ボンビバ錠100mg
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

ボンビバ錠100mg
（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
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
MIN	Minodoronic 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，治療の現状及び本剤開発の科学的背景 4
1.5.2.1 骨粗鬆症の定義，疫学 4
1.5.2.2 骨粗鬆症治療の現状 5
1.5.2.3 本剤開発の科学的背景 5
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 7
1.5.3.2.3 本申請における臨床データパッケージ 8
1.5.4 開発の経緯図 9
1.5.5 特長及び有用性 11
1.5.6 参考文献 12

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（以降，本薬）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）であり，既存の窒素含有 BP 系薬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作用を有する。本薬は，海外第Ⅲ相臨床試験（MF4411：BONE 試験）の結果，骨粗鬆症患者において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いる。そのため，患者の状態や来院頻度等の医療実態に合わせた用法・用量の選択を可能とすることで治療継続率向上へ寄与し，その結果として治療効果の向上が期待できる有用性の高い骨粗鬆症治療薬として，1カ月に1回又は3カ月に1回の投与法で，経口剤及び注射剤の臨床開発が進められてきた。

海外では，閉経後骨粗鬆症の治療及び予防薬として，先ず本薬経口剤（以降，本剤）の2.5 mg 製剤（連日投与）が米国及び欧州を含む世界各国で承認された（米国は2003年，欧州は2004年）。次いで本剤の150 mg 製剤（1カ月に1回投与）が閉経後骨粗鬆症の治療薬として米国及び欧州を含む世界各国で承認され（米国及び欧州とも2005年），その後，米国では閉経後骨粗鬆症の予防薬としても適応追加が認められた（2008年）。一方，本薬注射剤は，3 mg 製剤（3カ月に1回の静脈内投与）が閉経後骨粗鬆症の治療薬として米国及び欧州を含む世界各国で承認された（米国及び欧州とも2006年）。2014年12月現在，閉経後骨粗鬆症の適応では，本剤は110カ国以上，本薬注射剤は90カ国以上で承認されており，3400万人以上に使用されている。

国内では注射剤の開発が先行しており，骨粗鬆症を効能・効果として，月1回静脈内投与製剤（イバンドロン酸として1 mg を含有する本薬注射剤）が2013年6月28日に承認され，販売されている（販売名：ボンビバ静注1 mg シリンジ）。

今回，経口投与製剤である本剤について，原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において本剤100 mg の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，本剤100 mg を新投与経路医薬品として，骨粗鬆症を効能・効果とする製造販売承認申請を行う。

本薬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本薬注射剤が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本剤及び本薬注射剤が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，治療の現状及び本剤開発の科学的背景

1.5.2.1 骨粗鬆症の定義，疫学

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，骨微細構造，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頚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，骨粗鬆症の発生数は増加しており，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動化をもたらし，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[3)]。

1.5.2.2　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ことから，骨代謝改善薬は骨粗鬆症の治療薬として有用である。BPは骨への親和性が高く，骨に長期間残留する。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。現在国内で使用されている骨粗鬆症治療薬には，BP系薬剤以外に，活性型ビタミンD_3系薬剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM），PTH系薬剤及び抗RANKL抗体等があるが，その中でもBP系薬剤は，骨折発生抑制効果について多くのエビデンスを有しており，第一選択薬として臨床現場で最も多く使用されている骨粗鬆症治療薬である[5)–7)]。

1.5.2.3　本剤開発の科学的背景

BP系薬剤を含む骨粗鬆症治療薬が確実な効果を発揮するためには，治療の継続が重要である。しかしながら，実際には治療開始後1年で患者の45.2%が服薬を継続できず，治療開始5年後には52.1%が処方どおり治療を続けられなかったという報告がある[8)]。また，BP経口投与製剤について，服薬率が不足した例では骨折抑制効果が低下するという報告がある[9)–11)]。

BP経口投与製剤は，多価金属に強い親和性を持ち錯体を作りやすいため，バイオアベイラビリティを低下させる要因となるカルシウム等を含む食事や飲料との同時服用を避けなければならない[12)]。また，BP経口投与製剤による上部消化管の副作用の懸念から，起床後最初の飲食前に服用し，服用後は一定時間，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[13)-19)]。この服用時の制約のため，患者の負担は大きく，治療継続率は決して良いとは言えない。

このような背景から，BP経口投与製剤では，治療継続率の向上を目的として，服用時の患者負担を軽減するために投与間隔を空けて投与頻度を減らした間欠投与製剤の開発が行われ，国内では，2006年にALN[15)]，2007年にRIS[16)]の週1回経口投与製剤が承認され，その後，2011年にミノドロン酸水和物（以降，MIN）の4週に1回経口投与製剤[17)]，2012年にRISの月1回経口投与製剤[18)]が承認された。投与頻度を減らす効果については，ALN及びRISで連日経口投与製剤と週1回経口投与製剤を比較した結果，週1回経口投与製剤の治療継続率が高いとの報告[20),21)]があり，投与頻度を減らすことは治療継続率の向上に寄与している。また，別の方法として，投与経路を静脈内としたBP注射剤の開発も行われ，国内では，2012年にALN注射剤[22)]（4週に1回点滴投与），2013年に本薬注射剤［月1回の急速静脈内投与（ボーラス投与）］が承認された。

以上を踏まえ，本剤は，投与頻度を減らすことで患者負担を軽減し，それにより治療継続率を向上させることを目的に，当初より月1回投与法での臨床開発が進められてきた。

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

本薬注射剤の承認申請時に提出した薬理及び薬物動態に係わる試験成績から，本薬は生体内での代謝安定性が高く，静脈内投与後速やかに骨に移行して薬理作用を発揮するものと考えられた。本薬を経口投与した場合には，吸収率は低いものの血中に移行した本薬は静脈内投与時と同様に骨に移行して薬理作用を発揮するものと推定されたため，経口投与時の本薬の薬理作用については，本薬注射剤の承認申請時に提出した資料から説明できるものと考えられた。そこで，本薬経口剤の承認申請に際しては，高カルシウム血症モデルにおける本薬経口投与による骨吸収抑制作用，並びに正常ラットにおける本薬経口投与による骨強度及び骨密度に対する作用を検証した薬理試験の成績を提示することとした。なお，高カルシウム血症モデルを用いた試験では，経口投与時の本薬の効力及び本薬の作用に対する摂餌の影響についても併せて評価した。

本薬経口投与後の骨に対する作用は104週間がん原性試験に用いた正常老齢ラットで評価した。その結果，本薬投与により腰椎の骨強度及び骨密度が雌雄ともに有意に増大し，骨強度と骨密度の間には高い正の相関関係が認められた。また，大腿骨の骨強度を測定した結果，本薬投与により雄において有意な増大が認められた

ラット高カルシウム血症モデルを用いて骨吸収抑制作用を評価した試験では，本薬の経口投与により高カルシウム血症は用量に応じて抑制された。この試験系における本薬皮下投与時の成績との比較により，経口投与時の本薬の効力は皮下投与時の約1/100であると推定された。また，本試験系で本薬の作用に対する摂餌の影響を調べた結果，蒸留水給水下で本薬投与直後に給餌した場合及びカルシウム水給水下で給餌した場合に，本薬の作用が低下することが明らかとなった。

経口投与による安全性薬理試験は実施していないが，本薬注射剤の承認申請時に，静脈内／腹腔内／皮下投与による *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験にて評価した結果を一般薬理試験として提出している。本薬経口投与後の中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に対する影響は，この一般薬理試験，並びにラット及びイヌを用いた毒性試験（静脈内投与，経口投与）により評価可能であると考えられたことから，経口投与による新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

1.5.3.1.2　薬物動態試験

本薬の経口投与時の薬物動態については，本薬注射剤の承認申請時に経口吸収に関する評価も含めて必要な試験成績を既に提出していることから，今回の申請において新たな試験は実施していない。静脈内投与された本薬は，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はなく，投与後96時間までに投与量の約25%～70%が腎臓を介して尿中に排泄された。なお，体循環に入った本薬は代謝されないことから，経口投与時に体内に吸収された本薬は静脈内投与時と同様の薬物動態を示すと考えられる。

1.5.3.1.3　毒性試験

本薬の経口投与の安全性評価として，連日強制経口投与による反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。なお，単回投与試験，イヌ慢性毒性試験（1年間経口投与試験），がん原性試験（強制経口投与及び飲水投与試験）は，本薬注射剤の承認申請時に提出している。

本薬のラット及びイヌを用いた反復経口投与では，静脈内投与時同様，腎毒性と肝毒性が認められた。腎毒性は動物種にかかわらずみられ，腎毒性が発現する用量と同じか，それ以上の高用量で肝臓に変化が認められた。更に，静脈内投与時同様，すべての反復投与毒性試験の全投薬群で，本薬の薬理作用（破骨細胞の機能抑制）に起因する骨組織の変化（軟骨内骨化領域の拡張，骨梁の拡張など）が観察され，しばしば，血清カルシウムないしは無機リンの減少を

伴った。また，ラットでは歯の損失及び薬理作用の二次的変化として造血系の変化（貧血，髄外造血など）がみられた。反復経口投与において特徴的に認められた毒性は本薬の刺激性に起因する消化管及び呼吸器の変化であり，主に致死量で観察された。

ラット及びウサギを用いた経口投与による生殖発生毒性試験では，静脈内投与同様，分娩障害，それに関連した母動物の周産期死亡及び出生児の生存率低下，着床前及び着床後胚損失率の増加，黄体数／着床数の減少，生存出生児数の減少，胎児体重の減少，胎児における腎盂尿管拡張（内臓変異）の増加などが認められたが，催奇形性を示唆する所見はみられなかった。

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

本剤による閉経後骨粗鬆症患者を対象とした3年間の第Ⅲ相臨床試験（MF4411；BONE 試験）の結果，主要評価項目とした椎体骨折発生頻度（生命表法による推定値）は，プラセボ群，2.5 mg 連日群及び20 mg 間欠群*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。プラセボ群に対する椎体骨折発生頻度の相対リスク減少率（交互作用を含んだ比例ハザードモデル）は，2.5 mg 連日群で61.6%（P < 0.0001），20 mg 間欠投与群で49.9%（P= 0.0006）であり，本剤の椎体骨折発生抑制効果が検証された。この結果に基づき，2.5 mg 連日投与製剤は，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。

その後，服薬時の負担軽減を目的に月1回投与製剤の開発が進められた。月1回投与法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BP16331：MOPS 試験，5.3.4.2-1）[23)]で月1回150 mg 投与までの忍容性を確認後，腰椎（L2-L4）BMD 変化率を主要評価項目とし，50/50 mg（1回50 mg を連続した2日間で，計100 mg を投与），100 mg 及び150 mg の月1回投与について，承認用量である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（BM16549：MOBILE 試験，5.3.5.1-4）[24)]が実施された。その結果，50/50 mg ，100 mg 及び150 mg 群は，いずれも2.5 mg 連日群に対して非劣性が証明され，更に150 mg 群については2.5 mg 連日群に対する優越性も示された。本成績から，米国及び欧州で150 mg 月1回投与製剤（150 mg 製剤）が，それぞれ2005年3月及び2005年9月に閉経後骨粗鬆症の治療薬として承認されている。米国では2008年11月に閉経後骨粗鬆症予防薬としても適応追加が認められた。

*：20 mg 間欠群は，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。3カ月ごとの総投与量は2.5 mg 連日投与とほぼ同一。

1.5.3.2.2　国内における臨床開発

申請者は，大正製薬株式会社と[redacted]年[redacted]月に共同開発を開始し，第Ⅲ相臨床試験（JA28382：5.3.5.1-2）を共同で実施した。

第Ⅰ相臨床試験として閉経後健康成人女性を対象に本剤20，50，100及び150 mg を単回投与する試験（JP16980：5.3.3.1-1）を実施し，本剤150 mg までの忍容性を確認した。

次に，本剤20，50，100及び150 mg を月1回投与した際の用量反応性を探索的に検討する目的で原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499：5.3.5.1-1）[25)]を実施した。JP18499において，腰椎（L2-L4）BMD は50～150 mg 群でプラセボ群に対して有意な増加が認められた。また，100 mg 群まで用量依存的な腰椎（L2-L4）BMD 増加が認められたが，100 mg 群と150 mg 群の間には用量に依存した増加は認められなかった。骨吸収マーカーである尿中補正Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以降，CTX）は，50～150 mg 群でプラセボ群に対して有意に低下し，150 mg 群まで用量依存的な低下が認められた。

JP18499終了後，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（以降，機構）と[redacted]

[redacted]相談を実施した。本相談では，次相試験について，機構より「[redacted]」との見解が示された。なお，本相談時点において本薬注射剤の検証的試験である第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）[26)]は実施中であった。

JA19761終了後，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，JA19761の試験成績を示した上で[redacted]相談を実施した。本相談では，次相試験について，機構より「[redacted]」との助言を得た。また，[redacted]とされた。

上記を踏まえ，月1回投与の本薬注射剤1 mg を対照薬として，月1回投与の本剤100 mg の有効性及び安全性を検討する目的で，原発性骨粗鬆症患者を対象に JA28382を実施した。その結果，本剤100 mg 月1回投与の有効性及び安全性が確認されたことから，申請者は本剤100 mg を新投与経路医薬品として，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。

1.5.3.2.3　本申請における臨床データパッケージ

本剤の原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，主要評価項目の12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率について，既承認の本薬注射剤1 mg 群に対する本剤100 mg 群の非劣性が証明された。また，本剤の安全性は，既承認の本薬注射剤1 mg と同様，臨床的に許容できる範囲であった。

以上より，表 1.5.3.2.3-1に示すパッケージで承認申請を行うこととした。

表 1.5.3.2.3-1　本申請における臨床データパッケージ

国内／海外	相	治験実施計画書番号 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	JP16980 評価資料 5.3.3.1-1	単施設漸増群間比較二重盲検	閉経後健康成人女性	安全性，薬物動態	プラセボ，20，50，100，150	単回/経口	40 /40	[redacted]～[redacted]
国内	Ⅰ	MF9853 参考資料 5.3.4.1-1	単施設ランダム化単盲検	閉経後骨減少女性	安全性，薬物動態	プラセボ，0.25，0.5，1，2（本薬注射剤）	26週間 13週間隔で2回/ボーラス	50 /50	[redacted]～[redacted]
国内	Ⅱ	JP18499 評価資料 5.3.5.1-1	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性，安全性，用量反応性，薬物動態	プラセボ，20，50，100，150	4カ月 1カ月に1回経口	137 /125	[redacted]～[redacted]
国内	Ⅲ	JA28382 評価資料 5.3.5.1-2	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性，安全性	100（本剤），1（本薬注射剤）	12カ月 1カ月に1回経口又は1カ月に1回ボーラス	422 /396	[redacted]～[redacted]
国内	Ⅱ/Ⅲ	JA19761 参考資料 5.3.5.1-3	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性（骨折），安全性	0.5，1（本薬注射剤）， RIS 2.5	3年 0.5，1 mg：1カ月に1回ボーラス RIS：連日経口	1265 /1182	2006.12 ～2011.8

国内／海外	相	治験実施計画書番号 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	I	MF7122 参考資料 5.3.1.1-1	単施設ランダム化非盲検	健康成人男性	食事の影響	50	単回/経口 食事時期5条件でのクロスオーバー法	20 /20	[redacted] ～ [redacted]
海外	I	SB743830/003 参考資料 5.3.1.2-1	多施設共同ランダム化非盲検	閉経後健康成人女性	生物学的同等性	100	100 mg 錠1錠と50 mg 錠2錠の経口4期クロスオーバー法	76 /60以上	[redacted] ～[redacted]
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（本薬注射剤）， 10（本剤）	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 /40	[redacted] ～[redacted]
海外	I	MF7187 参考資料 5.3.3.4-1	単施設ランダム化単盲検	閉経後健康成人女性及び健康成人男性	薬物相互作用：胃内 pH 上昇の影響	10	単回：単剤と併用のクロスオーバー法	20 /22	[redacted] ～[redacted]
海外	I／II	BP16331 （MOPS） 参考資料 5.3.4.2-1	多施設共同ランダム化二重盲検	閉経後健康成人女性，閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者	安全性，薬物動態，薬力学的反応	プラセボ， 50， 50→100*， 100， 150	3カ月 1カ月に1回経口	144 /144	[redacted] ～[redacted]
海外	III	BM16549 （MOBILE） 参考資料 5.3.5.1-4	多施設共同ランダム化二重盲検	閉経後骨粗鬆症患者	有効性，安全性	2.5， 50/50**， 100， 150	2年 2.5 mg：連日経口 50/50，100，150 mg：1カ月に1回経口	1609 /1592	[redacted] ～ [redacted]
海外	IIIb	MA17903 参考資料 5.3.5.1-5	多施設共同 （BM16549の継続試験）	閉経後骨粗鬆症患者	長期投与の有効性，安全性	100，150	3年（5年，含BM16549） 1カ月に1回経口	総登録数 719 （BM16549からの継続）	[redacted] ～ [redacted]

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

1.5.4　開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5.4-1に示す。

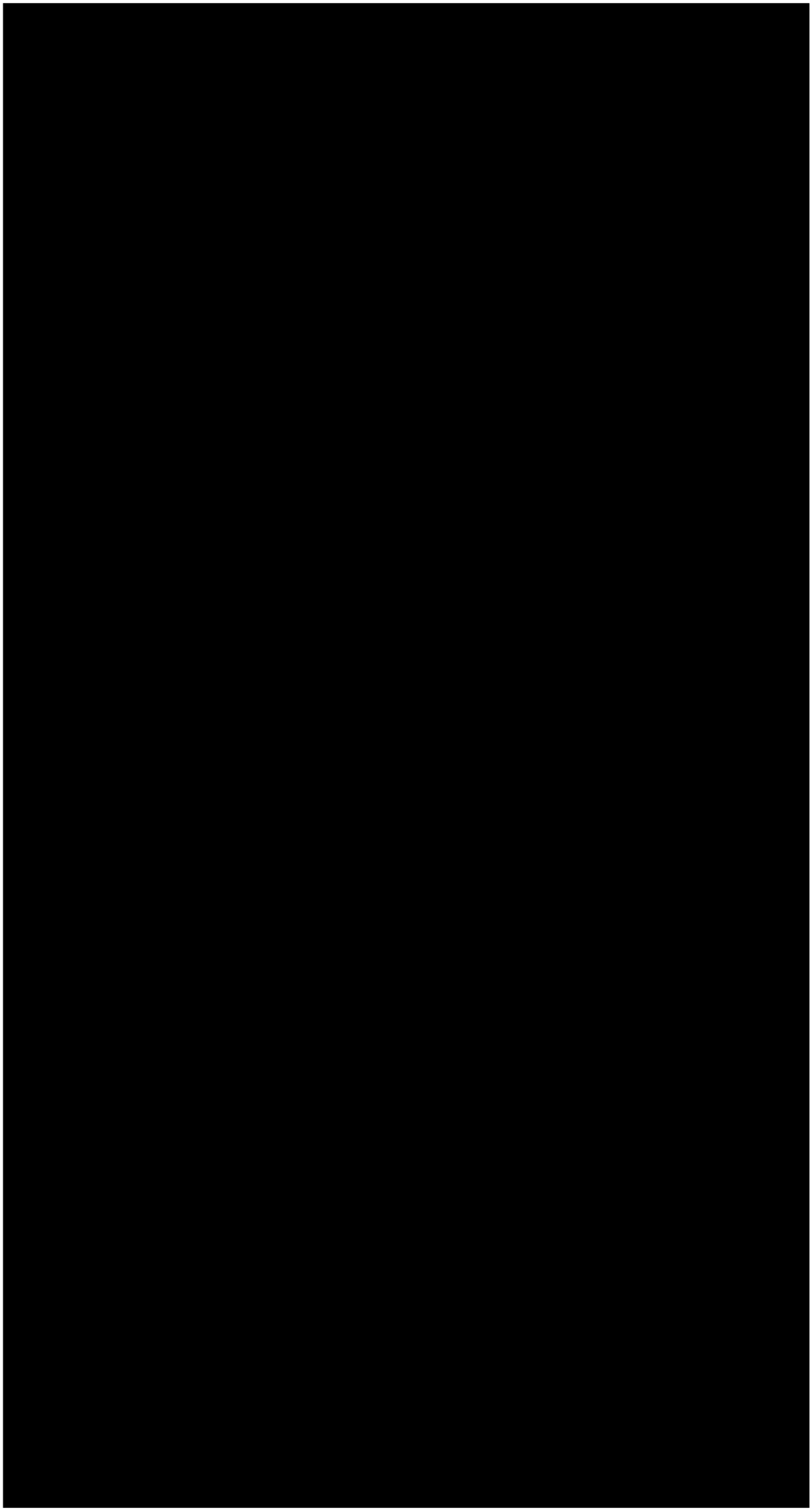


図 1.5.4-1　開発の経緯図

1.5.5　特長及び有用性

本剤100 mg は，骨折発生抑制効果を証明した既承認の本薬注射剤1 mg と同等の効果を有する骨粗鬆症治療薬である。

また，本剤は，既承認の本薬注射剤と同様に月1回投与する経口投与製剤であるため，患者の状態や来院頻度等の医療実態に合わせた用法・用量の選択を可能にする。したがって，本剤は，個々の患者に即した治療の提供により治療継続率の向上に寄与し，その結果として治療効果の向上が期待できる有用性の高い骨粗鬆症治療薬であると考える。

