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）

2.4 非臨床試験の概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALN	Alendronate sodium hydrate	アレンドロン酸ナトリウム水和物
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BP	Bisphosphonate	ビスホスホネート
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
C_{5min}	Concentration at 5 min	投与5分後の濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
F	Bioavailability	生物学的利用率
F1	First filial generation	第一世代
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HCT	Hematocrit	ヘマトクリット
RIS	Sodium risedronate hydrate	リセドロン酸ナトリウム水和物
TPTX	Thyroparathyroidectomy	甲状腺・副甲状腺摘除

目次

頁
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 緒言 4
2.4.1.2 薬理試験 4
2.4.1.3 薬物動態試験 4
2.4.1.4 毒性試験 5
2.4.1.5 ガイドラインへの適合性について 5
2.4.1.6 原薬及び製剤中に含まれる不純物 5
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.1.1 ラットにおける長期経口投与による薬理作用 5
2.4.2.1.2 ラット高カルシウム血症モデルにおける経口投与による骨吸収抑制作用 6
2.4.2.2 安全性薬理試験 6
2.4.2.3 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.3.1 吸収 7
2.4.3.2 分布 7
2.4.3.3 代謝 7
2.4.3.4 排泄 8
2.4.4 毒性試験 8
2.4.4.1 単回投与毒性試験 8
2.4.4.2 反復投与毒性試験 8
2.4.4.3 遺伝毒性試験 10
2.4.4.4 がん原性試験 10
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 10
2.4.4.6 局所刺激性試験 10
2.4.4.7 その他の毒性試験 10
2.4.4.8 曝露量の比較 10
2.4.5 総括及び結論 13
2.4.6 図表 14
2.4.7 参考文献 14

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 緒言

イバンドロン酸ナトリウム水和物（以下，本薬）は，ドイツの Boehringer Mannheim 社［現 F. Hoffmann-La Roche 社（以下，Roche 社）］で発見された窒素原子を含有するビスホスホネート（BP）系の骨吸収抑制薬であり，既存の窒素含有 BP 系薬剤であるアレンドロン酸ナトリウム水和物（ALN）及びリセドロン酸ナトリウム水和物（RIS）と遜色のない骨吸収抑制作用を有する。2014年12月現在，閉経後骨粗鬆症を適応として，本薬注射剤は90カ国以上，本薬経口剤は110カ国以上で承認されている。本邦では本薬注射剤の開発が先行しており，骨粗鬆症を効能・効果とした，月1回静脈内投与製剤（イバンドロン酸として1 mg を含有する本薬注射剤）が2013年6月に承認され，同年8月に発売された。

今回の月1回投与の本薬経口剤の製造販売承認申請（以下，承認申請）に際しては，Roche 社が欧州及び米国で本薬経口剤を承認申請した際に提出した非臨床試験資料により申請データパッケージを構成したが，それらの資料のほとんどは[redacted]年代に Boehringer Mannheim 社によって実施された試験に基づいて作成されたものである。以下にこれらの非臨床試験の概略を示す。

なお，非臨床試験における本薬の重量はイバンドロン酸換算での重量表示を基本とし，塩を含む重量表示あるいはリン原子重量による表示の場合はその旨を記載した。

2.4.1.2 薬理試験

(1) 効力を裏付ける試験

本薬の効力を裏付ける試験については，本薬注射剤の承認申請時に，*in vitro* 及び *in vivo* における骨吸収抑制作用，骨粗鬆症モデル及び正常動物における骨量増大等の薬理作用，並びに骨石灰化や骨折修復に与える影響に係わる本薬の試験成績を提出している。これらの試験成績及び薬物動態に係わる試験成績から，本薬は，生体内での代謝安定性が高く，静脈内投与後速やかに骨に移行して薬理作用を発揮するものと考えられた。本薬を経口投与した場合には，吸収率は低いものの血中に移行した本薬は静脈内投与時と同様に骨に移行して薬理作用を発揮するものと推定される。こうした本薬の特性を考慮すると，経口投与時の本薬の薬理作用については，本薬注射剤の承認申請時に提出した資料から説明できるものと考えられた。そこで，今回，本薬経口剤の承認申請に当たり，高カルシウム血症モデル及び正常ラットを用いて，本薬の経口投与による骨吸収抑制作用，並びに骨強度及び骨密度増大作用を検証した薬理試験の成績を提示することとした。なお，高カルシウム血症モデルを用いた試験では，経口投与時の本薬の効力及び本薬の作用に対する摂餌の影響についても併せて評価した。

(2) 安全性薬理試験

経口投与による安全性薬理試験は実施していないが，本薬注射剤の承認申請時に，静脈内/腹腔内/皮下投与による *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験にて評価した結果を一般薬理試験として提出している。本薬経口投与後の中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に対する影響は，この一般薬理試験，並びにラット及びイヌを用いた毒性試験（静脈内投与，経口投与）により評価可能であると考えられたことから，経口投与による新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.1.3 薬物動態試験

本薬の経口投与時の薬物動態については，本薬注射剤の承認申請時に経口吸収に関する評価も含めて必要な試験成績を既に提出していることから，今回の申請において新たな試験は実施していない。非臨床薬物動態の概略を本薬注射剤の承認申請時資料から抜粋し「2.4.3 薬物動

