

## 2.7 臨床概要

## 2.7 臨床概要の目次

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

## 2.7 臨床概要の項の略語表

略号	名称
ACE	Angiotensin converting enzyme (アンジオテンシン変換酵素)
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)
BMC	Bone mineral content (骨塩量)
BMD	Bone mineral density (骨密度)
BMI	Body mass index (肥満度指数)
CCDS	Company core data sheet (企業中核データシート)
DPD	Deoxypyridinoline (尿中デオキシピリジノリン)
DXA	Dual-energy x-ray absorptiometry (二重エネルギーX線吸収測定法)
FAS	Full analysis set (最大の解析対象集団)
HPLC	High performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
ITT	Intention-to-treat
MTX	Methotrexate (メトトレキサート)
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)
PP[S]	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)
RR	Relative risk (相対リスク)
SAP, Al-P	Alkaline phosphatase (血清中アルカリホスファターゼ)
SERM	Selective estrogen receptor modulator (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)
YAM	Young adult mean (若年成人平均値)

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1 背景及び概観

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）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った製剤である。しかし、2.7.1.2 個々の試験結果の要約の製剤ロット分析結果に示すとおり、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には、ロット間の溶出性に差は認められなかった。

なお、これらの評価に用いた製剤の溶出試験は 2.3.P.5.1 規格及び試験方法及び 2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）に記載された方法に準じて実施された。溶出試験法の分析法バリデーションとして、特異性、直線性及び範囲、真度、併行精度、室内再現精度、頑健性並びに溶液の安定性が検討され、試験法が妥当であることを確認している（2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション参照）。

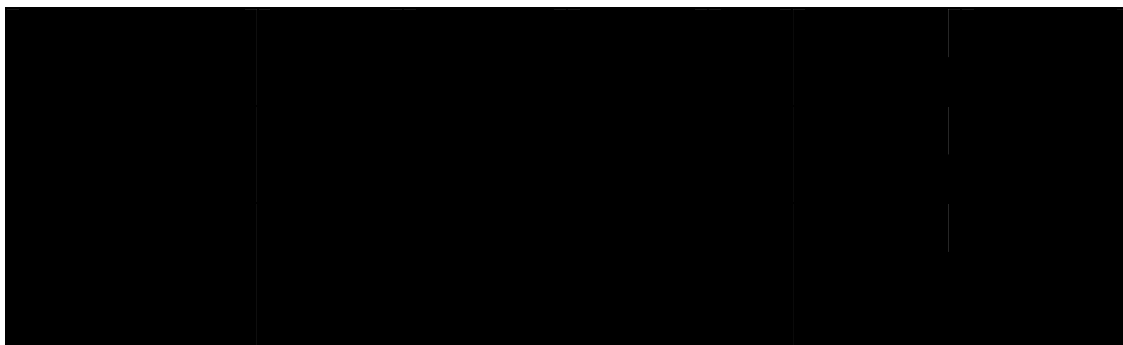
薬物動態成績については2.7.2 臨床薬理試験で述べる。なお、ヒト尿中のアレンドロネートは、XXXXXXXXXXによって定量された。本測定法の定量下限は XXXX ng/mL であり、真度と精度はその薬物動態試験を評価するのに十分であった。本邦の週1回投与製剤の開発で実施された薬物動態試験に対応するバリデーション（真度及び精度）の結果を表 2.7.1.1 に示す。

日本人では年齢が高くなるにつれ、胃酸分泌の低下による無酸症及び低酸症などの低胃酸者が増加し、その割合は50歳代で60%以上に達する [5.4.11]。しかしながら、日本人閉経後女性高齢者（69±2歳）と閉経後女性非高齢者（54±2歳）及び健康成人男子（41±5歳）の尿中排泄率は、ほぼ同程度であった [5.4.1]。臨床試験結果からも、高齢者において上部消化管障害を含め、安全性・忍容性に問題となる事象は認められなかった。

アレンドロネート錠の吸収に及ぼす食事の影響に関して、アレンドロネート10mg錠を空腹時に経口投与した後、朝食を30分後又は1時間後に摂取した場合の尿中排泄量は朝食2時間前投与に比べて約40%減少した。また、アレンドロネート10mg錠を経口投与すると同

時にコーヒー又はオレンジジュースを摂取した場合、尿中排泄量は水を摂取したときに比べて約 60%減少した [5.4.1]。このようにアレンドロネートの吸収は飲食物の影響を強く受けることから、週 1 回投与製剤の薬物動態試験では空腹時に治験薬を服用し、服用後 2 時間は飲食物を摂らない条件で行った。