以下に詳細を述べる。

(1) 月1回投与の本剤100 mg は，既承認の月1回投与の本薬注射剤1 mg と同等の効果を有する骨粗鬆症治療薬である

月1回投与の本剤100 mg は，月1回投与の本薬注射剤1 mg と同様に，既存の BP 系薬剤と同等又はそれ以上の有効性が期待できる有用な骨粗鬆症治療薬である。以下にその根拠を述べる。

- 本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）[26]の対照薬とした RIS は，「骨粗鬆症治療と予防のガイドライン2011年版（日本骨粗鬆症学会，日本骨代謝学会，骨粗鬆症財団）」で推奨グレード A（骨密度，椎体骨折，非椎体骨折，大腿骨近位部骨折）とされている。JA19761において，本薬注射剤1 mg 群は，非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発現頻度について RIS 群に対する非劣性が証明された。また，本薬注射剤1 mg 群は，骨粗鬆症性非椎体骨折の発生頻度についても RIS 群より低い傾向を示し，腰椎（L2-L4）BMD 及び大腿骨 BMD 変化率については，RIS 群と比較して有意に増加した。したがって，本薬注射剤1 mg は，既存の BP 系薬剤と同等又はそれ以上の有効性が期待できる骨粗鬆症治療薬である。
- 本剤の第Ⅲ相臨床試験（JA28382）は，上記の本薬注射剤1 mg を対照薬とした。JA28382において，主要評価項目とした12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差，共分散分析による推定値）は，本剤100 mg 群で5.168 ± 0.267%，本薬注射剤1 mg 群で5.396 ± 0.263%であった。本剤100 mg 群の本薬注射剤1 mg 群に対する変化率（最小二乗平均値）の差（95%信頼区間）は，−0.228%（−0.967～0.510%）であり，その信頼区間下限値は非劣性限界値とした−1.6%を上回っていることより，本剤100 mg 群の本薬注射剤1 mg 群に対する非劣性が示された。また，大腿骨 BMD 変化率及び骨代謝マーカー変化率は，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で同程度であった。
- 本薬の骨折発生抑制効果は，BMD 増加効果と相関する[27]。本剤及び本薬注射剤の海外第Ⅲ相臨床試験（MF4411，MF4380，BM16550及び BM16549）の成績を用いたメタ解析で，腰椎 BMD 増加率と臨床骨折発生率に有意な負の相関関係が認められた。本薬以外でも，BP 系薬剤を含む骨吸収抑制作用を有する薬剤の治療において，BMD 増加と骨折発生率低下との関連性が報告[28),29)]されている。

(2) 本剤は，既承認の本薬注射剤1 mg と同じ月1回の経口投与製剤であるため患者の利便性が高く，また，患者に合わせた投与経路の選択や本薬注射剤からの切り替えを可能にする

BP 系薬剤を含む骨粗鬆症治療薬がその効果を発揮するためには治療の継続が重要であり，BP 系薬剤について，服薬率が不足した例では骨折抑制効果が低下することが報告[9)–11)]されている。しかしながら，骨粗鬆症治療薬の継続率は決して高いとはいえず，治療開始後1年で患者の45.2%が服薬を継続できず，治療開始5年後には52.1%が処方どおり治療を続けられなかったという報告[8)]があり，治療継続率の向上が課題となっている。海外では，本剤月1回投与の治

療継続率は，ALN 又は RIS の週1回投与より高いことが報告[30]されている。更に，本剤月1回投与と ALN の週1回投与について患者の好みを調査した結果，本剤月1回投与が患者に好まれるという報告[31),32)]もある。したがって，本剤は週1回投与の経口剤と比較して患者の利便性が高いため，治療継続率の向上が期待でき，十分な有効性を発揮することに寄与すると考える。

また，既に月1回投与の本薬1 mg 静脈内投与製剤が販売されているが，注射に対する抵抗感や投与経路の確保が困難等の理由で使用できない患者も少なくないと考えられることから，本剤は，このような患者にとっても有用な薬剤と考える。更に，本薬注射剤を使用している患者の治療継続が困難になった場合，同一成分を有し投与経路が異なる本剤は，円滑な治療切り替えを可能とし，骨粗鬆症治療の継続に貢献すると考える。

1.5.6　参考文献

1） NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, 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） 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，b. 各薬物の特徴とエビデンス，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，p82-91.

6） 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.

7） Hagino H. Bisphosphonate. Nihon Rinsho. 2011 Jul;69(7):1253-7.

8） Solomon DH, Avon J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med. 2005 Nov 14;165: 2414-9.

9） Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008 Oct;23(10):1569-75.

10） Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidece of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. Br J Clin Pharmacol. 2008 Jul; 66:117-27.

11） Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:97.

12） 清水富永，高岡邦夫．First Choice から併用療法へ －ビスホスホネートを中心に－．Clinical Calcium．1998;8(1):59-63.

13） フォサマック錠5: MSD 株式会社 添付文書，2013年2月改訂（第18版）

14） アクトネル錠2.5 mg: 味の素製薬株式会社 添付文書，2013年5月改訂（第20版）

15） リカルボン錠1 mg: 小野薬品工業株式会社 添付文書，2014年2月改訂（第7版）

16） フォサマック錠35 mg: MSD 株式会社 添付文書，2013年2月改訂（第12版）

17） アクトネル錠17.5 mg: 味の素製薬株式会社 添付文書，2014年5月改訂（第14版）

18） リカルボン錠50 mg: 小野薬品工業株式会社 添付文書，2014年2月改訂（第5版）

19） アクトネル錠75 mg: 味の素製薬株式会社 添付文書，2014年3月改訂（第4版）

20) Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2005 Sep;21(9):1453-60.
21) Brankin E, Walker M, Lynch N, Aspray T, Lis Y, Cowell W. The impact of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonates among postmenopausal women in the UK: evidence from three databases. Curr Med Res Opin. 2006 Jul;22(7):1249-56.
22) 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，2014年9月改訂（第4版）
23) Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, Bonvoisin B, Barrett J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep ; 90(9):5018-24.
24) 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 May;65(5):654-61.
25) Nakamura T, Mizunuma H, Itabashi A, Yamane H, Hannita T, Karube M, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in Japanese osteoporotic subjects. J Bone Miner Res. [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Oct 28];22(Suppl.S1):s333. Available from: http://www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstractPrintFriendly.asp?CKey={87A226AD-9528-4DCF-89DF-E0D633D8096A}&SKey={F3AAD0A9-462B-498A-906A-923D684885AC}&MKey={07E476EC-41FE-4031-A4C7-AAAB51BD8DB8}&AKey={D0C01D4F-E23B-45E2-ACD4-0AF8AC866B8B}
26) Nakamura T, Nakano T, Ito M, Hagino H, Hashimoto J, Tobinai M, et al. Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous ibandronate versus 2.5 mg/day oral risedronate in patients with primary osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2013 Aug; 93(2):137-46.
27) Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. Bone. 2009 Mar;44(3):423-7.
28) Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):231-6.
29) Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med. 2002 Mar;112(4):281-9.
30) Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2010 Jan;21(1):145-55.
31) Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Curr Med Res Opin. 2005 Dec;21(12):1895-903.
32) Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II). Joint bone spine : revue du rhumatisme. 2008 May;75(3):303-10.

ボンビバ錠100mg
（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，2014年12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，2014年12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	剤形・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

150mg 錠の米国における添付文書（2015年4月改訂）の概要を表 1.6.2-1に，EU における添付文書（2015年5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，150mg 錠の企業中核データシート（Core Data Sheet）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
剤形・含量	錠剤・150 mg
効能・効果	**閉経後骨粗鬆症の治療及び予防** BONIVA は閉経後女性の骨粗鬆症の治療及び予防を適応としている。BONIVA は骨密度（BMD）を増加させ，椎体骨折の発生頻度を減少させる。 **重要な使用上の制限** 至適投与期間は未確認である。骨粗鬆症の治療薬としての BONIVA の安全性及び有効性は，3年間の臨床データに基づいている。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再評価すること。骨折リスクが低い場合，3～5年間使用した後には投与中止を考慮すること。治療を中止する患者には，骨折リスクの再評価を定期的に行うこと。
用法・用量	**用量に関する情報** BONIVA の用量は150 mg 錠1錠月1回であり，毎月同一日に服用する。 **重要な投与上の注意** 以下を行うよう，患者を指導すること。 ● 吸収及び臨床効果を最大にするため，BONIVA 錠の服用は，当日最初の飲食物（水以外）摂取あるいは経口薬剤／サプリメント（カルシウム，制酸剤，ビタミン剤等）服用の，少なくとも 60 分前に行うこと。サプリメント添加水（ミネラルウォーターを含む）は高濃度のカルシウムを含有する可能性があるため，使用しないこと。 ● 食道刺激の可能性を低減させるため，BONIVA 錠は直立又は直立坐位で，グラス 1 杯の水（6～8 オンス）とともに噛まずに飲み込むこと。本剤服用後 60 分間は横にならないこと。口腔咽頭の潰瘍形成の恐れがあるため，錠剤を噛んだり，なめたりしないこと。 ● 本剤服用後少なくとも 60 分間は，水以外の飲食物の摂取を避け，他の薬剤の服用も避けること。 **カルシウム及びビタミン D の補給に関する推奨事項** 食事からの摂取が十分でない場合はカルシウム及びビタミン D を補給するよう，患者を指導すること。BONIVA とカルシウムの同時服用はイバンドロン酸ナトリウムの吸収を妨げるおそれがあるため，本剤服用後60分以内のカルシウムサプリメントの使用は避けること。 **月1回の服用を忘れた場合の投与上の注意** 月1回の服用を忘れた場合は以下を行うよう，患者を指導すること。 ● 次回の BONIVA 服用日まで 8 日以上ある場合は，飲み忘れていたことを思い出した翌日の朝に BONIVA 150 mg 錠を 1 錠服用する。 ● 次回の BONIVA 錠服用日まで 1～7 日間しかない場合は，次回の月 1 回服用日まで待って服用する。 上記のいずれの場合も，その後は当初の月1回服用スケジュールのとおり，BONIVA 150 mg 錠を毎月1錠，最初に決めた服用日に服用するよう，患者を指導すること。

使用上の注意	**禁忌** 下記のような患者への BONIVA 投与は禁忌である。 ● 食道排出遅延を伴う食道の異常（狭窄，アカラシア等）がある者。 ● 最低 60 分間直立姿勢，又は直立坐位をとれない者。 ● 低カルシウム血症がある者。 ● BONIVA 又は本剤の賦形剤に対し過敏症の既往歴がある者。アナフィラキシーの症例が報告されている。 **警告及び使用上の注意** **上部消化管に対する副作用** BONIVA 錠は，他の経口投与ビスホスホネート剤と同様，上部消化管粘膜に対し局所刺激を引き起こすことがある。そのような刺激作用や，基礎疾患の悪化を招くおそれがあるため，本剤を上部消化管に活動性の問題（バレット食道，嚥下障害，その他の食道疾患，胃炎，十二指腸炎，潰瘍の既往歴等）がある患者に投与する場合は注意すること。 食道炎，食道潰瘍，食道びらん等，時に出血を伴い，まれに食道狭窄や食道穿孔につながる食道に関わる有害事象が，経口ビスホスホネート剤投与患者で報告されている。一部の症例は重度で入院を要している。したがって，医師は食道反応の可能性を示す徴候又は症状に注意し，患者には，嚥下障害，嚥下痛，胸骨後痛，胸やけの発現又は悪化が見られた場合には本剤を中止し，診察を受けるよう指導すること。 高度の食道関連有害事象のリスクは，経口ビスホスホネート剤の服用後に横になった患者，推奨されるグラス1杯の水（6～8オンス）とともに飲み込まなかった患者，食道刺激を示唆する症状を発現した後も経口ビスホスホネート剤の服用を続けた患者で高くなると考えられている。したがって，完全な服用上の注意を患者に提供し理解させることが，きわめて重要である。精神障害のため服用上の注意を守れない患者への BONIVA 療法は，適切な監督のもとで行うこと。 市販後報告では，ビスホスホネート剤の経口投与を受けた患者に胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が報告されており，一部は重度で合併症を伴っている。しかし，比較臨床試験ではリスクの増加は認められていない。 **低カルシウム血症とミネラル代謝** BONIVA を服用した患者に，低カルシウム血症が報告されている。BONIVA 投与開始前に，低カルシウム血症，その他の骨及びミネラル代謝障害に対する治療を行うこと。食事からの摂取が十分でない場合はカルシウム及びビタミン D を補給するよう，患者を指導すること。 **筋骨格痛** BONIVA 及びその他のビスホスホネート剤を服用した患者で，重度の骨痛，関節痛，筋肉痛が発現し，ときに重大な障害をもたらすことが報告されている。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。重度の症状が発現した場合は，使用中止を検討すること。 **顎骨壊死** 顎骨壊死（ONJ）は自然発症することもあるが，一般的には抜歯，及び／又は治癒遅延を伴う局所感染との関連性が認められ，BONIVA 等のビスホスホネート剤を投与した患者で報告されている。顎骨壊死のリスク因子としては，侵襲的歯科処置（抜歯，歯科インプラント，骨手術等），癌の診断，併用療法（化学療法，副腎皮質ステロイド，血管新生阻害剤等），口腔衛生不良，併存疾患（歯周病その他の投与前からの歯科疾患，貧血，凝血異常，感染症，義歯適合

不良等）が知られている。ONJ リスクは，ビスホスホネート剤の投与期間が長くなるほど増加すると思われる。
侵襲的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 リスクが減少する可能性がある。患者ごとのリスク／ベネフィットの評価に基づき，主治医及び／又は口腔外科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。
ビスホスホネート剤による治療中に顎骨壊死（ONJ）を発現した患者には，口腔外科医の治療を受けさせること。その場合，ONJ 治療の大規模な歯科手術により病状が悪化する可能性がある。患者ごとのリスク／ベネフィットの評価に基づき，ビスホスホネート療法を中止することも考慮すること。

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顆上部の骨径増大部の上部まであらゆる部位に起こり得る，粉砕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，患部への極めて軽微な外傷で，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。

重度腎機能障害
重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分未満）の患者には，BONIVA の使用は推奨されない。

副作用
臨床試験における経験
臨床試験ごとに実施条件が大きく異なるため，ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率は，他剤の臨床試験での発現率と直接比較しうるものではなく，また，医療現場で観察される発現率を反映するとは限らない。

閉経後骨粗鬆症の治療及び予防

1日1回投与
閉経後骨粗鬆症の治療及び予防のための BONIVA 2.5 mg 1日1回投与の安全性が，41～82歳の患者3577例について検討された。試験期間は2～3年間であり，患者1134例にプラセボを，1140例に BONIVA 2.5 mg を投与した。これらの臨床試験は投与前から消化器疾患があり，非ステロイド性抗炎症剤（NSAID），プロトンポンプ阻害薬及び H2拮抗薬を併用している患者も対象とした。全例にカルシウム500 mg/日及びビタミン D 400 IU/日が補給された。
全原因による死亡率は，プラセボ投与群が1%，BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群が1.2%であった。重篤な有害事象の発現率は，プラセボ投与群が20%，BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群が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，BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群，プラセボ投与群とも約17%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 BONIVA 1日1回投与群で多く認められた有害事象の一覧を示す。

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，かつプラセボ1日1回投与群より BONIVA 1日1回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 % （n=1140）
全身		
背部痛	12	14
四肢痛	6	8
無力症	2	4
アレルギー反応	2	3
消化器系		
消化不良	10	12
下痢	5	7
歯の障害	2	4
嘔吐	2	3
胃炎	2	2
筋骨格系		
筋肉痛	5	6
関節障害	3	4
関節炎	3	3
神経系		
頭痛	6	7
浮動性めまい	3	4
回転性めまい	3	3
呼吸器系		
上気道感染	33	34
気管支炎	7	10
肺炎	4	6
咽頭炎	2	3
泌尿生殖器系		
尿路感染	4	6

消化器系の有害事象

消化器系の主要な有害事象について，プラセボ群及び BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群の発現率は次のとおりであった：消化不良（10% vs. 12%），下痢（5% vs. 7%），腹痛（5% vs. 6%）。

筋骨格系の有害事象

筋骨格系の主要な有害事象について，プラセボ群及び BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群の発現率は次のとおりであった：背部痛（12% vs. 14%），関節痛（14% vs. 14%），筋肉痛（5% vs. 6%）。

眼の有害事象

医学文献に掲載された報告で，ビスホスホネート剤は虹彩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。BONIVA 2.5 mg 1日1回投与試験では眼炎症の報告はなかった。

月1回投与

閉経後骨粗鬆症の治療のための BONIVA 150 mg 月1回投与の安全性が，54～81歳の患者1583例を対象とし，395例に BONIVA 2.5 mg を1日1回，396例に BONIVA 150 mg を月1回投与する2年間の試験により検討された。投与前から活動性の消化器疾患又は重要な消化器疾患があった患者は，試験対象から除外した。消化不良の患者，並びに NSAID，プロトンポンプ阻害薬及び H2拮抗薬を併用している患者は，対象とした。全例にカルシウム500 mg/日及びビタミン D 400 IU/日が補給された。

1年後の全原因による死亡率は BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群，BONIVA 150 mg 月1回投与群ともに0.3%であった。重篤な有害事象の発現率は BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群が5%，BONIVA 150mg 月1回投与群が7%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9%，BONIVA 150 mg 月1回投与群が8%であった。表2に，2%以上の患者で報告された有害事象の一覧を示す。

表2　閉経後骨粗鬆症治療のために BONIVA 2.5 mg を1日1回又は150 mg を月1回投与した患者に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 % （n=395）	BONIVA 150 mg 月1回 % （n=396）
血管障害		
高血圧	7.3	6.3
胃腸障害		
消化不良	7.1	5.6
悪心	4.8	5.1
下痢	4.1	5.1
便秘	2.5	4.0
腹痛[a]	5.3	7.8
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3.5	5.6
背部痛	4.3	4.5
四肢痛	1.3	4.0
限局性変形性関節症	1.3	3.0
筋肉痛	0.8	2.0
筋痙攣	2.0	1.8
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	3.8	4.0
鼻咽頭炎	4.3	3.5
気管支炎	3.5	2.5
尿路感染	1.8	2.3
上気道感染	2.0	2.0
神経系障害		
頭痛	4.1	3.3
浮動性めまい	1.0	2.3
一般・全身障害および投与部位の状態		
インフルエンザ様疾患[b]	0.8	3.3
皮膚および皮下組織障害		

発疹 [c]	1.3	2.3
精神障害 不眠症	0.8	2.0

[a] 腹痛と上腹部痛の合計
[b] インフルエンザ様疾患と急性期反応の合計
[c] そう痒性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，全身性皮疹，紅斑性皮疹，皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，薬剤性皮膚炎，紅斑，発疹の合計

消化器系の有害事象
BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群及び BONIVA 150 mg 月1回投与群の有害事象発現率は，次のとおりであった：消化不良（7% vs. 6%），下痢（4% vs. 5%），腹痛（5% vs. 8%）。

筋骨格系の有害事象
BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群及び BONIVA 150 mg 月1回投与群の有害事象発現率は，次のとおりであった：背部痛（4% vs. 5%），関節痛（4% vs. 6%），筋肉痛（1% vs. 2%）。

急性期反応
ビスホスホネート剤の使用に伴い，急性期反応に一致する症状が報告されている。2年の試験期間全体における急性期反応症状発現率は BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群が3%，BONIVA 150 mg 月1回投与群が9%であった。これらの発現率は，月1回の投与後3日以内に発現し持続期間が7日以内の33種類の急性期反応様症状の報告に基づいている。インフルエンザ様疾患は BONIVA 2.5 mg 1日1回投与群では報告がなく，BONIVA 150 mg 月1回投与群の2%の患者について報告された。

眼の有害事象
BONIVA 150 mg を月1回投与した2例で眼の炎症が認められ，その内訳はブドウ膜炎と強膜炎が1例ずつであった。

骨粗鬆症のない閉経後女性160例が，BONIVA 150 mg 月1回投与による骨量減少予防に関する1年間の二重盲検プラセボ対照試験に参加した。77例に BONIVA が，83例にプラセボが投与された。有害事象の全体的なパターンは，先に観察されたものとほぼ同じであった。

市販後の使用経験
BONIVA の承認後の使用において，以下のような副作用が確認されている。これらの副作用は総数不明の集団から自発的に報告されたものであり，したがって，必ずしも信頼性のある頻度の推定や薬剤曝露との因果関係の判定を可能とするものではない。

過敏症
致命的なアナフィラキシー反応／ショックを含むアレルギー反応，血管浮腫，気管支痙攣，喘息増悪，発疹，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑，水疱性皮膚炎が報告されている。

