

2.7.6.3 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験） [5.3.5.1.1、5.3.5.3.1]

本邦における退行期骨粗鬆症に対するアレンドロネート 5mg 1日1回投与と 35mg 週1回投与の有効性及び安全性を比較検討するため、第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）を実施した。主要評価項目は52週の腰椎（L1-L4）の骨密度（Bone Mineral Density；以下、BMD）の変化率とし、海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験） [5.3.5.1.2] の成績との類似性についても併せて検討した。

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.3.1 #1 に示す。

表 2.7.6.3.1 #1 第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）の方法（その1）

項 目	内 容																		
治 験 の 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。																		
試 験 の 種 類	52週間、無作為、二重盲検、多施設共同比較試験																		
対 象	<p>退行期骨粗鬆症</p> <p><u>選択基準</u></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) 二重エネルギー X線吸収（Dual-energy x-ray absorptiometry；以下、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 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 の 70%未満であれば組入れ可とする。</p> <p style="text-align: center;">DXA 法における腰椎（L2-L4）、大腿骨（Total）BMD（単位：g/cm²）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">腰椎（L2-L4）</th> <th>大腿骨（Total）*</th> </tr> <tr> <th>DXA 機種</th> <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 style="text-align: center;">0.708</td> <td style="text-align: center;">0.809</td> <td style="text-align: center;">0.672</td> </tr> <tr> <td>DPX</td> <td style="text-align: center;">0.834</td> <td style="text-align: center;">0.954</td> <td style="text-align: center;">—</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> <p><u>除外基準</u></p> <p>I. 観察期開始時に下記の項目のいずれかに該当する患者は除外した。</p> <p>(1) 本治験への参加について同意能力が欠如していると判断される患者、又は本治験への参加の同意を適切に表現できない患者</p> <p>(2) 過去 6 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者</p> <p>(3) 以下に示す骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者</p> <p>① 過去 6 ヶ月以内において 200mg/日を超えるダイドロネル®の投与を受けた患者</p> <p>② 過去 6 ヶ月以内において①以外のビスホスホネート製剤（フォサマック®、ボナロン®、ダイドロネル®（200mg/日）など）の投与を 2 週間以上受けた患者</p>				腰椎（L2-L4）		大腿骨（Total）*	DXA 機種	YAM の 70%値	YAM の 80%値	YAM の 70%値	QDR	0.708	0.809	0.672	DPX	0.834	0.954	—
	腰椎（L2-L4）		大腿骨（Total）*																
DXA 機種	YAM の 70%値	YAM の 80%値	YAM の 70%値																
QDR	0.708	0.809	0.672																
DPX	0.834	0.954	—																

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.1 #1 第三相二重盲検比較試験 (C301 試験) の方法 (その 2)

対象 (続き)	<p>③ 甲状腺ホルモン製剤又は抗甲状腺ホルモン製剤の投与を受けた患者。ただし、過去 6 週間以上前から一定量投与されていて、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の血清測定により甲状腺機能が正常であることが確認された場合は、組入れ可とする。</p> <p>④ 過去 6 ヶ月以内においてグルココルチコイド療法を受けた患者。ただし、局所製剤 (関節内注射、経皮投与、吸入、点眼等) を使用した患者は、組入れ可とする。</p> <p>(4) 下記の疾患に起因すると推測される二次性骨粗鬆症の患者</p> <p>① 内分泌性：甲状腺機能異常、性腺機能不全、Cushing 症候群、原発性・続発性副甲状腺機能異常</p> <p>② 栄養性：壊血病、その他 (タンパク質欠乏、ビタミン A 又は D 過剰)</p> <p>③ 薬物：メトトレキサート (MTX)、ヘパリン</p> <p>④ 不動性：全身性 (臥床安静、対麻痺)、局所性 (骨折後等)</p> <p>⑤ 先天性：骨形成不全症、Marfan 症候群等</p> <p>(5) 下記の疾患の既往又は合併症を有する患者 低カルシウム血症、骨 Paget 病、重症の慢性関節リウマチ、インスリン治療中の糖尿病、重度の肝疾患、骨軟化症、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、脊椎血管腫、脊椎カリエス、化膿性脊椎炎等</p> <p>(6) 以下に示す、重大な上部消化管 (食道、胃、十二指腸) の既往歴のある患者</p> <p>① 食道狭窄、アカラシア又は食道運動機能障害の既往歴のある患者</p> <p>② 過去 1 年以内に上部消化管出血の既往歴のある患者</p> <p>③ 過去 2 年間に 2 回以上もしくは過去 3 ヶ月以内に消化性潰瘍の既往歴のある患者</p> <p>④ 消化不良の既往があり、現在毎日胃腸薬を常用しているが十分コントロールされていない患者</p> <p>⑤ 食道又は胃静脈瘤疾患の既往歴のある患者</p> <p>(7) 今後 1 年以内に転居する予定であるため、治験実施計画書に従って追跡を行うことができない患者</p> <p>(8) 吸収不良症候群の患者</p> <p>(9) コントロール不十分な高血圧症の患者 (収縮期血圧 > 210mmHg 又は拡張期血圧 > 105mmHg に該当する患者)</p> <p>(10) 過去 6 ヶ月以内に心筋梗塞の既往歴のある患者</p> <p>(11) 不安定狭心症の患者</p> <p>(12) 血清クレアチニン値が 1.6mg/dL を超える腎機能障害者</p> <p>(13) 治験への参加によって臨床上的危険性を増加させる可能性のある疾患 (泌尿器・生殖器、循環器、肝臓、精神、腎臓、血液、呼吸器など) を有する患者</p> <p>(14) 胃切除 (2/3 以上) や広範な小腸切除の既往を有する患者</p> <p>(15) 悪性腫瘍の既往歴のある患者。ただし、以下の場合は組入れ可とする。</p> <p>① 皮膚の表在性基底細胞腫あるいは扁平上皮細胞癌の既往はあるが適切に治療された患者</p> <p>② 他の悪性腫瘍の既往歴を有しているが、少なくとも 10 年以上前に適切に治療され、現在再発が見られない患者</p> <p>③ I 期あるいは II 期の乳癌の既往歴を有しているが、手術時にリンパ節への転移が確認されず、病変が長径 5cm 未満であり、局所浸潤が認められない患者</p> <p>(16) 過去 1 年以内に 10% 以上の原因不明の体重減少を経験した患者</p> <p>(17) 脊椎構造が BMD 測定、椎骨骨折の確認を行うのに適していない患者</p> <p>(18) 歩行不可能な患者</p> <p>(19) 両側股関節置換術を受けている患者</p> <p>(20) 25-(OH) vitamin D 濃度が 15ng/mL 未満の患者。ただし、PTH、Ca、P 及び Al-P が正常範囲内の場合は組入れ可とする。</p> <p>(21) 薬物に対するアレルギーや過敏症の既往のある患者、あるいは忍容性が低い患者</p>
-----------	--

表 2.7.6.3.1 #1 第三相二重盲検比較試験 (C301 試験) の方法 (その 3)

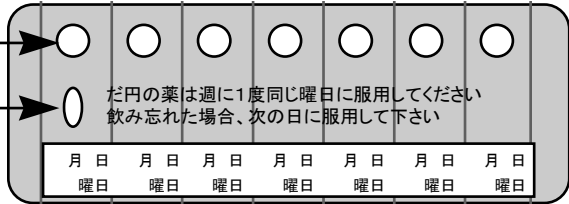
<p>対 象 (続 き)</p>	<p>(22) その他、治験責任医師等が不適格と判断した患者</p> <p>II. 治験薬投与開始時に下記の項目に該当する患者は除外する。</p> <p>過去 8 週間以内において以下に示す骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者： ビスホスホネート製剤 (フォサマック[®]、ボナロン[®]、ダイドロネル[®] (200mg/日) など)、エストロゲン製剤 (プレマリン[®]など)、抗エストロゲン製剤 (ノルバデックス[®] など)、蛋白同化ステロイド製剤 (ウインストロール[®]、プリモボラン[®]など)、カルシトニン製剤 (エルシトニン[®]、サーモトニン[®]など)、活性型ビタミン D₃ 製剤 (ワンアルファ[®]、ロカルトロール[®]など)、黄体ホルモン製剤 (プロゲホルモン[®]など)、免疫抑制剤 (シクロスボリンなど。ただし、外皮用剤は除く)、抗癌薬、イプリフラボン製剤 (オステン[®]など)、ビタミン K 製剤 (グラケー[®]など)、男性ホルモン製剤 (テストチノン[®]など) 及びその他骨代謝に影響する薬剤。</p> <p>ただし、観察期開始前に上記の薬剤の投与を受けた患者については、観察期間をその薬剤の washout 期間とし、当該除外基準に抵触しないことが確認された場合は治験薬投与開始可とする。また、観察期開始前に投与されたカルシウム製剤については、washout は必要ないが、観察期開始時よりカルシチュウ D₃[®] (1 錠 500mg/日) に切り替えることとした。</p>
<p>例 数</p>	<p>目標症例数：アレンドロネート 35mg 週 1 回投与群及び 5mg 1 日 1 回投与群のそれぞれにつき、1 群 150 例、合計 300 例</p> <p>[症例数の設定根拠]</p> <p>本邦における安全性を評価するために、1 群 150 例の登録が必要と判断した。また、海外における臨床試験成績 (試験番号：#118) との有効性に関する類似性の評価を行うのに十分な症例数と判断した。</p>
<p>使 用 薬 剤</p>	<p>①アレンドロネート 5mg 錠：1 錠中にアレンドロン酸ナトリウム水和物をアレンドロン酸として 5mg 含有の白色円形裸錠</p> <p>②アレンドロネート 5mg プラセボ錠：外見上、アレンドロネート 5mg 錠と識別不能な白色円形裸錠</p> <p>③アレンドロネート 35mg 錠：1 錠中にアレンドロン酸ナトリウム水和物をアレンドロン酸として 35mg 含有の白色楕円形裸錠</p> <p>④アレンドロネート 35mg プラセボ錠：外見上、アレンドロネート 35mg 錠と識別不能な白色楕円形裸錠</p> 
<p>用 法 ・ 用 量</p>	<p>治験薬は、毎朝起床時に、週 1 回は 2 錠 (円形及び楕円形裸錠各 1 錠)、他の日は 1 錠 (円形裸錠) を、コップ 1 杯約 180mL の水にて服用する。服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の食物・飲物及び他の薬物の摂取を避ける。</p>

表 2.7.6.3.1 #1 第三相二重盲検比較試験 (C301 試験) の方法 (その 4)

併用禁止薬 及び併用療法	<p>1) 治療薬の効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤 エストロゲン製剤 (プレマリン[®]など)、抗エストロゲン製剤 (ノルバデックス[®]など)、 蛋白同化ステロイド製剤 (ウインストロール[®]、プリモボラン[®]など)、カルシトニン 製剤 (エルシトニン[®]、サーモトニン[®]など)、活性型ビタミン D₃ 製剤 (ワンアルファ [®]、ロカルトロール[®]など)、黄体ホルモン製剤 (プロゲホルモン[®]など)、免疫抑制剤* (シクロスポリンなど)、抗癌薬、イプリフラボン製剤 (オステン[®]など)、ビタミン K 製剤 (グラケー[®]など)、男性ホルモン製剤 (テストノン[®]など)、グルココルチ コイド製剤**、ビスホスホネート製剤 (フォサマック[®]、ボナロン[®]、ダイドロネ[®] など)、ポリカルボフィルカルシウム (コロネ[®]など)、ワルファリンカリウム (ワ ーファリン[®]など)、メトトレキサート (MTX)、ヘパリン及びその他骨代謝に影響す る薬剤及び治験薬剤 *外皮用剤は除く **グルココルチコイド製剤については、局所製剤 (関節内注射、経皮投与、吸入、点 眼等) の併用は可とする。なお、基礎治療薬としてのカルシウム製剤については、 Ca として 1 日総投与量 500mg を超えるカルシウム製剤の併用は禁止とする。また、 健康食品等のカルシウムの摂取も同様の扱いとする。</p> <p>2) 基礎治療薬としてカルシチュウ D₃[®] 1 錠 (Ca : 500mg、ビタミン D₃ : 200IU 含有) を 毎夕食後に服用する。ただし、治験責任医師の判断により、カルシチュウ D₃[®] 以外の 他のカルシウム製剤 (Ca : 300~500mg の範囲内) を使用することも可。</p>
投 与 期 間	観察期間 : 8 週間以内 (前治療薬なし)、12 週間以内 (前治療薬あり) 治療期間 : 52 週間
検 査 ・ 観 察 項 目 及び 検 査 ・ 観 察 時 期	検 査 ・ 観 察 項 目 : 患者背景、身長・体重・血圧、骨所見 (BMD、X 線)、骨代謝マーカ ー、臨床検査、有害事象 [詳細は表 2.7.6.3.1 #2 に示す。] 検 査 ・ 観 察 時 期 : 表 2.7.6.3.1 #3 参照
評 価 方 法 (項 目) 及 び 評 価 基 準	<p>1) 有効性の評価項目 主要評価項目 : 52 週の腰椎 (L1-L4) の BMD の変化率 副次評価項目 : (1) 12、24 週の腰椎 (L1-L4) の BMD の変化率 (2) 12、24、52 週の大腿骨の BMD の変化率 (3) 4、12、24、52 週の骨代謝マーカー (DPD、NTx、BAP) の変化率 BMD の測定 : 腰椎 L1-L4 個々の椎体及び腰椎 L1-L4 の平均における 骨塩量 (BMC ; g)、骨面積 (AREA ; cm²) 及び BMD (BMD ; g/cm²) を測定する。大腿骨についても同様とする。</p> <p>2) 安全性の評価項目 (1) 自覚症状・他覚所見の有害事象及び副作用の発現率 (2) 臨床検査値異常変動の有害事象及び副作用の発現率 (3) 副作用による中止率 (4) 新規骨折の発現率 (5) 臨床検査値と理学的検査値 (身長、体重、血圧) (6) 上部消化管における有害事象発現率</p>
検 定 方 法	有効性の解析対象集団としては治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) を主解 析対象集団とし、最大の解析対象集団 (FAS) を副次的解析対象集団とする。海外試験 では、主要な解析対象集団は完全例解析対象集団であったが、本邦においては、同等性 試験は PPS 解析が一般的と考えられ、本邦データのみ統計解析には PPS 解析対象集団を 用いる。 安全性の解析対象集団としては治療期において治験薬を少なくとも 1 回は服用した症例 の集団を安全性解析対象集団とする。 検定の有意水準はすべて両側 5% とする。 また、海外 #118 試験成績との類似性の検討に用いる対象集団は、海外臨床試験と同様に 女性のみを対象とし、治験実施計画書違反例を含み、ベースラインと 52 週データを有す る症例の集団である完全例解析対象集団とする。

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.1 #1 第三相二重盲検比較試験 (C301 試験) の方法 (その 5)

<p>検定方法 (続き)</p>	<p>1) 有効性の解析</p> <p>主要評価項目である腰椎 (L1-L4) BMD の変化率においては、投与 52 週時における 2 群 (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) 間の平均値の差の点推定が $\pm 1.5\%$ に入ることを同等性の確認基準とした。なお、差の点推定とその 95% 信頼区間は、施設効果、薬剤効果を固定効果とした ANOVA モデルに基づいて算出する。副次的評価項目である腰椎の他の時点 (12 週及び 24 週)、大腿骨、骨代謝マーカーにおいても同様の ANOVA モデルに基づいて、2 群間の比較として平均値の差の 95% 信頼区間を求める。</p> <p>同等性の確認基準 ($\pm 1.5\%$) の設定根拠</p> <p>海外#118 試験では、投与 12 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率におけるアレンドロネート 週 1 回 70mg 投与群と 1 日 1 回 10mg 投与群との差の 90% 信頼区間が、事前に定義された同等性の基準 ($\pm 1.5\%$) に含まれたことにより、2 投与方法の同等性を立証している。本同等性の基準 ($\pm 1.5\%$) は、米国メルク社が 1 日 1 回投与 10mg 錠の開発時に行った 4 つの臨床試験におけるプラセボ群とアレンドロネート 10mg 投与群との差の重み付き平均値 5.74% の約 1/3 以下 (正確には 26%) となっており、臨床的に意味がある差には相当しないとして設定された。</p> <p>更に、本邦の「骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン」[5.4.19] に記載されている「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」ことから、骨量評価において差を有するとと思われる変化量 (3%) より十分小さい範囲と考えられ、本同等性の基準 ($-1.5\% \sim 1.5\%$) は妥当である。</p> <p>国内 C301 試験は、米国メルク社と比較して小規模試験としたため、同様の基準を用いて、統計学的に同等性を検証するだけの検出力を有していない。そこで、少なくとも 2 投与方法の差の点推定値が海外#118 試験における同等性の基準 ($\pm 1.5\%$) に入ることを同等性の確認基準とし、本確認基準を満たしたときのみ、海外との類似性評価を行う。</p> <p>2) 安全性の解析</p> <p>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各群の発現率及び 95% 信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により薬剤間での発現率の比較を行う。副作用による中止率及び新規骨折の発現率は各群の発現率及び 95% 信頼区間を算出する。臨床検査値と理学的検査値 (身長、体重、血圧) については、各測定項目、各群ごとに、各時点における投与前値からの変化量に関して、1 標本 t 検定、また、尿検査に対しては Wilcoxon の符号付順位和検定を行う。</p> <p>3) 海外#118 試験成績との類似性の検討</p> <p>主要評価項目である腰椎 (L1-L4) BMD の変化率において、主解析として投与 52 週時における週 1 回投与と 1 日 1 回投与の平均値の差及びその 90% 信頼区間を計算する。本試験及び海外#118 試験から得られる 2 つの差の 90% 信頼区間のグラフを示すことで、類似性を視覚的に比較する。本試験の 90% 信頼区間が海外#118 試験における週 1 回投与と 1 日 1 回の腰椎 (L1-L4) BMD の変化率の差 (-0.35) に $\pm 2.5\%$ とした範囲に含まれる場合、2 試験の類似性が示されたと結論する。</p> <p>また、副次的解析として 2 試験の分布の類似性を探索するため、52 週時の腰椎 (L1-L4) BMD の変化率に関して、2 投与方法の差の分布の 2 試験間の重なり係数 (Overlapping Coefficient ; 以下、OVL) 及びその 95% 信頼区間を計算する。本試験と海外#118 試験の OVL が 80% 以上、且つ 95% 信頼区間の下限が 70% 以上であった場合、2 試験間の分布の類似性が示されたと結論する。</p> <p>一方、副次的評価項目である 52 週時の大腿骨 BMD の変化率において、2 投与方法の差及びその 90% 信頼区間を計算し、それをグラフ化して視覚的に比較を行う。また、24 週時の腰椎 (L1-L4) BMD の変化率、24 週時の大腿骨 BMD の変化率においては要約統計量を算出する。</p> <p>類似性の基準 ($-0.35\% \pm 2.5\%$) の設定根拠</p> <p>「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</p>
------------------	--

表 2.7.6.3.1 #1 第三相二重盲検比較試験 (C301 試験) の方法 (その 6)

