

ボンビバ静注1mg シリンジ に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
中外製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

中外製薬株式会社

ボンビバ静注1mg シリンジ
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

略語一覧

| 略語 | 英名 | 和名 |
|------------------|--|--------------------|
| ALN | Alendronate sodium hydrate | アレンドロン酸ナトリウム水和物 |
| ANOVA | Analysis of variance | 分散分析 |
| APR | Acute phase reaction | 急性期反応 |
| BMD | Bone mineral density | 骨密度 |
| BP | Bisphosphonate | ビスホスホネート |
| CL _{cr} | Creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CTX | Type I collagen cross-linked C-telopeptide | I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド |
| F1 | First filial generation | 第一世代 |
| MIN | Minodronic acid hydrate | ミノドロン酸水和物 |
| QT | QT interval | QT 間隔 |
| QTc | QT interval corrected by heart rate | 心拍数で補正した QT 間隔 |
| RIS | Sodium risedronate hydrate | リセドロン酸ナトリウム水和物 |
| YAM | Young adult means | 若年成人平均値 |

目次

| | 頁 |
|-----------------------------------|----|
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 4 |
| 1.5.1 はじめに | 4 |
| 1.5.2 骨粗鬆症の疫学, 治療の現状 | 4 |
| 1.5.3 開発の経緯 | 6 |
| 1.5.3.1 非臨床開発の経緯 | 6 |
| 1.5.3.1.1 薬理試験 | 6 |
| 1.5.3.1.2 薬物動態試験 | 6 |
| 1.5.3.1.3 毒性試験 | 6 |
| 1.5.3.2 臨床開発の経緯 | 7 |
| 1.5.3.2.1 海外における臨床開発 | 7 |
| 1.5.3.2.2 国内における臨床開発 | 9 |
| 1.5.3.2.3 本申請における臨床データパッケージ | 10 |
| 1.5.4 開発の経緯図 | 12 |
| 1.5.5 特長及び有用性 | 14 |
| 1.5.6 参考文献 | 15 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

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 (以降, Roche 社)] で発見された窒素を含有するビスホスホネート (以降, BP) 系の骨吸収抑制薬であり、既存の窒素含有 BP 系製剤であるアレンドロン酸ナトリウム水和物 (以降, ALN) 及びリセドロン酸ナトリウム水和物 (以降, RIS) と遜色のない骨吸収抑制活性を有する。イバンドロン酸注射剤 (以降, 本剤) は、骨粗鬆症患者において急速静脈内投与 (以降, ボーラス投与) で、1カ月以上の間隔を空けて投与した場合でも有効性を発揮することが確認されており、BP 系注射剤のうち、間欠ボーラス投与で治療が可能な唯一の薬剤である。

海外では、注射剤と経口剤の2つの剤型で開発が進められ、最初にイバンドロン酸経口剤の 2.5 mg 製剤 (連日投与) が閉経後骨粗鬆症の治療及び予防薬として、2003年5月に米国及び2004年2月に欧州で承認された。次いで150 mg 製剤 (1カ月に1回投与) が2005年3月に米国及び2005年9月に欧州で同治療薬として承認され、米国では2008年11月に同予防薬としても適応追加が認められた。注射剤である本剤は、2006年1月に米国及び2006年3月に欧州で、3 mg 製剤 (3カ月に1回のボーラス投与) が同治療薬として承認されている。2012年6月現在、イバンドロン酸は閉経後の骨粗鬆症を適応とし、経口剤は110カ国以上、注射剤は90カ国以上で承認されている。

一方、国内では注射剤の開発が先行しており、今般本剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において骨粗鬆症患者に対し、1 mg (1回/1カ月) のボーラス投与にて有効性及び安全性が確認されたことから、中外製薬株式会社 (以降, 申請者) は、イバンドロン酸1 mg を含有する静脈内注射用製剤を新有効成分含有医薬品として、骨粗鬆症を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。なお、イバンドロン酸経口剤についても、骨粗鬆症に対し1カ月に1回投与の用法で開発中である。

イバンドロン酸の骨粗鬆症以外の適応については、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の治療薬として注射剤が1996年6月に欧州で承認されている。更に、乳癌患者の骨転移に伴う骨関連事象の予防を適応として注射剤及び経口剤が2003年10月に欧州で承認されている。

1.5.2 骨粗鬆症の疫学、治療の現状

(1) 骨粗鬆症の定義、疫学及び診断

骨粗鬆症の定義は、2000年に米国国立衛生研究所 (NIH) にて開催されたコンセンサス会議で「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」とされ、従来の骨密度 (以降, BMD) 中心の考え方から、骨折の発生に係わる危険因子を含める方向性に改められた¹⁾。つまり、「骨強度」は BMD と骨質の二つの要因からなり、骨強度のほぼ70%に BMD が関与するとし、残りの30%の要因を骨質という用語に集約している。骨質の内容には、微細構造、骨代謝回転、微細骨折の集積、骨組織の石灰化の程度などがあげられている¹⁾。

近年実施された大規模住民コホート研究において報告された腰椎又は大腿骨頸部の骨粗鬆症の有病率から、わが国の骨粗鬆症患者数は1280万人 (男性300万人, 女性980万人) と推定されている²⁾。また、骨粗鬆症の有病率は増加しており、年間発生数は腰椎 BMD 調査の結果から97万人 (男性16万人, 女性81万人) と推定されている²⁾。骨粗鬆症は閉経後の女性に多い疾患であり、これは閉経によるエストロゲン欠乏によって骨吸収が亢進した結果、骨吸収が骨形成を上回る「骨代謝異常」が生じ BMD が減少することが理由とされている。

骨粗鬆症による骨折は、大腿骨近位部、脊椎、前腕の発生が多く、これらの骨折は加齢とともに発現率が増加する。2007年の調査においてわが国の大腿骨近位部骨折は14万8100件と報告されている²⁾。大腿骨近位部骨折が発生した場合、単に移動能力や日常生活機能が低下するだ

けではなく死亡率を上昇させ生命予後に影響していると言われている^{3),4)}。また、脊椎骨折においても二次的な骨格変形が、慢性腰痛、円背、身長低下などにより生活動作を障害し、更に寝たきりや施設入所など不働化をもたらし、介護の必要性を増加させるとともに生命予後にも影響することが示されている⁴⁾。

わが国における骨粗鬆症の診断は「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）」⁵⁾に示されており、続発性骨粗鬆症や骨粗鬆症以外の骨減少をもたらす疾患の鑑別診断・除外診断を前提としている。骨粗鬆症は骨強度の規定因子のうち最も関連性が強い BMD と、BMD 以外の骨折リスクとして脆弱性骨折の有無で診断される。脆弱性骨折を有する場合は、BMD が若年成人平均値（以降、YAM）の80%未満を骨粗鬆症と診断し、脆弱性骨折がない場合は BMD が骨折リスクが増大する YAM の70%未満を診断の基準値としている。日本人における YAM の70%は、国際的に共通の基準値である T スコアの-2.5とほぼ一致する。なお、脆弱性骨折は低骨量が原因で軽微な外力による非外傷性の脊椎、大腿骨頸部、前腕部等に発生した骨折で、その既往が独立した骨折リスクであり、実際、脊椎の脆弱性骨折を有する場合は、骨折がない場合に比べ、骨折リスクが3~4倍になるとの報告がある⁶⁾。

(2) BP 系製剤による骨粗鬆症治療の現状

骨粗鬆症における骨量減少は、骨吸収と骨形成のバランスが乱れ、骨形成に比し骨吸収が上回ることに起因する。BP は骨への親和性が高く、骨に吸着した BP は骨吸収時に破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することで骨代謝を改善することから、BP 系製剤は骨粗鬆症の治療薬として有用である。国内において、BP 系製剤は、エチドロン酸二ナトリウム⁷⁾が最初に承認され、その後、窒素含有 BP 系製剤として ALN⁸⁾、RIS⁹⁾及びミノドロロン酸水和物（以降、MIN）¹⁰⁾が、いずれも連日経口投与により骨折発生抑制効果を示し、骨粗鬆症治療薬として承認されている。

これら既存の BP 系製剤は、① 経口投与においてバイオアベイラビリティが数%と低く、また、多価金属に強い親和性を持ち錯体を作りやすいため、カルシウムとの同時服用を避けなければならないこと、② BP 自体は酸性物質で、上部消化管に対する副作用^{8),9)}を引き起こすことから、起床後最初の飲食前に投与し、投与後も少なくとも30分間は絶食し、横にならず上体を起こしていることが必須であること¹¹⁾、といった経口投与時の制約があり、患者の負担も大きく、コンプライアンスは決して良いとは言えない。実際、ALN 連日経口投与の6カ月後の治療継続率は50%程度であるとの報告がある¹²⁾。

BP 系製剤が骨粗鬆症患者に対し確実な骨折抑制効果を発揮するためには、治療の継続が最も重要であり、連日投与製剤開発後、投与頻度を減らすことによる治療の継続率改善を目的とした製剤の開発が行われた。その結果、ALN 及び RIS の週1回^{13),14)}、更に、MIN の4週に1回¹⁵⁾の経口間欠投与製剤が開発され承認に至っている。また、2012年1月には ALN の4週に1回の点滴静脈内投与製剤¹⁶⁾が承認された。

現在、椎体骨折、大腿骨近位部骨折及びその他の非椎体骨折のリスクが高い骨粗鬆症患者の治療薬として、多くのエビデンスが蓄積されている窒素含有 BP 系製剤が第一選択薬として使用されている^{17),18)}。

(3) イバンドロン酸注射剤の開発コンセプト

本剤は、1カ月以上の間隔を空けてボース投与した場合でも有効性が期待できる唯一の BP 系製剤であり、わが国においても骨粗鬆症治療薬として提供することにより、以下に示す①~④のベネフィットが期待できることから、骨粗鬆症に対する開発を開始した。

- ① 注射剤であるため、確実な血中濃度及びそれに伴う薬効が期待できる。
- ② 医療従事者が投与することから、患者の来院時に確実に投与でき、また1カ月以上の間隔での間欠投与であるため患者の利便性が良く、高いコンプライアンスが維持できる。
- ③ 経口 BP 系製剤で見られる粘膜刺激による上部消化管障害の発現の可能性は低い。した

がって、上部消化管障害に起因するコンプライアンス低下の回避が期待できる。また、経口剤で禁忌となっている「食道狭窄又はアカラシア等の食道通過を遅延させる障害のある患者」にも投与できる。

- ④ 経口 BP 系製剤の服用時の煩雑な制約（起床後空腹時服用，並びに服用後の30分間の立位保持及び飲食物摂取禁止）から解放される点でも，患者にとって負担が少なく高いコンプライアンスの維持が期待できる。また，寝たきり等，経口 BP 系製剤服用後30分横にならず上体を起こしていることが困難な患者にも使用できる。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 非臨床開発の経緯

1.5.3.1.1 薬理試験

イバンドロン酸ナトリウム水和物（以降，本薬）の骨吸収抑制作用を，ウサギ由来の培養破骨細胞を用いた *in vitro* 評価系及びラット高カルシウム血症モデルを用いた *in vivo* 評価系により検討した。また，本薬の骨粗鬆症に対する効果を評価するために，モデリング動物としてラット，リモデリング動物としてサル及びイヌについて病態モデル動物を作製し，これを用いた試験を実施した。更に，正常ラット，並びに骨髄除去及び骨欠損孔作製イヌ骨折モデルを用いた試験を実施することにより，本薬の正常動物の骨に対する作用，並びに骨石灰化及び骨折修復に及ぼす影響について評価した。なお，これらの試験の一部において，他の BP 系薬剤との薬効比較を行った。

その結果，本薬は破骨細胞に作用して骨吸収を抑制することが明らかにされ，各種骨粗鬆症病態モデルで認められた骨量減少抑制効果や正常動物で認められた骨量増加効果は，本薬の骨吸収抑制作用に基づくものと考えられた。他の BP 系薬剤との比較試験及び文献的考察から，本薬は現在臨床で使われている BP 系薬剤の中でも最も強い部類に入るものと考えられた。また，本薬の薬理作用は連日投与ばかりでなく間欠投与によっても認められ，投与量及び投与間隔と効果に関して，総投与量が同じであれば1回の投与量及び投与間隔の違いに関係なく同等の効果が得られるという成績が得られた。

安全性薬理試験ガイドラインの施行前に，中枢神経系，自律神経系及び平滑筋，呼吸・循環器系，消化器系，水及び電解質の代謝，体温・血糖値並びにサイトカイン産生に対する影響を，マウス，ラット，イヌ，モルモット，ウサギ及びヒト末梢血単核球を用いた一般薬理試験を実施して検討した。

その結果，本薬の臨床推奨用量での使用において，臨床上問題となる副作用の発現の可能性は低いことが推察された。

1.5.3.1.2 薬物動態試験

本薬の薬物動態に関しては，放射性標識体及び非標識体を用いて，種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験により評価した。動物種としては毒性あるいは非臨床薬理試験で使用したラット，イヌ及びサルを用いた。投与経路は臨床適用及び非臨床安全性評価を考慮し，静脈内投与を主体とし，経口及び皮下投与についても評価した。

本薬は静脈内投与後，主に骨に移行し，長時間滞留した。体内ではほとんど代謝されることなく，投与量の約25～70%が腎臓を介して尿中に排泄された。このような本薬の薬物動態的特徴は他の BP 系薬剤の特徴（①標的組織である骨へ高濃度に移行し，骨内に長期滞留する。②体内ではほとんど代謝を受けない。③主排泄経路は腎排泄である。）と同様であった。

1.5.3.1.3 毒性試験

本薬の毒性試験は，臨床適応及び臨床投与経路（静脈内投与及び経口投与）を考慮して計画された。本承認申請に際しては，申請臨床投与経路である静脈内投与の安全性を評価した。

ラット4週間静脈内投与試験及び6カ月間静脈内投与試験（高用量試験）の中用量以上、並びにイヌ6カ月間静脈内投与試験（高用量試験）の高用量では、本薬の局所刺激性により投与継続が困難となったため、投与経路を皮下投与に変更した。しかし、皮下投与においても局所刺激性が認められた。これより、本薬の毒性を評価できる十分に高い用量で、静脈内投与による長期投与試験を実施することは困難と判断され、非げっ歯類の慢性毒性試験及びがん原性試験は経口投与のみで実施した。

本薬の安全性を評価するため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び局所刺激性試験を実施した。更に、本薬の腎障害のリスクを評価する目的で、ラットを用いた静脈内投与腎毒性試験を行った。また、溶血性試験及び抗原性試験を実施した。ラット及びイヌの6カ月間静脈内投与試験並びにラット6カ月間静脈内投与腎毒性試験は間欠投与スケジュールで実施したが、その他の *in vivo* 毒性試験は連日投与とした。トキシコキネティクス試験は反復投与毒性試験、がん原性試験及び腎毒性試験で実施した。これらの毒性試験に加え、製造に携わる労働者のための安全性試験として、ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験を実施した。

投与経路及び動物種によらず、本薬の主な毒性発現臓器は主要排泄器官である腎臓であり、腎毒性が発現するより高用量（主に致死量）で肝毒性が発現した。薬理作用に関連した骨への影響が全試験において低用量から認められ、しばしば血清カルシウム及び無機リンの減少を伴った。正常な血中カルシウム調節機能を有する実験動物では、致死量においても低カルシウム血症には至らなかったが、妊娠末期にカルシウム要求性が高くなる妊娠ラットでは、低カルシウム血症に関連した分娩障害が誘発された。また、生殖能に対する影響、F1出生児に対する影響（内臓変異の増加、薬理作用に関連した切歯の異常）が認められた。本薬の刺激性に起因する呼吸器障害及び消化管毒性は経口投与時にのみ認められた。これらの毒性はいずれも他のBP系薬剤で報告されているものであり、本薬特有の毒性は認められなかった。

以上の非臨床試験成績から、本薬は現在臨床で使用されているBP系薬剤と比較しても遜色のない強い骨吸収抑制活性を有し、骨質を劣化させることなく骨粗鬆症に伴う骨量の減少を抑制することが示された。また、総投与量が同じであれば、間欠投与によっても連日投与と同様の効果を発揮するという本薬の作用特性は、臨床における月1回の間欠投与スケジュールを支持するものである。

1.5.3.2 臨床開発の経緯

1.5.3.2.1 海外における臨床開発

海外においてイバンドロン酸は骨粗鬆症に対し注射剤及び経口剤の臨床開発が行われ、承認されている。経口剤連日投与において骨折発生抑制効果が証明され、イバンドロン酸の骨粗鬆症に対する最初の承認を取得した。注射剤は、3カ月に1回の間欠投与剤として、経口剤連日投与に対して腰椎（L2-L4）BMD変化率により非劣性が証明され承認に至った。また、経口剤の1カ月に1回の間欠投与も、経口剤連日投与に対する非劣性が証明され承認されている。これらの経緯について以下に記載する。

(1) 経口剤の臨床開発の経緯

イバンドロン酸経口剤について、健康成人男性を対象とした第I相臨床試験（単回投与MF7100及び反復投与MF7113）¹⁹⁾及び閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第II相臨床試験（MF4348²⁰⁾の結果、臨床推奨用量は1日1回2.5 mgと判断された。

この結果を基に、■■■■年から閉経後骨粗鬆症患者を対象とし椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした、イバンドロン酸経口剤の3年間の大規模第III相臨床試験（MF4411；BONE試験：参考資料5.3.5.1-10）が実施された。本試験は、プラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験で、イバンドロン酸経口剤の用法・用量として1日1回2.5 mgの連日投与及び20 mgの間欠投与（3

カ月を1サイクルとし20 mg を1日おきに12回投与した後約2カ月休薬する間欠投与法で、3カ月ごとの総投与量が2.5 mg 連日投与とほぼ同一になる用量)の2群が設定された。本試験の結果、生命表法解析による3年後の新規椎体骨折発生頻度の推定値は、プラセボ投与群、2.5 mg 連日投与群及び20 mg 間欠投与群でそれぞれ、9.56% (73/975例)、4.68% (37/977例)及び4.90% (39/977例)であった。プラセボに対する新規椎体骨折発生頻度の相対リスクは、2.5 mg 連日投与群で61.6% ($P < 0.0001$)、20 mg 間欠投与群で49.9% ($P = 0.0006$)と有意に減少し、プラセボ群に対する有意な新規椎体骨折発生抑制効果が認められた。この結果に基づき、2.5 mg の連日経口投与は、閉経後骨粗鬆症の治療及び予防を適応症として2003年5月に米国で、2004年2月に欧州にて承認された。

イバンドロン酸経口剤は、月1回投与法でも開発が進められており、100 mg、100 mg 2分割 (50 mg/日を連続2日間)及び150 mg をそれぞれ1カ月1回の用法・用量で、腰椎 (L2-L4) BMD 変化率を主要評価項目とした無作為化二重盲検比較試験 (MOBILE) が実施された²¹⁾。その結果、100 mg 又は150 mg 月1回投与は、承認用量である2.5 mg 連日投与に対して非劣性が証明され、更に150 mg については2.5 mg 連日投与に対する優越性が示された。本成績から、米国及び欧州で150 mg 月1回投与の経口剤 (150 mg 製剤) が、それぞれ2005年3月及び2005年9月に承認されている。

(2) 注射剤の臨床開発の経緯

本剤は経口剤と並行して開発が進められ、健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験 (MF7144 : 参考資料5.3.3.1-3) にて2 mg までの安全性が確認された。また、腎機能への影響がないことが確認され (MF7141 : 参考資料5.3.3.1-4)、腎障害患者での薬物動態が検討された (MF7148 : 参考資料5.3.3.3-1)。

第 II 相臨床試験として閉経後骨粗鬆症患者を対象に、用量設定 (0.25~2 mg, 1回/3カ月) を目的とした1年間のプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験 (MF4361 : 参考資料5.3.5.1-4) が実施された。この試験結果を踏まえ、本剤0.5 mg 及び1 mg (1回/3カ月) ボーラス投与が選択され、第 III 相臨床試験として閉経後骨粗鬆症患者を対象とした3年間のプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験 (MF4380 : 参考資料5.3.5.1-5) が実施されたが、本剤による新規椎体骨折発生抑制効果が十分に認められないことが明らかになった。MF4380と並行して実施していた第 II/III 相臨床試験 (MF4470 : 参考資料5.3.5.1-6) は、1 mg (1回/3カ月) 及び2 mg (1回/3カ月) の有効性を腰椎 (L2-L4) BMD 変化率を指標に検討する目的の試験であったが、MF4380において1 mg (1回/3カ月) で椎体骨折発生抑制効果が認められなかったことから、■■■■年に試験が中止となった。ただし、MF4470での1年間の結果は集積され、1 mg (1回/3カ月) より2 mg (1回/3カ月) で腰椎 (L2-L4) BMD 変化率は大きいことが確認された。

以上のイバンドロン酸の試験結果を受け、海外での注射剤の用法・用量が再検討された。すなわち、経口剤で新規椎体骨折発生抑制効果が検証された試験 (MF4411) の2.5 mg 連日経口投与と注射剤で3カ月に1回投与で実施された試験 (MF4361, MF4470等) の2 mg (1回/3カ月) の腰椎 (L2-L4) BMD を比較した結果、注射剤の間欠投与では、2 mg (1回/2カ月) 又は3mg (1回/3カ月) が至適な用法・用量であると推察された。これらの用法・用量での有効性を閉経後骨粗鬆症患者で検討する目的で、腰椎 (L2-L4) BMD 変化率を主要評価項目とし、本剤2 mg (1回/2カ月) 又は3 mg (1回/3カ月) のボーラス投与について、経口剤2.5 mg 連日投与に対する非劣性を検証する第 III 相臨床試験として無作為化二重盲検比較試験 (BM16550 ; DIVA 試験 : 参考資料5.3.5.1-7) が実施された。その結果、2年後の腰椎 (L2-L4) BMD 変化率の平均値 \pm SD は、2.5 mg 群 (375例)、2 mg 群 (350例) 及び3 mg 群 (364例) で、それぞれ 4.8 ± 4.9 、 6.4 ± 4.7 及び $6.3 \pm 5.0\%$ であり、2.5 mg 連日経口投与群に対しいずれのボーラス投与群も統計学的に有意な増加を示した ($P < 0.001$, ANOVA)。この結果は、本剤2 mg (1回/2カ月) 及び3 mg (1回/3カ月) のボーラス投与は経口剤の承認用量である2.5 mg 連日投与に対する非

■■■■■について相談した。医薬品医療機器総合機構（以降、機構）から、「■■■■■」との助言を得た。

申請者は、この助言及び「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（1999年4月15日付、医薬審第742号、以降、「臨床評価方法に関するガイドライン」）を踏まえ、原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤の RIS に対する非劣性を検証し、また、併せて本剤の用量反応性を検討する実薬対照の無作為化二重盲検比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験、JA19761）を計画し、■■■■■年■■■■■月■■■■■日に■■■■■相談を実施した。本試験は、本剤のプラセボ、0.5 mg 又は1 mg を1カ月に1回ボラス投与及び RIS のプラセボ又は2.5 mg 錠を1日1回経口投与するダブルダミー法とし、投与期間は3年間とした。■■■■■

■■■■■を確認した。また、■■■■■が了承された。

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（2009年10月23日付、薬食審査発1023第1号）が発出されたため、■■■■■について、■■■■■相談を実施した（■■■■■年■■■■■月）。申請者は、■■■■■と判断した。この判断の適切性について、機構より「■■■■■」との見解を得た。

なお、イバンドロン酸経口剤については、■■■■■

1.5.3.2.3 本申請における臨床データパッケージ

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）にて、骨粗鬆症患者の椎体骨折発生抑制効果における本剤の RIS に対する非劣性が検証されたことから本剤の有効性が証明され、また、安全性においても、国内臨床試験及び海外での使用状況から、国内で臨床使用するにあたり特に懸念すべき事項はないと判断したことから表 1.5.3.2-1に示すパッケージで承認申請を行うこととした。

表 1.5.3.2-1 本申請における臨床データパッケージ

| 国内／海外 | 相 | 試験番号 添付資料番号 | 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 | 実施期間 |
|---------|-----------|--|---------------------------|---|--------------------------------------|------------------------------|--|---|-----------|
| 国内 | I | MF9850 評価資料 5.3.3.1-1 | 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 | 単回ボーラス | 30 /30 | ～ |
| 国内 | I | MF9852 評価資料 5.3.3.1-2 | 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 ボーラス | 10 /10 | ～ |
| 国内 | I | MF9853 評価資料 5.3.4.1-1 | 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 ボーラス | 50 /50 | ～ |
| 国内 | II | JM15851 参考資料 5.3.5.1-3 | 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カ月ボー ラス | 167 /150 | ～ (中止) |
| 国内 | II | JM16651 評価資料 5.3.5.1-1 | 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カ月ボーラス 2 mg : 1回/2カ 月ボーラス | 228 /224 | ～ |
| 国内 / | II III | JA19761 評価資料 5.3.5.1-2 | 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 に対 する非劣性 | 0.5, 1 RIS 2.5 | 3年 0.5, 1 mg : 1回 /1カ月ボーラス RIS : 連日経口 | 1265 /1182 | ～ |
| 海外 | I | MF7144 参考資料 5.3.3.1-3 | 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 | 単回ボーラス | 64 /64 | ～ |
| 海外 | I | MF7141 参考資料 5.3.3.1-4 | 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 | 単回ボーラス | 16 /16 | ～ |
| 海外 | I | MF7148 参考資料 5.3.3.3-1 | 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 回ボーラス+ 10 mg を3週間連日 経口 ②は0.5 mg 単回 ボーラスのみ | 34 /32 | ～ |
| 海外 | II | MF4361 参考資料 5.3.5.1-4 | 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カ月ボー ラス | 126 /125 | ～ |
| 海外 | III | MF4380 参考資料 5.3.5.1-5 | 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カ月ボー ラス | 2862 /2400 | ～ |
| 海外 | III | MF4470 参考資料 5.3.5.1-6 | 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カ月ボー ラス | 520 /480 | ～ (中止) |
| 海外 | III | BM16550 (DIVA) 参考資料 5.3.5.1-7 | 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 月ボーラス 3 mg : 1回/3カ 月ボーラス 2.5 mg 連日経口 | 1395 /1194 | ～ |
| 海外 | III b | MA17904 参考資料 5.3.5.1-8 | 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 月ボーラス 3 mg : 1回/3カ 月ボーラス | 総登録 数781 (BM1 6550か らの継 続) | ～ |

| 国内／海外 | 相 | 試験番号 添付資料番号 | 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 | 実施期間 |
|-------|-----|--|-----------------------|---|---|----------------------------------|--|------------------------|------|
| 海外 | IV | BA20341 (DIVINE) 参考資料 5.3.5.1-9 | 多施設共同無作為 化二重盲 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 酸ボース投 与による 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 (ボース, 点滴) 70 ALN (経口) | 9カ月 3 mg : 1回/3カ 月ボース又は 点滴 ALN 70 mg : 1 回/1週経口 | 801 /801 | ～ |
| 海外 | III | MF4411 (BONE) 参考資料 5.3.5.1-10 | 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 | ～ |

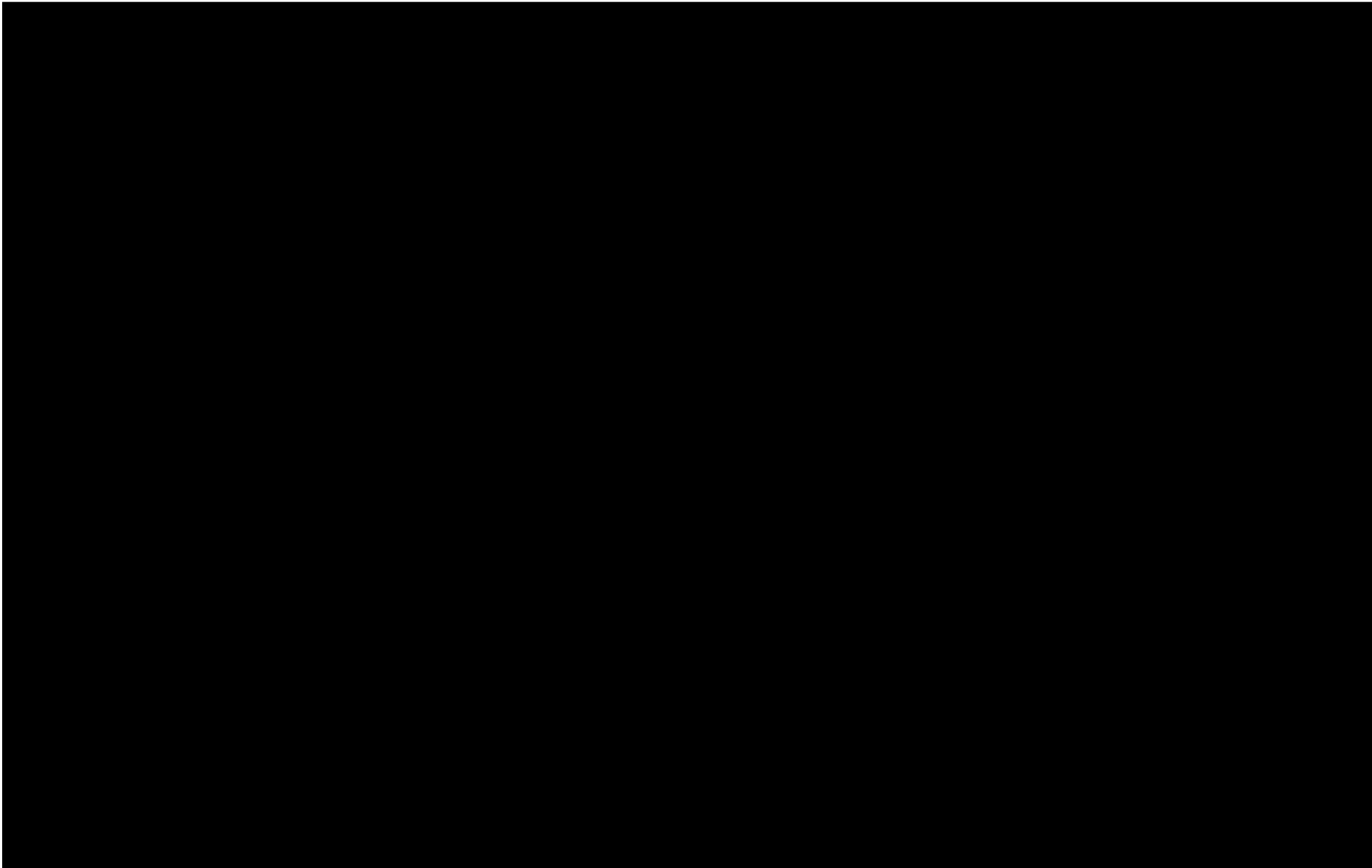
a) 腎疾患リスクを有する閉経後骨粗鬆症患者 (高血圧, 糖尿病, GFR が35 mL/分を超え60 mL/分未満のいずれかを合併する患者が半数以上)

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

1.5.4 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5.4-1に示す。

図 1.5.4-1 開発の経緯図



1.5.5 特長及び有用性

本剤は、窒素含有 BP 系の骨粗鬆症の治療薬として1カ月に1回のボース投与での有効性及び安全性が確認された。また、国内において間欠投与で非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度を主要評価項目としてその抑制効果を証明した唯一の BP 系製剤である。ボース投与で治療が可能な BP 系注射剤は他にないことから、本剤を上市することにより骨粗鬆症治療の新たな選択肢を提供することができ、その臨床的意義は大きいと考えている。実際、臨床現場からもボース投与 BP 系製剤に対し大きな期待が寄せられている²²⁾。このことを踏まえた上での本剤1 mg1カ月に1回ボース投与の骨粗鬆症治療における特長及び有用性を以下に示す。

- (1) 従来の窒素含有 BP 系製剤と同様又はそれ以上の有効性が期待できる。また、長期にわたる有効性の維持が期待できる。
 - 1) RIS の連日経口投与に対し非劣性が確認され、更にそれ以上の有効性が期待できる結果が得られた。

本剤は非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度において RIS に対する非劣性が検証された。更に、1 mg 群の RIS 群に対するハザード比は1より小さく、骨折発生頻度も投与期間を通して RIS 群より低かった。他の骨折指標でも本剤1 mg 群の骨折頻度は RIS 群より低かった。また、腰椎（L2-L4）BMD の変化率について、1 mg 群の両側95%信頼区間下限は、2年目及び3年目において RIS 群の両側95%信頼区間上限より大きく、1 mg 群は RIS 群に対し明らかな増加を示し、大腿骨 BMD でも本剤は RIS より高い増加率を示した。これらのことから、本剤1 mg は RIS より高い有効性を有する可能性が考えられる。
 - 2) 長期にわたる有効性が示された。

3年間安定した骨折発生抑制効果が認められ、また、BMD が3年間にわたって増加し続けた。
- (2) 経口 BP 系製剤に比し確実な血中濃度が得られる。

BP 系製剤の経口投与はバイオアベイラビリティが低いため、患者によっては期待される血中濃度が得られない場合が想定されるのに対し、本剤はボース投与で確実な血中濃度の確保が可能となる。
- (3) 1カ月に1回のボース投与であることから、確実な投与が可能で、高いコンプライアンスが期待できる。また、患者及び医療従事者に対し利便性が高い。
 - 1) 経口投与と異なり医療機関で投与されることから、確実に投与が行われ、投与状況を把握できる。
 - 2) 国内における骨粗鬆症患者の来院頻度は1カ月に1回が多く、来院に合わせて投与でき、患者においても利便性が高い投与方法である。また、経口 BP 系製剤の服用時の煩雑な制約（起床後空腹時服用、並びに服用後の30分間の立位保持及び飲食物摂取禁止）から解放され、患者の負担が少なくなる。

これらのことから高いコンプライアンスの維持が期待できる²²⁾。
- (4) ボース投与であり、粘膜刺激による上部消化管障害の発現の可能性は低い。

経口 BP 系製剤では、投与時に上部消化管粘膜に接触し刺激性があるため、食道狭窄又はアカラシア等の食道通過障害のある患者は禁忌とされ、また、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎又は潰瘍等の上部消化管障害のある患者に対して慎重投与とされている。本剤はボース投与であることから、直接上部消化管粘膜に触れることはないため上部消化管

障害がある患者にも投与可能であると考え²²⁾。

- (5) 寝たきり、認知症、起床時の服用ができない等、経口 BP 系製剤の服用が困難な患者にも使用できる。
経口 BP 系製剤では、起床時に服用し、服用後少なくとも30分は立位又は座位を保持しなければならず、寝たきり、認知症、嚥下困難、起床時の服用ができない等の理由で服用ができない患者が存在する。注射剤である本剤は、このような患者にも投与が可能で効果が期待できる²²⁾。
- (6) ボーラス投与であり、点滴投与と比べて患者及び医療従事者の負担が少ない。
- (7) プレフィルドシリンジに充填されており、調剤の手間がなく、細菌汚染・異物混入、投薬調整時の過誤の防止が期待できる。
- (8) 男性骨粗鬆症患者に対しても有効性が期待できる。
男性においても、腰椎 (L2-L4) BMD の変化率及び尿中補正 CTX で女性に匹敵する効果が認められ、椎体骨折抑制効果も期待できる。安全性においても有害事象発現プロファイルは女性と大きく異ならなかった。

1.5.6 参考文献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版, I 骨粗鬆症の定義・疫学および成因, B. 骨粗鬆症の疫学, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集, ライフサイエンス出版, p4-5.
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版, I 骨粗鬆症の定義・疫学および成因, D. 骨粗鬆症の予後, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集, ライフサイエンス出版, p8-9.
- 4) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版, II 骨粗鬆症の診断, A. 総論, a. 臨床像, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集, ライフサイエンス出版, p14-5.
- 5) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 他. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌 2001;18(3):76-82.
- 6) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285(3):320-3.
- 7) ダイドロネル錠200: 大日本住友製薬株式会社 添付文書, 2011年11月改訂 (第16版)
- 8) フォサマック錠5: MSD 株式会社 添付文書, 2011年11月改訂 (第16版)
- 9) アクトネル錠2.5mg: 味の素製薬株式会社 添付文書, 2011年11月改訂 (第18版)
- 10) リカルボン錠1mg: 小野薬品工業株式会社 添付文書, 2012年6月改訂 (第6版)
- 11) 清水富永, 高岡邦夫. First Choice から併用療法へービスホスホネートを中心にー. Clinical Calcium. 1998;8(1):59-63.
- 12) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. ビスホスフォネート服用継続率の実態から見た問題点. 日本臨床. 2004;62(Suppl 2):492-5.
- 13) フォサマック錠35mg: MSD 株式会社 添付文書, 2012年4月改訂 (第10版)
- 14) アクトネル錠17.5mg: 味の素製薬株式会社 添付文書, 2011年11月改訂 (第11版)
- 15) リカルボン錠50mg: 小野薬品工業株式会社 添付文書, 2012年6月改訂 (第4版)
- 16) ボナロン点滴静注バッグ900 µg: 帝人ファーマ株式会社 添付文書, 2012年1月 (第1版)

- 17) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版, V 骨粗鬆症の治療, D. 骨粗鬆症の薬物治療, c. 骨粗鬆症治療薬選択の考え方, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集, ライフサイエンス出版, p104-6.
- 18) 萩野浩. ビスフォスフォネート. 日本臨牀. 2011;69(7):1253-7.
- 19) Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(9):951-65.
- 20) Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone*. 1996;19(5):527-33.
- 21) Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):654-61.
- 22) 白木正孝, 中村利孝. ビスホスホネート服用方法に関するもう一つの可能性: 静脈注射製剤. *Osteoporosis Japan*. 2011;19(4):735-44.

