

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF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錠

ボンビバ[®]錠100mg

Bonviva[®] Tablets 100mg

剤形	フィルムコーティング錠
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錠中にイバンドロン酸ナトリウム水和物112.5mg（イバンドロン酸として100mg）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）、ibandronic acid（INN）
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：2016年 1月22日 薬価基準収載年月日：2016年 4月20日 販売開始年月日：2016年 4月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
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、「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「X II. 参考資料」、「X III. 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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
 - (1) 承認条件 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目 3

1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名（命名法） 3
 - (2) 洋名（命名法） 3
 - (3) ステム（stem） 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目 4

1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

IV. 製剤に関する項目 5

1. 剤形 5
 - (1) 剤形の区別 5
 - (2) 製剤の外観及び性状 5
 - (3) 識別コード 5
 - (4) 製剤の物性 5
 - (5) その他 5
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 5
 - (2) 電解質等の濃度 5
 - (3) 熱量 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5

5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 6
9. 溶出性 6
10. 容器・包装 6
 - (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 6
 - (2) 包装 6
 - (3) 予備容量 6
 - (4) 容器の材質 6
11. 別途提供される資材類 6
12. その他 6

V. 治療に関する項目 7

1. 効能又は効果 7
2. 効能又は効果に関連する注意 7
3. 用法及び用量 8
 - (1) 用法及び用量の解説 8
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 8
4. 用法及び用量に関連する注意 8
5. 臨床成績 9
 - (1) 臨床データパッケージ 9
 - (2) 臨床薬理試験 10
 - (3) 用量反応探索試験 11
 - (4) 検証的試験 12
 - (5) 患者・病態別試験 13
 - (6) 治療的使用 13
 - (7) その他 15

VI. 薬効薬理に関する項目 16

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 16
2. 薬理作用 16
 - (1) 作用部位・作用機序 16
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 17
 - (3) 作用発現時間・持続時間 18

VII. 薬物動態に関する項目 19

1. 血中濃度の推移 19
 - (1) 治療上有効な血中濃度 19
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 19
 - (3) 中毒域 21
 - (4) 食事・併用薬の影響 21
2. 薬物速度論的パラメータ 22
 - (1) 解析方法 22
 - (2) 吸収速度定数 22
 - (3) 消失速度定数 22
 - (4) クリアランス 22
 - (5) 分布容積 22
 - (6) その他 22

目 次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
(1) 解析方法	22
(2) パラメータ変動要因	22
4. 吸収	22
5. 分布	22
(1) 血液－脳関門通過性	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
(6) 血漿蛋白結合率	24
6. 代謝	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	24
7. 排泄	24
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	25
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	25

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

.....	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28
(2) 腎機能障害患者	28
(3) 肝機能障害患者	28
(4) 生殖能を有する者	29
(5) 妊婦	29
(6) 授乳婦	29
(7) 小児等	29
(8) 高齢者	29
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副作用	30
(1) 重大な副作用と初期症状	30
(2) その他の副作用	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33

10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34
(1) 臨床使用に基づく情報	34
(2) 非臨床試験に基づく情報	34

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験	35
(2) 安全性薬理試験	35
(3) その他の薬理試験	35
2. 毒性試験	36
(1) 単回投与毒性試験	36
(2) 反復投与毒性試験	36
(3) 遺伝毒性試験	37
(4) がん原性試験	37
(5) 生殖発生毒性試験	37
(6) 局所刺激性試験	38
(7) その他の特殊毒性	38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 包装状態での貯法	39
4. 取扱い上の注意	39
5. 患者向け資材	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
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	39
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	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40

X I. 文献

1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42

目 次

XⅢ. 備考.....45

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 45
 - (1) 粉碎..... 45
 - (2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブの通過性 45
2. その他の関連資料..... 45

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。

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ビスホスホネート系薬剤であり、骨吸収抑制作用を示すことが認められている¹⁾。

間欠注射剤と間欠経口剤の2つの剤形開発が進められ、海外では、閉経後骨粗鬆症の治療薬として、経口投与製剤及び静脈内投与製剤がすでに承認されており（米国：月1回投与の経口剤2005年3月、3カ月に1回投与の注射剤2006年1月）、患者の状況に応じて使い分けされている。

国内では注射剤の開発が先行しており、骨粗鬆症を効能又は効果とする月1回静脈内投与製剤（イバンドロン酸として1mg含有）が2013年6月に製造販売承認を取得し、医療現場で使用されている（販売名：ボンビバ静注1mgシリンジ）。さらに、月1回経口投与製剤が加わることで、同一の有効成分と投与頻度で投与経路の異なる薬剤が使用可能となり、患者の状況に応じて適切な投与経路を選択できる。ボンビバ錠100mgは、原発性骨粗鬆症患者を対象とする国内臨床試験において有効性及び安全性が評価され、2016年1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。

2023年4月に、本邦における製造販売承認が中外製薬株式会社より大正製薬株式会社に承継された。

2023年9月に、骨粗鬆症の効能又は効果につき、「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」との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 月1回投与の経口ビスホスホネート製剤である。

（「V.3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(2) ボンビバ錠とボンビバ静注の2剤形により患者さんのライフスタイルに合わせた骨粗鬆症治療が可能である。

（「I.1. 開発の経緯」の項参照）

(3) 骨粗鬆症患者の腰椎骨密度変化率において、ボンビバ錠のボンビバ静注に対する非劣性が検証された。

（「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(4) 重大な副作用として、上部消化管障害（食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、食道炎、食道びらん等）、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、下痢、頭痛、血中フィブリノゲン増加、背部痛、関節痛、倦怠感、インフルエンザ様症状^{注)}が報告されている。

電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

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」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤の識別性を高める目的で、両面に「ボンビバ100mg」と印字している。

I. 概要に関する項目

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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

本剤の製造販売承認取得時に以下の承認条件が付与されたが、再審査結果に基づき、2023年9月に承認条件が解除された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボンビバ錠100mg

(2) 洋名

Bonviva Tablets 100mg

(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）

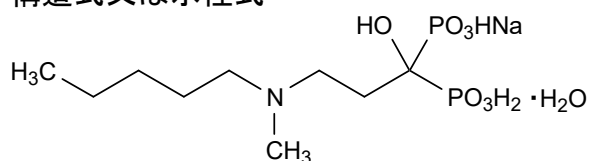
Ibandronate Sodium Hydrate（JAN）

ibandronic acid（INN）

(3) ステム（stem）

カルシウム代謝調節剤：-dronic acid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₂₂NNaO₇P₂·H₂O

分子量：359.23

5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium [1-hydroxy-3-(methylpentylamino)propane-1,1-diyl]diphosphonate monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：Ro200-5450

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

$pK_{a1}=2.02$ 、 $pK_{a2}=6.30$ 、 $pK_{a3}=10.54$

(6) 分配係数

pH4.5～pH9.0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カ月	ポリエチレンバッグ（二重） ＋ファイバードラム	規格内
加速試験		40°C/75%RH	6カ月	ポリエチレンバッグ（二重） ＋ファイバードラム	規格内
苛酷試験	温度	40°C、55°C、70°C	12週間	ガラスバイアル（密封）	規格内
	湿度	40°C/80%RH、 70°C/80%RH	12週間	ガラスバイアル（開放）	規格内
	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	規格内

測定項目：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

白色のフィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ボンビバ錠100mg	
外形	平面	側面
		
長径	約12.2mm	
短径	約6.2mm	
厚さ	約4.5mm	
質量	312mg	

(3) 識別コード

ボンビバ100mg（表示部位：錠剤）

(4) 製剤の物性

製剤均一性：質量偏差試験を行うとき、適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ボンビバ錠 100mg
成分 (1錠中)	有効成分 ・含有量	イバンドロン酸ナトリウム水和物 112.5mg (イバンドロン酸として 100mg)
	添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン

(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

IV. 製剤に関する項目

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°C/60%RH	24カ月	PTP包装品	規格内
加速試験		40°C/75%RH	6カ月	PTP包装品	規格内
苛酷試験	温度	60°C/25%RH以下	2週間	無包装	規格内
		60°C/75%RH	2週間	無包装	規格内
	光	総照度：120万lx・hr 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ²		無包装	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法等

「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）に基づき、上記試験（長期保存試験、加速試験）結果から3年の有効期間とした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50回転／分

試験液 水500mL

結果：30分間のQ値は75%であった。

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

3錠（患者さん用パッケージ付PTP 1錠×3）

ボンビバ錠100mgのみ方とご注意（3枚）を同封

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）、アルミニウム

台紙：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

4. 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 ^(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/cm²)^(注1)

女性

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 カットオフ値 ^(注2)
腰椎 (L1-L4)	QDR*	0.989±0.112	0.791	0.709
	DPX*	1.152±0.139	0.922	0.805
	DCS-900*	1.020±0.116	0.816	0.730
腰椎 (L2-L4)	QDR	1.011±0.119	0.809	0.708
	DPX	1.192±0.146	0.954	0.834
	DCS-900*	1.066±0.126	0.853	0.751
	XR	1.040±0.136	0.832	0.728
大腿骨頸部	1X	1.084±0.129	0.867	0.758
	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

V. 治療に関する項目

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 カットオフ値 ^(注2)
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 カットオフ値 ^(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カットオフ値（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

6. 用法及び用量

通常、成人にはイバンドロン酸として100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

7.1 本剤は水で服用すること。水以外の飲料（カルシウム、マグネシウム等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物又は他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ、服用後少なくとも60分は水以外の飲食を避ける。[10.2参照]