態試験」に再掲した。

2.4.1.4 毒性試験

本承認申請の臨床投与経路（経口投与）の安全性評価として，連日強制経口投与による反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。なお，単回投与試験，イヌ慢性毒性試験（1年間経口投与試験），がん原性試験（強制経口投与及び飲水投与試験）は，本薬注射剤の承認申請時に提出している。

以下に経口投与で実施した毒性試験項目を示す。

(1) 反復投与毒性試験
- ラット4週間経口投与試験
- ラット6カ月間経口投与試験（毒性発現に対する絶食の影響を検討するため，自由摂餌試験，制限給餌試験の2試験を実施）
- ラット1年間経口投与試験
- イヌ4週間経口投与試験
- イヌ6カ月間経口投与試験
- イヌ1年間経口投与試験（本薬注射剤の承認申請時資料の概略を再掲）

(2) 生殖発生毒性試験
- ラット雌雄生殖能試験（生後観察を含む）
- ラット胎児器官形成期経口投与試験（帝王切開試験，自然分娩試験：妊娠末期にカルシウム補充）
- ウサギ胎児器官形成期経口投与試験
- ラット周産期及び授乳期経口投与試験

2.4.1.5 ガイドラインへの適合性について

毒性試験は，試験実施当時の主要規制当局（欧州医薬品委員会，米国食品医薬品局及び厚生省）の関連するガイドラインに準じて実施した。すべての毒性試験は GLP 適合下で実施した。

2.4.1.6 原薬及び製剤中に含まれる不純物

本薬は物理化学的に安定した性質を有しており，原薬及び製剤の実生産工程において，安全性の確認が必要な閾値を越える不純物は認められなかった。

製剤では規格設定された不純物はなかった。原薬では不純物 [redacted] 及び [redacted] についてそれぞれ，[redacted]%及び [redacted]%の規格値が設定されているが，いずれも安全性の確認が必要な閾値（0.15%）を超えなかった。

2.4.2 薬理試験

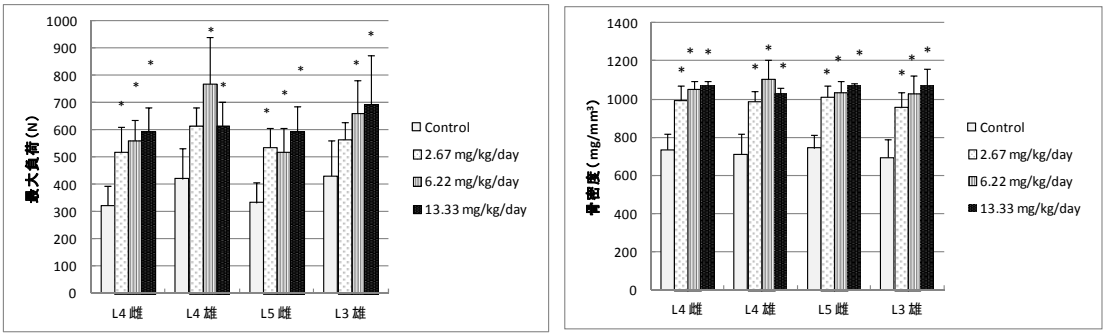
2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 ラットにおける長期経口投与による薬理作用

がん原性試験（本薬注射剤の承認申請時資料4.2.3.4.1-8）において，本薬あるいは溶媒を経口投与したラットを用いて薬理作用の評価を行った。雌雄の Wistar ラットに6週齢の時点から本薬2.67，6.22及び13.33 mg/kg あるいは溶媒を104週間連日経口投与後，腰椎及び大腿骨を採取し，腰椎の骨強度及び骨密度，並びに大腿骨の骨強度を測定した。

図 2.4.2.1.1-1　本薬を長期経口投与したラットの骨パラメータ

骨強度（最大負荷）　　骨密度（pQCT 法）



ラットに各種用量の本薬を104週間連日経口投与した後に腰椎を摘出し，椎体の骨密度を pQCT 法により，骨強度を圧縮法により測定した。各バーは，3～8例の平均値 + 標準偏差を示す。

＊：対照群に対して有意（$P < 0.05$；Dunnett 検定）

（4.2.1.1-1 Fig. 1及び Fig. 8を改変）

腰椎では本薬投与により骨強度パラメータの値は上昇し，このうち最大負荷については雌では2.67 mg/kg 以上の，雄では6.22 mg/kg 以上の用量で有意な上昇となった（図 2.4.2.1.1-1）。腰椎においては，本薬投与により骨密度も有意に増大し，骨強度と骨密度の間には高い正の相関関係が認められた。

