

骨粗鬆症治療薬「ボンビバ® 静注」説明会

中外製薬株式会社
大正富山医薬品株式会社

2013.8.30

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

将来見通し

本プレゼンテーションには、事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向について現時点での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

月に1度、骨にエールを 新しい選択、ワンショット静注



中外製薬株式会社
ボンビバ プロダクトマネジャー
森下 芳臣

骨粗鬆症治療剤
劇薬 処方せん医薬品^(注)

薬価基準収載

ボンビバ[®] 静注1mgシリンジ

Bonviva[®]
ibandronate

イバンドロン酸ナトリウム水和物注
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

骨粗鬆症の疫学・市場



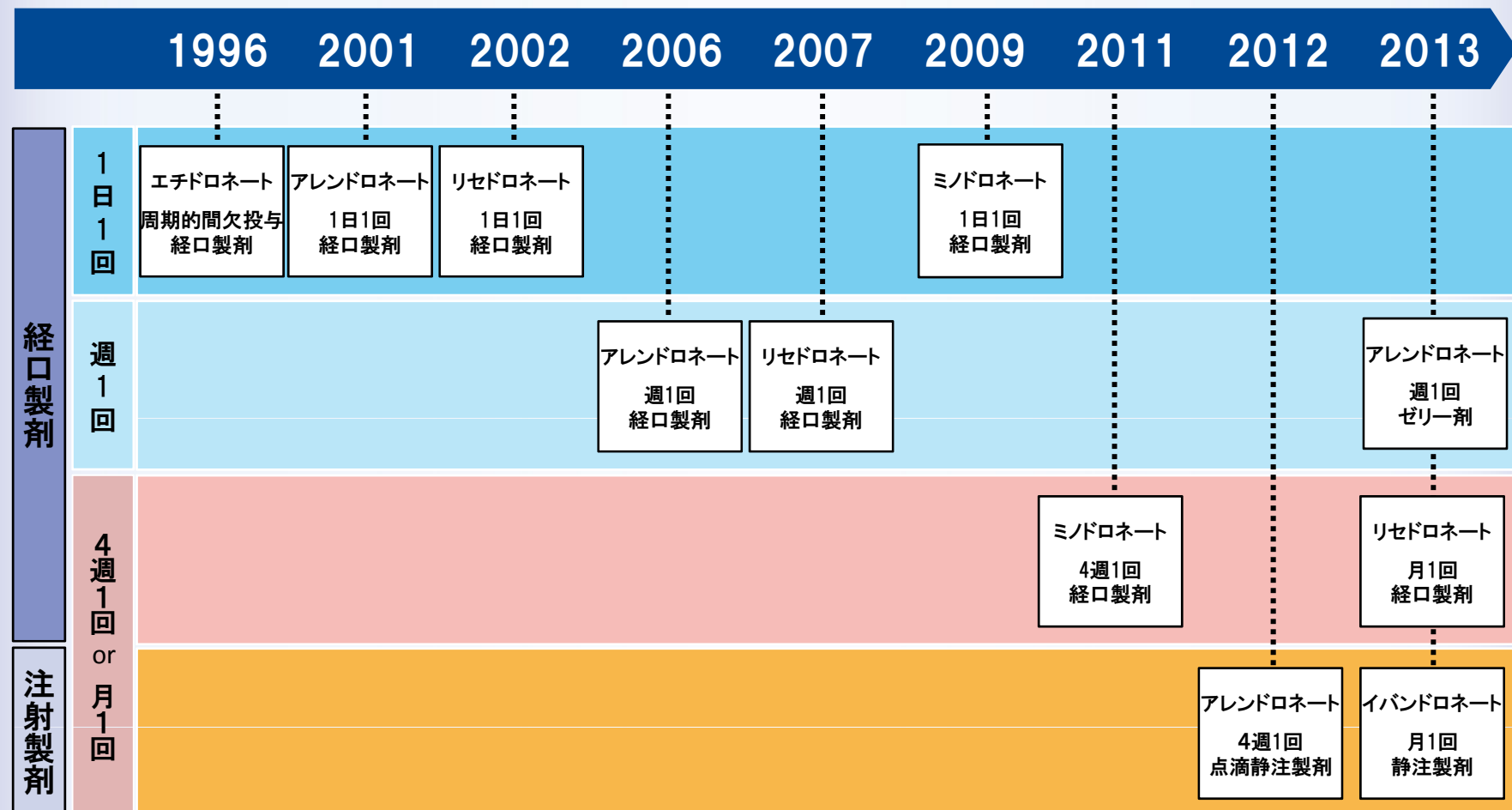
- ・日本の骨粗鬆症患者は約1,280万人で、そのうち治療患者は約240万人と推定されている
- ・日本人では50歳の女性が生涯に椎体骨折を起こす確率は約37%と推計されている
- ・日本の市場規模は約2,200億円*に達しており、ビスホスホネート製剤と活性型ビタミンD3製剤が大きなシェアを占めている
- ・近年、骨形成促進剤の伸長が著しい

*Copyright 2013 IMSジャパン株式会社
出典:IMS医薬品市場統計
2012年12月MATをもとに作成
無断複製・複写禁止
市場の範囲は中外製薬定義による

日本におけるビスホスホネートの開発の歴史



● 骨粗鬆症に適応をもつビスホスホネート製剤の発売年

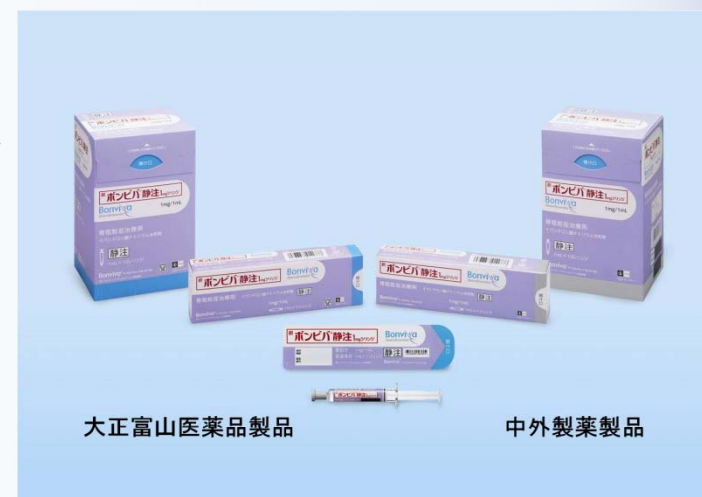


ボンビバ静注の製品概要



ボンビバ静注は、月1回のワンショット静注で骨粗鬆症治療が可能なビスホスホネート製剤です。

- 販売名：** ボンビバ静注1mgシリンジ
- 一般名：** イバンドロン酸ナトリウム水和物
(Ibandronate Sodium Hydrate)
- 剤形：** 注射剤(プレフィルドシリンジ)
- 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1mgを1カ月に1回、静脈内投与する。



月1回1mLワンショット静注製剤のメリット

Bonviva
ibandronate



ボンビバ静注は注射剤であるため
薬剤が確実に血中に届き、効果を
発揮します。

- 月1回ワンショット静注の骨粗鬆症治療薬なので、アドヒアランスの向上が期待できます。
- 経口剤が飲みづらい患者さんや服用を忘れがちな患者さんにも使えます。

国内第II/III相試験 (MOVER試験)

試験概要

非劣性試験



● 試験デザイン

原発性
骨粗鬆症患者
(n=1,265)

無作為
化

期間:3年

ボンビバ静注0.5mg/月群★

ボンビバ0.5mg月1回静注投与★+RISプラセボ連日経口投与

ボンビバ静注1mg/月群

ボンビバ1mg月1回静注投与+RISプラセボ連日経口投与

RIS経口2.5mg/日群

ボンビバプラセボ月1回静注投与+RIS2.5mg連日経口投与

※各群とも併用薬としてカルシウム305mg/日およびビタミンD₃200IU/日を投与

● 試験概要

目 的

- ① ボンビバ静注投与(0.5mg/月★、1mg/月)の有効性(RIS連日経口に対する非劣性)および安全性の検証
- ② ボンビバ静注の至適用量の検討

対 象

原発性骨粗鬆症患者(登録例数1,265例、目標例数1,182例)

- X線判定により第4胸椎(T4)～第4腰椎(L4)に1～5個の骨折を有する
- 年齢60歳以上

方 法

多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

主要評価項目

非外傷性椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)の発生頻度

副次的評価項目

- 骨粗鬆症性非椎体骨折の発生頻度
- 腰椎(L2-L4)および大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率
- 骨吸収マーカー(尿中CTX、尿中NTX)および骨形成マーカー(BAP、オステオカルシン)のベースラインからの変化率など

RIS:リセドロネート

★本邦でのボンビバ静注の用法・用量はイバンドロン酸として1mgを1カ月に1回静脈内投与

承認時評価資料

Nakamura T, et al, Calcif Tissue Int 2013: DOI 10.1007/s00223-013-9734-6より改変

禁忌



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 低カルシウム血症の患者[血清カルシウム値が低下し、低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用(類薬)」の項参照)。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

効能・効果



● 骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

用法・用量



通常、成人にはイバンドロン酸として1mgを1カ月に1回、静脈内投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1)本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。
- (2)本剤は月1回投与する薬剤である。本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1カ月間隔で投与すること。

使用上の注意



1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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。]

安全性〈副作用〉



国内臨床試験における安全性評価対象979例中239例(24.4%)で353件※の副作用が認められました。主な副作用は、背部痛25件(2.6%)、筋肉痛21件(2.1%)、関節痛20件(2.0%)等でした。[承認時]

なお、重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が海外の自発報告にて報告されています(頻度不明^{注)})。

また、類薬では重大な副作用として、低カルシウム血症が報告されています。

※同一被験者で類似の副作用が複数発現した場合は1件として集計しているため、副作用の概要とは件数が異なります。

● 副作用の概要

安全性評価対象例数	979例
副作用発現例数	239例
副作用発現件数	362件
副作用発現症例率	24.4%

注) 海外の自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

月に1度、骨にエールを 新しい選択、ワンショット静注



骨粗鬆症治療剤

創薬 処方せん医薬品^(注)

薬価基準収載

ボンビバ[®] 静注 1mg シリンジ

Bonviva[®]
ibandronate

イバンドロン酸ナトリウム水和物注
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標



『ボンビバ®静注の 臨床有用性と今後への期待』

長崎大学病院 メディカル・ワークライフバランスセンター
伊東昌子

今日の話題

- ★ 1. 海外・本邦における骨折発生の現状と骨粗鬆症治療
- 2. ビスホスホネートの骨質への効果
- 3. イバンドロネート静注製剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験
(MOVER試験)

STOP AT ONE

MAKE YOUR FIRST BREAK YOUR LAST



WorldOsteoporosisDay
October 20, 2012

[Home](#) [WOD](#) [the Unbreakable Embrace](#) [Facts & Statistics](#) [Events](#) [Resources](#) [Contact](#)

[Português](#) [Español](#) [Français](#)

FRAGILITY FRACTURES *are no accident!*

- Each year millions of mostly older adults will suffer a devastating hip fracture caused by a simple fall. Millions more will suffer fractures of the wrist, shoulder, pelvis or spine. These fractures are no accident! It is likely that the underlying cause is osteoporosis.

Image courtesy
of the NBHA (USA)
2Million2Many
campaign



1/2

of women and up to
1/4 of men over age 50
will break a bone
due to osteoporosis

Over
1/3

of patients with
a hip fracture
had a prior fracture

50%

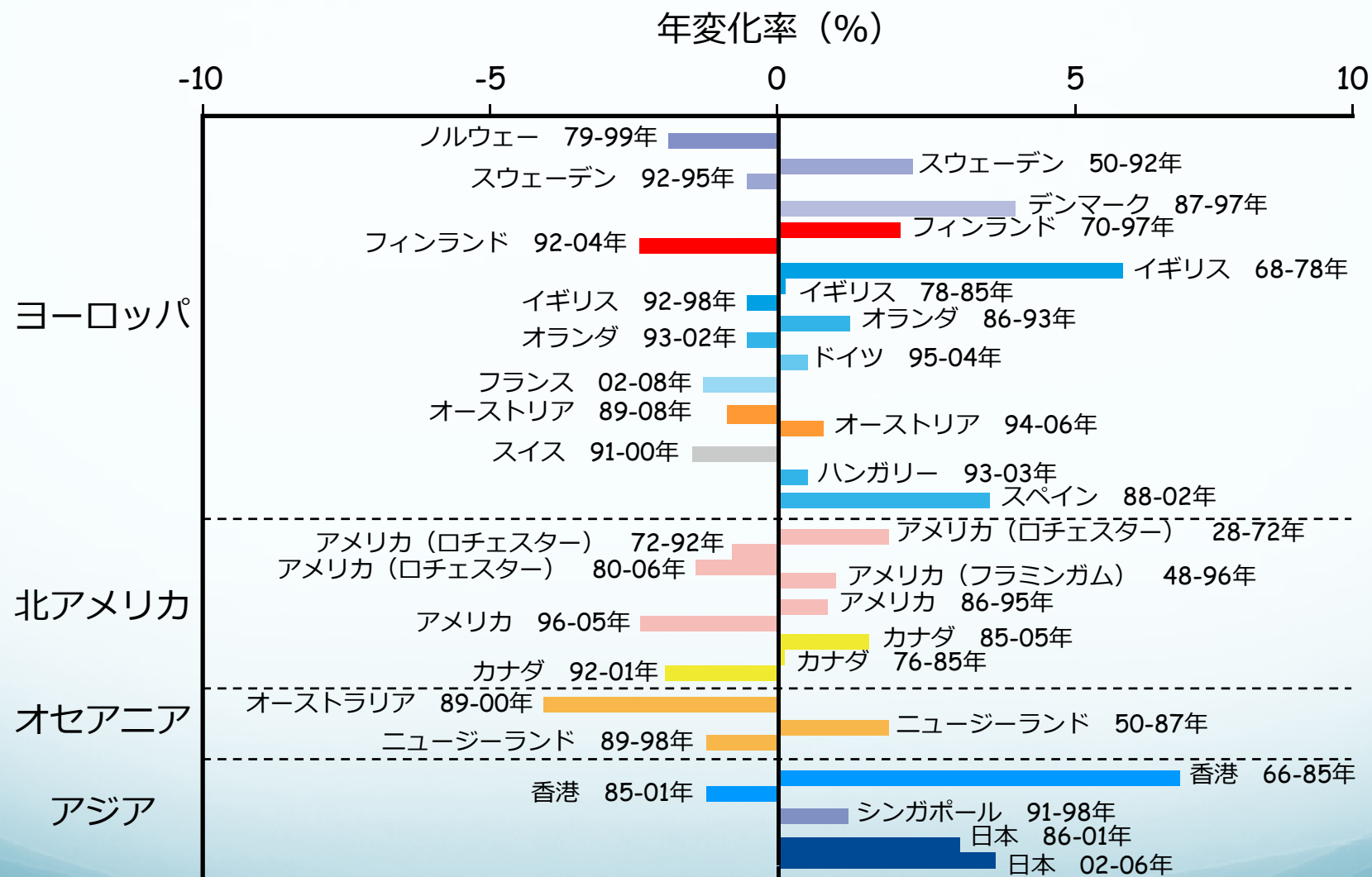
of osteoporosis-related
repeat fractures can be
prevented
with appropriate treatments

