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）

2.5 臨床に関する概括評価

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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
APR	Acute phase reaction	急性期反応
AUC_{inf}	Area under the serum drug concentration-time curve from 0 to infinity	無限大時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the serum drug concentration-time curve from 0 to the last measurable concentration	最終観察時点までの血清中薬物濃度時間-曲線下面積
BMD	Bone mineral density	骨密度
BP	Bisphosphonate	ビスホスホネート
CDS	Core data sheet	企業中核データシート
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
CTX	Type I collagen cross-linked C-telopeptide	Ｉ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
IU	International unit	国際単位
LOCF	Last observation carried forward	欠測値に関してその直前値で補完する方法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIN	Minodoronic acid hydrate	ミノドロン酸水和物
NTX	Type I collagen cross-linked N-telopeptide	Ｉ型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
P1NP	Procollagen 1 N-terminal propeptide	Ｉ型プロコラーゲン N-プロペプチド
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	基本語（MedDRA の5階層）
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QTc	QT interval corrected by heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
RIS	Sodium risedronate hydrate	リセドロン酸ナトリウム水和物
RO200-5450IV	－	イバンドロン酸ナトリウム水和物の静脈内投与製剤
RO200-5450PO	－	イバンドロン酸ナトリウム水和物の経口投与製剤
SOC	System organ class	器官別大分類（MedDRA の5階層）
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失相半減期
T_{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase-5b	骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5b

臨床試験に使用した原薬はイバンドロン酸ナトリウム水和物であるが，投与量はイバンドロン酸の含量で表記した。

目次

頁
2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　背景 5
2.5.1.1.1　骨粗鬆症の定義，疫学 5
2.5.1.1.2　骨粗鬆症治療の現状 6
2.5.1.2　臨床開発計画 6
2.5.1.2.1　本剤開発の科学的背景 6
2.5.1.2.2　海外での臨床開発の経緯 7
2.5.1.2.3　国内での臨床開発の経緯 7
2.5.1.3　本申請における臨床データパッケージ 8
2.5.1.4　GCP 遵守 9
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4　有効性の概括評価 14
2.5.4.1　臨床試験方法の概略 14
2.5.4.2　対象とした患者集団 15
2.5.4.3　有効性成績 15
2.5.4.3.1　骨密度（BMD） 15
2.5.4.3.2　骨代謝マーカー 17
2.5.4.3.3　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生率 17
2.5.4.3.4　有効性評価項目の結果の再現性に関する検討 18
2.5.4.3.5　部分集団／特別な集団 18
2.5.4.4　有効性のまとめ 18
2.5.5　安全性の概括評価 20
2.5.5.1　非臨床の毒性学的情報を踏まえた安全性評価 20
2.5.5.2　症例の内訳 20
2.5.5.3　有害事象 20
2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象 21
2.5.5.3.1.1　発現頻度が高い有害事象 21
2.5.5.3.1.2　重症度別有害事象 21
2.5.5.3.1.3　発現時期別有害事象 22
2.5.5.3.2　死亡，その他の重篤な有害事象 22
2.5.5.3.3　その他の重要な有害事象 22
2.5.5.4　臨床検査及び心電図 24
2.5.5.4.1　臨床検査 24

2.5.5.4.2 心電図 25
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 25
2.5.5.6 過量投与，依存性，反跳現象，乱用の可能性 27
2.5.5.7 海外で実施された本剤の 5 年間の長期投与試験における安全性 27
2.5.5.8 市販後データ 27
2.5.5.8.1 国内における本薬注射剤の市販後データ 27
2.5.5.8.2 海外における市販後データ 28
2.5.5.8.3 市販後におけるその他の重要な有害事象 29
2.5.5.9 安全性のまとめ 30
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 32
2.5.6.1 ベネフィット 32
2.5.6.2 リスク 33
2.5.6.3 結論 34
2.5.7 参考文献 35

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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（以降，Roche 社）］で発見された窒素を含有するビスホスホネート（以降，BP）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（以降，ALN）及びリセドロン酸ナトリウム水和物（以降，RIS）と遜色のない骨吸収抑制作用を有する。本薬は，海外第Ⅲ相臨床試験（MF4411：BONE 試験）の結果，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，1カ月に1回又は3カ月に1回の投与法で，経口剤及び注射剤の臨床開発が進められてきた。

海外では，閉経後骨粗鬆症の治療及び予防薬として，先ず本薬経口剤（以降，本剤）の2.5 mg 製剤（連日投与）が米国及び欧州を含む世界各国で承認された（米国は2003年，欧州は2004年）。次いで本剤の150 mg 製剤（1カ月に1回投与）が閉経後骨粗鬆症の治療薬として米国及び欧州を含む世界各国で承認され（米国及び欧州とも2005年），その後，米国では閉経後骨粗鬆症の予防薬としても適応追加が認められた（2008年）。一方，本薬注射剤は，3 mg 製剤（3カ月に1回の静脈内投与）が閉経後骨粗鬆症の治療薬として米国及び欧州を含む世界各国で承認された（米国及び欧州とも2006年）。2014年12月現在，閉経後骨粗鬆症の適応では，本剤は110カ国以上，本薬注射剤は90カ国以上で承認されており，[redacted]万人以上に使用されている。

国内で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，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28日に承認され，販売されている（販売名：ボンビバ静注1 mg シリンジ）。

今回，経口投与製剤である本剤について，原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において本剤100 mg の有効性及び安全性が確認されたことから，中外製薬株式会社（以降，申請者）は，本剤100 mg を新投与経路医薬品として，骨粗鬆症を効能・効果とする製造販売承認申請を行う。

本薬の骨粗鬆症以外の適応については，悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の治療薬として本薬注射剤が1996年6月に欧州で承認されている。更に，乳癌患者の骨転移に伴う骨関連事象の予防を適応として本剤及び本薬注射剤が2003年10月に欧州で承認されている。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 骨粗鬆症の定義，疫学

骨粗鬆症の定義は，2000年に米国国立衛生研究所（NIH）にて開催されたコンセンサス会議で「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」とされ，従来の骨密度（以降，BMD）中心の考え方から，骨折の発生に係わる危険因子を含める方向性に改められた[1)]。つまり，「骨強度」は BMD と骨質の二つの要因からなり，骨強度のほぼ70%にBMD が関与するとし，残りの30%の要因を骨質という用語に集約している。骨質の内容には，骨微細構造，骨代謝回転，微細骨折の集積，骨組織の石灰化の程度などがあげられている[1)]。

近年実施された大規模住民コホート研究において報告された腰椎又は大腿骨頚部の骨粗鬆症の有病率から，わが国の骨粗鬆症患者数は1280万人（男性300万人，女性980万人）と推定されている[2)]。また，骨粗鬆症の発生数は増加しており，年間発生数は腰椎 BMD 調査の結果から97万人（男性16万人，女性81万人）と推定されている[2)]。骨粗鬆症は閉経後の女性に多い疾患

であり，これは閉経によるエストロゲン欠乏によって骨吸収が亢進した結果，骨吸収が骨形成を上回る「骨代謝異常」が生じBMDが減少することが理由とされている。

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。2007年の調査においてわが国の大腿骨近位部骨折は14万8100件と報告されている[2)]。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)]。

2.5.1.1.2　骨粗鬆症治療の現状

骨粗鬆症における骨量減少は，骨吸収と骨形成のバランスが乱れ，骨形成に比し骨吸収が上回ることに起因することから，骨代謝改善薬は骨粗鬆症の治療薬として有用である。BP は骨への親和性が高く，骨に長期間残留する。骨に吸着した BP は骨吸収時に破骨細胞に取り込まれ，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。現在国内で使用されている骨粗鬆症治療薬には，BP 系薬剤以外に，活性型ビタミン D_3系薬剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM），PTH 系薬剤及び抗 RANKL 抗体等があるが，その中でも BP 系薬剤は，骨折発生抑制効果について多くのエビデンスを有しており，第一選択薬として臨床現場で最も多く使用されている骨粗鬆症治療薬である[5)–7)]。

2.5.1.2　臨床開発計画

2.5.1.2.1　本剤開発の科学的背景

(1) BP 系薬剤による骨粗鬆症治療の問題点

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る。しかしながら，実際には治療開始後1年で患者の45.2%が服薬を継続できず，治療開始5年後には52.1%が処方どおり治療を続けられなかったという報告がある[8)]。また，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[9)–11)]。

BP 経口投与製剤は，多価金属に強い親和性を持ち錯体を作りやすいため，バイオアベイラビリティを低下させる要因となるカルシウム等を含む食事や飲料との同時服用を避けなければならない[12)]。また，BP 経口投与製剤による上部消化管の副作用の懸念から，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[13)–19)]。この服用時の制約のため，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。

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に投与間隔を空けて投与頻度を減らした間欠投与製剤の開発が行われ，国内では，2006年に ALN[16)]，2007年に RIS[17)]の週1回経口投与製剤が承認され，その後，2011年にミノドロン酸水和物（以降，MIN）の4週に1回経口投与製剤[18)]，2012年に RIS の月1回経口投与製剤[19)]が承認された。投与頻度を減らす効果については，ALN 及び RIS で連日経口投与製剤と週1回経口投与製剤を比較した結果，週1回経口投与製剤の治療継続率が高いとの報告[20),21)]があり，投与頻度を減らすことは治療継続率の向上に寄与している。また，別の方法として，投与経路を静脈内とした BP 注射剤の開発も行われ，国内では，2012年に ALN 注射剤[22)]（4週に1回点滴投与），2013年に本薬注射剤［月1回の急速静脈内投与（ボーラス投与）］が承認された。

(2) 本剤の臨床的意義

本剤は，既承認の本薬注射剤と同様に月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。したがって，本剤は，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と考える。以下に詳細を述べる。

- 海外で既に承認，販売されている月1回投与の本剤の治療継続率は，ALN 又は RIS の週1回経口投与より高いことが報告[23]されている。そのため，月1回投与の本剤は，BP 経口投与製剤服用時の患者負担を軽減し，治療継続率の向上に貢献できると考える。
- 月1回投与の本剤と週1回投与の ALN 経口投与製剤について患者の好みを調査した結果，月1回投与の本剤が患者に好まれたという報告[24),25]があり，本剤は患者にとって使用しやすい製剤と考えられる。
- 国内では，月1回投与の本薬注射剤（静脈内投与製剤）の開発が進められ，既に市販されている。本薬注射剤は BP 経口投与製剤服用時の煩雑な制約がないなどの利点がある一方で，注射に対する抵抗感や投与経路の確保が困難等の理由で使用できない患者も少なくないと考えられる。本剤は，上述のような本薬注射剤による治療ができない患者に対しても治療機会を提供することができる。また，本薬注射剤を使用している患者の治療継続が困難になった場合，同一成分を有し投与経路が異なる本剤は，円滑な治療の切り替えを可能にする。

2.5.1.2.2　海外での臨床開発の経緯

本剤による閉経後骨粗鬆症患者を対象とした3年間の第Ⅲ相臨床試験（MF4411：BONE 試験）の結果，主要評価項目とした椎体骨折発生頻度（生命表法による推定値）は，プラセボ群，2.5 mg 連日群及び20 mg 間欠群*でそれぞれ，9.56%（73/975例），4.68%（37/977例）及び4.90%（39/977例）であった。プラセボ群に対する椎体骨折発生頻度の相対リスク減少率（交互作用を含んだ比例ハザードモデル）は，2.5 mg 連日群で61.6%（P<0.0001），20 mg 間欠投与群で49.9%（P=0.0006）であり，本剤の椎体骨折発生抑制効果が検証された。この結果に基づき，2.5 mg 連日投与製剤は，閉経後骨粗鬆症の治療及び予防を適応症として2003年5月に米国で，2004年2月に欧州にて承認された。