大腿骨では，雄において本薬投与の影響がみられ，最大負荷は本薬投与により有意に上昇した。

2.4.2.1.2　ラット高カルシウム血症モデルにおける経口投与による骨吸収抑制作用

甲状腺・副甲状腺摘除（TPTX）術を施した雄ラットにレチノイドを投与することにより高カルシウム血症を誘導し，血中カルシウム濃度を指標として骨吸収に対する本薬の作用を調べた。その結果，本薬0.003～10 mgP/kg（0.484～1610 μmol/kg）経口投与により血漿カルシウム濃度は用量に応じて低下した。この試験系における本薬0.0003～0.1 mgP/kg（0.0484～16.1 μmol/kg）皮下投与時の成績（本薬注射剤の承認申請時資料4.2.1.1-3）と比較したところ，経口投与時の本薬の効力は皮下投与時の約1/100であった（2.6.2.2.2（1））。また，本試験系における摂餌の影響を調べたところ，蒸留水給水下では本薬投与直後に給餌した場合の本薬の作用は，投与後1時間以降に給餌した場合と比較して弱かった。これに対し，カルシウム含有水給水下での本薬の作用は蒸留水給水下での作用よりも低下しており，給餌のタイミングの影響もみられないことが明らかとなった。

2.4.2.2　安全性薬理試験

本薬注射剤の承認申請時に一般薬理試験として提出した，静脈内/腹腔内/皮下投与による *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験の成績から，本薬が中枢神経系，呼吸・循環器系に影響する可能性は低いと推察された（本薬注射剤の承認申請時資料2.6.2.4）。また，経口投与による安全性薬理試験は実施していないが，ラット及びイヌを用いた連日投与による反復経口投与毒性試験において一般症状，心電図に薬物の直接的な作用を示唆する所見は得られなかった。

一般薬理試験では血中濃度は測定していないが，静脈内投与毒性試験の成績及びそれらの試験で得られた曝露量を外挿して，本薬注射剤投与における中枢神経系，呼吸・循環器系に対する影響の安全域を算出したところ少なくとも15倍以上であった（本薬注射剤の承認申請時資料2.6.2.6）。本薬経口剤の臨床推奨用量（100 mg，月1回）投与時の C_{max} は96 ng/mL であり，

本薬注射剤の安全域の算出に用いた臨床推奨用量（1 mg，月1回）投与時の C_{5min}186.2 ng/mL を下回った。

本薬は投与経路によらず代謝的に安定であり，より血清中濃度が高くなる本薬注射剤においても，中枢神経系，呼吸・循環器系に対する安全域が確保されていることを考慮すると，本薬経口剤の臨床推奨用量での使用において，臨床上問題となる副作用が発現する可能性は低いと推察された。

2.4.2.3　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.4.3　薬物動態試験

本薬注射剤の承認申請時資料から本薬の非臨床薬物動態の概略を以下にまとめた。

2.4.3.1　吸収

ラット及びイヌに本薬を1日1回反復経口投与時の吸収性は極めて低く，生物学的利用率（F）はそれぞれ1.1%及び2.6%以下であり，また，血清中濃度は個体間変動が大きかった。

2.4.3.2　分布

ラットに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を静脈内投与した場合，標的器官である大腿骨及び腰椎に速やかにかつ高濃度に移行し，長時間滞留した。投与2時間後の大腿骨及び腰椎には投与放射能の約13%が移行していた。大腿骨及び腰椎に次いで放射能濃度の高い組織は脾臓，腎臓及び肝臓であったが移行量は投与放射能の0.38%～1.7%であり，その他組織への移行量も0.10%未満と低値であった。投与2時間後のカーカス中の放射能は投与量の39%であったが，大腿骨及び腰椎以外の組織への移行性が低いことより，カーカス中の放射能は主に大腿骨及び腰椎以外の骨に移行した放射能と考えられた。したがって，カーカスを含めた骨への移行は投与放射能の約50%であると推定された。放射能の分布が顕著であった大腿骨からの消失は緩慢であり，半減期は440～500日であった。

ラットに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を1日1回7日間反復静脈内投与後の骨中放射能濃度は，単回投与時と比較して約5～7倍高値を示した。腎臓への蓄積も認められ，単回投与時と比較して約3～4倍高値を示した。その他組織では反復投与による蓄積性は認められなかった。

妊娠18日目のラットに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を静脈内投与した場合，投与2及び24時間後の胎児中にはそれぞれ投与放射能の0.017%及び0.010%が移行していた。

ラット血漿，イヌ血漿及びヒト血清における本薬の蛋白結合率はいずれの種でも81%～90%であった。

赤血球／血漿比は，ラット，イヌ及びヒトでそれぞれ0.25，0.13及び0.21であり，血球移行性は低かった。

2.4.3.3　代謝

^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物をラット，イヌ及びヒトの肝ミクロソーム中でインキュベートした場合，いずれにおいても代謝物の生成は認められなかった。ラット十二指腸ホモジネートとインキュベートすると16時間までに M2（[1-hydroxy-3-(methyl-pentanoic acid-amino)-propyl]-1,1-bis-phosphonic acid）が9%生成した。

ラット及びイヌに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を静脈内投与した場合，尿及び糞中放射能のほとんどすべてが未変化体に由来し，代謝物は検出されず，本薬は体内ではほとんど代謝を受けないと考えられた。

本薬はヒト肝ミクロソームの7種類のチトクローム P450（CYP）酵素分子種（CYP1A2，2A6，2C9，2C19，2D6，2E1及び3A4）に対する阻害作用を示さなかった。