After a fracture,


4 out of 5
women over 67
are not tested or treated
for osteoporosis

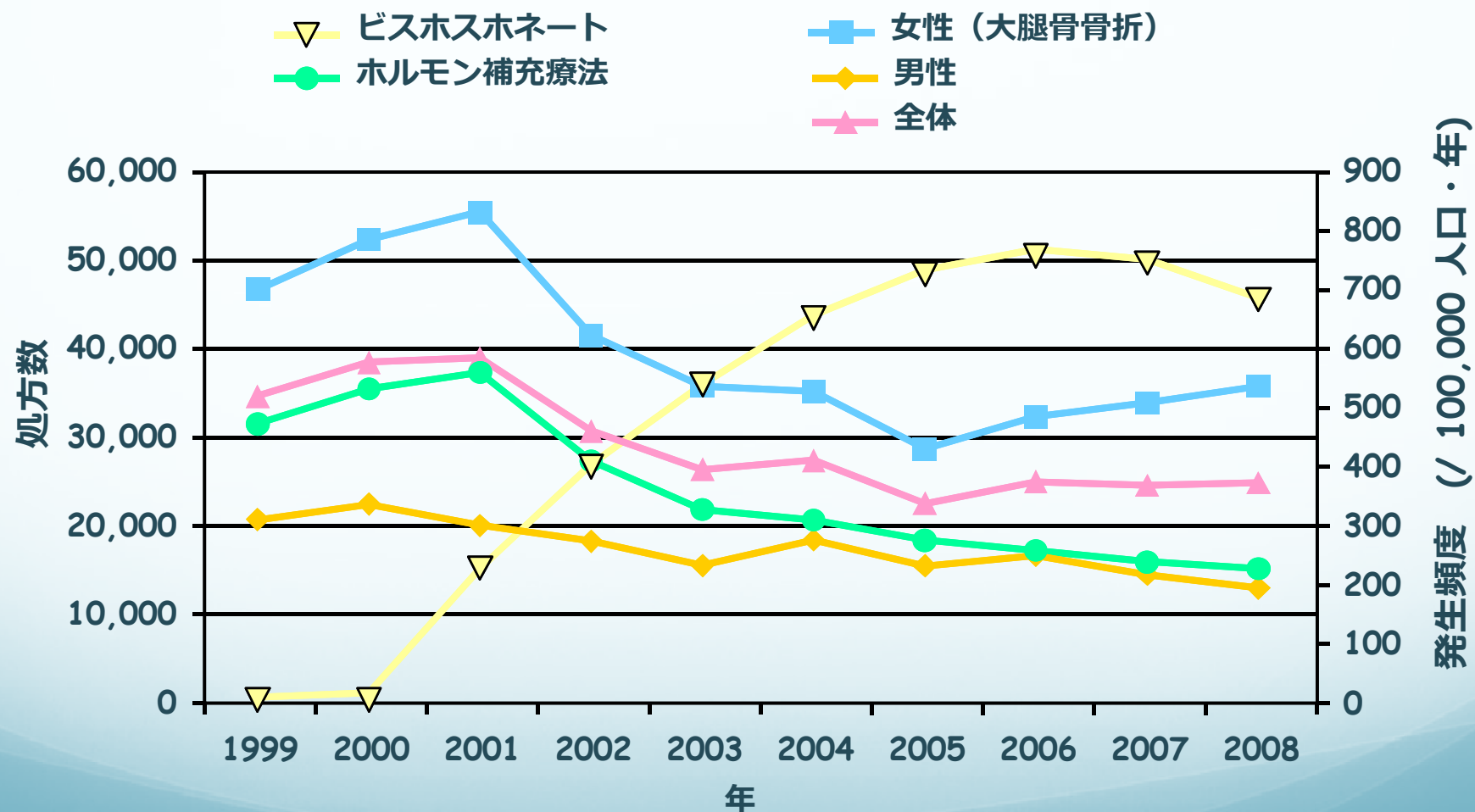
2 many. 2 often.

大腿骨近位部骨折発生数の推移（海外データ）



Cooper C, et al, Osteoporos Int. 2011; 22: 1277-1288.

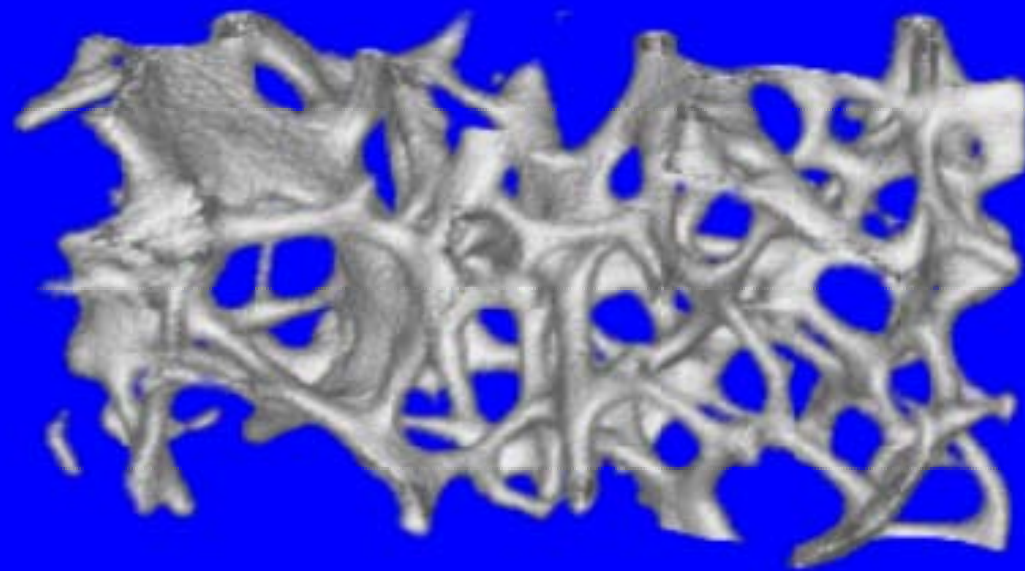
オーストラリアにおける Hip fractureの発生率と薬剤処方量の推移



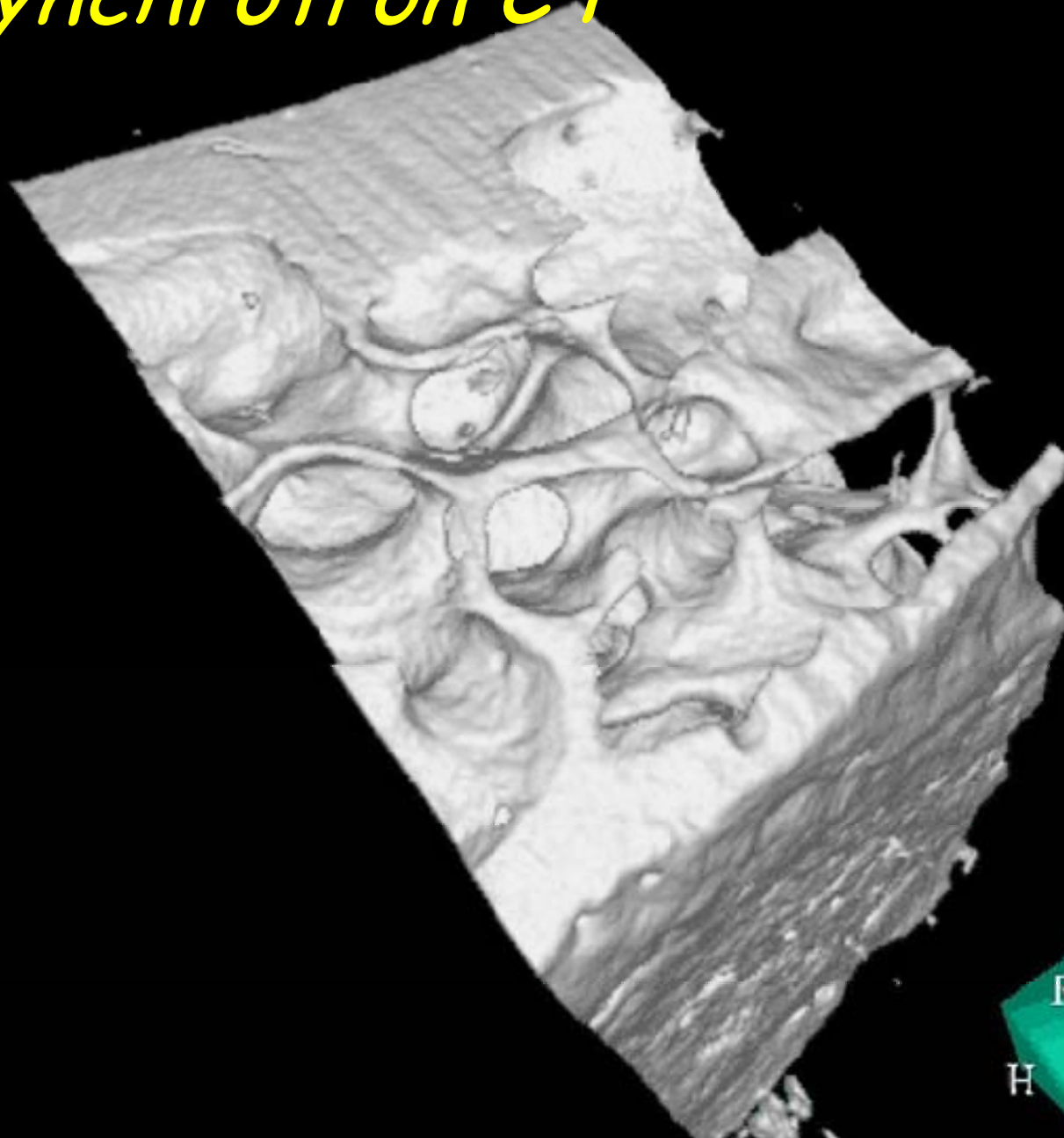
今日の話題

- 1. 海外・本邦における骨折発生の現状と骨粗鬆症治療
- ★ 2. ビスホスホネートの骨質への効果
- 3. イバンドロネート静注製剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験
(MOVER試験)

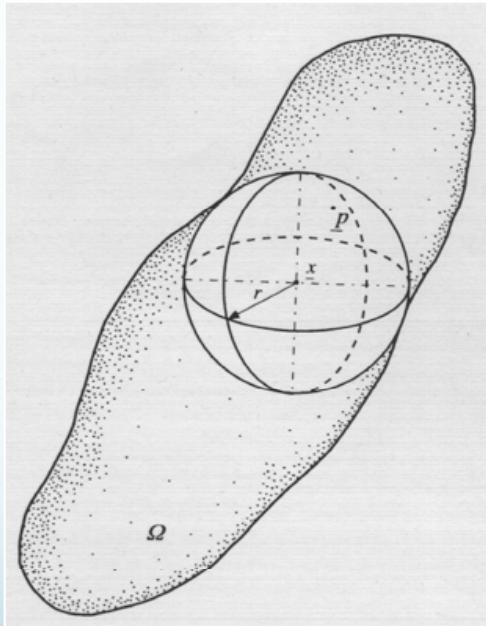
micro CT



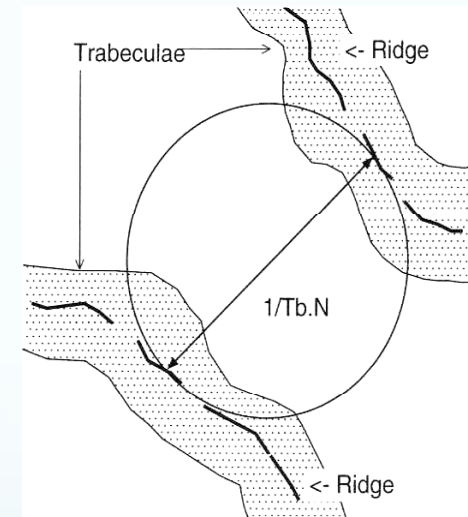
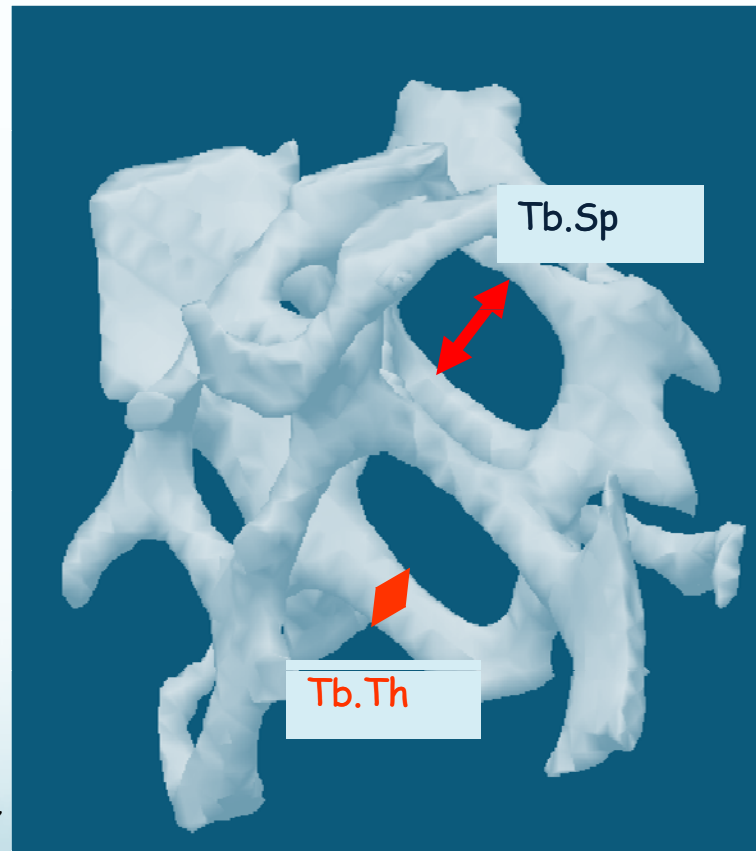
Synchrotron CT