その後，服薬時の負担軽減を目的に月1回投与製剤の開発が進められた。月1回投与法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BP16331：MOPS 試験，5.3.4.2-1）[26)]で月1回150 mg 投与までの忍容性を確認後，腰椎（L2-L4）BMD 変化率を主要評価項目とし，50/50 mg（1回50 mg を連続した2日間で，計100 mg を投与），100 mg 及び150 mg の月1回投与について，承認用量である2.5 mg 連日投与に対する非劣性を検証する第Ⅲ相臨床試験（BM16549：MOBILE 試験，5.3.5.1-4）[27)]が実施された。その結果，50/50 mg ，100 mg 及び150 mg 群は，いずれも2.5 mg 連日群に対して非劣性が証明され，更に150 mg 群については2.5 mg 連日群に対する優越性も示された。本成績から，米国及び欧州で150 mg 月1回投与製剤（150 mg 製剤）が，それぞれ2005年3月及び2005年9月に閉経後骨粗鬆症の治療薬として承認されている。米国では2008年11月に閉経後骨粗鬆症予防薬としても適応追加が認められた。

*：20 mg 間欠群は，3カ月を1サイクルとし20 mg を1日おきに12回投与した後約2カ月休薬する間欠投与法。3カ月ごとの総投与量は2.5 mg 連日投与とほぼ同一。

2.5.1.2.3　国内での臨床開発の経緯

本剤は，投与頻度を減らすことで患者負担を軽減し，それにより治療継続率を向上させることを目的に，当初より月1回投与法での臨床開発が進められてきた。

第Ⅰ相臨床試験として閉経後健康成人女性を対象に本剤20，50，100及び150 mg を単回投与する試験（JP16980：5.3.3.1-1）を実施し，本剤150 mg までの忍容性を確認した。

次に，本剤20，50，100及び150 mg を月1回投与した際の用量反応性を探索的に検討する目的で原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499：5.3.5.1-1）[28)]を実施した。

JP18499において，腰椎（L2-L4）BMD は50～150 mg 群でプラセボ群に対して有意な増加が認められた。また，100 mg 群まで用量依存的な腰椎（L2-L4）BMD 増加が認められたが，100 mg 群と150 mg 群の間には用量に依存した増加は認められなかった。骨吸収マーカーである尿中補正Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以降，CTX）は，50～150 mg 群でプラセボ群に対して有意に減少し，150 mg 群まで用量依存的な減少が認められた。

JP18499終了後，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（以降，機構）と[redacted]相談を実施した。本相談では，次相試験について，機構より「[redacted]」との見解が示された。なお，本相談時点において本薬注射剤の検証的試験である第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）[29]は実施中であった。

JA19761終了後，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，JA19761の試験成績を示した上で[redacted]相談を実施した。本相談では，次相試験について，機構より「[redacted]」との助言を得た。また，[redacted]とされた。

上記を踏まえ，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 の有効性及び安全性を検討する目的で，原発性骨粗鬆症患者を対象に第Ⅲ相臨床試験（JA28382，5.3.5.1-2）を実施した。その結果，主要評価項目の12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 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，既承認の本薬注射剤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ことから，申請者は本剤100 mg を新投与経路医薬品として，骨粗鬆症を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.3　本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。

表 2.5.1.3-1　本申請における臨床データパッケージ

国内／海外	相	治験実施計画書番号 添付資料番号	デザイン	被験者	試験の目的	投与量（mg）	治療期間及び投与方法	総登録数/登録目標数	実施期間
国内	Ⅰ	JP16980 評価資料 5.3.3.1-1	単施設漸増群間比較二重盲検	閉経後健康成人女性	安全性，薬物動態	プラセボ，20，50，100，150	単回/経口	40 /40	[redacted]～[redacted]
国内	Ⅰ	MF9853 参考資料 5.3.4.1-1	単施設ランダム化単盲検	閉経後骨減少女性	安全性，薬物動態	プラセボ，0.25，0.5，1，2（本薬注射剤）	26週間 13週間隔で2回/ボーラス	50 /50	[redacted]～[redacted]
国内	Ⅱ	JP18499 評価資料 5.3.5.1-1	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性，安全性，用量反応性，薬物動態	プラセボ，20，50，100，150	4カ月 1カ月に1回経口	137 /125	[redacted]～[redacted]
国内	Ⅲ	JA28382 評価資料 5.3.5.1-2	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性，安全性	100（本剤），1（本薬注射剤）	12カ月 1カ月に1回経口又は1カ月に1回ボーラス	422 /396	[redacted]～[redacted]

国内／海外	相	治験実施計画書番号 添付資料番号	デザイン	被験者	試験の目的	投与量 (mg)	治療期間及び投与方法	総登録数/登録目標数	実施期間
国内	Ⅱ/Ⅲ	JA19761 参考資料 5.3.5.1-3	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性（骨折），安全性	0.5，1（本薬注射剤）， RIS 2.5	3年 0.5，1 mg：1カ月に1回ボーラス RIS：連日経口	1265/1182	2006.12 ～2011.8
海外	Ⅰ	MF7122 参考資料 5.3.1.1-1	単施設ランダム化非盲検	健康成人男性	食事の影響	50	単回/経口 食事時期5条件でのクロスオーバー法	20/20	[redacted] ～ [redacted]
海外	Ⅰ	SB743830/003 参考資料 5.3.1.2-1	多施設共同ランダム化非盲検	閉経後健康成人女性	生物学的同等性	100	100 mg 錠1錠と50 mg 錠2錠の経口4期クロスオーバー法	76/60以上	[redacted] ～[redacted]
海外	Ⅰ	MF7148 参考資料 5.3.3.3-1	多施設共同非盲検	腎障害患者 CL_{cr} ①<30 mL/min ②40～70 mL/min ③>90 mL/min	腎機能の薬物動態に及ぼす影響	0.5（本薬注射剤）， 10（本剤）	①③は0.5 mg単回ボーラス＋10 mg を3週間連日経口 ②は0.5 mg 単回ボーラスのみ	34/40	[redacted] ～[redacted]
海外	Ⅰ	MF7187 参考資料 5.3.3.4-1	単施設ランダム化単盲検	閉経後健康成人女性及び健康成人男性	薬物相互作用：胃内 pH 上昇の影響	10	単回：単剤と併用のクロスオーバー法	20/22	[redacted] ～[redacted]
海外	Ⅰ/Ⅱ	BP16331 （MOPS） 参考資料 5.3.4.2-1	多施設共同ランダム化二重盲検	閉経後健康成人女性，閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者	安全性，薬物動態，薬力学的反応	プラセボ， 50， 50→100*， 100， 150	3カ月 1カ月に1回経口	144/144	[redacted] ～[redacted]
海外	Ⅲ	BM16549 （MOBILE） 参考資料 5.3.5.1-4	多施設共同ランダム化二重盲検	閉経後骨粗鬆症患者	有効性，安全性	2.5， 50/50**， 100， 150	2年 2.5 mg：連日経口 50/50，100，150 mg：1カ月に1回経口	1609/1592	[redacted] ～ [redacted]
海外	Ⅲb	MA17903 参考資料 5.3.5.1-5	多施設共同 （BM16549の継続試験）	閉経後骨粗鬆症患者	長期投与の有効性，安全性	100，150	3年（5年，含BM16549） 1カ月に1回経口	総登録数719 （BM16549からの継続）	[redacted] ～ [redacted]

*　：1回目は50 mg，2及び3回目は100 mg を投与

**　：1回50 mg を連続した2日間で計100 mg を投与

2.5.1.4　GCP 遵守

本申請に用いた国内臨床試験は，ヘルシンキ宣言，治験実施計画書並びに試験実施時期の薬事法に規定する基準及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守して実施した。また，海外の臨床試験もすべて，ヘルシンキ宣言，治験実施計画書及び試験実施時期の GCP を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床データパッケージに含まれる国内外の臨床試験で用いた本剤の処方は2.3.P.2.2.1に記載した。国内臨床試験に用いた経口製剤には，プラセボ又はイバンドロン酸含量が20 mg 及び50 mg である20 mg 錠及び50 mg 錠がある。20 mg 錠と50 mg 錠で曝露量は用量比例性を示すことから（2.7.2.2 参照），イバンドロン酸のバイオアベイラビリティは両製剤間で同程度であると考えられた。海外臨床試験である SB743830/003，MF7122，BP16331（MOPS），BM16549（MOBILE）及び MA17903でも同一処方の50 mg 錠及び100 mg 錠が使用された。申請製剤であるイバンドロン酸含量が100 mg の100 mg 錠（1錠）と，検証的試験である国内第Ⅲ相臨床試験（JA28382）で用いた50 mg 錠（2錠）の生物学的同等性を SB743830/003で確認した（表 2.5.2-1）。

また，MF7122では本剤の経口吸収に対する食事の影響を検討した。投与後60分の絶食により食事の影響を受けないことから，本剤を経口投与する際には投与後60分の絶食が適切であると考えられた（表 2.5.2-2）。

(1) 製剤間生物学的同等性試験（海外試験，SB743830/003）

閉経後健康成人女性76例を対象に50 mg 錠と100 mg 錠の製剤間生物学的同等性試験をクロスオーバー法にて実施した。AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比の90%信頼区間は，同等性の基準である0.80から1.25の範囲内にあったことから，100 mg 錠（1錠）と50 mg 錠（2錠）の生物学的同等性が示された（表 2.5.2-1）。

表 2.5.2-1　薬物動態パラメータの比の点推定値と90%信頼区間（Regimen B:Regimen A）

パラメータ	点推定値	90% 信頼区間
AUC_{inf}	0.94	0.87～1.01
C_{max}	0.95	0.86～1.06
AUC_{last}	0.95	0.87～1.03

Regimen A：50 mg 錠，2錠，Regimen B：100 mg 錠，1錠

（5.3.1.2-1 Table 5 を改変）

(2) 食事の影響（海外試験，MF7122）

外国人健康成人男性20例を対象として本剤50 mg を1週間隔で下記の投与 A～投与 E の条件で5回反復経口投与した際の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.5.2-2に示す。本試験は，投与 A～投与 C では食前投与とし，投与 A では投与後3時間絶食，投与 B では投与後2時間絶食，投与 C では投与後1時間絶食，投与 D では食後直ちに投与，投与 E では食後2時間後投与とし，これらの投与 A～投与 E の5期クロスオーバーのデザインとした。いずれの投与方法も約12時間絶食後の朝に実施した（表 2.5.2-2）。

投与後絶食時間が1～3時間の間では，AUC_{inf} はほぼ同程度の値を示し，C_{max} も同程度であった。また，食前投与と比較して食後投与の AUC_{inf} 及び C_{max} に明らかな低下が認められた。

以上より，起床後の最初の飲食前に本剤を服用し，かつ，服用後60分は食事を避けることによって本剤の経口吸収に対する食事の影響を回避できることが示された。

表 2.5.2-2　未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	食前投与			食後投与	
	投与 A： 投与後3時間絶食	投与 B： 投与後2時間絶食	投与 C： 投与後1時間絶食	投与 D： 食直後	投与 E： 食後2時間後
AUC_{inf} (ng･h/mL)	30.86 ± 12.67 (19)	27.78 ± 11.33 (20)	25.87 ± 18.83 (19)	3.55 ± 4.35 (17)	7.73 ± 6.91 (19)
C_{max} (ng/mL)	11.1 ± 5.6 (19)	10.0 ± 4.0 (20)	13.3 ± 9.6 (19)	0.98 ± 1.08 (18)	2.15 ± 1.47 (20)
$t_{1/2}$ (h)	2.1 ± 1.2 (19)	1.7 ± 1.4 (20)	1.4 ± 0.6 (19)	4.1±4.8 (17)	7.3 ± 7.6 (19)

平均値 ± 標準偏差，括弧内には例数を示した。

（5.3.1.1-1 Table 127～Table 131 を改変）

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

イバンドロン酸の臨床薬理的特性として，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床試験（本薬注射剤の承認申請時資料）から以下の知見が得られている。

