞれ 156 例及び 168 例であった。安全性に関する評価項目は、自覚症状・他覚所見における有害事象発現率、副作用発現率、副作用による中止率及び臨床検査値の異常変動とした。

#### 2.5.5.2.1 自覚症状・他覚所見

C301 試験での安全性評価症例における自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は、アレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群で、それぞれ 89.7% (140/156 例) 及び 85.1% (143/168 例) であり、統計学的有意差は認められず同程度であった。

副作用発現率は、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群で、それぞれ 17.9% (28/156 例) 及び 13.1% (22/168 例) であり、統計学的有意差は認められず同程度であった。

C301 試験において、治験中止に至った副作用の発現率は、5mg 1 日 1 回投与群において 8.3% (13/156 例)、35mg 週 1 回投与群において 5.4% (9/168 例) であった。

上部消化管における有害事象発現率は、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群でそれぞれ 25.0% (39/156 例)、30.4% (51/168 例) であり、統計学的に有意な差はなかった。上部消化管における副作用発現率についても、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群でそれぞれ 9.0% (14/156 例)、10.7% (18/168 例) であり、統計学的に有意差は認められず同程度であった。全体として発現しているそれぞれの有害事象及び副作用の検討において特に特徴的な事象は認められなかった。

#### 2.5.5.2.2 死亡例

アレンドロネート 5mg 1日1回投与群及び 35mg 週1回投与群のいずれの群においても死亡例はなかった。

#### 2.5.5.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、アレンドロネート 5mg 1日1回投与群及び 35mg 週1回投与群で、それぞれ 4.5% (7/156 例) 及び 6.5% (11/168 例) であった。また、重篤な副作用の発現率は、5mg 1日1回投与群及び 35mg 週1回投与群で、それぞれ 1.3% (2/156 例) 及び 0% (0/168 例) であった。いずれも両群間に大きな差は認められず同程度であった。

#### 2.5.5.2.4 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動における有害事象の発現率は、アレンドロネート 5mg 1日1回投与群及び 35mg 週1回投与群で、それぞれ 14.8% (23/155 例) 及び 15.7% (26/166 例) であり、統計学的な有意差は認められず同程度であった。そのうち副作用と判定されたのは、5mg 1日1回投与群及び 35mg 週1回投与群で、それぞれ 3.9% (6/155 例) 及び 3.6% (6/166 例) であり、統計学的な有意差は認められず同程度であった。

本試験において、重篤な臨床検査値異常変動はみられず、また臨床検査値異常変動による中止症例もなかった。

#### 2.5.5.2.5 国内試験成績の結論

日本人の退行期骨粗鬆症患者に対して、1年間 (52 週間) のアレンドロネート 35mg 週1回経口投与は全般的に優れた忍容性を示し、5mg 1日1回投与と同様に、自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動における有害事象において、大きな問題となる事象は認められず、安全性に問題がないことが確認された。また、35mg 週1回投与で発現しているそれぞれの有害事象において 5mg 1日1回投与と比較して特徴的なものはなく、用法・用量の違いによる安全性の違いは認められなかった。

### 2.5.5.3 海外における安全性評価 (#118 試験) [5.3.5.1.2]

#118 試験の安全性評価症例は、10mg 1日1回投与、35mg 週2回投与及び 70mg 週1回投与で、それぞれ 370 例、369 例及び 519 例であった。

#### 2.5.5.3.1 自覚症状・他覚所見

自覚症状・他覚所見における有害事象発現率は 10mg 1日1回投与群 83.5% (309/370 例)、35mg 週2回投与群 79.4% (293/369 例) 及び 70mg 週1回投与群 83.2% (432/519 例) であった。また副作用発現率は 10mg 1日1回投与群 19.5% (72/370 例)、35mg 週2回投与群 19.0% (70/369 例) 及び 70mg 週1回投与群 16.6% (86/519 例) であり、各投与群の自覚症状・他覚所見における有害

