

審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ボンビバ錠100 mg
[一 般 名] イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 11 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ボンビバ錠 100 mg
[一 般 名]	イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 27 年 2 月 10 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にイバンドロン酸ナトリウム水和物をイバンドロン酸として 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 11 月 9 日

[販 売 名] ボンビバ錠 100 mg
[一 般 名] イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 10 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、上部消化管障害、急性期反応、心房細動、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、低カルシウム血症等の発現状況並びに腎機能障害患者及び男性患者における有効性及び安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 骨粗鬆症

[用法・用量] 通常、成人にはイバンドロン酸として 100 mg を 1 ヶ月に 1 回、起床時に十分
量（約 180 mL）の水とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも 60 分は横にならず、飲食（水を除く）及び他の薬剤の
経口摂取を避けること。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 9 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ボンビバ錠 100 mg
[一 般 名]	イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中にイバンドロン酸ナトリウム水和物をイバンドロン酸として 100 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはイバンドロン酸として 100 mg を 1 ヶ月に 1 回、起床時に十分量（約 180 mL）の水とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも 60 分は横にならず、飲食（水を除く）及び他の薬剤の経口摂取を避けること。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ボンビバ錠 100 mg（以下、「本剤」）は、Boehringer Mannheim 社（独国、現 F. Hoffmann-La Roche 社）により創製されたビスホスホネート系薬剤であるイバンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤である。

ビスホスホネート系薬剤は、経口投与時における有効成分の吸収低下や食道局所における副作用発現を回避するため、起床後の最初の飲食前に服用する旨、水以外の飲料や食物又は他の薬剤との同時服用を避ける旨、服用後一定時間絶食し横にならない旨の制約がある。これらの服用時の制約によって、コンプライアンスを長期間維持することが困難であるとの観点から、投与頻度の少ない間歇投与製剤の開発が行われてきた。

海外においては、閉経後骨粗鬆症の治療に係る効能・効果で、本薬の経口剤では連日投与製剤（2.5 mg）が 2003 年 5 月に米国、2004 年 2 月に欧州で承認され、次いで 1 ヶ月に 1 回投与製剤（150 mg）が 2005 年 3 月に米国、2005 年 9 月に欧州で承認され、2015 年 8 月現在、経口剤は世界 110 ヶ国以上で承認されている。また、本薬の注射剤（静脈内ボラス投与）では 3 ヶ月に 1 回投与製剤（3 mg）が 2006 年 1 月に米国、同年 3 月に欧州で承認され、2015 年 8 月現在、注射剤は世界 90 ヶ国以上で承認されている。

本邦においては注射剤の開発が先行しており、「骨粗鬆症」を効能・効果として、1 ヶ月に 1 回投与製剤である静脈内ボラス投与製剤（ボンビバ静注 1 mg シリンジ）が 2013 年 6 月に承認されている。

今般、骨粗鬆症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請が行われた。

なお、本邦におけるビスホスホネート系薬剤の経口剤としてアレンドロン酸ナトリウム水和物錠（連日投与製剤及び週1回投与製剤）、リセドロン酸ナトリウム水和物錠（連日投与製剤、週1回投与製剤及び1ヵ月に1回投与製剤）、ミノドロン酸水和物錠（連日投与製剤及び4週間に1回投与製剤）等が承認されている。注射剤としてアレンドロン酸ナトリウム水和物注射液（4週間に1回点滴静脈内投与製剤）が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、既承認製剤である「ボンビバ静注1mgシリンジ」で使用されている原薬と同一である。なお、原薬の規格及び試験方法として、「ボンビバ静注1mgシリンジ」で設定されている含量、性状、確認試験（イバンドロン酸ナトリウム水和物（赤外吸収スペクトル（以下、「IR」））、XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX）、純度試験（重金属、類縁物質（薄層クロマトグラフィー（以下、「TLC」））、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分、エンドトキシン、微生物限度、定量法（HPLC）の他、粒子径が追加されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬を112.50mg（イバンドロン酸として100mg）含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、タルクが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、造粒・乾燥・整粒、混合、打錠、コーティング、包装からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（TLC））、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、溶出性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表1のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP包装	24ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ [REDACTED] 及びアルミニウム）包装で室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤均一性の管理について

申請者は、製剤均一性試験の試験方法について、実生産ロットを用いて含量均一性試験及び質量偏差試験を実施し、得られた判定値が同等であったこと、並びに製剤の有効成分含量及び有効成分の割合が日本薬局方における質量偏差試験の適用基準を満たすことから、質量偏差試験を適用する旨を説明している。

機構は、質量偏差試験の適用にあたって、製造工程における混合均一性が確保されているのかについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ボンビバ錠 100 mg（以下、「本剤」）の開発時に、[REDACTED] 工程における [REDACTED] 及び [REDACTED] 工程における [REDACTED] を評価し、良好な均一性が担保されることを確認した。また、[REDACTED] 工程では工程管理項目として [REDACTED] を設定するとともに、[REDACTED] を用いて [REDACTED] が一定の範囲内となるよう管理している。さらに、審査における指摘を踏まえ、[REDACTED] 工程における [REDACTED] を、[REDACTED] により管理することとした。以上より、[REDACTED] 工程では [REDACTED] が担保されており、[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程において [REDACTED] により [REDACTED] が担保されることから、本剤の製剤均一性試験の試験方法として、質量偏差試験を用いることは妥当と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験について、イバンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「本薬」）の経口投与により高カルシウム血症モデルラットにおける骨吸収抑制作用及び正常ラットにおける骨量等に対する影響が検討された。安全性薬理試験は既承認製剤（本薬注射剤）の製造販売承認申請時に評価済みであるため提出されなかった。なお、以降において、本薬の用量は遊離体換算値で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 高カルシウム血症モデルにおける骨吸収抑制作用の検討（4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）

甲状腺及び副甲状腺が摘出され、レチノイドが3日間投与された雄性高カルシウム血症モデルラット（各2～17例/群）に、レチノイドと同日に本薬が1日1回3日間反復経口投与¹（0.484、1.61、4.84、16.1、48.4、161、484及び1610 µmol/kg/日、以下同順）され、最終投与24時間後に血中カルシウム濃度が測定された。なお、本薬投与6時間後に給餌が開始された。その結果、血中カルシウム濃度上昇抑制率²（平均値±標準偏差）は、本薬群で-0.01±7.7、9.9±21.8、20.7±27.6、84.2±62.5、85.6±72.1、133.3±59.8、163.9±19.8及び161.7%であり³、用量依存的な血中カルシウム濃度上昇抑制作用が認められた。

また、同様にして作製された雄性高カルシウム血症モデルラット（各5例/群）に、蒸留水又は160 mg/dLカルシウム含有水の給水下で、本薬（161 µmol/kg/日）が1日1回3日間反復経口投与¹され、最終投与19～23時間後に血中カルシウム濃度が測定された。本薬投与0、1、3又は5時間後に給餌が開始され（摂餌時間はそれぞれ7、6、4又は2時間）、給餌開始までの時間による血中カルシウム濃度上昇抑制率に対する影響が検討された⁴。その結果、蒸留水投与時において、血中カルシウム濃度上昇抑制率は、投与0、1、3及び5時間後に給餌開始した本薬群でそれぞれ52.6±6.6、70.0±4.6、67.1±4.5及び67.0±8.9%であり、投与1時間後以降に給餌開始した場合に高く、投与1及び3時間後で0時間後と比較して有意に高かった。カルシウム含有水投与時において、血中カルシウム濃度上昇抑制率は、投与0、1、3及び5時間後に給餌開始した本薬群でそれぞれ37.0±10.8、52.6±24.2、42.4±15.2及び50.7±9.3%であり、蒸留水投与時と比較して低く、また本薬投与から給餌開始までの時間により有意な違いはなかった。なお、対照として、蒸留水の給水下で溶媒⁵（対照群1及び対照群2）が1日1回3日間反復経口投与され、摂餌時間（対照群1で24時間、対照群2で4時間）による影響が検討された結果、血中カルシウム濃度上昇抑制率²は、対照群1で-7.3±13.8%、対照群2で0.01±2.4%であり、摂餌時間による明確な違いはなかった。

2) 正常動物における検討 (4.2.1.1-1)

雌雄ラット（6週齢、各50例/群）に、本薬（2.67、6.22、13.33 mg/kg/日）又は溶媒⁶が1日1回104週間反復経口投与された。投与104週時に各10例/群について腰椎、大腿骨が摘出され、二重エネルギーX線吸収測定（以下、「DXA」）法により腰椎、末梢骨定量的コンピューター断層撮影（以下、「pQCT」）法により椎体中央部の骨量が測定された。骨強度試験として、腰椎の圧縮試験、大腿骨の3点折り曲げ試験において生体力学的指標が評価された。その結果、骨量について、腰椎（雄：L3及びL4、雌：L4及びL5）では、いずれの本薬群でも骨密度が対照群と比較して有意に増加した。また、椎体中央部の骨密度についても同様であった。

骨強度について、本薬群では腰椎（雄：L3及びL4、雌：L4及びL5）の最大負荷が増加し、雄では6.22 mg/kg/日以上、雌では2.67 mg/kg/日以上で対照群と比較して有意な増加が認められた。また、本薬群で大腿骨の最大負荷が雄で対照群と比較して有意に増加したが、雌では本薬投与によ

¹ チューブを用いて胃内に投与された。

² 血中カルシウム濃度上昇抑制率 (%) = $100 \times (\text{Ca}_{\text{CTL}} - \text{Ca}_{\text{BP}}) / \text{Ca}_{\text{CTL}}$ [Ca_{CTL}: レチノイド投与時の血中カルシウム濃度変化量、Ca_{BP}: レチノイド及び被験物質又は溶媒投与時の血中カルシウム濃度変化量]

³ 本薬1610 µmol/kg/日群ではn=2

⁴ 投与1及び2日目において、いずれの本薬群でも給餌開始後2時間以内に餌が消費されたことから、投与3日目における摂餌時間はいずれの本薬群においても2時間と設定され、絶食12時間以降に血中カルシウム濃度が測定された。

⁵ 蒸留水

⁶ 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液

る影響は認められなかった。腰椎の最大負荷と骨密度（DXA 法及び pQCT 法）は、正の相関を示した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本薬の非臨床薬物動態については、既承認製剤（本薬注射剤）の製造販売承認申請時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。以下に、既承認製剤（本薬注射剤）の製造販売承認申請時に提出された本薬反復経口投与時の吸収に関する主な試験成績を記述する。なお、以降において、本薬の用量は遊離体換算値で表記した。

吸収（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）

雌雄ラットに本薬 2.67、6.22 又は 13.34 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与したとき、及び雌雄イヌに本薬 2.0 又は 5.0 mg/kg/日を 1 日 1 回 51 週間反復経口投与したときの血清中イバンドロン酸（本薬の遊離塩基）の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 本薬を反復経口投与したときのイバンドロン酸の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{ss} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	BA ^{a)} (%)
ラット	2.67	雄	9~10/時点	5.07±10.80	9.24	1.0	—	0.088
		雌	9~10/時点	0.675±0.243	1.77	1.0	—	0.017
	6.22	雄	8~9/時点	14.2±15.1	27.8	1.0	—	0.11
		雌	8/時点	2.94±3.34	5.36	1.0	—	0.022
	13.34	雄	7~9/時点	333±653	578	1.0	—	1.1
		雌	9~10/時点	4.67±1.98	16.6	1.0	—	0.032
イヌ	2.0	雄	3	11.3±5.4	69.9±34.1	1.7±0.6	43.7±31.0	0.63
		雌	3	51.6±38.7	127±71	1.0±0.6	35.2±11.8	1.1
	5.0	雄	3	55.9±3.2	263±22	1.7±0.6	30.5±13.6	0.95
		雌	3	339±152	718±308	1.0±0.0	66.8±62.6	2.6

平均値±標準偏差（ラットの薬物動態パラメータは平均値、平均値±標準偏差）、—：算出せず

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{ss}：定常状態の血清中濃度時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、BA：バイオアベイラビリティ

a) 反復静脈内投与時の AUC_{ss}（ラット：0.30 mg/kg 群 1180 ng·h/mL、イヌ：0.15 mg/kg 群 818 ng·h/mL）より算出

(iii) 毒性試験成績の概要

反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験成績が提出された。なお、以降において、本薬の用量は遊離体換算量で表記した。

(1) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒⁷⁾、0.88、2.65、8.85 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された。

0.88 mg/kg/日以上で血清カルシウムの低値、骨への影響（軟骨内骨化領域の拡張、緻密骨の拡張）、8.85 mg/kg/日群の分葉核好中球数の高値、尿タンパクの増加、尿細管腎症、肝細胞壊死及び肝細胞の分裂像、破骨細胞の活性低下が認められた。

以上より、血清カルシウムの低値及び骨への影響については本薬の薬理作用であることから、無毒性量は 2.65 mg/kg/日と判断された。

⁷⁾ 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム/1% Cremophor EL/0.9%塩化ナトリウム溶液

2) ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、1.01、3.04、10.13 mg/kg/日が 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与された。また、各群に回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による回復性が評価された。

1.01 mg/kg/日以上でプロトロンビン時間の短縮、無機リン及びクレアチンキナーゼの低値、脾臓重量の増加、肝臓重量の減少、脾臓の髄外造血増加、骨への影響(骨梁の拡張、骨髓腔の減少)、3.04 mg/kg/日以上で貧血、赤血球分布幅の増加、クロールの高値、腎臓重量の減少、10.13 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量減少、分葉核好中球比の高値、リンパ球比の低値傾向が認められた。13 週間の回復期間終了時において、体重増加抑制、貧血、無機リンの低値、骨への影響、脾臓重量の増加、脾臓の髄外造血増加が認められたが、その他の所見には回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 1.01 mg/kg/日未満と判断された。

3) 制限給餌下におけるラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

制限給餌下⁹で、雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、10.13 及び 30.34 mg/kg/日が 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与された。また、各群に回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による回復性が評価された。

30.34 mg/kg/日群で沈静、円背位、呼吸困難等が認められ、雄 30/30 例及び雌 22/30 例が死亡又は切迫屠殺された。10.13 mg/kg/日以上で体重増加抑制又は体重減少、摂餌量減少、貧血、赤血球分布幅の増加、種々の血清電解質の変化(カルシウム及びカリウムの低値、ナトリウム及びクロールの高値)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)の高値、尿 pH の低下、脾臓及び腎臓重量の増加、肝臓重量の減少、腎臓の尿細管拡張、腫大及び好塩基性変化、骨への影響(骨梁の拡張)、脾臓の髄外造血増加、30.34 mg/kg/日群で好中球比の高値、リンパ球比の低値、クレアチニン及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の高値、腎臓の退色及び髄質の暗赤色化、胃の表面不整及び出血、腎臓の尿細管壊死、胃の筋層の水腫様変性が認められた。13 週間の回復期間終了時において、体重減少、貧血、血清カルシウムの低値、脾臓の髄外造血増加、骨への影響等が認められたが、その他の所見には回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 10.13 mg/kg/日未満と判断された。

4) ラット1年間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、3、10 及び 20 mg/kg/日が 1 日 1 回 1 年間反復経口投与された。また、各群に回復性試験群が設定され、6 ヶ月間の休薬による回復性が評価された。

3 mg/kg/日以上で貧血、血小板数の低値、分葉核好中球比の高値、リンパ球比の低値、血清カルシウム及び無機リンの低値、脾臓重量の増加、脾臓の髄外造血増加、骨への影響(軟骨内骨化領域の拡張)、10 mg/kg/日以上で飲水量減少、体重増加抑制、歯の損失、腎臓髄質の尿細管上皮肥大、20 mg/kg/日群で摂餌量減少、腎臓相対重量の増加、大脳血管周囲の好塩基性小体が認められた。6 ヶ月間の回復期間終了時において、大脳血管の好塩基性小体、脾臓の髄外造血及び骨への影響が認められたが、その他の所見には回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 3 mg/kg/日未満と判断された。

⁸ 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液

⁹ 投与期間中の摂餌が投与後 2 時間から約 10 時間までに制限され、毒性発現における絶食の影響が検討された。

5) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (対照¹⁰)、0.9、2.69、8.95 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された。

0.9 mg/kg/日以上で骨への影響 (軟骨内骨化領域の拡張)、2.69 mg/kg/日以上で血清カルシウムの低値、8.95 mg/kg/日群で白血球数の高値、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 及び AST の高値、軟骨内骨化領域の限局性亜急性炎症及び壊死が認められた。

以上より、血清カルシウムの低値及び骨への影響については本薬の薬理作用であることから、無毒性量は 2.69 mg/kg/日と判断された。

6) イヌ 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (対照¹¹)、2、5 及び 13 mg/kg/日が 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与された。13 mg/kg/日群を除く各群に回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による回復性が評価された。