7.2 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。[8.1参照]

- ・口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤をかんだり、口中で溶かしたりしないこと。
- ・上体を起こした状態で十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後60分は横にならないこと。
- ・就寝時又は起床前に服用しないこと。

7.3 本剤は月1回服用する薬剤である。本剤の服用を忘れた場合は気づいた日の翌日に1錠服用し、以後、その服用を基点とし、1カ月間隔で服用すること。

（解説）

7.1 健康成人男性にイバンドロン酸として50mgを1週間隔で投与後3時間絶食、投与後2時間絶食、投与後1時間絶食、食直後投与及び食後2時間後投与の条件でそれぞれ経口投与したときのAUC_{inf}及びC_{max}は、投与後絶食時間が1～3時間の間ではほぼ同様であった。一方、食前投与と比較して食後投与で低下が認められた。

V. 治療に関する項目

また、本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、多価陽イオンを含む飲料（カルシウム、マグネシウム等の含量の特に高いミネラルウォーターや牛乳等）、食物及び他の薬剤を経口摂取すると本剤の吸収が妨げられることがある。

以上より、本剤は起床してから最初の飲食前に服用し、服用後少なくとも60分は水以外の飲食を避けるよう患者を指導すること。

7.2 経口ビスホスホネート系薬剤では、食道通過の遅延などによる食道炎や食道潰瘍及び胃潰瘍などの上部消化管障害が報告されている。副作用の発現を回避するためには速やかに胃内へ到達させることが重要であることから、服用時に本剤をかんだり口中で溶かしたりしないこと、服用後少なくとも60分は横にならないこと（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）、就寝時又は起床前に服用しないこと、について患者を指導すること。

7.3 投与間隔について

本剤は本薬注射剤と同様、1カ月に1回投与製剤として開発され、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。

本剤の服用を忘れた場合は、気づいた日の翌日に1錠服用し、以後、その服用を基点として、1カ月間隔で服用するよう、患者を指導すること。

※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。」である。

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	総登録数/ 登録目標数
国内	I	JP16980 評価資料	単施設漸増 群間比較二 重盲検	閉経後健康成人 女性	安全性、 薬物動態	プラセボ、20、50、 100、150	単回/経口	40 /40
国内	I	MF9853 参考資料	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（本薬注 射剤）	26週間 13週間隔で2回 /ボーラス	50 /50
国内	II	JP18499 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、安全 性、用量反応 性、薬物動態	プラセボ、20、50、 100、150	4カ月 1カ月に1回経口	137 /125
国内	III	JA28382 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、 安全性	100（本剤）、1（本 薬注射剤）	12カ月 1カ月に1回経口 又は1カ月に1回 ボーラス	422 /396
国内	II / III	JA19761 参考資料	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	0.5、1（本薬注射 剤）、 RIS 2.5	3年 0.5、1mg：1カ月に1回ボーラス RIS：連日経口	1265 /1182
海外	I	MF7122 参考資料	単施設無作 為化非盲検	健康成人男性	食事の影響	50	単回/経口 食事時期5条件 でのクロスオー バー法	20 /20
海外	I	SB743830 /003 参考資料	多施設共同 無作為化非 盲検	閉経後健康成人 女性	生物学的同 等性	100	100mg錠1錠と 50mg錠2錠の 経口4期クロス オーバー法	76 /60以上

V. 治療に関する項目

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	総登録数／登録目標数
海外	I	MF7148 参考資料	多施設共同 非盲検	腎障害患者 CL _{cr} ①<30mL/min ②40～ 70mL/min ③>90mL/min	腎機能の薬物 動態に及ぼす 影響	0.5 (本薬注射剤)、 10 (本剤)	①③は0.5mg単 回ボーラス +10mgを3週間 連日経口 ②は0.5mg単回 ボーラスのみ	34 /40
海外	I	MF7187 参考資料	単施設無作 為化単盲検	閉経後健康成人 女性及び健康成人男性	薬物相互作用： 胃内pH上昇の影響	10	単回：単剤と併 用のクロス オーバー法	20 /22
海外	I / II	BP16331 (MOPS) 参考資料	多施設共同 無作為化二 重盲検	閉経後健康成人 女性、閉経後骨減 少女性及び閉経 後骨粗鬆症患者	安全性、 薬物動態、 薬力学的反応	プラセボ、 50、 50→100*、 100、 150	3カ月 1カ月に1回経口	144 /144
海外	III	BM16549 (MOBILE) 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	2.5、 50/50**、 100、 150	2年 2.5mg：連日経口 50/50、100、 150mg：1カ月に 1回経口	1609 /1592
海外	III b	MA17903 参考資料	多施設共同 (BM16549 の継続試験)	閉経後骨粗鬆症 患者	長期投与の 有効性、 安全性	100、150	3年 (5年、含 BM16549) 1カ月に1回経口	総登録数 719 (BM16549からの継続)

*：1回目は50mg、2・3回目は100mgを投与 **：1回50mgを連続した2日間で計100mgを投与

RIS：リセドロン酸ナトリウム水和物

※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。」である。

※2 本薬注射剤の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) 閉経後健康成人女性を対象とした単回投与試験 (JP16980) ²⁾

閉経後健康成人女性を対象とし、プラセボを対照に、本剤20、50、100、及び150mgを単回経口投与した。有害事象は、各投与群それぞれ8例のうち、プラセボ群で2例2件、本剤20、50、100及び150mg群でそれぞれ4例5件、3例4件、7例13件及び8例36件発現し、100mg群の1例2件（転倒による靭帯捻挫及び挫傷）以外は因果関係が否定されなかった。有害事象発現数は用量に依存して増加したが、すべて軽度又は中等度で、重篤な有害事象は認められず、本剤150mgまでは忍容性があると考えられた。

※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。」である。

2) 原発性骨粗鬆症患者を対象とした反復投与試験 (JP18499) ³⁾

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験³⁾

試験名	原発性骨粗鬆症に対する前期第Ⅱ相臨床試験 (JP18499)
試験目的	本剤を間欠経口投与 (1カ月間隔) した際の用量反応性を、安全性及び有効性、並びに薬物動態を指標として探索的に二重盲検法にて検討した。
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20mg群: 20mgを1カ月に1回、計4回経口投与 (27/27) ボンビバ50mg群: 50mgを1カ月に1回、計4回経口投与 (25/27) ボンビバ100mg群: 100mgを1カ月に1回、計4回経口投与 (25/26) ボンビバ150mg群: 150mgを1カ月に1回、計4回経口投与 (24/26) プラセボ群: プラセボを1カ月に1回、計4回経口投与 (26/28)
薬剤投与期間	4カ月間
併用薬	カルシウム: 305mg/日、ビタミンD ₃ : 200 IU/日
主要評価項目 (有効性)	骨代謝マーカー (尿中Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド; 尿中補正CTX) のベースラインからの変化
副次的評価項目 (有効性)	・4カ月目の腰椎 (L2-L4) 骨密度 (BMD) のベースラインからの変化 ・4カ月目の骨代謝マーカー (血清中CTX、尿中Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド (尿中補正NTX)) のベースラインからの変化
有効性	骨吸収マーカーである尿中補正CTXは、ボンビバ群において8日目に用量依存的に低下した後、1カ月目には8日目に比べて上昇し、ベースラインに復する傾向が認められたが、治療期間を通じて用量に依存した低下が継続した。4カ月目における尿中補正CTXのベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群では-22.34%、ボンビバ20mg群では-25.38%、50mg群では-41.44%、100mg群では-67.81%、150mg群では-78.25%であった。 4カ月目の腰椎 (L2-L4) 骨密度のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群では0.71%、ボンビバ20mg群では1.39%、50mg群では3.10%、100mg群では4.00%、150mg群では3.18%であり、100mg群まで用量依存的な増加がみられた。 4カ月目の血清中CTXについて、共分散分析によりベースラインで調整した最小二乗平均値はボンビバ150mg群まで用量依存的な低下が認められた。一方、4カ月目の尿中NTX、骨型-アルカリホスファターゼ (ALP)、及びオステオカルシンについて、共分散分析によりベースラインで調整した最小二乗平均値はボンビバ100mg群まで用量依存的に低下したが、100mg群と150mg群の間に大きな違いは認められなかった。
安全性	因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群28.6% (8/28例、11件)、ボンビバ20mg群22.2% (6/27例、8件)、ボンビバ50mg群22.2% (6/27例、12件)、ボンビバ100mg群34.6% (9/26例、19件)、ボンビバ150mg群69.2% (18/26例、43件) であり、プラセボ群と比較して150mg群が高かったが、他の投与群では同程度であった。いずれかの投与群で発現率が10%以上 (3例以上) であった因果関係が否定できない有害事象は、下痢 (プラセボ群、ボンビバ20mg群、50mg群、100mg群、150mg群で、それぞれ7.1%、7.4%、7.4%、11.5%、26.9%: 以降、同順)、頭痛 (0.0%、3.7%、3.7%、0.0%、19.2%)、血中フィブリノゲン増加 (0.0%、0.0%、3.7%、11.5%、11.5%)、倦怠感 (0.0%、0.0%、0.0%、3.8%、11.5%)、嘔吐 (0.0%、0.0%、3.7%、0.0%、11.5%)、発熱 (0.0%、0.0%、3.7%、0.0%、11.5%) であった。
薬物動態	本剤を1カ月間隔で反復経口投与しても薬物動態パラメータ (AUC _{inf} 及びC _{max}) に大きな変化はなく、血清中未変化体濃度に蓄積は認められなかった。また、薬物動態パラメータ (AUC _{inf} 、AUC _{last} 及びC _{max}) はボンビバ20mg群から100mg群までは用量比例的に増加し、これに伴って有効性パラメータの増加が認められた。一方、ボンビバ150mg群では薬物動態パラメータは用量の増加以上に増加したものの、それに応じた有効性パラメータの増加は認められず、100mg群と150mg群とで差は認められなかった。薬物動態パラメータと安全性パラメータの間に明確な関係は認められなかった。
結論	本剤の効果は用量に依存して増大し、投与期間が4カ月間であった本試験では20mgの用量では効果不十分であり、100mgで最大に達すると推測された。また、因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群と比較してボンビバ150mg群が多かったことから、安全性の面からは100mgまでの用量が望ましいと考えられた。