<p>検定方法 (続き)</p>	<p>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」とあり、変化量としての 2.5%は、骨量評価において差を有すると思われる変化量よりは小さいと考えられ、国内 C301 試験と海外#118 試験の比較に関しては、臨床的に意味のない差として 2.5%を採用する。更に、国内 C301 試験における週 1 回投与と 1 日 1 回投与との腰椎 BMD 変化率の差の 90%信頼区間が、海外#118 試験における差-0.35%を中心として、±2.5%の範囲に入ることが示されれば、両試験での 2 投与方法の相対的効果が同様であったと判断できると考え、範囲 (-0.35%±2.5%) を類似性の基準として用いる。</p> <p>類似性評価において 90%信頼区間を用いた根拠</p> <p>国内 C301 試験では、2 投与方法の同等性を検証するために、海外との有効性における類似性評価も重要な目的となり、デザイン、エンドポイント、解析対象集団等は、海外#118 試験とできるだけ同一のものを採用することが望ましいと考えられる。海外#118 試験が 90%信頼区間を用いることを志向してデザインされていることから、類似性評価については、海外#118 試験で用いられた 90%信頼区間を採用する。ただし、国内外の 90%信頼区間の重なりを視覚的に比較する場合、症例数が十分であると、信頼区間の幅はより狭くなるため、視覚的に類似性を主張することが困難になる場合も考えられた。その様な場合を考慮し、追加的に類似性の範囲を事前に設定し、各試験の 90%信頼区間がこの類似性の範囲に含まれているか検討することとする。</p> <p>海外においては、同等性試験に対しては 90%信頼区間、非劣性試験においては 95%信頼区間を用いることが標準的である。本邦においては一般に同等性/非劣性の評価は 95%信頼区間で行われるため、国内試験においては 95%信頼区間についても検討を行うこととする。</p> <p>OVL を用いた類似性評価の位置付け</p> <p>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ある。また、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おり、2 群の分布が類似していると考えても問題ないと考える。</p> <p>国内試験と海外試験の類似性の検討においては、平均値の差が多少異なっていたとしても 2 試験における分布がほとんど重なっている場合は、2 試験のどちらの反応であるか判別ができなくなっている状態と考えられることから、2 試験間の反応が類似していると見なしても問題ないと考えられる。これらのことから、海外試験結果と国内試験結果における OVL を用いた類似性評価は妥当であると考えられる。</p> <p>なお、OVL を臨床評価に用いることが提案されたのは近年であり、実際の臨床試験に適用された例はまだ見当たらない。したがって、十分に確立された手法でないこともあり、主解析の類似性の基準が満たされたときのみ本手法を実施することとし、類似性の判断の補強として位置付ける。</p> <p>OVL における類似性の基準</p> <p>OVL における類似性の基準を以下の理由により 80%以上に設定した。すなわち、海外#118 試験において、12 ヶ月後における腰椎 (L1-L4) BMD 変化率の 2 地域群の差の分布における米国と米国以外で実施された地域間での OVL は、91.2% (95%信頼区間; 89.5~92.9%) であり、OVL が約 90%であることは、試験デザイン、主要評価項目が同様の場合で期待できる最大の類似の度合いであると考えられた。このため 90%より小さい 80%以上を類似性の基準とすることとした。OVL の最近の研究において臨床試験への応用には 70%以上が推奨されていること [5.4.20]及びブリッジング試験に OVL を適用する際には 70%~80%が推奨されていること [5.4.21] から、最も厳しい 80%を本試験での OVL における類似性の基準とし、95%信頼区間の下限を 70%以上とすることは妥当であると考えた。</p>
<p>治験責任医師</p>	<p>他、計 36 名</p>
<p>実施施設</p>	<p>他、計 35 施設 36 診療科</p>
<p>治験期間</p>	<p>20 年 月 ~ 20 年 月</p>

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.1 #2 検査・観察項目

評価項目	検査項目
患者背景	患者イニシャル、患者識別コード、本人同意年月日、性別、生年月日、身長・体重、血圧、閉経時期（女性のみ）、既往歴、合併症、観察期開始前 6 ヶ月以内の骨粗鬆症に対する治療歴（薬物療法及び理学療法の実施の有無と内容）、25-(OH) vitamin D* ¹ 、PTH* ¹
問診	服薬状況、有害事象
骨所見	胸椎* ² ・腰椎 X線撮影、腰椎及び大腿骨の BMD の測定（DXA 法）
身長・体重ほか	身長（cm）、体重（kg）、血圧（mmHg）
臨床検査	1) 血液学的検査 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数 2) 血液生化学検査 アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH、CK (CPK)、BUN、血清クレアチニン、総コレステロール、Na、K、Ca、P 3) 尿検査 尿蛋白、尿糖

*¹ [redacted]にて集中測定

*² 胸椎のX線は、観察期開始時のみ測定

表 2.7.6.3.1 #3 検査・観察時期

観察・検査時期		観察期		治療期												
		観察期開始時	治験薬投与開始時	4週後 *2	8週後	12週後 *3	16週後	20週後	24週後 *3	28週後	32週後	36週後	40週後	44週後	48週後	52週後又は中止時 *3
観察・検査項目																
文書同意取得		●														
患者背景の調査		●														
「症例適格性調査票」の記入		●	●													
身長・体重、血圧測定		●	●			●			●							●
25-(OH) vitamin D、PTH の測定		●														
有害事象調査			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
骨所見	X線撮影*1	●							●							●
	腰椎・大腿骨 BMD測定	●	●			●			●							●
骨代謝 マーカーの測定	血清	●	●	●		●			●							●
	尿	●	●	●		●			●							●
臨床検査	血液学的	●	●	●		●			●							●
	血液生化学	●	●	●		●			●							●
	尿	●	●	●		●			●							●
服薬状況調査			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
「患者さんへのアンケート」調査																●

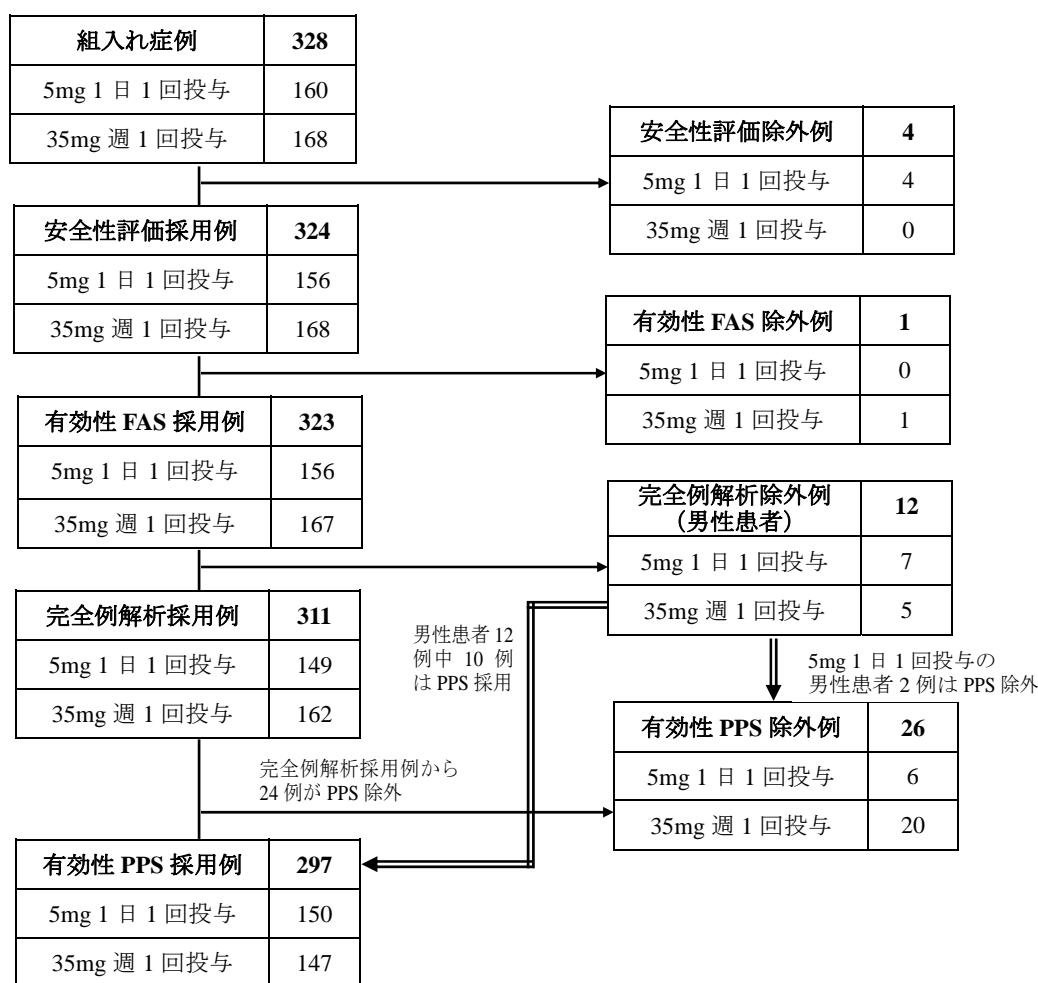
*1 観察期開始時には胸椎・腰椎、治験薬投与 24 週後及び 52 週後（又は中止時）は腰椎のみ、X 線撮影を行う。

*2 治験薬投与 4 週後に規定する検査は、±1 週の範囲内の来院日の実施を可とする。

*3 治験薬投与 12 週後、24 週後及び 52 週後に規定する検査は、±2 週の範囲内の来院日の実施を可とする。

2.7.6.3.2 症例の内訳

解析対象症例数及び各解析集団における除外理由の内訳を図2.7.6.3.2#1及び表2.7.6.3.2#2に示す。また、中止症例数とその内訳を表2.7.6.3.2#3に示す。本試験では、同意取得症例（観察期登録症例）444例が登録されたが、選択基準不適等の理由により116例が除外され、328例が組入れられた（C301総括報告書[5.3.5.1.1]の11.1）。そのうち、治験薬未服用、及び治験薬投与後の有効性及び安全性データがない完全除外症例4例を除き、324例を安全性解析対象例とした（C301総括報告書[5.3.5.1.1]の12.1）。有効性の主解析としてはPer-Protocol Set（以下、PPS）解析、有効性の副次的解析としてFull Analysis Set（以下、FAS）解析を実施した。ただし、副次的評価項目のうち骨代謝生化学パラメータについては有効性PPS解析のみを実施した。なお、PPS解析から除外した症例についてはC301総括報告書[5.3.5.1.1]の11.1に示した。



完全例解析採用例、有効性 PPS 採用例では、各有効性評価指標の各時点で観測値が得られなかった症例は、該当する時点の解析には含まれない。有効性 FAS 解析対象では、欠測値は直前の値（ベースラインを除く）を代入する LOCF 法を用いた。なお、完全例解析は海外#118 試験との比較のための解析対象集団のため、海外試験と症例及びデータの取扱いを揃えた。

図 2.7.6.3.2 #1 解析対象症例数の内訳

表 2.7.6.3.2 #2 各解析集団における除外理由と除外症例数

	除外理由	症例数*		
		全例 N=328	5mg 1日1回 投与群 N=160	35mg 週1回 投与群 N=168
安全性評価除外例	治験薬を1度も服用していない**	3	3	0
	服薬開始後の有効性データ及び安全性データの欠測	2	2	0
	合計	4	4	0
有効性 FAS 除外例	閉経後経過2年未満	1	0	1
	合計	1	0	1
完全例解析除外例	男性症例	12	7	5
	合計	12	7	5
有効性 PPS 除外例	副甲状腺機能亢進症の疑いがあり、治験責任医師又は治験分担医師が不適と判断	1	0	1
	25-(OH)vitamin D 濃度が 15ng/mL 未満	1	0	1
	重度の肝疾患の疑いをもたれる	1	0	1
	ポリカルボフィルカルシウム（併用禁止薬）の使用	1	0	1
	抗痙攣薬（併用禁止薬）の使用	1	0	1
	治験薬の服用率が 75% 未満	13	4	9
	基礎治療薬の1日総服用量が 300~500mg の範囲に含まれない	6	3	3
	服薬不遵守（服薬後の治験薬 PTP シートの多くが未回収）	1	0	1
	誤処方	3	1	2
	登録センターによる割付前処方	3	1	2
	仮登録手順違反（ダブルエントリー）	2	0	2
	合計	26	6	20

* 複数項目に該当した症例は、それぞれの項目にカウントした。
 ** 3 例中 1 例は、薬剤回収が困難であったため服薬有無の確定ができなかった症例。

組入れ症例 328 例のうち、投与完了例は 277 例（84.5%）、投与中止例は 51 例（15.5%）であり、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群における中止例はそれぞれ 24 例及び 27 例であった。主な中止理由としては有害事象の発現が 37 例、対象として不適格とされたものが 4 例であった。

表 2.7.6.3.2 #3 中止症例の内訳

		全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
組入れ症例		328	160	168
完了例		277 (84.5)	136 (85.0)	141 (83.9)
中止例		51 (15.5)	24 (15.0)	27 (16.1)
中止理由	同意の撤回	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
	有害事象の発現 (偶発症の出現を含む)	37 (11.3)	18 (11.3)	19 (11.3)
	対象として不適格であることが判明	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
	患者の都合による服薬の中止又は患者の著しい服薬遵守違反	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
	来院せず	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
	その他	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.8)

症例数 (%)

2.7.6.3.3 患者背景

PPS 解析対象例 297 例における患者背景及び有効性評価項目の基準値をそれぞれ表 2.7.6.3.3 #1、#2 に示す。患者背景及び有効性評価項目の基準値において、2 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。

表 2.7.6.3.3 #1 人口統計学的変数及び他の基準値 (PPS 解析) (その 1)

	全例	5mg 1 日 1 回 投与群	35mg 週 1 回 投与群	p 値 (Fisher の直 接確率法)
性別				
男	10	5	5	1.000
女	287	145	142	
年齢 (歳)				
<55	8	3	5	0.122
55≤ <60	38	16	22	
60≤ <65	68	36	32	
65≤ <70	87	44	43	
70≤ <75	55	23	32	
75≤	41	28	13	
身長 (cm)				
<140	17	13	4	0.103
140≤ <145	39	23	16	
145≤ <150	91	43	48	
150≤ <155	91	41	50	
155≤ <160	44	20	24	
160≤	15	10	5	
体重 (kg)				
<40	22	9	13	0.289
40≤ <45	61	35	26	
45≤ <50	84	46	38	
50≤ <55	68	36	32	
55≤ <60	48	19	29	
60≤	14	5	9	
合併症				
有	262	136	126	0.210
無	35	14	21	
既往歴				
有	181	88	93	0.476
無	116	62	54	
骨粗鬆症に対する治療歴				
有	131	65	66	0.816
無	166	85	81	
併用薬				
有	274	141	133	0.284
無	23	9	14	
椎体骨折				
有	81	42	39	0.796
無	216	108	108	
非椎体骨折				
有	34	15	19	0.470
無	263	135	128	

表 2.7.6.3.3 #1 人口統計学的変数及び他の基準値 (PPS 解析) (その 2)

	全例	5mg 1 日 1 回 投与群	35mg 週 1 回 投与群	p 値 (t-test)
BMI (kg/m²)				
症例数	297	150	147	
平均値	21.8	21.7	21.9	
標準偏差	2.7	2.5	2.9	
中央値	21.7	21.5	21.9	
最小値	14.1	16.0	14.1	
最大値	29.3	27.9	29.3	0.608
PTH (pg/mL)				
症例数	297	150	147	
平均値	42.8	43.1	42.6	
標準偏差	16.2	16.9	15.4	
中央値	40.0	40.5	40.0	
最小値	12.0	12.0	16.0	
最大値	110.0	110.0	86.0	0.787
25-(OH) vitamin D (ng/mL)				
症例数	297	150	147	
平均値	24.2	23.8	24.6	
標準偏差	7.1	6.6	7.6	
中央値	23.0	23.0	23.0	
最小値	11.0	11.0	11.0	
最大値	55.0	55.0	53.0	0.359

表 2.7.6.3.3 #2 有効性評価項目の基準値 (PPS 解析)

	全例	5mg 1 日 1 回投与	35mg 週 1 回投与	p 値 (t-test)
腰椎 (L1-L4) BMD (g/cm²)				
症例数	297	150	147	
平均値	0.62	0.62	0.62	
標準偏差	0.06	0.06	0.06	
中央値	0.63	0.63	0.64	
最小値	0.39	0.44	0.39	
最大値	0.77	0.77	0.77	0.846
腰椎 (L2-L4) BMD (g/cm²)				
症例数	297	150	147	
平均値	0.65	0.65	0.65	
標準偏差	0.06	0.06	0.07	
中央値	0.65	0.65	0.66	
最小値	0.39	0.46	0.39	
最大値	0.78	0.78	0.77	0.943
大腿骨 (Total) BMD (g/cm²)				
症例数	297	150	147	
平均値	0.65	0.65	0.66	
標準偏差	0.09	0.08	0.09	
中央値	0.66	0.65	0.66	
最小値	0.44	0.44	0.44	
最大値	0.95	0.89	0.95	0.586
BAP (U/L)				
症例数	297	150	147	
平均値	30.1	29.2	30.9	
標準偏差	10.2	10.2	10.2	
中央値	28.4	27.5	30.5	
最小値	8.5	8.5	13.5	
最大値	75.2	75.2	68.0	0.160
DPD (nmol/mmol Cr)				
症例数	297	150	147	
平均値	7.6	7.3	7.8	
標準偏差	3.0	2.5	3.4	
中央値	7.2	7.1	7.3	
最小値	2.2	3.1	2.2	
最大値	30.7	15.8	30.7	0.189
NTx (nmolBCE/mmol Cr)				
症例数	297	150	147	
平均値	45.1	44.5	45.8	
標準偏差	18.1	16.3	19.8	
中央値	42.6	42.0	43.1	
最小値	14.1	14.1	15.6	
最大値	178.6	109.0	178.6	0.541

2.7.6.3.4 有効性評価

1) 主要評価項目

治験薬投与開始時から投与 52 週時における腰椎 (L1-L4) の BMD 変化率について、5mg 1 日 1 回投与群と 35mg 週 1 回投与群間の最小二乗平均の差及びその 95%信頼区間をそれぞれ表 2.7.6.3.4 #1 に示す。また、2 投与群の BMD 変化率の経時推移を図 2.7.6.3.4 #2 に示す。投与 52 週時の腰椎 (L1-L4) BMD 変化率の最小二乗平均値は、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群でそれぞれ 5.76%及び 6.35%であり、いずれも投与開始時と比較して、統計学的に有意な BMD の増加を示した (両群ともに $p < 0.001$)。

また、投与 52 週時の 2 投与方法における BMD 変化率の最小二乗平均の差 [95%信頼区間] は 0.58% [-0.31, 1.48] であり、事前に定義した同等性の基準である $\pm 1.5\%$ の範囲に収まって

おり、更に95%信頼区間もその範囲内であった。したがって、5mg 1日1回投与と35mg 週1回投与におけるBMDの増加作用は同等であることが確認された。

表 2.7.6.3.4 #1 腰椎 (L1-L4) BMD における平均変化率及びその群間差 (PPS 解析)

測定時期	投与群	症例数	BMD 平均(g/cm ²)		BMD 変化率 (%)							
			投与前値	投与後値	平均	標準偏差	標準誤差	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		p 値* ¹
12週	5mg1日1回	144	0.62	0.64	3.30	3.22	0.27	3.44	0.35	(2.75, 4.13)	<0.001	-0.28 (-1.05, 0.49)
	35mg週1回	145	0.62	0.64	2.94	3.32	0.28	3.16	0.34	(2.49, 3.83)	<0.001	
24週	5mg1日1回	140	0.62	0.65	4.23	3.24	0.27	4.56	0.38	(3.80, 5.31)	<0.001	0.07 (-0.78, 0.92)
	35mg週1回	142	0.62	0.65	4.30	3.86	0.32	4.63	0.37	(3.89, 5.36)	<0.001	
52週	5mg1日1回	133	0.62	0.66	5.70	3.61	0.31	5.76	0.40	(4.98, 6.55)	<0.001	0.58 (-0.31, 1.48)
	35mg週1回	131	0.62	0.66	6.19	3.64	0.32	6.35	0.39	(5.58, 7.11)	<0.001	