表 2.7.1.1 ヒト尿中アレンドロネート測定値の真度及び精度



#### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物学的同等性試験は実施しなかったため、該当する資料はない。

本邦及び海外で用いられた製剤のロット分析結果を表 2.7.1.2 #1、#2 に示す。

表 2.7.1.2 #1 本邦の臨床試験 (C101 試験及び C301 試験) に用いられたアレンドロネート製剤のロット分析結果



表 2.7.1.2 #2 海外の臨床試験（#144 試験及び#118 試験）に用いられた  
アレンドロネート製剤のロット分析結果



#### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物学的同等性試験は実施しなかったため、該当する資料はない。

#### 2.7.1.4 付録

生物学的同等性試験は実施しなかったため、該当する資料はない。

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価に示したように、尿中排泄率はアレンドロネートの吸収を評価するための適切な指標であることが知られている。

この知見に基づき、本邦においてアレンドロネート週1回投与製剤の第I相単回投与試験として、閉経後女性を対象とする試験（C101試験 [5.3.3.1.1]）を実施し、未変化体の尿中排泄率からアレンドロネートの日本人における吸収を評価した。また、海外でも閉経後女性を対象とする第I相単回投与試験（#144試験 [5.3.3.1.2]）が実施された。これらの試験の要約を表2.7.2.1に示す。なお、海外における試験は参考資料として比較のために示したものである。

日本人閉経後女性24例において、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で単回経口投与し、尿中排泄量を測定した（C101試験）。尿中排泄量の幾何平均はそれぞれ23 $\mu$ g（5mg錠）及び168 $\mu$ g（35mg錠）であった。平均尿中排泄率は投与量の0.47%（5mg錠）及び0.48%（35mg錠）であり、その幾何平均比（35mg錠/5mg錠）は1.02であった。したがって、これらの製剤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。また本試験において、アレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。

海外において、閉経後女性37例に、アレンドロネート35mg錠又は70mg錠1錠を、クロスオーバー法で単回経口投与した（#144試験）。35mg及び70mg錠を投与後の尿中排泄量の幾何平均はそれぞれ187 $\mu$ g（投与量70mg換算値）及び178 $\mu$ gであった。平均尿中排泄率はそれぞれ0.27%（35mg錠）及び0.25%（70mg錠）であった。本試験において、アレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。

表 2.7.2.1 薬物動態試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	組入れ被験者数 被験者の種類	年齢範囲	アレト <sup>®</sup> ロネート 投与量及び 投与条件	尿中排泄率* <sup>1</sup> (%) (90%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)	試験報告書添付場所
C101 (国内)	閉経後女性にアレト <sup>®</sup> ロネート 35mg錠及び5mg錠を単回 経口投与した時の尿中排泄 量、尿中排泄率及び安全性 を検討する。	非盲検 無作為化 クロスオーバー 単回経口 投与試験	24例 日本人 閉経後女性	54~75	5mg錠×1錠 経口投与 朝食2時間前	0.47 (0.36, 0.61)	1.02 (0.79, 1.32)	5.3.3.1.1
					35mg錠×1錠 経口投与 朝食2時間前	0.48 (0.37, 0.62)		
#144 (米国) 参考	閉経後女性にアレト <sup>®</sup> ロネート 35mg錠及び70mg錠を単回 経口投与した時の尿中排泄 率、生物学的利用率、安全 性及び忍容性を検討する。	非盲検 無作為化 クロスオーバー 単回経口 及び静脈内 投与試験* <sup>2</sup>	37例 米国人 閉経後女性	50~72	35mg錠×1錠 経口投与 朝食2時間前	0.27	1.07 (0.83, 1.39)	5.3.3.1.2
					70mg錠×1錠 経口投与 朝食2時間前	0.25		

\*<sup>1</sup> 幾何平均

\*<sup>2</sup> 静脈内投与の結果は5.3.3.1.2に記載されている。



## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1 国内第 I 相単回投与試験 (C101 試験) [5.3.3.1.1]

