

ミノドロロン酸水和物
リカルボン錠1 mg／ボノテオ錠1 mg

1.8 添付文書（案）

小野薬品工業株式会社／アステラス製薬株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

骨粗鬆症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
- (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

効能・効果（案）の設定根拠

本剤は骨吸収抑制作用を主作用とするビスホスホネート系薬剤に分類される。本邦においては、本剤と同じく側鎖に窒素原子を含有するビスホスホネート系薬剤であるアレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、アレンドロネート）及びリセドロン酸ナトリウム水和物が、「骨粗鬆症」の適応で市販されている。

骨粗鬆症は「低骨量と骨の微細構造の劣化が特徴的で、その結果骨の脆弱性が増加し、骨折を起こしやすい全身性の骨疾患」と定義されている。本邦における骨粗鬆症の診断基準については、日本骨代謝学会により原発性骨粗鬆症の診断基準が制定されている。原発性骨粗鬆症は閉経後の女性にみられる「閉経後骨粗鬆症」あるいは高齢者にみられる「老人性骨粗鬆症」を含む「退行期骨粗鬆症」が約 90%を占める。原発性骨粗鬆症の診断基準が制定される以前に実施した前期第Ⅱ相試験は、骨塩量減少例を対象とし、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（第Ⅲ相骨密度試験及び第Ⅲ相骨折試験）は、当該診断基準に従って「退行期骨粗鬆症」と診断された女性を対象とした。また、第Ⅲ相骨折試験では骨折リスクの高い患者の組み入れを目的として、「X線上、第4胸椎～第4腰椎に1～5個の骨折を有する患者」及び「55歳以上81歳未満」を満たす患者を対象とした。

前期第Ⅱ相試験は本剤 0.05 mg, 0.5 mg 又は 1.5 mg を1日1回24週間経口投与し、腰椎骨密度を主評価項目として有効用量域の検討を行った。腰椎骨密度の変化率及び骨吸収マーカーの抑制の程度から臨床推奨用量は 0.5 mg から 1.5 mg の用量幅に存在すると判断した。

後期第Ⅱ相試験は本剤 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 又はプラセボを1日1回36週間経口投与し、腰椎骨密度を主評価項目としてプラセボに対する優越性の検証を行った。その結果、主評価項目である最終評価時の腰椎骨密度では、いずれの本剤群においてもプラセボ群に対する優越性が検証された（Williams 検定、いずれも $p < 0.0001$ ）。

第Ⅲ相試験は後期第Ⅱ相試験の結果から臨床推奨用量と判断した本剤 1 mg を用い、腰椎骨密

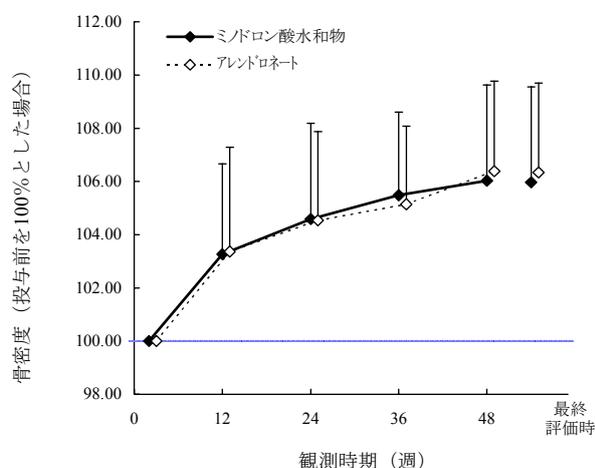
度を主評価項目とした試験（第Ⅲ相骨密度試験）並びに脆弱性の椎体骨折発生率を主評価項目とした試験（第Ⅲ相骨折試験）の2試験により本剤の有効性の検証を行った。また3年間投与による有効性を評価するため、第Ⅲ相骨折試験を完了した被験者を対象として、1年間の継続投与試験（第Ⅲ相骨折継続試験）を脆弱性の椎体骨折発生率を主評価項目として実施した。

第Ⅲ相骨密度試験は本剤1mg又は実対照薬のアレンドロネート5mgを1日1回48週間経口投与し、アレンドロネートに対する非劣性の検証を行った。その結果、最終評価時の腰椎骨密度は投与前を100%とした場合、本剤群が105.96%、アレンドロネート群が106.34%であり、アレンドロネートに対する本剤の非劣性が検証された（t検定： $p=0.0002$ ，非劣性マージン2.0%，**図A**参照）。また、大腿骨近位部total骨密度においても、本剤はアレンドロネートと類似した結果を示した。