*¹ 群内比較 (帰無仮説; H₀: BMD 変化率=0)
*² 35mg 週1回投与 対 5mg 1日1回投与

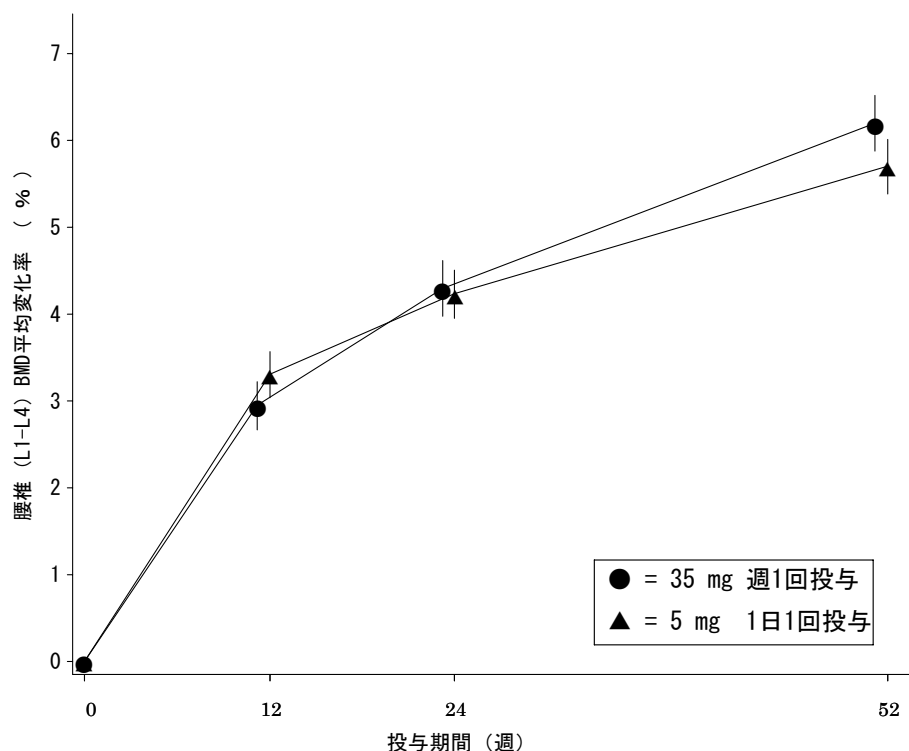


図 2.7.6.3.4 #2 腰椎 (L1-L4) BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PPS 解析)

2) 副次評価項目

(1) 投与 12 及び 24 週における腰椎 (L1-L4) の BMD 変化率

各時点 (12 及び 24 週) における腰椎 (L1-L4) BMD 変化率について、5mg 1 日 1 回投与群と 35mg 週 1 回投与群間の最小二乗平均の差及びその 95%信頼区間を算出した (表 2.7.6.3.4 #1 参照)。投与 12 週及び投与 24 週までの腰椎 (L1-L4) BMD 変化率の最小二乗平均値は、投与 12 週においては、5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群それぞれで 3.44% 及び 3.16%、投与 24 週においては、4.56% 及び 4.63% であり、いずれも投与開始時と比較して、統計学的に有意な BMD の増加を示した (両群ともに $p < 0.001$)。

また 2 投与方法における腰椎 (L1-L4) BMD 変化率の最小二乗平均の差 [95%信頼区間] は、投与 12 週において -0.28% [-1.05, 0.49]、投与 24 週において 0.07% [-0.78, 0.92] であり、5mg 1 日 1 回投与及び 35mg 週 1 回投与による 24 週までの BMD 変化率は両群ともに同程度であった。

(2) 投与 12、24 及び 52 週における大腿骨 (Total) BMD 変化率

投与 12、24 及び 52 週における 5mg 1 日 1 回投与群と 35mg 週 1 回投与群の大腿骨 BMD 変化率の最小二乗平均の差及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.3.4 #3 に示す。また 2 投与群の BMD 変化率の経時推移を図 2.7.6.3.4 #4 に示す。大腿骨 (Total) BMD 変化率の最小二乗平均値は 5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群でそれぞれ投与 12 週は 1.40%、1.22%、投与 24 週は 2.30%、2.25%、投与 52 週は 2.81%、2.96% であり、いずれも投与開始時と比較して有意な BMD の増加を示した (両群ともに $p < 0.001$)。

また 2 投与方法における大腿骨 (Total) BMD の最小二乗平均の差は、投与 12 週において -0.18%、投与 24 週において -0.06%、投与 52 週においては 0.15% と小さく、5mg 1 日 1 回及び 35mg 週 1 回投与による 52 週までの大腿骨 (Total) の BMD 変化率は両群ともに同程度であった。

表 2.7.6.3.4 #3 大腿骨 (Total) BMD における平均変化率及びその群間差 (PPS 解析)

測定時期	投与群	症例数	BMD 平均 (g/cm ²)		BMD 変化率 (%)							
			投与前値	投与後値	平均	標準偏差	標準誤差	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値* ¹	群間差* ² (95%信頼区間)
12週	5mg 1日1回	144	0.65	0.66	1.70	3.37	0.28	1.40	0.35	(0.72, 2.08)	<0.001	-0.18 (-0.94, 0.59)
	35mg 週1回	143	0.66	0.66	1.43	2.91	0.24	1.22	0.34	(0.55, 1.89)	<0.001	
24週	5mg 1日1回	140	0.66	0.67	2.49	3.18	0.27	2.30	0.32	(1.68, 2.93)	<0.001	-0.06 (-0.76, 0.65)
	35mg 週1回	142	0.66	0.67	2.30	2.69	0.23	2.25	0.31	(1.64, 2.86)	<0.001	
52週	5mg 1日1回	133	0.65	0.67	3.17	3.20	0.28	2.81	0.36	(2.10, 3.51)	<0.001	0.15 (-0.65, 0.95)
	35mg 週1回	130	0.66	0.68	3.18	3.14	0.28	2.96	0.35	(2.27, 3.65)	<0.001	

*¹ 群内比較 (帰無仮説; H₀: BMD 変化率=0)
 *² 35mg 週1回投与 対 5mg 1日1回投与

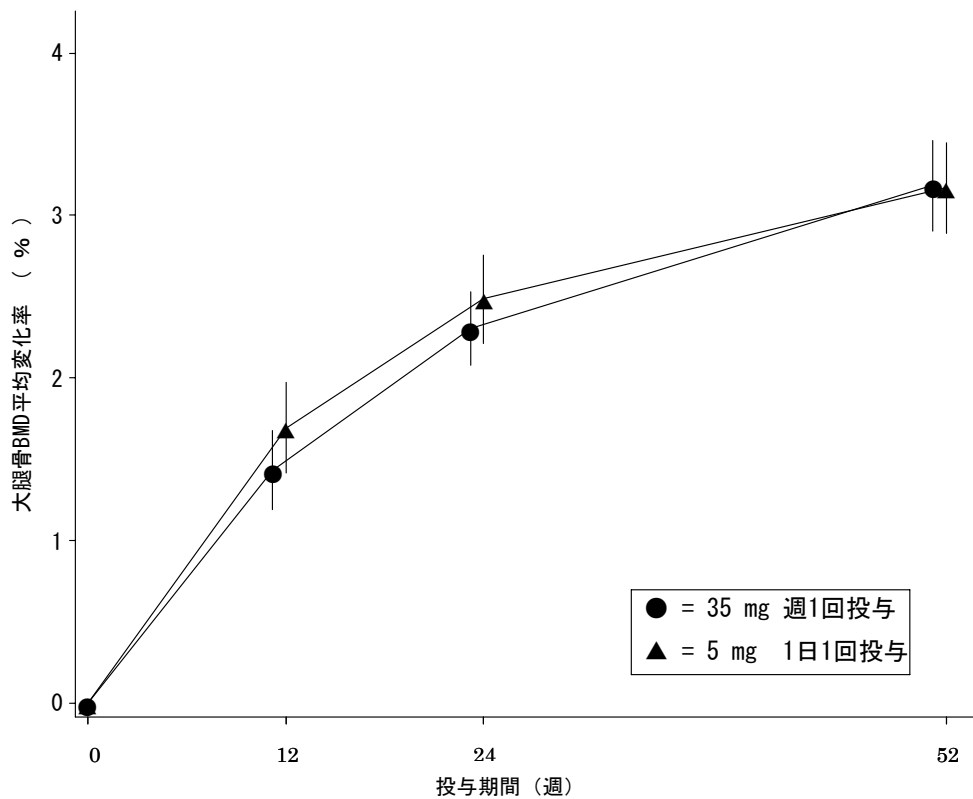


図 2.7.6.3.4 #4 大腿骨 (Total) BMD における平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PPS 解析)

(3) 投与4週、12週、24週及び52週における骨代謝マーカー（DPD、NTx、BAP）の変化率

①尿中デオキシピリジノリン（DPD）

投与4週、12週、24週及び52週における5mg 1日1回投与群と35mg 週1回投与群のDPDの幾何平均変化率（幾何平均－標準誤差、幾何平均＋標準誤差）を表2.7.6.3.4 #5に、その経時推移を図2.7.6.3.4 #6に示す。各群とも投与開始時に比べて投与4週から投与52週まで有意な低下を示した（ $p < 0.001$ ）。投与52週時における投与開始時から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-42.0%（-43.9、-40.1）及び-44.9%（-46.7、-43.1）であった。骨吸収マーカーであるDPDの低下効果において35mg 週1回投与群は5mg 1日1回投与群と同程度であった。

表 2.7.6.3.4 #5 各観察時期における DPD 変化率（PPS 解析）

測定時期	投与群	症例数	投与前 幾何平均 (nmol/m mol Cr)	投与後 幾何平均 (nmol/m mol Cr)	幾何平均変化率 (%)							
					平均	平均 ±標準誤差	中央 値	範囲	最小二乗 平均	最小二乗平均 ±標準誤差	p 値 ^{*1}	p 値 ^{*2}
4 週	5mg 1日1回	145	6.8	4.2	-39.0	-40.5, -37.5	-38.7	-72.4 ~ 62.2	-39.4	-41.1, -37.6	<0.001	0.754
	35mg 週1回	147	7.2	4.4	-38.4	-40.1, -36.6	-37.9	-73.0 ~ 54.5	-38.7	-40.4, -36.9	<0.001	
12 週	5mg 1日1回	140	6.8	3.6	-47.1	-48.6, -45.7	-44.6	-79.5 ~ 31.2	-47.7	-49.3, -46.1	<0.001	0.990
	35mg 週1回	145	7.3	3.8	-47.4	-48.8, -46.0	-48.4	-73.0 ~ 36.4	-47.7	-49.2, -46.2	<0.001	
24 週	5mg 1日1回	136	6.9	3.8	-44.7	-46.3, -43.0	-45.6	-82.9 ~ 29.3	-45.3	-47.1, -43.5	<0.001	0.408
	35mg 週1回	141	7.3	3.9	-46.6	-48.3, -44.9	-46.7	-78.8 ~ 50.0	-47.3	-49.0, -45.5	<0.001	
52 週	5mg 1日1回	133	6.8	4.0	-42.0	-43.9, -40.1	-44.4	-76.9 ~ 102.6	-43.3	-45.3, -41.3	<0.001	0.325
	35mg 週1回	132	7.1	3.9	-44.9	-46.7, -43.1	-44.7	-80.8 ~ 74.1	-45.9	-47.8, -43.9	<0.001	

^{*1} 群内比較（帰無仮説； H_0 ：DPD 変化率=0）
^{*2} 群間比較

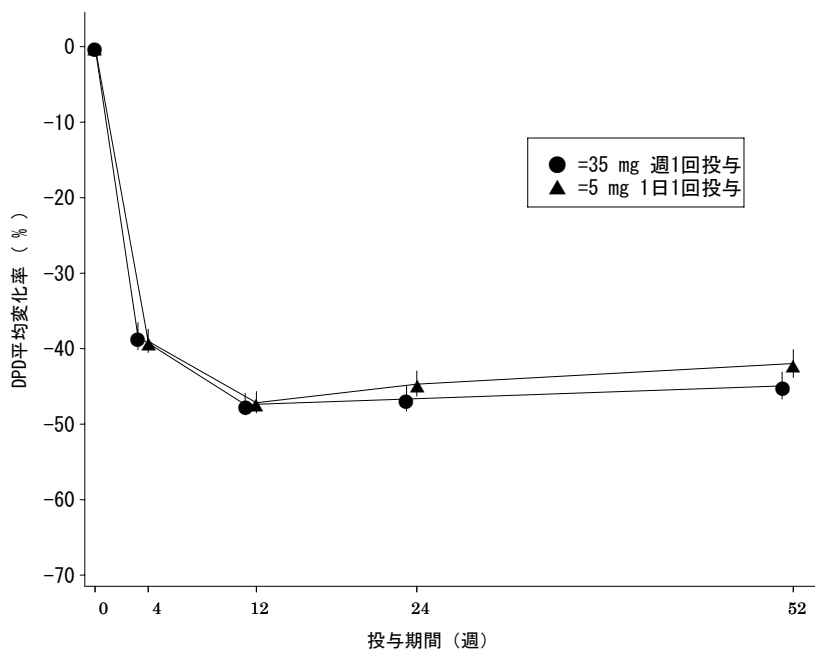


図 2.7.6.3.4 #6 DPD の平均変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（PPS 解析）

②尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx)

投与 4 週、12 週、24 週及び 52 週における 5mg 1 日 1 回投与群と 35mg 週 1 回投与群の NTx の幾何平均変化率を表 2.7.6.3.4 #7 に、その経時推移を図 2.7.6.3.4 #8 に示す。

各群とも投与開始時に比べて投与 4 週から投与 52 週まで有意な低下を示した (p<0.001)。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。骨吸収マーカーである NTx の低下効果において 35mg 週 1 回投与群は 5mg 1 日 1 回投与群と同程度であった。

表 2.7.6.3.4 #7 各観察時期における NTx 変化率 (PPS 解析)

測定時期	投与群	症例数	投与前 幾何平均 (nmolBC E/mmol Cr)	投与後 幾何平均 (nmolBC E/mmol Cr)	幾何平均変化率 (%)							
					平均	平均 ±標準誤差	中央 値	範囲	最小二乗 平均	最小二乗平均 ±標準誤差	p 値 ^{*1}	p 値 ^{*2}
4 週	5mg 1 日 1 回	145	41.1	24.4	-40.7	-42.7, -38.6	-39.8	-86.3 ~ 113.7	-42.2	-44.3, -40.0	<0.001	0.728
	35mg 週 1 回	147	42.1	25.3	-39.9	-42.0, -37.7	-38.5	-87.7 ~ 58.3	-41.2	-43.3, -39.0	<0.001	
12 週	5mg 1 日 1 回	140	41.2	23.6	-42.8	-44.9, -40.6	-41.5	-81.5 ~ 117.3	-43.8	-46.0, -41.4	<0.001	0.887
	35mg 週 1 回	145	42.5	24.0	-43.5	-45.6, -41.3	-43.6	-82.1 ~ 131.5	-44.2	-46.4, -41.9	<0.001	
24 週	5mg 1 日 1 回	136	41.1	22.9	-44.4	-46.5, -42.2	-44.3	-78.7 ~ 95.0	-45.6	-47.9, -43.3	<0.001	0.657
	35mg 週 1 回	141	42.6	24.1	-43.3	-45.5, -41.0	-44.0	-82.8 ~ 88.6	-44.3	-46.5, -42.0	<0.001	
52 週	5mg 1 日 1 回	133	40.8	20.7	-49.2	-51.0, -47.3	-49.4	-82.8 ~ 75.4	-50.4	-52.5, -48.2	<0.001	0.581
	35mg 週 1 回	132	41.9	20.3	-51.5	-53.5, -49.4	-53.1	-83.6 ~ 157.2	-52.0	-54.0, -49.8	<0.001	

^{*1} 群内比較 (帰無仮説; H₀: NTx 変化率=0)
^{*2} 群間比較

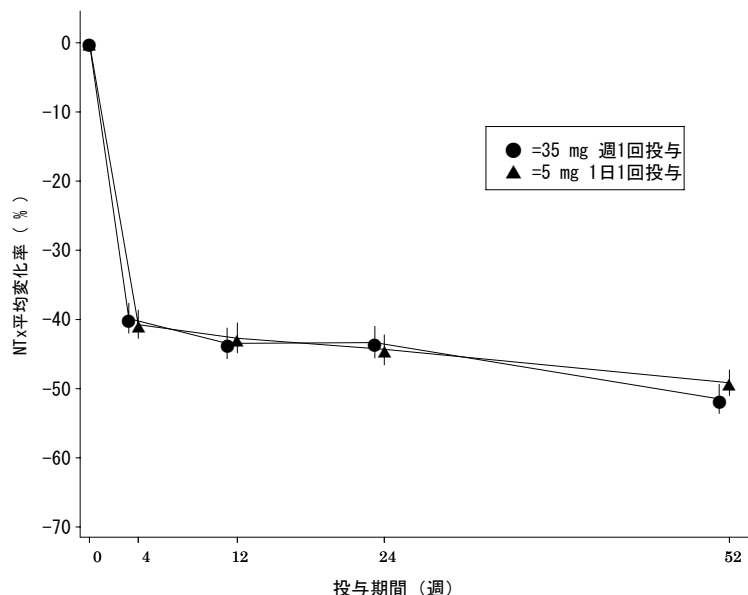


図 2.7.6.3.4 #8 NTx の平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PPS 解析)

③血清中骨型アルカリホスファターゼ (BAP)

投与4週、12週、24週及び52週における5mg 1日1回投与群と35mg 週1回投与群のBAPの幾何平均変化率を表2.7.6.3.4 #9に、その経時推移を図2.7.6.3.4 #10に示す。

各群ともに有意な低下を示し、投与52週まで有意な低下を示した ($p \leq 0.017$)。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。BAPの低下作用において骨吸収マーカーと同様に35mg 週1回投与群は5mg 1日1回投与群と同程度であった。

表 2.7.6.3.4 #9 各観察時期におけるBAP変化率 (PPS解析)