※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量 (約180mL) 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。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁴⁾

試験名	原発性骨粗鬆症に対する第Ⅲ相臨床試験（JA28382）
試験目的	本剤を間欠経口投与（100mg、月1回）した際の有効性及び安全性について、本薬注射剤の間欠静脈内投与（1mg、月1回）を対照として二重盲検並行群間比較試験により検討した。12カ月目の腰椎（L2-L4）BMDの変化率を有効性の主要評価項目として、経口剤の注射剤に対する非劣性を検証した。
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） ボンビバ経口群：100mgを1カ月に1回経口投与（183／205） ボンビバ静注群：1mgを1カ月に1回静脈内投与（189／203）
薬剤投与期間	12カ月
併用薬	カルシウム：610mg/日、ビタミンD ₃ ：400 IU/日
主要評価項目（有効性）	12カ月目の腰椎（L2-L4）BMDのベースラインからの変化率
副次的評価項目（有効性）	・12カ月目の大腿骨（近位部、頸部、転子部）BMDのベースラインからの変化率 ・骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移 ・骨折発生率
有効性	12カ月目の腰椎（L2-L4）BMDのベースラインからの変化率（最小二乗平均値±標準誤差、共分散分析による推定値）は、ボンビバ経口群で$5.168 \pm 0.267\%$、ボンビバ静注群で$5.396 \pm 0.263\%$であった。ボンビバ経口群とボンビバ静注群の変化率（最小二乗平均値）の差（95%信頼区間）は-0.228%（$-0.967 \sim 0.510\%$）であり、その信頼区間下限値は非劣性限界値とした-1.6%を上回っていたことから、ボンビバ経口群のボンビバ静注群に対する非劣性が示された。腰椎（L2-L4）BMDのベースラインからの変化率は、両群とも4カ月目から増加し、投与期間を通してほぼ同様に推移した。 12カ月目の大腿骨（近位部、頸部、転子部）BMDは、ボンビバ経口群及びボンビバ静注群とも4カ月目から増加し、投与期間を通してほぼ同様に推移した。12カ月目における大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率（95%信頼区間）は、ボンビバ経口群及びボンビバ静注群でそれぞれ2.41%（$1.95 \sim 2.87\%$）及び2.76%（$2.33 \sim 3.19\%$）であった。両群とも大腿骨近位部骨密度はベースラインと比較して増加した。12カ月目における大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率（95%信頼区間）は、ボンビバ経口群及びボンビバ静注群でそれぞれ2.58%（$1.87 \sim 3.29\%$）及び2.64%（$2.06 \sim 3.23\%$）であった。両群とも大腿骨頸部骨密度はベースラインと比較して増加した。 12カ月目の骨吸収マーカー（尿中補正CTX、尿中補正NTX、血清骨型石炭酸抵抗性酸性ホスファターゼ-5b；TRACP-5b）及び骨形成マーカー（血清骨型-ALP；BAP、血清Ⅰ型プロコラーゲンN-プロペプチド；PINP）のベースラインからの変化率は、ボンビバ経口群及びボンビバ静注群とも1カ月目には減少及び減少傾向低下が認められ、投与期間を通してほぼ同様に推移した。 12カ月間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）、非外傷性非椎体骨折、及び骨粗鬆症性非椎体骨折の発生率は低く、ボンビバ経口群及びボンビバ静注群で明らかな違いは認められなかった。
安全性	因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ボンビバ経口群22.9%（47/205例、60件）、ボンビバ静注群18.7%（38/203例、54件）であった。因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は認められず、2%以上（4例以上）の有害事象は背部痛（ボンビバ経口群、ボンビバ静注群で、それぞれ4.9%、4.9%：以降、同順）、関節痛（2.9%、3.0%）、急性期反応（2.4%、2.5%）、倦怠感（2.4%、1.0%）、筋肉痛（0.5%、2.0%）であった。臨床検査値及びバイタルサイン（血圧、脈拍数）について、ボンビバ経口群及びボンビバ静注群とも临床上問題となるような変動は認められなかった。
結論	主要評価項目である12カ月目の腰椎（L2-L4）BMDのベースラインからの変化率において、ボンビバ経口群はボンビバ静注群に対して非劣性を示した。また、ボンビバ経口群とボンビバ静注群で安全性に大きな違いは認められなかった。以上より、本剤100mgの月1回経口投与は、既承認の本薬注射剤1mgの月1回静脈内投与と同様に、原発性骨粗鬆症の治療法として有用性が期待できるものと考えられた。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

ボンビバ錠100mg使用成績調査

目的	本剤の使用実態下における以下の事項を把握する。 副作用（急性期反応等）の発現状況、安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因
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、上部消化管障害 ・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
有効性に関する検討事項	骨折、骨代謝マーカー及び骨密度を指標とした有効性
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、初めて本剤を使用予定の骨粗鬆症患者
実施期間	2016年9月～2021年5月
観察期間	36カ月間
症例数	安全性及び有効性解析対象症例数：1554症例（うち、男性患者136症例）

調査結果（安全性）の概要：

- ・安全性解析対象症例1554例における副作用発現症例率は6.69%（104例）、発現件数は143件であった。
主な副作用（副作用発現症例率0.1%以上）は、悪心0.57%（9例）、上腹部痛、関節痛、顎骨壊死及び発熱が各0.45%（7例）、肝機能異常及び倦怠感が各0.38%（6例）、腹部不快感、腹痛、下痢、背部痛及び異常感が各0.25%（4例）、消化不良、胃食道逆流性疾患、発疹及び腎機能障害が各0.19%（3例）、歯周炎、低カルシウム血症、頭痛、嘔吐、湿疹、顎痛、疼痛、口渇、急性期反応及び歯牙破折が各0.12%（2例）であった。
 - ・重篤な副作用発現症例率は1.22%（19例）、発現件数は20件であり、その内訳は、顎骨壊死0.45%（7例）、腎機能障害0.19%（3例）、脳出血、脳梗塞、静脈炎、間質性肺疾患、顎痛、慢性腎臓病、血中クレアチニン増加、圧迫骨折、大腿骨骨折及び脊椎圧迫骨折が各0.06%（1例）であった。
 - ・顎骨壊死・外耳道骨壊死の副作用発現症例率は0.64%（10例）、発現件数は11件で、7例（発現件数8件）は重篤であった。
 - ・急性期反応^{a)}の副作用発現症例率は2.25%（35例）、発現件数は47件で、すべて非重篤であった。
 - ・低カルシウム血症の副作用発現症例率は0.12%（2例）、発現件数は2件で、すべて非重篤であった。
 - ・上部消化管障害の副作用発現症例率は1.93%（30例）、発現件数は37件で、すべて非重篤であった。
- a) 発現日、発現期間（回復までの期間）によらず「急性期反応」として収集した副作用のすべて

V. 治療に関する項目

調査結果（有効性）の概要：

- 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	
評価時期	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6カ月	377	3.26 [2.77, 3.75]	227	1.79 [1.19, 2.39]
12カ月	437	4.65 [3.96, 5.34]	282	2.29 [1.36, 3.22]
24カ月	272	7.18 [6.28, 8.07]	168	3.07 [2.11, 4.04]
36カ月	188	8.54 [7.41, 9.67]	114	3.16 [1.91, 4.41]
最終評価時	590	6.56 [5.83, 7.28]	362	2.33 [1.54, 3.42]
	大腿骨頸部		橈骨	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6カ月	382	1.99 [1.30, 2.68]	46	3.69 [-1.16, 8.54]
12カ月	424	2.21 [1.56, 2.86]	66	1.80 [0.67, 2.94]
24カ月	268	2.03 [1.11, 2.95]	49	3.09 [2.01, 4.17]
36カ月	177	2.56 [1.53, 3.59]	44	2.94 [1.49, 4.39]
最終評価時	575	2.54 [1.83, 3.24]	80	2.81 [1.63, 3.99]

- 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	
評価時期	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6カ月	31	-29.1 [-36.3, -22.0]	58	-40.6 [-51.4, -29.8]
12カ月	47	-29.3 [-39.0, -19.6]	82	-42.7 [-52.2, -33.2]
24カ月	26	-29.9 [-37.9, -21.8]	46	-49.4 [-58.7, -40.0]
36カ月	17	-33.5 [-42.6, -24.3]	27	-53.8 [-63.1, -44.5]
最終評価時	67	-35.7 [-40.7, -30.7]	128	-44.2 [-51.1, -37.3]
	TRACP-5b		血清NTX	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6カ月	136	-40.9 [-45.9, -35.9]	18	-15.7 [-27.0, -4.4]
12カ月	133	-87.4 [-42.8, -32.1]	23	-23.9 [-34.4, -13.5]
24カ月	76	-42.6 [-48.5, -36.6]	14	-16.0 [-35.2, -3.1]
36カ月	42	-39.0 [-46.1, -31.9]	6	5.2 [-33.4, 73.8]
最終評価時	246	-41.8 [-45.5, -38.2]	42	-17.8 [-26.5, -9.0]