形態計測学的パラメター



Hildebrand T, Ruegsegger P
J Microscopy 185:67-75, 1997

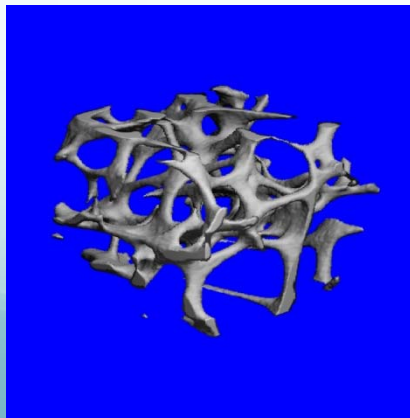
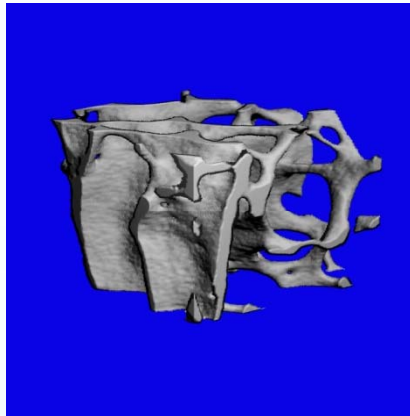


Direct 3D measurement: Tb.Th, Tb.Sp, Tb.N, etc

空間的構造を表すパラメター

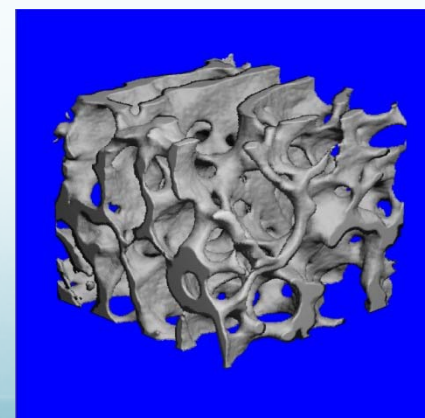
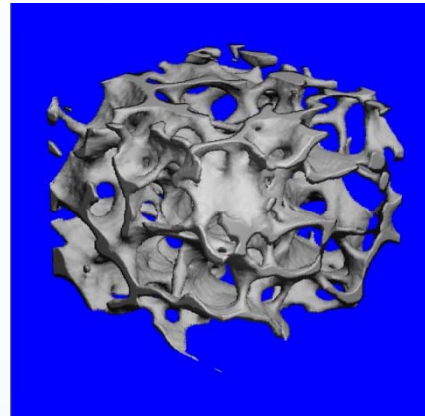
structure model index
(SMI)

Shape of trabeculae

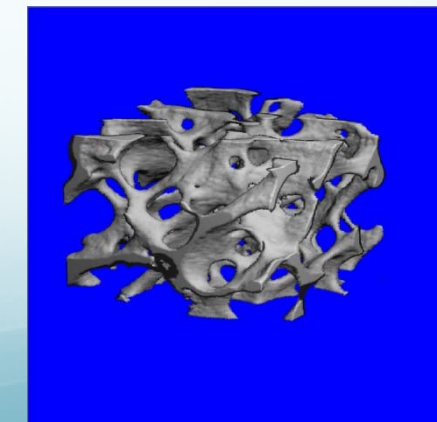
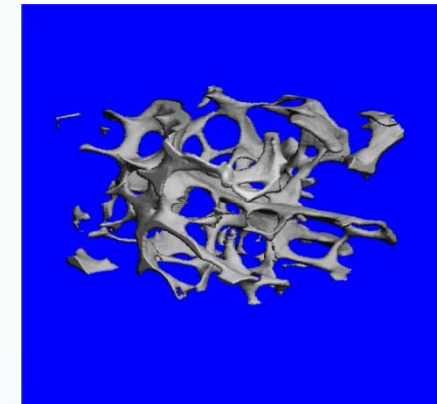


degree of anisotropy
(DA)

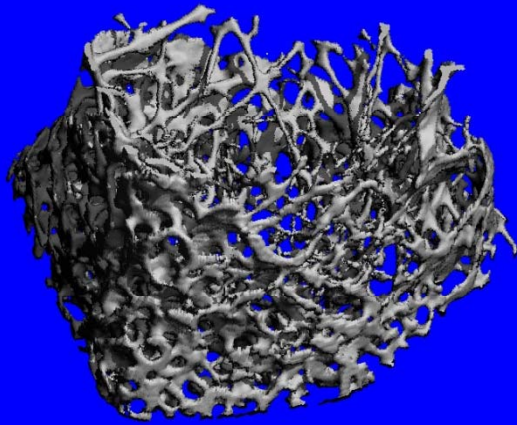
Orientation of trabeculae



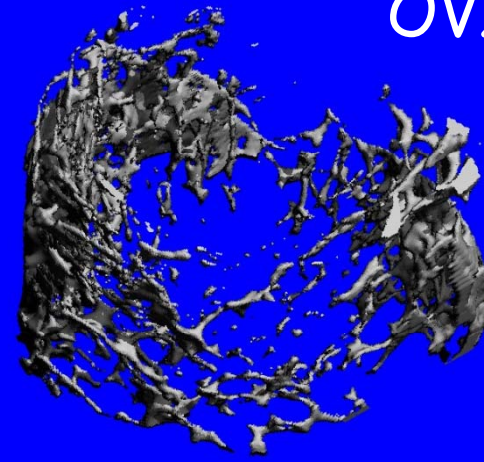
Connectivity density
Connectivity of trabeculae



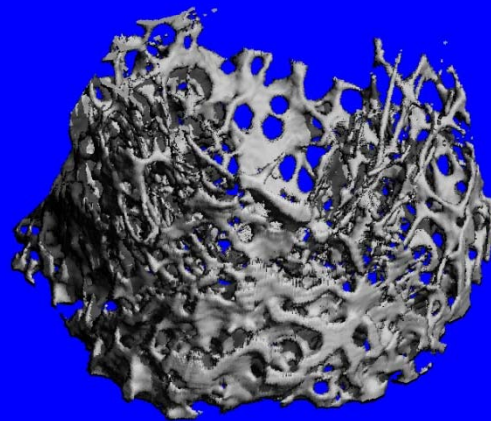
sham



OVX



BIS 0.15 mg/kg



ビスホスホネート予防投与実験

雌カニクイザル; 9-17 歳

大腿骨遠位部

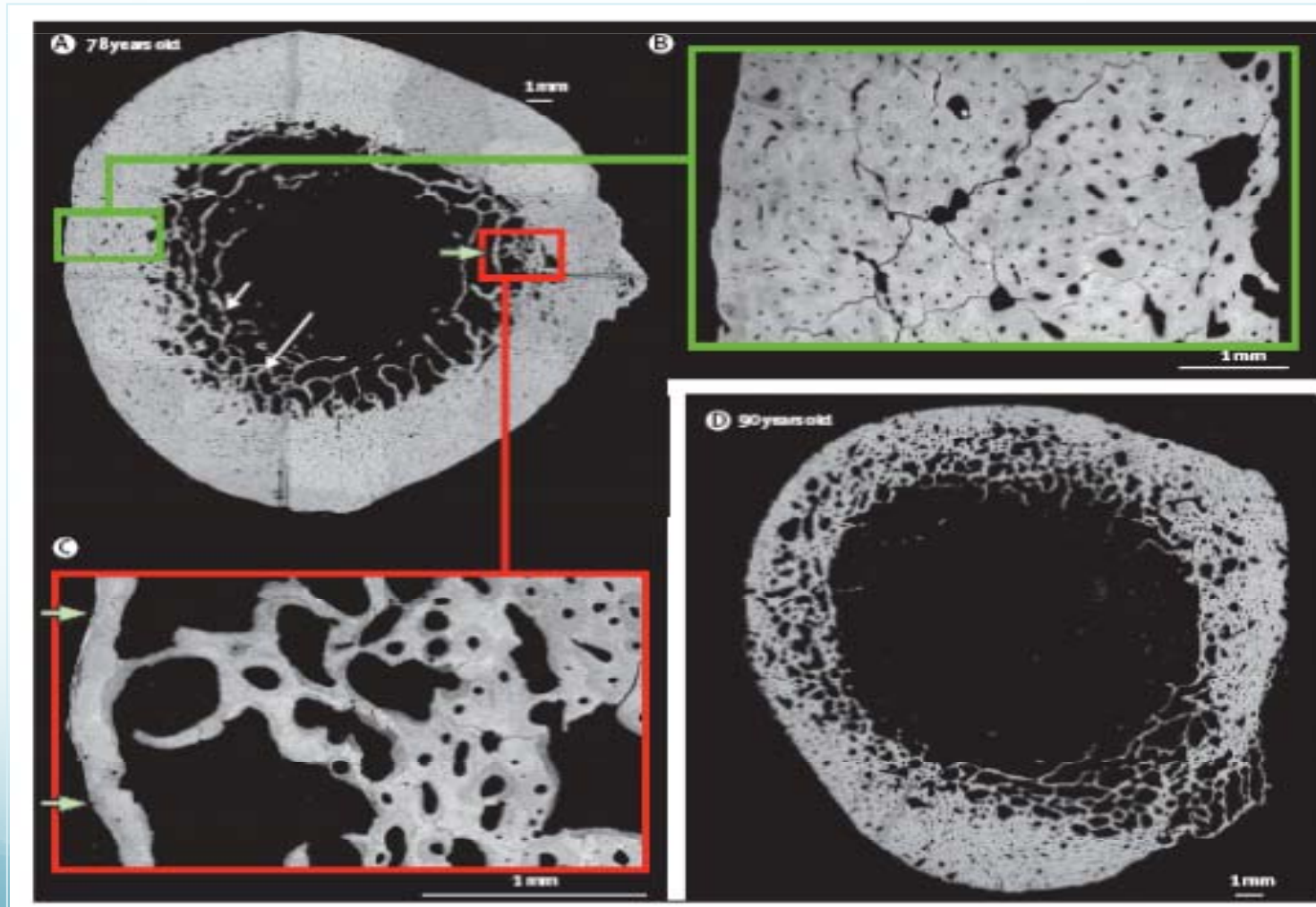
コントロール群 (n=12)

卵巣摘除(OVX)群 (n=12)

