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）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
BP	Bisphosphonate	ビスホスホネート
TPTX	Thyroparathyroidectomy	甲状腺・副甲状腺摘除

目次

頁
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 背景 4
2.6.1.1.1 骨粗鬆症とビスホスホネートによる治療 4
2.6.1.1.2 イバンドロン酸ナトリウム水和物経口投与製剤の開発 4
2.6.1.2 イバンドロン酸ナトリウム水和物の薬理学的特徴 4
2.6.1.3 承認申請の概要 5
2.6.1.4 図表 5
2.6.1.5 参考文献 5

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 背景

2.6.1.1.1 骨粗鬆症とビスホスホネートによる治療

骨粗鬆症は，骨密度の低下と骨質の劣化のために骨強度が低下し，この結果として骨折を起こしやすくなる病態であり，閉経後や高齢者にみられる原発性骨粗鬆症と内分泌や栄養の異常などによりもたらされる続発性骨粗鬆症とに分類される。どちらの場合も，骨形成と骨吸収とのバランスが崩れることで，正常な骨量や骨微細構造が維持できなくなったために起こるものである。骨粗鬆症に対する治療において，薬物治療は最も有効な手段のひとつであり，ビスホスホネート（BP），活性型ビタミン D，選択的エストロゲン受容体モジュレーター，副甲状腺ホルモン，抗 RANKL モノクローナル抗体等の各製剤が主に臨床使用されている。このうち，BP は骨吸収抑制作用を特徴とする骨粗鬆症治療薬であり，現在，第一選択薬として広く使用されている。

2.6.1.1.2 イバンドロン酸ナトリウム水和物経口投与製剤の開発

イバンドロン酸ナトリウム水和物（以下，本薬）は，図 2.6.1.4-1に構造を示すように，側鎖に窒素原子を有する BP 系薬剤であり，国内ではイバンドロン酸として1 mg を含む月1回静脈内投与製剤（静注剤）が骨粗鬆症を効能・効果として，2013年6月28日に製造販売承認を受け，現在，医療現場で使用されている。一方，海外においては，すでに静注剤と経口投与製剤（経口剤）が臨床使用されており，患者の状況に応じて使い分けされている。BP 系薬剤の経口剤は服用後の煩雑な制限等があるものの，投与のための来院が不要であること等の特徴がある。本邦においても静注剤に加えて経口剤を開発することにより，患者の状況に応じて適切な投与経路を選択できることから，治療機会の提供や治療継続率の向上を通じて，骨粗鬆症患者における骨折発生の防止に寄与することができると考えられた。そこで，今回，経口剤100 mg 錠を製造販売承認申請（以下，承認申請）するに至った。

2.6.1.2 イバンドロン酸ナトリウム水和物の薬理学的特徴

本薬を用いた非臨床試験により明らかにされた本薬の薬理学的特徴を以下にまとめる。

(1) 本薬は，破骨細胞の *in vitro* 培養系及び甲状腺・副甲状腺摘除（TPTX）術を施したラットを用いた *in vivo* 評価系において，強力な骨吸収抑制作用を示す。このうち，TPTX ラットを用いた *in vivo* 評価系において，本薬経口投与時の効力は静脈内及び皮下投与時の約1/100であり，骨吸収抑制作用は摂餌やカルシウム含有水摂水のタイミングに影響を受けることが示されている。

(2) 本薬は，骨粗鬆症モデル動物における病態の進行に伴う骨密度や骨強度の低下を用量依存的に抑制する。こ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は依存しない。また，本薬は骨質を劣化させないものと考えられる。

(3) 成長期，成熟期及び老齢期の各成長段階にある正常ラットに対しても骨量増加作用が認められる。

(4) 成長期ラット，並びに骨髄除去及び骨欠損孔作製イヌ骨折モデルを用いた検討により，本薬は骨の石灰化や骨折の修復には影響を与えないことが示されている。

(5) 本薬の骨吸収抑制作用は，破骨細胞におけるメバロン酸代謝経路の阻害に基づくものであることが報告されている[1)-4)]。すなわち，投与後吸収された本薬は速やかに骨に分布し，骨吸収の際に破骨細胞に取り込まれることで作用を発現するものと考えられる。

以上の本薬の薬理学的特徴及び本薬について知られている薬物動態学的特徴から，経口投与

時の本薬の作用特性として，低い経口吸収率のため静脈内投与時よりも高い用量が必要であるものの，経口投与後体内に吸収された後には，静脈内投与時と同様に奏功するものと考えられる。

