

2.7.4.6.6.2 CCDS の改訂

2003年7月時点から最新のPSUR調査終了期間の2006年1月15日までにCCDSの改訂が5回あり、V.使用上の注意への「顎骨壊死」及び「骨、関節又は筋肉の痛み」に関する記載追記、XI.副作用への「顎骨壊死」、「上強膜炎」及び「筋骨格系の副作用」が追記された。最新のCCDS(2005年9月改訂版)までの変更事項の詳細を下記に示す。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

なお、これらの CCDS 改訂に伴い国内の 1 日 1 回投与製剤の添付文書及び週 1 回投与製剤の添付文書（案）を改訂した。該当する変更事項を下記に示す。

・使用上の注意

4. 副作用（2）その他の副作用

- ・「顎の骨壊死・骨髄炎」の新規追記及び脚注の新規追記

『抜歯又は局所感染に関連して発現し、治癒の遷延を伴ったとの報告がある。』を脚注に記載。

- ・「上強膜炎」の新規追記

- ・「骨痛、関節痛、背（部）痛、筋肉痛」の脚注追記

『投与初日から数ヵ月後に、まれに、日常生活に支障を来たすような激しい痛みを生じることが報告されている。なお、ほとんどが投与中止により軽快している。』を新たに記載。

2.7.4.6.6.3 週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤の安全性プロファイルの比較

市販後に収集した海外の有害事象情報において、週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤の安全性を厳密に比較することは母数の違い等より困難であるが、両製剤の安全性についての差異を示唆する報告は得られていない。

食道及び上部消化管の有害事象発現についても、1 日 1 回投与製剤に比較して週 1 回投与製剤の報告が多いことを示唆する報告は得られていない。2003 年 7 月 16 日から 2004 年 1 月 15 日までの食道の有害事象報告の集計では、週 1 回投与製剤が 14.8/100 万人・年（0.1/10 万人・月）であったのに対し、1 日 1 回投与製剤は 42.4/100 万人・年（0.3/10 万人・月）、また、上部消化管の有害事象報告の集計では、週 1 回投与製剤が 12.9/100 万人・年（0.1/10 万人・月）であったのに対し、1 日 1 回投与製剤は 54.6/100 万人・年（0.4/10 万人・月）と、むしろ週 1 回投与製剤の方が報告頻度は低かった。

市販後に収集された海外の有害事象の多くは、1 日 1 回投与製剤の市場導入後、早期の段階で得られたものであり、添付文書に食道及び上部消化管の有害事象に関する注意事項を追記し、服薬方法に関する注意喚起を徹底した結果、最近数年間では該当する報告が非常に少なくなっている。

また、腎障害、肝機能障害・黄疸、低 Ca 血症各々について、週 1 回投与製剤による 1 回投与量の増加が、1 日 1 回投与製剤と比べて発生頻度に影響を及ぼす可能性について Worldwide Adverse Experience System (WAES) のデータベースを用い、アレンドロネートの週 1 回投与製剤が市場導入された時期（2000 年 7 月 1 日）から 2005 年 9 月 30 日までを調査期間として検討した。その結果、腎障害の報告頻度は、週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤でそれぞれ 3.6 報/万人・年と 4.2 報/万人・年、肝機能障害・黄疸の報告頻度は、それぞれ 5.9 報/万人・年と 29.3 報/万人・年、低 Ca 血症の報告頻度は、それぞれ 1.6 報/万人・年と 4.0 報/万人・年であった。以上の結果より、週 1 回投与による腎障害、肝機能障害・黄疸及び低 Ca 血症の発現頻度の明確な増加傾向は認められていないことを確認した。

同じ調査期間においてブドウ膜炎（MedDRA PT として、前部ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、及びブドウ膜炎にマッピングされたもの）の報告頻度は、週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤でそれぞれ 0.27 報/10 万人・年と 0.37 報/10 万人・年であり、ほぼ同様であった。また、強膜炎に関しては全報告数に対して報告頻度が少ないため（週 1 回投与製剤と 1 日 1 回投与製剤でそれぞれ 0.06 報/10 万人・年と 0.02 報/10 万人・年）、評価は困難であった。

2.7.4.6.6.4 過量投与

2003 年 1 月時点から最新の PSUR 調査終了期間の 2006 年 1 月 15 日までに報告されたアレンドロネート週 1 回投与製剤の過量投与のうち、65 例 113 件に有害事象が認められ、そのうち 51 件が重篤で死亡例は 2 例であった。多くの患者はこれらの有害事象より軽快又は回復したが、一部転帰不明の症例があった。

死亡例のうち 1 例は 2.7.4.6.4.1 に記載した。また、もう 1 例は、“別の事情”のために介護施設に入所していた患者で、70mg 週 1 回投与製剤を 4 日間投与されていた。その間、有害事象の明らかな徴候はみられなかったが、その 2 ヶ月後に死亡（死因不明）した。報告者は、この情報を第三者から“噂”として聞いたというものである。