- *in vitro* ヒト血清中でのイバンドロン酸の蛋白結合率は90%であった。
- *in vitro* ヒト肝ミクロソーム中でイバンドロン酸は代謝されなかった。
- *in vitro* ヒト肝ミクロソーム中でイバンドロン酸は CYP 酵素（CYP1A2，2A6，2C9，2C19，2D6，2E1及び3A4）を阻害しなかった。
- 本薬注射剤を反復ボーラス投与したときの血清中の曝露量は用量依存性を示した。
- 本薬注射剤をボーラス投与したときの未変化体の尿中排泄率は47.0～64.6%であり，本薬の主な消失経路は尿中排泄であることが示された。
- 本薬注射剤を単回ボーラス投与したときの全身クリアランス及び腎クリアランスはクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）の低下に伴い低値を示した。
- 母集団薬物動態解析でイバンドロン酸の薬物動態に及ぼす年齢，体重，性別，病態（健康及び骨減少），CL_{cr}及び民族差（日本人及び白人）の影響を検討した。病態，体重，性別及びCL_{cr}が薬物動態に影響することが示されたが，いずれも臨床的に意味のある影響ではなかった。
- 非臨床試験，臨床試験及び市販後報告から，イバンドロン酸は心電図に影響を及ぼさないことが示された。

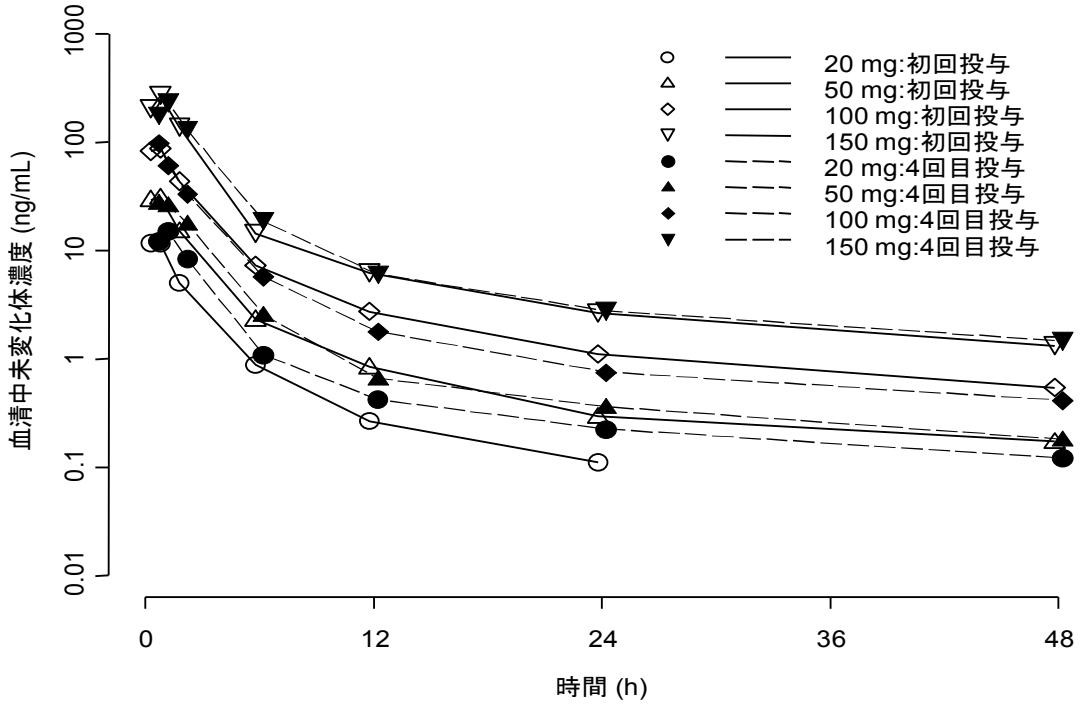
本剤は，国内外で実施した臨床試験の結果から，国内における用法・用量は「イバンドロン酸として100 mg を1カ月に1回，起床時に十分量（約180 mL）の水とともに経口投与する。」と設定した。また，既承認の本薬注射剤1 mg と本剤100 mg の曝露量（AUC_{inf}）が類似し[30]，更に，国内試験（JP16980と JP18499の併合）における本剤100 mg の曝露量は219 ± 114 ng･h/mL（平均値 ± 標準偏差，以降同様）であり，海外試験における本剤150 mg（BP16331及びSB743830/002）の208 ± 185及び226 ± 144 ng･h/mL と類似することから（2.7.2.3.2 参照），海外の臨床用量である本剤150 mg 経口投与時における有効性及び安全性データを本申請において参考資料として利用することは可能と考えられた。以下に，用法・用量の設定の根拠となった本剤の薬物動態及び薬力学的反応について述べる。

(1) 原発性骨粗鬆症患者における薬物動態及び薬力学的反応（JP18499）

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤20，50，100及び150 mg（各群 N=6）を1カ月間隔で空腹時に4回反復経口投与した際の血清中未変化体濃度は用量依存的に上昇し，投与30分後又は1時間後に速やかに最高値に達した後，投与12時間後には最高値の5%未満にまで低下した（図 2.5.3-1）。いずれの投与量群においても1回目と4回目投与後で，血清中濃度は同様の推移を示した。AUC_{inf}及びC_{max}は20～100 mg 群では用量比例的な増加を示し，150 mg 群では用量比を超える増加を示した。投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は0.407～1.08%であった。その約80%は0～6時間で排泄され，投与後6時間までの尿中への未変化体の速やかな排泄が示された。その後，尿中未変化体累積排泄率は緩やかに増加し，投与後48時間までに排泄はほぼ完了した。

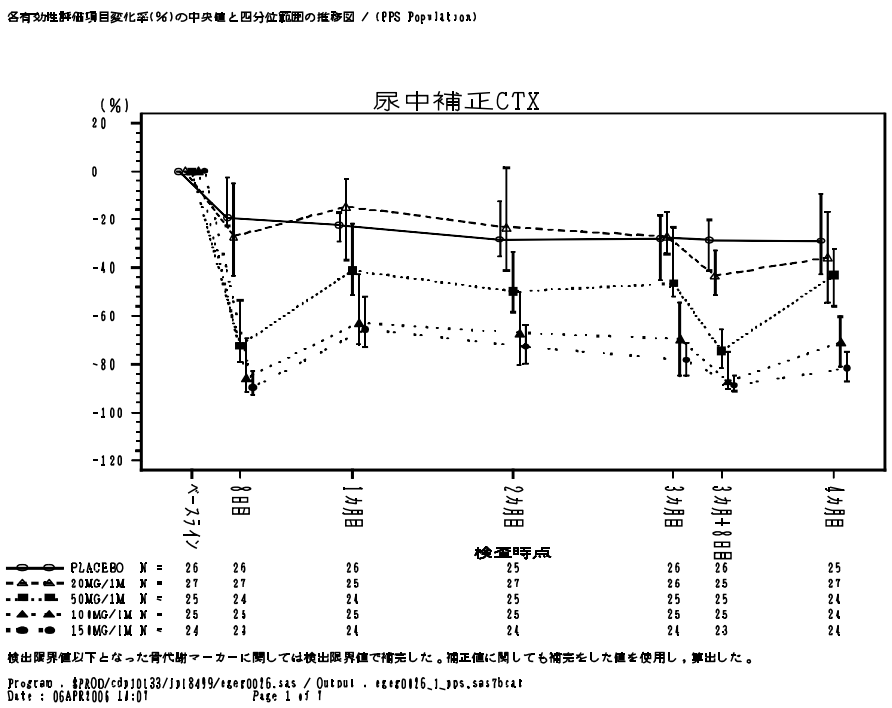
尿中補正 CTX は本剤投与群において用量依存的に減少した。20 mg 群ではプラセボ群と比較し，わずかな減少しか認められなかったが，50～150 mg 群では投与8日後に明らかな減少が認められた。減少の最低値は投与8日後にあり，その変化率は100 mg と150 mg で同程度であった。その後徐々に復したが，50～150 mg 群の中央値は投与1カ月後においても，プラセボ群よりも低値を持続していた。また，投与4カ月後の尿中補正 CTX の変化率は，150 mg 群まで用量依存的な減少を示した（図 2.5.3-2）。このように，本剤は用量依存性の骨吸収抑制作用を示し，本剤50 mg 以上で骨吸収抑制効果は投与1カ月後も持続していた。

図 2.5.3-1　原発性骨粗鬆症患者において1カ月間隔で4回反復経口投与したときの1回目及び4回目投与後の血清中未変化体濃度の推移（平均値，N=6）（JP18499）



（5.3.5.1-1 図 12.2-1及び図 12.2-2 を改変）

図 2.5.3-2　原発性骨粗鬆症患者において1カ月間隔で4回反復経口投与したときの尿中補正 CTX のベースライン値からの変化率の推移
（中央値，四分位範囲，N=24～27，Per protocol set）（JP18499）



（5.3.5.1-1 図 11.4.1.1-2 を再掲）

(2) 胃内 pH 上昇の影響（MF7187）

胃内 pH を4以上に上昇させると考えられる用量のラニチジン（25 mg 静脈内投与3回）を併用した時の本剤の薬物動態への影響を検討した。外国人の45歳以上の健康男性10例及び45歳以上の閉経後健康女性10例を対象とした。本剤10 mg 単独投与に対するラニチジン併用時の AUC_{last} の比は120.2%であった［分散分析（ANOVA）P=0.177］（表 2.5.3-1）。

ラニチジン併用によるこの程度の AUC_{last} の増加は臨床上意味のあるものではなく，本剤の用量調整は不要と考えられた。

表 2.5.3-1　相対的バイオアベイラビリティ及び信頼区間（AUC_{last}）

パラメータ	パラメータ比 (ラニチジン併用時/本剤単独，%)	90%信頼区間 (%)	P 値 (ANOVA)
AUC_{last} (ng･h/mL)	120.2	95.6～151.1	0.177

（5.3.3.4-1 Page 35の表 を改変）

(3) 経口剤と注射剤の薬物動態の比較

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした本剤による第Ⅱ相臨床試験（JP18499；プラセボ，20，50，100又は150 mg 群）と日本人閉経後骨減少女性を対象とした本薬注射剤による反復投与試験（MF9853；プラセボ，0.25，0.5，1又は2 mg 群）のデータを用い，本剤と本薬注射剤の薬物動態を比較した（2.7.2.3.1 参照）。

血清中未変化体の AUC_{inf} は，本剤100 mg 群では288 ± 126 ng･h/mL（平均値 ± 標準偏差，以降同様）であり，本薬注射剤1 mg 群では239.9 ± 22.7 ng･h/mL であったことより，本剤100 mg 群の AUC_{inf} は本薬注射剤1 mg 群に相当すると判断した。また，T_{max} が0.750～0.917時間と本剤の経口吸収は極めて速く，本剤と本薬注射剤で類似の血清中未変化体濃度推移を示した。

以上，本剤と本薬注射剤の薬物動態の比較において，本剤100 mg の血清中未変化体の AUC_{inf} は本薬注射剤1 mg 相当であり，更に血清中の本薬未変化体の濃度推移も類似していることから，本剤100 mg 月1回投与の有効性は本薬注射剤1 mg 月1回投与に匹敵すると考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の申請効能・効果及び用法・用量を設定するための有効性は，原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内の第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の成績に基づいて評価した。特に，既承認の本薬注射剤に対する非劣性を検証した第Ⅲ相臨床試験（JA28382）を最も重要な試験と位置付けた。

また，上記2試験に加え，本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の有効性成績より，本剤及び本薬注射剤の有効性成績の再現性について検討した。

2.5.4.1　臨床試験方法の概略

有効性評価に用いた臨床試験の主な試験方法を表 2.5.4.1-1に示す。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の主な試験方法の比較

試験名 治験実施計画書番号 ［資料番号］	第Ⅱ相臨床試験 JP18499 ［5.3.5.1-1］	第Ⅲ相臨床試験 JA28382 ［5.3.5.1-2］
デザイン	多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験	
対象被験者	原発性骨粗鬆症患者（男性含む）	
投与期間	4カ月	12カ月
主要評価項目	尿中補正 CTX	腰椎（L2-L4）BMD
副次的評価項目	腰椎（L2-L4）BMD 血清中 CTX 尿中補正 NTX	大腿骨 BMD 骨代謝マーカー（尿中補正 CTX，尿中補正 NTX，血清 TRACP-5b，血清骨型-ALP，血清 P1NP） 骨折発生率
投与群・有効性評価例数（PPS）	20 mg　27 50 mg　25 100 mg　25 150 mg　24	100 mg　183
対照群・有効性評価例数（PPS）	プラセボ　26	本薬注射剤1 mg　189
治験薬の投与方法	絶食下で十分量の水（約180 mL）とともに投与し，投与後60分は横にならず，水以外の飲料の摂取を避ける	
併用補助薬	カルシウム：305 mg/日 ビタミン D_3：200 IU/日	カルシウム：610 mg/日 ビタミン D_3：400 IU/日