2.6.1.3　承認申請の概要

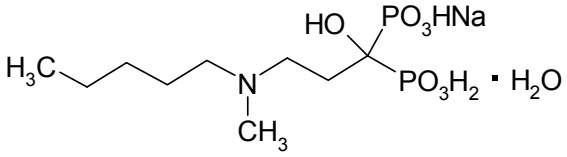
今回の承認申請における本薬経口剤の効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

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。

2.6.1.4　図表

図 2.6.1.4-1　イバンドロン酸ナトリウム水和物の構造



（分子量：359.23）

2.6.1.5　参考文献

1） Benford HL, Frith JC, Auriola S, Mönkkönen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. Mol Pharmacol 1999;56:131-40.

2） van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. Biochem Biophys Res Commun 1999;264:108-11.

3） van Beek E, Löwik C, van der Pluijm G, Papapoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants *in vitro*: a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. J Bone Min Res 1999;14:722-9.

4） Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. *In vivo* effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. Endocrinol 2000;141:4793-6.

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）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
BP	Bisphosphonate	ビスホスホネート
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry	二重エックス線吸収法
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography	末梢型定量的コンピュータ断層像測定法
TPTX	Thyroparathyroidectomy	甲状腺・副甲状腺摘除

目次

頁
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 ラットにおける長期経口投与による薬理作用 5
2.6.2.2.2 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 7
2.6.2.3 副次的薬理試験 8
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.6 考察及び結論 9
2.6.2.7 図表 10
2.6.2.8 参考文献 10

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

イバンドロン酸ナトリウム水和物（以下，本薬）は，臨床において1カ月に1回の静脈内投与により使用されているビスホスホネート（BP）系の骨粗鬆症治療薬である。今回，月1回経口投与製剤の製造販売承認申請（以下，承認申請）に際して提出する，経口投与による効力を裏付ける試験の成績を以下にまとめた。なお，本文中に記載した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，リン原子重量による表示の場合はモル換算量を付記した。

効力を裏付ける試験

(1) ラットにおける長期経口投与による薬理作用

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。

腰椎の骨強度を圧縮法により測定した結果，本薬投与により骨強度パラメータの値の上昇が認められた。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。また，腰椎においては，検討したすべての用量で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。

大腿骨の骨強度を3点曲げ法により測定した結果，雄において本薬投与の影響がみられ，最大負荷は有意に上昇した。

(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骨吸収を亢進させ，高カルシウム血症を誘導したモデルにおいて，血中カルシウム濃度を指標として本薬の骨吸収抑制作用を評価した。その結果，本薬0.003～10 mgP/kg（0.484～1610 μmol/kg）の経口投与により，高カルシウム血症は用量に応じて抑制された。この試験系における本薬0.0003～0.1 mgP/kg（0.0484～16.1 μmol/kg）皮下投与時の成績との比較により，経口投与時の本薬の効力は皮下投与時の約1/100であると推定された。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が本薬投与1時間以降に給餌した場合よりも弱かった。これに対し，カルシウム水給水下では給餌のタイミングにかかわりなく本薬の作用は低下したままであった。

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* 試験にて検討した結果を一般薬理試験として提出している。また，経口投与による反復投与毒性試験において一般症状の観察及び心電図測定を実施している。これらの試験成績からは，本薬が中枢神経系，呼吸・循環器系に対して影響する可能性は低いと推察された。更に，本薬は投与経路によらず代謝的に安定であること，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したとき，本薬経口剤の臨床推奨用量（100 mg，月1回）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。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　ラットにおける長期経口投与による薬理作用

（資料番号4.2.1.1-1）

本薬の経口投与による薬理作用を調べるために，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週間連日経口投与した。投与終了後の剖検の際に各群雌雄10例ずつについて腰椎及び大腿骨を採取し，以下の試験を実施した。

