

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

イバンドロン酸ナトリウム水和物注

ボンビバ[®] 静注1mgシリンジ

Bonviva[®] Syringes for Intravenous Injection

剤形	注射剤（シリンジ）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1シリンジ（1mL）中にイバンドロン酸ナトリウム水和物 1.125mg（イバンドロン酸として 1mg）含有
一般名	和名：イバンドロン酸ナトリウム水和物（JAN） 洋名：Ibandronate Sodium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年6月28日 薬価基準収載年月日：2013年8月27日 販売開始年月日：2013年8月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2021 年 7 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1. 効能又は効果	7
1. 開発の経緯.....	2. 効能又は効果に関連する注意	7
2. 製品の治療学的特性	3. 用法及び用量	8
3. 製品の製剤学的特性	4. 用法及び用量に関連する注意	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5. 臨床成績.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2	VI. 薬効薬理に関する項目	
6. RMP の概要	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
II. 名称に関する項目	2. 薬理作用.....	14
1. 販売名.....	VII. 薬物動態に関する項目	
2. 一般名.....	1. 血中濃度の推移.....	17
3. 構造式又は示性式.....	2. 薬物速度論的パラメータ	18
4. 分子式及び分子量.....	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	19
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4. 吸収.....	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5. 分布.....	19
III. 有効成分に関する項目	6. 代謝.....	21
1. 物理化学的性質	7. 排泄.....	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4	8. トランスポーターに関する情報.....	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	9. 透析等による除去率.....	21
IV. 製剤に関する項目	10. 特定の背景を有する患者.....	22
1. 剤形	11. その他	22
2. 製剤の組成.....	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	1. 警告内容とその理由.....	23
4. 力価	2. 禁忌内容とその理由.....	23
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
6. 製剤の各種条件下における安定性	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	5. 重要な基本的注意とその理由	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
9. 溶出性.....	7. 相互作用.....	26
10. 容器・包装.....	8. 副作用	26
11. 別途提供される資材類	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	31
12. その他		
V. 治療に関する項目		

10. 過量投与.....	31
11. 適用上の注意.....	32
12. その他の注意.....	32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	33
2. 毒性試験.....	34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	38
2. 有効期間.....	38
3. 包装状態での貯法.....	38
4. 取扱い上の注意.....	38
5. 患者向け資材.....	38
6. 同一成分・同効薬.....	38
7. 国際誕生年月日.....	38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	38
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容.....	38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	38
11. 再審査期間.....	38
12. 投薬期間制限に関する情報.....	39
13. 各種コード.....	39
14. 保険給付上の注意.....	39

XI. 文献

1. 引用文献.....	40
2. その他の参考文献.....	40

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	41
2. 海外における臨床支援情報.....	41

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	44
2. その他の関連資料.....	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患である。骨粗鬆症の治療に有用とされているものの一つがビスホスホネート（BP）系薬剤で、骨組織の破骨細胞に取り込まれて骨吸収を抑制し、骨代謝を改善する。その結果、骨量を増加させ、骨の強度を高めることで、骨粗鬆症患者における骨折リスクを低下させることが期待できる。

ボンビバ®の成分であるイバンドロン酸ナトリウム水和物は、ドイツの Boehringer Mannheim 社（現 F. Hoffmann-La Roche 社）が開発した窒素含有 BP 系薬剤で、骨吸収抑制作用を示すことが認められている。

イバンドロン酸ナトリウム水和物は、海外では間欠注射剤と間欠経口剤の 2 つの剤形開発が進められ、閉経後骨粗鬆症の治療薬として、月 1 回投与の経口剤は 2005 年 3 月、3 カ月に 1 回投与の注射剤は 2006 年 1 月に米国で承認された。

本邦では間欠注射剤の開発が先行して進められた。骨粗鬆症患者を対象とする国内臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が評価され、2013 年 6 月に骨粗鬆症を効能又は効果とする製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 月 1 回、1mL のワンショット静注※である。
- (2) 有効成分を 100%体内に届ける。
- (3) 非外傷性椎体骨折発生頻度において、ボンビバ静注群のリセドロネート群に対する非劣性が検証された。（第Ⅱ/Ⅲ相試験：非劣性試験）
- (4) 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、外耳道骨壊死、大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折、低カルシウム血症があらわれることがある。
主な副作用として、胃炎、頭痛、背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛、倦怠感、注射部位反応（腫脹、疼痛、紅斑等）、インフルエンザ様症状^注が報告されている。
注）主に初回投与時に、投与 3 日以内に発現し 7 日以内に回復する一過性の急性期反応と呼ばれる症状（背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛、頭痛、倦怠感等）を発現することがある。
（「Ⅷ－8. 副作用」参照）

※ボンビバ静注：

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ－6. RMP の概要」参照）

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料（注射剤）	有	「歯科・口腔外科を受診する場合はこのカードをご提示 ください」 （「XⅢ－2. その他の関連資料」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 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】
顎骨壊死・外耳道骨壊死 急性期反応	腎機能障害 非定型大腿骨骨折	腎機能障害患者への投与時の 安全性
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〕	心房細動	男性患者への投与時の安全性
1. 2. 有効性に関する検討事項		
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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・ボンビバ錠 100mg 使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
・ボンビバ錠 100mg 使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・患者向け資料（患者カード「歯科・口腔外科を受診する場合はこのカードをご提示ください」）
・経口剤の患者向け資料（ボンビバ錠 100mg による骨粗しょう症治療を受けられる患者さんへ）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボンビバ®静注 1mg シリンジ

(2) 洋名

Bonviva® Syringe for Intravenous Injection 1mg

(3) 名称の由来

ラテン語で“good life” という意味の言葉に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イバンドロン酸ナトリウム水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

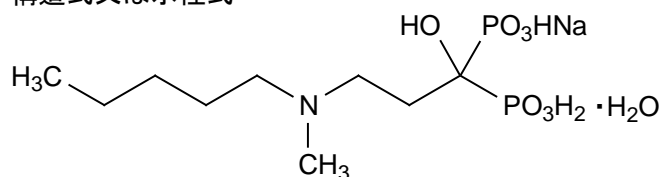
Ibandronate Sodium Hydrate (JAN)

ibandronic acid (INN)

(3) ステム

カルシウム代謝調節剤 calcium metabolism regulator, pharmaceutical aid : -dronic acid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_9H_{22}NNaO_7P_2 \cdot H_2O$

分子量 : 359.23

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Monosodium [1-hydroxy-3-(methylpentylamino)propane-1,1-diyldiphosphonate monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : Ro 200-5450

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の粉末

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノール、エタノール及びジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

イバンドロン酸ナトリウム水和物を乾燥し、25°C/75%RH で放置したところ、初めの 2 時間で 3%の重量増加を認め、その後 70 時間において約 4%を維持した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融 点：171°C付近で融け始め、198°C付近で分解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=2.02 pKa₂=6.30 pKa₃=10.54

(6) 分配係数

pH 4.5～pH 9.0 の範囲において、1-オクタノール中にはイバンドロン酸ナトリウム水和物は認められず、すべてのイバンドロン酸ナトリウム水和物は緩衝液中において検出された。検討したすべての pH の緩衝液における分配係数は 0 であった。

(7) その他の主な示性値

旋光性：光学異性体はない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	60 箇月	ポリエチレンバッグ (二重) +ファイバードラム	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	6 箇月	ポリエチレンバッグ (二重) +ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	40°C、55°C、70°C	12 週間	ガラスバイアル (密封)	変化なし
	湿度	40°C/80%RH、 70°C/80%RH	12 週間	ガラスバイアル (開放)	変化なし
	光	総照度 120 万 lx・hr 以上＋ 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上		ガラスディスク	変化なし

試験項目：性状、純度試験、水分、定量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

原子吸光光度法

定 量 法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（シリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：3.8～4.2

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

成分・含有量 [1 シリンジ (1mL) 中]	有効成分	イバンドロン酸ナトリウム水和物 (イバンドロン酸として 1mg)	1.125mg
	添加剤	塩化ナトリウム 氷酢酸 酢酸ナトリウム水和物	8.600mg 0.510mg 0.204mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

イバンドロン酸ナトリウム水和物の類縁物質の混在が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態*	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	36 箇月	二次包装品	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	6 箇月	二次包装品	変化なし
苛酷試験	温度	50℃/75%RH	2 週間	一次包装品	変化なし
	光	総照度 120 万 lx・hr+ 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ²		一次包装品	類縁物質の増加をわずかに認めた。

試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法 等

* 一次包装品：プラスチックシリンジ

二次包装品：プラスチックシリンジ、プリスター包装

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して錯体を形成することがあるので、カルシウム又はマグネシウムを含有する溶液と混合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ボンビバ静注 1mg シリンジ：1mL×1 シリンジ、1mL×10 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キャップ：合成ゴム

シリンジ本体：環状ポリオレフィン、合成ゴム

成形シート：ポリエチレンテレフタレート

台紙：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

<解説>

骨粗鬆症の診断が確定している患者に投与すること。

参考：原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折^(注1)あり

1. 椎体骨折^(注2)または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折^(注3)があり、骨密度^(注4)がYAMの80%未満

II. 脆弱性骨折なし

骨密度値^(注4)がYAMの70%以下または $-2.5SD$ 以下

YAM：若年成人平均値（腰椎では20～44歳、大腿骨近位部では20～29歳）

注1 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

注2 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

注3 その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

注4 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみ使用する。表3に日本人女性における骨密度のカットオフ値を示す。

付記

骨量減少（骨減少）[low bone mass (osteopenia)]：骨密度が $-2.5SD$ より大きく $-1.0SD$ 未満の場合を骨量減少とする。

表3 日本人における骨密度のカットオフ値（ g/cm^2 ）^(注1)

女性

部位	機種	骨密度 (YAM \pm SD)	YAMの80%に相当する骨密度値	骨粗鬆症のカットオフ値 ^(注2)
腰椎 (L1～L4)	QDR*	0.989 \pm 0.112	0.791	0.709
	DPX*	1.152 \pm 0.139	0.922	0.805
	DCS-900*	1.020 \pm 0.116	0.816	0.730
腰椎 (L2～L4)	QDR	1.011 \pm 0.119	0.809	0.708
	DPX	1.192 \pm 0.146	0.954	0.834
	DCS-900*	1.066 \pm 0.126	0.853	0.751
	XR	1.040 \pm 0.136	0.832	0.728
	1 X	1.084 \pm 0.129	0.867	0.758

部位	機種	骨密度 (YAM±SD)	YAM の 80% に相当する骨密度値	骨粗鬆症の cutoff 値 ^(注2)
大腿骨頸部	QDR*	0.790 ± 0.090	0.632	0.565
	DPX*	0.939 ± 0.114	0.751	0.654
	DCS-900*	0.961 ± 0.114	0.769	0.676
Total hip	QDR*	0.875 ± 0.100	0.700	0.625
	DPX*	0.961 ± 0.130	0.769	0.636
	DCS-900*	0.960 ± 0.114	0.768	0.675
橈骨	DCS-600	0.646 ± 0.052	0.517	0.452
	XCT-960 ^(注3)	405.36 ± 61.68	324.29	283.75
	pDXA	0.753 ± 0.066	0.602	0.527
	DTX-200	0.476 ± 0.054	0.381	0.333
第二中手骨	CXD ^(注4)	2.741 ± 0.232	2.193	1.919
	DIP ^(注4)	2.864 ± 0.247	2.291	2.005

男 性

部位	機種	骨密度 (YAM±SD)	YAM の 80% に相当する骨密度値	骨粗鬆症の cutoff 値 ^(注2)
橈骨	DCS-600	0.772 ± 0.070	0.618	0.540
	DTX-200	0.571 ± 0.065	0.457	0.400
第二中手骨	DIP ^(注4)	2.984 ± 0.294	2.387	2.089

注 1 1996 年度改訂版診断基準のデータに 2006 年のデータ (*で示す機種) を追加、変更した。

注 2 脆弱性骨折のない場合の cutoff 値 (YAM の 70% または -2.5SD) を示す。

注 3 XCT-960: mg/cm³

注 4 CXD, DIP: mmAl

日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会. Osteoporosis Japan. 2013;21(1):9-21.