- 非外傷性椎体・非椎体骨折の発生状況

有効性解析対象症例1554例の非外傷性椎体・非椎体骨折の累積発症率（%）（Kaplan-Meier法による推定）を検討した。

累積発症率（%）[95%信頼区間] は12カ月時点で1.64% [1.06, 2.54]、24カ月時点で2.10% [1.40, 3.13]、36カ月時点で4.22% [3.06, 5.80] であった。

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

V. 治療に関する項目

(7) その他

臨床効果

国内第Ⅲ相試験

55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において、12カ月後の腰椎骨密度変化率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、本剤100mg群（イバンドロン酸として100mgを1カ月に1回経口投与、183例うち男性6例）及び対照薬の本薬注射剤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、189例うち男性3例）で、それぞれ5.17%（4.64～5.69%）及び5.40%（4.88～5.91%）であった。本剤100mg群と本薬注射剤1mg群の腰椎骨密度変化率の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-0.23%（-0.97～0.51%）であり、本剤100mg群の本薬注射剤1mg群に対する非劣性が証明された（非劣性限界値-1.6%）⁴⁾。

副作用発現頻度は、安全性評価対象例において、本剤100mg群で22.9%（47/205例）、本薬注射剤1mg群で18.7%（38/203例）であった。主な副作用は、本剤100mg群で背部痛4.9%（10/205例）、関節痛2.9%（6/205例）、急性期反応2.4%（5/205例）、倦怠感2.4%（5/205例）、本薬注射剤1mg群で背部痛4.9%（10/203例）、関節痛3.0%（6/203例）、急性期反応2.5%（5/203例）、筋肉痛2.0%（4/203例）であった。

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

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、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

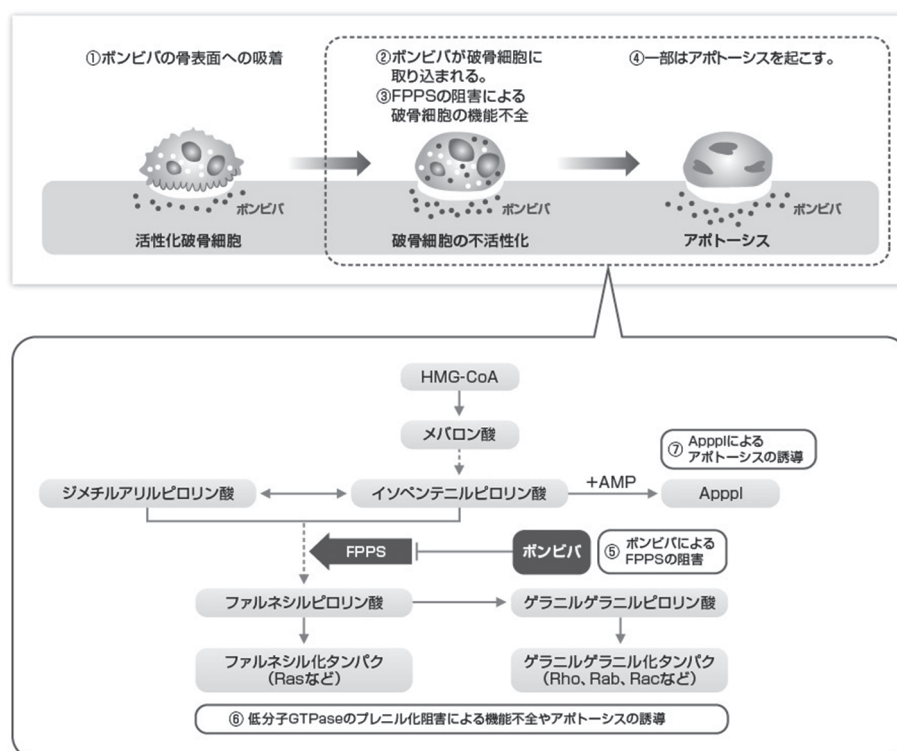
(1) 作用部位・作用機序

イバンドロン酸は、骨基質であるハイドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており⁵⁾、投与後骨に分布する⁶⁾。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⁷⁾、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]⁸⁾

- ・ボンビバは骨の構成成分であるハイ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Appp I *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



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 長期経口投与による薬理作用⁹⁾

雌雄のWistarラットに、6週齢の時点から本薬（2.67、6.22、13.33mg/kg）又は溶媒を104週間連日経口投与した。投与終了後、各投与群の雌雄10例ずつから腰椎（雌：L4及びL5、雄：L3及びL4）及び大腿骨を採取し、腰椎の骨強度と骨密度、及び大腿骨の骨強度を測定した。

①腰椎を用いた薬理作用の評価

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1mm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。

骨強度

骨強度パラメータである最大負荷は、L4（雌雄）、L5（雌）、L3（雄）のいずれも本薬投与により上昇し、雌では2.67mg/kg以上、雄では6.22mg/kg以上の用量群で対照群に対して有意であった（ $P<0.05$ 、Dunnett検定）。剛性についても、最大負荷と同様の傾向が認められた。

骨密度

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（ $P<0.05$ 、Dunnett検定）。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。

骨強度と骨密度の相関

最大負荷と骨密度との相関を調べたところ、両者の間には正の相関性が認められた。

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。

②大腿骨を用いた薬理作用の評価

雌39例、雄38例から右大腿骨を採取し、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、最大負荷が雄では対照群と比べて本薬投与群で有意に高かった（ $P<0.05$ 、Bonferroniの補正によるNewman-Keuls法）のに対し、雌では有意な差は認められなかった。

2) 高カルシウム血症モデルにおける骨吸収抑制作用¹⁰⁾

甲状腺・副甲状腺摘除（TPTX）を施した雄Wistarラットに、レチノイド（25 μ g）を3日間連日皮下投与するとともに、本薬0.003～10mgP/kg*（0.484～1610 μ mol/kg）を同じく3日間連日経口投与した。投与は午前11時、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本薬の骨吸収抑制作用を評価した。

*：1mgPはイバンドロン酸重量換算で4.78mg、モル表示では161 μ molに相当

①骨吸収抑制作用

本薬の用量の増大に伴い、血漿カルシウム濃度の抑制率*の増加が認められた。また本結果について、同じ評価系で検討した本薬皮下投与時の成績と比較したところ、経口投与による最大の作用は皮下投与と同様であるものの、血漿カルシウム濃度の抑制率が100%となる用量は経口投与が0.2mgP/kg（32.2 μ mol/kg）であったのに対して、皮下投与では0.002mgP/kg（0.322 μ mol/kg）であった。このことから、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。

*：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

VI. 薬効薬理に関する項目

②骨吸収抑制作用に対する摂餌の影響

本薬経口投与による骨吸収抑制作用に対する摂餌及びカルシウムを含む水の影響を検討した。本薬の投与量を1mgP/kg (161μmol/kg) とし、本薬投与と摂餌との間の時間差を0、1、3、5時間としたときの骨吸収抑制作用について、蒸留水又はカルシウム160mg/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。その結果、蒸留水給水下では、本薬投与直後に摂餌した場合の血清カルシウム濃度抑制率は52%であったのに対し、投与1時間後に摂餌した場合は70%と有意に増加し（ $P < 0.05$ 、Mann-Whitneyの順位和検定）、摂餌までの時間間隔を更に延ばしても抑制率は同様のレベルで推移した。一方、カルシウム含有水給水下では、本薬投与直後に摂餌した場合の血清カルシウム濃度抑制率は37%と蒸留水給水下の場合よりも低く、摂餌までの時間間隔を延ばしても抑制率は同様のレベルで推移した。

(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

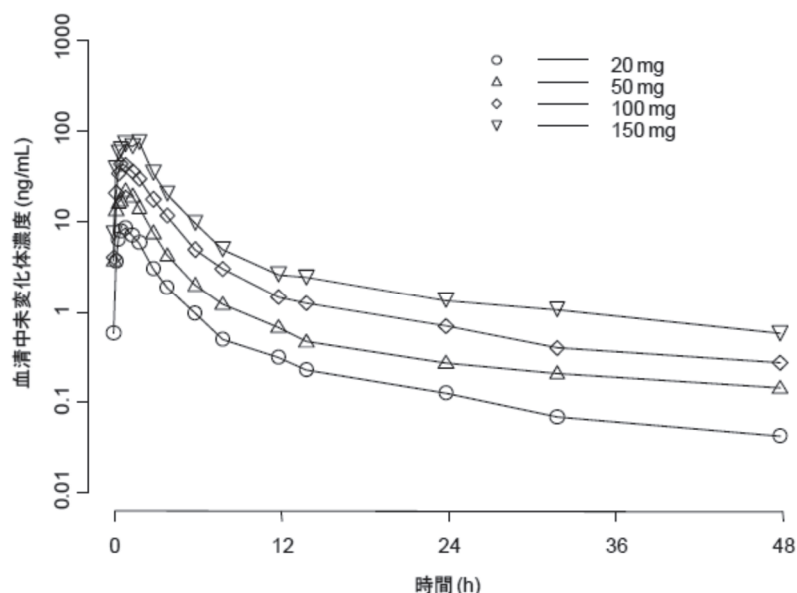
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁾

閉経後健康成人女性にイバンドロン酸として20、50、100又は150mgを空腹時に単回経口投与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以下のとおりであった。血清中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）及び最高血清中薬物濃度（ C_{max} ）は20～100mgでは用量比例的な増加を示し、150mgでは100mgまでの用量比を超える増加を示した。最高血清中濃度到達時間（ T_{max} ）は0.98～1.19時間、血中半減期（ $t_{1/2}$ ）は14.4～23.0時間であった。

閉経後健康成人女性に単回経口投与したときの血清中未変化体濃度推移
（平均値、各群n=8）



閉経後健康成人女性に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ
（平均値±標準偏差、各群n=8）

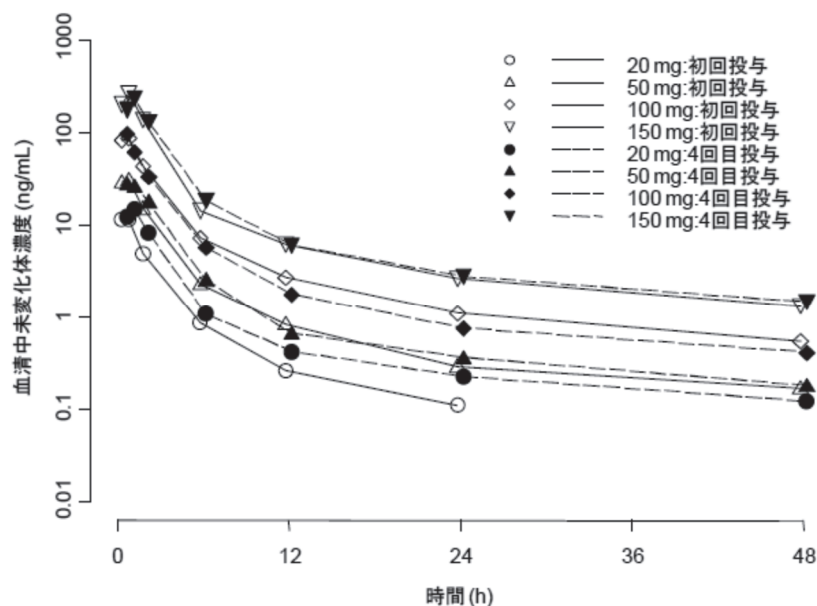
投与量 (mg)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (1/h)	CL/F (L/h)
20	31.2±13.3	9.02±3.88	0.98±0.457	14.4±7.50	0.0668±0.0472	719.01±223.40
50	76.9±31.2	24.3±9.93	1.00±0.472	20.4±4.98	0.0361±0.0098	753.14±298.08
100	168±76.5	47.2±27.4	1.19±0.869	21.5±7.66	0.0365±0.0135	740.00±415.37
150	329±156	86.0±46.1	1.19±0.572	23.0±6.68	0.0361±0.0239	546.06±232.73

2) 反復投与³⁾

原発性骨粗鬆症患者にイバンドロン酸として20、50、100又は150mgを1カ月間隔で空腹時に4回反復経口投与したときの初回投与後及び4回目投与後の血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血清中未変化体濃度は用量依存的に増加し、投与30分後又は1時間後に最高値に達した後、投与12時間後には最高値の5%未満にまで低下した。また、初回と4回目投与後で同様の推移を示した。 AUC_{inf} 及び C_{max} は20～100mgでは用量比例的な増加を示し、150mgでは100mgまでの用量比を超える増加を示した。 T_{max} は0.75～1.08時間、 $t_{1/2}$ は9.59～21.3時間であった。

VII. 薬物動態に関する項目

原発性骨粗鬆症患者に1カ月間隔で4回反復経口投与したときの1回目及び4回目投与後の血清中未変化体濃度推移（平均値、各群n=6）



原発性骨粗鬆症患者に1カ月間隔で4回反復経口投与したときの1回目及び4回目投与後の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、各群n=6）

投与量 (mg)	初回投与					4回目投与				
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L)
20	33.6 ±15.9	12.9 ±5.60	0.750 ±0.274	9.59 ±7.34	7920 ±3550	50.2 ±39.5	16.6 ±11.5	0.917 ±0.204	21.3 ±2.34	18900 ±12500
50	96.3 ±60.8	36.5 ±33.9	0.837 ±0.261	16.0 ±3.86	16100 ±8740	99.6 ±41.5	31.2 ±12.9	0.750 ±0.274	19.6 ±7.38	15700 ±8070
100	288 ±126	96.0 ±52.1	0.917 ±0.204	15.9 ±3.38	10100 ±5790	227 ±70.7	111 ±96.3	0.750 ±0.274	16.1 ±5.03	11700 ±6020
150	764 ±486	272 ±201	0.917 ±0.204	17.0 ±4.00	7330 ±5510	754 ±415	254 ±172	1.08 ±0.492	18.9 ±3.15	6990 ±3580

3) 経口剤と注射剤の薬物動態の比較^{2, 3, 11, 12)}

閉経後健康成人女性を対象とした本剤による第Ⅰ相臨床試験（イバンドロン酸として20、50、100又は150mgを空腹時に単回経口投与）及び原発性骨粗鬆症患者を対象とした本剤による第Ⅱ相臨床試験（イバンドロン酸として20、50、100又は150mgを1カ月間隔で空腹時に4回反復経口投与）と、閉経後骨減少女性を対象とした本薬注射剤による反復投与試験（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）のデータを用い、本剤（経口剤）と本薬注射剤の薬物動態を比較した。本剤のバイオアベイラビリティは0.913%であった。本剤100mgと本薬注射剤1mgの曝露量（AUC_{inf}）は類似していたことから、本薬注射剤1mgに相当する本剤の投与量は100mgと判断した。

本剤（経口剤）と本薬注射剤投与後の血清中イバンドロン酸のAUC_{inf}（平均値±標準偏差）

対象	投与量／投与方法	体重 (kg)	CL _{cr} (mL/min)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
閉経後健康成人女性＋ 閉経後骨粗鬆症患者（n=14）	100mg／経口投与	53±7	94±20	219±114
閉経後骨減少女性（n=10）	1mg／静脈内投与	57±7	110±29	240±22.7

- ※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。」である。
- ※2 本薬注射剤の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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人における成績）^{13、14)}

健康成人男性にイバンドロン酸として50mgを1週間間隔で、服用後60分絶食、服用後120分絶食、服用後180分絶食、食直後服用及び食後120分後服用の5条件にてそれぞれ経口投与した。いずれの投与方法も約12時間絶食後の朝に実施した。

AUC_{inf}及びC_{max}は、服用後絶食時間が60～180分の間ではほぼ同程度であったが、食後に投与した場合は食前投与と比べて明らかな低下が認められた。

食前又は食後に経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	食前投与			食後投与	
	服用後60分絶食	服用後120分絶食	服用後180分絶食	食直後服用	食後120分後服用
AUC _{inf} (ng・h/mL)	25.9±18.8 (19)	27.8±11.3 (20)	30.9±12.7 (19)	3.55±4.35 (17)	7.73±6.91 (19)
C _{max} (ng/mL)	13.3±9.64 (19)	10.0±4.00 (20)	11.1±5.64 (19)	0.984±1.08 (18)	2.15±1.47 (20)
t _{1/2} (h)	1.4±0.6 (19)	1.7±1.4 (20)	2.1±1.2 (19)	4.1±4.8 (17)	7.3±7.6 (19)

() : 例数

閉経後健康成人女性に、イバンドロン酸として2.5mgを服用後、30分又は60分絶食するクロスオーバー比較試験を実施した（各投与のウォッシュアウト期間は少なくとも1週間）。血清中イバンドロン酸の最終観察時点までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}、平均値±標準偏差）は服用後60分絶食では1.40±0.774ng・h/mLであり、30分絶食の1.12±0.950ng・h/mLに比べて高値を示した。

また、健康成人男性及び閉経後健康成人女性に、イバンドロン酸として50mgを服用後、30分又は60分絶食するクロスオーバー比較試験を実施した（各投与のウォッシュアウト期間は少なくとも1週間）。血清中イバンドロン酸のAUC_{last}（平均値±標準偏差）は服用後60分絶食では16.0±15.6ng・h/mLであり、30分絶食の11.1±23.5ng・h/mLに比べて高値を示した。

服用後 30 分又は 60 分絶食で経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬剤投与量	AUC _{last} (ng・h/mL)	
	服用後30分絶食	服用後60分絶食
2.5mg (n=24)	1.12±0.950	1.40±0.774
50mg (n=24*)	11.1±23.5	16.0±15.6

* : 男性 n=13、女性 n=11

2) 胃内pHの影響（外国人における成績）¹⁵⁾

健康成人男性10例及び閉経後健康成人女性10例にイバンドロン酸として10mgを単独又はラニチジン（25mg 静脈内投与）と併用して経口投与した。ラニチジン併用時の血清中イバンドロン酸のAUC_{last}は単独投与時の120.2%（90%信頼区間：95.6～151.1%）であった。

※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

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

(4) クリアランス

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

(5) 分布容積

「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」の項参照

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析でイバンドロン酸の薬物動態に及ぼす年齢、体重、性別、病態（健康及び骨減少）、CL_{cr}及び民族差（日本人及び白人）の影響を検討した。病態、体重、性別及びCL_{cr}が薬物動態に影響することが示されたが、いずれも臨床的に意味のある影響ではなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