測定時期	投与群	症例数	投与前 幾何平均 (U/L)	投与後 幾何平均 (U/L)	幾何平均変化率 (%)							
					平均	平均 ±標準誤差	中央 値	範囲	最小二乗 平均	最小二乗平均 ±標準誤差	p 値 ^{*1}	p 値 ^{*2}
4週	5mg 1日1回	146	27.5	26.8	-2.5	-3.6, -1.5	-2.4	-29.0 ~ 46.4	-2.8	-3.9, -1.6	0.017	0.184
	35mg 週1回	147	29.3	27.9	-4.6	-5.6, -3.6	-3.8	-48.9 ~ 27.1	-4.7	-5.8, -3.6	<0.001	
12週	5mg 1日1回	139	27.7	18.5	-33.2	-34.3, -32.0	-34.3	-69.4 ~ 17.4	-32.7	-34.0, -31.4	<0.001	0.753
	35mg 週1回	145	29.4	19.6	-33.3	-34.5, -32.1	-32.3	-68.3 ~ 21.8	-33.2	-34.4, -32.0	<0.001	
24週	5mg 1日1回	135	27.5	14.9	-45.8	-47.2, -44.5	-45.3	-78.2 ~ 32.9	-45.6	-46.9, -44.2	<0.001	0.360
	35mg 週1回	141	29.6	15.6	-47.3	-48.5, -46.1	-47.1	-77.5 ~ 0.0	-47.2	-48.5, -45.9	<0.001	
52週	5mg 1日1回	133	27.4	13.6	-50.3	-51.5, -49.0	-49.6	-77.1 ~ 32.6	-50.3	-51.6, -48.9	<0.001	0.293
	35mg 週1回	132	29.5	14.1	-52.1	-53.2, -50.9	-51.5	-75.3 ~ 5.9	-52.1	-53.4, -50.8	<0.001	

^{*1} 群内比較 (帰無仮説; H_0 : BAP変化率=0)
^{*2} 群間比較

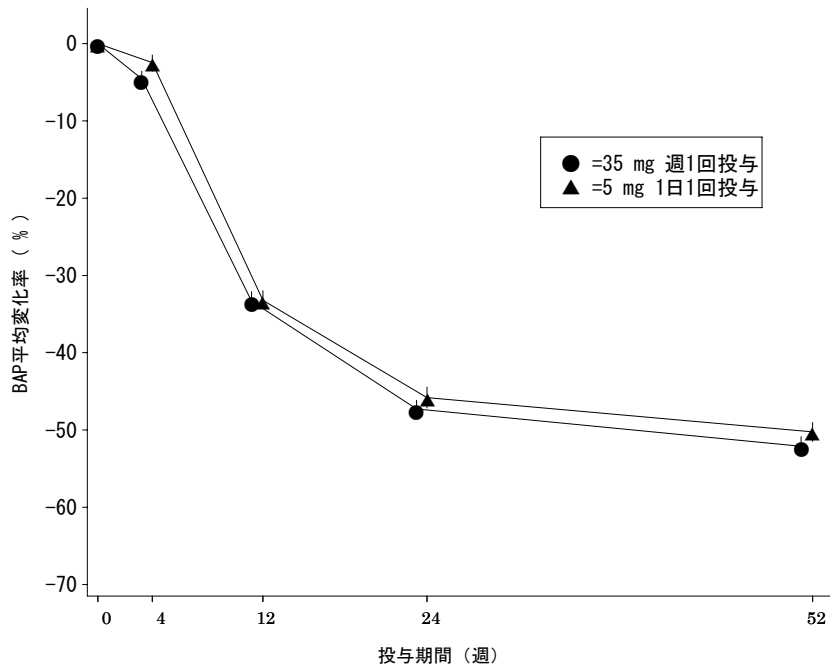


図 2.7.6.3.4 #10 BAPの平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (PPS解析)

以上のように、これら骨代謝マーカー（DPD、NTx、BAP）の結果から、35mg 週 1 回投与においても、5mg 1 日 1 回投与と同様の骨代謝抑制作用が認められ、その抑制効果における両群間の差はないと考えられた。

2.7.6.3.5 安全性

安全性の評価は、治験薬を服用した 324 例に対して行った。

(1) 自覚症状・他覚所見における有害事象

自覚症状・他覚所見における有害事象の要約、有害事象一覧及び副作用一覧をそれぞれ表 2.7.6.3.5 #1～#3 に示す。自覚症状・他覚所見における有害事象の発現率は、5mg 1日1回投与群及び35mg 週1回投与群でそれぞれ 89.7% (140/156 例) 及び 85.1% (143/168 例) であり、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 17.9% (28/156 例) 及び 13.1% (22/168 例) であった。これら発現率については、有害事象及び副作用ともに各投与群間に統計学的有意差は認められず同程度であった。また、5mg 1日1回投与群に比べ 35mg 週1回投与群に骨折、捻挫等の発生が数値的に多くみられているが、いずれの事象も発現頻度は大変低く、本試験結果において十分な比較検討を行うことは困難である。ただし、骨折及び捻挫は原疾患による骨折である 2 例 (35mg 週1回投与群及び 5mg 1日1回投与群に各 1 例) を除き、すべて偶発的な事象であった。また、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (#118 試験) において、椎骨骨折又は非椎骨骨折の発生率は 10mg 1日1回投与群及び 70mg 週1回投与群でそれぞれ 4.9% (18/370 例) 及び 4.8% (25/519 例) であり、有害事象としての骨折の発生率は同程度であった。これらのことから骨折及び捻挫が 35mg 週1回投与によって多く発生するとは考えがたく、骨折の発生率については 35mg 週1回投与と 5mg 1日1回投与は同程度であると考えられる。

器官別分類における有害事象及び副作用では、5mg 1日1回投与群及び 35mg 週1回投与群の発現率において統計学的に有意な差のある項目はいずれも認められなかった。器官別分類における副作用では胃腸障害の発現が最も多く、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。胃潰瘍の発現が 35mg 週1回投与群のみに 4 例 (副作用として 3 例) 認められているが、その発現頻度は 2.4% (副作用としては 1.8%) であり、4 例いずれも重篤でなく、転帰は、回復又は軽快であった。本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。上部消化管粘膜刺激に対する安全性は、35mg 週1回投与と 5mg 1日1回投与において同程度であり、1 回の服薬量が多い 35mg 製剤の投与による安全性の問題は特にないと考えられた。

副作用 (自覚症状・他覚所見) による中止率は、5mg 1日1回投与群で 8.3% (13/156 例)、35mg 週1回投与群で 5.4% (9/168 例) であり、両投与群間に統計学的に有意な差は認められず、同程度であった。また、治験期間中における新規椎体骨折の発生率は、5mg 1日1回投与群で 1 例、35mg 週1回投与群で 2 例であった。

2.7 臨床概要

本試験において死亡例はなく、重篤な有害事象は5mg 1日1回投与群に7例、35mg 週1回投与群に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。詳細は本試験総括報告書 [5.3.5.1.1] の12.3.2.1に示している。

表 2.7.6.3.5 #1 自覚症状・他覚所見における有害事象の要約

	全例 N (%)	5mg 1日1回投与 N (%)	35mg 週1回投与 N (%)
症例数	324	156	168
有害事象あり	283 (87.3)	140 (89.7)	143 (85.1)
副作用あり	50 (15.4)	28 (17.9)	22 (13.1)
重篤な有害事象あり	18 (5.6)	7 (4.5)	11 (6.5)
重篤な副作用あり	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
有害事象による中止	37 (11.4)	18 (11.5)	19 (11.3)
副作用による中止	22 (6.8)	13 (8.3)	9 (5.4)
重篤な有害事象による中止	7 (2.2)	4 (2.6)	3 (1.8)
重篤な副作用による中止	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.3.5 #2 自覚症状・他覚所見における有害事象一覧（その1）

	全例	5mg 1日 1回投与	35mg 週 1回投与		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)	口内乾燥	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	消化不良	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)
貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	腸炎	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	胃ポリープ	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
白血球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	胃潰瘍	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (2.4)
心臓障害	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)	胃炎	15 (4.6)	6 (3.8)	9 (5.4)
狭心症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	萎縮性胃炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
不整脈	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	びらん性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
動悸	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	消化器不調	8 (2.5)	5 (3.2)	3 (1.8)
頻脈	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	歯肉炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	舌炎	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
先天性股関節脱臼	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	痔核	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
表皮母斑	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	過敏性腸症候群	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
耳および迷路障害	8 (2.5)	5 (3.2)	3 (1.8)	軟便	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
耳鳴	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	悪心	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
回転性眩暈	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	食道痛	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
頭位性眩暈	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	口腔内不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
突発難聴	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	口腔内痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	22 (6.8)	9 (5.8)	13 (7.7)	歯周病	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
眼の異常感	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	歯周炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼精疲労	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	逆流性食道炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
白内障	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)	胃不快感	17 (5.2)	8 (5.1)	9 (5.4)
結膜出血	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	口内炎	11 (3.4)	6 (3.8)	5 (3.0)
結膜炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	埋伏歯	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	歯痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼瞼皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	嘔吐	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
眼脂	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	口唇のひび割れ	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼の障害	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	肛門不快感	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
緑内障	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	食道不快感	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼充血	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	糞腫	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
翼状片	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	胃粘膜病変	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
網膜剥離	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	全身障害および投与局所様態	25 (7.7)	13 (8.3)	12 (7.1)
眼そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	胸部不快感	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
胃腸障害	138 (42.6)	68 (43.6)	70 (41.7)	胸痛	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)
腹部不快感	4 (1.2)	3 (1.9)	1 (0.6)	疲労	6 (1.9)	4 (2.6)	2 (1.2)
腹部膨満	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)	飢餓	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
腹痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	倦怠感	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
上腹部痛	15 (4.6)	5 (3.2)	10 (6.0)	浮腫	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
バレット食道	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	末梢性浮腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
口唇炎	5 (1.5)	1 (0.6)	4 (2.4)	発熱	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
大腸炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	腫脹	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
結腸ポリープ	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	口渴	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
便秘	28 (8.6)	14 (9.0)	14 (8.3)	肝胆道系障害	6 (1.9)	4 (2.6)	2 (1.2)
下痢	18 (5.6)	10 (6.4)	8 (4.8)	胆石症	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
				脂肪肝	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.5 #2 自覚症状・他覚所見における有害事象一覧（その2）

	全例	5mg 1日 1回投与	35mg 週 1回投与		全例	5mg 1日 1回投与	35mg 週 1回投与
免疫系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	凍瘡	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
季節性アレルギー	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	圧迫骨折	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)	上顎炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	足骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
虫垂炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
体部白癬	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	手骨折	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
細気管支炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	損傷	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
気管支炎	10 (3.1)	7 (4.5)	3 (1.8)	関節捻挫	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (2.4)
急性気管支炎	7 (2.2)	3 (1.9)	4 (2.4)	橈骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
慢性気管支炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	肋骨骨折	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
慢性副鼻腔炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	歯牙損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
膀胱炎	13 (4.0)	6 (3.8)	7 (4.2)	擦過傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性膀胱炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	胸椎骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
齲蝕	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.8)	挫傷	22 (6.8)	11 (7.1)	11 (6.5)
蓄膿	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	創傷	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
胃腸炎	6 (1.9)	3 (1.9)	3 (1.8)	皮膚裂傷	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	眼外傷	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
単純ヘルペス	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	下肢骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
带状疱疹	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (1.8)	臨床検査	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)
インフルエンザ	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	血圧上昇	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.8)
限局性感染	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	喀痰増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	152 (46.9)	75 (48.1)	77 (45.8)	代謝および栄養障害	6 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.4)
外耳炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	食欲不振	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
中耳炎	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	糖尿病	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
爪囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	高コレステロール血症	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
咽頭炎	9 (2.8)	3 (1.9)	6 (3.6)	高脂血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
肺炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	筋骨格系および結合組織障害	105 (32.4)	53 (34.0)	52 (31.0)
腎盂腎炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	関節痛	27 (8.3)	10 (6.4)	17 (10.1)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	関節炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	関節症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
白癬	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	背部痛	28 (8.6)	16 (10.3)	12 (7.1)
足部白癬	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	滑液包炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
扁桃炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	胸壁痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿路感染	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	側腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
陰カンジダ症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	限局性骨関節炎	10 (3.1)	6 (3.8)	4 (2.4)
外陰部膿瘍	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	中足骨痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
腹部膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	筋痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
咽喉頭炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	筋固縮	6 (1.9)	1 (0.6)	5 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	49 (15.1)	21 (13.5)	28 (16.7)	筋痛	9 (2.8)	5 (3.2)	4 (2.4)
動物咬傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	頸部痛	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
節足動物刺傷	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (1.8)	骨関節炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
背部損傷	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)				
胸部の圧挫傷	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)				

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.5 #2 自覚症状・他覚所見における有害事象一覧（その3）

	全例	5mg 1 日 1 回投与	35mg 週 1 回投与		全例	5mg 1 日 1 回投与	35mg 週 1 回投与
四肢痛	11 (3.4)	4 (2.6)	7 (4.2)	口の錯感覚	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
関節周囲炎	9 (2.8)	7 (4.5)	2 (1.2)	尺骨神経管症候群	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
慢性関節リウマチ	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	精神障害	16 (4.9)	11 (7.1)	5 (3.0)
重感	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)	妄想	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
肩甲骨痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	うつ病	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	不眠症	10 (3.1)	7 (4.5)	3 (1.8)
脊椎症	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	神経過敏	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
腱炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	チック	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
腱鞘炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	不安障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
弾発指	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	腎および尿路障害	7 (2.2)	2 (1.3)	5 (3.0)
殿部痛	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	着色尿	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
頸肩腕症候群	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	頻尿	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
筋骨格硬直	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	尿道小丘	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
椎間板障害	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	尿失禁	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物	7 (2.2)	4 (2.6)	3 (1.8)	残尿	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃癌	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	生殖系および乳房障害	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)
脂肪腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	腔分泌物	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
リンパ腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	萎縮性腔炎	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
肝転移	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	外陰陰乾燥	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	乳房障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
子宮平滑筋腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	呼吸器、胸部および縦隔障害	19 (5.9)	6 (3.8)	13 (7.7)
眼瞼腫瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	無呼吸発作	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
大腸癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	咳嗽	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
神経系障害	46 (14.2)	21 (13.5)	25 (14.9)	間質性肺疾患	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
無嗅覚	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	咽喉頭疼痛	6 (1.9)	1 (0.6)	5 (3.0)
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	咽頭不快感	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
頸腕症候群	5 (1.5)	1 (0.6)	4 (2.4)	鼻炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
アルツハイマー病型痴呆	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
浮動性めまい	13 (4.0)	7 (4.5)	6 (3.6)	季節性鼻炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
味覚異常	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	上気道の炎症	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
頭痛	10 (3.1)	5 (3.2)	5 (3.0)	皮膚および皮下組織障害	57 (17.6)	30 (19.2)	27 (16.1)
感覚減退	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
意識消失	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
腰部脊椎管狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	接触性皮膚炎	14 (4.3)	6 (3.8)	8 (4.8)
神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	皮膚乾燥	3 (0.9)	3 (1.9)	0 (0.0)
坐骨神経痛	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	湿疹	11 (3.4)	5 (3.2)	6 (3.6)
感覚障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
傾眠	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	皮下出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)				
緊張性頭痛	7 (2.2)	2 (1.3)	5 (3.0)				
振戦	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)				
椎骨脳底動脈不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)				
肋間神経痛	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)				

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.5 #2 自覚症状・他覚所見における有害事象一覧（その4）

	全例	5mg 1日 1回投与	35mg 週 1回投与		全例	5mg 1日 1回投与	35mg 週 1回投与
紅色汗疹	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	蕁麻疹	3 (0.9)	3 (1.9)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	血管障害	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (1.8)
過角化	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	本態性高血圧症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
間擦疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	血腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
痒疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	高血圧性心拡大	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
そう痒症	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	末梢冷感	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
発疹	9 (2.8)	6 (3.8)	3 (1.8)	静脈瘤	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
老人性そう痒症	6 (1.9)	3 (1.9)	3 (1.8)				

症例数 (%)

表 2.7.6.3.5 #3 自覚症状・他覚所見における副作用一覧

	全例	5mg 1日 1回投与	35mg 週 1回投与		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)	胃不快感	9 (2.8)	5 (3.2)	4 (2.4)
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	口内炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	嘔吐	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	肛門不快感	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
結膜出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	胃粘膜病変	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)
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	浮腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	末梢性浮腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
上腹部痛	6 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.4)	腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
バレット食道	1 (0.3)	0 (0.0)	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)
口唇炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	関節痛	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
結腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	神経系障害	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
便秘	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)	傾眠	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
下痢	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	口の錯感覚	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
消化不良	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	皮膚および皮下 組織障害	4 (1.2)	3 (1.9)	1 (0.6)
胃潰瘍	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.8)	発疹	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
胃炎	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (1.8)	蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)				
消化器不調	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)				
過敏性腸症候群	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)				
食道痛	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)				
逆流性食道炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)				

症例数 (%)

(2) 上部消化管における有害事象

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について検討した。上部消化管における有害事象及び副作用発現率について2投与群間の差とその95%信頼区間を算出した結果をそれぞれ表2.7.6.3.5 #4、#5に示す。また、上部消化管における有害事象及び副作用の一覧を表2.7.6.3.5 #6、#7に示す。

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認め

2.7 臨床概要

られなかった。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、統計学的に有意な差は認められなかった。

個々の事象（副作用）においては5mg 1日1回投与群と比較し、35mg 週1回投与群の発現率が高かった項目は、「腹痛」、「上腹部痛」、「バレット食道」、「胃潰瘍」、「胃炎」、「びらん性胃炎」、「嘔吐」、「胃粘膜病変」であった。しかしながら、いずれの事象も発現率は低く（3%未満、各群4例以下）、程度及び内容は臨床的に問題となるものはなかった。また、35mg 週1回投与群と比較して5mg 1日1回投与群の発現率が高かった項目は「腹部膨満」、「消化器不調」、「食道痛」、「胃不快感」であった。上部消化管全般としては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 #4 上部消化管における有害事象発現率

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 2.7.6.3.5 #5 上部消化管における副作用発現率

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)		

表 2.7.6.3.5 #6 上部消化管における有害事象一覧（その1）

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
発現例数	90 (27.8)	39 (25.0)	51 (30.4)
胃腸障害	78 (24.1)	35 (22.4)	43 (25.6)
腹部不快感	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
腹部膨満	5 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.2)
腹痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
上腹部痛	15 (4.6)	5 (3.2)	10 (6.0)
バレット食道	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化不良	4 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)
胃ポリープ	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
胃潰瘍	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (2.4)
胃炎	15 (4.6)	6 (3.8)	9 (5.4)
萎縮性胃炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化器不調	8 (2.5)	5 (3.2)	3 (1.8)
悪心	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
食道痛	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.5 #6 上部消化管における有害事象一覧（その2）

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
逆流性食道炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
胃不快感	17 (5.2)	8 (5.1)	9 (5.4)
嘔吐	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
食道不快感	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃粘膜病変	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
全身障害および投与局所様態	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
飢餓	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
感染症および寄生虫症	7 (2.2)	3 (1.9)	4 (2.4)
胃腸炎	6 (1.9)	3 (1.9)	3 (1.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
食欲不振	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
胃癌	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
リンパ腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)

症例数 (%)

表 2.7.6.3.5 #7 上部消化管における副作用一覧

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
発現例数	32 (9.9)	14 (9.0)	18 (10.7)
胃腸障害	32 (9.9)	14 (9.0)	18 (10.7)
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
上腹部痛	6 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.4)
バレット食道	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化不良	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
胃潰瘍	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.8)
胃炎	5 (1.5)	2 (1.3)	3 (1.8)
びらん性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化器不調	3 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)
食道痛	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
逆流性食道炎	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
胃不快感	9 (2.8)	5 (3.2)	4 (2.4)
嘔吐	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃粘膜病変	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)

症例数 (%)

(3) 臨床検査値異常変動における有害事象

臨床検査値異常変動における有害事象の要約、臨床検査値異常変動における有害事象一覧及び副作用一覧をそれぞれ表 2.7.6.3.5 #8～#10 に示す。臨床検査値異常変動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14.8% (23/155例) 及び15.7% (26/166例) であった。また臨床検査値異常変動における副作用