ボンビバ静注1mg シリンジ
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

| | 頁 |
|-----------------------------|----|
| 1.6 外国における使用状況等に関する資料 | 3 |
| 1.6.1 外国における承認状況..... | 3 |
| 1.6.2 米国及びEUの添付文書の概要..... | 4 |
| 1.6.3 米国の添付文書（原文） | 15 |
| 1.6.4 EUの添付文書（原文） | 32 |
| 1.6.5 Core Data Sheet..... | 45 |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

イバンドロン酸ナトリウム水和物製剤は、海外において、1996年6月に EU で悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を適応症として承認されて以来、2012年6月現在、世界110カ国以上で承認されている。

閉経後骨粗鬆症に対しては、2003年5月に米国で1日1回経口投与の2.5 mg 錠が承認された。月1回経口投与の150 mg 錠は2005年3月に米国で承認されて以来、2012年6月現在、世界110カ国以上で承認されている。また、3カ月に1回静脈内投与の3 mg 注射剤は2006年1月に米国で承認された後、世界90カ国以上で承認されている。月1回投与の注射剤は、海外において承認されていない。

閉経後骨粗鬆症に対する米国及びEUにおける承認状況を表 1.6.1-1に示す。

表 1.6.1-1 主要国における承認状況

| 国名 販売名 | 剤型・含量 | 効能・効果 | 用法・用量 | 承認年月日 |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|-------------|
| 米国 BONIVA | 錠剤・2.5 mg | 閉経後骨粗鬆症の予防 及び治療 | 1日1回2.5 mg を経口投与 | 2003年5月16日 |
| | 錠剤・150 mg | 閉経後骨粗鬆症の治療 | 月1回150 mg を経口投与 | 2005年3月24日 |
| | | 閉経後骨粗鬆症の予防 | 月1回150 mg を経口投与 | 2008年11月28日 |
| | 注射剤（シリンジ）・ 3 mg/3 mL | 閉経後骨粗鬆症の治療 | 3カ月に1回3 mg を静脈内 投与 | 2006年1月6日 |
| EU （中央審査 方式） BONVIVA | 錠剤・2.5 mg | 閉経後骨粗鬆症の予防 及び治療 | 1日1回2.5 mg を経口投与 | 2004年2月23日 |
| | 錠剤・150 mg | 閉経後骨粗鬆症の治療 | 月1回150 mg を経口投与 | 2005年9月15日 |
| | 注射剤（シリンジ）・ 3 mg/3 mL | 閉経後骨粗鬆症の治療 | 3カ月に1回3 mg を静脈内 投与 | 2006年3月29日 |

1.6.2 米国及びEUの添付文書の概要

注射剤の米国における添付文書（2011年5月改訂）の概要を表 1.6.2-1に、EU における添付文書（2012年11月改訂）の概要を表 1.6.2-2に示し、それぞれの原文を添付する。また、注射剤の企業中核データシート（CDS；■■■■年■■月改訂）を添付する。

表 1.6.2-1 米国における添付文書の概要

| | |
|-------|---|
| 国名 | 米国 |
| 剤型・含量 | 注射剤（プレフィルドシリンジ）・3 mg/3 mL |
| 効能・効果 | <p>BONIVA 注は閉経後女性の骨粗鬆症の治療を適応としている。</p> <p>BONIVA 注は、閉経後骨粗鬆症女性患者の BMD を増加させ、椎体骨折の発生頻度を減少させる。骨粗鬆症は骨粗鬆症性骨折の有無やその既往、又は低骨量所見（閉経前平均値との比較 [T スコア] で-2.0を下回る低値）により確認される。</p> <p>骨粗鬆症の治療薬としての BONIVA 注の安全性及び有効性は、1年間の臨床データに基づいている。至適投与期間は未確認である。ビスホスホネート療法を行う全患者について、治療継続の必要性を定期的に評価すること。</p> |
| 用法・用量 | <p>閉経後骨粗鬆症の治療における BONIVA 注の推奨用量は3 mg 3カ月1回であり、投与は15～30秒間かけて行う。</p> <p>BONIVA を15～30秒間で静脈内ボラス投与した比較対照臨床試験において、急性腎不全の症例はみられていない。他のビスホスホネート剤の静脈内投与に伴う重篤な腎毒性のリスクは、投与速度に反比例すると考えられている。</p> <p>BONIVA 注は医療従事者が投与しなければならない。</p> <p>BONIVA 注は、静脈内投与以外の方法で投与しないこと。BONIVA 注を動脈内や静脈傍に投与しないよう注意すること（組織障害に至る可能性がある）。</p> <p>BONIVA 注は、他の投与経路で投与しないこと。BONIVA 注を静脈内以外の経路で投与したときの安全性と有効性は確認されていない。</p> <p>BONIVA 注の投与は添付の針で行う。プレフィルドシリンジは1回のみ使用可である。使い残しは廃棄すること。</p> <p>BONIVA 注はカルシウムを含有する溶液や他の静脈内投与薬剤と混合しないこと。</p> <p>非経口投与用医薬品は、投与前に微粒子や変色がないかどうかを肉眼検査し、微粒子がみられたり変色が見られた場合は使用しないこと。微粒子や変色が見られるプレフィルドシリンジを使用しないこと。</p> <p>投与を忘れた場合は、BONIVA 注を可及的速やかに投与する。以後の投与は、最後の投与日から3カ月に1回のスケジュールとする。BONIVA 注3 mg を3カ月1回より高頻度に投与してはならない。</p> <p>患者にはカルシウムとビタミン D を補うこと。</p> <p>肝障害患者 用量調節の必要はない。</p> <p>腎機能障害患者 クレアチンクリアランス30 mL/min 以上の軽度又は中等度の腎機能障害患者の場合、用量調節の必要はない。</p> <p>重度の腎機能障害 [血清クレアチニン>200 µmol/L (2.3 mg/dL) 又はクレアチンクリアランス (実測値又は推定値) <30 mL/min] の患者には、BONIVA 注を投与してはならない。</p> <p>高齢患者</p> |

| | |
|--------|--|
| | 高齢者において用量調節の必要はない。 |
| 使用上の注意 | <p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> • BONIVA 注又は本剤の賦形剤に対し過敏症の既往歴がある患者 • 補正されていない低カルシウム血症がある患者 <p>警告</p> <p>BONIVA 注は、他の静脈内投与ビスホスホネート剤と同様、血清カルシウム値の一過性低下を引き起こすことがある。</p> <p>BONIVA 注は、静脈内投与以外の方法で投与しないこと。組織障害に至る可能性があるため、BONIVA 注を動脈内や静脈傍に投与しないよう注意すること。</p> <p>BONIVA 注は、他の投与経路で投与しないこと。BONIVA 注を静脈内以外の経路で投与したときの安全性と有効性は確認されていない。</p> <p>使用上の注意</p> <p>一般的注意</p> <p>ミネラル代謝</p> <p>BONIVA 注投与開始前に、低カルシウム血症、ビタミン D 欠乏症、その他の骨及びミネラル代謝障害に対して効果的な治療を行うこと。すべての患者においてカルシウム及びビタミン D の適量摂取は重要である。患者にはカルシウムとビタミン D を補うこと。</p> <p>腎機能障害</p> <p>ビスホスホネート剤の静脈内投与に伴う腎毒性が認められている。これは腎機能低下（すなわち、血清クレアチニン増加）として発現し、まれに急性腎不全に至ることがある。BONIVA 注を15～30秒間のボラス投与により静脈内投与した比較対照臨床試験において、急性腎不全の症例はみられていない。他の静脈内投与用ビスホスホネート剤の重篤な腎毒性のリスクは、投与速度と反比例の関係を示すと考えられている。</p> <p>BONIVA 注を投与する患者では、投与前に毎回血清クレアチニン値を測定すること。腎に有害な影響を及ぼしうる疾患を合併している患者や、腎に有害な影響を及ぼしうる併用薬を使用している患者には、臨床的な必要に応じて評価を行うこと。腎機能低下が認められた場合は投与を中断すること。</p> <p>重度の腎障害患者〔すなわち、血清クレアチニン>200 $\mu\text{mol/L}$ (2.3 mg/dL) 又はクレアチニンクリアランス（実測値又は推定値）<30 mL/min である患者〕には BONIVA 注を投与しないこと。</p> <p>顎骨壊死</p> <p>ビスホスホネート剤投与例で骨壊死、主に顎骨壊死が報告されている。ほとんどの場合、歯科処置中の癌患者からの報告であるが、閉経後骨粗鬆症あるいはその他の疾患の患者からの報告もある。骨壊死のリスク因子としては癌の診断、併用療法（化学療法、放射線療法、副腎皮質ステロイド等）、併存疾患（貧血、凝血異常、感染症、投与前からの歯科疾患等）が知られている。顎骨壊死のほとんどの症例はビスホスホネート剤の静脈内投与例から報告されているが、一部はビスホスホネート剤の経口投与例からの報告もある。</p> <p>ビスホスホネート剤治療中に顎骨壊死（ONJ）が発現した場合、歯科手術により病状が悪化する可能性がある。歯科処置を要する場合、ビスホスホネート剤の投与を中止することで ONJ リスクが減少するか否かについてのデータはない。患者ごとのリスク／ベネフィットの評価に基づき、主治医の臨床的な判断により各患者の治療計画を立案すること。</p> <p>筋骨格痛</p> <p>市販後の使用経験では、骨粗鬆症の予防・治療を適応として承認されたビスホスホネート剤を投与された患者で、高度の骨痛、関節痛、筋痛が発現し、ときに重大な障害をもたらすことが報告されているが、このような報告はまれである。BONIVA（イバンドロン酸ナトリウム）注</p> |

もビスホスホネート剤に分類される。このような事象が報告された患者のほとんどが閉経後女性であった。投与開始から症状発現までの期間は1日～数カ月であった。ほとんどの患者で、投与中止により症状は軽減した。一部の患者では、同一製剤や他のビスホスホネート剤による治療を再開した後に症状が再発した。

非定型大腿骨骨転子下／骨幹部骨折

非定型の低エネルギー性又は低外傷性大腿骨骨幹部骨折が、ビスホスホネート剤投与患者で報告されている。この骨折は大腿骨幹の小転子直下から果部拡大部の上まであらゆる部位に起こり得る、粉碎所見のない横骨折又は短い斜骨折である。この種の骨折はビスホスホネート剤未投与の骨粗鬆症患者にも発生しているため、因果関係は確立していない。

大多数の非定型大腿骨骨折は、患部に対して極めて軽微な外傷、又は外傷がなく生じている。骨折はときに両側性で、多くの患者が完全骨折に至る数週間ないし数カ月前に、患部に前駆的な痛み（通常は大腿部の鈍痛）を訴える。多くの報告例では、患者は骨折時にグルココルチコイド（プレドニゾン等）の投与も受けていたと指摘している。

ビスホスホネート剤投与歴を有する患者に大腿部痛や鼠径部痛が発現した場合、非定型骨折を疑い、大腿骨不完全骨折を否定するための評価を行うこと。非定型骨折を呈した患者は更に、対側肢に骨折の症候・症状がないか評価すること。個々の症例に応じ、リスク／ベネフィット評価の結果が出るまでビスホスホネート療法を中断することも考慮すること。

患者への情報

BONIVA 注は静脈内投与し、投与は医療従事者以外行わないこと。メディケーションガイドには患者が本剤について知っておくべき重要情報が記されているので、患者には本剤投与前にこれをよく読むよう、また、処方箋が更新されるごとに必ず読み直すよう指導すること。

BONIVA 注は3カ月に1回投与すること。投与を逃した場合は、可及的速やかに投与すること。以後の投与は、最後の投与日から3カ月に1回のスケジュールとすること。本剤を3カ月1回より高頻度に投与してはならない。

患者にはカルシウムとビタミンDを補うこと。

薬物相互作用

イバンドロン酸は肝で代謝されず、肝チトクローム P450系を阻害しない。イバンドロン酸は腎排泄により体内から消失する。ラットによる試験から、イバンドロン酸の分泌経路は、他の薬物の排泄に関与する既知の酸性又は塩基性輸送系を含まないと考えられる。

メルファラン/プレドニゾン

多発性骨髄腫患者における薬物動態学的相互作用試験において、メルファラン静脈内投与（10 mg/m²）及びプレドニゾン経口投与（60 mg/m²）は、同時投与したイバンドロン酸6 mg 静脈内投与と相互作用を示さなかった。イバンドロン酸とメルファラン又はプレドニゾンとの相互作用は認められなかった。

タモキシフェン

閉経後健康女性における薬物動態学的相互作用試験において、タモキシフェン30 mg 経口投与とイバンドロン酸2 mg 静脈内投与間の相互作用は認められなかった。

薬物/臨床検査相互作用

ビスホスホネート剤は骨造影剤の使用に支障を来することが知られている。イバンドロン酸を用いた特別な試験は実施されていない。

がん原性、変異原性、生殖能に対する影響

がん原性

104週間がん原性試験で、Wistar ラットに3, 7, 15 mg/kg/日（累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量は雄で最高3倍、雌で最高1倍）を強制経口投与した。雌雄いずれも薬物に関連した重要な腫瘍所見は認められなかった。78週間がん原性試験では、NMRI マウスに5, 20, 40 mg/kg/日（累積 AUC で比較すると、ヒトに推

奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量は雄で最高96倍、雌で最高14倍)を強制経口投与した。雌雄いずれも薬物投与に関連した重要な腫瘍所見は認められなかった。90週間がん原性試験では、NMRI マウスに5, 20, 80 mg/kg/日を飲水投与した。雌マウスでは副腎被膜下腺腫/癌の発現率の用量依存的な増加が認められ、80 mg/kg/日投与群では統計学的有意差が認められた(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の32~51倍)。これらの知見がヒトにも該当するかは明らかにされていない。

変異原性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験(エームス試験)、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、いずれも代謝活性系の有無に関わらず、イバンドロン酸の変異原性又は染色体異常誘発性は認められなかった。また、染色体異常を指標にした *in vivo* マウス小核試験において、イバンドロン酸は遺伝毒性を示さなかった。

生殖能に対する影響

交配前14日から妊娠期間を通じて雌ラットに投与した時、1.2 mg/kg/日の静脈内投与(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の117倍)で受胎能、黄体及び着床数の低下と着床前胚損失率の上昇が認められた。交配前28日間投与した雄ラットでは、0.3 mg/kg/日以上(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の40倍以上)の静脈内投与量で、精子数減少と精子の形態異常が認められた。

妊娠

妊娠カテゴリーC

妊娠ラットに0.05, 0.15又は0.5 mg/kg/日を妊娠17日目から授乳20日目まで静脈内投与したところ、イバンドロン酸の投与により全投与群で分娩障害、母動物死亡、出生児の早期死亡が認められた(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の2倍以上)。出生時体重減少が、0.15及び0.5 mg/kg/日(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の4倍以上)で認められた。0.15及び0.5 mg/kg/日(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の18倍以上)で、出生児が歯芽形成異常を示し、それにより摂餌量と体重増加量が減少した。分娩前後の死亡は他のビスホスホネート系薬剤でも認められており、骨からのカルシウム動員が阻害された結果、低カルシウム血症及び分娩障害が誘発される、ビスホスホネート剤に共通の作用と推察される。

妊娠ラットへの器官形成期の投与では、1 mg/kg/日の静脈内投与(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の47倍以上)で、胎児 RPU(腎盂尿管)症候群の発現率が増加した。この自然分娩試験では、分娩障害は周産期にカルシウムを補給することにより減少した。ラットへの妊娠期間中の静脈内投与では、0.1 mg/kg/日以上(累積 AUC で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの曝露量の5倍以上)で、胎児体重と出生児の成長遅延が認められた。

妊娠ウサギの器官形成期に0.03, 0.07又は0.2 mg/kg/日を静脈内投与したところ、0.2 mg/kg/日(体表面積 mg/m²あたりの累積投与量で比較すると、ヒトに推奨静脈内投与量である3 mg を3カ月1回投与したときの19倍)で母動物の死亡、母動物の体重増加量減少、吸収率上昇による胎児数減少、及び胎児体重減少が認められた。

ビスホスホネート系薬剤は骨基質中に取り込まれ、数週間から数年かけて緩徐に放出される。成人において、ビスホスホネートがどの程度、骨内へ取り込まれるか、更に骨から全身循環中へどのくらい放出されるかは、ビスホスホネート系薬剤の総投与量と総投与期間に直接左右される。ヒト胎児に対するリスクに関するデータはないが、ビスホスホネート系薬剤には胎児に対する有害作用があることが動物では認められており、動物データでは、胎児における骨内取込量が母動物よりも多いことが示唆されている。よって、理論的には、ビスホスホネート療法

終了後に妊娠した場合、胎児に対するリスク（骨格系をはじめとする異常等）があることが推察される。ビスホスホネート療法終了時から受胎までの期間や、ビスホスホネート系薬剤の種類、投与経路（静脈内投与 vs. 経口）等が胎児へのリスクに与える影響は明らかになっていない。

妊婦を対象とした十分に管理された試験は行われていない。妊娠中は、有益性が母体と胎児におけるリスクを上回ると判断される場合にのみ、BONIVA 注を使用すること。

授乳婦

授乳中のラットにイバンドロン酸0.08 mg/kg を静脈内投与したところ、投与後2～24時間に、乳汁中に8.1～0.4 ng/mL の濃度でイバンドロン酸が認められた。乳汁中濃度は平均して血漿中濃度の1.5倍であった。BONIVA のヒト乳汁中への移行性は不明であるが、ヒト乳汁中に移行する薬物は多いため、BONIVA 注を授乳婦に投与する場合は注意すること。

小児への使用

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

高齢者への使用

BONIVA 注 3 mg を3カ月1回、1年間投与した患者（DIVA 試験）中、51%が65歳を超えていた。65歳超の患者と65歳以下の患者を比較して、総じて有効性及び安全性に差は認められなかったが、感受性の高い高齢患者の存在は否定できない。

副作用

経口用1日1回錠

最長3年間の閉経後骨粗鬆症試験で、3900例を超える患者を対象に、経口用 BONIVA 2.5 mg 1日1回錠の投与について検討された。これらの試験において、BONIVA 2.5 mg 1日1回錠の総合的な有害事象プロファイルはプラセボと同等であった。

有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であり、投与中止に至るようなものではなかった。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ投与群が20%、経口用 BONIVA 2.5 mg 1日1回錠投与群が23%であった。有害事象により投与を中止した患者の割合は、経口用 BONIVA 2.5 mg 1日1回錠投与群、プラセボ投与群とも約17%であった。全体的に、また器官分類別に見ても、経口用 BONIVA 1日1回錠投与群とプラセボ投与群に差は認められず、投与中止の理由で最も多かったのは消化器系の有害事象であった。

表1に、治療及び予防試験において2%以上の患者で報告され、かつプラセボ投与群より経口用 BONIVA 2.5 mg 1日1回錠投与群で多く認められた有害事象を一覧表とした。因果関係に関わらず有害事象を記載した。

表 1 骨粗鬆症治療試験及び予防試験において 2%以上の頻度で発現しており、かつプラセボ投与群より経口用 BONIVA 2.5 mg 1日1回錠投与群で多く認められた有害事象

| 器官分類 | プラセボ % (n=1134) | BONIVA 2.5 mg 1日1回 % (n=1140) |
|---------|-----------------------|-------------------------------------|
| 全身 | | |
| 背部痛 | 12.2 | 13.5 |
| 四肢痛 | 6.4 | 7.8 |
| 感染 | 3.4 | 4.3 |
| 無力症 | 2.3 | 3.5 |
| アレルギー反応 | 1.9 | 2.5 |
| 消化器系 | | |
| 消化不良 | 9.8 | 11.9 |
| 下痢 | 5.0 | 6.8 |
| 歯の障害 | 2.3 | 3.5 |
| 嘔吐 | 2.1 | 2.7 |
| 胃炎 | 1.9 | 2.2 |

| | | |
|--|---------------------------|----------------------------|
| 代謝及び栄養障害 高コレステロール血症 | 4.2 | 4.8 |
| 筋骨格系 筋肉痛 関節障害 関節炎 | 5.1 3.3 2.7 | 5.7 3.6 3.2 |
| 神経系 頭痛 浮動性めまい 回転性めまい 神経根病変 | 5.8 2.6 2.5 1.9 | 6.5 3.7 3.0 2.2 |
| 呼吸器系 上気道感染 気管支炎 肺炎 咽頭炎 | 33.2 6.8 4.3 1.5 | 33.7 10.0 5.9 2.5 |
| 泌尿生殖器系 尿路感染 | 4.2 | 5.5 |

3 カ月 1 回の静脈内投与 - DIVA 試験

1 年間の多施設共同二重盲検試験で、閉経後骨粗鬆症女性患者において BONIVA 注 3 mg 3 カ月 1 回の静脈内投与と BONIVA 2.5 mg 1 日 1 回錠経口投与を比較したところ、両投与レジメンの間で、全般的な安全性・忍容性プロファイルは類似していた。重篤な有害事象の発現率は BONIVA 2.5 mg 1 日 1 回投与群が 8.0%、BONIVA 注 3 mg 3 カ月 1 回投与群が 7.5%であった。有害事象による投与中止率は、BONIVA 2.5 mg 1 日 1 回投与群が約 6.7%、BONIVA 注 3 mg 3 カ月 1 回投与群が約 8.5%であった。

表 2 に、2%を超える患者に報告された有害事象を因果関係に関わらず示す。

表 2 BONIVA 注 (3 mg を 3 カ月 1 回) 又は経口用 BONIVA 1 日 1 回錠 (2.5 mg) を投与した患者に 2%以上の頻度で発現した有害事象

| 器官分類/有害事象 | BONIVA 2.5 mg 1 日 1 回 (経口) % (n=465) | BONIVA 3 mg 3 カ月 1 回 (静脈内) % (n=469) |
|---|---|---|
| 感染症及び寄生虫症 インフルエンザ 鼻咽頭炎 膀胱炎 胃腸炎 尿路感染 気管支炎 上気道感染 | 8.0 6.0 3.4 3.4 3.2 2.8 2.8 | 4.7 3.4 1.9 1.5 2.6 2.1 1.1 |
| 胃腸障害 腹痛* 消化不良 悪心 便秘 下痢 胃炎 | 5.6 4.3 4.3 4.1 2.4 2.2 | 5.1 3.6 2.1 3.4 2.8 1.9 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 関節痛 背部痛 限局性変形性関節症 四肢痛 筋肉痛 | 8.6 7.5 2.4 2.2 0.9 | 9.6 7.0 1.5 2.8 2.8 |

| | | |
|---|-----|-----|
| 神経系障害 | | |
| 浮動性めまい | 2.8 | 1.9 |
| 頭痛 | 2.6 | 3.6 |
| 血管障害 | | |
| 高血圧 | 7.1 | 5.3 |
| 精神障害 | | |
| 不眠症 | 2.6 | 1.1 |
| うつ病 | 2.2 | 1.3 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | |
| インフルエンザ様疾患† | 1.1 | 4.9 |
| 疲労 | 1.1 | 2.8 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | |
| 発疹‡ | 2.8 | 2.3 |
| 代謝及び栄養障害 | | |
| 高コレステロール血症 | 4.3 | 1.5 |
| *腹痛と上腹部痛の合計 | | |
| †インフルエンザ様疾患と急性期反応の合計 | | |
| ‡発疹, そう痒性皮疹, 斑状皮疹, 皮膚炎, アレルギー性皮膚炎, 発疹, 紅斑, 丘疹性皮疹, 全身性皮疹, 薬剤性皮膚炎, 紅斑性皮疹の合計 | | |
| 急性期反応様事象 | | |
| ビスホスホネート剤の静脈内投与に伴い, 急性期反応に一致する症状が報告されている。急性期反応様事象の総発現率は静脈内投与群の方が高かった (BONIVA 2.5 mg 1日1回錠経口投与群で4%, BONIVA 注3 mg 3カ月1回投与群で10%)。これらの発現率は, 静脈内投与後3日以内に発現し持続期間が7日以内であった, 急性期反応様症状の可能性のある33種類の症状の報告に基づいている。ほとんどの症例では, 特にその症状を対象とした治療の必要はなく, 症状は24~48時間以内に消失した。 | | |
| 注射部位反応 | | |
| 注射部位の局所反応 (発赤, 腫脹等) の観察頻度は低かったが, 発現率は BONIVA 注3 mg 3カ月1回投与群 (<2%, 8/469)の方がプラセボ投与群 (<1%, 1/465)より高かった。ほとんどの症例では, 注射部位反応の重症度は軽度から中等度であった。 | | |
| 眼の有害事象 | | |
| ビスホスホネート剤はブドウ膜炎や強膜炎等の眼炎症を伴うことがあるとされている。一部の症例では, ビスホスホネート剤を中止するまで事象が消失しなかった。 | | |
| 臨床検査所見 | | |
| イバンドロン酸の経口投与に伴い, 臨床検査値に関して, 臨床的に重要なベースライン値からの変化やシフトは認められなかった。ビスホスホネート剤投与に関して予測される通り, プラセボ群と比較し, イバンドロン酸 2.5 mg 1日1回経口投与群では総アルカリホスファターゼ値の減少が認められた。肝機能障害, 腎機能障害, 低カルシウム血症又は低リン酸血症を示唆する臨床検査値異常については, プラセボ群との差はなかった。BONIVA 注3 mg 3カ月1回の投与が経口用 BONIVA 2.5 mg 1日1回錠と比較して, 臨床的に重要な, 肝機能障害や腎機能障害を示唆する臨床検査異常を誘発したという所見もなかった。 | | |
| 過量投与 | | |
| BONIVA 注の市販前の試験で過量投与の事例は報告されていない。静脈内への過量投与は低カルシウム血症, 低リン酸血症及び低マグネシウム血症をもたらす可能性がある。臨床的意味のある血清中のカルシウム, リン及びマグネシウムの減少は, それぞれグルコン酸カルシウム, リン酸カリウム又はナトリウム, 硫酸マグネシウムの静脈内投与により治療すること。 | | |
| 透析は, 過量投与後2時間以内に行う場合を除き, 効果がないと思われる。 | | |

表 1.6.2-2 EUにおける添付文書の概要

| | |
|--------|---|
| 国名 | EU |
| 剤型・含量 | 注射剤（プレフィルドシリンジ）・3 mg/3 mL |
| 効能・効果 | 骨折リスクが高い閉経後女性の骨粗鬆症の治療。 椎体骨折リスクの低下が立証されているが、大腿骨頸部骨折に対する有効性は確立されていない。 |
| 用法・用量 | <p>用量： イバンドロン酸の推奨用量は3 mg で、これを3カ月に1回、15～30秒間かけて静脈内投与する。 患者にはカルシウムとビタミンDを補うこと。</p> <p>投与を逃した場合は、可及的速やかに投与する。以後の投与は、最後の投与日から3カ月に1回のスケジュールとする。</p> <p>骨粗鬆症に対するビスホスホネート剤の至適治療期間は確立していない。特に使用期間が5年を超える場合は、患者ごとの Bonviva 注の潜在的なリスク／ベネフィットに基づき、治療継続の必要性を定期的に評価すること。</p> <p>特別な集団 腎機能障害患者 血清クレアチニン値が200 µmol/L (2.3 mg/dL) を超えている、又はクレアチニンクリアランス（実測値又は推定値）が30 mL/min を下回っている患者に対しては、そのような患者が含まれた試験の臨床データが限られているので、Bonviva 注の使用は推奨されない。</p> <p>軽度又は中等度の腎機能障害患者 [血清クレアチニン ≤ 200 µmol/L (2.3 mg/dL) , 又はクレアチニンクリアランス（実測値又は推定値）≥ 30 mL/min] では、用量調節の必要はない。</p> <p>肝障害患者 用量調節の必要はない。</p> <p>高齢者（65歳以上） 用量調節の必要はない。</p> <p>小児 18歳未満の小児において Bonviva の効用はなく、小児集団を対象とする Bonviva の試験は行われなかった。</p> <p>投与方法： 本剤は静脈内投与用である。 静脈内投与を厳守すること。</p> |
| 使用上の注意 | <p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> - イバンドロン酸又は賦形剤に対する過敏症 - 低カルシウム血症 <p>特別な警告及び使用上の注意</p> <p>投与上の注意 本剤を動脈内や静脈傍に投与しないよう注意すること（組織障害に至る可能性がある）。</p> <p>低カルシウム血症 Bonviva 注は、他の静脈内投与ビスホスホネート剤と同様、血清カルシウム値の一過性の低下を引き起こすことがある。 Bonviva 注による治療開始前に、先在する低カルシウム血症を治療しておくこと。その他の骨</p> |

