

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価試験の位置付け

アレンドロネート週1回投与製剤の臨床的有効性を評価するために実施された試験は、本邦で実施した第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）及び海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）の2試験である。本邦における35mg 週1回投与製剤の承認申請に際しては、退行期骨粗鬆症患者を対象としてアレンドロネート35mg 週1回投与における有効性を5mg 1日1回投与における有効性と比較したC301 試験を有効性評価の最も重要な試験と位置付けた。本邦で実施したC301 試験は、#118 試験とほぼ同様な試験計画で実施されており、C301 試験結果と検証試験として実施された#118 試験とを比較し、有効性における類似性を示すことにより本邦での臨床的有効性の同等性の証明を更に強固にできると考えた。

2.7.3.1.2 背景

本邦で実施されたC301 試験のデザインは、#118 試験を参考に設定した（表2.7.3.1.2）。C301 試験では退行期骨粗鬆症患者を対象にアレンドロネート35mg 週1回投与の有効性と安全性を5mg 1日1回投与の成績と比較した。用量の選択については、本邦における骨粗鬆症治療薬としてのアレンドロネート1日1回投与製剤の承認用量は5mg であることから、週1回投与製剤における用量としては、その薬理学的特性及び日本人を対象とした第Ⅰ相単回投与試験（C101 試験）結果を考慮し、その7倍量に相当する35mg と設定した（2.7.2 臨床薬理試験参照）。本試験は、無作為化、二重盲検、多施設共同比較試験とし、主要評価項目は投与52週後の腰椎（L1-L4）の骨密度（Bone mineral density；以下、BMD）の変化率とした。有効性における同等性の基準は、既に#118 試験でアレンドロネートの週1回投与と1日1回投与の有効性の同等性が証明されていることを考慮して、本試験における腰椎BMD 変化率の2群間の差の点推定値が±1.5%の範囲内に含まれることと事前に設定した。

一方、#118 試験は、閉経後女性における骨粗鬆症患者を対象として、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、無作為化、二重盲検、多施設共同比較試験として実施された。主要評価項目は、投与12ヵ月後の腰椎（L1-L4）のBMD の変化率とし、10mg 1日1回投与群、35mg 週2回投与群及び70mg 週1回投与群を比較した。有効性における同等性の基準は、それぞれ群間の差の90%信頼区間が±1.5%の範囲内であることと事前に設定した。

20 年 月 日に医薬品機構による 相談（医機治発第 号）[5.4.6] を行った。
本相談において、

表 2.7.3.1.2 国内 C301 試験及び海外#118 試験の試験デザインの概略

試験番号	国内 C301 試験	海外#118 試験																					
試験名	アレンドロネート錠 (MK-217/GTH-42W) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 一週 1 回 35mg 投与と 1 日 1 回 5mg 投与との比較	閉経後女性の骨粗鬆症の治療におけるアレンドロネート 70mg 週 1 回投与、35mg 週 2 回投与及び 10mg 1 日 1 回投与の有効性と安全性の比較試験																					
治験デザイン	無作為、二重盲検、多施設共同比較試験	無作為、二重盲検、多施設共同比較、国際共同試験																					
試験目的	退行期骨粗鬆症患者を対象に、アレンドロネート 35mg を週 1 回 52 週間経口投与した際の有効性及び安全性を、1 日 1 回 5mg を経口投与した際のそれと二重盲検法により比較検討する。主要評価項目は腰椎の BMD 変化率とし、海外での臨床試験成績との類似性について検討する。	閉経後女性の骨粗鬆症患者において、アレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与と 10mg 1 日 1 回投与による 1 年間の治療効果を、腰椎の BMD の変化率より比較する。 閉経後女性の骨粗鬆症患者において、アレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与と 10mg 1 日 1 回投与の 1 年間の安全性及び忍容性を評価する。																					
目標症例数	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ALN 5mg</th> <th>ALN 35mg</th> </tr> <tr> <th>総数</th> <th>1 日 1 回</th> <th>週 1 回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>300</td> <td>150</td> <td>150</td> </tr> </tbody> </table>	ALN 5mg		ALN 35mg	総数	1 日 1 回	週 1 回	300	150	150	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ALN 10mg</th> <th>ALN 35mg</th> <th>ALN 70mg</th> </tr> <tr> <th>総数</th> <th>1 日 1 回</th> <th>週 2 回</th> <th>週 1 回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1200</td> <td>350</td> <td>350</td> <td>500</td> </tr> </tbody> </table>	ALN 10mg		ALN 35mg	ALN 70mg	総数	1 日 1 回	週 2 回	週 1 回	1200	350	350	500
ALN 5mg		ALN 35mg																					
総数	1 日 1 回	週 1 回																					
300	150	150																					
ALN 10mg		ALN 35mg	ALN 70mg																				
総数	1 日 1 回	週 2 回	週 1 回																				
1200	350	350	500																				
診断・組入れ基準	<p>観察期開始時に下記の条件をすべて満たす退行期骨粗鬆症患者を対象とする。</p> <p>(1) 年齢 43～90 歳の男女。女性の場合は、閉経後 2 年以上を経過した患者</p> <p>(2) 歩行可能な外来患者</p> <p>(3) Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) 法に適した脊椎構造を有し、観察期開始時の腰椎 X 線写真で L1-L4 のうち 3 個以上の椎骨に骨折所見を認めない患者</p> <p>(4) 観察期開始時において 腰椎 BMD (L2-L4) が YAM (若年成人平均値) の 70% 未満の患者又は観察期開始時の腰椎 BMD (L2-L4) が YAM の 80% 未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者 ただし、男性の場合は、大腿骨 (Total) の BMD が YAM (若年成人平均値) の 70% 未満であれば組み入れ可とする。</p> <p>DXA 法における腰椎 (L2-L4)、大腿骨 (Total) 骨密度 (単位: g/cm²)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">DXA 機種</th> <th colspan="2">腰椎 (L2-L4)</th> <th>大腿骨 (Total) *</th> </tr> <tr> <th>YAM の 70% 値</th> <th>YAM の 80% 値</th> <th>YAM の 70% 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>QDR</td> <td>0.708</td> <td>0.809</td> <td>0.672</td> </tr> <tr> <td>DPX</td> <td>0.834</td> <td>0.954</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>*男性の場合</p> <p>(5) 本治験の方法について理解し、観察期開始前に本人からの自由意思により、文書による治験参加の同意が得られた患者</p>	DXA 機種	腰椎 (L2-L4)		大腿骨 (Total) *	YAM の 70% 値	YAM の 80% 値	YAM の 70% 値	QDR	0.708	0.809	0.672	DPX	0.834	0.954	—	<p>(1) 患者は、閉経後女性で (過去 2 年間に月経歴がないことを指標として診断)、最初のスクリーニング来院の日付で 40～90 歳である。</p> <p>(2) 患者は、病歴、身体検査、及びスクリーニング臨床検査において、良好な一般的健康状態である。</p> <p>(3) 患者は、腰椎の Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) 法に適した脊椎構造を有し、ベースライン脊椎 X 線写真で L1-L4 部分に少なくとも 3 個の椎骨に椎骨骨折の所見がない。椎骨骨折の所見が決定的ではない X 線写真は、判定のため中央の放射線医に送る。正確な骨密度メトリーに適用していない骨構造を生じるような高度の側弯症、骨外傷、変形性関節疾患、及び整形外科手術後遺症が腰椎に存在してはならない。</p> <p>(4) 患者は下記の条件を満たさなければならない： 単位 g/cm² の腰椎 BMD (Hologic 社製[L1-L4]) が 0.772 以下； Lunar 社製[L1-L4] が 0.880 以下) 又は大腿骨頸部 BMD (Hologic が 0.572 以下、Lunar が 0.680 以下)。これらの値は、正常な閉経前女性の平均値の 2.5SD 以下の BMD T スコアに相当する。あるいは脊椎又は股関節の骨粗鬆症による骨折の既往歴がある。適格性が一般的な椎骨骨折だけにに基づいている患者は無作為割付け前に中央放射線医によって骨折が確認されなければならない。</p> <p>(5) 患者が自発的に治験参加に同意し、本治験に含まれる手順 (特にやや複雑な用法) 及び危険性を理解し、インフォームド・コンセント文書に署名している。</p>						
DXA 機種	腰椎 (L2-L4)		大腿骨 (Total) *																				
	YAM の 70% 値	YAM の 80% 値	YAM の 70% 値																				
QDR	0.708	0.809	0.672																				
DPX	0.834	0.954	—																				
有効性の評価項目	<p>主要評価項目: 投与 52 週後の腰椎 (L1-L4) の BMD の変化率</p> <p>副次評価項目:</p> <p>(1) 12、24 週の腰椎 (L1-L4) の BMD の変化率</p> <p>(2) 12、24、52 週の大腿骨 (Total) の BMD の変化率</p> <p>(3) 4、12、24、52 週の骨代謝マーカー (DPD、NTx、BAP) の変化率</p>	<p>主要評価項目: 投与 1 年後の腰椎 (L1-L4) の BMD の変化率</p> <p>大腿骨 (Total)、大腿骨頸部、大腿骨転子部及び全身骨の BMD のベースラインから 1 年後の% 変化率、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) のベースラインから 1 年後の% 変化率</p>																					

ALN: アレンドロネート

2.7 臨床概要

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.1 に、有効性試験の結果を表 2.7.3.2 に示す(2.7.3.6 付録参照)。

2.7.3.2.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (G301 試験) [5.3.5.1.1]

退行期骨粗鬆症患者を対象に、アレンドロネート 35mg を週 1 回 52 週間経口投与した際の有効性及び安全性を、5mg を 1 日 1 回経口投与した際の成績と二重盲検法により比較検討した。主要評価項目は、投与 52 週後の腰椎 (L1-L4) BMD の変化率とし、海外での臨床試験成績との類似性についても検討した。本試験における治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per-Protocol Set ; 以下 PPS) 解析採用例は 297 例 (5mg 1 日 1 回投与群 150 例、35mg 週 1 回投与群 147 例) であった。アレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群の腰椎 (L1-L4) BMD 変化率の最小二乗平均値は、投与 52 週後において、それぞれ 5.76% 及び 6.35% であり、いずれも BMD を有意に増加させた (ともに $p < 0.001$)。また、2 投与方法における BMD 変化率の最小二乗平均の差は 0.58% であり、同等性の基準として事前に定義した $\pm 1.5\%$ の範囲内であった。また、2 群間の差の 95% 信頼区間は、 $-0.31 \sim 1.48$ であった。したがって、5mg 1 日 1 回投与と 35mg 週 1 回投与における腰椎 BMD の増加効果は同等であると判断された。

腰椎 (L1-L4) における BMD 変化率の経時推移を図 2.7.3.2.1 #1 に示す。35mg 週 1 回投与群の腰椎 (L1-L4) BMD 変化率の推移は、5mg 1 日 1 回投与群のそれとほぼ同程度であった。

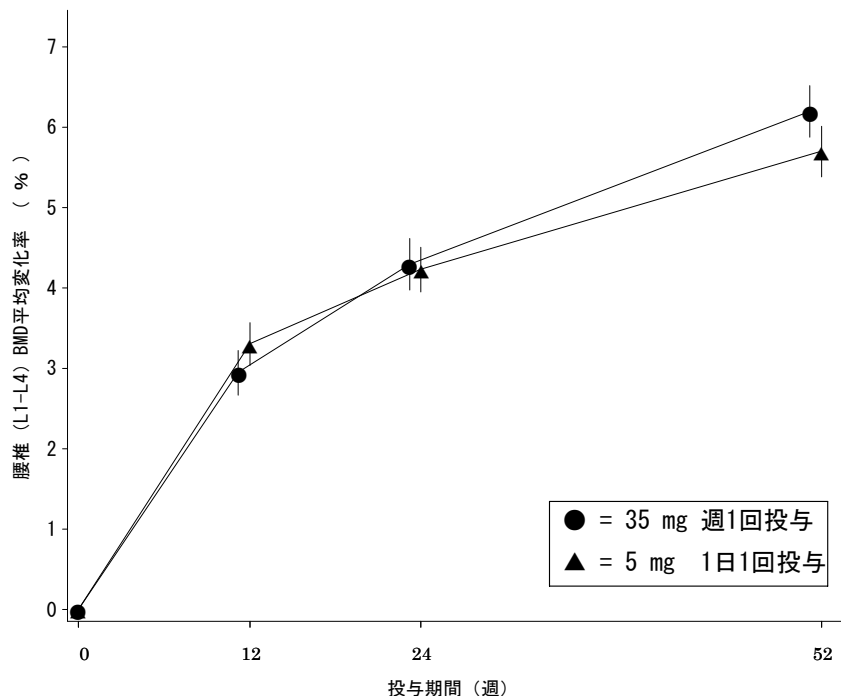


図 2.7.3.2.1 #1 腰椎 (L1-L4) BMD における平均変化率の経時推移 (平均値 \pm 標準誤差) (PPS 解析)

また、大腿骨 (Total) 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 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群の投与 52 週後において、それぞれ 2.81% 及び 2.96% といずれも BMD の有意な増加が認められた (ともに $p < 0.001$)。その効果は両群間でほぼ同程度であり、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与群は、5mg 1 日 1 回経口投与群と同様に大腿骨 (Total) BMD を増加させたことが明らかとなった。大腿骨 (Total) BMD における変化率の経時推移を図 2.7.3.2.1 #2 に示す。35mg 週 1 回投与群の大腿骨 (Total) BMD 変化率の推移は、5mg 1 日 1 回投与群のそれとほぼ同程度であった。