2.4.3.4　排泄

ラットに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を静脈内投与した場合，投与96時間後までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の24.2%及び15.6%が排泄され，総排泄率は39.8%であった。一方，胆管カニューレを施したラットに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を静脈内投与した場合，投与6時間後までの胆汁中排泄率は0.035%と極めて低かった。イヌに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を静脈内投与した場合，投与96時間後までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の69.0%及び0.4%が排泄された。したがって，ラット及びイヌにおける本薬の排泄は，腎排泄が主であると考えられた。

授乳中の雌ラットに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物0.1 mg/kg を静脈内投与した場合，乳汁中放射能濃度は投与12時間後までは血漿中放射能濃度に比較して1.34～2.34倍の高値を示したが，24時間後には同程度になった。

2.4.4　毒性試験

本薬の主要毒性試験一覧表を表 2.6.6.1-1に示した。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

該当なし。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

本薬の反復経口投与毒性試験における主な毒性発現臓器は，反復静脈内投与時と同様に腎臓であり，腎毒性が発現する用量と同じか，それ以上の高用量で肝毒性が認められた。また，本薬の薬理作用に起因する骨組織の変化が観察され，ラットでは歯の損失及び骨組織に対する影響の二次的変化として造血系の変化がみられた。反復経口投与において特徴的に認められた毒性は，一部の試験で観察された本薬の刺激性に起因する消化管及び呼吸器の変化であった。

(1) 腎毒性

静脈内投与と同様，経口投与における腎臓の毒性発現部位は尿細管であった。ラットでは4週間経口投与試験の8.85 mg/kg/日で軽度の尿細管腎症が観察され，6カ月間経口投与試験（制限給餌）では，10.13 mg/kg/日以上で尿細管拡張，腫大，好塩基性変化，30.34 mg/kg/日で尿細管の壊死が認められた。また，1年間経口投与試験の10 mg/kg/日以上で髄質尿細管上皮の肥大がみられた。イヌでは6カ月間経口投与試験の13 mg/kg/日で尿細管拡張などが認められ，1年間経口投与試験の5 mg/kg/日以上で尿細管上皮の過形成，好塩基性変化，10 mg/kg/日で尿細管拡張などが認められた。また，主に10 mg/kg/日の切迫殺例で BUN 及びクレアチニンが増加した。腎臓における病理組織学的変化は休薬により回復又は回復傾向を示す可逆的な変化であった。

(2) 肝毒性

静脈内投与と同様に，経口投与においても肝毒性が観察された。ラットでは，4週間経口投与試験の8.85 mg/kg/日で肝細胞壊死及び肝細胞の分裂像が認められた。イヌでは，6カ月間経口投与試験の13 mg/kg/日で肝臓の脆弱化，1年間経口投与試験の10 mg/kg/日の切迫殺例で肝細胞空胞化及び肝小葉中心性の単細胞壊死などが認められた。ラット，イヌともに腎毒性が認められる用量と同じか，より高用量で肝毒性が発現した。肝臓における病理組織学的変化は休薬により回復又は回復傾向を示す可逆的な変化であった。

(3) 消化管毒性

消化管毒性は経口投与のみで認められ，主に死亡/切迫殺例が認められた用量で観察された。ラットでは，6カ月間経口投与試験（制限給餌）の30.34 mg/kg/日の死亡/切迫殺例で胃の筋層に水腫様変性が認められた。イヌでは，6カ月間経口投与試験の2 mg/kg/日以上（2 mg/kg/日は1例のみ）でごく軽度から中等度の急性食道炎がみられ，13 mg/kg/日の切迫殺例で消化管への刺激性に関連した症状（嘔吐，赤色便）と食道の潰瘍（中等度）が観察された。1年間経口投与試験でも10 mg/kg/日の切迫殺例で食道炎及び食道の糜爛などの消化管毒性がみられた。消化管における病理組織学的変化は休薬により回復又は回復傾向を示す可逆的な変化であった。

消化管毒性は他の BP 系薬剤の経口投与でも報告されている。BP 系薬剤は刺激性を有しており，経口投与において薬物が直接消化管に接触することにより消化管粘膜が傷害され，消化管毒性が発現すると推察されている[1),2)]。

(4) 呼吸器障害

呼吸器障害も経口投与のみで認められ，主に死亡/切迫殺例が認められた用量で観察された。ラットでは，1年間経口投与試験の3 mg/kg/日以上で，病理組織学的所見（肺組織中の微細顆粒，浮腫，肺炎など）から投与過誤（誤嚥）と判断された死亡が認められた。投与過誤による死亡は用量（投与薬液濃度）に依存して増加したことから，投与薬液による刺激性に起因したものと推察された。イヌでは，6カ月間経口投与試験の2 mg/kg/日以上（各群1例のみ）でごく軽度の気管炎が散見された。気管支肺炎は致死量でのみ観察され，6カ月間経口投与試験の13 mg/kg/日，1年間経口投与試験の10 mg/kg/日で認められた。1年間経口投与試験の10 mg/kg/日では更に，気管支肺胞上皮の過形成が認められた。呼吸器障害は休薬により回復又は回復傾向を示す可逆的な変化であった。