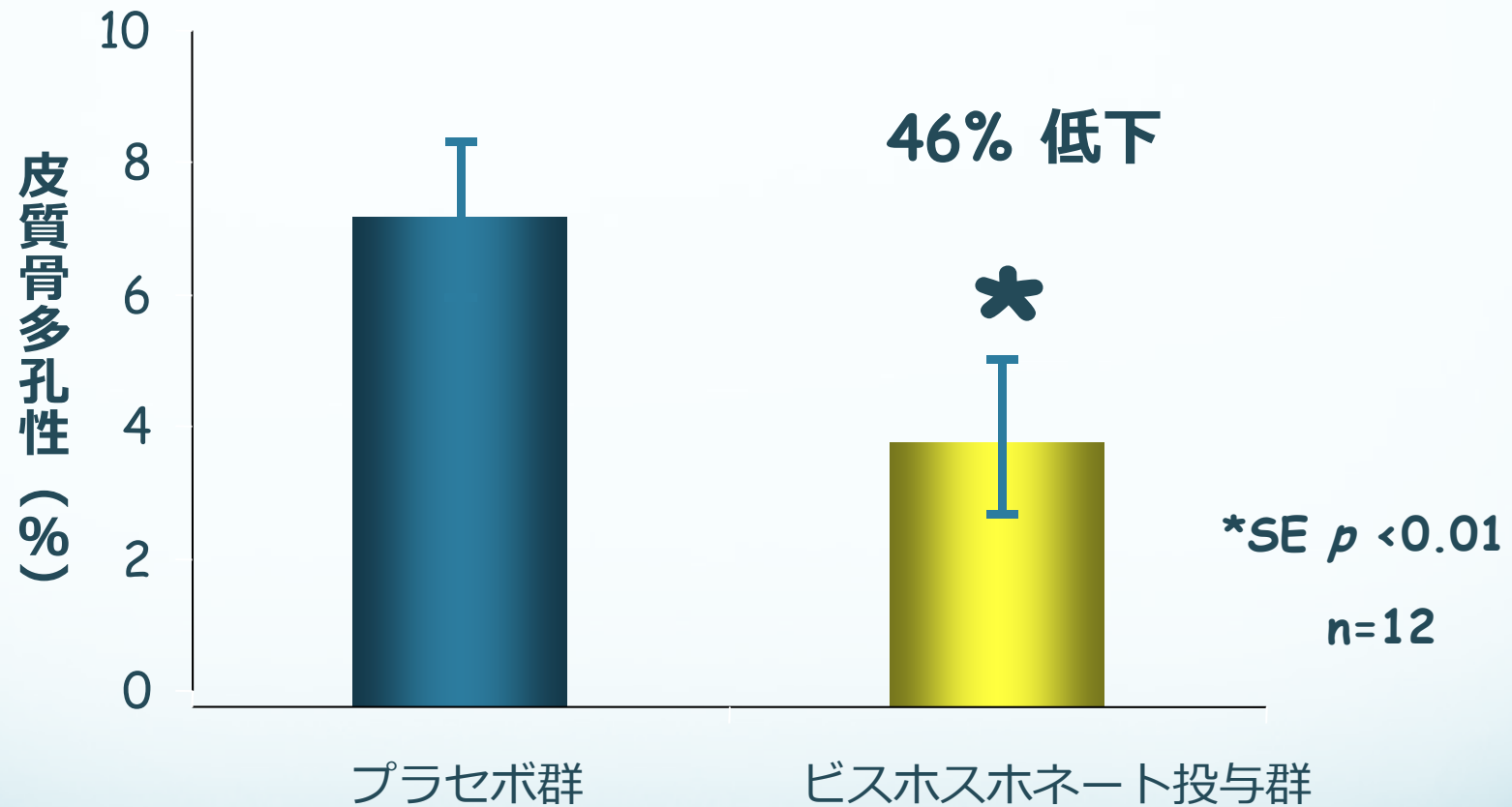
治療群 0.15 mg/kg/day (n=12)

Mori H, et al. Bone 43:840-848, 2008

高齢者ヒト皮質骨多孔性が亢進する



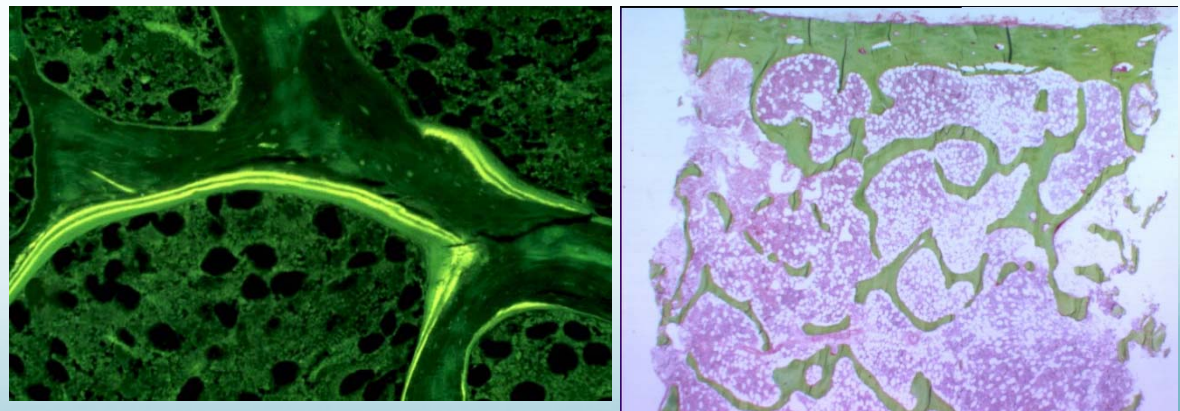
ヒト腸骨生検標本 皮質骨の多孔性の低下



Roschger *et al*, Bone 2001; 29:185-191.

イバンドロネートの3年間投与症例

- 新規形成骨には正常層状骨構造が維持されていた
 - woven boneの形成は認められなかった
- 骨髄繊維化や細胞毒性の所見は認めなかった
- 類骨過形成などの骨軟化症の所見は認めなかった



今日の話題

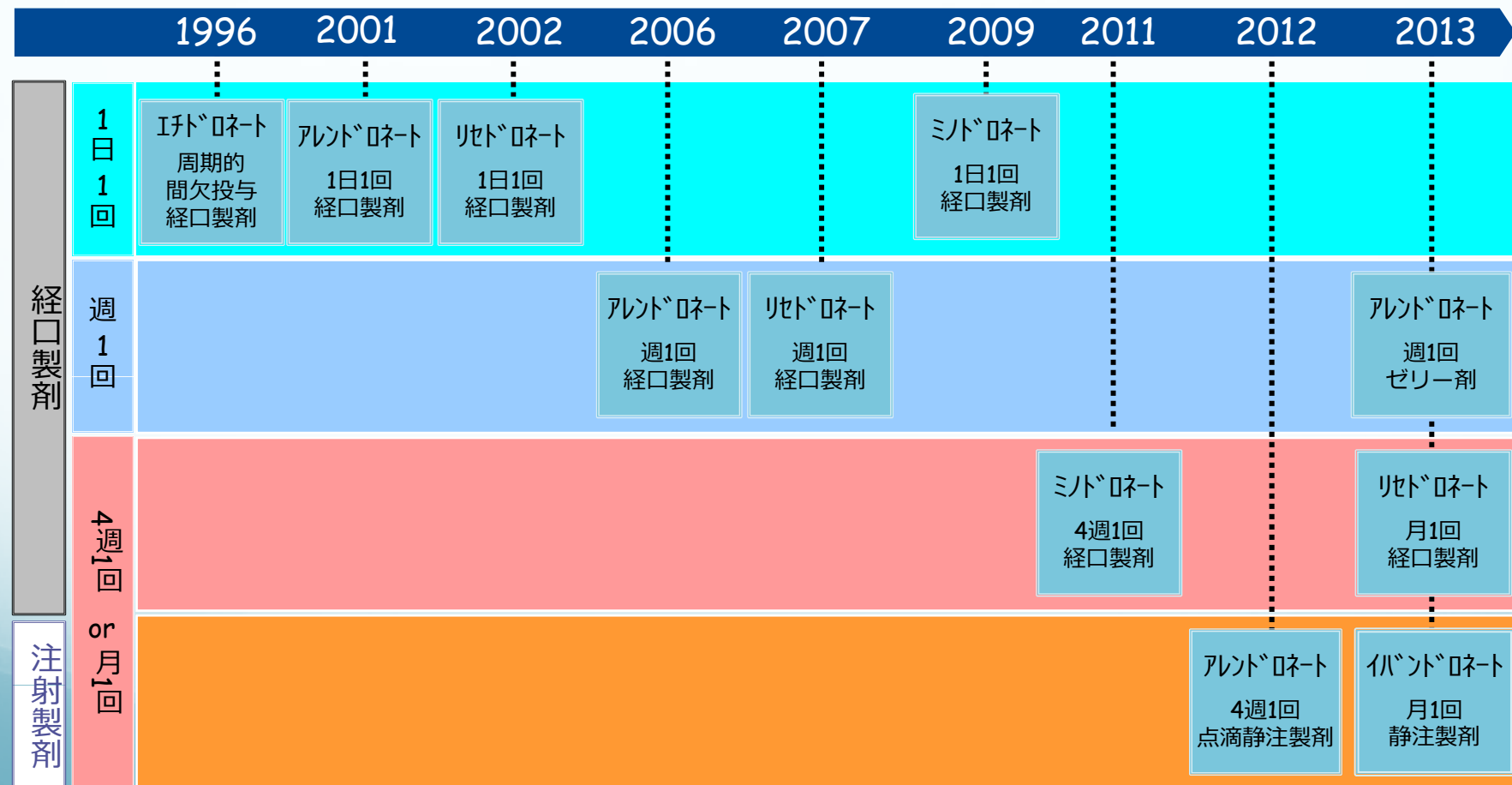
1. 海外・本邦における骨折発生の現状と骨粗鬆症治療
2. ビスホスホネートの骨質への効果
- ★ 3. イバンドロネート静注製剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験
(MOVER試験)

MOVER : Monthly intraVenous ibandronatE versus daily oral Risedronate

日本におけるビスホスホネートの開発の歴史

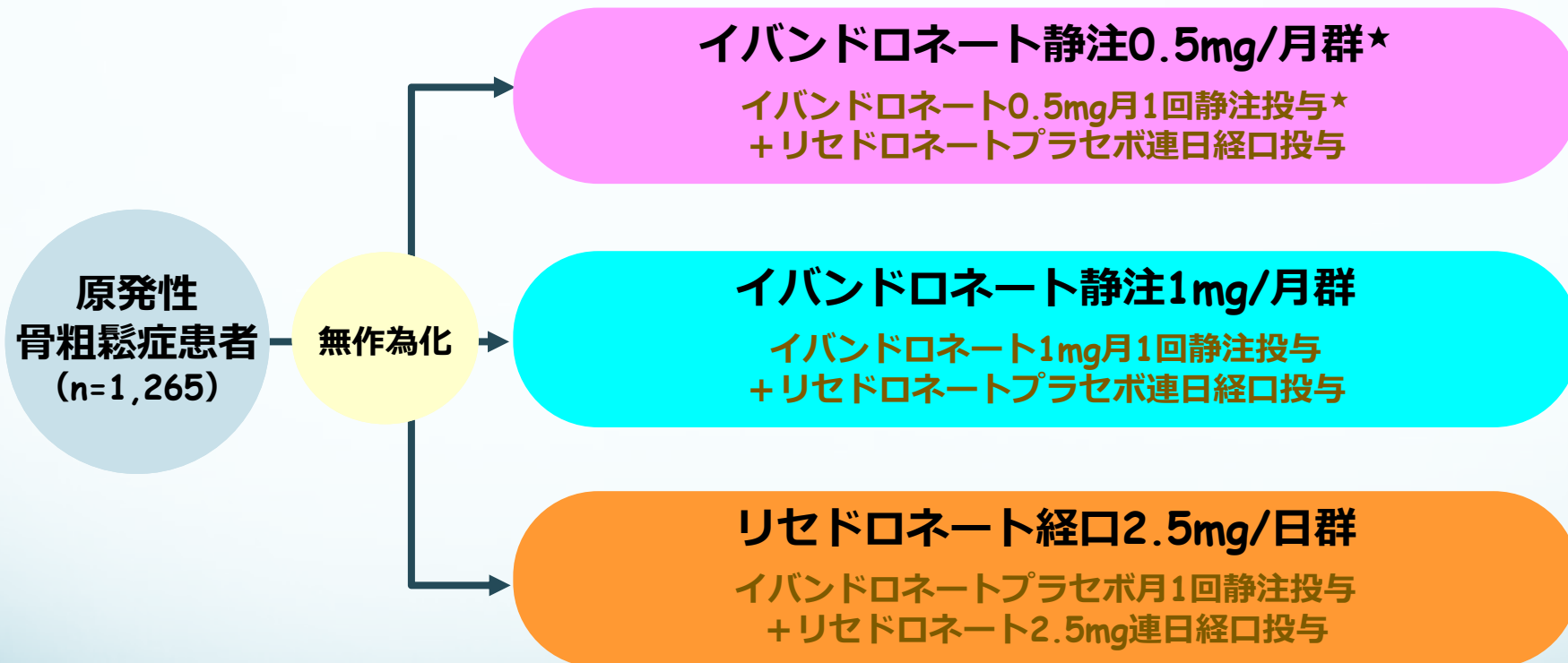
骨粗鬆症治療におけるビスホスホネート開発の変遷は、
「経口製剤における投与間隔の延長」と、「注射製剤の開発」の歴史

● 骨粗鬆症に適応をもつビスホスホネート製剤の発売年



国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験) 試験デザイン

期間 : 3年



※各群とも併用薬としてカルシウム305mg/日およびビタミンD₃200IU/日を投与

試験概要

非劣性試験

目 的

- ① イバンドロネート静注投与（0.5mg/月★、1mg/月）の有効性（リセドロネート連日経口に対する非劣性）および安全性の検証
- ② イバンドロネート静注の用量反応性の検討