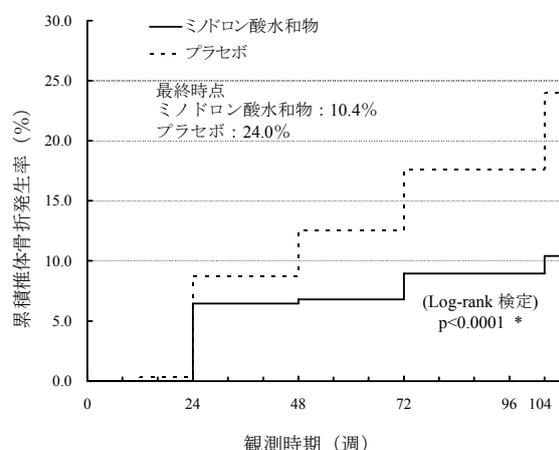
第Ⅲ相骨折試験は本剤1mg又はプラセボを1日1回104週間（2年間）経口投与し、プラセボに対する優越性の検証を行った。その結果、脆弱性の累積椎体骨折発生率は本剤群が10.4%、プラセボ群が24.0%であり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（Log-rank検定： $p<0.0001$ ，**図B**参照）。プラセボに対する本剤の相対リスク減少率は58.9%であった。また、本剤群の腰椎骨密度の推移は投与前を100%とした場合、投与1年（48週）後で106.17%、投与2年（104週）後で108.82%であり、2年間に亘り持続的に増加した。骨代謝マーカーの尿中総デオキシピリジノリン及びNTXの抑制作用も2年間に亘り確認された。

第Ⅲ相骨折継続試験は、第Ⅲ相骨折試験に参加した被験者のうち、2年間の投与を完了した被験者を対象として、本剤1mgを更に1日1回52週間（1年間）継続投与し、3年間投与による有効性を検討した。その結果、本剤群の3年間の脆弱性の累積椎体骨折発生率は12.4%であった。また、本剤群の1年ごとの椎体骨折発生率は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であり、骨折防止効果が3年間維持されることが確認された。また、腰痛骨密度増加効果及び骨吸収抑制作用も3年間維持されることが確認された。

以上の臨床試験成績により、本剤が骨粗鬆症に対して有効な薬剤であることが示されたことから、本剤の効能・効果（案）を「骨粗鬆症」として設定した。



(A) 腰椎骨密度



(B) 脆弱性の累積椎体骨折発生率

効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

適正に骨粗鬆症と診断された患者に本剤が使用されるよう注意を促すため、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「(1)本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。」を記載した。また、本剤の男性患者への使用経験が極めて少数例であったことから、「(2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」を記載し、注意を促した。

1.8.2 用量・用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはミノドロン酸水和物として1 mgを1日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、本剤を嚥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。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤は1回投与量1 mgで、1日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用法・用量を設定した。以下に用法・用量（案）の設定の根拠を示す。

用法・用量（案）の設定根拠

・1 mg 1日1回について

骨粗鬆症に対する本剤の用法・用量の検討は以下の5試験をもとに行った。

前期第Ⅱ相試験において、本剤0.05 mg群、0.5 mg群及び1.5 mg群の3群間に有意な用量反応性が示された。また、腰椎骨密度の変化率及び骨吸収マーカーの抑制の程度から0.05 mgは骨吸収抑制作用が十分でないと考えられ、本剤の有効用量域が0.5 mgから1.5 mgの用量幅に存