2.7.4.6.7 骨壊死

ビスホスホネート製剤で問題とされている骨壊死・骨髄炎と本薬との因果関係及び週 1 回投与により、その危険性が高まる可能性がないか以下に考察した。

2.7.4.6.7.1 本剤との因果関係について

最近までの全世界の臨床試験（約 1 万 7 千例）及び市販後（約 2 千万人・年）におけるアレンドロネートの使用経験からは、アレンドロネート投与と顎の骨壊死・骨髄炎との関連を示すデータは得られていない。

Ruggiero らは、顎骨壊死の発生機転が局所の血流不全によるものと類似しているとした上で、その発生機序について次のように類推している。すなわち、ビスホスホネート製剤の破骨細胞抑制作用により骨の再構築が正常になされず、微小な障害が蓄積すること、例えば Pamidronate が骨の血流を低下させることや、ビスホスホネート製剤が抗血管新生作用を持つとされていることなどの報告より、上顎骨及び下顎骨に虚血性変化が生じたとしている。更に、骨壊死が顎骨に選択的にみられた理由について、ビスホスホネート製剤によって血流が低下した状況下で、抜歯などにより骨が露出するような障害が生じると壊死が生じやすいためであると述べている [5.4.18]。しかしながら、ビスホスホネート製剤が骨壊死を惹起あるいは促進させるという、著者らの推測は根拠に乏しい。著者らは 3 編の論文を引用した上で、ビスホスホネート製剤が抗血管新生作用を持つと述べているが、これらは悪性腫瘍における血管新生に対する作用であり、障害された骨の修復などとは明らかに異なる病態である。悪性腫瘍での血管新生に関わる因子をビスホスホネート製剤が抑制することが示されていても、このことを骨壊死の病態に直接当てはめることは困難である。実際に、アレンドロネートが壊死した骨組織への血流の再開に対し、少なくとも悪影

響を及ぼさないことが、動物実験で示されている。すなわち Åstrand らは、ラットを用いて壊死した骨組織の吸収に及ぼすアレンドロネートの効果を検討した [5. 4. 30、5. 4. 31]。この中で、アレンドロネート群での骨新生が無処置対照群より有意に亢進していることを報告している。このことは、骨壊死などの病態下で、アレンドロネートは少なくとも骨新生を妨害するほどの局所の血流低下を起こさないことを示している。

したがって、Ruggiero らの文献 [5. 4. 18] での顎骨壊死は、ビスホスホネート製剤に起因していると考えられるよりもむしろ、併用されている化学療法やステロイド剤と露出骨の感染を主な要因として発生したと考えられる。実際ここで報告された、アレンドロネート投与の 6 例を含む 63 例のビスホスホネート製剤投与患者における顎骨壊死症例の大部分は、多発性骨髄腫や乳癌等の癌患者であり、ステロイド剤を含む化学療法が実施されている可能性が高いものと考えられる。一般に、化学療法やステロイド剤は、免疫反応を抑制することから、菌の感染が骨壊死の原因となる可能性が考えられる。この報告の記載内容では、患者の歯科既往歴や口腔内衛生状態及び抜歯前の経過等の情報が不足していることから、個々の患者について評価することは困難である。

また、本報告の解析方法は対照群のない後向き解析であり、ビスホスホネート製剤治療を受けていない患者における顎骨壊死の発生頻度や、ビスホスホネート製剤による顎骨壊死の発生頻度への影響は評価されていない。

更に、国内臨床試験及び既承認のフォサマック錠 5/ボナロン錠 5mg (5mg 1 日 1 回投与) の市販後調査においても、骨壊死・骨髄炎の副作用症例は 1 例も報告されていない。

したがって、本報告のみをもって顎骨壊死とアレンドロネートとの因果関係を結論付けることは困難であり、更に情報を収集し、分析する必要があると思われる。

2. 7. 4. 6. 7. 2 本用法・用量においてその危険性が高まる可能性について

アレンドロネートは経口投与後骨組織に取り込まれ、骨からの消失の半減期は極めて長いことが明らかとなっている。したがって、骨に保持されているアレンドロネートの量が短期間で変動するとは考え難く、5mg 1 日 1 回投与及び 35mg 週 1 回投与のいずれであっても、総投与量が同じである以上、骨組織における初回投与時の曝露量の時間経過に差がある可能性はあるものの、投与開始数週以上経過後の分布量には差がないものと思われる。報告された骨壊死は長期投与後に生じた事象であり、5mg 1 日 1 回投与と 35mg 週 1 回投与の用法の違いの影響を受けるものとは考え難い。