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）は，本剤を月1回経口投与した際の用量反応性の検討を目的として実施した。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）は，本剤を月1回経口投与した際の有効性が既承認の本薬注射剤1 mg の月1回急速静脈内投与（ボーラス投与）に対して臨床的に劣らないことの検証を目的として実施した。JA28382は，被験薬と対照薬の投与経路が異なることから，本剤100 mg 又は本剤のプラセボを月1回経口投与，及び本薬注射剤のプラセボ又は本薬注射剤1 mg を月1回ボーラス投与するダブルダミー法を用いた。また，以下の理由から，JA28382における本剤の用量を100 mg，非劣性を検証するための非劣性マージンを1.6%に設定した。

1)　本剤の用量の設定理由

JP18499において，腰椎（L2-L4）BMD 及び尿中補正 CTX は，本剤50～150 mg 群でプラセボと比較して有意な変化が認められ，その変化は，腰椎（L2-L4）BMD では本剤20～100 mg 群，尿中補正 CTX では本剤20～150 mg 群で用量依存的であった。また，本薬注射

剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）成績との比較では，骨折発生抑制効果を証明した本薬注射剤1 mg 群と本剤100 mg 群の腰椎（L2-L4）BMD 及び尿中補正 CTX の変化率は同程度であった。更に，薬物動態の比較においても，本薬未変化体の曝露量（AUC_{inf}）は本薬注射剤1 mg 群と本剤100 mg 群で類似していた。

以上から，JA28382における本剤の用量を100 mg に設定した。

2) 非劣性マージンの設定理由

対照薬である本薬注射剤の JA19761における PPS のうち，JA28382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12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 変化率（平均値 ± 標準偏差）は，5.53 ± 4.46%であった。また，プラセボでの12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 変化率を，類薬である MIN の後期第Ⅱ相臨床試験[31]を参考に0.72%と推測した。

以上から，対照群の腰椎（L2-L4）BMD 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%を非劣性マージンとして設定した。

2.5.4.2　対象とした患者集団

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）のベースラインの腰椎（L2-L4）BMD は同程度であり，その他の年齢及び体重等の人口統計学的特性についても大きな違いはなかった（2.7.3.3.1）。

両試験とも「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（1999年4月15日医薬審第742号）に従い，骨粗鬆症との診断が確定している原発性骨粗鬆症患者を対象としていることから，両試験の対象患者と市販後に本剤の使用が想定される患者に大きな違いはないと考えられた。

2.5.4.3　有効性成績

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の BMD 及び骨代謝マーカーについて，各時期でデータが欠測の場合には投与後の直前値で補完（LOCF）した。

2.5.4.3.1　骨密度（BMD）

(1) 腰椎（L2-L4）BMD

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）において，4カ月目の腰椎（L2-L4）BMD はプラセボ群に対して本剤50～150 mg 群で有意に増加した（50 mg 群：P=0.0010，100 mg 群：P<0.0001，150 mg 群：P=0.0008，ベースラインを共変量とした共分散分析）。腰椎（L2-L4）BMD の増加は，100 mg 群まで用量依存的であったが，100 mg 群と150 mg 群の間には用量依存的な増加は認められなかった。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）における12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率（共分散分析により推定した最小二乗平均値）を表 2.5.4.3.1-1に示す。12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は，本剤100 mg 群で5.168 ± 0.267%，本薬注射剤1 mg 群で5.396 ± 0.263%であった。本剤100 mg 群の本薬注射剤1 mg 群に対する変化率（最小二乗平均値）の差（95%信頼区間）は，−0.228%（−0.967～0.510%）であり，その信頼区間下限値は非劣性限界値とした−1.6%を上回っていることより，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。

また，腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移を図 2.5.4.3.1-1に示す。本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で，いずれも4カ月目には腰椎（L2-L4）BMD 増加が認められ，その後も12カ月目まで増加を続け，その推移は両群で類似していた。

表 2.5.4.3.1-1　12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率（共分散分析より推定した最小二乗平均値）（JA28382, PPS, LOCF）

ANCOVA of Relative Change (%) from Baseline at Month 12 of Lumbar Spine (L2-L4) BMD (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

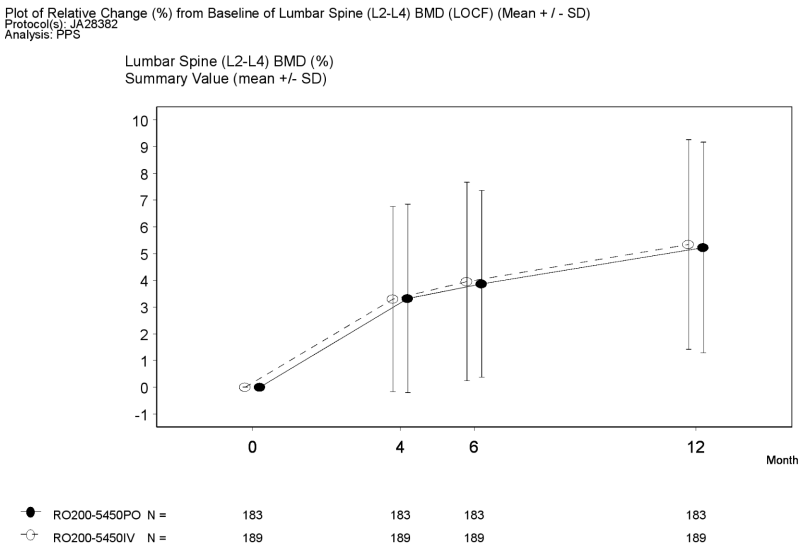
Scheduled Time Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Baseline BMD (L2-L4) (g/cm2)**		
n	183	189
LSmean #	0.643	0.637
SE	0.005	0.005
Lower 95% CI	0.633	0.627
Upper 95% CI	0.653	0.647
Residual SD = 0.070		
Last Visit : Relative Change from Baseline (%)		
n	183	189
LSmean #	5.168	5.396
SE	0.267	0.263
Lower 95% CI	4.643	4.880
Upper 95% CI	5.693	5.913
Residual SD = 3.603		
Last Visit : Diff. from RO200-5450IV (%)		
LSmean #	-0.228	
SE	0.376	
Lower 95% CI	-0.967	
Upper 95% CI	0.510	

n: Number of patients included in ANCOVA.
Model: Intercept, treatment, baseline BMD (L2-L4), Log baseline P1NP, baseline BMD (L2-L4) *History of Bisphosphonate Treatment* Previous Osteoporosis Drug.
LSmean for post-baseline means based on model given above. Baseline visit uses one-way ANOVA.
Non-inferiority level is -1.6%.

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/glm1bmd.sas / Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/glm1bmd_pp_l24_pc_l.out
18SEP2014 12:08　Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.1-1 を再掲）

図 2.5.4.3.1-1　腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± 標準偏差）（JA28382, PPS, LOCF）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.1-1 を再掲）

(2) 大腿骨 BMD

JA28382では，12カ月目の大腿骨近位部（Total hip），大腿骨頚部（Femoral neck）及び大腿骨転子部（Trochanter）BMD のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は，本剤100 mg 群では，それぞれ2.41 ± 3.16%，2.58 ± 4.83%及び2.96 ± 4.29%，本薬注射剤1 mg 群では，それぞれ2.76 ± 3.00%，2.64 ± 4.06%及び3.36 ± 4.24%であった。大腿骨 BMD についても，腰椎（L2-L4）BMD と同様に，増加の程度及び推移は両群で類似していた（2.7.3.3.2.1.2 参照）。

2.5.4.3.2　骨代謝マーカー

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の評価項目とした尿中補正 CTX，尿中補正 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以降，NTX）及び血清骨型-ALP について以下に述べる。

(1) 骨吸収マーカー（尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX）

JP18499において，4カ月目の尿中補正 CTX はプラセボ群に対して本剤50～150 mg 群で有意に減少した（50 mg 群：P=0.0118，100 mg 群：P<0.0001，150 mg 群：P<0.0001，ベースライン値を共変量とした共分散分析）。4カ月目の尿中補正 NTX についても同様に本剤50～150 mg 群で有意に減少した（50 mg：P=0.0009，100 mg 群：P<0.0001，150 mg 群：P<0.0001，ベースラインを共変量とした共分散分析）。尿中補正 CTX は150 mg 群まで用量依存的に減少した。尿中補正 NTX は100 mg 群まで用量依存的に減少したが，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。

JA28382において，12カ月目の尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は，本剤100 mg 群では−62.80 ± 42.33%及び−50.75 ± 25.98%，本薬注射剤1 mg 群では−59.51 ± 40.54%及び−50.12 ± 22.68%であり，減少率は両群で同程度であった（2.7.3.3.2.2.1及び2.7.3.3.2.2.2 参照）。尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX は，両群とも1カ月目から減少し，また，投与期間を通してほぼ同様に推移した。

(2) 骨形成マーカー（血清骨型-ALP）

JP18499において，4カ月目の血清骨型-ALP はプラセボ群に対して本剤50～150 mg 群で有意に減少した（50 mg 群，100 mg 群及び150 mg 群とも P<0.0001，ベースラインを共変量とした共分散分析）。また，100 mg 群まで用量依存的に減少したが，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。

JA28382において，12カ月目の血清骨型-ALP のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は，本剤100 mg 群では−47.28 ± 15.45%，本薬注射剤1 mg 群では−43.35 ± 21.27%であり，減少率は両群で同程度であった（2.7.3.3.2.2.3 参照）。血清骨型-ALP は，両群とも3カ月目から明らかに減少し，また，投与期間を通してほぼ同様に推移した。

2.5.4.3.3　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生率

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，12カ月間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生率は，本剤100 mg 群1.1%（2/183例），本薬注射剤1 mg 群0.5%（1/189例）であった。既存椎体骨折の有無別の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生率は，既存椎体骨折を有する被験者では本剤100 mg 群1.7%（1/59例），本薬注射剤1 mg 群0.0%（0/59例），既存椎体骨折のない被験者では本剤100 mg 群0.8%（1/124例），本薬注射剤1 mg 群0.8%（1/130例）であった。

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生率は，既存椎体骨折の有無に関わらず，両群で明らかな違いはなかった（2.7.3.3.2.3 参照）。

2.5.4.3.4　有効性評価項目の結果の再現性に関する検討

本剤100 mg 及び本薬注射剤1 mg の有効性の再現性について，第Ⅱ相臨床試験（JP18499），第Ⅲ相臨床試験（JA28382）及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の結果を用いて検討した。各試験における腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率を表 2.5.4.3.4-1に示す。骨代謝マーカーについては2.7.3.3.2.2に示した。

本剤100 mg 群について，比較可能な4カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率は JP18499では4.00%，JA28382では3.32%であり，大きな違いはなかった。また，両試験において，3又は4カ月目の尿中補正 CTX，尿中補正 NTX 及び血清骨型-ALP のベースラインからの変化率は同程度であった。

本薬注射剤1 mg 群について，比較可能な6及び12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率は，JA19761では4.37%及び5.53%，JA28382では3.95%及び5.34%であり，同程度であった。また，両試験において，6及び12カ月目の尿中補正 CTX，尿中補正 NTX 及び血清骨型-ALP のベースラインからの変化率に大きな違いはなかった。

以上，上記3試験の結果の比較より，本剤100 mg 及び本薬注射剤1 mg について有効性の再現性が確認された。

表 2.5.4.3.4-1　第Ⅱ相臨床試験（JP18499），第Ⅲ相臨床試験（JA28382）及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移（4カ月，6カ月，12カ月）（平均値 ± 標準偏差）