事象発現率および副作用発現率は同程度であった。

有害事象のため治験を中止した症例は 10mg 1 日 1 回投与群 25 例 (6.8%)、35mg 週 2 回投与群 30 例 (8.1%) 及び 70mg 週 1 回投与群 45 例 (8.7%) であった。上部消化管障害における有害事象発現率は、10mg 1 日 1 回投与群 23.5% (87/370 例)、35mg 週 2 回投与群 23.8% (88/369 例)、及び 70mg 週 1 回投与群 22.4% (116/519 例) であった。消化管障害の有害事象では腹痛、便秘、下痢、悪心及び消化不良が比較的多くみられた。上部消化管における副作用発現率は、10mg 1 日 1 回投与群 12.4% (46/370 例)、35 mg 週 2 回投与群 13.6% (50/369 例) 及び 70mg 週 1 回投与群 10.4% (54/519 例) であった。上部消化管における有害事象のため治験を中止した患者は、10mg 1 日 1 回投与群 13 例 (3.5%)、35mg 週 2 回投与群 8 例 (2.2%) 及び 70mg 週 1 回投与群 17 例 (3.3%) であった。

#### 2.5.5.3.2 死亡例

心停止によって死亡した症例 (因果関係なし) が、70mg 週 1 回投与群で 1 例認められた。10mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 2 回投与群では死亡例はなかった。

#### 2.5.5.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、10mg 1 日 1 回投与群 8.4% (31 例)、35mg 週 2 回投与群 5.1% (19 例) 及び 70mg 週 1 回投与群 9.4% (49 例) であった。また、重篤な副作用の発現率は、10mg 1 日 1 回投与群 0.8% (3 例) で報告されいずれも治験を中止した。35mg 週 2 回投与群及び 70mg 週 1 回投与群はともに 0 例で、重篤な有害事象はすべて因果関係が否定された。

#### 2.5.5.3.4 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動における有害事象の発現率は、10mg 1 日 1 回投与群 9.9% (36/364 例)、35mg 週 2 回投与群 9.0% (33/365 例) 及び 70mg 週 1 回投与群 10.9% (56/515 例) であった。そのうち副作用と判定されたのは、10mg 1 日 1 回投与群 1.4% (5/364 例)、35mg 週 2 回投与群 1.9% (7/365 例) 及び 70mg 週 1 回投与群 1.2% (6/515 例) であった。臨床検査値異常変動における有害事象及び副作用の発現率は 3 つの投与群で同程度であった。それらはいずれも臨床的に問題となるものではなかった。また、#118 試験において、重篤な臨床検査値異常変動はみられず、臨床検査値異常変動における有害事象による中止症例は 35mg 週 2 回投与群において 1 例認められた。

#### 2.5.5.3.5 海外試験成績の結論

閉経後女性の骨粗鬆症に対して、12 ヶ月のアレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与の安全性及び忍容性は良好であり、その安全性プロファイル (自覚症状・他覚所見及び臨床検査異常変動) は 10mg 1 日 1 回投与と類似していた。また、上部消化管における有害事象の発現率は、70mg 週 1 回投与と 10mg 1 日 1 回投与で同程度であり、用法・用量の違いによる差は認められなかった。

#### 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

国内 C301 試験での自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動における有害事象及び副作用の発現率等は海外#118 試験と差はなく、日本人における安全性も海外と同様に大きな問題がないと考えられた。また、本邦の上部消化管における有害事象は、他の有害事象と比較して多少発現率が高いが、これらの発現頻度は、5mg 1日1回投与群と 35mg 週1回投与群で同程度であり、これは海外#118 試験の 10mg 1日1回投与群と 70mg 週1回投与群においても同様であった。

以上より、本邦においても海外と同様にアレンドロネート週1回投与は、1日1回投与と同程度の安全性を有すると推察された。

#### 2.5.5.5 その他の安全性評価

##### 2.5.5.5.1 上部消化管に関する有害事象

海外では、骨粗鬆症患者におけるアレンドロネート 70mg 週1回投与の忍容性について 12 週間の多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験が実施された。本試験は、歩行可能な骨粗鬆症の閉経後女性及び男性の計 450 例（アレンドロネート群：224 例、プラセボ群：226 例）を対象とし、そのうち約半数はビスホスホネートの使用経験がなかった。主要評価項目は上部消化管に対する忍容性であり、上部消化管における有害事象の発現率を指標とした。上部消化管における有害事象は、アレンドロネート群及びプラセボ群でそれぞれ 11%及び 13%であった。副次的評価項目である治験薬との因果関係が否定できない上部消化管における有害事象による服薬中止率は、アレンドロネート群及びプラセボ群で、それぞれ 3%及び 1%であった。以上の両評価項目に統計学的な有意差は認められず、アレンドロネート 70mg 週1回投与群の上部消化管における有害事象の発現率は、プラセボ群と同等と考えられた [5.4.12]。