これらの状況から判断し、5mg 1 日 1 回投与と比較して 35mg 週 1 回投与により、骨壊死、骨髄炎発症の危険性が高まることはないと考ええる。

2.7.4.6.8 国内における使用患者数

日本国内においては、アレンドロネートは1日1回投与製剤（5mg錠）に関して1990年10月より開発を開始し、2001年6月20日に製造承認を取得した。

2003年1月16日から2003年7月15日までの調査期間（第5回安全性定期報告書の調査単位期間）には約52,000,000*錠が販売され、販売数量から概算された本調査期間における1日1回1錠が使用された推定使用患者数（Estimated Patient-Treatment Years）は約143,000*人・年であった。

2.7.4.6.9 国内における副作用収集状況

発売日から2003年7月15日（第5回安全性定期報告の報告期限日）までに合計1,594例2,280件の副作用を収集した。器官別大分類毎の副作用収集状況を表2.7.4.6.9にまとめた。

表 2.7.4.6.9 国内における副作用収集状況（その1）

器官別大分類	期間：発売日から2003年7月15日	
	件数	構成比(%)
感染症および寄生虫症	1	0.04
血液およびリンパ系障害	23	1.01
内分泌障害	1	0.04
代謝および栄養障害	82	3.60
精神障害	13	0.57
神経系障害	191	8.38
眼障害	40	1.75
耳および迷路障害	12	0.53
心臓障害	26	1.14
血管障害	22	0.96
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39	1.71
胃腸障害	1073	47.06
肝胆道系障害	44	1.93
皮膚および皮下組織障害	305	13.38
筋骨格系および結合組織障害	115	5.04
腎および尿路障害	34	1.49
生殖系および乳房障害	5	0.22
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.04
全身障害および投与局所様態	174	7.63
臨床検査	79	3.46
合計	2280	100.0

2.7.4.6.10 国内における未知で重篤な副作用

発売から2003年7月15日までに収集した副作用2,280件中、未知で重篤な副作用は155件あった。副作用について表2.7.4.6.10にまとめた。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.6.10 国内における未知で重篤な副作用 (その1)

器官別大分類	副作用	報告数	器官別大分類	副作用	報告数
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	2	眼障害	視力低下	3
	貧血 NOS	7	耳および迷路障害	感音性難聴	1
	顆粒球減少症	2		回転性眩暈	1
	特発性血小板減少性紫斑病	2	心臓障害	急性心筋梗塞	1
	二次性貧血	1		心房細動	1
	血小板減少症	1		第二度房室ブロック	1
	血栓性血小板減少性紫斑病	1		心不全 NOS	2
		心筋梗塞		1	
		動悸		1	
内分泌障害	尿崩症	1		上室性頻脈	1
代謝および栄養障害	食欲不振	2	血管障害	高血圧 NOS	2
	食欲減退 NOS	2		点状出血	1
	脱水	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1
	高カルシウム血症	1		呼吸困難	2
	高血糖 NOS	1		間質性肺疾患	4
	高カリウム血症	1	胃腸障害	腹部膨満	1
	低カルシウム血症	1		腹痛 NOS	2
	低血糖症 NOS	1		上腹部痛	2
低蛋白血症	1	虚血性大腸炎		1	
神経系障害	小脳出血	1		便秘	1
	浮動性めまい	5		下痢 NOS	6
	頭痛	1		穿孔性十二指腸潰瘍	1
	感覚減退	2		変色便	1
	視野欠損 NOS	1		胃腸出血 NOS	1
	起立障害	1		吐血	1
				裂孔ヘルニア	1
眼障害	眼の異常感	1	腸管虚血	1	
	前部ブドウ膜炎	1	腸閉塞 NOS	1	
	緑内障 NOS	1	結腸潰瘍	1	
	視神経乳頭浮腫	1			
	ブドウ膜炎 NOS	1			

表 2.7.4.6.10 国内における未知で重篤な副作用 (その2)

器官別大分類	副作用	報告数	器官別大分類	副作用	報告数
胃腸障害	メレナ	2	臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	悪心	3		血便	1
	急性膵炎	1		気管支拡張剤濃度 NOS 治療量以上	1
	腹膜炎	1		C-反応性蛋白増加	2
	口内炎	1		ヘモグロビン減少	1
	舌障害 NOS	1		血小板数減少	2
	嘔吐 NOS	5			
	びらん性大腸炎	1			
肝胆道系障害	胆汁うっ滞	1			
	肝不全	1			
	急性肝炎	3			
	劇症肝炎	1			
	肝炎 NOS	3			
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1			
	薬剤性皮膚炎	1			
	湿疹	1			
	皮下出血	1			
	そう痒症	1			
	発疹 NOS	3			
	スティーブンス・ジョンソン症候群	2			
	中毒性表皮壊死融解症	1			
蕁麻疹 NOS	1				
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1			
	骨痛	2			
	筋痛	1			
	四肢痛	1			
腎および尿路障害	血尿	1			
	腎障害 NOS	1			
	腎不全 NOS	1			
	尿閉	1			
全身障害および投与局所様態	無力症	4			
	異常感	1			
	歩行異常	2			
	末梢性浮腫	1			
	疼痛 NOS	1			
	発熱	2			
	悪寒	1			
	胸痛増悪	1			
	原因不明の死亡	1			

