ボンビバ錠100mg
（イバンドロン酸ナトリウム水和物）
［骨粗鬆症］

第2部（モジュール 2）

CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

中外製薬株式会社

2.2 緒言

骨粗鬆症は，「骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され[1)]，わが国の骨粗鬆症患者数は1,280万人と推定されている[2)]。骨粗鬆症による骨折は，大腿骨近位部，脊椎，前腕の発生が多く，これらの骨折は加齢とともに発現率が増加する。特に，大腿骨近位部骨折が発生した場合，単に移動能力や日常生活機能が低下するだけではなく死亡率を上昇させ生命予後に影響していると言われている[3),4)]。また，脊椎骨折においても二次的な骨格変形が，慢性腰痛，円背，身長低下などにより生活動作を障害し，更に寝たきりや施設入所など不動化をもたらし，介護の必要性を増加させるとともに生命予後にも影響することが示されている[3)]。

現在，窒素を含有するビスホスホネート系薬剤（以降，BP 系薬剤）は，骨粗鬆症患者において椎体骨折発生抑制等多くのエビデンスが蓄積されており，骨粗鬆症患者の第一選択薬として使用されている[5)–7)]。

BP 系薬剤を含む骨粗鬆症治療薬が確実な効果を発揮するためには，治療の継続が重要であり，BP 経口投与製剤について，服薬率が不足した例では骨折抑制効果が低下するという報告がある[8)–10)]。しかしながら，BP 経口投与製剤は服薬時に制約があるため患者の負担は大きく，治療継続率は決して良いとは言えない[11)]。このような背景から，BP 経口投与製剤では，治療継続率の向上を目的として，服用時の患者負担を軽減するため投与間隔を空けて投与頻度を減らした間欠経口投与製剤の開発が行われた。また，投与経路を静脈内投与とした BP 注射剤の開発も進められた。

イバンドロン酸ナトリウム水和物（以降，本薬）は，ドイツの Boehringer Mannheim 社（現 F. Hoffmann-La Roche 社）で発見された窒素含有ビスホスホネート系の骨吸収抑制薬である。本薬は，骨粗鬆症患者において1カ月以上の間隔を空けて投与した場合でも有効性を発揮することが確認されている。そのため，患者の状態や来院頻度等の医療実態に合わせた用法・用量の選択を可能とすることで治療継続率向上へ寄与し，その結果として治療効果の向上が期待できる有用性の高い骨粗鬆症治療薬として，経口投与製剤及び注射剤の臨床開発が進められてきた。海外では，月1回の経口投与製剤（150 mg 錠）及び3カ月に1回の静脈内投与製剤（3 mg）が承認されている。

国内では，月1回投与の本薬注射剤1 mg（イバンドロン酸として1 mg を含有する静脈内投与製剤）は，第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）において，主要評価項目である非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度について，リセドロン酸ナトリウム水和物2.5 mg 錠に対する非劣性が検証された。安全性においても臨床使用に際して特に懸念すべき事項はないと考えられた。この JA19761の試験成績より，本薬注射剤1 mg は，2013年6月に骨粗鬆症を効能・効果として承認されている（販売名：ボンビバ静注1 mg シリンジ）。

本薬の経口投与製剤（以降，本剤）は，本薬注射剤1 mg と同様に月1回投与法で開発が進められてきた。本剤の第Ⅲ相臨床試験（JA28382）は，原発性骨粗鬆症患者を対象に，月1回投与の本薬注射剤1 mg を対照薬として，月1回投与の本剤100 mg（イバンドロン酸として100 mg を含有する経口投与製剤）の有効性及び安全性を検討する目的で実施された。JA28382の結果，主要評価項目である12カ月目の腰椎（L2-L4）骨密度のベースラインからの変化率について，既承認の本薬注射剤1 mg 群に対する本剤100 mg 群の非劣性が証明された。また，本剤の安全性は，本薬注射剤1 mg と同様，臨床的に許容できる範囲であり，特段の問題はないと考えられた。

本剤100 mg は，既承認の本薬注射剤1 mg と同様に優れた効果が期待できる骨粗鬆症治療薬である。また，本剤100 mg は，本薬注射剤1 mg と同様に月1回投与する経口投与製剤であり，患者の状態や来院頻度等の医療実態に合わせた用法・用量の選択を可能にするため，個々の患者に即した治療の提供により治療継続率の向上に寄与し，その結果として治療効果の向上が期

待できる有用性の高い骨粗鬆症治療薬である。

以上より，申請者は，本剤100 mg を新投与経路医薬品として，以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目　：ボンビバ錠100 mg
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カ月に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。

参考文献

1） NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
2） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版，Ⅰ 骨粗鬆症の定義・疫学および成因，B. 骨粗鬆症の疫学，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集，ライフサイエンス出版，p4-5.
3） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版，Ⅰ 骨粗鬆症の定義・疫学および成因，D. 骨粗鬆症の予後，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集，ライフサイエンス出版，p8-9.
4） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版，Ⅱ 骨粗鬆症の診断，A. 総論，a. 臨床像，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集，ライフサイエンス出版，p14-5.
5） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版，Ⅴ 骨粗鬆症の治療，D. 骨粗鬆症の薬物治療，b. 各薬物の特徴とエビデンス，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集，ライフサイエンス出版，p82-91.
6） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版，Ⅴ 骨粗鬆症の治療，D. 骨粗鬆症の薬物治療，c. 骨粗鬆症治療薬選択の考え方，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集，ライフサイエンス出版，p104-6.
7） Hagino H. Bisphosphonate. Nihon Rinsho. 2011 Jul;69(7):1253-7.
8） Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008 Oct;23(10):1569-75.
9） Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidece of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. Br J Clin Pharmacol. 2008 Jul; 66:117-27.
10） Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:97.
11） Solomon DH, Avon J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med. 2005 Nov 14;165: 2414-9.