##### 2.5.5.5.2 アスピリン含有製剤を含む非ステロイド性抗炎症薬との併用

アレンドロネートの海外第Ⅲ相試験（N=994、5mg/日、10mg/日、20mg/日、プラセボ）において、アレンドロネート 20mg/日投与群では、アスピリン含有製剤との併用時のみ上部消化管有害事象の発現率が増加していたが、その理由は不明である。一方、他の非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）との併用では、どの用量群で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。

アレンドロネートや他のビスホスホネートの上部消化管刺激作用の分子レベルでの機序は判明していないが、当該副作用がビスホスホネートの経口投与の場合に限られていることから、おそらく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、更に 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、ビスホスホネートによる上部消化管障害は、これらの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、NSAIDs とアレンドロネートの併用により、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られる。

### 2.5.5.5.3 骨折治癒に及ぼす影響

骨折治癒には骨折部位付近の骨端の外傷の重症度や感染の有無等複数の要因が影響し、また、ギブスによる安定した整合や固定の良し悪し等も影響が大きい。更に、高齢者や、コントロール不良の糖尿病若しくはグルココルチコイド服用中などの異化亢進状態につながる全身性疾患を有する患者では、一般的に骨折の治癒が遅い。アレンドロネート投与により骨代謝マーカーは閉経前女性と同程度にまで低下するが、これは正常な量のハバース管及び海綿骨梁のリモデリングが行われていることを示唆しており、少なくとも加齢に伴う骨折治癒遅延のリスクの一部は軽減しているものと考えられる。

脛骨骨折後の固定により惹起される骨量減少に対するアレンドロネートの効果を評価した 12 ヶ月間投与の試験 [5.4.25] において、脛骨を骨折して間もなくアレンドロネート投与を開始した 30 歳から 74 歳までの 41 人の男女(アレンドロネート 1 日 10mg (N=21) 又はプラセボ (N=20)) の骨折治癒について検討した。その結果、骨折治癒の遅延は認められず、アレンドロネートにより大腿骨頸部の骨密度の低下は完全に抑制され、プラセボ群で認められた大腿骨転子部及び股関節全体の骨密度の低下も大幅に軽減していた。

その他、アレンドロネートのいずれの臨床試験においても骨折した骨の非結合又は結合遅延リスクが増加するという報告はない。また、骨折治癒を向上させる手段として、アレンドロネート治療を中止する必要性を示したデータもないものと思われる。

ただし、骨折患者の中には、服薬後横にならないことを確実にすることが困難である可能性がある。したがって、アレンドロネート及びその他のビスホスホネート系製剤による治療は、服薬法が守られることを担保するため、骨折（手術が実施された場合を含む）が十分に回復するまで延期した方が良いと考えられる。

### 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

アレンドロネート週 1 回投与製剤は、これまでの 1 日 1 回投与製剤と投与間隔が大きく異なるため、患者が誤って週 1 回投与製剤を連日服用する可能性が考えられるが、高用量のアレンドロネートの忍容性については、海外で実施された臨床試験データから考察することができる。すなわち、骨 Paget 病に対するアレンドロネート投与試験において、最長 6 ヶ月間にわたりアレンドロネート 40mg を 1 日 1 回投与した群は、対照としたプラセボ投与群又はエチドロネート投与群と同程度の忍容性が認められ、また、薬剤との因果関係がある重篤な有害事象によりアレンドロネート治療を中止した患者はいなかった [5.4.13~16]。薬物動態試験の成績を考慮すると、この用量は日本人における 20mg 1 日 1 回投与に相当するが、6 ヶ月にわたる投与であり、その累積曝露量は、日本人において 35mg 錠を約 3 ヶ月間連日投与した量に匹敵することから、日本人においても参考になるデータであると考えられる。また、第 5 回安全性定期報告書で、約 45 日間のアレンドロネート 70mg 過量投与によっても副作用は認められなかったとの報告例がある