とミネラル代謝障害に対しても、Bonviva 注による治療開始前に効果的な治療を行うこと。

すべての患者において、カルシウムとビタミン D の適切な補充を行うこと。

アナフィラキシー反応/ショック

イバンドロン酸静注剤において、致命的事象を含む、アナフィラキシー反応/ショックの症例が報告されている。

本剤を投与する際には、適切な処置・観察の準備をしておくこと。アナフィラキシーまたは他の重度の過敏症/アレルギー反応が起こった場合、直ちに本剤投与を中止し、適切な治療を開始すること。

腎機能障害

随伴疾患のある患者や、腎に悪影響を及ぼす可能性がある医薬品を使用している患者については、投与中、適切な医療慣行に従い定期的に評価すること。

臨床経験が限られているので、血清クレアチニン値が200 $\mu\text{mol/L}$ (2.3 mg/dL) を超えている患者又はクレアチニンクリアランスが30 mL/min を下回っている患者には、Bonviva 注の使用は推奨されない。

心機能障害を有する患者

心不全を起こす危険性がある患者においては、水分過剰を避けること。

顎骨壊死

一般的に抜歯や局所感染（骨髄炎を含む）に関連してみられることの多い顎骨壊死が、主にビスホスホネート注射剤の静脈内投与を受けた癌患者で報告されている。これらの患者の多くは化学療法と副腎皮質ステロイドの投与も受けていた。顎骨壊死は、ビスホスホネート剤の経口投与を受けた骨粗鬆症患者でも報告されている。

危険因子（癌、化学療法、放射線療法、副腎皮質ステロイド、口腔衛生不良等）を有する患者にビスホスホネート剤を投与するときには、投与前に、歯科検査と適切な予防的歯科処置の施行を考えること。

このような患者では、投与中、可能な限り侵襲的歯科処置を避けること。ビスホスホネート剤投与中に顎骨壊死を発現した患者では、歯科手術により病状が悪化する可能性がある。歯科処置を要する場合、ビスホスホネート治療を中止することで顎骨壊死のリスクが減少するか否かについてのデータはない。患者ごとのリスク・ベネフィットの評価に基づき、主治医の臨床的な判断により各患者の治療計画を立案すること。

非定型大腿骨骨折

主に骨粗鬆症の治療のため長期間ビスホスホネート剤を投与された患者で、非定型大腿骨骨転子下/骨幹部骨折が報告されている。この横骨折又は短い斜骨折は、大腿骨幹の小転子直下から果部拡大部の直上まであらゆる部位に起こり得る。この骨折は、極めて軽微な外傷、又は外傷がなく生じている。大腿骨の完全骨折に至る数週間ないし数カ月前に大腿部痛や鼠径部痛が発現する患者もおり、多くの場合、ストレス骨折の特徴画像を伴う。骨折は両側性であることが多いので、大腿骨骨幹部骨折を呈したビスホスホネート剤投与患者では対側肢を検査すること。この骨折は治癒不良であるとも報告されている。非定型大腿骨骨折が疑われる患者では、個々の症例のリスク/ベネフィット評価の結果が出るまでビスホスホネート療法を中断することを考慮すること。

ビスホスホネート剤治療中は、あらゆる大腿部痛、股関節痛あるいは鼠径部痛が発現した場合に報告するよう、患者に指導すること。また、このような症状を呈する全患者について、大腿骨不完全骨折がないか評価すること。

本剤は基本的にナトリウムを含んでいない。

他剤との相互作用及びその他の相互作用

イバンドロン酸はヒト肝の主な P450 アイソザイムを阻害せず、ラットにおいて肝チトクローム

P450系を誘導しないことが示されているので、代謝的な相互作用は起きないと考えられる。イバンドロン酸の排泄は腎排泄のみであり、生体内で変換されない。

生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦に対するイバンドロン酸投与についての十分なデータは得られていない。ラットを用いた試験で、生殖発生毒性が示されている。ヒトにおけるリスクの可能性は不明である。妊娠中は本剤を投与しないこと。

授乳

イバンドロン酸のヒト乳汁中への移行性は不明である。授乳ラットを用いた試験で、静脈内投与後の乳汁中に低濃度のイバンドロン酸が存在することが示されている。授乳中は本剤を投与しないこと。

生殖能

ヒトにおけるイバンドロン酸の影響に関するデータはない。ラットを用いた経口投与の生殖発生毒性試験で、イバンドロン酸は生殖能を低下させた。ラットを用いた静脈内投与の試験では、イバンドロン酸は高用量の連日投与で生殖能を低下させた。

自動車運転能力や機械操作能力への影響

薬学的及び薬物動態学的プロファイル及び報告された副作用を踏まえて、本剤は自動車運転能力や機械操作能力への影響はない、又はごくわずかであると考えられる。

好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

本剤の安全性プロファイルは比較臨床試験及び市販後経験に基づく。報告件数の最も多い副作用は、関節痛及びインフルエンザ様症状であった。これらの症状は主に初回投与時に発現し、一般に持続時間が短く、軽度又は中等度であり、治療を必要とせず投与継続中に消失した。

副作用の概要表

副作用の概要を表1に示す。

イバンドロン酸2.5 mg 1日1回経口投与の安全性は、4つのプラセボ対照臨床試験で同剤を投与した1251例を対象として評価された。症例の大半は、骨折に関する3年間のピボタル試験 (MF4411) の被験者である。

閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とした2年間のピボタル試験 (BM16550) により、Bonviva 3 mg 3カ月に1回の静脈内投与とイバンドロン酸2.5 mg 1日1回経口投与の総合的な安全性に差がないことが示された。Bonviva 3 mg 3カ月に1回静脈内投与群における副作用の総発現率は、1年後26.0%、2年後28.6%であった。ほとんどが投与中止に至らないものであった。

表1: 第 III 相試験 BM16550及び MF4411並びに市販後経験において Bonviva 注 3 mg 3カ月に1回又はイバンドロン酸2.5 mg 1日1回を投与した閉経後女性に発現した副作用

副作用を、MedDRA の器官別大分類及び頻度区別に示す。頻度区分は、非常に高 (1/10以上)、高 (1/100以上1/10未満)、低 (1/1,000以上1/100未満)、まれ (1/10,000以上1/1,000未満)、極めてまれ (1/10,000未満)、不明 (入手可能なデータから推定できない) と定義した。それぞれの頻度分類の中では、副作用を重篤性が高い順に示している。

| 器官別大分類 | 高 | 低 | まれ | 極めてまれ |
|--------|----|---|-------|-----------------------|
| 免疫系障害 | | | 過敏症反応 | アナフィラキシー反応/ショック* † |
| 神経系障害 | 頭痛 | | | |
| 眼障害 | | | 眼炎症** | |

| | | | | |
|----------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|--------|
| 血管障害 | | 静脈炎/血 栓性静脈炎 | | |
| 胃腸障害 | 胃炎, 消化不良, 下痢, 腹痛, 悪 心, 便秘 | | | |
| 皮膚及び皮下組織 障害 | 発疹 | | 血管浮腫, 顔面腫脹/ 浮腫, 蕁麻疹 | |
| 筋骨格系及び結合 組織障害 | 関節痛, 筋肉痛, 筋骨格痛, 背部痛 | 骨痛 | 非定型大腿骨骨転子 下/骨幹部骨折† | 顎骨壊死*† |
| 一般・全身障害及 び投与部位の状態 | インフルエンザ様 疾患*, 疲労 | 注射部位反 応, 無力症 | | |

*詳細は以下に示す。
†市販後経験で報告された。

主な副作用の説明

インフルエンザ様疾患
インフルエンザ様疾患には、急性期反応・症状として報告された事象（筋肉痛、関節痛、発熱、悪寒、疲労、悪心、食欲喪失、骨痛等）が含まれている。

顎骨壊死
ビスホスホネート剤を投与された患者で、顎骨壊死が報告されている。報告例の大多数は癌患者であるが、骨粗鬆症で投与を受けた患者においても症例が報告されている。顎骨壊死は、一般に抜歯や局所感染（骨髄炎を含む）に関連してみられる事象である。癌の診断、化学療法、放射線療法、副腎皮質ステロイド及び口腔衛生不良も危険因子と考えられる。

眼炎症
イバンドロン酸を投与された患者で、ブドウ膜炎、上強膜炎、強膜炎等の眼炎症が報告されている。一部の症例では、イバンドロン酸の投与を中止するまで事象が消失しなかった。

アナフィラキシー反応/ショック
イバンドロン酸静注剤を投与された患者で、致命的事象を含む、アナフィラキシー反応/ショックの症例が報告されている。

過量投与

Bonviva 過量投与時の治療に関する具体的情報は得られていない。

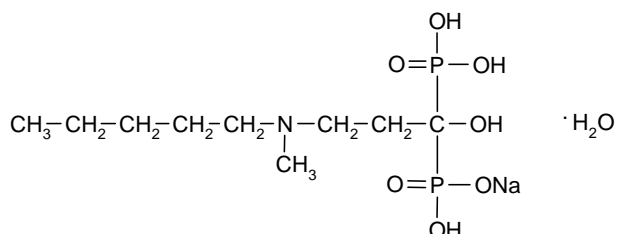
同種の化合物に関する知見から、静脈内への過量投与は低カルシウム血症、低リン酸血症及び低マグネシウム血症をもたらす可能性がある。臨床的意味のある血清中のカルシウム、リン及びマグネシウムの減少は、それぞれグルコン酸カルシウム、リン酸カリウム又はナトリウム、硫酸マグネシウムの静脈内投与により治療すること。

BONIVA[®]
(ibandronate sodium)
INJECTION

R_x only

DESCRIPTION

BONIVA (ibandronate sodium) is a nitrogen-containing bisphosphonate that inhibits osteoclast-mediated bone resorption. The chemical name for ibandronate sodium is 3-(*N*-methyl-*N*-pentyl)amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid, monosodium salt, monohydrate with the molecular formula C₉H₂₂NO₇P₂Na·H₂O and a molecular weight of 359.24. Ibandronate sodium is a white- to off-white powder. It is freely soluble in water and practically insoluble in organic solvents. Ibandronate sodium has the following structural formula:



BONIVA Injection is intended for intravenous administration only. BONIVA Injection is available as a sterile, clear, colorless, ready-to-use solution in a prefilled syringe that delivers 3.375 mg of ibandronate monosodium salt monohydrate in 3 mL of solution, equivalent to a dose of 3 mg ibandronate free acid. Inactive ingredients include sodium chloride, glacial acetic acid, sodium acetate and water.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

The action of ibandronate on bone tissue is based on its affinity for hydroxyapatite, which is part of the mineral matrix of bone. Ibandronate inhibits osteoclast activity and reduces bone resorption and turnover. In postmenopausal women, it reduces the elevated rate of bone turnover, leading to, on average, a net gain in bone mass.

Pharmacokinetics

Distribution

Area under the serum ibandronate concentrations versus time curve increases in a dose-proportional manner after administration of 2 mg to 6 mg by intravenous injection.

After administration, ibandronate either rapidly binds to bone or is excreted into urine. In humans, the apparent terminal volume of distribution is at least 90 L, and the amount of dose removed from the circulation into the bone is estimated to be 40% to 50% of the circulating dose. In vitro protein binding in human serum was approximately 86% over

an ibandronate concentration range of 20 to 2000 ng/mL (approximate range of maximum serum ibandronate concentrations upon intravenous bolus administration) in one study.

Metabolism

There is no evidence that ibandronate is metabolized in humans. Ibandronate does not inhibit human P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4 isozymes in vitro.

Elimination

The portion of ibandronate that is not removed from the circulation via bone absorption is eliminated unchanged by the kidney (approximately 50% to 60% of the administered intravenous dose).

The plasma elimination of ibandronate is multiphasic. Its renal clearance and distribution into bone accounts for a rapid and early decline in plasma concentrations, reaching 10% of C_{max} within 3 or 8 hours after intravenous or oral administration, respectively. This is followed by a slower clearance phase as ibandronate redistributes back into the blood from bone. The observed apparent terminal half-life for ibandronate is generally dependent on the dose studied and on assay sensitivity. The observed apparent terminal half-life for intravenous 2 and 4 mg ibandronate after 2 hours of infusion ranges from 4.6 to 15.3 hours and 5 to 25.5 hours, respectively.

Following intravenous administration, total clearance of ibandronate is low, with average values in the range 84 to 160 mL/min. Renal clearance (about 60 mL/min in healthy postmenopausal women) accounts for 50% to 60% of total clearance and is related to creatinine clearance. The difference between the apparent total and renal clearances likely reflects bone uptake of the drug.

Special Populations

Pediatrics

The pharmacokinetics of ibandronate has not been studied in patients <18 years of age.

Gender

The pharmacokinetics of ibandronate is similar in both men and women.

Geriatric

Since ibandronate is not known to be metabolized, the only difference in ibandronate elimination for geriatric patients versus younger patients is expected to relate to progressive age-related changes in renal function (see **Special Populations: Renal Impairment**).

Race

Pharmacokinetic differences due to race have not been studied.

Renal Impairment

Renal clearance of ibandronate in patients with various degrees of renal impairment is linearly related to creatinine clearance (CL_{Cr}).

Following a single dose of 0.5 mg ibandronate by intravenous administration, patients with CL_{Cr} 40 to 70 mL/min had 55% higher exposure (AUC_∞) than the exposure observed in subjects with CL_{Cr} >90 mL/min. Patients with CL_{Cr} <30 mL/min had more than a two-fold increase in exposure compared to the exposure for healthy subjects (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION: Patients with Renal Impairment**).

Hepatic Impairment

No studies have been performed to assess the pharmacokinetics of ibandronate in patients with hepatic impairment since ibandronate is not metabolized in the human liver.

Drug Interactions

Ibandronate does not undergo hepatic metabolism and does not inhibit the hepatic cytochrome P450 system. Ibandronate is eliminated by renal excretion. Based on a rat study, the ibandronate secretory pathway does not appear to include known acidic or basic transport systems involved in the excretion of other drugs.

Melphalan/Prednisolone

A pharmacokinetic interaction study in multiple myeloma patients demonstrated that intravenous melphalan (10 mg/m²) and oral prednisolone (60 mg/m²) did not interact with 6 mg ibandronate upon intravenous coadministration. Ibandronate did not interact with melphalan or prednisolone.

Tamoxifen

A pharmacokinetic interaction study in healthy postmenopausal women demonstrated that there was no interaction between oral 30 mg tamoxifen and intravenous 2 mg ibandronate.

Pharmacodynamics

Osteoporosis is characterized by decreased bone mass and increased fracture risk, most commonly at the spine, hip, and wrist. The diagnosis can be confirmed by a finding of low bone mass, evidence of fracture on x-ray, a history of osteoporotic fracture, or height loss or kyphosis indicative of vertebral fracture. While osteoporosis occurs in both men and women, it is most common among women following menopause. In healthy humans, bone formation and resorption are closely linked; old bone is resorbed and replaced by newly formed bone. In postmenopausal osteoporosis, bone resorption exceeds bone formation, leading to bone loss and increased risk of fracture. After menopause, the risk of fractures of the spine and hip increases; approximately 40% of 50-year-old women will experience an osteoporosis-related fracture during their remaining lifetimes.

In studies of postmenopausal women, BONIVA Injection at doses of 0.5 mg to 3 mg produced biochemical changes indicative of inhibition of bone resorption, including decreases of biochemical markers of bone collagen degradation (cross-linked

C-telopeptide of Type I collagen [CTX]). Changes in markers of bone formation (osteocalcin) were observed later than changes in resorption markers, as expected, due to the coupled nature of bone resorption and formation.

Year 1 results from an efficacy and safety study comparing BONIVA Injection 3 mg every 3 months and BONIVA 2.5 mg daily oral tablet demonstrated that both dosing regimens significantly suppressed serum CTX levels at Months 3, 6, and 12. The median pre-dose or trough serum CTX levels in the ITT population reached a nadir of 57% (BONIVA Injection) and 62% (BONIVA 2.5 mg tablets) below baseline values by Month 6, and remained stable at Month 12 of treatment.

Clinical Studies

Daily Oral Tablets

The effectiveness and safety of BONIVA daily oral tablets were demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study (Treatment Study) of 2946 women aged 55 to 80 years, who were on average 21 years postmenopause, who had lumbar spine bone mineral density (BMD) 2 to 5 SD below the premenopausal mean (T-score) in at least one vertebra [L1-L4], and who had one to four prevalent vertebral fractures. BONIVA was evaluated at oral doses of 2.5 mg daily and 20 mg intermittently. The main outcome measure was the occurrence of new radiographically diagnosed, vertebral fractures after 3 years of treatment. The diagnosis of an incident vertebral fracture was based on both qualitative diagnosis by the radiologist and quantitative morphometric criterion. The morphometric criterion required the dual occurrence of two events: a relative height ratio or relative height reduction in a vertebral body of at least 20%, together with at least a 4 mm absolute decrease in height. All women received 400 IU vitamin D and 500 mg calcium supplementation per day.

Quarterly IV Injection

The effectiveness and safety of BONIVA Injection 3 mg once every 3 months were demonstrated in a randomized, double-blind, multinational, noninferiority study (DIVA Study) in 1358 women with postmenopausal osteoporosis (L2-L4 lumbar spine BMD, T-score below -2.5 SD at baseline). The control group received BONIVA 2.5 mg daily oral tablets. The primary efficacy parameter was the relative change from baseline to 1 year of treatment in lumbar spine BMD, which was compared between the intravenous injection and the daily oral treatment groups. All patients received 400 IU vitamin D and 500 mg calcium supplementation per day.

Effect on Vertebral Fracture

BONIVA 2.5 mg daily oral tablet significantly reduced the incidence of new vertebral and of new and worsening vertebral fractures (Daily Oral Tablet – Treatment Study). Over the course of the 3-year study, the risk for vertebral fracture was 9.6% in the placebo-treated women and 4.7% in the women treated with BONIVA 2.5 mg daily oral tablet ($p < 0.001$) (see **Table 1**). In an unapproved regimen, intermittent oral administration of 20 mg BONIVA, involving a 9- to 10-week drug-free interval,

produced a statistically significant reduction (50%) in the incidence of new vertebral fractures, similar to that seen with the daily oral 2.5 mg regimen.

Table 1 Effect of BONIVA Daily Oral Tablet on the Incidence of Vertebral Fracture in the 3-Year Osteoporosis Treatment Study*

| | Proportion of Patients with Fracture (%) | | | |
|--|--|------------------------------------|---|--|
| | Placebo n=975 | BONIVA 2.5 mg Daily n=977 | Absolute Risk Reduction (%) 95% CI | Relative Risk Reduction (%) 95% CI |
| New Vertebral Fracture 0-3 Year | 9.6 | 4.7 | 4.9 (2.3, 7.4) | 52 ^{**} (29, 68) |
| New and Worsening Vertebral Fracture 0-3 Year | 10.4 | 5.1 | 5.3 (2.6, 7.9) | 52 (30, 67) |
| Clinical (Symptomatic) Vertebral Fracture 0-3 Year | 5.3 | 2.8 | 2.5 (0.6, 4.5) | 49 (14, 69) |

*The endpoint value is the value at the study's last time point, 3 years, for all patients who had a fracture identified at that time; otherwise, the last postbaseline value prior to the study's last time point is used.

**p=0.0003 vs. placebo

Effect on Nonvertebral Fractures

There was a similar number of nonvertebral osteoporotic fractures at 3 years reported in women treated with BONIVA 2.5 mg daily oral tablet [9.1%, (95% CI: 7.1%, 11.1%)] and placebo [8.2%, (95% CI: 6.3%, 10.2%)]. The two treatment groups were also similar with regard to the number of fractures reported at the individual non-vertebral sites: pelvis, femur, wrist, forearm, rib, and hip (Daily Oral Tablet - Treatment Study).

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

Daily Oral Tablet - Treatment Study: BONIVA 2.5 mg daily oral tablet significantly increased BMD at the lumbar spine and hip relative to treatment with placebo. In the 3-year osteoporosis treatment study, BONIVA 2.5 mg daily oral tablet produced increases in lumbar spine BMD that were progressive over 3 years of treatment and were statistically significant relative to placebo at 6 months and at all later time points. Lumbar spine BMD increased by 6.4% after 3 years of treatment with BONIVA 2.5 mg daily oral tablet compared with 1.4% in the placebo group. Table 2 displays the significant increases in BMD seen at the lumbar spine, total hip, femoral neck, and trochanter compared to placebo.

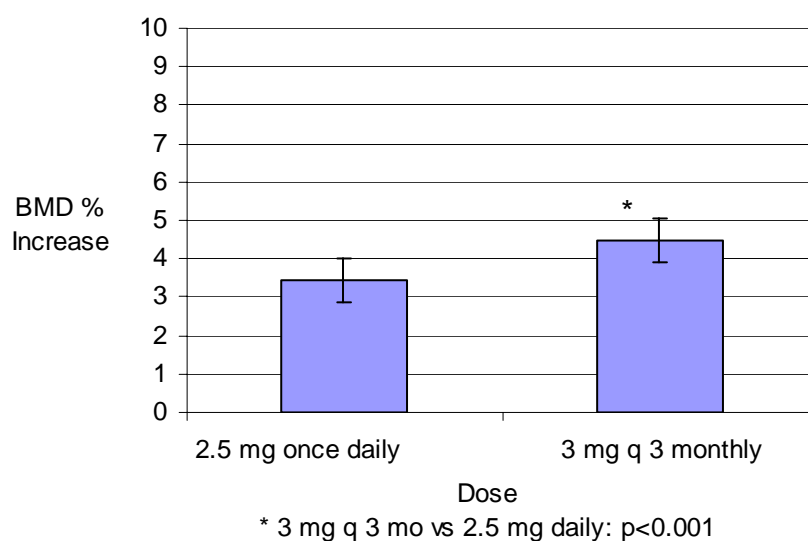
Table 2 Mean Percent Change in BMD from Baseline to Endpoint in Patients Treated with BONIVA 2.5 mg Daily Oral Tablet or Placebo in the 3-Year Osteoporosis Treatment Study*

| | Placebo | BONIVA 2.5 mg |
|--------------|-----------------|----------------|
| Lumbar Spine | 1.4 (n=693) | 6.4 (n=712) |
| Total Hip | -0.7 (n=638) | 3.1 (n=654) |
| Femoral Neck | -0.7 (n=683) | 2.6 (n=699) |
| Trochanter | 0.2 (n=683) | 5.3 (n=699) |

*The endpoint value is the value at the study's last time point, 3 years, for all patients who had BMD measured at that time; otherwise the last postbaseline value prior to the study's last time point is used.

Quarterly IV Injection – DIVA Study: In the ITT efficacy analysis, the least-squares mean increase at 1 year in lumbar spine BMD in patients (n=429) treated with BONIVA Injection 3 mg once every 3 months (4.5%) was statistically superior to that in patients (n=434) treated with daily oral tablets (3.5%). The mean difference between groups was 1.05% (95% CI: 0.53%, 1.57%; $p<0.001$; see **Figure 1**). The mean increases from baseline in total hip BMD at 1 year were 2.1% in the BONIVA Injection 3 mg once every 3 months group and 1.5% in the BONIVA 2.5 mg daily oral tablet group. Consistently higher BMD increases at the femoral neck and trochanter were also observed following BONIVA Injection 3 mg once every 3 months compared to BONIVA 2.5 mg daily oral tablet.

Figure 1 Mean Percent Change (95% CI) from Baseline in Lumbar Spine BMD at One Year in Patients Treated with BONIVA 2.5 mg Daily Oral Tablet or BONIVA Injection 3 mg Once Every 3 Months



Bone Histology

The effects of BONIVA 2.5 mg daily oral tablet on bone histology were evaluated in iliac crest biopsies from 16 women after 22 months of treatment and 20 women after 34 months of treatment. The histological analysis of bone biopsies showed bone of normal quality and no indication of osteomalacia or a mineralization defect.

The histological analysis of bone biopsies after 22 months of treatment with 3 mg intravenous ibandronate every 3 months (n=30) or 23 months of treatment with 2 mg intravenous ibandronate every 2 months (n=27) in women with postmenopausal osteoporosis showed bone of normal quality and no indication of a mineralization defect.

Animal Pharmacology

Animal studies have shown that ibandronate is an inhibitor of osteoclast-mediated bone resorption. In the Schenk assay in growing rats, ibandronate inhibited bone resorption and increased bone volume, based on histologic examination of the tibial metaphyses. There was no evidence of impaired mineralization at the highest dose of 5 mg/kg/day (subcutaneously), which is 1000 times the lowest antiresorptive dose of 0.005 mg/kg/day in this model, and 5000 times the optimal antiresorptive dose of 0.001 mg/kg/day in the aged ovariectomized rat. This indicates that BONIVA Injection administered at a therapeutic dose is unlikely to induce osteomalacia.

Long-term daily or intermittent administration of ibandronate to ovariectomized rats or monkeys was associated with suppression of bone turnover and increases in bone mass. Vertebral BMD, trabecular density, and biomechanical strength were increased dose-dependently in rats and monkeys, at doses up to 8 to 4 times the human intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative dose normalized for body surface area (mg/m²) and AUC comparison, respectively. Ibandronate maintained the positive correlation between bone mass and strength at the ulna and femoral neck. New bone formed in the presence of ibandronate had normal histologic structure and did not show mineralization defects.

INDICATIONS AND USAGE

BONIVA Injection is indicated for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women.

In postmenopausal women with osteoporosis, BONIVA increases BMD and reduces the incidence of vertebral fractures (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**). Osteoporosis may be confirmed by the presence or history of osteoporotic fracture or by a finding of low bone mass (BMD more than 2.0 standard deviations below the premenopausal mean [ie, T-score]).

The safety and effectiveness of BONIVA for the treatment of osteoporosis are based on clinical data of one year duration. The optimal duration of use has not been determined. All patients on bisphosphonate therapy should have the need for continued therapy re-evaluated on a periodic basis.

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to BONIVA Injection or to any of its excipients
- Uncorrected hypocalcemia (see **PRECAUTIONS: General**)

WARNINGS

BONIVA Injection, like other bisphosphonates administered intravenously, may cause a transient decrease in serum calcium values (see **PRECAUTIONS**).

BONIVA Injection must only be administered intravenously. Care must be taken not to administer BONIVA Injection intra-arterially or paravenously as this could lead to tissue damage.

Do not administer BONIVA Injection by any other route of administration. The safety and efficacy of BONIVA Injection following non-intravenous routes of administration have not been established.

PRECAUTIONS

General

Mineral Metabolism

Hypocalcemia, hypovitaminosis D, and other disturbances of bone and mineral metabolism must be effectively treated before starting BONIVA Injection therapy. Adequate intake of calcium and vitamin D is important in all patients. Patients must receive supplemental calcium and vitamin D.

Renal Impairment

Treatment with intravenous bisphosphonates has been associated with renal toxicity manifested as deterioration in renal function (ie, increased serum creatinine) and in rare cases, acute renal failure. No cases of acute renal failure were observed in controlled clinical trials in which intravenous BONIVA was administered as a 15- to 30-second bolus. The risk of serious renal toxicity with other intravenous bisphosphonates appears to be inversely related to the rate of drug administration.

Patients who receive BONIVA Injection should have serum creatinine measured prior to each dosage administration. Patients with concomitant diseases that have the potential for adverse effects on the kidney or patients who are taking concomitant medications that have the potential for adverse effects on the kidney should be assessed, as clinically appropriate. Treatment should be withheld for renal deterioration.

BONIVA Injection should not be administered to patients with severe renal impairment (ie, patients with serum creatinine >200 $\mu\text{mol/L}$ [2.3 mg/dL] or creatinine clearance [measured or estimated] <30 mL/min).

Jaw Osteonecrosis

Osteonecrosis, primarily in the jaw, has been reported in patients treated with bisphosphonates. Most cases have been in cancer patients undergoing dental procedures,

but some have occurred in patients with postmenopausal osteoporosis or other diagnoses. Known risk factors for osteonecrosis include a diagnosis of cancer, concomitant therapies (eg, chemotherapy, radiotherapy, corticosteroids), and co-morbid disorders (eg, anemia, coagulopathy, infection, pre-existing dental disease). Most reported cases have been in patients treated with bisphosphonates intravenously but some have been in patients treated orally.

For patients who develop osteonecrosis of the jaw (ONJ) while on bisphosphonate therapy, dental surgery may exacerbate the condition. For patients requiring dental procedures, there are no data available to suggest whether discontinuation of bisphosphonate treatment reduces the risk of ONJ. Clinical judgment of the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment.

Musculoskeletal Pain

In postmarketing experience, severe and occasionally incapacitating bone, joint, and/or muscle pain has been reported in patients taking bisphosphonates that are approved for the prevention and treatment of osteoporosis (see **ADVERSE REACTIONS**). However, such reports have been infrequent. This category of drugs includes BONIVA (ibandronate sodium) Injection. Most of the patients were postmenopausal women. The time to onset of symptoms varied from one day to several months after starting the drug. Most patients had relief of symptoms after stopping. A subset had recurrence of symptoms when rechallenged with the same drug or another bisphosphonate.

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

Atypical, low-energy, or low-trauma fractures of the femoral shaft have been reported in bisphosphonate-treated patients. These fractures can occur anywhere in the femoral shaft from just below the lesser trochanter to above the supracondylar flare and are transverse or short oblique in orientation without evidence of comminution. Causality has not been established as these fractures also occur in osteoporotic patients who have not been treated with bisphosphonates.

Atypical femur fractures most commonly occur with minimal or no trauma to the affected area. They may be bilateral and many patients report prodromal pain in the affected area, usually presenting as dull, aching thigh pain, weeks to months before a complete fracture occurs. A number of reports note that patients were also receiving treatment with glucocorticoids (e.g., prednisone) at the time of fracture.

Any patient with a history of bisphosphonate exposure who presents with thigh or groin pain should be suspected of having an atypical fracture and should be evaluated to rule out an incomplete femur fracture. Patients presenting with an atypical fracture should also be assessed for symptoms and signs of fracture in the contralateral limb. Interruption of bisphosphonate therapy should be considered, pending a risk/benefit assessment, on an individual basis.

Information for Patients

BONIVA Injection must be administered intravenously only by a health care professional. Patients should be instructed to read the Medication Guide carefully before taking BONIVA, and to re-read it each time the prescription is renewed because it contains important information the patient should know about BONIVA.

BONIVA Injection should be administered once every 3 months. If the dose is missed, the injection should be administered as soon as it can be rescheduled. Thereafter, injections should be scheduled every 3 months from the date of the last injection. Do not administer BONIVA Injection more frequently than once every 3 months.

Patients must receive supplemental calcium and vitamin D.

Drug Interactions

See **CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug Interactions**

Drug/Laboratory Test Interactions

Bisphosphonates are known to interfere with the use of bone-imaging agents. Specific studies with ibandronate have not been performed.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In a 104-week carcinogenicity study, doses of 3, 7, or 15 mg/kg/day were administered by oral gavage to Wistar rats (systemic exposures in males and females up to 3 and 1 times, respectively, human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). There were no significant drug-related tumor findings in male or female rats. In a 78-week carcinogenicity study, doses of 5, 20, or 40 mg/kg/day were administered by oral gavage to NMRI mice (exposures in males and females up to 96 and 14 times, respectively, human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). There were no significant drug-related tumor findings in male or female mice. In a 90-week carcinogenicity study, doses of 5, 20, or 80 mg/kg/day were administered in the drinking water to NMRI mice. A dose-related increased incidence of adrenal subcapsular adenoma/carcinoma was observed in female mice, which was statistically significant at 80 mg/kg/day (32 to 51 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). The relevance of these findings to humans is unknown.

Mutagenesis

There was no evidence for a mutagenic or clastogenic potential of ibandronate in the following assays: in vitro bacterial mutagenesis assay in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (Ames test), mammalian cell mutagenesis assay in Chinese hamster V79 cells, and chromosomal aberration test in human peripheral lymphocytes, each with and without metabolic activation. Ibandronate was not genotoxic in the in vivo mouse micronucleus tests for chromosomal damage.

Impairment of Fertility

In female rats treated from 14 days prior to mating through gestation, decreases in fertility, corpora lutea and implantation sites, and increased preimplantation loss were observed at an intravenous dose of 1.2 mg/kg/day (117 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). In male rats treated for 28 days prior to mating, a decrease in sperm production and altered sperm morphology were observed at intravenous doses ≥ 0.3 mg/kg/day (≥ 40 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison).

