

リセドロネート原末、アクトネル[®]錠 2.5mg 及びベネット[®]錠 2.5mg
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
味の素株式会社及び武田薬品工業株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用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。

味の素株式会社
武田薬品工業株式会社

目 次

	頁
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1)起原又は発見の経緯	1
(2)開発の経緯	1
2. 特徴及び有用性	18
(1)非臨床的特徴	18
(2)臨床的特徴及び有用性	18
3. 骨粗鬆症治療薬の中での NE-58095 の位置付け	20
4. 特許状況	22
5. 外国における使用状況	22
6. 一般的名称	26
(1)JAN	26
(2)INN	26
7. 同種同効医薬品	26
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等	
	38

ハ. 安定性

..... 112

二. 毒性

総括	128
1. 単回投与毒性	133
(1) マウス経口単回投与毒性試験	133
(2) マウス静脈内単回投与毒性試験	134
(3) ラット経口単回投与毒性試験	135
(4) ラット静脈内単回投与毒性試験	136
(5) イヌ経口単回投与毒性試験	137
(6) イヌ静脈内単回投与毒性試験	138
(7) ウサギ経口単回投与毒性試験	139
(8) ウサギ静脈内単回投与毒性試験	140
(9) ウサギ経皮単回投与毒性試験	141
(10) 単回投与毒性試験で認められた所見に関する考察	142
2. 反復投与毒性	144
(1) ラット静脈内 28 日間投与試験	144
(2) イヌ静脈内 28 日間投与試験	145
(3) ラット経口 13 週間投与試験(その 1)	147
(4) ラット経口 13 週間投与試験(その 2)	148
(5) イヌ経口 13 週間投与試験(その 1)	151
(6) イヌ経口 13 週間投与試験(その 2)	154
(7) イヌ経口 13 週間プレドニゾン併用投与試験	156

(8)ラット経口 26 週間投与試験	158
(9)ラット経口 1 年間投与試験	161
(10)イヌ経口 1 年間投与試験	163
(11)イヌ経口 2 年間投与試験	166
(12)反復投与毒性試験で認められた所見に関する考察	168
3. 生殖発生毒性	172
(1)ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(Segment I)	172
(2)ラット受胎能及び一般生殖試験(Segment I)	174
(3)ラットの精子形成に関する検討	177
(4)ラット胎児の器官形成期投与試験(ラット Segment II)	179
(5)ウサギ胎児の器官形成期投与試験(ウサギ Segment II)	182
(6)ラット周産期及び授乳期投与試験(Segment III)	184
(7)生殖発生毒性試験で認められた所見に関する考察	186
4. 遺伝毒性	189
(1)ネズミチフス菌を用いる復帰変異試験(その 1)	189
(2)ネズミチフス菌を用いる復帰変異試験(その 2)	190
(3)大腸菌を用いる復帰変異試験	191
(4)遺伝子突然変異試験	192
(5) <i>In vitro</i> 染色体異常試験	192
(6) <i>In vivo</i> 染色体異常試験	194
(7)不定期 DNA 合成試験	195
(8)遺伝毒性試験で認められた所見に関する考察	196
5. がん原性	197
(1)マウスがん原性試験(その 1)	197
(2)マウスがん原性試験(その 2)	200
(3)ラットがん原性試験(その 1)	203
(4)ラットがん原性試験(その 2)	206
6. 局所刺激性	210
(1)ウサギ皮膚一次刺激性試験	210
(2)ウサギ眼粘膜刺激性試験	211
(3)イヌ関節内単回及び 2 週間反復投与試験	212
7. その他の毒性	213
(1)抗原性試験	213
(2)依存性試験	213
(3)不純物の安全性	214

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験	215
総括	215
(1) 病態モデルを用いた骨量減少に対する薬理作用	219
(2) 正常ビーグル犬の骨代謝に対する間歇投与と連続投与の比較	232
(3) 他剤(活性型ビタミンD ₃)との併用による骨量減少に対する作用	233
(4) 骨の質に対する影響の解析	236
(5) ビーグル犬骨折モデルにおける骨折治癒に対する作用	242
(6) 作用機序に関する検討	246
(7) NE-58095 の作用に関する考察	251
2. 一般薬理試験	254
総括	254
(1) 試験実施の経緯	254
(2) 一般薬理作用(その1)	255
(3) 一般薬理作用(その2)	256
(4) 消化管粘膜障害に関する類薬との比較試験	257