[5.3.6.1]。

以上のことから、仮に誤飲によってアレンドロネート 35mg 週 1 回投与製剤を連日服用したとしても、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られる。なお、誤飲による過量投与防止のため、服用方法をわかりやすく記載した製品のパッケージ形態を準備する予定である。

#### 2.5.5.7 市販後データ

2006 年 1 月現在、アレンドロネートは骨粗鬆症及び関連する適応症の治療のため、週 1 回投与製剤 (35 mg 錠又は 70 mg 錠) が 80 カ国以上で、1 日 1 回投与製剤 (5 mg 錠、10 mg 錠及び 40 mg 錠) が 90 カ国以上で登録、承認されており、最新の Periodic Safety Update Report (以下 PSUR、調査単位期間 : 2005 年 7 月 16 日～2006 年 1 月 15 日) では、本調査期間に週 1 回投与製剤として約 149,000,000\*錠、1 日 1 回投与製剤として約 63,000,000\*錠が販売された。週 1 回 1 錠、1 日 1 回 1 錠を投与した時の推定使用患者数は、それぞれ 287 万人・年以上、17 万人・年以上であった。

2006 年 1 月現在、これらアレンドロネート製剤に対し、安全性が危惧されるとの理由から各国の規制当局が承認の取消し又は重大な措置をとった事例はない。同様に安全性が危惧されるとの理由から、企業自ら承認の取下げを行った事例もない。

本邦では、2001 年 8 月 31 日に 1 日 1 回投与のアレンドロネート錠 (5mg) の発売を開始し、2006 年 1 月現在、総出荷数量は約 515,000,000\*錠であった。このことから、1 人の患者がアレンドロネートを 1 日 1 回 1 錠で 1 年間使用したと仮定した場合の、推定使用患者数は約 1,400\*千人であった。本邦においても、2006 年 1 月までに安全性に関して規制上の措置を受けた事例はない。

#### 2.5.5.8 結論

本邦におけるアレンドロネート 35mg 週 1 回投与は、市販されている 5mg 1 日 1 回投与と同様に良好な安全性を示した。また、海外で行われた試験結果をあわせて総合的に判断しても、本邦における 35mg 週 1 回投与製剤は、骨粗鬆症治療薬として臨床的に安全に使用できる薬剤であると考えられた。

\* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 週1回投与製剤の臨床上のベネフィット

慢性疾患の薬物療法においては、その治療効果を維持するために服薬コンプライアンスが非常に重要である。慢性疾患においては、病態そのものに自覚症状がない場合が多く、軽度と思いつむ患者の治療意識の低さ、服薬頻度や注意事項等、服薬方法の煩雑さが服薬コンプライアンスを低下させる原因になっている。例えば、アレンドロネートについては、他のビスホスホネート系化合物と同様、その吸収が食事の影響を受けること、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、その後水以外の飲食を避け、少なくとも 30 分間は上体を起こした状態を維持しなければならない。

一般に、服薬頻度が少なくすむ薬剤はコンプライアンスを高めることが知られている[5.4.17]。アレンドロネートの場合も、投与回数を週1回に減ずることで利便性が高まれば、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治療の継続が促されると考えた。したがって、週1回投与製剤を臨床の場で用いることは、長期的に服薬を継続する上で、骨粗鬆症患者にとって大きなベネフィットとなると考えられる。更に、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。

#### 2.5.6.1.1 米国で実施された Preference Study

アレンドロネート週1回投与製剤と1日1回投与製剤に対する、患者の好みに関する Preference study が、多施設共同、無作為化、クロスオーバーのオープン試験として米国で実施された。本試験では、38 施設において骨粗鬆症の閉経後女性患者 288 症例が組入れられた [5.4.4]。本試験の主目的は、患者自身が、アレンドロネート 70mg 週1回投与と 10mg 1日1回投与のいずれを好むか（主要評価項目）、またいずれの投与方法を利便性と長期間の服薬遵守の容易さの点で優れていると判断するか（副次評価項目）について、検討することであった。