13 mg/kg/日群で一般状態の悪化 (自発運動低下、チアノーゼ等)、嘔吐、赤色便、体重及び摂餌量の減少等が認められ、雄 5/5 例及び雌 3/5 例が切迫屠殺された。2 mg/kg/日以上で無機リンの低値、気管炎及び急性食道炎、骨への影響 (骨髄腔内における骨梁の拡張)、5 mg/kg/日以上で骨髄腔内における間葉組織の沈着、13 mg/kg/日群で貧血、血液凝縮、血中尿素窒素 (以下、「BUN」)、クレアチニン、ビリルビン、総脂質、総コレステロール、リン脂質及び γ グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) の高値、血清鉄、カルシウム及び ALP の低値、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低値、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 γ グロブリンの高値、尿タンパク及び尿糖の増加、肺の退色、硬化及び水様液含有、腎臓の結節、肝臓の脆弱化、肋軟骨接合部の肥厚、腎臓相対重量の増加、食道の潰瘍、気管支肺炎、腎臓尿細管の拡張、肋軟骨の骨端軟骨幅の増加、骨髄の出血及び壊死性変化が認められた。13 週間の回復期間終了時において、いずれの所見についても回復性が認められた。

以上より、無機リンの低値及び骨への影響については本薬の薬理作用であること、気管炎及び急性食道炎については本薬の物性による局所刺激性変化であることから、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

(2) 生殖発生毒性試験

1) ラット雌雄生殖能試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、1、4 及び 16 mg/kg/日が、雄には交配前 60 日から交配確認まで、雌には交配前 14 日から妊娠 21 日 (帝王切開群) 又は授乳 21 日 (自然分娩群) まで、1 日 1 回反復経口投与された。

親動物に対する影響として、1 mg/kg/日以上で分娩障害が認められ、1 mg/kg/日群の 1/27 例、4 mg/kg/日群の 1/27 例及び 16 mg/kg/日群の 4/25 例が分娩日付近に死亡又は切迫屠殺された。分娩障害は本薬の薬理作用に伴う低カルシウム血症に起因する所見と判断された。

¹⁰ 添加剤 (ラクトース、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン 25.00、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、水) のみを含むゼラチンカプセル

¹¹ 空のゼラチンカプセル

帝王切開群では、1 mg/kg/日以上群で着床前胚損失率の増加が認められた。また、16 mg/kg/日群で胎児体重の減少が認められ、同群の母動物 1/13 例では全胎児で呼吸が確認されなかったが、触れたときには反応があったことから帝王切開時点では生存していると判断された。自然分娩群では、16 mg/kg/日群で黄体数、着床数及び生存出生児数の減少、着床後胚損失率の増加が認められ、同群の母動物 1/12 例で全出生児死亡が認められたが、出生児の発達・分化、生殖機能に本薬投与による影響は認められなかった。なお、帝王切開群及び自然分娩群ともに、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に対して 16 mg/kg/日、生殖機能に対して 1 mg/kg/日未満、胚・胎児の発生に対して 4 mg/kg/日、F₁ 出生児の発達に対して 16 mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（帝王切開試験）（4.2.3.5.2-1）

妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒⁸）、10、30、60 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6～15 日に 1 日 1 回反復経口投与された。

母動物に対する影響として、10 mg/kg/日以上群で血清カルシウムの低値、30 mg/kg/日群で肛門生殖器部及び鼻付近の被毛の汚れ、60 mg/kg/日群で無機リンの低値、クレアチニン及び BUN の高値が認められた。また、60 mg/kg/日群では 4/18 例で一般状態の悪化が認められ、1/18 例が切迫屠殺された。100 mg/kg/日群では妊娠期間中に体重減少が認められ、16/23 例が死亡又は一般状態の悪化のため切迫屠殺された。

胚・胎児への影響として、10 mg/kg/日以上群で胎児体重の減少傾向、内臓変異（腎盂尿管拡張）の増加が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 10 mg/kg/日、生殖機能に対して 60 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対して 10 mg/kg/日未満と判断された。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験（自然分娩試験）（4.2.3.5.2-3）

妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒⁸）、6、20 及び 60 mg/kg/日が妊娠 6～15 日に 1 日 1 回反復経口投与された。周産期における低カルシウム血症に起因する分娩障害を回避するため、全群にボログルコン酸カルシウム（カルシウムとして 16 mg/kg）が妊娠 18 日から授乳 0 日まで 1 日 2 回皮下投与された。

母動物への影響として、6、20 及び 60 mg/kg/日群で 1/11、1/15 及び 1/14 例が分娩障害により死亡した。また、60 mg/kg/日群の 1/14 例が瀕死状態のために切迫屠殺され、当該動物では全胎児が子宮内で死亡していた。なお、当該動物では一般状態や剖検で毒性所見が認められなかったことから、瀕死は本薬投与に関連しないと判断された。

胚・胎児及び出生児の発生への影響として、6 mg/kg/日以上群で着床後胚損失率の増加、生存出生児数の減少が認められたが、F₁ 出生児に催奇形性を示唆する所見は認められず、発達・分化及び生殖機能に対する本薬投与の影響も認められなかった。また、F₁ 出生児同士の交配から得られた F₂ 出生児に毒性所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 60 mg/kg/日、生殖機能に対して 6 mg/kg/日未満、F₁ 出生児及び F₂ 出生児の発生に対して 60 mg/kg/日と判断された。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）

妊娠ヒマラヤウサギに本薬 0 (溶媒⁸)、1、4 及び 20 mg/kg/日が妊娠 6～18 日に 1 日 1 回反復経口投与された。

母動物への影響として、1、4 及び 20 mg/kg/日群で 2/17、4/17 及び 6/17 例が死亡し、死亡動物では出血を伴う肺浮腫及び腸炎が認められた。一般症状観察、剖検所見等から、局所刺激性を有する本薬の誤投与による肺組織の障害、若しくは対照群にも認められた腸炎から示唆される内毒素血症の発現、又はその両方による死亡と判断された。

胚・胎児毒性及び催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対して 20 mg/kg/日と判断された¹²。

5) ラット周産期及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、1、5 及び 20 mg/kg/日が妊娠 17 日～授乳 21 日に 1 日 1 回反復経口投与された。

母動物への影響として、5 mg/kg/日群で 2/25 例、20 mg/kg/日群で 5/23 例が分娩障害に関連して死亡した。また、授乳期間中に 5 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の減少が認められた。

胚・胎児及び出生児の発生への影響として、5 mg/kg/日以上以上の群で着床後胚損失数の増加、20 mg/kg/日群で F₁ 出生児の出生後死亡数の増加が認められたが、F₁ 出生児の生存率、発育分化、行動及び生殖機能に本薬投与による影響は認められなかった。また、F₁ 出生児及び F₁ 出生児同士の交配から得られた F₂ 出生児に、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖機能に対して 1 mg/kg/日、F₁ 出生児及び F₂ 出生児の発生に対して 20 mg/kg/日と判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、投与経路の変更に伴う新たな毒性学的な懸念は認められないと判断した。

(1) 毒性所見の回復性について

機構は、自由摂餌及び制限給餌下におけるラット 6 ヶ月間反復経口投与試験 (4.2.3.2-2、4.2.3.2-3) 並びにラット 1 年間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4) において、回復期間終了時にもいくつかの毒性所見が認められていることから、これらの毒性所見とその回復性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2、4.2.3.2-3) において回復期間終了時に、体重増加抑制又は体重減少、貧血、脾臓重量の増加、脾臓の髄外造血増加、血清カルシウム及び無機リンの低値、骨への影響が認められた。体重増加抑制又は体重減少について、1 年間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4) では投与終了時に体重増加抑制が認められたが、6 ヶ月間の回復期間終了時には回復傾向が認められたことから、体重への影響の回復性は確認されていると考える。貧血傾向、脾臓の重量増加及び髄外造血増加について、本薬投与による骨髄抑制を示唆する所見は認められていないため、これらの変化は軟骨内骨化領域の拡張等による骨髄腔の減少による貧血とそれに対する反応性変化と考えられ、反応性変化は貧血が回復し、髄外造血が治まれ

¹² 本薬投与群で肺組織障害又は腸炎による死亡が認められたため、本薬の直接的な影響に基づく母動物の一般毒性に対する無毒性量は決定されていない。

ば回復すると考える。なお、1年間反復経口投与毒性試験では、6ヵ月間の回復期間終了時に貧血、脾臓の重量増加及び髄外造血増加に回復傾向が認められている。血清カルシウム及び無機リンの低値について、1年間反復経口投与毒性試験においても投与期間終了時に血清カルシウム及び無機リンの低値が認められたが、6ヵ月間の回復期間終了時には認められなかったことから、回復性の変化と考えられる。骨への影響について、6ヵ月間及び1年間反復経口投与毒性試験においてそれぞれ13週間及び6ヵ月間の回復期間終了時に本薬の薬理作用に起因した骨梁の拡張、軟骨内骨化領域の拡張等が認められているが、本薬の骨における半減期がラットでは440～500日と長いことから¹³、回復期間終了時にも破骨細胞に対する本薬の作用が持続していたためこれらの所見に明らかな回復性が認められなかったと考えられる。本薬の薬理作用の標的となる破骨細胞は造血性幹細胞から分化するが、本薬投与による骨髄抑制は認められていないため、薬理作用に起因した骨組織の変化は可逆的と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 大脳血管の好塩基性小体について

機構は、ラット1年間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-4)において認められた大脳血管周囲の好塩基性小体について、当該所見の発現機序の外挿性、安全域、回復性等を踏まえて、毒性学的意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該所見の発現機序について、好塩基性小体が認められた動物の脳には先行する傷害又は好塩基性小体と一致した器質的傷害が認められていないことから、損傷部位に発生する異栄養性石灰化の可能性は低いと考える。また、血清カルシウムは低値を示しており、高カルシウム血症の結果生じる転移性石灰化の可能性も低いと考える。

脳の鉍質沈着は、脳の血管周囲に層状の小体として自然発生性に認められ、カルシウムやPAS染色で陽性を示す多糖類を含むことが報告されている¹⁴。本試験で観察された好塩基性小体でも、大脳の血管周囲にPAS陽性の同心円状物質が沈着していることが確認されており、自然発生性鉍質沈着の形態学的特徴と一致していた。大脳の自然発生性鉍質沈着と年齢との関係は明らかにされていないが、鉍質沈着は高齢で生じる又はより顕著になると考えられている。また、副甲状腺機能低下症により筋肉の痙攣を伴うような低カルシウム血症となった患者では、自然発生性の大脳鉍質沈着と類似した形態学的な特徴及び分布を有する大脳鉍質沈着が報告されている¹⁵。ラット1年間経口投与毒性試験の高用量群では、本薬の薬理作用により血清カルシウムの低値が持続しており、低カルシウム血症を伴う副甲状腺機能低下症と類似した代謝状態が誘発されていた可能性がある。ラットで認められた大脳血管の好塩基性小体の発生機序の詳細は不明であるが、このような代謝状態によりヒト同様、脳における鉍質沈着が誘発されやすくなり、老齢動物で認められる自然発生性の大脳鉍質沈着が増強された可能性が考えられる。本薬は臨床では1ヵ月に1回の間歇投与であり、国内第II相試験(JP18499試験)では本薬投与後に血清カルシウムが一過性に低下し、その後投与前のレベルに回復すること、国内第III相試験(JA28382試験)では血清カルシウムの変動は認められ

¹³ 「ボンビバ静注1mgシリンジ」に係る審査報告書(平成25年5月)

¹⁴ Yanai T, et al., *Vet Pathol*, 1994; 31: 546-52, Morgan KT, et al., *Acta Neuropathol (Berl)*, 1982; 58: 120-4, Yanai T, et al., *J Comp Path*, 1993; 109: 447-51, Yanai T, et al., *J Vet Med Sci*, 1996; 58: 35-40

¹⁵ Mithal A, et al., *Indian J Pediatr*, 1989; 56: 267-72, Goel A, et al., *Postgrad Med J*, 1994; 70: 913-5

ないことから、血清カルシウムの低値は持続しないと考えられ、ヒトにおいて自然発生性の脳血管の鈣質沈着が増強される可能性は低いと考える。

なお、ラット 1 年間経口投与毒性試験において大脳血管の好塩基性小体が認められなかった 10 mg/kg/日群の 1 ヶ月間あたりの累積 AUC は雄で 1050 ng・h/mL 及び雌で 1371 ng・h/mL であり¹⁶、臨床推奨用量（100 mg/月）投与時の曝露量（AUC_{0-∞}：288 ng・h/mL）¹⁷の 3.6～4.8 倍であった。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学に関する参考資料として、海外で実施された生物学的同等性試験（SB743830/003 試験）及び食事の影響検討試験（MF7122 試験）の成績が提出された。

ボンビバ錠（以下、「本剤」）の臨床開発においては、F. Hoffmann-La Roche（以下、「Roche」）社で製造されたフィルムコーティング錠が使用され、臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 3 のとおりであった。なお、申請製剤である 100 mg 錠は、海外で実施された臨床試験で用いられた 100 mg 錠と同一処方であるが、製造所が異なることによる製法変更を行った製剤であり、両製剤は「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について」（平成 25 年 4 月 19 日 事務連絡）に準じて溶出挙動が同等と判定されている。

表 3 臨床試験で使用された製剤

製剤の種類 (含量)	試験番号	
	国内	海外
2.5 mg	—	BM16549
10 mg	—	MF7148、MF7187
20 mg	JP16980、JP18499	—
50 mg	JP16980、JP18499、JA28382	SB743830/003、MF7122、BP16331、BM16549
100 mg ^{a)}	—	SB743830/003、MA17903
150 mg	—	MA17903

—：該当せず

a) 申請製剤と同一処方

ヒト血清中イバンドロン酸（イバンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「本薬」）の遊離塩基）の定量には固相酵素免疫測定（ELISA）法が用いられ、定量下限は 0.05 ng/mL、尿中イバンドロン酸の定量にはガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）法が用いられ、定量下限は 2.5 ng/mL であった。

(1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2-1：SB743830/003 試験<■■■年■■月～■■月>：参考資料）

外国人閉経後健康成人女性¹⁸（目標症例数 60 例）を対象に、本剤 50 mg 2 錠投与時及び 100 mg 1 錠投与時の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg 2 錠又は 100 mg 1 錠を絶食下で単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 2 週間とされ、本剤 50 mg 及び 100 mg の投与が 2 回ずつ行われた。

総投与例数 76 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた。

¹⁶ 50 週目における 10 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} の中央値（雄 34.99 ng・h/mL、雌 45.70 ng・h/mL）の 30 倍

¹⁷ 日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験（JP18499 試験）における本剤 100 mg の初回投与後の AUC_{0-∞}

¹⁸ 主な選択基準：閉経後 3 年以上経過した 55～80 歳の女性

薬物動態について、本剤 50 mg 投与時に対する 100 mg 投与時のイバンドロン酸の最高血清中濃度（以下、「 C_{max} 」）、最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{last} 」）及び無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）の調整済み幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.95 [0.86, 1.06]、0.95 [0.87, 1.03] 及び 0.94 [0.87, 1.01] であった。本剤 50 mg 錠投与時及び 100 mg 錠投与時のイバンドロン酸の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」、平均値（最小値、最大値））は 82.28 (20.26, 281.61) 及び 77.95 (22.87, 205.78) 時間、最高血清中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」、中央値（最小値、最大値））は 1.00 (0.50, 1.50) 及び 1.00 (0.50, 1.50) 時間であった。

安全性について、有害事象は本剤 50 mg 投与時に 38/76 例 70 件、100 mg 投与時に 47/76 例 93 件認められ、このうち本剤 50 mg 投与時の 30/76 例 46 件、100 mg 投与時の 37/76 例 63 件が治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）と判断された。いずれかの投与時に 5%以上の発現が認められた副作用は、頭痛（本剤 50 mg 投与時 12 例 16 件、100 mg 投与時 16 例 17 件、以下同順）、消化不良（4 例 5 件、8 例 8 件）、悪心（6 例 8 件、3 例 3 件）、筋痙攣（3 例 4 件、4 例 8 件）、疲労（3 例 3 件、4 例 4 件）であった。重篤な有害事象は、本剤 50 mg 投与時に 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）認められ、副作用と判断されたが、後遺症なく回復し、その後 2 回の本剤投与時に再発現は認められなかった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 食事の影響検討試験 (5.3.1.1-1 : MF7122 試験< 年 月 ~ 月 > : 参考資料)

外国人健康成人男性（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期の投与日に本剤 50 mg が単回経口投与され、異なるタイミング（投与 3、2 及び 1 時間後、投与直前又は投与 2 時間前（処置 A~E））で標準食を摂取することとされた。各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた¹⁹。