在すると判断した。

後期第Ⅱ相試験において、本剤 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 及びプラセボの 4 群を設定し、1 日 1 回 36 週間投与による有効性の検証及び用量反応性の検討を行った。その結果、主評価項目である最終評価時の腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合（平均±標準偏差）、プラセボ群 100.72 ±3.92%, 0.5 mg 群 105.65±4.53%, 1 mg 群 106.42±3.73%及び 1.5 mg 群 105.93±3.54%であり、本剤群のいずれの用量においてもプラセボ群に対する優越性が検証された（Williams 検定、いずれも $p<0.0001$ ）。また、本剤 3 群間の用量反応パターンは腰椎骨密度の用量に対する増加が 1 mg 群で頭打ちになる中用量飽和型が選択された（対比の t 検定：対比 (-2 1 1), $p=0.2045$ ）。副次評価項目である骨代謝マーカーの尿中総デオキシピリジノリンにおいて、0.5 mg 群は 1 mg 群及び 1.5 mg 群と比較して抑制作用が弱いことが伺われた。一方、安全性に関して、有害事象発現率はプラセボ群 86.8% (46/53 例)、0.5 mg 群 75.7% (78/103 例)、1 mg 群 77.1% (74/96 例)、1.5 mg 群 82.8% (82/99 例)、副作用発現率はプラセボ群 13.2% (7/53 例)、0.5 mg 群 23.3% (24/103 例)、1 mg 群 22.9% (22/96 例)、1.5 mg 群 27.3% (27/99 例) であり、有害事象発現率及び副作用発現率に用量反応性は認められなかったが、1.5 mg 群の副作用発現率は 0.5 mg 群及び 1 mg 群と比較してやや高値であった。また、本剤投与後の各測定ポイントにおける血中カルシウムについて、各治験実施施設の基準値の下限值未満であった症例の割合が 1.5 mg 群では他の本剤群と比較して多かった。以上の結果から 1 mg を臨床推奨用量と判断し、第Ⅲ相試験に移行した。

第Ⅲ相骨密度試験では、本剤 1 mg の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を、アレンドロネート 5 mg を対照として 1 日 1 回 48 週間投与により検討した。その結果、主評価項目である最終評価時の腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合（平均±標準偏差）、本剤 1 mg 群 105.96±3.59%, アレンドロネート群 106.34±3.36%であり、アレンドロネートに対する本剤の非劣性が検証された（t 検定： $p=0.0002$, 非劣性マージン 2.0%）。また、副次評価項目である大腿骨近位部 total 骨密度、腰椎骨密度の変化の経時的推移においても、本剤群とアレンドロネート群は類似した結果を示した。一方、安全性に関して、有害事象発現率は本剤群 88.8% (119/134 例)、アレンドロネート群 84.4% (114/135 例)、副作用発現率は本剤群 20.9% (28/134 例)、アレンドロネート群 16.3% (22/135 例) であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。また、ビスホスホネート系薬剤に共通してみられる胃腸障害の有害事象及び副作用の発現率は、本剤群でそれぞれ 39.6% (53/134 例)、14.2% (19/134 例)、アレンドロネート群で 37.0% (50/135 例)、9.6% (13/135 例) であった。

脆弱性の累積椎体骨折発生率を主評価項目とした第Ⅲ相骨折試験では本剤 1 mg の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を、プラセボを対照として 1 日 1 回 104 週間（2 年間）投与により検討した。その結果、2 年間での脆弱性の累積椎体骨折発生率は、本剤群 10.4%、プラセボ群 24.0%であり、プラセボに対する本剤 1 mg の優越性が検証された（Log-rank 検定： $p<0.0001$ ）。一方、安全性に関して、有害事象発現率は本剤群 94.4% (334/354 例)、プラセボ群 95.6% (327/342 例)、副作用発現率は本剤群 16.1% (57/354 例)、プラセボ群 15.8% (54/342 例) であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。また、胃腸障害の有害事象及び副作用の発現率は、本剤群でそれぞれ 48.9% (173/354 例)、9.9% (35/354 例)、プラセボ群で 45.3%

(155/342 例), 6.7% (23/342 例) であった。更に, 本剤群及びプラセボ群で投与 48 週後以降に発現した有害事象及び副作用の発現例数, 発現した事象の内容に大きな違いはなかった。第Ⅲ相骨折継続試験は, 第Ⅲ相骨折試験に参加した被験者のうち, 2 年間の投与を完了した被験者を対象として, 本剤 1 mg を更に 1 日 1 回 52 週間 (1 年間) 継続投与し, 3 年間投与による有効性及び安全性を検討した。その結果, 本剤群の 3 年間の脆弱性の累積椎体骨折発生率は 12.4% であった。また, 本剤群の 1 年ごとの累積椎体骨折発生率は 1 年目 6.7%, 2 年目 3.6%, 3 年目 3.2% であり, 骨折防止効果が 2 年目以降も減弱することなく, 3 年間維持されることが確認された。一方, 安全性に関して, 長期投与に起因する副作用の増加や臨床的に問題となる新たな副作用の発現はなかった。

以上の成績から, 本剤 1 mg 1 日 1 回投与による有効性が示され, 安全性に関しても有害事象, 副作用, 胃腸障害の有害事象の発現率はプラセボと同程度であり, 本剤 1 mg 1 日 1 回投与の忍容性は高いと考えられたことから, 本剤の臨床推奨用法・用量を「1 mg 1 日 1 回投与」とした。