対 象

原発性骨粗鬆症患者（登録例数1,265例、目標例数1,182例）

- X線判定により第4胸椎（T4）～第4腰椎（L4）に1～5個の骨折を有する
- 年齢60歳以上

方 法

多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

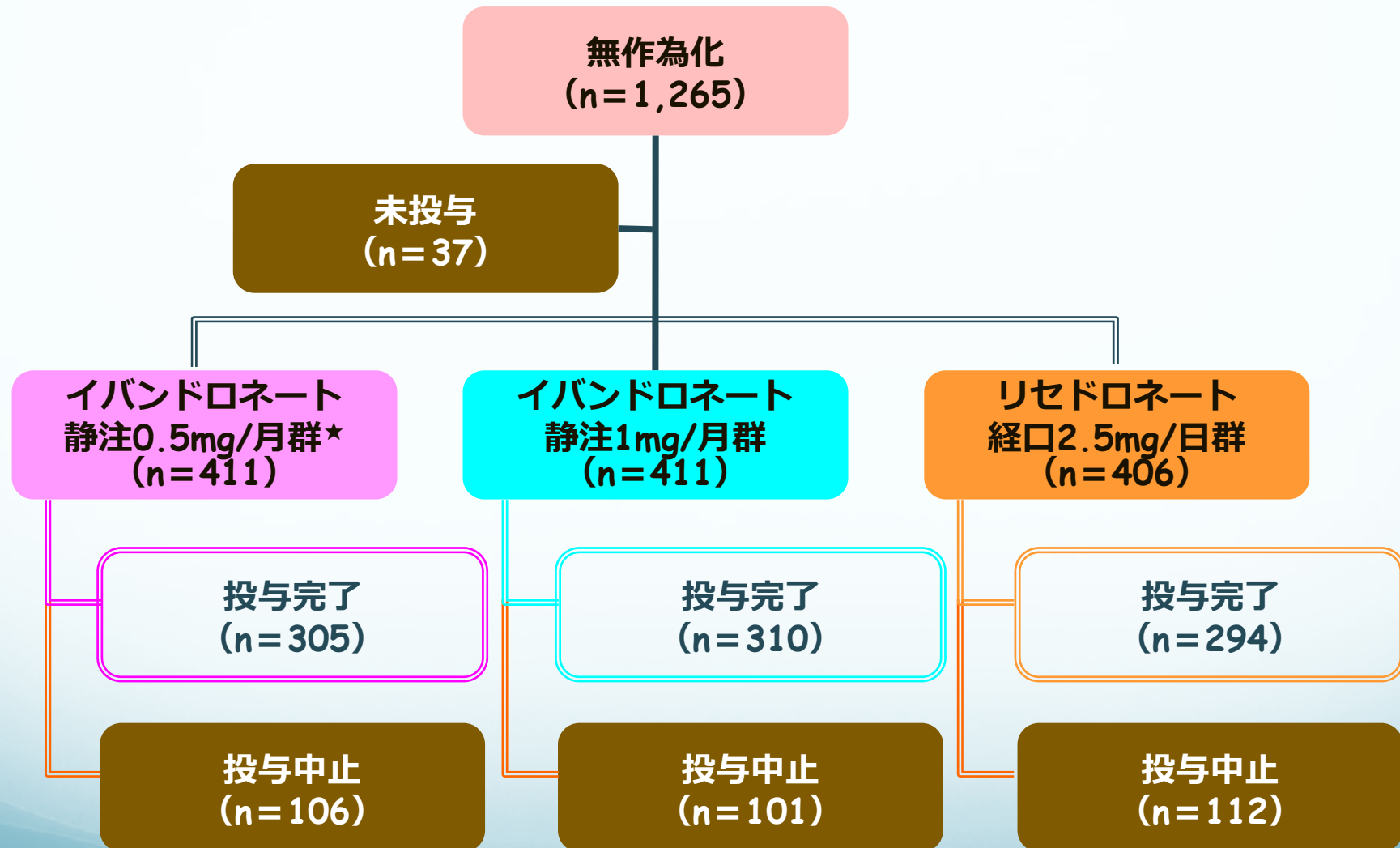
主要評価項目

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度

副次的評価項目

- 骨粗鬆症性非椎体骨折の発生頻度
- 腰椎（L2-L4）および大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率
- 骨吸収マーカー（尿中CTX、尿中NTX）および骨形成マーカー（BAP、オステオカルシン）のベースラインからの変化率など

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験) 被験者の内訳



国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MOVER試験） 被験者背景（PPS）

被験者背景		リセドロネート経口 2.5mg/日 (n=376)	イバンドロネート静注 0.5mg/月★ (n=376)	イバンドロネート静注 1mg/月 (n=382)
性別	女性	343 (91.2%)	356 (94.7%)	354 (92.7%)
	男性	33 (8.8%)	20 (5.3%)	28 (7.3%)
年齢 [歳]	60-74	227 (60.4%)	219 (58.2%)	245 (64.1%)
	75≤	149 (39.6%)	157 (41.8%)	137 (35.9%)
	平均年齢±S.D.	73.0±6.3	72.9±6.3	72.2±6.4
既存椎体骨折数	1個	183 (48.7%)	186 (49.5%)	184 (48.2%)
	2個以上	193 (51.3%)	190 (50.5%)	198 (51.8%)
椎体変形の SQグレード	グレード1	88 (23.4%)	96 (25.5%)	81 (21.2%)
	グレード2	147 (39.1%)	147 (39.1%)	161 (42.1%)
	グレード3	141 (37.5%)	133 (35.4%)	140 (36.6%)
骨密度 (Tスコア) (平均値±S.D.)	腰椎 (L2-L4)	-2.59±1.06	-2.71±1.01	-2.68±1.01
	大腿骨近位部	-2.18±0.86	-2.17±0.87	-2.09±0.86
骨代謝マーカー (平均値±S.D.)	尿中CTX [μg/mmol・Cr]	373.2±261.0	382.4±226.2	368.6±209.9
	BAP [U/L]	32.4±12.0	33.6±13.2	33.9±13.1
25-OH ビタミンD [ng/mL] (平均値±S.D.)		19.7±6.6	19.6±6.4	20.0±6.7

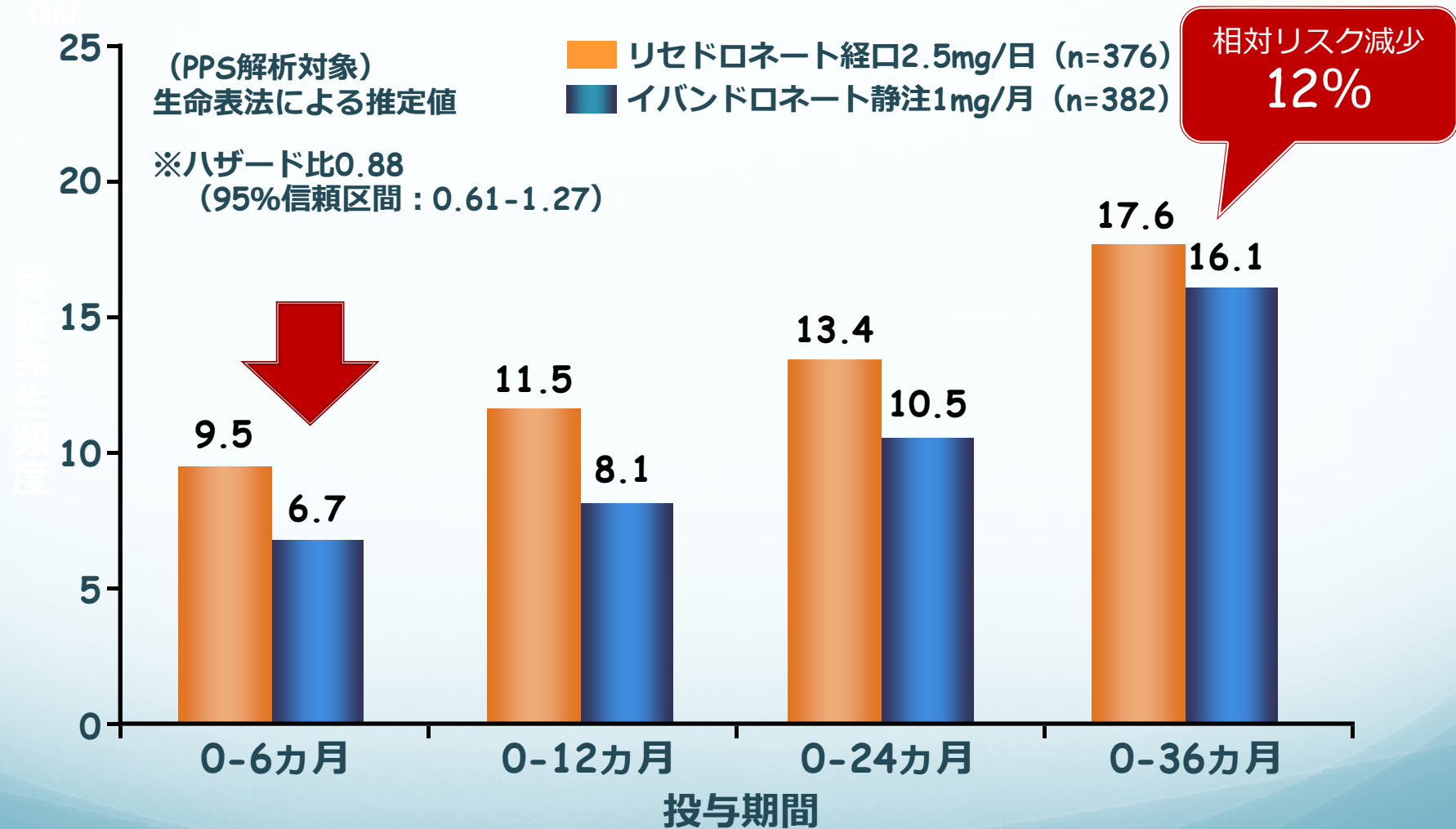
PPS : Per Protocol Set S.D. : 標準偏差

Ito M, et al. Osteoporosis Int 2013;24 (Issue 1 Supplement), abst P396
Nakamura T, et al, Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-146

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MOVER試験）

椎体骨折抑制効果

● 非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の推定値



Ito M, et al. Osteoporosis Int 2013;24 (Issue 1 Supplement), abst P396
Nakamura T, et al, Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-146