薬物動態について、各投与期のイバンドロン酸の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。処置 A に対する処置 B~E の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90%信頼区間は、処置 B で 0.86 [0.63, 1.10] 及び 0.87 [0.65, 1.08]、処置 C で 1.20 [0.83, 1.57] 及び 0.84 [0.57, 1.10]、処置 D で 0.09 [-0.13, 0.31] 及び 0.11 [-0.09, 0.32]、処置 E で 0.20 [0.00, 0.40] 及び 0.27 [0.12, 0.42] であった。

¹⁹ 1 例は処置 B 及び E の実施後に有害事象により投与中止された。

表 4 各投与期のイバンドロン酸の薬物動態パラメータ

パラメータ	食事摂取のタイミング				
	投与 3 時間後 (処置 A)	投与 2 時間後 (処置 B)	投与 1 時間後 (処置 C)	投与直前 (処置 D)	投与 2 時間前 (処置 E)
C_{max} (ng/mL)	11.1±5.64 (n=19)	10.0±4.00 (n=20)	13.3±9.64 (n=19)	0.984±1.08 (n=18)	2.15±1.47 (n=20)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	30.9±12.7 (n=19)	27.8±11.3 (n=20)	25.9±18.8 (n=19)	3.55±4.35 (n=17)	7.73±6.91 (n=19)
$t_{1/2}$ (h)	2.1±1.2 (n=19)	1.7±1.4 (n=20)	1.4±0.6 (n=19)	4.1±4.8 (n=17)	7.3±7.6 (n=19)
fe_{0-24h} (%)	0.28±0.11 (n=18)	0.31±0.19 (n=20)	0.24±0.14 (n=17)	0.03±0.03 (n=19)	0.08±0.06 (n=20)
CL_r (mL/min)	79.3±27.4 (n=18)	91.2±45.9 (n=20)	87.5±39.6 (n=17)	101±38.4 (n=18)	97.8±47.4 (n=20)

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血清中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 血清中濃度-時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 fe_{0-24h} : 投与 24 時間後までの累積尿中排泄率、 CL_r : 腎クリアランス

安全性について、有害事象は処置 A で 1/19 例に 2 件、処置 B で 2/20 例に 2 件、処置 D で 1/19 例に 1 件認められ、このうち処置 B の 2 例 2 件 (胸部筋肉の痛み、筋痛様疼痛) が副作用と判断され、1 例 (胸部筋肉の痛み) は投与中止に至った。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

食事の影響について

機構は、本剤投与後の絶食時間の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人閉経後健康成人女性を対象とした第 I 相試験 (BP16304 試験²⁰) において、本剤 2.5 mg を経口投与したときの血清中イバンドロン酸の AUC_{last} は、本剤投与後の絶食時間が 30 分及び 60 分で、 1.12 ± 0.95 及び 1.40 ± 0.77 ng·h/mL であった。外国人健康成人男女を対象とした第 I 相試験 (WP18464 試験²¹) において、本剤 50 mg を経口投与したときの血清中イバンドロン酸の AUC_{last} は、本剤投与後の絶食時間が 30 分及び 60 分で、 11.1 ± 23.5 及び 16.0 ± 15.6 ng·h/mL であった。いずれの試験においても、 AUC_{last} は本剤投与後の絶食時間が 30 分と比べて 60 分で高値であった。一方、食事の影響検討試験 (MF7122 試験) において、本剤投与直前に食事摂取したときの血清中イバンドロン酸の $AUC_{0-\infty}$ が 3.55 ± 4.35 ng·h/mL であったのに対し、本剤投与後の絶食時間が 1 時間、2 時間、3 時間のときの血清中イバンドロン酸の $AUC_{0-\infty}$ は、 25.9 ± 18.8 、 27.8 ± 11.3 及び 30.9 ± 12.7 ng·h/mL と同程度であった (表 4)。また、外国人骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相試験 (MF4491 試験²²) において、本剤 2.5 mg を連日経口投与したとき、投与 48 週時の腰椎 (L1-L4) 骨密度のベースラインからの平均変化率は、本剤投与後の絶食時間が 30 分の群 (3.07%) と比べて 60 分の群 (4.95%) で高値であった。

したがって、最終製剤における食事の影響検討試験は実施していないが、ビスホスホネート系薬剤である本剤が多価陽イオンと錯体を形成して吸収が妨げられる影響があること、及び上述の臨床試験成績も踏まえ、国内第 II 相試験 (JP18499 試験) 及び国内第 III 相試験 (JA28382 試験) では本剤投与後の絶食時間を 60 分と設定し、有効性及び安全性を検討していることから、本剤投与後の絶食時間を 60 分とすることが適切であると考えられた。

²⁰ BP16304 試験 : 外国人閉経後健康成人女性 24 例を対象に、本剤 2.5 mg 投与後の絶食時間を 30 分及び 60 分として単回経口投与とされた。

²¹ WP18464 試験 : 外国人健康成人男女 24 例を対象に、本剤 50 mg 投与後の絶食時間を 30 分及び 60 分として単回経口投与とされた。

²² MF4491 試験 : 外国人骨粗鬆症患者 213 例を対象に、本剤 2.5 mg 投与後の絶食時間を 30 分及び 60 分として 48 週間連日経口投与とされた。

機構は、絶食時間を検討した臨床試験成績等から、本剤投与後の絶食時間を 60 分とすることに大きな問題はないと考えるが、用法・用量の適切性については、有効性及び安全性試験成績に基づき検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 用法・用量について」の項を参照）。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験（JP16980 試験）及び国内第 II 相試験（JP18499 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、本薬注射剤を用いた国内臨床試験 1 試験（MF9853 試験）及び本剤を用いた海外臨床試験 3 試験（MF7187、BP16331 及び MF7148 試験）の成績が提出された。なお、MF9853 及び MF7148 試験は本薬注射剤の製造販売承認申請時に既に提出されている。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 閉経後女性又は患者における検討

1) 閉経後健康成人女性を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-1 : JP16980 試験< 年 月 ~ 月 >）

日本人閉経後健康成人女性²³（目標症例数 40 例、各群 8 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照二重盲検漸増群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1~4 において、プラセボ又は本剤（20 mg、50 mg、100 mg 又は 150 mg）を絶食下に単回経口投与とされ、投与後 2 時間は絶食とされた²⁴。各ステップにおいて、プラセボ群 2 例及び本剤群 8 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 40 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時のイバンドロン酸の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本剤単回経口投与時のイバンドロン酸の薬物動態パラメータ

パラメータ	20 mg	50 mg	100 mg	150 mg
C _{max} (ng/mL)	9.02±3.88	24.3±9.93	47.2±27.4	86.0±46.1
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	31.2±13.3	76.9±31.2	168±76.5	329±156
t _{max} (h)	0.98±0.46	1.00±0.47	1.19±0.87	1.19±0.57
t _{1/2} (h)	14.4±7.50	20.4±4.98	21.5±7.66	23.0±6.68
CL/F (L/h)	719±223	753±298	740±415	546±233
fe _{0-72h} (%)	0.54±0.18	0.55±0.26	1.08±0.47	0.85±0.55
CL _r (L/h)	3.56±0.41	3.57±0.55	6.90±2.39	3.71±0.84

平均値±標準偏差、n=8

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{0-∞} : 血清中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、

fe_{0-72h} : 投与 72 時間後までの累積尿中イバンドロン酸排泄率、CL_r : 腎クリアランス

薬力学的作用について、血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以下、「CTX」）、尿中補正 CTX 及び尿中補正 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、「NTX」）のベースライン（投与開始時）からの変化率は、本剤群で用量依存的に低下し、本剤 100 mg 及び 150 mg 群では同程度

²³ 主な選択基準：閉経後 2 年以上経過した 45~64 歳の女性

²⁴ 本剤の用量が低いステップから開始され、安全性が確認された後に本剤の用量を増量したステップへ移行された。

であった。また、いずれの骨代謝マーカーについても投与3～7日後に最大の低下が認められ、50 mg以上の群では投与28日後においてもプラセボ群と比較して低値であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の2/8例に2件、本剤20 mg群の4/8例に5件、50 mg群の3/8例に4件、100 mg群の7/8例に13件及び150 mg群の8/8例に36件認められ、このうちプラセボ群の2例2件（水様便、低血圧NOS）、20 mg群の4例5件（軟便/嘔吐NOS、軟便、筋痛、低血圧NOS）、50 mg群の3例4件（筋痛/咳嗽、筋痛、頭痛）、100 mg群の7例11件（血中カルシウム減少/カルシウムイオン減少2例、便秘/不眠症、頭痛/カルシウムイオン減少、頭痛、血中カルシウム減少、カルシウムイオン減少、各1例）、150 mg群の8例36件（軟便/熱感/発熱/血中カルシウム減少/血中フィブリノゲン増加/好中球数増加/関節痛、悪心/嘔吐NOS/頭痛、熱感/体温上昇/カルシウムイオン減少/好中球数増加/頭痛、悪寒/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/血中カルシウム減少/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加/好中球数増加、血中カルシウム減少、軟便/血中カルシウム減少/血中フィブリノゲン増加/好中球数増加、血中カルシウム減少/体温上昇/カルシウムイオン減少/好中球数増加/頭痛、悪心/血中カルシウム減少/体温上昇/カルシウムイオン減少/好中球数増加）が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第II相試験（5.3.5.1-1：JP18499試験< 年 月～ 年 月>）

日本人原発性骨粗鬆症患者（目標症例数125例、各群25例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略>（2）国内第II相試験」の項を参照）。プラセボ群を含む30例（各群6例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時（1ヵ月に1回投与）の血清中イバンドロン酸の薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。本剤20 mg、50 mg、100 mg及び150 mg群において、投与48時間後までの累積尿中イバンドロン酸排泄率（ fe_{0-48h} 、平均値±標準偏差）は0.407±0.248、0.479±0.336、0.631±0.320及び1.08±0.810%であり、腎クリアランス（ CL_r 、平均値±標準偏差）は2.29±0.485、2.45±0.498、2.16±0.274及び2.07±0.491 L/hであった。

表6 本剤反復経口投与時（1ヵ月に1回投与）の血清中イバンドロン酸の薬物動態パラメータ

パラメータ	20 mg		50 mg		100 mg		150 mg	
	初回	4回目	初回	4回目	初回	4回目	初回	4回目
C_{max} (ng/mL)	12.9±5.60	16.6±11.5	36.5±33.9	31.2±12.9	96.0±52.1	111±96.3	272±201	254±172
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	33.6±15.9	50.2±39.5	96.3±60.8	99.6±41.5	288±126	227±70.7	764±486	754±415
t_{max} (h)	0.75±0.27	0.92±0.20	0.84±0.26	0.75±0.27	0.92±0.20	0.75±0.27	0.92±0.20	1.08±0.49
$t_{1/2}$ (h)	9.59±7.34	21.3±2.34	16.0±3.86	19.6±7.38	15.9±3.38	16.1±5.03	17.0±4.00	18.9±3.15
Vd/F (L)	7920±3550	18900±12500	16100±8740	15700±8070	10100±5790	11700±6020	7330±5510	6990±3580
CL/F (L/h)	702±278	607±380	676±342	577±239	433±240	475±139	282±194	257±133

平均値±標準偏差、n=6

C_{max} ：最高血清中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：血清中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、 t_{max} ：最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、Vd/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけのクリアランス

(2) 薬物相互作用の検討

健康成人男性及び閉経後健康成人女性を対象とした胃内pHの影響検討試験（5.3.3.4-1：MF7187 < 年 月～ 月>：参考資料）

外国人健康成人男性及び閉経後健康成人女性²⁵（目標被験者数 22 例）を対象に、本剤のバイオアベイラビリティに対する胃酸分泌抑制剤投与の影響を検討するため、無作為化単盲検²⁶ 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、絶食下において本剤 10 mg を単回経口投与とされ、本剤投与 90 分前、15 分前及び 35 分後に生理食塩水 5 mL 又はラニチジン 25 mg を静脈内投与とされた。本剤投与後 3 時間は絶食とされた。各期の休薬期間は 10 日以上とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時の AUC_{last} の点推定値の比とその 90%信頼区間は、1.20 [0.96, 1.51] であった。本剤単独投与時及びラニチジン併用投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は、C_{max} が 5.63±7.18 及び 6.26±4.66 ng/mL、AUC_{last} が 14.3±14.1 及び 16.6±11.5 ng·h/mL、t_{max} が 0.912±0.506 及び 0.718±0.311 時間、t_{1/2} が 7.72±4.57 及び 9.80±4.43 時間、見かけのクリアランス（CL/F）が 16.5±7.65 及び 14.6±11.5 L/min、見かけの分布容積（V_z/F）が 8800±4410 及び 9800±6000 L、投与 24 時間後までの累積尿中イバンドロン酸排泄率（fe_{0-24h}）が 0.605±0.445 及び 0.788±0.480%、腎クリアランス（CL_r）が 77.7±24.9 及び 84.0±23.8 mL/min であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(3) 内因性要因の検討

腎機能障害者における薬物動態試験（5.3.3.3-1：MF7148試験< 年 月～ 年 月 >：参考資料）

外国人成人男女を対象に、腎機能障害者における本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、静脈内投与期には、グループ 1 として高度腎機能障害者（クレアチニンクリアランス²⁷（以下、「CL_{cr}」）<30 mL/min）、グループ 2 として軽度から中等度腎機能障害者（40≤CL_{cr}≤70 mL/min）、グループ 3 として腎機能正常者（CL_{cr}>90 mL/min）に、本薬注射剤 0.5 mg を単回静脈内ボラス投与とされた。また、経口投与期には、高度腎機能障害者及び腎機能正常者に本剤 10 mg を 1 日 1 回 3 週間反復経口投与とされた。静脈内投与期と経口投与期における休薬期間は 1～3 日間とされた。

総投与例数 34 例（高度腎機能障害者：12 例、軽度から中等度までの腎機能障害者：8 例、腎機能正常者：14 例）全例が安全性及び薬物動態²⁸の解析対象集団とされた。治験中止例は腎機能正常者の 2 例で、中止理由は同意の撤回及び有害事象が各 1 例であった。

薬物動態について、本薬注射剤 0.5 mg 単回静脈内投与時及び本剤 10 mg 反復経口投与時のイバンドロン酸の薬物動態パラメータは、表 7 及び表 8 のとおりであった。本薬注射剤 0.5 mg を単回静脈内投与したときの軽度から中等度腎機能障害者及び高度腎機能障害者の血清中イバンドロン酸の AUC_{0-∞}は、腎機能正常者と比べて約 1.6 倍及び約 3 倍増加し、本剤 10 mg を 21 日間反復経口

²⁵ 主な選択基準：登録時に最終月経から 12 ヶ月を超えている 45 歳以上の女性、又は 45 歳以上の男性

²⁶ ラニチジンについて単盲検、本剤について非盲検下で実施された。

²⁷ Cockcroft-Gault の式より推定されたクレアチニンクリアランス

²⁸ グループ 3（腎機能正常者）のうち、本剤の反復経口投与時に同意撤回及び有害事象（蕁麻疹）により 2 例が治験を中止とされ、経口投与 21 日目の薬物動態解析対象集団は 12 例とされた。

投与したときの高度腎機能障害者の経口投与 21 日目の血清中イバンドロン酸の AUC_{0-∞}は、腎機能正常者と比べて約 2.4 倍増加した。

表7 本薬注射剤0.5 mg単回静脈内投与時のイバンドロン酸の薬物動態パラメータ

パラメータ	高度腎機能障害者 (n=12)	軽度から中等度腎機能障害者 (n=8)	腎機能正常者 (n=14)
C _{max} (ng/mL)	116±127	61.9±6.86	47.5±14.8
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	201±47.5	105±14.5	67.6±14.4
t _{max} (h)	0.08±0.00	0.08±0.00	0.08±0.00
t _{1/2} (h)	42.2±10.3	27.3±3.79	36.8±5.02
CL _{tot} (mL/min)	43.6±9.81	80.9±11.3	129±27.5
CL _r (mL/min)	17.9±7.67	48.9±15.2	77.0±24.2
V _Z (L)	158±47.2	191±32.1	410±105
fe _{0-48 h} (%)	34.1±13.3 ^{a)}	55.1±13.7	53.9±13.4