・起床時に経口投与する。なお, 服用後少なくとも 30 分は飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けることについて

第Ⅰ相試験において, 食事の影響について検討した結果, 食後 3 時間に本剤 4 mg を投与した時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも空腹時投与の約 0.1 倍に低下した。また, 食前 1 時間に投与した時のこれらのパラメータは空腹時投与のそれぞれ約 0.4 倍及び約 0.3 倍に低下した。更に, 最終製剤 (1 mg 錠) を用いて食事の影響を検討した結果, 食前 30 分投与では空腹時投与と比較して血漿中未変化体濃度の C_{max} は約 0.5 倍, AUC_{0-t} は約 0.3 倍に低下した。これらの食事による血漿中未変化体濃度の低下の原因の一つとして, 食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成及び食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられた。

以上, 本剤は絶食下での経口投与が最も吸収率が高い結果であったが, 市販後に服用後の食事の影響を排除することは困難である。そこで, 前期第Ⅱ相試験以降の患者を対象とした試験では市販後に遵守可能な用法の設定を考慮し, 本剤の服用時期として絶食下にもっとも近い「起床時 (朝食前)」の服用を規定した。また, 食事の影響を可能な限り排除することを目的として, 「服用後少なくとも 30 分間 (前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験では 30 分間から 1 時間) は水以外の飲食物の摂取を避けること」を規定して実施した。その結果, 本剤 1 mg の有効性及び安全性が確認された。

したがって, 試験時の服用方法及び他のビスホスホネート系薬剤の用法を踏まえ, 本剤の用法を「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 分は飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」とした。

・水 (又はぬるま湯) とともに経口投与することについて

前述した通り, 本剤の食事による吸収率の低下の原因の一つとして, 食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成や, 食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられ

た。そこで骨塩量減少例を対象とした前期第Ⅱ相試験では、服薬上の注意として牛乳等での服用を避けることを規定して実施した。また、退行期骨粗鬆症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相骨密度試験、第Ⅲ相骨折試験及び第Ⅲ相骨折継続試験では、カルシウム、マグネシウム等含有の可能性のあるミネラルウォーターの服用も避けることを規定して実施した。

なお、起床時に水を飲むと胃結腸反射がおこり、腸管運動が活発化され、排便が促されるが、冷たい水等では腸が過敏に反応し下痢が誘発される場合もある。また、高齢者では、腎機能の低下と身体全体の水分量が少ないため、下痢が続くことで容易に脱水症状になりやすいともいわれている。そこで、冷たい水で服用された場合に下痢が誘発されることを懸念し、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相骨折試験及び第Ⅲ相骨折継続試験では服薬上の注意として、冷たい水による服薬を回避できるように「水（又はぬるま湯）」と明記して実施した。

したがって、対象患者が主に高齢であることを考慮し、添付文書（案）においても、ぬるま湯での服薬が可能であることを明確にするため、本剤は「水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。」とした。

・服用後少なくとも 30 分は横にならないことについて

既存のビスホスホネート系薬剤で認められている消化管に対する刺激性は、非臨床試験において本剤も確認されている。また、第Ⅲ相骨密度試験におけるアレンドロネートとの安全性の比較において同程度の胃腸障害の有害事象を認めている。以上を踏まえ、類薬の添付文書を参考とし、服薬後に本剤を速やかに胃内に到達させることを目的とし、「服薬後少なくとも 30 分は横にならず」との表記を用法に記載した。

以上より、本剤の用法・用量（案）を「通常、成人にはミノドロン酸水和物として 1 mg を 1 日 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。」と設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成や食事内容物への吸着による吸収率の低下を防ぐため、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「(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。」を記載し、注意を促した。

また、本剤の安全性情報と類薬の安全性に関する配慮を参考に、適正に本剤が使用されるよう注意を促すため、「(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。」を記載し、更にその対策として「(1) 口腔咽頭刺激の可能性

があるので、本剤を嚙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。」を記載し、注意を促した。

1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

本案の作成にあたっては、非臨床試験並びに臨床試験成績に基づき、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、類似薬(アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物)の使用上の注意を参考に設定した。

【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)

設定根拠

(1) について

本剤の臨床試験において、当該項に設定した患者に対する投与経験はないが、これらの患者では本剤の食道通過が遅延し、食道局所における副作用発現の危険性が高くなるおそれがあることから、類似薬の使用上の注意を参考に設定した。