(1) 腰椎を用いた薬理作用の評価

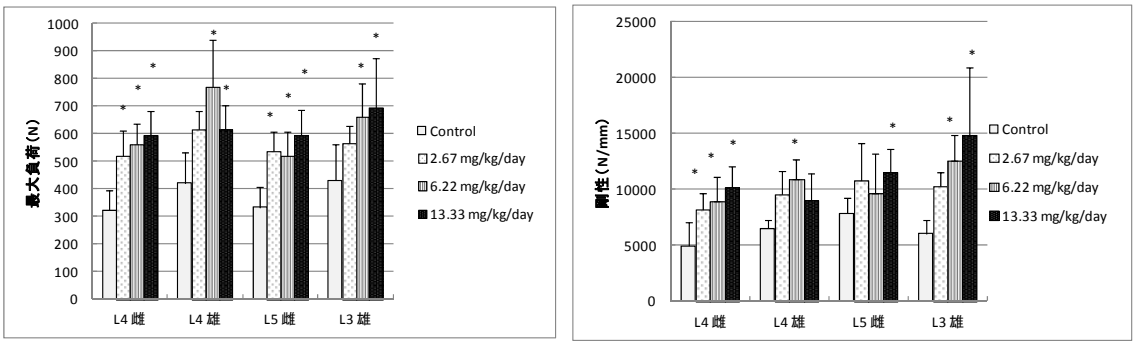
雄の場合は第3及び第4腰椎（L3及び L4），雌の場合は第4及び第5腰椎（L4及び L5）を採取し，二重エックス線吸収法（DXA）により椎体骨密度を測定するとともに，末梢型定量的コンピュータ断層像測定法（pQCT）により椎体中央部の1 mm 幅の骨構造を解析した。これらの椎体標品については圧縮法による骨強度測定も行った。

1) 骨強度を指標とした本薬の薬理作用

測定した骨強度パラメータのうち，最大負荷及び剛性の結果について図 2.6.2.2.1-1に示す。最大負荷は，L4（雌雄），L5（雌）及び L3（雄）のいずれについても本薬投与により上昇し，本薬投与群のうち，雌（L4，L5）では2.67 mg/kg 以上の，雄（L3，L4）では6.22 mg/kg 以上の用量群で対照群に対して有意な上昇となった。剛性についても最大負荷と同様の傾向が認められた。このほか応力及び吸収エネルギーについても，本薬投与による骨強度の増大を示す値の変化がみられた。

図 2.6.2.2.1-1　本薬を長期経口投与したラットの腰椎骨強度

最大負荷　　剛性



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. 2を改変）

2) 骨密度を指標とした本薬の薬理作用

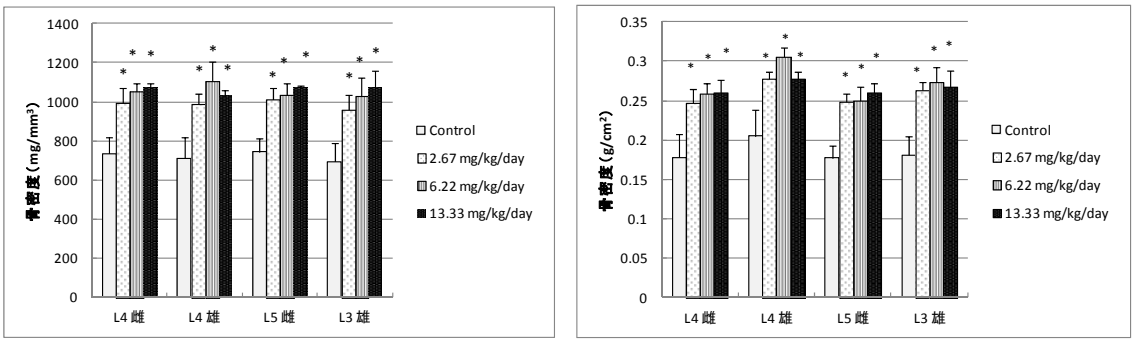
骨密度の測定結果を図 2.6.2.2.1-2に示す。pQCT により測定した椎体中央部の骨密度は，雌雄及び測定対象（L3～L5）に関わらず本薬投与により増大し，検討したすべての本薬投与群で対照群に対して有意であった。DXA により測定した腰椎骨密度についても，pQCT の場合と同様の結果が得られた。

3) 骨強度と骨密度の相関

試験に用いた骨標品について最大負荷と骨密度との相関を調べた結果，両者の間には高い正の相関性が認められた（表 2.6.2.2.1-1）。

図 2.6.2.2.1-2　本薬を長期経口投与したラットの腰椎骨密度

pQCT　　DXA



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，骨密度を測定した。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. 8及び Fig. 9を改変）