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-∞}：血清中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL_{tot}：全身クリアランス、CL_r：腎クリアランス、V_Z：終末相における分布容積、fe_{0-48 h}：投与 48 時間後までの累積尿中排泄率

a) n=11

表8 本剤 10 mg 反復経口投与時のイバンドロン酸の薬物動態パラメータ

パラメータ	高度腎機能障害者 (n=12)		腎機能正常者 (n=14)	
	1 日目	21 日目	1 日目	21 日目
C _{max} (ng/mL)	2.58±1.98	3.01±2.48	1.80±1.07	2.00±1.41 ^{b)}
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	—	19.4±8.57	—	8.04±4.83 ^{c)}
t _{max} (h)	0.67±0.25	0.90±0.43	0.61±0.21	0.83±0.42 ^{b)}
t _{1/2} (h)	—	80.1±28.6	—	54.7±18.0 ^{c)}
CL _r (mL/min)	15.6±7.27 ^{a)}	14.4±5.70 ^{a)}	70.8±21.5	62.8±26.0 ^{c)}
fe _{0-24 h} (%)	0.20±0.08 ^{a)}	0.15±0.09 ^{a)}	0.27±0.15	0.30±0.23 ^{b)}

平均値±標準偏差、—：該当せず

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-∞}：血清中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL_r：腎クリアランス（経口投与 1 日目は投与 8 時間後までの腎クリアランス、経口投与 21 日目は投与 24 時間後までの腎クリアランス）、

fe_{0-24 h}：投与 24 時間後までの累積尿中排泄率

a) n=10、b) n=12、c) n=9

安全性について、有害事象は腎機能正常者の 4/14 例に 4 件（経口投与時）、軽度から中等度までの腎機能障害者の 3/8 例に 4 件（静脈内投与時）、高度腎機能障害者の 10/12 例に 19 件（静脈内投与時：4 例 6 件、経口投与時：9 例 11 件）認められた。このうち腎機能正常者の 1 例 1 件（蕁麻疹（経口投与時））、軽度から中等度腎機能障害者の 1 例 1 件（頭痛（静脈内投与時））、高度腎機能障害者の 7 例 8 件（低カルシウム血症 5 例 5 件（静脈内投与時：1 例 1 件、経口投与時：4 例 4 件）、頭痛 1 例 2 件（経口投与時）、低リン酸血症 1 例 1 件（経口投与時））は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は腎機能正常者 1 例（蕁麻疹）に認められ、副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態について、用法・用量の妥当性を含め説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は経口投与後に消化管から吸収され循環血中に移行後、体内で代謝されずに骨に分布する又は腎の糸球体濾過により尿中排泄されると考えられる。骨に分布した本薬が骨吸収抑制作用を発現することから、本剤の有効性を考察する上で血中薬物動態は重要な指標であるため、日本人における既承認の本薬注射剤 1 mg 静脈内投与時の薬物動態と本剤 100 mg 経口投与時の薬物動態を比較検討した。国内第 II 相試験（JP18499 試験）において本剤 100 mg

を1ヵ月に1回経口投与したとき、及び反復投与試験（MF9853 試験²⁹）において本薬注射剤1 mgを13週間間隔で2回静脈内投与したときの初回投与時の血清中イバンドロン酸のAUC_{0-∞}（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ288±126（n=6）及び240±22.7（n=10）ng・h/mLであり、大きな違いはなかった。なお、本剤の経口投与時の曝露量のばらつきが大きかったが、本剤のバイオアベイラビリティが約1%と小さいことから、本薬の吸収過程に起因すると考えられる。

以上より、日本人における本剤100 mg経口投与時の曝露量は、日本人における本薬注射剤1 mg静脈内投与時と同程度であり、申請用法・用量として妥当であると考えた。

機構は、本剤100 mg経口投与時及び本薬注射剤1 mg静脈内投与時の本薬の曝露量が同程度であるとする申請者の説明は受入れ可能であり、薬物動態の観点から本剤の申請用法・用量に大きな問題は無いと考える。なお、申請用法・用量の適切性は、有効性及び安全性の観点から次項において引き続き検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 用法・用量について」の項を参照）。

(2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、臨床推奨用量である本剤100 mgを経口投与したときの腎機能障害患者における薬物動態について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外MF7148試験において、本薬注射剤0.5 mgを単回静脈内投与したとき、軽度から中等度腎機能障害患者（40≤CL_{cr}≤70 mL/min）及び高度腎機能障害患者（CL_{cr}<30 mL/min）の血清中イバンドロン酸のAUC_{0-∞}は、腎機能正常者（CL_{cr}>90 mL/min）と比べて約1.6倍及び約3倍増加した（表7）。また、同試験において、本剤10 mgを21日間反復経口投与したとき、高度腎機能障害患者（CL_{cr}<30 mL/min）の経口投与21日目の血清中イバンドロン酸のAUC_{0-∞}は、腎機能正常者と比べて約2.4倍増加した（表8）。本薬は腎臓を介して尿中に排泄されるため、本薬の曝露量に及ぼす腎機能の影響の程度は投与経路に関係なく本薬注射剤と同様と考えられることから、日本人の軽度、中等度及び高度腎機能障害患者に本剤100 mgを経口投与したときの曝露量の増大の程度も本薬注射剤1 mg静脈内投与時と同程度と考えられる。

C_{max}について、日本人の高度腎機能障害患者に本剤100 mgを1ヵ月に1回経口投与したときの血清中イバンドロン酸のC_{max}を、国内第II相試験（JP18499試験）における日本人閉経後骨粗鬆症患者の薬物動態パラメータを用いて推定した結果³⁰、初回及び10回目投与時の血清中イバンドロン酸のC_{max}はいずれも101 ng/mLと推定された。一方、高度腎機能障害患者に本薬注射剤1 mgを1ヵ月に1回静脈内ボラス投与したときの血清中イバンドロン酸のC_{max}を、国内外の第I相試験³¹の薬物動態パラメータを用いた母集団薬物動態解析³²における薬物動態パラメータを用いて推定し

²⁹ MF9853試験：日本人閉経後骨減少女性を対象に、プラセボ、本薬注射剤0.25 mg、0.5 mg、1 mg又は2 mgを13週間間隔で2回投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するプラセボ対照無作為化単盲検比較試験

³⁰ 分布容積及びクリアランスに影響する因子として、CL_{cr}を組み込んだ1次吸収過程を含む線形3-コンパートメントモデルを用いて、高度腎機能障害患者のCL_{cr}を15 mL/minと設定して推定された。

³¹ 本薬注射剤の第I相試験5試験（日本人健康成人男性対象の単回投与試験（MF9850試験）、日本人健康成人男性対象の反復投与試験（MF9852試験）、日本人閉経後骨減少女性対象の反復投与試験（MF9853試験）、外国人健康成人男性対象の単回投与試験（MF7144試験）、外国人閉経後女性対象の絶対バイオアベイラビリティ検討試験（MF7159試験））

³² 分布容積及びクリアランスに対する年齢、体重、CL_{cr}、民族（日本人及び白人）、病態（健康成人及び骨減少者）及び性別の影響が検討され、病態、体重、性別及びCL_{cr}が共変量とされた（Pillai G, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006; 44 (12) : 655-67）。

た結果、初回及び10回目投与時の $C_{5\text{ min}}$ は、252 及び 257 ng/mL と推定された。腎機能正常者に本剤 100 mg を経口投与した時の C_{max} (47.2 ± 27.4 ng/mL) は、本薬注射剤 1 mg を静脈内投与したときの $C_{5\text{ min}}$ (186 ± 36.2 ng/mL) より低値であるため、高度腎機能障害患者に本剤 100 mg を投与したときの C_{max} は、高度腎機能障害患者に本薬注射剤 1 mg を静脈内ボラス投与したときの推定 $C_{5\text{ min}}$ (252 及び 257 ng/mL) を下回ると推定される。中等度までの腎機能障害を有する外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外 BA20341 試験³³において、本薬注射剤 3 mg を3 ヶ月に1回静脈内投与したときの初回及び4回目投与時の $C_{5\text{ min}}$ (平均値 \pm 標準偏差) は、 363 ± 79.9 及び 446 ± 148 ng/mL であり、日本人の高度腎機能障害患者に本剤 100 mg を1 ヶ月に1回経口投与したときの推定 C_{max} (101 ng/mL) を上回ると推定された。なお、BA20341 試験において安全性に特段の問題は認められなかった。

AUC について、同様に日本人の高度腎機能障害患者に本剤 100 mg を1 ヶ月に1回経口投与したときの血清中イバンドロン酸の $AUC_{0-\infty}$ を、初回投与時の血清中イバンドロン酸濃度の推定値を用いてノンコンパートメントモデル解析を行い算出した結果、 317 ng \cdot h/mL と推定された。イバンドロン酸の $t_{1/2}$ は、腎機能正常者で 21.5 時間 (JP18499 試験)、 CL_{cr} が 30 mL/min 未満の高度腎機能障害患者で 80.1 時間 (MF7148 試験) であり、1 ヶ月の投与間隔で反復投与した場合、本薬が血中に蓄積することはないと考える。また、高度腎機能障害患者に本薬注射剤 1 mg を1 ヶ月に1回静脈内ボラス投与したときの血清中イバンドロン酸の $AUC_{0-\infty}$ を、腎機能障害患者における薬物動態試験 (MF7148 試験) 及び日本人閉経後女性を対象とした第 I 相試験 (MF9853 試験) における CL_{cr} 及び総クリアランス (CL_{tot}) の関係から推定した結果³⁴、高度腎機能障害患者に本薬注射剤 1 mg を静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は 391.1 ng \cdot h/mL と推定された。腎機能正常者に本剤 100 mg を経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (288 ng/mL) は、本薬注射剤 1 mg を静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (240 ng/mL) と同程度であることから、本剤 100 mg を高度腎機能障害患者に経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は $317 \sim 391.1$ ng/mL の範囲内であると想定される。MF9853 試験において、本薬注射剤 2 mg を静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は、 540.7 ± 95.9 ng \cdot h/mL であり、日本人の高度腎機能障害患者に本剤 100 mg を経口投与したときの推定 $AUC_{0-\infty}$ ($317 \sim 391.1$ ng \cdot h/mL) を上回ると推定された。なお、MF9853 試験において、本薬注射剤 2 mg を静脈内投与したときの安全性に特段の問題は認められなかった。

したがって、本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) の観点から、日本人の高度腎機能障害患者に本薬 100 mg を1 ヶ月に1回経口投与したときに、安全性に懸念が生じる可能性は低いと考える。

以上より、腎機能の程度に応じた本剤の用量調整は必要ないと考えるが、高度腎機能障害患者への投与については使用経験がないため、本薬注射剤と同様に、添付文書案において慎重投与とする旨の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。日本人の軽度、中等度及び高度腎機能障害患者に本剤 100 mg を経口投与したときの薬物動態を検討した臨床試験は実施されておらず、推定値による考察ではあるが、腎機能の低下に伴って認められる曝露量の上昇の程度は、国内外で骨粗鬆症患者に本薬注射剤又は本剤を投与したときの曝露量を下回っており、薬物動態の観点から、本薬注射剤と同様に腎機能の

³³ BA20341 試験：腎疾患リスクを有する閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本薬注射剤 3 mg を3 ヶ月に1回静脈内ボラス投与 (15~30 秒間) 若しくは点滴静脈内投与 (15 分間) 又はアレンドロン酸 70 mg を1 週間に1回経口にて9 ヶ月間投与した第 IV 相実薬対照無作為化非盲検比較試験

³⁴ AUC_{inf} の推定値は投与量を CL_{tot} で除して算出された。高度腎機能障害患者の CL_{cr} を 15 mL/min と設定して推定された。

程度に応じた本剤の用量調節は不要であるとする申請者の回答を了承する。なお、腎機能障害患者における安全性については、次項で引き続き検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (7) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験 (JP16980 試験)、国内第 II 相試験 (JP18499 試験) 及び国内第 III 相試験 (JA28382 試験) の成績が提出された。参考資料として、本薬注射剤を用いた国内第 I 相試験 1 試験 (MF9853 試験)、国内第 II/III 相試験 1 試験 (JA19761 試験)、本剤を用いた海外第 I 相試験 4 試験 (SB743830/003、MF7187、MF7122 及び MF7148 試験)、海外第 I/II 相試験 1 試験 (BP16331 試験)、海外第 III 相試験 2 試験 (BM16549 及び MA17903 試験) の計 9 試験の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : JP16980 試験< 年 月~ 月 >)

日本人閉経後健康成人女性を対象とした第 I 相試験 (JP16980 試験) の成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : JP18499 試験< 年 月~ 年 月 >)

日本人原発性骨粗鬆症患者³⁵ (目標症例数 125 例、各群 25 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20 mg、50 mg、100 mg 又は 150 mg を 1 ヶ月に 1 回 4 ヶ月間経口投与とされた。6 時間以上絶食後に、十分量 (180 mL 以上) の水とともに服薬し、服薬後 60 分は、水以外の飲食並びにサプリメント及び他の薬剤の経口摂取を避けることとされた。また、服薬後 60 分程度はベッド等で就眠又は横にならないこととされた。なお、投与期間を通じて、基礎治療薬 (新カルシチュウ D₃) を 1 日 1 回 1 錠 (カルシウム 305 mg、天然型ビタミン D₃ 200 IU 含有) 経口投与とされた。

割付け後治験薬が投与されなかった 3 例を除く 134 例 (プラセボ群 28 例、本剤 20 mg 群 27 例、50 mg 群 27 例、100 mg 群 26 例、150 mg 群 26 例³⁶) が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与後に有効性の観察が行われなかった 2 例 (本剤 150 mg 群) を除く 132 例 (プラセボ群 28 例、本剤 20 mg 群 27 例、50 mg 群 27 例、100 mg 群 26 例、150 mg 群 24 例) が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下「FAS」) とされ、FAS のうち 5 例 (治験薬投与が 2 回以下又は 3 回目投与以降の尿中補正 CTX の観察が行われなかった 4 例 (プラセボ群 2 例、本剤 50 mg 群 2 例)、脊椎圧迫骨折及び基礎治療薬の服薬不良 1 例 (本剤 100 mg 群)) を除く 127 例 (プラセボ群 26 例、本剤 20 mg 群 27 例、50 mg 群 25 例、100 mg 群 25 例、150 mg 群 24 例) が治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set、以下、「PPS」) とされ、PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 7 例で、その内訳はプラセボ群 3 例 (治療拒否/協力を得られず/同意の撤回 2 例、有害事象 1 例)、

³⁵ 主な選択基準：55 歳以上の男女 (女性の場合、閉経後 5 年以上を経過した患者。) で、スクリーニング時に二重エネルギー X 線吸収測定 (DXA) 法により測定した腰椎 (L2-L4) 骨密度の施設解析値が若年成人平均値 (YAM) の -2.5SD 以下の患者。男性の場合は大腿骨近位部の骨密度解析値が 0.672 g/cm² 以下でも組入れ可とされた。

³⁶ 男性は、本剤 150 mg 群に 1 例組み入れられた。

本剤 50 mg 群 2 例（治療拒否/協力を得られず/同意の撤回、有害事象、各 1 例）及び 150 mg 群 2 例（治療拒否/協力を得られず/同意の撤回 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である PPS におけるベースライン（投与開始時）から投与 4 ヶ月後の尿中補正 CTX の変化率は表 9、副次評価項目である PPS におけるベースラインから投与 4 ヶ月後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率は表 10 のとおりであった。

表 9 投与 4 ヶ月後の尿中補正 CTX の変化率（JP18499 試験：PPS）

投与群	プラセボ群	20 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	150 mg 群
ベースライン ($\mu\text{g}/\text{mmol CR}$)	372.2 \pm 227.3 (n=26)	366.0 \pm 148.1 (n=27)	359.2 \pm 154.5 (n=25)	362.2 \pm 176.8 (n=25)	358.9 \pm 140.2 (n=24)
投与 4 ヶ月後 ($\mu\text{g}/\text{mmol CR}$)	288.1 \pm 201.3 (n=25)	253.3 \pm 151.2 (n=27)	205.0 \pm 119.6 (n=24)	112.9 \pm 84.8 (n=24)	78.0 \pm 63.8 (n=24)
ベースラインからの 変化率 (%)	-22.34 \pm 27.75 (n=25)	-25.38 \pm 43.90 (n=27)	-41.44 \pm 34.35 (n=24)	-67.81 \pm 19.54 (n=24)	-78.25 \pm 12.80 (n=24)

平均値 \pm 標準偏差、欠測値の補完はされなかった。

表 10 投与 4 ヶ月後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率（JP18499 試験：PPS）

投与群	プラセボ群	20 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	150 mg 群
ベースライン (g/cm^2)	0.6702 \pm 0.0432 (n=26)	0.6575 \pm 0.0666 (n=27)	0.6531 \pm 0.0609 (n=25)	0.6441 \pm 0.0793 (n=25)	0.6526 \pm 0.0532 (n=24)
投与 4 ヶ月後 (g/cm^2)	0.6734 \pm 0.0435 (n=25)	0.6628 \pm 0.0706 (n=26)	0.6738 \pm 0.0689 (n=25)	0.6696 \pm 0.0806 (n=25)	0.6727 \pm 0.0651 (n=23)
ベースラインから の変化率 (%)	0.71 \pm 2.57 (n=25)	1.39 \pm 2.52 (n=26)	3.10 \pm 2.75 (n=25)	4.00 \pm 2.33 (n=25)	3.18 \pm 3.03 (n=23)