Pregnancy

Pregnancy Category C

In pregnant rats given intravenous doses of 0.05, 0.15, or 0.5 mg/kg/day 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 (≥ 2 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). Reduced body weight at birth was observed at 0.15 and 0.5 mg/kg/day (≥ 4 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). Pups exhibited abnormal odontogeny that decreased food consumption and body weight gain at 0.15 and 0.5 mg/kg/day (≥ 18 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). 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 of 1 mg/kg/day (≥ 47 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison). 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 ≥ 0.1 mg/kg/day (≥ 5 times human exposure at the recommended intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative AUC comparison).

In pregnant rabbits given intravenous doses of 0.03, 0.07 or 0.2 mg/kg/day 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 0.2 mg/kg/day (19 times the recommended human intravenous dose of 3 mg every 3 months, based on cumulative body surface area comparison, mg/m^2).

Bisphosphonates are incorporated into the bone matrix, from where they are gradually released over periods of weeks to years. The extent of bisphosphonate incorporation into adult bone, and hence, the amount available for release back into the systemic circulation, is directly related to the total dose and duration of bisphosphonate use. Although there are no data on fetal risk in humans, bisphosphonates do cause fetal harm in animals, and animal data suggest that uptake of bisphosphonates into fetal bone is greater than into

maternal bone. Therefore, there is a theoretical risk of fetal harm (eg, skeletal and other abnormalities) if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. The impact of variables such as time between cessation of bisphosphonate therapy to conception, the particular bisphosphonate used, and the route of administration (intravenous versus oral) on this risk has not been established.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. BONIVA Injection should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and fetus.

Nursing Mothers

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. It is not known whether BONIVA is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when BONIVA Injection is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Of the patients receiving BONIVA Injection 3 mg every 3 months for 1 year (DIVA study), 51% were over 65 years of age. No overall differences in effectiveness or safety were observed between these patients and younger patients, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out.

ADVERSE REACTIONS

Daily Oral Tablet

Treatment with BONIVA 2.5 mg daily oral tablet was studied in over 3900 patients in postmenopausal osteoporosis trials of up to 3 years duration. The overall adverse event profile of BONIVA 2.5 mg once daily tablet in these studies was similar to that of placebo.

Most adverse events were mild or moderate and did not lead to discontinuation. The incidence of serious adverse events was 20% in the placebo group and 23% in the BONIVA 2.5 mg daily oral tablet group. The percentage of patients who withdrew from treatment due to adverse events was approximately 17% in both the BONIVA 2.5 mg daily oral tablet group and the placebo group. Overall, and according to body system, there was no difference between BONIVA daily oral tablet and placebo, with adverse events of the digestive system being the most common reason for withdrawal.

Table 3 lists adverse events from the Treatment and Prevention Studies reported in $\geq 2\%$ of patients and in more patients treated with BONIVA 2.5 mg daily oral tablet than patients treated with placebo. Adverse events are shown without attribution of causality.

Table 3 Adverse Events Occurring at a Frequency $\geq 2\%$ and in More Patients Treated with BONIVA 2.5 mg Daily Oral Tablet than in Patients Treated with Placebo in the Osteoporosis Treatment and Prevention Studies

| Body System | Placebo % (n=1134) | BONIVA 2.5 mg daily % (n=1140) |
|--|-----------------------------------|---|
| Body as a Whole | | |
| Back Pain | 12.2 | 13.5 |
| Pain in Extremity | 6.4 | 7.8 |
| Infection | 3.4 | 4.3 |
| Asthenia | 2.3 | 3.5 |
| Allergic Reaction | 1.9 | 2.5 |
| Digestive System | | |
| Dyspepsia | 9.8 | 11.9 |
| Diarrhea | 5.0 | 6.8 |
| Tooth Disorder | 2.3 | 3.5 |
| Vomiting | 2.1 | 2.7 |
| Gastritis | 1.9 | 2.2 |
| Metabolic and Nutritional Disorders | | |
| Hypercholesterolemia | 4.2 | 4.8 |
| Musculoskeletal System | | |
| Myalgia | 5.1 | 5.7 |
| Joint Disorder | 3.3 | 3.6 |
| Arthritis | 2.7 | 3.2 |
| Nervous System | | |
| Headache | 5.8 | 6.5 |
| Dizziness | 2.6 | 3.7 |
| Vertigo | 2.5 | 3.0 |
| Nerve Root Lesion | 1.9 | 2.2 |
| Respiratory System | | |
| Upper Respiratory Infection | 33.2 | 33.7 |
| Bronchitis | 6.8 | 10.0 |
| Pneumonia | 4.3 | 5.9 |
| Pharyngitis | 1.5 | 2.5 |
| Urogenital System | | |
| Urinary Tract Infection | 4.2 | 5.5 |

Quarterly IV Injection – DIVA Study

In a 1-year, double-blind, multicenter study comparing BONIVA Injection administered intravenously as 3 mg every 3 months to BONIVA 2.5 mg daily oral tablet in women with postmenopausal osteoporosis, the overall safety and tolerability profiles of the two

dosing regimens were similar. The incidence of serious adverse events was 8.0% in the BONIVA 2.5 mg daily group and 7.5% in the BONIVA Injection 3 mg once every 3 months group. The percentage of patients who withdrew from treatment due to adverse events was approximately 6.7% in the BONIVA 2.5 mg daily group and 8.5% in the BONIVA Injection 3 mg every 3 months group.

Table 4 lists the adverse events reported in >2% of patients without attribution of causality.

Table 4 Adverse Events With an Incidence of at Least 2% in Patients Treated with BONIVA Injection (3 mg once every 3 months) or BONIVA Daily Oral Tablet (2.5 mg)

| Body System/Adverse Event | BONIVA 2.5 mg Daily (Oral) % (n=465) | BONIVA 3 mg q 3 mo (IV) % (n=469) |
|--|---|--|
| Infections and Infestations | | |
| Influenza | 8.0 | 4.7 |
| Nasopharyngitis | 6.0 | 3.4 |
| Cystitis | 3.4 | 1.9 |
| Gastroenteritis | 3.4 | 1.5 |
| Urinary Tract Infection | 3.2 | 2.6 |
| Bronchitis | 2.8 | 2.1 |
| Upper Respiratory Tract Infection | 2.8 | 1.1 |
| Gastrointestinal Disorders | | |
| Abdominal Pain* | 5.6 | 5.1 |
| Dyspepsia | 4.3 | 3.6 |
| Nausea | 4.3 | 2.1 |
| Constipation | 4.1 | 3.4 |
| Diarrhea | 2.4 | 2.8 |
| Gastritis | 2.2 | 1.9 |
| Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders | | |
| Arthralgia | 8.6 | 9.6 |
| Back Pain | 7.5 | 7.0 |
| Localized Osteoarthritis | 2.4 | 1.5 |
| Pain in Extremity | 2.2 | 2.8 |
| Myalgia | 0.9 | 2.8 |
| Nervous System Disorders | | |
| Dizziness | 2.8 | 1.9 |
| Headache | 2.6 | 3.6 |
| Vascular Disorders | | |
| Hypertension | 7.1 | 5.3 |
| Psychiatric Disorders | | |
| Insomnia | 2.6 | 1.1 |
| Depression | 2.2 | 1.3 |

| | | |
|---|-----|-----|
| General Disorders and Administration Site Conditions | | |
| Influenza-like Illness [†] | 1.1 | 4.9 |
| Fatigue | 1.1 | 2.8 |
| Skin and Subcutaneous Tissue Disorders | | |
| Rash [‡] | 2.8 | 2.3 |
| Metabolism and Nutrition Disorders | | |
| Hypercholesterolemia | 4.3 | 1.5 |

* Is a combination of abdominal pain and abdominal pain upper

[†] Combination of influenza-like illness and acute phase reaction

[‡] Combination of rash, rash pruritic, rash macular, dermatitis, dermatitis allergic, exanthem, erythema, rash papular, rash generalized, dermatitis medicamentosa, rash erythematous

Acute Phase Reaction-like Events

Symptoms consistent with acute phase reaction (APR) have been reported with intravenous bisphosphonate use. The overall incidence of patients with APR-like events was higher in the intravenous treatment group (4% in the BONIVA 2.5 mg daily oral tablet group vs. 10% in the BONIVA Injection 3 mg once every 3 months group). These incidence rates are based on reporting of any of 33 potential APR-like symptoms within 3 days of an IV dose and for a duration of 7 days or less. In most cases, no specific treatment was required and the symptoms subsided within 24 to 48 hours.

Injection Site Reactions

Local reactions at the injection site, such as redness or swelling, were observed infrequently, but at a higher incidence in patients treated with BONIVA Injection 3 mg every 3 months (<2%; 8/469) than in patients treated with placebo injections (<1%; 1/465). In most cases, the reaction was of mild to moderate severity.

Ocular Adverse Events

Bisphosphonates may be associated with ocular inflammation such as uveitis and scleritis. In some cases, these events did not resolve until the bisphosphonate was discontinued.

Laboratory Test Findings

There were no clinically significant changes from baseline values or shifts in any laboratory variable with oral ibandronate. As expected with bisphosphonate treatment, a decrease in total alkaline phosphatase levels was seen with 2.5 mg daily oral ibandronate compared to placebo. There was no difference compared with placebo for laboratory abnormalities indicative of hepatic or renal dysfunction, hypocalcemia, or hypophosphatemia. There also was no evidence that BONIVA Injection 3 mg every 3 months induced clinically significant laboratory abnormalities indicative of hepatic or renal dysfunction compared to BONIVA 2.5 mg daily oral tablet.

OVERDOSAGE

No cases of overdose were reported in premarketing studies with BONIVA Injection. Intravenous overdose may result in hypocalcemia, hypophosphatemia, and hypomagnesemia. Clinically relevant reductions in serum levels of calcium, phosphorus, and magnesium should be corrected by intravenous administration of calcium gluconate, potassium or sodium phosphate, and magnesium sulfate, respectively.

Dialysis would not be beneficial unless it is administered within 2 hours following the overdose.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of BONIVA Injection for the treatment of postmenopausal osteoporosis is 3 mg every 3 months (see **INDICATIONS AND USAGE**) administered over a period of 15 to 30 seconds.

No cases of acute renal failure were observed in controlled clinical trials in which intravenous BONIVA was administered as a 15- to 30-second bolus. The risk of serious renal toxicity with other intravenous bisphosphonates appears to be inversely related to the rate of drug administration (see **PRECAUTIONS**).

BONIVA Injection must be administered by a health care professional.

BONIVA Injection must only be administered intravenously (see **WARNINGS**). Care must be taken not to administer BONIVA Injection intra-arterially or paravenously as this could lead to tissue damage.

Do not administer BONIVA Injection by any other route of administration. The safety and efficacy of BONIVA Injection following non-intravenous routes of administration have not been established.

Administer BONIVA Injection using the enclosed needle. Prefilled syringes are for single use only. Discard unused portion.

BONIVA Injection must not be mixed with calcium-containing solutions or other intravenously administered drugs.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration, and not used if particulate matter is visible or product is discolored. Prefilled syringes with particulate matter or discoloration should not be used.

If the dose is missed, BONIVA Injection should be administered as soon as it can be rescheduled. Thereafter, injections should be scheduled every 3 months from the date of the last injection. Do not administer BONIVA Injection (3 mg) more frequently than once every 3 months.

Patients must receive supplemental calcium and vitamin D (see **PRECAUTIONS: Information for Patients**).

Patients with Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations**).

Patients with Renal Impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment where creatinine clearance is equal to or greater than 30 mL/min.

BONIVA Injection should not be administered to patients with severe renal impairment, ie, patients with serum creatinine >200 µmol/L (2.3 mg/dL) or creatinine clearance (measured or estimated) <30 mL/min (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations**).

Geriatric Patients

No dosage adjustment is necessary in the elderly (see **PRECAUTIONS: Geriatric Use**).

HOW SUPPLIED

One prefilled syringe of BONIVA Injection (ibandronate sodium), 3 mg/3 mL single-use, clear glass prefilled syringe in a box with 1 needle (NDC 0004-0191-09).

Each syringe is a 5 mL (5 cc) volume syringe supplied with a 25-gauge, 3/4 inch needle with wings, needle-stick protection device, and a 9 cm plastic tubing for attachment.

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15° and 30°C (59° and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

BONIVA is a registered trademark of Roche Therapeutics Inc.

Distributed by:

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

PI Revised: May 2011

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bonviva 3 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One pre-filled syringe of 3 ml solution contains 3 mg ibandronic acid (as sodium monohydrate). The concentration of ibandronic acid in the solution for injection is 1mg per ml.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture (see section 5.1). A reduction in the risk of vertebral fractures has been demonstrated, efficacy on femoral neck fractures has not been established.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose of ibandronic acid is 3 mg, administered as an intravenous injection over 15 - 30 seconds, every three months.

Patients must receive supplemental calcium and vitamin D (see section 4.4 and section 4.5)

If a dose is missed, the injection should be administered as soon as convenient. Thereafter, injections should be scheduled every 3 months from the date of the last injection.

The optimal duration of bisphosphonate treatment for osteoporosis has not been established. The need for continued treatment should be re-evaluated periodically based on the benefits and potential risks of Bonviva on an individual patient basis, particularly after 5 or more years of use.

Special populations

Patients with renal impairment

Bonviva injection is not recommended for use in patients who have a serum creatinine above 200 µmol/l (2.3 mg/dl) or who have a creatinine clearance (measured or estimated) below 30 ml/min, because of limited clinical data available from studies including such patients (see section 4.4 and section 5.2)

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment where serum creatinine is equal or below 200 µmol/l (2.3 mg/dl) or where creatinine clearance (measured or estimated) is equal or greater than 30 ml/min.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Elderly population (>65 years)

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Paediatric population

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).

Method of administration

For intravenous use.

Strict adherence to the intravenous administration route is required (see section 4.4).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to ibandronic acid or to any of the excipients listed in section 6.1
- Hypocalcaemia

4.4 Special warnings and precautions for use

Administration failures

Care must be taken not to administer Bonviva injection via intra-arterial or paravenous administration as this could lead to tissue damage.

Hypocalcaemia

Bonviva, like other bisphosphonates administered intravenously, may cause a transient decrease in serum calcium values.

Existing hypocalcaemia must be corrected before starting Bonviva injection therapy. Other disturbances of bone and mineral metabolism should also be effectively treated before starting Bonviva injection therapy.

All patients must receive adequate supplemental calcium and vitamin D.

Anaphylactic reaction/shock

Cases of anaphylactic reaction/shock, including fatal events, have been reported in patients treated with intravenous ibandronic acid.

Appropriate medical support and monitoring measures should be readily available when Bonviva intravenous injection is administered. If anaphylactic or other severe hypersensitivity/allergic reactions occur, immediately discontinue the injection and initiate appropriate treatment.

Renal impairment

Patients with concomitant diseases, or who use medicinal products which have potential for undesirable effects on the kidney, should be reviewed regularly in line with good medical practice during treatment.

Due to limited clinical experience, Bonviva injection is not recommended for patients with a serum creatinine above 200 $\mu\text{mol/l}$ (2.3 mg/dl) or with a creatinine clearance below 30 ml/min (see section 4.2 and section 5.2).

Patients with cardiac impairment

Overhydration should be avoided in patients at risk of cardiac failure.

Osteonecrosis of the jaw

Osteonecrosis of the jaw, generally associated with tooth extraction and/or local infection (including osteomyelitis) has been reported in patients with cancer receiving treatment regimens including primarily intravenously administered bisphosphonates. Many of these patients were also receiving chemotherapy and corticosteroids. Osteonecrosis of the jaw has also been reported in patients with osteoporosis receiving oral bisphosphonates.

A dental examination with appropriate preventive dentistry should be considered prior to treatment with bisphosphonates in patients with concomitant risk factors (e.g. cancer, chemotherapy, radiotherapy, corticosteroids, poor oral hygiene).

While on treatment, these patients should avoid invasive dental procedures if possible. For patients who develop osteonecrosis of the jaw while on bisphosphonate therapy, dental surgery may exacerbate the condition. For patients requiring dental procedures, there are no data available to suggest whether discontinuation of bisphosphonate treatment reduces the risk of osteonecrosis of the jaw. Clinical judgement of the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment.

Atypical fractures of the femur

Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures have been reported with bisphosphonate therapy, primarily in patients receiving long-term treatment for osteoporosis. These transverse or short oblique fractures can occur anywhere along the femur from just below the lesser trochanter to just above the supracondylar flare. These fractures occur after minimal or no trauma and some patients experience thigh or groin pain, often associated with imaging features of stress fractures, weeks to months before presenting with a completed femoral fracture. Fractures are often bilateral; therefore the contralateral femur should be examined in bisphosphonate-treated patients who have sustained a femoral shaft fracture. Poor healing of these fractures has also been reported. Discontinuation of bisphosphonate therapy in patients suspected to have an atypical femur fracture should be considered pending evaluation of the patient, based on an individual benefit risk assessment.

During bisphosphonate treatment patients should be advised to report any thigh, hip or groin pain and any patient presenting with such symptoms should be evaluated for an incomplete femur fracture.

Bonviva is essentially sodium free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Metabolic interactions are not considered likely, since ibandronic acid does not inhibit the major human hepatic P450 isoenzymes and has been shown not to induce the hepatic cytochrome P450 system in rats (see section 5.2). Ibandronic acid is eliminated by renal excretion only and does not undergo any biotransformation.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of ibandronic acid in pregnant women. Studies in rats have shown some reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Bonviva should not be used during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known whether ibandronic acid is excreted in human milk. Studies in lactating rats have demonstrated the presence of low levels of ibandronic acid in the milk following intravenous administration. Bonviva should not be used during breastfeeding.

Fertility

There are no data on the effects of ibandronic acid from humans. In reproductive studies in rats by the oral route, ibandronic acid decreased fertility. In studies in rats using the intravenous route, ibandronic acid decreased fertility at high daily doses (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

On the basis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profile and reported adverse reactions, it is expected that Bonviva has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of Bonviva is derived from controlled clinical trials and post-marketing experience . The most frequently reported adverse reactions were arthralgia and influenza-like symptoms. These symptoms are typically in association with the first dose, generally of short duration, mild or moderate in intensity, and usually resolve during continuing treatment without requiring remedial measures (please see paragraph “Influenza like illness”).

Tabulated list of adverse reactions

In table 1 an overview of adverse reactions is presented.

The safety of oral treatment with ibandronic acid 2.5 mg daily was evaluated in 1251 patients treated in 4 placebo-controlled clinical studies, with the large majority of patients coming from the pivotal three-year fracture study (MF 4411).

In the pivotal two-year study in postmenopausal women with osteoporosis (BM16550), the overall safety of intravenous injection of Bonviva 3 mg every 3 months and oral ibandronic acid 2.5 mg daily were shown to be similar. The overall proportion of patients who experienced an adverse reaction was 26.0 % and 28.6 % for Bonviva 3 mg injection every 3 months after one year and two years, respectively. Most cases of adverse reactions did not lead to cessation of therapy.

Table 1: Adverse reactions occurring in postmenopausal women receiving Bonviva 3 mg injection every 3 months or ibandronic acid 2.5 mg daily in the phase III studies BM16550 and MF 4411, and in post-marketing experience.

Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class and frequency category. Frequency categories are defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

| System Organ Class | Common | Uncommon | Rare | Very rare |
|--|---|------------------------------------|--|-------------------------------|
| Immune system disorders | | | Hypersensitivity reaction | Anaphylactic reaction/shock*† |
| Nervous system disorders | Headache | | | |
| Eye disorders | | | Ocular inflammation*† | |
| Vascular disorders | | Phlebitis/ thrombophlebitis | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis, Dyspepsia, Diarrhoea, Abdominal pain, Nausea, Constipation | | | |
| Skin and subcutaneous tissues disorders | Rash | | Angioedema, Facial swelling/oedema, Urticaria | |
| Musculoskeletal and , connective tissue disorders | Arthralgia, Myalgia, Musculoskeletal pain, Back pain | Bone pain | Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures† | Osteonecrosis of jaw*† |
| General disorders and administration site conditions | Influenza like illness*, Fatigue | Injection site reactions, Asthenia | | |

*See further information below

†Identified in post-marketing experience.

Description of selected adverse reactions

Influenza-like illness

Influenza-like illness includes events reported as acute phase reaction or symptoms, including myalgia, arthralgia, fever, chills, fatigue, nausea, loss of appetite, and bone pain.

Osteonecrosis of the jaw

Osteonecrosis of the jaw has been reported in patients treated by bisphosphonates. The majority of the reports refer to cancer patients, but such cases have also been reported in patients treated for osteoporosis. Osteonecrosis of the jaw is generally associated with tooth extraction and / or local infection (including osteomyelitis). Diagnosis of cancer, chemotherapy, radiotherapy, corticosteroids and poor oral hygiene are also deemed as risk factors (see section 4.4).

Ocular inflammation

Ocular inflammation events such as uveitis, episcleritis and scleritis have been reported with ibandronic acid. In some cases, these events did not resolve until the ibandronic acid was discontinued.

Anaphylactic reaction/shock

Cases of anaphylactic reaction/shock, including fatal events, have been reported in patients treated with intravenous ibandronic acid.

4.9 Overdose

No specific information is available on the treatment of overdosage with Bonviva.

Based on knowledge of this class of compounds, intravenous overdosage may result in hypocalcaemia, hypophosphataemia, and hypomagnesaemia. Clinically relevant reductions in serum levels of calcium, phosphorus, and magnesium should be corrected by intravenous administration of calcium gluconate, potassium or sodium phosphate, and magnesium sulfate, respectively.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Medicinal products for treatment of bone diseases, bisphosphonates, ATC code: M05BA06

Mechanism of action

Ibandronic acid is a highly potent bisphosphonate belonging to the nitrogen-containing group of bisphosphonates, which act selectively on bone tissue and specifically inhibit osteoclast activity without directly affecting bone formation. It does not interfere with osteoclast recruitment. Ibandronic acid leads to progressive net gains in bone mass and a decreased incidence of fractures through the reduction of elevated bone turnover towards premenopausal levels in postmenopausal women.

Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic action of ibandronic acid is inhibition of bone resorption. *In vivo*, ibandronic acid prevents bone destruction experimentally induced by cessation of gonadal function, retinoids, tumours or tumour extracts. In young (fast growing) rats, the endogenous bone resorption is also inhibited, leading to increased normal bone mass compared with untreated animals.

Animal models confirm that ibandronic acid is a highly potent inhibitor of osteoclastic activity. In growing rats, there was no evidence of impaired mineralisation even at doses greater than 5,000 times the dose required for osteoporosis treatment.

Both daily and intermittent (with prolonged dose-free intervals) long-term administration in rats, dogs and monkeys was associated with formation of new bone of normal quality and maintained or increased mechanical strength even at doses in the toxic range. In humans, the efficacy of both daily and intermittent administration with a dose-free interval of 9 - 10 weeks of ibandronic acid was confirmed in a clinical trial (MF 4411), in which ibandronic acid demonstrated anti-fracture efficacy.

In animal models ibandronic acid produced biochemical changes indicative of dose-dependent inhibition of bone resorption, including suppression of urinary biochemical markers of bone collagen degradation (such as deoxypyridinoline, and cross-linked N-telopeptides of type I collagen (NTX)).

Both daily, intermittent (with a dose-free interval of 9 - 10 weeks per quarter) oral doses as well as intravenous doses of ibandronic acid in postmenopausal women produced biochemical changes indicative of dose-dependent inhibition of bone resorption.

Bonviva intravenous injection decreased levels of serum C-telopeptide of the alpha chain of Type I collagen (CTX) within 3 - 7 days of starting treatment and decreased levels of osteocalcin within 3 months.

Following treatment discontinuation, there is a reversion to the pathological pre-treatment rates of elevated bone resorption associated with postmenopausal osteoporosis.

The histological analysis of bone biopsies after two and three years of treatment of postmenopausal women with doses of oral ibandronic acid 2.5 mg daily and intermittent intravenous doses of up to 1 mg every 3 months showed bone of normal quality and no indication of a mineralisation defect. An expected decrease in bone turnover, normal quality of bone and absence of defects in mineralization were also seen after two years of treatment with Bonviva 3 mg injection.

Clinical efficacy

Independent risk factors, for example, low BMD, age, the existence of previous fractures, a family history of fractures, high bone turnover and low body mass index should be considered in order to identify women at increased risk of osteoporotic fractures.

Bonviva 3 mg injection every 3 months

Bone mineral density (BMD)

Bonviva 3 mg intravenous injection, administered every 3 months, was shown to be at least as effective as oral ibandronic acid 2.5 mg daily in a 2-year, randomised, double-blind, multicentre, non-inferiority study (BM16550) of postmenopausal women (1386 women aged 55 - 80) with osteoporosis (lumbar spine BMD T-score below -2.5 SD at baseline). This was demonstrated in both the primary analysis at one year and in the confirmatory analysis at two years endpoint (Table 2).

The primary analysis of data from study BM16550 at one year and the confirmatory analysis at 2 years demonstrated the non-inferiority of 3 mg every 3 months injection dosing regimen compared to 2.5 mg oral daily dosing regimen, in terms of mean increases in BMD at lumbar spine, total hip, femoral neck and trochanter (Table 2).

Table 2: Mean relative change from baseline of lumbar spine, total hip, femoral neck and trochanter BMD after one year (primary analysis) and two years of treatment (Per-Protocol Population) in study BM 16550.

| Mean relative changes from baseline % [95% CI] | One year data in study BM 16550 | | Two year data in study BM 16550 | |
|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| | ibandronic acid 2.5 mg daily (N=377) | Bonviva 3 mg injection every 3 months (N=365) | ibandronic acid 2.5 mg daily (N=334) | Bonviva 3 mg injection every 3 months (N=334) |
| Lumbar spine L2-L4 BMD | 3.8 [3.4, 4.2] | 4.8 [4.5, 5.2] | 4.8 [4.3, 5.4] | 6.3 [5.7, 6.8] |
| Total hip BMD | 1.8 [1.5, 2.1] | 2.4 [2.0, 2.7] | 2.2 [1.8, 2.6] | 3.1 [2.6, 3.6] |
| Femoral neck BMD | 1.6 [1.2, 2.0] | 2.3 [1.9, 2.7] | 2.2 [1.8, 2.7] | 2.8 [2.3, 3.3] |
| Trochanter BMD | 3.0 [2.6, 3.4] | 3.8 [3.2, 4.4] | 3.5 [3.0, 4.0] | 4.9 [4.1, 5.7] |

Furthermore, Bonviva 3 mg injection every 3 months was proven superior to oral ibandronic acid 2.5 mg daily for increases in lumbar spine BMD in a prospectively planned analysis at one year, $p < 0.001$, and at two years, $p < 0.001$.

For lumbar spine BMD, 92.1 % of patients receiving 3 mg injection every 3 months increased or maintained their BMD after 1 year of treatment (i.e. were responders) compared with 84.9 % of patients receiving oral 2.5 mg daily ($p = 0.002$). After 2 years of treatment, 92.8 % of patients receiving

3 mg injections and 84.7 % of patient receiving 2.5 mg oral therapy had increased or maintained lumbar spine BMD ($p=0.001$).

For total hip BMD, 82.3 % of patients receiving 3 mg injection every 3 months were responders at one year, compared with 75.1 % of patients receiving 2.5 mg daily orally ($p=0.02$). After 2 years of treatment, 85.6 % of patients receiving 3 mg injections and 77.0 % of patient receiving 2.5 mg oral therapy had increased or maintained total hip BMD ($p=0.004$).

The proportion of patients who increased or maintained their BMD at one year at both lumbar spine and total hip was 76.2 % in the 3 mg injection every 3 months arm and 67.2 % in the 2.5 mg daily orally arm ($p=0.007$). At two years, 80.1 % and 68.8 % of patients met this criterion in the 3 mg every 3 months injection arm and the 2.5 mg daily arm ($p=0.001$).

Biochemical markers of bone turn-over

Clinically meaningful reductions in serum CTX levels were observed at all time points measured. At 12 months median relative changes from baseline were -58.6 % for the intravenous injection of 3 mg every 3 months regimen and -62.6 % for oral 2.5 mg daily regimen. In addition, 64.8 % of patients receiving 3 mg every 3 months injection were identified as responders (defined as a decrease ≥ 50 % from baseline), compared with 64.9 % of patients receiving 2.5 mg daily orally. Serum CTX reduction was maintained over the 2 years, with more than half of the patients identified as responders in both treatment groups.

Based on the results of study BM 16550, Bonviva 3 mg intravenous injection, administered every 3 months is expected to be at least as effective in preventing fractures as the oral regimen of ibandronic acid 2.5 mg daily.

Ibandronic acid 2.5 mg daily tablets

In the initial three-year, randomised, double-blind, placebo-controlled, fracture study (MF 4411), a statistically significant and medically relevant decrease in the incidence of new radiographic morphometric and clinical vertebral fractures was demonstrated (table 3). In this study, ibandronic acid was evaluated at oral doses of 2.5 mg daily and 20 mg intermittently as an exploratory regimen. Ibandronic acid was taken 60 minutes before the first food or drink of the day (post-dose fasting period). The study enrolled women aged 55 to 80 years, who were at least 5 years postmenopausal, who had a BMD at the lumbar spine of -2 to -5 SD below the premenopausal mean (T-score) in at least one vertebra [L1-L4], and who had one to four prevalent vertebral fractures. All patients received 500 mg calcium and 400 IU vitamin D daily. Efficacy was evaluated in 2,928 patients. Ibandronic acid 2.5 mg administered daily, showed a statistically significant and medically relevant reduction in the incidence of new vertebral fractures. This regimen reduced the occurrence of new radiographic vertebral fractures by 62 % ($p=0.0001$) over the three year duration of the study. A relative risk reduction of 61 % was observed after 2 years ($p=0.0006$). No statistically significant difference was attained after 1 year of treatment ($p=0.056$). The anti-fracture effect was consistent over the duration of the study. There was no indication of a waning of the effect over time.

The incidence of clinical vertebral fractures was also significantly reduced by 49 % after 3 years ($p=0.011$). The strong effect on vertebral fractures was furthermore reflected by a statistically significant reduction of height loss compared to placebo ($p<0.0001$).

Table 3: Results from 3 years fracture study MF 4411 (% , 95 % CI)

| | Placebo (N=974) | ibandronic acid 2.5 mg daily (N=977) |
|--|------------------------|---|
| Relative risk reduction New morphometric vertebral fractures | | 62% (40.9, 75.1) |
| Incidence of new morphometric vertebral fractures | 9.56% (7.5, 11.7) | 4.68% (3.2, 6.2) |
| Relative risk reduction of clinical vertebral fracture | | 49% (14.03, 69.49) |
| Incidence of clinical vertebral fracture | 5.33% (3.73, 6.92) | 2.75% (1.61, 3.89) |
| BMD – mean change relative to baseline lumbar spine at year 3 | 1.26% (0.8, 1.7) | 6.54% (6.1, 7.0) |
| BMD – mean change relative to baseline total hip at year 3 | -0.69% (-1.0, -0.4) | 3.36% (3.0, 3.7) |

The treatment effect of ibandronic acid was further assessed in an analysis of the subpopulation of patients who, at baseline, had a lumbar spine BMD T-score below -2.5 (table 4). The vertebral fracture risk reduction was very consistent with that seen in the overall population.

Table 4: Results from 3 years fracture study MF 4411 (% , 95 % CI) for patients with lumbar spine BMD T-score below -2.5 at baseline

| | Placebo (N=587) | ibandronic acid 2.5 mg daily (N=575) |
|--|----------------------|---|
| Relative Risk Reduction New morphometric vertebral fractures | | 59% (34.5, 74.3) |
| Incidence of new morphometric vertebral fractures | 12.54% (9.53, 15.55) | 5.36% (3.31, 7.41) |
| Relative risk reduction of clinical vertebral fracture | | 50% (9.49, 71.91) |
| Incidence of clinical vertebral fracture | 6.97% (4.67, 9.27) | 3.57% (1.89, 5.24) |
| BMD – mean change relative to baseline lumbar spine at year 3 | 1.13% (0.6, 1.7) | 7.01% (6.5, 7.6) |
| BMD – mean change relative to baseline total hip at year 3 | -0.70% (-1.1, -0.2) | 3.59% (3.1, 4.1) |

In the overall patient population of the study MF4411, no reduction was observed for non-vertebral fractures, however daily ibandronic acid appeared to be effective in a high-risk subpopulation (femoral neck BMD T-score < -3.0), where a non-vertebral fracture risk reduction of 69% was observed.

Daily oral treatment with ibandronic acid 2.5 mg tablets resulted in progressive increases in BMD at vertebral and nonvertebral sites of the skeleton.