低カルシウム血症
BONIVA 投与を受けた患者に，低カルシウム血症が報告されている。

筋骨格痛
高度である，あるいは重大な障害をもたらすと記述された骨痛，関節痛，筋肉痛（筋骨格痛）

	が報告されている。 顎骨壊死 BONIVA 投与を受けた患者に，顎骨壊死が報告されている。 非定型大腿骨骨幹部骨折 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報告されている。 **薬物相互作用** **カルシウムサプリメント／制酸剤** カルシウムや他の多価陽イオン（アルミニウム，マグネシウム，鉄等）を含有する製品は BONIVA の吸収を妨げる恐れがある。したがって，BONIVA の服用は，多価陽イオン含有剤（制酸剤，サプリメント，ビタミン剤等）その他の経口剤服用の少なくとも60分前に行うよう，患者を指導すること。また，本剤服用後少なくとも60分間は他の経口剤を服用しないこと。 **アスピリン／非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）** アスピリン，NSAID 及びビスホスホネート剤はいずれも消化管刺激症状を引き起こすため，アスピリンや NSAID を BONIVA と併用する場合は注意すること。 **H2遮断薬** 健康成人へのラニチジンとの併用により，イバンドロン酸の生物学的利用率の20%増加が認められたが，この増加に臨床的意義はないと考えられた。 **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。 **特定集団への使用** **妊娠：カテゴリーC** 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 を使用すること。 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，胎児へのリスク（骨格系の異常等）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。 雌ラットに，ヒトに推奨経口用量である2.5 mg 1日1回投与時の曝露量の3倍以上，又は150 mg 月1回投与時の曝露量の1倍以上のイバンドロン酸を交配14日前から授乳期間の終わりまで経口投与したところ，全投与群で分娩時に母動物の死亡が認められた。ヒトに1日1回推奨用量投与時の曝露量の45倍，及び月1回推奨用量投与時の13倍を母動物に投与した場合にみられた周産期児死亡は，母動物の分娩障害との関連性が考えられた。ヒトに1日1回推奨用量投与時の曝露量の16倍以上，及び月1回推奨用量投与時の曝露量の4.6倍以上のいずれの投与群においても，

	カルシウム補給による分娩障害及び分娩期死亡の完全な予防はできなかった。交配14日前から授乳期間又は妊娠期間の終わりまで経口投与したラットでは，母動物の分娩障害及び分娩期死亡を生じた用量でのみ，着床後胚損失が低頻度ではあるが認められた。妊娠17日目から授乳21日目まで（硬口蓋閉鎖後から離乳まで）経口投与した妊娠ラットでは，ヒトに1日1回推奨用量投与時の曝露量と同等量，及び月1回推奨用量投与時の曝露量の4倍以上で，分娩障害や母動物の死亡等の母動物毒性，及び胎児の周産期死亡，出生後死亡が認められた。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，ヒトに1日1回推奨経口用量2.5 mg 投与時の曝露量の30倍，及び月1回推奨経口用量150 mg 投与時の曝露量の9倍以上を投与したとき，胎児 RPU（腎盂尿管）症候群の発現率が増加した。ヒトに1日1回推奨用量投与時の曝露量の45倍，及び月1回推奨用量投与時の13倍を投与したとき，出生児の神経筋発達障害（cliff avoidance test：断崖回避試験)が認められた。 妊娠ウサギに，ヒトに1日1回推奨経口用量2.5 mg 投与時の曝露量の8倍以上，及び月1回推奨経口用量150 mg 投与時の4倍以上のイバンドロン酸を妊娠期間中に経口投与したところ，全投与群で母動物の死亡が用量に依存して認められた。死亡は分娩前に生じ，肺水腫や出血を伴った。明らかな胎児異常は認められなかった。 **授乳婦** BONIVA のヒト母乳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 を授乳婦に投与する場合は注意すること。授乳中のラットにイバンドロン酸を静脈内投与したところ，投与後2～24時間に，乳汁中に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。 **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** 閉経後骨粗鬆症試験において，BONIVA 2.5 mg 1日1回投与例では，52%が65歳以上，10%が75歳以上であった。試験期間1年間の閉経後骨粗鬆症試験において，BONIVA 150mg 月1回投与例では，52%が65歳以上，9%が75歳以上であった。高齢患者と若齢患者を比較して，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。 **腎機能障害** 重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分未満）の患者には，BONIVA の使用は推奨されない。 **過量投与** BONIVA の過量投与の処置に関する具体的情報は得られていない。だが同種の化合物に関する知見から，経口による過量投与では，低カルシウム血症，低リン酸血症，上部消化管の有害事象（胃不調，消化不良，食道炎，胃炎，潰瘍等）が生じることがある。そのような場合は，BONIVA と結合させるため，牛乳や制酸剤を与えること。食道刺激のリスクがあるため，嘔吐はさせず，完全に直立姿勢を保持させること。透析は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
剤形・含量	錠剤・150 mg
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	**用量** 推奨用量は，150 mg フィルムコート錠1錠の月1回投与である。錠剤は毎月同一日に服用することが望ましい。 Bonviva 錠の服用は，一晩（6時間以上）絶食した後，当日最初の食物又は飲料（水以外）の摂取，若しくは他の経口薬剤又はサプリメント（カルシウムを含む）の服用の1時間前に行うこと。 服用を忘れた場合で，次回の服用日が8日以上先の場合，服用忘れを思い出した翌日の朝に Bonviva 150 mg 錠を1錠服用するよう患者を指導すること。その後は当初のスケジュールどおり，最初に決めた月1回の服用日に服用を続けること。 次回の服用日まで7日以内の場合は，次の月の服用日まで待ってから，当初のスケジュールによる月1回1錠を服用すること。 Bonviva 錠を1週間に2錠服用しないこと。 食事からの摂取が十分でない場合は，カルシウム及びビタミン D を補充すること。 骨粗鬆症に対するビスホスホネート剤の治療において，最適な期間は確立されていない。特に治療期間が5年を超える場合は，患者ごとの Bonviva 錠のベネフィット/潜在的なリスクに基づき，治療継続の必要性を定期的に評価すること。 **特別な集団** **腎障害患者** 臨床経験が限られているので，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 錠の使用は推奨されない。 軽度又は中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/min 以上）では，用量調節の必要はない。 **肝障害患者** 用量調節の必要はない。 **高齢者（65歳超）** 用量調節の必要はない。 **小児** 18歳未満の小児において Bonviva 錠の効用はなく，この集団を対象とする Bonviva の試験は行われなかった。 **用法** 経口投与する。 - 錠剤は，直立又は直立坐位でグラス1杯の水（180～240 mL）とともに飲み込むこと。高濃度のカルシウムを含有する水は使用しないこと。水道水が高濃度のカルシウムを含む（硬水である）おそれがある場合，ミネラル分の少ないボトル詰めの水を用いることが望ましい。 - 本剤服用後1時間は横にならないこと。 - 本剤を水以外の飲料とともに服用しないこと。

	- 口腔咽頭の潰瘍形成の恐れがあるため，錠剤を噛んだり，なめたりしないこと。
使用上の注意	**禁忌** - イバンドロン酸又は添加剤に対する過敏症 - 低カルシウム血症 - 食道排出遅延を伴う食道の異常（狭窄，アカラシア等）がある者 - 60分以上直立又は直立坐位をとれない者 **特別な警告及び使用上の注意** **低カルシウム血症** 低カルシウム血症がある場合には，Bonviva 錠による治療開始前に治療しておくこと。その他の骨及びミネラル代謝障害に対しても，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。 **消化管刺激症状** 経口投与ビスホスホネート剤は，上部消化管粘膜に対し局所刺激を引き起こすことがある。 そのような刺激作用及び基礎疾患の悪化を招くおそれがあるため，活動性の上部消化管障害（バレット食道，嚥下障害，その他の食道疾患，胃炎，十二指腸炎，潰瘍の既往歴等）を有する患者に Bonviva 錠を投与する場合は注意すること。 食道炎，食道潰瘍，食道びらん等，時に重症で入院を要し，まれに，出血を伴ったり，食道狭窄や食道穿孔にもつながる有害事象が，経口ビスホスホネート剤投与患者で報告されている。 高度の食道関連有害事象のリスクは，服用上の注意を守らなかった患者，食道刺激を示唆する症状を発現した後も経口ビスホスホネート剤の服用を続けた患者で高くなると考えられている。患者には服用時の注意に特に留意させ，それを遵守させること。 医師は食道反応の可能性を示す徴候又は症状に注意し，患者には，嚥下障害，嚥下痛，胸骨後痛，胸やけの発現又は悪化等が見られた場合には本剤を中止し，診察を受けるよう指導すること。 比較対照臨床試験ではリスクの増加は認められなかったが，市販後報告では，ビスホスホネート剤の経口投与を受けた患者に胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が報告されており，一部は重度で合併症を伴っている。 非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）及びビスホスホネート剤はいずれも消化管刺激症状を引き起こすため，それらを併用する場合は注意すること。 **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。そ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，ビスホスホネート剤の投与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顆上部の骨径増大部の上部まであらゆる部位に起こり得る。この骨折は，極めて軽微な外傷で，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，検査結果を待つ間も，個々のベネフィット/リスク評価に基づき，ビスホスホネート剤の投与中止を考慮すべきである。 ビスホスホネート剤治療中は，あらゆる大腿部痛，股関節痛又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。 **腎機能障害** 臨床経験が限られているので，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 錠の使用は推奨されない。 **ガラクトース不耐症** 本剤は乳糖を含有する。まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症，又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者は，本剤を服用しないこと。 **他剤との相互作用及びその他の相互作用** **薬物-食物相互作用** イバンドロン酸経口投与時のバイオアベイラビリティーは一般に食物の存在下で低下する。特に，牛乳などカルシウムを含有する製品や他の多価陽イオン（アルミニウム，マグネシウム，鉄など）を含有する製品は，Bonviva の吸収を妨げる恐れがある。これは動物試験により確認されている。したがって，患者は Bonviva 錠を服用する前に一晩（6時間以上）絶食し，さらに服用後1時間は絶食を続けること。 **他剤との相互作用** 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。 **カルシウム補給剤，制酸剤及び一部の多価陽イオン含有経口薬剤** カルシウム補給剤，制酸剤及び一部の多価陽イオン（アルミニウム，マグネシウム，鉄など）含有する経口薬剤は，Bonviva の吸収を妨げる恐れがある。したがって，Bonviva 錠の服用前6時間以内，及び服用後1時間以内に他の経口薬剤を服用しないこと。 **アセチルサリチル酸及び NSAIDs** アセチルサリチル酸，非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）及びビスホスホネート剤はいずれも消化管刺激症状を引き起こすため，それらを併用する場合は注意すること。 **H2遮断薬及びプロトンポンプ阻害薬** イバンドロン酸の月1回投与と1日1回投与を比較した BM16549試験に参加した1500例以上の患者では，1年後に14%，2年後に18%の患者に対してヒスタミン（H2）遮断薬又はプロトンポンプ阻害薬が投与されていた。それらの患者における上部消化管の有害事象の発現率は，Bonviva

150 mg 月1回投与群とイバンドロン酸2.5 mg 1日1回投与群で差がなかった。
健康成人男性及び閉経後健康成人女性へのラニチジン静脈内投与により，イバンドロン酸のバイオアベイラビリティーの約20%増加が認められた。これはおそらく胃内 pH が上昇した結果であると考えられる。しかし，この増加はイバンドロン酸のバイオアベイラビリティーの正常な変動範囲内であり，したがって，Bonviva を H2拮抗薬又はその他の胃内 pH を上昇させる有効成分と併用する場合，用量調節の必要はないと考えられる。

生殖能，妊娠及び授乳

妊娠

Bonviva は閉経後女性のみを適応とし，妊娠の可能性がある女性に投与してはならない。
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が，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

薬力学／薬物動態プロファイル及び副作用報告に基づき，Bonviva による自動車運転能力や機械操作能力への影響はないか，無視しうる程度と考えられる。

好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

報告された最も重篤な副作用は，アナフィラキシー反応／ショック，非定型大腿骨骨折，顎骨壊死，消化管刺激症状，眼の炎症である。
最も多く報告された副作用は，関節痛及びインフルエンザ様症状である。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，通常は治療を必要とせず投与継続中に消失した。

副作用一覧表

既知の副作用の完全な一覧を表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（MF 4411）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年間の試験（BM16549）において，Bonviva 150 mg 月1回投与とイバンドロン酸2.5 mg 1日1回投与の総合的な安全性に差はなかった。Bonviva 150 mg 月1回投与群における副作用の総発現率は，1年後22.7 %，2年後25.0 %であった。発現例のほとんどは投与中止には至らなかった。
副作用は MedDRA 器官別大分類と頻度区分別に記載した。
頻度区分は以下のように定義した：極めて高（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（現存のデータからは推定不能）。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。

表1：第 III 相試験 BM16549及び MF4411並びに市販後経験において Bonviva 150 mg 月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

器官別大分類	高	低	まれ	極めてまれ
免疫系障害		喘息増悪	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	浮動性めまい		
眼障害			眼炎症*†	
胃腸障害*	食道炎，胃炎，胃食道逆流性疾患，消化不良，下痢，腹痛，悪心	食道炎（食道潰瘍／狭窄，嚥下障害を含む），嘔吐，鼓腸	十二指腸炎	
皮膚および皮下組織障害	発疹		血管浮腫，顔面浮腫，蕁麻疹	スティーブンス・ジョンソン症候群†，多形紅斑†，水疱性皮膚炎†
筋骨格系および結合組織障害	関節痛，筋肉痛，筋骨格痛，筋痙攣，筋骨格硬直	背部痛	非定型大腿骨骨転子下／骨幹部骨折†	顎骨壊死*†
一般・全身障害および投与部位の状態	インフルエンザ様疾患*	疲労		

*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

消化器系の副作用

月1回投与試験では，消化性潰瘍（最近の出血や入院がないもの），薬剤でコントロール可能な消化不良や逆流など，消化器系疾患の既往例も対象としていた。このような患者では，150 mg 月1回投与と2.5 mg 1日1回投与とで上部消化管の有害事象発現率に差はなかった。

インフルエンザ様疾患

インフルエンザ様疾患には，急性期反応又は筋肉痛，関節痛，発熱，悪寒，疲労，悪心，食欲喪失あるいは骨痛等の症状として報告された事象が含まれている。

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 イバンドロン酸の静脈内投与を受けた患者で，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。 **副作用の疑いがある症例の報告** 医薬品承認後の副作用の疑いがある症例の報告は重要である。この報告を通じ，医薬品のベネフィット/リスク・バランスの継続的モニタリングが可能になる。医療従事者は，すべての副作用の疑いがある症例を，国の報告システムを用いて報告することを求められる。 **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。 しかしながら，同種の化合物に関する知見から，経口による過量投与は上部消化管の有害事象（胃不調，消化不良，食道炎，胃炎，潰瘍等）や低カルシウム血症をもたらす可能性がある。そのような場合，Bonviva と結合させるために牛乳や制酸剤を与え，副作用への対症療法を行うこと。食道刺激のリスクがあるため，嘔吐はさせず，完全に直立姿勢を保持させること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BONIVA Tablets safely and effectively. See full prescribing information for BONIVA Tablets.

BONIVA® (ibandronate sodium) Tablets
Initial U.S. Approval: 2003

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions (5.4) 04/2015

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
BONIVA is a bisphosphonate indicated for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis. (1.1).

Limitations of Use
The optimal duration of use has not been determined. For patients at low -risk for fracture, consider drug discontinuation after 3 to 5 years of use. (1.2).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Take one 150 mg tablet once monthly on the same day each month (2.1)
- Instruct patient to: (2.2)
  - Swallow whole tablet with 6-8 oz of plain water only, at least 60 minutes before the first food, beverage, or medication of day. Avoid lying down for at least 60 minutes after taking BONIVA.
  - Do not eat, drink (except for water), or take other medication for 60 minutes after taking BONIVA.
- Take supplemental calcium and vitamin D if dietary intake inadequate (2.3)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 150 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
- Abnormalities of the esophagus which delay esophageal emptying such as stricture or achalasia (4, 5.1)
- Inability to stand or sit upright for at least 60 minutes (4, 5.1)
- Hypocalcemia (4)
- Hypersensitivity to BONIVA (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- *Upper gastrointestinal Adverse Reactions* can occur. Instruct patients to follow dosing instructions and discontinue use if new or worsening symptoms occur. (5.1)
- *Hypocalcemia* may worsen during treatment. Correct hypocalcemia before use. (5.2)
- *Severe Bone, Joint, and Muscle Pain* may occur. Consider discontinuing use if symptoms develop. (5.3)
- *Osteonecrosis of the Jaw* has been reported. (5.4)
- *Atypical Femur Fractures* have been reported. Patients with new thigh or groin pain should be evaluated to rule out a femoral fracture. (5.5)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
The most common adverse reactions (greater than 5%) are back pain, dyspepsia, pain in extremity, diarrhea, headache, and myalgia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS----------
- Calcium supplements, antacids and some oral medications may interfere with absorption of ibandronate. Do not take within 60 minutes of dosing (7.1)
- Use caution when co-prescribing aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs that may worsen gastrointestinal irritation. (7.2)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
BONIVA is not recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min). (5.6, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.

Revised: 04/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 … INDICATIONS AND USAGE
1.1 Treatment and Prevention of Postmenopausal Osteoporosis
1.2 Important Limitations of Use
2 … DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage Information
2.2 Important Administration Instructions
2.3 Recommendations for Calcium and Vitamin D Supplementation
2.4 Administration Instructions for Missed Once-Monthly Doses
3 … DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 … CONTRAINDICATIONS
5 … WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Upper Gastrointestinal Adverse Reactions
5.2 Hypocalcemia and Mineral Metabolism
5.3 Musculoskeletal Pain
5.4 Jaw Osteonecrosis
5.5 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures
5.6 Severe Renal Impairment
6 … ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 … DRUG INTERACTIONS
7.1 Calcium Supplements/Antacids
7.2 Aspirin/Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
7.3 H2 Blockers
7.4 Drug/Laboratory Test Interactions
8 … USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy: Category C
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
10 . OVERDOSAGE
11 . DESCRIPTION
12 . CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 . NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Reproductive and Developmental Toxicology
13.3 Animal Pharmacology
14 . CLINICAL STUDIES
14.1 Treatment of Postmenopausal Osteoporosis
14.2 Prevention of Postmenopausal Osteoporosis
16 . HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 . PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Information for Patients

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment and Prevention of Postmenopausal Osteoporosis

BONIVA is indicated for the treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women. BONIVA increases bone mineral density (BMD) and reduces the incidence of vertebral fractures.

1.2 Important Limitations of Use

The optimal duration of use has not been determined. The safety and effectiveness of BONIVA for the treatment of osteoporosis are based on clinical data of three years duration. All patients on bisphosphonate therapy should have the need for continued therapy re-evaluated on a periodic basis. Patients at low-risk for fracture should be considered for drug discontinuation after 3 to 5 years of use. Patients who discontinue therapy should have their risk for fracture re-evaluated periodically.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Information

The dose of BONIVA is one 150 mg tablet taken once monthly on the same date each month.

2.2 Important Administration Instructions

Instruct Patients to do the following:

- Take BONIVA at least 60 minutes before the first food or drink (other than water) of the day or before taking any oral medication or supplementation, including calcium, antacids, or vitamins to maximize absorption and clinical benefit, *(see DRUG INTERACTIONS [7.1]).* Avoid the use of water with supplements including mineral water because they may have a higher concentration of calcium.
- Swallow BONIVA tablets whole with a full glass of plain water (6 to 8 oz) while standing or sitting in an upright position to reduce the potential for esophageal irritation. Avoid lying down for 60 minutes after taking BONIVA *(see WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.1]).* Do not chew or suck the tablet because of a potential for oropharyngeal ulceration.
- Do not eat, drink anything except plain water, or take other medications for at least 60 minutes after taking BONIVA.

2.3 Recommendations for Calcium and Vitamin D Supplementation

Instruct patients to take supplemental calcium and vitamin D if their dietary intake is inadequate. Avoid the use of calcium supplements within 60 minutes of BONVIA administration because co-administration of BONIVA and calcium may interfere with the absorption of ibandronate sodium *(see DRUG INTERACTIONS [7.1]).*

2.4 Administration Instructions for Missed Once-Monthly Doses

If the once-monthly dose is missed, instruct patients to do the following:

- If the next scheduled BONIVA day is more than 7 days away, take one BONIVA 150 mg tablet in the morning following the date that it is remembered.
- If the next scheduled BONIVA day is only 1 to 7 days away, wait until the subsequent month’s scheduled BONIVA day to take their tablet.

For subsequent monthly doses for both of the above scenarios, instruct patients to return to their original schedule by taking one BONIVA 150 mg tablet every month on their previous chosen day.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BONIVA 150 mg tablets: white, oblong, engraved with "BNVA" on one side and "150" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

BONIVA is contraindicated in patients with the following conditions:

- Abnormalities of the esophagus which delay esophageal emptying such as stricture or achalasia *(see Warnings and Precautions [5.1])*
- Inability to stand or sit upright for at least 60 minutes *(see Dosage and Administration [2.2], and Warnings and Precautions [5.1])*
- Hypocalcemia *(see Warnings and Precautions [5.2])*
- Known hypersensitivity to BONIVA or to any of its excipients. Cases of anaphylaxis have been reported. *(see Adverse Reactions [6.2]).*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Upper Gastrointestinal Adverse Reactions

BONIVA, like other bisphosphonates administered orally, may cause local irritation of the upper gastrointestinal mucosa. Because of these possible irritant effects and a potential for worsening of the underlying disease, caution should be used when BONIVA is given to patients with active upper gastrointestinal problems (such as known Barrett's esophagus, dysphagia, other esophageal diseases, gastritis, duodenitis or ulcers).