治験実施計画書番号	解析対象集団	群	症例数	4カ月目の変化率（%）	6カ月目の変化率（%）	12カ月目の変化率（%）
JP18499	PPS	プラセボ	25	0.71 ± 2.57	—	—
		本剤100 mg 群	25	4.00 ± 2.33	—	—
JA28382	PPS, LOCF	本剤100 mg 群	183	3.32 ± 3.53	3.86 ± 3.49	5.22 ± 3.94
		本薬注射剤1 mg 群	189	3.30 ± 3.46	3.95 ± 3.72	5.34 ± 3.92
JA19761（参考）	Modified PPS, LOCF	本薬注射剤1 mg 群	234	—	4.37 ± 3.68	5.33 ± 4.46

Modified PPS の定義：本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の PPS の被験者のうち，腰椎（L2-L4）に既存椎体骨折を認めず12カ月目まで腰椎（L2-L4）BMD 評価が可能な症例，かつ12カ月目までにおける腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率が30%未満の症例，かつ本剤第Ⅲ相臨床試験（JA28382）と同様に Hologic 社製の測定機器を使用して BMD 測定を行っている症例

（表 2.7.3.3.2.1.1-1 を再掲）

2.5.4.3.5　部分集団／特別な集団

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，既存椎体骨折（既存椎体骨折無／有），年齢（75歳未満／以上），性別（女性／男性）及び eGFR（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2未満／以上）が，12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率に与える影響について検討した（2.7.3.3.3）。

すべての部分集団において，12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率は，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群の両群で増加した。なお，75歳以上及び男性の集団において，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で腰椎（L2-L4）BMD 変化率に若干の違いがみられたものの，これらの集団の被験者数は比較的少なかった。

2.5.4.4　有効性のまとめ

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，主要評価項目とした12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差，共分散分析による推定値）は，本剤100 mg 群で5.168 ± 0.267%，本薬注射剤1 mg 群で5.396 ± 0.263%であった。本剤100 mg 群

の本薬注射剤1 mg 群に対する変化率（最小二乗平均値）の差（95%信頼区間）は，−0.228%（−0.967～0.510%）であり，その信頼区間下限値は非劣性限界値とした−1.6%を上回っていることより，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。大腿骨 BMD 変化率及び骨代謝マーカー変化率は，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で同程度であり，非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生率に本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で明らかな違いはなかった。

第Ⅱ相臨床試験（JP18499），JA28382及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における有効性の比較より，本剤100 mg 及び本薬注射剤1 mg を投与した時の有効性の再現性が確認されたことから，JA28382の結果は頑健性を有すると考える。

以上，本剤100 mg 月1回投与は，既承認の本薬注射剤1 mg 月1回投与と同等の有効性を有する骨粗鬆症治療薬と考える。

2.5.5　安全性の概括評価

骨粗鬆症患者における本剤の安全性については，原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）で評価した。また，本剤は市販後に長期間投与されることが想定されるため，海外における本剤5年間投与の試験成績についても参考として記載した。

2.5.5.1　非臨床の毒性学的情報を踏まえた安全性評価

非臨床試験の結果より，本薬の経口投与における主な毒性発現臓器は，静脈内投与同様，主要排泄器官である腎臓であり，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，経口投与のみで認められた毒性は，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（2.4.4.2 参照）。なお，臨床試験では，腎臓，消化管及び呼吸器について，本剤及び本薬注射剤ともに安全性上の懸念は特に認められていない。

2.5.5.2　症例の内訳

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の安全性解析対象例数を表2.5.5.2-1に示す。本剤の申請用法・用量である1カ月に1回100 mg が投与された例数は第Ⅱ相臨床試験（JP18499）で26例，第Ⅲ相臨床試験（JA28382）で205例であった。

表 2.5.5.2-1　第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の安全性解析対象例数

投与群	計	第Ⅱ相臨床試験（JP18499）4カ月		第Ⅲ相臨床試験（JA28382）1年	
		安全性解析対象例	完了例	安全性解析対象例	完了例
プラセボ	28	28	25	-	-
20 mg 群（1回/1カ月）	27	27	27	-	-
50 mg 群（1回/1カ月）	27	27	25	-	-
100 mg 群（1回/1カ月）	231	26	26	205	177
150 mg 群（1回/1カ月）	26	26	24	-	-
注射剤1 mg 群（1回/1カ月）	203	-	-	203	184

（表 2.7.4.1.2-1 を再掲）

2.5.5.3　有害事象

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）において，有害事象発現率は，プラセボ，20，50，100及び150 mg 群（以降，同順）で，それぞれ82.1%（23/28例），70.4%（19/27例），59.3%（16/27例），88.5%（23/26例）及び84.6%（22/26例）であり，プラセボ群と各本剤群で大きな違いはなかった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は，それぞれ28.6%（8/28例），22.2%（6/27例），22.2%（6/27例），34.6%（9/26例）及び69.2%（18/26例）であり，150 mg 群の発現率はプラセボ群と比較して高かった。死亡はプラセボ群の1例に認められた。その他の重篤な有害事象はプラセボ群の2例（3件）及び20 mg 群の1例（1件）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の1例及び50 mg 群の1例に認められ，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）における有害事象の要約を表 2.5.5.3-1に示す。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，有害事象発現率は，本剤100 mg 群で85.4%（175/205例），本薬注射剤1 mg 群で87.2%（177/203例），因果関係が否定できない有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で22.9%（47/205例），本薬注射剤1 mg 群で18.7%（38/203例）であった。

有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率に両群で大きな違いはなかった。重症度が高度の有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で1.0%（2/205例），本薬注射剤1 mg 群で0.0%（0/203例）であった。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で4.4%（9/205例），本薬注射剤1 mg 群で3.0%（6/203例）であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は本剤100 mg 群の1例（半月板障害及び腎盂腎炎の2件）に認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で2.0%（4/205例），本薬注射剤1 mg 群で2.0%（4/203例）であった。高度の有害事象，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 群と本薬注射剤1 mg 群で発現率に明らかな違いはなかった。

表 2.5.5.3-1　有害事象の要約（JA28382, Safety）

	本剤100 mg 群 N=205	本薬注射剤1 mg 群 N=203
有害事象	175　(85.4%)	177　(87.2%)
因果関係が否定できない有害事象	47　(22.9%)	38　(18.7%)
重症度が高度の有害事象	2　(1.0%)	0　(0.0%)
重篤な有害事象	9　(4.4%)	6　(3.0%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	1　(0.5%)	0　(0.0%)
中止に至った有害事象	4　(2.0%)	4　(2.0%)
因果関係が否定できない 中止に至った有害事象	4　(2.0%)	3　(1.5%)
死亡	0　(0.0%)	0　(0.0%)

（表2.7.4.2.1-2 を改変）

2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.1.1　発現頻度が高い有害事象

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）において発現率が最も高かった有害事象は，鼻咽頭炎（プラセボ，20，50，100及び150 mg 群で，それぞれ28.6%，22.2%，14.8%，30.8%及び19.2%）であった。次いで発現率が高かった有害事象［いずれかの群で発現率が10%以上（3例以上）］は，下痢，背部痛，頭痛，血中フィブリノゲン増加，C-反応性蛋白増加，倦怠感，腹部不快感，嘔吐，関節痛，発熱，接触性皮膚炎であった。これらのうち，下痢，頭痛，倦怠感，嘔吐，発熱，接触性皮膚炎は，150 mg 群でプラセボ群より発現率が高く，血中フィブリノゲン増加及び C-反応性蛋白増加は，100及び150 mg 群でプラセボ群より発現率が高かった。因果関係が否定できない有害事象について，いずれかの群で発現率が10%以上（3例以上）であった有害事象は，下痢，頭痛，血中フィブリノゲン増加，倦怠感，嘔吐，発熱であった。これらの因果関係が否定できない有害事象は，他の投与群と比較して150 mg 群で多く認められた。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，いずれかの群で発現率が5%以上（11例以上）であった有害事象は，鼻咽頭炎（本剤100 mg 群23.4%，本薬注射剤1 mg 群30.5%：以降，同順），背部痛（10.7%，11.8%），挫傷（8.3%，6.4%），変形性関節症（5.9%，2.0%）及び筋肉痛（2.0%，5.4%）であった。これらの有害事象のうち，本薬注射剤1 mg 群に比べ本剤100 mg 群で発現率が5%以上高かった有害事象はなかった。因果関係が否定できない有害事象については，いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象はなかった。有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率の比較において，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群に大きな違いはなかった。

2.5.5.3.1.2　重症度別有害事象

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，いずれの群でもほと

んどの有害事象は，重症度が軽度又は中等度のものであった。

JP18499で高度の有害事象は，プラセボ群の2例（間質性肺疾患，卵巣癌），50 mg 群の1例（頭痛），及び150 mg 群の1例（背部痛）に認められた。これらの内，頭痛及び背部痛は因果関係が否定できないと判定された。頭痛は発現から4日目に，背部痛は7日目に回復した。

JA28382で高度の有害事象は，本剤100 mg 群の2例に3件（1例に腎盂腎炎及び尿管結石，1例に胃癌）認められた。腎盂腎炎及び尿管結石については，治験薬との因果関係が否定できないと判定された。腎盂腎炎は治験期間中に軽快が確認された。

JP18499及び JA28382において，高度の有害事象及び因果関係が否定できない高度の有害事象の発現率に投与群間で明らかな違いはなかった。

2.5.5.3.1.3　発現時期別有害事象

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）は試験期間が4カ月間であったことから，発現時期別の有害事象は集計しなかった。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，有害事象（初発）の発現率は，最初の3カ月間（投与開始から3カ月目）が本剤100 mg 群で47.8%，本薬注射剤1 mg 群で54.7%であり，その後，12カ月目までの3～6，6～9及び9～12カ月の各3カ月間の発現率は，本剤100 mg 群ではそれぞれ20.5%，15.1%及び5.1%，本薬注射剤1 mg 群ではそれぞれ11.5%，15.2%及び8.0%であった。両群とも最初の3カ月間の発現率は，その後の各3カ月間の発現率より高かった。

本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群における発現時期別の有害事象発現率は，最初の3カ月間及びその後の各3カ月間で同様であり，両群に大きな違いはなかった。

2.5.5.3.2　死亡，その他の重篤な有害事象

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）でプラセボ群の1例（間質性肺疾患）に死亡が認められた。第Ⅲ相臨床試験（JA28382）で死亡は認められなかった。

JP18499の間質性肺疾患は，治験開始前の X 線写真にて両肺下部の線維化が認められていることから被験者固有の素因に基づくものと考えられ，抗生剤投与により一旦は肺の炎症が著明に改善したことから，偶発的な感染症に起因する可能性が考えられた。また，治験薬の最終投与後約1カ月経って発現したことから，治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

その他の重篤な有害事象は，JP18499では，プラセボ群の2例に3件（1例に鼡径ヘルニア及び卵巣癌の2件，及び1例に肝障害），20 mg 群の1例に1件（眼瞼下垂）認められ，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。JA28382では，本剤100 mg 群の9例に11件（胃癌，白内障，子宮ポリープ，狭心症及び卵巣新生物がそれぞれ1例1件，感染性腸炎及び不整脈が1例に各1件，半月板障害及び腎盂腎炎が1例に各1件，肺炎が2例2件），本薬注射剤1 mg 群の6例に6件（皮質白内障，白内障，虚血性大腸炎，熱中症，胃食道逆流性疾患及び橈骨骨折がそれぞれ1例1件）認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は，本剤100 mg 群の半月板障害及び腎盂腎炎（1例2件）であった。いずれの事象も治験期間中に軽快が確認された。

2.5.5.3.3　その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象，BP 系薬剤又は本薬で注目すべき有害事象である上部消化管障害，急性期反応，腎障害，低カルシウム血症，顎骨壊死，非定型大腿骨骨折，心房細動及びアナフィラキシーに関連する有害事象について記載する。