平均値 \pm 標準偏差、欠測値の補完はされなかった。

その他の副次評価項目である血清中 CTX 及び尿中補正 NTX の変化率は、表 11 のとおりであった。

表 11 投与 4 ヶ月後の血清中 CTX 及び尿中補正 NTX の変化率（JP18499 試験：PPS）

	プラセボ群 (n=26)	20 mg 群 (n=27)	50 mg 群 (n=25)	100 mg 群 (n=25)	150 mg 群 (n=24)
血清中 CTX	-29.65 \pm 20.99 (n=25)	-34.91 \pm 20.56 (n=27)	-44.58 \pm 30.01 (n=24)	-77.59 \pm 11.69 (n=25)	-83.50 \pm 11.46 (n=24)
尿中補正 NTX	-15.12 \pm 43.06 (n=25)	-14.59 \pm 37.80 (n=27)	-38.04 \pm 43.69 (n=24)	-51.18 \pm 24.61 (n=25)	-54.40 \pm 25.21 (n=24)

単位：%、平均値 \pm 標準偏差、欠測値の補完はされなかった。

安全性について、いずれかの投与群で 10%以上に発現が認められた有害事象及びその副作用は、表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの投与群で 10%以上に発現が認められた有害事象及びその副作用 (JP18499 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=28)		20 mg 群 (n=27)		50 mg 群 (n=27)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	82.1 (23)	28.6 (8)	70.4 (19)	22.2 (6)	59.3 (16)	22.2 (6)
下痢	10.7 (3)	7.1 (2)	7.4 (2)	7.4 (2)	7.4 (2)	7.4 (2)
腹部不快感	3.6 (1)	3.6 (1)	3.7 (1)	0.0 (0)	11.1 (3)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	28.6 (8)	0.0 (0)	22.2 (6)	0.0 (0)	14.8 (4)	0.0 (0)
頭痛	7.1 (2)	0.0 (0)	3.7 (1)	3.7 (1)	7.4 (2)	3.7 (1)
嘔吐	3.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
発熱	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
血中フィブリノゲン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (1)	3.7 (1)
背部痛	10.7 (3)	3.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.1 (3)	0.0 (0)
関節痛	7.1 (2)	3.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
倦怠感	3.6 (1)	0.0 (0)	7.4 (2)	0.0 (0)	3.7 (1)	0.0 (0)
C-反応性蛋白増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.4 (2)	7.4 (2)
接触性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
事象名	100 mg 群 (n=26)		150 mg 群 (n=26)			
	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
すべての事象	88.5 (23)	34.6 (9)	84.6 (22)	69.2 (18)		
下痢	15.4 (4)	11.5 (3)	30.8 (8)	26.9 (7)		
腹部不快感	7.7 (2)	3.8 (1)	3.8 (1)	3.8 (1)		
鼻咽頭炎	30.8 (8)	0.0 (0)	19.2 (5)	3.8 (1)		
頭痛	7.7 (2)	0.0 (0)	19.2 (5)	19.2 (5)		
嘔吐	0.0 (0)	0.0 (0)	15.4 (4)	11.5 (3)		
発熱	0.0 (0)	0.0 (0)	15.4 (4)	11.5 (3)		
血中フィブリノゲン増加	15.4 (4)	11.5 (3)	15.4 (4)	11.5 (3)		
背部痛	15.4 (4)	7.7 (2)	11.5 (3)	3.8 (1)		
関節痛	3.8 (1)	3.8 (1)	11.5 (3)	3.8 (1)		
倦怠感	3.8 (1)	3.8 (1)	11.5 (3)	11.5 (3)		
C-反応性蛋白増加	11.5 (3)	7.7 (2)	11.5 (3)	7.7 (2)		
接触性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	11.5 (3)	0.0 (0)		

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.15.1)

死亡例は、プラセボ群に 1 例 (間質性肺疾患) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群に 2 例 (単径ヘルニア/卵巣癌、肝障害) 及び本剤 20 mg 群に 1 例 (眼瞼下垂) 認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 1 例 (肝障害) 及び本剤 50 mg 群に 1 例 (十二指腸潰瘍) 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。

臨床検査値について、C-反応性蛋白 (以下、「CRP」) 及びフィブリノゲンは、本剤 20 mg 群を除き初回投与 8 日後に用量依存的に上昇したが、投与 1 ヶ月後にはベースラインまで回復する傾向が認められた。フィブリノゲンは投与 3 ヶ月後 (4 回目投与時) にも同様の傾向が認められ、CRP では本剤 150 mg 群においてのみ上昇が認められた。血清カルシウム値及び血清リン値は初回投与 8 日目に用量依存的に低下し、投与 1 ヶ月後にはベースラインまで回復する傾向が認められた。投与 3 ヶ月後 (4 回目投与時) にも同様の傾向が認められたが、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

(3) 国内第 III 相試験 (5.3.5.1-2 : JA28382 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人原発性骨粗鬆症患者³⁷（目標症例数 396 例、各群 198 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、本薬注射剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ダブルダミー法により本剤 100 mg を 1 ヶ月に 1 回経口投与又は本薬注射剤 1 mg を 1 ヶ月に 1 回静脈内ボラス投与とされた。投与期間は 12 ヶ月とされた。経口投与時には、起床後絶食下で十分量（約 180 mL）の水とともに服薬し、服薬後 60 分は、水以外の飲食並びにサプリメント及び他の薬剤の経口摂取を避けることとされた。また、服薬後 60 分程度はベッド等で就眠又は横にならないこととされた。なお、投与期間を通じて、基礎治療薬（新カルシチュウ D₃）を 1 日 1 回 2 錠（カルシウム 610 mg、天然型ビタミン D₃ 400 IU 含有）経口投与とされた。

割付け後治験薬が投与されなかった 14 例を除く 408 例（本剤 100 mg 群 205 例、本薬注射剤 1 mg 群 203 例³⁸）全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与後に有効性の観察が行われなかった 1 例（本剤 100 mg 群）を除く 407 例（本剤 100 mg 群 204 例、本薬注射剤 1 mg 群 203 例）が FAS とされ、FAS のうち 35 例³⁹（腰椎（L2-L4）骨密度評価不能 34 例（本剤 100 mg 群 21 例、本薬注射剤 1 mg 群 13 例）、早期中止 30 例（本剤 100 mg 群 18 例、本薬注射剤 1 mg 群 12 例）、治験薬の投与率が 75%未満 6 例（本剤 100 mg 群 3 例、本薬注射剤 1 mg 群 3 例）、併用禁止薬使用 3 例（本剤 100 mg 群 2 例、本薬注射剤 1 mg 群 1 例）、選択除外基準違反 1 例（本剤 100 mg 群））を除く 372 例（本剤 100 mg 群 183 例、本薬注射剤 1 mg 群 189 例）が PPS とされ、PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 47 例で、その内訳は本剤 100 mg 群 28 例（治療拒否/協力を得られず 14 例、その他 6 例、有害事象 4 例、選択除外基準違反 2 例、同意撤回 2 例）及び本薬注射剤 1 mg 群 19 例（治療拒否/協力を得られず 9 例、その他 4 例、有害事象 4 例、選択除外基準違反 1 例、同意撤回 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である PPS におけるベースライン（投与開始時）から投与 12 ヶ月後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率は、表 13 のとおりであった。本剤 100 mg 群と本薬注射剤 1 mg 群の変化率の差とその 95%信頼区間は、-0.228 [-0.967, 0.510] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値（-1.6%⁴⁰）を上回っていたことから、本剤 100 mg 群の本薬注射剤 1 mg 群に対する非劣性が示された。

なお、FAS におけるベースラインから投与 12 ヶ月後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率（最小二乗平均±標準誤差）は、本剤 100 mg 群で 5.075±0.258 %、本薬注射剤 1 mg 群で 5.367±0.260 %、変化率の差とその 95%信頼区間は-0.292 [-1.014, 0.431] %であった。

³⁷ 主な選択基準：55 歳以上の男女（女性の場合、閉経後 5 年以上経過した患者。なお、閉経時期の特定が困難な患者（閉経前子宮摘除例等）では 60 歳以上であれば組入れ可とされた。）で、以下のいずれかの基準を満たす原発性骨粗鬆症患者。

- 1) 腰椎（L2-L4）の骨密度が、若年成人平均値（YAM）の 70%未満の患者。
- 2) 腰椎（L2-L4）の骨密度が YAM の 80%未満でかつ脆弱性骨折の既往を有する患者。
- 3) 大腿骨近位部の骨密度が YAM の 70%未満の男性患者。

³⁸ 男性は、本剤 100 mg 群に 7 例、本薬注射剤 1 mg 群に 4 例組み入れられた。

³⁹ FAS から除外された被験者の除外理由に重複があったため、FAS から除外された被験者数は本剤 100 mg 群 21 例、本薬注射剤 1 mg 群 14 例であった。

⁴⁰ 対照薬である本薬注射剤 1 mg の国内第 II/III 相試験（JA19761 試験）における PPS のうち、JA28382 試験の選択基準を考慮して調整を行った対象集団（Modified PPS）において、本薬注射剤 1 mg 群の投与 12 ヶ月後の腰椎（L2-L4）骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、5.53±4.46%であった。また、プラセボ群における投与 12 ヶ月後の腰椎（L2-L4）の骨密度のベースラインからの変化率を、類薬であるミノドロネ酸水和物の後期第 II 相試験（36 週間）の最終評価時における変化率を参考に 0.72%と推測した。対照群の腰椎（L2-L4）の骨密度変化率のプラセボ群との差を 4.81%と推定し、この差の 1/3 以下の値である 1.6%を非劣性限界値として設定した。

表 13 投与 12 ヶ月後の腰椎 (L2-L4) 骨密度の変化率 (JA28382 試験 : PPS)

	本剤 100 mg 群 (n=183)	本薬注射剤 1 mg 群 (n=189)
ベースライン (g/cm ²)	0.6432 (0.0693)	0.6373 (0.0708)
投与 12 ヶ月後 (g/cm ²)	0.6760 (0.0697)	0.6708 (0.0743)
ベースラインからの変化率 (%) ^{a)}	5.168±0.267	5.396±0.263
変化率の群間差 ^{a)}	-0.228 [-0.967, 0.510]	—

平均値 (標準偏差)、最小二乗平均±標準誤差、最小二乗平均 [95%信頼区間]、Last Observation Carried Forward (LOCF)

a) 投与群を主効果とし、ベースラインの腰椎 (L2-L4) 骨密度、ベースラインの血清 I 型プロコラーゲン N-プロペプチド (PINP) 値 (自然対数変換値) 及びベースラインの腰椎 (L2-L4) 骨密度とビスホスホネート系薬剤による前治療の有無とビスホスホネート系薬剤以外の前治療の有無の交互作用を共変量とした共分散分析

腰椎 (L2-L4) 骨密度並びに副次評価項目である大腿骨近位部、大腿骨頸部及び大腿骨転子部の骨密度のベースラインからの変化率の推移は、表 14 のとおりであった。

表 14 骨密度のベースラインからの変化率の推移 (JA28382 試験 : PPS)

評価部位	評価時期	本剤 100 mg 群 (n=183)	本薬注射剤 1 mg 群 (n=189)
腰椎 (L2-L4)	4 ヶ月後	3.32±3.53 (n=183)	3.30±3.46 (n=189)
	6 ヶ月後	3.86±3.49 (n=183)	3.95±3.72 (n=189)
	12 ヶ月後	5.22±3.94 (n=183)	5.34±3.92 (n=189)
大腿骨近位部	4 ヶ月後	1.54±2.48 (n=180)	1.86±2.43 (n=188)
	6 ヶ月後	1.87±2.82 (n=181)	2.19±3.00 (n=189)
	12 ヶ月後	2.41±3.16 (n=181)	2.76±3.00 (n=189)
大腿骨頸部	4 ヶ月後	1.95±4.54 (n=180)	2.00±3.56 (n=188)
	6 ヶ月後	1.88±3.99 (n=181)	2.17±3.89 (n=189)
	12 ヶ月後	2.58±4.83 (n=181)	2.64±4.06 (n=189)
大腿骨転子部	4 ヶ月後	1.94±3.83 (n=180)	2.31±3.75 (n=188)
	6 ヶ月後	1.90±4.22 (n=181)	2.37±4.22 (n=189)
	12 ヶ月後	2.96±4.29 (n=181)	3.36±4.24 (n=189)

単位 : %、平均値±標準偏差、LOCF

副次評価項目である骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移は、図 1 のとおりであった。

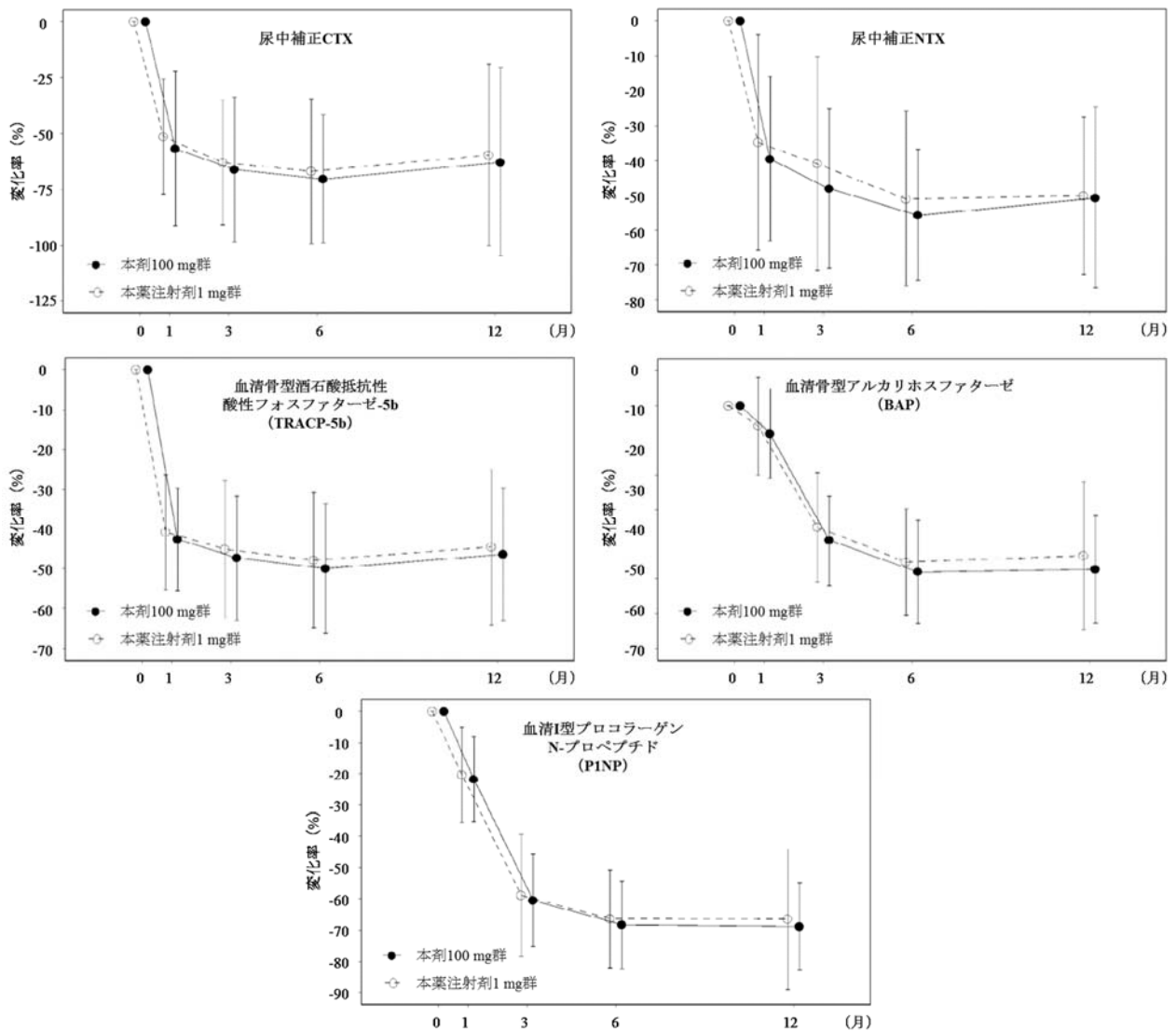


図1 ベースラインから投与12ヵ月後までの骨代謝マーカーの変化率の推移 (JA28382試験: PPS)
(平均値±標準偏差、LOCF)