(2) について

本剤の臨床試験において、当該項に設定した患者に対する投与経験はないが、これらの患者では、食道局所における副作用発現の危険性が高くなるおそれがあることから、類似薬の使用上の注意を参考に設定した。

(3) について

本剤の臨床試験において、本剤の成分に対し重篤なアレルギー反応を呈した症例は報告されていないが、薬剤の一般的な注意事項として記載した。

(4) について

本剤は既存のビスホスホネート系薬剤と同様、ビスホスホネート系薬剤が持つ骨吸収抑制作用により血中カルシウム減少が発現するリスクを有することから、類似薬の禁忌を参考に設定した。また、「重要な基本的注意」の項に説明を加えた。

(5) について

本項については、「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に説明を加えた。

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。〕

設定根拠

(1) について

類似薬の使用上の注意を参考に設定した。

(2) について

本剤の臨床試験において，平成4年6月29日付 薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の腎障害の重篤度でグレード1に該当する患者159例，グレード2に該当する患者94例，グレード3に該当する患者7例の投与経験があるが，これらの患者における有害事象及び副作用の発現率は腎障害の無い患者の発現率と大きな差はなく，腎障害の合併による本剤の安全性への影響は大きくないと考えられた。しかし，本剤は既存のビスホスホネート系薬剤と同様に体内からの消失における腎排泄の寄与が高く，腎障害を有する患者では，血中濃度が高くなる可能性があることから，重篤な腎障害のある患者への投与について注意喚起するために設定した。

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) 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）
- (4) 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。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており，また，静脈内投与された癌患者がほとんどであったが，経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。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。本剤の投与にあたっては，患者に十分な説明を行い，異常が認められた場合には，直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

設定根拠

(1)～(4) について

類似薬の使用上の注意を参考に設定した。

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恐れがあるので，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。

設定根拠

本剤は高カルシウム含有飲料である牛乳又は塩化カルシウムとの併用により吸収が低下し，その機序として，カルシウムなどの多価陽イオンとの難溶性又は難吸収性のキレート形成が考えられることから，注意喚起するために設定した。

4. 副作用

承認時までの調査における 1,108 例中 206 例（18.6%）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 35 例（3.2%），腹痛 27 例（2.4%），血中カルシウム減少 22 例（2.0%）及び胃炎 15 例（1.4%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

上部消化管障害

十二指腸潰瘍（0.3%），胃潰瘍（0.1%）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) 重大な副作用（類薬）

1) 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。

2) 肝機能障害・黄疸

他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害・黄疸があらわれるとの報告があるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれること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。

(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
過敏症		発疹，痒疹，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
血液		白血球減少，赤血球減少，血小板減少，単球増加
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	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少，CK (CPK) 上昇
精神神経系		しびれ，坐骨神経痛，めまい
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

設定根拠

本剤の臨床試験における副作用（臨床検査値の異常を含む）発現頻度に基づき，類似薬の使用上の注意を参考にして設定した。

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。〕

設定根拠

妊婦，産婦，授乳婦での使用経験はなく，安全性は確立していない。また，ラットでの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及び母動物（ラット）へ投与した場合，乳汁中への移行が認められていることから，妊婦，産婦，授乳婦等への投与について，注意喚起するために設定した。

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。〕

設定根拠

小児における使用経験はなく，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ことから，小児等への投与について，注意喚起するために設定した。

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。

設定根拠

類似薬の使用上の注意を参考にして設定した。

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.)

設定根拠

本剤の最終包装形態がPTP包装であることから，平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。

1.8.4 添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示した。

骨粗鬆症治療剤

リカルボン[®]錠1mg《RECALBON[®]》

ミドロン酸水和物錠

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示(3年)

承認番号	〇〇〇〇〇〇
薬価収載	200〇年〇月
販売開始	200〇年〇月
国際誕生	200〇年〇月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 食道狭窄又はアカシア(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。〕
- 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
- 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
- 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。〕
- 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	リカルボン錠1mg
成分・含量(1錠中)	ミドロン酸水和物・1mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン
剤形	フィルムコーティング錠

外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	色調	識別コード
表面	裏面	側面					
			約6.6	約3.0	約0.10	白色	ONO 621

【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。
- 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはミドロン酸水和物として1mgを1日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。

- 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。
- 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。
 - 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - 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。
 - 就寝時又は起床前に服用しないこと。

【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)

- 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。〕
- 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

- 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。
- 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。
- 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)
- 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。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、また、静脈内投与された患者がほとんどであったが、経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。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。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

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恐れがあるので、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