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MOVER試験）

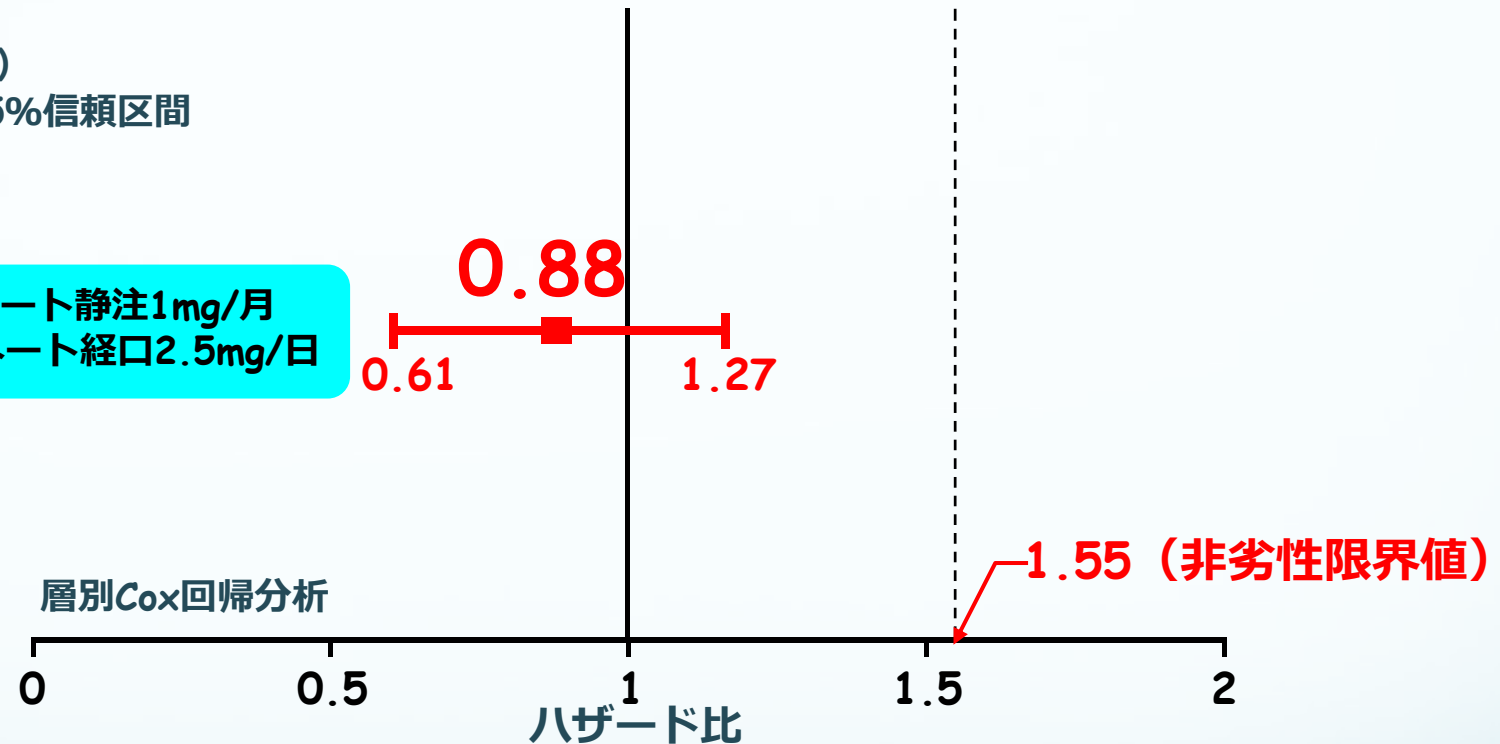
椎体骨折抑制効果

● 非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）のハザード比

（PPS解析対象）

ハザード比±95%信頼区間

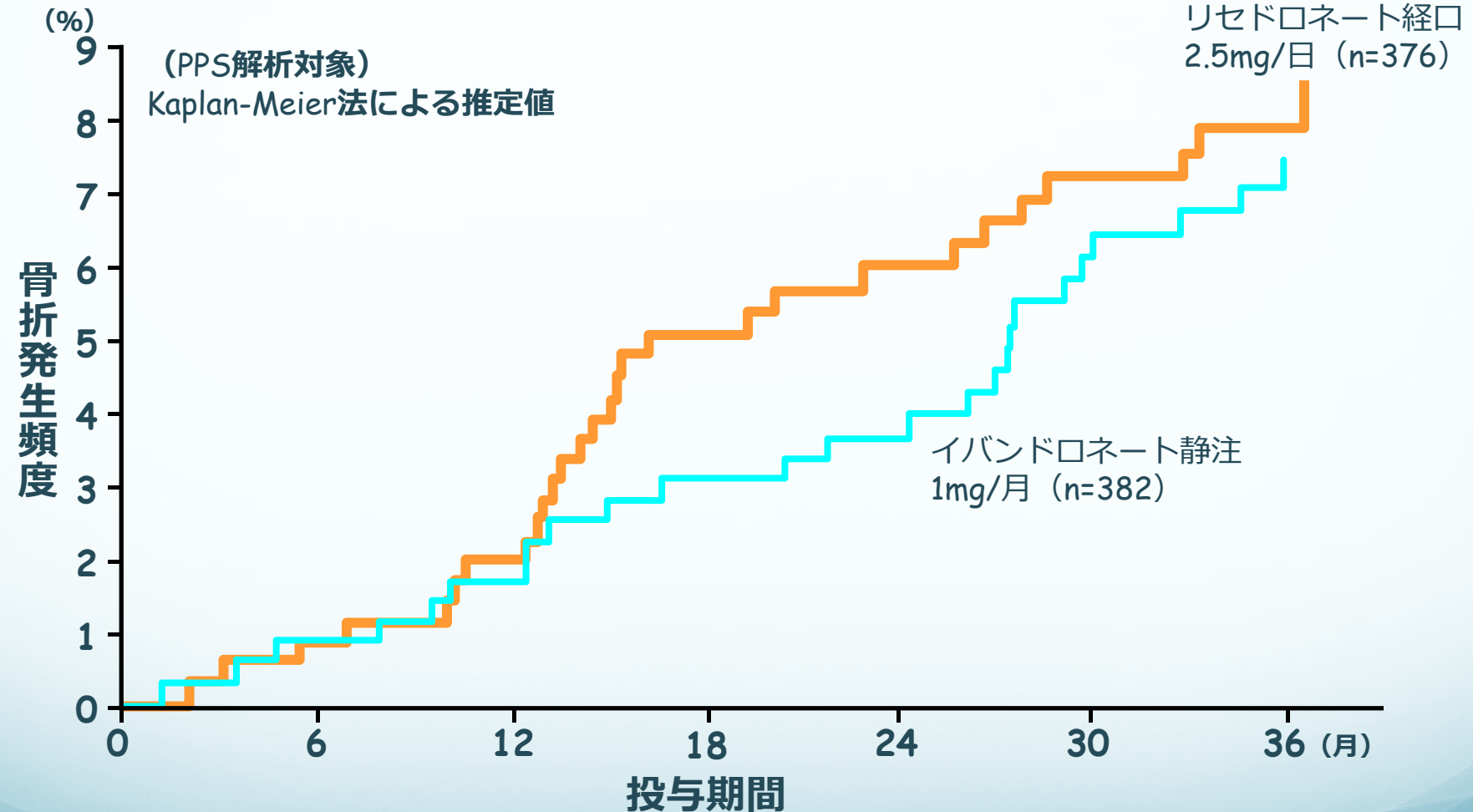
イバンドロネート静注1mg/月
vs リセドロネート経口2.5mg/日



パラメータ	ハザード比	95%信頼区間
イバンドロネート静注1mg/月 vs リセドロネート経口2.5mg/日	0.88	0.61-1.27

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験) 非椎体骨折抑制効果

● 骨粗鬆症性非椎体骨折※発生頻度の推定値



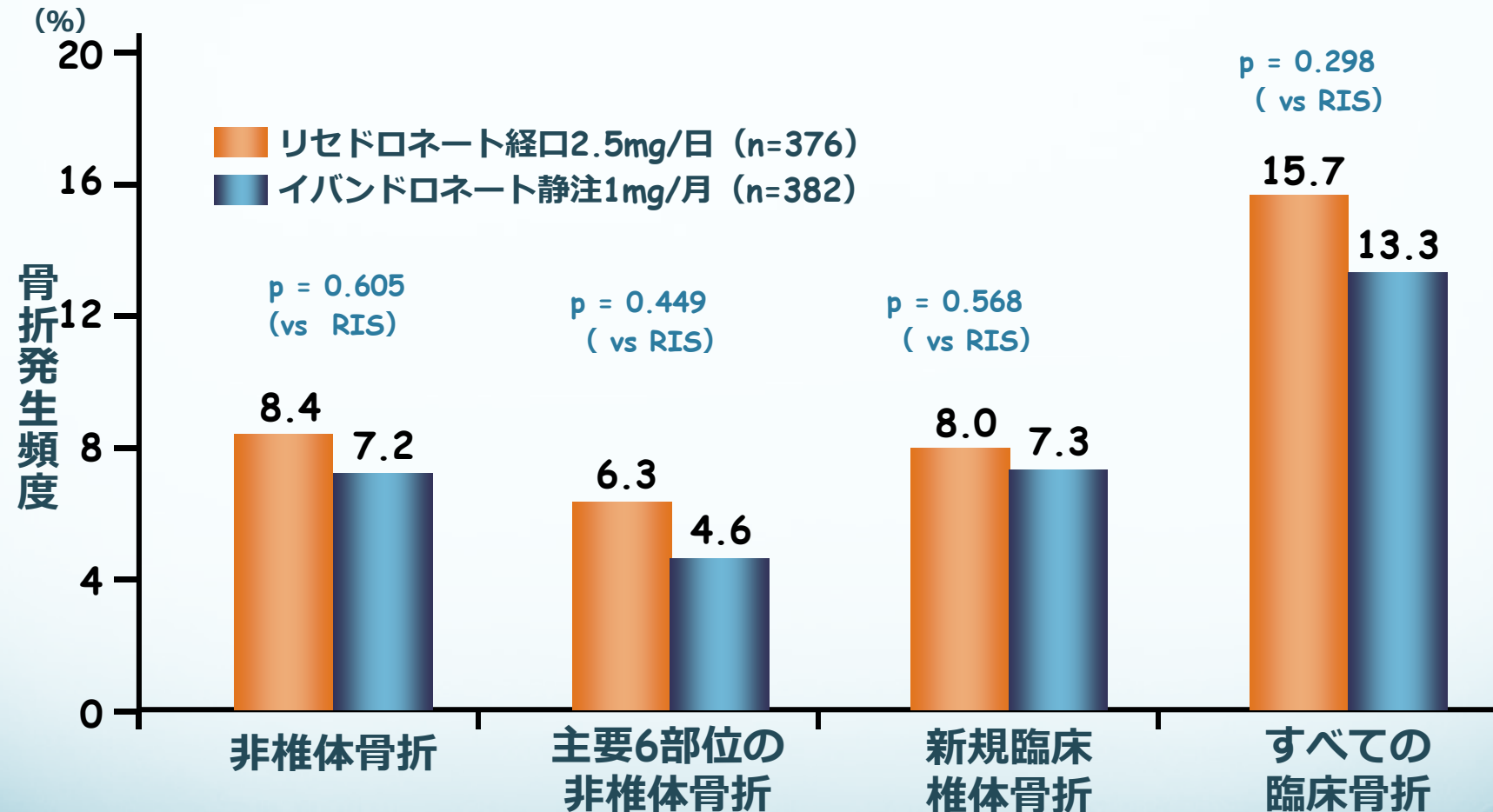
※椎体骨折および顔と手足の指等に発生した骨折を除く骨折（肋骨骨折、骨盤骨折、上腕骨骨折、前腕骨骨折、大腿骨骨折、脛骨骨折、腓骨骨折、鎖骨骨折）

Nakamura T, et al, Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-146
Chugai internal documents

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験)

骨折抑制効果

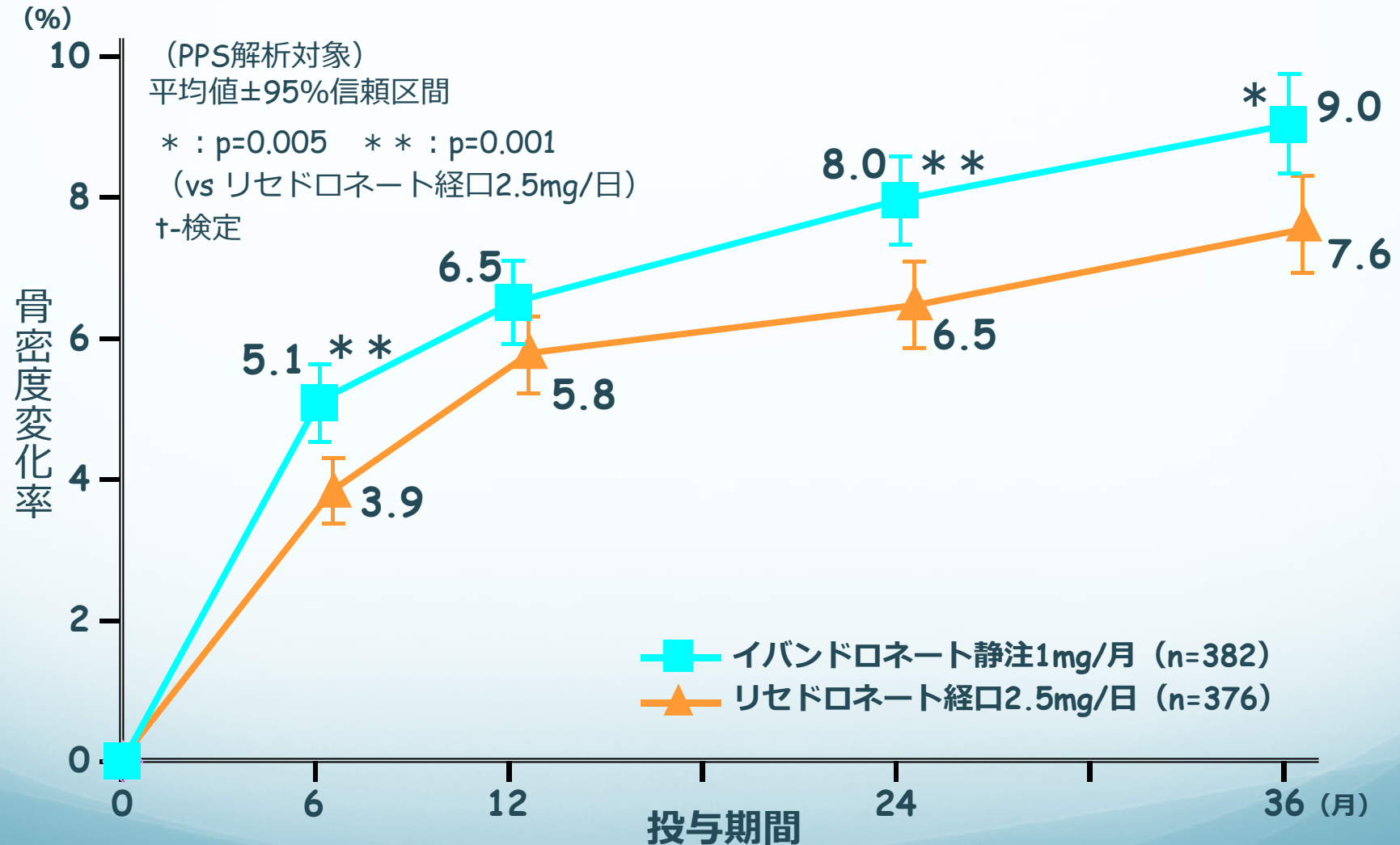
● 骨粗鬆症性骨折の発生頻度 (3年)



国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験)

骨密度増加効果

● 腰椎(L2-L4)骨密度のベースラインからの変化率

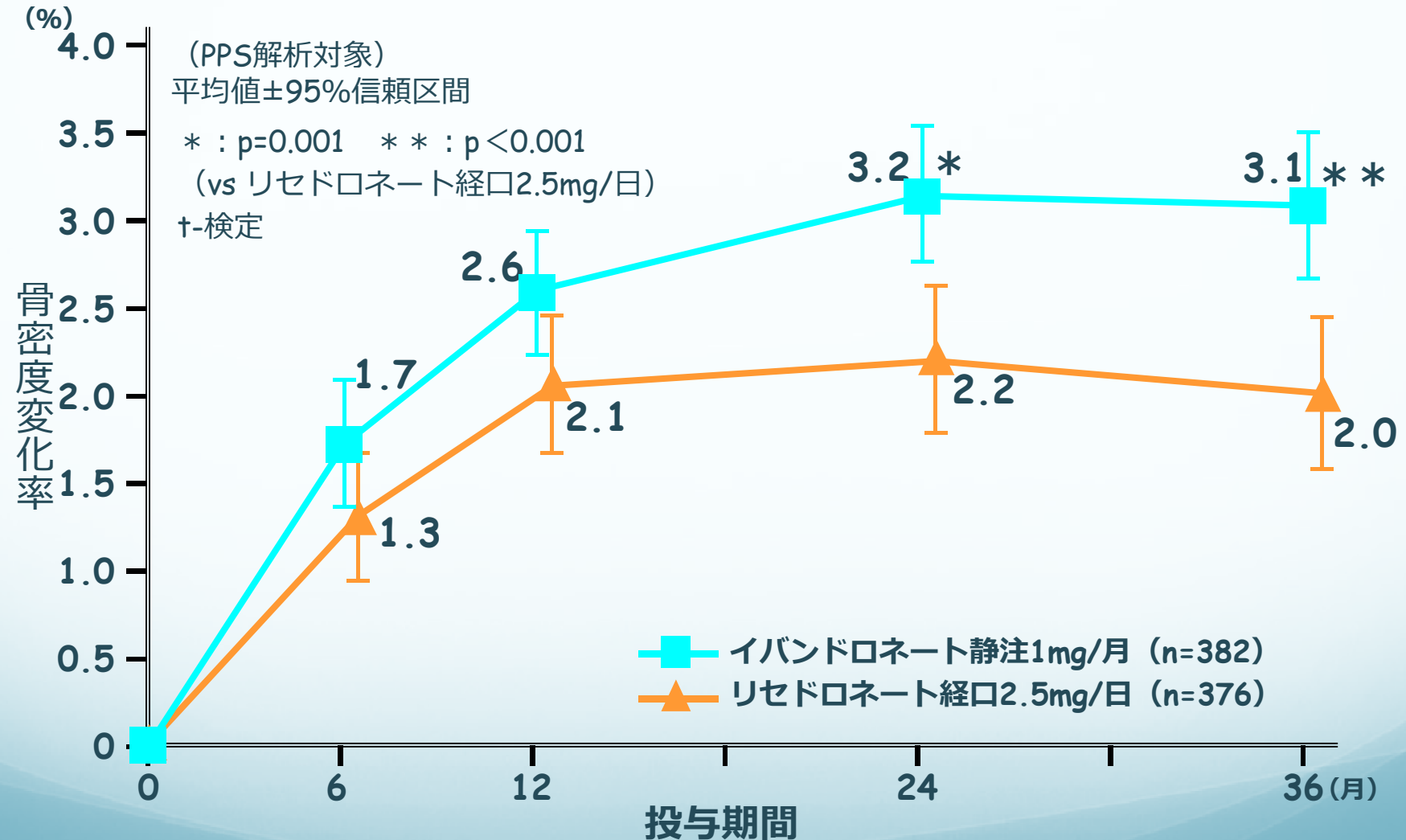


Ito M, et al. Osteoporosis Int 2013;24 (Issue 1 Supplement), abst P396
Nakamura T, et al, Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-146

