

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

イバンドロン酸静注1mgシリンジ「サワイ」

IBANDRONATE Intravenous Injection Syringes [SAWAI]

イバンドロン酸ナトリウム注射液

剤形	無色澄明の注射液
製剤の規制区分	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
規格・含量	1シリンジ1mL中イバンドロン酸ナトリウム水和物1.125mg(イバンドロン酸として1mg)含有
一般名	和名：イバンドロン酸ナトリウム水和物(JAN) 洋名：Ibandronate Sodium Hydrate(JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2022年8月15日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2022年12月9日
販売開始年月日	販売開始年月日：2022年12月9日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年8月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	17
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	17
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	17
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	19
1. 販売名	2	8. 副作用	19
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	20
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	20
5. 化学名(命名法)又は本質	2	12. その他の注意	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	22
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	22
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	23
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	23
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	23
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	23
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	23
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	23
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	23
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	24
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	24
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	24
11. 別途提供される資材類	8	13. 各種コード	24
12. その他	8	14. 保険給付上の注意	24
V. 治療に関する項目	9	XI. 文献	25
1. 効能又は効果	9	1. 引用文献	25
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. その他の参考文献	25
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	26
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 主な外国での発売状況	26
5. 臨床成績	9	2. 海外における臨床支援情報	26
VI. 薬効薬理に関する項目	11	XIII. 備考	27
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	27
2. 薬理作用	11	2. その他の関連資料	27
VII. 薬物動態に関する項目	13		
1. 血中濃度の推移	13		
2. 薬物速度論的パラメータ	14		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	14		
4. 吸収	14		
5. 分布	14		
6. 代謝	15		
7. 排泄	15		
8. トランスポーターに関する情報	15		
9. 透析等による除去率	16		
10. 特定の背景を有する患者	16		
11. その他	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イバンドロン酸静注 1mg シリンジ「サワイ」は、イバンドロン酸ナトリウム水和物を含有する骨粗鬆症治療剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2022年8月
上市	2022年12月

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「骨粗鬆症」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)
- 2) 本剤の用法は、「1カ月1回投与」である。(V. -3. 参照)
- 3) 重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、外耳道骨壊死、大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折、低カルシウム血症が報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 取扱いを考慮し、シリンジにフィンガーグリップを装着している。(IV. -10. 参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年12月8日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

イバンドロン酸静注 1 mg シリンジ「サワイ」

2) 洋名

IBANDRONATE Intravenous Injection Syringes [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年 9 月 22 日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

イバンドロン酸ナトリウム水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

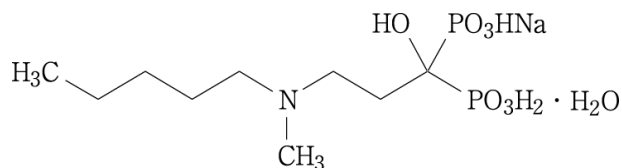
Ibandronate Sodium Hydrate(JAN)

ibandronic acid(INN)

3) ステム(stem)

-dronic acid : calcium metabolism regulator, pharmaceutical aid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_9H_{22}NNaO_7P_2 \cdot H_2O$

分子量 : 359.23

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
- 1) 外観・性状
白色～灰白色の粉末である。
- 2) 溶解性
水に溶けやすく、エタノール(96)又はアセトンにほとんど溶けない。
- 3) 吸湿性
該当資料なし
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
- 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- 6) 分配係数
該当資料なし
- 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
- ＜確認試験法＞
- 1) 赤外吸収スペクトル測定法
- 2) 炭酸カリウム水溶液とヘキサヒドロキソアンチモン酸カリウム溶液による沈殿反応
- ＜定量法＞
- 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

注射液

2) 製剤の外観及び性状

性状：無色澄明の注射液

3) 識別コード

該当しない

4) 製剤の物性

pH：3.8～4.2

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物……………
 該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性……………