他の BP 系薬剤でも経口投与時の呼吸器障害は薬物の刺激性に関連して発現することが報告されている[3)]。

(5) 薬理作用に関連した変化

本薬の静脈内投与試験同様，薬理作用（破骨細胞の機能抑制）に関連した変化が認められた。

薬理作用に起因した骨組織における変化（軟骨内骨化領域の拡張，骨梁の拡張など）は，動物種にかかわらず，反復経口投与毒性試験の全投薬群で認められ，しばしば血清カルシウムないしは無機リンの減少を伴った。しかし，正常な血中カルシウム調整機能を有する動物を用いた本薬の反復経口投与毒性試験では，血清カルシウムの低下はみられたものの，致死量においても低カルシウム血症は認められなかった。ラット骨組織の病理組織学的変化には休薬によっても明らかな回復傾向はみられなかったが，これはラットでは本薬の骨における半減期が長く（440～500日），6カ月間の回復期間終了時においても薬理作用が持続していたためと考えられた。

ラットでは更に，1年間経口投与試験の10 mg/kg/日以上の雄で歯の損失も観察されたが，休薬により回復する可逆的な変化であった。本薬の静脈内投与によるラット周産期及び授乳期投与試験（本薬注射剤の承認申請時資料2.6.6.6.5）においても，離乳後の F1児で下側切歯の損失あるいは位置異常がみられ，ALN のラット13週間反復経口投与試験でも切歯の短小化が報告されている[4)]。歯に対する影響は BP 系薬剤の薬理作用（破骨細胞の機能抑制）に関連した変化と推察された。ラットの切歯はヒトと異なり生涯にわたって成長し続けることから，ラットの切歯に対する影響の成人への外挿性は限定的であると考えられる。

成熟動物においても長骨の長軸方向への成長が続いているラットでは，本薬の反復経口投与により，薬理作用に関連した二次的変化（骨髄腔の減少の結果として，赤血球数，Hb 及び HCT の減少，髄外造血の増加，脾臓重量の増加）が観察された。造血系に対する影響は休薬により回復又は回復傾向を示す可逆的な変化であった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

該当なし。

2.4.4.4 がん原性試験

該当なし。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

本薬の経口投与により認められた生殖発生毒性は静脈内投与時同様，分娩障害，それに関連した母動物の周産期死亡及び出生児の生存率低下，生存出生児数の減少，胎児における腎盂尿管拡張（内臓変異）の増加，着床前胚損失率の増加，及び黄体数/着床数の減少であった。分娩障害は本薬の薬理作用（破骨細胞の機能抑制による血中カルシウムの低下）に関連した変化であり，腎盂尿管拡張の原因としては BP 系薬剤に共通して認められる腎毒性，あるいは発達遅延の可能性が考えられている（本薬注射剤の承認申請時資料2.6.6.9.2(6)）。

ラット雌雄生殖能試験（生後観察を含む）では，1 mg/kg/日以上の母動物で分娩障害が認められ，分娩日付近に死亡又は切迫殺された。帝王切開群の1 mg/kg/日以上で着床前胚損失率の増加による着床数の軽度減少が認められ，16 mg/kg/日で胎児体重が減少した。自然分娩群の16 mg/kg/日では黄体数，着床数及び生存出生児数が減少し，着床後胚損失率が増加したが，F1出生児の発達・分化，生殖機能に薬物の影響は認められなかった。

ラット胎児器官形成期経口投与試験において，薬物に起因する催奇形性はみられなかった。帝王切開試験では，60 mg/kg/日以上で一般状態の悪化から母動物が死亡又は切迫殺され，100 mg/kg/日群では一般状態の悪化に一致して妊娠期間中の体重が軽度減少した。胎児体重に有意差はないものの，用量依存的な減少傾向がみられた。内臓検査では10 mg/kg/日以上で腎盂尿管拡張（内臓変異）が増加した。自然分娩試験（妊娠末期にカルシウム補充）では，分娩障害による母動物の死亡が6 mg/kg/日以上で散見され，用量に依存した着床後胚損失率の増加と生存出生児数の減少がみられたが，いずれの投薬群においても，妊娠期間の長さ及びその他の子宮内検査項目に薬物の影響は認められなかった。また，F1出生児の発達・分化，生殖機能にも薬物の影響はみられなかった。

ウサギ胎児器官形成期経口投与試験では，一般状態の悪化から1 mg/kg/日以上で母動物が死亡した。死亡動物で出血を伴う肺浮腫及び腸炎が認められ，母動物の状態悪化/死亡はこれらに関連したものと推察された。母動物の生殖機能に投薬の影響はみられず，いずれの用量においても，胚・胎児毒性及び催奇形性はみられなかった。

ラット周産期及び授乳期経口投与試験では，5 mg/kg/日以上で分娩障害が認められ，授乳4日目までに母動物の死亡がみられた。また，着床後胚損失数が増加した。20 mg/kg/日では F1出生児の出生後死亡数の増加もみられた。

本薬経口投与後に認められた生殖発生毒性は他の BP 系薬剤でも報告されており，既承認の本薬注射剤と同様に，添付文書等で注意を喚起する。

2.4.4.6 局所刺激性試験

本薬の臨床投与経路は経口であることから該当資料なし。

2.4.4.7 その他の毒性試験

該当なし。

2.4.4.8 曝露量の比較

本薬の反復経口投与における主な毒性発現臓器は腎臓であり，一部の試験において腎毒性が

発現する用量と同じか，それより高用量で肝毒性が認められた。したがって，臨床推奨用量投与時との曝露量の比較は腎毒性を中心に行うとともに，生殖発生毒性試験において認められた変化についても，同様に曝露量の比較を行った（表 2.4.4.8-1）。なお，消化管毒性及び呼吸器障害は本薬の局所刺激性によるものであることから，曝露量の比較は行わなかった。