へ. 吸収、分布、代謝、排泄

総括	263
1. 被験物質及びその定量法	269
(1) 標識体	269
(2) 非標識体	269
2. 動物における成績	270
(1) 吸収	270
(2) 分布	275
(3) 代謝	285
(4) 排泄	287
3. ヒトにおける成績	291
(1) 健康成人における体内動態	291
(2) 患者における体内動態	296
(3) 高齢者における体内動態	297
(4) 単回投与試験(外国、臨床薬理試験)	298
(5) 国内第 I 相単回投与試験及び外国臨床薬理試験における体内動態の成績の比較	299
(6) 腎機能障害者における体内動態(外国)	302
(7) バイオアベイラビリティ(外国)	303

ト. 臨床試験

総括	304
1. 国内における臨床試験成績	315
(1) 第Ⅰ相試験	315
(2) 前期第Ⅱ相試験	326
(3) 後期第Ⅱ相試験	343
(4) 第Ⅲ相比較試験(腰椎骨密度に及ぼす影響)	360
(5) 臨床薬理試験(健康高齢者での薬物動態の検討)	383
(6) 長期投与試験	385
(7) 各試験における対象疾患及び診断基準	402
2. 外国における臨床試験成績	404
(1) 第Ⅲ相比較試験	404
(2) 臨床薬理試験	490
3. 外国臨床試験成績の利用	508
(1) 腰椎骨密度変化率を主要評価項目とした試験成績の比較	510
(2) 椎体骨折発生頻度に対する試験成績の比較(副次的評価)	519
(3) 外国臨床試験で検証された椎体骨折リスク減少効果の日本人への外挿	531
(4) 薬物動態の比較	537
(5) 外国臨床試験成績の外挿性に関する結論	538
4. 臨床試験成績のまとめ	539
(1) 国内における試験成績	539
(2) 外国における試験成績	563
(3) 国内と外国における試験成績の比較	584

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意及びその設定根拠

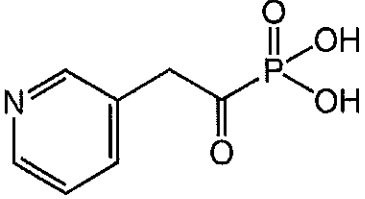
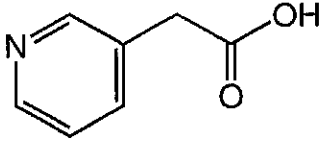
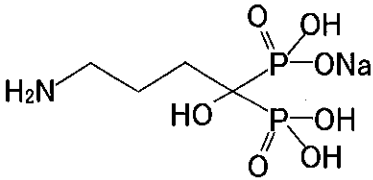
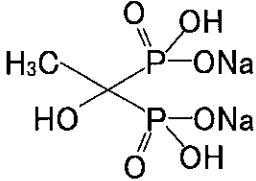
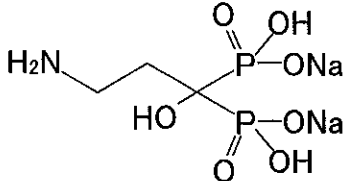
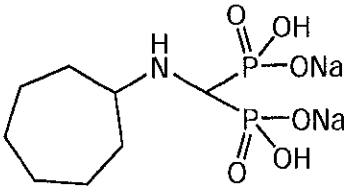
1. 効能・効果及びその設定根拠	596
(1) 効能・効果	596
(2) 設定根拠	596
2. 用法・用量及びその設定根拠	597
(1) 用法・用量	597
(2) 設定根拠	597
3. 使用上の注意及びその設定根拠	600

◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	605
-------------------	-----

略号一覧表

略称(略号)	化学名 (一般名)	化学構造式	由来
リセドロネート NE-58095 2.5 H ₂ O	monosodium 1-hydroxy-2-pyridin-3-yl ethylidenediphosphonate hemipentahydrate INN: risedronic acid JAN: リセドロン酸ナトリウム水和物		原薬
NE-58043			副生成物
NE-58018			副生成物
NE-58020			副生成物
RI-3			副生成物
X			副生成物
Y			副生成物

略称(略号)	化学名(一般名)	化学構造式	由来
Keto	1-oxo-2-(3-pyridinyl)ethylphosphonic acid		尿中分解物
3-PAA	3-pyridylacetic acid		尿中分解物
アレンドロネート	monosodium 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-diphosphonate アレンドロン酸ナトリウム		類薬
エチドロネート	disodium(1-hydroxyethylidene)diphosphonate エチドロロン酸二ナトリウム		類薬
パミドロネート	Disodium 3-amino-1-Hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate パミドロロン酸二ナトリウム		類薬
インカドロネート	disodium cycloheptylaminomethylene-diphosphonate		類薬