1) 加速試験¹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	シリンジ(環状ポリオレフィンシリンジ/ブチルゴム製ラバーキャップ/ブチルゴム製ガスケット)/外袋(ポリエチレンテレフタレートフィルム)/紙箱
ロット番号	①779I1S0122、②779I1S0123、③779I1S0124

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	無色澄明の液			無色澄明の液		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
浸透圧比	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) シリンジ(フィルム包装なし)の安定性試験²⁾

目的

本製剤のシリンジ(ピロー包装なし)での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	温湿度	50°C/75%RH、遮光
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)
保存形態	シリンジ	環状ポリオレフィンシリンジ/ブチルゴム製ラバーキャップ/ブチルゴム製ガスケット/プランジャー
	シリンジラベル	ポリプロピレンラベル(遮光性能あり)
ロット番号	779IIS0122	
試験回数	1回	

結果

試験項目	保存条件・期間	イニシャル	温湿度(2週)	光(120万lx・hr、200W・hr/m ²)
性状		無色澄明の液	変化なし	変化なし
浸透圧比		適合	変化なし	変化なし
pH測定		適合	変化なし	変化なし
純度試験 (類縁物質)		適合	変化なし	変化なし
採取容量試験		適合	変化なし	変化なし
不溶性異物検査		適合	変化なし	変化なし
不溶性微粒子試験		適合	変化なし	変化なし
定量試験*		100.0	変化なし 99.7	変化なし 98.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

VIII. -11. 参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

1 シリンジ、10シリンジ(1 mL/シリンジ)

3) 予備容量

該当資料なし

4) 容器の材質

シリンジ：環状ポリオレフィン

キャップ：ブチルゴム

ガスケット：ブチルゴム

プランジャーロッド：ポリスチレン

フィンガーグリップ：ポリプロピレン

ラベル：ポリプロピレン

外袋：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

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

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。
7.2 本剤は月1回投与する薬剤である。本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1カ月間隔で投与すること。

5. 臨床成績

イバンドロン酸製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

60歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象にした無作為化二重盲検群間比較試験(被験薬群は、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤0.5mg^{注)}及びイバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤1mg)において、3年間の非外傷性椎体骨折発生頻度の生命表法による推定値(95%信頼区間)は、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤1mg群(イバンドロン酸として1mgを1カ月に1回静脈内投与、382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、376例うち男性33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イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤1mg群のハザード比(90%信頼区間)は0.88(0.65~1.20)であり、イバンドロン酸ナトリウム水和物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、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤1mg群9.02%(8.32~9.72%)及び対照群7.61%(6.92~8.30%)で、3年後の大腿骨近位部骨密度変化率の平均値(95%信頼区間)は、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤1mg群3.09%(2.68~3.51%)及び対照群2.02%(1.58~2.45%)であった。

副作用発現頻度は、安全性評価対象例において、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤1mg群で25.1%(103/411例)、対照群で20.4%(83/406例)であった。主な副作用は背痛で、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤1mg群で2.9%(12/411例)、対照群で1.2%(5/406例)であった³⁾。[15.1参照]

注)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。

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 患者・病態別試験

該当しない

6) 治療的使用

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

骨吸収抑制作用：アレンドロン酸ナトリウム水和物、ゾレドロン酸水和物⁴⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

イバンドロン酸の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

イバンドロン酸は、骨基質であるハイドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており⁵⁾、投与後骨に分布する⁶⁾。破骨細胞に取り込まれた後ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し⁷⁾、これにより破骨細胞の機能を抑制することで骨吸収抑制作用を示すと考えられる。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系を用いた*in vitro*試験において、破骨細胞が象牙切片に形成する吸収窩を減少させる⁸⁾。

18.3 骨粗鬆症モデル動物における作用

18.3.1 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⁹⁾。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⁹⁾。