表 2.6.2.2.1-1　本薬を長期経口投与したラット腰椎における骨強度と骨密度との相関

骨強度パラメータ	骨密度測定法	相関性	相関係数	P 値
最大負荷	pQCT	正	0.85	< 0.0001
最大負荷	DXA	正	0.86	< 0.0001

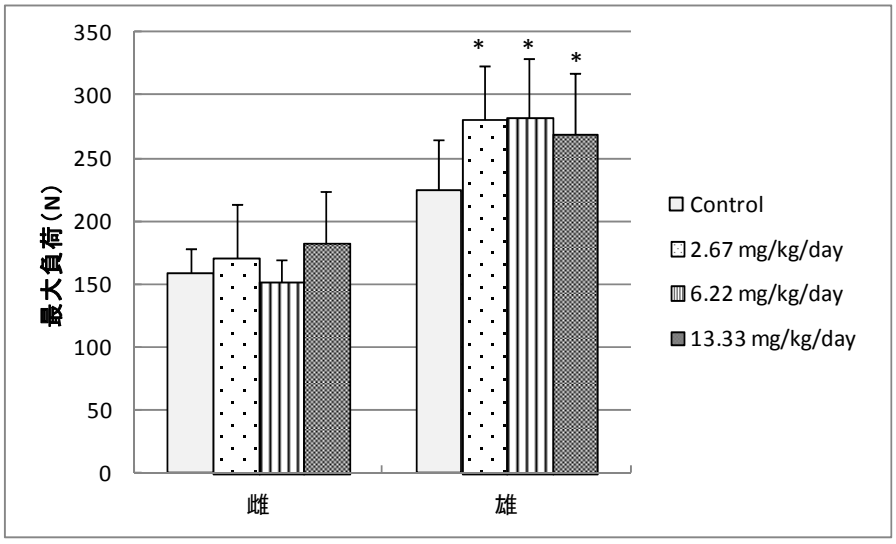
検定は，Pearson 相関係数により行った。

（4.2.1.1-1 Table 4を改変）

(2)　大腿骨を用いた薬理作用の評価

全部で77例（雌39例，雄38例）の個体の右大腿骨を採取し，それぞれの大腿骨について3点曲げ法により骨強度を測定した。その結果，雄では本薬投与群が対照群に対して有意に最大負荷が高かったのに対し，雌では有意な差はみられなかった（図 2.6.2.2.1-3）。

図 2.6.2.2.1-3　本薬を長期経口投与したラットの大腿骨骨強度



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右大腿骨を摘出し，骨強度を3点曲げ法により測定した。各バーは，9～10例の平均値 + 標準偏差を示す。

＊：対照群に対して有意（$P < 0.05$；Bonferroni の補正による Newman-Keuls 法）

2.6.2.2.2　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

TPTX ラットでは血中カルシウム濃度は低下するものの，これにレチノイドを投与することにより骨吸収が亢進し，その結果として高カルシウム血症が誘導される[1)]。このモデルを用いて，血中カルシウム濃度を指標として本薬の骨吸収抑制作用を評価した。