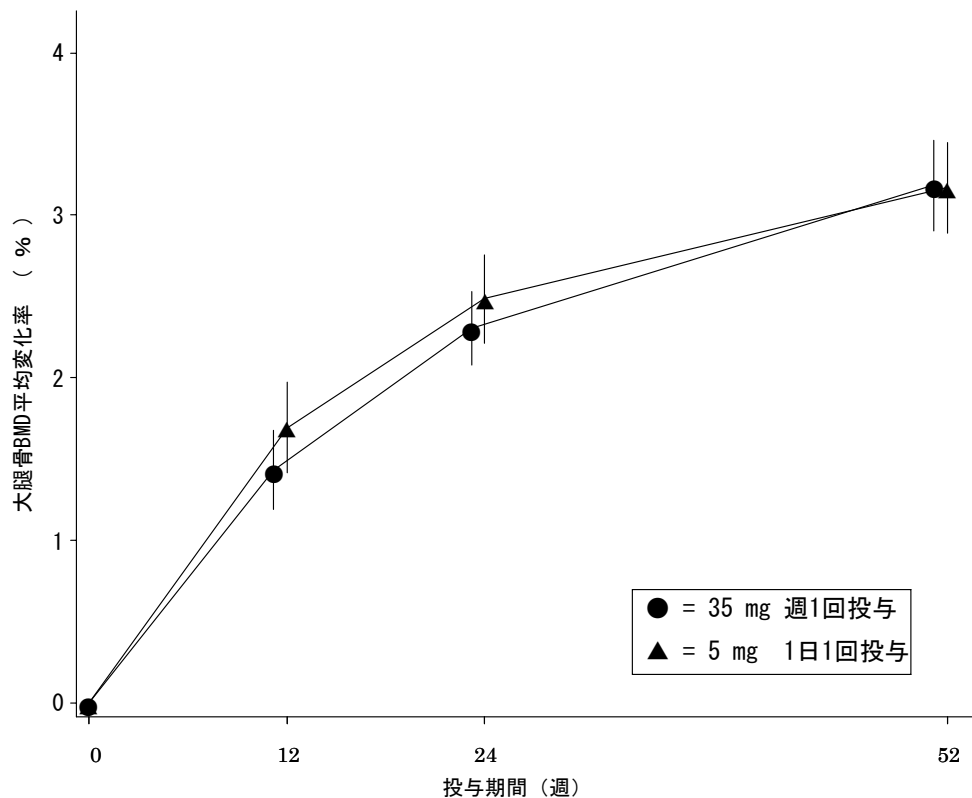


図 2.7.3.2.1 #2 大腿骨 (Total) BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PPS 解析)

尿中デオキシピリジノリン (以下、DPD) に対するアレンドロネートの低下作用は、いずれの投与方法においても同様に投与後最初の測定点である投与 4 週後より認められ、52 週間の投与期間を通じて維持された。また、DPD は両群とも、いずれの時点においても投与開始時に比べて有意に低下した ($p < 0.001$; 図 2.7.3.2.1 #3)。投与 52 週時における投与開始時からの幾何平均変化率 (幾何平均-標準誤差、幾何平均+標準誤差) は、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群においてそれぞれ -42.0% (-43.9, -40.1) 及び -44.9% (-46.7, -43.1) であった ($p < 0.001$)。骨吸収マーカーである DPD の低下作用において 35mg 週 1 回投与群は 5mg 1 日 1 回投与群と同程度であった。

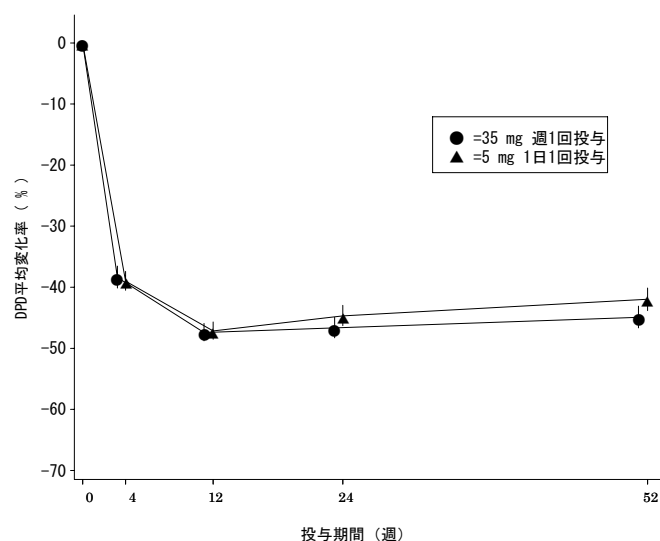


図 2.7.3.2.1 #3 DPD の平均変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（PPS 解析）

尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、NTx）に対するアレンドロネートによる低下作用は、いずれの投与方法においても同様に投与後最初の測定点である投与 4 週後より認められ、52 週間の投与期間を通じて維持された。また、NTx は両群とも、いずれの時点においても投与開始時に比べて有意に低下した ($p < 0.001$; 図 2.7.3.2.1 #4)。投与 52 週時の幾何平均変化率は、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群においてそれぞれ-49.2% (-51.0、-47.3) 及び-51.5% (-53.5、-49.4) であった ($p < 0.001$)。骨吸収マーカーである NTx の低下作用において 35mg 週 1 回投与群は 5mg 1 日 1 回投与群と同程度であった。

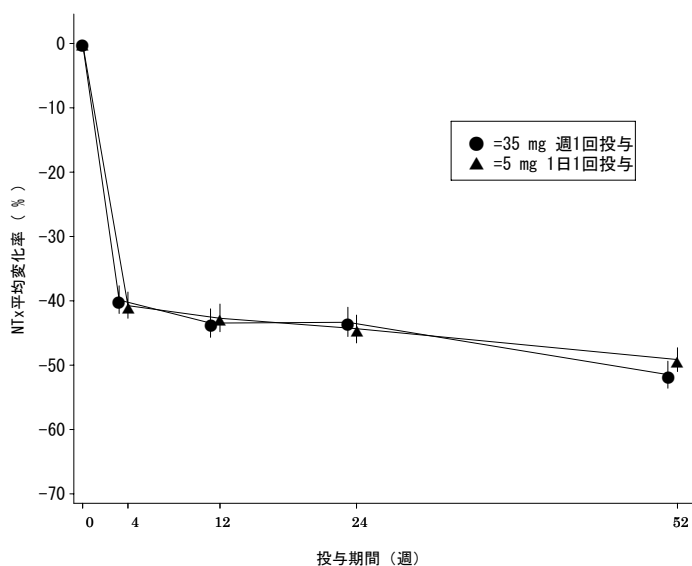


図 2.7.3.2.1 #4 NTx の平均変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（PPS 解析）

血清中骨型アルカリホスファターゼ（以下、BAP）に対するアレンドロネートの低下作用は、投与4週ごろから徐々に効果を示し、52週間の投与期間を通じて維持された。また、BAPは両群とも、いずれの時点においても投与開始時に比べて有意に低下した（ $p \leq 0.017$ ；図2.7.3.2.1 #5）。投与開始時から投与52週時の幾何平均変化率は、5mg 1日1回投与群及び35mg 週1回投与群においてそれぞれ-50.3%（-51.5、-49.0）及び-52.1%（-53.2、-50.9）であった（ $p < 0.001$ ）。骨形成マーカーであるBAPの低下作用は、骨吸収マーカー（DPD、NTx）と同様に35mg 週1回投与群は5mg 1日1回投与群と同程度であった。

これら骨代謝マーカー（DPD、NTx、BAP）に関する結果から5mg 1日1回投与、35mg 週1回投与それぞれにおいて骨代謝抑制作用が認められ、その効果における両群間の差は認められなかった。

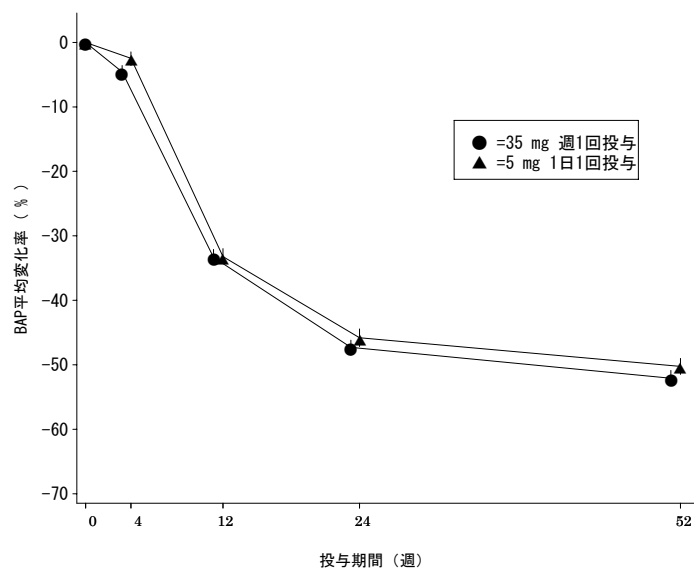


図 2.7.3.2.1 #5 BAP の平均変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（PPS 解析）

2.7.3.2.2 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験） [5.3.5.1.2]

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を二重盲検法により比較検討した。主要評価項目は、投与 1 年後の腰椎（L1-L4）BMD の投与前値からの変化率とした。治験実施計画書違反例（非遵守）を含めた完全例解析集団は 1086 例（10mg 1 日 1 回投与群 330 例、35mg 週 2 回投与群 316 例、70mg 週 1 回投与群 440 例）であった。アレンドロネート 10mg の 1 日 1 回投与、35mg の週 2 回投与及び 70mg の週 1 回投与は、腰椎（L1-L4）の BMD を 12 ヶ月投与において平均でそれぞれ 5.39%、5.24%及び 5.08%増加させた（最小二乗平均）。腰椎の BMD 増加における 10mg 1 日 1 回投与群と 70mg 週 1 回投与群の差 [90%信頼区間] は-0.31% [-0.70, 0.09]、10mg 1 日 1 回投与群と 35mg 週 2 回投与群の差は-0.14% [-0.57, 0.28] であり、いずれの信頼区間も同等性の基準（±1.5%）内であり、同等であることが立証された（図 2.7.3.2.2 #1）。また、投与 12 ヶ月後における大腿骨(Total)、大腿骨頸部、大腿骨転子部及び全身骨の BMD について、いずれの投与群においても投与前値に対して統計学的に有意に増加させた（図 2.7.3.2.2 #2~#5）。

骨代謝マーカーである NTx に対するアレンドロネートの低下作用は、12 ヶ月間の投与期間を通じて維持され、3 つの投与群のすべてが、NTx の平均値を閉経前の基準範囲のレベルにまで低下させた。ベースライン値から 12 ヶ月後の平均変化率は、10 mg 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-63.6%、-59.5%及び-55.8%であった（図 2.7.3.2.2 #6）。血清骨型アルカリホスファターゼ（以下、BSAP）に対するアレンドロネートの低下作用も 12 ヶ月の投与期間を通じて維持され、ベースラインから 12 ヶ月後の BSAP の平均変化率は、10 mg 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-45.0%、-43.5%及び-41.2%であった（図 2.7.3.2.2 #7）。

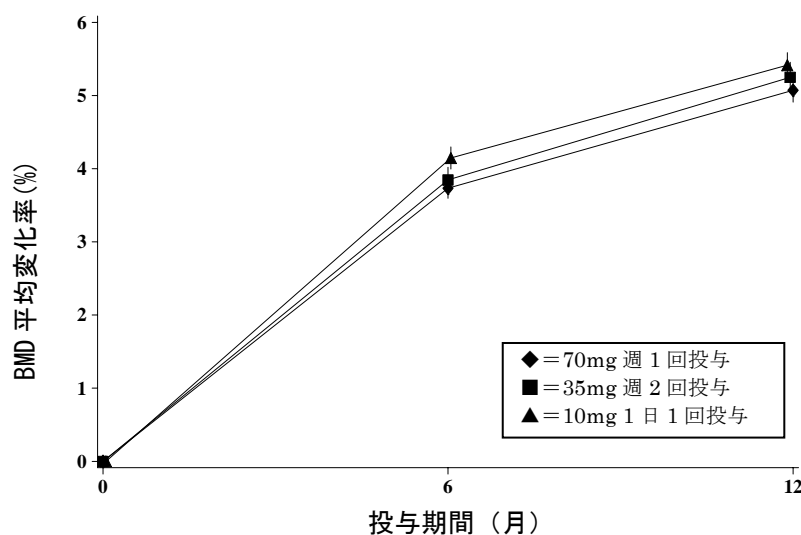


図 2.7.3.2.2 #1 腰椎（L1-L4）BMD における平均変化率の経時推移（平均値±標準誤差）
（完全例解析）

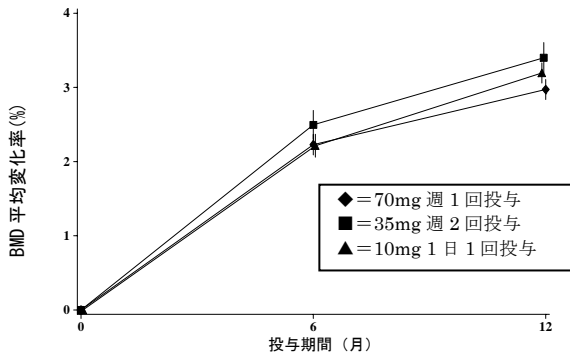


図 2.7.3.2.2 #2 大腿骨 (Total) BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)

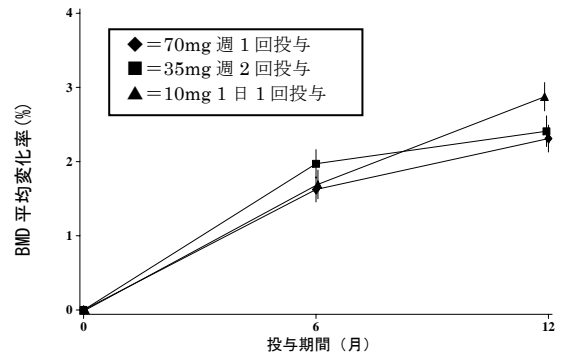


図 2.7.3.2.2 #3 大腿骨頸部 BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)

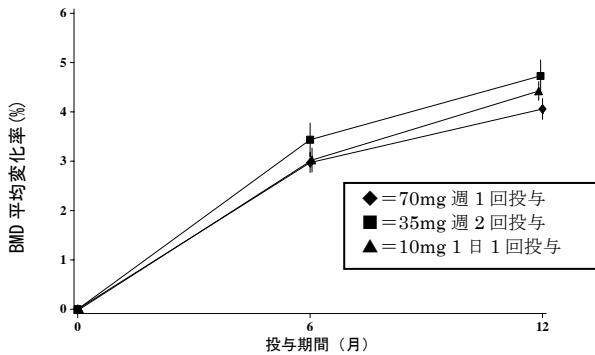


図 2.7.3.2.2 #4 大腿骨転子部 BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)

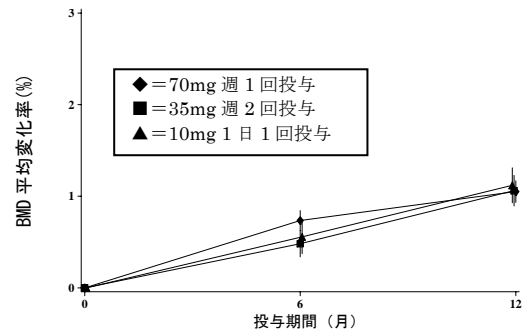


図 2.7.3.2.2 #5 全身骨 BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)