2.7.4.6.11 2003年7月以降に更新された国内における市販後データ

2005年1月16日から2006年1月15日までの調査期間（第8回安全性定期報告書 [5.3.6.2] の調査単位期間）にアレンドロネート1日1回投与製剤（5mg錠）は約159,000,000*錠が出荷され、本調査期間に1日1回1錠を使用したと仮定した場合の販売数量から概算した年間の推定使用患者数は約435,000*人であった。

承認から2006年1月15日（第8回安全性定期報告書の報告期限日）までに合計3,144例4,192件の副作用を収集した。また最新の添付文書（2005年7月改訂版）から予測出来ない未知で重篤な副作用は155件であった。

承認後、2006年1月15日までの調査及び試験の実施状況は下記のとおりである。現時点で、アレンドロネート1日1回投与製剤（5mg錠）の安全性に問題は認められていない。

1. 使用成績調査

使用成績調査は実施していない。

2. 特定使用成績調査

1) 高齢者に対する特定使用成績調査（高齢者女性）

高齢者女性患者における安全性に関する調査を目的として、20■■年■■月■■日より観察期間■■週の調査をプロスペクティブな連続登録方式で実施した。20■■年■■月■■日までに426例が登録された。

2) その他の特定使用成績調査（男性患者に対する調査）

男性患者における安全性に関する調査を目的として20■■年■■月■■日より観察期間■■週の調査をプロスペクティブな連続登録方式で実施した。20■■年■■月■■日までに162例が登録された。

3) その他の特定使用成績調査（腎機能障害・肝機能障害患者に対する調査）

本剤の使用実態下における腎機能障害又は肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用状況の把握、当該背景を有する患者における安全性に関する調査を目的として、20■■年■■月■■日に特定使用成績調査実施計画書を提出し、同年■■月■■日より観察期間■■週の調査を開始した。調査はプロスペクティブな連続登録方式により無作為に症例を収集し、収集した症例から腎機能障害及び肝機能障害症例を各々抽出して検討する方法で実施した。20■■年■■月■■日までに3,737例が登録された。そのうち、本剤の投与以前より腎機能障害を有する症例は95例、肝機能障害を有する症例は137例であった。

3. 製造販売後臨床試験

第Ⅲ相比較試験（骨折発生頻度継続投与試験）から切り替えて実施した製造販売後臨床試験は終了し、第4回安全性定期報告書に総括報告書を添付して報告した。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7 臨床概要

2.7.4.6.12 厚生労働省に報告した海外副作用

1997年7月から2006年2月28日までに厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構に報告した、海外におけるアレンドロネート投与と関連する副作用を添付した [5.3.6.3]。

2.7.4.7 付録

文章中に記載したため、該当する資料はない。

2.7.5 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
- 5.4.6 ■■■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.
- 5.4.11 Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, Ejima A, Suzuki K, Ishioka T, et al. Development and evaluation of a new peroral test agent GA-test for assessment of gastric acidity. J Pharm Dyn 1984; 7: 656-64.
- 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.
- 5.4.18 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-34.
- 5.4.19 日本骨粗鬆症学会/財団法人骨粗鬆症財団 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン作成ワーキンググループ. 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン-2002年改訂版-. Osteoporosis Japan 2002; 10: 637-709.
- 5.4.20 Rom DM, Hwang E. Testing for individual and population equivalence based on the proportion of similar responses. Statistics in Medicine 1996; 15: 1489-505.
- 5.4.21 大橋靖雄、水野佐智子. 薬物動態データのブリッジングにおける Overlapping Coefficient の利用. 2002 ; 第 29 回薬効評価研究会抄録
- 5.4.22 Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3109-15.
- 5.4.23 Emkey R, Reid I, Mulloy A, Correa-Rotter R, Favus M, Bone H, et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2002; 17 Suppl 1: S139.
- 5.4.24 Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. J Bone Miner Metab 2004; 22: 462-8.
- 5.4.30 Åstrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. BMC Musculoskeletal Disorders 2002; 3: 19.
- 5.4.31 Aspenberg P, Åstrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. Acta Orthop Scand 2002; 73: 20-3.