骨粗鬆症女性患者を対象に、9 週間の試験期間中 1 週間のウォッシュアウト期間を挟んで、4 週間ごとに各アレンドロネート製剤のクロスオーバー投与を行った。本試験では、70mg 週1回投与と 10mg 1日1回投与の服薬順に関して無作為化を行った。主要評価項目、副次評価項目については、試験終了時に患者自身が質問票に回答を記入する形で評価した。

患者の平均年齢は 64.8 歳、無作為化された 288 例のうち 272 例から回答を得た。このうち 235 例が用法・用量として 70mg 週1回投与を好んだが、10mg 1日1回投与を選択した患者は 25 例にとどまった (86.4% vs. 9.2%、 $p<0.001$ )。大半の症例において、週1回投与が1日1回投与に比較して利便性が高く (89.0% vs. 7.7%、 $p<0.001$ )、また週1回投与により長期服薬遵守がしやすい (87.5% vs. 8.5%、 $p<0.001$ ) と考えられていることが示された。

本邦においても、アレンドロネート 35mg 週1回投与製剤は、5mg 1日1回投与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期待される。

#### 2.5.6.1.2 医療現場における週1回投与製剤の位置づけ

本邦にて実施した751名の骨粗鬆症治療専門医に対するアンケート調査結果(有効回答数:228) [5.4.26]によれば、専門医は、ビスホスホネート1日1回投与製剤が様々な理由で未処方又は処方中止となっている患者のうち、特に「服薬困難」を理由とする患者では、週1回投与製剤であれば53%以上の患者に処方が可能と考えていることがわかった。また、このような「服薬困難」の事由ごとに、週1回投与製剤の処方可能性を調査したところ、食前投与の薬剤(糖尿病薬・漢方製剤等)を服用する患者では75%以上、朝起床時の服用が困難な患者(リウマチ患者等)では74%以上、円背の患者では70%以上、服用の際に介助が必要な患者では67%以上の医師が、週1回投与製剤の処方が可能と考えていることが判明した。このアンケート結果より、専門医は、週1回投与製剤が多くの人に服薬の選択肢を与えるとともに、服薬コンプライアンスの維持により治療の継続が促されると期待していることがわかった。更に、週1回投与製剤は患者のみならず、服薬をサポートする家族介護者や医療スタッフにとっても、大きな負担軽減につながると期待される。

また、上述のような特別な事由のある患者群に限らず、ビスホスホネート系薬剤の服用方法に不便さを感じる患者も少なくないと思われる。骨粗鬆症のような慢性疾患の薬物療法においては、患者にとっての服薬の利便性はコンプライアンスを高める上でも重要な課題である。したがって、薬剤の効果を減じることなしに服薬回数を減らすことができれば、患者にとって服薬の利便性が高まり、結果的に服薬コンプライアンスをより高めることが可能と考えられた。

以上、アレンドロネート35mg週1回投与製剤は、臨床現場において既に標準的な骨粗鬆症治療薬の1つである、アレンドロネート5mg1日1回投与製剤と同様の有効性と安全性を示し、その服薬の利便性から患者及び医師に対して処方選択を可能にする製剤であると考えられる。

#### 2.5.6.1.3 1日1回投与製剤との使い分け

本邦において35mg製剤と5mg製剤を併売する場合、どのような患者層に各製剤が必要とされるか等について、以下のように考察する。

アレンドロネート35mg週1回投与製剤は、5mg1日1回投与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考えられ、実際に海外での使用実績においては、週1回投与が本薬の全処方の95%程度を占めている(数カ国では80%程度)。これにより、本邦においても週1回投与製剤が好まれると予想される。