(1)　投与中止に至った有害事象〔2.7.4.2.1.4 (1) 参照〕

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）では，投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の1例（肝障害）及び50 mg 群の1例（十二指腸潰瘍）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され，また，いずれも「回復／軽快」が確認された。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）では，投与中止に至った有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で2.0%（4/205例，5件：急性期反応，薬疹，尿管結石及び腎盂腎炎，そう痒症），本薬注射剤1 mg 群で2.0%（4/203例，4件：肺炎，上腹部痛，急性期反応2例）であり，両群に違いはなかった。これらの有害事象は，本薬注射剤1 mg 群の1例（肺炎）以外は，治験薬との因果関係が否定できないと判定された。また，本剤100 mg 群の1例（尿管結石）を除き治験期間中に回復又は軽快が確認された。

(2) 上部消化管障害〔2.7.4.2.1.4 (2) 参照〕

一般的に，BP 系薬剤の経口投与では，食道刺激症状を含む上部消化管における副作用が懸念されることから，上部消化管障害に関連する有害事象及び食道刺激症状に関連する有害事象についてそれぞれ検討した。

上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は，JP18499において，プラセボ，20，50，100及び150 mg 群（以降，同順）で，それぞれ14.3%（4/28例，4件），11.1%（3/27例，5件），29.6%（8/27例，9件），26.9%（7/26例，9件）及び23.1%（6/26例，9件）であった。プラセボ群と比較して本剤50～100 mg 群の発現率は高かったが，投与群間で大きな違いはなかった。因果関係が否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は，それぞれ7.1%（2/28例，2件），3.7%（1/27例，2件），11.1%（3/27例，4件），11.5%（3/26例，3件）及び19.2%（5/26例，7件）であった。JA28382では，上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で12.2%（25/205例，31件），本薬注射剤1 mg 群で9.9%（20/203例，25件），因果関係が否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で2.4%（5/205例，6件），本薬注射剤1 mg 群で3.0%（6/203例，7件）であった。いずれについても発現率は両群で特に違いはなかった。また，JP18499及び JA28382において，上部消化管障害に関連する有害事象のうち，重症度が高度の事象は認められず，ほとんどは軽度の事象であった。

食道刺激症状に関連する有害事象の発現率は，JA28382において，本剤100 mg 群で1.0%（2/205例，2件），本薬注射剤1 mg 群で2.5%（5/203例，5件）であり，これらの有害事象の基本語（PT）はすべて胃食道逆流性疾患であった。本薬注射剤1 mg 群と比較して，本剤100 mg 群で発現率が高い傾向はなかった。食道刺激症状に関連する有害事象のうち，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。本事象は治験担当医師より因果関係は否定され，治験期間中に回復が確認された。食道刺激症状に関連する有害事象のうち，重症度が高度の事象は認められなかった。なお，JP18499において食道刺激症状に関連する有害事象の発現はなかった。

(3) 急性期反応（APR）〔2.7.4.2.1.4 (3) 参照〕

本薬を含むすべての窒素含有 BP 系薬剤の間欠投与後に，一部の被験者において疲労，発熱，悪寒，筋肉痛，関節痛等の一過性の症状が発現することがあり，集合的に APR 又はインフルエンザ様症状と呼ばれている。Roche 社はイバンドロン酸の臨床試験において APR の可能性がある有害事象の PT をリストアップし，それらの内，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）の事象を APR 様症状と定義し評価している。JP18499及び JA28382においても，Roche 社と同様の PT で投与後3日以内に発現し発現期間が7日以内の事象を APR 様症状として集計し，検討した。

JP18499において，APR 様症状の発現率はプラセボ，20，50，100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）であり，因果関係が否定できない APR 様症状の発現率は，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50.0%（13/26例，22件）であった。APR 様症状及び因果関係が否定できない APR 様症状の発現率は150 mg 群で高かったが，その他の群で明らかな違いはなかった。投与中止に至った APR 様症状は認められなかった。また，ほとんどの APR 様症状は軽度であり，重症度が高

度の事象は，50 mg 群の1例（頭痛）及び150 mg 群の1例（背部痛）に認められた。

JA28382において，APR 様症状の発現率は本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で，それぞれ11.2%（23/205例，28件）及び11.8%（24/203例，30件），因果関係が否定できない APR 様症状の発現率は，それぞれ10.7%（22/205例，26件）及び10.3%（21/203例，27件）であり，両群で発現率に違いはなかった。いずれかの群で5%以上発現した APR 様症状はなかった。投与中止に至った APR 様症状は，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ1例ずつ認められた。ほとんどの APR 様症状は軽度であり，重症度が高度の事象は認められなかった。

APR 様症状の投与時期別発現率は，JP18499及び JA28382ともに初回投与後が最も高く，その後の投与では低下した。これは，これまでに本剤及び本薬注射剤で知られている APR 様症状の発現パターンと同様であった。

(4) 腎障害〔2.7.4.2.1.4 (4) 参照〕

JP18499及び JA28382において，腎障害に関連する有害事象は認められなかった。

(5) 低カルシウム血症〔2.7.4.2.1.4 (5) 参照〕

JP18499及び JA28382において，低カルシウム血症及び血清カルシウム値異常変動は認められなかった。

(6) 顎骨壊死〔2.7.4.2.1.4 (6) 参照〕

JP18499及び JA28382において，顎骨壊死に関連する有害事象は認められなかった。

(7) 非定型大腿骨骨折〔2.7.4.2.1.4 (7) 参照〕

JP18499及び JA28382において，非定型大腿骨骨折は認められなかった。

(8) 心房細動〔2.7.4.2.1.4 (8) 参照〕

JP18499において心房細動に関連する有害事象は認められなかった。

JA28382において，心房細動に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で1.5%（3/205例，3件），本薬注射剤1 mg 群で1.5%（3/203例，3件）であった。これらの内，本剤100 mg 群の1例は因果関係が否定できないと判定された。また，心房細動に関連する有害事象はすべて軽度であり，重症度が高度の事象は認められなかった。

(9) アナフィラキシー〔2.7.4.2.1.4 (9) 参照〕

JP18499及び JA28382において，アナフィラキシーに関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.4　臨床検査及び心電図

2.5.5.4.1　臨床検査

(1) 臨床検査値異常変動

いずれかの群で発現率が5%以上の臨床検査値異常変動は，第Ⅱ相臨床試験（JP18499）では，尿潜血陽性（プラセボ群7.1%及び本剤20～150 mg 群7.4～11.1%：以降，同順），好中球減少（7.1%及び3.7～11.5%）及び γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（7.1%及び0.0～7.7%）であった。第Ⅲ相臨床試験（JA28382）では，いずれかの群で発現率が5%以上であった臨床検査値異常変動は，γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（本剤100 mg 群5.9%，本薬注射剤1 mg 群4.9%：以降，同順）及び尿潜血陽性（5.4%，5.4%）であった。

以上 JP18499及び JA28382において，本剤群で臨床検査値異常変動の発現率が増加する傾向は認められなかった。

(2) 臨床検査値の推移

1) カルシウム代謝関連マーカー

① 血清カルシウム値

JP18499において，本剤群で投与8日目に用量依存的な血清補正カルシウム値の低下がみられたが，その低下は一過性で軽微なものであり，1カ月目にはほぼ前値に復した。JA28382では，いずれの群においても投与期間中に血清補正カルシウム値の変動はみられなかった。

② 血清リン値

JP18499において，本剤群で投与8日目に用量依存的な血清リン値の軽微な低下が認められたが，基準値を下回ることはなく，また，低下が持続する傾向もなかった。JA28382において，いずれの群でも投与期間中に軽微な血清リン値の減少（−0.06〜−0.07 mmol/L）がみられたが，本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の本薬注射剤1 mg 群でみられた変化と同様であり，臨床的に特に問題となる変化ではなかった。

2) 腎機能に関連する臨床検査

JP18499及び JA28382のいずれの試験においても，投与期間中に血清クレアチニン値及び血中尿素窒素値の変動は認められなかった。

2.5.5.4.2　心電図

本薬の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価するための資料は，既承認の本薬注射剤1 mg の承認申請時に提出済みであり，日本人骨粗鬆症患者に本薬注射剤2 mg 及び外国人骨粗鬆症患者に本薬注射剤3 mg 投与まで心電図に影響せず，QT/QTc 間隔を延長しないことが確認されている。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のデータロック時点（2014年6月24日）までに Roche 社安全性データベースに集積されたデータを用いた検討において，本薬と明らかに関連している QTc 間隔延長に関連する有害事象の新たな報告はなかった（5.3.6-7）。

本剤100 mg を経口投与した際の本薬未変化体の血清中濃度（C_{max}）は，本薬注射剤1 mg を静脈内投与した際の血清中濃度（C_{5min}）より低いことから，本剤100 mg は QT/QTc 間隔に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.1 参照）。なお，第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，心電図検査は実施していない。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

(1) 腎障害患者

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，慢性腎臓病の診断基準を参考に，eGFR が60 mL/min/1.73 m^2未満及びそれ以上で層別した場合，本剤100 mg 群の有害事象発現率は，eGFR が60 mL/min/1.73 m^2未満の集団（27例）では92.6%，eGFR が60 mL/min/1.73 m^2以上の集団（178例）では84.3%であり，大きな違いはなかった。また，本剤100 mg 群において，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2以上の集団より eGFR が60 mL/min/1.73 m^2未満の集団で発現率が5%以上高かった事象は，変形性関節症（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2以上で5.1%，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2未満で11.1%：以降，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。これらの有害事象は，加齢に伴う身体的な変化により認められる症状であり，腎機能の低下に起因するものではないと考えられた。

しかしながら，海外で実施された腎障害患者に対する薬物動態試験（MF7148：5.3.3.3-1）において，本剤0.5 mg 単回静脈内投与後の未変化体 AUC は，健康成人（CL_{cr}> 90 mL/min）と比較して，CL_{cr}が40〜70 mL/min の腎障害患者で約1.6倍，CL_{cr}が30 mL/min 未満の腎障害患者では約3倍であったことを踏まえ，既承認の本薬注射剤と同様に，本剤の添付文書においても高度の腎障害患者には慎重に投与するように注意喚起を行う。

(2) 小児

小児を対象とした臨床試験は，海外及び国内いずれにおいても実施しておらず，使用経験はない。したがって，既承認の本薬注射剤と同様，添付文書の使用上の注意に，小児に対する安全性は確立していない旨を記載する。

(3) 高齢者（75歳以上）

JA28382において，本剤100 mg 群の有害事象発現率は，75歳以上の集団（55例）では87.3%，75歳未満の集団（150例）では84.7%であり，両集団で大きな違いはなかった。また，本剤100 mg 群において，75歳未満より75歳以上で発現率が5%以上高かった有害事象は，鼻咽頭炎（75歳未満21.3%，75歳以上29.1%）及び高血圧（75歳未満1.3%，75歳以上10.9%）であった。鼻咽頭炎は偶発的な感染症であり，高血圧は加齢に伴う身体的な変化により認められる症状であり，本剤使用時に臨床上特に問題となるようなものではないと考えられた。

以上，75歳以上の高齢の被験者で臨床上問題となるような有害事象の発現率の増加は認められなかった。

(4) 妊婦及び授乳婦

1) 妊婦

生殖発生毒性試験において，妊娠ラットへのイバンドロン酸投与により，薬理作用に関連した分娩障害及び母動物の周産期死亡が認められた。妊娠ラットでは妊娠末期に胎児へのカルシウム供給のため血中カルシウム濃度が低下する。BP 系薬剤は破骨細胞の活性を抑制し，骨からのカルシウム動員を阻害するため，子宮収縮に必要な十分なカルシウムが供給されず，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ると推察されている。

また，本剤の臨床試験において妊婦への使用経験はなく，安全性が確立していないことから，既承認の本薬注射剤と同様，本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とすべきと考える。

2) 授乳婦

授乳中のラットに^{14}C-イバンドロン酸ナトリウム水和物をボーラス投与したところ，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と比較して高値を示したが，24時間後に同程度になった（本薬注射剤の承認申請時資料）。

ヒトの乳汁中に本剤が移行するかどうかは不明であるが，既承認の本薬注射剤と同様，授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を中止させるべきと考える。