2.7 臨床概要

用発現率はそれぞれ 3.9% (6/155 例) 及び 3.6% (6/166 例) であり、有害事象及び副作用発現率において、各投与群間に統計学的に有意な差は認められず同程度であった。

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。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%、35mg 週 1 回投与群において 5.4%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 例は続発性肝臓癌、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 #8 臨床検査値異常変動における有害事象の要約

	全例 N (%)	5mg 1 日 1 回投与 N (%)	35mg 週 1 回投与 N (%)
症例数	324	156	168
投与後値を有する症例	321 (100.0)	155 (100.0)	166 (100.0)
有害事象あり	49 (15.3)	23 (14.8)	26 (15.7)
副作用あり	12 (3.7)	6 (3.9)	6 (3.6)
重篤な有害事象あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用あり	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)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象による中止	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)

症例数 (%)

表 2.7.6.3.5 #9 臨床検査値異常変動における有害事象一覧 (その 1)

	全例	5mg 1 日 1 回投与	35mg 週 1 回投与
発現例数	49 (15.3)	23 (14.8)	26 (15.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.5)	3 (1.9)	5 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.1)	3 (1.9)	7 (4.2)
血中コレステロール減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (3.4)	2 (1.3)	9 (5.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.3.5 #9 臨床検査値異常変動における有害事象一覧（その2）

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
血中カリウム減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中カリウム増加	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.8)
血中尿素増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16 (5.0)	8 (5.2)	8 (4.8)
尿中ブドウ糖陽性	4 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
リンパ球数減少	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
白血球数減少	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中リン減少	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
血中リン増加	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
血小板数増加	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	6 (1.9)	3 (1.9)	3 (1.8)

症例数 (%)

表 2.7.6.3.5 #10 臨床検査値異常変動における副作用一覧

	全例	5mg 1日1回投与	35mg 週1回投与
発現例数	12 (3.7)	6 (3.9)	6 (3.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.4)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中リン減少	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)

症例数 (%)

(4) 有害事象発現時期

国内 C301 試験における治験薬投与期間ごとの自覚症状・他覚所見における有害事象及び副作用発現例数を表 2.7.6.3.5 #11、#12 に示す。5mg 1日1回投与、35mg 週1回投与の間に大きな差はみられず、ともに投与開始後1週間までの有害事象及び副作用の発現率が若干高かったが、その他は特に時期特異的な傾向はなかった。

表 2.7.6.3.5 #11 自覚症状・他覚所見における治験薬投与期間ごとの有害事象発現例数
(国内 C301 試験)

投与期間 (週)	<=1	1<<=2	2<<=4	4<<=12	12<<=24	24<<=36	36<<=52	52<	発現例数
全例 (N=324)	37 (11.4)	17 (5.2)	43 (13.3)	123 (38.0)	160 (49.4)	142 (43.8)	142 (43.8)	15 (4.6)	283 (87.3)
5mg 1日1回 投与(N=156)	16 (10.3)	7 (4.5)	23 (14.7)	59 (37.8)	76 (48.7)	65 (41.7)	66 (42.3)	6 (3.8)	140 (89.7)
35mg 週1回 投与 (N=168)	21 (12.5)	10 (6.0)	20 (11.9)	64 (38.1)	84 (50.0)	77 (45.8)	76 (45.2)	9 (5.4)	143 (85.1)

表 2.7.6.3.5 #12 自覚症状・他覚所見における治験薬投与期間ごとの副作用発現例数
(国内 C301 試験)

投与期間 (週)	<=1	1<<=2	2<<=4	4<<=12	12<<=24	24<<=36	36<<=52	52<	発現例数
全例 (N=324)	11 (3.4)	3 (0.9)	5 (1.5)	15 (4.6)	7 (2.2)	7 (2.2)	9 (2.8)	0 (0.0)	50 (15.4)
5mg 1日1回 投与(N=156)	7 (4.5)	2 (1.3)	4 (2.6)	9 (5.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (2.6)	0 (0.0)	28 (17.9)
35mg 週1回 投与 (N=168)	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (3.6)	5 (3.0)	6 (3.6)	5 (3.0)	0 (0.0)	22 (13.1)

2.7.6.3.6 海外試験成績との類似性 [5.3.5.3.1]

海外で実施された#118 試験の成績については 2.7.6.4 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (#118 試験) に示す。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。

1) 有効性

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52週時の腰椎BMD変化率の差について検討した。国内C301試験での2群の差及びその90%信頼区間 0.37 [-0.33, 1.07] と、海外#118試験での2群の差及びその90%信頼区間 -0.31 [-0.70, 0.09] は、**図2.7.6.3.6 #1**に示すように視覚的に類似していた。また、国内C301試験での2群の差の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2.7.6.3.6 #1**)。参考として、投与群 (週1回、1日1回)、地域 (国内、海外)、投与群と地域の交互作用を項とした分散分析 (ANOVA) モデルを用い、投与群と地域の交互作用の検討を行ったが、2投与群と反応の関係は、各地域において大きな違いがないことが確認できた (p=0.135)。

2.7 臨床概要

一方、大腿骨 (Total) BMDの平均変化率においても、国内C301試験での2群の差及びその90%信頼区間 0.51 [-0.06, 1.08] と、海外#118試験での2群の差及びその90%信頼区間 -0.25 [-0.61, 0.10] について類似性の検討を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。

国内外で差の点推定値の符号が異なっているが、2群の効果が全く同等であると仮定した場合、BMD 変化率について、一方の薬剤群がもう一方の薬剤群を数値的に上回る確率は 50%であり、符合が異なること自体は問題とされないと考えられた。更に、腰椎 BMD 変化率あるいは大腿骨 BMD 変化率における 2群の差の絶対値は、いずれの試験においても非常に小さい（臨床的に意味のある変動とされる 3%の 1/10～1/6 程度）ことから、各試験で認められた 2 投与群間の差は偶然の範囲であると考えられた。

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 による類似性の検討結果を表 2.7.6.3.6 #2 に示す。国内 C301 試験及び海外#118 試験における 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。

また、図2.7.6.3.6 #3 aに国内C301試験、図2.7.6.3.6 #3 bに海外#118試験の腰椎BMDにおける平均変化率の経時推移を示す。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。

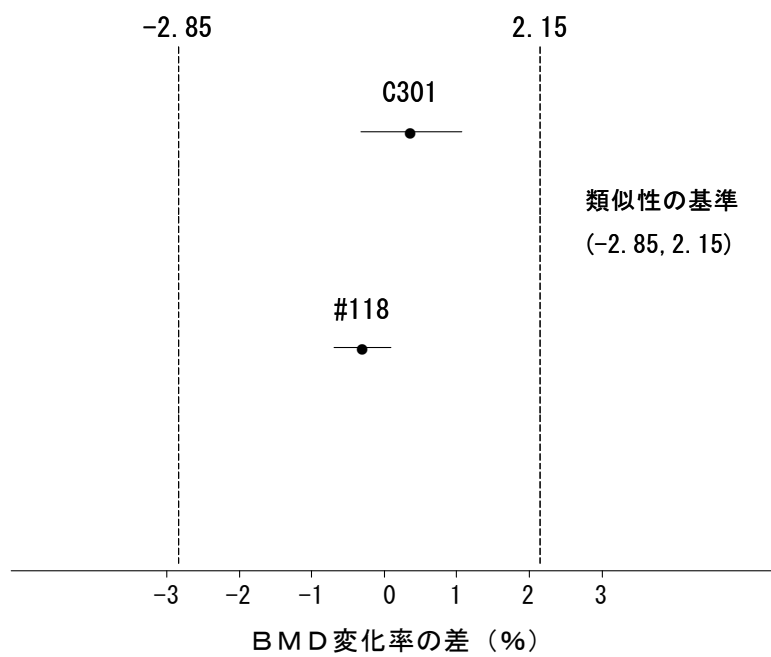


図 2.7.6.3.6 #1 投与 12 ヶ月後の腰椎 BMD 変化率における群間差と 90%信頼区間 (完全例解析)

表 2.7.6.3.6 #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% (10mg 1 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。

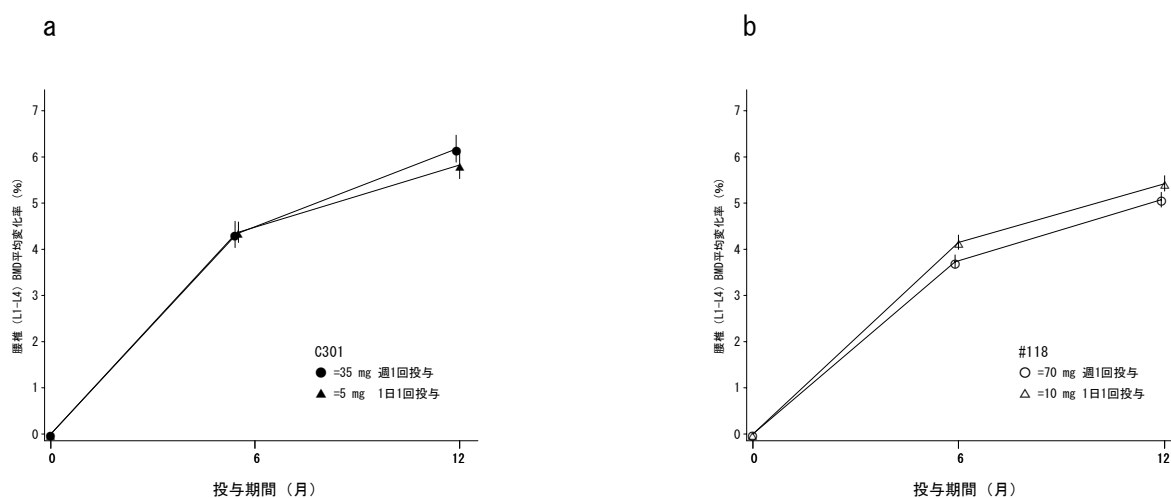


図 2.7.6.3.6 #3 国内 C301 試験 (a) 及び海外#118 試験 (b) における腰椎 (L1-L4) BMD の平均変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)

2) 安全性

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内容及び頻度 (発現率) とともに、海外#118 試験と大きな差はなかった。また、発現率が比較的高かった有害事象として上部消化管に関連した有害事象が挙げられるが、本試験の 5mg 1 日 1 回投与群及び 35mg 週 1 回投与群、海外#118 試験の 1 日 1 回投与群及び週 1 回投与群のすべての群において、その有害事象及び副作用の発現率は同程度であった。

以上を総合すると、本邦においても海外と同様にアレンドロネート週 1 回投与は安全性

2.7 臨床概要

に問題なく、1日1回投与と同程度の安全性を有すると推察された。

2.7.6.3.7 結論

有効性の主要評価項目である52週の腰椎(L1-L4)のBMDの変化率において、5mg 1日1回投与群及び35mg 週1回投与群のBMD変化率の最小二乗平均値はそれぞれ5.76%及び6.35%であった。5mg 1日1回投与群と35mg 週1回投与群とのBMD変化率の最小二乗平均値の差は0.58%であり、事前に定義した同等性の基準(点推定値±1.5%の範囲に入る)を満たした。本試験において、2投与方法による腰椎(L1-L4)BMDの変化率の差の点推定値が±1.5%に含まれたことから、35mg 週1回投与による腰椎のBMD増加作用は、5mg 1日1回投与による増加作用と同等であることが証明された。また、その95%信頼区間は[-0.31, 1.48]であり、海外#118試験における同等性の基準である両群の差の90%信頼区間の±1.5%の範囲内に含まれていた。

有効性の副次評価項目である12、24週の腰椎(L1-L4)BMD変化率及び12、24、52週の大腿骨(Total)BMD変化率においても、35mg 週1回投与群は投与開始時に比較して有意にBMDを増加させ、そのBMD増加作用は5mg 1日1回投与群と比較していずれの時点においても同程度であった。また、骨代謝マーカー(DPD、NTx、BAP)においても、5mg 1日1回投与群及び35mg 週1回投与群ともにすべての時点において有意に各マーカーを抑制し、骨代謝抑制作用を示した。

以上の結果から、アレンドロネート35mg 週1回投与は5mg 1日1回投与と同等の有効性を示した。また、海外試験との類似性について検討した結果、本邦での週1回投与の1日1回投与に対する相対的効果は、海外での対応する相対的効果と同様であったと判断でき、腰椎BMD変化率の経時的変化も同様であることから、海外試験成績との高い類似性が示唆された。

一方、安全性においては、自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常変動のいずれにおいても、有害事象及び副作用の発現率は5mg 1日1回投与群及び35mg 週1回投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。臨床的に特に問題となる事象もなく、発現している有害事象プロファイルにおいても35mg 週1回投与群と5mg 1日1回投与群で大きな差はないと考えられた。また、海外試験と比べてみても有害事象、副作用のプロファイルに大きな差はなく、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。

なお、国内C301試験において食道刺激に関する有害事象発現率は低く、非臨床試験であるイヌの食道刺激性試験から示唆された結果(アレンドロネート週1回投与は1日1回投与に比較して、食道刺激に関する有害事象発現リスクが低い)を確認することはできなかった。

以上より、退行期骨粗鬆症患者に対するアレンドロネート35mg 週1回投与の安全性に特に問題はなく、市販されている5mg 1日1回投与と比較してもほぼ同程度の安全性を示すことが確認された。

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

海外において週 1 回投与製剤の開発を目的として、アレンドロネート週 1 回 70mg 投与、週 2 回 35mg 投与及び 1 日 1 回 10mg 投与の閉経後女性の骨粗鬆症の治療における有効性と安全性を比較検討するため、第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）を実施した。

2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.4.1 #1 に示す。

表 2.7.6.4.1 #1 第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）の方法（その 1）

項目	内容
試験目的	1) 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 12 ヶ月の治療効果を、腰椎の骨密度（Bone Mineral Density；以下、BMD）の変化率より比較する。 2) 閉経後女性の骨粗鬆症患者において、アレンドロネート週 1 回 70mg 投与及び週 2 回 35 mg 投与と 1 日 1 回 10mg 投与の 12 ヶ月の安全性及び忍容性を検討する。
試験の種類	1 年間、無作為、二重盲検、多施設共同比較、国際共同試験
対象	閉経後骨粗鬆症女性
患者症例数	組入れ症例：1258 例 完了例：1091 例 中止例：167 例
使用薬剤	1) アレンドロネート 10mg 錠 2) アレンドロネート 35mg 錠 3) アレンドロネート 70mg 錠 4) アレンドロネート 10mg 錠プラセボ 5) アレンドロネート 35mg 錠プラセボ 6) アレンドロネート 70mg 錠プラセボ 7) OS-CAL™ 250 + D（基礎治療薬）
用量・用法	治験薬（アレンドロネート錠 10mg 1 日 1 回、35mg 週 2 回、70mg 週 1 回又はプラセボ錠 10mg 1 日 1 回、35mg 週 2 回、70mg 週 1 回）を朝、6～8 オンスの水とともに 1 錠服用し、服用後 30 分は食物・飲物及び他の薬物の摂取を避ける。また、基礎治療薬としてカルシウム（250mg）・ビタミン D 補助剤（125IU）（OS-CAL™ 250 + D）を 1 日 2 回、治験薬投与 30 分以降に服用する。
診断・組入れ基準	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。 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。 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ックに適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。 4) 患者は下記の条件を満たさなければならない： 単位 g/cm^2 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。 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。
検査・観察時期	表 2.7.6.4.1 #2 参照

2.7 臨床概要

表 2.7.6.4.1 #1 第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）の方法（その 2）

項目	内容
評価基準	腰椎、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 12 ヶ月後の変化率を有効性の評価基準として解析した（主要評価項目は腰椎の BMD 変化率）。骨代謝生化学パラメータも 12 ヶ月後の変化率として解析した。12 ヶ月後の体重、身長、バイタルサイン及び臨床検査値も解析した。あらかじめ規定した限界以上の臨床検査値の変動がみられた群間の発生率を解析した。有害事象の群間の発生率も解析した。
統計解析	アレンドロネート 10mg 1 日 1 回投与に対する 70mg 週 1 回投与と 35mg 週 2 回投与の腰椎への効果は、12 ヶ月後の投与群間の平均変化率に対する信頼区間を用いて、変数増減法（stepwise 法）により比較した。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。同等性の範囲は±1.5%に設定された。(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。(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。
治験責任医師	他、計 63 名
実施施設	他、計 63 施設
治験期間	19 年 月 日～19 年 月 日

表 2.7.6.4.1 #2 検査・観察項目

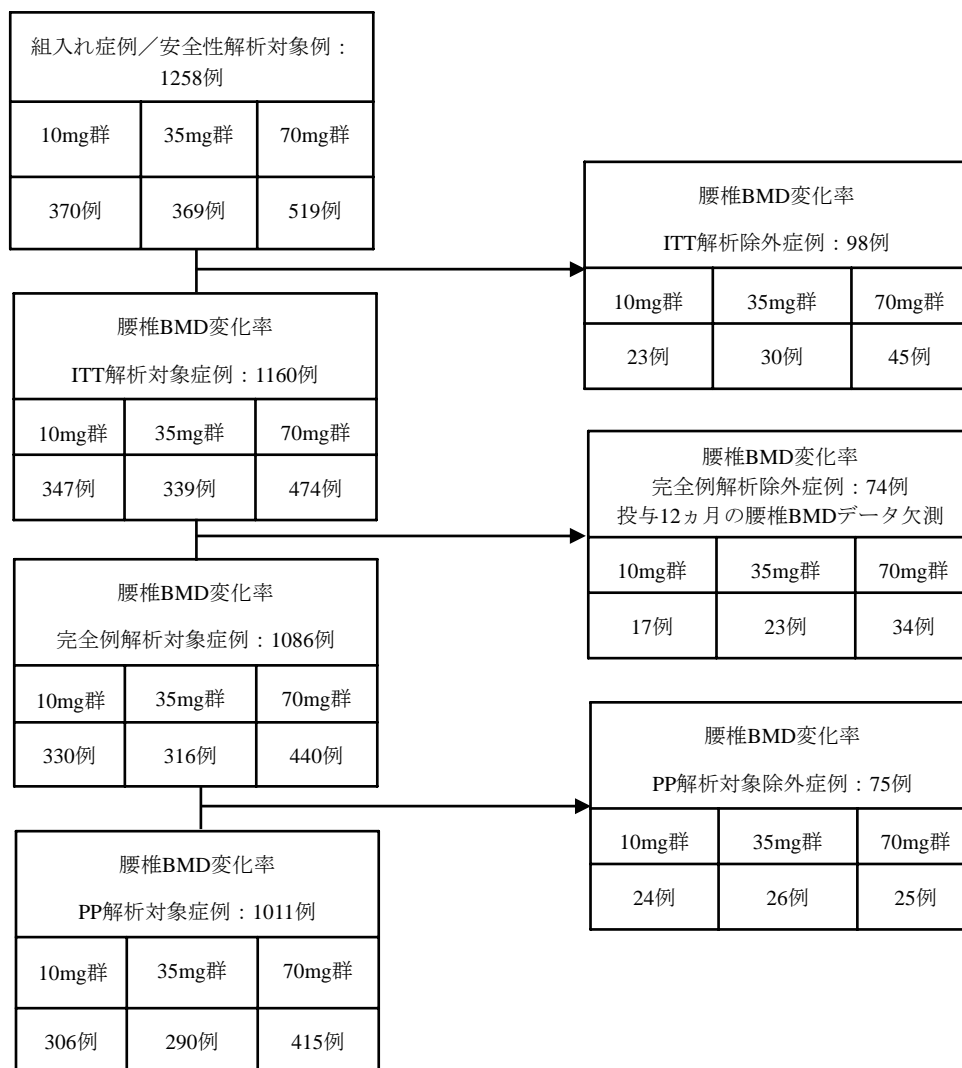
観察・検査時期 観察・検査項目	第 1 来院 スクリーニング [*] -14 日目	治療				
		第 2 来院 投与 開始時 -1 日目	第 3 来院 1 ヶ月後	第 4 来院 3 ヶ月後	第 5 来院 6 ヶ月後	第 6 来院 ^{*1} 12 ヶ月後
文書同意取得	●					
カルシウム摂取に関する調査 病歴 (I ^{*2})	●	I	I	I	I	I
身長 ^{*3} 、体重、バイタルサイン	●	●	●	●	●	●
身体検査 (L ^{*4})	●	L	L	L	L	L
有害事象調査	●	●	●	●	●	●
血液生化学・血液一般・尿検査 ^{*5}	●	●		●	●	●
骨化学的検査	●	●	NTx のみ	●	●	●
血清及び尿保存試料	●	●	尿のみ	●	●	●
BMD 測定 (DXA 法) ^{*6}	●	●		●	●	●
X 線撮影	●					
治験薬の交付	●	●		●	●	●
錠剤数及び服薬日誌の確認		●	●	●	●	●
治験遵守に関する電話 ^{*7}		●				

