

再審査報告書

令和4年8月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ボンビバ静注 1 mg シリンジ
有効成分名	イバンドロン酸ナトリウム水和物
申請者名	中外製薬株式会社
承認の 効能・効果	骨粗鬆症
承認の 用法・用量	通常、成人にはイバンドロン酸として 1 mg を 1 カ月に 1 回、静脈内投与する。
承認年月日	平成 25 年 6 月 28 日
再審査期間	8 年
承認条件	なし※
備考	※ 同一有効成分を含有するボンビバ錠 100 mg の承認時（平成 28 年 1 月 22 日）に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」との承認条件がボンビバ錠 100 mg に付されている。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ボンビバ静注 1 mg シリンジ（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書¹⁾において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、外耳道骨壊死については、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして新たに追加され、項目名が「顎骨壊死」から「顎骨壊死・外耳道骨壊死」に変更された。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 顎骨壊死・外耳道骨壊死 急性期反応 低カルシウム血症 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応 上部消化管障害〔経口剤〕 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害 非定型大腿骨骨折[*] 心房細動 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者への投与時の安全性 男性患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 本薬の使用実態下における骨折、骨代謝マーカー及び骨密度（BMD）を指標とした有効性 		
備考： [*] 再審査期間終了後、重要な潜在的リスクに設定されていた「非定型大腿骨骨折」を「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」に記載整備することとし、重要な特定されたリスクを変更した。なお、本再審査申請資料においては、「非定型大腿骨骨折」（重要な潜在的リスク）として集計、評価した。		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（注射剤） 特定使用成績調査（注射剤） 使用成績調査（経口剤） 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（注射剤） 特定使用成績調査（注射剤） 使用成績調査（経口剤） 	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材（患者カード）（注射剤、経口剤） 患者向け資材（経口剤）

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における副作用の発現状況、未知の副作用、安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因並びに男性患者の安全性及び有効性を把握する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク： 顎骨壊死・外耳道骨壊死、急性期反応、低カルシウム血症、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応 重要な潜在的リスク： 腎機能障害、非定型大腿骨骨折、心房細動 重要な不足情報： 腎機能障害患者への投与時の安全性、男性患者への投与時の安全性

¹⁾ 本医薬品リスク管理計画書は、平成 28 年 1 月 22 日付承認の本剤と同一有効成分を含有するボンビバ錠 100 mg と共通の計画書となっており、特定の剤形を対象とする場合はそれぞれ（注射剤）又は（経口剤）としている。

表3 使用成績調査の概要（続き）

有効性に関する検討事項	骨密度の推移（変化率）、骨代謝マーカーの推移（変化率）、非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の発生頻度
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査契約締結施設において、初めて本剤を使用した骨粗鬆症患者
実施期間	平成26年3月～平成31年1月
目標症例数	1,000例
観察期間	男性患者は36カ月、女性患者は12カ月
実施施設数	215施設
収集症例数	1,040例
安全性解析対象症例数	1,025例
有効性解析対象症例数	1,025例
備考	

表4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（高度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者）	
目的	高度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者における安全性及び有効性の確認を目的とする。
安全性検討事項	<p>重要な特定されたリスク： 顎骨壊死・外耳道骨壊死、急性期反応、低カルシウム血症、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応</p> <p>重要な潜在的リスク： 腎機能障害、非定型大腿骨骨折、心房細動</p> <p>重要な不足情報： 腎機能障害患者への投与時の安全性、男性患者への投与時の安全性</p>
有効性に関する検討事項	骨密度の推移（変化率）、骨代謝マーカーの推移（変化率）、非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の発生状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査契約締結施設において本剤を使用した患者で、CKD診療ガイド2012におけるCKDの重症度分類G4及びG5（腎代替療法も含む）の骨粗鬆症患者（性別、年齢、血清クレアチニン値から算出された推算糸球体濾過量（eGFR）が30 mL/min/1.73 m ² 未満の患者）
実施期間	平成26年3月～令和元年9月
目標症例数	80例
観察期間	12カ月
実施施設数	26施設
収集症例数	87例
安全性解析対象症例数	87例
有効性解析対象症例数	87例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表5に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表5 患者向け資材（患者カード）の概要

患者向け資材（患者カード）	
目的	ビスホスホネート系製剤投与患者において、まれではあるが顎骨壊死が発現することが報告されていることから、患者に対して、本薬による骨粗鬆症の治療、治療前及び治療中の注意事項、副作用の初期症状と対処等に関する情報等を提供することにより、本薬の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため。
安全性検討事項	顎骨壊死
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者（MR）が医療関係者へ提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成25年7月31日より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査及び特定使用成績調査における12カ月間の観察期間中の副作用発現状況は表6のとおりであった。両調査において重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの各事象の発現は少なく、重篤な事象もほとんど認められなかったことから、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表6 使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現状況（観察期間12カ月）