承認時までの調査における1,108例中206例(18.6%)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35例(3.2%)、腹痛27例(2.4%)、血中カルシウム減少22例(2.0%)及び胃炎15例(1.4%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

上部消化管障害

十二指腸潰瘍(0.3%)、胃潰瘍(0.1%)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) 重大な副作用(類薬)

1) 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、失明、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。

2) 肝機能障害・黄疸

他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害・黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 顎骨壊死・顎骨髄炎

他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれること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。

(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
過敏症		発疹、痒疹、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
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
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	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK(CPK)上昇
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい
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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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。〕
- ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。〕

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。)

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康高齢男女各10例(65～79歳)及び非高齢男女各10例(20～31歳)にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められなかった。また、高齢者のCmax、AUC及び投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて2.1倍、2.4倍及び2.0倍高く、加齢により本剤の吸収率は上昇することが示唆された。¹⁾

対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	尿中 排泄率(%)
非高齢 男子	0.3134 ±0.2176	1.4±0.6	1.325 ±0.845	8.2±3.4	0.40±0.18
非高齢 女子	0.2564 ±0.1186	1.2±0.6	1.074 ±0.379	11.5±2.8	0.28±0.09
高齢 男子	0.5555 ±0.2516	1.3±0.5	2.814 ±1.196	9.7±1.3	0.74±0.37
高齢 女子	0.6512 ±0.4425	1.2±0.7	3.051 ±2.285	9.9±1.9	0.75±0.56

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

健康成人男子10例にミノドロン酸水和物2mgを1日1回7日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度は遅くとも投与7日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与7日目のCmax及びAUCは投与初日と比較してそれぞれ1.1倍及び1.3倍であった。²⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

健康成人男子29例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後1.2時間で最高に達し、その濃度は0.39ng/mLで、消失半減期は9.7時間であった。また、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.5倍、AUCは約0.3倍に低下した。³⁾

投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	1.2±0.7	0.3895±0.1767	1.549±0.682	9.7±3.5
食前30分	0.8±0.3	0.1913±0.1092	0.504±0.310	6.6±5.1

平均値±標準偏差

また、健康成人男子12例にミノドロン酸水和物4mgを空腹時、食前1時間又は食後3時間に単回経口投与した時、AUCは空腹時投与に比べ、食前1時間投与で約0.3倍、食後3時間投与で約0.1倍に低下した。⁴⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

2. 代謝⁵⁾

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸ミクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった(*in vitro*)。

また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対してほとんど阻害活性を示さなかった(*in vitro*)。

3. 排泄

健康高齢・非高齢男女各10例にミノドロン酸水和物1 mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢男子で0.40%、非高齢女子で0.28%、高齢男子で0.74%、高齢女子で0.75%であった。¹⁾

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度5～500ng/mLにおいて61.2%～61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった(*in vitro*, 超遠心法)。⁶⁾

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間の第Ⅲ相二重盲検試験(骨密度試験)において、本剤群の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は下表のとおりであり、本剤の骨密度増加効果が確認された。大腿骨では投与48週後で103.6%の骨密度増加効果が確認された。また、本剤は骨吸収マーカー(尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド:尿中NTX)を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。⁷⁾

投与期間	腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする)
投与12週後	103.3% (121例)
投与24週後	104.6% (121例)
投与36週後	105.5% (120例)
投与48週後	106.0% (119例)

2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験(骨折試験)において、本剤群及びプラセボ群の椎体骨折発生率はそれぞれ9.1%、21.0%であり(相対リスク減少率57%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(下表参照)。⁸⁾

	本剤群	プラセボ群
椎体骨折発生率*1)	9.1% (31/339例)	21.0% (69/328例)
新規椎体骨折発生率*2)	6.8% (23/339例)	16.2% (53/328例)
投与24週後以降の 椎体骨折発生率	3.8% (13/339例)	14.0% (46/328例)

*1) 既存椎体骨折の増悪を含む

*2) 新規骨折のみ

また、2年間投与による本剤投与群の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は108.9%(70例)であった。⁸⁾ さらに3年間投与による本剤投与群の椎体骨折発生率は、12.4%(13/194例)であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率は1年目6.7%(13/194例)、2年目3.1%(6/194例)、3年目2.6%(5/194例)であった。3年間投与による本剤投与群の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は110.5%(54例)であった。⁹⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁰⁾

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより、骨代謝回転を低下させると考えられる。

- 1) ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる。
- 2) *in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。
- 3) ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる。