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。

7.2 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。

<解説>

7.1 本剤は、既に海外で閉経後骨粗鬆症の治療薬として承認されている。海外における用法及び用量は、「3mg/3mL を 3 カ月に 1 回、15~30 秒かけて静脈内投与する」となっている。本邦の用法及び用量においては投与時間の規定はないが、海外と同様に、できるだけ緩徐に静脈内投与すること。

7.2 国内臨床試験において、月 1 回投与での安全性を確認しているが、それ以上の頻度で投与した場合については検討されていない。本剤の投与が予定から遅れた場合は、以後、その投与を基点とし、投与間隔を 1 カ月とすること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内／海外	相	試験番号	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 ^{注)}	総登録数 / 登録目数
国内	I	MF9850 評価資料	単施設無作為化 単盲検	健康成人男性	安全性 薬物動態	プラセボ、 0.125、 0.25、0.5	単回静注	30 /30
国内	I	MF9852 評価資料	単施設無作為化 単盲検	健康成人男性	安全性 薬物動態	プラセボ、 0.5	6カ月 3カ月間隔で2回 静注	10 /10
国内	I	MF9853 評価資料	単施設無作為化 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	26週間 13週間隔で2回 静注	50 /50
国内	II	JM15851 参考資料	多施設共同無作 為化二重盲検	閉経後骨粗鬆症 患者	有効性・安全性、 用量反応	プラセボ、 0.5、1	1年 1回/3カ月静注	167 /150
国内	II	JM16651 評価資料	多施設共同無作 為化二重盲検	閉経後骨粗鬆症 患者	有効性・安全性、 用法・用量設定	プラセボ、 0.5、1、2	6カ月 0.5、1 mg : 1回 /1カ月静注 2 mg : 1回/2カ 月静注	228 /224
国内	II/ III	JA19761 評価資料	多施設共同無作 為化二重盲検	原発性骨粗鬆症 患者	有効性 (骨折)・ 安全性、RIS 対 する非劣性	0.5、1 RIS 2.5	3年 0.5、1 mg : 1回 /1カ月静注 RIS : 連日経口	1265 /1182
海外	I	MF7144 参考資料	単施設無作為化 二重盲検	健康成人男性	安全性、薬物動 態、薬力学的反応	プラセボ、 0.5、1、2	単回静注	64 /64
海外	I	MF7141 参考資料	単施設無作為化 二重盲検	健康成人男性	腎機能に及ぼす 影響	プラセボ、2	単回静注	16 /16
海外	I	MF7148 参考資料	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 10	①③は0.5 mg 単 回静注 + 10 mg を3週間連日経口 ②は0.5 mg 単回 静注のみ	34 /32
海外	II	MF4361 参考資料	多施設共同無作 為化単盲検	閉経後骨粗鬆症 患者	有効性・安全性、 用量依存性	プラセボ、 0.25、0.5、 1、2	1年 1回/3カ月静注	126 /125
海外	III	MF4380 参考資料	多施設共同無作 為化二重盲検	閉経後骨粗鬆症 患者	長期投与での有 効性 (骨折)・安 全性	プラセボ、 0.5、1	3年 1回/3カ月静注	2862 /2400
海外	II/ III	MF4470 参考資料	多施設共同無作 為化二重盲検	閉経後骨粗鬆症 患者	有効性・安全性、 用量依存性	プラセボ、 1、2	2年 1回/3カ月静注	520 /480
海外	III	BM16550 (DIVA) 参考資料	多施設共同無作 為化二重盲検	閉経後骨粗鬆症 患者	有効性・安全性、 経口投与に対する 非劣性	2、3 2.5	2年 2 mg : 1回/2カ 月静注 3 mg : 1回/3カ 月静注 2.5 mg 連日経 口	1395 /1194
海外	IIIb	MA17904 参考資料	多施設共同	閉経後骨粗鬆症 患者	長期投与の有効 性・安全性	2、3	3年 2 mg : 1回/2カ 月静注 3 mg : 1回/3カ 月静注	総登録 数781 (BM 16550 からの 継続)
海外	IV	BA20341 (DIVINE) 参考資料	多施設共同無作 為化非盲検	腎疾患リスクを 有する閉経後骨 粗鬆症患者 ^{a)}	イバンドロン酸 静注による GFR の変化量の点滴 投与及び ALN 経 口投与に対する 非劣性	3 (静注、点 滴) 70 ALN (経 口)	9カ月 3 mg : 1回/3カ 月静注又は点滴 ALN 70 mg : 1 回/1週経口	801 /801

国内／海外	相	試験番号	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 ^{注)}	総登録数/登録目標数
海外	III	MF4411 (BONE) 参考資料	多施設共同無作為化二重盲検	閉経後骨粗鬆症患者	有効性 (骨折) ・安全性、長期投与における連日投与と間欠投与の比較	プラセボ、2.5、20	3年 2.5 mg : 連日経口 20 mg : 間欠経口 ^{b)}	2946 /2400

注) 静注 : ポーラス投与

RIS : リセドロン酸ナトリウム水和物、ALN : アレンドロン酸ナトリウム水和物

a) 腎疾患リスクを有する閉経後骨粗鬆症患者 (高血圧、糖尿病、GFR が 35mL/分を超え 60mL/分未満のいずれかを合併する患者が半数以上)

b) 3 カ月を 1 サイクルとし、最初の 24 日間は 1 日おきに 12 回投与、残りの期間は休薬するサイクルを繰り返す

注) 承認された用法及び用量は、「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。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験 (MF9850) ¹⁾

健康成人男性 30 例を対象に、投与群は 0.125mg 群 (ステップ 1)、0.25mg 群 (ステップ 2) 及び 0.5mg 群 (ステップ 3) とし、ステップごとに本剤群 8 例及びプラセボ群 2 例を無作為に割り付け単回静脈内投与した。

試験薬との因果関係が否定できない自他覚症状は、7 例 (0.125mg 群 : 0 例、0.25mg 群 : 2 例、0.5mg 群 : 5 例) に認められたが、すべてが軽度のものであった。

試験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は、13 例に認められたが、臨床上特に問題となるものではなかった。

2) 健康成人男性を対象とした反復投与試験 (MF9852) ²⁾

健康成人男性 10 例を対象に、本剤 0.5mg 群 8 例とプラセボ群 2 例を無作為に割り付け 3 カ月ごと計 2 回静脈内投与した。

試験薬との因果関係が否定できない自他覚症状は、4 例に認められたが、1 例で中等度の上半身の痛み (骨痛) が認められた以外は、軽度なものであった。

試験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は、7 例に認められたが、臨床上特に問題となるものではなかった。

3) 閉経後骨減少女性を対象とした反復投与試験 (MF9853) ³⁾

閉経後骨減少女性 50 例を対象に、本剤 0.25mg、0.5mg、1mg、2mg 又はプラセボを各 10 例に間欠静脈内投与 (13 週間の間隔をおいて 2 回投与) した。

薬力学的作用において、腰椎 (L2-L4) 骨密度 (BMD) の増加は認められなかったが、投与量依存的な骨吸収の抑制が認められ、本剤の有効性が示唆された。

安全性において、試験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 36/40 例 (130 件) [0.25mg 群 : 8/10 例 (27 件)、0.5mg 群 : 9/10 例 (33 件)、1mg 群 : 9/10 例 (38 件)、2mg 群 : 10/10 例 (32 件)] 及びプラセボ群 6/10 例 (17 件) であった。本剤群のみに認められ試験薬との因果関係が否定できなかった有害事象として CPK-BB*アイソザイム上昇、胸やけ、嘔気、嘔吐、筋肉痛、腰痛、背部痛、全身熱感、倦怠感、四肢疼痛、冷汗及び眠気が認められた。臨床検査では、薬力学的作用に基づいた血清カルシウムの低下、CPK-BB アイソザイムの上昇が一過性に認められた。以上、本剤 2mg までの投与量では特に臨床的に重要な所見は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

* : Creatine Phosphokinase-BB (脳由来クレアチンフォスフォキナーゼ)

注) 承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験⁴⁾

試験名	閉経後骨粗鬆症に対する第Ⅱ相臨床試験 (JM16651) ～用法・用量反応試験～
試験目的	本剤の用法及び用量を有効性・安全性の評価項目を指標としてプラセボ対照の二重盲検法にて検討した。
対象患者	閉経後骨粗鬆症患者
薬剤投与方法	(有効性例数/安全性例数) ボンビバ0.5mg群：0.5mgを1カ月に1回静注 (50/52) ボンビバ1mg群：1mgを1カ月に1回静注 (55/56) ボンビバ2mg群：2mgを2カ月に1回静注 (48/49) プラセボ群：プラセボを1カ月に1回静注 (54/55)
薬剤投与期間	6カ月間
併用薬	カルシウム：500mg/日、ビタミンD ₃ ：200IU/日
主要評価項目	腰椎 (L ₂ -L ₄) BMDのベースラインからの変化
有効性	6カ月目 (終了時) 腰椎 (L ₂ -L ₄) BMDは、本剤0.5mg、1mg及び2mg群において、プラセボ群に対し、有意な増加を示した (ベースラインを共変量とした共分散分析、3群ともP < 0.0001)。6カ月目 (終了時) 腰椎 (L ₂ -L ₄) BMDのベースラインからの変化率はプラセボ群が0.45 ± 2.95% (平均値 ± SD) であったのに対し、本剤群においては、0.5mg群で4.01 ± 4.03%、1mg群で3.73 ± 3.17%、2mg群で4.12 ± 3.20%と増加が認められた。 6カ月目 (終了時) 大腿骨近位部BMD、大腿骨大転子部BMD及び大腿骨頸部BMDも0.5mg群、1mg群及び2mg群でそれぞれプラセボ群に対し有意な増加を示した (ベースラインを共変量とした共分散分析、P < 0.0001～P = 0.0013)。BMD増加の程度は3群間で大きな違いはなかった。 尿中補正Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド (CTX) は、投与1カ月目から低下が認められ、6カ月目 (終了時) 尿中補正CTXでは、本剤群でプラセボ群に対し有意な差が認められた (ベースラインを共変量とした共分散分析、3群ともP < 0.0001)。6カ月目 (終了時) 尿中補正CTX変化率の平均値はプラセボ群：-19.2%、0.5mg群：-49.4%、1mg群：-64.7%、2mg群：-63.8%であり、投与間隔が同じ0.5mg及び1mg群での低下は用量依存的であった。
安全性	本剤との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群21.8% (55例中12例、19件)、本剤0.5mg、1mg及び2mg群それぞれ、42.3% (22/52例、39件)、35.7% (20/56例、35件) 及び55.1% (27/49例、44件) に認められ、プラセボ群に比べ本剤群に多く認められた。いずれかの投与群で3例以上発現した症状は、骨痛、関節痛、筋痛、背部痛、倦怠感、疼痛及び頭痛で、いずれもプラセボ群に比べ本剤群で多く認められたが、用量依存性はなかった。 臨床検査値の異常変動は、本剤群のみに発現したが、種類、頻度に一定の傾向はなく、また、すべて治験薬の処置や治療を要することなく回復した。
結論	本剤の用法及び用量として、0.5mg/1カ月に比べ1mg/1カ月あるいは2mg/2カ月が有用であると考えられた。