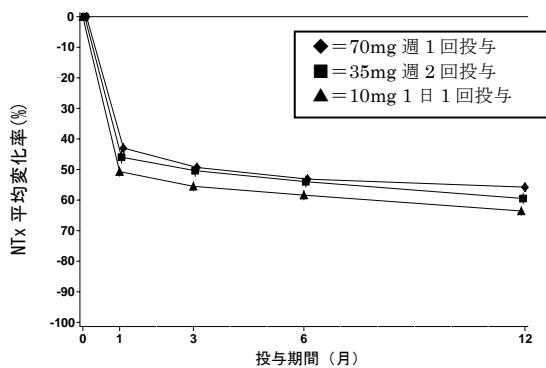


図 2.7.3.2.2 #6 NTx の平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PP 解析)

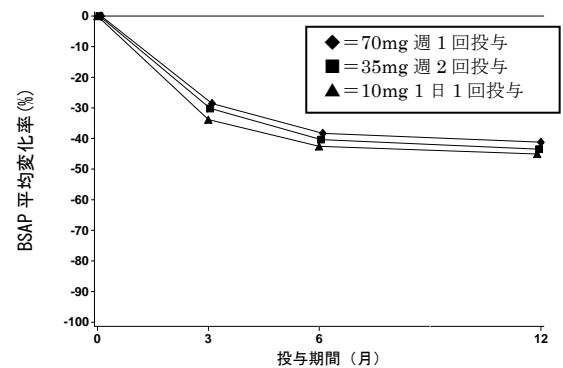


図 2.7.3.2.2 #7 BSAP の平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PP 解析)

2.7 臨床概要

以上の結果から、投与1年後において70mg 週1回投与及び35mg 週2回投与による腰椎のBMDの変化率は、10mg 1日1回投与と比較して事前に定義した同等性の基準を満たしたことから、3つの投与方法における有効性は同等であると結論づけた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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。

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内 C301 試験では、人口統計学的変数である性別、年齢、身長、体重及び BMI、PTH 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。更に、データの性質に応じて、t 検定、Fisher の直接確率法等により分布の不均一性を調べた。その結果、分布に不均一性は認められなかった。海外#118 試験でも、人口統計学的変数について、投与群ごとに症例分布を示すための分割表を作成し、連続値に関して要約統計量を算出した。その結果、分布に不均一性は認められなかった。

また、国内 C301 試験及び海外#118 試験における患者集団の年齢、身長、体重、BMI、腰椎 BMD 及び大腿骨 (Total) BMD について要約統計量を表 2.7.3.3.1 #1~#3 に示す。

表 2.7.3.3.1 #1 国内 C301 試験における人口統計学的変数及び有効性評価項目の基準値
(完全例解析) (その1)

項目	症例数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
年齢 (歳)					
全例	275	66.6	6.8	66.0	45 ~ 85
5 mg 1日1回投与	131	67.2	6.8	66.0	53 ~ 85
35 mg 週1回投与	144	66.0	6.8	65.0	45 ~ 84
身長 (cm)					
全例	275	149.5	5.8	149.6	132.0 ~ 163.7
5 mg 1日1回投与	131	149.3	6.5	149.5	132.5 ~ 163.7
35 mg 週1回投与	144	149.7	5.2	150.0	132.0 ~ 161.5
体重 (kg)					
全例	275	48.8	6.6	48.5	29.2 ~ 64.7
5 mg 1日1回投与	131	48.4	5.9	48.0	33.0 ~ 64.7
35 mg 週1回投与	144	49.2	7.1	48.8	29.2 ~ 64.4
BMI (kg/m ²)					
全例	275	21.9	2.8	21.8	14.1 ~ 29.3
5 mg 1日1回投与	131	21.8	2.6	21.5	16.0 ~ 28.7
35 mg 週1回投与	144	22.0	2.9	21.9	14.1 ~ 29.3

表 2.7.3.3.1 #1 国内 C301 試験における人口統計学的変数及び有効性評価項目の基準値
(完全例解析) (その 2)

項目	症例数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
腰椎 BMD* (g/cm ²)					
全例	275	0.62	0.06	0.63	0.38 ~ 0.76
5 mg 1 日 1 回投与	131	0.62	0.06	0.63	0.44 ~ 0.76
35 mg 週 1 回投与	144	0.62	0.06	0.63	0.38 ~ 0.76
大腿骨 (Total) BMD* (g/cm ²)					
全例	275	0.65	0.09	0.66	0.43 ~ 0.94
5 mg 1 日 1 回投与	131	0.66	0.08	0.66	0.46 ~ 0.90
35 mg 週 1 回投与	144	0.65	0.09	0.66	0.43 ~ 0.94

* BMD 測定は全て Hologic で行った。

表 2.7.3.3.1 #2 海外#118 試験における人口統計学的変数 (完全例解析)

項目	症例数	平均	標準偏差	中央値	範囲
年齢 (歳)					
全例	1086	66.4	8.3	67.0	44.0 ~ 95.0
10 mg 1 日 1 回投与	330	66.4	8.2	67.0	45.0 ~ 90.0
70 mg 週 1 回投与	440	66.4	8.5	67.0	44.0 ~ 95.0
身長 (mm)					
全例	1055	1592.0	62.6	1589.5	1395.5 ~ 1895.5
10 mg 1 日 1 回投与	320	1588.1	60.7	1582.0	1450.0 ~ 1782.8
70 mg 週 1 回投与	429	1598.7	62.8	1597.0	1395.5 ~ 1895.5
体重 (kg)					
全例	1085	62.4	9.9	61.0	39.7 ~ 106.5
10 mg 1 日 1 回投与	329	61.8	9.2	60.6	42.5 ~ 93.1
70 mg 週 1 回投与	440	62.6	9.9	61.0	40.5 ~ 106.5
BMI (kg/m ²)					
全例	1055	24.7	3.8	24.2	16.0 ~ 42.4
10 mg 1 日 1 回投与	320	24.5	3.6	24.1	16.7 ~ 35.8
70 mg 週 1 回投与	429	24.6	3.8	24.0	16.0 ~ 42.4

表 2.7.3.3.1 #3 海外#118 試験における有効性評価項目の基準値 (完全例解析)

機種	投与群	症例数	平均	標準偏差	中央値	範囲
腰椎 BMD (g/cm ²)						
Hologic	全例	848	0.74	0.10	0.73	0.47 ~ 1.28
	10 mg 1 日 1 回投与	258	0.74	0.10	0.74	0.48 ~ 1.28
	70 mg 週 1 回投与	338	0.73	0.10	0.73	0.47 ~ 1.22
Lunar	全例	238	0.84	0.11	0.84	0.49 ~ 1.18
	10 mg 1 日 1 回投与	72	0.83	0.10	0.83	0.53 ~ 1.16
	70 mg 週 1 回投与	102	0.85	0.12	0.85	0.49 ~ 1.18
大腿骨 (Total) BMD (g/cm ²)						
Hologic	全例	847	0.69	0.09	0.68	0.24 ~ 0.97
	10 mg 1 日 1 回投与	258	0.69	0.09	0.68	0.46 ~ 0.94
	70 mg 週 1 回投与	338	0.70	0.09	0.69	0.24 ~ 0.92
Lunar	全例	236	0.75	0.11	0.74	0.51 ~ 1.11
	10 mg 1 日 1 回投与	71	0.75	0.11	0.73	0.52 ~ 1.10
	70 mg 週 1 回投与	101	0.75	0.10	0.74	0.56 ~ 1.11

2.7.3.3.2 有効性試験成績の比較検討

国内 C301 試験及び海外#118 試験における有効性成績の比較では、週 1 回投与群と 1 日 1 回投与群との腰椎 BMD 変化率の差について検討した。国内 C301 試験での 2 群の差の 90%信頼区間 [-0.33, 1.07] と#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 試験における週 1 回投与と 1 日 1 回投与の腰椎 (L1-L4) の骨密度 (BMD) 変化率の差 (-0.35) に±2.5%とした範囲) に含まれた (図 2.7.3.3.2 #1)。以上より、国内 C301 試験と海外#118 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。

なお、「骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン」[5.4.19] において「骨量測定の精度 (C.V.) は 1~1.5%前後であり、少なくとも 3%以上の変化がないと有意とはいいがたい」と記述されており、骨量評価において意味のある差は 3%であり、 Δ をそれよりも小さな±2.5%と設定したことは類似性の基準として妥当であると考えられた (表 2.7.6.3.1 #1 参照)。

更に、副次的に週 1 回投与群と 1 日 1 回投与群との差の分布を 2 試験間で求め、その確率密度関数の重なる部分 (OVL ; 重なり係数) を算出した。OVL は 2 つの分布の中心位置 (平均値) のみの類似性を評価するものではなく、分布そのものの類似性を評価する統計量で、判別分析における誤判別率と OVL の定義式は同一である。誤判別率が大きい場合は、2 群の判別がしばしば失敗することを意味していることから、2 群の分布の区別がつかず、類似していることを示すと考えられ、OVL を用いて類似性評価を行うことは妥当と考えた (表 2.7.6.3.1 #1 参照)。OVL による類似性の検討結果を表 2.7.3.3.2 #2 に示す。国内 C301 試験及び海外#118 試験における投与 52 週後の腰椎の BMD の変化率の OVL は、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。

国内C301試験における腰椎BMDの平均変化率の推移の比較を図2.7.3.3.2 #3 aに、海外#118試験における腰椎BMDの平均変化率の推移の比較を図2.7.3.3.2 #3 bに示す。国内C301試験における1日1回投与群、週1回投与群と海外#118試験における1日1回投与群、週1回投与群の経時推移は類似していると考えられた。

以上のことから、国内 C301 試験と海外#118 試験の比較において、海外における週 1 回投与と 1 日 1 回投与との腰椎 BMD 変化率の差と本邦における週 1 回投与と 1 日 1 回投与との腰椎 BMD 変化率の差について類似性が認められた。

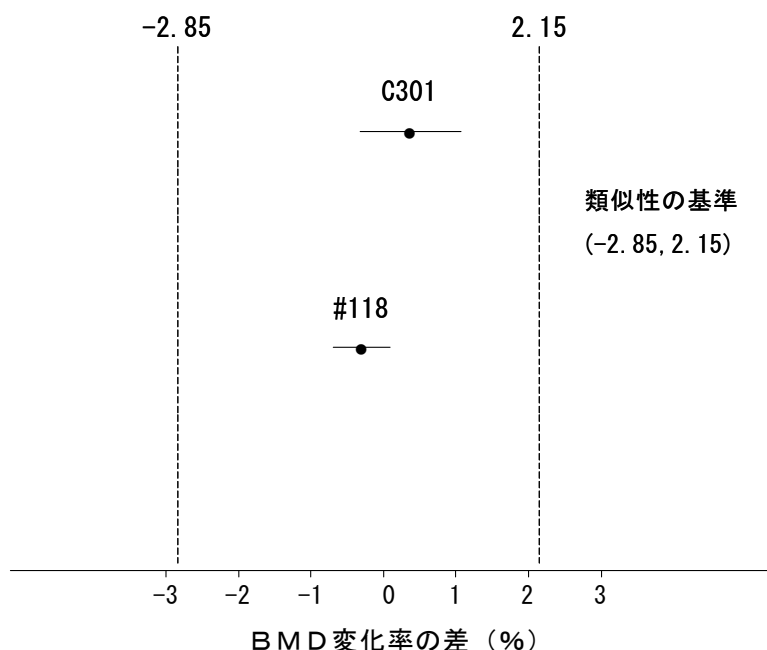


図 2.7.3.3.2 #1 投与 12 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率における群間差と 90%信頼区間 (完全例解析)

表 2.7.3.3.2 #2 投与 12 ヶ月の腰椎 BMD 変化率における週 1 回投与群と 1 日 1 回投与群の差の分布に関する 2 試験間の OVL (完全例解析)

	症例数	平均	標準 偏差	OVL*	
				点推定値	95% 信頼区間
C301 試験				92.7	(90.9, 94.5)
5mg 1 日 1 回	131	5.82	3.34		
35mg 週 1 回	144	6.17	3.48		
差**		0.35	3.41		
#118 試験					
10mg 1 日 1 回	330	5.42	3.10		
70mg 週 1 回	440	5.07	3.38		
差**		-0.34***	3.26		

* OVLの算出のために、各群から4,000症例を復元抽出し、各組について差を計算することで、各試験における差の分布を構成した。

** 1日1回投与と週1回投与との差

*** 海外臨床試験(#118)の投与52週における腰椎BMD変化率の差は-0.34であった。これは類似性の基準として用いた-0.35と異なっている。#118試験の総括報告書から腰椎BMD変化率は、5.07% (70mg週1回)と5.42% (10mg1日1回)であり、-0.35は丸められたこれらの値の引き算によって得られた。開鍵後、生データを使って、差を再計算したところ-0.34が得られた。実際の値-0.34と類似性の基準で用いられた-0.35の差異は、丸めの誤差によるものであった。

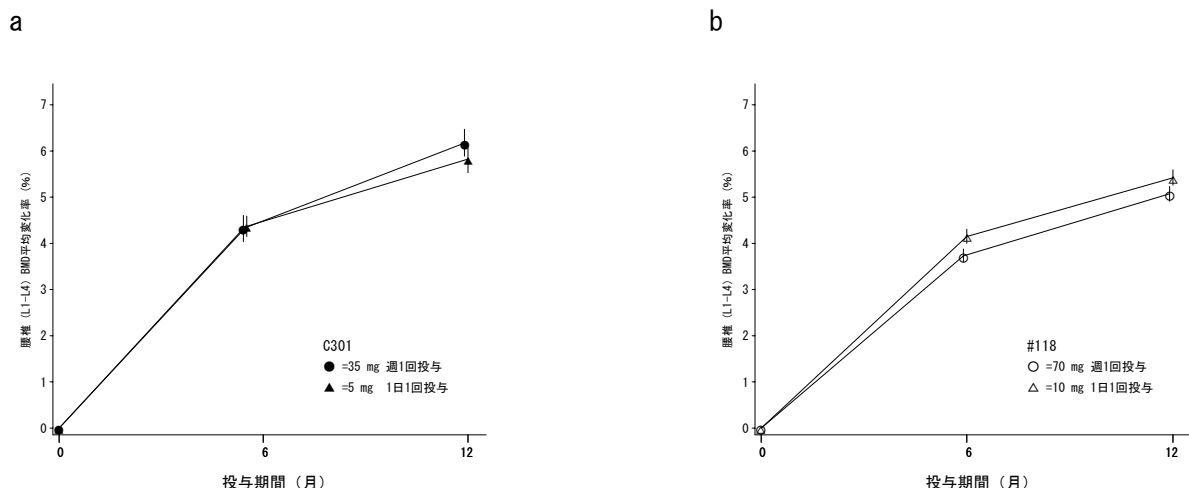


図 2.7.3.3.2 #3 国内 C301 試験 (a) 及び海外#118 試験 (b) における腰椎 (L1-L4) BMD の平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内 C301 試験における腰椎 BMD の変化率について、部分集団解析を実施した (PPS 解析)。その結果、投与 52 週後の腰椎 BMD の変化率は、年齢、椎体骨折の有無及び BMD の投与前値に関係なく、投与群間で同様であった (表 2.7.3.3.3 #1)。いずれの変数においても、投与群と部分集団との有意な交互作用は認められなかった。