(5) 男性

JA28382において，本剤100 mg 群の男性被験者及び女性被験者における有害事象の発現率は，71.4%（5/7例）及び85.9%（170/198例）であった。男性被験者は少数であったものの，女性被験者と有害事象発現率に明らかな違いはなかった。また，男性被験者において，重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかったことから，男性患者に本剤を投与した場合の安全性は，女性患者と比較して大きな違いはないと考える。

しかしながら，臨床試験において本剤が投与された男性被験者は少数であったため，既承認の本薬注射剤と同様，添付文書の「その他の注意」の項に，男性患者に対する使用経験は少ない旨を記載する。

2.5.5.6　過量投与，依存性，反跳現象，乱用の可能性

(1) 過量投与

過量投与については検討していない。

本剤の企業中核データシート（CDS）及び既承認の本薬注射剤の添付文書に準じ，本剤の添付文書の「過量投与」の項に以下を記載し，注意喚起を行う。

1) 徴候・症状：上部消化管障害（胃不調，胸やけ，食道炎，胃炎，潰瘍等），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。
2) 処　　置：吸収を抑えるために，牛乳又は制酸剤を投与する。食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず，患者の上体を起こしていること。必要に応じ，カルシウム，リン酸，マグネシウムを含有する製剤の静脈内投与を行う。

なお，第Ⅱ相臨床試験（JP18499）において，本剤150 mg（月1回，4カ月間）までの忍容性は確認されている。

(2) 依存性，反跳現象，乱用

薬物乱用を引き起こすと考えられる中枢作用は非臨床試験において認められず，本剤の薬理学的作用から本剤に依存性はないと考えられる。国内外の臨床試験においても，離脱症状及び反跳現象を示唆する報告がないことから，依存性，反跳現象及び乱用を誘発する可能性はないと考えられた。

2.5.5.7　海外で実施された本剤の5年間の長期投与試験における安全性

海外第Ⅲ相臨床試験（BM16549，5.3.5.1-4）において，50/50 mg（1回50 mg を連続した2日間で計100 mg を投与），100 mg 若しくは150 mg の月1回投与又は2.5 mg の連日投与が2年間行われた。BM16549の有害事象発現率は，2.5 mg 連日群76.5%，50/50 mg 群79.0%，100 mg 群80.3%，150 mg 群80.1%であり，2.5 mg 連日群と本剤月1回投与群に違いはなかった。

BM16549の後に引き続き実施した3年間の継続試験（MA17903，5.3.5.1-5）において（計5年間投与），BM16549と同じ用法・用量（100 mg 又は150 mg の月1回投与）を継続した被験者における統合解析において，新たな安全性のシグナルは確認されず，安全性プロファイルは，BM16549の投与2年目に確認されたものと同様であった。また，MA17903における継続投与3年目の因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，BM16549における投与2年目に認められた発現率と比べて明らかな増加は認められなかった。

2.5.5.8　市販後データ

2.5.5.8.1　国内における本薬注射剤の市販後データ

本薬注射剤は，2013年6月28日に骨粗鬆症の効能・効果で製造販売承認を取得した。発売（2013年8月29日）から最新の安全性定期報告書（第2回）の調査単位期間終了（2014年6月24日）までの推定使用患者数は，[redacted]人であった。

最新の安全性定期報告書（第2回）の調査単位期間（2013年12月25日～2014年6月24日）中に，機構に報告した副作用・感染症は63例65件であった。

これらの内，販売開始以降に3件以上機構に報告した副作用・感染症は，背部痛，発熱，筋肉痛，胸痛，血小板数減少及び顎骨壊死であった。背部痛，発熱，筋肉痛及び胸痛については，APR と考えられる症例を除き，本薬注射剤との明らかな関連を示唆する情報はなかった。血小板数減少については，報告時点で集積件数が少なく，詳細調査中の症例もあるため，引き続き集積情報に注意することとした。顎骨壊死については，医薬品リスク管理計画書において重

要な特定されたリスクとしているため，引き続き発現状況を注視することとした。

以上，今回集積された副作用・感染症例報告から本薬注射剤の安全性について検討した結果，医薬品リスク管理計画及び添付文書の改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと判断した。

2.5.5.8.2　海外における市販後データ

(1) 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER No.1057976，報告期間：2013年6月25日～2014年6月24日）

Roche 社が作成した最新の PBRER において，本薬の国際誕生日（1996年6月25日）から本 PBRER のデータロック時点までの本薬の累積推定使用患者数は約[redacted]万人（癌領域での使用を含む全患者数）であった。骨粗鬆症領域では，累積推定使用患者数は約[redacted]万人（臨床試験を含む）であり，また，本 PBRER の報告期間中の推定使用患者数（臨床試験を含む）は約[redacted]万人であった。

本 PBRER の報告期間中に，骨粗鬆症領域で報告された有害事象は4316件であり，このうち980件が重篤な有害事象として報告された。主な有害事象は SOC 別で多い順に，「一般・全身障害および投与部位の状態」1011件（重篤な有害事象は122件），「筋骨格系および結合組織障害」878件（重篤な有害事象は184件），「胃腸障害」647件（重篤な有害事象は62件）であった。

本 PBRER において，新たに得られたベネフィット及びリスク情報を評価した結果，ベネフィット・リスクのバランスは良好であり，ベネフィット・リスクのプロファイルに変化はないと考えられた。

(2) 市販後における重篤な有害事象

2014年6月24日までに Roche 社安全性データベースに集積された重篤な有害事象を SOC 別に集計し表 2.5.5.8.2-1に示す。なお，本データには臨床試験及び海外におけるすべての適応において報告された事象が含まれる。

これまでに25,416件の重篤な有害事象の報告があり，これらの内，因果関係が「あり」と判断された重篤な有害事象は5,750件であった。因果関係が「あり」と判断された重篤な有害事象のうち，100件以上報告があった SOC は，多い順に「筋骨格系および結合組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「胃腸障害」，「神経系障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「感染症および寄生虫症」，「心臓障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「臨床検査」，「血管障害」，「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」，「代謝および栄養障害」であった。

表 2.5.5.8.2-1　重篤な有害事象の SOC 別集計（2014年6月24日現在）

SOC	因果関係				
	あり	不明	なし	評価困難	総計
筋骨格系および結合組織障害	1267	1078	762	775	3882
一般・全身障害および投与部位の状態	1084	1084	764	368	3300
傷害，中毒および処置合併症	276	765	971	973	2985
胃腸障害	962	667	757	255	2641
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	113	211	1648	62	2034
神経系障害	343	351	712	117	1523
心臓障害	197	239	948	82	1466
感染症および寄生虫症	204	270	875	96	1445
呼吸器，胸郭および縦隔障害	209	194	591	74	1068
精神障害	56	92	107	502	757
血管障害	145	129	323	40	637
臨床検査	170	133	104	44	451
皮膚および皮下組織障害	190	114	80	64	448
代謝および栄養障害	105	81	203	16	405
血液およびリンパ系障害	45	46	283	14	388
腎および尿路障害	98	88	173	22	381
外科および内科処置	56	120	90	88	354
眼障害	67	103	131	35	336
肝胆道系障害	46	44	201	8	299
生殖系および乳房障害	15	13	203	10	241
免疫系障害	62	51	18	23	154
耳および迷路障害	18	17	47	6	88
内分泌障害	13	16	54	3	86
社会環境	4	8	5	4	21
先天性，家族性および遺伝性障害	5	2	8		15
妊娠，産褥および周産期の状態		3		8	11
	5750	5919	10058	3689	25416

（表2.7.4.6.2-1 を再掲）

2.5.5.8.3　市販後におけるその他の重要な有害事象

国内における本薬注射剤の最新の安全性定期報告（第2回）及び Roche 社の最新の PBRER のデータロック時点である2014年6月24日までに，申請者又は Roche 社安全性データベースに集積されたデータを用い，顎骨壊死，アナフィラキシー，非定型大腿骨骨折及び心房細動の発現状況について検討した。

(1) 国内における集積状況

顎骨壊死は3例3件，アナフィラキシーは3例3件集積された。非定型大腿骨骨折及び心房細動については，該当する有害事象の集積はなかった。

当該調査単位期間終了までの顎骨壊死及びアナフィラキシーの発現頻度はそれぞれ3/[redacted]例であり，Roche 社安全性データベースを用いて算出した発現頻度［顎骨壊死：1.9/100,000例，アナフィラキシー：1.8/100,000例（本薬注射剤）］と特に違いはなかった。

顎骨壊死及びアナフィラキシーは，本薬の医薬品リスク管理計画書において重要な特定され

たリスクとし，添付文書の重大な副作用欄に記載し既に注意喚起を行っている。

(2) Roche 社安全性データベースにおける集積状況

最新のデータを用いて顎骨壊死，非定型大腿骨骨折，心房細動及びアナフィラキシーの発現頻度を算出した。

顎骨壊死の発現頻度（Crude reporting rate：調査期間[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2014年6月24日）は1.9/100,000例，非定型大腿骨骨折の発現頻度（Crude reporting rate：調査期間1996年6月25日～2014年6月24日）は0.44/100,000例，心房細動の発現頻度（Crude reporting rate：調査期間[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2014年6月24日）は，1/100,000例以下（0.0003%）であった。また，アナフィラキシーの発現頻度（調査期間1996年6月25日～2014年6月24日）は，投与経路別に，本剤が0.02/100,000例，本薬注射剤が1.8/100,000例であった。

以上，これらの重要な事象の発現頻度は依然として低いものであった。

2.5.5.9　安全性のまとめ

(1) 有害事象の概況

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）において，有害事象発現率はプラセボ，20，50，100及び150 mg 群で，それぞれ82.1%，70.4%，59.3%，88.5%及び84.6%（以降，同順）であり，プラセボ群と各本剤群とで大きな違いはなかった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は，28.6%，22.2%，22.2%，34.6%及び69.2%であり，150 mg 群の発現率はプラセボ群と比較して高かったが，20～100 mg 群はプラセボ群と大きな違いはなかった。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，有害事象発現率は本剤100 mg 群で85.4%，本薬注射剤1 mg 群で87.2%，因果関係が否定できない有害事象の発現率は本剤100 mg 群で22.9%，本薬注射剤1 mg 群で18.7%であり，いずれも両群に大きな違いはなかった。また，いずれの試験においても，重症度が高度の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率に本剤群と対照群で明らかな違いはなかった。

また，本剤の安全性プロファイルについて，既承認の本薬注射剤と比較して異なる徴候は認められなかった。

(2) 上部消化管障害

上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は，JP18499では，プラセボ，20，50，100及び150 mg 群で，それぞれ14.3%，11.1%，29.6%，26.9%及び23.1%であり，プラセボ群と比較して本剤50～100 mg 群の発現率は高かったが，投与群間で大きな違いはなかった。JA28382では，本剤100 mg 群で12.2%，本薬注射剤1 mg 群で9.9%であり，両群で特に違いはなかった。JP18499及び JA28382において，上部消化管障害に関連する有害事象のうち，重症度が高度の事象は認められなかった。

食道刺激症状に関連する有害事象は JP18499では認められなかった。JA28382では，食道刺激症状に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で1.0%，本薬注射剤1 mg 群で2.5%であり，本剤100 mg 群で高い傾向はなく，両群で明らかな違いはなかった。また，食道刺激症状に関連する有害事象のうち，重症度が高度の事象は認められなかった。

(3) APR

JP18499では，APR 様症状の発現率はプラセボ，20，50，100及び150 mg 群で，それぞれ3.6%，7.4%，7.4%，11.5%及び53.8%であり，150 mg 群で発現率が高かったが，その他の投与群では大きな違いはなかった。JA28382では，本剤100 mg 群で11.2%，本薬注射剤1 mg 群で11.8%であり，両群で APR 様症状の発現率に違いはなかった。ほとんどの APR 様症状は軽度であり，高度の症状は認められなかった。また，APR 様症状は，初回投与後の発現率が高く，その後の投与で発現率は低下した。この傾向は，これまでに本剤及び本薬注射剤で知られてい