^{*1} 早期に治験を中止した場合は、第 6 来院の項目を実施する。
^{*2} 中間病歴 (I) は医学的処置及び併用療法の確認を含む。
^{*3} Harpenden 身長計で測定した身長
^{*4} 身体検査 (L) は任意である。検査範囲は徴候・症状に基づき治験責任医師の判断で行う。
^{*5} 尿試験紙検査を用いて血液又は蛋白質が存在した場合は (≥1+) 顕微鏡検査を行う。
^{*6} 第 2 来院での DXA は股関節と脊椎のみ
^{*7} 無作為割付け後の最初の月曜日、火曜日及び木曜日に患者が正しい用法を遵守していることを確認する。

2.7 臨床概要

2.7.6.4.2 症例の内訳

本試験における各有効性解析からの除外例の特定は、主要評価項目に対してのみ行われていることから（#118 試験総括報告書 [5.3.5.1.2] 58 頁、Table 17）、主要評価項目である投与 12 ヶ月時の腰椎 BMD 変化率における解析対象症例数の内訳を図 2.7.6.4.2 #1 に示す。また、各解析対象集団における除外理由の内訳を表 2.7.6.4.2 #2 に示す。本試験における組入れ症例は 1258 例であった。また、組入れ全症例が安全性解析対象となった。有効性評価項目である BMD 変化率の主解析としては完全例解析、有効性の副次的解析として Per-Protocol（以下、PP）解析及び Intention-to-Treat（以下、ITT）解析を実施した。骨代謝生化学パラメーターにおいては有効性 PP 解析のみ実施した。



完全例解析対象及び PP 解析対象では、各有効性評価指標の各時点で観測値が得られなかった症例は、該当する解析には含まれない。ITT 解析対象では、欠測値に直前の値（ベースラインを除く）を代入する LOCF 法を用いた。

図 2.7.6.4.2 #1 投与 12 ヶ月時の腰椎 BMD 変化率の解析対象症例数の内訳

表 2.7.6.4.2 #2 各解析集団における除外理由と除外症例数

	除外理由	症例数*			
		全例 N=1258	10mg 1日1回 投与群 N=370	35mg 週2回 投与群 N=369	70mg 週1回 投与群 N=519
腰椎BMD変化率 ITT 解析除外症例	ベースライン又は投与後の腰椎 BMD データの欠測	98	23	30	45
	合計	98	23	30	45
腰椎BMD変化率 完全例解析除外症例	12 ヶ月時点の腰椎 BMD データの欠測	74	17	23	34
	合計	74	17	23	34
腰椎BMD変化率 PP 解析対象除外症例	スクリーニング時に、25-(OH)vitamin D 濃度が 15ng/mL 未満、かつ下記基準のうち 1 つ以上に該当する症例 血清中 PTH が正常範囲上限を超えている 血清中 Al-P が正常範囲上限の 125% 値を超えている 血清中カルシウムが正常範囲下限未満 24 時間尿中カルシウムが 50mg 未満	23	8	7	8
	スクリーニング時の血清中 TSH が 0.2 IU/mL 以下又は 10 IU/mL 以上	22	7	7	8
	スクリーニング時の血清中カルシウムが 10.7mg/dL 以上	12	3	6	3
	BMD (腰椎、大腿骨頸部) のベースラインの平均値が選択基準の上限よりも 5% を超え、かつ椎体又は大腿骨骨折の既往がない症例	5	1	2	2
	3 ヶ月を超える抗癌薬の使用	7	3	2	2
	ステロイドの併用療法 ー経口/非経口：経口プレドニゾンに換算して 7.5mg 以上を、2 週間を超えて投与 ー下記用量の吸入ステロイドを 2 週間を超えて投与 ・ジプロピオン酸ベクロメタゾン (登録商標、Vanceril、Beclovent) の 8 回/日を超える吸入 ・ブデソニド タービュヘイラー (登録商標、Pulmicort) の 2 回/日を超える吸入 ・フルニソリド (登録商標、Aerobid) の 4 回/日を超える吸入 ・フルチカゾン (登録商標、Flovent) の 6 回/日を超える吸入 ・トリアムシノロン・アセトニド (登録商標、Azmacort) の 8 回/日を超える吸入	2	0	1	1
	エストロゲンの併用療法 ー経口エストロゲン/エストロゲンパッチを毎日、4 週間を超えて投与 ーエストロゲン膣クリームを週 2 回より高頻度に、かつ 4 週間を超えて塗布	3	1	2	0
	4 週間を超える SERM (選択的エストロゲン受容体モジュレーター 例：ラロキシフェン) の使用	2	0	1	1
	試験期間中合計 25% を超えて服薬を行わなかった症例。試験開始時から予定総投与量の 25% を超えて服用がされなかった時点で除外とする。	4	2	1	1
	合計	75	24	26	25

*複数項目に該当した症例は、それぞれの項目にカウントした。

2.7 臨床概要

中止症例の内訳を表 2.7.6.4.2 #3 に示す。中止例数は、1 日 1 回 10mg 投与が他の 2 群と比較してやや少なかったが、中止理由に特定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.4.2 #3 中止症例の内訳

		10mg 群	35mg 群	70mg 群
組入れ症例		370	369	519
完了例		333 (90.0)	317 (86.0)	441 (85.0)
中止例		37 (10.0)	52 (14.1)	78 (15.0)
中止理由	自覚症状・他覚所見における有害事象	23 (6.2)	28 (7.6)	38 (7.3)
	臨床検査値異常変動における有害事象	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	追跡不能	2 (0.5)	4 (1.1)	5 (1.0)
	患者の同意撤回	6 (1.6)	11 (3.0)	21 (4.0)
	プロトコール逸脱	6 (1.6)	8 (2.2)	14 (2.7)

症例数 (%)

2.7.6.4.3 患者背景

無作為割付けされた全症例の患者背景を表 2.7.6.4.3 #1 に示す。3 投与群間でいずれのベースラインについても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 5 ヶ所の BMD 測定部位（腰椎、大腿骨 (Total)、大腿骨頸部、転子部及び全身骨）、並びに骨代謝生化学パラメーター（尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、NTx）、血清骨型アルカリホスファターゼ（以下、BSAP）、血清アルカリホスファターゼ（以下、SAP）、血清カルシウム、血清リン及び 25-(OH) vitamin D）のベースライン値をそれぞれ表 2.7.6.4.3 #2、#3 に示す。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 2.7.6.4.3 #1 患者背景

項目	症例数	平均	標準偏差	中央値	範囲
年齢* (歳)					
全例	1257	66.5	8.4	67	42 ~ 95
ALN 10 mg D	369	66.6	8.2	67	45 ~ 90
ALN 35 mg TW	369	66.8	8.1	67	44 ~ 87
ALN 70 mg OW	519	66.2	8.7	67	42 ~ 95
閉経後年数					
全例	1256	19.7	9.8	19.0	1.0 ~ 63.0
ALN 10 mg D	370	19.5	9.8	19.5	1.0 ~ 63.0
ALN 35 mg TW	369	20.3	9.6	20.0	1.0 ~ 50.0
ALN 70 mg OW	517	19.3	9.9	19.0	1.0 ~ 52.0
身長 (mm)					
全例	1222	1591.2	62.1	1589.2	1395.5 ~ 1895.5
ALN 10 mg D	359	1587.5	60.8	1582.0	1427.5 ~ 1782.8
ALN 35 mg TW	358	1586.2	63.3	1585.5	1405.0 ~ 1755.0
ALN 70 mg OW	505	1597.5	61.9	1596.3	1395.5 ~ 1895.5
体重 (kg)					
全例	1257	62.2	9.9	61.0	38.1 ~ 106.5
ALN 10 mg D	369	61.8	9.3	60.7	42.5 ~ 94.8
ALN 35 mg TW	369	62.4	10.7	61.8	39.7 ~ 102.5
ALN 70 mg OW	519	62.4	9.9	61.0	38.1 ~ 106.5
BMI (kg/m²)					
全例	1222	24.6	3.8	24.2	14.6 ~ 42.4
ALN 10 mg D	359	24.6	3.6	24.1	16.5 ~ 36.0
ALN 35 mg TW	358	24.9	4.2	24.4	15.0 ~ 39.8
ALN 70 mg OW	505	24.5	3.8	24.1	14.6 ~ 42.4
食事によるカルシウム摂取量 (mg)					
全例	1247	661.6	409.0	591.0	23.0 ~ 5274.0
ALN 10 mg D	365	637.1	380.2	537.0	30.0 ~ 3052.0
ALN 35 mg TW	368	646.8	376.8	573.0	60.0 ~ 2214.0
ALN 70 mg OW	514	689.7	448.1	634.5	23.0 ~ 5274.0
* 患者 1 名 (AN2726) は 95 歳であり組入れ基準 (40 歳~90 歳) から逸脱していたが、Waiver として、治験を継続し解析にも含まれた。					
ALN : アレンドロネート、D : 1 日 1 回、TW : 週 2 回、OW : 週 1 回					

表 2.7.6.4.3 #2 ベースライン BMD

機種	投与群	症例数	平均	標準偏差	中央値	範囲
腰椎 BMD (g/cm²)						
Hologic	全例	976	0.74	0.10	0.74	0.47 ~ 1.28
	ALN 10 mg D	289	0.74	0.10	0.74	0.48 ~ 1.28
	ALN 35 mg TW	290	0.74	0.10	0.73	0.51 ~ 1.04
	ALN 70 mg OW	397	0.73	0.10	0.73	0.47 ~ 1.22
Lunar	全例	272	0.84	0.11	0.84	0.49 ~ 1.26
	ALN 10 mg D	78	0.84	0.10	0.84	0.53 ~ 1.16
	ALN 35 mg TW	76	0.84	0.10	0.84	0.59 ~ 1.12
	ALN 70 mg OW	118	0.85	0.12	0.85	0.49 ~ 1.26
大腿骨 (Total) BMD (g/cm²)						
Hologic	全例	977	0.69	0.09	0.68	0.24 ~ 0.97
	ALN 10 mg D	289	0.69	0.09	0.68	0.46 ~ 0.94
	ALN 35 mg TW	289	0.68	0.09	0.68	0.37 ~ 0.97
	ALN 70 mg OW	399	0.70	0.09	0.69	0.24 ~ 0.92
Lunar	全例	276	0.75	0.11	0.73	0.51 ~ 1.11
	ALN 10 mg D	80	0.75	0.11	0.73	0.52 ~ 1.10
	ALN 35 mg TW	78	0.74	0.11	0.74	0.51 ~ 1.08
	ALN 70 mg OW	118	0.75	0.11	0.74	0.56 ~ 1.11
大腿骨頸部 BMD (g/cm²)						
Hologic	全例	977	0.58	0.07	0.57	0.29 ~ 0.91
	ALN 10 mg D	289	0.58	0.07	0.57	0.37 ~ 0.81
	ALN 35 mg TW	289	0.57	0.07	0.57	0.36 ~ 0.83
	ALN 70 mg OW	399	0.58	0.07	0.57	0.29 ~ 0.91
Lunar	全例	277	0.72	0.10	0.70	0.51 ~ 1.14
	ALN 10 mg D	80	0.71	0.10	0.69	0.56 ~ 1.06
	ALN 35 mg TW	78	0.71	0.09	0.70	0.51 ~ 0.91
	ALN 70 mg OW	119	0.72	0.10	0.70	0.54 ~ 1.14
転子部 BMD (g/cm²)						
Hologic	全例	977	0.52	0.08	0.52	0.16 ~ 0.84
	ALN 10 mg D	289	0.52	0.08	0.51	0.34 ~ 0.73
	ALN 35 mg TW	289	0.52	0.08	0.51	0.25 ~ 0.84
	ALN 70 mg OW	399	0.52	0.07	0.52	0.16 ~ 0.75
Lunar	全例	277	0.60	0.10	0.59	0.38 ~ 0.96
	ALN 10 mg D	80	0.60	0.10	0.58	0.41 ~ 0.96
	ALN 35 mg TW	78	0.60	0.11	0.60	0.38 ~ 0.89
	ALN 70 mg OW	119	0.60	0.10	0.60	0.40 ~ 0.92
全身骨 BMD (g/cm²)						
Hologic	全例	919	0.90	0.08	0.90	0.68 ~ 1.31
	ALN 10 mg D	274	0.90	0.08	0.90	0.69 ~ 1.21
	ALN 35 mg TW	271	0.91	0.08	0.91	0.73 ~ 1.31
	ALN 70 mg OW	374	0.91	0.08	0.90	0.68 ~ 1.18
Lunar	全例	282	0.96	0.09	0.95	0.68 ~ 1.65
	ALN 10 mg D	81	0.96	0.12	0.96	0.70 ~ 1.65
	ALN 35 mg TW	80	0.95	0.09	0.95	0.68 ~ 1.19
	ALN 70 mg OW	121	0.96	0.08	0.95	0.76 ~ 1.15
ALN : アレンドロネート、D : 1日1回、TW : 週2回、OW : 週1回						

表 2.7.6.4.3 #3 ベースライン骨代謝生化学パラメーター

項目	症例数	平均	標準偏差	中央値	範囲		
NTx (nmol BCE/mmol Cr)							
全例	1257	87.17	91.46	59.61	9.94	~	989.81
ALN 10 mg D	370	88.94	96.39	57.63	13.46	~	803.16
ALN 35 mg TW	369	87.55	98.46	59.14	10.91	~	989.81
ALN 70 mg OW	518	85.64	82.37	61.53	9.94	~	950.22
BSAP (ng/mL)							
全例	1257	14.95	5.26	14.00	2.50	~	54.20
ALN 10 mg D	370	15.15	5.53	14.15	5.70	~	39.80
ALN 35 mg TW	369	15.08	5.37	13.90	2.50	~	54.20
ALN 70 mg OW	518	14.72	4.98	13.95	4.20	~	32.70
SAP (U/L) *							
全例	1246	161.67	62.64	165.00	25.00	~	388.00
ALN 10 mg D	367	160.72	64.59	164.00	25.00	~	388.00
ALN 35 mg TW	365	164.36	64.51	169.00	29.00	~	359.00
ALN 70 mg OW	514	160.44	59.88	163.00	38.00	~	359.00
血清カルシウム (mg/dL)							
全例	1246	9.58	0.43	9.60	8.18	~	13.39
ALN 10 mg D	367	9.57	0.41	9.60	8.42	~	11.10
ALN 35 mg TW	365	9.60	0.47	9.60	8.42	~	13.39
ALN 70 mg OW	514	9.58	0.42	9.60	8.18	~	13.31
血清リン (mgP/dL)							
全例	1246	3.58	0.46	3.60	1.67	~	5.10
ALN 10 mg D	367	3.57	0.45	3.60	1.67	~	4.83
ALN 35 mg TW	365	3.56	0.47	3.60	2.00	~	5.05
ALN 70 mg OW	514	3.61	0.47	3.60	2.29	~	5.10
25-(OH) vitamin D (ng/mL)							
全例	1255	30.91	22.79	28.00	4.10	~	350.00
ALN 10 mg D	370	31.06	20.94	27.00	6.00	~	225.00
ALN 35 mg TW	368	31.75	29.13	29.00	4.90	~	350.00
ALN 70 mg OW	517	30.20	18.54	28.00	4.10	~	248.00
*SAP の測定方法は各施設によって異なる。 ALN : アレンドロネート、D : 1 日 1 回、TW : 週 2 回、OW : 週 1 回							

2.7.6.4.4 有効性評価

(1) BMD 変化率

主要評価項目である12ヵ月後の腰椎のBMD変化率並びに副次評価項目である大腿骨(Total)、大腿骨頸部、転子部及び全身骨のBMD変化率を表2.7.6.4.4 #1、#2及び図2.7.6.4.4 #3～#7に示す(完全例解析)。腰椎のBMD変化率において、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回投与群で最小二乗平均値はそれぞれ5.39%、5.24%及び5.08%であった(表2.7.6.4.4 #1及び図2.7.6.4.4 #3)。70mg 週1回投与群と10mg 1日1回投与群の最小二乗平均の差[90%信頼区間]は-0.31% [-0.70, 0.09]であり、35mg 週2回投与群と10mg 1日1回投与群の差は-0.14% [-0.57, 0.28]であった(表2.7.6.4.4 #2)。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、事前に定めた±1.5%の同等性範囲内に収まっていた。なお、PP解析及びITT解析においても同様の結果が得られた。

副次評価項目である大腿骨(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、35mg 週2回投与及び70mg 週1回投与はいずれも投与12ヵ月後において有意に増加させた(表2.7.6.4.4 #1、#2及び図2.7.6.4.4 #4～#7)。

表 2.7.6.4.4 #1 12ヵ月後のBMD変化率(完全例解析)

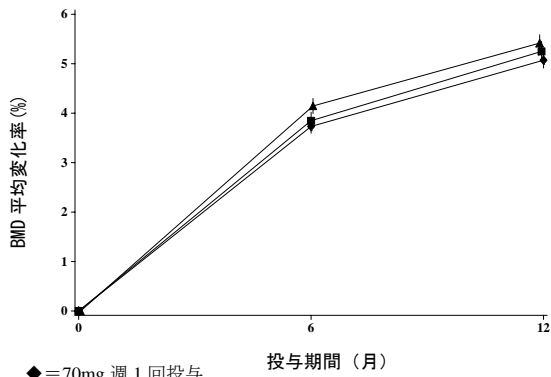
投与群	腰椎*		大腿骨 (Total)		大腿骨頸部		転子部		全身骨	
	症例数	最小二乗平均 (%) (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (%) (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (%) (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (%) (95%CI)	症例数	最小二乗平均 (%) (95%CI)
ALN10mg D	330	5.39 (5.01, 5.76)	329	3.14 (2.80, 3.48)	328	2.85 (2.43, 3.26)	329	4.37 (3.85, 4.89)	314	1.02 (0.71, 1.34)
ALN35mg TW	316	5.24 (4.86, 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