同様に、海外#118 試験についても、特定の患者部分集団における治療効果を評価するため投与 12 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率について、部分集団解析を行った (完全例解析)。その結果を表 2.7.3.3.3 #2 に示す。検討したすべての変数において有意な交互作用はなく、腰椎 BMD 増加効果が部分集団間で一貫していた (表 2.7.6.4.4 #14)。

表 2.7.3.3.3 #1 国内 C301 試験における投与 52 週後の腰椎 BMD 変化率の部分集団解析 (PPS 解析)

	5mg 1 日 1 回投与				35mg 週 1 回投与				p 値*
	症例数	平均	標準誤差	95% 信頼区間	症例数	平均	標準誤差	95% 信頼区間	
年齢									
65 歳未満	49	5.40	0.45	(4.50, 6.30)	57	5.76	0.44	(4.88, 6.64)	0.746
65 歳以上	84	5.87	0.42	(5.03, 6.71)	74	6.53	0.45	(5.63, 7.42)	
投与前の椎体骨折									
有	38	6.39	0.72	(4.92, 7.85)	35	6.55	0.63	(5.26, 7.84)	0.633
無	95	5.42	0.33	(4.77, 6.07)	96	6.06	0.37	(5.33, 6.79)	
BMD 投与前値									
中央値未満	73	6.29	0.45	(5.39, 7.19)	59	6.80	0.51	(5.78, 7.82)	0.807
中央値以上	60	4.97	0.41	(4.16, 5.79)	72	5.70	0.39	(4.91, 6.48)	

* サブグループと効果の交互作用 (ANOVA)

表 2.7.3.3.3 #2 海外#118 試験における 12 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率の部分集団解析
(完全例解析)

	ALN 10 mg 1 日 1 回			ALN 70 mg 週 1 回		
	症例数	平均	標準誤差	症例数	平均	標準誤差
年齢 (0.620)* ¹						
65 歳未満	137	5.65	(0.26)	180	4.99	(0.25)
65 歳以上	193	5.25	(0.22)	260	5.13	(0.21)
椎骨骨折(0.490)* ¹						
無	283	5.51	(0.18)	361	5.17	(0.18)
有	47	4.83	(0.50)	79	4.64	(0.36)
腰椎 BMD のベースライン値 (0.888) * ¹						
Hologic						
中央値未満* ²	119	5.81	(0.28)	180	5.47	(0.25)
中央値以上	139	4.91	(0.25)	158	4.66	(0.21)
Lunar						
中央値未満* ²	40	6.40	(0.61)	47	5.77	(0.78)
中央値以上	32	4.89	(0.49)	55	4.35	(0.39)
* ¹ 部分集団における治療群間の交互作用の p 値						
* ² 中央値: Hologic Lunar						
0.735 g/cm ² 0.840 g/cm ²						
ALN : アレンドロネート						

2.7.3.3.4 国内 C301 試験と海外#118 試験における有効性評価の結論

本邦におけるアレンドロネート 35mg 週 1 回投与群の有効性は、5mg 1 日 1 回投与群と同等であり、また海外で行われた試験結果と類似した BMD 増加作用を示すことが明らかとなった。国内 C301 試験において海外#118 試験と類似の成績が得られたことにより、本邦での同等性が補強されたと考えられた。以上より、本邦におけるアレンドロネート 35mg 週 1 回投与製剤は、5mg 1 日 1 回投与製剤と同様に骨粗鬆症治療薬として臨床的に十分な有効性を持つ薬剤であると考えられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

体内に吸収されたアレンドロネートは、その約 50%が速やかに尿中に排泄され、残りの約 50%が骨に分布する独特の体内動態を有する。すなわち、アレンドロネートの体内動態及び骨リモデリング理論から、高用量を週 1 回投与しても低用量を 1 日 1 回投与しても、1 週間あたりの累積投与量が同じであれば骨への曝露量は等しいと考えられる。すなわち 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、1 日 1 回投与と同等の有効性が得られると予想される。

2.7.2 臨床薬理試験で述べたように、本邦で実施した C101 試験の結果から、35mg 製剤における尿中排泄量は既承認の 5mg 製剤の約 7 倍であり、実質上 35mg 製剤では約 7 倍の量が吸収されていることが示唆された。35mg 錠を単回経口投与したときの尿中排泄率は、本邦における既承認用量であるアレンドロネート 5mg 錠の尿中排泄率とほぼ同程度の結果を得た。このことはアレンドロネートが投与量に依存して骨表面に分布することを示唆し、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、1 日 1 回投与と同等の有効性が得られることを示唆するものと考えられた。

#118 試験では、12 ヶ月後におけるアレンドロネート 10mg 1 日 1 回投与と、その 7 倍量に相当する 70mg 週 1 回投与で腰椎 BMD 変化率は同等であることが立証されている。その後海外においては、アレンドロネート 10mg 1 日 1 回投与の用法に加えて、70mg 週 1 回投与が、2006 年 1 月現在、欧米ほか世界 80 ヶ国以上で承認され、実際の臨床現場においてその有用性が確認されている。C301 試験では、52 週後の腰椎 BMD 変化率はアレンドロネート 35mg 週 1 回投与群と 5mg 1 日 1 回投与群で統計学的に同等であった。この結果を#118 試験と比較すると、有効性に関しては、2 試験における 90%信頼区間が類似していた。更に、腰椎 BMD 変化率の経時推移も同様であった。また副次的解析である OVL（重なり係数）の統計手法において高い類似性が示された。

以上のことから、本邦におけるアレンドロネート 35mg 週 1 回投与は、既に承認されている 5mg 1 日 1 回投与と同等の有効性を有すると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

アレンドロネートの効果の持続、耐薬性については、1 日 1 回投与製剤の開発時に行われた骨折試験の継続試験（A303 試験）の 3 年間の結果を示し概説する。

海外で実施された臨床試験成績では、1 日 1 回投与におけるアレンドロネートによる骨量増加作用は 7 年間の長期にわたって持続することが確認されている[5.4.22]。更に近年、アレンドロネート 10 年間投与による骨量増加作用について報告され、その持続的な骨量増加効果が確認されており[5.4.23]、少なくとも 10 年間の投与において本薬に耐薬性はないと考えられた。

一方、C301 試験において、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与は少なくとも 1 年間にわたり、骨量増加作用を示すことが確認された。また、本邦における 2 年間のアレンドロネート 5mg 錠第Ⅲ相二重盲検比較治験（骨折発生頻度）の延長試験として 1 年間の骨折試験（A303 試験）が実施されたが、その結果、3 年間にわたるアレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与は、対照薬（アルファカルシドール）に比較して腰椎（L2-L4）の骨量を増加させ、脊椎骨折発生を持続的に抑制することが確認された。脊椎骨折発生頻度はアレンドロネート群で 7.8%（7/90 例）、アルファカルシドール 18.8%（15/80 例）でアレンドロネート 5.0mg 群の骨折発生頻度は有意に低値であった（relative risk : RR, 0.42、95%CI, 0.18~0.97）[5.4.24]。したがって、アレンドロネートは、本邦においても長期にわたって効果の持続が認められ、耐薬性はないと考えられた。

以上のことから、アレンドロネート週 1 回投与は、1 日 1 回投与と同一の薬剤であり同一の作用機序であることから、アレンドロネート週 1 回投与製剤の効果の持続、耐薬性に関しても、1 日 1 回投与時と同様に本薬の有効性において危惧される問題はないと考えられる。

2.7.3.6 付録

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.1 に、有効性試験の結果を表 2.7.3.2 に示す。

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路 投与方法	試験の目的	登録時/完了時 の群別被験者数	試験 期間	男性/女性* 年齢の中央値* (範囲)	診断 選択基準	主たるエン ドポイント
C301	35 施設 36 診療科 他	20 年 月 20 年 月 完了 328/300	無作為化 二重盲検 多施設共同 比較	試験薬： アレンドロネート 35mg 錠経口 週 1 回 対照薬 アレンドロネート 5mg 錠経口 1 日 1 回	有効性と 安全性 海外#118 試験 成績との類似 性	35mg 週 1 回投与： 168/141 5mg 1 日 1 回投与： 160/136	52 週間	10/287 66 (45~85)	年齢 43~90 歳の男女。腰 椎 BMD (L2-L4) が YAM の 70%未満の患者、又は、 YAM の 80%未満でかつ骨 粗鬆症に伴う脆弱性骨折 の既往又は合併を有する 患者。	腰椎 (L1-L4) の BMD の変 化率
#118	63 施設 米国含む全 14 カ国	19 年 月 19 年 月 完了 1258/1200	無作為化 二重盲検 多施設共同 比較 国際共同	試験薬： アレンドロネート 70mg 錠経口 週 1 回 試験薬： アレンドロネート 35mg 錠経口 週 2 回 対照薬 アレンドロネート 10mg 錠経口 1 日 1 回	有効性と 安全性	70mg 週 1 回投与： 519/441 35mg 週 2 回投与： 369/317 10mg 1 日 1 回投与： 370/333	12 ヵ月	0/1257 67 (42~95)	閉経後 2 年以上の 40~90 歳の女性。腰椎の BMD (L1-L4) が平均女性 BMD の 2.5SD 以下に相当する 者。あるいは脊椎又は股関 節に骨粗鬆症による骨折 の既往歴がある者。	腰椎 (L1-L4) の BMD の変 化率

*C301 ; PPS 解析対象例、 # 118 ; 無作為割付患者全例

表 2.7.3.2 有効性試験の結果

試験番号	登録患者数/ 完了者数	治療群	BMD 変化率 最小二乗平均* (%) (95%信頼区間)		主たるエン ドポイント	腰椎 BMD 変化率の群間差* (%) (95%信頼区間)	統計検定	副次的エンドポイント
			腰椎	大腿骨				
C301	168/141	35mg 経口 週 1 回投与	6.35 (5.58, 7.11)	2.96 (2.27, 3.65)	腰椎 (L1-L4) の BMD の変 化率	0.58 (-0.31, 1.48)	2 群間の差の同等性 の基準として点推定 値を±1.5%に設定 し、その範囲内に収 まった。	大腿骨 (Total) BMD の変化率、 骨代謝マーカーの変化率
	160/136	5mg 経口 1 日 1 回投与	5.76 (4.98, 6.55)	2.81 (2.10, 3.51)				
#118	519/441	70mg 経口 週 1 回投与	5.08 (4.75, 5.41)	2.89 (2.59, 3.18)	腰椎 (L1-L4) の BMD の変 化率	70mg 週 1 回 対 10mg 1 日 1 回 -0.31 (-0.70, 0.09)	3 群間の差の同等性 の基準として、90% CI の境界基準値を± 1.5%に設定し、その 範囲内に収まり、同 等性が立証された。	大腿骨 (Total)、大腿骨頸部、 大腿骨転子部、全身骨の BMD の変化率、骨代謝生化学パラ メータ
	369/317	35mg 経口 週 2 回投与	5.24 (4.86, 5.62)	3.35 (3.01, 3.69)				
	370/333	10mg 経口 1 日 1 回投与	5.39 (5.01, 5.76)	3.14 (2.80, 3.48)				

*C301 ; PPS 解析対象例、#118 ; 完全例解析対象例

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本邦では、日本人健常閉経後女性にアレンドロネート 35mg 及び 5mg を単回経口投与した際の尿中排泄率の測定及び安全性の確認を目的として、健常閉経後女性（24 例）を対象に第 I 相単回投与試験（C101 試験）を実施した。その結果、安全性に関して問題となる事象は認められず、35mg 製剤の良好な忍容性が確認された（2.7.6.1 国内第 I 相単回投与試験参照）。

次いで、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与の有効性及び安全性を既承認の 5mg 1 日 1 回投与と比較する目的で、日本人退行性骨粗鬆症患者を対象に第 III 相二重盲検比較試験（C301 試験）を実施した。C301 試験では、安全性に関する評価項目を有害事象発現率、副作用発現率、副作用による中止率及び臨床検査値とし、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与製剤を 52 週間投与した際の安全性について評価した。

海外では、閉経後女性の骨粗鬆症患者を対象にアレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与の安全性を 10mg 1 日 1 回投与の成績と比較する目的で、第 III 相二重盲検比較試験（#118 試験）が実施された。#118 試験では投与 1 年後における安全性評価はいずれの群でも同程度であることが確認されている。

本項では、C301 試験の安全性に関する試験成績を要約し、また、海外で実施された #118 試験成績との比較についても述べる。なお C101 試験は、健常人（閉経後女性）での単回投与であるためその詳細は、2.7.2 臨床薬理試験に述べた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1) 国内第 III 相二重盲検比較試験（C301 試験）

本邦での安全性の評価対象試験である C301 試験での投与期間別の曝露状況を表 2.7.4.1.2 に示す。アレンドロネート 5mg 錠及びアレンドロネート 35mg 錠を服用した症例数は、それぞれ 156 例及び 168 例であった。いずれもアレンドロネートの投与期間は、36 週以上が最も多く、全体の約 90%であった。

表 2.7.4.1.2 投与期間別の曝露状況

投与期間 (週)	全例 N (%)	5mg 1 日 1 回投与 N (%)	35mg 週 1 回投与 N (%)
0<≤1	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (1.8)
1<≤2	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
2<≤4	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
4<≤12	10 (3.1)	6 (3.8)	4 (2.4)
12<≤24	9 (2.8)	3 (1.9)	6 (3.6)
24<≤36	7 (2.2)	4 (2.6)	3 (1.8)
36<	287 (88.6)	138 (88.5)	149 (88.7)
合計例	324 (100.0)	156 (100.0)	168 (100.0)

症例数 (%)

2.7 臨床概要

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (C301 試験)

C301 試験における安全性評価症例の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3 に示す。両群併せて男性 12 例、女性 312 例、年齢は 45～85 歳で平均 66.7 歳、身長は 132.0～168.5cm で平均 149.9cm、体重は 29.2～72.5kg で平均 49.1kg であった。2 群間の比較における人口統計学的特性に関しては、群間で臨床的に意味のある偏りは認められなかった ($p>0.05$)。