Three-year lumbar spine BMD increase compared to placebo was 5.3 % and 6.5 % compared to baseline. Increases at the hip compared to baseline were 2.8 % at the femoral neck, 3.4 % at the total hip, and 5.5 % at the trochanter.

Biochemical markers of bone turnover (such as urinary CTX and serum Osteocalcin) showed the expected pattern of suppression to premenopausal levels and reached maximum suppression within a period of 3 - 6 months of using 2.5 mg ibandronic acid daily.

A clinically meaningful reduction of 50 % of biochemical markers of bone resorption was observed as early as one month after starting treatment with ibandronic acid 2.5 mg.

Paediatric population (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

The primary pharmacological effects of ibandronic acid on bone are not directly related to actual plasma concentrations, as demonstrated by various studies in animals and humans.

Plasma concentrations of ibandronic acid increase in a dose-proportional manner after intravenous administration of 0.5 mg to 6 mg.

Absorption

Not applicable

Distribution

After initial systemic exposure, ibandronic acid rapidly binds to bone or is excreted into urine. In humans, the apparent terminal volume of distribution is at least 90 l and the amount of dose reaching the bone is estimated to be 40 – 50 % of the circulating dose. Protein binding in human plasma is approximately 85 % - 87 % (determined *in vitro* at therapeutic ibandronic acid concentrations), and thus there is a low potential for interaction with other medicinal products due to displacement.

Biotransformation

There is no evidence that ibandronic acid is metabolised in animals or humans.

Elimination

Ibandronic acid is removed from the circulation via bone absorption (estimated to be 40 – 50 % in postmenopausal women) and the remainder is eliminated unchanged by the kidney.

The range of observed apparent half-lives is broad, the apparent terminal half-life is generally in the range of 10 - 72 hours. As the values calculated are largely a function of the duration of study, the dose used, and assay sensitivity, the true terminal half-life is likely to be substantially longer, in common with other bisphosphonates. Early plasma levels fall quickly, reaching 10 % of the peak values within 3 and 8 hours after intravenous or oral administration, respectively.

Total clearance of ibandronic acid is low with average values in the range 84 - 160 ml/min. Renal clearance (about 60 ml/min in healthy postmenopausal females) accounts for 50 – 60 % of total clearance, and is related to creatinine clearance. The difference between the apparent total and renal clearances is considered to reflect the uptake by bone.

The secretory pathway appears not to include known acidic or basic transport systems involved in the excretion of other active substances.(see section 4.5). In addition, ibandronic acid does not inhibit the major human hepatic P450 isoenzymes and does not induce the hepatic cytochrome P450 system in rats.

Pharmacokinetics in special clinical situations

Gender

Pharmacokinetics of ibandronic acid are similar in men and women.

Race

There is no evidence for any clinically relevant inter-ethnic differences between Asians and Caucasians in ibandronic acid disposition. There is limited data available on patients of African origin.

Patients with renal impairment

Renal clearance of ibandronic acid in patients with various degrees of renal impairment is linearly related to creatinine clearance (CL_{Cr}).

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (CL_{Cr} equal or above 30 ml/min).

Subjects with severe renal impairment (CL_{Cr} less than 30 ml/min) receiving daily oral administration of 10 mg ibandronic acid for 21 days, had 2 - 3 fold higher plasma concentrations than subjects with normal renal function and total clearance of ibandronic acid was 44 ml/min. After intravenous administration of 0.5 mg of ibandronic acid, total, renal, and non-renal clearances decreased by 67 %, 77 % and 50 %, respectively, in subjects with severe renal failure, but there was no reduction in tolerability associated with the increase in exposure. Due to the limited clinical experience, Bonviva is not recommended in patients with severe renal impairment (see section 4.2 and section 4.4). The pharmacokinetics of ibandronic acid in patients with end-stage renal disease was only assessed in a small number of patients managed by haemodialysis, therefore, the pharmacokinetics of ibandronic acid in the patients not undergoing haemodialysis is unknown. Due to the limited data available, ibandronic acid should not be used in all patients with end-stage renal disease.

Patients with hepatic impairment (see section 4.2)

There are no pharmacokinetic data for ibandronic acid in patients who have hepatic impairment. The liver has no significant role in the clearance of ibandronic acid, which is not metabolised but is cleared by renal excretion and by uptake into bone. Therefore dose adjustment is not necessary in patients with hepatic impairment.

Elderly population (see section 4.2)

In a multivariate analysis, age was not found to be an independent factor of any of the pharmacokinetic parameters studied. As renal function decreases with age, renal function is the only factor to take into consideration (see renal impairment section).

Paediatric population (see section 4.2 and section 5.1)

There are no data on the use of Bonviva in these age groups.

5.3 Preclinical safety data

Toxic effects, e.g. signs of renal damage, were observed in dogs only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure, indicating little relevance to clinical use.

Mutagenicity/Carcinogenicity:

No indication of carcinogenic potential was observed. Tests for genotoxicity revealed no evidence of genetic activity for ibandronic acid.

Reproductive toxicity:

Specific studies for the 3-monthly dosing regimen have not been performed. In studies with daily i.v. dosing regimen, there was no evidence for a direct foetal toxic or teratogenic effect of ibandronic acid in rats and rabbits. Body weight gain was decreased in F₁ offspring in rats. In reproductive studies in rats by the oral route effects on fertility consisted of increased preimplantation losses at dose levels of 1 mg/kg/day and higher. In reproductive studies in rats by the intravenous route, ibandronic acid decreased sperm counts at doses of 0.3 and 1 mg/kg/day and decreased fertility in males at 1 mg/kg/day and in females at 1.2 mg/kg/day. Other adverse reactions to ibandronic acid in reproductive toxicity studies in the rat were those observed with bisphosphonates as a class. They include a decreased number of implantation sites, interference with natural delivery (dystocia), and an increase in visceral variations (renal pelvis ureter syndrome).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Glacial acetic acid
Sodium acetate trihydrate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Bonviva solution for injection must not be mixed with calcium-containing solutions or other intravenously administered medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringes (5 ml) made of colourless type I glass, the grey rubber plunger stopper and tip cap are made of fluororesin-laminated butyl rubber, containing 3 ml of solution for injection.
Packs of 1 pre-filled syringe and 1 injection needle or 4 pre-filled syringes and 4 injection needles.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Where the medicinal product is administered into an existing intravenous infusion line, the infusate should be restricted to either isotonic saline or 50 mg/ml (5 %) glucose solution. This also applies to solutions used to flush butterfly and other devices.

Any unused solution for injection, syringe and injection needle should be disposed of in accordance with local requirements. The release of pharmaceuticals in the environment should be minimized.

The following points should be strictly adhered to regarding the use and disposal of syringes and other medicinal sharps:

- Needles and syringes should never be reused.
- Place all used needles and syringes into a sharps container (puncture-proof disposable container).
- Keep this container out of the reach of children.
- Placing used sharps containers in the household waste should be avoided.
- Dispose of the full container according to local requirements or as instructed by your healthcare provider.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

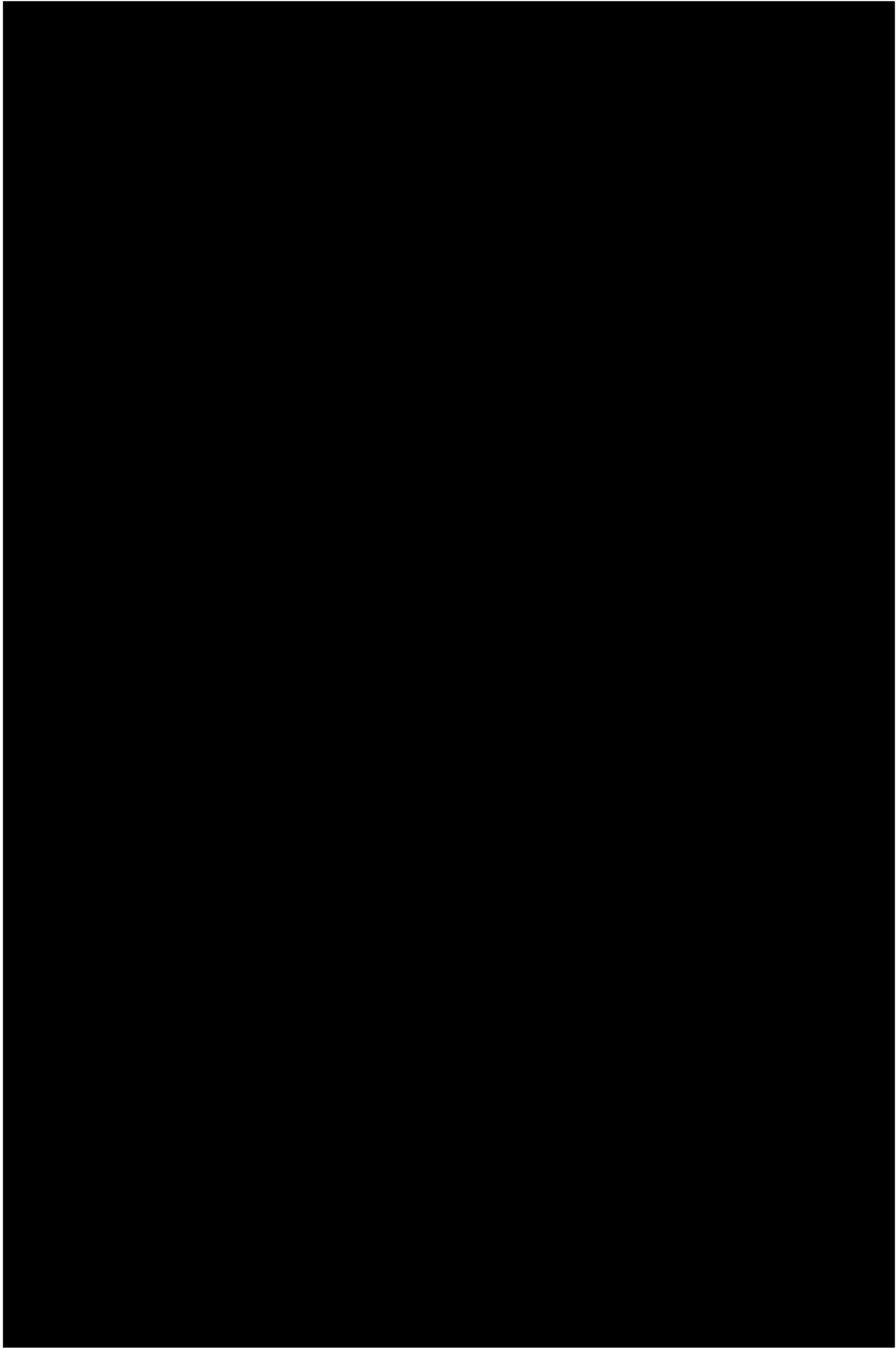
EU/1/03/265/005
EU/1/03/265/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23.02.2004
Date of latest renewal: 23.02.2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



ボンビバ静注1mg シリンジ
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

中外製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

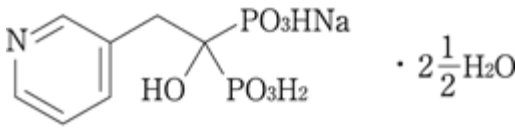
表 1.7-1 同種同効品一覧表 1

| | |
|--------|---|
| 一般名称 | イバンドロン酸ナトリウム水和物 |
| 販売名 | ボンビバ静注1mg シリンジ |
| 会社名 | 中外製薬株式会社 |
| 承認年月日 | — |
| 再審査年月日 | — |
| 規制区分 | 劇薬 処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること |
| 化学構造式 | |
| 剤型・含量 | 1シリンジ中イバンドロン酸 1mg |
| 効能・効果 | 骨粗鬆症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 |
| 用法・用量 | 通常、成人にはイバンドロン酸として1mgを1カ月に1回、静脈内投与する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。 (2) 本剤は月1回投与する薬剤である。本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1カ月間隔で投与すること。 |
| 禁忌 | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し、低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用（類薬）」の項参照）。〕 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） |
| 使用上の注意 | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 高度の腎障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。 (2) 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。 (3) 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。 (4) 本剤を含む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、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。 (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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。 3. 副作用 |

| 一般的名称 | イバンドロン酸ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|--|---|--|--|---------------------|--------|------|-----|--|----|------------------------|-------|--|----|----------|----|--|--|--|----|--|--|--------|---|----------------|--|-----|-------|--|----------------|---------------|-----|------|---|--|
| | <p>国内臨床試験における安全性評価対象979例中239例（24.4%）で353件の副作用が認められた。主な副作用は、背部痛25件（2.6%）、筋肉痛21件（2.1%）、関節痛20件（2.0%）等であった。（申請時）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>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^{注2)}）：このような症状があらわれることがあるので、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。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し、適切な処置を行うこと。なお、海外では死亡に至った例も報告されている。</p> <p>2)顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明^{注2)}）：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明^{注2)}）：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)重大な副作用（類薬）</p> <p>低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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あらわれるとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明^{注2)}</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>胃炎</td> <td>胃不快感、下痢、逆流性食道炎、便秘、食欲不振</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>感覚異常、めまい</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能異常[AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇等]</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎</td> <td></td> <td>結膜炎</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛</td> <td>関節炎、筋骨格硬直、四肢痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>喘息増悪</td> <td>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3)}</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) 海外の自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>注3) 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。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〕</p> <p>(2)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ので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。本剤における使用経験はない。〔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。〕</p> <p>(3)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔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。〕</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>6. 過量投与</p> <p>(1)徴候・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。</p> <p>(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。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>投与時</p> <p>(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。〕</p> <p>(2)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。</p> | | | | 頻度不明 ^{注2)} | 1～5%未満 | 1%未満 | 消化器 | | 胃炎 | 胃不快感、下痢、逆流性食道炎、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 (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇等] | 皮膚 | | | 発疹、蕁麻疹 | 眼 | ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎 | | 結膜炎 | 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 | 喘息増悪 | 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3)} | 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 |
| | 頻度不明 ^{注2)} | 1～5%未満 | 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | 胃炎 | 胃不快感、下痢、逆流性食道炎、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 (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇等] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | | | 発疹、蕁麻疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 | ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎 | | 結膜炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | 喘息増悪 | 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3)} | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--------------|---|
| 一般的名称 | イバンドロン酸ナトリウム水和物 |
| | (3)注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。 8. その他の注意 (1)男性患者に対する使用経験は少ない（【臨床成績】の項参照）。 (2)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 ^{1),2)} 。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0.3 mg/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1 mg（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。 |
| 添付文書 作成年月 | |
| 備考 | |

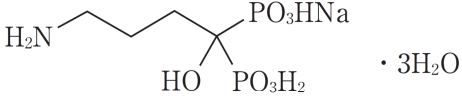
表 1.7-2 同種同効品一覧表 2

| | |
|--------|---|
| 一般的名称 | リセドロン酸ナトリウム水和物 |
| 販売名 | アクトネル錠2.5 mg |
| 会社名 | 味の素製薬株式会社 |
| 承認年月日 | 2002年1月17日 |
| 再審査年月日 | 2011年7月4日 |
| 規制区分 | 劇薬，処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること |
| 化学構造式 |  |
| 剤型・含量 | 1錠中リセドロン酸ナトリウム 2.5 mg |
| 効能・効果 | 骨粗鬆症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。 |
| 用法・用量 | 通常 ，成人にはリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを1日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30分は横にならず，水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。 1. 水以外の飲料（Ca，Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると，本剤の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30分は水以外の飲食を避ける。 2. 食道炎や食道潰瘍が報告されているので，立位あるいは坐位で，十分量（約180mL）の水とともに服用し，服用後30分は横たわらない。 3. 就寝時又は起床前に服用しない。 4. 口腔咽頭刺激の可能性があるので嘔まずに，なめずに服用する。 5. 食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛，胸骨後部の痛み，高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には主治医に連絡する。 |
| 禁忌 | 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 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. 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 低カルシウム血症の患者 [血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。] 4. 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） 6. 高度な腎障害のある患者 [クレアチニンクリアランス値が約30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。]（【薬物動態】の項参照） |
| 使用上の注意 | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 嚥下困難がある患者又は食道，胃，十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者 [食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。] (2) 腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 患者の食事によるカルシウム，ビタミンDの摂取が不十分な場合は，カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし，カルシウム補給剤及びカルシウム，アルミニウム，マグネシウム含有製剤は，本剤の吸収を妨げることがあるので，服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照） (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏，加齢以外の要因が関与していることもあるので，治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。 |

| 一般的名称 | リセドロン酸ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------|--------------------|---|--|-----------------|------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------|-----|--|--|----------------|------------------|
| | <p>(3)本剤を含むビスフォスフォ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、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(4)ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="414 772 1380 985"> <thead> <tr> <th data-bbox="414 772 813 806">薬剤名等</th> <th data-bbox="813 772 1189 806">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1189 772 1380 806">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="414 806 813 985">水以外の飲料、食物 特に牛乳、乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等</td> <td data-bbox="813 806 1189 985">同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30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。</td> <td data-bbox="1189 806 1380 985">カルシウム等と錯体を形成する。</td> </tr> </tbody> </table> | 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、乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等 | 同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30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。 | カルシウム等と錯体を形成する。 | | | | | | | | | |
| 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、乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等 | 同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30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。 | カルシウム等と錯体を形成する。 | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>4. 副作用 わが国での臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして2.5mgが投与された例における臨床検査値の異常を含む副作用発現頻度は32.2%（242/752例）であり、自他覚的副作用は25.1%（189/752例）に、臨床検査値異常変動は11.9%（89/749例）にみられた。</p> <p>主な副作用は胃不快感（5.5%）、悪心（2.7%）、便秘（2.7%）、上腹部痛（2.3%）、消化不良（1.6%）等の消化器症状、めまい（1.1%）等の精神神経系症状、γ-GTP増加（3.7%）、ALT（GPT）増加（2.0%）、AST（GOT）増加（2.0%）等の肝機能検査値異常であった。</p> <p>製造販売後の特定使用成績調査（再審査終了時点）では3,808例中480例（12.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</p> <p>主な副作用は腹部不快感（2.8%）、上腹部痛（1.6%）、悪心（1.3%）、消化不良（0.9%）、便秘（0.6%）、胃炎（0.6%）、下痢（0.5%）等の胃腸障害であった。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)上部消化管障害：食道穿孔（頻度不明）^{注)}、食道狭窄（頻度不明）^{注)}、食道潰瘍（頻度不明）^{注)}、胃潰瘍（0.9%）、食道炎（0.1%）、十二指腸潰瘍（0.1%）等の上部消化管障害が報告されているので、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。（【禁忌】、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>2)肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）^{注)}：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）^{注)}：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>4)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明）^{注)}：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>注) 自発報告あるいは外国からの報告</p> <p>(2)その他の副作用 以下の副作用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。</p> <table border="1" data-bbox="430 1780 1380 1982"> <thead> <tr> <th data-bbox="430 1780 526 1814"></th> <th data-bbox="526 1780 622 1814">5%以上</th> <th data-bbox="622 1780 949 1814">1～5%未満</th> <th data-bbox="949 1780 1173 1814">1%未満</th> <th data-bbox="1173 1780 1380 1814">頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="430 1814 526 1904">消化器</td> <td data-bbox="526 1814 622 1904">胃不快感</td> <td data-bbox="622 1814 949 1904">悪心、上腹部痛、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感、胃炎、口内炎</td> <td data-bbox="949 1814 1173 1904">口渇、嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、おくび、鼓腸</td> <td data-bbox="1173 1814 1380 1904">舌炎、味覚異常、十二指腸炎、歯肉腫脹</td> </tr> <tr> <td data-bbox="430 1904 526 1982">過敏症</td> <td data-bbox="526 1904 622 1982"></td> <td data-bbox="622 1904 949 1982"></td> <td data-bbox="949 1904 1173 1982">そう痒症、発疹、紅斑、蕁麻疹</td> <td data-bbox="1173 1904 1380 1982">皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫</td> </tr> </tbody> </table> | | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注)} | 消化器 | 胃不快感 | 悪心、上腹部痛、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感、胃炎、口内炎 | 口渇、嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、おくび、鼓腸 | 舌炎、味覚異常、十二指腸炎、歯肉腫脹 | 過敏症 | | | そう痒症、発疹、紅斑、蕁麻疹 | 皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫 |
| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注)} | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 胃不快感 | 悪心、上腹部痛、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感、胃炎、口内炎 | 口渇、嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、おくび、鼓腸 | 舌炎、味覚異常、十二指腸炎、歯肉腫脹 | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 | | | そう痒症、発疹、紅斑、蕁麻疹 | 皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫 | | | | | | | | | | | | |

| 一般名称 | リセドロン酸ナトリウム水和物 | | | |
|--------------|---|--|---|--|
| | 肝臓 | | γ-GTP 増加, ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, LDH 増加 | |
| | 眼 | | | 眼痛, ぶどう膜炎, 霧視 |
| | 血液 | | 好中球数減少, リンパ球数増加, 白血球数減少, 貧血 | |
| | 精神神経系 | | めまい | 感覚減退 (しびれ), 頭痛, 耳鳴, 傾眠 |
| | 筋・骨格系 | | 筋・骨格痛 (関節痛, 背部痛, 骨痛, 筋痛, 頸部痛等) | 血中カルシウム減少 |
| | その他 | | 尿潜血陽性, 尿中 β ₂ ミクログロブリン増加 | 浮腫 (顔面, 四肢等), ほてり, 倦怠感, 無力症 (疲労, 脱力等), BUN 増加, 血中アルカリホスファターゼ減少, 血中リン減少, 血圧上昇 |
| | 注) 自発報告あるいは外国からの報告 | | | |
| | <p>5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔他のビスフォスフォ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並びに胎児の骨化遅延等がみられている。〕</p> <p>(2)ビスフォスフォ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ので, 妊娠する可能性のある婦人へは, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 〔全身循環への放出量はビスフォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスフォスフォ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。〕</p> <p>(3)授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。 〔母動物 (ラット) へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。〕</p> | | | |
| | <p>6. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。</p> | | | |
| | <p>7. 過量投与</p> <p>(1)徴候・症状 過量投与により血清カルシウムが低下し, 低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。</p> <p>(2)処置 吸収を抑えるために, 多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また, 未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ, カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。</p> | | | |
| | <p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時 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報告されている。〕</p> | | | |
| 添付文書 作成年月 | 2012年9月改訂 (第19版) | | | |
| 備考 | 対照薬 | | | |

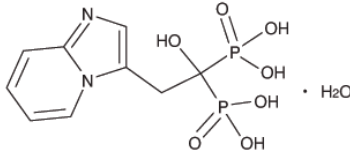
表 1.7-3 同種同効品一覧表 3

| | |
|--------|---|
| 一般的名称 | アレンドロン酸ナトリウム水和物 |
| 販売名 | ボナロン点滴静注バッグ900 µg |
| 会社名 | 帝人ファーマ株式会社 |
| 承認年月日 | 2012年1月18日 |
| 再審査年月日 | — |
| 規制区分 | 劇薬，処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること |
| 化学構造式 |  |
| 剤型・含量 | 1バッグ中アレンドロン酸 900 µg |
| 効能・効果 | 骨粗鬆症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1)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。 (2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。 |
| 用法・用量 | 通常，成人には4週に1回アレンドロン酸として900 µg を30分以上かけて点滴静脈内投与する。 |
| 禁忌 | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 低カルシウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照） |
| 使用上の注意 | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重篤な腎機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 2. 重要な基本的注意 (1)骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏，加齢以外の要因が関与していることもあるので，治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。 (2)患者には，食事等から十分なカルシウムを摂取させること。 (3)低カルシウム血症のある患者は，本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また，ビタミン D 欠乏症又はビタミン D 代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には，あらかじめ治療を行うこと。 (4)本剤を含む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拔牙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，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。（「重大な副作用」の項参照） (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，非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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ヵ月前に大腿部や鼠径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，反対側の大腿骨の症状等を確認し，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。（「重大な副作用」の項参照） 3. 副作用 臨床試験（治験） 承認時の安全性評価対象331例中57例（17.2%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。内訳は自他覚的副作用が51例（15.4%），臨床検査値異常が7例（2.1%）であった。主なものは背部痛8例（2.4%），筋肉痛5例（1.5%）等であった。 （参考） 国内における35 mg 錠（35 mg/週）と5 mg 錠（5 mg/日）との52週間の二重盲検比較試験（治験） |

| 一般的名称 | アレンドロン酸ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|------------------------|--|--------|------|-----|---------------------|------------------------|--|----------|-------|--|---------------|----|-------------------------------------|--|--|----|--|--|--|----|---------|--|--------|----------|-------------|--|-----------|-------|--|--|--|------|--------|--|--|
| | <p>本試験における35 mg 錠 (35 mg/週) の安全性評価対象168例中22例 (13.1%) に28件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害であり、24件〔上腹部痛4件 (2.4%)、胃不快感4件 (2.4%)、胃潰瘍3件 (1.8%)、胃炎3件 (1.8%)等〕であった。また、臨床検査値異常変動は168例中6例 (3.6%) に10件認められた。主なものは γ-GTP 上昇4件 (2.4%)、AST (GOT) 上昇2件 (1.2%)、ALT (GPT) 上昇2件 (1.2%) であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められなかった。〔35 mg 錠 (35 mg/週) の承認時〕</p> <p>35 mg 錠 (35 mg/週) 特定使用成績調査</p> <p>安全性評価対象3,162例中247例 (7.8%) に300件 (臨床検査値異常変動を含む) の副作用が認められた。副作用発現頻度は、安全性に関する調査 (観察期間1年6ヵ月) 7.7% (207例/2,702例)、有効性・安全性に関する調査 (観察期間3年間) 8.7% (40例/460例) であった。</p> <p>安全性評価対象3,162例における主な副作用は腹部不快感34件 (1.1%)、上腹部痛33件 (1.0%)、悪心25件 (0.8%)、消化不良16件 (0.5%)、下痢16件 (0.5%) であった。〔35 mg 錠 (35 mg/週) の再審査終了時〕</p> <p>副作用の頻度は35 mg 錠 (35 mg/週) の臨床試験及び特定使用成績調査の合計より算出した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) ^{注1)} : AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。 2)低カルシウム血症 (0.09%) : 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あらわれることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。 3)中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明) ^{注1)} : 中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 等の重篤な皮膚症状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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)顎骨壊死・顎骨髄炎 (0.03%) : 顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折 (頻度不明) ^{注1)} : 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 <p>注1) 自発報告、海外 (経口剤) で認められている副作用、5 mg 錠 (5 mg/日) の臨床試験又は特定使用成績調査のみで認められた副作用については頻度不明とした。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度種類</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>鼓腸放屁、口内乾燥、嚥下困難、歯肉腫脹</td> <td>胃痛・心窩部痛、胃不快感・胃重感・腹部不快感</td> <td>腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、胃酸逆流、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび、嘔気、便秘、下痢、胃炎、消化不良</td> </tr> <tr> <td>皮膚・皮膚付属器</td> <td>紅斑、湿疹</td> <td></td> <td>発疹、かゆみ、脱毛、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血 (赤血球数減少、ヘモグロビン低下等)、白血球数減少、血小板数減少</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能異常 [AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等]</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>頻尿、排尿困難</td> <td></td> <td>BUN 上昇</td> </tr> <tr> <td>中枢・末梢神経系</td> <td>回転性めまい、知覚減退</td> <td></td> <td>浮動性めまい、頭痛</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>関節痛^{注2)}、背 (部) 痛^{注2)}、筋肉痛^{注2)}、骨痛^{注2)}、筋痙攣</td> </tr> <tr> <td>精神・神</td> <td>不眠 (症)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 頻度種類 | 頻度不明 ^{注1)} | 1~5%未満 | 1%未満 | 消化器 | 鼓腸放屁、口内乾燥、嚥下困難、歯肉腫脹 | 胃痛・心窩部痛、胃不快感・胃重感・腹部不快感 | 腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、胃酸逆流、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび、嘔気、便秘、下痢、胃炎、消化不良 | 皮膚・皮膚付属器 | 紅斑、湿疹 | | 発疹、かゆみ、脱毛、蕁麻疹 | 血液 | 貧血 (赤血球数減少、ヘモグロビン低下等)、白血球数減少、血小板数減少 | | | 肝臓 | | | 肝機能異常 [AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇等] | 腎臓 | 頻尿、排尿困難 | | BUN 上昇 | 中枢・末梢神経系 | 回転性めまい、知覚減退 | | 浮動性めまい、頭痛 | 筋・骨格系 | | | 関節痛 ^{注2)} 、背 (部) 痛 ^{注2)} 、筋肉痛 ^{注2)} 、骨痛 ^{注2)} 、筋痙攣 | 精神・神 | 不眠 (症) | | |
| 頻度種類 | 頻度不明 ^{注1)} | 1~5%未満 | 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 鼓腸放屁、口内乾燥、嚥下困難、歯肉腫脹 | 胃痛・心窩部痛、胃不快感・胃重感・腹部不快感 | 腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、胃酸逆流、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび、嘔気、便秘、下痢、胃炎、消化不良 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚・皮膚付属器 | 紅斑、湿疹 | | 発疹、かゆみ、脱毛、蕁麻疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | 貧血 (赤血球数減少、ヘモグロビン低下等)、白血球数減少、血小板数減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | 肝機能異常 [AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇等] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 頻尿、排尿困難 | | BUN 上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中枢・末梢神経系 | 回転性めまい、知覚減退 | | 浮動性めまい、頭痛 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋・骨格系 | | | 関節痛 ^{注2)} 、背 (部) 痛 ^{注2)} 、筋肉痛 ^{注2)} 、骨痛 ^{注2)} 、筋痙攣 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神・神 | 不眠 (症) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|--------------|---|---|--|---|
| 一般的名称 | アレンドロン酸ナトリウム水和物 | | | |
| | 経系 | | | |
| | 電解質代謝 | 血清リン低下, 血清カリウム上昇 | | |
| | 眼 | ぶどう膜炎, 上強膜炎 | | 眼症状 (かすみ, 異和感等), 強膜炎 |
| | その他 | 血管浮腫, LDH 上昇, 総コレステロール値上昇, 血清アルブミン低下, 下肢痛 | | 胸痛, 倦怠 (感), 味覚倒錯, 末梢性浮腫, 顔面浮腫, 動悸, 脱力 (感), 発熱, 気分不良, ほてり (顔面紅潮, 熱感等), CK (CPK) 上昇, 血圧上昇 |
| | <p>注1) 自発報告, 海外 (経口剤) で認められている副作用, 5 mg 錠 (5 mg/日) の臨床試験又は特定使用成績調査のみで認められた副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2) 投与初日から数ヵ月後に, まれに, 日常生活に支障を来たすような激しい痛みを生じることが報告されている。なお, ほとんどが投与中止により軽快している。</p> | | | |
| | <p>4. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。[使用経験がない。]</p> <p>(2) 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ので, 妊娠する可能性のある婦人へは, 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。[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。]</p> <p>(3) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。]</p> | | | |
| | <p>5. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> | | | |
| | <p>6. 適用上の注意</p> <p>投与方法:</p> <p>(1) 本剤は点滴静脈内投与にのみ使用し, 30分以上かけてゆっくり投与すること。</p> <p>(2) カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して不溶性沈殿物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点滴溶液とは混和しないこと。</p> | | | |
| 添付文書 作成年月 | 2013年2月作成 (第2版) | | | |
| 備考 | — | | | |