本剤のバイオアベイラビリティは0.913%であった。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 3) 経口剤と注射剤の薬物動態の比較」の項参照

<ラット、イヌ>¹⁶⁾

ラット及びイヌに本薬を1日1回反復経口投与時の吸収性は極めて低く、生物学的利用率（F）はそれぞれ1.1%及び2.6%以下であり、また、血清中濃度は個体間変動が大きかった。

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

<ラット>¹⁷⁾

妊娠18日目の雌ラットに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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

＜ラット＞¹⁸⁾

授乳中の雌ラットに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、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

＜ラット＞¹⁹⁾

1) 単回静脈内投与

ラットに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 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)	
	2h	24h	2h	24h
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 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} (日)
	1日	21日	90日	365日	
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

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復静脈内投与

ラットに¹⁴C-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 ¹⁴C-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)
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

イバンドロン酸ナトリウム水和物濃度5ng/mLにおけるヒト血清蛋白結合率は、90%であった (*in vitro*)²⁰⁾。

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*)²¹⁾。

(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）

< *in vitro* >²²⁾

肝薬物代謝酵素に対する影響

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない（代謝を受けない）

(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

原発性骨粗鬆症患者にイバンドロン酸として20、50、100又は150mgを1カ月間隔で空腹時に4回反復経口投与したところ、初回投与後48時間までの尿中未変化体累積排泄率はそれぞれ0.41、0.48、0.63、1.08%であり、20～100mgまでは同程度であったが、150mgでは他の用量に比べて高値を示した³⁾。

※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

<イヌ>²³⁾

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。

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薬注射剤（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²⁴⁾。

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）²⁵⁾

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を静脈内投与したときのAUC_{inf}及びC_{max}（C_{5min}）は下記のとおりであった。また、CL_{cr}が90mL/minを超える健康成人及びCL_{cr}が30mL/min未満の腎障害患者にイバンドロン酸として10mgを1日1回21日間反復経口投与したときの投与21日目のAUC_{inf}及びC_{max}は下記のとおりであった。AUC_{inf}及びC_{max}は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)	n	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _{inf} の比*	C _{max} (C _{5min}) (ng/mL)	C _{max} (C _{5min}) の比*	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

*：CL_{cr}が>90mL/minの値に対する比

健康成人及び腎障害患者に反復経口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)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _{inf} の比*	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (C _{5min}) の比*	CL _r (mL/min)
>90（範囲92～133）	8.04±4.83 (9)	1	2.00±1.41 (12)	1	62.8±26.0 (9)
<30（範囲13～29）	19.4±8.57 (12)	2.41	3.01±2.48 (12)	1.51	14.4±5.70 (10)

*：CL_{cr}が>90mL/minの値に対する比

()：例数

※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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。」である。

※2 本薬注射剤の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。

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 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- 2.2 服用時に立位又は坐位を60分以上保てない患者
- 2.3 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
- 2.4 低カルシウム血症の患者〔8.3、11.1.6参照〕
- 2.5 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 経口ビスホスホネート系薬剤では、食道通過の遅延などによる食道炎や食道潰瘍などが報告されている。食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の患者に投与した場合、本剤の食道通過が遅延し、食道局所における副作用発現の危険性が高まることが予想される。
- 2.2 服用時に立位又は坐位を60分以上保てない患者では、本剤が食道に滞留したり、胃内に到達しても食道へ逆流するおそれがあり、食道炎や食道潰瘍及び胃潰瘍などの上部消化管障害発現のリスクが高まることが予想される。
- 2.3 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。
- 2.4 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」の項参照
- 2.5 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」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるため、服用法について患者を十分指導し、理解させること。〔7.2参照〕
- 8.2 上部消化管に関する副作用が報告されているので、観察を十分に行い、副作用の徴候又は症状（嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現、胸やけの発現・悪化等）に注意し、患者に対して、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。〔11.1.1参照〕
- 8.3 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。〔2.4、11.1.6参照〕
- 8.4 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。
- 8.5 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。[11.1.3参照]

8.6 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。[11.1.4参照]

8.7 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。[11.1.5参照]

（解説）

8.1 経口ビスホスホネート系薬剤は、上部消化管粘膜に対して刺激作用を示すことがあり、本剤についても同様の可能性が考えられる。本剤による重度の副作用を回避するために、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照し、患者が服用方法を遵守するように十分な指導を行うこと。

8.2 経口ビスホスホネート系薬剤では、上部消化管に関する副作用が報告されていることから、観察を十分に行い、嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現、胸やけの発現・悪化等、副作用の徴候又は症状が現れた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう患者を指導すること。

8.3及び8.4 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。

8.5 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。

8.6 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。

8.7 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 上部消化管障害のある患者

嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、潰瘍等の基礎疾患を悪化させるおそれがある。上部消化管粘膜に対し刺激作用を示すことがある。[11.1.1参照]

(解説)

経口ビスホスホネート系薬剤は、食道等の上部消化管粘膜に対して刺激作用を示すことがある。嚥下困難のある患者では本剤が食道に滞留することが考えられ、また、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の疾患がある患者では基礎疾患を悪化させる可能性があるため、慎重に投与すること。

(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

(1) 排泄が遅延するおそれがある。[16.6.1参照]

(2) 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）で、腎機能が正常の患者と比較して低カルシウム血症（補正血清カルシウム値が8mg/dL未満）のリスクが増加したとの報告がある²⁶⁾。[11.1.6参照]

(解説)

9.2.1 (1) 国内臨床試験において、血清クレアチニンが2.0mg/dLを超えるなどの高度腎障害患者は除外されたため、高度の腎障害患者に対する本剤100mgの使用経験はない。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。

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

9.2.1 (2) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（令和5年1月17日付）に基づき記載した。腎機能障害患者に対するビスホスホネート系薬剤投与時の安全性に関する情報を充足させることを目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構によりMID-NET[®]注）を用いた調査が行われた。その結果、腎機能障害を合併する骨粗鬆症患者にビスホスホネート系薬剤を使用した際に、特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性があることが示唆された。なお、MID-NET[®]を用いた調査結果の概要は以下を参照すること。

MID-NET[®]を用いた調査結果の概要（MID-NET[®]を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査）：

<https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>²⁶⁾

注）MID-NET[®]については以下のホームページを参照すること。

<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>（2023/8/2アクセス）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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女性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女性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。[2.5参照]

（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等が認められた。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¹⁴C-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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物（特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物） 多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等	本剤の服用後少なくとも60分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、同時に服用すると本剤の吸収を低下させる。

[7.1参照]

（解説）

本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、多価陽イオンを含む飲料（カルシウム、マグネシウム等の含量の特に高いミネラルウォーターや牛乳等）、食物及び他の薬剤を経口摂取すると本剤の吸収が妨げられることがある。服用後少なくとも60分はこれらの飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。

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 上部消化管障害

食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍（以上頻度不明）、胃潰瘍（0.3%）、十二指腸潰瘍（頻度不明）、食道炎（0.3%）、食道びらん（頻度不明）等の上部消化管障害があらわれ、まれに出血を伴うことがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 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）

11.1.3 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

[8.5参照]

11.1.4 外耳道骨壊死（頻度不明）

[8.6参照]

11.1.5 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）

[8.7参照]

11.1.6 低カルシウム血症（頻度不明）

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。[2.4、8.3、9.2.1参照]

（解説）

11.1.1 本剤の国内外臨床試験、本薬注射剤投与例において、上部消化管障害がみられている。ビスホスホネート系薬剤の経口投与では、食道刺激症状を含む上部消化管障害の発現の可能性があることから、注意喚起を行っている。

11.1.2 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することができないため、注意喚起を行っている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.3 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。
- 11.1.4 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。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。
- 11.1.5 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、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。
- 11.1.6 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			
	2～5%未満	2%未満	頻度不明
消化器	下痢	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、胃腸炎、便秘	食欲不振
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			多形紅斑、水疱性皮膚炎、発疹、蕁麻疹
血液・凝固	血中フィブリノゲン増加		
眼			ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎、結膜炎
筋・骨格系	背部痛、関節痛	骨痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢痛
その他	倦怠感、インフルエンザ様症状 ^{注)}	C-反応性蛋白増加、発熱、胸痛、熱感	喘息増悪、疼痛、ほてり、高血圧、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

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）

本剤の国内外臨床試験及び海外自発報告、本薬注射剤の国内外臨床試験及び自発報告に基づき記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（承認時）

安全性評価対象例数	311
副作用発現例数	86
副作用発現件数	142*
副作用発現症例率（%）	27.7

副作用の種類	発現件数	発現率（%）
胃腸障害	25	8.0
悪心	4	1.3
胃食道逆流性疾患	1	0.3
胃腸の炎症	1	0.3
胃腸障害	1	0.3
胃潰瘍	1	0.3
下痢	14	4.5
消化不良	1	0.3
上腹部痛	1	0.3
舌炎	1	0.3
腹痛	5	1.6
腹部不快感	3	1.0
便秘	2	0.6
嘔吐	4	1.3
一般・全身障害及び投与部位の状態	24	7.7
インフルエンザ様疾患	2	0.6
顔面浮腫	1	0.3
急性期反応	5	1.6
胸痛	2	0.6
倦怠感	9	2.9
熱感	2	0.6
発熱	5	1.6
感染症及び寄生虫症	3	1.0
胃腸炎	1	0.3
腎盂腎炎	1	0.3
鼻咽頭炎	1	0.3
眼障害	1	0.3
瞼裂斑	1	0.3
筋骨格系及び結合組織障害	31	10.0
関節痛	8	2.6
筋骨格硬直	1	0.3
筋骨格痛	1	0.3
筋骨格不快感	1	0.3
筋肉痛	4	1.3
筋痙攣	1	0.3
頸部痛	1	0.3
骨痛	5	1.6
四肢痛	1	0.3
重感	1	0.3
背部痛	13	4.2