表 2.7.4.1.3 人口統計学的特性 (安全性解析) (その 1)

	全例	5mg 1 日 1 回投与	35mg 週 1 回投与	p 値 (Fisher の直接確率法)
性別				
男	12	7	5	0.562
女	312	149	163	
年齢 (歳)				
<55	9	3	6	0.108
55≤<60	42	16	26	
60≤<65	72	37	35	
65≤<70	94	46	48	
70≤<75	60	24	36	
75≤	47	30	17	
身長 (cm)				
<140	19	14	5	0.058
140≤<145	41	23	18	
145≤<150	98	44	54	
150≤<155	98	42	56	
155≤<160	50	21	29	
160≤	18	12	6	
体重 (kg)				
<40	24	10	14	0.409
40≤<45	65	36	29	
45≤<50	90	47	43	
50≤<55	77	37	40	
55≤<60	51	20	31	
60≤	17	6	11	
合併症				
有	287	142	145	0.222
無	37	14	23	
既往歴				
有	203	93	110	0.302
無	121	63	58	
骨粗鬆症に対する治療歴				
有	143	67	76	0.737
無	181	89	92	

表 2.7.4.1.3 人口統計学的特性（安全性解析）（その2）

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与	p 値 (Fisher の直接確率法)
併用薬				
有	297	147	150	0.158
無	27	9	18	
椎体骨折				
有	90	45	45	0.711
無	234	111	123	
非椎体骨折				
有	37	17	20	0.862
無	287	139	148	

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）

海外で実施した#118 試験では年齢の平均は 66.5 歳、身長は平均 1591.2mm、体重の平均は 62.2kg であった。その他の人口統計学的特性も含めて、投与群間で臨床的に意味のある偏りはみられなかった（表 2.7.6.4.3 #1）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）

C301 試験の自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動の有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.6.1 の基本語（preferred term）を用いて集計した。

C301 試験における有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1 #1、#2 に示す。自覚症状・他覚所見における有害事象発現率は、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（表 2.7.4.2.1 #1）。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 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（表 2.7.4.2.1 #2）。

表 2.7.4.2.1 #1 有害事象発現率とその 95%信頼区間（自覚症状・他覚所見）

投与群	有 (%)	無 (%)	合計	発現率 95%信頼区間	発現率の差 (95%信頼区間)	p 値 (Fisher の直接確率法)
5mg 1日1回投与	140 (89.7)	16 (10.3)	156	(83.9, 94.0)	-4.6 (-11.8, 2.6)	0.243
35mg 週1回投与	143 (85.1)	25 (14.9)	168	(78.8, 90.1)		

表 2.7.4.2.1 #2 副作用発現率とその95%信頼区間（自覚症状・他覚所見）

投与群	有 (%)	無 (%)	合計	発現率 95%信頼区間	発現率の差 (95%信頼区間)	p 値 (Fisher の 直接確率法)
5mg 1 日 1 回投与	28 (17.9)	128 (82.1)	156	(12.3, 24.9)		
35mg 週 1 回投与	22 (13.1)	146 (86.9)	168	(8.4, 19.2)	-4.9 (-12.7, 3.0)	0.281

同様に、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 (表 2.7.4.2.1 #3)。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、両投与群間に統計学的な有意差は認められず同程度であった (表 2.7.4.2.1 #4)。

表 2.7.4.2.1 #3 臨床検査値異常変動における有害事象発現率 (95%信頼区間)

投与群	有 (%)	無 (%)	合計	発現率 95%信頼区間	発現率の差 (95%信頼区間)	p 値 (Fisher の 直接確率法)
5mg 1 日 1 回投与	23 (14.8)	132 (85.2)	155	(9.6, 21.4)		
35mg 週 1 回投与	26 (15.7)	140 (84.3)	166	(10.5, 22.1)	0.8 (-7.0, 8.7)	0.877

表 2.7.4.2.1 #4 臨床検査値異常変動における副作用発現率 (95%信頼区間)

投与群	有 (%)	無 (%)	合計	発現率 95%信頼区間	発現率の差 (95%信頼区間)	p 値 (Fisher の 直接確率法)
5mg 1 日 1 回投与	6 (3.9)	149 (96.1)	155	(1.4, 8.2)		
35mg 週 1 回投与	6 (3.6)	160 (96.4)	166	(1.3, 7.7)	-0.3 (-4.4, 3.9)	1.000

以上より、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 回投与群は同程度であり、両投与群の安全性は大きくは異ならないと考えられた。

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (#118 試験)

#118 試験の自覚症状・他覚所見における有害事象発現率は、10mg 1 日 1 回投与群、35mg 週 2 回投与群及び 70mg 週 1 回投与群で、それぞれ 83.5%、79.4% 及び 83.2% であった。また、副作用発現率はそれぞれ 19.5%、19.0% 及び 16.6% であり、有害事象及び副作用発現率ともに同程度であった (表 2.7.6.4.5 #1)。臨床検査値異常変動における有害事象発現率は 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 9.9%、9.0% 及び 10.9% であり、副作用発現率はそれぞれ 1.4%、1.9% 及び 1.2% 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発現率ともに同程度であった (表 2.7.6.4.5 #7)。したがって、10mg 1 日 1 回投与群、35mg 週 2 回投与群及び 70mg 週 1 回投与群の安全性はほぼ同程度であると考えられた。

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

(1) 自覚症状・他覚所見

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (C301 試験)

C301 試験において比較的良好にみられた自覚症状・他覚所見における有害事象として、いずれかの群で 3%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1 #1 に示す。鼻咽頭炎、背部痛、関節痛、便秘が両群ともに比較的高頻度にみられたが、いずれの事象も両投与群間で同程度の発現率であり、またそれらの事象の副作用発現率はいずれの投与群においても 2%未満であった。また、比較的良好にみられた自覚症状・他覚所見における副作用として、いずれかの群で 3%以上発現した副作用は胃不快感のみであり、5mg 1 日 1 回投与群において 3.2% (5/156 例)、35mg 週 1 回投与群において 2.4% (4/168 例) にみられた (表 2.7.6.3.5 #3)。

器官分類別副作用としては胃腸障害が最も多く、その発現率は 5mg 1 日 1 回投与群において 14.1% (22/156 例)、35mg 週 1 回投与群において 11.9% (20/168 例) であった。本剤を含めビスホスホネート系薬剤の副作用として知られている上部消化管障害に関連した有害事象及び副作用発現率について検討した。上部消化管における有害事象発現率は 5mg 1 日 1 回投与群において 25.0% (39/156 例)、35mg 週 1 回投与群において 30.4% (51/168 例) であり、統計学的に有意差はみられず、同程度であった (表 2.7.4.2.1.1 #2)。また、上部消化管における副作用発現率は 5mg 1 日 1 回投与群において 9.0% (14/156 例)、35mg 週 1 回投与群において 10.7% (18/168 例) であり、統計学的に有意な差はなく同程度であった (表 2.7.4.2.1.1 #3)。有害事象としての胃潰瘍は 35mg 週 1 回投与群にのみ 4 例(副作用としては 3 例)みられたが、その発現頻度は 2.4% (副作用としては 1.8%) であり、いずれも重篤でなく、回復又は軽快の転帰を示した。C301 試験の規模が大きくないことから、胃潰瘍の発現頻度についての詳細な議論は困難と考えられる。胃潰瘍という事象のみでみると 35mg 週 1 回投与群に多く発現しているように見えるが、ビスホスホネート系薬剤の上部消化管粘膜刺激作用という観点からは、上部消化管全体の有害事象発現について考慮すべきと考えられる。上記のように、上部消化管全体の有害事象発現率及び副作用発現率において、両投与群間に統計学的有意差はなく、胃腸障害全般として有害事象及び副作用の内容について大きな差はないと考えられた。(表 2.7.6.3.5 #6、#7)。

以上より、比較的良好にみられる自覚症状・他覚所見における有害事象及び副作用については、これまでにアレンドロネート 5mg 錠で報告されたものと大きな違いはなく、今回の試験においてもアレンドロネート 35mg 週 1 回投与群及び 5mg 1 日 1 回投与群でそれらの発現率及びその内容は同程度であると考えられた。

表 2.7.4.2.1.1 #1 比較のよくみられる有害事象（自覚症状・他覚所見）

	全例		5mg 1 日 1 回投与		35mg 週 1 回投与	
発現例数	248	(76.5)	121	(77.6)	127	(75.6)
胃腸障害	94	(29.0)	48	(30.8)	46	(27.4)
上腹部痛	15	(4.6)	5	(3.2)	10	(6.0)
便秘	28	(8.6)	14	(9.0)	14	(8.3)
下痢	18	(5.6)	10	(6.4)	8	(4.8)
胃炎	15	(4.6)	6	(3.8)	9	(5.4)
消化器不調	8	(2.5)	5	(3.2)	3	(1.8)
胃不快感	17	(5.2)	8	(5.1)	9	(5.4)
口内炎	11	(3.4)	6	(3.8)	5	(3.0)
感染症および寄生虫症	165	(50.9)	83	(53.2)	82	(48.8)
気管支炎	10	(3.1)	7	(4.5)	3	(1.8)
膀胱炎	13	(4.0)	6	(3.8)	7	(4.2)
鼻咽頭炎	152	(46.9)	75	(48.1)	77	(45.8)
咽頭炎	9	(2.8)	3	(1.9)	6	(3.6)
傷害、中毒および処置合併症	22	(6.8)	11	(7.1)	11	(6.5)
挫傷	22	(6.8)	11	(7.1)	11	(6.5)
筋骨格系および結合組織障害	78	(24.1)	40	(25.6)	38	(22.6)
関節痛	27	(8.3)	10	(6.4)	17	(10.1)
背部痛	28	(8.6)	16	(10.3)	12	(7.1)
限局性骨関節炎	10	(3.1)	6	(3.8)	4	(2.4)
筋痛	9	(2.8)	5	(3.2)	4	(2.4)
四肢痛	11	(3.4)	4	(2.6)	7	(4.2)
関節周囲炎	9	(2.8)	7	(4.5)	2	(1.2)
神経系障害	22	(6.8)	12	(7.7)	10	(6.0)
浮動性めまい	13	(4.0)	7	(4.5)	6	(3.6)
頭痛	10	(3.1)	5	(3.2)	5	(3.0)
精神障害	10	(3.1)	7	(4.5)	3	(1.8)
不眠症	10	(3.1)	7	(4.5)	3	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	34	(10.5)	17	(10.9)	17	(10.1)
接触性皮膚炎	14	(4.3)	6	(3.8)	8	(4.8)
湿疹	11	(3.4)	5	(3.2)	6	(3.6)
発疹	9	(2.8)	6	(3.8)	3	(1.8)

症例数 (%)

表 2.7.4.2.1.1 #2 上部消化管における有害事象発現率（自覚症状・他覚所見）

投与群	有 (%)	無 (%)	合計	発現率 95%信頼区間	発現率の差 (95%信頼区間)	p 値 (Fisher の 直接確率法)
5mg 1 日 1 回投与	39 (25.0)	117 (75.0)	156	(18.4, 32.6)	5.4 (-4.4,15.1)	0.321
35mg 週 1 回投与	51 (30.4)	117 (69.6)	168	(23.5, 37.9)		

表 2.7.4.2.1.1 #3 上部消化管における副作用発現率（自覚症状・他覚所見）

投与群	有 (%)	無 (%)	合計	発現率 95%信頼区間	発現率の差 (95%信頼区間)	p 値 (Fisher の 直接確率法)
5mg 1 日 1 回投与	14 (9.0)	142 (91.0)	156	(5.0, 14.6)	1.7 (-4.7, 8.2)	0.710
35mg 週 1 回投与	18 (10.7)	150 (89.3)	168	(6.5, 16.4)		

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）

#118 試験において比較的良好にみられた自覚症状・他覚所見における有害事象は、上気道感染、背部痛及び頭痛であった。また、消化管障害の有害事象では腹痛、便秘、下痢、悪心、消化不良が比較的良好にみられた（表 2.7.6.4.5 #2）。上部消化管における有害事象は、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) の患者で報告され、3 群で同程度であった。上部消化管における副作用は、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) が報告された（表 2.7.6.4.5 #4）。

(2) 臨床検査値

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）

C301 試験で比較的良好にみられた臨床検査値異常変動における有害事象として、いずれかの群で 3%以上発現した有害事象は CPK 増加、 γ -GTP 増加、AST 増加、ALT 増加であった（表 2.7.6.3.5 #9）。このうち CPK 増加の有害事象発現率は、5mg 1 日 1 回投与群において 1.3% (2/155 例)、35mg 週 1 回投与群において 5.4% (9/166 例) と 35mg 週 1 回投与群に比較的多くみられた。このうち、副作用と認められた症例は 35mg 週 1 回投与群で 1 例であった。CPK 増加症例のうち、2 例が未回復であった。副作用であった 1 例は続発性肝癌、大腸癌が判明し、治療に専念したいという患者希望により中止した症例であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「否定できない」と判断された。なお、中止後に来院がなく、追跡調査中である。また、他の 1 例は追跡調査において改善傾向を認めたため、治験責任医師により以後の追跡は不要と判断された。上述の 2 例を含め臨床検査値異常変動を認めた症例は、いずれの症例も非重篤で臨床的に問題ない程度であった。CPK 増加の症例も含め、臨床検査値異常変動による中止症例はなかった。いずれの群でも 3%以上発現した副作用は認められなかった（表 2.7.6.3.5 #10）。

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）

#118 試験で比較的良好にみられた臨床検査値異常変動における有害事象は、ALT 増加及び血

清カリウム減少であった（表 2.7.6.4.5 #8）。一方、比較的よくみられた臨床検査値異常変動における副作用は血清カルシウム減少であり、その発現率は 10mg 1 日 1 回投与群 0.6% (2/358 例)、35mg 週 2 回投与群 1.4% (5/357 例) 及び 70mg 週 1 回投与群 0.2% (1/505 例) であった（表 2.7.6.4.5 #9）。また、臨床検査値異常変動における有害事象及び副作用発現率は、3 群で同程度であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）

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

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）

#118 試験では、70mg 週 1 回投与群の 1 例が心停止によって死亡した。詳細は#118 治験総括報告書 [5.3.5.1.2] の II.C.4 Safety に記載している。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）

C301 試験において重篤な有害事象は、アレンドロネート 5mg 1 日 1 回投与群で 7 例、35mg 週 1 回投与群で 11 例報告された。そのうち 5mg 1 日 1 回投与群の逆流性食道炎及び過敏性腸症候群の悪化の 2 例が副作用と判定された。35mg 週 1 回投与群において重篤な副作用はみられなかった。重篤な有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.3 #1 に示す。