副次評価項目とされた骨折の発生割合は、本剤100 mg群及び本薬注射剤1 mg群における非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）では、1.1% (2/183例) 及び0.5% (1/189例)、非外傷性非椎体骨折では1.1% (2/183例) 及び2.6% (5/189例)、骨粗鬆症性非椎体骨折では1.1% (2/183例) 及び2.1% (4/189例) であった。

安全性について、いずれかの投与群で3%以上に発現が認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表15のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で3%以上に発現が認められた有害事象及びその副作用の発現状況
(JA28382 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤 100 mg 群(n=205)		本薬注射剤 1 mg 群 (n=203)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	85.4 (175)	22.9 (47)	87.2 (177)	18.7 (38)
鼻咽頭炎	23.4 (48)	0.0 (0)	30.5 (62)	0.0 (0)
背部痛	10.7 (22)	4.9 (10)	11.8 (24)	4.9 (10)
挫傷	8.3 (17)	0.0 (0)	6.4 (13)	0.0 (0)
関節痛	3.9 (8)	2.9 (6)	4.9 (10)	3.0 (6)
変形性関節症	5.9 (12)	0.0 (0)	2.0 (4)	0.0 (0)
胃腸炎	4.4 (9)	0.5 (1)	3.0 (6)	0.0 (0)
便秘	3.9 (8)	0.5 (1)	3.9 (8)	0.5 (1)
筋肉痛	2.0 (4)	0.5 (1)	5.4 (11)	2.0 (4)
頭痛	4.4 (9)	1.0 (2)	2.5 (5)	0.0 (0)
高血圧	3.9 (8)	0.5 (1)	2.5 (5)	0.5 (1)
歯周炎	3.9 (8)	0.0 (0)	2.5 (5)	0.0 (0)
膀胱炎	3.4 (7)	0.0 (0)	3.0 (6)	0.0 (0)
開放創	2.0 (4)	0.0 (0)	3.0 (6)	0.0 (0)
上腹部痛	3.4 (7)	0.5 (1)	1.5 (3)	1.5 (3)
齲歯	3.4 (7)	0.0 (0)	1.5 (3)	0.0 (0)
倦怠感	3.4 (7)	2.4 (5)	1.0 (2)	1.0 (2)
関節周囲炎	1.0 (2)	0.0 (0)	3.0 (6)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver. 15.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 100 mg 群に 9 例（肺炎 2 例、感染性腸炎/不整脈、胃癌、白内障、子宮ポリープ、狭心症、半月板障害/腎盂腎炎、卵巣新生物、各 1 例）、本薬注射剤 1 mg 群に 6 例（皮質白内障、白内障、虚血性大腸炎、熱中症、胃食道逆流性疾患、橈骨骨折）認められ、このうち本剤 100 mg 群の 1 例（半月板障害/腎盂腎炎）は副作用と判断されたが、いずれの事象も軽快が確認された。投与中止に至った有害事象は、本剤 100 mg 群に 4 例（急性期反応、尿管結石/腎盂腎炎、そう痒症、薬疹）、本薬注射剤 1 mg 群に 4 例（急性期反応 2 例、肺炎、上腹部痛、各 1 例）認められ、本薬注射剤 1 mg 群の 1 例（肺炎）を除き副作用と判断されたが、本剤 100 mg 群の 1 例（尿管結石）を除き回復又は軽快が確認された。

臨床検査値について、血清カルシウム値（補正值）、血清リン値、血清クレアチニン値及び血清尿素窒素値について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。ビスホスホネート系薬剤は、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することで骨代謝を改善する薬剤である。ビスホスホネート系薬剤の経口剤は起床後最初の飲食前に服用し、服用後は一定時間絶食し横にならず上体を起こしていることが必須であるため、この服薬方法の制約により患者の負担が大きく、治療継続率が低下する要因の一つとなっており、服薬率が低い症例では骨折抑制効果の低下が報告されている⁴¹。ビスホスホネート系薬剤の経口剤は、連日投与、週 1 回、月 1 回又は 4 週間に 1 回投与製剤が既に本邦において承認されており、本剤は患者の利便性を考慮して 1 ヶ月に 1 回経口投与が可能なビスホスホネート系薬剤として開発された。なお、本剤と同一有効成分及び投与頻度である本薬注射剤が既に承認されているが、注射に対

⁴¹ Gallagher AM, et al., *J Bone Miner Res*, 2008; 23(10): 1569-75、Blouin J, et al., *Br J Clin Pharmacol*, 2008; 66: 117-27、Adachi J, et al., *BMC Musculoskelet Disord*, 2007; 8: 97

する抵抗感等の理由で本薬注射剤を使用できない患者に対しても投与可能であることから、個々の患者に合わせた投与経路の選択が可能となる。

機構は、本剤の有効性は示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能（「(3) 安全性について」の項を参照）と考える。したがって、安全性に係る注意喚起（「(3) 安全性について」の項を参照）、製造販売後調査における情報収集（「(7) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）及び適正使用に係る方策（「(4) 適正使用に係る方策について」の項を参照）が適切になされることを前提とすれば、本剤は骨粗鬆症治療の選択肢の一つになり得ると判断した。

(2) 有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（JA28382 試験）におけるベースラインから投与 12 ヶ月後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率（最小二乗平均±標準誤差）は、本剤 100 mg 群 $5.168 \pm 0.267\%$ 、本薬注射剤 1 mg 群 $5.396 \pm 0.263\%$ であり、本剤 100 mg 群の本薬注射剤 1 mg 群に対する非劣性が示された。本薬注射剤の製造販売承認申請時において評価された国内第 II/III 相試験（JA19761 試験⁴²）では、原発性骨粗鬆症患者を対象に非外傷性椎体骨折発生頻度（既存骨折の増悪を含む）を検討した結果、リセドロン酸ナトリウム水和物 2.5 mg の連日経口投与に対する本薬注射剤 1 mg/月群の非劣性が検証された¹³。また、本薬注射剤 1 mg/月群のベースラインからの腰椎（L2-L4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、投与 12 ヶ月後では $6.51 \pm 5.74\%$ であった。なお、JA19761 試験においては脆弱性骨折を有する患者が対象とされたため、PPS のうち腰椎（L2-L4）に骨折の既往を有する被験者を除外する等の調整を行った対象集団（Modified PPS）⁴³における腰椎（L2-L4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、投与 12 ヶ月後では $5.53 \pm 4.46\%$ であった。JA28382 試験における投与 12 ヶ月後の非外傷性椎体骨折発生割合（既存骨折の増悪を含む）は、本剤 100 mg 群で 1.1%（2/183 例）、本薬注射剤 1 mg 群で 0.5%（1/189 例）と大きな違いはなかった。以上より、本剤の 1 ヶ月に 1 回経口投与により、本薬注射剤と同程度の骨折抑制効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。JA28382 試験では腰椎（L2-L4）骨密度変化率について本剤 100 mg 群の本薬注射剤 1 mg 群に対する非劣性が検証されていること、JA19761 試験では非外傷性椎体骨折発生頻度（既存骨折の増悪を含む）についてリセドロン酸群に対する本薬注射剤 1 mg/月群の非劣性が検証されていること等から、本剤 100 mg の 1 ヶ月に 1 回投与製剤では本薬注射剤 1 mg（1 ヶ月に 1 回投与）と同程度の骨折抑制効果が期待できるとする申請者の考えに大きな問題はない。したがって、本剤 100 mg の 1 ヶ月に 1 回経口投与製剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考える。なお、本剤経口投与における骨折への影響については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

(3) 安全性について

⁴² JA19761 試験：日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に、本薬注射剤 0.5 mg/月又は 1 mg/月の静脈内投与による有効性、安全性及び用量反応性を検討する、リセドロン酸ナトリウム水和物 2.5 mg/日の経口投与を対照とした実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

⁴³ PPS のうち、腰椎（L2-L4）に既存椎体骨折を認めず投与 12 ヶ月後まで腰椎（L2-L4）骨密度評価が可能な被験者で、腰椎（L2-L4）骨密度のベースラインからの変化率が 30%未満かつ JA28382 試験と同様に Hologic 社製の測定機器を使用して骨密度測定を実施している被験者

機構は、国内第 III 相試験（JA28382 試験）における有害事象及び副作用の発現状況（表 15）等から、適切な注意喚起及び情報提供がなされることを前提とすれば本剤の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討した。

1) 上部消化管障害、食道癌

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相試験（JP18499 試験）における上部消化管障害に関連する事象⁴⁴について、有害事象の発現割合は、プラセボ、本剤 20 mg、50 mg、100 mg 及び 150 mg 群で 14.3%（4/28 例）、11.1%（3/27 例）、29.6%（8/27 例）、26.9%（7/26 例）及び 23.1%（6/26 例）、副作用の発現割合は、7.1%（2/28 例）、3.7%（1/27 例）、11.1%（3/27 例）、11.5%（3/26 例）及び 19.2%（5/26 例）であった。本剤 50 mg 以上の群においてプラセボ群と比較して有害事象及び副作用の発現割合が高かった。重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 50 mg 群に 1 例（十二指腸潰瘍）認められたが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、重症度は、本剤 50 mg 群の 1 例に認められた嘔吐（中等度）以外はすべて軽度であった。国内第 III 相試験（JA28382 試験）について、上部消化管障害に関連する有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群及び本薬注射剤 1 mg 群で 12.2%（25/205 例）及び 9.9%（20/203 例）、副作用の発現割合は 2.4%（5/205 例）及び 3.0%（6/203 例）であり、投与群間で違いは認められなかった。重篤な有害事象は、本薬注射剤 1 mg 群の 1 例（胃食道逆流性疾患）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、治験期間中に回復した。投与中止に至った有害事象は、本薬注射剤 1 mg 群に 1 例（上腹部痛）認められ、副作用と判断されたが、治験期間中に回復した。重症度は、本剤 100 mg 群の 1 例に認められた胃腸障害（中等度）及び本薬注射剤 1 mg 群の 1 例に認められた胃食道逆流性疾患（中等度）以外はすべて軽度であった。

食道刺激症状に関連する有害事象⁴⁵について、JP18499 試験では認められなかった。JA28382 試験における有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群及び本薬注射剤 1 mg 群で 1.0%（2/205 例）及び 2.5%（5/203 例）であり、本剤 100 mg 群で本薬注射剤 1 mg 群と比較して発現割合が高い傾向は認められなかった。これらの有害事象はすべて胃食道逆流性疾患であり、本剤 100 mg 群の 1 例が副作用と判断された。重篤な有害事象は本薬注射剤 1 mg 群の 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、治験期間中に回復した。投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の事象は認められなかった。

食道癌⁴⁶について、JP18499 試験及び JA28382 試験では認められなかった。製造販売後データについて、本薬注射剤の国内における安全性定期報告（2013 年 8 月 29 日～2014 年 12 月 24 日）において、食道癌は報告されなかった。Roche 社の安全性データベース⁴⁷（1996 年 6 月 25 日～2014 年 6 月 24 日）において、食道癌が 9 例 9 件（食道癌 5 件、食道腺癌 2 件、食道扁平上皮癌 1 件、遠隔転移を伴う食道癌 1 件）報告され、詳細不明の 1 件（食道癌）を除く 8 件のうち 5 件については本薬以外の寄与因子が認められなかった。なお、投与経路別の内訳は、本薬注射剤 2 件、本剤 4 件、

⁴⁴ MedDRA の基本語（PT）：腹部不快感、悪心、胃食道逆流性疾患、胃ポリープ、上腹部痛、胃腸障害、嘔吐、胃潰瘍、胃炎、胃腸の炎症、萎縮性胃炎、腹痛、胃十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍、消化不良

⁴⁵ MedDRA の基本語（PT）：バレット食道、食道熱傷、嚥下障害、びらん性食道炎、胃食道逆流性疾患、胃食道括約筋機能不全、胃食道炎、壊死性食道炎、嚥下痛、食道アカラシア、食道不快感、食道食物嵌入、食道出血、食道刺激症状、食道粘膜紅斑、食道閉塞症、食道浮腫、食道痛、食道穿孔、食道痙攣、食道狭窄、食道潰瘍、食道潰瘍出血、穿孔性食道潰瘍、食道炎、出血性食道炎、潰瘍性食道炎

⁴⁶ MedDRA の高位用語（HLT）：悪性食道新生物

⁴⁷ 本剤及び本薬注射剤を投与された骨粗鬆症患者

投与経路不明 2 件であった。集計期間中に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約 〇 万人と推定され、発現頻度は約 0.24/100 万例と推定された。

以上より、本剤の上部消化管障害及び食道癌のリスクは低いと考えるが、製造販売後においても継続的に情報収集する予定である。

機構は、上部消化管障害及び食道刺激症状に関して、現時点で本薬注射剤と比較して特段の問題は認められていないが、ビスホスホネート系経口投与製剤で注意喚起されている食道刺激による上部消化管への影響について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 急性期反応

申請者は、以下のように説明している。急性期反応 (Acute phase reaction、以下、「APR」) 様症状⁴⁸について、国内第 II 相試験 (JP18499 試験) における有害事象の発現割合及び発現件数は、プラセボ、本剤 20 mg、50 mg、100 mg 及び 150 mg 群で、それぞれ 3.6% (1/28 例) 1 件、7.4% (2/27 例) 2 件、7.4% (2/27 例) 5 件、11.5% (3/26 例) 5 件及び 53.8% (14/26 例) 23 件、副作用の発現割合及び発現件数は、3.6% (1/28 例) 1 件、7.4% (2/27 例) 2 件、7.4% (2/27 例) 5 件、11.5% (3/26 例) 5 件及び 50.0% (13/26 例) 22 件であった。APR 様症状の有害事象及び副作用の発現割合は本剤 150 mg 群で高かった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。多くの APR 様症状は軽度であり、重症度が中等度の APR 様症状は本剤 50 mg 群の 1 例 (嘔吐)、150 mg 群の 4 例 (頭痛/嘔吐、嘔吐、頸部痛、発熱)、高度の APR 様症状は本剤 50 mg 群の 1 例 (頭痛) 及び 150 mg 群の 1 例 (背部痛) に認められ、いずれも副作用と判断された。国内第 III 相試験 (JA28382 試験) における APR 様症状の有害事象の発現割合及び発現件数は、本剤 100 mg 群及び本薬注射剤 1 mg 群で 11.2% (23/205 例) 28 件及び 11.8% (24/203 例) 30 件、副作用の発現割合及び発現件数は 10.7% (22/205 例) 26 件及び 10.3% (21/203 例) 27 件であり、投与群間で違いは認められなかった。いずれかの投与群で 2%以上発現した APR 様症状は、背部痛 (本剤 100 mg 群 3.4%、本薬注射剤 1 mg 群 3.0%、以下同順)、急性期反応 (2.4%、2.0%)、倦怠感 (2.4%、1.0%)、関節痛 (1.0%、2.0%) 及び筋肉痛 (0.0%、2.0%) であった。重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 100 mg 群に 1 例 (急性期反応) 及び本薬注射剤 1 mg 群に 1 例 (急性期反応) 認められ、いずれも副作用と判断されたが、重症度は軽度であり治験期間中に回復した。ほとんどの APR 様症状は軽度であり、重症度が中等度の APR 様症状は本剤 100 mg 群の 3 例 (急性期反応 2 例、骨痛 1 例) に認められ、高度の APR 様症状は認められなかった。

投与回数別の APR 様症状の発現割合について、JP18499 試験及び JA28382 試験のいずれにおいても、本薬注射剤と同様に本剤初回投与時で高く、その後は低下する傾向が認められた。

⁴⁸ APR の可能性がある以下の事象のうち、投与後 3 日以内 (投与日を含む) に発現し、発現期間 (回復までの期間) が 7 日以内 (発現日を含む) の事象

MedDRA の基本語 (PT) : 急性期反応、関節痛、無力症、背部痛、骨痛、悪寒、浮動性めまい、疲労、冷感、熱感、体温変動感、線維筋痛、頭痛、ほてり、インフルエンザ様疾患、関節硬直、倦怠感、筋痙縮、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、肋間筋肉痛、悪心、頸部痛、疼痛、四肢痛、錯感覚、発熱、回転性めまい、嘔吐

以上より、APR 様症状の発現割合、重症度及び発現時期等は既承認の本薬注射剤と同様であることから、本剤においても本薬注射剤と同様の注意喚起を行う予定であり、製造販売後においても継続的に情報収集する予定である。

機構は、既承認の本薬注射剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の説明を了承した。なお、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 心房細動