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現件数	発現率 (%)
血管障害	1	0.3
高血圧	1	0.3
傷害、中毒及び処置合併症	2	0.6
下肢骨折	1	0.3
半月板障害	1	0.3
心臓障害	1	0.3
心房細動	1	0.3
神経系障害	10	3.2
頭痛	9	2.9
浮動性めまい	1	0.3
腎及び尿路障害	1	0.3
尿管結石	1	0.3
代謝及び栄養障害	1	0.3
食欲減退	1	0.3
内分泌障害	1	0.3
自己免疫性甲状腺炎	1	0.3
皮膚及び皮下組織障害	3	1.0
そう痒症	1	0.3
皮下結節	1	0.3
薬疹	1	0.3
臨床検査	10	3.2
C-反応性蛋白増加	6	1.9
握力低下	1	0.3
血中コレステロール増加	1	0.3
血中フィブリノゲン増加	7	2.3
好中球数増加	1	0.3

MedDRA version15.1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

上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、潰瘍等）、低カルシウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症が発現する可能性がある。

13.2 処置

吸収を抑えるために、牛乳又は制酸剤を投与する。食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず、患者の上体を起こしていること。必要に応じ、カルシウム、リン酸、マグネシウムを含有する製剤の静脈内投与を行う。

（解説）

本剤の承認用法及び用量は100mg（1回/1カ月）である。

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上部消化管障害、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、本剤の吸収を抑えるために、牛乳又は制酸剤を投与すること。また、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

誤ってPTP包装のまま飲まないよう、患者に説明すること。

業界自主申し合わせ事項（日薬連発第240号：平成8年3月27日付）に基づいた、PTP包装の薬剤一般に共通の注意事項である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

IX. 非臨床試験に関する項目

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)	試験成績 (mg/kg)
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/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口	連日、4週間	0 (溶媒 ^a)、0.88、2.65、8.85 (0、1、3、10 ^b)	2.65
ラット	経口	連日、6カ月間 (自由摂餌)	0 (溶媒 ^c)、1.01、3.04、10.13	<1.01
ラット	経口	連日、6カ月間 (制限給餌)	0 (溶媒 ^c)、10.13、30.34	<10.13
ラット	経口	連日、1年間	0 (溶媒 ^c)、3、10、20	<3
イヌ	経口	連日、4週間、カプセル投与	0 (プラセボ ^d)、0.9、2.69、8.95 (0、1、3、10 ^e)	2.69
イヌ	経口	連日、6カ月間、カプセル投与	0 (カプセル)、2、5、13	5
イヌ	経口	連日、1年間、錠剤投与	0 (プラセボ)、2、5、10	2

a : 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液 (1%cremophor EL、0.9%NaCl含有) b : イバンドロン酸ナトリウム水和物での重量表示 c : 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液 d : lactose K、microcrystalline cellulose、polyvinylpyrrolidone 25.00、cleaned water、sodium carboxymethyl starch、magnesium stearate含有 e : イバンドロン酸ナトリウムでの重量表示

反復経口投与毒性試験における主な毒性発現臓器は、反復静脈内投与毒性試験と同様に腎臓であり、腎毒性が発現する用量と同じか、それ以上の高用量で肝臓に変化が認められた。また、本薬の薬理作用に起因した骨組織の変化が全試験で観察され、更にラットでは、歯の損失及び骨組織に対する影響の二次的変化（軽度の造血系の変化）がみられた。反復経口投与において特徴的に認められた所見は、一部の試験で観察された本薬の刺激性に起因する消化管及び呼吸器の変化であった。ラットの骨組織の病理組織学的変化を除く主な変化には回復又は回復傾向が認められた。

腎毒性：ラットでは、4週間投与試験の8.85mg/kg/日で軽度の尿細管腎症が観察され、6カ月間投与試験（制限給餌）の10.13mg/kg/日以上で尿細管の拡張、腫大、好塩基性変化、30.34mg/kg/日でクレアチニンの増加、尿細管の壊死が認められた。また、1年間投与試験では、10mg/kg/日以上で髄質尿細管上皮の肥大が認められた。イヌでは6カ月間投与試験の13mg/kg/日で尿細管拡張、尿素窒素、クレアチニンの増加、尿蛋白及び尿糖排泄の増加が認められた。また、1年間投与試験の5mg/kg/日以上で尿細管上皮の過形成、好塩基性尿細管、10mg/kg/日で尿細管拡張等が認められ、主に切迫殺例で尿素窒素及びクレアチニンが増加した。

肝毒性：ラットでは4週間投与試験の8.85mg/kg/日で肝細胞壊死及び肝細胞の分裂像が認められた。イヌでは6カ月間投与試験の13mg/kg/日で肝臓の脆弱化、1年間投与試験の10mg/kg/日の切迫殺例で肝細胞空胞化及び肝小葉中心性の単細胞壊死等が認められた。

消化管毒性：ラットでは6カ月間投与試験（制限給餌）の30.34mg/kg/日（主に死亡／切迫殺例）で胃の筋層に水腫様変性が認められた。イヌでは6カ月間投与試験の2mg/kg/日及び13mg/kg/日で食道における急性食道炎（ごく軽度～中等度）がみられ、更に13mg/kg/日の切迫殺例で消化管への刺激性に関連した症状（嘔吐、赤色便）と食道の潰瘍が観察された。イヌ1年間投与試験でも10mg/kg/日の切迫殺例で食道炎及び食道の糜爛等の消化管毒性がみられた。

呼吸器障害：ラット1年間投与試験の3mg/kg/日以上で、肺における病理組織学的所見（肺組織中の微細顆粒、浮腫、肺炎等）から投与過誤（誤嚥）と判断された死亡例がみられ、投与薬液濃度に依存して増加していたことから投与薬液の刺激性に起因したものと推察された。イヌ6カ月間投与試験では2mg/kg/日以上でごく軽度の気管炎、13mg/kg/日の切迫殺例で気管支肺炎がみられ、1年間投与試験でも10mg/kg/日の切迫殺例で気管支肺炎、気管支肺胞上皮の過形成等の呼吸器障害がみられた。

薬理作用に関連した変化：ラット及びイヌで、本薬の薬理作用に起因した骨組織の変化（軟骨内骨化領域の拡張、骨梁の拡張等）が各試験の全投薬群で認められ、しばしば、血清カルシウムないしは無機リンの減少を伴った。更にラットでは、1年間投与試験の10mg/kg/日以上の雄で歯の損失も観察された。また、骨組織に対する影響の二次的変化である造血系の変化（貧血を示唆する赤血球パラメータの変化、脾臓における髄外造血の増加等）が、ラット6カ月間（自由摂餌及び制限給餌）及び1年間投与試験の全投薬群で観察された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験³⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路、期間又は試験方法	投与量 (mg/kg) 又は処理濃度	試験成績
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 ^a 、50、100、500、1000、5000 ^b 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 ^b µg/mL 0 (培養液)、 78.1~1250 ^b 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 ^b µg/mL	陰性
小核試験	マウス	静脈内、単回	0 (溶媒 ^c)、9.4、18.7、37.4	陰性

a: ネズミチフス菌TA98のみ b: イバンドロン酸ナトリウム水和物での重量表示 c: 生理食塩液

(4) がん原性試験³⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路、期間又は試験方法	投与量 (mg/kg) 又は処理濃度	試験成績
がん原性	マウス	経口 (強制)、 連日、18カ月間	0 (溶媒 ^d)、5、20、40	陰性
	マウス	経口 (飲水)、 連日、90週間	0 (溶媒 ^e)、5、20、80	陰性
	ラット	経口 (強制)、 連日、104週間	0 (溶媒 ^f)、2.67、6.22、13.33	陰性

d: 0.5%タイロース溶液 e: 水 f: 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/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄生殖能 (生後観察を含む)	ラット	経口	連日 雄: 交配前60日~交配確認まで 雌: 交配前14日~妊娠21日 (帝王切開群) 及び交配前14日~授乳21日 (自然分娩群)	0 (溶媒 ^a)、1、 4、16	親動物の一般毒性: 16 生殖機能: <1 F1胚・胎児: 4 F1出生児: 16
胎児器官形成期 (帝王切開試験)	ラット	経口	連日 妊娠6~15日	0 (溶媒 ^a)、 10、30、60、 100	母動物の一般毒性: 10 生殖機能: 60 F1胚・胎児: <10
胎児器官形成期 (自然分娩試験)	ラット	経口	連日 妊娠6~15日 (妊娠18日~授乳0日までカルシウム16mg/kgを1日2回皮下投与)	0 (溶媒 ^a)、6、 20、60	母動物の一般毒性: 60 生殖機能: <6 F1/F2出生児: 60
胎児器官形成期	ウサギ	経口	連日 妊娠6~18日	0 (溶媒 ^a)、1、 4、20	母動物の生殖機能: 20 F1胚・胎児: 20
周産期及び授乳期	ラット	経口	連日 妊娠17日~授乳21日	0 (溶媒 ^a)、1、 5、20	母動物: 1 F1/F2出生児: 20

a: 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液 F1: 第一世代 F2: 第二世代

ラット雌雄生殖能試験 (生後観察を含む) において、1mg/kg/日以上で母動物に分娩障害が認められた。帝王切開群の1mg/kg/日以上で着床前胚損失率の増加による着床数の軽度減少が認められ、16mg/kg/日で胎児体重が減少した。自然分娩群の16mg/kg/日で黄体数、着床数及び生存出生児数等が減少し、着床後胚損失率が増加したが、F1出生児の発達・分化、生殖機能に薬物の影響は認められなかった。