表 2.7.4.2.1.3 #1 重篤な有害事象一覧（その 1）

5mg 1 日 1 回投与群											
症例番号	年齢性別	合併症	既往歴	事象名	発現日	持続日数	程度	重篤度	処置	転帰	因果関係
12	61 歳女	慢性胃炎	右足小指骨折	悪性リンパ腫	282 日目	—	重度	重篤	中止	未回復	なし
13	67 歳女	高脂血症, 胆石症, 花粉症, めまい, 頻尿, 胃ポリープ, 胃炎, 不眠症, 抑うつ状態	卵巣のう腫, 卵巣摘出（両側）	胆石症悪化	202 日目	97 日間	中等度	重篤	継続	回復	なし
14	74 歳女	高脂血症, 腰痛症, 白内障	子宮筋腫, 子宮摘出, 左卵巣摘出, 卵巣のう腫（左）	突発難聴	170 日目	—	中等度	重篤	継続	軽快	たぶんなし

表 2.7.4.2.1.3 #1 重篤な有害事象一覧（その2）

5mg 1日1回投与群												
症例番号	年齢性別	合併症	既往歴	事象名	発現日	持続日数	程度	重篤度	処置	転帰	因果関係	
15	82歳女	高血圧症, 回転性めまい, 肩関節周囲炎, 腹壁ヘルニア, 両変形性膝関節症, 変形性関節症(右母指), 難聴, 慢性胃炎(びらん性), 右下肢しびれ感, 頸椎症, 肝機能障害(軽度), 左白内障	膀胱全摘出術(膀胱癌による), 腎盂腎炎, 右恥骨骨折, 水腎症, 眼内レンズ置換術(右白内障), 右白内障, 尿管皮膚瘻術, 右坐骨骨折, 膀胱癌, 薬剤アレルギー(メガロシン)	腎盂腎炎 白内障の悪化(左眼)	258日目 324日目	7日間 2日間	中等度 中等度	重篤 重篤	継続 継続	回復 回復	なし なし	
16	67歳女	高脂血症, 両乳房硬結	虫垂炎手術, 脂肪腫手術	胃癌	204日目	76日間	重度	重篤	中止	回復	たぶんなし	
6	76歳女	食道ヘルニア	尿道結石, 子宮筋腫, 子宮摘出術	逆流性食道炎	59日目	—	重度	重篤	中止	軽快	たぶんあり	
7	78歳男	高血圧症, 不眠症, 過敏性腸症候群, 肺気腫, 変形性腰椎症, 胃炎, 頸腕症候群, 心身症, 内痔核	慢性副鼻腔炎, 高脂血症, 胃潰瘍, 多発性脳梗塞, 白内障	過敏性腸症候群の悪化	1日目	28日間	重度	重篤	中止	回復	否定できない	
35mg 週1回投与群												
症例番号	年齢性別	合併症	既往歴	事象名	発現日	持続日数	程度	重篤度	処置	転帰	因果関係	
17	71歳女	腰部変形性脊椎症, 脂肪肝, 胆のうポリープ, 高血圧症	回転性めまい, 左足関節骨折	回転性めまい	44日目	5日間	中等度	重篤	休薬	回復	なし	
18	63歳女	良性リンパ腫, 乏尿	尾底骨々折	虫垂炎 腹腔内膿瘍	131日目 141日目	66日間 56日間	中等度 中等度	重篤 重篤	休薬 休薬	回復 回復	なし なし	
19	60歳女	糖尿病, 椎骨脳底動脈不全	無	糖尿病増悪	252日目	23日間	中等度	重篤	継続	回復	なし	
20	71歳女	高脂血症, めまい	慢性蓄膿症(鼻), 虫垂炎手術	胃ポリープ	11日目	5日間	重度	重篤	中止	回復	なし	
21	65歳女	うつ状態, 頸肩腕症候群, 気管支喘息, 高脂血症, 神経性頻尿, 狭心症	虫垂炎手術	ウイルス性胃腸炎 うつ病の増悪 うつ病の増悪	60日目 109日目 171日目	— — —	中等度 中等度 重度	重篤 重篤 重篤	継続 休薬 中止	軽快 軽快 軽快	なし なし なし	
22	73歳女	腰痛症, 高血圧症, 不眠症	大腸ポリープ	大腸癌 続発性肝癌	305日目 305日目	— —	重度 重度	重篤 重篤	中止 中止	未回復 未回復	たぶんなし たぶんなし	
23	55歳女	高脂血症, 慢性肝炎, 筋緊張性頭痛, 不眠症, 胃ポリープ, 腰背部痛, 肩こり, 胃炎, 気管支喘息	薬剤性アレルギー(坐薬)	左慢性副鼻腔炎	79日目	—	中等度	重篤	継続	軽快	なし	

2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.3 #1 重篤な有害事象一覧（その3）

35mg 週1回投与群												
症例番号	年齢性別	合併症	既往歴	事象名	発現日	持続日数	程度	重篤度	処置	転帰	因果関係	
24	51歳女	腰痛,不眠症,便秘,胃腸炎,大腿部痛,子宮頸部のう胞	うつ病	腹部膨満疲労	186日目 186日目	22日間 22日間	中等度 中等度	重篤 重篤	継続 継続	回復 回復	なし なし	
25	62歳女	無	胆のう摘出術,胆のう良性腫瘍,皮膚移植(熱傷あと)	網膜剥離(左眼)	16日目	18日間	中等度	重篤	継続	回復	なし	
26	62歳女	高脂血症,坐骨神経痛,膝痛,胃腸炎,胆石症	無	めまい	64日目	35日間	中等度	重篤	休薬	回復	なし	
27	63歳女	高脂血症,腰痛症,季節性アレルギー性鼻炎	無	橈骨遠位端骨折(左)	306日目	—	中等度	重篤	休薬	軽快	なし	

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）

#118試験において重篤な有害事象は、アレンドロネート10mg 1日1回投与群で31例(8.4%)、35mg 週2回投与群で19例(5.1%)、70mg 週1回投与群で49例(9.4%)報告され、そのうち10mg 1日1回投与群の3例が副作用として判断された。詳細は、#118 治験総括報告書[5.3.5.1.2]のII.C.4 Safetyに記載している。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）

C301試験において重篤でない有害事象（自覚症状・他覚所見）による中止例は、5mg 1日1回投与群で14例、35mg 週1回投与群で16例報告された。このうち、副作用による中止例はそれぞれ11例及び9例であり、2群で同程度であった。また、臨床検査値異常変動の有害事象による中止症例はいなかった。重篤でない有害事象により中止した各投与群の症例の概要を表2.7.4.2.1.4 #1に示した。

表 2.7.4.2.1.4 #1 有害事象による中止症例一覧表（重篤を除く）（その1）

5mg 1 日 1 回投与群											
症例番号	年齢性別	合併症	既往歴	事象名	発現日	持続日数	程度	重篤度	処置	転帰	因果関係
28	62 歳 女	便秘, 腰部変形性脊椎症	無	便秘増悪	66 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	否定できない
29	66 歳 男	痛風, 高血圧症, 坐骨神経痛, 高脂血症	くも膜下出血(手術), 右肋軟骨骨折	不整脈	264 日目	43 日間	重度	非重篤	中止	回復	否定できない
30	71 歳 女	変形性膝関節症(両膝), 高脂血症, 腰痛症, 高血圧症	根性坐骨神経痛	下腹部膨満感	5 日目	23 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんなし
31	62 歳 女	高脂血症, 変形性腰椎症, 変形性膝関節	不眠症, 白癬, 末梢循環不全, 虫垂炎手術	発疹(下肢)	32 日目	45 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんあり
32	70 歳 女	高脂血症, 右変形性膝関節症, 耳鳴	急性硬膜外血腫除去術	肛門部不快感	11 日目	130 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんあり
33	75 歳 女	頸部痛, 肩関節周囲炎	無	口内炎	49 日目	17 日間	重度	非重篤	中止	回復	否定できない
34	70 歳 女	頸椎症, 右肩関節周囲炎, 右手腱鞘炎, 腰椎々間板障害, 痛風, 高血圧, 不眠症, 両変形性膝関節症	殿部打撲, 左橈骨遠位端骨折	浮腫(顔面) 皮疹(顔面、両下肢)	62 日目 62 日目	18 日間 18 日間	重度 重度	非重篤 非重篤	中止 中止	回復 回復	たぶんあり たぶんあり
35	58 歳 女	無	無	神経過敏	52 日目	90 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんなし
36	78 歳 女	労作性狭心症, 肺気腫, 高脂血症, 腰痛, 不眠症, 便秘症	腰椎々間板ヘルニア	胃部不快感	8 日目	11 日間	重度	非重篤	中止	回復	あり
37	60 歳 女	季節性アレルギー性鼻炎	無	胃部不快感	84 日目	85 日間	重度	非重篤	中止	回復	あり
38	80 歳 女	腰椎変性すべり症, 頸部捻挫, 腰部打撲	変形性膝関節症	口角炎	40 日目	23 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんあり
39	68 歳 女	両眼充血, 右手母指根部痛, 左踵部痛, 変形性膝関節症	胃炎	慢性関節リウマチ	98 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	なし
40	54 歳 女	胃炎, 蕁麻疹	十二指腸潰瘍, 便秘症	のどから上腹部にかけての焼ける感じ	1 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	たぶんあり
41	78 歳 女	高血圧症, 高脂血症, 白内障, 便秘, 胃炎, 変形性脊椎症, 頸部痛	良性発作性頭位眩暈, 不眠, 陳旧性脳梗塞	のどから上腹部にかけての焼ける感じ	20 日目	75 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんあり

2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.4 #1 有害事象による中止症例一覧表（重篤を除く）（その2）

35mg 週 1 回投与群												
症例番号	年齢性別	合併症	既往歴	事象名	発現日	持続日数	程度	重篤度	処置	転帰	因果関係	
42	67 歳 女	舌痛症, 不眠症	卵巣のう腫, 卵巣摘出術 (右), 下肢静脈瘤	急性胃粘膜炎 A G M L	252 日目	78 日間	重度	非重篤	中止	回復	否定できない	
43	60 歳 女	無	子宮筋腫	便秘増悪	5 日目	28 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんなし	
44	71 歳 女	変形性膝関節症, 白内障	甲状腺腫瘍, 子宮筋腫, 子宮摘出, 甲状腺摘除, 卵巣摘除	高血圧症	5 日目	—	重度	非重篤	中止	未回復	たぶんなし	
45	61 歳 女	高脂血症	無	逆流性食道炎	136 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	たぶんあり	
46	63 歳 女	白血球減少症	高脂血症	嘔吐	2 日目	13 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんあり	
47	67 歳 女	不眠症, 便秘症, 頭痛, 食欲不振	高脂血症	食欲不振 (増強)	140 日目	42 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんなし	
48	66 歳 女	高血圧症, 慢性湿疹 (左足), 筋緊張性頭痛, 腎結石 (右), 足白癬 (両足), 便秘, 不整脈, 爪白癬 (両足), 頸椎症, 腰椎椎間板症, 過敏性大腸症候群, 自律神経失調症, 声帯ポリープ	逆流性食道炎, 尿路結石, 胃潰瘍, 腎動脈瘤, 下肢静脈瘤 (右)	過敏性腸症候群増悪	1 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	たぶんなし	
49	69 歳 女	不眠症, 慢性胃炎, 副鼻腔炎	大腸ポリープ, 狭心症	便秘	10 日目	40 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんあり	
50	71 歳 女	慢性胃炎	無	間質性肺炎	280 日目	—	中等度	非重篤	中止	未回復	たぶんなし	
51	73 歳 女	両反外母趾, 両変形性膝関節症, 高コレステロール血症, 左眼部違和感 (白内障術後による)	白内障手術 (眼内レンズ置換術), 白内障 (両眼)	皮疹	8 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	たぶんなし	
52	59 歳 女	高脂血症, 単純ヘルペス	子宮全別出術, 右肋骨骨折	上腹部痛	36 日目	16 日間	重度	非重篤	中止	回復	否定できない	
53	67 歳 女	うつ病, 過敏性大腸炎	無	過敏性腸症候群増悪	1 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	なし	
54	77 歳 女	無	無	胃部不快感	35 日目	165 日間	重度	非重篤	中止	回復	たぶんあり	
55	69 歳 女	右変形性膝関節症, 左手末梢神経障害, 高コレステロール血症	左橈骨遠位端骨折	胃潰瘍	246 日目	—	重度	非重篤	中止	軽快	たぶんあり	
56	70 歳 女	両肩関節周囲炎, 肩拘縮, 頸椎症	鉄欠乏性貧血 白血球減少症	胃潰瘍	275 日目	34 日間	重度	非重篤	中止	回復	否定できない	
57	65 歳 女	本態性血小板減少症	胃炎	胃潰瘍	23 日目	63 日間	重度	非重篤	中止	回復	否定できない	

2.7 臨床概要

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）

#118 試験において有害事象（自覚症状・他覚所見）による中止例は、10mg 1日1回投与群で25例（6.8%）、35mg 週2回投与群で30例（8.1%）、70mg 週1回投与群で45例（8.7%）報告された。このうち、副作用による中止例はそれぞれ17例（4.6%）、16例（4.3%）及び24例（4.6%）であり、3群で同程度であった（表2.7.6.4.5 #1）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は投与群別有害事象の解析

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）

C301 試験における器官分類別の有害事象発現率及び副作用発現率をそれぞれ表2.7.4.2.1.5 #1、#2 に示した。器官別分類別の有害事象において「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」がいずれの群においても比較的高頻度にみられた。また器官分類別副作用においては両群とも胃腸障害が最も多く、5mg 1日1回投与群で14.1%（22/156例）、35mg 週1回投与群で11.9%（20/168例）発現した。

表 2.7.4.2.1.5 #1 器官分類別有害事象発現率

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
発現例数	283 (87.3)	140 (89.7)	143 (85.1)
血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
心臓障害	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
耳および迷路障害	8 (2.5)	5 (3.2)	3 (1.8)
眼障害	22 (6.8)	9 (5.8)	13 (7.7)
胃腸障害	138 (42.6)	68 (43.6)	70 (41.7)
全身障害および投与局所様態	25 (7.7)	13 (8.3)	12 (7.1)
肝胆道系障害	6 (1.9)	4 (2.6)	2 (1.2)
免疫系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	188 (58.0)	93 (59.6)	95 (56.5)
傷害、中毒および処置合併症	49 (15.1)	21 (13.5)	28 (16.7)
臨床検査	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)
代謝および栄養障害	6 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	105 (32.4)	53 (34.0)	52 (31.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (2.2)	4 (2.6)	3 (1.8)
神経系障害	46 (14.2)	21 (13.5)	25 (14.9)
精神障害	16 (4.9)	11 (7.1)	5 (3.0)
腎および尿路障害	7 (2.2)	2 (1.3)	5 (3.0)
生殖系および乳房障害	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (5.9)	6 (3.8)	13 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	57 (17.6)	30 (19.2)	27 (16.1)
血管障害	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (1.8)