2.7.6 個々の試験のまとめ

アレンドロネート 35mg 錠に関する臨床試験一覧を表 2.7.6 に示す。

表 2.7.6 臨床試験一覧表（その1）

試験番号	相	試験デザイン	試験目的	国名	対象	症例数	用法・用量	投与期間	評価項目	試験成績	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
C101	I	オープン 2×2- クロスオー バー	35mg 錠及 び5mg 錠の 累積尿中排 泄率、尿中 排泄量、安 全性及び忍 容性の検討	日本	健常閉 経後女 性	24	5mg 経口 35mg 経口	単回	尿中排泄 率及び尿 中排泄量、 安全性及 び忍容性	5mg 錠及び35mg 錠を経口投与した際の尿中排泄量（排泄率）はそれぞれ23µg（0.47%）及び168µg（0.48%）であった。両製剤間の尿中排泄率の幾何平均比は1.02であり、製剤間に差は認められなかった。また、安全性及び忍容性は良好であった。	完了 治験総括報告 書	5.3.3.1.1
#144 参考	I	オープン 無作為化 3期- クロスオー バー	35mg 錠及 び70mg 錠 の尿中排泄 量の比較、 生物学的利 用率、安全 性及び忍容 性の検討	米国	健常閉 経後女 性	37	0.25mg 静注 35mg 経口 70mg 経口	単回	尿中排泄 率、尿中排 泄量及び 生物学的 利用率、安 全性及び 忍容性	35mg 錠及び70mg 錠を単回経口投与した際の尿中排泄量（尿中排泄率）はそれぞれ187µg*（0.27%）及び178µg（0.25%）であり、生物学的利用率は、それぞれ0.61%及び0.57%であった。両製剤間における生物学的利用率の幾何平均比は1.07（90%信頼区間：0.83～1.39）であり、製剤間に差は認められなかった。また、安全性及び忍容性は良好であった。	完了 治験総括報告 書	5.3.3.1.2

* 投与量70mg換算値

表 2.7.6 臨床試験一覧表（その2）

試験番号	相	試験デザイン	試験目的	国名	対象	症例数	用法・用量	投与期間	評価項目	試験成績	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
C301	Ⅲ	52週間 無作為化 二重盲検 多施設共 同比較	35mg 錠週 1回及び 5mg 錠 1 日1回を52 週間経口投 与した際の 腰椎の骨密 度に対する 効果の比較、安全 性・忍容性 の比較及び 海外試験成 績との類似 性について の検討	日本	退行期 骨粗鬆 症患者	35mg 週1回： 168 5mg 1 日1回： 160	35mg 週1回 経口投与 5mg 1日1回 経口投与	52週間	腰椎、大腿 骨の骨密 度及び骨 代謝マー カーの52 週間後の 変化率 有害事象 の発現率	35mg 錠の週1回及び5mg 錠1日1 回の52週間投与により腰椎及び 大腿骨の骨密度は統計学的に有意 に増加した。腰椎の骨密度の増加 は、両群間で同等であった。 有害事象発現率、副作用発現率に ついて両群間に有意差は認められ なかった。また、有効性及び安全 性に関して海外試験（#118）との 高い類似性が認められた。	完了 治験総括報告 書	5.3.5.1.1

表 2.7.6 臨床試験一覧表（その3）

試験番号	相	試験デザイン	試験目的	国名	対象	症例数	用法・用量	投与期間	評価項目	試験成績	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
#118	III	1年間 無作為化 二重盲検 多施設共 同比較 国際共同	70mg 錠週 1回及び35 mg 錠週 2 回投与と 10mg 錠 1 日 1回投与 による1年 後の腰椎骨 密度変化率 の比較及び 1年間の安 全性・忍容 性の比較	米国 他 全14 カ国	閉経後 骨粗鬆 症女性	70mg 週1回： 519 35mg 週2回： 369 10mg 1 日1回： 370	70mg 週1回 経口投与 35mg 週2回 経口投与 10mg 1日1 回経口投与	1年間	腰椎、大腿 骨、大腿骨 頸部、大腿 骨転子部 及び全身 骨の骨密 度並びに 骨代謝生 化学パラ メータの1 年後の変 化率 有害事象 の発現率	70mg 錠の週1回経口投与及び35mg 錠の週2回投与による腰椎の骨密度の増加は、10mg 錠1日1回投与による増加と同等であった。70mg 錠週1回投与及び35mg 錠週2回投与により、10mg 錠の1日1回投与と同様に、大腿骨、大腿骨頸部、大腿骨転子部及び全身骨の骨密度を増加させた。70mg 錠の週1回経口投与及び35mg 錠の週2回投与は一般的に良好な忍容性を示し、10mg 錠1日1回投与と同様であった。上部消化管及び食道における有害事象の発現頻度は、70mg 錠週1回投与と10mg 錠1日1回投与で同程度であり、用量・用法の違いによる差は認められなかった。	完了 治験総括報告書	5.3.5.1.2

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

本邦におけるアレンドロロン酸ナトリウム（以下、アレンドロネート）の週 1 回投与製剤としてアレンドロネート 35mg 錠を開発するにあたり、主な患者集団と予想される閉経後女性を対象として 35mg 錠又は 5mg 錠各 1 錠を単回経口投与し、尿中排泄率及び安全性を検討する第 I 相試験を実施した。

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.1.1 に示す。

表 2.7.6.1.1 第 I 相単回投与試験 (C101 試験) の方法 (その 1)