注) 承認された用法及び用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁵⁾

試験名	原発性骨粗鬆症に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) ～椎体骨折を指標としたリセドロン酸ナトリウム水和物との非劣性試験～
試験目的	本剤を静脈内間欠投与 (0.5mg/月、1mg/月) した際の有効性及び安全性について、リセドロン酸ナトリウム水和物 (RIS) 連日経口投与を対照として二重盲検群間比較法により検討した。非外傷性の椎体骨折の発生頻度を有効性の主要評価項目として、臨床的に劣らないことを検証した。また、併せて本剤の用量反応性を検討した。
対象患者	原発性骨粗鬆症患者

薬剤投与方法	(有効性例数/安全性例数) ボンビバ0.5mg群：0.5mgを1カ月に1回静注投与 (376/411) ボンビバ1mg群：1mgを1カ月に1回静注投与 (382/411) RIS群：2.5mgを1日に1回連日経口投与 (376/406)
薬剤投与期間	36カ月間
併用薬	カルシウム：305mg/日、ビタミンD ₃ ：200IU/日
主要評価項目	非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度
有効性	<p>3年間の非外傷性椎体骨折発生頻度の生命表法による推定値（両側95%信頼区間）は、0.5mg群、1mg群及びRIS群でそれぞれ19.85%（15.60～24.10%）、16.07%（12.19～19.94%）及び17.58%（13.55～21.62%）であった。非外傷性椎体骨折発生頻度の層別Cox回帰分析によるRIS群に対する0.5mg群のハザード比（両側90%信頼区間）は1.09（0.82～1.46）、RIS群に対する1mg群は0.88（0.65～1.20）であり、本剤0.5mg群及び1mg群のRIS群に対する非劣性が示された（非劣性限界値1.55）。</p> <p>3年後の腰椎（L2-L4）BMD変化率の平均値（95%信頼区間）は、0.5mg群、1mg群及びRIS群でそれぞれ7.68%（6.94～8.43%）、9.02%（8.32～9.72%）及び7.61%（6.92～8.30%）で、3年後の大腿骨近位部BMD変化率の平均値（95%信頼区間）は、0.5mg群、1mg群及びRIS群でそれぞれ2.15%（1.61～2.69%）、3.09%（2.68～3.51%）及び2.02%（1.58～2.45%）であった。</p> <p>尿中補正CTX及び尿中補正I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）はいずれも、RIS群と1mg群がほぼ同様の推移を示し、RIS群及び1mg群は投与期間を通して0.5mg群に比べて低かった。骨型ALP及びオステオカルシンはいずれも、RIS群と0.5mg群がほぼ同様の推移を示し、1mg群は投与期間を通してRIS群及び0.5mg群に比べて低かった。</p>
安全性	<p>本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、0.5mg群25.1%（103/411例、152件）、1mg群25.1%（103/411例、152件）、RIS群20.4%（83/406例、122件）であった。</p> <p>因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率が高かったのは背部痛（0.5mg群1.9%、1mg群2.9%、RIS群1.2%）であり、そのほかに発現率が2%以上の因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。</p> <p>臨床検査値異常変動において投与群間に臨床上問題となる違いは認められなかった。</p>
結論	本剤0.5mg群及び1mg群は、非外傷性椎体骨折発生頻度において、RIS群に対する非劣性が検証され、原発性骨粗鬆症患者における本剤の椎体骨折抑制効果が証明された。また、有効性の面から、本剤の至適投与量は1mgであると判断された。

注）承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

臨床効果

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

60歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象にした無作為化二重盲検群間比較試験（被験薬群は、本剤 0.5mg 及び本剤 1mg）において、3年間の非外傷性椎体骨折発生頻度の生命表法による推定値（95%信頼区間）は、本剤 1mg 群（イバンドロン酸として 1mg を1カ月に1回静脈内投与、381例うち男性 28例）及び対照群（リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を連日経口投与、375例うち男性 32例）で、それぞれ 16.07%（12.19～19.94%）及び 17.58%（13.55～21.62%）であった。非外傷性椎体骨折発生頻度の層別 Cox 回帰分析による対照群に対する本剤 1mg 群のハザード比（90%信頼区間）は 0.88（0.65～1.20）であり、本剤の対照薬に対する非劣性が証明された（非劣性限界値 1.55）。

3年後の腰椎骨密度変化率の平均値（95%信頼区間）は、本剤 1mg 群 9.02%（8.32～9.72%）及び対照群 7.61%（6.92～8.30%）で、3年後の大腿骨近位部骨密度変化率の平均値（95%信頼区間）は、本剤 1mg 群 3.09%（2.68～3.51%）及び対照群 2.02%（1.58～2.45%）であった⁵⁾。

副作用発現頻度は、安全性評価対象例において、本剤 1mg 群で 25.1%（103/411例）、対照群で 20.4%（83/406例）であった。主な副作用は背部痛で、本剤 1mg 群で 2.9%（12/411例）、対照群で 1.2%（5/406例）であった。

注）承認された用法及び用量は、「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。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビスホスホネート系薬剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

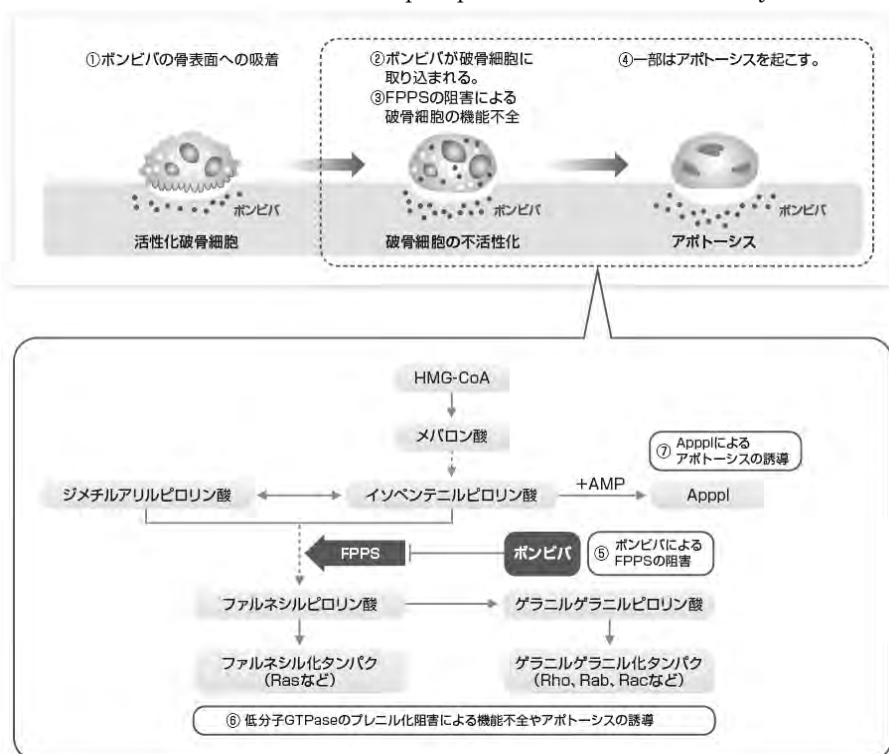
(1) 作用部位・作用機序

イバンドロン酸は、骨基質であるヒドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており⁶⁾、投与後骨に分布する⁷⁾。破骨細胞に取り込まれた後ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し⁸⁾、これにより破骨細胞の機能を抑制することで骨吸収抑制作用を示すと考えられる。

[ボンビバで推定されている作用機序]⁹⁾

- ・ ボンビバは骨の構成成分であるヒドロキシアパタイト (HAP) に対する親和性が高く、骨表面に吸着する (①)。
- ・ 破骨細胞が骨吸収を行う際に分泌する酸によって骨吸収窩の pH が低下すると、ボンビバは骨表面から遊離し、破骨細胞内に取り込まれる (②)。
- ・ 破骨細胞に取り込まれたボンビバは、ファルネシルピロリン酸合成酵素 (FPPS) を阻害する (⑤)。
- ・ FPPS の阻害により、メバロン酸代謝経路におけるファルネシルピロリン酸以降の経路が遮断されるため、低分子 GTPase のプレニル化が起こらず、Ras や Rho 等細胞内のシグナル伝達に重要な蛋白が機能しなくなる (⑥)。
- ・ その結果、破骨細胞は機能不全に陥り、一部はアポトーシスを起こす (③④⑥)。
- ・ 一方、FPPS の阻害により、細胞内に蓄積したイソペンテニルピロリン酸 (IPP: ファルネシルピロリン酸の前駆物質) は、代謝されて核酸アナログである AppI* となり、破骨細胞のアポトーシスを誘導する (④⑦)。
- ・ これらの経路により、破骨細胞の機能不全あるいはアポトーシスにより、骨吸収が抑制される。

* : Triphosphoric acid 1-adenosin-5'-yl ester 3-(3-methylbut-3-enyl) ester



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 骨吸収抑制作用¹⁰⁾

ウサギの骨より調製した破骨細胞を象牙切片上で培養する際に形成される吸収窩を指標として、本薬の骨吸収抑制作用を *in vitro* で検討した。本薬存在下に破骨細胞を象牙切片上で培養した結果、形成される吸収窩の面積が 10^{-11} ~ 10^{-7} mol/L の濃度範囲で濃度に応じて減少した。この作用は、破骨細胞を本薬で前処置した場合にもみられ、 10^{-9} ~ 10^{-6} mol/L の濃度範囲で濃度に応じて吸収窩の形成は低下した。

2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

①雌ラットに卵巣摘除 (OVX) 術を施し、施術後 10 週目から本薬 0.2、1、5 又は $25 \mu\text{g/kg}$ を 12 カ月間連日皮下投与し、骨量、骨構造及び骨強度に対する本薬の効果を検討した結果、本薬投与により OVX に伴う骨密度の低下及び骨構造の脆弱化が用量依存的に改善するとともに低下した骨強度も回復し、偽手術群 (Sham 群) と同等となった。大腿骨及び腰椎では骨密度と骨強度 (最大負荷) は相関した。また、これと並行して、本薬 25 及び $125 \mu\text{g/kg}$ を 25 日に 1 回皮下投与した結果、OVX ラットに対する本薬の効果は、総投与量が同じであれば 1 回の投与量及び投与間隔には影響を受けないことが示された¹¹⁾。