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.1.5 #2 器官分類別副作用発現率

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
発現例数	50 (15.4)	28 (17.9)	22 (13.1)
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	42 (13.0)	22 (14.1)	20 (11.9)
全身障害および投与局所様態	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
神経系障害	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.2)	3 (1.9)	1 (0.6)

症例数 (%)

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (C301 試験)

C301 試験における死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象症例の詳細は、C301 治験総括報告書 [5.3.5.1.1] の 12.3.2 に示している。

2.7.4.2.3 国内 C301 試験と海外#118 試験成績との比較

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。また、有害事象の集計において、国内 C301 試験と海外#118 試験では有害事象名の定義・分類方法が若干異なった。

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及び副作用発現率一覧 (表 2.7.4.2.3 #1)、比較的良好にみられた器官分類別の有害事象 (表 2.7.4.2.3 #2)、自覚症状・他覚所見における副作用一覧 (表 2.7.4.2.3 #3) において、国内 C301 試験結果と海外#118 試験結果を併記し、比較した。国内 C301 試験における有害事象発現率、副作用発現率、重篤な有害事象発現率、重篤な副作用発現率、有害事象による中止率、重篤な有害事象による中止率、副作用による中止率及び重篤な副作用による中止率は、海外#118 試験とほぼ同程度であった。また、有害事象の定義・分類方法が若干異なるため詳細検討はできないが、比較的良好にみられた器官分類別有害事象についても海外#118 試験と同様の傾向が認められた。また、個々の有害事象及び副作用を見ても、特に国内外で特徴的なものは認めなかった。

表 2.7.4.2.3 #1 国内 C301 試験と海外#118 試験との比較

(自覚症状・他覚所見における有害事象及び副作用発現率)

	国内 C301 試験		海外#118 試験	
	5mg 1 日 1 回 (N=156)	35mg 週 1 回 (N=168)	10mg 1 日 1 回 (N=370)	70mg 週 1 回 (N=519)
有害事象	140 (89.7)	143 (85.1)	309 (83.5)	432 (83.2)
副作用	28 (17.9)	22 (13.1)	72 (19.5)	86 (16.6)
重篤な有害事象	7 (4.5)	11 (6.5)	31 (8.4)	49 (9.4)
重篤な副作用	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)
有害事象による中止	18 (11.5)	19 (11.3)	25 (6.8)	45 (8.7)
重篤な有害事象による中止	4 (2.6)	3 (1.8)	5 (1.4)	4 (0.8)
副作用による中止	13 (8.3)	9 (5.4)	17 (4.6)	24 (4.6)
重篤な副作用による中止	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

症例数 (%)

表 2.7.4.2.3 #2 国内 C301 試験と海外#118 試験との比較

(比較的良好にみられた器官分類別有害事象)

国内 C301 試験			海外#118 試験		
器官分類	5mg 1 日 1 回 (N=156)	35mg 週 1 回 (N=168)	器官分類	10mg 1 日 1 回 (N=370)	70mg 週 1 回 (N=519)
感染症および寄生虫症	93 (59.6)	95 (56.5)	筋・骨格系障害	149 (40.3)	217 (41.8)
胃腸障害	68 (43.6)	70 (41.7)	消化器系障害	128 (34.6)	171 (32.9)
筋骨格系および結合組織障害	53 (34.0)	52 (31.0)	呼吸器系障害	125 (33.8)	187 (36.0)

症例数 (%)

表 2.7.4.2.3 #3 自覚症状・他覚所見における副作用一覧 (その 1)

国内 C301 試験

	5mg 1 日 1 回投与 (N=156)	35mg 週 1 回投与 (N=168)
副作用発現例数	28 (17.9)	22 (13.1)

全身障害および投与局所様態	2 (1.3)	1 (0.6)
浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)

海外#118 試験

	10mg 1 日 1 回投与 (N=370)	70mg 週 1 回投与 (N=519)
副作用発現症例数	72 (19.5)	86 (16.6)

全身障害/部位の詳細不明	19 (5.1)	31 (6.0)
無気力/疲労	1 (0.3)	3 (0.6)
腹部膨満感	5 (1.4)	5 (1.0)
浮腫/腫張	0 (0.0)	1 (0.2)
倦怠感	1 (0.3)	0 (0.0)
腹痛	11 (3.0)	19 (3.7)
胸痛	3 (0.8)	3 (0.6)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.2)

同一症例で 2 つ以上の有害事象が発現した場合は、当該症例の 1 カテゴリー内でのカウントは 1 回のみとした。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計した。

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.3 #3 自覚症状・他覚所見における副作用一覧（その2）

国内 C301 試験

	5mg 1 日 1 回投与 (N=156)	35mg 週 1 回投与 (N=168)
--	-----------------------------	----------------------------

心臓障害	1 (0.6)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)

眼障害	0 (0.0)	1 (0.6)
結膜出血	0 (0.0)	1 (0.6)

胃腸障害	22 (14.1)	20 (11.9)
腹部膨満	1 (0.6)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.6)
上腹部痛	2 (1.3)	4 (2.4)
バレット食道	0 (0.0)	1 (0.6)
口唇炎	1 (0.6)	0 (0.0)
結腸ポリープ	1 (0.6)	0 (0.0)
便秘	3 (1.9)	2 (1.2)
下痢	1 (0.6)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.6)	1 (0.6)
胃潰瘍	0 (0.0)	3 (1.8)
胃炎	2 (1.3)	3 (1.8)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)
消化器不調	2 (1.3)	1 (0.6)
過敏性腸症候群	1 (0.6)	0 (0.0)
食道痛	2 (1.3)	0 (0.0)
逆流性食道炎	1 (0.6)	1 (0.6)
胃不快感	5 (3.2)	4 (2.4)
口内炎	1 (0.6)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)
肛門不快感	1 (0.6)	0 (0.0)
胃粘膜病変	0 (0.0)	1 (0.6)

海外#118 試験

	10mg 1 日 1 回投与 (N=370)	70mg 週 1 回投与 (N=519)
--	------------------------------	----------------------------

心・血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.3)	0 (0.0)

消化管障害	43 (11.6)	46 (8.9)
胃酸逆流	9 (2.4)	10 (1.9)
食欲不振	1 (0.3)	1 (0.2)
腸蠕動変化	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	6 (1.6)	4 (0.8)
下痢	2 (0.5)	3 (0.6)
口唇乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)
消化不良	8 (2.2)	14 (2.7)
嚥下障害	2 (0.5)	2 (0.4)
おくび	1 (0.3)	1 (0.2)
食道痛	2 (0.5)	1 (0.2)
食道炎	2 (0.5)	1 (0.2)
鼓腸	6 (1.6)	2 (0.4)
胃炎	4 (1.1)	1 (0.2)
肥厚性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)
感染性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
胃食道逆流	1 (0.3)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	9 (2.4)	10 (1.9)
食道閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)
嚥下痛	1 (0.3)	0 (0.0)
食道狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)
胃潰瘍	4 (1.1)	0 (0.0)
嘔吐	3 (0.8)	3 (0.6)

血液・リンパ障害	1 (0.3)	0 (0.0)
貧血	1 (0.3)	0 (0.0)

同一症例で2つ以上の有害事象が発現した場合は、当該症例の1カテゴリー内でのカウントは1回のみとした。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計した。

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.3 #3 自覚症状・他覚所見における副作用一覧（その3）

国内 C301 試験

	5mg 1 日 1 回投与 (N=156)	35mg 週 1 回投与 (N=168)
筋骨格系および結合 組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)
関節痛	1 (0.6)	1 (0.6)

筋骨格系および結合 組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)
関節痛	1 (0.6)	1 (0.6)

神経系障害	2 (1.3)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.6)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (0.6)	0 (0.0)

海外#118 試験

	10mg 1 日 1 回投与 (N=370)	70mg 週 1 回投与 (N=519)
代謝・栄養・免疫障 害	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)

代謝・栄養・免疫障 害	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)

筋骨格障害	16 (4.3)	18 (3.5)
関節痛	1 (0.3)	3 (0.6)
関節炎	1 (0.3)	1 (0.2)
筋痙攣	4 (1.1)	1 (0.2)
関節摩擦音	0 (0.0)	1 (0.2)
線維筋痛	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痛	3 (0.8)	6 (1.2)
上肢痛	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
骨痛	2 (0.5)	1 (0.2)
肘部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
手の痛み	1 (0.3)	0 (0.0)
股関節痛	0 (0.0)	4 (0.8)
顎痛	1 (0.3)	0 (0.0)
膝痛	1 (0.3)	2 (0.4)
下肢痛	2 (0.5)	5 (1.0)
筋骨格痛	1 (0.3)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	3 (0.6)
肩部痛	1 (0.3)	1 (0.2)
こわばり感	0 (0.0)	1 (0.2)

神経系・精神障害	3 (0.8)	3 (0.6)
頭痛	1 (0.3)	2 (0.4)
不眠症	1 (0.3)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.3)	0 (0.0)
痙攣	0 (0.0)	1 (0.2)

呼吸器系障害	0 (0.0)	3 (0.6)
咽頭不快感	0 (0.0)	2 (0.4)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.2)

同一症例で2つ以上の有害事象が発現した場合は、当該症例の1カテゴリー内でのカウントは1回のみとした。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計した。

症例数 (%)

表 2.7.4.2.3 #3 自覚症状・他覚所見における副作用一覧（その4）

国内 C301 試験

	5mg 1 日 1 回投与 (N=156)	35mg 週 1 回投与 (N=168)
--	-----------------------------	----------------------------

皮膚および皮下組織 障害	3 (1.9)	1 (0.6)
発疹	2 (1.3)	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)	0 (0.0)

海外#118 試験

	10mg 1 日 1 回投与 (N=370)	70mg 週 1 回投与 (N=519)
--	------------------------------	----------------------------

皮膚・皮膚付属器障 害	1 (0.3)	3 (0.6)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)
発汗	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)

特殊感覚障害	2 (0.5)	1 (0.2)
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚倒錯	1 (0.3)	0 (0.0)
ブドウ膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)

同一症例で2つ以上の有害事象が発現した場合は、当該症例の1 カテゴリー内でのカウントは1回のみとした。
カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計した。

症例数 (%)

2) 上部消化管障害

ビスホスホネート系薬剤は上部消化管粘膜を刺激する可能性があることから、上部消化管における有害事象及び副作用発現率一覧、上部消化管における副作用一覧について、国内 C301 試験結果と海外#118 試験結果を併記し、比較した。その結果を表 2.7.4.2.3 #4、#5 に示す。

有害事象の定義・分類方法が若干異なるため詳細検討はできないが、国内 C301 試験における上部消化管における有害事象発現率、副作用発現率は、海外#118 試験とほぼ同程度であった。また、国内 C301 試験では胃不快感、上腹部痛、胃炎が比較的多くみられ、海外#118 試験では腹痛、悪心、消化不良が比較的多くみられたことも鑑み、上部消化管障害の発現に関し大きな差はないと考えられた。

表 2.7.4.2.3 #4 国内 C301 試験と海外#118 試験との比較

(上部消化管における有害事象及び副作用発現率)

	国内 C301 試験		海外#118 試験	
	5mg 1 日 1 回 (N=156)	35mg 週 1 回 (N=168)	10mg 1 日 1 回 (N=370)	70mg 週 1 回 (N=519)
有害事象	39 (25.0)	51 (30.4)	87 (23.5)	116 (22.4)
副作用	14 (9.0)	18 (10.7)	46 (12.4)	54 (10.4)

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.4.2.3 #5 上部消化管における副作用一覧

国内 C301 試験

	5mg 1 日 1 回投与 (N=156)	35mg 週 1 回投与 (N=168)
上部消化管副作用 発現症例数	14 (9.0)	18 (10.7)
胃腸障害	14 (9.0)	18 (10.7)
腹部膨満	1 (0.6)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.6)
上腹部痛	2 (1.3)	4 (2.4)
バレット食道	0 (0.0)	1 (0.6)
消化不良	1 (0.6)	1 (0.6)
胃潰瘍	0 (0.0)	3 (1.8)
胃炎	2 (1.3)	3 (1.8)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)
消化器不調	2 (1.3)	1 (0.6)
食道痛	2 (1.3)	0 (0.0)
逆流性食道炎	1 (0.6)	1 (0.6)
胃不快感	5 (3.2)	4 (2.4)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)
胃粘膜病変	0 (0.0)	1 (0.6)

海外#118 試験

	10mg 1 日 1 回投与 (N=370)	70mg 週 1 回投与 (N=519)
上部消化管副作用 発現症例数	46 (12.4)	54 (10.4)
全身障害/部位の詳細不明		
腹部膨満感	5 (1.4)	5 (1.0)
腹痛	11 (3.0)	19 (3.7)
消化管障害		
胃酸逆流	9 (2.4)	10 (1.9)
食欲不振	1 (0.3)	1 (0.2)
消化不良	8 (2.2)	14 (2.7)
嚥下障害	2 (0.5)	2 (0.4)
おくび	1 (0.3)	1 (0.2)
食道痛	2 (0.5)	1 (0.2)
食道炎	2 (0.5)	1 (0.2)
胃炎	4 (1.1)	1 (0.2)
胃食道逆流	1 (0.3)	0 (0.0)
悪心	9 (2.4)	10 (1.9)
食道閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)
嚥下痛	1 (0.3)	0 (0.0)
食道狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)
胃潰瘍	4 (1.1)	0 (0.0)
嘔吐	3 (0.8)	3 (0.6)

同一症例で2つ以上の有害事象が発現した場合は、当該症例の1カテゴリー内でのカウントは1回のみとした。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計した。

症例数 (%)

3) 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及び副作用発現率一覧、副作用一覧について、国内 C301 試験結果と海外#118 試験結果を併記し、比較した。その結果を表 2.7.4.2.3 #6、#7 に示す。国内 C301 試験における臨床検査値異常変動に関する有害事象発現率、副作用発現率、重篤な有害事象発現率、重篤な副作用発現率、有害事象による中止率、重篤な有害事象による中止率、副作用による中止率及び重篤な副作用による中止率は、海外#118 試験と大きくは異ならず、国内外において特に臨床的に問題となる症例はみられなかった。