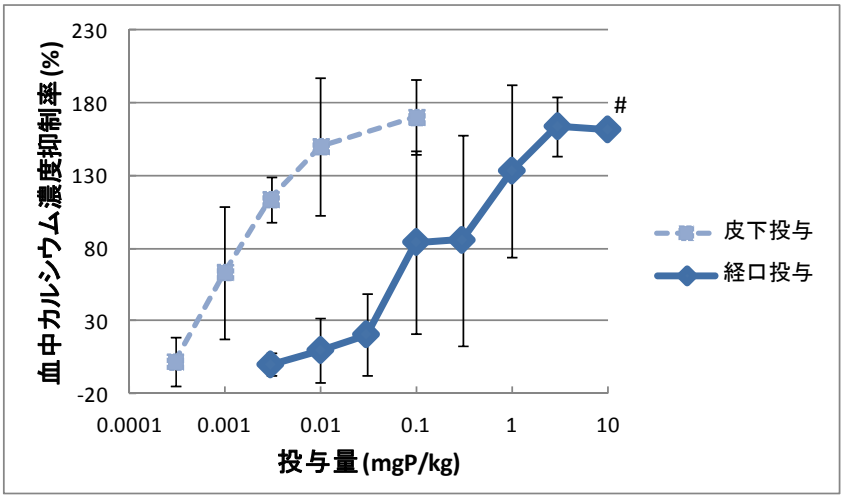
(1) 経口投与による骨吸収抑制作用

（資料番号4.2.1.1-2）

雄 Wistar ラット（約160 g）に TPTX 術を施し，5日後に一晩絶食させた後に血漿カルシウム濃度を測定して8 mg/dL 未満の個体を選別した。これらの被験動物にレチノイド（25 μg）を3日間連日皮下投与するとともに，並行して本薬0.003～10 mgP/kg（0.484～1610 μmol/kg）を同じく3日間連日経口投与した。投与は午前11時に，給餌は午後5時に行った。レチノイド及び本薬最終投与の24時間後に血漿カルシウム濃度を測定し，高カルシウム血症に対する抑制作用により骨吸収抑制作用を評価した。

その結果，図 2.6.2.2.2-1に示すように，本薬の用量の増大に伴い血漿カルシウム濃度の抑制率の増加がみられた。この用量作用曲線を同じ評価系で検討した本薬皮下投与の場合（本薬注射剤の承認申請時資料4.2.1.1-3）と比較すると，経口投与での最大の作用は皮下投与と同等であるものの，経口投与時の用量作用曲線は皮下投与時の100倍高用量側にシフトしていた。血漿カルシウム抑制率が100%となる用量は，経口投与が0.2 mgP/kg（32.2 μmol/kg）であったのに対して皮下投与では0.002 mgP/kg（0.322 μmol/kg）であった。これらの結果から，経口投与時の本薬の効力は皮下投与時の約1/100であると考えられた。

図 2.6.2.2.2-1　本薬の経口投与による高カルシウム血症抑制作用



TPTX ラットに対し，レチノイド（25 μg）及び各種用量の本薬を3日間それぞれ連日皮下及び経口投与した。レチノイド最終投与の翌日に血漿カルシウム濃度を測定し，以下の式により血漿カルシウム濃度の抑制率を算出した。

抑制率 ＝100 ×（CaControl − CaIBN）/ CaControl

CaControl：レチノイド及び生理食塩液を投与した TPTX ラットにおける血漿カルシウム濃度の変化量

CaIBN：レチノイド及び本薬を投与した TPTX ラットにおける血漿カルシウム濃度の変化量

各ポイントは，4～17例の平均値 ± 標準偏差を示すが，2例のため平均値のみを示したポイントについては#を付した。なお，比較のために本薬皮下投与時の成績（本薬注射剤の承認申請時資料4.2.1.1-3）を同一グラフ上に表示した。