Esophageal adverse experiences, such as esophagitis, esophageal ulcers and esophageal erosions, occasionally with bleeding and rarely followed by esophageal stricture or perforation, have been reported in patients receiving treatment with oral bisphosphonates. In some cases, these have been severe and required hospitalization. Physicians should therefore be alert to any signs or symptoms signaling a possible esophageal reaction and patients should be instructed to discontinue BONIVA and seek medical attention if they develop dysphagia, odynophagia, retrosternal pain or new or worsening heartburn.

The risk of severe esophageal adverse experiences appears to be greater in patients who lie down after taking oral bisphosphonates and/or who fail to swallow it with the recommended full glass (6-8 oz) of water, and/or who continue to take oral bisphosphonates after developing symptoms suggestive of esophageal irritation. Therefore, it is very important that the full dosing instructions are provided to, and understood by, the patient *(see DOSAGE AND ADMINISTRATION [2.2]).* In patients who cannot comply with dosing instructions due to mental disability, therapy with BONIVA should be used under appropriate supervision.

There have been post-marketing reports of gastric and duodenal ulcers with oral bisphosphonate use, some severe and with complications, although no increased risk was observed in controlled clinical trials.

5.2 Hypocalcemia and Mineral Metabolism

Hypocalcemia has been reported in patients taking BONIVA. Treat hypocalcemia and other disturbances of bone and mineral metabolism before starting BONIVA therapy. Instruct patients to take supplemental calcium and vitamin D if their dietary intake is inadequate *(see DOSAGE AND ADMINISTRATION [2.3]).*

5.3 Musculoskeletal Pain

Severe and occasionally incapacitating bone, joint, and/or muscle pain has been reported in patients taking BONIVA and other bisphosphonates *(see ADVERSE REACTIONS [6]).* 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. Consider discontinuing use if severe symptoms develop.

5.4 Jaw Osteonecrosis

Osteonecrosis of the jaw (ONJ), which can occur spontaneously, is generally associated with tooth extraction and/or local infection with delayed healing, and has been reported in patients taking bisphosphonates, including BONIVA. Known risk factors for osteonecrosis of the jaw include invasive dental procedures (e.g., tooth extraction, dental implants, boney surgery), diagnosis of cancer, concomitant therapies (e.g., chemotherapy, corticosteroids, angiogenesis inhibitors), poor oral hygiene, and co-morbid disorders (e.g., periodontal and/or

other pre-existing dental disease, anemia, coagulopathy, infection, ill-fitting dentures). The risk of ONJ may increase with duration of exposure to bisphosphonates.

For patients requiring invasive dental procedures, discontinuation of bisphosphonate treatment may reduce the risk for ONJ. Clinical judgment of the treating physician and/or oral surgeon should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment.

Patients who develop osteonecrosis of the jaw while on bisphosphonate therapy should receive care by an oral surgeon. In these patients, extensive dental surgery to treat ONJ may exacerbate the condition. Discontinuation of bisphosphonate therapy should be considered based on individual benefit/risk assessment.

5.5 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.

5.6 Severe Renal Impairment

BONIVA is not recommended for use in patients with severe renal impairment (creatinine clearance of less than 30 mL/min).

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Treatment and Prevention of Postmenopausal Osteoporosis

Daily Dosing

The safety of BONIVA 2.5 mg once daily in the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis was assessed in 3577 patients aged 41 – 82 years. The duration of the trials was 2 to 3 years, with 1134 patients exposed to placebo and 1140 exposed to BONIVA 2.5 mg. Patients with pre-existing gastrointestinal disease and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors and H2 antagonists were included in these clinical trials. All patients received 500 mg calcium plus 400 international units vitamin D supplementation daily.

The incidence of all-cause mortality was 1% in the placebo group and 1.2% in the BONIVA 2.5 mg daily group. The incidence of serious adverse reactions was 20% in the placebo group and 23% in the BONIVA 2.5 mg daily group. The percentage of patients who withdrew from treatment due to adverse reactions was approximately 17% in both the BONIVA 2.5 mg daily group and the placebo group. *Table 1* lists adverse

reactions from the treatment and prevention studies reported in greater than or equal to 2% of patients and more frequently in patients treated daily with BONIVA than patients treated with placebo.

Table 1 Adverse Reactions Occurring at an Incidence Greater Than or Equal to 2% and in More Patients Treated with BONIVA Than in Patients Treated with Placebo Daily in the Osteoporosis Treatment and Prevention Studies

Body System	Placebo % (n=1134)	BONIVA 2.5 mg % (n=1140)
Body as a Whole		
Back Pain	12	14
Pain in Extremity	6	8
Asthenia	2	4
Allergic Reaction	2	3
Digestive System		
Dyspepsia	10	12
Diarrhea	5	7
Tooth Disorder	2	4
Vomiting	2	3
Gastritis	2	2
Musculoskeletal System		
Myalgia	5	6
Joint Disorder	3	4
Arthritis	3	3
Nervous System		
Headache	6	7
Dizziness	3	4
Vertigo	3	3
Respiratory System		
Upper Respiratory Infection	33	34
Bronchitis	7	10
Pneumonia	4	6
Pharyngitis	2	3
Urogenital System		
Urinary Tract Infection	4	6

Gastrointestinal Adverse Reactions
The incidence of selected gastrointestinal adverse reactions in the placebo and BONIVA 2.5 mg daily groups were: dyspepsia (10% vs. 12%), diarrhea (5% vs. 7%), and abdominal pain (5% vs. 6%).

Musculoskeletal Adverse Reactions
The incidence of selected musculoskeletal adverse reactions in the placebo and BONIVA 2.5 mg daily groups were: back pain (12% vs. 14%), arthralgia (14% vs. 14%) and myalgia (5% vs. 6%).

Ocular Adverse Events
Reports in the medical literature indicate that bisphosphonates may be associated with ocular inflammation such as iritis and scleritis. In some cases, these events did not resolve until the bisphosphonate was discontinued. There were no reports of ocular inflammation in studies with BONIVA 2.5 mg daily.

Monthly Dosing

The safety of BONIVA 150 mg once monthly in the treatment of postmenopausal osteoporosis was assessed in a two year trial which enrolled 1583 patients aged 54 – 81 years, with 395 patients exposed to BONIVA 2.5 mg daily and 396 exposed to BONIVA 150 mg monthly. Patients with active or significant pre-existing gastrointestinal disease were excluded from this trial. Patients with dyspepsia or concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors and H2 antagonists were included in this study. All patients received 500 mg calcium plus 400 international units vitamin D supplementation daily.

After one year, the incidence of all-cause mortality was 0.3% in both the BONIVA 2.5 mg daily group and the BONIVA 150 mg monthly group. The incidence of serious adverse events was 5% in the BONIVA 2.5 mg daily group and 7% in the BONIVA 150 mg monthly group. The percentage of patients who withdrew from treatment due to adverse events was 9% in the BONIVA 2.5 mg daily group and 8% in the BONIVA 150 mg monthly group. *Table 2* lists the adverse events reported in greater than or equal to 2% of patients.

Table 2 Adverse Events with an Incidence of at Least 2% in Patients Treated with BONIVA 2.5 mg Daily or 150 mg Once-Monthly for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

Body System/Adverse Event	BONIVA 2.5 mg Daily % (n=395)	BONIVA 150 mg Monthly % (n=396)
Vascular Disorders		
Hypertension	7.3	6.3
Gastrointestinal Disorders		
Dyspepsia	7.1	5.6
Nausea	4.8	5.1
Diarrhea	4.1	5.1
Constipation	2.5	4.0
Abdominal Pain[a]	5.3	7.8
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	3.5	5.6
Back Pain	4.3	4.5
Pain in Extremity	1.3	4.0
Localized Osteoarthritis	1.3	3.0
Myalgia	0.8	2.0
Muscle Cramp	2.0	1.8
Infections and Infestations		
Influenza	3.8	4.0
Nasopharyngitis	4.3	3.5
Bronchitis	3.5	2.5
Urinary Tract Infection	1.8	2.3
Upper Respiratory Tract Infection	2.0	2.0
Nervous System Disorders		
Headache	4.1	3.3
Dizziness	1.0	2.3
General Disorders and Administration Site Conditions		
Influenza-like Illness[b]	0.8	3.3
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash[c]	1.3	2.3
Psychiatric Disorders		
Insomnia	0.8	2.0

[a] Combination of abdominal pain and abdominal pain upper
[b] Combination of influenza-like illness and acute phase reaction
[c] Combination of rash pruritic, rash macular, rash papular, rash generalized, rash erythematous, dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis medicamentosa, erythema and exanthema

Gastrointestinal Adverse Events
The incidence of adverse events in the BONIVA 2.5 mg daily and BONIVA 150 mg monthly groups were: dyspepsia (7% vs. 6%), diarrhea (4% vs. 5%), and abdominal pain (5% vs. 8%).

Musculoskeletal Adverse Events
The incidence of adverse events in the BONIVA 2.5 mg daily and BONIVA 150 mg monthly groups were: back pain (4% vs. 5%), arthralgia (4% vs. 6%) and myalgia (1% vs. 2%).

Acute Phase Reactions
Symptoms consistent with acute phase reactions have been reported with bisphosphonate use. Over the two years of the study, the overall incidence of acute phase reaction symptoms was 3% in the BONIVA 2.5 mg daily group and 9% in the BONIVA 150 mg monthly group. These incidence rates are based on the reporting of any of 33 acute-phase reaction like symptoms within 3 days of the monthly dosing and lasting 7 days or less. Influenza like illness was reported in no patients in the BONIVA 2.5 mg daily group and 2% in the BONIVA 150 mg monthly group.

Ocular Adverse Events
Two patients who received BONIVA 150 mg once-monthly experienced ocular inflammation, one was a case of uveitis and the other scleritis.

One hundred sixty (160) postmenopausal women without osteoporosis participated in a 1-year, double-blind, placebo-controlled study of BONIVA 150 mg once-monthly for prevention of bone loss. Seventy-seven subjects received BONIVA and 83 subjects received placebo. The overall pattern of adverse events was similar to that previously observed.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of BONIVA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hypersensitivity

Allergic reactions including anaphylactic reaction/shock with fatalities, angioedema, bronchospasm, asthma exacerbations, rash, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, and dermatitis bullous have been reported (*see CONTRAINDICATIONS [4]*).

Hypocalcemia

Hypocalcemia has been reported in patients treated with BONIVA (*see WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.2]).*

Musculoskeletal Pain

Bone, joint, or muscle pain (musculoskeletal pain), described as severe or incapacitating, has been reported (*see WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.3]*).

Jaw Osteonecrosis

Osteonecrosis of the jaw has been reported in patients treated with BONIVA (*see WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.4]*).

Atypical Femoral Shaft Fracture
Atypical, low-energy, or low-trauma fractures of the femoral shaft (*see WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.5]*).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Calcium Supplements/Antacids

Products containing calcium and other multivalent cations (such as aluminum, magnesium, iron) are likely to interfere with absorption of BONIVA. Therefore, instruct patients to take BONIVA at least 60 minutes before any oral medications, including medications containing multivalent cations (such as antacids, supplements or vitamins). Also, patients should wait at least 60 minutes after dosing before taking any other oral medications *(see Dosage and Administration [2.3]).*

7.2 Aspirin/Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

Because aspirin, NSAIDs, and bisphosphonates are all associated with gastrointestinal irritation, caution should be exercised in the concomitant use of aspirin or NSAIDs with BONIVA.

7.3 H2 Blockers

In healthy volunteers, co-administration with ranitidine resulted in a 20% increased bioavailability of ibandronate, which was not considered to be clinically relevant *(see CLINICAL PHARMACOLOGY [12.3]).*

7.4 Drug/Laboratory Test Interactions

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy: Category C

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

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 (e.g., 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.

In female rats given ibandronate orally at doses greater than or equal to 3 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg or greater than or equal to 1 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg beginning 14 days before mating and continuing through lactation, maternal deaths were observed at the time of delivery in all dose groups. Perinatal pup loss in dams given 45 times human exposure at the recommended daily dose and 13 times the recommended once-monthly dose was likely related to maternal dystocia. Calcium supplementation did not completely prevent dystocia and periparturient mortality in any of the treated groups at greater than or equal to 16 times the recommended daily dose and greater than or equal to 4.6 times the recommended once-monthly dose. A low incidence of postimplantation loss was observed in rats treated from 14 days before mating throughout lactation or during gestation, only at doses causing maternal dystocia and periparturient mortality. In pregnant rats dosed orally from gestation day 17 through lactation day 21 (following closure of the hard palate through weaning), maternal toxicity, including dystocia and mortality, fetal perinatal and postnatal mortality, were observed at doses equivalent to human exposure at the recommended daily and greater than or equal to 4 times the recommended once-monthly dose. Periparturient mortality has also been observed with other bisphosphonates and appears to be a class effect related to inhibition of skeletal calcium mobilization resulting in hypocalcemia and dystocia *(see NONCLINICAL TOXICOLOGY [13.2]).*

Exposure of pregnant rats during the period of organogenesis resulted in an increased fetal incidence of RPU (renal pelvis ureter) syndrome at oral doses 30 times the human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 9 times the recommended once-monthly oral dose of 150 mg. Impaired pup neuromuscular development (cliff avoidance test) was observed at 45 times human exposure at the daily dose and 13 times the once-monthly dose *(see NONCLINICAL TOXICOLOGY [13.2]).*

In pregnant rabbits treated orally with ibandronate during gestation at doses greater than or equal to 8 times the recommended human daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 4 times the recommended human once-monthly oral dose of 150 mg, dose-related maternal mortality was observed in all treatment groups. The deaths occurred prior to parturition and were associated with lung edema and hemorrhage. No significant fetal anomalies were observed *(see NONCLINICAL TOXICOLOGY [13.2]).*

8.3 Nursing Mothers

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 is administered to a nursing woman. In lactating rats treated with intravenous doses, ibandronate was present in breast milk from 2 to 24 hours after dose administration. Concentrations in milk averaged 1.5 times plasma concentrations.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the patients receiving BONIVA 2.5 mg daily in postmenopausal osteoporosis studies, 52% were over 65 years of age, and 10% were over 75 years of age. Of the patients receiving BONIVA 150 mg once-monthly in the postmenopausal osteoporosis 1-year study, 52% were over 65 years of age, and 9% were over 75 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.

8.6 Renal Impairment

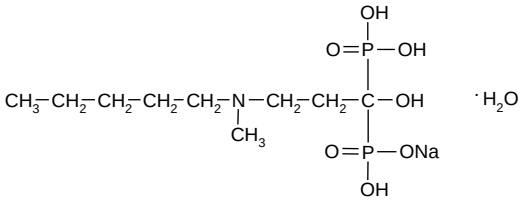
BONIVA is not recommended for use in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min).

10 OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage of BONIVA. However, based on knowledge of this class of compounds, oral overdosage may result in hypocalcemia, hypophosphatemia, and upper gastrointestinal adverse events, such as upset stomach, dyspepsia, esophagitis, gastritis, or ulcer. Milk or antacids should be given to bind BONIVA. Due to the risk of esophageal irritation, vomiting should not be induced, and the patient should remain fully upright. Dialysis would not be beneficial.

11 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 $C_9H_{22}NO_7P_2Na \cdot H_2O$ 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 is available as a white, oblong, 150 mg film-coated tablet for once-monthly oral administration. One 150 mg film-coated tablet contains 168.75 mg ibandronate monosodium monohydrate, equivalent to 150 mg free acid. BONIVA also contains the following inactive ingredients: lactose monohydrate, povidone, microcrystalline cellulose, crospovidone, purified stearic acid, colloidal silicon dioxide, and purified water. The tablet film coating contains hypromellose, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol 6000, and purified water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 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.

12.2 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.

BONIVA produced biochemical changes indicative of dose-dependent inhibition of bone resorption, including decreases of biochemical markers of bone collagen degradation (such as deoxypyridinoline, and cross-linked C-telopeptide of Type I collagen) in the daily dose range of 0.25 mg to 5 mg and once-monthly doses from 100 mg to 150 mg in postmenopausal women.

Treatment with 2.5 mg daily BONIVA resulted in decreases in biochemical markers of bone turnover, including urinary C-terminal telopeptide of Type I collagen (uCTX) and serum osteocalcin, to levels similar to those in premenopausal women. Changes in markers of bone formation were observed later than changes in resorption markers, as expected, due to the coupled nature of bone resorption and formation. Treatment with 2.5 mg daily BONIVA decreased levels of uCTX within 1 month of starting treatment and decreased levels of osteocalcin within 3 months. Bone turnover markers reached a nadir of approximately 64% below baseline values by 6 months of treatment and remained stable with continued treatment for up to 3 years. Following treatment discontinuation, there is a return to pretreatment baseline rates of elevated bone resorption associated with postmenopausal osteoporosis.

In a 1-year, study comparing once-monthly vs. once-daily oral dosing regimens, the median decrease from baseline in serum CTX values was -76% for patients treated with the 150 mg once-monthly regimen and -67% for patients treated with the 2.5 mg daily regimen. In a 1-year, prevention study comparing BONIVA 150 mg once-monthly to placebo, the median placebo-subtracted decrease in sCTX was -49.8%.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The absorption of oral ibandronate occurs in the upper gastrointestinal tract. Plasma concentrations increase in a dose-linear manner up to 50 mg oral intake and increases nonlinearly above this dose.

Following oral dosing, the time to maximum observed plasma ibandronate concentrations ranged from 0.5 to 2 hours (median 1 hour) in fasted healthy postmenopausal women. The mean oral bioavailability of 2.5 mg ibandronate was about 0.6% compared to intravenous dosing. The extent of absorption is impaired by food or beverages (other than plain water). The oral bioavailability of ibandronate is reduced by about 90% when BONIVA is administered concomitantly with a standard breakfast in comparison with bioavailability observed in fasted subjects. There is no meaningful reduction in bioavailability when ibandronate is taken at least 60 minutes before a meal. However, both bioavailability and the effect on bone mineral density (BMD) are reduced when food or beverages are taken less than 60 minutes following an ibandronate dose.

Distribution

After absorption, 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 via the bone is estimated to be 40% to 50% of the circulating dose. In vitro protein binding in human serum was 99.5% to 90.9% over an ibandronate concentration range of 2 to 10 ng/mL in one study and approximately 85.7% over a concentration range of 0.5 to 10 ng/mL in another study.

Metabolism

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. There is no evidence that ibandronate is metabolized in humans.

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 absorbed dose). Unabsorbed ibandronate is eliminated unchanged in the feces.

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 the 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 the 150 mg ibandronate tablet upon oral administration to healthy postmenopausal women ranges from 37 to 157 hours.

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 females) 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.

Specific Populations

Pediatrics

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

Geriatric

Because 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.

Gender

The bioavailability and pharmacokinetics of ibandronate are similar in both men and women.

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 (CLcr).

Following a single dose of 0.5 mg ibandronate by intravenous administration, patients with CLcr 40 to 70 mL/min had 55% higher exposure (AUC_∞) than the exposure observed in subjects with CLcr greater than 90 mL/min. Patients with CLcr less than 30 mL/min had more than a two-fold increase in exposure compared to the exposure for healthy subjects *(see DOSAGE AND ADMINISTRATION [2.4]).*

Hepatic Impairment

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

Drug Interaction Studies

Products containing calcium and other multivalent cations (such as aluminum, magnesium, iron), including milk, food, and antacids are likely to interfere with absorption of ibandronate, which is consistent with findings in animal studies.

H2 Blockers

A pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers demonstrated that 75 mg ranitidine (25 mg injected intravenously 90 and 15 minutes before and 30 minutes after ibandronate administration) increased the oral bioavailability of 10 mg ibandronate by about 20%. This degree of increase is not considered to be clinically relevant.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 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 male and female Wistar rats (systemic exposures up to 12 and 7 times, respectively, human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg, and cumulative exposures up to 3.5 and 2 times, respectively, human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on 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 male and female NMRI mice (exposures up to 475 and 70 times, respectively, human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and cumulative exposures up to 135 and 20 times, respectively, human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on 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 (cumulative monthly exposures in males and females up to 70 and 115 times, respectively, human exposure at the recommended dose of 150 mg, based on AUC comparison). A dose-related increased incidence of adrenal subcapsular adenoma/carcinoma was observed in female mice, which was statistically significant at 80 mg/kg/day (220 to 400 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and 115 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on 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 were observed at an oral dose of 16 mg/kg/day (45 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and 13 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on AUC comparison).