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験)

骨密度増加効果

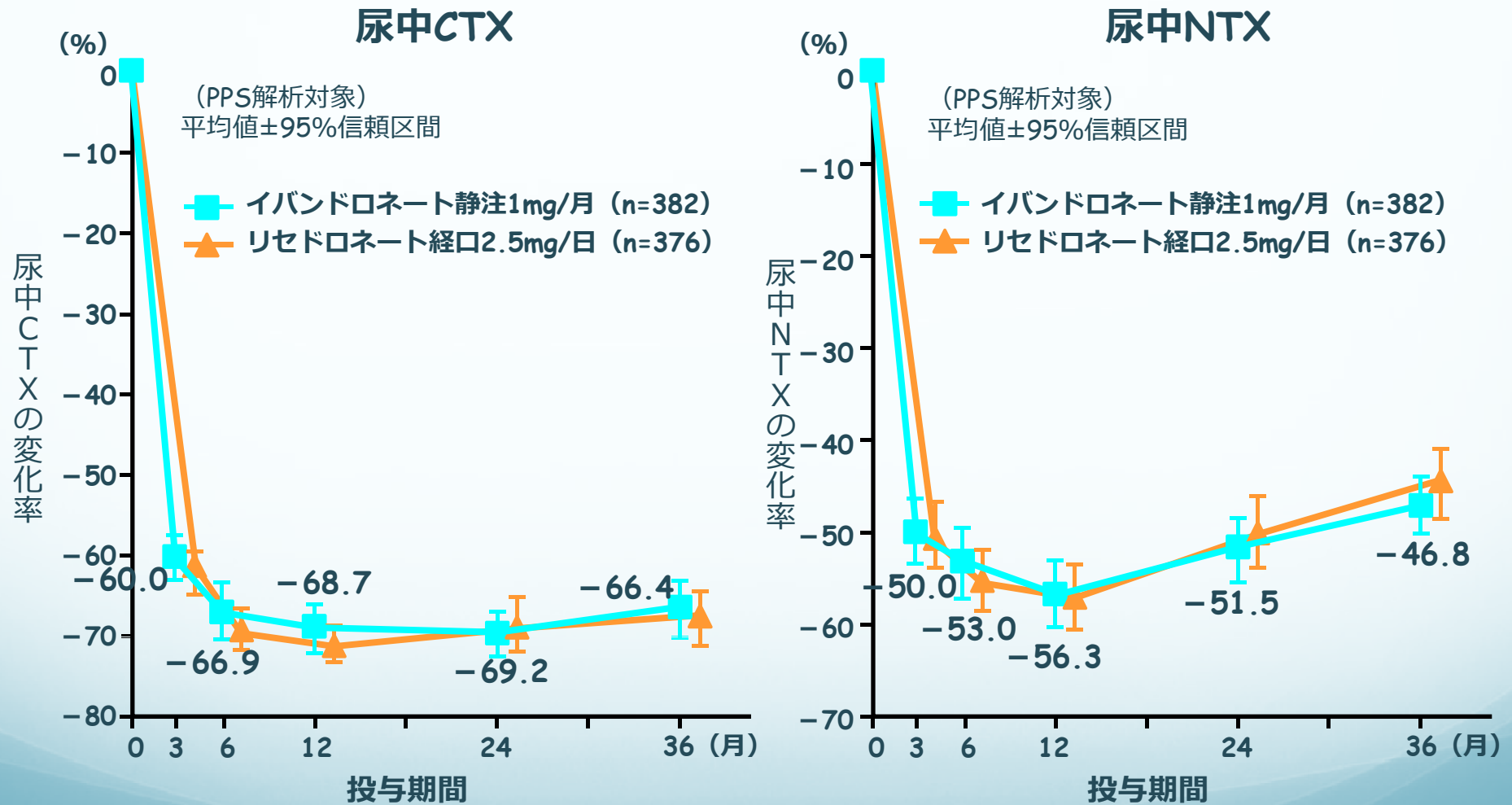
● 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率



Ito M, et al. Osteoporosis Int 2013;24 (Issue 1 Supplement), abst P396
Nakamura T, et al, Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-146

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験) 骨吸収マーカーの推移

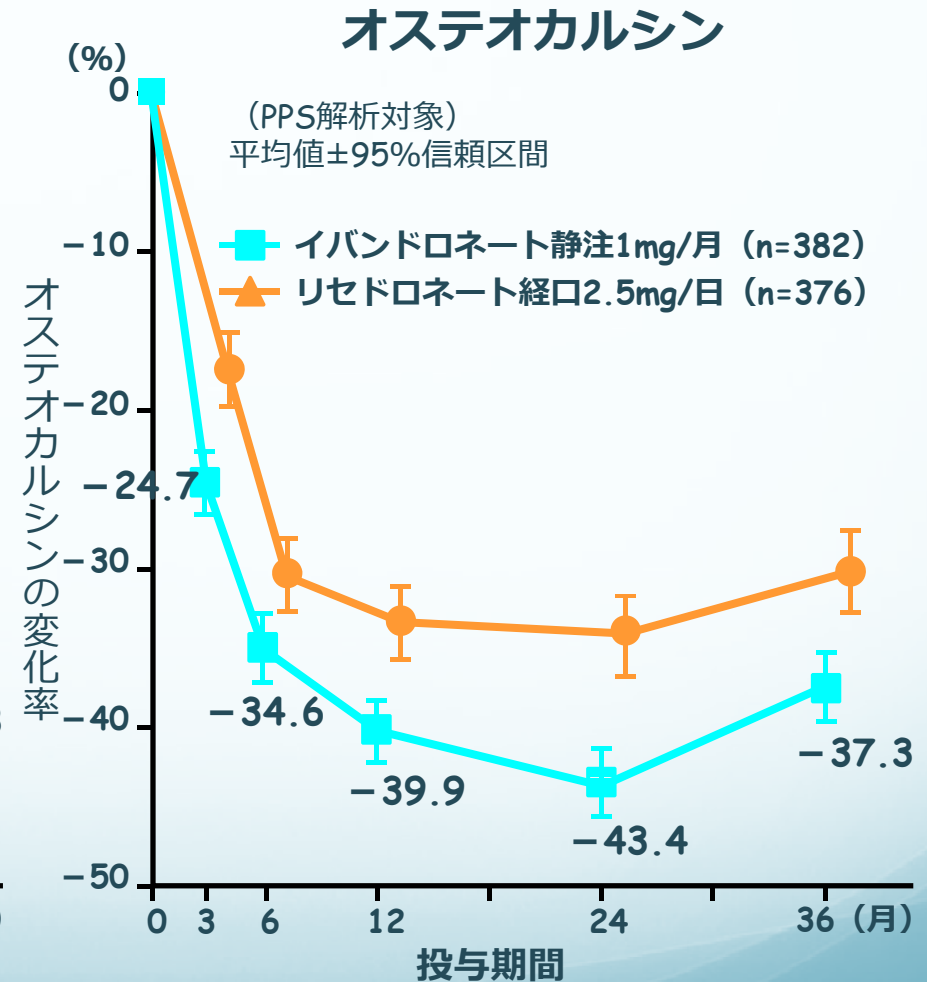
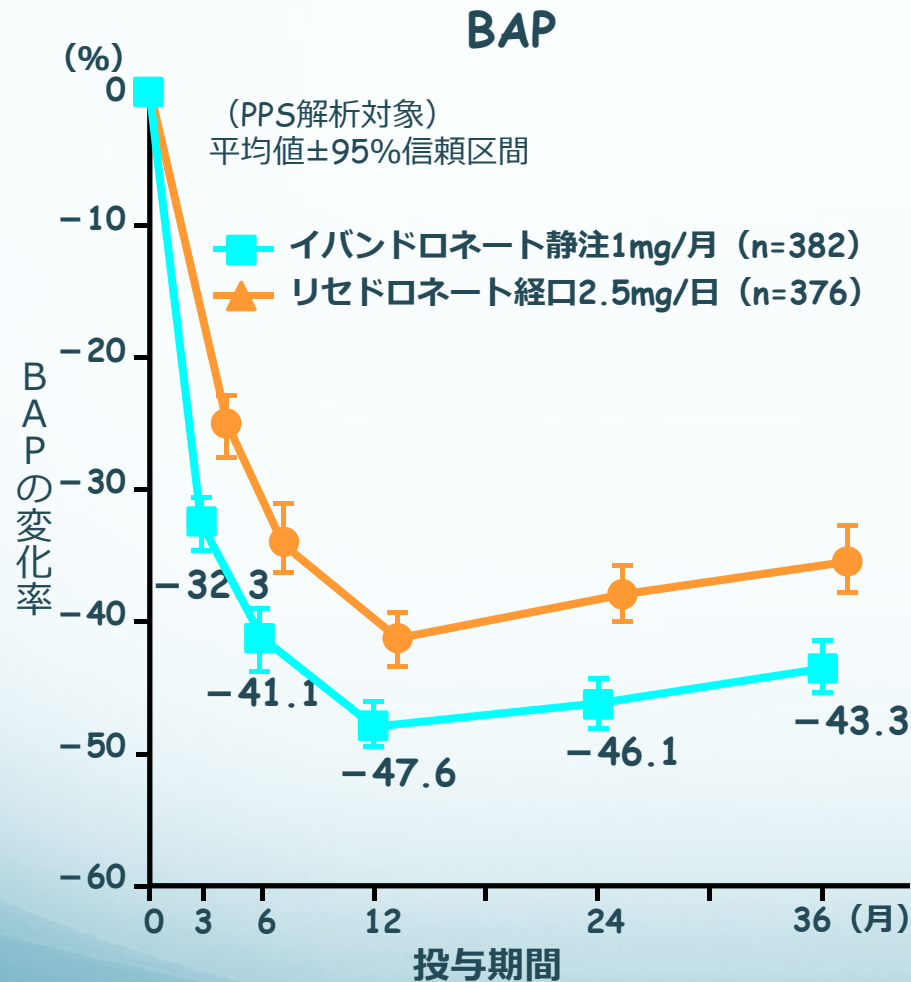
● 骨吸収マーカーのベースラインからの変化率



Ito M, et al. Osteoporosis Int 2013;24 (Issue 1 Supplement), abst P396
Nakamura T, et al, Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-146

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験) 骨形成マーカーの推移

● 骨形成マーカーのベースラインからの変化率



国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MOVER試験）

有害事象

●ビスホスホネートに伴う一般的な有害事象（安全性解析対象）

有害事象	リセドロネート 経口2.5mg/日 (n=406)	イバンドロネート静注 1mg/月 (n=411)
全ての有害事象	393 (96.8)	401 (97.6)
上部消化管障害	108 (26.6)	120 (29.2)
重篤な上部消化管障害	9 (2.2)	2 (0.5)
急性期反応	20 (4.9)	46 (11.2)
腎機能障害	8 (2.0)	11 (2.7)
低カルシウム血症	0	0
顎骨壊死	0	0
非定型大腿骨骨折	0	0

症例数 (%)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MOVER試験）

急性期反応

- ◆ すべての窒素含有BP系薬剤の間欠投与直後に、疲労、発熱、悪寒、筋痛、関節痛等の症状が発現することがあり、集合的に急性期反応またはインフルエンザ様症状と呼ばれている。
- ◆ 本試験では、投与後3日以内に発現し、発現期間（回復までの期間）が7日以内の以下の事象を急性期反応として集計した。

● 治験期間中の急性期反応発現（安全性解析対象）

	リセドロネート 経口2.5mg/日 (n=406)	イバンドロネート静注 1mg/月 (n=411)
急性期反応発現	20 (4.9)	46 (11.2)