本薬の重量は分子内に含まれるリン原子の重量をもとに表示しており，1 mgP はイバンドロン酸重量換算で4.78 mg，モル表示では161 μmol に相当する。

（4.2.1.1-2 Fig. 2を改変）

(2) 経口投与による本薬の作用に対する摂餌の影響

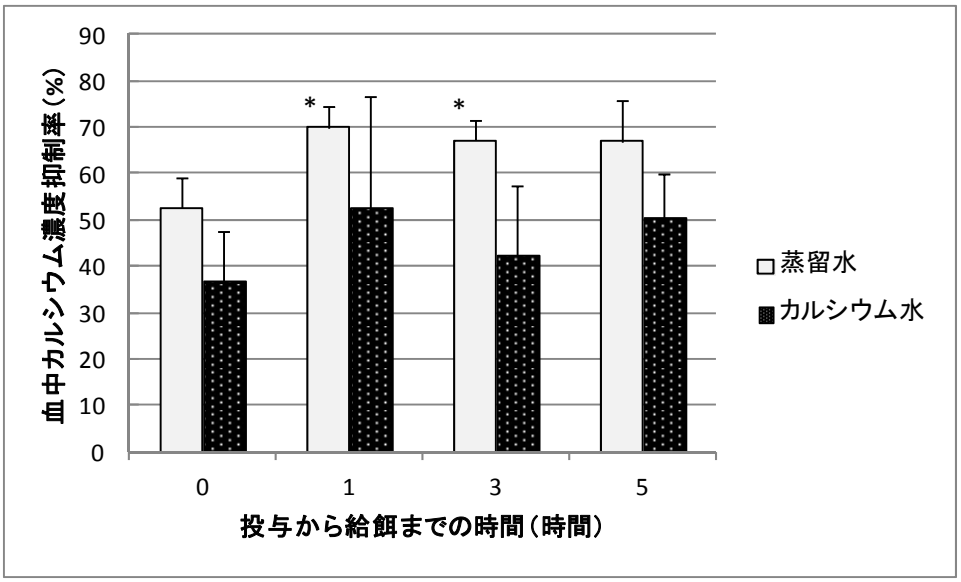
（資料番号4.2.1.1-3）

本薬経口投与による骨吸収抑制作用に対する給餌及びカルシウムを含む水の影響を調べた。上述したTPTXラットの評価系において，本薬の投与量を1 mgP/kg（161 μmol/kg），本薬投与（午前11時）と給餌との間の時間差を0，1，3及び5時間としたときの本薬の作用を，蒸留水及びカルシウム160 mg/dL を含む水（カルシウム含有水）の給水下でそれぞれ検討した。血清カルシウム濃度は本薬投与後19～23時間（投与翌日の午前6時～10時の間）に測定した。

蒸留水給水下では，本薬投与直後に給餌したときの血清カルシウム抑制率は52%となったのに対し，投与1時間後に給餌した場合には抑制率は70%と有意に上昇したが，給餌までの時間間隔を更に伸ばしても抑制率は同様のレベルで推移した（図 2.6.2.2.2-2）。

一方，カルシウム含有水給水下では，本薬投与直後に給餌したときの血清カルシウム抑制率は37%と蒸留水給水下の場合よりも低く，給餌までの時間間隔を伸ばしても抑制率の顕著な変化は認められなかった（図 2.6.2.2.2-2）。

図 2.6.2.2.2-2　本薬の高カルシウム血症抑制作用に対する摂餌及びカルシウム含有水飲水の影響



TPTX ラットを用いた本薬の高カルシウム血症抑制作用試験において，蒸留水及びカルシウム含有水給水下で本薬投与から給餌までの時間を様々に変えた。各バーは，5例の平均値 + 標準偏差を示す。

*：0時間の値に対して有意（$P < 0.05$；Mann-Whitney の順位和検定）

（4.2.1.1-3 Fig. 1を改変）

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

本薬注射剤の承認申請時に，中枢神経系に及ぼす影響，自律神経系及び平滑筋に対する影響，呼吸・循環器系に及ぼす影響，消化器系に及ぼす影響，水及び電解質代謝に対する影響並びにその他の機能に対する影響（体温，血糖値，サイトカイン産生）を静脈内/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，一般薬理試験として提出している。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観察及び心電図測定を実施している。これらの試験成績から，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。

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，安全域の算出に用いた本薬注射剤の臨床推奨用量（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は確保されていることを考慮すると，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。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

本薬の静脈内及び皮下投与による薬理作用，並びに作用機序に係わる資料については本薬注射剤の承認申請時に提出している。今回，本薬経口剤の承認申請に際して，経口投与による本薬の骨吸収抑制作用，並びに骨強度及び骨密度に及ぼす作用を評価した。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るとともに，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，経口投与の場合，その効力は皮下投与時の約1/100であった。

正常ラットに6週齢の時点から本薬を長期経口投与することにより，104週後の評価時点において本薬投与群に対照群に対する有意な骨強度及び骨密度の増大が認められた。本薬の骨強度に対する作用は，海綿骨が主体となる腰椎及び皮質骨が主体となる大腿骨骨幹部（雄のみ）の両方において認められた。骨密度については腰椎について測定したが，測定方法に関わらずすべての本薬投与群で骨密度の増大が認められた。また，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た。これらの結果から，本薬の長期経口投与により，骨質に影響を受けることなく骨密度が増大した結果，骨強度が増大したものと考えられる。こうした本薬経口投与時の作用は，本薬静脈内及び皮下投与時の作用と同様である。経口投与によっても静脈内及び皮下投与時と同様に本薬の作用が発揮されるということは，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・蓄積されて効果を発揮するという本薬の作用特性からも考えられることであり，今回提出した資料によりこれが検証された。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 OVX 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。したがって，今回提出した試験成績及び本薬の作用特性を考慮すると，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，レチノイド投与により誘導された高カルシウム血症が本薬の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生物学的利用率が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。こうした非臨床試験で見出され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ことになる。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）。

