

## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表の目次

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

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表の項の略語表

略号	名称
ALN	Alendronate (アレンドロネート)
ATP	Adenosine 5'-triphosphate (アデノシン 5'-3 リン酸)
CL2	Clodronate (クロドロネート)
CTx	Cross-linked C-telopeptides of type-I collagen (I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)
DMAPP	Dimethylallyl diphosphate (ジメチルアリル 2 リン酸)
EHDP	Etidronate (エチドロネート)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (酵素免疫測定法)
FOH	Farnesol (ファルネソール)
FPP	Farnesyl diphosphate (ファルネシル 2 リン酸)
GGOH	Geranylgeraniol (ゲラニルゲラニオール)
GGPP	Geranylgeranyl diphosphate (ゲラニルゲラニル 2 リン酸)
GPP	Geranyl diphosphate (ゲラニル 2 リン酸)
GTP	Guanosine 5'-triphosphate (グアノシン 5'-3 リン酸)
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (ヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A)
HPLC	High performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
IPP	Isopentenyl disphosphate (イソペンテニル 2 リン酸)
LOV	Lovastatin (ロバスタチン)
MCSF	Macrophage colony stimulating factor (マクロファージコロニー刺激因子)
Mst	Mammalian sterile 20-like kinase
MVA	Mevalonate, Mevalonic acid (メバロン酸)
MVA-P	5-phosphomevalonic acid (5-リン酸化メバロン酸)
MVA-PP	Mevalonate 5-diphosphate (5-2 リン酸化メバロン酸)
MVL	Mevalonolactone (メバロノラクトン)
RIS	Risedronate (リセドロネート)
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動)
SIM	Simvastatin (シンバスタチン)
TRAP	Tartrate-resistant acid phosphatase (酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ)
Z-VAD-FMK	Z-Val-Ala-Asp-fluoromethylketone (Z-Val-Ala-Asp-フルオロメチルケトン)

## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

### 2.6.1 緒言

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）の非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の各成績については、既承認の静注剤（テイロック注／オンクラスト注射液 5mg、10mg）及び経口剤（フォサマック錠 5／ボナロン錠 5mg : 5mg 1日1回投与製剤）の申請資料概要中で報告した [4.3.1、4.3.2]。本項では、上述の 5mg 1日1回投与製剤の承認申請以降に新たに行われた試験結果を含めた下記の非臨床試験成績について述べる。

#### 2.6.2 薬理試験の概要文

#### 2.6.3 薬理試験の概要表

#### 2.6.4 薬物動態試験の概要文

#### 2.6.5 薬物動態試験の概要表

#### 2.6.6 毒性試験の概要文

#### 2.6.7 毒性試験の概要表