②雌カニクイザルに OVX を施し、その日から本薬 10、30 又は $150 \mu\text{g/kg}$ を 30 日に 1 回 16 カ月間静脈内投与し、経時的に骨代謝マーカー (血清骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、尿中デオキシピリジノリン) 及び骨密度を測定した。更に、投与終了後に骨強度の測定や骨構造解析を行うことにより本薬の効果を検討するとともに、骨中の本薬濃度を測定した。その結果、OVX により骨代謝回転の亢進、骨密度及び骨強度の低下が認められ、腰椎においては骨梁数や骨梁幅等の海綿骨の骨構造を表すパラメータのほとんどが脆弱化を示す方向に変化した。これらの変化は本薬投与により抑制され、骨代謝回転の亢進は $150 \mu\text{g/kg}$ の用量で、骨密度の低下は腰椎において $30 \mu\text{g/kg}$ 以上、大腿骨及び脛骨において $150 \mu\text{g/kg}$ の用量で、骨強度の低下は腰椎について $30 \mu\text{g/kg}$ 以上の用量で、それぞれ Sham 群と有意な差のないレベルとなった。OVX による骨構造の脆弱化は本薬の投与により改善され、 $30 \mu\text{g/kg}$ 投与群ではほとんど、 $150 \mu\text{g/kg}$ 投与群ではすべての骨構造関連パラメータで Sham 群との間に有意な差が認められないことから、正常な骨構造を保持していると考えられた。また、骨強度と骨密度との間に有意な相関が認められ、本薬は骨質を劣化させることなく OVX に伴う骨密度の低下を抑制したものと考えられた。これらの結果から、この実験における本薬の有効用量は $30 \mu\text{g/kg}$ 以上であると考えられた。また、骨中の本薬濃度は左脛骨と腰椎 (L6) について測定し、その結果どちらにおいても投与量に応じた本薬濃度の増加が認められた^{12, 13)}。

3) 骨石灰化に及ぼす影響

①成長期ラットに、本薬 10 ~ $1000 \mu\text{gP/kg}$ ^{注1)} ($1 \mu\text{gP}$ はイバンドロン酸換算で $4.78 \mu\text{g}$ に相当する) を 7 日間連日皮下投与した試験において、最終投与翌日にマイクロラジオグラフィによる脛骨骨幹端近位部の観察を行った結果、 $1000 \mu\text{gP/kg}$ (骨量増加作用を示す用量の約 100 倍) までの本薬を 7 日間連日投与した個体においても骨石灰化の障害を示唆する所見は得られなかった^{注2)}¹⁴⁾。

②雌ビーグル犬に卵巣・子宮摘除 (OHX) 術を施した後、本薬 0.1、0.3、1、10 又は $100 \mu\text{g/kg}$ を 1 カ月間連日皮下投与 (初回投与のみ 5 倍量) した試験において、本薬を投与した OHX 群については $100 \mu\text{g/kg}$ (骨量減少抑制作用を示す用量の約 100 倍) の用量まで類骨幅の増加や石灰化速度の低下は認められなかった^{注3)}¹⁵⁾。

③雌カニクイザルに OVX を施し、その日から本薬 10、30 又は $150 \mu\text{g/kg}$ を 30 日に 1 回 16 カ月間静脈内投与した試験において、骨量減少抑制効果の認められた 30 及び $150 \mu\text{g/kg}$ では、類骨幅の増加は認められなかった¹²⁾。

注 1) 分子内に含まれるリン原子の重量をもとにした重量表示

注 2) $4780 \mu\text{g/kg}$ の用量では、脛骨骨幹端の成長板直下に骨基質添加の抑制に基づくと考えられる低石灰化領域が認められた。

注3) 投与前値との比較

4) 骨折修復に及ぼす影響¹⁶⁾

24 カ月齢の雌雄ビーグル犬に本薬 1 μ g/kg の 36 週間連日皮下投与又は 1 回の投与量を 3 μ g/kg 若しくは 6 μ g/kg として総投与量が 252 μ g/kg となるような間欠投与を行い、36 週間の本薬投与期間中の第 27~28 週目に大腿骨の骨髄除去を行うとともに脛骨骨幹端領域に骨欠損孔を作製し、その後の回復過程に対する本薬投与の影響を評価した。その結果、骨髄除去後に皮質骨横断面に観察される骨単位数の経時変化並びに投与終了時点で骨欠損孔に新たに形成された骨の形態及び量には、いずれの群においても大きな違いはみられなかった。これらの結果より、総投与量が同じであれば投与スケジュールに関わりなく、本薬は骨折の修復過程に影響を及ぼさないことが示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

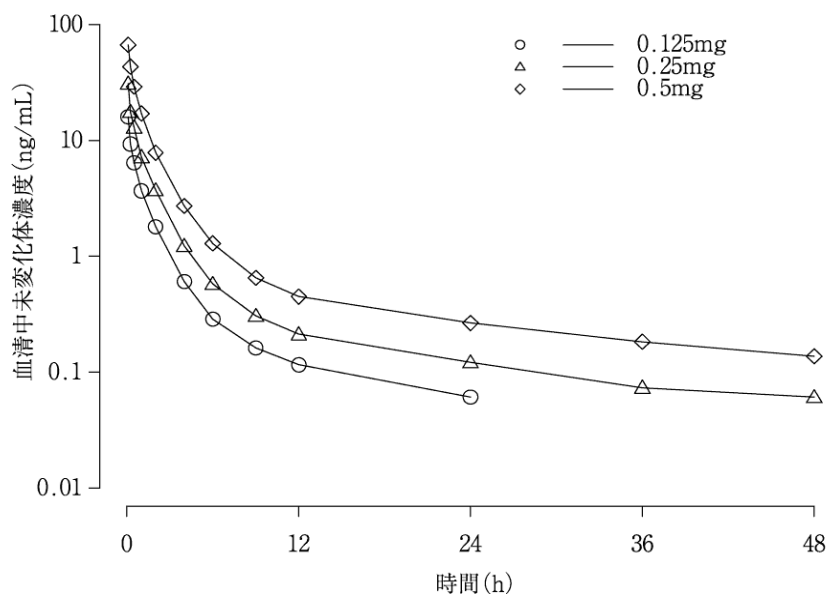
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁾

健康成人男性にイバンドロン酸として 0.125、0.25 又は 0.5mg を単回静脈内投与^{注1)} したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) は投与量に比例して増加し、血中半減期 (t_{1/2})、全身クリアランス (CL_{tot}) 及び腎クリアランス (CL_r) は投与量に依存せずほぼ一定であった。

健康成人男性に単回静脈内投与したときの血清中未変化体濃度推移
(平均値, N=8)



健康成人男性に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, N=8)

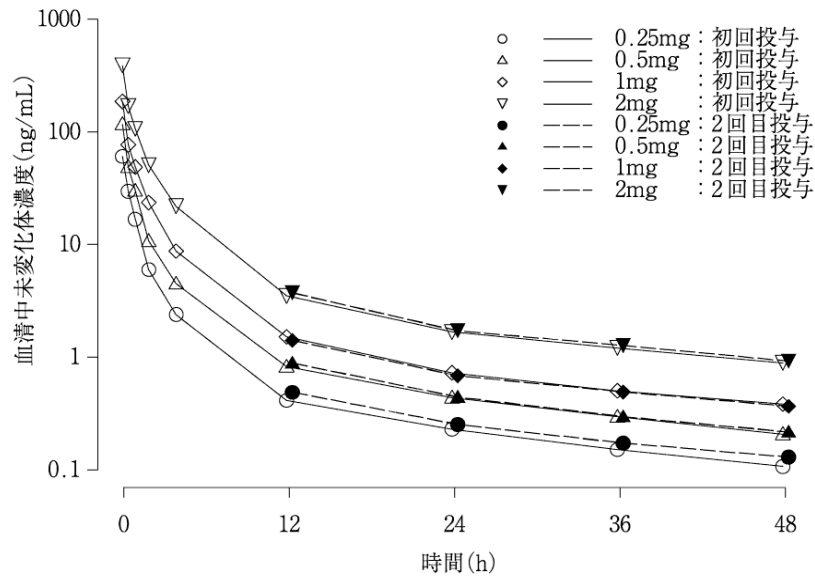
投与量 (mg)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)
0.125	17.1±1.9	15.7±8.8	123±14	86.5±12.3
0.25	34.4±5.1	20.2±4.4	124±21	83.6±9.9
0.5	77.2±10.4	21.3±2.0	109±13	81.8±14.3

注1) 承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 反復投与³⁾

閉経後骨減少女性にイバンドロン酸として 0.25、0.5、1 又は 2mg を 13 週間隔で 2 回静脈内投与^{注1)} したときの血清中未変化体濃度推移及び初回投与時の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。血清中未変化体濃度推移は初回投与と 2 回目投与で同様であり、AUC_{inf} は投与量に比例して増加し、t_{1/2}、CL_{tot} 及び CL_r は投与量に依存せずほぼ一定であった。

閉経後骨減少女性に反復静脈内投与したときの血清中未変化体濃度推移(平均値, N=10)



閉経後骨減少女性に反復静脈内投与したときの初回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, N=10)

投与量 (mg)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)	V _z (L)
0.25	74.4±9.8	18.7±1.7	56.8±6.9	34.3±4.6	91.5 ± 11.7
0.5	136.8±16.3	18.5±1.7	61.7±7.1	34.8±6.8	98.7 ± 14.2
1	239.9±22.7	18.5±0.9	70.1±7.3	43.9±7.4	111.8 ± 10.9
2	540.7±95.9	18.9±2.0	63.3±10.7	41.9±9.8	102.7 ± 16.9

V_z: 終末相の分布容積

注1) 承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

3-コンパートメントモデル¹⁷⁾

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

閉経後骨減少女性 10 例にイバンドロン酸として 1mg を単回静脈内投与したとき、終末相の分布容積 (V_z) は $111.8 \pm 10.9L$ (平均値 \pm 標準偏差) であった³⁾。

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII-3 (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因

本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子について、日本人及び白人の血清中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析によって検討した。その結果、民族差は本剤の薬物動態に対して影響を及ぼさず、病態、体重、性別及び CL_{cr} が共変量として含まれたが、本剤の曝露量に対するこれらの因子の影響は大きくなかった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>¹⁸⁾

妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C -イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を静脈内投与した場合、投与 2 及び 24 時間後いずれの時間も母動物では大腿骨の骨幹、関節及び腰椎中濃度が高値を示した。胎児中放射能濃度は胎盤濃度の約 1/10 と低く、投与 2 及び 24 時間後の胎児への移行率はそれぞれ投与放射能の 0.017 及び 0.010% であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>¹⁹⁾

授乳中の雌ラットに ^{14}C -イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を静脈内投与し、投与 24 時間後までの血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した。投与 12 時間後までは乳汁中放射能濃度は血漿に比較して高く、乳汁/血漿中濃度比は 1.34~2.34 であったが、24 時間後には同程度になった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁰⁾

1) 単回静脈内投与

ラットに ^{14}C -イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を静脈内投与した場合、投与放射能は標的器官である骨 (大腿骨骨幹、大腿骨骨端及び骨幹端、腰椎) に速やかにかつ高濃度移行し、

長時間滞留した。次いで脾臓、腎臓及び肝臓の濃度が高かった。投与 2 時間後の骨、脾臓、腎臓及び肝臓中にはそれぞれ投与放射能の 13、0.38、0.57 及び 1.7%が移行しており、他の組織は 0.10%未満であった。放射能の分布が顕著であった大腿骨からの消失は緩慢であり、半減期は 440~500 日であった。

ラットに ^{14}C -イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を静脈内投与後の
主要組織中放射能濃度 (投与 24 時間後までの測定)

組織	放射能濃度 (ng eq/g or mL)		移行率 (% of dose)	
	2 h	24 h	2 h	24 h
血漿	4.65 ± 7.13*	1.34 ± 0.28**	—	—
腎臓	87.4 ± 77.7	65.5 ± 45.6	0.57 ± 0.44	0.40 ± 0.22
肝臓	34.7 ± 11.2	19.7 ± 14.2	1.7 ± 0.7	0.66 ± 0.45
脾臓	218 ± 146	50.2 ± 62.7	0.38 ± 0.24	0.069 ± 0.076
大腿骨骨幹	214 ± 32	256 ± 167	0.43 ± 0.14	0.24 ± 0.09
大腿骨骨端 及び骨幹端	484 ± 140	433 ± 176	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.7
腰椎	941 ± 294	1040 ± 190	11 ± 4	11 ± 3
カーカス	50.6 ± 8.7	45.3 ± 22.7	39 ± 6	35 ± 17