ラット胎児器官形成期試験において、薬物に起因する催奇形性はみられなかった。帝王切開試験では、60mg/kg/

IX. 非臨床試験に関する項目

日以上の母動物で一般状態の悪化及び死亡/切迫殺例発現がみられ、100mg/kg/日では一般状態の悪化に一致して妊娠期間中の体重が軽度に減少した。胎児体重に有意差はないものの、用量依存的な減少傾向がみられた。胎児の内臓検査では10mg/kg/日以上で腎盂尿管拡張（内臓変異）が増加した。自然分娩試験では、分娩障害による母動物の死亡が6mg/kg/日以上で散見され、用量に依存した着床後胚損失率の増加と生存出生児数の減少がみられたが、いずれの投薬群においても母動物の体重、妊娠期間の長さ及びその他の子宮内検査項目に薬物の影響は認められなかった。また、F1出生児の発達・分化、生殖機能にも薬物の影響は認められなかった。ウサギ胎児器官形成期試験では、一般状態の悪化から1mg/kg/日以上で母動物が死亡した。これらの動物で出血を伴う肺浮腫及び腸炎が認められ、母動物の状態悪化/死亡はこれらに関連したものと推察された。母動物の生殖機能に投薬の影響はみられず、いずれの用量においても、胚・胎児毒性及び催奇形性はみられなかった。ラット周産期及び授乳期試験では、5mg/kg/日以上で分娩障害とそれに関連した母動物の死亡、及び着床後胚損失数の増加が認められた。また、20mg/kg/日ではF1出生児の出生後死亡数の増加もみられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ボンビバ錠100mg

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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・ボンビバ錠による骨粗しょう症治療を受けられる患者さんへ
 - ・ボンビバ錠100mgを服用される患者さんへ
- (「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

同一成分薬：ボンビバ静注1mgシリンジ

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
ボンビバ錠100mg	2016年1月22日	22800AMX00021000	2016年4月20日	2016年4月21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

再審査結果通知年月日：2023年9月6日

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号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

2016年1月22日～2022年1月21日 (6年間)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

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
ボンビバ錠100mg	3999040F1026	3999040F1026	124715203	622471501

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Mühlbauer RC, et al. : J Bone Miner Res. 1991 ; 6 : 1003-1011. (PMID : 1838661)
- 2) 閉経後健康成人女性での単回投与試験 (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.7.6.1.1)
- 3) 原発性骨粗鬆症患者での反復投与試験 (第Ⅱ相試験) (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.7.6.1.3)
- 4) 無作為化二重盲検群間比較試験 (第Ⅲ相試験) (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.7.6.1.4)
- 5) Nancollas GH, et al. : Bone. 2006 ; 38 : 617-627. (PMID : 16046206)
- 6) 薬物動態試験<骨中濃度 (反復投与)> (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.4.3)
- 7) Dunford JE, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2001 ; 296 : 235-242. (PMID : 11160603)
- 8) Roelofs AJ, et al. : Curr Pharm Des. 2010 ; 16 : 2950-2960. (PMID : 20722616)
- 9) 薬理試験<ラット長期経口投与による薬理作用> (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.6.2.2.1)
- 10) 薬理試験<ラット高カルシウム血症抑制作用> (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.6.2.2.2)
- 11) 閉経後骨減少女性での反復投与試験 (ボンビバ静注の第Ⅰ相試験) (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.7.6.1.3)
- 12) Nakai K, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2016 ; 41 : 139-147. (PMID : 25476995)
- 13) 臨床薬理試験 (食事の影響) (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.7.6.2.1)
- 14) Nakai K. : Jpn Pharmacol Ther. 2015 ; 43 : 1553-1560.
- 15) 臨床薬理試験 (胃内pHの影響) (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.7.6.2.4)
- 16) 薬物動態試験 (吸収) (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.3.2.2)
- 17) 薬物動態試験 (胎児移行性) (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.4.4)
- 18) 薬物動態試験 (乳汁中排泄) (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.6.3)
- 19) 薬物動態試験 (組織中濃度) (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.4.1)
- 20) 薬物動態試験<血清蛋白結合性 (*in vitro*)> (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.4.5)
- 21) 薬物動態試験<代謝プロファイル (*in vitro*)> (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.5.1)
- 22) 薬物動態試験<酵素阻害 (*in vitro*)> (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.5.3)
- 23) 薬物動態試験 (尿・糞中排泄) (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.4.6.1)
- 24) Bergner R, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2002 ; 17 : 1281-1285. (PMID : 12105253)
- 25) 臨床薬理試験 (腎障害時の薬物動態) (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.7.6.2.3)
- 26) MID-NET[®]を用いた調査結果の概要 (MID-NET[®]を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査) :
<https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>
- 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 (ボンビバ静注)、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 (ボンビバ静注)、CTD2.6.6.3.7)
- 29) 安全性薬理試験 (2013年6月28日承認 (ボンビバ静注)、CTD2.6.2.4)
- 30) 毒性試験 (2016年1月22日承認 (ボンビバ錠)、CTD2.6.6.1)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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100mgを1カ月に1回、起床時に十分量（約180mL）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。

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	錠剤・150mg (2016年12月)	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 (2022年1月)	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 (2022年7月)	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) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国の添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

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。

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。[2.5参照]

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。

X II . 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年12月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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 post-implantation loss and obstruction of labor with maternal and fetal periparturient mortality at greater than or equal to 3 times human exposure at the recommended 2.5 mg daily oral dose, or at greater than or equal to 1 times human exposure at the recommended 150 mg once-monthly oral dose. In pregnant rats, kidney developmental toxicity occurred in offspring at greater than or equal to 30 times the daily 2.5 mg human dose or at greater than or equal to 9 times the once-monthly 150 mg human dose. In rat reproductive studies, impaired pup neuromuscular development was observed at 45 times the daily 2.5 mg dose and 13 times the once-monthly 150 mg dose. In reproductive studies in the rabbit, BONIVA caused maternal mortality at greater than or equal to 8 times the daily 2.5 mg dose and greater than or equal to 4 times the once-monthly 150 mg dose (see Data). <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In female rats given ibandronate at oral doses greater than or equal to 3 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg or greater than or equal to 1 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg beginning 14 days before mating and continuing through lactation, maternal deaths were observed at the time of delivery in all dose groups. Perinatal pup loss in dams given doses producing 45 times human exposure at the recommended daily dose and 13 times human exposure at the recommended once-monthly dose was likely related to maternal dystocia. Calcium supplementation did not completely prevent dystocia and periparturient mortality in any of the treated groups at greater than or equal to 16 times the recommended daily dose and greater than or equal to 4.6 times the recommended once-monthly dose. A low incidence of postimplantation loss was observed in rats treated from 14 days before mating throughout lactation or during gestation, only at doses causing maternal dystocia and periparturient mortality. In pregnant rats dosed orally from gestation day 17 through lactation day 21 (following closure of the hard palate through weaning), maternal toxicity, including dystocia and mortality, fetal perinatal and postnatal mortality, were observed at doses equivalent to human exposure at the recommended daily dose and greater than or equal to 4 times the recommended once-monthly dose. 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 oral doses producing 30 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 9 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg. Impaired pup neuromuscular development (cliff avoidance test) was observed at 45 times human exposure at the daily dose and 13 times the once-monthly dose. In pregnant rabbits treated orally with ibandronate during gestation at doses greater than or equal to 8 times the recommended human daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 4 times the recommended human once-monthly oral dose of 150 mg, dose-related maternal mortality was observed in all treatment groups. The deaths occurred prior to parturition and were associated with lung edema and hemorrhage. No significant fetal anomalies were observed. Exposure multiples for the rat studies were calculated for the recommended daily oral dose of 2.5 mg or once-monthly dose of 150 mg based on area under the curve (AUC) comparison. Exposure multiples for the rabbit study were calculated for the recommended human daily oral dose of 2.5 mg or once-monthly dose of 150 mg based on dose/body surface area comparison. Doses used in pregnant animals were 1, 4, 5, 6, 16, 10, 20, 30, 60 or 100 mg/kg/day in rats, and 1, 4, 20 mg/kg/day in rabbits.

X II . 参考資料

	8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> 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 these data is unclear. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In lactating rats treated with intravenous doses of 0.08 mg/kg, ibandronate was present in breast milk from 2 to 24 hours after dose administration. Concentrations in milk averaged 1.5 times plasma concentrations.
オーストラリア分類 (2023年2月)	The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy Category : B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年12月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
EUのSPC (2022年7月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <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 section 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 safety data are available for this patient population. 5.2 Pharmacokinetic properties <i>Paediatric population</i> (see section 4.2 and section 5.1) There are no data on the use of Bonviva in these age groups.

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

＜患者向け資材＞

- ・ボンビバ錠による骨粗しょう症治療を受けられる患者さんへ
- ・ボンビバ錠100mgを服用される患者さんへ

大正製薬株式会社ホームページ参照

<https://medical.taisho.co.jp/di/brand/bont/product.php?bdname=bont&brand=bont>

No.66363



大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>

2023年10月改訂

®登録商標