安全性検討事項	使用成績調査		特定使用成績調査（高度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者）	
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
安全性解析対象症例数	1,025 例		87 例	
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
顎骨壊死・外耳道骨壊死 ^{*1}	1 (0.1)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)
急性期反応 ^{*2}	0 (0)	21 (2.0)	0 (0)	2 (2.3)
低カルシウム血症 ^{*3}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)
アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応 ^{*4}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
腎機能障害 ^{*5}	0 (0)	2 (0.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
非定型大腿骨骨折 ^{*6}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心房細動 ^{*7}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MedDRA/J version	23.0		23.0	

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

- ^{*1}: PT 膿瘍、骨障害、骨侵食、骨病変、骨喪失、骨腫脹、歯組織の壊死、顎骨露出、顎障害、顎の骨折、壊死、骨炎、骨髄炎、骨壊死、顎骨壊死、顎痛、歯周破壊、骨吸収亢進、敗血症性壊死、歯感染、潰瘍、外耳道骨壊死、腐骨、外耳道膿瘍、外耳道びらん、真珠腫、真珠腫除去、外耳炎のいずれかに該当する事象
- ^{*2}: PT 回転性めまい、悪心、嘔吐、急性期反応、無力症、悪寒、疲労、熱感、冷感、体温変動感、インフルエンザ様疾患、倦怠感、疼痛、発熱、関節痛、背部痛、骨痛、線維筋痛、関節硬直、筋痙攣、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、肋間筋肉痛、頸部痛、四肢痛、浮動性めまい、頭痛、錯感覚、ほてり、注射に伴う反応のいずれかに該当する事象
- ^{*3}: PT 低カルシウム血症、血中カルシウム減少のいずれかに該当する事象
- ^{*4}: SMQ「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」（広義）、SMQ「アナフィラキシー反応」（狭義）に該当する事象
- ^{*5}: SMQ「急性腎不全」（広域）、SMQ「腎血管障害」（狭域）、SMQ「慢性腎臓病」（狭域）に該当する事象
- ^{*6}: PT 非定型大腿骨骨折、非定型骨折、大腿骨骨折、股関節部骨折、病的骨折、ストレス骨折のいずれかに該当する事象
- ^{*7}: SMQ「上室性頻脈性不整脈」（広義）、SMQ「出血性中枢神経系血管障害」（狭義）、SMQ「虚血性中枢神経系血管障害」（狭義）に該当する事象

なお、使用成績調査の男性患者138例において、36カ月間の観察期間中に観察された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用は顎骨壊死の2例のみであった。

重要な不足情報について、それぞれの集団における12カ月間の観察期間中の副作用発現状況は表7のとおりであった。なお、男性患者138例における36カ月間の観察期間中の副作用発現割合は4.3%（6/138例）であった。重要な不足情報とされた腎機能障害患者及び男性患者における副作用発現割合は、それぞれの補集団である腎機能障害なし及び女性患者の副作用発現割合を上回るものではなく、特段の問題は認められなかったことから、現時点では新たな対応は不要と判断した。

表7 重要な不足情報に関する副作用発現状況（観察期間 12 カ月）

重要な不足情報	使用成績調査			特定使用成績調査（高度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者）		
	発現症例数	対象症例数	発現割合%	発現症例数	対象症例数	発現割合%
腎機能障害あり*	23	490	4.7	8	87	9.2
腎機能障害なし	32	535	6.0	—	—	—
女性	51	887	5.7	6	55	10.9
男性	4	138	2.9	2	32	6.3