各値は N=6 (雄 : N=3、雌 : N=3) の平均値 ± 標準偏差、* : N=5、** : N=3

ラットに ^{14}C -イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を静脈内投与後の
主要組織中放射能濃度 (投与 365 日後までの測定)

組織	放射能濃度 (ng eq/g or mL)				$t_{1/2}$ (day)
	1 d	21 d	90 d	365 d	
血漿	0.276 ± 0.033	BQL	BQL	BQL	—
腎臓	24.2 ± 5.2	11.3 ± 2.1	2.20 ± 0.98	0.348 ± 0.073*	24.3
肝臓	26.7 ± 6.3	6.87 ± 4.80	1.04 ± 0.48	BQL	21.6
脾臓	73.4 ± 29.4	78.7 ± 60.0	35.2 ± 16.5	2.93 ± 2.09	77.5
大腿骨骨幹	196 ± 24	265 ± 58	195 ± 22	182 ± 18	496
大腿骨骨端 及び骨幹端	365 ± 86	369 ± 79	216 ± 59	165 ± 17	442
カーカス	40.7 ± 7.2	24.4 ± 7.3	18.1 ± 4.9	7.06 ± 2.14	376

各値は N=6 (雄 : N=3、雌 : N=3) の平均値 ± 標準偏差、* : N=3

BQL : 定量下限未満

2) 反復静脈内投与

ラットに ^{14}C -イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の主要組織中放射能濃度を単回投与時の結果と併せて以下に示す。

7 回反復投与した場合、骨中濃度は単回投与時と比較して約 5~7 倍であった。腎臓への蓄積も認められ、単回投与時と比較して約 3~4 倍の濃度を示した。その他組織では蓄積性は認められなかった。

ラットに ^{14}C -イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間
反復静脈内投与後の主要組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq/g)			
	投与後 2 時間		投与後 24 時間	
	1 回投与	7 回投与	1 回投与	7 回投与
腎臓	87.4 ± 77.7	260 ± 37 (3.0)	65.5 ± 45.6	244 ± 39 (3.7)
肝臓	34.7 ± 11.2	15.9 ± 1.4 (0.46)	19.7 ± 14.2	14.9 ± 2.6 (0.76)
脾臓	218 ± 146	22.6 ± 4.0 (0.10)	50.2 ± 62.7	27.0 ± 8.3 (0.54)
大腿骨骨幹	214 ± 32	1460 ± 310 (6.8)	256 ± 167	1180 ± 140 (4.6)

組織	放射能濃度 (ng eq/g)			
	投与後2時間		投与後24時間	
大腿骨骨端 及び骨幹端	484 ± 140	2990 ± 450 (6.2)	433 ± 176	2960 ± 1150 (6.8)
腰椎	941 ± 294	5310 ± 920 (5.6)	1040 ± 190	4800 ± 620 (4.6)

7回投与：各値はN=8（雄：N=4、雌：N=4）の平均値 ± 標準偏差

1回投与：各値はN=6（雄：N=3、雌：N=3）の平均値 ± 標準偏差

()：7回投与の平均値/1回投与の平均値

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は、イバンドロン酸濃度が 5ng/mL のとき 90%であった (*in vitro*)²¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イバンドロン酸ナトリウム水和物をヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした場合、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)²²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない (代謝を受けない)

<参考>

肝薬物代謝酵素に対する影響²³⁾

イバンドロン酸ナトリウム水和物はヒト肝ミクロソームの 7 種類の CYP 酵素分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対して阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない (代謝を受けない)

7. 排泄

閉経後骨減少女性にイバンドロン酸として 0.25、0.5、1 又は 2mg を静脈内投与^{注)}したとき、72 時間までの尿中未変化体排泄率は 47.0~64.6%であった³⁾。

注) 承認された用法及び用量は、「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。」である。

<参考>

イヌに ¹⁴C-イバンドロン酸ナトリウム水和物 0.1mg/kg を静脈内投与した場合、投与 24 時間後までの尿中に投与放射能の 62.0%が排泄された。投与 96 時間後までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 69.0 及び 0.4%が排泄され、総排泄率は 69.4%であった²⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

静脈内投与された本剤 (1mg) は、4 時間の血液透析により投与量の約 36%が除去された²⁵⁾。

10. 特定の背景を有する患者

腎障害時の薬物動態（外国人における成績）²⁶⁾

クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が $90\text{mL}/\text{min}$ を超える健康成人、 CL_{cr} が $40\sim 70\text{mL}/\text{min}$ 及び $30\text{mL}/\text{min}$ 未満の腎障害患者にイバンドロン酸として 0.5mg を静脈内投与^{注1)}したときの AUC_{inf} 及び C_{max} (C_{5min}) は下記のとおりであり、腎機能の低下に伴った上昇を示し、 CL_r は CL_{cr} と比例した。

健康成人及び腎障害患者に静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

CL_{cr} (mL/min)	例数	AUC_{inf} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} の比 ^{注2)}	C_{max} (C_{5min}) (ng/mL)	C_{max} (C_{5min}) の比 ^{注2)}	CL_r (mL/min)
>90 (範囲92~133)	14	67.6 ± 14.4	1	47.5 ± 14.8	1	77.0 ± 24.2
40~70 (範囲42~69)	8	105 ± 14.5	1.55	61.9 ± 6.86	1.30	48.9 ± 15.2
<30 (範囲13~29)	12	201 ± 47.5	2.97	116 ± 127	2.44	17.9 ± 7.67

注1) 承認された用法及び用量は、「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。」である。

注2) CL_{cr} が $>90\text{mL}/\text{min}$ の値に対する比

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
- 2.2 低カルシウム血症の患者 [8.1、11.1.5 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

- 2.1 本剤の投与に際しては、本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。
- 2.2 本剤の骨吸収抑制作用により、血清カルシウム値が低下する可能性がある。
「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。
- 2.3 動物実験において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。
「VIII-6（5）妊婦」の項を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低カルシウム血症や骨・ミネラル代謝障害がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。[2.2、11.1.5 参照]
- 8.2 本剤投与中は、必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給すること。また、本剤投与後は、一過性に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウム値には注意すること。
- 8.3 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。
また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。[11.1.2 参照]
- 8.4 ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。[11.1.3 参照]

8.5 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]

<解説>

8.1 及び 8.2 ビスホスホネート系薬剤の骨吸収抑制作用により、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、本剤の投与開始前に低カルシウム血症や骨・ミネラル代謝障害の有無を確認し、血清カルシウム値が低値の場合はあらかじめ治療すること。また、本剤投与中にも必要に応じてカルシウム及びビタミンDの補給を行うこと。

本剤投与後は、一過性の血清カルシウム値低下が起こる可能性があるため、定期的に血清カルシウム値を測定し、その推移に注意すること。

8.3 ビスホスホネート系薬剤投与患者において、顎骨壊死が発現することが報告されている。本剤の投与開始前、投与中には、患者の有するリスク因子を把握し、適切な対応と患者指導を行うこと。

患者指導については以下の点に留意すること。

- ・ 侵襲的な歯科処置が必要な場合は、本剤の投与開始前にできる限り済ませておくこと。
- ・ ブラッシングなど口腔清掃を適切に行い、清潔に保つこと。
- ・ 定期的に歯科検査を受けること。
- ・ 歯科を受診する際には、本剤を使用していることを歯科医師に告げること。
- ・ 本剤投与中は、侵襲的な歯科処置はできる限り避けること。
- ・ 万一、歯や顎に異常がみられた場合は、直ちに歯科・口腔外科を受診すること。

8.4 ビスホスホネート系薬剤投与患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。本剤による重度の副作用を回避するために、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。

8.5 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現することが報告されている。これら大腿骨や尺骨等における非定型骨折の前駆症状（大腿部、鼠径部や前腕部の痛み等）や画像所見（骨皮質の肥厚等）に注意し、発現時には適切な処置を行うこと。

なお、大腿骨非定型骨折の発生には、ビスホスホネート系薬剤やデノスマブの長期投与による骨代謝回転阻害作用の関与が示唆されているとの報告があり、外的負荷がかかる部位によっては、大腿骨以外の部位でも非定型骨折が発生する可能性は否定できなかった。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

排泄が遅延するおそれがある。[16.6.1 参照]

<解説>

国内臨床試験において、血清クレアチニンが 2.0mg/dL を超える腎障害患者は除外されたため、血清クレアチニンが 2.0mg/dL を超える腎障害患者に対する本剤 1mg の使用経験はない。

しかし、本剤は主として腎から排泄されるため、腎障害患者では排泄が遅延し、血中濃度が高くなるおそれがある。高度の腎障害のある患者には慎重に投与すること。

参考：腎障害時の薬物動態（外国人における成績）

海外で実施された腎障害患者に対する薬物動態試験において、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が 90mL/min を超える健康成人、CL_{cr} が 40～70mL/min 及び 30mL/min 未満の腎障害患者にイバンドロン酸として 0.5mg^{注1)}を静脈内投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} (C_{5min}) は次のとおりであり、腎機能の低下に伴った上昇を示し、腎クリアランス（CL_r）は CL_{cr} と比例した。

健康成人及び腎障害患者に静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

CL _{cr} (mL/min)	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{inf} の比 ^{注2)}	C _{max} (C _{5min}) (ng/mL)	C _{max} (C _{5min}) の比 ^{注2)}	CL _r (mL/min)
>90 (範囲92～133)	14	67.6 ± 14.4	1	47.5 ± 14.8	1	77.0 ± 24.2
40～70 (範囲42～69)	8	105 ± 14.5	1.55	61.9 ± 6.86	1.30	48.9 ± 15.2
<30 (範囲13～29)	12	201 ± 47.5	2.97	116 ± 127	2.44	17.9 ± 7.67

注1) 国内で承認された用法及び用量は、「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。」である。

注2) CL_{cr} が >90 mL/min の値に対する比

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出される。全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。

<解説>

本剤の臨床試験において妊娠する可能性のある婦人への使用経験はない。また、ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではないため、妊娠する可能性のある婦人への投与については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して判断すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。
[2.3 参照]

<解説>

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、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡が認められた。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。ビスホスホネート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、子宮収縮に必要なカルシウムが十分に供給されず、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。

<解説>

動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。本剤の臨床試験において授

乳婦への使用経験はなく、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、本剤投与中は授乳を中止させること。

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静脈内投与したとき、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、乳汁／血漿中濃度比は 1.34~2.34 であったが、24 時間後に同程度になった。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の使用経験はなく、安全性が確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応（頻度不明）

投与に際しては、適切な処置のとれる準備をしておくこと。なお、海外では死亡に至った例も報告されている。

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.3 外耳道骨壊死（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.4 大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折（頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.5 低カルシウム血症

痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症が認められることがある。[2.2、8.1 参照]

<解説>

11.1.1 アナフィラキシーショック又はアナフィラキシー反応等のアナフィラキシーに関連する有害事象は、国内の臨床試験では認められなかった。海外の市販後自発報告でアナフィラキシーに関連する有害事象があり、推定発現頻度は低い、本剤との関連を完全には否定できないため、注意喚起を行っている。