18.3.2 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^{10)、11)}。

18.4 骨石灰化に及ぼす影響

18.4.1 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1000 $\mu\text{gP}/\text{kg}$ ^{注1)}：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2)、12)、13)}。

18.4.2 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (骨量減少抑制作用を示す用量の約100倍)の用量まで、類骨幅の増加や石灰化速度の低下は認められなかった^{注3)、14)}。

18.4.3 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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¹⁰⁾。

注1)分子内に含まれるリン原子の重量をもとにした重量表示

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

注3)投与前値との比較

VI. 薬効薬理に関する項目

18.5 骨折修復に及ぼす影響

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 μ g/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¹⁵⁾。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

イバンドロン酸製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にイバンドロン酸として0.125、0.25又は0.5mgを単回静脈内投与^{注)}したときの薬物動態パラメータは下記のとおりであり、血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{inf})は投与量に比例して増加し、血中半減期(t_{1/2})、全身クリアランス(CL_{tot})及び腎クリアランス(CL_r)は投与量に依存せずほぼ一定であった¹⁶⁾。

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

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

16.1.2 反復投与

閉経後骨減少女性にイバンドロン酸として0.25、0.5、1又は2mgを13週間隔で2回静脈内投与^{注)}したときの初回投与時の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。血清中未変化体濃度推移は初回投与と2回目投与で同様であり、AUC_{inf}は投与量に比例して増加し、t_{1/2}、CL_{tot}及びCL_rは投与量に依存せずほぼ一定であった¹⁷⁾。

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

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

注)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。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当しない

3) 消失速度定数

該当資料なし

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収.....

該当しない

5. 分布.....

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

該当資料なし

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

*In vitro*試験において、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¹⁸⁾。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4.1 *In vitro*試験において、イバンドロン酸ナトリウム水和物をヒト肝マイ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¹⁹⁾。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

16.4.2 *In vitro*試験において、イバンドロン酸ナトリウム水和物はヒト肝マイクロソームの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²⁰⁾。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

閉経後骨減少女性にイバンドロン酸として0.25、0.5、1又は2 mgを静脈内投与^{注)}したとき、72時間までの尿中未変化体排泄率は47.0~64.6%であった¹⁷⁾。

注)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1 mgを1カ月に1回、静脈内投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率.....

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者.....

16.6.1 腎障害時の薬物動態
 クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が90mL/minを超える健康成人、CL_{cr}が40~70mL/min及び30mL/min未満の腎障害患者にイバンドロン酸として0.5mgを静脈内投与^{注)}したときのAUC_{inf}及びC_{max}(C_{5min})は下記のとおりであり、腎機能の低下に伴った上昇を示し、CL_rはCL_{cr}と比例した²¹⁾(外国人データ)。[9.2.1参照]
 健康成人及び腎障害患者に静脈内投与したときの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

CL _{cr} (mL/min)	例数	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _{inf} の比 ^{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>90mL/minの値に対する比
 注)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。

11. その他.....

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由……………

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低カルシウム血症の患者[8.1、11.1.5参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………

V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由……………

8. 重要な基本的注意

8.1 低カルシウム血症や骨・ミネラル代謝障害がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。[2.2、11.1.5参照]

8.2 本剤投与中は、必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給すること。また、本剤投与後は、一過性に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウム値には注意すること。

8.3 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。[11.1.2参照]

8.4 ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。[11.1.3参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

排泄が遅延するおそれがある。[16.6.1参照]

3) 肝機能障害患者

設定されていない

4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

5) 妊婦

9.5 妊婦

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

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応(頻度不明)

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

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(頻度不明)

[8.3参照]

11.1.3 外耳道骨壊死(頻度不明)

[8.4参照]

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

[8.5参照]

11.1.5 低カルシウム血症

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

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

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 設定されていない

10. 過量投与
 13. 過量投与
 13.1 症状
 低カルシウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症が発現する可能性がある。
 13.2 処置
 必要に応じ、カルシウム、リン酸、マグネシウムを含有する製剤の静脈内投与を行う。

11. 適用上の注意
 14. 適用上の注意
 14.1 薬剤交付時の注意
 14.1.1 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。静脈内投与以外の経路から投与すると組織障害を起こすおそれがある。
 14.1.2 カルシウム又はマグネシウムを含有する溶液と混合しないこと。カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して錯体を形成することがある。

12. その他の注意.....