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用¹¹⁾

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する(*in vitro*)。

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用¹²⁾

- 1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。
- 2) カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジリン濃度の上昇を抑制する。また、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関係が認められる。
- 3) ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。
- 4) ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する。

(3) 骨石灰化に及ぼす影響¹³⁾

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない。また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、類骨幅の増大は認められていない。

(4) 骨折治癒に及ぼす影響¹⁴⁾

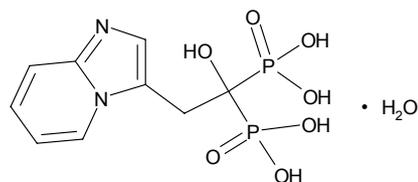
ラット腓骨骨折モデルにおいて、臨床用量の約1.5倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約15倍の用量まで骨強度の低下は認められていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ミノドロン酸水和物(Minodronic Acid Hydrate)

化学名:[1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate

構造式:



分子式:C₉H₁₂N₂O₇P₂・H₂O

分子量:340.16

性状:本品は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点:約250℃(分解)

【包装】

リカルボン錠1mg:100錠(PTP、バラ)、140錠(PTP)、700錠(PTP)

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業社内資料
- 2) 小野薬品工業社内資料
- 3) 小野薬品工業社内資料
- 4) 小野薬品工業社内資料
- 5) 小野薬品工業社内資料
- 6) 小野薬品工業社内資料
- 7) 小野薬品工業社内資料
- 8) 小野薬品工業社内資料
- 9) 小野薬品工業社内資料
- 10) 小野薬品工業社内資料
- 11) 小野薬品工業社内資料
- 12) 小野薬品工業社内資料
- 13) 小野薬品工業社内資料
- 14) 小野薬品工業社内資料

【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下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、200〇年〇月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

骨粗鬆症治療剤

ボノテオ[®]錠1mg

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示(3年)

《BONOTEO[®]》
ミドロン酸水和物錠

承認番号	〇〇〇〇〇〇
薬価収載	200〇年〇月
販売開始	200〇年〇月
国際誕生	200〇年〇月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。〕
- 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
- 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
- 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。〕
- 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	ボノテオ錠1mg
成分・含量(1錠中)	ミドロン酸水和物・1mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン
剤形	フィルムコーティング錠

外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	色調	識別コード
表面	裏面	側面					
			約6.6	約3.0	約0.10	白色	

【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。
- 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはミドロン酸水和物として1mgを1日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。
- 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。
 - 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。
 - 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - 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。
 - 就寝時又は起床前に服用しないこと。

【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)

- 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。〕
- 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

- 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。
- 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。
- 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)
- 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。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、また、静脈内投与された癌患者がほとんどであったが、経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。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。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

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恐れがあるので、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

承認時までの調査における1,108例中206例(18.6%)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35例(3.2%)、腹痛27例(2.4%)、血中カルシウム減少22例(2.0%)及び胃炎15例(1.4%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

上部消化管障害

十二指腸潰瘍(0.3%)、胃潰瘍(0.1%)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) 重大な副作用(類薬)

1) 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。

2) 肝機能障害・黄疸

他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害・黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎

他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれること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。

(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
過敏症		発疹、痒痒、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
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
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	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK(CPK) 上昇
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい
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

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。)

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康高齢男女各10例(65~79歳)及び非高齢男女各10例(20~31歳)にミドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められなかった。また、高齢者のC_{max}、AUC及び投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて2.1倍、2.4倍及び2.0倍高く、加齢により本剤の吸収率は上昇することが示唆された。¹⁾

対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	尿中 排泄率(%)
非高齢 男子	0.3134 ±0.2176	1.4±0.6	1.325 ±0.845	8.2±3.4	0.40±0.18
非高齢 女子	0.2564 ±0.1186	1.2±0.6	1.074 ±0.379	11.5±2.8	0.28±0.09
高齢 男子	0.5555 ±0.2516	1.3±0.5	2.814 ±1.196	9.7±1.3	0.74±0.37
高齢 女子	0.6512 ±0.4425	1.2±0.7	3.051 ±2.285	9.9±1.9	0.75±0.56

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

健康成人男子10例にミドロン酸水和物2mgを1日1回7日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度は遅くとも投与7日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与7日目のC_{max}及びAUCは投与初日と比較してそれぞれ1.1倍及び1.3倍であった。²⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

健康成人男子29例にミドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後1.2時間で最高に達し、その濃度は0.39ng/mLで、消失半減期は9.7時間であった。また、食前30分投与では空腹時投与に比しC_{max}は約0.5倍、AUCは約0.3倍に低下した。³⁾