表 2.7.6.4.4 #2 3群の12ヵ月後のBMD変化率の差(完全例解析)

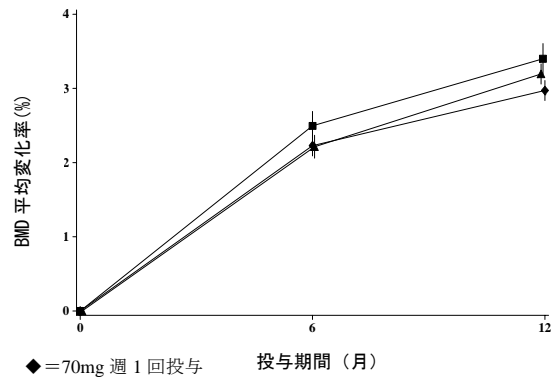
投与群	最小二乗平均 (%) (90% CI)				
	腰椎*	大腿骨 (Total)	大腿骨頸部	転子部	全身骨
ALN70mg OW 対 ALN10mg D	-0.31 (-0.70, 0.09)	-0.25 (-0.61, 0.10)	-0.56 (-1.00, -0.12)	-0.45 (-1.00, 0.10)	0.01 (-0.32, 0.34)
ALN35mg TW 対 ALN10mg D	-0.14 (-0.57, 0.28)	0.21 (-0.18, 0.59)	-0.46 (-0.94, 0.01)	0.32 (-0.27, 0.91)	-0.03 (-0.39, 0.33)

*主要評価項目 腰椎のみ同等性の評価は範囲をあらかじめ規定した。
ALN: アレンドロネート、D: 1日1回、TW: 週2回、OW: 週1回



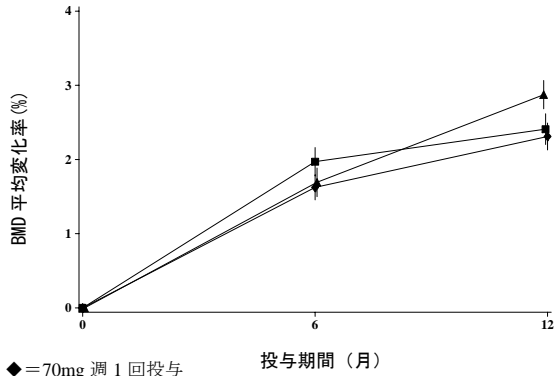
◆=70mg 週 1 回投与
■=35mg 週 2 回投与
▲=10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #3 腰椎 BMD 変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)



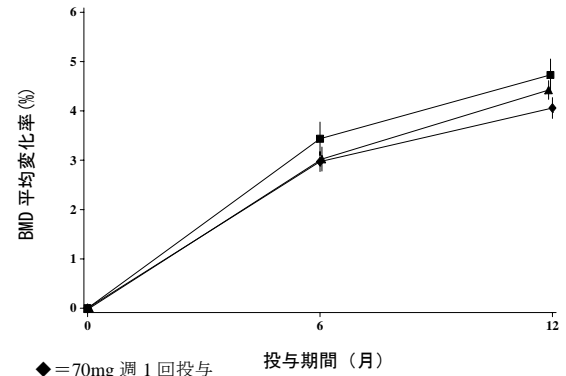
◆=70mg 週 1 回投与
■=35mg 週 2 回投与
▲=10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #4 大腿骨 (Total) BMD 変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)



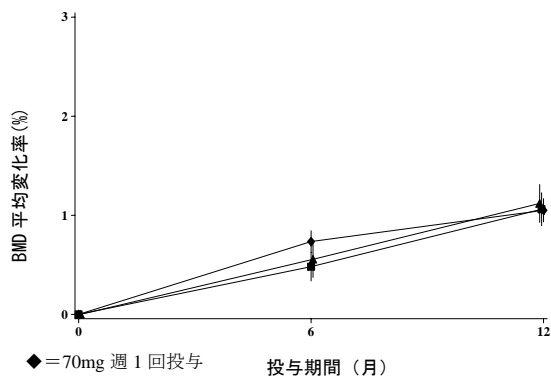
◆=70mg 週 1 回投与
■=35mg 週 2 回投与
▲=10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #5 大腿骨頸部 BMD 変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)



◆=70mg 週 1 回投与
■=35mg 週 2 回投与
▲=10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #6 転子部 BMD 変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)



◆=70mg 週 1 回投与
■=35mg 週 2 回投与
▲=10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #7 全身骨 BMD 変化率の経時推移 (平均値±標準誤差) (完全例解析)

2.7 臨床概要

以上のことから、閉経後女性の骨粗鬆症に対する 12 ヶ月間のアレンドロネート 10mg1 日 1 回投与、35mg 週 2 回投与及び 70mg 週 1 回投与は、腰椎、大腿骨 (Total) 及び全身骨 BMD を上昇させた。更に 35mg 週 2 回投与及び 70mg 週 1 回投与の腰椎 BMD の変化率は 10mg1 日 1 回投与と同等であった。

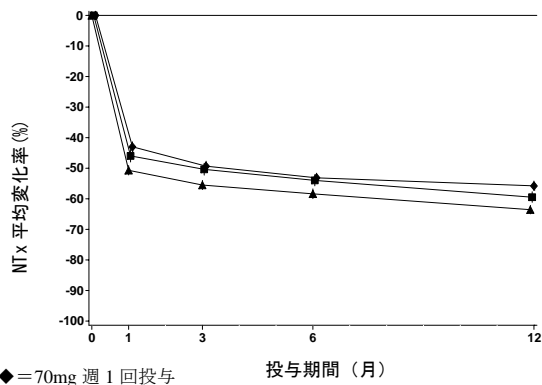
(2) 骨代謝生化学パラメータ

副次評価項目として、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) を測定した。これらの推移は、3 群ともすべて同様であった (表 2.7.6.4.4 #8、図 2.7.6.4.4 #9~#13)。

表 2.7.6.4.4 #8 骨代謝生化学パラメータ (PP 解析)

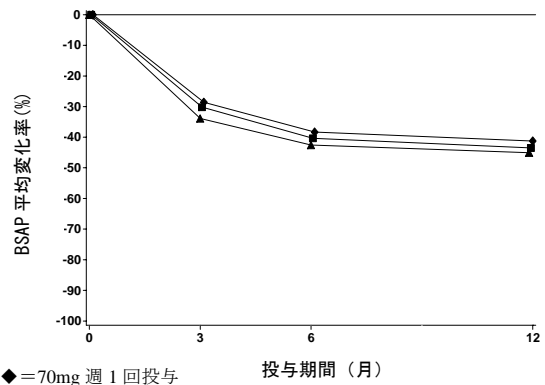
測定時期	投与群	NTx		BSAP		SAP		血清カルシウム		血清リン	
		症例数	平均	症例数	平均	症例数	平均	症例数	平均	症例数	平均
第 3 来院 1 ヶ月後	ALN 10 mg D	339	-50.7	—	—	—	—	—	—	—	—
	ALN 35 mg TW	330	-46.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	ALN 70 mg OW	479	-43.0	—	—	—	—	—	—	—	—
第 4 来院 3 ヶ月後	ALN 10 mg D	334	-55.5	337	-33.9	—	—	—	—	—	—
	ALN 35 mg TW	320	-50.4	323	-30.2	—	—	—	—	—	—
	ALN 70 mg OW	461	-49.3	470	-28.6	—	—	—	—	—	—
第 5 来院 6 ヶ月後	ALN 10 mg D	322	-58.4	322	-42.6	319	-22.8	318	-0.6	317	-6.5
	ALN 35 mg TW	305	-54.0	305	-40.3	302	-21.4	303	-0.5	303	-5.9
	ALN 70 mg OW	444	-53.1	445	-38.3	440	-20.9	441	-0.6	441	-6.0
第 6 来院 12 ヶ月後	ALN 10 mg D	312	-63.6	312	-45.0	309	-24.7	309	-1.3	309	-6.5
	ALN 35 mg TW	294	-59.5	293	-43.5	291	-25.3	291	-1.1	292	-5.8
	ALN 70 mg OW	417	-55.8	420	-41.2	415	-22.9	416	-1.3	416	-6.4

ALN : アレンドロネート、D : 1 日 1 回、TW : 週 2 回、OW : 週 1 回



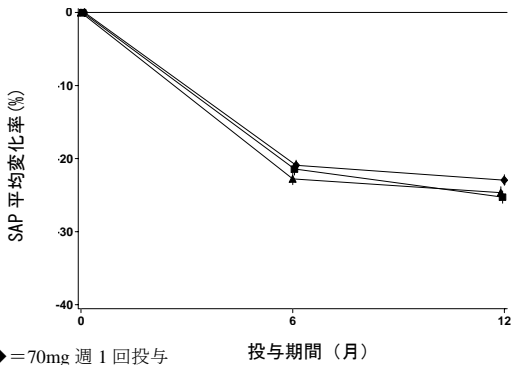
◆ = 70mg 週 1 回投与
 ■ = 35mg 週 2 回投与
 ▲ = 10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #9 NTx 変化率の経時推移
 (平均値±標準誤差) (PP 解析)



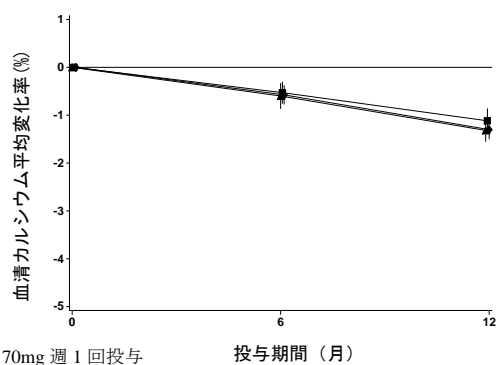
◆ = 70mg 週 1 回投与
 ■ = 35mg 週 2 回投与
 ▲ = 10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #10 BSAP 変化率の経時推移
 (平均値±標準誤差) (PP 解析)



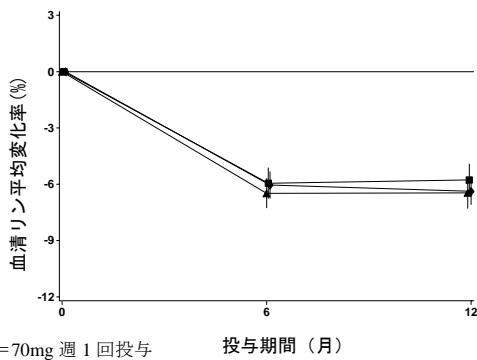
◆ = 70mg 週 1 回投与
 ■ = 35mg 週 2 回投与
 ▲ = 10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #11 SAP 変化率の経時推移
 (平均値±標準誤差) (PP 解析)



◆ = 70mg 週 1 回投与
 ■ = 35mg 週 2 回投与
 ▲ = 10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #12 血清カルシウム変化率の経時推移
 (平均値±標準誤差) (PP 解析)



◆ = 70mg 週 1 回投与
 ■ = 35mg 週 2 回投与
 ▲ = 10mg 1 日 1 回投与

図 2.7.6.4.4 #13 血清リン変化率の経時推移
 (平均値±標準誤差) (PP 解析)

(3) 部分集団解析

特定の患者部分集団における治療効果を評価するため 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 2.7.6.4.4 #14 に示す。検討したすべての部分集団で有意な交互作用はなく、いずれの部分集団においても同様の腰椎 BMD 上昇による治療効果が認められたことを示している。

表 2.7.6.4.4 #14 投与 12 ヶ月後の人口統計学的パラメータ別腰椎 BMD ベースラインからの平均変化率（完全例解析）

	ALN 10 mg 1 日 1 回			ALN 35 mg 週 2 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	症例数	平均 (%)	標準誤差				
年齢 (0.620)*¹													
<65 歳	137	5.65	0.26	124	5.20	0.28	180	4.99	0.25				
≥65 歳	193	5.25	0.22	192	5.28	0.28	260	5.13	0.21				
年齢 (0.405)*¹													
<75 歳	277	5.54	0.18	269	5.36	0.22	365	5.07	0.18				
≥75 歳	53	4.78	0.48	47	4.65	0.51	75	5.09	0.35				
椎骨骨折(0.490)*¹													
なし	283	5.51	0.18	261	5.43	0.22	361	5.17	0.18				
あり	47	4.83	0.50	55	4.38	0.50	79	4.64	0.36				
閉経後年数(0.775)*¹													
<10 年	55	5.17	0.40	50	4.96	0.41	87	5.01	0.38				
≥10 年	275	5.46	0.19	266	5.30	0.23	353	5.09	0.18				
腰椎 BMD のベースライン値 (0.888)*¹													
Hologic													
< median* ²	119	5.81	0.28	127	5.56	0.32	180	5.47	0.25				
≥ median	139	4.91	0.25	125	4.60	0.24	158	4.66	0.21				
Lunar													
< median* ²	40	6.40	0.61	33	7.07	0.96	47	5.77	0.78				
≥ median	32	4.89	0.49	31	4.66	0.73	55	4.35	0.39				
* ¹ p 値（部分集団の交互作用）													
* ² 中央値													
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><u>Hologic</u></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><u>Lunar</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.735 g/cm²</td> <td style="text-align: center;">0.840 g/cm²</td> </tr> </table>										<u>Hologic</u>	<u>Lunar</u>	0.735 g/cm ²	0.840 g/cm ²
<u>Hologic</u>	<u>Lunar</u>												
0.735 g/cm ²	0.840 g/cm ²												
ALN : アレンドロネート													

2.7.6.4.5 安全性評価

(1) 自覚症状・他覚所見における有害事象

有害事象の要約、自覚症状・他覚所見における有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.6.4.5 #1～#3 に示す。単一又は複数の群で 1%以上の患者に現れた事象のみを示したが、因果関係が否定できない有害事象（副作用）については全件掲載した。

自覚症状・他覚所見における有害事象は 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）、70 mg 週 1 回投与群 83.2%（432/519 例）の患者で報告された。また副作用は 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）、70mg 週 1 回投与群 16.6%（86/519 例）の患者で報告され、単一又はそれ以上の自覚症状・他覚所見における有害事象あるいは副作用の発現率はどの群でも同程度であった。

3 例の患者が重篤な副作用のため治験を中止したが、いずれも 10 mg 1 日 1 回投与群であった。70mg 週 1 回投与群の 1 例が心停止によって死亡した。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 25 例（6.8%）、35mg 週 2 回投与群 30 例（8.1%）、70mg 週 1 回投与群 45 例（8.7%）で報告された。

表 2.7.6.4.5 #1 自覚症状・他覚所見における有害事象の要約

	ALN 10 mg1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
有害事象あり	309 (83.5)	293 (79.4)	432 (83.2)
副作用*あり	72 (19.5)	70 (19.0)	86 (16.6)
重篤な有害事象あり	31 (8.4)	19 (5.1)	49 (9.4)
重篤な副作用*あり	3 (0.8)	0	0
死亡	0	0	1 (0.2)
治験薬中止に至った有害事象	25 (6.8)	30 (8.1)	45 (8.7)
治験薬中止に至った重篤な有害事象	5 (1.4)	4 (1.1)	4 (0.8)
治験薬中止に至った副作用*	17 (4.6)	16 (4.3)	24 (4.6)
治験薬中止に至った重篤な副作用*	3 (0.8)	0	0

*因果関係が「あり」、「たぶんあり」、「否定できない」と判定された有害事象
ALN：アレンドロネート

症例数 (%)

表 2.7.6.4.5 #2 自覚症状・他覚所見における有害事象（発現件数 1%以上）（その 1）

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
有害事象発現症例数	309 (83.5)	293 (79.4)	432 (83.2)
全身障害/部位の詳細不明	82 (22.2)	72 (19.5)	123 (23.7)
無気力/疲労	12 (3.2)	3 (0.8)	15 (2.9)
腹部膨満感	11 (3.0)	7 (1.9)	10 (1.9)
浮腫/腫張	7 (1.9)	5 (1.4)	9 (1.7)
発熱	1 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.6)
インフルエンザ様疾患	5 (1.4)	8 (2.2)	8 (1.5)
横隔膜ヘルニア	2 (0.5)	4 (1.1)	1 (0.2)
ウイルス感染	4 (1.1)	2 (0.5)	4 (0.8)
腹痛	20 (5.4)	21 (5.7)	43 (8.3)
胸痛	13 (3.5)	5 (1.4)	13 (2.5)
骨盤痛	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (1.0)
外傷	8 (2.2)	7 (1.9)	8 (1.5)
心・血管障害	39 (10.5)	33 (8.9)	58 (11.2)
狭心症	1 (0.3)	2 (0.5)	6 (1.2)
不整脈	6 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.2)
高血圧	4 (1.1)	4 (1.1)	13 (2.5)
高血圧亢進	9 (2.4)	7 (1.9)	8 (1.5)
消化管障害	128 (34.6)	120 (32.5)	171 (32.9)
胃酸逆流	15 (4.1)	16 (4.3)	18 (3.5)
折れ歯	2 (0.5)	3 (0.8)	6 (1.2)
胆石症	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.2)
便秘	19 (5.1)	16 (4.3)	30 (5.8)
齲歯	4 (1.1)	4 (1.1)	6 (1.2)
下痢	22 (5.9)	24 (6.5)	31 (6.0)
腸憩室	4 (1.1)	2 (0.5)	5 (1.0)
消化不良	22 (5.9)	15 (4.1)	26 (5.0)
鼓腸	11 (3.0)	1 (0.3)	9 (1.7)
胃炎	5 (1.4)	3 (0.8)	2 (0.4)
感染性胃腸炎	8 (2.2)	5 (1.4)	6 (1.2)
痔核	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (1.0)
歯槽突起感染	14 (3.8)	6 (1.6)	13 (2.5)
過敏性腸症候群	0	4 (1.1)	3 (0.6)
悪心	22 (5.9)	22 (6.0)	27 (5.2)
歯痛	6 (1.6)	5 (1.4)	9 (1.7)
胃潰瘍	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)
嘔吐	11 (3.0)	9 (2.4)	15 (2.9)
内分泌障害	8 (2.2)	6 (1.6)	8 (1.5)

症例数 (%)

表 2.7.6.4.5 #2 自覚症状・他覚所見における有害事象（発現件数 1%以上）（その 2）

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70mg 週 1 回 (N=519)
血液・リンパ障害	8 (2.2)	4 (1.1)	9 (1.7)
代謝・栄養・免疫障害	20 (5.4)	17 (4.6)	35 (6.7)
アレルギー	1 (0.3)	2 (0.5)	6 (1.2)
高コレステロール血症	9 (2.4)	5 (1.4)	13 (2.5)
筋骨格障害	149 (40.3)	125 (33.9)	217 (41.8)
関節痛	2 (0.5)	4 (1.1)	9 (1.7)
関節炎	5 (1.4)	7 (1.9)	9 (1.7)
筋痙攣	15 (4.1)	5 (1.4)	9 (1.7)
筋痛	5 (1.4)	1 (0.3)	13 (2.5)
骨関節炎	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (0.8)
上肢痛	7 (1.9)	3 (0.8)	11 (2.1)
背部痛	43 (11.6)	25 (6.8)	45 (8.7)
骨痛	5 (1.4)	7 (1.9)	12 (2.3)
肘部痛	4 (1.1)	0	1 (0.2)
手指痛	6 (1.6)	1 (0.3)	3 (0.6)
足部痛	9 (2.4)	8 (2.2)	13 (2.5)
手の痛み	5 (1.4)	2 (0.5)	5 (1.0)
股関節痛	11 (3.0)	13 (3.5)	30 (5.8)
膝痛	12 (3.2)	6 (1.6)	21 (4.0)
下肢痛	10 (2.7)	8 (2.2)	16 (3.1)
頸部痛	6 (1.6)	5 (1.4)	11 (2.1)
肩部痛	11 (3.0)	9 (2.4)	14 (2.7)
足趾痛	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (1.0)
脊椎症	5 (1.4)	3 (0.8)	3 (0.6)
足首関節捻挫	1 (0.3)	4 (1.1)	2 (0.4)
こわばり感	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (1.5)
関節腫脹	5 (1.4)	0	3 (0.6)
腱炎	1 (0.3)	4 (1.1)	4 (0.8)
神経系・精神障害	72 (19.5)	71 (19.2)	114 (22.0)
不安	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (1.0)
不安障害	0	2 (0.5)	5 (1.0)
うつ病	6 (1.6)	9 (2.4)	12 (2.3)
浮動性めまい	11 (3.0)	9 (2.4)	16 (3.1)
頭痛	31 (8.4)	34 (9.2)	47 (9.1)
不眠症	10 (2.7)	5 (1.4)	6 (1.2)
錯感覚	6 (1.6)	4 (1.1)	1 (0.2)
回転性眩暈	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.0)