表 2.7.4.2.3 #6 国内 C301 試験と海外#118 試験との比較

(臨床検査値異常変動における有害事象及び副作用発現率)

	国内 C301 試験		海外#118 試験	
	5mg 1 日 1 回 (N=155)	35mg 週 1 回 (N=166)	10mg 1 日 1 回 (N=370)	70mg 週 1 回 (N=519)
有害事象	23 (14.8)	26 (15.7)	36 (9.9)	56 (10.9)
副作用	6 (3.9)	6 (3.6)	5 (1.4)	6 (1.2)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

症例数 (%)

表 2.7.4.2.3 #7 臨床検査値異常変動における副作用一覧

国内 C301 試験

	5mg 1 日 1 回投与 (N=155)	35mg 週 1 回投与 (N=166)
臨床検査副作用 発現症例数	6 (3.9)	6 (3.6)
ALT 増加	0 (0.0)	2 (1.2)
AST 増加	0 (0.0)	2 (1.2)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)
血中クレアチニン増 加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	2 (1.3)	4 (2.4)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (0.6)
血中リン減少	1 (0.6)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (0.6)	0 (0.0)

症例数 (%)

海外#118 試験

	10mg 1 日 1 回投与 (N=370)	70mg 週 1 回投与 (N=519)
臨床検査副作用 発現症例数	5 (1.4)	6 (1.2)
血液一般検査		
好酸球増加	0/358 (0.0)	1/502 (0.2)
ヘマトクリット減少	1/358 (0.3)	0/503 (0.0)
ヘモグロビン減少	1/358 (0.3)	0/503 (0.0)
血液生化学検査		
ALT 増加	0/358 (0.0)	2/504 (0.4)
AST 増加	0/358 (0.0)	2/504 (0.4)
血清カルシウム減少	2/358 (0.6)	1/505 (0.2)
血清リン酸塩減少	2/358 (0.6)	2/504 (0.4)

症例数/測定者数 (%)

海外#118 試験については該当する臨床検査を実施した症例数に対する有害事象発現症例数の割合を示している。同一症例で2つ以上の有害事象が発現した場合は、当該症例の1カテゴリー内でのカウントは1回のみとした。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計した。

4) 結論

以上の検討より、国内 C301 試験におけるアレンドロネート 35mg 週 1 回投与及び 5mg 1 日 1 回投与の安全性に関するプロファイルは、海外#118 試験結果とほぼ同様であることが確認され、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。

2.7 臨床概要

2.7.4.3 臨床検査値の評価

1) 国内第Ⅲ相二重盲比較試験 (G301 試験)

投与前後（投与開始時と投与 52 週又は中止時）の臨床検査値の比較を表 2.7.4.3 に示す。5mg 1日1回投与群において統計的に有意な差が認められた項目は、ヘモグロビン、好塩基球、Al-P、BUN、P であり、35mg 週1回投与群で統計的に有意な差が認められた項目は、アルブミン、Al-P、CPK、BUN、P であった。Al-P、P については薬効による変動と考えられるが、その他の臨床検査項目においてはその変化量は小さく、個々の症例の変動からみても、5mg 1日1回投与と 35mg 週1回投与による影響は臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。

表 2.7.4.3 投与群ごとのベースラインから投与 52 週時の変化量（臨床検査項目）（その 1）

項目	測定時期	投与群	症例数	投与前値		投与後値		投与前値からの変化量			
				平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	95% 信頼区間	p 値 (paired t-test)
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	52 週	5mg 1日1回投与	155	412.38	34.55	413.22	33.98	0.84	18.23	(-2.05, 3.73)	0.568
		35mg 週1回投与	166	414.38	34.32	415.59	35.63	1.21	19.65	(-1.80, 4.22)	0.428
WBC (mm^3)	52 週	5mg 1日1回投与	155	5273.81	1269.73	5344.00	1273.73	70.19	973.22	(-84.23, 224.62)	0.371
		35mg 週1回投与	166	5187.89	1182.12	5283.49	1257.53	95.60	883.48	(-39.79, 230.99)	0.165
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	52 週	5mg 1日1回投与	155	21.47	4.84	21.56	4.75	0.09	2.97	(-0.38, 0.56)	0.711
		35mg 週1回投与	165	21.88	5.87	21.59	4.76	-0.29	2.84	(-0.73, 0.14)	0.187
ヘモグロビン (g/dL)	52 週	5mg 1日1回投与	155	12.70	1.07	12.81	1.05	0.11	0.58	(0.01, 0.20)	0.026
		35mg 週1回投与	166	12.68	0.95	12.76	1.14	0.08	0.70	(-0.03, 0.19)	0.147
Hct (%)	52 週	5mg 1日1回投与	155	39.08	3.24	38.98	3.14	-0.09	1.87	(-0.39, 0.20)	0.542
		35mg 週1回投与	166	39.02	3.07	38.85	3.44	-0.17	2.20	(-0.51, 0.17)	0.324
リンパ球 (%)	52 週	5mg 1日1回投与	155	35.95	7.48	35.74	8.37	-0.21	6.81	(-1.29, 0.87)	0.704
		35mg 週1回投与	166	35.05	7.50	35.77	7.65	0.72	6.06	(-0.21, 1.65)	0.127
単球 (%)	52 週	5mg 1日1回投与	155	4.83	1.64	4.93	1.60	0.10	1.46	(-0.13, 0.33)	0.404
		35mg 週1回投与	166	4.89	1.55	4.90	1.69	0.01	1.57	(-0.23, 0.25)	0.957
好酸球 (%)	52 週	5mg 1日1回投与	155	2.48	1.99	2.37	1.71	-0.11	1.62	(-0.37, 0.15)	0.398
		35mg 週1回投与	166	2.54	1.85	2.47	1.98	-0.07	1.46	(-0.30, 0.15)	0.525
好塩基球 (%)	52 週	5mg 1日1回投与	155	0.55	0.36	0.47	0.30	-0.08	0.32	(-0.13, -0.03)	0.003
		35mg 週1回投与	166	0.58	0.57	0.55	0.45	-0.03	0.51	(-0.11, 0.05)	0.420
好中球 (%)	52 週	5mg 1日1回投与	155	56.19	8.24	56.49	8.80	0.30	7.46	(-0.88, 1.48)	0.618
		35mg 週1回投与	166	56.94	8.12	56.32	8.40	-0.62	6.56	(-1.62, 0.39)	0.226
総コレステロール (mg/dL)	52 週	5mg 1日1回投与	155	212.81	30.14	209.75	28.67	-3.06	25.82	(-7.16, 1.04)	0.142
		35mg 週1回投与	166	212.07	28.41	211.18	28.13	-0.89	22.19	(-4.29, 2.51)	0.608
アルブミン (g/dL)	52 週	5mg 1日1回投与	155	4.33	0.24	4.36	0.27	0.02	0.23	(-0.01, 0.06)	0.188
		35mg 週1回投与	166	4.36	0.29	4.40	0.28	0.04	0.22	(0.01, 0.07)	0.019
T-ビリルビン (mg/dL)	52 週	5mg 1日1回投与	155	0.47	0.16	0.48	0.18	0.01	0.15	(-0.02, 0.03)	0.673
		35mg 週1回投与	166	0.53	0.23	0.55	0.21	0.01	0.17	(-0.01, 0.04)	0.368
AST(GOT) (IU/L)	52 週	5mg 1日1回投与	155	23.35	7.86	23.20	9.09	-0.15	6.46	(-1.18, 0.87)	0.766
		35mg 週1回投与	166	22.86	9.79	23.19	10.54	0.33	7.78	(-0.87, 1.52)	0.591
ALT(GPT) (IU/L)	52 週	5mg 1日1回投与	155	17.18	10.47	17.15	8.93	-0.03	7.90	(-1.28, 1.23)	0.968
		35mg 週1回投与	166	17.58	10.01	18.05	11.75	0.46	10.28	(-1.11, 2.04)	0.562
γ -GTP (IU/L)	52 週	5mg 1日1回投与	155	24.17	20.74	24.37	20.65	0.19	11.49	(-1.63, 2.02)	0.834
		35mg 週1回投与	166	23.46	15.61	25.75	30.78	2.28	25.50	(-1.62, 6.19)	0.250
Al-P (IU/L)	52 週	5mg 1日1回投与	155	173.54	50.70	118.75	37.75	-54.78	40.28	(-61.17, -48.39)	<0.001
		35mg 週1回投与	166	173.06	54.77	113.13	39.38	-59.93	41.25	(-66.26, -53.61)	<0.001
LDH (IU/L)	52 週	5mg 1日1回投与	155	357.59	58.47	348.56	70.06	-9.03	59.83	(-18.53, 0.46)	0.062
		35mg 週1回投与	166	352.07	57.96	352.23	73.57	0.16	56.79	(-8.54, 8.87)	0.971
CK(CPK) (IU/L)	52 週	5mg 1日1回投与	155	103.82	60.13	107.74	68.25	3.92	50.05	(-4.02, 11.86)	0.331
		35mg 週1回投与	166	94.19	51.22	102.83	53.08	8.64	34.60	(3.34, 13.94)	0.002

表 2.7.4.3 投与群ごとのベースラインから投与 52 週時の変化量（臨床検査項目）（その 2）

項目	測定時期	投与群	症例数	投与前値		投与後値		投与前値からの変化量			
				平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	95% 信頼区間	p 値 (paired t-test)
BUN (mg/dL)	52 週	5mg 1 日 1 回投与	155	16.52	4.27	15.79	3.87	-0.73	3.57	(-1.30, -0.17)	0.011
		35mg 週 1 回投与	166	15.73	3.55	15.08	3.83	-0.65	3.60	(-1.20, -0.10)	0.021
Cr (mg/dL)	52 週	5mg 1 日 1 回投与	155	0.65	0.13	0.66	0.12	0.01	0.10	(-0.01, 0.02)	0.520
		35mg 週 1 回投与	166	0.64	0.16	0.65	0.15	0.01	0.11	(-0.01, 0.03)	0.313
Na (mEq/L)	52 週	5mg 1 日 1 回投与	155	141.84	2.03	141.96	2.06	0.12	2.20	(-0.23, 0.47)	0.489
		35mg 週 1 回投与	166	141.49	1.87	141.54	1.94	0.05	1.87	(-0.23, 0.34)	0.709
K (mEq/L)	52 週	5mg 1 日 1 回投与	154	4.22	0.33	4.20	0.32	-0.01	0.34	(-0.07, 0.04)	0.600
		35mg 週 1 回投与	165	4.21	0.45	4.19	0.40	-0.02	0.40	(-0.08, 0.05)	0.629
P (mg/dL)	52 週	5mg 1 日 1 回投与	155	3.70	0.46	3.54	0.52	-0.16	0.53	(-0.25, -0.08)	<0.001
		35mg 週 1 回投与	166	3.71	0.45	3.48	0.45	-0.23	0.49	(-0.31, -0.16)	<0.001
Ca (mg/dL)	52 週	5mg 1 日 1 回投与	155	9.26	0.33	9.24	0.37	-0.02	0.38	(-0.08, 0.04)	0.510
		35mg 週 1 回投与	167	9.27	0.43	9.27	0.37	-0.00	0.38	(-0.06, 0.06)	1.000

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

1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）

バイタルサイン、身体所見に関し、治験薬投与前後の比較で、5mg 1 日 1 回投与群の収縮期血圧及び身長項目に差が認められたが、いずれの投与群の変動も小さく、個々の症例の変動をみても臨床的に重要な変化とは考えられなかった。詳細は、C301 治験総括報告書 [5.3.5.1.1] の 12.5 に示している。

2) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）

バイタルサイン、身体所見に関し、治験薬投与前後の比較で、70mg 週 1 回投与群の拡張期血圧に有意な差が認められたが、35mg 週 2 回投与群及び 5mg 1 日 1 回投与群との群間には意味のある差は認められなかった。詳細は、#118 治験総括報告書 [5.3.5.1.2] の II.C.4 Safety に示している。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

安全性評価の対象症例につき、患者背景因子別の有害事象発現率及び副作用発現率は、C301 治験総括報告書 [5.3.5.1.1] の 12.2.3.6 に示している。35mg 週 1 回投与群、5mg 1 日 1 回投与群はいずれも年齢、合併症・既往歴の有無等にかかわらずほぼ同様の発現率を示した。したがってアレンドロネートは、これらの内的要因による安全性の差異はほとんどないと判断された。

2.7.4.5.2 外因性要因

食事の影響及び薬物相互作用については、次項の 2.7.4.5.3 に記載した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤は多価の陽イオン（Ca、Mg 等）とキレートを形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させることから、併用注意（併用に注意すること）の薬剤名等として、「カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤：カルシウム補給剤、制酸剤、マグネシウム製剤等」とし、投与方法として、「本剤の服用後少なくとも 30 分経ってから服用すること。」と設定した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳期の使用

妊娠中の投与に関する安全性は、確立されていない。動物実験（ラット）で、アレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。

2.7.4.5.5 過量投与

C301 試験では、過量投与と判断された症例はなかった。しかし、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、誤って週 1 回投与製剤を連日服用することも考えられるが、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。骨 Paget 病治療におけるアレンドロネートの海外臨床試験において、最長 6 ヶ月間にわたり 40mg のアレンドロネートを 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様の忍容性が認められ、薬剤との因果関係がある重大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、この用量の吸収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し、その曝露量は十分多い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にある Periodic Safety Update Report（以下、PSUR）の”9.4 Drug Overdose”の項に示したように、海外において骨粗鬆症患者に対するアレンドロネート 70mg 錠の約 45 日間の連日投与によっても副作用は認められていない [5.3.6.1]。したがって、仮に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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

今回、依存性試験は実施していないが、アレンドロネート週 1 回投与製剤及び 1 日 1 回投与製剤において薬物乱用の報告はされていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

国内 C301 試験においては、離脱症状及び反跳現象は認められなかった。またこれまでもアレンドロネートにおいて臨床上問題となる離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

神経系障害の副作用は、C301 試験において傾眠 0.6% (1/156 例)、口の錯感覚 0.6% (1/156 例) が 5mg 1 日 1 回投与群に認められ、35mg 週 1 回投与群に神経系障害の有害事象は認められなかった。また、アレンドロネート 1 日 1 回投与製剤申請時に報告した自動車運転及び機械操作に対する影響を及ぼすと考えられる副作用の発現率は低く、傾眠 0.1% (1/718 例)、めまい 0.6% (4/718 例) であった。したがって本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は少ないと考えられた。