13.2 Animal Reproductive and Developmental Toxicology

In female rats given oral doses of 1, 4, or 16 mg/kg/day beginning 14 days before mating and continuing through lactation, maternal deaths were observed at the time of delivery in all dose groups (greater than or equal to 3 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg or greater than or equal to 1 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on AUC comparison). Perinatal pup loss in dams given 16 mg/kg/day (45 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and 13 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on AUC

comparison) was likely related to maternal dystocia. In pregnant rats given oral doses of 6, 20, or 60 mg/kg/day during gestation, calcium supplementation (32 mg/kg/day by subcutaneous injection from gestation day 18 to parturition) did not completely prevent dystocia and periparturient mortality in any of the treated groups (greater than or equal to 16 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 4.6 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on AUC comparison). A low incidence of postimplantation loss was observed in rats treated from 14 days before mating throughout lactation or during gestation, only at doses causing maternal dystocia and periparturient mortality. In pregnant rats dosed orally with 1, 5, or 20 mg/kg/day from gestation day 17 through lactation day 21 (following closure of the hard palate through weaning), maternal toxicity, including dystocia and mortality, fetal perinatal and postnatal mortality, were observed at doses greater than or equal to 5 mg/kg/day (equivalent to human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 4 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on 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 oral doses greater than or equal to 10 mg/kg/day (greater than or equal to 30 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 9 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on AUC comparison). Impaired pup neuromuscular development (cliff avoidance test) was observed at 16 mg/kg/day when dams were dosed from 14 days before mating through lactation (45 times human exposure at the recommended daily oral dose of 2.5 mg and 13 times human exposure at the recommended once-monthly oral dose of 150 mg, based on AUC comparison).

In pregnant rabbits given oral doses of 1, 4, or 20 mg/kg/day during gestation, dose-related maternal mortality was observed in all treatment groups (greater than or equal to 8 times the recommended human daily oral dose of 2.5 mg and greater than or equal to 4 times the recommended human once-monthly oral dose of 150 mg, based on body surface area comparison, mg/m^2). The deaths occurred prior to parturition and were associated with lung edema and hemorrhage. No significant fetal anomalies were observed.

13.3 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 administered at therapeutic doses is unlikely to induce osteomalacia.

Long-term daily or once-monthly intermittent administration of ibandronate to ovariectomized rats or monkeys was associated with suppression of bone turnover and increases in bone mass. In both rats and monkeys, vertebral BMD, trabecular density, and biomechanical strength were increased dose-dependently at doses up to 15 times the recommended human daily oral dose of 2.5 mg, or cumulative monthly doses up to 8 times (rat) or 6 times (monkey) the recommended human once-monthly oral dose of 150 mg, based on body surface area (mg/m^2) or AUC comparison. In monkeys, 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.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

Daily Dosing

The effectiveness and safety of BONIVA 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 BMD 2 to 5 SD below the premenopausal mean (T-score) in at least one vertebra [L1-L4], and who had 1 to 4 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 2 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 international units vitamin D and 500 mg calcium supplementation per day.

Effect on Fracture Incidence

BONIVA 2.5 mg daily significantly reduced the incidence of new vertebral (primary efficacy measure) and of new and worsening vertebral fractures. 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 ($p<0.001$) *(see Table 3)*.

Table 3 Effect of BONIVA 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

BONIVA 2.5 mg daily did not reduce the incidence of nonvertebral fractures (secondary efficacy measure). There was a similar number of nonvertebral osteoporotic fractures at 3 years reported in women treated with BONIVA 2.5 mg daily [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 nonvertebral sites: pelvis, femur, wrist, forearm, rib, and hip.

Bone Mineral Density (BMD)

BONIVA 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 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 2.5 mg daily BONIVA compared with 1.4% in the placebo group. *Table 4* displays the significant increases in BMD seen at the lumbar spine, total hip, femoral neck, and trochanter compared to placebo.

Table 4 Mean Percent Change in BMD from Baseline to Endpoint in Patients Treated Daily with BONIVA 2.5 mg or Placebo in the 3-Year Osteoporosis Treatment Study*

	Placebo	**BONIVA 2.5 mg Daily**
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.

Bone Histology

The effects of BONIVA 2.5 mg daily 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.

Once-Monthly Dosing

The effectiveness and safety of BONIVA once-monthly were demonstrated in a randomized, double-blind, multinational, noninferiority trial in 1602 women aged 54 to 81 years, who were on average 18 years postmenopause, and had L2-L4 lumbar spine BMD T-score below -2.5 SD at baseline. The main outcome measure was the comparison of the percentage change from baseline in lumbar spine BMD after 1 year of treatment with once-monthly ibandronate (100 mg, 150 mg) to daily ibandronate (2.5 mg). All patients received 400 international units vitamin D and 500 mg calcium supplementation per day.

BONIVA 150 mg once-monthly (n=327) was shown to be noninferior to BONIVA 2.5 mg daily (n=318) in lumbar spine BMD in a 1-year, double-blind, multicenter study of women with postmenopausal osteoporosis. In the primary efficacy analysis (per-protocol population), the mean increases from baseline in lumbar spine BMD at 1 year were 3.86% (95% CI: 3.40%, 4.32%) in the 2.5 mg daily group and 4.85% (95% CI: 4.41%, 5.29%) in the 150 mg once-monthly group; the mean difference between 2.5 mg daily and 150 mg once-monthly was 0.99% (95% CI: 0.38%, 1.60%), which was statistically significant (p=0.002). The results of the intent-to-treat analysis were consistent with the primary efficacy analysis. The 150 mg once-monthly group also had consistently higher BMD increases at the other skeletal sites compared to the 2.5 mg daily group.

14.2 Prevention of Postmenopausal Osteoporosis

Daily Dosing

The safety and effectiveness of BONIVA 2.5 mg daily for the prevention of postmenopausal osteoporosis were demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled 2-year study (Prevention Study) of 653 postmenopausal women without osteoporosis at baseline. Women were aged 41 to 82 years, were on average 8.5 years postmenopause, and had lumbar spine BMD T-scores greater than -2.5. Women were stratified according to time since menopause (1 to 3 years, greater than 3 years) and baseline lumbar spine BMD (T-score: greater than -1, -1 to -2.5). The study compared daily BONIVA at three dose levels (0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg) with placebo. All women received 500 mg of supplemental calcium per day.

The primary efficacy measure was the change in BMD of lumbar spine after 2 years of treatment. BONIVA 2.5 mg daily resulted in a mean increase in lumbar spine BMD of 3.1% compared with placebo following 2 years of treatment. Increases in BMD were seen at 6 months and at all later time points. Irrespective of the time since menopause or the degree of pre-existing bone loss, treatment with BONIVA resulted in a higher BMD response at the lumbar spine compared with placebo across all four baseline strata [time since menopause (1 to 3 years, greater than 3 years) and baseline lumbar spine BMD (T-score: greater than -1, -1 to -2.5)].

Compared with placebo, treatment with BONIVA 2.5 mg daily increased BMD of the total hip by 1.8%, the femoral neck by 2.0%, and the trochanter by 2.1%.

Once-Monthly Dosing

The safety and effectiveness of BONIVA 150 mg once-monthly for the prevention of postmenopausal osteoporosis were demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled 1-year study (Monthly Prevention Study) of 160 postmenopausal women with low bone mass at baseline (T-score of -1 to -2.5). Women, aged 46 to 60 years, were on average 5.4 years postmenopause. All women received 400 international units of vitamin D and 500 mg calcium supplementation daily.

The primary efficacy measure was the relative change in BMD at the lumbar spine after 1 year of treatment. BONIVA 150 mg once-monthly resulted in a mean increase in lumbar spine BMD of 4.12% (95% confidence interval 2.96 – 5.28) compared with placebo following 1 year of treatment ($p<0.0001$), based on a 3.73% and -0.39% mean change in BMD from baseline in the 150 mg once-monthly BONIVA and placebo treatment groups, respectively. BMD at other skeletal sites was also increased relative to baseline values.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BONIVA 150 mg tablets: supplied as white, oblong, film-coated tablets, engraved with "BNVA" on one side and "150" on the other side. Three-month supply packaged in a box with 1 blister pack containing 3 tablets (NDC 0004-0186-83).

16.2 Storage and Handling

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

“See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)”

17.1 Information for Patients

Instruct patients 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. The Medication Guide also includes the dosing instructions in order to maximize absorption and clinical benefit.

- BONIVA should be taken at least 60 minutes before the first food or drink (other than water) of the day and before taking any oral medication or supplementation including calcium, antacids or vitamins *(see DRUG INTERACTIONS [7.1])*.
- To facilitate delivery to the stomach, and thus reduce the potential for esophageal irritation, BONIVA tablets should be swallowed whole with a full glass of plain water (6 to 8 oz) while the patient is standing or sitting in an upright position. Patients should not lie down for 60 minutes after taking BONIVA.
- Patients should not eat, drink anything except for water, or take other medications for 60 minutes after taking BONIVA.
- Plain water is the only drink that should be taken with BONIVA. Note that some mineral waters may have a higher concentration of calcium and therefore should not be used.
- Patients should not chew or suck the tablet because of a potential for oropharyngeal ulceration.
- The BONIVA 150 mg tablet should be taken on the same date each month (i.e., the patient's BONIVA day).
- The patient must not take two 150 mg tablets within the same week.
- If the once-monthly dose is missed, and the patient's next scheduled BONIVA day is more than 7 days away, the patient should be instructed to take one BONIVA 150 mg tablet in the morning following the date that it is remembered *(see DOSAGE AND ADMINISTRATION [2.3])*. The patient should then return to taking one BONIVA 150 mg tablet every month in the morning of their chosen day, according to their original schedule.
- If the once-monthly dose is missed, and the patient's next scheduled BONIVA day is only 1 to 7 days away, the patient must wait until the subsequent month's scheduled BONIVA day to take their tablet. The patient should then return to taking one BONIVA 150 mg tablet every month in the morning of their chosen day, according to their original schedule.

Patients should receive supplemental calcium and vitamin D if dietary intake is inadequate. Intake of supplemental calcium and vitamin D should be delayed for at least 60 minutes following oral administration of BONIVA in order to maximize absorption of BONIVA.

Physicians should be alert to signs or symptoms signaling a possible esophageal reaction during therapy, and patients should be instructed to discontinue BONIVA and seek medical attention if they develop symptoms of esophageal irritation such as new or worsening dysphagia, pain on swallowing, retrosternal pain, or heartburn.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bonviva 150 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 150 mg ibandronic acid (as sodium monohydrate).

Excipients with known effect:
Contains 154.6 mg anhydrous lactose (equivalent to 162.75 mg lactose monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet
White to off white film-coated tablets, of oblong shape marked “BNVA” on one side, and “150” on the other side.

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 is one 150 mg film-coated tablet once a month. The tablet should preferably be taken on the same date each month.

Bonviva should be taken after an overnight fast (at least 6 hours) and 1 hour before the first food or drink (other than water) of the day (see section 4.5) or any other oral medicinal products or supplementation (including calcium).

In case a dose is missed, patients should be instructed to take one Bonviva 150 mg tablet the morning after the tablet is remembered, unless the time to the next scheduled dose is within 7 days.
Patients should then return to taking their dose once a month on their originally scheduled date.
If the next scheduled dose is within 7 days, patients should wait until their next dose and then continue taking one tablet once a month as originally scheduled.
Patients should not take two tablets within the same week.

Patients should receive supplemental calcium and / or vitamin D if dietary intake is inadequate (see section 4.4 and section 4.5).

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 is not recommended for patients with a creatinine clearance below 30 ml/min due to limited clinical experience (see section 4.4 and section 5.2).
No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment where creatinine clearance 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 section 5.2).

Method of administration
For oral use.

- Tablets should be swallowed whole with a glass of water (180 to 240 ml) while the patient is sitting or standing in an upright position. Water with a high concentration of calcium should not be used. If there is a concern regarding potentially high levels of calcium in the tap water (hard water), it is advised to use bottled water with a low mineral content.
- Patients should not lie down for 1 hour after taking Bonviva.
- Water is the only drink that should be taken with Bonviva.
- Patients should not chew or suck the tablet, because of a potential for oropharyngeal ulceration

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to ibandronic acid or to any of the excipients listed in section 6.1
- Hypocalcaemia
- Abnormalities of the oesophagus which delay oesophageal emptying such as stricture or achalasia
- Inability to stand or sit upright for at least 60 minutes

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypocalcaemia
Existing hypocalcaemia must be corrected before starting Bonviva therapy. Other disturbances of bone and mineral metabolism should also be effectively treated. Adequate intake of calcium and vitamin D is important in all patients.

Gastrointestinal irritation
Orally administered bisphosphonates may cause local irritation of the upper gastrointestinal mucosa. Because of these possible irritant effects and a potential for worsening of the underlying disease, caution should be used when Bonviva is given to patients with active upper gastrointestinal problems (e.g. known Barrett's oesophagus, dysphagia, other oesophageal diseases, gastritis, duodenitis or ulcers).
Adverse reactions such as oesophagitis, oesophageal ulcers and oesophageal erosions, in some cases severe and requiring hospitalisation, rarely with bleeding or followed by oesophageal stricture or perforation, have been reported in patients receiving treatment with oral bisphosphonates. The risk of severe oesophageal adverse experiences appears to be greater in patients who do not comply with the dosing instruction and/or who continue to take oral bisphosphonates after developing symptoms suggestive of oesophageal irritation. Patients should pay particular attention to and be able to comply with the dosing instructions (see section 4.2).

Physicians should be alert to any signs or symptoms signaling a possible oesophageal reaction and patients should be instructed to discontinue Bonviva and seek medical attention if they develop dysphagia, odynophagia, retrosternal pain or new or worsening heartburn.
While no increased risk was observed in controlled clinical trials there have been post-marketing reports of gastric and duodenal ulcers with oral bisphosphonate use, some severe and with complications.

Since Nonsteroidal Anti-Inflammatory medicinal products and bisphosphonates are both associated with gastrointestinal irritation, caution should be taken during concomitant administration.

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.

Renal impairment
Due to limited clinical experience, Bonviva is not recommended for patients with a creatinine clearance below 30 ml/min (see section 5.2).

Galactose intolerance
This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product-Food Interaction
Oral bioavailability of ibandronic acid is generally reduced in the presence of food. In particular, products containing calcium, including milk, and other multivalent cations (such as aluminium, magnesium, iron), are likely to interfere with absorption of Bonviva, which is consistent with findings

in animal studies. Therefore, patients should fast overnight (at least 6 hours) before taking Bonviva and continue fasting for 1 hour following intake of Bonviva (see section 4.2).

Interactions with other medicinal products
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.

Calcium supplements, antacids and some oral medicinal products containing multivalent cations
Calcium supplements, antacids and some oral medicinal products containing multivalent cations (such as aluminium, magnesium, iron) are likely to interfere with the absorption of Bonviva. Therefore, patients should not take other oral medicinal products for at least 6 hours before taking Bonviva and for 1 hour following intake of Bonviva.

Acetylsalicylic acid and NSAIDs
Since Acetylsalicylic acid, Nonsteroidal Anti-Inflammatory medicinal products (NSAIDs) and bisphosphonates are associated with gastrointestinal irritation, caution should be taken during concomitant administration (see section 4.4).

H2 blockers or proton pump inhibitors
Of over 1500 patients enrolled in study BM 16549 comparing monthly with daily dosing regimens of ibandronic acid, 14 % and 18 % of patients used histamine (H2) blockers or proton pump inhibitors after one and two years, respectively. Among these patients, the incidence of upper gastrointestinal events in the patients treated with Bonviva 150 mg once monthly was similar to that in patients treated with ibandronic acid 2.5 mg daily.

In healthy male volunteers and postmenopausal women, intravenous administration of ranitidine caused an increase in ibandronic acid bioavailability of about 20 %, probably as a result of reduced gastric acidity. However, since this increase is within the normal variability of the bioavailability of ibandronic acid, no dose adjustment is considered necessary when Bonviva is administered with H2-antagonists or other active substances which increase gastric pH.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
Bonviva is only for use in postmenopausal women and must not be taken by women of childbearing potential.
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 breast-feeding.

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 most serious reported adverse reactions are anaphylactic reaction/shock, atypical fractures of the femur, osteonecrosis of the jaw, gastrointestinal irritation, ocular inflammation, (see paragraph "Description of selected adverse reactions" and section 4.4).
The most frequently reported adverse reactions are 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 (see paragraph "Influenza like illness").

Tabulated list of adverse reactions
In table 1 a complete list of known 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 (MF4411).

In a two-year study in postmenopausal women with osteoporosis (BM 16549) the overall safety of Bonviva 150 mg once monthly and ibandronic acid 2.5 mg daily was similar. The overall proportion of patients who experienced an adverse reaction, was 22.7 % and 25.0 % for Bonviva 150 mg once monthly after one and two years, respectively. Most cases did not lead to cessation of therapy.

Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class and frequency category. Frequency categories are defined using the following convention: very common (≥1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 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.

Table 1: Adverse reactions occurring in postmenopausal women receiving Bonviva 150 mg once monthly or ibandronic acid 2.5 mg daily in the phase III studies BM16549 and MF4411 and in post-marketing experience.

System Organ Class	**Common**	**Uncommon**	**Rare**	**Very rare**
Immune system disorders		Asthma exacerbation	Hypersensitivity reaction	Anaphylactic reaction/shock*†
Nervous system disorders	Headache	Dizziness		
Eye disorders			Ocular inflammation*†	
Gastrointestinal disorders*	Oesophagitis, Gastritis, Gastro oesophageal reflux disease, Dyspepsia, Diarrhoea, Abdominal pain, Nausea	Oesophagitis including oesophageal ulcerations or strictures and dysphagia, Vomiting, Flatulence	Duodenitis	
Skin and subcutaneous tissues disorders	Rash		Angioedema, Face oedema, Urticaria	Stevens-Johnson Syndrome†, Erythema Multiforme†, Dermatitis Bullous†
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, Myalgia, Musculoskeletal pain, Muscle cramp, Musculoskeletal stiffness	Back pain	Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures†	Osteonecrosis of jaw*†
General disorders and administration site conditions	Influenza like illness*	Fatigue		

*See further information below
†Identified in post-marketing experience.

Description of selected adverse reactions

Gastrointestinal adverse reactions
Patients with a previous history of gastrointestinal disease including patients with peptic ulcer without recent bleeding or hospitalisation, and patients with dyspepsia or reflux controlled by medication were included in the once monthly treatment study. For these patients, there was no difference in the incidence of upper gastrointestinal adverse events with the 150 mg once monthly regimen compared to the 2.5 mg daily regimen.

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, or bone pain.

Osteonecrosis of 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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No specific information is available on the treatment of overdose with Bonviva.
However, based on a knowledge of this class of compounds, oral overdose may result in upper gastrointestinal adverse reactions (such as upset stomach, dyspepsia, oesophagitis, gastritis, or ulcer) or hypocalcaemia. Milk or antacids should be given to bind Bonviva, and any adverse reactions treated symptomatically. Owing to the risk of oesophageal irritation, vomiting should not be induced and the patient should remain fully upright.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Medicinal products for treatment of bone diseases, bisphosphonates, ATC code: M05-BA06

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 experimentally induced bone destruction caused 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 mineralization 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)).

In a Phase 1 bioequivalence study conducted in 72 postmenopausal women receiving 150 mg orally every 28 days for a total of four doses, inhibition in serum CTX following the first dose was seen as early as 24 hours post-dose (median inhibition 28 %), with median maximal inhibition (69 %) seen 6 days later. Following the third and fourth dose, the median maximum inhibition 6 days post dose was 74 % with reduction to a median inhibition of 56 % seen 28 days following the fourth dose. With no further dosing, there is a loss of suppression of biochemical markers of bone resorption.

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 150 mg once monthly

Bone mineral density (BMD)
Bonviva 150 mg once monthly was shown to be at least as effective as ibandronic acid 2.5 mg daily at increasing BMD in a two year, double-blind, multicentre study (BM 16549) of postmenopausal women 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).

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 16549.

	One year data in study BM 16549		Two year data in study BM 16549	
Mean relative changes from baseline % [95% CI]	ibandronic acid 2.5 mg daily (N=318)	Bonviva 150 mg once monthly (N=320)	ibandronic acid 2.5 mg daily (N=294)	Bonviva 150 mg once monthly (N=291)
Lumbar spine L2-L4 BMD	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Total hip BMD	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
Femoral neck BMD	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
Trochanter BMD	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Furthermore, Bonviva 150 mg once monthly was proven superior to ibandronic acid 2.5 mg daily for increases in lumbar spine BMD in a prospectively planned analysis at one year, $p=0.002$, and at two years, $p<0.001$.

At one year (primary analysis), 91.3 % ($p=0.005$) of patients receiving Bonviva 150 mg once monthly had a lumbar spine BMD increase above or equal to baseline (BMD responders), compared with 84.0 % of patients receiving ibandronic acid 2.5 mg daily. At two years, 93.5 % ($p=0.004$) and 86.4 % of patients receiving Bonviva 150 mg once monthly or ibandronic acid 2.5 mg daily, respectively, were responders.

For total hip BMD, 90.0 % ($p<0.001$) of patients receiving Bonviva 150 mg once monthly and 76.7 % of patients receiving ibandronic acid 2.5 mg daily had total hip BMD increases above or equal to baseline at one year. At two years 93.4 % ($p<0.001$) of patients receiving Bonviva 150 mg once monthly and 78.4 %, of patients receiving ibandronic acid 2.5 mg daily had total hip BMD increases above or equal to baseline.