項目	内容
治験の目的	1) アレンドロネート 35mg 錠あるいはアレンドロネート 5mg 錠を各 1 錠単回経口投与し、アレンドロネートの累積尿中排泄率及び尿中排泄量を評価する。 2) アレンドロネート錠単回投与時の安全性・忍容性を評価する。 3) アレンドロネート錠の累積尿中排泄率あるいは尿中排泄量について、海外試験結果との類似性を検討する。
試験の種類	オープン、2 パネル、2 期によるクロスオーバー試験
対象	下記の条件を満たす健常成人 1) 年齢：50 歳以上、76 歳未満（同意取得時） 2) 自然閉経後 3 年以上を経過した女性 3) BMI（Body Mass Index）が 17.6～26.4 の範囲 4) スクリーニング検査を受け健康であると判断された者 5) 腎機能の正常な者 6) 治験に参加する前に本人から、自由意思により文書による治験参加の同意を得た者
例数	登録症例：24 例（年齢 54～75 歳） 完了例：23 例 中止例：1 例
使用薬剤	1) アレンドロネート 5mg 錠 2) アレンドロネート 35mg 錠
用法・用量	アレンドロネート 5mg 錠 1 錠あるいは 35mg 錠 1 錠を絶食下で朝食前 2 時間に約 180mL の飲料水とともに単回経口投与した。
投与期間	単回投与、2 期クロスオーバーとし、Washout 期間は 2 週間とした。
検査・観察項目及び評価方法	薬物動態： 投与後 48 時間後までの未変化体の累積尿中排泄率及び累積尿中排泄量 安全性・忍容性： 自覚症状・他覚所見、体重、血圧、体温、脈拍数、呼吸数 血液一般検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画、血小板数） 血液性化学検査（総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、 γ -GTP、AST、ALT、Al-P、LDH、CK（CPK）、BUN、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、尿酸、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P） 尿検査（糖、蛋白、潜血、pH、比重、沈渣）

表 2.7.6.1.1 第 I 相単回投与試験 (C101 試験) の方法 (その 2)

項目	内 容											
検査・観察時期	パネル A とパネル B に各 12 例の被験者を割り付け、第 I 期ではパネル A には 5mg 錠 1 錠を、パネル B には 35mg 錠 1 錠を服用させた。第 I 期終了後 2 週間の間隔を空け、第 II 期ではパネル A には 35mg 錠 1 錠を、パネル B には 5mg 錠 1 錠を服用させた。											
		スクリーニング	前日	1 日目				2 日目		3 日目	事後	
			夕方	投与前	9:00 0	11:00 2h	13:00 4h	17:00 8h	9:00 24h	21:00 36h	9:00 48h	
実施項目												
診察・問診	X		X		X	X	X		X		X	X
血圧・脈拍数	X		X		X	X	X		X		X	X
体温・呼吸数	X		X		X	X	X		X		X	X
臨床検査 (空腹時)	X		X								X	X
体重	X		X								X	X
身長	X											
既往歴	X											
胸部 X 線、心電図	X											
便潜血	X											
入院												
投薬					X							
水分補給*1												
尿採取・蓄尿			X									
食事*2					X							
*1 服薬後、最低 500mL の水分を摂取させた。 *2 投与前日の夕食 (19:00) 後から絶食させた。また、投与 2 時間後までは水以外の飲み物や食事の摂取を禁止とした。												
治験責任医師	[REDACTED]											
実施施設	[REDACTED]											
治験期間	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日											

2.7.6.1.2 試験成績

1) 薬物動態の要約

薬物動態の解析対象とした 23 症例におけるアレンドロネート 5mg 錠又は 35mg 錠 1 錠投与後の未変化体尿中排泄率の幾何平均は 0.47% 及び 0.48% であった (表 2.7.6.1.2 #1)。両用量間の尿中排泄率の幾何平均比は 1.02 であり、同程度であると判断された。アレンドロネートの尿中排泄量の幾何平均 [90%信頼区間] は 5mg 錠及び 35mg 錠投与で、それぞれ 23µg [18, 30] 及び 168µg [129, 218] であった。

表 2.7.6.1.2 #1 日本人閉経後女性に 5mg 錠又は 35mg 錠単回投与後のアレンドロネートの尿中排泄率

投与量 (mg)	尿中排泄率 (%)		幾何平均比	
	幾何平均* ¹	90%信頼区間* ²	比 (35mg/5mg)	90%信頼区間* ²
5	0.47	0.36~0.61	1.02	0.79~1.32
35	0.48	0.37~0.62		