11.1.2 ビスホスホネート系薬剤投与患者において、顎骨壊死が発現することが報告されている。

本剤の国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験において顎骨壊死は認められなかったが、海外の市販後自発報告で、推定発現頻度は低いものの顎骨壊死に関連する副作用が報告されている。イバンドロン酸を含むビスホスホネート系薬剤の骨吸収抑制作用により、顎骨壊死が発現する可能性は否定できないことから類薬に準じて注意喚起を行っている。

11.1.3 ビスホスホネート系薬剤投与患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。ビスホスホネート系薬剤に共通したリスクと考えられるため、注意喚起を行っている。

11.1.4 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、大腿骨や尺骨等の非定型骨折が発現することが報告されている。

本剤の国内外の市販後自発報告において、推定発現頻度は低いものの大腿骨や尺骨等の非定型骨折に関連する副作用が報告されている。大腿骨や尺骨等の非定型骨折とイバンドロン酸を含むビスホスホネート系薬剤との因果関係については結論がでていないが、発現する可能性は否定できないことから類薬に準じて注意喚起を行っている。

11.1.5 本剤の国内臨床試験において、臨床的に問題となる血清カルシウム値の変動はみられなかった。しかし、ビスホスホネート系薬剤では薬理作用に伴う低カルシウム血症が発現する可能性があることが知られており、類薬で報告があるため、重大な副作用として注意喚起を行っている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	胃炎	胃不快感、下痢、逆流性食道炎、便秘、食欲不振	悪心、嘔吐
精神神経系	頭痛	感覚異常、めまい	
肝臓		肝機能異常 [AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇等]	
皮膚		発疹、蕁麻疹	多形紅斑、水疱性皮膚炎
眼		結膜炎	ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎
筋・骨格系	背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢痛	
その他	倦怠感、注射部位反応（腫脹、疼痛、紅斑等）、インフルエンザ様症状 ^{注)}	疼痛、ほてり（熱感等）、高血圧、発熱、胸痛、尿検査異常（尿中血陽性等）、浮腫（末梢、顔面等）、上気道感染（鼻咽頭炎等）、貧血	喘息増悪

注) 主に初回投与時に、投与 3 日以内に発現し 7 日以内に回復する一過性の急性期反応と呼ばれる症状（背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛、頭痛、倦怠感等）を発現することがある。

<解説>

国内臨床試験及び国内外の自発報告に基づき記載した。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

施設数	90
安全性評価対象例数	979
副作用発現例数	239
副作用発現件数	362*
副作用発現症例率 (%)	24.4

副作用の種類	副作用の発現件数 (%)
感染症および寄生虫症	5 (0.5)
気管支炎	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
鼻咽頭炎	2 (0.2)
歯髄炎	1 (0.1)
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)	4 (0.4)
胃の良性新生物	1 (0.1)
乳癌	1 (0.1)
皮膚血管腫	1 (0.1)
直腸癌	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	4 (0.4)
貧血	2 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
リンパ節炎	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.1)
代謝および栄養障害	7 (0.7)
食欲不振	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)
耐糖能障害	1 (0.1)
異脂肪血症	1 (0.1)
食欲減退	2 (0.2)
高脂血症	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)
不眠症	1 (0.1)
神経系障害	26 (2.7)
自律神経失調	1 (0.1)
浮動性めまい	3 (0.3)
頭部不快感	1 (0.1)
頭痛	18 (1.8)
感覚鈍麻	2 (0.2)
坐骨神経痛	1 (0.1)
眼障害	10 (1.0)
眼精疲労	1 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)
白内障	2 (0.2)
結膜炎	2 (0.2)
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)
眼乾燥	2 (0.2)
眼の炎症	1 (0.1)
霧視	1 (0.1)
硝子体浮遊物	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)
耳および迷路障害	4 (0.4)
耳鳴	2 (0.2)
回転性めまい	1 (0.1)
突発難聴	1 (0.1)
心臓障害	4 (0.4)

副作用の種類	副作用の発現件数 (%)
不整脈	1 (0.1)
右脚ブロック	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
上室性頻脈	1 (0.1)
血管障害	8 (0.8)
高血圧	5 (0.5)
ほてり	3 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.6)
息詰まり感	1 (0.1)
咳嗽	1 (0.1)
発声障害	1 (0.1)
咽喉頭疼痛	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)
胃腸障害	39 (4.0)
腹部膨満	1 (0.1)
上腹部痛	2 (0.2)
アフタ性口内炎	1 (0.1)
結腸ポリープ	2 (0.2)
便秘	3 (0.3)
齲歯	1 (0.1)
下痢	4 (0.4)
腸憩室	1 (0.1)
十二指腸潰瘍	1 (0.1)
消化不良	2 (0.2)
おくび	1 (0.1)
胃ポリープ	2 (0.2)
胃潰瘍	2 (0.2)
胃炎	8 (0.8)
萎縮性胃炎	1 (0.1)
びらん性胃炎	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.1)
悪心	1 (0.1)
慢性膵炎	1 (0.1)
歯周病	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)
逆流性食道炎	3 (0.3)
胃不快感	5 (0.5)
口内炎	1 (0.1)
歯痛	1 (0.1)
排便障害	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)
肝機能異常	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	13 (1.3)
湿疹	3 (0.3)
紅斑	1 (0.1)
寝汗	1 (0.1)
そう痒症	2 (0.2)
発疹	2 (0.2)

副作用の種類	副作用の発現件数 (%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)
蕁麻疹	3 (0.3)
慢性蕁麻疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	82 (8.4)
関節痛	17 (1.7)
関節炎	1 (0.1)
背部痛	25 (2.6)
骨痛	17 (1.7)
関節腫脹	2 (0.2)
筋骨格痛	2 (0.2)
筋痛	21 (2.1)
骨関節炎	2 (0.2)
骨壊死	1 (0.1)
四肢痛	3 (0.3)
顎痛	1 (0.1)
関節周囲炎	1 (0.1)
腱鞘炎	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	2 (0.2)
筋骨格硬直	3 (0.3)
筋骨格不快感	2 (0.2)
椎間板障害	1 (0.1)
腎および尿路障害	5 (0.5)
腎結石症	1 (0.1)
腎嚢胞	1 (0.1)
残尿	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)
腹圧性尿失禁	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	2 (0.2)
乳房痛	1 (0.1)
膣分泌物	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	71 (7.3)
胸痛	2 (0.2)
悪寒	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)
疲労	1 (0.1)
異常感	4 (0.4)
熱感	4 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)
注射部位皮膚炎	1 (0.1)
注射部位紅斑	2 (0.2)
注射部位血管外漏出	1 (0.1)
注射部位炎症	1 (0.1)
注射部位疼痛	3 (0.3)
注射部位発疹	2 (0.2)
注射部位反応	4 (0.4)
倦怠感	16 (1.6)
末梢性浮腫	3 (0.3)
疼痛	8 (0.8)
末梢冷感	1 (0.1)

副作用の種類	副作用の発現件数 (%)
発熱	6 (0.6)
圧痛	1 (0.1)
口渇	1 (0.1)
急性期反応	9 (0.9)
注射部位腫脹	4 (0.4)
臨床検査	21 (2.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
血中カルシウム増加	1 (0.1)
血中コレステロール増加	2 (0.2)
血中カリウム増加	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
尿中血陽性	3 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.1)
血小板数減少	2 (0.2)
体重増加	1 (0.1)
白血球数減少	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.1)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール増加	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.3)
処置後不快感	1 (0.1)
処置後合併症	1 (0.1)
歯牙破折	2 (0.2)

MedDRA/J version10.1 を使用して集計

*使用上の注意では、同一被検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、一覧表とは件数が異なる。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 処置

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。

<解説>

本剤の承認用法及び用量は 1mg (1 回/1 カ月) である。

骨粗鬆症患者に対する 1 回投与量としては国内で 2mg まで、海外では 3mg までの静脈内投与の安全性が臨床試験で確認されている。また、海外ではがん患者に対する用法及び用量として 6mg (1 回/3~4 週間) の点滴投与が承認されている^{注)}。

Roche 社安全性データベースに 51 例の過量投与 (主に投与間隔の短縮) の報告があり、そのうち経口剤 150mg/月を服用していた 3 例に重篤な有害事象の発現が認められた。注射剤の過量投与の報告例は 8 例で、3mg を 1 回/3 カ月の用法 (海外での承認用法及び用量) であるのに対し、1 回/1 カ月等の投与間隔を誤ったものであった。

臨床用量を超えて本剤が投与された場合には、ビスホスホネート系薬剤において共通に危惧される低カルシウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症が発現する可能性は否定できない。これらの症状が認められた場合には、その程度に応じて、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こと。

注) 国内で承認された効能又は効果は「骨粗鬆症」、用法及び用量は「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。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。静脈内投与以外の経路から投与すると組織障害を起こすおそれがある。

14.1.2 カルシウム又はマグネシウムを含有する溶液と混合しないこと。カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して錯体を形成することがある。

<解説>

14.1 静脈内注射にのみ使用すること。他の経路から投与すると組織障害を引き起こす可能性がある。

14.2 本剤の有効成分であるイバンドロン酸はカルシウム又はマグネシウムイオンと結合して錯体を形成することがあるので、カルシウム又はマグネシウムを含有する溶液と混合することは避けること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

男性患者に対する使用経験は少ない。[17.1.1 参照]

<解説>

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における本剤 1mg 投与群のうち男性患者は 28 例であり、検討例数が少数であることから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

若齢イヌ（6 カ月間静脈内投与毒性試験及び 1 年間経口投与毒性試験）において、骨端成長帯に骨基質の壊死が認められた^{27,28)}。イヌ 6 カ月間静脈内投与毒性試験ではイバンドロン酸として 0.3mg/kg（月 2 回）の用量まで骨基質の壊死は認められず、当該用量（無毒性量）における曝露量（AUC_{0-24h}）は、ヒトにイバンドロン酸として 1mg（月 1 回）を静脈内投与した際の曝露量の約 5.6 倍に相当した。なお、骨基質の壊死は、骨端線閉鎖した成熟動物には認められなかった。

<解説>

動物実験（イヌ）において、若齢動物で骨端成長帯に骨基質の壊死が認められた。なお、骨端線閉鎖した成熟動物では骨基質の壊死は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁹⁾

試験系	動物種	投与経路	投与量	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響				
一般症状及び行動に対する影響 (Irwin法)	マウス	腹腔内	0、1、3mg/kg ^a 、単回	影響なし
自発運動に対する影響	マウス	腹腔内	0、1、3mg/kg ^a 、単回	1mg/kg では影響なし 3mg/kg で自発運動量が減少
ペンテトラゾール誘発痙攣に対する影響	マウス	腹腔内	0、1、3mg/kg ^a 、単回	影響なし
ウレタン誘発睡眠に対する影響	マウス	腹腔内	0、3、10mg/kg ^a 、単回	影響なし
痛覚に対する影響 (Writhing法)	マウス	皮下	0、0.01、0.1、1mg/kg ^a 、単回	影響なし
自律神経系及び平滑筋に対する影響				
自律神経系及び平滑筋に対する影響	モルモット 摘出回腸、 ウサギ摘出 大動脈	<i>in vitro</i>	0、10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響				
hERG試験	CHO細胞	<i>in vitro</i>	30μmol/L	影響なし
血圧及び心拍数に対する影響	ラット	静脈内 皮下	0.01、0.03、0.1、0.3、1、3mg/kg ^a 、 15分間隔 (静脈内投与) 0、3mg/kg ^a /日、3日間皮下投与	影響なし
呼吸・循環器系に対する影響	ビーグル犬	静脈内	0.1、0.2、0.7mg/kg ^a 、15分間 隔で静脈内投与 (累積投与量 1.0mg/kg)	影響なし
消化器系に及ぼす影響				
胃腸管内輸送に対する影響	マウス	腹腔内	0、1、3mg/kg ^a 、単回	影響なし
胃液分泌に対する影響	ラット	静脈内	0、1mg/kg ^a 、15分間持続	影響なし
水及び電解質代謝に対する影響				
水及び電解質代謝に対する影響	ビーグル犬	静脈内	0、0.1、1mg/kg ^a 、単回	影響なし
その他の機能に対する影響				
体温及び血糖値に対する影響	ウサギ	静脈内	0、1mg/kg ^a 、持続	影響なし
ヒト末梢血単核球のサイトカイン産生に対する影響	ヒト末梢血	<i>in vitro</i>	0.1~10μg/mL ^a	影響なし

a：イバンドロン酸ナトリウム水和物換算での重量表示

CHO：チャイニーズハムスター卵巣

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁰⁾

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)
マウス	静脈内	単回	10、20、40、50、64、80 ^a	LD ₅₀ : 47.8 ^a
ラット	静脈内	単回	10、20、25、28、32、40、64、100 ^a	LD ₅₀ : 30 ^a
イヌ	静脈内	単回	5	概略の致死量 : >5
マウス	経口	単回	100、200、800、1200、1600 ^a	LD ₅₀ : 1494 ^a
ラット	経口	単回	100、200、400、640、1000 ^a	LD ₅₀ : 811 ^a

a : イバンドロン酸ナトリウム水和物換算での重量表示

(2) 反復投与毒性試験³⁰⁾

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
ラット	静脈内・皮下 ^b	4週間、連日	0 (溶媒 ^e)、0.09、0.28、0.9	0.09
ラット	静脈内・皮下 ^c	6カ月間、1回/週 (高用量試験)	0 (溶媒 ^e)、0.3、0.9、1.8、2.7	<0.3
ラット	静脈内	6カ月間、1回/週または2回/月 (低用量試験)	0 (溶媒 ^e)、0.075、0.15(1回/週)、0.3 (2回/月)	0.075
イヌ	静脈内	4週間、連日	0 (溶媒 ^e)、0.09、0.28、0.9	0.09
イヌ	静脈内・皮下 ^d	6カ月間、1回/週 (高用量試験)	0 (溶媒 ^e)、0.3、0.9、2.7	<0.3
イヌ	静脈内	6カ月間、1回/週または2回/月 (低用量試験)	0 (溶媒 ^e)、0.075、0.15(1回/週)、0.3 (2回/月)	0.3
イヌ	経口	1年間、連日	0 (プラセボ)、2、5、10	2

b : 本薬の局所刺激性から 0.28mg/kg/日の 8/20 例及び 0.9mg/kg/日の全例は投与 4 週目から投与経路を皮下投与に変更した。

c : 本薬の局所刺激性から 0.9mg/kg/週の 4/20 例並びに 1.8 及び 2.7mg/kg/週の全例は投与 36 日から 93 日の間に投与経路を皮下投与に変更した。

d : 本薬の局所刺激性から 2.7mg/kg/週の雌 2 例は投与 16 週または投与 18 週目から投与経路を皮下投与に変更した。

e : 生理食塩液

イバンドロン酸ナトリウム水和物の反復投与試験における主な毒性発現臓器は他のビスホスホネート系薬剤と同様、腎臓であった。その他の器官（肝臓、呼吸器及び消化管）における変化は腎毒性が発現する用量よりも高用量で発現し、薬物の刺激性に起因した呼吸器障害及び消化管毒性は経口投与時にも認められた。さらに、本薬の薬理作用に関連した骨組織の変化が全試験で観察され、ラットではその二次的変化（軽度の造血系の変化）がみられた。

ラットでは 4 週間静脈内投与試験の 0.9mg/kg/日で中等度の尿細管腎症が観察され、雄では尿蛋白が高値となった。高用量で実施した 6 カ月間静脈内投与試験では、0.3mg/kg/週以上でクレアチニン、0.9mg/kg/週以上で BUN が増加し、1.8mg/kg/週以上で尿中に血球及び上皮細胞が増加した。また、投与量に依存して種々の尿細管病変（単核細胞浸潤、尿細管上皮過形成/肥大、好塩基性尿細管など）が認められた。

イヌでは 4 週間静脈内投与試験の 0.28mg/kg/日以上で細胞浸潤を伴う軽度から中等度の尿細管腎症が認められ、尿蛋白が高値となり、尿中に腎上皮細胞が増加した。0.9mg/kg/日では BUN、クレアチニンの増加、腎盂で乳頭上皮の過形成、空胞変性がみられた。高用量で実施した 6 カ月間静脈内投与試験では、0.3mg/kg/週以上で投与量に依存して腎臓に病理組織学的変化（尿細管拡張、尿細管上皮過形成/肥大、間質性腎炎、乳頭壊死、腎盂炎及び巣状壊死など）が観察され、2.7mg/kg/週では BUN、クレアチニンなどが増加した。イヌを用いた 1 年間経口投与試験では、5mg/kg/日以上で尿細管上皮の過形成、好塩基性尿細管、10mg/kg/日で尿細管拡張などが認められた。また、主に切迫殺例で BUN 及びクレアチニンが増加した。

肝毒性はイヌにおいてのみ認められた。4 週間静脈内投与試験では、0.9mg/kg/日の雌 2 例の肝臓に脂肪変性が観察された。そのうち 1 例に肝小葉中心性壊死が、さらに、雄 1 例に巣状肝細胞壊死が認められ、AST 及び ALT がごく軽度増加した。高用量で実施した 6 カ月間静脈内投与試験の 2.7mg/kg/週の死亡/切迫殺例では、肝実質変性を示唆する肝細胞脂肪滴が、1 年間経口投与試験の 10mg/kg/日の死亡/切迫殺例では、肝細胞空胞化及び肝小葉中心性の単細胞壊死などが認められた。

イヌにおける 1 年間経口投与試験では、これらの腎毒性及び肝毒性に加え、10mg/kg/日で気管

支肺炎、気管支肺胞上皮の過形成などの呼吸器障害、食道炎及び食道の糜爛などの消化管毒性が認められた。

ラット及びイヌで、本薬の薬理作用に起因した変化（軟骨内骨化領域の拡張、骨梁形成など）が各試験の全投薬群で認められ、しばしば、血清カルシウム及び無機リンの減少を伴った。イヌ 6 カ月間静脈内投与試験（高用量試験）及びイヌ 1 年間経口投与試験では、若齢イヌでのみ骨端成長帯に骨基質の壊死が認められた。骨端線閉鎖した動物では骨基質の壊死は認められなかった。また、ラットでは、骨組織に対する影響の二次的変化である造血系の変化（ごく軽度から軽度の貧血、脾臓及び肝臓における髄外造血の増加など）が、6 カ月間静脈内投与試験（高用量試験及び低用量試験）の全投薬群で観察された。

(3) 遺伝毒性試験³⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路、期間 または試験方法	投与量 (mg/kg) または 処理濃度	試験結果 (mg/kg)
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 大腸菌	プレート法及びプレインキュベーション法 代謝活性化(+) 代謝活性化(-)	無処置群、0 (蒸留水)、10 ¹⁾ 、50、100、500、1000、5000 ^a µg/プレート	陰性
遺伝子突然変異試験	V79 細胞 (チャイニーズハムスター線維芽細胞)	代謝活性化(-) 代謝活性化(+)	0 (培養液)、39.1~1000 ^a µg/mL 0 (培養液)、78.1~1250 ^a µg/mL	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	代謝活性化(+) 代謝活性化(-)	0 (培養液)、30~300 ^a µg/mL	陰性
小核試験	マウス	静脈内、単回	0 (溶媒 ^e)、9.4、18.7、37.4	陰性

1) : ネズミチフス菌 TA98 のみ

a : イバンドロン酸ナトリウム水和物での重量表示

e : 生理食塩液

(4) がん原性試験³⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路、期間 または試験方法	投与量 (mg/kg) または 処理濃度	試験結果 (mg/kg)
がん原性	マウス	経口(強制)、18カ月間、連日	0 (溶媒 ^f)、5、20、40	陰性
	マウス	経口(飲水)、90週間、連日	0 (溶媒 ^g)、5、20、80	陰性
	ラット	経口(強制)、104週間、連日	0 (溶媒 ^h)、2.67、6.22、13.33	陰性

f : 0.5%タイロース溶液、g : 水、h : 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液

(5) 生殖発生毒性試験³⁰⁾

試験項目	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
妊娠前及び妊娠初期	ラット	静脈内	連日 雄：交配前28日、交配期間中及び剖検前日まで 雌：交配前14日～妊娠7日	雄：0 (溶媒 ^e)、0.1、0.3、1.0 雌：0 (溶媒 ^e)、0.1、0.4、1.2	親動物の一般毒性： 雄0.1、雌0.4 生殖能：雄0.1、雌0.4 F1 ¹⁾ 胚・胎児：0.4
胎児器官形成期 (帝王切開試験)	ラット	静脈内	連日 妊娠6～15日	0 (溶媒 ^e)、0.1、0.4、1.5	母動物：0.4 F1胚・胎児：0.4
胎児器官形成期 (自然分娩試験)	ラット	静脈内	連日 妊娠6～15日(妊娠)	0 (溶媒 ^e)、0.1、0.3、1.0	母動物：0.3 F1出生児：<0.1

試験項目	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
			18日～分娩日まで カルシウム 32.0mg/kg を1日 2回皮下投与)		F2 ²⁾ 出生児：1.0
胎児器官形成期	ウサギ	静脈内	連日 妊娠 6～18 日	0 (溶媒 ^{e)} 、0.03、 0.07、0.2	母動物：0.03 F1胎・胎児：0.07
周産期及び授乳期	ラット	静脈内	連日 妊娠17日～授乳20 日	0 (溶媒 ^{e)} 、0.05、 0.15、0.5	母動物：<0.05 F1出生児：0.05 F2出生児：0.15

1)：第一世代、2)：第二世代

e：生理食塩液

ラット妊娠前及び妊娠初期静脈内投与試験において、雄 0.3mg/kg/日以上で精子濃度の減少、1.0mg/kg/日で異常形態精子の増加が認められ、雌 1.2mg/kg/日で黄体数の減少、着床前胚損失率の増加、着床率の減少がみられた。また、雄 1.0及び雌 1.2mg/kg/日では交尾にいたるまでの日数の増加、受胎率の低下などが認められた。

ラット胎児器官形成期静脈内投与試験において、薬物に起因する催奇形性はみられなかった。母動物では 0.4mg/kg/日以上（帝王切開試験）で一般症状の変化が、また、1.0mg/kg/日（自然分娩試験：妊娠末期にカルシウム補給）で分娩障害が認められた。母動物の分娩障害は妊娠末期のカルシウム補給により軽減された。帝王切開試験の 1.5mg/kg/日群では F1 胎児体重が軽度減少した。また、自然分娩試験の 0.1mg/kg/日以上で F1 出生児の体重増加抑制が認められ、1.0mg/kg/日で離乳後の剖検時に腎盂及び尿管拡張（機能障害を伴わない内臓変異）が増加した。ウサギ胎児器官形成期静脈内投与試験では、0.07mg/kg/日以上の母動物で胎児及び胎盤重量を除く体重の増加抑制が認められ、0.2mg/kg/日の 2 例が流産した。同群では子宮内検査で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められ、胎児体重が減少したが、薬物に起因する催奇形性はみられなかった。