When a more stringent criterion is considered, which combines both lumbar spine and total hip BMD, 83.9 % ($p<0.001$) and 65.7 % of patients receiving Bonviva 150 mg once monthly or ibandronic acid 2.5 mg daily, respectively, were responders at one year. At two years, 87.1 % ($p<0.001$) and 70.5 %,of patients met this criterion in the 150 mg monthly and 2.5 mg daily arms respectively.

Biochemical markers of bone turn-over

Clinically meaningful reductions in serum CTX levels were observed at all time points measured, i.e. months 3, 6, 12 and 24. After one year (primary analysis) the median relative change from baseline was -76 % for Bonviva 150 mg once monthly and -67 % for ibandronic acid 2.5 mg daily. At two years the median relative change was -68 % and -62 %, in the 150 mg monthly and 2.5 mg daily arms respectively.

At one year, 83.5 % ($p= 0.006$) of patients receiving Bonviva 150 mg once monthly and 73.9 % of patients receiving ibandronic acid 2.5 mg daily were identified as responders (defined as a decrease ≥50 % from baseline). At two years 78.7 % ($p=0.002$) and 65.6 % of patients were identified as responders in the 150 mg monthly and 2.5 mg daily arms respectively.

Based on the results of study BM 16549, Bonviva 150 mg once monthly is expected to be at least as effective in preventing fractures as ibandronic acid 2.5 mg daily.

Ibandronic acid 2.5 mg daily

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 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 % ($p=0.011$). 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. 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 treatment with 2.5 mg 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.
A clinically meaningful reduction of 50 % of biochemical markers of bone resorption was observed as early as one month after start of treatment with ibandronic acid 2.5 mg.

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 showed bone of normal quality and no indication of a mineralization defect.

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.

Absorption
The absorption of ibandronic acid in the upper gastrointestinal tract is rapid after oral administration and plasma concentrations increase in a dose-proportional manner up to 50 mg oral intake, with greater than dose-proportional increases seen above this dose. Maximum observed plasma concentrations were reached within 0.5 to 2 hours (median 1 hour) in the fasted state and absolute bioavailability was about 0.6 %. The extent of absorption is impaired when taken together with food or beverages (other than water). Bioavailability is reduced by about 90 % when ibandronic acid is administered with a standard breakfast in comparison with bioavailability seen in fasted subjects. There is no meaningful reduction in bioavailability provided ibandronic acid is taken 60 minutes before the first food of the day. Both bioavailability and BMD gains are reduced when food or beverage is taken less than 60 minutes after ibandronic acid is ingested.

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 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
The absorbed fraction of 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 unabsorbed fraction of ibandronic acid is eliminated unchanged in the faeces.

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 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. 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
Bioavailability and 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 are few 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.
No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (CLcr equal or greater than 30 ml/min), as shown in study BM 16549 where the majority of patients had mild to moderate renal impairment.
Subjects with severe renal failure (CLcr 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, 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 was not assessed in patients with end-stage renal disease managed by other than hemodialysis. The pharmacokinetics of ibandronic acid in these patients is unknown, and ibandronic acid should not be used under these circumstances.

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 this 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:
There was no evidence for a direct foetal toxic or teratogenic effect of ibandronic acid in orally treated rats and rabbits and there were no adverse effects on the development in F_1 offspring in rats at an extrapolated exposure of at least 35 times above human exposure. 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. Adverse effects of 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

Tablet core
Lactose monohydrate
Povidone
Cellulose, microcrystalline
Crospovidone
Stearic acid
Silica, colloidal anhydrous

Tablet coat
Hypromellose
Titanium dioxide (E 171)
Talc
Macrogol 6,000

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Bonviva 150 mg film-coated tablets are supplied in blisters (PVC/PVDC, sealed with aluminium foil) containing 1 or 3 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. The release of pharmaceuticals in the environment should be minimized.

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/1/03/265/003
EU/1/03/265/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23.02.2004
Date of latest renewal:

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.

[redacted]

ボンビバ錠100mg
（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）

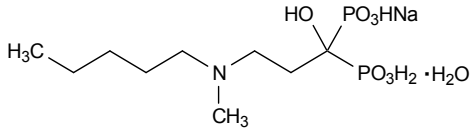
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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

一般的名称	イバンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	ボンビバ錠100mg
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，処方箋医薬品[注1)] 注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	
剤形・含量	1錠中イバンドロン酸　100mg
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100mg を1カ月に1回，起床時に十分量（約180mL）の水とともに経口投与する。 なお，服用後少なくとも60分は横にならず，飲食（水を除く）及び他の薬剤の経口摂取を避けること。 **〈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)本剤は水で服用すること。水以外の飲料（カルシウム，マグネシウム等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む），食物又は他の薬剤と一緒に服用すると，吸収を妨げることがあるので，起床後，最初の飲食前に服用し，かつ，服用後少なくとも60分は水以外の飲食を避ける。 (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)口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるので，本剤をかんだり，口中で溶かしたりしないこと。 2)上体を起こした状態で十分量（約180mL）の水とともに服用し，服用後60分は横にならないこと。 3)就寝時又は起床前に服用しないこと。 (3)本剤は月1回服用する薬剤である。本剤の服用を忘れた場合は翌日に服用し，以後，その服用を基点とし，1カ月間隔で服用すること。
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. 服用時に立位又は坐位を60分以上保てない患者 3. 本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 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（「重要な基本的注意」，「重大な副作用（類薬）」の項参照）。］ 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，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)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。また，排泄が遅延するおそれがある。］ **2. 重要な基本的注意** (1)本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に，咽喉頭，食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。適切に服用しない患者では，食道，口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるので，服用法について患者を十分指導し，理解させること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (2)上部消化管に関する副作用が報告されているので，観察を十分に行い，副作用の徴候又は症状（嚥下困難，嚥下痛又は胸骨下痛の発現，胸やけの発現・悪化等）に注意し，患者に対して，これらの症状があらわれた場合は，本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照） (3)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

一般的名称：イバンドロン酸ナトリウム水和物

はこのような要因を考慮する必要がある。
(4)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。
(5)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ので，血清カルシウム値には注意すること。
(6)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）
(7)ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において，非外傷性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。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象311例中86例（27.7%）で141件の副作用が認められた。主な副作用は，下痢14件（4.5%），背部痛13件（4.2%），頭痛9件（2.9%），関節痛9件（2.9%），倦怠感9件（2.9%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1)上部消化管障害：食道穿孔，食道狭窄，食道潰瘍（以上頻度不明[注2)]），胃潰瘍（0.3%），十二指腸潰瘍（頻度不明[注2)]），食道炎（0.3%），食道びらん（頻度不明[注2)]）等の上部消化管障害があらわれ，まれに出血を伴う場合があるので，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。

2)アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応（頻度不明[注2)]）：このような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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3)顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明[注2)]）：顎骨壊死・顎骨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。

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。

(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)]	2～5%未満	2%未満
消化器	食欲不振	下痢	腹痛，悪心，嘔吐，腹部不快感，胃腸炎，便秘
精神神経系	感覚異常，めまい	頭痛	
肝臓	肝機能異常［AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ALP 上昇等］		
皮膚	多形紅斑，水疱性皮膚炎，発疹，蕁麻疹		

一般的名称	イバンドロン酸ナトリウム水和物

血液・凝固		血中フィブリノゲン増加	
眼	ぶどう膜炎，強膜炎，上強膜炎，結膜炎		
筋・骨格系	関節炎，筋骨格硬直，四肢痛	背部痛，関節痛	骨痛，筋肉痛
その他	喘息増悪，疼痛，ほてり，高血圧，尿検査異常（尿中血陽性等），浮腫（末梢，顔面等），上気道感染（鼻咽頭炎等），貧血	倦怠感，インフルエンザ様症状[注3)]	C-反応性蛋白増加，発熱，胸痛，熱感

注2）国内外の自発報告にて報告された副作用又は海外の臨床試験若しくは注射剤の臨床試験のみで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。

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。妊娠が認められた場合には，本剤の投与を中止すること。［他のビスホスホネート系薬剤と同様，生殖試験（ラット）において，低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。］

(2)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。］

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

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

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，更には穿孔を起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。］

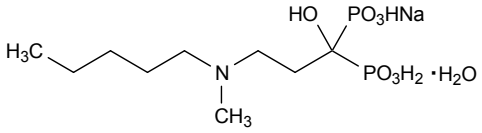
9.その他の注意

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

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	イバンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	ボンビバ静注1 mg シリンジ
会社名	中外製薬株式会社
承認年月日	2013年6月28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	
剤形・含量	1シリンジ中イバンドロン酸　1 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ので，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。（承認時） **(1)重大な副作用**

一般的名称	イバンドロン酸ナトリウム水和物

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・顎骨骨髄炎**（頻度不明[注2)]）：顎骨壊死・顎骨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。

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。

(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

(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。］

(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。］

(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。］

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

(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。

(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。

7. 適用上の注意

投与時

(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。］

(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。

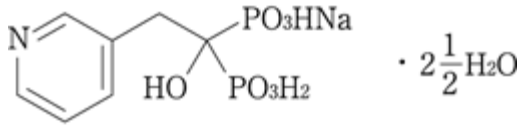
(3)注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し，使用後は廃棄すること。

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）。

一般的名称	イバンドロン酸ナトリウム水和物
	(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0.3mg/kg（月2回）の用量まで骨基質の壊死は認められず，当該用量（無毒性量）における曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は，ヒトにイバンドロン酸として1mg（月1回）を静脈内投与した際の曝露量の約5.6倍に相当した。なお，骨基質の壊死は，骨端線閉鎖した成熟動物には認められなかった。
添付文書 作成年月	2013年8月改訂（第3版）
備考	対照薬

表 1.7-3　同種同効品一覧表 3

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	
剤形・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〉** 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噛まずに，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）

一般的名称	リセドロン酸ナトリウム水和物

(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。

(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。

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）

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。

4. 副作用

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。

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。

(1)重大な副作用

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）

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。

3)顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明）[注)]：顎骨壊死・顎骨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。

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）

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

(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。

	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，瘙痒症，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。

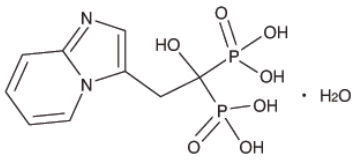
〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. 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）

添付文書作成年月	2014年3月改訂（第4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	
剤形・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〉** 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，本剤を噛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

一般的名称	ミノドロン酸水和物

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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料，食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 **多価陽イオン（カルシウム，鉄，マグネシウム，アルミニウム等）含有製剤** ミネラル入りビタミン剤，制酸剤等	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。

4. 副作用

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）

(1)重大な副作用

1)上部消化管障害

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。

2)顎骨壊死・顎骨骨髄炎

顎骨壊死・顎骨骨髄炎（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。

3)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折

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。

4)肝機能障害，黄疸

AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明※）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し，適切な処置を行うこと。

(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。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
過敏症			発疹，瘙痒，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

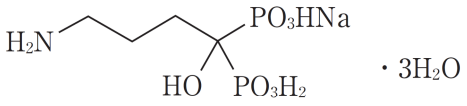
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

9. 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）

添付文書 作成年月	2014年2月改訂（第5版）
備考	－

表 1.7-5　同種同効品一覧表 5

一般的名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	ボナロン錠35mg
会社名	帝人ファーマ株式会社
承認年月日	2006年7月26日
再審査年月日	2012年3月26日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	
剤形・含量	1錠中アレンドロン酸　35mg
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，成人にはアレンドロン酸として35mg を1週間に1回，朝起床時に水約180mL 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〉** (1)本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物（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，吸収を抑制するおそれがある。 (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)起床してすぐにコップ1杯の水（約180mL）とともに服用すること。 2)口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため，本剤を噛んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 3)本剤を服用後，少なくとも30分経ってからその日の最初の食事を摂り，食事を終えるまで横にならないこと。 4)就寝時又は起床前に服用しないこと。
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. 30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 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（「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）** (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)重篤な腎機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］ **2. 重要な基本的注意** (1)本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に，咽喉頭，食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では，食道，口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるので，服用法について患者を十分指導し，理解させること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (2)本剤の投与により，上部消化管に関する副作用が報告されているので，観察を十分に行い，副作用の徴候又は症状（嚥下困難，嚥下痛又は胸骨下痛の発現又は胸やけの発現・悪化等）に注意し，患者に対して，これらの症状があらわれた場合は，本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照） (3)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。 (4)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。 (5)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

一般的名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物

うこと。

(6)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）

(7)ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において，非外傷性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. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム，マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等	本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。	本剤は多価の陽イオン（Ca，Mg 等）とキレート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。

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内における35 mg 製剤（35 mg/週）と5 mg 製剤（5 mg/日）との52週間の二重盲検比較試験

本試験における35 mg 製剤（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。〔承認時〕

特定使用成績調査

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。

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。〔再審査終了時〕

副作用の頻度は35 mg 製剤（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。

(1) 重大な副作用

1)**食道・口腔内障害**：**食道障害**（**食道穿孔**（頻度不明）[注1)]，**食道狭窄**（頻度不明）[注1)]，**食道潰瘍**（頻度不明）[注1)]，**食道炎**（0.3%），**食道びらん**（頻度不明）[注1)] があらわれ，出血を伴う場合がある。），**口腔内潰瘍**（頻度不明）[注1)] があらわれることがある。観察を十分に行い，徴候又は症状（吐血，下血，貧血，嚥下困難，嚥下痛，胸骨下痛，胸やけ，口腔内異和感，口内痛の発現・悪化等）に注意し，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)**胃・十二指腸障害**：**（出血性）胃・十二指腸潰瘍**（0.3%），**出血性胃炎**（0.2%）があらわれることがある。観察を十分に行い，徴候又は症状（吐血，下血，貧血，上腹部痛，心窩部痛，上腹部不快感の発現・悪化等）に注意し，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)**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。

4)**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。

5)**中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-

一般的名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物

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。

6)**顎骨壊死・顎骨骨髄炎**（0.03%）：顎骨壊死・顎骨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。

7)**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。

注1）自発報告，海外で認められている副作用，5 mg 製剤（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。

(2) その他の副作用

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。

種類＼頻度	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・神経系	不眠（症）		
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

注1）自発報告，海外で認められている副作用，5 mg 製剤（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。

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。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(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。］

(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。］

6. 小児等への投与

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。］

一般的名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物
	7. 過量投与 **徴候・症状**：低カルシウム血症，低リン酸血症，並びに上部消化管障害（胃不調，胸やけ，食道炎，胃炎，又は潰瘍等）が発現することがある。 **処置**：アレンドロン酸と結合させるために，ミルクあるいは制酸剤等の投与を考慮する。 食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず，患者を立たせるか，上体を起こして座らせること。 **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に刺入し，更には穿孔を起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	2014年9月改訂（第11版）
備考	－

ボンビバ錠100mg
（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

頁
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 3
1.8.1.3 参考文献 5
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
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】

海外では，既にイバンドロン酸ナトリウム水和物（以降，本薬）の月1回投与の経口投与製剤（以降，本剤）が閉経後骨粗鬆症の治療及び予防薬として承認され，米国及び欧州を含む世界各国で販売されている。

国内では，本薬の静脈内投与製剤（以降，本薬注射剤）の臨床開発が先行し，既に「骨粗鬆症」を効能・効果として，月1回静脈内投与製剤（イバンドロン酸として1 mg を含有する本薬注射剤）が2013年6月に承認され，販売されている（販売名：ボンビバ静注1 mg シリンジ）。

本剤は，既承認薬である本薬注射剤1 mg の新投与経路医薬品として開発が進められた。本剤の第Ⅲ相臨床試験（JA28382）は，既承認の本薬注射剤1 mg を対照薬とし，本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）と同様に原発性骨粗鬆症患者（男性含む）を対象とした。

JA28382の結果，主要評価項目の12カ月目の腰椎（L2-L4）骨密度（以降，BMD）のベースラインからの変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差，共分散分析による推定値）は，本剤100 mg 群では5.168 ± 0.267%，本薬注射剤1 mg 群では5.396 ± 0.263%であった。本剤の対照群に対する変化率（最小二乗平均値）の差（95%信頼区間）は，−0.228%（−0.967～0.510%）であり，その信頼区間下限値は非劣性限界値とした−1.6%を上回っていることより，本剤100 mg 群の本薬注射剤1 mg 群に対する非劣性が示された。大腿骨 BMD 変化率，骨代謝マーカー変化率，非外傷性椎体骨折発生頻度に関しても本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で大きな違いはなく，本剤100 mg は本薬注射剤1 mg と同等の有効性を有すると考えられた。

なお，安全性について，本剤100 mg 群の有害事象，重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，既承認の本薬注射剤1 mg 群と比較して明らかな違いはなかった。本剤100 mg の安全性プロファイルは，既承認の本薬注射剤1 mg と同様であったことから，本剤100 mg の安全性は臨床的に許容できるものと考えられた。

以上より，既承認の本薬注射剤1 mg と同様に，本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」と設定した。

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100 mg を1カ月に1回，起床時に十分量（約180 mL）の水とともに経口投与する。

なお，服用後少なくとも60分は横にならず，飲食（水を除く）及び他の薬剤の経口摂取を避けること。

【用法・用量の設定根拠】

(1) 投与間隔について

本剤は，投与頻度を減らすことで患者負担を軽減し，それにより治療継続率を向上させることを目的として，当初より月1回の投与間隔で開発が進められた。

海外では，既に本剤の月1回投与製剤が承認・販売されており，その治療継続率はアレンド

ロン酸ナトリウム水和物（以降，ALN）又はリセドロン酸ナトリウム水和物の週1回投与より高いことが報告されている[1)]。更に，本剤の月1回投与製剤と ALN の週1回経口投与製剤について患者の好みを調査した結果，本剤の月1回投与製剤が患者に好まれたという報告もある[2),3)]。

また，国内では，投与経路が異なる本薬注射剤が，1カ月に1回の投与法で既に承認されている。

以上より，本剤の投与間隔として1カ月に1回を選択した。

(2) 用量について

1) 第Ⅱ相臨床試験（JP18499）の結果

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）では，プラセボを対照とし，本剤20，50，100及び150 mg を月1回の頻度で投与した際の用量反応性を検討した。JP18499の結果，腰椎（L2-L4）BMD 及び骨代謝マーカーは，50～150 mg 群でプラセボ群と比較して有意な変化が認められ，その変化は，腰椎（L2-L4）BMD では20～100 mg 群，尿中補正 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチドでは50～150 mg 群で用量依存的であった。安全性の観点からは，高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は150 mg 群まで投与群間で差はなかったものの，副作用の発現率は150 mg 群で高かったことから，100 mg までの投与が望ましいと考えられた。

2) 本剤と本薬注射剤の曝露量（AUC）の比較

本剤は，経口投与後に消化管から吸収され循環血中に移行後，静脈内投与の場合と同様に，生体内で変化せずに未変化体として標的臓器である骨に分布するか，又は主な消失経路である腎の糸球体濾過により速やかに尿中排泄されると考えられる。したがって，本剤の有効性を考察する上で，血中薬物動態は重要な指標である。

本剤100 mg を経口投与した際の血中未変化体の曝露量（AUC）は，本薬注射剤1 mg を静脈内投与した際の AUC と類似していたことから[4)]，本剤100 mg は本薬注射剤1 mg と同等の効果を発揮するものと推測された。

3) 第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の結果

上記1）及び2）を踏まえ，本剤の第Ⅲ相臨床試験（JA28382）は，既承認の本薬注射剤1 mg を対照薬に，本剤100 mg の有効性を検証する非劣性試験とした。JA28382の結果，1.8.1.1で述べたとおり，本剤100 mg の有効性は既承認の本薬注射剤1 mg と同等と考えられた。また，安全性に関しても本薬注射剤1 mg と同様であり，臨床的に許容できるものと考えられた。

以上より，本剤の用量は100 mg とした。

(3) 投与時の留意事項について

本剤に対する食事の影響を検討した試験（MF7122）において，食前投与で，投与後絶食時間を1～3時間とした場合，AUC_{inf} 及び C_{max} は投与後絶食時間の長さによらずほぼ同様であった。一方，食前投与と比較して食後投与の AUC_{inf} 及び C_{max} に明らかな低下が認められた。また，投与は約12時間絶食後の朝に行ったことから，本剤は，起床後，最初の飲食前に服用し，かつ，服用後60分は食事を避けることとした。更に，本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので，多価陽イオンを含む飲料（カルシウム，マグネシウム等の含量の特に高いミネラルウォーターや牛乳等）及び他の薬剤を経口摂取すると本剤の吸収が妨げられることがあるため，服用後60分は水以外の飲食を避けることとした。

また，ビスホスホネート系薬剤の経口投与製剤は，食道通過の遅延などによる食道炎や食道潰瘍及び胃潰瘍などの上部消化管障害が報告されており，これらの薬剤の添付文書で投与後一定時間は横にならないことが注意喚起されている。本剤の企業中核データシート（CDS）にお

いても同様の内容が記載されていることから，CDS に準じ，「服用後少なくとも60分は横にならないこと」とした。

上記（1）～（3）より，本剤の用法･用量として「通常，成人にはイバンドロン酸として100 mg を1カ月に1回，起床時に十分量（約180 mL）の水とともに経口投与する。なお，服用後少なくとも60分は横にならず，飲食（水を除く）及び他の薬剤の経口摂取を避けること。」と設定した。

1.8.1.3 参考文献

1） Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2010;21(1):145-55.

2） Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Curr Med Res Opin. 2005;21(12):1895-903.

3） Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II). Joint Bone Spine. 2008;75(3):303-10.

4） Nakai K, Tobinai M, Hashimoto J, Iida S, Kawanishi T. The optimal oral dose selection of ibandronate in Japanese patients with osteoporosis based on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. [Internet].2014 Dec 5. [cited 2014 Dec 25]; Available from: http://rd.springer.com/article/10.1007/s13318-014-0242-5

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
【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.服用時に立位又は坐位を60分以上保てない患者 3.本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 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（「重要な基本的注意」，「重大な副作用（類薬）」の項参照）。］ 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）	企業中核データシート（CDS），並びに，本薬注射剤及び類薬（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。
＜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。	本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。
＜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)　本剤は水で服用すること。水以外の飲料（カルシウム，マグネシウム等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む），食物又は他の薬剤と一緒に服用すると，吸収を妨げることがあるので，起床後，最初の飲食前に服用し，かつ，服用後少なくとも60分は水以外の飲食を避ける。 (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)　口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるので，本剤をかんだり，口内で溶かしたりしないこと。 2)　上体を起こした状態で十分量（約180 mL）の水とともに服用し，服用後60分は横にならないこと。 3)　就寝時又は起床前に服用しないこと。 (3)　本剤は月1回服用する薬剤である。本剤の服用を忘れた場合は翌日に服用し，以後，その服用を基点とし，1カ月間隔で服用すること。	(1)，(2) CDS に準じて設定した。 (3) 本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。
【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，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	(1)　CDS に準じて設定した。 (2)　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

使用上の注意（案）	設定根拠
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) 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。また，排泄が遅延するおそれがある。］	本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。
2.重要な基本的注意 (1) 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に，咽喉頭,食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。適切に服用しない患者では，食道，口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるので,服用法について患者を十分指導し，理解させること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (2) 上部消化管に関する副作用が報告されているので,観察を十分に行い，副作用の徴候又は症状（嚥下困難,嚥下痛又は胸骨下痛の発現，胸やけの発現・悪化等）に注意し，患者に対して，これらの症状があらわれた場合は,本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照） (3) 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。 (4) 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。 (5) 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ので,血清カルシウム値には注意すること。 (6) 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	(1)，(2) CDS に準じて設定した。 (3) 本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。 (4)～(7) CDS 及び本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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）

(7) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において，非外傷性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。（「重大な副作用」の項参照）</td><td></td></tr>
<tr><td>3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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）</td><td rowspan="2">本剤の服用後少なくとも60分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう，患者を指導すること。</td><td rowspan="2">本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので，同時に服用すると本剤の吸収を低下させる。</td></tr><tr><td>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></tr></table></td><td>CDS 及び類薬の使用上の注意に準じて設定した。</td></tr>
<tr><td>4.副作用
国内臨床試験における安全性評価対象311例中86例（27.7%）で141件の副作用が認められた。主な副作用は，下痢14件（4.5%），背部痛13件（4.2%），頭痛9件（2.9%），関節痛9件（2.9%），倦怠感9件（2.9%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用
1) 上部消化管障害：食道穿孔，食道狭窄，食道潰瘍（以上頻度不明[注2)]），胃潰瘍（0.3%），十二指腸潰瘍（頻度不明[注2)]），食道炎（0.3%），食道びらん（頻度不明[注2)]）等の上部消化管障害があらわれ，まれに出血を伴う場合があるので，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。</td><td>国内の臨床試験成績に基づき，また，CDS，本薬注射剤の使用上の注意及び類薬の使用上の注意に準じて設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

2) アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応（頻度不明[注2)]）：このような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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明[注2)]）：顎骨壊死・顎骨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。

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。

(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)]	2～5%未満	2%未満
消化器	食欲不振	下痢	腹痛，悪心，嘔吐，腹部不快感，胃腸炎，便秘
精神神経系	感覚異常，めまい	頭痛	
肝臓	肝機能異常［AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ALP 上昇等］		
皮膚	多形紅斑，水疱性皮膚炎，発疹，蕁麻疹		
血液・凝固		血中フィブリノゲン増加	
眼	ぶどう膜炎，強膜炎，上強膜炎，結膜炎		
筋・骨格系	関節炎，筋骨格硬直，四肢痛	背部痛，関節痛	骨痛，筋肉痛
その他	喘息増悪，疼痛，ほてり，高血圧，尿検査異常（尿中血陽性等），浮腫	倦怠感，インフルエンザ様症状[注3)]	C-反応性蛋白増加，発熱，胸痛，熱感

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>（末梢，顔面等），上気道感染（鼻咽頭炎等），貧血</td><td></td><td></td></tr></table> 注2）国内外の自発報告にて報告された副作用又は海外の臨床試験若しくは注射剤の臨床試験のみで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。	
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。妊娠が認められた場合には，本剤の投与を中止すること。［他のビスホスホネート系薬剤と同様，生殖試験（ラット）において，低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。］ (2) 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。］ (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。］	(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，本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。 (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，本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。 (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，本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。
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）。	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。
7.過量投与 (1) 徴候・症状：上部消化管障害（胃不調，胸やけ，食道炎，胃炎，潰瘍等），低カルシウム血症，低リン酸血症，低マグネシウム血症が発現する可能性がある。 (2) 処置：吸収を抑えるために，牛乳又は制酸剤を投与する。食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず，患者の上体を起こしていること。必要に応じ，カルシウム，リン酸，マグネシウムを含有する製剤の静脈内投与を行う。	CDS，並びに本薬注射剤及び類薬の使用上の注意に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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，更には穿孔を起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。］	日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項，日薬連発第240号（平成8年3月27日付）に基づき設定した。
9.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。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（$AUC_{0\text{-}24h}$）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。	(1) 男性患者に対する使用経験が少ないため設定した。 (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，本薬注射剤の使用上の注意に準じて設定した。

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 処方箋医薬品[注 1)]
貯　法：	室温保存
使用期限：	包装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®錠 100mg

BONVIVA®

イバンドロン酸ナトリウム水和物錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996 年 6 月

CHUGAI

Roche ロシュ グループ

【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. 服用時に立位又は坐位を 60 分以上保てない患者
3. 本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
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（「重要な基本的注意」、「重大な副作用（類薬）」の項参照）。］
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）

【組成・性状】

販売名		ボンビバ錠 100mg
成　分（1 錠中）	有効成分・含有量	イバンドロン酸ナトリウム水和物 112.5mg（イバンドロン酸として 100 mg）
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン
色・剤形		白色のフィルムコーティング錠
外　形	平面	
	側面	
長　径		約 12.2mm
短　径		約 6.2mm
厚　さ		約 4.5mm
質　量		312mg
識別コード		BNVA 100

【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 100mg を 1 カ月に 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも 60 分は横にならず、飲食（水を除く）及び他の薬剤の経口摂取を避けること。

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

（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）口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるので、本剤をかんだり、口中で溶かしたりしないこと。

2）上体を起こした状態で十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後60分は横にならないこと。

3）就寝時又は起床前に服用しないこと。

（3）本剤は月1回服用する薬剤である。本剤の服用を忘れた場合は翌日に服用し、以後、その服用を基点とし、1カ月間隔で服用すること。

【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、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）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。また、排泄が遅延するおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

（1）本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるので、服用法について患者を十分指導し、理解させること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（2）上部消化管に関する副作用が報告されているので、観察を十分に行い、副作用の徴候又は症状（嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現、胸やけの発現・悪化等）に注意し、患者に対して、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照）

（3）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。

（4）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。

（5）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ので、血清カルシウム値には注意すること。

（6）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

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

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)

(7) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性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。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象311例中86例（27.7%）で141件の副作用が認められた。主な副作用は、下痢14件（4.5%）、背部痛13件（4.2%）、頭痛9件（2.9%）、関節痛9件（2.9%）、倦怠感9件（2.9%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1)上部消化管障害：食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍（以上頻度不明[注2)]）、胃潰瘍（0.3%）、十二指腸潰瘍（頻度不明[注2)]）、食道炎（0.3%）、食道びらん（頻度不明[注2)]）等の上部消化管障害があらわれ、まれに出血を伴う場合があるので、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。

2)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応（頻度不明[注2)]）：このような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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明[注2)]）：顎骨壊死・顎骨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。

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。

(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)]	2～5%未満	2%未満
消化器	食欲不振	下痢	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、胃腸炎、便秘
精神神経系	感覚異常、めまい	頭痛	
肝臓	肝機能異常［AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇等］		
皮膚	多形紅斑、水疱性皮膚炎、発疹、蕁麻疹		
血液・凝固		血中フィブリノゲン増加	
眼	ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎、結膜炎		
筋・骨格系	関節炎、筋骨格硬直、四肢痛	背部痛、関節痛	骨痛、筋肉痛
その他	喘息増悪、疼痛、ほてり、高血圧、尿検査異常（尿中血陽性等）、浮腫（末梢、顔面等）、上気道感染（鼻咽頭炎等）、貧血	倦怠感、インフルエンザ様症状[注3)]	C-反応性蛋白増加、発熱、胸痛、熱感

注2）国内外の自発報告にて報告された副作用又は海外の臨床試験若しくは注射剤の臨床試験のみで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。

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。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。]

(2) 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。]

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

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

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、更には穿孔を起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。]

9. 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（$AUC_{0\text{-}24h}$）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。

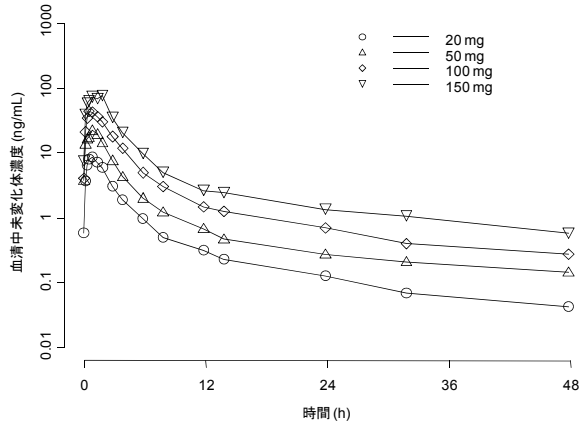
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与[3]

閉経後健康成人女性にイバンドロン酸として20、50、100 又は150 mg を空腹時に単回経口投与[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}）及び最高血中濃度（C_{max}）は20～100 mg では用量比例的な増加を示し、150 mg では用量比を超える増加を示した。最高血中濃度到達時間（T_{max}）は0.98～1.19時間、消失半減期（$t_{1/2}$）は14.4～23.0時間であった。

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



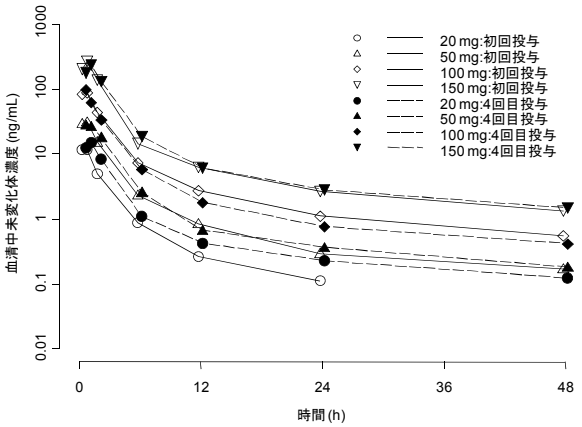
閉経後健康成人女性に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差，N=8）

投与量 (mg)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
20	31.2 ± 13.3	9.02 ± 3.88	0.980 ± 0.457	14.4 ± 7.50
50	76.9 ± 31.2	24.3 ± 9.93	1.00 ± 0.472	20.4 ± 4.98
100	168 ± 76.5	47.2 ± 27.4	1.19 ± 0.869	21.5 ± 7.66
150	329 ± 156	86.0 ± 46.1	1.19 ± 0.572	23.0 ± 6.68

(2) 反復投与[4)]

原発性骨粗鬆症患者にイバンドロン酸として20、50、100 又は150 mg を1カ月間隔で4回、空腹時に経口投与[注4)]したときの初回投与後及び4回目投与後の血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。全ての投与量群で血清中未変化体濃度推移、AUC_{inf}及びC_{max}は初回投与と4回目投与で同程度であった。AUC_{inf}及びC_{max}は20～100 mg では用量比例的な増加を示し、150 mg では用量比を超える増加を示した。T_{max}は0.75～1.08時間、$t_{1/2}$は9.59～21.3時間であった。

原発性骨粗鬆症患者に反復経口投与したときの血清中未変化体濃度推移（平均値，N=6）



原発性骨粗鬆症患者に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差，N=6）

投与量 (mg)	初回投与			
	AUC_{inf} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
20	33.6 ± 15.9	12.9 ± 5.60	0.750 ± 0.274	9.59 ± 7.34
50	96.3 ± 60.8	36.5 ± 33.9	0.837 ± 0.261	16.0 ± 3.86
100	288 ± 126	96.0 ± 52.1	0.917 ± 0.204	15.9 ± 3.38
150	764 ± 486	272 ± 201	0.917 ± 0.204	17.0 ± 4.00

投与量 (mg)	4回目投与			
	AUC_{inf} (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
20	50.2 ± 39.5	16.6 ± 11.5	0.917 ± 0.204	21.3 ± 2.34
50	99.6 ± 41.5	31.2 ± 12.9	0.750 ± 0.274	19.6 ± 7.38
100	227 ± 70.7	111 ± 96.3	0.750 ± 0.274	16.1 ± 5.03
150	754 ± 415	254 ± 172	1.08 ± 0.492	18.9 ± 3.15

(3) 食事の影響（外国人における成績）[5)]

健康成人男性にイバンドロン酸として50 mg [注4)]を1週間隔で投与後3時間絶食、投与後2時間絶食、投与後1時間絶食、食直後投与及び食後2時間後投与の条件でそれぞれ経口投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。AUC_{inf}及びC_{max}は、投与後絶食時間が1～3時間の間ではほぼ同様であり、また、食前投与と比較して食後投与で低下が認められた。

健康成人男性に食前又は食後投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差（例数））

パラメータ	食前投与			食後投与	
	投与後3時間絶食	投与後2時間絶食	投与後1時間絶食	食直後	食後2時間後
AUC_{inf} (ng･h/mL)	30.9 ± 12.7 (19)	27.8 ± 11.3 (20)	25.9 ± 18.8 (19)	3.55 ± 4.35 (17)	7.73 ± 6.91 (19)
C_{max} (ng/mL)	11.1 ± 5.64 (19)	10.0 ± 4.00 (20)	13.3 ± 9.64 (19)	0.984 ± 1.08 (18)	2.15 ± 1.47 (20)

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*）[6]。

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*）[7]。

3. 排泄 [4]

原発性骨粗鬆症患者にイバンドロン酸として20、50、100又は150 mg を空腹時に経口投与[注4]したとき、48時間までの尿中未変化体排泄率は0.407～1.08%であった。

4. 蛋白結合率 [8]

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） [9]

クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が90 mL/min を超える健康成人、CL_{cr}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5]したときの AUC_{inf}及び C_{max}（C_{5min}）は下記のとおりであった。また、CL_{cr}が90 mL/min を超える健康成人及びCL_{cr}が30 mL/min 未満の腎障害患者にイバンドロン酸として10 mg を1日1回21日間反復経口投与[注4]したときの投与21日目の AUC_{inf}及び C_{max} は下記のとおりであった。AUC_{inf}及び C_{max} は腎機能の低下に伴った上昇を示し、腎クリアランス（CL_r）は CL_{cr}と比例した。

健康成人及び腎障害患者に静脈内投与[注5]したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

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

a）CL_{cr}が>90 mL/min の値に対する比

健康成人及び腎障害患者に反復経口投与[注4]したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差（例数））

CL_{cr} (mL/min)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_{inf} の比 a)	C_{max} (ng/mL)	C_{max} の比 a)	CL_r (mL/min)
>90（範囲 92～133）	8.04 ± 4.83 (9)	1	2.00 ± 1.41 (12)	1	62.8 ± 26.0 (9)
<30（範囲 13～29）	19.4 ± 8.57 (12)	2.41	3.01 ± 2.48 (12)	1.51	14.4 ± 5.70 (10)

a）CL_{cr}が>90 mL/min の値に対する比

6. 胃内 pH の影響（外国人における成績） [10]

健康成人男性10例及び閉経後健康成人女性10例にイバンドロン酸として10 mg [注4]を単独又はラニチジン（25 mg 静脈内投与）と併用して経口投与した。ラニチジン併用時の血清中イバンドロン酸の AUC_{last} は単独投与時の120.2%（90%信頼区間：95.6～151.1%）であった。

注 4）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはイバンドロン酸として 100 mg を 1 カ月に 1 回、経口投与する。」である。

注 5）本薬注射剤の承認された用法・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。

【臨床成績】

1. 骨密度試験 [11]

55 歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象にした無作為化二重盲検群間比較試験において、12 カ月後の腰椎骨密度変化率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、本剤 100 mg 群（イバンドロン酸として 100 mg を 1 カ月に 1 回経口投与、183 例うち男性 6 例）及び対照薬の本薬注射剤 1 mg 群[注5]（イバンドロン酸として 1 mg を 1 カ月に 1 回静脈内投与、189 例うち男性 3 例）で、それぞれ 5.17%（4.64～5.69%）及び 5.40%（4.88～5.91%）であった。本剤 100 mg 群と本薬注射剤 1 mg 群の腰椎骨密度変化率の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は －0.23%（－0.97～0.51%）であり、本剤 100 mg 群の本薬注射剤 1 mg 群に対する非劣性が証明された（非劣性限界値 －1.6%）。

2. 骨折試験（参考） [12]

60 歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象にした本薬注射剤の無作為化二重盲検群間比較試験において、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、本薬注射剤 1 mg 群[注5]（イバンドロン酸として 1 mg 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薬注射剤 1 mg 群のハザード比（90%信頼区間）は 0.88（0.65～1.20）であり、本薬注射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、本薬注射剤1 mg 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、本薬注射剤1 mg 群3.09%（2.68～3.51%）及び対照群2.02%（1.58～2.45%）であった。

注 5）本薬注射剤の承認された用法・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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

（1）骨吸収抑制作用[13]

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[14]。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[14]。

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[15, 16]。

（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 μgP/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), 17]。

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), 18]。

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[15)]。

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[19)]

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

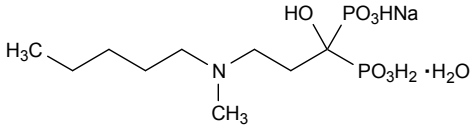
イバンドロン酸は、骨基質であるハイドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており[20)]、投与後骨に分布する[21)]。破骨細胞に取り込まれた後ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し[22)]、これにより破骨細胞の機能を抑制することで骨吸収抑制作用を示すと考えられる。

【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：$C_9H_{22}NNaO_7P_2 \cdot H_2O$

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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　装】

ボンビバ錠 100mg：
患者さん用パッケージ付 PTP　3 錠（1 錠×3）

【主要文献】

1）社内資料：毒性試験＜イヌ 6 カ月間静脈内投与毒性試験＞
2）社内資料：毒性試験＜イヌ 1 年間経口投与毒性試験＞
3）社内資料：閉経後健康成人女性での単回投与試験
4）社内資料：原発性骨粗鬆症患者での反復投与試験（第Ⅱ相試験）
5）社内資料：臨床薬理試験（食事の影響）
6）社内資料：薬物動態試験＜代謝プロファイル（*in vitro*）＞
7）社内資料：薬物動態試験＜酵素阻害（*in vitro*）＞
8）社内資料：薬物動態試験＜血清蛋白結合性（*in vitro*）＞
9）社内資料：臨床薬理試験（腎障害時の薬物動態）
10）社内資料：臨床薬理試験（胃内 pH の影響）
11）社内資料：無作為化二重盲検群間比較試験（第Ⅲ相試験）
12）社内資料：無作為化二重盲検群間比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）
13）社内資料：薬理試験＜骨吸収抑制作用（*in vitro*）＞
14）Bauss F, et al.：J Rheumatol, 29：2200（2002）
15）Smith SY, et al.：Bone, 32：45（2003）
16）Müller R, et al.：J Bone Miner Res, 19：1787（2004）
17）Mühlbauer RC, et al.：J Bone Miner Res, 6：1003（1991）
18）Monier-Faugere MC, et al.：J Bone Miner Res, 8：1345（1993）
19）Bauss F, et al.：J Pharmacol Toxicol Methods, 50：25（2004）
20）Nancollas GH, et al.：Bone, 38：617（2006）
21）社内資料：薬物動態試験＜骨中濃度（反復投与）＞
22）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

ボンビバ錠100mg
（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

ボンビバ錠100mg
（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

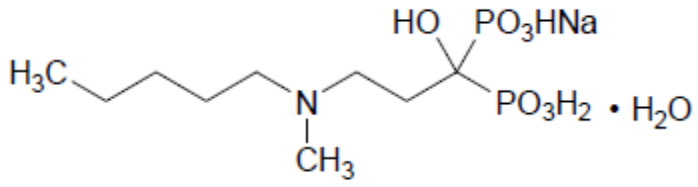
目次

頁

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.1 現行 3
1.10.2 追加 5

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 現行

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。
劇薬等の指定	劇薬，処方せん医薬品
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）