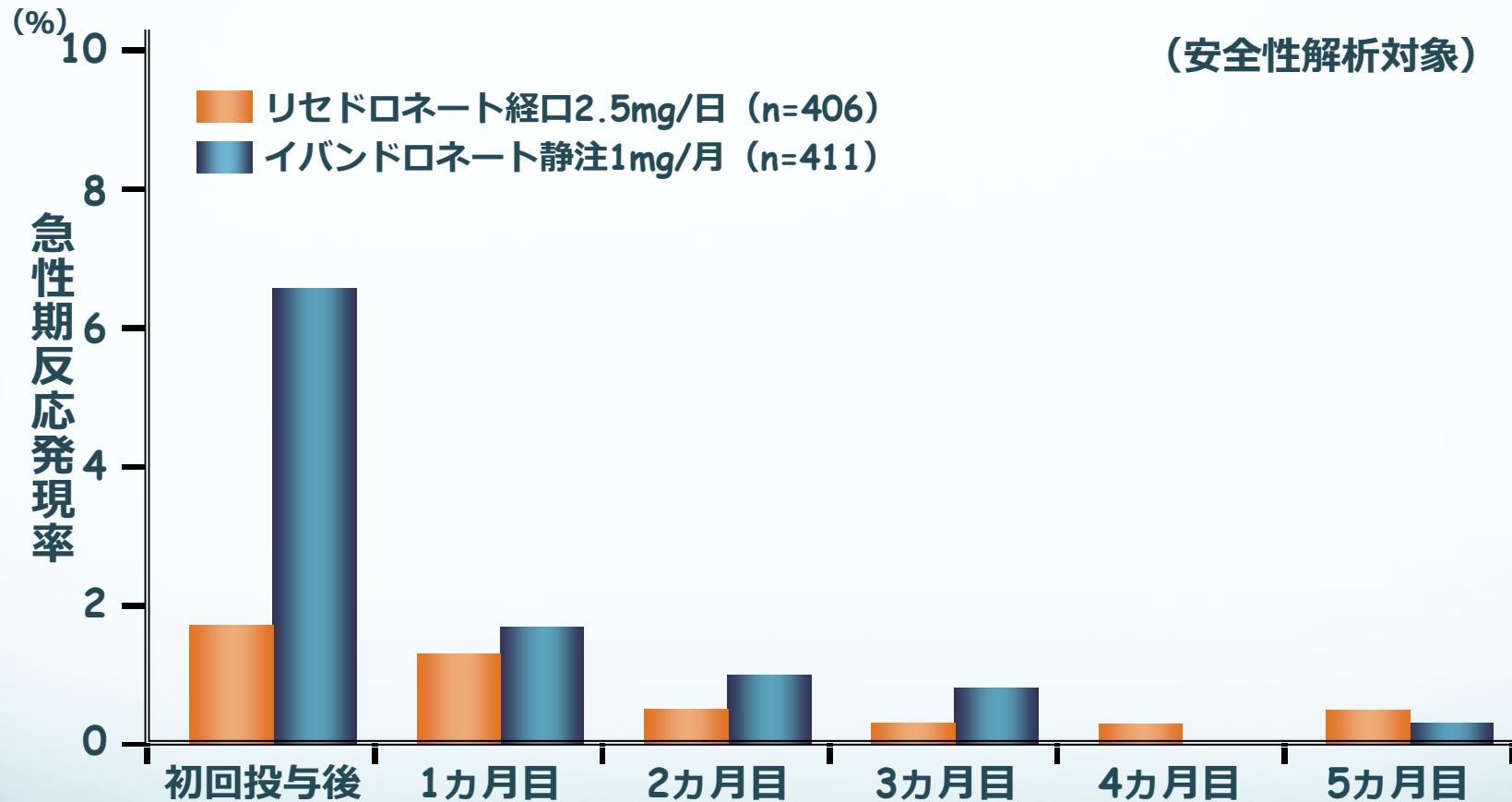
症例数 (%)

※治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、リセドロネート経口2.5mg/日群 3.0%、イバンドロネート静注1mg/月群 7.1%であった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MOVER試験)

急性期反応

● 急性期反応発現率の推移



2回目投与以降、急性期反応の発現率は減少し、
2～3回目は0.5～2.2%、4回目以降は0～0.8%

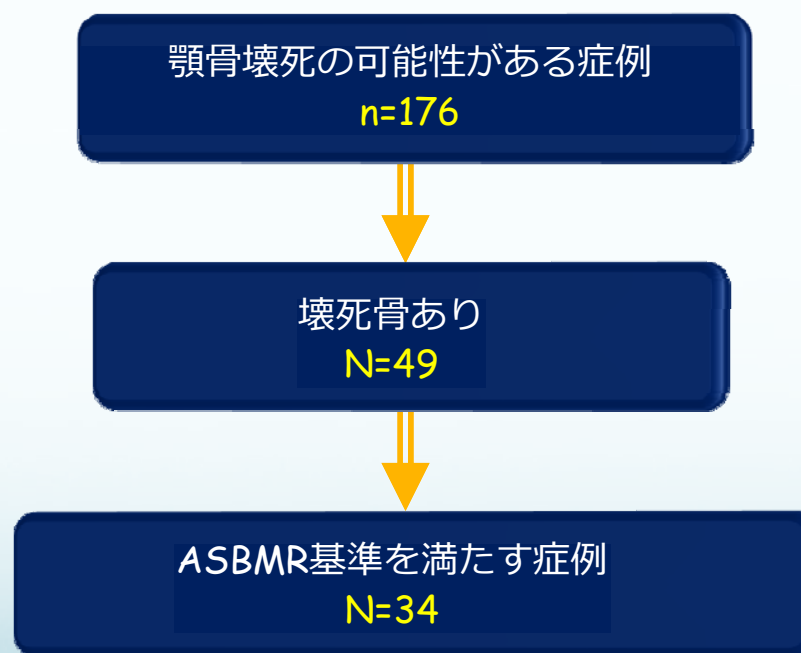
顎骨壊死の報告 (海外：臨床開発試験/自発報告/文献)

臨床開発試験

最高5年間のイバンドロネート投与では
ASBMR基準を満たす顎骨壊死の報告はない

(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験でも報告はない)

自発報告/文献



"Roche Briefing Information for the September 9, 2011 Joint Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee.

非定型大腿骨骨折および顎骨壊死の報告 (イバンドロネート)

- ASMBR基準をすべて満たす非定型大腿骨骨折 (n=8)
 - 患者100万例当たり0.3例
- ASBMR基準を満たす顎骨壊死 (n=34)
 - 患者100万例当たり2.1例

ボンビバ静注®1mgシリンジの添付文書より抜粋（重大な副作用）

2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明^{注)}）：顎骨壊死・顎骨骨髓炎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するなど、適切な処置を行うこと。

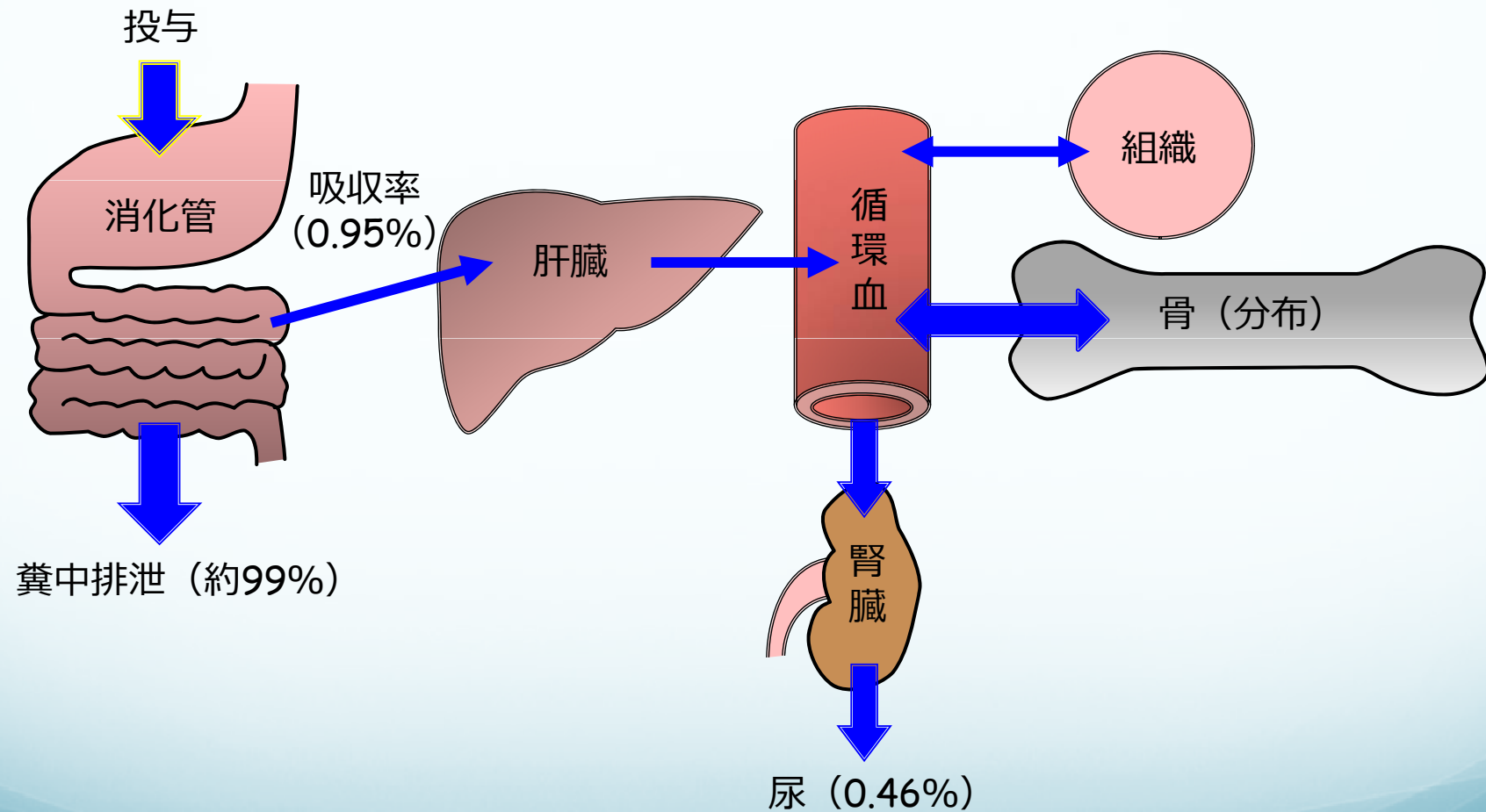
3) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明^{注)}）：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) 海外の自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

なぜ、月 1 回の注射剤が
必要とされるのか？

ビスホスホネートの体内動態（経口、ラット）

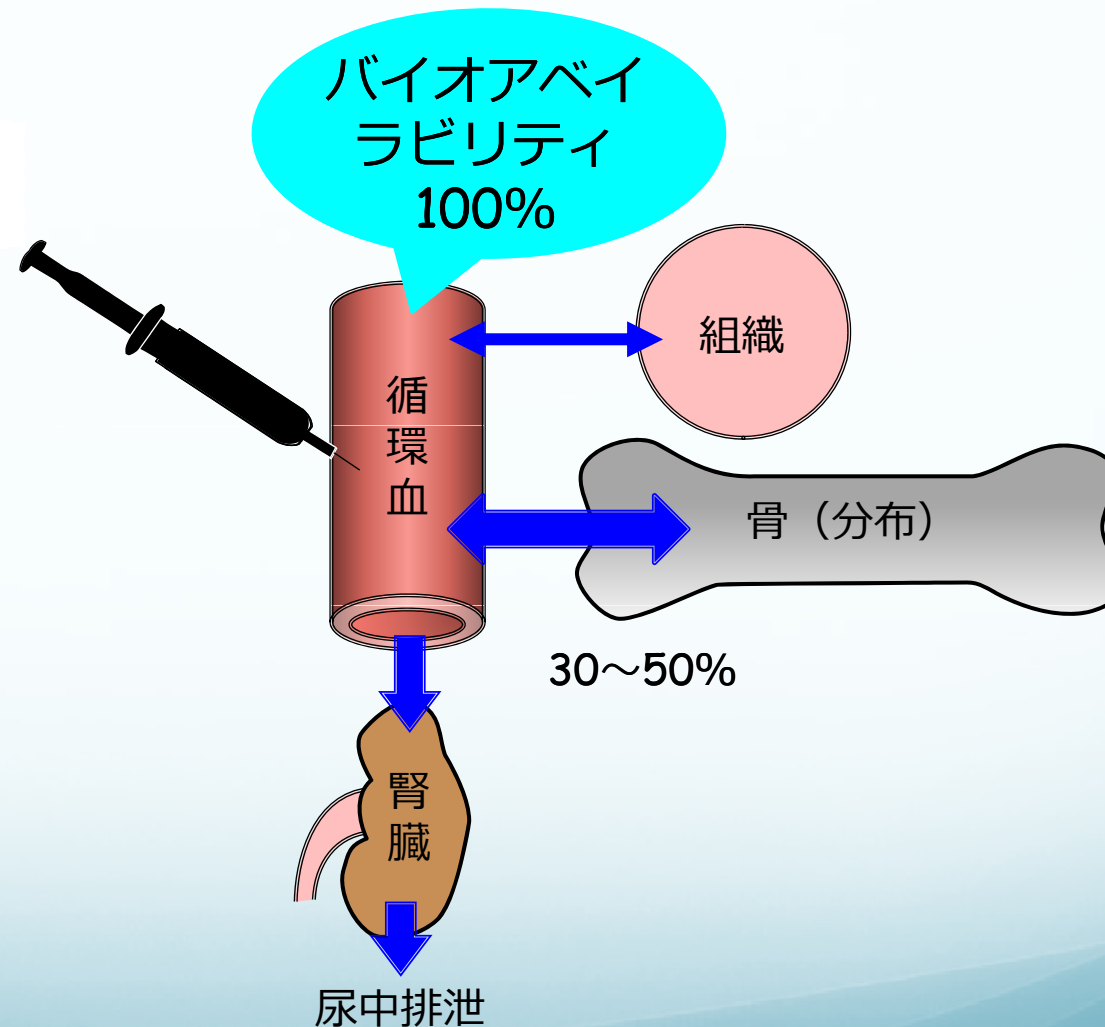
- ビスホスホネートをラットに経口投与した際の体内動態



月1回1mLワンショット静注製剤について

- イバンドロネートの静注投与による薬剤の分布および排泄
(ラット、イヌ)

イバンドロネート
静注投与の場合



お問い合わせ先

報道関係者の皆様：

中外製薬株式会社

広報IR部メディアリレーションズグループ Tel：03-3273-0881

大正製薬ホールディングス株式会社

広報室メディア広報グループ Tel：03-3985-1115

投資家の皆様：

中外製薬株式会社

広報IR部インベスターリレーションズグループ Tel：03-3273-0554

大正製薬ホールディングス株式会社

広報室IRグループ Tel：03-3985-1115