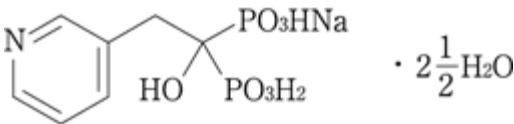
表 1.7-4 同種同効品一覧表 4

| | |
|--------|---|
| 一般的名称 | ミノドロン酸水和物 |
| 販売名 | リカルボン錠50 mg |
| 会社名 | 小野薬品工業株式会社 |
| 承認年月日 | 2011年7月1日 |
| 再審査年月日 | — |
| 規制区分 | 劇薬，処方せん医薬品 ^{注)} 注) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること |
| 化学構造式 |  |
| 剤型・含量 | 1錠中ミノドロン酸水和物 50 mg |
| 効能・効果 | 骨粗鬆症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1)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。 (2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。 |
| 用法・用量 | 通常、成人にはミノドロン酸水和物として50mg を4週に1回、起床時に十分量（約180mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。 (1)本剤は水（又はぬるま湯）で服用すること。水以外の飲料（Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び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30分は水以外の飲食を避ける。 (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。 1)口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嘔んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 2)十分量（約180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。 3)就寝時又は起床前に服用しないこと。 (3)本剤は4週に1回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用すること。 |
| 禁忌 | 〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕 (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)服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者 (3)本剤の成分あるい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 (4)低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕 (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） |
| 使用上の注意 | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)嚥下困難，食道炎，胃炎，十二指腸炎，又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕 (2)重篤な腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1)上部消化管に関する副作用が報告されているので、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。 (2)骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏，加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。 (3)本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、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。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照） (4)本剤を含む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・顎骨髄炎が |

| 一般的名称 | ミノドロン酸水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|------|-----------|---------|--|--|--|--|--------|------|-------|------------|--|--|------------------|------------|---------------|-----------|--|-----------|--|--|------------------------|
| | <p>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、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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ヵ月前に大腿部や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="416 745 1386 958"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 745 815 779">薬剤名等</th> <th data-bbox="815 745 1161 779">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1161 745 1386 779">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 779 815 958"> 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 </td> <td data-bbox="815 779 1161 958"> 同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30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。 </td> <td data-bbox="1161 779 1386 958"> 本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。 </td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>承認時までの臨床試験における228例中30例（13.2%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは胃・腹部不快感5例（2.2%）、腹痛3例（1.3%）、胃炎3例（1.3%）及びアルカリホスファターゼ減少3例（1.3%）等であった。（承認時）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)上部消化管障害</p> <p>十二指腸潰瘍（0.4%）、胃潰瘍（頻度不明*）等の上部消化管障害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。</p> <p>2)顎骨壊死・顎骨髄炎</p> <p>顎骨壊死・顎骨髄炎（頻度不明*）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。</p> <p>3)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折</p> <p>大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明*）を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)重大な副作用（類薬）</p> <p>1)低カルシウム血症</p> <p>他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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あらわれるとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)肝機能障害、黄疸</p> <p>他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)その他の副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="416 1691 1386 1921"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 1691 568 1724"></th> <th data-bbox="568 1691 778 1724">1～5%未満</th> <th data-bbox="778 1691 1007 1724">1%未満</th> <th data-bbox="1007 1691 1386 1724">頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 1724 568 1765">過敏症</td> <td data-bbox="568 1724 778 1765"></td> <td data-bbox="778 1724 1007 1765"></td> <td data-bbox="1007 1724 1386 1765">発疹，そう痒，アレルギー性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1765 568 1856">消化器</td> <td data-bbox="568 1765 778 1856">胃・腹部不快感，腹痛，胃炎</td> <td data-bbox="778 1765 1007 1856">逆流性食道炎，悪心</td> <td data-bbox="1007 1765 1386 1856">嘔吐，下痢，便秘，腹部膨満，消化不良，食欲不振，口内炎，口唇炎，口渇，歯肉痛，口の錯感覚</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1856 568 1921">血液</td> <td data-bbox="568 1856 778 1921"></td> <td data-bbox="778 1856 1007 1921"></td> <td data-bbox="1007 1856 1386 1921">白血球減少，赤血球減少，血小板減少，単球増加</td> </tr> </tbody> </table> | | | 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 | 同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも 30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、併用すると本剤の吸収を低下させる。 | | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明* | 過敏症 | | | 発疹，そう痒，アレルギー性皮膚炎 | 消化器 | 胃・腹部不快感，腹痛，胃炎 | 逆流性食道炎，悪心 | 嘔吐，下痢，便秘，腹部膨満，消化不良，食欲不振，口内炎，口唇炎，口渇，歯肉痛，口の錯感覚 | 血液 | | | 白血球減少，赤血球減少，血小板減少，単球増加 |
| 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 | 同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも 30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、併用すると本剤の吸収を低下させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 | | | 発疹，そう痒，アレルギー性皮膚炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 胃・腹部不快感，腹痛，胃炎 | 逆流性食道炎，悪心 | 嘔吐，下痢，便秘，腹部膨満，消化不良，食欲不振，口内炎，口唇炎，口渇，歯肉痛，口の錯感覚 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | | 白血球減少，赤血球減少，血小板減少，単球増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | ミノドロン酸水和物 | | | |
|---|-----------------|---------------|--|--|
| | 肝臓 | | | AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, ビリルビン上昇, アルカリホスファターゼ上昇, LDH 上昇 |
| | 腎臓 | | | BUN 上昇, 尿酸上昇, クレアチニン上昇 |
| | 筋・骨格系 | アルカリホスファターゼ減少 | | 血中カルシウム減少, CK (CPK) 上昇, 筋・骨格痛 (関節痛, 背部痛, 筋肉痛, 四肢痛, 疼痛, 骨痛等) |
| | 精神神経系 | | | しびれ, 坐骨神経痛, めまい, 頭痛 |
| | その他 | | | 胸痛, コレステロール増加, 脱毛, 膀胱炎, 副鼻腔炎, 倦怠感, 血圧上昇, 血中リン上昇, 血中リン減少, 顔面浮腫, 発熱 |
| ※：頻度不明は1mg 製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告による。 | | | | |
| 5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | | | | |
| (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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並びに出生率の低下等がみられている。〕 | | | | |
| (2)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ので, 妊娠する可能性のある婦人へは, 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。〔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。〕 | | | | |
| (3)授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を中止させること。〔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。〕 | | | | |
| 6. 小児等への投与 | | | | |
| 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。 | | | | |
| 7. 過量投与 | | | | |
| (1)症状 | | | | |
| 低カルシウム血症, 上部消化管障害 (胃不調, 胸やけ, 食道炎, 胃炎, 又は胃潰瘍等) が発現する可能性がある。 | | | | |
| (2)処置 | | | | |
| 吸収を抑えるために, 多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また, 未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお, 低カルシウム血症には必要に応じて, カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。 | | | | |
| 8. 適用上の注意 | | | | |
| 薬剤交付時: 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報告されている。) | | | | |
| 添付文書 作成年月 | 2012年6月改訂 (第4版) | | | |
| 備考 | — | | | |

表 1.7-5 同種同効品一覧表 5

| | |
|--------|--|
| 一般的名称 | リセドロン酸ナトリウム水和物 |
| 販売名 | アクトネル錠75 mg |
| 会社名 | 味の素製薬株式会社 |
| 承認年月日 | 2012年12月25日 |
| 再審査年月日 | — |
| 規制区分 | 劇薬，処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること |
| 化学構造式 |  |
| 剤型・含量 | 1錠中リセドロン酸ナトリウム 75 mg |
| 効能・効果 | 骨粗鬆症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。 2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。 |
| 用法・用量 | 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして75mg を月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30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。 1. 水以外の飲料（Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の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30分は水以外の飲食を避ける。 2. 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。 3. 就寝時又は起床前に服用しない。 4. 口腔咽頭刺激の可能性があるので嘔まずに、なめずに服用する。 5. 食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には主治医に連絡する。 6. 本剤は 月1回服用 する薬剤であり、原則として毎月同じ日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた日に服用すること。 |
| 禁忌 | 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 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. 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 低カルシウム血症の患者 〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕 4. 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 6. 高度な腎障害のある患者 〔クレアチニンクリアランス値が約30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。 ¹⁾ 〕 （【薬物動態】の項参照） |
| 使用上の注意 | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者 〔食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。〕 (2) 腎障害のある患者 〔排泄が遅延するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 患者の食事によるカルシウム、ビタミン D の摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミン D を補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照） |

| 一般名称 | リセドロン酸ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|--|--|---|--|-----------------|----|--------------|--|--|
| | <p>(2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(3) 本剤を含むビスフォスフォ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拔牙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、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(4) ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>3. 相互作用</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>併用注意（併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと）</p> | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="414 840 813 869">薬剤名等</th> <th data-bbox="813 840 1197 869">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1197 840 1388 869">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="414 869 813 1041"> 水以外の飲料、食物 特に牛乳、乳製品など的高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等 </td> <td data-bbox="813 869 1197 1041"> 同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30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。 </td> <td data-bbox="1197 869 1388 1041"> カルシウム等と錯体を形成する。 </td> </tr> </tbody> </table> | 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、乳製品など的高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等 | 同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30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。 | カルシウム等と錯体を形成する。 | | | | |
| 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、乳製品など的高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等 | 同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30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。 | カルシウム等と錯体を形成する。 | | | | | | | | | |
| | <p>4. 副作用</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>承認時までの国内の臨床試験では月1回リセドロン酸ナトリウムとして75mg が投与された422例中93例（22.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（5.0%）、胃不快感（3.1%）、発熱（2.8%）、上腹部痛（2.4%）、胃炎（2.1%）等であった。</p> <p>なお、初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用を急性期反応と定義し、該当する副作用を集計すると422例中22例（5.2%）に認められ、その内訳は発熱（1.9%）、背部痛（1.2%）、頭痛（0.9%）、嘔吐（0.7%）、悪心、倦怠感（各0.5%）、関節痛、筋肉痛、四肢痛、無力症（各0.2%）であった。比較試験対照群である1日1回2.5mg 投与群428例では急性期反応は認められなかった。</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>(1) 重大な副作用</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>1) 上部消化管障害（いずれも頻度不明）^{注）}：食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管障害が報告されているので、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。（【禁忌】、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>2) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）^{注）}：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）^{注）}：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>4) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明）^{注）}：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>注）1日1回投与製剤及び週1回投与製剤での報告あるいは外国からの報告</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>(2) その他の副作用</p> | | | | | | | | | | |
| | <p>以下の副作用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。</p> | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="430 1780 526 1803"></th> <th data-bbox="526 1780 622 1803">5%以上</th> <th data-bbox="622 1780 813 1803">1～5%未満</th> <th data-bbox="813 1780 1101 1803">1%未満</th> <th data-bbox="1101 1780 1388 1803">頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="430 1803 526 1926"> 消化器 </td> <td data-bbox="526 1803 622 1926"> 下痢 </td> <td data-bbox="622 1803 813 1926"> 胃不快感、胃炎、上腹部痛 </td> <td data-bbox="813 1803 1101 1926"> 悪心[*]、嘔吐[*]、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感 </td> <td data-bbox="1101 1803 1388 1926"> 口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹 </td> </tr> </tbody> </table> | | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注)} | 消化器 | 下痢 | 胃不快感、胃炎、上腹部痛 | 悪心 [*] 、嘔吐 [*] 、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感 | 口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹 |
| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注)} | | | | | | | |
| 消化器 | 下痢 | 胃不快感、胃炎、上腹部痛 | 悪心 [*] 、嘔吐 [*] 、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感 | 口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹 | | | | | | | |

| 一般的名称 | リセドロン酸ナトリウム水和物 | | | |
|--------------|--|----------------------------|-------------------------------------|--|
| | 過敏症 | | 蕁麻疹 | 紅斑、痒痒症、発疹、皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫 |
| | 肝臓 | | γ-GTP 増加 | AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、LDH 増加、血中アルカリホスファターゼ増加 |
| | 眼 | | | 眼痛、霧視、ぶどう膜炎 |
| | 血液 | | 白血球数減少 | 貧血、好中球数減少、リンパ球数増加 |
| | 精神神経系 | 頭痛* | | めまい、感覚減退（しびれ）、耳鳴、傾眠 |
| | 筋・骨格系 | 筋・骨格痛*（関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等） | | 血中カルシウム減少 |
| | その他 | 発熱* | 倦怠感*、BUN 増加、無力症*（疲労、脱力等）、浮腫（顔面、四肢等） | 尿潜血陽性、尿中 β ₂ ミクログロブリン増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中リン減少、ほてり、動悸、脱毛、血圧上昇 |
| | 注） 1日1回投与製剤及び週1回投与製剤での報告あるいは外国からの報告 | | | |
| | ※ 急性期反応（初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用であり、高用量投与において発現している）に該当する副作用を含む。これらの副作用は2回目以降の投与時に発現することや、繰り返し発現することもある。 | | | |
| | 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | | | |
| | (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔他のビスフォスフォ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並びに胎児の骨化遅延等がみられている。〕 | | | |
| | (2) ビスフォスフォ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ので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。 〔全身循環への放出量はビスフォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスフォスフォ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。〕 | | | |
| | (3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。 〔母動物（ラット）へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。〕 | | | |
| | 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 | | | |
| | 7. 過量投与 | | | |
| | (1) 徴候・症状 過量投与により血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。 | | | |
| | (2) 処置 吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。 | | | |
| | 8. 適用上の注意 | | | |
| | 薬剤交付時 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報告されている。〕 | | | |
| 添付文書 作成年月 | 2013年2月改訂（第2版） | | | |
| 備考 | — | | | |

ボンビバ静注1mg シリンジ
（イバンドロン酸ナトリウム水和物）
[骨粗鬆症]

第1部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|----------------------------------|----------|
| 1.8 添付文書（案） | 3 |
| 1.8.1 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠 | 3 |
| 1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠..... | 3 |
| 1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠..... | 5 |
| 1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 | 8 |
| 添付文書（案） | 12 |

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠

【効能・効果】

骨粗鬆症

【効能・効果の設定根拠】

イバンドロン酸ナトリウム水和物は、窒素を含有するビスホスホネート（以降、BP）系の骨吸収抑制薬であり、既存の窒素含有 BP 系製剤であるアレンドロン酸ナトリウム水和物及びリセドロン酸ナトリウム水和物と遜色のない骨吸収抑制作用を有する。海外では、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤（以降、本剤）の3 mg 製剤が、閉経後骨粗鬆症の治療薬として3カ月に1回の静脈内投与（以降、ボラス投与）で、2006年1月に米国及び2006年3月に欧州で承認され、2012年6月現在、90カ国以上で承認されている。

国内では、1カ月に1回のボラス投与で骨粗鬆症を効能・効果とした承認取得を目指し、骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JM16651）及び第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）を実施した。

第Ⅱ相臨床試験（JM16651）では、無作為化二重盲検並行群間比較試験にてプラセボを対照とし、投与6カ月目（終了時）の腰椎（L2-L4）骨密度（以降、BMD）を主要評価項目として本剤の用量反応性を検討した。対象は、55歳以上の閉経後5年以上経過した女性で、スクリーニング時の腰椎（L2-L4）BMD が若年成人平均値（YAM）の-2.5 SD 以下の骨粗鬆症患者とした。本剤ボラス投与の用法・用量は、0.5 mg 又は1 mg を1カ月に1回、あるいは2 mg を2カ月に1回とし、投与期間は6カ月とした。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）は、原発性骨粗鬆症患者（性別を問わない）における本剤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（以降、RIS）連日経口投与を対照として無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討し、非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）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すること、併せて本剤の用量反応性を検討することを目的とした。対象は、年齢が60歳以上で、日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）にて診断された原発性骨粗鬆症患者（脆弱性骨折の既往を有し、かつ、腰椎・大腿骨近位部・大腿骨頸部いずれかの BMD がYAM の80%未満）のうち、第4胸椎（Th4）～第4腰椎（L4）に1～5個の骨折を有する患者とした。用法・用量は、本剤のプラセボ、0.5 mg 又は1 mg を1カ月に1回ボラス投与及びRIS のプラセボ又は2.5 mg を連日経口投与するダブルダミー法とした。投与期間は3年間とした。

上記2試験において、本剤の骨粗鬆症患者における有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とした。以下に、その根拠となる有効性及び安全性成績を記す。

(1) 有効性成績

第Ⅱ相臨床試験（JM16651）において、主要評価項目である投与6カ月目（終了時）の腰椎（L2-L4）BMD の推定平均値は、1 mg 群で0.6699 g/cm²であり、プラセボ群の0.6487 g/cm²に対し有意な増加が認められた（P<0.0001）。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）において、主要評価項目である非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度について、スクリーニング時の既存椎体骨折数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を層別因子とした層別 Cox 回帰分析により、RIS 群に対する本剤群のハザード比及び両側90%信頼区間を算出した。層別 Cox 回帰分析による1 mg 群のRIS 群に対するハザード比は0.88及びその90%信頼区間は0.65～1.20であった。90%信頼区間の

上限は非劣性の限界とした1.55未満であり、RIS 群に対する非劣性が検証された。

本試験において、RIS 群の生命表法による3年間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の推定値は17.58%であり、本試験計画時のRIS 群の推定値の17%とほぼ一致した。また、本試験において有効性検討のために予定した被験者数は確保され、RIS の投薬率も良好であった。これらのことから、本試験においてRIS の有効性が再現されたと判断される。更に、本剤がRIS 群に対し非劣性を示したことから、本剤の原発性骨粗鬆症患者における非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）抑制効果が証明されたと判断する。

(2) 安全性成績

骨粗鬆症患者における本剤1回/1カ月投与の安全性について、国内で実施した第Ⅱ相臨床試験（JM16651：投与期間6カ月、安全性評価対象212例）及び第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761：投与期間3年、安全性評価対象1,228例）にて評価した。なお、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象については第Ⅰ相臨床試験（MF9850, MF9852, MF9853）及び中止した第Ⅱ相臨床試験（JM15851）も含めて評価した。

- ① 第Ⅱ相臨床試験（JM16651）において、1 mg 群でプラセボ群より発現率が5%以上高い有害事象は、関節痛、筋痛、骨痛、限局性骨関節炎及び疼痛であった。第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）において、1 mg 群でRIS 群より発現率が5%以上高かった事象は背部痛のみであった。背部痛で重症度が高度と判断されたものはなく、中等度の発現率は両群で同程度であった。
- ② 因果関係が否定できない有害事象のうち、1 mg 群でプラセボ群より発現率が5%以上高い事象は、骨痛、関節痛及び筋痛であった。また、1 mg 群でRIS 群より発現率が5%以上高い事象は認められなかった。
- ③ ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。1 mg 群における高度の有害事象発現率はプラセボ群より少なく、RIS 群と同程度であった。また、中等度及び高度の有害事象のうち発現率が本剤の用量に依存した事象はなかった。
- ④ 3年間の投与で6カ月ごとに発現した有害事象を集計したところ、有害事象発現率は投与開始～6カ月目までが最も高くその後減少した。初期に多く認められた事象は鼻咽頭炎及び背部痛であった。また、いずれの投与群でも時間経過とともに発現率が増加する有害事象は認められなかった。
- ⑤ 死亡は第Ⅱ相臨床試験（JM15851）に1例（0.5 mg 群）及び第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）に14例（0.5 mg 群5例、1 mg 群3例、RIS 群6例）認められた。死亡に至った有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の0.5 mg 群の出血性十二指腸潰瘍のみであった。当該事象は、経口剤（プラセボ）に対する因果関係が否定されなかったものであり、注射剤である本剤との因果関係は否定された。
- ⑥ 1 mg 群における重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群又はRIS 群と大きく異ならなかった。他の投与群と比較し、1 mg 群で発現率の高い重篤な有害事象も認められなかった。
- ⑦ 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における重篤な有害事象のうち、MedDRA の器官別大分類（SOC）の「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）」の発現率は、投与群間で大きく異ならなかった。すべての投与群の合計で3例以上認められた事象は、結腸癌、胃癌、膵癌、多発性骨髄腫、胆嚢癌、直腸癌及び乳癌であったが、これらの発現例数に投与群間で偏りはなかった。
- ⑧ 中止に至った有害事象の発現率は投与群間で大きく異ならなかった。また、ほとんどの有害事象が各群1例の発現で、複数例が発現した場合も投与群間で発現例数の偏りはなかった。中止に至った因果関係が否定されない有害事象の発現率も投与群間で同程度であった。

- ⑨ APR 様症状（急性期反応様症状：注射剤投与後3日以内に発現し発現期間が7日以内）の発現率はプラセボ群又は RIS 群に比べ1 mg 群で高かった。APR 様症状の発現は初回投与後に最も多く認められたが、1カ月目投与以降は初回投与後に比べて低下し3カ月目以降はほとんど発現しなかった。また、APR 様症状はほとんどが軽度で高度なものではなく、APR 様症状のうち約2/3は無治療で回復した。
- ⑩ BP 系製剤で共通に報告されている、血中カルシウム低下に関する有害事象、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折はいずれの試験においても認められなかった。上部消化管障害に関する有害事象の発現率は、1 mg 群と RIS 群と同程度であったが、これらのうち重篤な有害事象は1 mg 群で RIS 群より少なかった。また、アナフィラキシーに関連する有害事象も認められなかった。
- ⑪ 1 mg 群における臨床検査値異常の報告例数は、プラセボ群又は RIS 群と同程度であった。
- ⑫ バイタルサインに影響は認められなかった。
- ⑬ 心電図所見において、QT 間隔等臨床上問題となる影響は認められなかった。

以上の成績より、本剤の間欠ボース投与においては、APR 様症状はプラセボ群又は RIS 群と比較し発現率が高かったが、その他の有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び高度な有害事象について本剤に特徴的な傾向は認められなかった。APR 様症状もほとんどは、軽度で初回投与後の発現であり、本剤1 mg 群は、RIS 群と比較し臨床上問題となるリスクの増大はないと考えられる。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠

【用法・用量】

通常、成人にはイバンドロン酸として1 mg を1カ月に1回、静脈内投与する。

【用法・用量の設定根拠】

(1) 投与間隔について

- 1) 第Ⅱ相臨床試験（JM16651）では、累積投与量は同じであるが、投与間隔が異なる1 mg/1カ月と2 mg/2カ月投与群の結果において、6カ月目（終了時）の腰椎（L2-L4）BMD 変化率（平均値 ± SD）はそれぞれ $3.73 \pm 3.17\%$ 及び $4.12 \pm 3.20\%$ 、尿中補正 CTX 変化率はそれぞれ $-64.7 \pm 28.1\%$ 及び $-63.8 \pm 26.4\%$ であり、投与群間に大きな違いは認められず、有効性については同程度の効果を発揮すると考えられた。安全性に関しては、有害事象発現率は1 mg/1カ月及び2 mg/2カ月投与群でそれぞれ82.1%及び87.8%であり、投与群間に大きな違いは認められないものの、因果関係が否定できない有害事象の発現率はそれぞれ、35.7%及び55.1%であり2 mg/2カ月投与群の発現率が高かった。
- 2) 国内の医療実態において、骨粗鬆症患者の来院頻度は1カ月に1回が最も多く、2カ月1回よりも1カ月1回の用法が患者の来院頻度に合わせやすく、処方管理も容易である。

以上より、本剤の投与間隔として1カ月に1回を選択し、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）では1カ月に1回投与で用量を検討した。

(2) 用量について

本剤の用量は、第Ⅱ相臨床試験（JM16651）及び第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）で検討した。第Ⅱ相臨床試験（JM16651）では、主要評価項目である腰椎（L2-L4）BMD は、プラセボ群に対し0.5 mg 群及び1 mg 群ともに有意な増加が認められた。本剤の用量については、副次的評価項目の尿中補正 CTX 変化率はプラセボ群、0.5 mg 群及び1 mg 群の間で用量反応性が確認さ

れたものの、腰椎 (L2-L4) BMD は本剤群間で明らかな差異は認められなかった。安全性においては、0.5 mg 群、1 mg 群ともに臨床上問題となるリスクは認められなかった。このことを踏まえて、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) で、0.5 mg と1 mg の用量反応性を検討した結果、本剤の1カ月に1回ボース投与での臨床推奨用量は1 mg であると判断した。以下に、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) における有効性及び安全性成績から臨床推奨用量を1 mg と判断した根拠を記載する。

1) 有効性成績

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) の主要評価項目である非外傷性椎体骨折 (既存骨折の増悪を含む) の発生頻度は、投与期間を通して1 mg 群は0.5 mg 群より低く推移した。特に、非外傷性椎体骨折 (既存骨折の増悪を含む) 発生数別の集計で、2個以上骨折が発生した被験者数は、1 mg 群で0.5 mg 群の約半数であった。このことは、RIS を介した比較になるが、骨折数を考慮したポアソン回帰分析でも明白な結果が得られている。すなわち、RIS 群に対する1 mg 群のハザード比は0.92 (90%信頼区間: 0.64~1.32) で、骨折発生頻度がRIS 群と同程度かむしろ下回るのに対し、0.5 mg 群では1.68 (90%信頼区間: 1.23~2.30) であり、RIS 群より明らかに高いことが示された。以上のことから、本試験の主要評価項目である非外傷性椎体骨折 (既存骨折の増悪を含む) 発生に対し、本剤1 mg 投与は0.5 mg 投与より強く抑制すると判断する。

主要評価項目以外の骨粗鬆症における骨折の指標として「非外傷性椎体骨折 (既存骨折の増悪を含む) 及び非外傷性非椎体骨折」, 「新規非外傷性椎体骨折」, 「骨粗鬆症性非椎体骨折」, 「臨床椎体骨折」及び「骨粗鬆症性非椎体骨折及び臨床椎体骨折」の発生頻度について検討した。1 mg 群の骨折発生頻度は、すべての骨折指標で投与期間を通して0.5 mg 群より低いことが示され、主要評価項目と同様の結果であった。

腰椎 (L2-L4) BMD についても、測定が実施された投与6カ月目から3年目にかけて常に1 mg 群で0.5 mg 群より高値を示し、特に2年目では1 mg 群の腰椎 (L2-L4) BMD の変化率の95%信頼区間の下限は0.5 mg 群の上限より高く、両群間で明らかな差が示された。更に、大腿骨頸部、大転子部及び近位部の BMD も、すべての測定時期において1 mg 群は0.5 mg 群より高く推移した。これらのことは、骨粗鬆症性の骨折発生の抑制効果において、本剤1 mg 投与が0.5 mg 投与より強いことと一致する。

更に、本剤の作用機序である骨吸収抑制作用においても、1 mg 投与は0.5 mg 投与より強い抑制効果を示すことが、骨吸収マーカーである尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX の結果から明らかとなった。すなわち、これらのパラメータの変化率の1 mg 群における95%信頼区間の上限は、すべての測定時期において0.5 mg 群の下限よりも低く、明らかな用量反応性が示された。また、骨吸収とカップリングして変動する骨形成のマーカーである骨型 ALP 及びオステオカルシンも同様に、投与期間を通して1 mg 群は0.5 mg 群より低値で推移した。これらの結果は、骨折発生抑制及び BMD 増加効果における本剤の用量反応性を裏付けるものである。

以上、本剤1 mg 投与は骨粗鬆症による骨折発生頻度の抑制のみならず、BMD 増加効果及び骨代謝抑制効果に関して検討したすべてのパラメータのすべての測定時期において、一貫して0.5 mg 投与より優れた効果を示した。したがって、有効性から、本剤の骨粗鬆症治療における1カ月に1回のボース投与の臨床推奨用量は1 mg と判断した。

2) 安全性成績

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) における有害事象では背部痛の発現率のみが本剤0.5 mg 群及び1 mg 群でそれぞれ12.9%及び19.5%と1 mg 群が5%以上高かったが、高度の背部痛はいずれの投与群にも認められず、中等度の背部痛はそれぞれ2.9%及び1.7%と同程度であっ

た。その他0.5 mg 群に比べて1 mg 群の発現率が5%以上高い有害事象はなかった。また、APR 様症状の発現率は、0.5 mg 群で8.8%、1 mg 群で11.2%と大きく異ならなかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は両投与群間で同程度であった。臨床検査値異常変動でも特に1 mg 群で発現率が増加したものはなかった。以上、0.5 mg 群に比べて1 mg 群で臨床問題となるリスクの増大を示唆する結果は得られていない。

3) 本剤の臨床推奨用量

本剤のベネフィットをより多く得られる1 mg 投与において、0.5 mg 投与と比較して臨床問題となるリスクが増大することはないと考えられることから、本剤を月1回ボース投与する際の臨床推奨用量は1 mg と判断した。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>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</p> <p>2.低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し、低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用（類薬）」の項参照）。〕</p> <p>3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）</p> | <p>企業中核データシート（Core Data Sheet（CDS））及び類薬（他のビスホスホネート系薬剤）の使用上の注意に準じて設定した。</p> |
| <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>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。</p> | <p>国内の骨粗鬆症治療薬の使用上の注意に準じて設定した。</p> |
| <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1) 本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。</p> <p>(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。</p> | <p>(1)，(2) CDS に準じて設定した。</p> |
| <p>【使用上の注意】</p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>高度の腎障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕</p> | <p>本剤は主として腎から排泄されるため，腎障害を有する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ことから，CDS 及び類薬の使用上の注意に準じて設定した。</p> |
| <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏，加齢以外の要因が関与していることもあるので，治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 本剤を含む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・顎骨髄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，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</p> | <p>(1) 類薬の使用上の注意に準じて設定した。</p> <p>(2)，(3) CDS に準じて設定した。</p> <p>(4) CDS 及び類薬の使用上の注意に準じて設定した。</p> <p>(5) 類薬の使用上の注意に準じて設定した。</p> |

| 使用上の注意 (案) | 設定根拠 |
|--|--|
| <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。</p> | |
| <p>3.副作用</p> <p>国内臨床試験における安全性評価対象979例中239例(24.4%)で353件の副作用が認められた。主な副作用は、背部痛25件(2.6%)、筋肉痛21件(2.1%)、関節痛20件(2.0%)等であった。(申請時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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^{注2)}):このような症状があらわれることがあるので、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。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し、適切な処置を行うこと。なお、海外では死亡に至った例も報告されている。</p> <p>2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(頻度不明^{注2)}):顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折(頻度不明^{注2)}):大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重大な副作用(類薬)</p> | <p>国内の臨床試験成績、CDS及び類薬の使用上の注意に基づき設定した。</p> |

| 使用上の注意 (案) | | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|---|--|--------|------|-----|--|----|------------------------|-------|--|----|----------|----|--|--|--|----|--|--|--------|---|----------------|--|-----|-------|--|----------------|---------------|-----|------|---|--|--|--|
| <p>低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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あらわれるとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明^{注2)}</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>胃炎</td> <td>胃不快感、下痢、逆流性食道炎、便秘、食欲不振</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>感覚異常、めまい</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能異常[AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇等]</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎</td> <td></td> <td>結膜炎</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛</td> <td>関節炎、筋骨格硬直、四肢痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>喘息増悪</td> <td>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3)}</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) 海外の自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>注3) 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。</p> | | | 頻度不明 ^{注2)} | 1～5%未満 | 1%未満 | 消化器 | | 胃炎 | 胃不快感、下痢、逆流性食道炎、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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇等] | 皮膚 | | | 発疹、蕁麻疹 | 眼 | ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎 | | 結膜炎 | 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 | 喘息増悪 | 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3)} | 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 | | |
| | 頻度不明 ^{注2)} | 1～5%未満 | 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | 胃炎 | 胃不快感、下痢、逆流性食道炎、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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇等] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | | | 発疹、蕁麻疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 | ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎 | | 結膜炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | 喘息増悪 | 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3)} | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]</p> <p>(2) 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ので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判</p> | | <p>(1) 類薬と同様、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。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ことから設定した。</p> <p>(2) 米国添付文書に準じて設定した。また、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がないことから設定した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 使用上の注意 (案) | 設定根拠 |
|---|---|
| <p>断される場合にのみ投与すること。本剤における使用経験はない。[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。]</p> <p>(3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。[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。]</p> | <p>(3) 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。また、本剤の臨床試験において授乳婦への使用経験はなく、乳児への安全性が確立していないことから設定した。</p> |
| <p>5.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。</p> | <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。</p> |
| <p>6.過量投与</p> <p>(1) 徴候・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。</p> <p>(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。</p> | <p>CDS に準じて設定した。</p> |
| <p>7.適用上の注意 投与時</p> <p>(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。]</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。</p> | <p>(1) 静脈内以外に投与することにより、組織障害を引き起こす可能性があることから設定した。</p> <p>(2) 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ため設定した。</p> <p>(3) 汚染防止を考慮し設定した。</p> |
| <p>8. その他の注意</p> <p>(1) 男性患者に対する使用経験は少ない (【臨床成績】の項参照)。</p> <p>(2) 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。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0.3 mg/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1 mg (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。</p> | <p>(1) 男性患者に対する使用経験が少ないため設定した。</p> <p>(2) 動物実験 (イヌ) において、成熟動物では認められていないものの、若齢動物で骨端成長帯に骨基質の壊死が認められたため設定した。</p> |

* 最新の添付文書を参照すること

申請後添付文書（案）

201●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

| | |
|-------|------------------------------------|
| 規制区分： | 劇薬 処方せん医薬品 ^{注1)} |
| 貯法： | 室温保存 |
| 使用期限： | 3年（外箱、ラベル に表示の使用期限内 に使用すること） |

骨粗鬆症治療剤

ボンビバ[®] 静注 1mg シリンジ

BONVIVA[®]

イバンドロン酸ナトリウム水和物注

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 1996年6月 |



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

| 販売名 | | ボンビバ静注 1mgシリンジ |
|-----------------------------|----------------|---|
| 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 1.125mg (イバンドロン酸として 1mg) |
| | 添加物 | 塩化ナトリウム 8.600 mg、水酢酸 0.510 mg、 酢酸ナトリウム水和物 0.204 mg |
| 性状 | 無色澄明の液 | |
| 剤形 | 注射剤（シリンジ） | |
| pH | 3.8~4.2 | |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液に対する比） | |

【効能・効果】

○ 骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人にはイバンドロン酸として1mgを1カ月に1回、静脈内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高度の腎障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (2) 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。
- (3) 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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(4) 本剤を含む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、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。

(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、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。

3. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象979例中239例（24.4%）で353件の副作用が認められた。主な副作用は、背部痛25件（2.6%）、筋肉痛21件（2.1%）、関節痛20件（2.0%）等であった。（申請時）

(1) 重大な副作用

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^{注2)}）：このような症状があらわれることがあるので、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。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し、適切な処置を行うこと。なお、海外では死亡に至った例も報告されている。