ラットでは自由摂餌による6カ月間経口投与試験の10.13 mg/kg/日で腎毒性は認められなかった。制限給餌によって薬物の吸収を高めた6カ月間経口投与試験の10.13 mg/kg/日では，尿細管の拡張，腫大及び好塩基性変化が認められ，1年間経口投与試験の10 mg/kg/日以上で髄質の尿細管上皮肥大が観察された。このようにラットにおいてはおよそ10 mg/kg/日付近から腎毒性が発現し，腎毒性の最小毒性量における曝露量は臨床推奨用量投与時の曝露量を下回った。イヌでは6カ月間経口投与試験及び1年間経口投与試験のそれぞれ5及び2 mg/kg/日まで腎毒性が認められなかったが，この時の曝露量は6カ月間経口投与試験の雄動物の C_{max} 及び AUC 比較を除き，臨床推奨用量投与時の曝露量を下回った。

ラット及びイヌに1日1回反復経口投与した時の経口吸収性は極めて低く（F はそれぞれ1.1及び2.6%以下），血清中濃度の個体間変動が大きかった。また，ヒトでは臨床推奨用量（100 mg）を月1回経口投与するのに対し，毒性試験では連日経口投与と投与間隔が異なっている。腎毒性の発現には投与間隔（連日投与と間欠投与）も影響することが静脈内投与による反復投与毒性試験及び腎毒性試験から示されており（本薬注射剤の承認申請時資料2.6.6.9.2），動物とヒトの曝露量の比較を基にした安全性の考察には限界があると考える。

本薬は投与経路によらず代謝的に安定であり，局所刺激性の発現部位を除く毒性プロファイルは静脈内投与と経口投与でほぼ同様であった（本薬注射剤の承認申請時資料2.6.6.3）。月2回投与による静脈内反復投与毒性試験を基にした腎毒性（静脈内投与）の安全域はおよそ5～6倍あり，本薬注射剤の臨床使用において腎毒性が発現する可能性は低いと推察された（本薬注射剤の承認申請時資料2.4.4.8）。本薬経口剤の臨床推奨用量投与時の C_{max} は，本薬注射剤の臨床推奨用量投与時より低く，AUC は本薬注射剤の臨床推奨用量投与時とほぼ同程度であることを考慮すると，本薬経口剤においても臨床における用法・用量（100 mg，月1回投与）で腎毒性が発現する可能性は低いと推察される。

経口投与による生殖発生毒性試験ではトキシコキネティクス試験を実施しなかったことから，ラット6カ月間経口投与試験（自由摂餌）のデータを外挿してヒト臨床推奨用量投与時の曝露量と比較した。F1出生児の尿管及び腎盂拡張は臨床推奨用量投与時よりも低い曝露量で認められ，分娩障害及びそれに関連した母動物の周産期死亡も臨床推奨用量投与時よりも低い曝露量で発現すると考えられた。静脈内投与による生殖発生毒性試験においても，分娩障害及びそれに関連した母動物の周産期死亡は臨床推奨用量投与時の曝露量を下回る曝露量で発現しており，妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性は，本薬の使用を避けるべく添付文書等で注意を喚起する必要があると考える。