日本人閉経後女性 24 例に、クロスオーバー法にて朝食 2 時間前の空腹時にアレンドロネート 5mg 錠又は 35mg 錠 1 錠を単回経口投与後、48 時間までの尿中排泄量を測定した。本試験においてアレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。1 例の被験者において、第 I 期 35mg 投与後に血清中性脂肪の上昇が認められたことから、第 II 期の治験薬の投与を中止し、諸検査のみ予定通り実施して経過を観察した。その結果、この被験者では第 II 期にも同様な血清中性脂肪の上昇が認められた。当該有害事象は治験薬との因果関係なしと判断された。その他の 23 例の被験者は試験を完了し、薬物動態の解析対象とされた。投与 48 時間後までの経口投与後の尿中排泄量の幾何平均は、用量 5mg で 23 $\mu$ g、用量 35mg では 168 $\mu$ g であった。平均尿中排泄率は、用量 5mg で 0.47%、用量 35mg では 0.48% であった。尿中排泄率の用量間の幾何平均比は 1.02 (90%信頼区間 ; 0.79~1.32) であり、用量間に差を認めなかったことから、これらの製剤の相対生物学的利用率に差はないと判断された。5mg 錠又は 35mg 錠投与後 8 時間までに、それぞれ投与後 48 時間における累積尿中排泄量の 87%及び 83%、投与後 24 時間までには 96%及び 94%が排泄された。投与後 24 時間以降の排泄量は極めて少なく、投与後 36-48 時間の尿中排泄量は投与後 48 時間における累積尿中排泄量の 3%未満であった。

### 2.7.2.2.2 海外第 I 相単回投与試験 (#144 試験) [5.3.3.1.2]

閉経後女性 37 例 (治験完了は 35 例) にクロスオーバー法にて朝食 2 時間前の空腹時にアレンドロネート 35mg 錠又は 70mg 錠 1 錠を単回経口投与、あるいはアレンドロネート 0.25mg を含む注射液を 2 時間かけて定速静脈内投与し、投与後 36 時間までの尿中排泄率を測定した。尿中排泄量の幾何平均 (投与量 70mg 換算値) は、それぞれ経口投与後の用量 35mg で 187 $\mu$ g、用量 70mg では 178 $\mu$ g、静脈内持続投与後の用量 0.25mg では 31,584 $\mu$ g であった。平均尿中排泄率は経口投与後の用量 35mg で 0.27%、用量 70mg では 0.25%、静脈内投与後では 45.1%であった。これらの尿中排泄率の比から求めた生物学的利用率の幾何平均は、用量 35mg で 0.61% (90%信頼区間 ; 0.47~0.79)、用量 70mg では 0.57% (90%信頼区間 ; 0.44~0.73) であった。生物学的利用率の幾何平均比 (35mg 錠/70mg 錠) は 1.07 (90%信頼区間 ; 0.83~1.39) であり用量間に類似性を認めた。35mg 錠又は 70mg 錠を投与後 0-8、0-24 時間の尿中排泄量は、0-36 時間における累積尿中排泄量のそれぞれ 80%、95% (35mg 投与) 及び 83%、97% (70mg 投与) であり、0-36 時間における累積尿中排泄量の大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。本試験においてアレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。

## 2.7.2.3 全試験を通じての結果の比較と解析

本邦及び海外において実施されたすべての臨床試験において、アレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。

アレンドロネートは吸収されると、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ると考えられる。また、吸収後、骨に分布しないアレンドロネートの大部分は、投与後 8 時間以内に尿中に排泄され、それ以降の排泄は極めて緩やかである [5.4.9]。本邦における C101 試験及び海外における#144 試験ではそれぞれアレンドロネート単回投与後 48 時間及び 36 時間までの尿中排泄量から吸収を評価した。両試験ともに尿中排泄量は投与後 0-8 時間に最も多く、投与後 24 時間以降の排泄量は極めて少なかった。以上のことから C101 試験及び#144 試験においてアレンドロネート単回投与後 48 時間及び 36 時間までの尿中排泄量から吸収を評価したことは妥当と考えられる。C101 試験で 35mg 錠を投与した場合の尿中排泄量 (168 $\mu$ g) と、#144 試験で 70mg 錠を投与した場合の尿中排泄量 (178 $\mu$ g) はほぼ同程度であった。したがって、薬効発現部位に到達するアレンドロネートの量は、日本人及び外国人における投与量の違いに関わらず同程度であると思われる。なお、これらの試験における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高い結果であった。同様の傾向、すなわち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の結果は、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、この結果が考慮された上で、アレンドロネートの骨粗鬆症治療における 1 日 1 回投与製剤の用量は、海外では 10mg であるのに対し本邦では 5mg が承認された。

なお、本邦でも海外でも、それぞれの地域内ではアレンドロネートの尿中排泄率は投与量が違ってもほぼ一定であった。すなわち、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 [5.4.9]。したがって、いずれの地域でも、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。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 回投与と週 1 回投与で同じになると考えられる。

以上より、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。

#### 2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施しなかった。

#### 2.7.2.5 付録

該当資料なし。