N=23、絶食下投与、投与 2 時間後に食事、投与 48 時間後までの尿中排泄を測定

*¹ 最小二乗平均

*² 分散分析に基づく

2) 安全性の要約

自覚症状・他覚所見及び身体徴候についての有害事象として、軽度の胃腸障害及び神経系障害が 5mg 投与の 23 例中 5 例 (21.7%)、及び 35mg 投与の 24 例中 6 例 (25.0%) に認められた。このうち両投与群で共通して認められた頭部圧迫感の 1 例 (2 件) は治験薬との因果関係が「否定できない」とされた。有害事象及び副作用を表 2.7.6.1.2 #2、#3 に要約した。第 I 期の 1 例で 35mg 投与後に血清中性脂肪の上昇が認められた (プレ値 360mg/dL、48 時間値 453 mg/dL)。この被験者は第 II 期に治験薬の投与を中止し経過を観察したところ、第 I 期と同様に血清中性脂肪の上昇が認められた (プレ値 354 mg/dL、48 時間値 420 mg/dL)。当該被験者の血清中性脂肪上昇と治験薬の因果関係は否定された。この症例を含め、血清中性脂肪の上昇は 5mg 投与の 23 例中 1 例 (4.3%)、及び 35mg 投与の 24 例中 2 例 (8.3%) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。すべての安全性の評価項目について用量間に有意差は認められなかった。臨床検査値異常変動は表 2.7.6.1.2 #4、#5 に要約した。

表 2.7.6.1.2 #2 自覚症状・他覚所見及び身体徴候に関する有害事象の要約

	症例数 (%)		
	5mg	35mg	合計
安全性評価採用例数	23	24	24
有害事象なし	18 (78.3)	18 (75.0)	15 (62.5)
有害事象あり	5 (21.7)	6 (25.0)	9 (37.5)
副作用発現	1 (4.3)	1 (4.2)	1 (4.2)
重篤な有害事象発現	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な副作用発現	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.1.2 #3 自覚症状・他覚所見及び身体徴候に関する有害事象の発現症例数

投与量		5mg		35mg		合計	
治験薬との因果関係		関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし
安全性評価採用例数		23		24		24	
胃腸障害	軟便	0	1	0	3	0	4
	泥状便	0	0	0	1	0	1
神経系障害	頭痛	0	2	0	2	0	3
	頭重感	0	1	0	0	0	1
	頭部圧迫感	1	0	1	0	1	0
合計		1	4	1	5	1	8

表 2.7.6.1.2 #4 臨床検査値異常変動の要約

	症例数 (%)		
	5mg	35mg	合計
安全性評価採用例数	23	24	24
臨床検査値異常変動なし	22 (95.7)	22 (91.7)	22 (91.7)
臨床検査値異常変動あり	1 (4.3)	2 (8.3)	2 (8.3)
副作用発現	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な臨床検査値異常変動発現	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な副作用発現	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有害事象による投与中止	0 (0)	1 (4.2)	1 (4.2)
副作用による中止	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.1.2 #5 臨床検査値異常変動の発現症例数

投与量		5mg		35mg		合計	
治験薬との因果関係		関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし
安全性評価採用例数		23		24		24	
TG*増加		0	1	0	2	0	2
発現頻度 (%)		0.0	4.3	0.0	8.3	0.0	8.3

*：血清中性脂肪

3) 有害事象の分析

本治験における自覚症状・他覚所見及び身体徴候についての有害事象は、5mg投与の23例中5例(21.7%)に5件、35mg投与の24例中6例(25.0%)に7件認められた。有害事象の発現率の95%信頼区間は、5mg及び35mg投与でそれぞれ7.5%~43.7%、及び9.8%~46.7%であった。表2.7.6.1.2 #3に示すように、すべての有害事象は軽度であり、軟便などの胃腸障害あるいは頭痛などの神経系障害であった。5mg投与及び35mg投与の有害事象の発現率に有意差は認められなかった。これら

2.7 臨床概要

の有害事象の中で、5mg投与と35mg投与に共通して認められた頭部圧迫感の1例2件は因果関係が否定できないと判断された。それ以外の有害事象の因果関係はすべて否定された。副作用の発現率〔95%信頼区間〕は、5mg投与及び35mg投与でそれぞれ4.3%〔0.1, 21.9〕、及び4.2%〔0.1, 21.1〕であった。

臨床検査値異常変動に関する有害事象は、5mg投与の23例中1例（4.3%）及び35 mg投与の24例中2例（8.3%）の3件に認められ、いずれも血清中性脂肪(TG)の上昇であった。本有害事象は治験参加に付随する運動量の制限や食事の変化によると考えられ、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常変動に関する有害事象の発現率の95%信頼区間は、5mg及び35mg投与でそれぞれ0.1%～21.9%、及び1.0%～27.0%であった。

本治験におけるすべての有害事象の症状は軽度であり、重篤な有害事象の発現は認められなかった。また、投与を中止した被験者を含め、いずれの有害事象も治験中に回復が確認された。