表 2.4.4.8-1　無毒性量あるいは最小毒性量投与時と臨床推奨用量投与時の曝露量の比較

毒性の種類	毒性発現臓器の無毒性量/最小毒性量	曝露量		曝露量比	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$C_{max}A/C_{max}H$	$AUC_{0\text{-}24h}A/AUC_{inf}H$
経口投与：腎毒性					
ラット6カ月間経口投与試験(制限摂餌) e	10.13 mg/kg/日 (連日) (最小毒性量)	雄24.4 a (6.7-90.3) 雌27.2 a (6.6-128.2)	雄142.4 a (58.0-477.3) 雌79.3 a (37.5-266.8)	雄0.25 (0.07-0.94) 雌0.28 (0.07-1.33)	雄0.49 (0.20-1.66) 雌0.28 (0.13-0.93)
ラット1年間経口投与試験 e	10 mg/kg/日 (連日) (最小毒性量)	雄5.99 b (3.75-7.98) 雌5.79 b (4.34-7.06)	雄34.99 b (30.53-43.87) 雌45.70 b (39.13-60.66)	雄0.06 (0.04-0.08) 雌0.06 (0.05-0.07)	雄0.12 (0.11-0.15) 雌0.16 (0.14-0.21)
イヌ6カ月間経口投与試験	5 mg/kg/日 (連日) (無毒性量)	雄295.4 a (14.7-674.5) 雌6.3 a (4.5-762.7)	雄611.8 a (130.4-1520.8) 雌93.9 a (64.4-1612.0)	雄3.1 (0.15-7.03) 雌0.07 (0.05-7.94)	雄2.12 (0.45-5.28) 雌0.33 (0.22-5.60)
イヌ1年間経口投与試験	2 mg/kg/日 (連日) (無毒性量)	雄+雌 14.76 b (7.16-89.46)	雄+雌 89.20 b (31.15-200.95)	雄+雌 0.15 (0.07-0.93)	雄+雌 0.31 (0.11-0.70)
経口投与の主な生殖発生毒性：分娩障害及び母動物の死亡					
ラット雌雄生殖能試験（生後観察を含む）	1 mg/kg/日 (連日) (最小毒性量)	NA	NA	NA	NA
経口投与の主な生殖発生毒性：F1出生児の腎盂尿管拡張（内臓変異）					
ラット胎児器官形成期経口投与試験：帝王切開	10 mg/kg/日 (連日) (最小毒性量)	雌0.724 c	雌6.3 c	0.008	0.02
ヒト d	100 mg(月1回)	96	288	1	1
静脈内投与：腎毒性					
ラット6カ月間静脈内投与試験（低用量試験）f	0.3 mg/kg (月2回) (無毒性量)	1113	1069	6.0	4.5
イヌ6カ月間静脈内投与試験（低用量試験）f	0.3 mg/kg (月2回) (無毒性量)	1187	1352	6.4	5.6
静脈内投与の主な生殖発生毒性：分娩障害及び母動物の死亡					
ラット周産期及び授乳期静脈内投与試験 f	0.05 mg/kg/日 (最小毒性量)	/	199	/	0.83
ヒト f	1 mg(月1回)	186.2	239.9	1	1

/：計算せず，A：毒性試験における曝露量，H：臨床試験における曝露量，NA：適用なし

a：26週目の中央値（最低 - 最高値），b：50（ラット）又は51（イヌ）週目の中央値（最低 - 最高値），c： ラット6カ月間経口投与試験（自由摂餌）の10.13 mg/kg/日の26週目の値を外挿，d： 日本人データ（JP18499試験，100 mg の1回目投与後の C_{max}，AUC_{inf}），e：ラット6カ月間経口投与試験(制限給餌)及びラット1年間経口投与試験での血中濃度測定は，それぞれ，最小毒性量となった10.13 mg/kg/日及び10 mg/kg/日のみで実施，f：本薬注射剤の承認申請時資料2.4.4.8 参照

2.4.5　総括及び結論

薬理試験では，本薬の経口投与による骨吸収抑制作用，並びに骨強度及び骨密度増大作用を検証した。その結果，本薬の経口投与により骨吸収抑制作用が認められ，また，骨に対しては，骨質を維持したまま骨密度を上げることで骨強度を増大させる作用が確認された。骨吸収抑制作用については，経口投与時の本薬の効力は皮下投与時の約1/100であった。

本薬の骨に対する作用は，本薬を長期経口投与した正常ラットの腰椎及び大腿骨について骨強度及び骨密度を測定することにより評価した。その結果，本薬の長期経口投与により骨強度及び骨密度の増大が認められた。このうち，両方のパラメータについて測定した腰椎については骨強度と骨密度との間には高い正の相関が認められたことから，本薬の長期経口投与によっても骨質は影響を受けなかったものと考えられる。本薬は経口投与時の吸収率は低いものの生体内ではほとんど代謝されず，速やかに骨に移行・蓄積して効果を発揮するという特性を有することから，正常ラットへの経口投与によっても骨に対する効果を発揮しうることが推定されたが，今回提示した薬理試験の結果からこれが確認された。

本薬の静脈内及び皮下投与による薬理作用は本薬注射剤の承認申請時に評価されており，ラット及びサルの卵巣摘除モデルにおいて骨強度や骨密度を増大させる効果が確認されている。今回提示した薬理試験の結果から，本薬の経口投与によっても静脈内及び皮下投与時と同様に薬理作用が期待できることから，本薬は経口投与によっても骨粗鬆症に対して効果を発揮するものと考えられる。

TPTX ラットを用いた試験では，レチノイドにより誘発された高カルシウム血症が用量に応じて抑制されたことから，本薬の経口投与による骨吸収抑制作用が確認された。この試験において得られた経口投与時における血漿カルシウム濃度の抑制率が100%となる用量を本薬皮下投与時の結果と比較した結果，経口投与時の本薬の効力が皮下投与時の約1/100であることが示唆された。TPTX ラットの系では本薬の皮下投与と静脈内投与とはほぼ同等の効力であることが示されており（本薬注射剤の承認申請時資料4.2.1.1-2），これを考慮すると経口投与時の本薬の効力は静脈内投与時の約1/100であることが推定される。これは，ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬の F が1.1%以下であったという結果（2.4.3.1）からも推察されることである。こうした投与経路と効力に関する関係から，静脈内投与用量の100倍量を経口投与すれば，静脈内投与時と同等の薬理効果が期待できる。また，本薬の薬理作用の特性として，本薬の効果は一定期間における本薬の総投与量に依存し，投与スケジュールに依存しないことを既に報告している（本薬注射剤の承認申請時資料4.2.1.1-5）。これら非臨床試験で得られた知見をもとに本薬経口剤の臨床での投与量を考察すると，臨床での本薬注射剤の用法・用量が1カ月に1回1 mg の投与であることから，今回申請する本薬経口剤の臨床での用法・用量が1カ月に1回100 mg の投与であることが支持される。実際，臨床において本薬注射剤1 mg 静脈内投与時と本薬経口剤100 mg 経口投与時の曝露量はほぼ同じであることが確認されている（2.7.2.3.1）。