る APR 様症状の発現パターンと同様であった。

(4) 顎骨壊死，非定型大腿骨骨折等の重要な有害事象

JP18499及び JA28382で低カルシウム血症，並びに顎骨壊死，アナフィラキシー，非定型大腿骨骨折及び腎障害に関連する有害事象は認められなかった。JA28382において，心房細動に関連する有害事象が認められたが，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で発現率に違いはなかった。

以上，有害事象，因果関係が否定できない有害事象，重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に，本剤100 mg 群と既承認の本薬注射剤1 mg 群で明らかな違いはなかった。また，本剤の重要な有害事象と考えられる上部消化管障害，APR 等に関連する有害事象の発現率も本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で特に違いはなかった。したがって，本剤の安全性は，既承認の本薬注射剤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る。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

(1) 月1回投与の本剤100 mg は，既承認の月1回投与の本薬注射剤1 mg と同等の効果を有する骨粗鬆症治療薬である

月1回投与の本剤100 mg は，月1回投与の本薬注射剤1 mg と同様に，既存の BP 系薬剤と同等又はそれ以上の有効性が期待できる有用な骨粗鬆症治療薬である。以下にその根拠を述べる。

- 本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）[29]の対照薬とした RIS は，「骨粗鬆症治療と予防のガイドライン2011年版（日本骨粗鬆症学会，日本骨代謝学会，骨粗鬆症財団）」で推奨グレード A（骨密度，椎体骨折，非椎体骨折，大腿骨近位部骨折）とされている。JA19761において，本薬注射剤1 mg 群は，非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発現頻度について RIS 群に対する非劣性が証明された。また，本薬注射剤1 mg 群は，骨粗鬆症性非椎体骨折の発生頻度についても RIS 群より低い傾向を示し，腰椎（L2-L4）BMD 及び大腿骨 BMD 変化率については，RIS 群と比較して有意に増加した。したがって，本薬注射剤1 mg は，既存の BP 系薬剤と同等又はそれ以上の有効性が期待できる骨粗鬆症治療薬である。
- 本剤の第Ⅲ相臨床試験（JA28382）は，上記の本薬注射剤1 mg を対照薬とした。JA28382において，主要評価項目とした12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差，共分散分析による推定値）は，本剤100 mg 群で5.168 ± 0.267%，本薬注射剤1 mg 群で5.396 ± 0.263%であった。本剤100 mg 群の本薬注射剤1 mg 群に対する変化率（最小二乗平均値）の差（95%信頼区間）は，−0.228%（−0.967～0.510%）であり，その信頼区間下限値は非劣性限界値とした−1.6%を上回っていることより，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。また，大腿骨 BMD 変化率及び骨代謝マーカー変化率は，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で同程度であった。
- 本薬の骨折発生抑制効果は，BMD 増加効果と相関する[32]。本剤及び本薬注射剤の海外第Ⅲ相臨床試験（MF4411，MF4380，BM16550及び BM16549）の成績を用いたメタ解析で，腰椎 BMD 増加率と臨床骨折発生率に有意な負の相関関係が認められた。本薬以外でも，BP 系薬剤を含む骨吸収抑制作用を有する薬剤の治療において，BMD 増加と骨折発生率低下との関連性が報告[33),34)]されている。

(2) 本剤は，既承認の本薬注射剤1 mg と同じ月1回の経口投与製剤であるため患者の利便性が高く，また，患者に合わせた投与経路の選択や本薬注射剤からの切り替えを可能にする

BP 系薬剤を含む骨粗鬆症治療薬がその効果を発揮するためには治療の継続が重要であり，BP 系薬剤について，服薬率が不足した例では骨折抑制効果が低下することが報告[9)–11)]されている。しかしながら，骨粗鬆症治療薬の継続率は決して高いとはいえず，治療開始後1年で患者の45.2%が服薬を継続できず，治療開始5年後には52.1%が処方どおり治療を続けられなかったという報告[8)]があり，治療継続率の向上が課題となっている。海外では，本剤月1回投与の治療継続率は，ALN 又は RIS の週1回投与より高いことが報告[23)]されている。更に，本剤月1回投与と ALN の週1回投与について患者の好みを調査した結果，本剤月1回投与が患者に好まれるという報告[24),25)]もある。したがって，本剤は週1回投与の経口剤と比較して患者の利便性が高いため，治療継続率の向上が期待でき，十分な有効性を発揮することに寄与すると考える。

また，既に月1回投与の本薬1 mg 静脈内投与製剤が販売されているが，注射に対する抵抗感や投与経路の確保が困難等の理由で使用できない患者も少なくないと考えられることから，本

剤は，このような患者にとっても有用な薬剤と考える。更に，本薬注射剤を使用している患者の治療継続が困難になった場合，同一成分を有し投与経路が異なる本剤は，円滑な治療切り替えを可能とし，骨粗鬆症治療の継続に貢献すると考える。

2.5.6.2　リスク

(1) 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク

本剤の重要な特定されたリスクは，上部消化管障害，APR，顎骨壊死，低カルシウム血症及びアナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応，重要な潜在的リスクは，腎機能障害，非定型大腿骨骨折及び心房細動である。

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で12.2%，本薬注射剤1 mg 群で9.9%であり，食道刺激症状に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群1.0%，本薬注射剤1 mg 群2.5%であった。いずれの事象も本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の発現率に大きな違いはなく，また，重症度が高度の事象は認められなかった。しかしながら，一般的に，BP 系薬剤の経口投与では食道刺激症状等の上部消化管障害が懸念されていることから，本剤の添付文書の「禁忌」の項に「食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者［本剤の食道通過が遅延することにより，食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。］」，及び「服用時に立位又は坐位を60分以上保てない患者」を記載する。また，「用法・用量」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，及び「副作用」の項に，CDS に準じ，他の BP 経口投与製剤と同様の内容を記載し，注意喚起を行う。

顎骨壊死，非定型大腿骨骨折，低カルシウム血症及びアナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応は，第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び JA28382では認められなかったが，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」又は「重大な副作用（類薬）」の項に，本薬注射剤の添付文書と同様の内容を記載し，注意喚起を行う。なお，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応に関しては，本剤で致死的な事象は報告されていないことから，「アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応：このような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと」と記載し，注意喚起を行う。

腎障害に関連する有害事象は，JP18499及び JA28382において認められなかった。eGFR が60 mL/min/1.73 m^2未満の集団における有害事象発現率は，eGFR が60 mL/min/1.73 m^2以上の集団における発現率と大きな違いはなかった。しかしながら，本剤においても，高度腎障害患者では腎機能が正常な患者に比べて本薬未変化体の曝露量が上昇すると考えられることから，本薬注射剤と同様に，本剤の添付文書の「慎重投与」の項に，「高度の腎障害のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。また，排泄が遅延するおそれがある］」と記載し，注意喚起を行う。

APR 様症状の発現率は本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で違いはなかった。ほとんどの APR 様症状は軽度であり，また，既知の発現パターンと異なるものではなく，本薬注射剤と同様に，臨床での使用において特に問題とはならないと考える。

心房細動に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で違いはなかった。心房細動のリスクは非常に低いことから，本薬注射剤と同様に，添付文書での注意喚起は必要ないものと判断した。

(2) 本剤を異なる用法で服用するリスク

現在国内では，様々な投与頻度の BP 系薬剤の経口投与製剤が承認されている。具体的には，ALN は1日1回及び週1回，RIS は1日1回，週1回及び月1回，MIN は1日1回及び4週に1回の経口投与製剤が医療現場で使用されている。したがって，本剤が誤って月1回以外の用法で服用されないよう注意喚起する必要があることから，包装に本剤が月1回投与であること及び服薬方

法を明記する。更に包装に服薬時期を記入できるようにする。また，医療機関及び患者向け服薬指導箋などの資材を作成し，注意喚起を行う。

本剤の服用を忘れた際の対処方法については，添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に，「本剤は月1回服用する薬剤である。本剤の服用を忘れた場合は翌日に服用し，以後，その服用を基点とし，1カ月間隔で服用すること。」を記載し，更に，医療機関及び患者向け服薬指導箋などの資材を作成して注意喚起を行う。

2.5.6.3　結論

本剤及び本薬注射剤は，既に海外では[redacted]万人以上の骨粗鬆症患者に使用されている。今般，本剤は，国内臨床試験において，既承認の本薬注射剤と同等の優れた効果が期待でき，安全性に関しても臨床上問題となるリスクを増大させる懸念はないことが示された。

本剤は，既承認の本薬注射剤と同じ月1回の経口投与製剤であるため骨粗鬆症患者にとって利便性が高く，骨粗鬆症治療の課題の一つである治療継続の向上に貢献する薬剤である。また，本剤は，既承認の本薬注射剤との使い分けにより，同一有効成分の月1回投与法による治療を2つの投与経路で実現するため，治療の選択肢を拡げることで個々の骨粗鬆症患者に即した治療機会を提供する有用な骨粗鬆症治療薬である。

2.5.7 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） 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.
9） 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.
10） 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.
11） 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.
12） 清水富永，高岡邦夫．First Choice から併用療法へ －ビスホスホネートを中心に－．Clinical Calcium．1998;8(1):59-63.
13） フォサマック錠5: MSD 株式会社 添付文書，2013年2月改訂（第18版）
14） アクトネル錠2.5 mg: 味の素製薬株式会社 添付文書，2013年5月改訂（第20版）
15） リカルボン錠1 mg: 小野薬品工業株式会社 添付文書，2014年2月改訂（第7版）
16） フォサマック錠35 mg: MSD 株式会社 添付文書，2013年2月改訂（第12版）
17） アクトネル錠17.5 mg: 味の素製薬株式会社 添付文書，2014年5月改訂（第14版）
18） リカルボン錠50 mg: 小野薬品工業株式会社 添付文書，2014年2月改訂（第5版）
19） アクトネル錠75 mg: 味の素製薬株式会社 添付文書，2014年3月改訂（第4版）
20） Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2005 Sep;21(9):1453-60.
21） Brankin E, Walker M, Lynch N, Aspray T, Lis Y, Cowell W. The impact of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonates among postmenopausal women in the UK: evidence from three databases. Curr Med Res Opin. 2006 Jul;22(7):1249-56.
22） ボナロン点滴静注バッグ900 μg: 帝人ファーマ株式会社 添付文書，2014年9月改訂（第4版）
23） Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2010 Jan;21(1):145-55.

24) Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Curr Med Res Opin. 2005 Dec;21(12):1895-903.

25) Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II). Joint Bone Spine: revue du rhumatisme. 2008 May;75(3):303-10.

26) Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, Bonvoisin B, Barrett J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep ; 90(9):5018-24.

27) Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis. 2006 May;65(5):654-61.

28) Nakamura T, Mizunuma H, Itabashi A, Yamane H, Hannita T, Karube M, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in Japanese osteoporotic subjects. J Bone Miner Res. [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Oct 28];22(Suppl.S1):s333. Available from: http://www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstractPrintFriendly.asp?CKey={87A226AD-9528-4DCF-89DF-E0D633D8096A}&SKey={F3AAD0A9-462B-498A-906A-923D684885AC}&MKey={07E476EC-41FE-4031-A4C7-AAAB51BD8DB8}&AKey={D0C01D4F-E23B-45E2-ACD4-0AF8AC866B8B}

29) Nakamura T, Nakano T, Ito M, Hagino H, Hashimoto J, Tobinai M, et al. Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous ibandronate versus 2.5 mg/day oral risedronate in patients with primary osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2013 Aug; 93(2):137-46.

30) Nakai K, Tobinai M, Hashimoto J, Iida S, Kawanishi T. The optimal oral dose selection of ibandronate in Japanese patients with osteoporosis based on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. [Internet].2014 Dec 5. [cited 2014 Dec 25]; Available from: http://rd.springer.com/article/10.1007/s13318-014-0242-5

31) 医薬品医療機器総合機構ホームページ．リカルボン錠1 mg，ボノテオ錠1 mg の審査報告書（2008年10月8日付）. http://www.info.pmda.go.jp/

32) Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. Bone. 2009 Mar;44(3):423-7.

33) Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):231-6.

34) Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med. 2002 Mar;112(4):281-9.