ラット周産期及び授乳期静脈内投与試験では、0.05mg/kg/日以上の母動物で分娩障害及び周産期死亡が認められ、これに関連して F1 出生児の生存率が低下した。離乳後、0.15mg/kg/日以上の F1 出生児で切歯の異常（損失あるいは位置異常）が顕著となった。

(6) 局所刺激性試験³⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路、期間 または試験方法	投与量 (mg/kg) または 処理濃度	試験結果 (mg/kg)
局所刺激性	ウサギ	静脈内、単回 (pH 6製剤処方)	1mg/mL	刺激性なし
	ウサギ	血管周囲、単回 (pH 4製剤処方)	1mg/mL	刺激性あり
	ウサギ	皮下、単回 (pH 4製剤処方)	1mg/mL	刺激性あり
皮膚刺激性 (パッチテスト)	ウサギ	閉塞貼付	500 ^a mg/6 cm ²	皮膚刺激性あり

a：イバンドロン酸ナトリウム水和物での重量表示

(7) その他の特殊毒性³⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路、期間 または試験方法	投与量 (mg/kg) または 処理濃度	試験結果 (mg/kg)
抗原性	モルモット	感作：皮下投与 惹起：静脈内投与/心臓内投与	感作：0.1、0.5 ^a 惹起：0.1、0.5 ^a	ASA ¹⁾ 、PCA ²⁾ 、 PHA ³⁾ 試験で明らか な抗原性なし
溶血性	ヒト血液	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3 ^a %	0.3%以下では溶血 性なし
腎毒性	ラット	静脈内投与(ボラス、2.5分、 15分及び60分間持続投与)、単 回	0 (溶媒 ^{e)} 、1、3、 10、20	腎毒性発現の閾値は 1 mg/kg

試験項目	動物種	投与経路、期間 または試験方法	投与量 (mg/kg) または 処理濃度	試験結果 (mg/kg)
	ラット	静脈内投与(ボラス、15分及び1時間持続投与)、2週間、連日	0 (溶媒 ⁱ)、1、3	腎毒性の重篤度は投与速度に依存
	ラット	静脈内(ボラス、15分及び30分持続投与)、6カ月間、1回/3週間	0 (溶媒 ^e)、1	腎毒性の重篤度は投与速度に依存せず
	片側性腎摘出ラット	静脈内(ボラス、15分間持続投与)、単回	1	腎障害は片側性腎摘出群と偽手術群で同様
皮膚感作性 (Maximization test)	モルモット	感作：皮内/貼付 惹起：貼付	感作: 0.3、2.5 ^a % 惹起: 0.25 ^a %	皮膚感作性なし

1)：能動性全身アナフィラキシー、2)：受身性皮膚アナフィラキシー、3)：受身赤血球凝集反応

a：イバンドロン酸ナトリウム水和物での重量表示

e：生理食塩液、i：酢酸緩衝液

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ボンビバ静注 1mg シリンジ 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イバンドロン酸ナトリウム水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

苛酷試験（光）においてわずかに類縁物質の増加が認められたため、外箱開封後は光を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1996年6月25日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボンビバ静注 1mg シリンジ	2013年6月28日	22500AMX01004	2013年8月27日	2013年8月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2013年6月28日～2021年6月27日（8年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボンビバ静注 1mg シリンジ	3999438G1027	3999438G1027	122552501	622255201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 健康成人男性での単回投与試験 (2013年6月28日承認, CTD2.7.6.1.1)
- 2) 社内資料: 健康成人男性での反復投与試験
- 3) 閉経後骨減少女性での反復投与試験 (2013年6月28日承認, CTD2.7.6.1.3)
- 4) 社内資料: 閉経後骨粗鬆症女性での用量反応試験
- 5) 無作為化二重盲検群間比較試験 (第II/III相試験) (2013年6月28日承認, CTD2.7.6.1.5)
- 6) Nancollas GH, et al. Bone. 2006;38:617-27. (PMID : 16046206)
- 7) 薬物動態試験<骨中濃度 (反復投与)> (2013年6月28日承認, CTD2.6.4.4.3)
- 8) Dunford JE, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296:235-42. (PMID : 11160603)
- 9) Roelofs AJ, et al. Curr Pharm Des. 2010;16:2950-60. (PMID : 20722616)
- 10) 薬理試験<骨吸収抑制作用 (*in vitro*)> (2013年6月28日承認, CTD2.6.2.2.1.1)
- 11) Bauss F, et al. J Rheumatol. 2002;29:2200-8. (PMID : 12375334)
- 12) Smith SY, et al. Bone. 2003;32:45-55. (PMID : 12584035)
- 13) Müller R, et al. J Bone Miner Res. 2004;19:1787-96. (PMID : 15476578)
- 14) Mühlbauer RC, et al. J Bone Miner Res. 1991;6:1003-11. (PMID : 1838661)
- 15) Monier-Faugere MC, et al. J Bone Miner Res. 1993;8:1345-55. (PMID : 8266826)
- 16) Bauss F, et al. J Pharmacol Toxicol Methods. 2004;50:25-34. (PMID : 15233964)
- 17) 社内資料: 臨床薬理試験 (母集団薬物動態解析)
- 18) 社内資料: 薬物動態試験 (胎児移行性)
- 19) 社内資料: 薬物動態試験 (乳汁中排泄)
- 20) 社内資料: 薬物動態試験 (組織中濃度)
- 21) 薬物動態試験<血清蛋白結合性 (*in vitro*)> (2013年6月28日承認, CTD2.6.4.4.5)
- 22) 薬物動態試験<代謝プロファイル (*in vitro*)> (2013年6月28日承認, CTD2.6.4.5.1)
- 23) 薬物動態試験<酵素阻害 (*in vitro*)> (2013年6月28日承認, CTD2.6.4.5.3)
- 24) 社内資料: 薬物動態試験 (尿・糞中排泄)
- 25) Bergner R, et al. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1281-5. (PMID : 12105253)
- 26) 臨床薬理試験 (腎障害時の薬物動態) (2013年6月28日承認, CTD2.7.6.2.3)
- 27) 毒性試験<イヌ 6 カ月間静脈内投与試験 (高用量試験)> (2013年6月28日承認, CTD2.6.6.3.5)
- 28) 毒性試験<イヌ 1 年間経口投与試験> (2013年6月28日承認, CTD2.6.6.3.7)
- 29) 社内資料: 安全性薬理試験
- 30) 社内資料: 毒性試験

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

骨粗鬆症

6. 用法及び用量

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。

米国及び EU における承認情報

国名 販売名	剤形・含量	効能又は効果	用法及び用量	承認年月日
米国 BONIVA (2016年12月時点)	錠剤・150mg	閉経後骨粗鬆症の 治療	月 1 回 150mg を経 口投与	2005 年 3 月 24 日
		閉経後骨粗鬆症の 予防	月 1 回 150mg を経 口投与	2008 年 11 月 28 日
	注射剤（シリンジ）・ 3mg/3mL	閉経後骨粗鬆症の 治療	3 カ月に 1 回 3mg を静脈内投与	2006 年 1 月 6 日
EU (中央審査方式) BONVIVA (2021年3月時点)	錠剤・150mg	閉経後骨粗鬆症の 治療	月 1 回 150mg を経 口投与	2005 年 9 月 15 日
	注射剤（シリンジ）・ 3mg/3mL	閉経後骨粗鬆症の 治療	3 カ月に 1 回 3mg を静脈内投与	2006 年 3 月 29 日

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（アメリカ添付文書）とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出される。全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。

<FDA（アメリカ添付文書：2016年12月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

BONIVA is not indicated for use in women of reproductive potential. There are no data with BONIVA use in pregnant women to inform any drug-associated risks.

In reproductive toxicity studies in the rat, BONIVA caused obstruction of labor, with maternal periparturient mortality, pup loss and reduced pup weight at greater than or equal to 2 times human exposure at the recommended human intravenous dose of 3 mg. Abnormal pup odontogeny was observed at greater than or equal to 18 times human exposure. In rats dosed during pregnancy, kidney developmental toxicity occurred in offspring at greater than or equal to 47 times human exposure. Also, fetal weight and pup growth were reduced at greater than or equal to 5 times human exposure. In reproductive studies in the rabbit, BONIVA caused maternal mortality, reduced maternal body weight gain, decreased litter size due to increased resorption rate, and decreased fetal weight at 19 times the recommended human dose (*see Data*).

Data

Animal Data

In pregnant rats given intravenous doses producing greater than or equal to 2 times human exposure from Day 17 post-coitum until Day 20 post-partum, ibandronate treatment resulted in dystocia, maternal mortality, and early postnatal pup loss in all dose groups. Reduced body weight at birth was observed at greater than or equal to 4 times the human exposure. Pups exhibited abnormal odontogeny that decreased food consumption and body weight gain at greater than or equal to 18 times human exposure. Periparturient mortality has also been observed with other bisphosphonates and appears to be a class effect related to inhibition of skeletal calcium mobilization resulting in hypocalcemia and dystocia.

Exposure of pregnant rats during the period of organogenesis resulted in an increased fetal incidence of RPU (renal pelvis ureter) syndrome at an intravenous dose producing greater than or equal to 47 times human exposure. In this spontaneous delivery study, dystocia was counteracted by perinatal calcium supplementation. In rat studies with intravenous dosing during gestation, fetal weight and pup growth were reduced at doses producing greater than or equal to 5 times human exposure.

In pregnant rabbits given intravenous doses during the period of organogenesis, maternal mortality, reduced maternal body weight gain, decreased litter size due to increased resorption rate, and decreased fetal weight were observed at 19 times the recommended human intravenous dose.

Exposure multiples for the rat studies were calculated using human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months and were based on cumulative area under the curve (AUC) comparison. Exposure multiples for the rabbit study were calculated for the recommended human intravenous dose of 3 mg every 3 months and were based on cumulative dose/[body surface area] comparison. Doses in pregnant animals were 0.05, 0.1, 0.15, 0.3, 0.5 or 1 mg/kg/day in rats, and 0.03, 0.07, or 0.2 mg/kg/day in rabbits.

8.2 Lactation

Risk Summary

BONIVA is not indicated for use in women of reproductive potential. There is no information on the presence of ibandronate in human milk, the effects of ibandronate on the breastfed infant, or the effects of ibandronate on milk production. Ibandronate is present in rat milk (*see Data*). The clinical relevance of this data is unclear.

Data

Animal Data

In lactating rats treated with intravenous doses of 0.08 mg/kg, ibandronate was present in breast milk at concentrations of 8.1 to 0.4 ng/mL from 2 to 24 hours after dose administration. Concentrations in milk averaged 1.5 times plasma concentrations.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国の添付文書及び EU の SPC における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
アメリカ添付文書 (2016年12月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of BONIVA in pediatric patients have not been established.
EU の SPC (2021年3月)	4.2 Posology and method of administration <i>Special populations</i> <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Bonviva in children below 18 years, and Bonviva was not studied in this population. (see section 5.1 and 5.2). 5.1 Pharmacodynamic properties <i>Paediatric population</i> (see section 4.2 and section 5.2). Bonviva was not studied in the paediatric population, therefore no efficacy or

	<p>safety data are available for this patient population.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties <i>Paediatric population (see section 4.2 and section 5.1)</i> There are no data on the use of Bonviva in these age groups.</p>
--	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材（注射剤）〉

・「歯科・口腔外科を受診する場合はこのカードをご提示ください」

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/bon/iv/handbook/>