本薬の経口投与に際しては，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，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高カルシウム血症抑制作用が投与後一定の時間をおいて給餌した場合よりも弱く，本薬の作用は摂餌の影響を受けることが明らかとなった。本薬の投与から給餌までの間を1時間以上とることにより，摂餌の影響が著しく減弱したことから，本薬経口投与の際には投与と給餌との間隔を1時間以上とることで，摂餌の影響を回避できるものと考えられた。一方，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，本薬による高カルシウム血症抑制作用の低下が認められた。本薬に限らず，BP 系薬剤はカルシウムやマグネシウム等の多価陽イオンとのキレート結合により不溶性錯体を形成するため，生体内への吸収性が低下し，その結果，効果が低下するものと推察される。今回得られた結果は，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，効力を裏付ける試験の結果を考慮すると，本薬は，経口投与によっても骨粗鬆症に対する治療効果が期待できるものと考えられる。なお，服用に際してカルシウム等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。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.2.8 参考文献

1） Trechsel U, Stutzer A, Fleisch H. Hypercalcemia induced with an arotinoid in thyroparathyroidectomized rats: new model to study bone resorption *in vivo*. J Clin Invest 1987;80:1679-86.

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）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ED_{100}	100% effective dose	100%有効用量
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
NR	Not required	必要なし
p.o.	per os	経口
s.c.	subcutaneous	皮下
TPTX	Thyroparathyroidectomy	甲状腺・副甲状腺摘除

目次

頁
2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 7
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験一覧表

表 2.6.3.1-1　薬理試験一覧表

Test Article: Ibandronate

	Test System / Type of Study	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
	Rat, male and female Wistar Non-stimulated bone turnover	p.o.	Boehringer Mannheim GmbH, Germany	D17	4.2.1.1-1
	Rat, TPTX male Wistar Bone resorption in retinoid-induced hypercalcemia	p.o.	[redacted], Switzerland	D2	4.2.1.1-2
	Rat, TPTX male Wistar Bone resorption in retinoid-induced hypercalcemia	p.o.	Boehringer Mannheim GmbH, Germany	D10	4.2.1.1-3

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

表 2.6.3.2-1　効力を裏付ける試験

					Test Article:	Ibandronate
Species/Sex/Model	Test Article (Batch No.)	Route	Dose/Administration/Duration	Results	GLP Status	Location in CTD
In vivo study						
Rat, male and female Wistar	ibandronate ([redacted])	p.o.	2.67, 6.22 or 13.33 mg/kg[a] over 104 weeks	Vertebrae: Bone mineral density, compressive strength and stiffness significantly higher in ibandronate-treated rats than in the controls, changes that appeared to be due primarily to increased bone mass. Lifetime administration of ibandronate to the rat far in excess of the therapeutic dose increased bone mass and mineral density, while maintaining bone quality. Femurs: Increased cortical and cancellous bone strength; difference in width and depth between males and females, but not among dose groups within each gender; in all dose groups, males withstood higher load in three-point bending test than females did; erratic gender and dosing patterns in shearing of femoral head; and no mechanical differences between genders in indentation testing of cancellous bone.	NR	4.2.1.1-1

a: Doses expressed as the free acid equivalent

表 2.6.3.2-1　効力を裏付ける試験（続）

Test Article: Ibandronate

Species/Sex/Model	Test Article (Batch No.)	Route	Dose/Administration/Duration	Results	GLP Status	Location in CTD
Bone resorption in retinoid-induced hypercalcemia						
Rat, TPTX male Wistar	ibandronate (not specified)	p.o.	0.003 to 10 mgP/kg (0.484 to 1610 µmol/kg), single dose daily for 3 consecutive days	Ibandronate reduced retinoid-induced hypercarcemia in a dose-dependent manner. p.o. ED_{100} for ibandronate was approximately 0.2 mgP/kg (32.2 µmol/kg). The p.o. (gavage) dose was about 100 times less effective than s.c. dose, suggesting a bioavailability of about 1%.	NR	4.2.1.1-2
Rat, TPTX male Wistar	ibandronate ([redacted])	p.o.	1 mgP/kg (161 µmol/kg), single dose daily for 3 consecutive days	A nutrition-dependent inhibitory effect was observed on retinoid-induced hypercarcemia. The maximal inhibitory effect (70%; $P < 0.05$) occurred 1 hour following administration, when food was withheld and when calcium-free fluids were offered. No further increase in inhibitory activity was seen when food consumption started later than 1 hour. Drinking water with a calcium concentration of 160 mg/dL led to a lower initial effect with no further improvement when fasting time was increased.	NR	4.2.1.1-3

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。