2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明^{注2)}）

：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明^{注2)}）

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

申請後添付文書（案）

(2) 重大な副作用（類薬）

低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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あらわれるとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 ^{注2)} | 1~5%未満 | 1%未満 |
|-------|---------------------|---|--|
| 消化器 | | 胃炎 | 胃不快感、下痢、逆流性食道炎、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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇等] |
| 皮膚 | | | 発疹、蕁麻疹 |
| 眼 | ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎 | | 結膜炎 |
| 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 | 喘息増悪 | 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3)} | 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 |

注2) 海外の自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。
注3) 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。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]
- 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ので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤における使用経験はない。[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。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。[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。]

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 過量投与

- 徴候・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。
- 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。

7. 適用上の注意

投与時

- 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。]
- 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。
- 注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

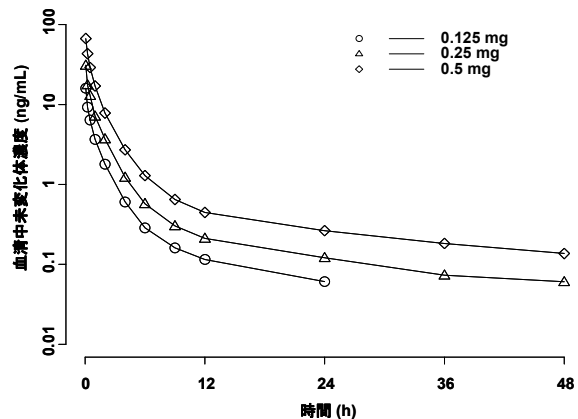
- 男性患者に対する使用経験は少ない（【臨床成績】の項参照）。
- 若齢イヌ（6カ月間静脈内投与毒性試験及び1年間経口投与毒性試験）において、骨端成長帯に骨基質の壊死が認められた^{1),2)}。イヌ6カ月間静脈内投与毒性試験ではイバンドロン酸として0.3 mg/kg（月2回）の用量まで骨基質の壊死は認められず、当該用量（無毒性量）における曝露量（AUC_{0-24h}）は、ヒトにイバンドロン酸として1 mg（月1回）を静脈内投与した際の曝露量の約5.6倍に相当した。なお、骨基質の壊死は、骨端線閉鎖した成熟動物には認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- 単回投与³⁾
健康成人男性にイバンドロン酸として0.125、0.25又は0.5 mgを単回静脈内投与^{注4)}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）

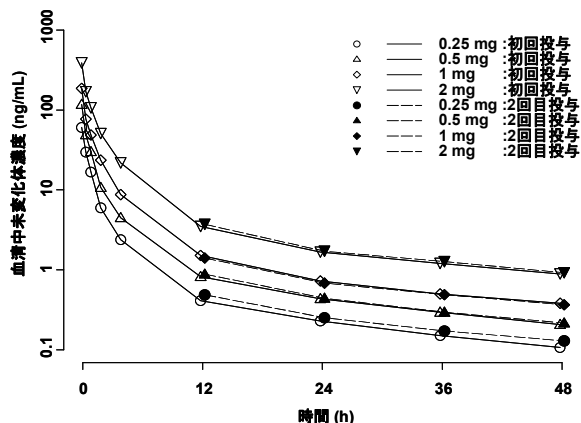
| 投与量 (mg) | AUC _{inf} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL _{tot} (mL/min) | CL _r (mL/min) |
|----------|------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------|
| 0.125 | 17.1±1.9 | 15.7±8.8 | 123±14 | 86.5±12.3 |
| 0.25 | 34.4±5.1 | 20.2±4.4 | 124±21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

申請後添付文書（案）

(2) 反復投与⁴⁾

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2 mgを13週間隔で2回静脈内投与^{注4)}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}、CLtot及びCLr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) | CLtot (mL/min) | CLr (mL/min) |
|----------|------------------------------|----------------------|----------------|--------------|
| 0.25 | 74.4±9.8 | 18.7±1.7 | 56.8±6.9 | 34.3±4.6 |
| 0.5 | 136.8±16.3 | 18.5±1.7 | 61.7±7.1 | 34.8±6.8 |
| 1 | 239.9±22.7 | 18.5±0.9 | 70.1±7.3 | 43.9±7.4 |
| 2 | 540.7±95.9 | 18.9±2.0 | 63.3±10.7 | 41.9±9.8 |

2. 代謝

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*)⁵⁾。

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*)⁶⁾。

3. 排泄⁴⁾

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2 mgを静脈内投与^{注4)}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。

4. 蛋白結合率⁷⁾

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

5. 腎障害時の薬物動態（外国人における成績）⁸⁾

クレアチニンクリアランス (CLcr) が90 mL/minを超える健康成人、CLcrが40～70 mL/min及び30 mL/min未満の腎障害患者にイバンドロン酸として0.5 mgを静脈内投与^{注4)}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、CLrはCLcrと比例した。

注4) 承認された用法・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。

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）

| CLr (mL/min) | 例数 | AUC _{inf} (ng·h/mL) | AUC _{inf} の比 ^{注5)} | C _{max} (C _{5min}) (ng/mL) | C _{max} (C _{5min})の比 ^{注5)} | CLr (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5) CLcrが>90 mL/minの値に対する比

【臨床成績】⁹⁾

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^{注4)}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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用¹⁰⁾

ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞が象牙切片に形成する吸収窩を減少させる (*in vitro*)。

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

1) ラット卵巣摘除モデルにおいて、12カ月間連日皮下投与したとき、骨密度及び骨強度の低下を用量依存的に抑制した¹¹⁾。また、12カ月間間欠（25日に1回）皮下投与したときにも、骨密度及び骨強度の低下を抑制した¹¹⁾。

2) カニクイザル卵巣摘除モデルにおいて、16カ月間間欠（30日に1回）静脈内投与したとき、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関が認められた。また、血清・尿中の骨代謝マーカー（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）の上昇を抑制した^{12)、13)}。

(3) 骨石灰化に及ぼす影響

1) 成長期ラットにおいて、7日間連日皮下投与したとき、イバンドロン酸として4780 µg/kg（1000 µg/kg^{注6)}：骨量増加作用を示す用量の約100倍）の用量まで、骨石灰化過程の障害は認められなかった^{注7)、14)}。

2) イヌ卵巣・子宮摘除モデルにおいて、イバンドロン酸として100 µg/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8)、15)}。

3) カニクイザル卵巣摘除モデルにおいて、骨量減少抑制作用を示す30及び150 µg/kg（イバンドロン酸としての用量：16カ月間間欠（30日に1回）静脈内投与）では、類骨幅の増加は認められなかった¹²⁾。

注6) 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7) 4780 µg/kgの用量では、脛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8) 投与前値との比較

(4) 骨折修復に及ぼす影響¹⁶⁾

骨髄除去及び骨欠損孔作製イヌ骨折モデルに、イバンドロン酸として1 µg/kgの用量を36週間連日皮下投与したとき、骨髄除去大腿骨皮質骨における骨単位数及び脛骨

申請後添付文書（案）

骨欠損孔における仮骨形成に影響は認められなかった。

2. 作用機序

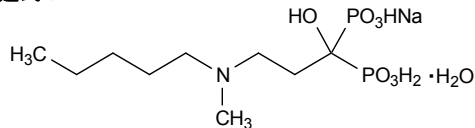
イバンドロン酸は、骨基質であるハイドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており¹⁷⁾、投与後骨に分布する¹⁸⁾。破骨細胞に取り込まれた後ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し¹⁹⁾、これにより破骨細胞の機能を抑制することで骨吸収抑制作用を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イバンドロン酸ナトリウム水和物
(Ibandronate Sodium Hydrate) (JAN)

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

構造式：



分子式：C₉H₂₂NNaO₇P₂·H₂O

分子量：359.23

性状：白色～黄白色の粉末である。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。

融点：171℃付近で融け始め、198℃付近で分解する。

【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。

【包装】

ポンピバ静注 1mg シリンジ：1、10 シリンジ

【主要文献】

- 社内資料：毒性試験<イヌ6カ月間静脈内投与毒性試験>
- 社内資料：毒性試験<イヌ1年間経口投与毒性試験>
- 社内資料：健康成人男性での単回投与試験
- 社内資料：閉経後骨減少女性での反復投与試験
- 社内資料：薬物動態試験<代謝プロファイル (in vitro)>
- 社内資料：薬物動態試験<酵素阻害 (in vitro)>
- 社内資料：薬物動態試験<血清蛋白結合性 (in vitro)>
- 社内資料：臨床薬理試験（腎障害時の薬物動態）
- 社内資料：無作為化二重盲検群間比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）
- 社内資料：薬理試験<骨吸収抑制作用 (in vitro)>
- Bauss F, et al. : J Rheumatol, 29 : 2200 (2002)
- Smith SY, et al. : Bone, 32 : 45 (2003)
- Müller R, et al. : J Bone Miner Res, 19 : 1787 (2004)
- Mühlbauer RC, et al. : J Bone Miner Res, 6 : 1003 (1991)
- Monier-Faugere MC, et al. : J Bone Miner Res, 8 : 1345 (1993)
- Bauss F, et al. : J Pharmacol Toxicol Methods, 50:25(2004)
- Nancollas GH, et al. : Bone, 38 : 617 (2006)
- 社内資料：薬物動態試験<骨中濃度（反復投与）>
- Dunford JE, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 296:235(2001)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
TEL : 0120-189706
FAX : 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス) 登録商標

ボンビバ静注1mg シリンジ
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成19年4月9日付薬食審査発第0409001号により以下のように通知された。

JAN : (日本名) イバンドロン酸ナトリウム水和物
(英名) Ibandronate Sodium Hydrate

化学名 : (日本名) [1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ)プロパン-1,1-ジイル]ジホスホン酸一ナトリウム塩一水和物
(英名) Monosodium [1-hydroxy-3-(methylpentylamino)propane-1,1-diyl] diphosphonate monohydrate

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 9, No. 3, 1995, Recommended INN List 35の2頁に以下のように収載された。

r-INN : ibandronic acid

ボンビバ静注1mg シリンジ
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

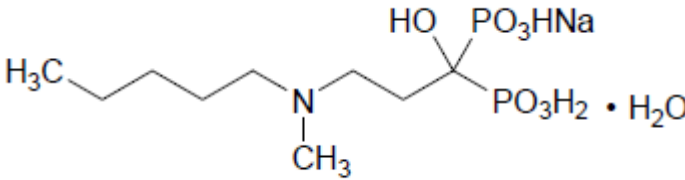
第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | | | | | | |
|-------------|--|------|-----------|--|--------------------------------|--|
| 化学名・別名 | [1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ)プロパン-1,1-ジイル]ジホスホン酸 (別名 イバンドロン酸), その塩類及びそれらの製剤 | | | | | |
| 構造式 |  | | | | | |
| 効能・効果 | 骨粗鬆症 | | | | | |
| 用法・用量 | 通常, 成人にはイバンドロン酸として1mg を1カ月に1回, 静脈内投与する。 | | | | | |
| 劇薬等の指 | | | | | | |
| 市販名及び有効成分分量 | 原体: イバンドロン酸ナトリウム水和物 製剤: ボンビバ静注1 mg シリンジ (1シリンジ中 イバンドロン酸1 mg 含有) | | | | | |
| 毒性 | 【急性】 (単回投与) | | | | | |
| | | | | | 概略の致死量 ^a (mg/kg) | |
| | 動物種 | | 投与経路 | | | |
| | マウス♂♀ | | 経口 静脈内 | | 1200 40 | |
| | ラット♂♀ | | 経口 静脈内 | | 640 25 | |
| | イヌ♂♀ | | 静脈内 | | >5 | |
| | 【亜急性及び慢性】 (反復投与) | | | | | |
| | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 ^{a, b} | 無毒性量 | 主な所見 |
| | ラット | 4週間 | 静脈内 | 0, 0.09, 0.28 ^b , 0.9 ^b mg/kg/日 | 0.09 mg/kg/日 | 0.9 mg/kg/日: 尿細管腎症, 尿蛋白高値など |
| | イヌ | 4週間 | 静脈内 | 0, 0.09, 0.28, 0.9 mg/kg/日 | 0.09 mg/kg/日 | ≥ 0.28 mg/kg/日: 尿蛋白及び糖陽性, 尿細管腎症など 0.9 mg/kg/日: BUN, クレアチニン増加, ALT 及び AST 増加(ごく軽度), 腎乳頭上皮過形成, 肝臓の脂肪変性, 肝小葉中心性壊死, 巣状肝細胞壊死など |
| | ラット | 6カ月間 | 静脈内 | 0, 0.3, 0.9 ^b , 1.8 ^b , 2.7 ^b | <0.3 mg/kg/週 | ≥ 0.3 mg/kg/週: 赤血球系パラメータ減少, クレアチニン増加, 腎尿細管上 |

| | | | | | | |
|--|---|------|-----|---------------------------------------|--------------|--|
| | | | | mg/kg/週 | | 皮過形成及び肥大，単核細胞浸潤，脾臓及び肝臓での髓外造血増加など ≥ 0.9 mg/kg/週：好塩基性尿細管増加，BUN 増加など ≥ 1.8 mg/kg/週：尿中に血球及び上皮細胞増加など 2.7 mg/kg/週：腎盂上皮の過形成など |
| | イヌ | 6カ月間 | 静脈内 | 0, 0.3, 0.9, 2.7 ^b mg/kg/週 | <0.3 mg/kg/週 | ≥ 0.3 mg/kg/週：尿細管拡張，尿細管上皮過形成/肥大など ≥ 0.9 mg/kg/週：腎乳頭壊死，間質性腎炎，骨髄で浮腫，線維化など 2.7 mg/kg/週：死亡/切迫殺例の発現，クレアチニン・BUN 増加，尿蛋白及び糖陽性例増加，尿中に血球及び上皮細胞増加，尿細管巢状壊死など |
| a: マウス及びラットの単回投与毒性試験の投与量はイバンドロン酸ナトリウム水和物換算での重量表示。それ以外はイバンドロン酸換算での重量表示。 | | | | | | |
| b: 一部動物で投与局所における刺激性から投与経路を皮下投与に変更。 | | | | | | |
| 副作用 | 副作用・臨床検査値異常発現率 (国内臨床試験) 239/979例 = 24.4% | | | | | |
| | 副作用・臨床検査値異常の種類 | | | | | 件数 |
| | 背部痛 | | | | | 25 |
| | 筋肉痛 | | | | | 21 |
| | 関節痛 | | | | | 20 |
| | 頭痛 | | | | | 19 |
| | 倦怠感 | | | | | 17 |
| | 注射部位反応 (腫脹, 疼痛, 紅斑等) | | | | | 17 |
| | 骨痛 | | | | | 17 等 |
| 会社 | 中外製薬株式会社 | | | | | |

ボンビバ静注1mg シリンジ
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------------------------|--------|--|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.1 一般情報（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | Roche社 | 名称（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | Roche社 | 構造（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | Roche社 | 一般特性（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2 製造（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | Roche社 | 製造業者（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | Roche社 | 製造方法及びプロセス・コントロール（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | Roche社 | 原材料の管理（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | Roche社 | 重要工程及び重要中間体の管理（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Roche社 | プロセス・バリデーション／プロセス評価（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Roche社 | 製造工程の開発の経緯（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3 特性（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | Roche社 | 構造その他の特性の解明（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | Roche社 | 不純物（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4 原薬の管理（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | Roche社 | 規格及び試験方法（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|--|--------|---|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.4.2 | Roche社 | 試験方法（分析方法）（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | Roche社 | 試験方法（分析方法）のバリデーション（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | Roche社 | ロット分析（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | Roche社 | 規格及び試験方法の妥当性（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.5 | Roche社 | 標準品又は標準物質（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.6 容器及び施栓系（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.6 | Roche社 | 容器及び施栓系（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7 安定性（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | Roche社 | 安定性のまとめ及び結論（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | Roche社 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | Roche社 | 安定性データ（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ボンビバ静注1mgシリンジ）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.1 製剤及び処方（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.1 | 中外製薬株式会社 | 製剤及び処方（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.2 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | 製剤開発の経緯（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外／国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3 製造（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | 中外製薬株式会社 | 製造者（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | 中外製薬株式会社 | 製造処方（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | 中外製薬株式会社 | 製造工程及びプロセス・コントロール（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | 中外製薬株式会社 | 重要工程及び重要中間体の管理（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | 中外製薬株式会社 | プロセス・バリデーション／プロセス評価（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4 添加剤の管理（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.4.1 | 中外製薬株式会社 | 規格及び試験方法（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | 中外製薬株式会社 | 試験方法（分析方法）（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.3 | 中外製薬株式会社 | 試験方法（分析方法）のバリデーション（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.4 | 中外製薬株式会社 | 規格及び試験方法の妥当性（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ボンビバ静注1mgシリンジ）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---|---------------------|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.4.5 | 中外製薬株式会社 | ヒト又は動物起源の添加剤（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.6 | 中外製薬株式会社 | 新規添加剤（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5 製剤の管理（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | 規格及び試験方法（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | 試験方法（分析方法）（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | 試験方法（分析方法）のバリデーション（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | ロット分析（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | 不純物の特性（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | 規格及び試験方法の妥当性（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.6 | Roche社 | 標準品又は標準物質（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.7 | 中外製薬株式会社 | 容器及び施栓系（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8 安定性（ボンビバ静注1mgシリンジ） | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | 中外製薬株式会社 | 安定性のまとめ及び結論（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ボンビバ静注1mgシリンジ）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.8.2 | 中外製薬株式会社 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | Roche社/ 中外製薬株式会社 | 安定性データ（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 海外／国内 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----------|-------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.A.1 | 中外製薬株式会社 | 製造施設及び設備（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.2 | 中外製薬株式会社 | 外来性感染性物質の安全性評価（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.3 | 中外製薬株式会社 | 添加剤（ボンビバ静注1mgシリンジ） | 国内 | 社内資料 | 評価 |

3.2.R 各極の要求資料

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----|-----|-----------------|---------|-------------|
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — |

3.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----|-----|-----------------|---------|-------------|
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------|------------------------------------|---|---------------------------------|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Study on inhibitory effect of BM 21.0955 (ibandronate) on bone resorption of osteoclasts. | [REDACTED]年～ [REDACTED]年 | 国内 | 社内資料 (D24) | 参考 |
| 4.2.1.1-2 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Comparison between dose-dependent activities of BM 21.0955 after single or triple administration(s) (i.v. or s.c.) on bone resorption, evaluated by retinoid-induced hypercalcemia. | [REDACTED]年 | 海外 | 社内資料 (D3) | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Effect of BM 21.0955 (s.c.) on retinoid-induced hypercalcemia in thyroparathyroidectomized rats in comparison to other bisphosphonates. | [REDACTED]年[REDACTED]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (D1) | 評価 |
| 4.2.1.1-4 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Dose-dependent long-term effects of s.c. BM 21.0955·Na treatment on bone mass and morphology in ovariectomized aged rats. | [REDACTED]年 | 海外 | 社内資料 (D14) | 評価 |
| 4.2.1.1-5 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Effects of different dosing schedules of BM 21.0955·Na on bone mass and morphology in ovariectomized aged rats after long-term preventative treatment. | [REDACTED]年 | 海外 | 社内資料 (D15) | 評価 |
| 4.2.1.1-6 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Effects of different dosing schedules of BM 21.0955 on bone mass and morphology in aged ovariectomized rats after 12 months of interventional s.c. treatment. | [REDACTED]年～ [REDACTED]年 | 海外 | 社内資料 (D25) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|------------------------------|---|-----------------|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.1.1-7 | Boehringer Mannheim社 ■■■■ | Effect of different dosing schedules of BM 21.0955 (s.c.) on biomechanical competencies of femurs (3-point bending) and lumbar vertebrae in aged ovariectomized rats after 12 months of interventional treatment. | ■■■■年～ ■■■■年 | 海外 | 社内資料 (D27) | 評価 |
| 4.2.1.1-8 | Boehringer Mannheim社 ■■■■ | A study to determine the effects of ibandronate on bone mass, strength and architecture after 16 months of treatment in the ovariectomized cynomolgus monkey. | ■■■■年～ ■■■■年 | 海外 | 社内資料 (D30) | 評価 |
| 4.2.1.1-9 | Boehringer Mannheim社 ■■■■ | Use of a micro-tomographical imaging device to determine the effects of ibandronate on bone architecture after 16 months of treatment in the ovariectomized cynomolgus monkey. | ■■■■年～ ■■■■年 | 海外 | 社内資料 (D31) | 参考 |
| 4.2.1.1-10 | Boehringer Mannheim社 ■■■■ | The effects of BM 21.0955 on prevention of bone loss associated with cessation of ovarian function in the beagle dog model. | ■■■■年 | 海外 | 社内資料 (D9) | 評価 |
| 4.2.1.1-11 | Boehringer Mannheim社 ■■■■ | Long-term effect of BM 21.0955 (s.c.) on the morphology of tibial metaphyses in retired breeder rats with and without recovery. | ■■■■年 | 海外 | 社内資料 (D28) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|--|--|---|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.1.1-12 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Comparison of the effects of BM 21.0955 (ibandronate) and BM 21.0872 (alendronate) on bone mass and morphology after long-term s.c. administration in aged rats. | [redacted]年～ [redacted]年 | 海外 | 社内資料 (D29) | 評価 |
| 4.2.1.1-13 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955·Na on bone morphology in the rat. | [redacted]年 | 海外 | 社内資料 (D8) | 評価 |
| 4.2.1.1-14 | Boehringer Mannheim社 [redacted], et al. | Influence of BM 21.0955·Na·H ₂ O on cancellous bone structure, defect repair and cortical bone remodeling after long-term administration to full-grown Beagle dogs. | [redacted]年～ [redacted]年 | 海外 | 社内資料 (D12) | 評価 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | |
| 4.2.1.3-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Test of BM 21.0955 in the Irwin behavioral test in mice (after intraperitoneal administration). | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (E2) | 評価 |
| 4.2.1.3-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955 i.p. on locomotory activity in the mouse. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E6) | 評価 |
| 4.2.1.3-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955 i.p. on pentetrazole-induced cramps in mice. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E7) | 評価 |
| 4.2.1.3-4 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Potentialiation of the anesthetic effect of urethane in the mouse following i.p. administration of BM 21.0955. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E10) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|---|---|---|-----------------|-------------------|-------------|
| 4.2.1.3-5 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | BM 21.0955: Evaluation of analgesic effect in the writhing test in the mouse following single subcutaneous administration. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E16) | 評価 |
| 4.2.1.3-6 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | BM 21.0955: Evaluation of interactions with neurotransmitters and smooth muscles on the isolated ileum of the guinea-pig and on the isolated aorta of the rabbit. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E17) | 評価 |
| 4.2.1.3-7 | Roche社 [redacted] et al. | Evaluation of the actions of RO2005450-001 (BM21.0955·Na·H ₂ O) on K ⁺ currents through recombinant hERG channels expressed in CHO cells. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (1006141) | 評価 |
| 4.2.1.3-8 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955·Na on the blood pressure and heart rate of rats. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E12) | 評価 |
| 4.2.1.3-9 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955 i.v. on the circulation and respiratory function of conscious dogs. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E5) | 評価 |
| 4.2.1.3-10 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955 on intestinal motility in the mouse. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E1) | 評価 |
| 4.2.1.3-11 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955 on gastric acid secretion in anesthetized rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (E4) | 評価 |
| 4.2.1.3-12 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Effect of BM 21.0955 on urine and electrolyte excretion in the dog. | [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E8) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|----------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.1.3-13 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Effect of BM 21.0955 i.v. on the body temperature and blood sugar of conscious rabbits. | [REDACTED]年[REDACTED]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (E9) | 評価 |
| 4.2.1.3-14 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Effects of bisphosphonates on LPS-induced cytokine secretion by peripheral human leukocytes. | [REDACTED]年～ [REDACTED]年 | 海外 | 社内資料 (E15) | 評価 |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------|---|---|---|-----------------|-------------------|-------------|
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Synthesis of labelled ¹⁴ C-BM 21.0955·Na. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (B 7.2.3) | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Method for measuring radioactivity in human and animal experiments with ¹⁴ C-BM 21.0955·Na. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (B 7.1.1) | 評価 |
| 4.2.2.1-3 (同5.3.1.4-2) | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Quantitative determination of ibandronic acid (BM 21.0955) by enzyme-linked immunosorbent assay in body fluids. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (B 7.1.3) | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Quantitative determination of ibandronate (BM 21.0955) in bone (Method 1). | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (B 7.1.4) | 評価 |
| 4.2.2.2 吸収 | | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Pharmacokinetics of BM 21.0955 after intravenous administration of ¹⁴ C-BM 21.0955·Na in rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L5) | 評価 |
| 4.2.2.2-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Pharmacokinetics and bioavailability of BM 21.0955 after administration of ¹⁴ C-BM 21.0955·Na in dogs. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L4) | 評価 |
| 4.2.2.2-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Kinetics of a single subcutaneous therapeutic dose of ibandronate in rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L11) | 評価 |
| 4.2.2.2-4 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Kinetics of a single subcutaneous therapeutic dose of ibandronate in dogs. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L12) | 評価 |
| 4.2.2.2-5 (同4.2.3.2-3) | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 6-month iv toxicity study of BM 21.0955·Na in rats (low dose levels). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (H7) | 評価 |
| 4.2.2.2-6 (同4.2.3.2-6) | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 6-month iv toxicity study of BM 21.0955·Na (low dose levels) in dogs. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (H6) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-----------------------------|---|---|---|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.2.2-7 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Serum kinetics of ibandronic acid (BM 21.0955) in ovariectomized cynomolgus monkeys after 16 months of intermittent intravenous administration. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L16) | 評価 |
| 4.2.2.2-8 (同4.2.3.4.1-8) | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 104-week oral gavage carcinogenicity study with BM 21.0955·Na in the rat. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J8) | 評価 |
| 4.2.2.2-9 (同4.2.3.2-7) | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 12-month oral toxicity study of BM 21.0955·Na in dogs. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (H5) | 評価 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Tissue distribution of ¹⁴ C- BM 21.0955 after 2 and 24 hours in rats after i.v. bolus injection. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L15) | 評価 |
| 4.2.2.3-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Long-term disposition of a single i.v.-dose of ¹⁴ C-BM 21.0955·Na in rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L8) | 評価 |
| 4.2.2.3-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Tissue distribution after repeated i.v. dosing of ¹⁴ C-BM21.0955 in rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L25) | 参考 |
| 4.2.2.3-4 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Autoradiography of ¹⁴ C-BM 21.0955 in rats after repeated dose. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L22) | 評価 |
| 4.2.2.3-5 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Concentration of BM 21.0955 in vertebrae and long bones of aged ovariectomized rats after 12 months of interventional treatment. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L20) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------|---|---|---|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.2.3-6 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Concentration of ibandronic acid (BM 21.0955) in tibiae and lumber vertebrae of ovariectomized cynomolgus monkeys after 16 months of intermittent intravenous administration. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L17) | 評価 |
| 4.2.2.3-7 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Placentatransfer of BM 21.0955 in rats, tissue distribution and autoradiography. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L13) | 評価 |
| 4.2.2.3-8 (同5.3.2.1-1) | Boehringer Mannheim社 [redacted] | <i>In vitro</i> protein binding of low concentrations of BM 21.0955·Na·H ₂ O in man, dog and rat. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (N16) | 評価 |
| 4.2.2.3-9 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Erythrocyte partitioning of BM 21.0955·Na in whole blood of humans, dogs and rats and binding to human thrombocytes. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (N2) | 評価 |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | |
| 4.2.2.4-1 (同5.3.2.2-1) | Boehringer Mannheim社 [redacted] | <i>In vitro</i> experiments about the metabolism of BM 21.0955. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L7) | 評価 |
| 4.2.2.4-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Metabolism of BM 21.0955·Na·H ₂ O in dogs and rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L6) | 評価 |
| 4.2.2.4-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Determination of enzyme activities in rat liver after repeated administration of ¹⁴ C-BM 21.0955. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L24) | 評価 |
| 4.2.2.4-4 (同5.3.2.2-2) | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Study on the inhibitory potential of BM 21.0955 on cytochrome P450-associated drug metabolism in human liver microsomes. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L26) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------|---|---|---------------------------------|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | |
| 4.2.2.5-1 (同4.2.2.2-1) | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Pharmacokinetics of BM 21.0955 after intravenous administration of ¹⁴ C-BM 21.0955·Na in rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L5) | 評価 |
| 4.2.2.5-2 (同4.2.2.2-2) | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Pharmacokinetics and bioavailability of BM 21.0955 after administration of ¹⁴ C-BM 21.0955·Na in dogs. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L4) | 評価 |
| 4.2.2.5-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Biliary excretion of ¹⁴ C-BM21.0955 in rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L23) | 評価 |
| 4.2.2.5-4 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Transfer of ¹⁴ C-BM 21.0955 in milk of rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L14) | 評価 |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | | | |
| 4.2.2.6-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Competition of BM21.0955 with anionic and cationic drugs for renal tubular transport systems in rats. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L27) | 評価 |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 | | | | | | |
| 該当資料なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|---|--|---|-----------------|--------------|-------------|
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.1-1 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Acute toxicity of BM 21.0955 (Na) i.v. in mice. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (F4) | 評価 |
| 4.2.3.1-2 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Acute toxicity of BM 21.0955 (sodium salt) rat, intravenous. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (F2) | 評価 |
| 4.2.3.1-3 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | Single dose intravenous toxicity study of BM 21.0955·Na in dogs. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (F5) | 評価 |
| 4.2.3.1-4 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Acute toxicity of BM 21.0955 (Na), orally in mice. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (F3) | 評価 |
| 4.2.3.1-5 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Acute toxicity of BM 21.0955 (sodium salt) rat, oral. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (F1) | 評価 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | Subchronic intravenous toxicity study on BM 21.0955·Na: 4-week test in rats. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (G2) | 評価 |
| 4.2.3.2-2 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | 6-month iv toxicity study of BM 21.0955·Na in rats (treatment once weekly). | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (H9) | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | 6-month iv toxicity study of BM 21.0955·Na in rats (low dose levels). | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (H7) | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | Subacute intravenous toxicity of BM 21.0955: 4 weeks in dogs. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (G4) | 評価 |
| 4.2.3.2-5 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | 6-month iv toxicity study of BM 21.0955·Na in dogs (treatment once weekly). | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (H8) | 評価 |
| 4.2.3.2-6 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | 6-month iv toxicity study of BM 21.0955·Na (low dose levels) in dogs. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (H6) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------------------|---|---|---|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.3.2-7 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 12-month oral toxicity study of BM 21.0955·Na in dogs. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (H5) | 評価 |
| 4.2.3.2-8 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 26-week oral toxicity (capsule) study with BM 21.0955·Na in the dog. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (H2) | 参考 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.1-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> reverse mutation test with BM 21.0955·Na·H ₂ O fine. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J10) | 評価 |
| 4.2.3.3.1-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Gene mutation in Chinese hamster V79 cells. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J2) | 評価 |
| 4.2.3.3.1-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Mutagenicity of BM 21.0955: chromosome aberration test with human lymphocytes <i>in vitro</i> . | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J4) | 評価 |
| 4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.2-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Mutagenicity of BM 21.0955: <i>in vivo</i> micronucleus test with bone marrow erythrocytes in the mouse (intravenous administration). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J5) | 評価 |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.4.1-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Carcinogenicity study in mice with BM 21.0955·Na administered by oral gavage. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J14) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------------|---|---|---|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.3.4.1-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 3-month oral gavage dose range-finding study of BM 21.0955·Na for the main carcinogenicity testing in mice. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J6) | 参考 |
| 4.2.3.4.1-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 13-week oral dose range finding study of BM 21.0955·Na in mice (gavage). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J9) | 参考 |
| 4.2.3.4.1-4 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Carcinogenicity study in mice with BM 21.0955·Na in drinking water. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J15) | 評価 |
| 4.2.3.4.1-5 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | 3 months dose range finding study of BM 21.0955·Na given in drinking water for the main carcinogenicity study in mice. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J12) | 参考 |
| 4.2.3.4.1-6 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | 3 months dose range finding study of BM 21.0955·Na given in drinking water for the main carcinogenicity study in mice. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J13) | 参考 |
| 4.2.3.4.1-7 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 3 months dose range finding study of BM 21.0955·Na given in drinking water for the main carcinogenicity study in mice. Pharmacokinetic study. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J16) | 参考 |
| 4.2.3.4.1-8 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 104-week oral gavage carcinogenicity study with BM 21.0955·Na in the rat. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J8) | 評価 |
| 4.2.3.4.1-9 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | 14-week oral gavage range finding study of BM 21.0955·Na in rats. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (J7) | 参考 |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------------|---|--|---|-----------------|---------------|-------------|
| 4.2.3.4.3 その他の試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.1-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Study of fertility and early embryonic development to implantation with BM 21.0955·Na in the rat (intravenous injection). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (K19) | 評価 |
| 4.2.3.5.1-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Dose range-finding study of fertility and early embryonic development to implantation with BM 21.0955·Na in the rat (intravenous injection). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (K10) | 参考 |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.2-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rat (intravenous injection). Caesarean section. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (K12) | 評価 |
| 4.2.3.5.2-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rat (intravenous injection). Dose-range finding experiment (caesarean section and spontaneous delivery). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (K11) | 参考 |
| 4.2.3.5.2-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rat (intravenous injection). Spontaneous delivery. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (K14) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------------------------|---|---|---|-----------------|----------------|-------------|
| 4.2.3.5.2-4 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rat (intravenous injection). Dose-range finding experiment (spontaneous delivery). | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (K13) | 参考 |
| 4.2.3.5.2-5 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study (Segment II) in the rabbit (intravenous administration). | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (K7) | 評価 |
| 4.2.3.5.2-6 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rabbit. Dose-range finding in non-pregnant animals. Intravenous administration of test article. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (K5) | 参考 |
| 4.2.3.5.2-7 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rabbit. Dose-range finding in pregnant animals. Intravenous administration of test article. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (K6) | 参考 |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.3-1 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | Peri- and postnatal study with BM 21.0955·Na in the rat (intravenous injection). | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (K18) | 評価 |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.6-1 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | Local intravenous tolerance of BM 21.0955 in rabbits. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (F103) | 評価 |
| 4.2.3.6-2 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] et al. | Local paravenous tolerance of BM 21.0955, [REDACTED] in rabbits. | [REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (F109) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------------|---|--|---|-----------------|-------------------|-------------|
| 4.2.3.6-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Local subcutaneous tolerance of BM 21.0955, [redacted] in rabbits. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (F107) | 評価 |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.1-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Antigenicity studies with BM 21.0955: active systemic anaphylactic reaction, passive cutaneous anaphylactic reaction, passive hemagglutination anaphylactic reaction in the albino guinea pig. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E14) | 評価 |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.3-1 | Roche社 [redacted] et al. | Ro 200-5450/001 (syn. BM 21.0955·Na·H ₂ O fine): Acute nephrotoxicity in the rat.(Study Nos. 191P00, 245P00, 421P00). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (1003699) | 参考 |
| 4.2.3.7.3-2 | Roche社 [redacted] | 2-week comparative toxicity study with Ro 200-5450/001 (syn. BM 21.0955·Na·H ₂ O fine) via intravenous bolus injection and continuous infusion in the rat. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (1003698) | 参考 |
| 4.2.3.7.3-3 | Roche社 [redacted] et al. | Ro 200-5450/001 (syn. BM 21.0955·Na·H ₂ O fine): 6-month comparative intravenous nephrotoxicity study in the rat. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (1008284) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------|------------------------------------|---|---|-----------------|-------------------|-------------|
| 4.2.3.7.3-4 | Roche社 [redacted] et al. | Impact of Ro 200-5450 (single Dose) on renal function in unilaterally nephrectomised rats - Study No. 904P01. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (1004737) | 参考 |
| 4.2.3.7.4 依存性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.7 その他の試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.7-1 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Examination of ibandronate for haemolytic properties in EDTA-anticoagulated human blood (<i>in vitro</i>). | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (E18) | 評価 |
| 4.2.3.7.7-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Acute skin irritation test (patch-test) of BM 21.0955·Na microfine in rabbits. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (F111) | 評価 |
| 4.2.3.7.7-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Examination of BM 21.0955·Na microfine in a skin sensitisation test in guinea pigs. | [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (F112) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|--|--|--|
| 4.3-1 | Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. | Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. | Osteoporos Int 2008;19:733-59. | 2.4-1 |
| 4.3-2 | Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH, Rogers MJ, Coxon FP. | Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. | Curr Pharm Des 2010;16:2950-60. | 2.4-2 2.6.1-3 2.6.2-2 2.6.6-6 |
| 4.3-3 | Mönkkönen H, Auriola S, Lehenkari P, Kellinsalmi M, Hassinen IE, Vepsäläinen J, et al. | A new endogenous ATP analog (ApppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. | Br J Pharmacol 2006;147:437-45. | 2.4-7 |
| 4.3-4 | van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. | Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. | Biochem Biophys Res Commun 1999;264:108-11. | 2.6.1-6 |
| 4.3-5 | Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. | Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase <i>in vitro</i> and inhibition of bone resorption <i>in vivo</i> by nitrogen-containing bisphosphonates. | J Pharmacol Exp Ther 2001;296:235-42. | 2.4-4 |
| 4.3-6 | Dunford JE, Kwaasi AA, Rogers MJ, Barnett BL, Ebetino FH, Russell RGG, et al. | Structure-activity relationships among the nitrogen containing bisphosphonates in clinical use and other analogues: time-dependent inhibition of human farnesyl pyrophosphate synthase. | J Med Chem 2008;51:2187-95. | 2.4-3 |
| 4.3-7 | Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. | <i>In vivo</i> effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. | Endocrinol 2000;141:4793-6. | 2.4-5 2.6.1-8 |
| 4.3-8 | van Beek E, Löwik C, van der Pluijm G, Papapoulos S. | The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants <i>in vitro</i> : a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. | J Bone Min Res 1999;14:722-9. | 2.4-8 2.6.1-7 |
| 4.3-9 | Green JR, Müller K, Jaeggi KA. | Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. | J Bone Min Res 1994;9:745-51. | 2.4-9 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|---|---|--------------------|
| 4.3-10 | Lühe A, Künkele K-P, Haiker M, Schad K, Zihlmann C, Bauss F, et al. | Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl diphosphonate (FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety. | Toxicology in Vitro 2008;22:899-909. | 2.4-10 2.6.6-13 |
| 4.3-11 | Mönkkönen J, van Rooijen N, Ylitalo P. | Effects of clodronate and pamidronate on splenic and hepatic phagocytic cells of mice. | Pharmacology & Toxicology 1991;68:284-6. | 2.4-11 2.6.6-9 |
| 4.3-12 | Matczak-Jon E, Kurzak B, Kamecka A, Kafarski P. | Interactions of zinc(II), magnesium(II) and calcium(II) with aminomethane-1, 1-diphosphonic acids in aqueous solutions. | Polyhedron;21 2002:321-32. | 2.4-12 2.6.6-8 |
| 4.3-13 | Graepel P, Bentley P, Fritz H, Miyamoto M, Slater SR. | Reproduction toxicity studies with pamidronate. | Arzneim.-Forsch./Drug Res 1992;42:654-67. | 2.4-13 2.6.6-20 |
| 4.3-14 | 菅原茂樹, 池川直, 伊澤義弘, 荻田孝一, 北島省吾. | アレンドロネートの毒性研究（第5報）－ラットにおける胎児の器官形成期投与試験－. | 基礎と臨床 1994;28:3339-61. | 2.4-14 2.6.6-21 |
| 4.3-15 | 菅原茂樹, 池川直, 伊澤義弘, 荻田孝一, 田中亮太. | アレンドロネートの毒性研究（第7報）－ラットにおける周産期および授乳期投与試験－. | 基礎と臨床 1994;28:3373-92. | 2.4-15 2.6.6-22 |
| 4.3-16 | 金谷浩, 松澤景子, 伊澤義弘, 末武和己, 那須雄三, 神村英利 他. | アレンドロネートの毒性研究（第2報）－ラットにおける13週間反復投与毒性試験－. | 基礎と臨床 1994;28:3244-84. | 2.4-16 2.6.6-23 |
| 4.3-17 | Okazaki A, Sakai H, Matsuzawa T, Perkin CJ, East PW. | Intravenous single and repeated dose toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in rats. | J Toxicol Sci 1995;20(Suppl 1):15-26. | 2.4-17 2.6.6-24 |
| 4.3-18 | Okazaki A, Matsuzaka T, Perkin CJ, Barker MH. | Intravenous single and repeated dose toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in beagle dogs. | J Toxicol Sci 1995;20(Suppl 1):27-36. | 2.4-18 2.6.6-25 |
| 4.3-19 | ノバルティスファーマ株式会社. | 医薬品インタビューフォーム：ゾメタ点滴静注用4 mg. | 2012年1月（新様式第7版）. | 2.4-19 2.6.6-26 |
| 4.3-20 | 広橋敦子, 河南昇, 松本安雄, 加藤暉成, 山田宏彦. | SM-5600のラットにおける生殖試験. | 基礎と臨床 1989;23:71-89. | 2.4-20 2.6.6-27 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|---|---|---------------|
| 4.3-21 | 萩野浩, 太田博明, 水沼英樹, 山内美香, 杉本利嗣, 細井孝之, 他. | VI. 治療薬の使い方とコツ. | 松本俊夫 編. 骨粗鬆症のマネジメント 大阪 医薬ジャーナル社 2010 ; 128-78. | 2.6.1-1 |
| 4.3-22 | Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. | Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. | Cancer 2000;88(12 Suppl):2961-78. | 2.6.1-2 |
| 4.3-23 | Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. | Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. | J Clin Invest 1993;91:2004-11. | 2.6.1-4 |
| 4.3-24 | Benford HL, Frith JC, Auriola S, Mönkkönen J, Rogers MJ. | Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. | Mol Pharmacol 1999;56:131-40. | 2.6.1-5 |
| 4.3-25 | Trechsel U, Stutzer A, Fleisch H. | Hypercalcemia induced with an arotinoid in thyroparathyroidectomized rats new model to study bone resorption <i>in vivo</i> . | J Clin Invest 1987;80:1679-86. | 2.6.2-1 |
| 4.3-26 | Lafage M-H, Balena R, Battle MA, Shea M, Seedor JG, Klein H, et al. | Comparison of alendronate and sodium fluoride effects on cancellous and cortical bone in minipigs a one-year study. | J Clin Invest 1995;95:2127-33. | 2.6.2-3 |
| 4.3-27 | 大日本住友製薬株式会社. | ダイドロネル錠200: 添付文書. | 2011年11月改訂（第16版）. | 2.6.2-4 |
| 4.3-28 | Miller SC, Jee WSS. | The comparative effects of dichloromethylene diphosphonate (Cl ₂ MDP) and ethane-1-hydroxy-1,1- diphosphonate (EHDP) on growth and modeling of the rat tibia. | Calcif Tiss Res 1977;23:207-14. | 2.6.2-5 |
| 4.3-29 | 碓井孝志, 神村秀隆. | 新規Bisphosphonate,ミノドロン酸水和物のラットおよびイヌにおけるPharmacokinetics. | 薬理と臨床 2008;18:S-129-42. | 2.6.4-1 |
| 4.3-30 | Usui T, Watanabe T, Higuchi S. | Pharmacokinetics of YM175, a new bisphosphonate, in rats and dogs. | Drug Metab Dispos 1995;23:1214-9. | 2.6.4-2 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|--|--|---------------------|
| 4.3-31 | Lin JH, Duggan DE, Chen I-W, Ellsworth RL. | Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. | Drug Metab Dispos 1991;19:926-32. | 2.6.4-3 |
| 4.3-32 | Lin JH. | Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. | Bone 1996; 18:75-85. | 2.6.4-4 2.6.6-5 |
| 4.3-33 | Lin JH, Chen I-W, Duggan DE. | Effects of dose, sex and age on disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate, in rats. | Drug Metab Dispos 1992;20:473-8. | 2.6.4-5 |
| 4.3-34 | Parfitt AM. | Bone remodeling: relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures. | In: Riggs BL, Melton LJ III, editors. Osteoporosis: Etiology, diagnosis, and management. New York: Raven Press;1988.p.45- 93. | 2.6.4-6 |
| 4.3-35 | Lin JH, Chen I-W, Deluna FA, Hichens M. | Renal handling of alendronate in rats - An uncharacterized renal transport system -. | Drug Metab Dispos 1992;20:608-13. | 2.6.4-7 2.6.6-15 |
| 4.3-36 | Hassan ISA, Ghalib MB. | Lung disease in relation to kidney diseases. | Saudi J Kid Dis Transplant 2005;16:282- 7. | 2.6.6-1 |
| 4.3-37 | Scheel PJ, Liu M, Rabb H. | Uremic lung: new insights into a forgotten condition. | Kidney Int. 2008;74:849- 51. | 2.6.6-2 |
| 4.3-38 | Shirazian S, Radhakrishnan J. | Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. | Nature Rev 2010;6:480- 92. | 2.6.6-3 |
| 4.3-39 | Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. | Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). | Kidney Int. 2003;64:281- 9. | 2.6.6-4 |
| 4.3-40 | Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. | Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. | Bone 2011;49:34-41. | 2.6.6-7 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|--|--|---------------|
| 4.3-41 | Bounameaux HM, Schifferli J, Montani J-P, Jung A, Chatelanat F. | Renal failure associated with intravenous disphosphonates. | Lancet 1983;1:471. | 2.6.6-10 |
| 4.3-42 | Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. | Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. | Drug Safety 1999;21:389-406. | 2.6.6-11 |
| 4.3-43 | Pfister T, Atzpodien E, Bohrmann B, Bauss F. | Acute renal effects of intravenous bisphosphonates in the rat. | Basic & Clinical Pharmacol & Toxicol 2005;97:374-81. | 2.6.6-12 |
| 4.3-44 | Kino I, Kato Y, Lin JH, Sugiyama Y. | Renal handling of bisphosphonate alendronate in rats. | Biopharm Drug Dispos 1999;20:193-8. | 2.6.6-14 |
| 4.3-45 | 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西端男, 永田次雄. | SM-5600のビーグルにおける急性および亜急性毒性試験. | 基礎と臨床 1989;23:1257-88. | 2.6.6-16 |
| 4.3-46 | Elliott SN, McKnight W, Davies NM, MacNaughton WK, Wallance JL. | Alendronate induces gastric injury and delays ulcer healing in rodents. | Life Sci 1998;62:77-91. | 2.6.6-17 |
| 4.3-47 | Wallace JL, Dickey M, Mcknight W, Bastaki S, Blank MA. | N-bisphosphonates cause gastric epithelial injury independent of effects on the microcirculation. | Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1675-82. | 2.6.6-18 |
| 4.3-48 | Motoie H, Okazaki A, Kanoh H, Shikama H, Fujikura T. | Increase of bone mass and mechanical strength in rats after treatment with a novel bisphosphonate, YM175, for two years. | Pharmacol Toxicol 1997;81:42-7. | 2.6.6-19 |
| 4.3-49 | Ory S, Brazier H, Pawlak G, Blangy A. | Rho GTPases in osteoclasts: orchestrators of podosome arrangement. | Eur J Cell Biol 2008;87:469-77. | 2.4-6 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