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	1.2±0.7	0.3895±0.1767	1.549±0.682	9.7±3.5
食前30分	0.8±0.3	0.1913±0.1092	0.504±0.310	6.6±5.1

平均値±標準偏差

また、健康成人男子12例にミドロン酸水和物4mgを空腹時、食前1時間又は食後3時間に単回経口投与した時、AUCは空腹時投与に比べ、食前1時間投与で約0.3倍、食後3時間投与で約0.1倍に低下した。⁴⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

2. 代謝⁵⁾

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)。

また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) に対してほとんど阻害活性を示さなかった (*in vitro*)。

3. 排泄

健康高齢・非高齢男女各10例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢男子で0.40%、非高齢女子で0.28%、高齢男子で0.74%、高齢女子で0.75%であった。¹⁾

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度5～500ng/mLにおいて61.2%～61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった (*in vitro*、超遠心法)。⁶⁾

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間の第Ⅲ相二重盲検試験 (骨密度試験) において、本剤群の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は下表のとおりであり、本剤の骨密度増加効果が確認された。大腿骨では投与48週後で103.6%の骨密度増加効果が確認された。また、本剤は骨吸収マーカー (尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド: 尿中NTX) を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。⁷⁾

投与期間	腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする)
投与12週後	103.3% (121例)
投与24週後	104.6% (121例)
投与36週後	105.5% (120例)
投与48週後	106.0% (119例)

2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験 (骨折試験) において、本剤群及びプラセボ群の椎体骨折発生率はそれぞれ9.1%、21.0%であり (相対リスク減少率57%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された (下表参照)。⁸⁾

	本剤群	プラセボ群
椎体骨折発生率*1)	9.1% (31/339例)	21.0% (69/328例)
新規椎体骨折発生率*2)	6.8% (23/339例)	16.2% (53/328例)
投与24週以降の椎体骨折発生率	3.8% (13/339例)	14.0% (46/328例)

*1) 既存椎体骨折の増悪を含む

*2) 新規骨折のみ

また、2年間投与による本剤投与群の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は108.9% (70例) であった。⁸⁾

さらに3年間投与による本剤投与群の椎体骨折発生率は、12.4% (13/194例) であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率は1年目6.7% (13/194例)、2年目3.1% (6/194例)、3年目2.6% (5/194例) であった。3年間投与による本剤投与群の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は110.5% (54例) であった。⁹⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁰⁾

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより、骨代謝回転を低下させると考えられる。

- ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる。
- in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。

- ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる。

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用¹¹⁾

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する (*in vitro*)。

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用¹²⁾

- ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。
- カンクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジリン濃度の上昇を抑制する。また、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関係が認められる。
- ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。
- ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する。

(3) 骨石灰化に及ぼす影響¹³⁾

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない。また、ラット及びカンクイザル卵巣摘出モデルにおいて、頰骨幅の増大は認められていない。

(4) 骨折治癒に及ぼす影響¹⁴⁾

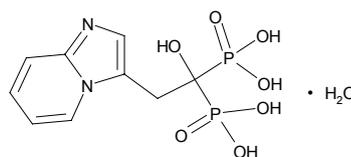
ラット腓骨骨折モデルにおいて、臨床用量の約1.5倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約15倍の用量まで骨強度の低下は認められていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ミノドロン酸水和物 (Minodronic Acid Hydrate)

化学名: [1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethylidene] bisphosphonic acid monohydrate

構造式:



分子式: C₉H₁₂N₂O₇P₂・H₂O

分子量: 340.16

性状: 本品は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点: 約250℃ (分解)

【包装】

ボノテオ錠1mg: 100錠 (PTP)、140錠 (PTP)、500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) アステラス製薬社内資料
- 2) アステラス製薬社内資料
- 3) アステラス製薬社内資料
- 4) アステラス製薬社内資料
- 5) アステラス製薬社内資料
- 6) アステラス製薬社内資料
- 7) アステラス製薬社内資料
- 8) アステラス製薬社内資料
- 9) アステラス製薬社内資料
- 10) アステラス製薬社内資料
- 11) アステラス製薬社内資料
- 12) アステラス製薬社内資料
- 13) アステラス製薬社内資料
- 14) アステラス製薬社内資料

【文献請求先】

アステラス製薬株式会社 営業本部D I センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
フリーダイヤル 0120-189-371

【製造販売】

アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号