申請者は以下のように説明している。心房細動に関連する有害事象⁴⁹について、国内第 II 相試験 (JP18499 試験) では認められなかった。国内第 III 相試験 (JA28382 試験) における心房細動に関連する有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群及び本薬注射剤 1 mg 群で 1.5% (3/205 例：心房細動 3 例) 及び 1.5% (3/203 例：心房細動、ラクナ梗塞、頸動脈硬化症) であり、このうち、本剤 100 mg 群の 1 例 (心房細動) は副作用と判断された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、重症度はいずれも軽度であった。

製造販売後データについて、本薬注射剤の国内における安全性定期報告 (2013 年 8 月 29 日～2014 年 12 月 24 日) において、心房細動に関連する有害事象が 3 例 3 件 (脳梗塞 2 件、脳虚血 1 件) 報告された。また、Roche 社の安全性データベース⁴⁷ (■■■■年 ■月 ■日～2014 年 6 月 24 日) において、MedDRA の標準検索式 (SMQ) 「上室性頻脈性不整脈 (広義)」が 80 例 81 件、SMQ 「出血性脳血管障害 (狭義)」が 138 例 142 件、SMQ 「虚血性脳血管障害 (狭義)」が 156 例 157 件報告された。集計期間中に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約 ■■■■万人と推定され、発現頻度はいずれも 1/10 万例以下と推定された。

以上より、本剤の心房細動のリスクは低いと考えるが、製造販売後においても継続的に情報収集する予定である。

機構は、現時点において本剤による心房細動のリスクは低いとする申請者の説明を了承する。なお、製造販売後調査において心房細動に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

4) その他の重要な有害事象 (顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、低カルシウム血症)

申請者は以下のように説明している。ビスホスホネート系薬剤投与患者において、まれではあるが顎骨壊死や非定型大腿骨骨折が発現することが報告されている。また、海外において ■■■■年 ■月に本薬注射剤投与例においてアナフィラキシーショックによる死亡例が報告されている。顎骨壊死⁵⁰、非定型大腿骨骨折⁵¹及びアナフィラキシー⁵²について、国内第 II 相試験 (JP18499 試験) 及び国内第 III 相試験 (JA28382 試験) では発現は認められなかった。なお、JA28382 試験において

⁴⁹ MedDRA の標準検索式 (SMQ) : 上室性頻脈性不整脈 (広義)、出血性脳血管障害 (狭義)、虚血性脳血管障害 (狭義)

⁵⁰ MedDRA の基本語 (PT) : 膿瘍、骨障害、骨侵食、骨病変、骨喪失、骨腫脹、歯組織の壊死、顎骨露出、顎障害、顎の骨折、壊死、骨炎、骨髄炎、骨壊死、顎骨壊死、顎痛、歯周破壊、骨吸収亢進、敗血症性壊死、歯感染、潰瘍

⁵¹ MedDRA の基本語 (PT) : 非定型大腿骨骨折、非定型骨折、大腿骨骨折、股関節部骨折、病的骨折、ストレス骨折

⁵² MedDRA の標準検索式 (SMQ) : アナフィラキシー反応 (狭義)、アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (広義)

顎骨壊死の危険因子と考えられている「侵襲的な歯科処置（抜歯、インプラント治療等）を同意取得前 90 日以内に実施した患者、又は予定している患者」が除外基準として設定された。

製造販売後データについて、本薬注射剤の国内における安全性定期報告（2013 年 8 月 29 日～2014 年 12 月 24 日）において、本薬注射剤が投与された骨粗鬆症患者は █████ 人と推定され、顎骨壊死は 22 例 22 件（顎骨壊死 9 件、顎痛 9 件、骨髄炎 3 件、顎障害 1 件）に報告された。このうち 10 例 10 件（顎骨壊死 7 件、骨髄炎 3 件）は重篤であった。集計対象期間後に顎骨壊死が否定された 1 件を除く顎骨壊死 8 件及び骨髄炎 3 件のうち、8 件（顎骨壊死 6 件、骨髄炎 2 件）については他の寄与因子（他のビスホスホネート系薬剤の前治療歴、抜歯、ステロイド使用、糖尿病の合併等）が認められた。アナフィラキシーは 7 例 7 件（急性腎不全 3 件、アナフィラキシー反応 2 件、アナフィラキシーショック 2 件）報告され、いずれも重篤であり、本薬注射剤との因果関係は否定されていない。非定型大腿骨骨折は 3 例 3 件（大腿骨骨折 3 件）報告され、いずれも重篤であったが本薬注射剤との因果関係は否定された。

Roche 社の安全性データベース⁴⁷において、顎骨壊死は集計期間中（████年 █月 █日～2014 年 6 月 24 日）に 464 例報告され、本薬が投与された骨粗鬆症患者は約 █████ 万人と推定されたことから、発現頻度は約 1.9/10 万例と推定された。非定型大腿骨骨折は集計期間中（1996 年 6 月 25 日～2014 年 6 月 24 日）に 151 例報告され、本薬が投与された骨粗鬆症患者は約 █████ 万人と推定されたことから、発現頻度は約 0.44/10 万例と推定された。アナフィラキシーは集計期間中（1996 年 6 月 25 日～2014 年 6 月 24 日）に本剤で 7 例、本薬注射剤で 41 例報告され、本薬が投与された骨粗鬆症患者は約 █████ 万人（本薬注射剤：████ 万人以上、本剤：████ 万人以上）と推定されたことから、発現頻度は本剤で約 0.02/10 万例、本薬注射剤で約 1.8/10 万例と推定された。

以上より、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折及びアナフィラキシーについて、本薬の安全性プロファイルに変更はなかった。顎骨壊死については既存のビスホスホネート系薬剤と同様に、添付文書において、投与開始前に口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくこと、投与中は侵襲的な歯科処置をできる限り避け、必要な場合には本剤の休薬等を考慮すること、口腔内を清潔に保ち、定期的な歯科検査を受けること等を注意喚起する予定である。また、患者に対しては「全ビスホスホネート系薬剤共通の患者向け資材（カード）」等により情報提供を行う。非定型大腿骨骨折については、既存のビスホスホネート系薬剤と同様に、ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において非定型大腿骨骨折が発現するとの報告があるため観察を十分に行い、適切な処置を行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、本剤による低カルシウム血症のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。JP18499 試験ではカルシウム 305 mg 及び天然型ビタミン D₃ 200 IU、JA28382 試験ではカルシウム 610 mg 及び天然型ビタミン D₃ 400 IU が併用投与されており、低カルシウム血症の発現や血清カルシウム値の異常変動は認められなかった。なお、JP18499 試験において、本剤群で投与 8 日目に用量依存的な血清カルシウム値及び血清リン値の低下が認められたが、当該変動は一過性かつ軽微なものであり、投与 1 ヶ月後には投与前値付近まで回復した。JA28382 試験においては、血清カルシウム値及び血清リン値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

製造販売後データについて、本薬注射剤の国内における安全性定期報告書（2013 年 8 月 29 日～2014 年 12 月 24 日）において、低カルシウム血症が 19 例 19 件、血中カルシウム減少は 2 例 2 件報告された。低カルシウム血症に関する重篤な副作用は 3 例 3 件（いずれも低カルシウム血症）と

少なかったが、詳細不明の1例を除く2例は腎機能障害を合併しており（1例は高度）、本薬の排泄が遅延して低カルシウム血症の発現に寄与した可能性も考えられた。

Roche社の安全性データベース⁴⁷（1996年6月25日～2014年6月24日）において、低カルシウム血症に関連する事象は99例99件報告され、このうち20件は重篤であった。集計期間中に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約[]万人と推定され、発現頻度は約0.3/10万例と推定された。

本剤を含むビスホスホネート系薬剤の骨吸収抑制作用により、低カルシウム血症が発現する可能性は否定できないため、添付文書では低カルシウム血症の患者を禁忌とした上で、低カルシウム血症や骨・ミネラル代謝障害がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療する旨、本剤投与中は必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給する旨、本剤投与後は一過性に血清カルシウム値が低下する可能性があるので血清カルシウム値には注意する旨を記載する予定である。

以上より、本剤の顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー及び低カルシウム血症のリスクは低いと考えるが、製造販売後においても継続的に情報収集する予定である。

機構は、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、低カルシウム血症について、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば大きな問題はないと考えるが、腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク等を含め、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 適正使用に係る方策について

機構は、本剤が1ヵ月に1回の間歇投与製剤であることから、誤って過量に服用した場合の安全性及び適正使用に係る方策について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第II相試験（JP18499試験）及び第III相試験（JA28382試験）においては医療機関で治験薬を服用することと規定されていたことから、過量投与は認められなかった。なお、JP18499試験においては、本剤150mgを1ヵ月に1回4ヵ月間投与したときの忍容性が確認されている。また、海外第III相試験（BM16549試験⁵³）において、本剤150mgを1週間以内に2回服用した過量投与例が4例認められたが、過量投与時に有害事象及び臨床検査値異常は報告されなかった。製造販売後データについて、Roche社の安全性データベース⁴⁷（1996年6月25日～2014年6月24日）において、過量投与が99件（本剤71件、本薬注射剤26件、本剤及び本薬注射剤1件、不明1件）報告された。99件中95件は自発報告であり、重篤な有害事象と判断された過量投与は8件（本剤6件、本薬注射剤1件、不明かつ評価困難1件）であった。本剤投与時に認められた重篤な過量投与の6件中4件で有害事象（骨壊死2件、リウマチ性多発筋痛に伴う四肢痛及び赤血球沈降速度の増加1件、多汗症/倦怠感/飢餓1件）の発現が認められた。

本剤100mgを2日間連日経口投与したときのAUC_{ss}は576ng・h/mL、平均C_{max,ss}は97.7ng/mLと推定⁵⁴された。本剤100mgを2日間連日経口投与したときのAUC_{ss}は国内第I相試験（MF9853試験²⁹）において本薬注射剤2mgを静脈内投与したときの初回投与時のAUC_{0-∞}（541ng・h/mL）と同

⁵³ BM16549試験：外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤50/50mg（100mgを2日間に分けて服用）、100mg又は150mgを1ヵ月に1回2年間経口投与したときの有効性及び安全性を検討するための、本剤2.5mgの連日経口投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験

⁵⁴ JP18499試験における本剤100mg初回投与時のAUC_{0-∞}（288ng・h/mL）を2倍、及び初回投与24時間後の血清中イバンドロン酸濃度（1.11ng/mL）に累積係数（1.51）を乗じ、C_{max}（96.0ng/mL）を加えて推定

程度と考えられた。さらに、本剤の1ヵ月間の累積投与量として1500 mg/月（1ヵ月あたりの平均累積 AUC_{ss} 及び C_{max,ss} はそれぞれ 3054 ng・h/mL 及び 22.8 ng/mL と推定）が投与された悪性腫瘍の骨転移患者を対象とした海外第 III 相試験（MF4414 試験、MF4434 試験⁵⁵）において、有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で明らかな違いはなく、安全性に特段の問題はなかった。

以上より、本剤 100 mg を誤って2日間連日経口投与した場合の曝露量は、臨床試験で忍容性の確認された範囲内であると考えられ、誤って本剤を過量投与した場合においても忍容性に大きな問題は認められないと考える。しかしながら、本剤は骨吸収抑制作用を有する薬剤であり、過量投与により低カルシウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症が発現する可能性があることから、本薬注射剤と同様に、添付文書の「過量投与」の項に徴候・症状及び処置について記載し、注意喚起を行うこととする。また、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に服薬を忘れた場合の対処方法について記載するとともに、医療従事者及び患者向け情報提供資材を作成して注意喚起を行う予定である。さらに、適正使用を徹底することが重要であることから、薬剤包装に1ヵ月に1回投与製剤であることを明記するとともに、服薬時期を記入できるように工夫するとともに、個別包装に患者用説明文書を封入し、服薬を忘れた場合の対処方法を含め、服薬方法及び服薬時の留意事項等の適正使用に関する情報を提供する。

機構は、添付文書、薬剤包装、医療従事者及び患者向け情報提供資材等を用いて、用法・用量、服薬を忘れた場合の対処方法を含む服薬方法及び服薬時の留意事項等の適正使用に関する情報を提供すると申請者の回答に現時点で大きな問題はないと考えるが、適正使用に係る方策の内容の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(5) 効能・効果について

機構は、骨粗鬆症患者における本剤の有効性は示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を既承認の本薬注射剤と同様に「骨粗鬆症」とすることに問題はないと考える。

(6) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。ビスホスホネート系経口投与製剤は、その服薬時の制約による患者負担の軽減及び治療継続率の向上を目的として、間歇投与製剤の開発が進められてきた。本剤は既承認の本薬注射剤と同様、1ヵ月に1回投与製剤として開発された。

国内第 II 相試験（JP18499 試験）において、本剤 20～150 mg を1ヵ月に1回、4ヵ月間投与したとき、尿中 CTX 変化率に用量依存的な低下が認められた（表 9）。また、投与4ヵ月後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率について、本剤 20～100 mg 群で用量依存的な増加が認められ、150 mg 群ではさらなる増加は認められなかった（表 10）。安全性について、有害事象の発現割合に用量依存的な増加傾向は認められず、副作用の発現割合は本剤 150 mg 群で高かったが、100 mg 群まではプラセボ群と大きな違いはなかった（表 12）。また、本剤 100 mg を経口投与したときの血清中イバンドロン酸の曝露量（AUC_{0-∞}）は、本薬注射剤 1 mg を静脈内投与したときの曝露量と類似していた。以上を踏まえ、国内第 III 相試験（JA28382 試験）において本薬注射剤 1 mg 静脈内投与との非劣性を検

⁵⁵ MF4414 試験、MF4434 試験：外国人悪性腫瘍の骨転移患者を対象に、本剤 20 mg 又は 50 mg を1日1回96週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討するための、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験

証するための用量として本剤 100 mg を選択し、有効性及び安全性を検討した。JA28382 試験において、投与 12 ヶ月後の腰椎（L2-L4）骨密度変化率について本剤 100 mg の本薬注射剤 1 mg に対する非劣性が検証され、本剤 100 mg は既承認の本薬注射剤 1 mg と同等の有効性を有することが示された（表 13）。また、安全性について、本薬注射剤 1 mg と大きな違いはなかった（表 15）。

以上より、本剤の用法・用量は、本剤 100 mg を 1 ヶ月に 1 回投与とすることが適切と考える。

なお、本剤投与後の絶食時間について検討した臨床試験成績（MF7122 試験等）、服薬後の絶食時間を 60 分間と設定して検討された JP18499 試験及び JA28382 試験において有効性及び安全性が確認されたことから、本剤投与後の絶食時間を 60 分とすることが適切であると考えられる。

機構は、本剤 100 mg を経口投与したときの曝露量と本薬注射剤 1 mg を静脈内投与したときの曝露量（「(ii) 臨床薬理試験成績の概略<審査の概略> (1) 本剤の薬物動態について」の項を参照）、国内第 II 相試験（JP18499 試験）及び国内第 III 相試験（JA28382 試験）における有効性（「(2) 有効性について」の項を参照）及び安全性（「(3) 安全性について」の項を参照）の観点から本剤 100 mg を 1 ヶ月に 1 回投与とすることに問題はないと考える。

(7) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、本剤は腎排泄であることから、腎機能障害患者における本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 III 相試験（JA28382 試験）における有害事象の発現状況を eGFR (mL/min/1.73 m²)⁵⁶別に検討した結果は、表 16 のとおりであった。なお、本剤の国内臨床試験において重度の腎疾患を有する被験者⁵⁷は除外されており、重度腎機能障害（eGFR が 30 未満）の被験者は組み入れられなかった。

本剤 100 mg 群及び本薬注射剤 1 mg 群において、eGFR が 60 以上と 60 未満の被験者で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。本剤 100 mg 群において、eGFR が 60 以上の被験者と比較して eGFR が 60 未満の被験者で発現割合が 5%以上高かった事象は、変形性関節症（eGFR が 60 以上：5.1%、eGFR が 60 未満：11.1%、以下同順）、筋痙縮（0.0%、11.1%）、挫傷（7.3%、14.8%）、浮動性めまい（2.2%、7.4%）、高血圧（2.8%、11.1%）であった。重篤な有害事象の発現割合が、本剤 100 mg 群の eGFR が 60 未満の被験者で 60 以上の被験者と比較して高かったが、認められた事象は肺炎、狭心症及び胃癌であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、腎機能低下に起因するものではないと考えられた。

表 16 腎機能別の有害事象の発現状況（JA28382 試験：安全性解析対象集団）

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	本剤 100 mg 群		本薬注射 1 mg 群	
	60 以上 (n=178)	60 未満 (n=27)	60 以上 (n=182)	60 未満 (n=21)
すべての有害事象	84.3 (150)	92.6 (25)	86.8 (158)	90.5 (19)
すべての副作用	23.0 (41)	22.2 (6)	18.7 (34)	19.0 (4)
重篤な有害事象	3.4 (6)	11.1 (3)	2.7 (5)	4.8 (1)
投与中止に至った有害事象	2.2 (4)	0.0 (0)	2.2 (4)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