症例数 (%)

表 2.7.6.4.5 #2 自覚症状・他覚所見における有害事象（発現件数 1%以上）（その 3）

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
呼吸器系障害	125 (33.8)	122 (33.1)	187 (36.0)
気管支炎	20 (5.4)	14 (3.8)	21 (4.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.2)
鼻閉	5 (1.4)	2 (0.5)	4 (0.8)
咳嗽	12 (3.2)	10 (2.7)	16 (3.1)
咽頭不快感	1 (0.3)	3 (0.8)	5 (1.0)
呼吸困難	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.0)
下気道感染	0	4 (1.1)	3 (0.6)
上気道感染	56 (15.1)	50 (13.6)	86 (16.6)
インフルエンザ	10 (2.7)	25 (6.8)	33 (6.4)
咽頭炎	16 (4.3)	12 (3.3)	21 (4.0)
肺炎	5 (1.4)	5 (1.4)	6 (1.2)
アレルギー性鼻炎	4 (1.1)	0	4 (0.8)
副鼻腔障害	3 (0.8)	3 (0.8)	5 (1.0)
副鼻腔炎	16 (4.3)	14 (3.8)	14 (2.7)
皮膚・皮膚付属器障害	45 (12.2)	56 (15.2)	85 (16.4)
挫傷	10 (2.7)	9 (2.4)	13 (2.5)
皮膚真菌症	0	4 (1.1)	2 (0.4)
皮膚感染	2 (0.5)	5 (1.4)	3 (0.6)
皮膚悪性新生物	0	1 (0.3)	5 (1.0)
そう痒症	2 (0.5)	5 (1.4)	6 (1.2)
発疹	6 (1.6)	7 (1.9)	11 (2.1)
特殊感覚障害	31 (8.4)	36 (9.8)	55 (10.6)
白内障	3 (0.8)	3 (0.8)	7 (1.3)
結膜炎	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (1.0)
黄斑変性	0	2 (0.5)	7 (1.3)
耳炎	1 (0.3)	6 (1.6)	3 (0.6)
耳鳴	1 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.6)
尿生殖器障害	48 (13.0)	41 (11.1)	68 (13.1)
卵巣嚢胞	4 (1.1)	0	0
膀胱炎	3 (0.8)	6 (1.6)	4 (0.8)
排尿困難	1 (0.3)	0	6 (1.2)
尿路感染	19 (5.1)	14 (3.8)	32 (6.2)
膣炎	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (0.8)
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 回のみとする。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計する。			
ALN: アレンドロネート			

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.4.5 #3 自覚症状・他覚所見における副作用（その1）

	ALN 10 mg 1日1回 (N=370)	ALN 35 mg 週2回 (N=369)	ALN 70 mg 週1回 (N=519)
副作用発現症例数	72 (19.5)	70 (19.0)	86 (16.6)
全身障害/部位の詳細不明	19 (5.1)	19 (5.1)	31 (6.0)
無気力/疲労	1 (0.3)	0	3 (0.6)
腹部膨満感	5 (1.4)	3 (0.8)	5 (1.0)
浮腫/腫張	0	0	1 (0.2)
横隔膜ヘルニア	0	2 (0.5)	0
倦怠感	1 (0.3)	0	0
疼痛	0	1 (0.3)	0
腹痛	11 (3.0)	13 (3.5)	19 (3.7)
胸痛	3 (0.8)	0	3 (0.6)
側腹部痛	0	0	1 (0.2)
心・血管障害	1 (0.3)	0	0
高血圧	1 (0.3)	0	0
消化管障害	43 (11.6)	49 (13.3)	46 (8.9)
胃酸逆流	9 (2.4)	11 (3.0)	10 (1.9)
食欲不振	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
腸蠕動変化	0	0	1 (0.2)
胆石症	0	1 (0.3)	0
便秘	6 (1.6)	4 (1.1)	4 (0.8)
下痢	2 (0.5)	9 (2.4)	3 (0.6)
口唇乾燥	1 (0.3)	0	0
口内乾燥	0	1 (0.3)	1 (0.2)
消化不良	8 (2.2)	10 (2.7)	14 (2.7)
嚥下障害	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
おくび	1 (0.3)	0	1 (0.2)
食道痛	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
食道炎	2 (0.5)	0	1 (0.2)
鼓腸	6 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.4)
胃炎	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.2)
肥厚性胃炎	1 (0.3)	0	0
感染性胃腸炎	1 (0.3)	0	0
胃食道逆流	1 (0.3)	0	0
胃腸出血	0	1 (0.3)	0
痔核	0	0	1 (0.2)
悪心	9 (2.4)	11 (3.0)	10 (1.9)
食道閉塞	1 (0.3)	0	0
嚥下痛	1 (0.3)	0	0
食道狭窄	1 (0.3)	0	0
胃潰瘍	4 (1.1)	1 (0.3)	0
嘔吐	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.6)

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.4.5 #3 自覚症状・他覚所見における副作用（その2）

	ALN 10 mg 1日1回 (N=370)	ALN 35 mg 週2回 (N=369)	ALN 70 mg 週1回 (N=519)
血液・リンパ障害	1 (0.3)	2 (0.5)	0
貧血	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	0	1 (0.3)	0
血小板増加症	0	1 (0.3)	0
代謝・栄養・免疫障害	0	2 (0.5)	1 (0.2)
アレルギー	0	0	1 (0.2)
血清病	0	1 (0.3)	0
体重増加	0	1 (0.3)	0
筋骨格障害	16 (4.3)	6 (1.6)	18 (3.5)
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.6)
関節炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋痙攣	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)
関節摩擦音	0	0	1 (0.2)
線維筋痛	0	0	1 (0.2)
筋痛	3 (0.8)	0	6 (1.2)
上肢痛	0	2 (0.5)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.3)	0	0
骨痛	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
肘部痛	1 (0.3)	0	0
手の痛み	1 (0.3)	0	0
股関節痛	0	1 (0.3)	4 (0.8)
顎痛	1 (0.3)	0	0
膝痛	1 (0.3)	0	2 (0.4)
下肢痛	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (1.0)
筋骨格痛	1 (0.3)	0	0
頸部痛	0	0	3 (0.6)
肩部痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
こわばり感	0	0	1 (0.2)
神経系・精神障害	3 (0.8)	5 (1.4)	3 (0.6)
頭痛	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.4)
不眠症	1 (0.3)	0	0
錯感覚	1 (0.3)	0	0
傾眠	0	2 (0.5)	0
痙攣	0	0	1 (0.2)
呼吸器系障害	0	0	3 (0.6)
咽頭不快感	0	0	2 (0.4)
咽頭炎	0	0	1 (0.2)

症例数 (%)

表 2.7.6.4.5 #3 自覚症状・他覚所見における副作用（その3）

	ALN 10 mg 1日1回 (N=370)	ALN 35 mg 週2回 (N=369)	ALN 70 mg 週1回 (N=519)
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.6)
皮膚炎	0	0	1 (0.2)
そう痒症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発汗	0	0	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0
特殊感覚障害	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
眼刺激	0	0	1 (0.2)
味覚倒錯	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ブドウ膜炎	1 (0.3)	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回のみとする。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計する。			
ALN: アレンドロネート			

症例数 (%)

(2) 上部消化管における有害事象

アレンドロネートを含むビスホスホネート系製剤使用患者では上部消化管障害が報告されていることを考慮し、上部消化管における有害事象について別途集計した（表 2.7.6.4.5 #4～#6）。10 mg 1 日 1 回投与群 23.5%（87/370 例）、35 mg 週 2 回投与群 23.8%（88/369 例）、及び 70 mg 週 1 回投与群 22.4%（116/519 例）の患者で上部消化管における有害事象が報告された。上部消化管における副作用として、10 mg 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）、70 mg 週 1 回投与群 10.4%（54/519 例）が報告された。単一又はそれ以上の有害事象あるいは副作用の発現率は 3 群間で有意差はなかった。重篤な有害事象及び副作用は 10mg 1 日 1 回投与のみに認められ、35mg 週 2 回投与及び 70mg 週 1 回投与では認められなかった。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、10 mg 1 日 1 回投与群 13 例（3.5%）、35 mg 週 2 回投与群 8 例（2.2%）、70 mg 週 1 回投与群 17 例（3.3%）であり、3 群間で有意差はなかった。

表 2.7.6.4.5 #4 上部消化管における有害事象の要約

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
有害事象あり	87 (23.5)	88 (23.8)	116 (22.4)
副作用*あり	46 (12.4)	50 (13.6)	54 (10.4)
重篤な有害事象あり	5 (1.4)	0	0
重篤な副作用*あり	3 (0.8)	0	0
死亡	0	0	0
治験薬中止に至った有害事象	13 (3.5)	8 (2.2)	17 (3.3)
治験薬中止に至った重篤な有害事象	3 (0.8)	0	0
治験薬中止に至った副作用*	11 (3.0)	8 (2.2)	15 (2.9)
治験薬中止に至った重篤な副作用*	3 (0.8)	0	0

*因果関係が「あり」、「たぶんあり」、「否定できない」と判定された有害事象
ALN：アレンドロネート

症例数 (%)

表 2.7.6.4.5 #5 上部消化管における有害事象

	ALN 10 mg 1日1回 (N=370)	ALN 35 mg 週2回 (N=369)	ALN 70 mg 週1回 (N=519)
上部消化管有害事象発現症例数	87 (23.5)	88 (23.8)	116 (22.4)
全身障害/部位の詳細不明	29 (7.8)	31 (8.4)	52 (10.0)
腹部膨満感	11 (3.0)	7 (1.9)	10 (1.9)
横隔膜ヘルニア	2 (0.5)	4 (1.1)	1 (0.2)
腹痛	20 (5.4)	21 (5.7)	43 (8.3)
消化管障害	70 (18.9)	66 (17.9)	83 (16.0)
胃酸逆流* ¹	15 (4.1)	16 (4.3)	18 (3.5)
食欲不振	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.6)
十二指腸炎* ²	1 (0.3)	1 (0.3)	0
食道ジスキネジー	1 (0.3)	0	0
消化不良	22 (5.9)	15 (4.1)	26 (5.0)
嚥下障害* ¹	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
おくび	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.4)
食道痛* ¹	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
食道炎* ¹	2 (0.5)	0	1 (0.2)
胃炎* ²	5 (1.4)	3 (0.8)	2 (0.4)
胃腸炎	0	3 (0.8)	1 (0.2)
胃食道逆流* ¹	3 (0.8)	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.2)
胃腸出血* ^{2,*3}	0	1 (0.3)	0
悪心	22 (5.9)	22 (6.0)	27 (5.2)
食道閉塞	1 (0.3)	0	0
嚥下痛* ¹	1 (0.3)	0	0
食道輪	0	0	1 (0.2)
食道狭窄	1 (0.3)	0	0
胃潰瘍* ^{2,*3}	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.2)
嘔吐	11 (3.0)	9 (2.4)	15 (2.9)
<p>個々の有害事象用語は、以下に示す上部消化管有害事象のグループ分けカテゴリーに包括する：</p> <p>*¹ 食道刺激</p> <p>*² 胃又は十二指腸刺激</p> <p>*³ 胃又は十二指腸 PUBs (穿孔、潰瘍、出血)</p> <p>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回のみとする。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計する。</p> <p>ALN: アレンドロネート</p>			

症例数 (%)

表 2.7.6.4.5 #6 上部消化管における副作用

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
上部消化管副作用発現症例数	46 (12.4)	50 (13.6)	54 (10.4)
全身障害/部位の詳細不明			
腹部膨満感	5 (1.4)	3 (0.8)	5 (1.0)
横隔膜ヘルニア	0	2 (0.5)	0
腹痛	11 (3.0)	13 (3.5)	19 (3.7)
消化管障害			
胃酸逆流	9 (2.4)	11 (3.0)	10 (1.9)
食欲不振	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
消化不良	8 (2.2)	10 (2.7)	14 (2.7)
嚥下障害	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
おくび	1 (0.3)	0	1 (0.2)
食道痛	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
食道炎	2 (0.5)	0	1 (0.2)
胃炎	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.2)
胃食道逆流	1 (0.3)	0	0
胃腸出血	0	1 (0.3)	0
悪心	9 (2.4)	11 (3.0)	10 (1.9)
食道閉塞	1 (0.3)	0	0
嚥下痛	1 (0.3)	0	0
食道狭窄	1 (0.3)	0	0
胃潰瘍	4 (1.1)	1 (0.3)	0
嘔吐	3 (0.8)	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回のみとする。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計する。 ALN: アレンドロネート			

症例数 (%)

(3) 臨床検査値異常変動における有害事象

臨床検査値異常変動における有害事象の要約並びに有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.6.4.5 #7~#9 に示す。単一又は複数の群で 1%以上の患者に現れた事象のみを示したが、因果関係が否定できない有害事象（副作用）については全件掲載した。

臨床検査値異常変動における有害事象は 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）の患者で報告された。また臨床検査値異常変動における副作用は 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）の患者で報告され、臨床検査値異常変動における有害事象あるいは副作用の発現率は 3 つの投与群で同程度であった。

表 2.7.6.4.5 #7 臨床検査値異常変動における有害事象の要約

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
臨床検査値データを有する症例数 (%)	364 (98.4)	365 (99.0)	515 (99.2)
有害事象あり	36 (9.9)	33 (9.0)	56 (10.9)
副作用*あり	5 (1.4)	7 (1.9)	6 (1.2)
重篤な有害事象あり	0	0	0
重篤な副作用*あり	0	0	0
治験薬中止に至った有害事象	0	1 (0.3)	0
治験薬中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
治験薬中止に至った副作用*	0	0	0
治験薬中止に至った重篤な副作用*	0	0	0
*因果関係が「あり」、「多分あり」、「否定できない」と判定された有害事象 ALN：アレンドロネート			

症例数 (%)

表 2.7.6.4.5 #8 臨床検査値異常変動における有害事象（発現件数 1%以上）

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
	n/m* ¹ (%)	n/m* ¹ (%)	n/m* ¹ (%)
臨床検査実施症例数	364 (98.4)	365 (99.0)	515 (99.2)
臨床検査有害事象発現症例数	36 (9.9)	33 (9.0)	56 (10.9)
血液一般検査			
赤沈亢進	0/1	0/0	2/2 (100.0)
ヘモグロビン減少	5/358 (1.4)	1/357 (0.3)	7/503 (1.4)
血液生化学検査			
ALT 増加* ²	5/358 (1.4)	3/357 (0.8)	9/504 (1.8)
AST 増加* ²	4/358 (1.1)	2/357 (0.6)	8/504 (1.6)
フェリチン増加	0/0	0/0	1/1
B 型肝炎抗体陽性	1/1	0/0	0/0
上皮小体ホルモン増加	0/4	0/7	1/5
血清カルシウム減少* ²	3/358 (0.8)	5/357 (1.4)	1/505 (0.2)
血清コレステロール増加	1/1	0/0	0/0
血清ブドウ糖増加* ²	4/358 (1.1)	2/357 (0.6)	6/504 (1.2)
血清カリウム減少* ²	5/358 (1.4)	5/357 (1.4)	3/504 (0.6)
TSH 減少* ³	4/110 (3.6)	2/117 (1.7)	2/150 (1.3)
TSH 増加* ³	2/110 (1.8)	3/117 (2.6)	6/150 (4.0)
T3 減少	1/1	0/0	0/0
血清遊離 T4 増加	1/1	1/1	0/2
尿検査			
シュウ酸カルシウム結晶あり* ⁴	0/71	0/62	1/94 (1.1)
硝子円柱増加* ⁴	0/71	0/62	1/94 (1.1)
尿中ヘモグロビン陽性* ⁴	1/50 (2)	0/37	0/59
尿中赤血球増加* ⁴	3/71 (4.2)	4/62 (6.5)	4/94 (4.3)
尿中白血球増加* ⁴	1/71 (1.4)	0/62	4/94 (4.3)
糞便検査			
潜血陽性	0/0	0/0	1/1
分類されないカテゴリー			
パパニコロ染色塗抹標本異常	1/1	0/0	0/0
N：解析対象例数 * ¹ n/m：(有害事象発現症例数) / (臨床検査実施症例数) * ² プロトコールで規定された臨床検査項目 * ³ 甲状腺に関する病歴をもつ患者集団のみ実施 * ⁴ 尿試験紙検査 (+) の患者集団のみ実施 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 回のみとする。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計する。 ALN: アレンドロネート			

症例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.4.5 #9 臨床検査値異常変動における副作用

	ALN 10 mg 1 日 1 回 (N=370)	ALN 35 mg 週 2 回 (N=369)	ALN 70 mg 週 1 回 (N=519)
	n/m* ¹ (%)	n/m* ¹ (%)	n/m* ¹ (%)
臨床検査実施症例数	364 (98.4)	365 (99.0)	515 (99.2)
臨床検査副作用発現患者	5 (1.4)	7 (1.9)	6 (1.2)
血液一般検査			
好酸球増加* ²	0/358	1/356 (0.3)	1/502 (0.2)
ヘマトクリット減少* ²	1/358 (0.3)	0/357	0/503
ヘモグロビン減少* ²	1/358 (0.3)	0/357	0/503
血液生化学検査			
ALT 増加* ²	0/358	1/357 (0.3)	2/504 (0.4)
AST 増加* ²	0/358	1/357 (0.3)	2/504 (0.4)
血清カルシウム減少* ²	2/358 (0.6)	5/357 (1.4)	1/505 (0.2)
血清リン酸塩減少* ²	2/358 (0.6)	0/357	2/504 (0.4)
N : 解析対象例数			
* ¹ n/m : (有害事象発現症例数) / (臨床検査実施症例数)			
* ² プロトコールで規定された臨床検査項目			
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 回のみとする。カテゴリーが異なる場合は、カテゴリーごとに集計する。			
ALN: アレンドロネート			

症例数 (%)

以上のことから、閉経後女性の骨粗鬆症に対する 1 年間のアレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与の忍容性は全般的に良好であり、自覚症状・他覚所見及び臨床検査において、10mg 1 日 1 回投与と同様の安全性を示した。また、上部消化管における有害事象の発現頻度において、70mg 週 1 回投与は 10mg 1 日 1 回投与と変わらず、用法・用量の違いによる関連性は認められなかった。