35mg週1回投与製剤の用法として、5mg1日1回投与製剤と同様、「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。」を予定している。このような用法においては、食前投与薬剤(糖尿病治療剤、漢方薬、消化管活動促進剤等)を服用する患者、起床時の服用が困難な患者(リウマチ性疾患等)、円背の患者又は服用に手助けが必要な患者にとって、1日1回の服用は困難であるが週1回であれば比較的容易であると考えられ、骨粗鬆症治療の選択の幅を広げることになる。一方、慢性疾患の薬剤を毎日服用する患者にとっては、日常の服薬習慣に合わせたいとの理由等から1日1回投与を望む可能性もある。したがって、患者の選択肢を確保する観点から、5mg



1日1回投与製剤も必要と考えている。

このように、5mg 1日1回投与製剤と35mg 週1回投与製剤の双方を提供し、処方を選択肢を確保することにより、患者による服薬コンプライアンス向上、及び骨粗鬆症治療の受け入れと継続が促されることになる。その結果、多くの骨粗鬆症患者にとり、本剤の医療上の存在意義は大きくなると考えられる。また、前述のように骨粗鬆症治療薬の選択肢の拡大により新たな治療体系を提供することが可能となり、治療方法の改善が期待される。

更に、患者のみならず、服薬をサポートする家族等の介護者や医療スタッフにとって、大きな負担軽減にもつながると期待される。

## 2.5.6.2 週1回投与製剤の臨床上的リスク

### 2.5.6.2.1 誤飲のリスク

医療機関においては、1日1回投与製剤と週1回投与製剤の両方が存在することになるが、両製剤はブランド名も同様であることから、この新しい35mg 週1回投与製剤の処方を熟知しない医療機関では、両製剤の区別が付き難く、処方間違いを引き起こす可能性も否定できない。そのため、ブランド名については1日1回投与製剤との違いを明確にするため、それぞれのブランド名に「OW錠」（用法：週1回投与）及び「35mg」（用量：35mg）の2点を追記することにより、処方間違いを防ぐことが可能であると考えている。すなわち、実際のブランド名は、「フォサマック OW錠 35mg」及び「ボナロン OW錠 35mg」となる。また、製剤のパッケージとしては、週1回投与製剤と1日1回投与製剤で全く異なる形態を考えており、薬局で患者へ渡す段階においても、いずれの製剤かは確実に区別できるようになっている。本製剤の処方に関する注意及び服用方法については、医療従事者に対しても事前に十分な説明を行い、誤処方の防止に努める予定である。

一方、アレンドロネート1日1回投与の患者に週1回投与製剤が処方された場合、それまでの1日1回投与製剤と投与間隔が異なるため、誤って週1回投与製剤を連日服用する可能性及び飲み忘れの可能性が生じると考えられる。そこで誤飲による連日服用防止及び飲み忘れ防止のため、服薬間隔などの服用方法を分かりやすく記載したパッケージや患者への説明文書を準備する予定である。パッケージや患者への説明文書には、週1回服用の旨を明記し、服用の曜日を特定して記入する等の工夫を検討している。また飲み忘れた場合の対処方法（飲み忘れに気付いた日の翌朝に飲み、次回服用からは当初のスケジュールで（同じ曜日に）飲み、同一日には決して2錠を飲まないこと）やその他の注意事項についても記述し、誤投与の防止に最大限努める予定である。また、誤って連日（2日間）服用した場合は、1週間あたりの服薬量が35mg/週になるように次週の服薬は行わず、次々週から当初のスケジュールに従って服薬する旨指導するよう、医師又は薬剤師に徹底することとした。

なお、高用量のアレンドロネートに対するヒトの忍容性については、骨 Paget 病治療における海外の臨床試験成績から、最長6ヵ月間にわたるアレンドロネート40mgの1日1回投与で、プラセボ対照群又はエチドロネート投与群と同様の忍容性が認められたとする報告がある [5.4.13～16]。

また、第5回安全性定期報告書で、約45日間のアレンドロネート70mg 過量投与によっても副作用は認められなかったとの報告例がある [5.3.6.1]。

アレンドロネートを投与される患者は、一般に月1回の来院で最大4錠処方されることが考えられる。したがって誤飲したとしても、過量投与には、処方量に依存した限界があると考えられる。