⁵⁶ eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × 血清 Cre^{-1.094} × 年齢^{-0.287}（女性の場合はさらに × 0.739）

⁵⁷ 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える又はタンパク尿 3+以上等

なお、国内第 II 相試験 (JP18499 試験) では、eGFR が 60 未満の被験者数は少なかった (プラセボ群 2 例、本剤 20 mg 群 7 例、150 mg 群 3 例) ため、検討は困難であった。

以上より、本剤の中等度までの腎機能障害患者における安全性について、臨床試験成績からリスクの増大はなく、臨床上特に問題となることはないと考ええる。

高度腎機能障害患者については、腎機能障害患者における薬物動態試験 (MF7148 試験) において、外国人腎機能障害患者に本剤 10 mg を 21 日間反復経口投与したとき、高度腎機能障害患者 ($CL_{cr} < 30$ mL/min) の経口投与 21 日目のイバンドロン酸の $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者と比べて約 2.4 倍増加した (表 8)。本薬は、投与経路に関係なく循環血中から腎臓を介して尿中に排泄されるため、本剤投与時の曝露量に及ぼす腎機能の影響の程度は本薬注射剤と同様と考えられ、日本人の軽度、中等度及び高度腎機能障害患者における本薬の曝露量は本剤 100 mg 経口投与時及び本薬注射剤 1 mg 静脈内投与時で同程度と考えられる。日本人高度腎機能障害患者に本剤 100 mg を 1 ヶ月に 1 回経口投与したときのイバンドロン酸の曝露量を推定した結果、臨床試験において忍容性が確認された範囲内であると考えられた (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 腎機能障害患者への投与について」の項を参照)。

製造販売後データについて、国内製造販売後に本薬注射剤が投与された高度腎機能障害患者 (eGFR 14.4 mL/min/1.73m²) 1 例において重篤な低カルシウム血症が報告された。Roche 社の安全性データベース⁵⁸ (1996 年 6 月 25 日~2014 年 6 月 24 日) について、腎機能障害の合併例は 20 例 (骨粗鬆症患者 14 例 (注射剤 8 例、経口剤 5 例、不明 1 例)、悪性腫瘍の骨転移患者 4 例 (注射剤 2 例、経口剤 1 例、不明 1 例)、適応症不明 2 例 (注射剤 1 例、経口剤 1 例)) 報告された。eGFR (mL/min/1.73m²) 別の内訳は、30 未満 11 例、30 以上 45 未満 8 例、45 以上 60 未満 1 例であった。eGFR が 30 未満の骨粗鬆症患者 (適応症不明の 1 例を含む) のうち、経口剤 6 例 (腎機能障害 2 例、腎移植不全、腎移植拒絶反応、血中クレアチニン増加、呼吸困難/肺水腫/貧血)、注射剤 3 例 (血中クレアチニン増加 3 例)、不明 1 例 (腎機能障害) において腎機能の悪化に関連した有害事象が発現した。多くが自発報告であり、詳細な検討は困難であったが、本薬の安全性プロファイルに影響を及ぼすとは判断されていない。

有効性について、JA28382 試験における主要評価項目であるベースラインから投与 12 ヶ月後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤 100 mg 群において、eGFR が 60 以上 (n=158) で 5.39±3.88%、60 未満 (n=25) で 4.16±4.22%、本薬注射剤 1 mg 群において、eGFR が 60 以上 (n=169) で 5.39±4.01%、60 未満 (n=20) で 4.93±3.13%であった。eGFR が 60 未満の被験者が少なく評価に限界があるが、eGFR が 60 以上及び 60 未満のいずれの集団においても投与群間で明らかな違いはなかった。

以上より、中等度及び高度腎機能障害患者に対する用量調整の必要性はないと考えるが、高度腎機能障害患者への本剤 100 mg の投与経験はないことから、本薬注射剤と同様、添付文書において慎重投与とする旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。中等度までの腎機能障害患者において、本剤投与時の安全性に大きな懸念は認められていない。高度腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性について、薬物動態の観点からは腎機能の程度に応じた本剤の用量調節は不要である (「(ii) 臨床薬理試験成績

⁵⁸ 本剤及び注射剤を投与された骨粗鬆症患者並びに悪性腫瘍の骨転移患者

の概要<審査の概略> (2) 腎機能障害患者への投与について」の項を参照)。腎臓が本薬の消失に関与する主要な臓器であり、本剤は長期間投与される可能性のある薬剤であることを踏まえ、本薬注射剤と同様、高度腎機能障害患者を慎重投与とする申請者の説明を了承するが、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要がある。

2) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。安全性について、国内第 III 相試験 (JA28382 試験) における年齢別の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、本剤 100 mg 群及び本薬注射剤 1 mg 群において、年齢が 75 歳未満と 75 歳以上の被験者で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。本剤 100 mg 群において、75 歳未満の被験者と比較して 75 歳以上の被験者で発現割合が 5%以上高かった事象は、鼻咽頭炎 (75 歳未満 : 21.3%、75 歳以上 : 29.1%、以下同順)、高血圧 (1.3%、10.9%) であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、本剤 100 mg 群の年齢が 75 歳以上の被験者で 75 歳未満の被験者と比較して発現割合が高かった。重篤な有害事象は、本剤 100 mg 群の年齢が 75 歳未満の被験者で 4 例 (子宮ポリープ、狭心症、半月板障害/腎盂腎炎、卵巣新生物)、75 歳以上の被験者で 5 例 (肺炎 2 例、感染性腸炎/不整脈、胃癌、白内障)、本薬注射剤 1 mg 群の年齢が 75 歳未満の被験者で 5 例 (白内障、虚血性大腸炎、熱中症、胃食道逆流性疾患、橈骨骨折)、75 歳以上の被験者で 1 例 (皮質白内障) に認められたが、本剤 100 mg 群 (75 歳未満) の 1 例 (半月板障害/腎盂腎炎) を除き、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 100 mg 群の年齢が 75 歳未満の被験者で 2 例 (急性期反応、尿管結石/腎盂腎炎)、75 歳以上の被験者で 2 例 (薬疹、そう痒症)、本薬注射剤 1 mg 群の 75 歳未満の被験者で 4 例 (急性期反応 2 例、肺炎、上腹部痛) に認められ、本薬注射剤 1 mg 群 (75 歳未満) の 1 例 (肺炎) を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 17 年齢別の有害事象の発現状況 (JA28382 試験 : 安全性解析対象集団)

年齢	本剤 100 mg 群		本薬注射剤 1 mg 群	
	75 歳未満 (n=150)	75 歳以上 (n=55)	75 歳未満 (n=167)	75 歳以上 (n=36)
すべての有害事象	84.7 (127)	87.3 (48)	88.0 (147)	83.3 (30)
すべての副作用	26.0 (39)	14.5 (8)	19.2 (32)	16.7 (6)
重篤な有害事象	2.7 (4)	9.1 (5)	3.0 (5)	2.8 (1)
投与中止に至った有害事象	1.3 (2)	3.6 (2)	2.4 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

有効性について、JA28382 試験における年齢別の主要評価項目であるベースラインから投与 12 ヶ月後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤 100 mg 群において、75 歳以上 (n=45) で $4.51 \pm 4.46\%$ 、75 歳未満 (n=138) で $5.46 \pm 3.75\%$ 、本薬注射剤 1 mg 群において、75 歳以上 (n=33) で $5.77 \pm 4.34\%$ 、75 歳未満 (n=156) で $5.25 \pm 3.84\%$ であった。

なお、副次評価項目である投与 12 ヶ月後の大腿骨近位部の骨密度変化率は、本剤 100 mg 群の 75 歳未満で $2.69 \pm 2.92\%$ 、75 歳以上で $1.51 \pm 3.72\%$ 、本薬注射剤 1 mg 群の 75 歳未満で $2.66 \pm 2.93\%$ 、75 歳以上で $3.25 \pm 3.31\%$ であり、75 歳以上の被験者では本薬注射剤 1 mg 群に比べて本剤 100 mg 群の骨密度変化率が低い傾向が認められた。しかしながら、75 歳以上の被験者の解析はサブグループ解析であり、75 歳以上の被験者数が少ないことを考慮すると、偶発的な結果であると考えられる。また、大腿骨 (頸部、転子部) の骨密度変化率については投与群間で明らかな違いは認められず、骨代謝マーカーの変化率についても、本剤 100 mg 群の 75 歳以上及び 75 歳未満の被験者で同程度の低下が認められ、本薬注射剤 1 mg 群と比較しても明らかな違いは認められなかった。

以上より、本剤 100 mg 群の有効性及び安全性について、年齢による明らかな違いはなく、本薬注射剤 1 mg 群と同程度であると考ええる。

機構は、本剤の有効性及び安全性に年齢による明らかな違いはなく、本薬注射剤 1 mg 群と同程度であるとする申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において 75 歳以上の高齢者における有効性及び安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 男性患者

申請者は、以下のように説明している。薬物動態について、国内外の男女を対象とした第 I 相試験⁵⁹の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析⁶⁰を実施し、本薬の薬物動態に対する性別の影響を検討した結果、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ男性で 22 及び 25 % 減少した。

安全性について、国内第 III 相試験 (JA28382 試験) における有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群において、女性で 85.9% (170/198 例)、男性で 71.4% (5/7 例)、本薬注射剤 1 mg 群において、女性で 86.9% (173/199 例)、男性で 100.0% (4/4 例) であった。男性の被験者は少数であったが、女性の被験者と比較して有害事象の発現割合に大きな違いはないと考えられた。また、男性において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象は認められなかった。

有効性について、JA28382 試験における主要評価項目であるベースラインから投与 12 ヶ月後の腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率 (平均値 \pm 標準偏差) は、本剤 100 mg 群において、女性 (n=177) で $5.25\pm 3.97\%$ 、男性 (n=6) で $4.43\pm 3.23\%$ 、本薬注射剤 1 mg 群において、女性 (n=186) で $5.32\pm 3.95\%$ 、男性 (n=3) で $6.30\pm 2.00\%$ であり、同程度の有効性が認められた。

また、男性骨粗鬆症患者を対象とした海外 BON105960 試験⁶¹において、本剤 150 mg を 1 ヶ月に 1 回 12 ヶ月間投与したとき、腰椎 (L1-L4) 骨密度変化率について、プラセボ群に対する優越性が検証され、安全性に特段の懸念は認められなかった。

以上より、本剤は男性骨粗鬆症患者においても女性骨粗鬆症患者と同程度の有効性が期待でき、安全性についても特段の懸念はないと考える。

機構は、男性骨粗鬆症患者においても女性骨粗鬆症患者と同程度の有効性が期待でき、安全性についても特段の懸念はないとする申請者の説明を了承するが、男性患者の検討例数は少数例であることから、製造販売後調査において男性患者における有効性及び安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後調査の計画について

⁵⁹ 外国人健康成人男性対象の単回投与試験 (MF7144 試験)、日本人健康成人男性対象の単回投与試験 (MF9850 試験)、日本人健康成人男性対象の反復投与試験 (MF9852 試験)、日本人閉経後骨減少女性対象の反復投与試験 (MF9853 試験) 及び外国人閉経後女性対象の絶対バイオアベイラビリティ検討試験 (MF7159 試験) の血清中イバンドロン酸濃度のデータが用いられた。

⁶⁰ Pillai G, et al., *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006; 44 (12) : 655-67

⁶¹ BON105960 試験 : 原発性、特発性又は性腺機能低下による男性骨粗鬆症患者を対象に、本剤 150 mg を 1 ヶ月に 1 回 12 ヶ月間経口投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

申請者は、以下のように説明している。使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 例、観察期間を 年間（ ）の使用成績調査を実施する。本調査において、顎骨壊死、急性期反応、低カルシウム血症、アナフィラキシー、高度の食道刺激症状、腎機能障害、非定型大腿骨骨折、心房細動の発現状況、腎機能障害患者及び男性患者における有効性及び安全性を確認する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤に関しては、上部消化管障害、急性期反応、心房細動、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、低カルシウム血症等の発現状況並びに腎機能障害患者及び男性患者における有効性及び安全性に関して情報収集する必要がある。なお、製造販売後調査の具体的な内容について検討を求めているところであり、詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、1 ヶ月に 1 回経口投与のビスホスホネート系薬剤であり、骨粗鬆症における治療の選択肢を提供するものである。また機構は、上部消化管障害、急性期反応、心房細動、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、低カルシウム血症等の発現状況、腎機能障害患者及び男性患者における有効性及び安全性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 11 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ボンビバ錠 100 mg
[一 般 名]	イバンドロン酸ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 10 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験（JA28382 試験）では腰椎（L2-L4）骨密度変化率についてボンビバ錠（以下、「本剤」）100 mg 群のイバンドロン酸ナトリウム水和物（以下、「本薬」）注射剤 1 mg 群に対する非劣性が検証されていること、本薬注射剤の製造販売承認申請時において評価された国内第 II/III 相試験（JA19761 試験）では非外傷性椎体骨折発生頻度（既存骨折の増悪を含む）についてリセドロン酸群に対する本薬注射剤 1 mg/月群の非劣性が検証されていること等から、本剤 100 mg の 1 ヶ月に 1 回投与製剤では本薬注射剤 1 mg（1 ヶ月に 1 回投与）と同程度の骨折抑制効果が期待できるとする申請者の考えに大きな問題はない。したがって、本剤 100 mg の 1 ヶ月に 1 回経口投与製剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。なお、本剤経口投与における骨折への影響については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、国内第 III 相試験（JA28382 試験）における有害事象及び副作用の発現状況並びに上部消化管障害、急性期反応、心房細動、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、低カルシウム血症等の個別の事象について検討した結果から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 適正使用に係る方策について

機構は、本剤は 1 ヶ月に 1 回の間歇投与製剤であり、添付文書、薬剤包装、医療従事者及び患者向け情報提供資材等を用いて、用法・用量、服薬を忘れた場合の対処方法を含む服薬方法及び服薬時の留意事項等の適正使用に関する情報を提供すると申請者の説明に大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤 100 mg を経口投与したときの曝露量と本薬注射剤 1 mg を静脈内投与したときの曝露量（「審査報告 (1) II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 本剤の薬物動態について」の項を参照）、国内第 II 相試験 (JP18499 試験) 及び国内第 III 相試験 (JA28382 試験) における有効性及び安全性の観点から、用法・用量について本剤 100 mg を 1 ヶ月に 1 回投与とすることに問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 特別な患者集団について

機構は、以下のように考えた。中等度までの腎機能障害患者において、本剤投与時の安全性に大きな懸念は認められていない。高度腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性について、薬物動態の観点からは腎機能の程度に応じた本剤の用量調節は不要である（「審査報告 (1) II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 腎機能障害患者への投与について」の項を参照）。腎臓は本薬の消失に関与する主要な臓器であり、本剤は長期間投与される可能性のある薬剤であることを踏まえ、本薬注射剤と同様、高度腎機能障害患者を慎重投与とする申請者の考えに問題はないが、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(6) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、「審査報告 (1) II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について、(8) 製造販売後調査の計画について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の製造販売後調査において、骨折への影響を検討することが適切であると考えた。

機構は、以上の点について、申請者に対応を求めたところ、以下の医薬品リスク管理計画 (案) の概要 (表 18、表 19) 及び本剤の使用成績調査計画の骨子 (案) (表 20) が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 18 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">・ 上部消化管障害 (経口剤)・ 急性期反応・ 顎骨壊死・ アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応・ 低カルシウム血症	<ul style="list-style-type: none">・ 心房細動・ 非定型大腿骨骨折・ 腎機能障害	<ul style="list-style-type: none">・ 腎機能障害患者への投与時の安全性・ 男性患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">・ 使用実態下における有効性		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<p><u>ボンビバ静注 1 mg シリンジ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（終了） ・使用成績調査 ・特定使用成績調査（高度腎機能障害患者） <p><u>ボンビバ錠 100 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査（表 20） 	<p>共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材（患者カード） <p><u>ボンビバ錠 100 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口剤の患者向け資材 ・市販直後調査による情報提供

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨粗鬆症患者
観察期間	3年間
予定症例数	1500例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性（顎骨壊死、急性期反応、低カルシウム血症、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、上部消化管障害、腎機能障害、非定型大腿骨骨折、心房細動等）、有効性（骨折、骨代謝マーカー及び骨密度等）

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 骨粗鬆症

[用法・用量] 通常、成人にはイバンドロン酸として 100 mg を 1 ヶ月に 1 回、起床時に十分量（約 180 mL）の水とともに経口投与する。
 なお、服用後少なくとも 60 分は横にならず、飲食（水を除く）及び他の薬剤の経口摂取を避けること。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。