* 腎機能障害ありの定義は、使用成績調査では、合併症として腎機能障害あり又は本剤投与開始時 eGFR が 90 mL/分/1.73 m² 未満の症例とした。なお、特定使用成績調査は高度腎機能障害を有する患者が対象のため、全例 30 mL/分/1.73 m² 未満である。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 185 例 189 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 375 例 487 件、未知の非重篤な副作用は 1,654 例 2,291 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 20 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*	症例数	件数*	症例数	件数*
合計	1,956	2,778	375	487	1,654	2,291
感染症および寄生虫症	137	146	67	71	75	75
骨髄炎	48	48	48	48	0	0
代謝および栄養障害	49	57	22	27	27	30
高カルシウム血症	20	20	8	8	12	12
心臓障害	44	47	16	16	30	31
動悸	23	23	1	1	22	22
血管障害	85	86	11	11	74	75
血管痛	25	25	0	0	25	25
呼吸器、胸郭および縦隔障害	107	136	16	18	92	118
呼吸困難	37	37	6	6	31	31
胃腸障害	415	530	18	20	398	510
腹部不快感	39	40	2	2	37	38
歯肉痛	23	23	0	0	23	23
歯肉腫脹	61	61	0	0	61	61
口腔内不快感	20	22	0	0	20	22
口内炎	27	29	0	0	27	29
歯痛	40	41	1	1	39	40
歯不快感	17	20	0	0	17	20
皮膚および皮下組織障害	183	204	13	13	173	191
脱毛症	33	33	3	3	30	30
そう痒症	46	48	0	0	46	48
筋骨格系および結合組織障害	178	202	27	30	151	172
顎痛	45	46	4	4	41	42
腎および尿路障害	76	78	34	34	42	44
腎機能障害	32	32	21	21	11	11

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

一般・全身障害および投与部位の状態	420	488	21	24	399	464
無力症	22	25	1	1	21	24
注射部位内出血	23	23	0	0	23	23
腫脹	23	23	2	2	21	21
末梢腫脹	38	39	1	1	37	38
注入部位血管外漏出	88	88	1	1	87	87
傷害、中毒および処置合併症	154	174	86	98	75	76
転倒	49	49	12	12	37	37
外科および内科処置	124	127	22	23	104	104
デンタルケア	20	20	5	5	15	15
抜歯	86	86	0	0	86	86

MedDRA/J version 24.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数で計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 1,025 例における、骨密度変化率²⁾ 及び骨代謝マーカーの変化率³⁾ の推移は表 9 及び表 10 のとおりであった。また、Kaplan-Meier 法による非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の累積発症率（%、[95%信頼区間]、以下同様）は 12 カ月時点で 3.26% [1.52, 6.88]であった。承認時までの国内第 II/III 相試験（36 カ月）における本剤 1 mg/月投与群の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の 12 カ月時点の発生頻度の生命表法による推定値は 8.11% [5.33, 10.89]であり、12 カ月時点の骨密度変化率は、腰椎（L2-L4、372 例）で 6.51% [5.93, 7.10]（平均値 [95%信頼限界]、以下同様）、大腿骨頸部（353 例）で 2.40% [1.91, 2.90]であった。本調査と患者背景、解析方法等が異なるため、直接比較はできないものの、非外傷性椎体骨折の累積発症率は臨床試験の結果を上回るものではなく、骨密度変化率についても類似した結果と考えられることから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 9 使用成績調査における骨密度変化率（DXA 法）の推移

評価時期	骨密度変化率							
	腰椎（L2-L4）		大腿骨 Total		大腿骨頸部		橈骨	
	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率
6 カ月	183	3.21±5.50	129	1.32±6.63	160	1.53±6.04	97	-0.11±4.80
12 カ月	189	4.81±9.43	133	1.94±6.61	166	2.71±8.35	100	1.26±6.52
最終評価時	250	4.32±8.93	173	2.03±7.63	219	2.16±7.92	142	0.79±5.90

²⁾ 各部位の骨密度は Dual-energy X-ray Absorptiometry（DXA）法により測定し、投与開始時からの骨密度の変化率を平均値±標準偏差（%）で示す。

³⁾ 骨代謝マーカーとして、骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）、I型プロコラーゲン-N-プロペプチド（PINP）、I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b（TRACP-5b）の投与開始時からの変化率を平均値±標準偏差（%）で示す。

表 10 使用成績調査における骨代謝マーカーの変化率の推移

	骨代謝マーカーの変化率							
	BAP		PINP		血清 NTX		TRACP-5b	
評価時期	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率
6 カ月	68	-27.8±31.2	61	-33.4±52.6	42	-11.0±21.6	114	-30.5±26.3
12 カ月	57	-36.2±28.1	58	-44.1±41.2	30	-16.5±30.8	97	-30.4±34.6
最終評価時	81	-33.7±30.8	100	-38.6±41.2	51	-13.6±27.2	174	-29.7±31.1

なお、男性患者における 36 カ月間の骨密度変化率及び骨代謝マーカーの推移は表 11 及び表 12 のとおりであった。症例数が少なく、比較し難い点はあるものの、全体集団の 12 カ月間の結果と大きな差はなかったことから、男性患者における有効性についても特段の問題はないものと判断した。