2.7.6.1.3 結論

日本人閉経後女性 23 例にアレンドロネート 5mg 錠又は 35mg 錠 1 錠を経口投与した後の未変化体尿中排泄率の幾何平均比は 1.02 であり、製剤間に尿中排泄率の差はないと判断された。本治験で認められた有害事象はすべて軽度であり、いずれも治験期間中に回復した。すべての安全性評価項目について用量間に差は認められなかった。本治験における尿中排泄率及び安全性の評価より、35mg 錠投与時のアレンドロネートの吸収率は 5mg 錠投与時とほぼ等しく、また両製剤の安全性には特に問題はないと考えられた。海外臨床試験では、週 1 回投与製剤を含むアレンドロネート錠を経口投与後の尿中排泄率は投与量に依存しないとの結果が既に得られており〔5.3.3.1.2、5.4.9〕、本治験の結果はこれらの海外試験結果と一致したものと考えられた。

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

海外において閉経後女性におけるアレンドロネート 35mg 錠及び 70mg 錠単回投与の生物学的利用率の算出及び忍容性を検討する第 I 相単回投与試験を実施した。

表 2.7.6.2 第 I 相単回投与試験 (#144 試験) の概要 (その 1)

項 目	内 容
治 験 の 目 的	1) アレンドロネート35mg錠及び70mg錠経口投与時の尿中排泄量を比較する。 2) アレンドロネート35mg錠及び70mg錠投与時の生物学的利用率を算出する。 3) アレンドロネート35mg錠及び70mg錠単回経口投与における安全性及び忍容性を検討する。
試 験 の 種 類	オープン、無作為化、3期によるクロスオーバー試験
対 象	健全閉経後女性 1) 年齢 50～75 歳の閉経後女性 2) 標準体重の±20%以内である者 3) 既往歴、理学所見、心電図、臨床検査値等で健康と判断された者
例 数	組入れ症例数：37例 (50～72歳) 完了例：35例 中止例：2例
使 用 薬 剤	1) アレンドロネート70mg錠 2) アレンドロネート35mg錠 3) アレンドロネート静脈内投与用注射液 (2.5mg/mL)
用 法 ・ 用 量	健全閉経後女性 (37 例) に絶食下で朝食 2 時間前にアレンドロネート 70mg 錠 1 錠又はアレンドロネート 35mg 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た。
投 与 期 間	単回投与、3期クロスオーバーとし、Washout 期間は 12～20 日間とした。
検 査 ・ 観 察 項 目 及 び 評 価 方 法	生物学的利用率：アレンドロネート 35mg 錠、70mg 錠経口投与及び 0.25mg 静脈内投与 36 時間後までの総アレンドロネート尿中排泄量を求めた。生物学的利用率は、静脈内投与 (経口投与量に換算) に対する経口投与時の尿中排泄量の幾何平均比 [90%信頼区間] として算出した。 安全性・忍容性：投与前後におけるバイタルサイン、理学検査、臨床検査、12 誘導心電図、有害事象
試 験 成 績	薬物動態：アレンドロネート 35mg 錠経口投与、70mg 錠経口投与及び 0.25mg 静脈内投与 36 時間後までの総アレンドロネート尿中排泄量の幾何平均値 (投与量 70mg に換算) は、それぞれ 187.4µg、178.2µg 及び 31,584.4µg、尿中排泄率の幾何平均は 0.27%、0.25%及び 45.1%であった。静脈内投与時の尿中排泄量に対する経口投与時の尿中排泄量の比から求めた生物学的利用率の幾何平均はアレンドロネート 35mg 錠及び 70mg 錠でそれぞれ 0.61%及び 0.57%であった。両製剤間の生物学的利用率の幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.07 [0.83, 1.39] で、両製剤の生物学的利用率は類似していた。アレンドロネート 35mg 錠及び 70mg 錠の経口投与時の生物学的利用率は、海外で実施された試験 [5.4.9] における 5 mg、10 mg、40 mg 及び 80mg (およそ 0.6%～0.8%) とほぼ同じであると考えられた。 安全性・忍容性：本クロスオーバー試験において重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による試験の中止例もなかった。1 例で重篤でない有害事象が 3 件認められた。悪心、嘔吐が 1 分間継続し、頭痛が 6.5 時間継続したが、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は、「たぶんなし」と判断された。臨床検査値異常変動は認められなかった。

表 2.7.6.2 第 I 相単回投与試験（#144 試験）の概要（その 2）

項 目	内 容
結 論	<p>1) アレンドロネート 35mg 錠及び 70mg 錠の生物学的利用率は同程度であった。</p> <p>2) アレンドロネート 35mg 錠及び 70mg 錠の閉経後女性の経口投与における生物学的利用率は、それぞれ 0.61% 及び 0.57% であり、過去の 5~80mg 単回経口投与の試験成績と類似していた。</p> <p>3) アレンドロネート 35mg 錠、70mg 錠の単回経口投与及び 0.25mg 単回静脈内投与の安全性及び忍容性は良好であった。</p>
治験責任医師	████████████████████
実 施 施 設	██
治 験 期 間	19██年██月██日~19██年██月██日