1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

男性患者に対する使用経験は少ない。[17.1.1参照]

2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

若齢イヌ(6カ月間静脈内投与毒性試験及び1年間経口投与毒性試験)において、骨端成長帯に骨基質の壊死が認められた^{22,23)}。イヌ6カ月間静脈内投与毒性試験ではイバンドロン酸として0.3mg/kg(月2回)の用量まで骨基質の壊死は認められず、当該用量(無毒性量)における曝露量(AUC_{0-24h})は、ヒトにイバンドロン酸として1mg(月1回)を静脈内投与した際の曝露量の約5.6倍に相当した。なお、骨基質の壊死は、骨端線閉鎖した成熟動物には認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

イバンドロン酸の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

VIII. -11. 参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同効薬：アレンドロン酸ナトリウム水和物、ゾレドロン酸水和物⁴⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2022年8月15日、承認番号：30400AMX00372000

薬価基準収載年月日：2022年12月9日

販売開始年月日：2022年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
3999438G1051	3999438G1051	129250301	622925001

14. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] イバンドロン酸静注 1mgシリンジ「サワイ」
- 2) 沢井製薬(株) 社内資料[シリンジ(フィルム包装なし)の安定性試験] イバンドロン酸静注 1mgシリンジ「サワイ」
- 3) 無作為化二重盲検群間比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6.1.5)
- 4) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/6/30 アクセス)
- 5) Nancollas, G. H. et al. : Bone, 2006 ; 38 : 617-627
- 6) 薬物動態試験<骨中濃度(反復投与)>(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.4.4.3)
- 7) Dunford, J. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001 ; 296 : 235-242
- 8) 薬理試験<骨吸収抑制作用(*in vitro*)>(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1)
- 9) Bauss, F. et al. : J. Rheumatol., 2002 ; 29 : 2200-2208
- 10) Smith, S. Y. et al. : Bone, 2003 ; 32 : 45-55
- 11) Müller, R. et al. : J. Bone Miner. Res., 2004 ; 19 : 1787-1796
- 12) Mühlbauer, R. C. et al. : J. Bone Miner. Res., 1991 ; 6 : 1003-1011
- 13) 骨石灰化に及ぼす影響(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.1)
- 14) Monier-Faugere, M. C. et al. : J. Bone Miner. Res., 1993 ; 8 : 1345-1355
- 15) Bauss, F. et al. : J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 2004 ; 50 : 25-34
- 16) 健康成人男性での単回投与試験(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6.1.1)
- 17) 閉経後骨減少女性での反復投与試験(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6.1.3)
- 18) 薬物動態試験<血清蛋白結合性(*in vitro*)>(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.4.4.5)
- 19) 薬物動態試験<代謝プロファイル(*in vitro*)>(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.4.5.1)
- 20) 薬物動態試験<酵素阻害(*in vitro*)>(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.4.5.3)
- 21) 臨床薬理試験(腎障害時の薬物動態)(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6.2.3)
- 22) 毒性試験<イヌ6カ月間静脈内投与試験(高用量試験)>(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.6.3.5)
- 23) 毒性試験<イヌ1年間経口投与試験>(ボンビバ静注:2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.6.3.7)

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……………

1) 粉碎

該当しない

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料……………

患者向け資材

- ・イバンドロン酸静注 1 mg シリンジ「サワイ」の治療を受ける患者さんへ
- ・イバンドロン酸静注 1 mg シリンジ「サワイ」を投与されている方へ

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