動物種	投与経路	概略の致死量[a] (mg/kg)
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],	<0.3 mg/kg/週	≥ 0.3 mg/kg/週：赤血球系パラメータ減少，クレア

				2.7[b] mg/kg/週		チニン増加，腎尿細管上皮過形成及び肥大，単核細胞浸潤，脾臓及び肝臓での髄外造血増加など ≥ 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，尿細管巣状壊死など

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

1.10.2 追加

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはイバンドロン酸として100mg を1カ月に1回，起床時に十分量（約180mL）の水とともに経口投与する。
なお，服用後少なくとも60分は横にならず，飲食（水を除く）及び他の薬剤の経口摂取を避けること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：イバンドロン酸ナトリウム水和物
製剤：ボンビバ錠100mg（1錠中　イバンドロン酸100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【亜急性及び慢性】（反復投与）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4週間</td><td>経口</td><td>0, 0.88, 2.65, 8.85</td><td>2.65</td><td>8.85 mg/kg/日: 尿蛋白増加，尿細管腎症，肝細胞壊死，肝細胞分裂像</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4週間</td><td>経口 (カプセル)</td><td>0, 0.9, 2.69, 8.95</td><td>2.69</td><td>8.95 mg/kg/日: ALP·AST 増加など</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6カ月間 (自由摂餌)</td><td>経口</td><td>0, 1.01, 3.04, 10.13</td><td><1.01</td><td>≥1.01 mg/kg/日:脾臓重量増加，脾臓髄外造血増加など
≥3.04 mg/kg/日:赤血球パラメータの変化など</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6カ月間 (制限給餌)</td><td>経口</td><td>0, 10.13, 30.34</td><td><10.13</td><td>≥10.13 mg/kg/日:赤血球系パラメータ変化，AST 増加，尿 pH 低下，脾臓·腎臓重量増加，尿細管拡張・腫大・好塩基性変化など
30.34 mg/kg/日: 死亡例の発現，クレアチニン・ALT 増加，主に死亡/切迫殺例で尿細管壊死，胃の筋層に水腫様変性など</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>6カ月間</td><td>経口 (カプセル)</td><td>0, 2, 5, 13</td><td>5</td><td>13 mg/kg/日: 死亡/切迫殺例の発現，BUN・クレアチニン・ビリルビン・GGT の増加，尿蛋白増加，食道の潰瘍，気管支肺炎，尿細管拡張など</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1年間</td><td>経口</td><td>0, 3, 10, 20</td><td>< 3</td><td>≥3 mg/kg/日: 死亡例の発現，赤血球パラメータの</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>変化, 脾臓重量増加, 脾臓の髄外造血増加など
≥10 mg/kg/日:歯の損失, 尿細管上皮肥大など
20 mg/kg/日:大脳血管周囲に好塩基性小体(鉱質沈着)など</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>1年間</td><td>経口(錠剤)</td><td>0, 2, 5, 10</td><td>2</td><td>≥5 mg/kg/日:髄質外帯尿細管上皮の過形成, 好塩基性尿細管(巣状), 尿細管腎症など
10 mg/kg/日: 死亡/切迫殺例の発現, 皮質尿細管上皮肥大, 尿細管拡張, AST増加(ごく軽度), 主に死亡/切迫殺例でクレアチニン・BUN 増加, 肝細胞空胞化, 肝小葉中心部に単細胞壊死, 気管支肺炎, 気管支肺胞上皮の過形成, 食道炎・糜爛など</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>副作用・臨床検査値異常発現率
（国内臨床試験）86/311例 ＝27.7%

副作用・臨床検査値異常の種類　件数
下痢　14
背部痛　13
頭痛　9
関節痛　9
倦怠感　9　等</td></tr>
<tr><td>会　社</td><td></td></tr>
</table>

ボンビバ錠100mg
（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）					
該当資料なし	—	—	—	—	—
3.2.S.2　製造（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）					
該当資料なし	—	—	—	—	—
3.2.S.3　特性（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）					
該当資料なし	—	—	—	—	—
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
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）					
該当資料なし	—	—	—	—	—
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）					
該当資料なし	—	—	—	—	—

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.7　安定性（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）					
該当資料なし	—	—	—	—	—

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（ボンビバ錠100mg）

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（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.1	中外製薬株式会社	製剤及び処方（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.2.1	Roche社	製剤成分（ボンビバ錠100mg）	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	中外製薬株式会社	製剤（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	中外製薬株式会社	製造工程の開発の経緯（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	中外製薬株式会社	容器及び施栓系（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	中外製薬株式会社	微生物学的観点からみた特徴（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	中外製薬株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3　製造（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.3.1	中外製薬株式会社	製造者（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	該当資料なし	－	－	－	－

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（ボンビバ錠100mg）

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　添加剤の管理（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.4.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（ボンビバ錠100mg）	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）（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
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（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.5.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	中外製薬株式会社	不純物の特性（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性（ボンビバ錠100mg）	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（ボンビバ錠100mg）

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.6　標準品又は標準物質（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.6	Roche社	標準品又は標準物質（ボンビバ錠100mg）	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.7	中外製薬株式会社	容器及び施栓系（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（ボンビバ錠100mg）					
3.2.P.8.1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
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（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	中外製薬株式会社	安定性データ（ボンビバ錠100mg）	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	該当資料なし	－	－	－	－
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（ボンビバ錠100mg）	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	中外製薬株式会社	添加剤（ボンビバ錠100mg）	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] et al.	Bone quality after 104 week oral administration of ibandronate (BM 21.0955 · Na) in rats.	[redacted]年～[redacted]年	海外	社内資料（D17）	評価
4.2.1.1-2	Boehringer Mannheim社 [redacted]	Effect of BM 21.0955 administered orally on bone resorption evaluated by retinoid induced hypercalcemia.	[redacted]年[redacted]月（報告書）	海外	社内資料（D2）	評価
4.2.1.1-3	Boehringer Mannheim社 [redacted]	Nutrition-dependent activity of BM 21.0955.Na (p.o.) on bone resorption, evaluated by retinoid-induced hypercalcemia.	[redacted]年	海外	社内資料（D10）	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						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
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						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	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）	参考
4.2.2.2-2	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）	参考
4.2.2.3　分布						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.4　代謝						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.5　排泄						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
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						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Boehringer Mannheim社 [redacted]	Oral toxicity study of BM 21.0955: 4 week trial in rats.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（G1）	評価
4.2.3.2-2	Boehringer Mannheim社 [redacted] et al.	26-week chronic toxicity (+13-week recovery) daily oral gavage study with BM 21.0955 · Na (bisphosphonate) in the rat (feed ad libitum).	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（H3）	評価
4.2.3.2-3	Boehringer Mannheim社 [redacted] et al.	26-week chronic toxicity (+13-week recovery) daily oral gavage study (with restricted feeding) with BM 21.0955 · Na (bisphosphonate) in the rat.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（H1）	評価
4.2.3.2-4	Boehringer Mannheim社 [redacted] et al.	12-month oral toxicity study of BM 21.0955 · Na · H_2O in rats.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（H4）	評価
4.2.3.2-5	Boehringer Mannheim社 [redacted] et al.	Subacute oral toxicity study of BM 21.0955 · Na: 4-week test in dogs.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（G3）	評価
4.2.3.2-6	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）	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4 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
4.2.3.5 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]	BM 21.0955·Na: male and female fertility study (Segment I) in the rat (oral gavage).	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K2）	評価
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 per os (gavage). Caesarean section.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K17）	評価
4.2.3.5.2-2	Boehringer Mannheim社 [redacted]	BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study (Segment II) in the rat per os (gavage). Dose-range finding experiment in pregnant female rats. Spontaneous delivery.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K16）	参考
4.2.3.5.2-3	Boehringer Mannheim社 [redacted]	BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study (Segment II) in the rat per os (gavage). Offspring investigation.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K9）	評価
4.2.3.5.2-4	Boehringer Mannheim社 [redacted]	BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study (Segment II) in the rat per os (gavage). Dose-range finding experiment in pregnant female rats (calcium substitution). Spontaneous delivery.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K8）	参考
4.2.3.5.2-5	Boehringer Mannheim社 [redacted]	BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rabbit. Oral administration of test article (gavage).	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K1）	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
4.2.3.5.2-6	Boehringer Mannheim社 [redacted]	BM 21.0955·Na: embryo-fetal toxicity study in the rabbit. Dose-range finding in pregnant animals. Oral administration of test article (gavage).	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K4）	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 (oral gavage).	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料（K15）	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						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7　その他の毒性試験						
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

4.3 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	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.	2.4-1 2.6.6-6
4.3-2	Wallace JL, Dicay 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.	2.4-2 2.6.6-7
4.3-3	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.	2.4-3 2.6.6-8
4.3-4	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.	2.4-4 2.6.6-9
4.3-5	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.	2.4-5
4.3-6	Usui T, Watanabe T, Higuchi S.	Pharmacokinetics of YM175, a new bisphosphonate, in rats and dogs.	Drug Metab Dispos 1995;23:1214-9.	2.4-6
4.3-7	Lin JH, Duggan DE, Chen I-W, Ellsworth RL.	Physiological disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate, in laboratory animals.	Drug Metab Dispos 1991;19:926-32.	2.4-7
4.3-8	Lin JH.	Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties.	Bone 1996; 18:75-85.	2.4-8
4.3-9	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.	2.6.1-1
4.3-10	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.	2.6.1-2
4.3-11	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 *in vitro* : a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates.	J Bone Min Res 1999;14:722-9.	2.6.1-3

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.
4.3-12	Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA.	*In vivo* effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway.	Endocrinol 2000;141:4793-6.	2.6.1-4
4.3-13	Trechsel U, Stutzer A, Fleisch H.	Hypercalcemia induced with an arotinoid in thyroparathyroidectomized rats: new model to study bone resorption *in vivo* .	J Clin Invest 1987;80:1679-86.	2.6.2-1
4.3-14	Murphy MJ.	Clinical correlations of CT scan-detected calcifications of the basal gamglia.	Ann Neurol 1979;6:507-11.	2.6.6-1
4.3-15	Yanai T, Masegi T, Ueda K, Manabe J, Teranishi M, Takaoka M, et al.	Vascular mineralization in the monkey brain.	Vet Pathol 1994;31:546-52.	2.6.6-2
4.3-16	Morgan KT, Johnson BP, Frith CH, Townsend J.	An ultrastructural study of spontaneous mineralization in the brains of aging mice.	Acta Neuropathol (Berl) 1982;58:120-4.	2.6.6-3
4.3-17	Yanai T, Masegi T, Ueda K, Manabe J, Teranishi M, Takaoka M, et al.	Spontaneous globoid mineralization in the cerebellum of rats.	J Comp Path 1993;109:447-51.	2.6.6-4
4.3-18	Burek JD.	Pathology of aging rats.	CRC Press, West Palm beach, FL, 1978, p139-44	2.6.6-5

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						
5.3.1.1-1	Boehringer Mannheim社 [redacted]	The effect of the timing of a standard meal on the relative bioavailability of Ibandronate after the administration of a single oral dose of 50 mg.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (MF7122)	参考
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2-1	GlaxoSmithKline社 [redacted]	An open-label, randomized, replicate, four-period crossover study in healthy postmenopausal women to assess the bioequivalence of a single unit dose tablet of 100 mg ibandronate to 2 x 50 mg tablets of ibandronate.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (SB743830/003)	参考
5.3.1.3　*In Vitro -In Vivo* 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	Roche社 [redacted]	RO2005450 (ibandronate): Validation of a Microtiter Plate Immunoassay (ELISA) for the Determination of RO2005450 in Human Serum and Cross-Validation of the Microtiter Plate Method with the Enzymun-Test® ES 600 (Roche) Method.	[redacted]年[redacted]月 終了	海外	社内資料 (1016290)	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
5.3.1.4-2	Roche社 [redacted]	RO2005450 (Ibandronate): Validation of a GC/MS Method for the Determination of Ibandronic Acid in Human Urine.	[redacted]年[redacted]月 終了	海外	社内資料 (1016289)	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						
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	中外製薬(株) [redacted]	Ro200-5450po（Ibandronic acid）の閉経後健康成人女性に対する第Ｉ相臨床試験（単回経口投与試験）	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 (JP16980)	評価
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

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
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4-1	Boehringer Mannheim社 [redacted]	Monocenter, single dose, cross-over, single-blind study on the influence of increased intragastric pH by ranitidine on the bioavailability of ibandronate in healthy postmenopausal women and healthy male subjects.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (MF7187)	参考
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)	参考
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2-1	Roche社 [redacted]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I, multicentre, dose-ranging study to determine the tolerability and effect on bone turnover of three different monthly doses of ibandronate in postmenopausal osteopenic and osteoporotic women.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (BP16331)	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　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]	Ro200-5450po（Ibandronic acid）の原発性骨粗鬆症患者に対する前期第Ⅱ相臨床試験	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 (JP18499)	評価
5.3.5.1-2	中外製薬(株) [redacted] 大正製薬(株) [redacted]	Ro200-5450po（イバンドロン酸ナトリウム水和物経口剤）の原発性骨粗鬆症を対象とした第Ⅲ相臨床試験	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 (JA28382)	評価
5.3.5.1-3	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)	参考
5.3.5.1-4	Roche社 [redacted]	Randomized, double-blind, double dummy, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of monthly oral administration of 100 mg and 150 mg ibandronate with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: Year 2 analysis.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (BM16549)	参考
5.3.5.1-5	Roche社 [redacted]	Double-blind, partially randomized, parallel group, multicenter study to assess the efficacy and safety of 100 mg and 150 mg monthly oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis having completed the phase III oral ibandronate trial BM16549.	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (MA17903)	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
5.3.5.2　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]	統合統計解析報告書	－	－	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	中外製薬(株)	ボンビバ静注1mgシリンジの安全性定期報告書(第2回)	2013年12月25日 ～2014年6月24日	－	－	参考
5.3.6-2	Roche社 [redacted]	Drug Safety Report No. 1062033 Oesophageal irritation	－	－	－	参考
5.3.6-3	Roche社 [redacted] et al.	Drug Safety Database Review Report No. 1062031 Osteonecrosis of jaw (ONJ)	－	－	－	参考
5.3.6-4	Roche社 [redacted] et al.	Drug Safety Database Review Report No. 1062016 Atypical femur fractures (AFF)	－	－	－	参考
5.3.6-5	Roche社 [redacted] et al.	Drug Safety Database Review Report No. 1062053 Atrial fibrillation and cerebrovascular conditions	－	－	－	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
5.3.6-6	Roche社 [redacted] et al.	Response to Question Report No. 1062205 Anaphylaxis	－	－	－	参考
5.3.6-7	Roche社 [redacted]	Drug Safety Database Review No. 1061732 QTc prolongation	－	－	－	参考
5.3.6-8	Roche社	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report No. 1057976	2013年6月25日～2014年6月24日	－	－	参考
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録						
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（JP18499試験）	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-2	－	症例一覧表（JA28382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（JP16980試験）	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	－	有害事象症例一覧表（JP18499試験）	－	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-3	－	有害事象症例一覧表（JA28382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（JP16980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（JP18499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（JA28382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（JP16980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（JP18499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（JA28382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
5.3.7.5　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 （JP16980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 （JP18499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 （JA28382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 D, 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	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, b. 各薬物の特徴とエビデンス.	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版, p82-91.	2.2-5 2.5-5
5.4-6	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.	2.2-6 2.5-6
5.4-7	Hagino H.	Bisphosphonate.	Nihon Rinsho. 2011 Jul;69(7):1253-7.	2.2-7 2.5-7
5.4-8	Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al.	Compliance with osteoporosis medications.	Arch Intern Med. 2005 Nov 14;165(20):2414-9.	2.2-11 2.5-8
5.4-9	Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP.	Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates.	J Bone Miner Res. 2008 Oct;23(10):1569-75.	2.2-8 2.5-9

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.
5.4-10	Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S.	Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women.	Br J Clin Pharmacol. 2008 Jul;66(1):117-27.	2.2-9 2.5-10
5.4-11	Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W.	The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review.	BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:97.	2.2-10 2.5-11
5.4-12	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.	2.5-12
5.4-13	MSD株式会社	フォサマック錠5: 添付文書	2013年2月改訂（第18版）	2.5-13
5.4-14	味の素製薬株式会社	アクトネル錠2.5 mg: 添付文書	2013年5月改訂（第20版）	2.5-14
5.4-15	小野薬品工業株式会社	リカルボン錠1 mg: 添付文書	2014年2月改訂（第7版）	2.5-15
5.4-16	MSD株式会社	フォサマック錠35 mg: 添付文書	2013年2月改訂（第12版）	2.5-16
5.4-17	味の素製薬株式会社	アクトネル錠17.5 mg: 添付文書	2014年5月改訂（第14版）	2.5-17
5.4-18	小野薬品工業株式会社	リカルボン錠50 mg: 添付文書	2014年2月改訂（第5版）	2.5-18
5.4-19	味の素製薬株式会社	アクトネル錠75 mg: 添付文書	2014年3月改訂（第4版）	2.5-19
5.4-20	Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R.	Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis.	Curr Med Res Opin. 2005 Sep;21(9):1453-60.	2.5-20
5.4-21	Brankin E, Walker M, Lynch N, Aspray T, Lis Y, Cowell W.	The impact of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonates among postmenopausal women in the UK: evidence from three databases.	Curr Med Res Opin. 2006 Jul;22(7):1249-56.	2.5-21

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	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	2014年9月改訂（第4版）	2.5-22
5.4-23	Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C.	Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis.	Osteoporos Int. 2010 Jan;21(1):145-55.	2.5-23
5.4-24	Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al.	Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO).	Curr Med Res Opin. 2005 Dec;21(12):1895-903.	2.5-24
5.4-25	Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A, et al.	Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II).	Joint Bone Spine : revue du rhumatisme. 2008 May;75(3):303-10.	2.5-25
5.4-26	Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, Bonvoisin B, Barrett J.	Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study.	J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5018-24.	2.5-26
5.4-27	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 May;65(5):654-61.	2.5-27 2.7.3-3

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.
5.4-28	Nakamura T, Mizunuma H, Itabashi A, Yamane H, Hannita T, Karube M, et al.	Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in Japanese osteoporotic subjects.	J Bone Miner Res. [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Oct 28];22(Suppl.S1):s333. Available from: http://www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstractPrintFriendly.asp?CKey={87A226AD-9528-4DCF-89DF-E0D633D8096A}&SKey={F3AAD0A9-462B-498A-906A-923D684885AC}&MKey={07E476EC-41FE-4031-A4C7-AAAB51BD8DB8}&AKey={D0C01D4F-E23B-45E2-ACD4-0AF8AC866B8B}	2.5-28
5.4-29	Nakamura T, Nakano T, Ito M, Hagino H, Hashimoto J, Tobinai M, et al.	Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous ibandronate versus 2.5 mg/day oral risedronate in patients with primary osteoporosis.	Calcif Tissue Int. 2013 Aug;93(2):137-46.	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	Nakai K, Tobinai M, Hashimoto J, Iida S, Kawanishi T	The optimal oral dose selection of ibandronate in Japanese patients with osteoporosis based on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.	Eur J Drug Metab Pharmacokinet. [Internet].2014 Dec 5. [cited 2014 Dec 25]; Available from: http://rd.springer.com/article/10.1007/s13318-014-0242-5	2.5-30
5.4-31	医薬品医療機器総合機構ホームページ	リカルボン錠1 mg, ボノテオ錠1 mg の審査報告書（2008年10月8日付）	http://www.info.pmda.go.jp/	2.5-31 2.7.3-1
5.4-32	Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN.	Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis.	Bone. 2009 Mar;44(3):423-7.	2.5-32
5.4-33	Wasnich RD, Miller PD.	Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density.	J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):231-6.	2.5-33
5.4-34	Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al.	Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs.	Am J Med. 2002 Mar;112(4):281-9.	2.5-34
5.4-35	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 Dec;44(12):655-67.	2.7.1-1
5.4-36	Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al.	Studies of the oral bioavailability of alendronate.	Clin Pharmacol Ther. 1995 Sep;58(3):288-98.	2.7.2-1
5.4-37	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, D. 骨代謝マーカー測定.	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版, p28-30.	2.7.3-2

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.
5.4-38	Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanauskaite D, et al.	Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study.	Osteoporos Int. 2012 Jun;23(6):1747-56.	2.7.3-4

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.S	原薬（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）
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.2	製造（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）
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.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.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.7	安定性（イバンドロン酸ナトリウム水和物，ロシュ）
3.2.P	製剤（ボンビバ錠100mg）
3.2.P.3	製造（ボンビバ錠100mg）
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ボンビバ錠100mg）
3.2.A	その他
3.2.A.1	製造施設及び設備（ボンビバ錠100mg）
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
4.2.1.3	安全性薬理試験
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
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
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
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
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
5.3.1.3	*In Vitro -In Vivo* 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
5.3.3	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
5.3.3.5	ポピュレーションPK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