| CTD No.- 資料番号 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----------|------|-----------------|---------|-------------|
| 5.2 | 全臨床試験一覧表 | — | — | 社内資料 | — |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---|-------------------------------|---|-----------------------|-----------------|------------------|-------------|
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | Boehringer Mannheim社 ■■■■■ | Quantitative determination of BM 21.0955 in body fluids (Method 1) | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (B7.1.2) | 評価 |
| 5.3.1.4-2 | Boehringer Mannheim社 ■■■■■ | Quantitative determination of ibandronic acid (BM 21.0955) by enzyme-linked immunosorbent assay in body fluids. | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (B7.1.3) | 評価 |
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.1-1 | Boehringer Mannheim社 ■■■■■ | <i>In vitro</i> protein binding of low concentrations of BM 21.0955·Na·H ₂ O in man, dog and rat. | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (N16) | 評価 |
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.2-1 | Boehringer Mannheim社 ■■■■■ | <i>In vitro</i> experiments about the metabolism of BM 21.0955. | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L7) | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------------|---|---|--|-----------------|------------------|-------------|
| 5.3.2.2-2 | Boehringer Mannheim社 [redacted] et al. | Study on the inhibitory potential of BM 21.0955 on cytochrome P450-associated drug metabolism in human liver microsomes. | [redacted]年[redacted]月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (L26) | 評価 |
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.1-1 | ベーリンガー・マンハイム (株) [redacted] | BM21.0955注 第 I 相臨床試験 健常人におけるBM21.0955注単回投与時の安全性、薬物動態および薬理作用の検討－ 静脈内投与試験－ | [redacted]年[redacted]月 ～ [redacted]年[redacted]月 | 国内 | 社内資料 (MF9850) | 評価 |
| 5.3.3.1-2 | ベーリンガー・マンハイム (株) [redacted] | BM21.0955注 第 I 相臨床試験 健常人におけるBM21.0955注間欠投与時の安全性、薬物動態および薬理作用の検討－ 静脈内投与試験－ | [redacted]年[redacted]月 ～ [redacted]年[redacted]月 | 国内 | 社内資料 (MF9852) | 評価 |
| 5.3.3.1-3 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Investigation of the pharmacokinetics of a single intravenous injection of 0.5, 1.0 and 2.0 mg BM 21.0955 in healthy volunteers, and investigation of the influence on parameters of bone metabolism compared with placebo. | [redacted]年[redacted]月 ～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (MF7144) | 参考 |
| 5.3.3.1-4 | Boehringer Mannheim社 [redacted] | Influence of 2 mg of BM 21.0955 i.v. on sensitive parameters of renal tubule damage, renal blood flow and the glomerular filtration rate compared with placebo. | [redacted]年[redacted]月 ～ [redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内資料 (MF7141) | 参考 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|-----------------|------------------|-------------|
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.3-1 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Multicenter, open pharmacokinetic study of ibandronate after single i.v. and multiple oral administration in patients with different degrees of renal function impairment. | [REDACTED]年[REDACTED]月 ~ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (MF7148) | 参考 |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.4.1-1 | ベーリンガー・マンハイム (株) [REDACTED] | BM 21.0955注 第 I 相臨床試験 閉経後骨量減少例におけるBM 21.0955注 静脈内間欠投与時の安全性, 薬物動態学的及び薬力学的検討 | [REDACTED]年[REDACTED]月 ~ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 国内 | 社内資料 (MF9853) | 評価 |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------------------|--|---|--|-----------------|-------------------|-------------|
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | 中外製薬(株) [REDACTED] | Ro200-5450iv (Ibandronic acid)の閉経後骨粗鬆症に対する用法・用量反応試験 | [REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 国内 | 社内資料 (JM16651) | 評価 |
| 5.3.5.1-2 | 中外製薬(株) [REDACTED] 大正製薬(株) [REDACTED] | Ro200-5450iv (Ibandronic acid)の原発性骨粗鬆症に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験～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比較試験～ | [REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 国内 | 社内資料 (JA19761) | 評価 |
| 5.3.5.1-3 | 日本ロシュ(株) [REDACTED] | BM21.0955注の閉経後骨粗鬆症に対する用量反応試験－検証的試験－ | [REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 国内 | 社内資料 (JM15851) | 参考 |
| 5.3.5.1-4 | Boehringer Mannheim社 [REDACTED] | Placebo-controlled, single-blind, randomized, multicenter dose-ranging study on the efficacy and safety of intermittent intravenous administration of four doses (0.25, 0.5, 1.0 and 2.0 mg every three months) of BM 21.0955 over 12 months of treatment in patients with postmenopausal osteoporosis. | [REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (MF4361) | 参考 |
| 5.3.5.1-5 | Roche社 [REDACTED] | Efficacy and safety of long-term, intermittent i.v. ibandronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. | [REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月 | 海外 | 社内資料 (MF4380) | 参考 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----------------------|--|--|-----------------|-------------------|-------------|
| 5.3.5.1-6 | Roche社 [Redacted] | Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-finding study on the efficacy and safety of ibandronate (BM 21.0955) during 2 years' treatment in patients with postmenopausal osteoporosis using an intermittent (every 3 months) i.v. injection of 1 mg or 2 mg. | [Redacted]年[Redacted]月 ~ [Redacted]年[Redacted]月 | 海外 | 社内資料 (MF4470) | 参考 |
| 5.3.5.1-7 | Roche社 [Redacted] | Randomized, double-blind, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of two IV ibandronate dose regimens (2 mg q 2 mo and 3 mg q 3 mo) with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: Year 2 Results. | [Redacted]年[Redacted]月 ~ [Redacted]年[Redacted]月 | 海外 | 社内資料 (BM16550) | 参考 |
| 5.3.5.1-8 | Roche社 [Redacted] | Open label, parallel group, multicenter study of two IV ibandronate regimens (2 mg every 2 months and 3 mg every 3 months) in women with postmenopausal osteoporosis who completed trial BM16550. | [Redacted]年[Redacted]月 ~ [Redacted]年[Redacted]月 | 海外 | 社内資料 (MA17904) | 参考 |
| 5.3.5.1-9 | Roche社 [Redacted] | A randomized study evaluating the effect on renal function of ibandronate administered as an i.v. bolus injection compared to an i.v. infusion, and alendronate oral administered once weekly, in postmenopausal women with osteoporosis at high risk for renal disease. | [Redacted]年[Redacted]月 ~ [Redacted]年[Redacted]月 | 海外 | 社内資料 (BA20341) | 参考 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-----------------------------------|---|--|---|-----------------|------------------|-------------|
| 5.3.5.1-10 | Roche社 [Redacted] | Multicenter, double-blind, placebo controlled, randomized study on the efficacy and safety of ibandronate over 3 years in patients with postmenopausal osteoporosis using a continuous oral and an intermittent oral dosing regimen. | [Redacted]年[Redacted]月 ~[Redacted]年[Redacted]月 | 海外 | 社内資料 (MF4411) | 参考 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.3-1 | 中外製薬(株) [Redacted] | Ro200-5450iv (Ibandronic acid) 統合解析報告書 | — | — | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.3-2 | 中外製薬(株) [Redacted] | JM16651の心電図の追加解析 (薬物動態解析報告書) | — | — | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | |
| 5.3.6-1 | Roche社 [Redacted] | Drug Safety Database Review No. 1048296 QTc prolongation | — | — | — | 参考 |
| 5.3.6-2 | Roche社 [Redacted] et al. | Periodic Safety Update Report No. 1041921 | 2010年6月25日 ~2011年6月24日 | — | — | 参考 |
| 5.3.6-3 | Roche社, Genentech社 [Redacted] et al. | Drug Safety Report No. 1045761 Atrial fibrillation | — | — | — | 参考 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------------------|----------------------------------|---|---------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.6-4 | Roche社, Genentech社 [REDACTED] | Drug Safety Report No. 1048486 Anaphylaxis | — | — | — | 参考 |
| 5.3.6-5 | Roche社, Genentech社 [REDACTED] | Periodic Safety Update Report No. 1047651 | 2011年6月25日 ～2012年6月24日 | — | — | 参考 |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | |
| 5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.1-1 | — | 症例一覧表(JM16651試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-2 | — | 症例一覧表(JA19761試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2 有害事象を発現した症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.2-1 | — | 有害事象症例一覧表(MF9850試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-2 | — | 有害事象症例一覧表(MF9852試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-3 | — | 有害事象症例一覧表(MF9853試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-4 | — | 有害事象症例一覧表(JM16651試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-5 | — | 有害事象症例一覧表(JA19761試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.3-1 | — | 重篤な有害事象症例一覧表(MF9850試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-2 | — | 重篤な有害事象症例一覧表(MF9852試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-3 | — | 重篤な有害事象症例一覧表(MF9853試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-4 | — | 重篤な有害事象症例一覧表(JM16651試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-5 | — | 重篤な有害事象症例一覧表(JA19761試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.4-1 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表 (MF9850試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-2 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表 (MF9852試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-3 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表 (MF9853試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-------------------------------|----|-------------------------------|------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.7.4-4 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表 (JM16651試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-5 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表 (JA19761試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5 臨床検査値の変動を示した図表 | | | | | | |
| 5.3.7.5-1 | — | 臨床検査値の変動を示した図表 (MF9850試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-2 | — | 臨床検査値の変動を示した図表 (MF9852試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-3 | — | 臨床検査値の変動を示した図表 (MF9853試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-4 | — | 臨床検査値の変動を示した図表 (JM16651試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-5 | — | 臨床検査値の変動を示した図表 (JA19761試験) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|--------------------|---|--|---------------------------------------|------------------|
| 5.4-1 | NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. | Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. | JAMA. 2001;285(6):785-95. | 2.2-1 2.5-1 |
| 5.4-2 | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集. | I 骨粗鬆症の定義・疫学および成因, B. 骨粗鬆症の疫学. | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版, p4-5. | 2.2-2 2.5-2 |
| 5.4-3 | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集. | I 骨粗鬆症の定義・疫学および成因, D. 骨粗鬆症の予後. | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版, p8-9. | 2.2-3 2.5-3 |
| 5.4-4 | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集. | II 骨粗鬆症の診断, A. 総論, a. 臨床像. | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版, p14-5. | 2.2-4 2.5-4 |
| 5.4-5 | 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 他. | 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). | 日本骨代謝学会雑誌 2001;18(3):76-82. | 2.5-5 |
| 5.4-6 | Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. | Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. | JAMA. 2001;285(3):320-3. | 2.5-6 |
| 5.4-7 (同4.3-27) | 大日本住友製薬株式会社. | ダイドロネル錠200: 添付文書. | 2011年11月改訂(第16版). | 2.5-7 |
| 5.4-8 | MSD株式会社. | フォサマック錠5: 添付文書. | 2011年11月改訂(第16版). | 2.5-8 2.7.3-2 |
| 5.4-9 | 味の素製薬株式会社. | アクトネル錠2.5mg: 添付文書. | 2011年11月改訂(第18版). | 2.5-9 2.7.3-1 |
| 5.4-10 | 小野薬品工業株式会社. | リカルボン錠1mg: 添付文書. | 2012年6月改訂(第6版). | 2.5-10 |
| 5.4-11 | 清水富永, 高岡邦夫. | First Choiceから併用療法へービスホスホネートを中心にー. | Clinical Calcium. 1998;8(1):59-63. | 2.5-11 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|--|---|-------------------|
| 5.4-12 | 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. | ビスホスフォネート服用継続率の実態から見た問題点. | 日本臨床. 2004;62(Suppl 2): 492-5. | 2.5-12 |
| 5.4-13 | MSD株式会社. | フォサマック錠35mg: 添付文書. | 2012年4月改訂(第10版). | 2.2-7 2.5-13 |
| 5.4-14 | 味の素製薬株式会社. | アクトネル錠17.5mg: 添付文書. | 2011年11月改訂(第11版). | 2.2-8 2.5-14 |
| 5.4-15 | 小野薬品工業株式会社. | リカルボン錠50mg: 添付文書. | 2012年6月改訂(第4版). | 2.2-9 2.5-15 |
| 5.4-16 | 帝人ファーマ株式会社. | ボナロン点滴静注バッグ900 µg: 添付文書. | 2012年1月作成(第1版). | 2.2-10 2.5-16 |
| 5.4-17 | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集. | V 骨粗鬆症の治療, D. 骨粗鬆症の薬物治療, c. 骨粗鬆症治療薬選択の考え方. | 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版, p104-6. | 2.2-5 2.5-17 |
| 5.4-18 | 萩野浩. | ビスホスフォネート. | 日本臨床. 2011;69(7):1253-7. | 2.2-6 2.5-18 |
| 5.4-19 | Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. | Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. | J Clin Pharmacol. 2004;44(9):951-65. | 2.5-19 |
| 5.4-20 | Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. | The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. | Bone. 1996;19(5):527-33. | 2.5-20 |
| 5.4-21 | Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. | Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. | Ann Rheum Dis. 2006;65(5):654-61. | 2.5-21 2.7.4-5 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|--|---|-------------------|
| 5.4-22 | Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Shiraki M, Itabashi A, Inoue T, et al. | A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. | J Bone Miner Metab. 2004;22(5):469-78. | 2.5-22 |
| 5.4-23 | Pillai G, Gieschke R, Goggin T, Barrett J, Worth E, Steimer JL. | Population pharmacokinetics of ibandronate in Caucasian and Japanese healthy males and postmenopausal females. | Int J Clin Pharmacol Ther. 2006;44(12):655-67. | 2.5-23 2.7.2-1 |
| 5.4-24 | Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. | The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. | Osteoporos Int. 2001;12(5):417-27. | 2.5-24 2.7.3-3 |
| 5.4-25 | Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. | Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. | J Bone Miner Res. 2007;22(10):1479-91. | 2.5-25 2.7.4-1 |
| 5.4-26 | Hoffmann-La Roche Inc. | Roche Briefing Information for the September 9, 2011 Joint Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. | http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270962.pdf . Accessed 2012.6.23. | 2.5-26 2.7.4-2 |
| 5.4-27 | Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. | Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. | J Bone Miner Res. 2010;25(11):2267-94. | 2.5-27 2.7.4-3 |
| 5.4-28 | Lewiecki EM, Miller PD. | Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. | Expert Opin Drug Saf. 2007;6(6):663-72. | 2.5-28 |
| 5.4-29 | Miller PD. | The kidney and bisphosphonates. | Bone. 2011;49(1):77-81. | 2.5-29 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|---|--|-------------------|
| 5.4-30 | Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. | Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. | J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7. | 2.5-30 2.7.4-6 |
| 5.4-31 | 白木正孝, 中村利孝. | ビスホスホネート服用方法に関するもう一つの可能性: 静脈注射製剤. | Osteoporosis Japan. 2011;19(4):735-44. | 2.5-31 |
| 5.4-32 | 日本整形外科学会 骨粗鬆症委員会. | 非定型大腿骨骨折例調査結果. | 日整会誌. 2011;85(11):879-84. | 2.5-32 2.7.4-4 |
| 5.4-33 | Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. | Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. | Am J Ophthalmol. 2003;135(2):219-22. | 2.7.4-7 |
| 5.4-34 | Nakamura T, Mizunuma H, Itabashi A, Wada H, Ishibe M, Tajima N, et al. | Intravenous injections of ibandronate for six months increase bone mass in Japanese osteoporotic subjects. | J Bone Miner Res. 2006;21(Suppl. 1):S182. | 2.7.6-1 |
| 5.4-35 | Thiébaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, et al. | Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. | Am J Med. 1997;103(4):298-307. | 2.7.6-2 |
| 5.4-36 | Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, et al. | Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. | Bone. 2004;34(5):890-9. | 2.7.6-3 |
| 5.4-37 | Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenc RS, Mahoney P, et al. | Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. | Bone. 2004;34(5):881-9. | 2.7.6-4 |
| 5.4-38 | Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. | Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. | Arthritis Rheum. 2006;54(6):1838-46. | 2.7.6-5 |
| 5.4-39 | Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. | Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. | J Rheumatol. 2008;35(3):488-97. | 2.7.6-6 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|---|--------------------------------------|---------------|
| 5.4-40 | Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. | Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. | Osteoporos Int. 2012;23(6):1769-78. | 2.7.6-7 |
| 5.4-41 | Miller P, Ragi-Eis S, Mautalen C, Ramirez F, Jonkanski I. | Effects of intravenous ibandronate injection on renal function in women with postmenopausal osteoporosis at high risk for renal disease - The DIVINE study. | Bone. 2011;49(6):1317-22. | 2.7.6-8 |
| 5.4-42 | Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. | Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. | J Bone Miner Res. 2004;19(8):1241-9. | 2.7.6-9 |

提出すべき資料がない項目リスト

| | |
|----------------------|--|
| 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 | |
| 3.2.R | 各極の要求資料 |
| 3.3 | 参考文献 |
| 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 | |
| 4.2.1 | 薬理試験 |
| 4.2.1.2 | 副次的薬理試験 |
| 4.2.1.4 | 薬力学的薬物相互作用試験 |
| 4.2.2 | 薬物動態試験 |
| 4.2.2.7 | その他の薬物動態試験 |
| 4.2.3 | 毒性試験 |
| 4.2.3.4 | がん原性試験 |
| 4.2.3.4.2 | 短期又は中期がん原性試験 |
| 4.2.3.4.3 | その他の試験 |
| 4.2.3.5 | 生殖発生毒性試験 |
| 4.2.3.5.4 | 新生児を用いた試験 |
| 4.2.3.7 | その他の毒性試験 |
| 4.2.3.7.2 | 免疫毒性試験 |
| 4.2.3.7.4 | 依存性試験 |
| 4.2.3.7.5 | 代謝物の毒性試験 |
| 4.2.3.7.6 | 不純物の毒性試験 |
| 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 | |
| 5.3.1 | 生物薬剤学試験報告書 |
| 5.3.1.1 | バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 |
| 5.3.1.2 | 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 |
| 5.3.1.3 | <i>In Vitro -In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 |
| 5.3.2 | ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 |
| 5.3.2.3 | 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 |
| 5.3.3 | 臨床薬物動態（PK）試験報告書 |
| 5.3.3.2 | 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 |
| 5.3.3.4 | 外因性要因を検討したPK試験報告書 |
| 5.3.3.5 | ポピュレーションPK試験報告書 |
| 5.3.4 | 臨床薬力学（PD）試験報告書 |
| 5.3.4.2 | 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 |
| 5.3.5 | 有効性及び安全性試験報告書 |
| 5.3.5.2 | 非対照試験報告書 |
| 5.3.5.4 | その他の試験報告書 |