本薬経口剤の臨床使用に際しては，その効果が食事の影響を受ける可能性があることから，これについて TPTX ラットの系で評価した。その結果，本薬経口投与時の骨吸収抑制作用は摂餌の影響を受け，蒸留水給水下では本薬投与から給餌までの時間間隔を1時間以上とることにより摂餌の影響が現れなくなったものの，カルシウム含有水給水下では本薬投与と給餌の時間間隔に関係なく，本薬の効果の低下が認められた。この結果は，本薬経口剤の臨床用法に反映する必要があると考える。

以上，経口投与で行った本薬の効力を裏付ける試験の結果，及び本薬注射剤の承認申請時に評価した効力を裏付ける試験の結果から，本薬は，臨床推奨用量での経口投与により骨粗鬆症に対する治療効果が期待できると考えられた。なお，服用に際してカルシウムを多く含む水の摂取を避け，また，服用後60分は食事をとらないことが望まれるため，添付文書等に記載する

ことにより注意を喚起する必要があると考える。

静脈内投与された本薬は，主に骨に移行し，長時間滞留した。体内ではほとんど代謝されることはなく，投与96時間後までに投与量の約25%～70%が腎臓を介して尿中に排泄された。体循環に入った本薬は代謝されないことから，経口投与時に体内に吸収された本薬は静脈内投与時と同様の薬物動態を示すと考えられる。なお，経口投与時の F が低い理由としては他の経口 BP 系薬剤と同様[5)-8)]，肝代謝によるものではなく消化管からの吸収が低いことによると推察される。

本薬の反復経口投与毒性試験においては，反復静脈内投与毒性試験と同様に腎臓及び肝臓で変化が認められ，肝毒性は腎毒性と同じかそれ以上の高用量で発現した。また，本薬の薬理作用に関連して歯（ラットのみ）及び骨組織の変化が観察され，ラットでは薬理作用の二次的変化として造血系の変化がみられた。経口投与において特徴的に認められた毒性は，一部の試験で観察された本薬の刺激性に起因する消化管及び呼吸器の障害であった。消化管毒性は主に死亡/切迫殺例が認められた用量で観察されたが，他の BP 系薬剤の経口投与でも報告されており，添付文書で注意が喚起されていることから，本薬においても添付文書等で注意を喚起する。妊娠末期にカルシウム要求性が高くなる妊娠ラットでは，臨床推奨用量投与時の曝露量を下回る曝露量で血中カルシウムの低下に起因した分娩障害及びそれに関連した母動物の周産期死亡が誘発されており，妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性は本薬の使用を控えるべきと考えられた。また，授乳中の雌ラットへの投与では，本薬の乳汁中への移行性が確認されたことから（本薬注射剤の承認申請時資料2.6.4.6.3），授乳婦においては，本薬投与中は授乳を中止することが必要と考えられた。

以上の非臨床試験成績から，本薬は経口投与においても既承認の本薬静脈内投与と同様に，骨質を劣化させることなく骨粗鬆症に伴う骨量の減少を抑制することが推察された。本薬の経口投与の毒性プロファイルは局所刺激性に起因した消化管及び呼吸器障害を除き，静脈内投与とほぼ同様であった。

このように，本薬の経口投与は既承認の本薬注射剤と同様に，有効性及び安全性に優れた骨粗鬆症の治療法となると考えられた。

2.4.6　図表

図表は本文中に挿入した。

2.4.7　参考文献

1） Elliott SN, McKnight W, Davies NM, MacNaughton WK, Wallance JL. Alendronate induces gastric injury and delays ulcer healing in rodents. Life Sci 1998;62:77-91.

2） Wallace JL, Dicay M, McKnight W, Bastaki S, Blank MA. N-bisphosphonates cause gastric epithelial injury independent of effects on the microcirculation. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1675-82.

3） Motoie H, Okazaki A, Kanoh H, Shikama H, Fujikura T. Increase of bone mass and mechanical strength in rats after treatment with a novel bisphosphonate, YM175, for two years. Pharmacol Toxicol 1997;81:42-7.

4） 金谷浩，松澤景子，伊澤義弘，末武和己，那須雄三，神村英利 他. アレンドロネートの毒性研究（第2報）－ラットにおける13週間反復投与毒性試験－. 基礎と臨床 1994;28:3244-84.

5） 碓井孝志，神村秀隆. 新規 Bisphosphonate，ミノドロン酸水和物のラットおよびイヌにおける Pharmacokinetics.薬理と臨床 2008;18:S-129-42.

6） Usui T, Watanabe T, Higuchi S. Pharmacokinetics of YM175, a new bisphosphonate, in rats and dogs. Drug Metab Dispos 1995;23:1214-9.

7） Lin JH, Duggan DE, Chen I-W, Ellsworth RL. Physiological disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. Drug Metab Dispos 1991;19:926-32.
8） Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996; 18:75-85.