以上のことから、誤飲によってアレンドロネート週1回投与製剤35mgを連日服用したとしても、重大な副作用が発現する可能性は低いと考えられる。

#### 2.5.6.2.2 腎機能障害患者に対するリスク

アレンドロネートの主要な排泄経路は腎臓を介した尿中排泄であり、腎機能障害患者においては腎クリアランスが低下すると考えられる。一方、アレンドロネート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ことから、腎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推定される。しかし腎機能障害患者における安全性データが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、医療機関に対して注意を喚起することとした。また、アレンドロネート1日1回投与製剤については、腎機能障害患者における安全性を検討するための特定使用成績調査を実施したところ、副作用発現率についても、治験時の結果と差は認められず、また副作用の内容についても問題点は認められなかった [5.3.6.2]。

なお、アレンドロネート週1回投与製剤においても同様に市販後に腎機能障害患者における安全性を検討するための「その他の特定使用成績調査」を行う予定である。

#### 2.5.6.2.3 食事等の影響に対するリスク

アレンドロネート製剤は吸収率が極めて低く、また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、週1回投与製剤の場合、吸収量に対する服薬時の外的及び内的要因の影響が1日1回投与製剤と比較して大きくなる可能性が考えられる。このような問題を回避するため、用法におい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。

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(C301試験)は、朝起床時に水約180mLとともに服用し、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という、1日1回投与製剤と同様の用法で実施した。その結果、主要評価項目である投与52週後の腰椎骨密度変化率は、週1回投与製剤及び1日1回投与製剤でそれぞれ6.35%及び5.76%であり、統計学的検討により週1回投与製剤の1日1回投与製剤に対する同等性が確認された。また、副次評価項目である投与52週後の大腿骨骨密度変化率及び骨代謝マーカーに対する効果についても、1日1回投与製剤と同様であることが確認された。更に、週1回投与製剤の安全性について、自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動の有害事象及び副作用の発現率において、1日1回投与製剤と同様であり、安全性・忍容性に問題ないと結論付けられた。したがって、アレンドロネートの臨床試験における有効性及び安全性の成績から、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回避できると考えられた。

以上のことから、吸収量に対する服薬時の外的及び内的要因の影響を最小限にするため、本剤（週1回投与製剤）の添付文書（案）では、1日1回投与製剤と同様の用法を規定するとともに、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、医療関係者による患者への服薬指導を徹底する予定である。

#### 2.5.6.2.4 併用薬剤の影響に対するリスク

週1回投与製剤の吸収に直接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、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 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考えられる。アレンドロネートをこれらの薬剤と同時服用すると、多価金属イオンによる不溶性の塩を形成し [5.4.27]、アレンドロネートの吸収は低下する可能性がある。また、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、食事や飲料によって吸収阻害を受けることが明らかになっており、1日1回投与製剤の添付文書では、「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。」と用法を規定し、併用するすべての経口剤は、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としている。特に多価金属イオンを含有するカルシウム補給剤、制酸剤、マグネシウム製剤は、アレンドロネートの吸収を阻害する可能性が高いことから、添付文書の【使用上の注意】3.相互作用欄においても併用注意を喚起している。週1回投与製剤についても、吸収に対する同様の可能性を考慮して、添付文書（案）には1日1回投与製剤同様、上記のように規定した。

また、骨粗鬆症治療対象となることが予想される多くの高齢患者では、様々な薬剤が併用される可能性が高いと考えられるが、製品パッケージや患者向けの説明文書等により、週1回投与製剤の服用方法が遵守されれば、有効性及び安全性への影響を回避することが可能となり、他剤併用時における週1回投与製剤の用量調節等は、特に必要ないものとする。

なお、本邦におけるアレンドロネートに関する最近の治療実態調査によれば、アレンドロネート単独療法が主体であるが、4割程度の患者に対してはカルシウム製剤、活性型ビタミン $\text{D}_3$ 製剤、カルシトニン製剤等も使用されている。これらの薬剤を用いる患者において、アレンドロネートの安全性又は有効性上の問題は報告されていない。

## 2.5.7 参考文献

- 5.4.1 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
- 5.4.2 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 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 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 Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 315-28.
- 5.4.10 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.
- 5.4.12 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 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 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 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 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 Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984; 6: 592-9.
- 5.4.25 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 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.