表 11 男性患者における骨密度変化率（DXA 法）の推移

	骨密度変化率							
	腰椎（L2-L4）		大腿骨 Total		大腿骨頸部		橈骨	
評価時期	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率
6 カ月	19	1.79±4.30	19	-1.39±4.85	20	1.88±6.88	9	1.65±1.70
12 カ月	24	9.47±20.0	17	-0.21±6.68	24	2.52±11.2	11	1.62±3.41
24 カ月	6	5.11±6.51	7	5.79±12.2	8	-1.02±10.9	7	1.33±7.28
36 カ月	3	-*	5	5.28±6.57	7	4.80±9.23	3	-*
最終評価時	32	8.06±18.5	26	1.58±8.29	32	1.71±10.5	14	1.60±5.55

* 症例数が少ないため変化率を表示していない。

表 12 男性患者における骨代謝マーカーの変化率の推移

	骨代謝マーカーの変化率							
	BAP		PINP		血清 NTX		TRACP-5b	
評価時期	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率
6 カ月	7	-30.7±17.6	6	-56.4±18.2	8	-15.1±15.2	10	-26.4±24.2
12 カ月	3	-*	7	-65.9±23.5	6	-19.1±38.1	9	-37.7±32.0
24 カ月	2	-*	3	-*	1	-*	5	-3.15±62.6
36 カ月	2	-*	3	-*	1	-*	4	-14.0±63.6
最終評価時	9	-35.2±20.6	13	-59.3±24.1	10	-21.7±27.0	23	-22.4±37.1

* 症例数が少ないため変化率を表示していない。

5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 87 例における骨密度変化率及び骨代謝マーカーの変化率の推移は表 13 及び表 14 のとおりであった。多くの指標における症例数が 5 例以下であり、有効性の検討は困難であったが、TRACP-5b の減少は認められた。また、12 カ月時点の非外傷性椎体・非椎体骨折の累積発症率は 2.36% [0.59, 9.14] であり、使用成績調査における累積発症率 4.90% [2.79, 8.56] を上回ることはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

表 13 特定使用成績調査における骨密度変化率（DXA 法）の推移

	骨密度変化率							
	腰椎（L2-L4）		大腿骨 Total		大腿骨頸部		橈骨	
評価時期	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率
6 カ月	4	0.96±3.65	2	-*	4	0.71±7.61	13	2.56±7.52
12 カ月	2	-*	1	-*	2	-*	13	0.91±4.82
最終評価時	5	3.84±8.81	2	-*	5	-0.29±6.56	18	0.66±4.75

* 症例数が少ないため変化率を表示していない。

表 14 特定使用成績調査における骨代謝マーカーの変化率の推移

評価時期	骨代謝マーカーの変化率			
	BAP		TRACP-5b	
	症例数	変化率	症例数	変化率
6 カ月	7	-8.67±37.7	10	-23.6±27.2
12 カ月	6	17.7±70.4	9	-23.8±31.2
最終評価時	7	8.45±68.8	10	-26.1±30.3

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 13 件、研究報告は 5 件であった。その概要は表 15 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 15 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州製品概要 (SmPC) に喘息の増悪が追記された (2 件)。 ② 企業中核データシート (CDS) に国内では適応のない骨粗鬆症の予防の対象患者が明記された (平成 26 年 3 月)。 ③ CDS に高度の皮膚障害が追記された (平成 26 年 2 月)。 ④ 米国添付文書 (USPI)、CDS、カナダの製品モノグラフ (CPMs) に顎骨壊死のリスクとして血管新生阻害剤の併用が追記された (4 件)。 ⑤ USPI、SmPC にスティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、水疱性皮膚炎が追記された (2 件)。 ⑥ SmPC、CPMs、USPI に外耳道骨壊死が追記された (4 件、④と重複あり)。 ⑦ ニュージーランド当局から発刊されている Prescriber Update に骨壊死に関する医療専門家向けメッセージが追記された (平成 29 年 9 月)。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① メタアナリシスによるビスホスホネート系製剤 (BP 製剤) の心房細動、脳卒中及び心血管死のリスクに関する報告 (平成 26 年 1 月)。 ② 本剤のベネフィットリスクプロファイルに対する影響評価に関する報告 (平成 26 年 5 月)。 ③ 窒素含有 BP 製剤によるうっ血性心不全及び心房細動のリスクに関する報告 (平成 28 年 8 月)。 ④ 米国及びカナダのデータベースを用いた解析による経口 BP 製剤の継続的な使用患者における湿性加齢黄斑変性の発症リスクに関する報告 (平成 28 年 9 月)。 ⑤ BP 製剤の長期服用による高齢女性の骨折のリスクに関する報告 (平成 29 年 11 月)。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上