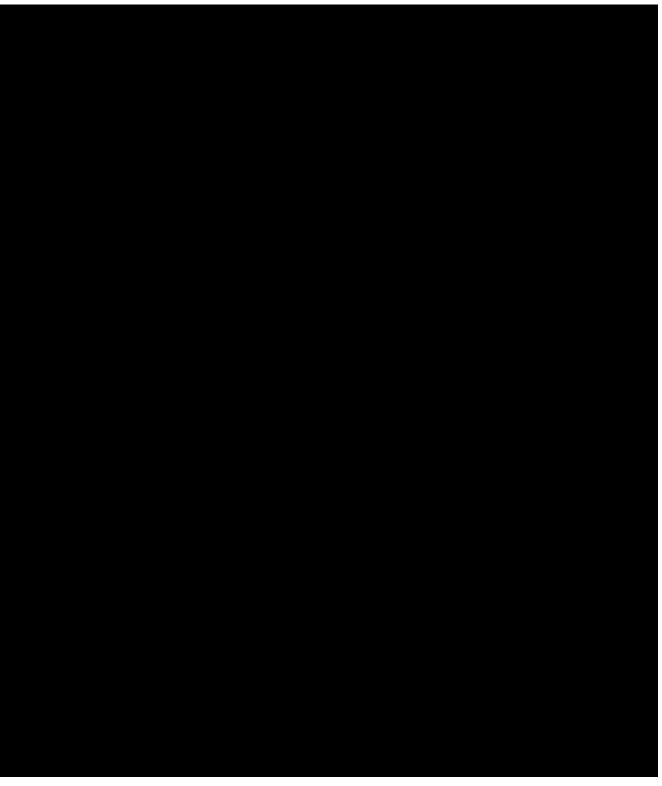
リカルボン錠 50mg/ボノテオ錠 50mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業(株)及びアステラス製薬(株)に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社アステラス製薬株式会社

1.4 特許状況



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

FΙ

(11)特許出願公告番号

特公平6-99457

(24) (44)公告日 平成6年(1994)12月7日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号 庁内整理番号

技術表示箇所

C 0 7 F 9/6561

Z 9155-4H 9454-4C

A 6 1 K 31/675 ADD

ADF

請求項の数4(全 4 頁)

(21)出願番号 特願平1-206413

(22)出願日 平成1年(1989)8月9日

(65)公開番号 特開平2-138288

(43)公開日 平成2年(1990)5月28日

(31)優先権主張番号 特願昭63-201535

(32)優先日 昭63(1988) 8 月12日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(31)優先権主張番号 特願昭63-201536

(32)優先日 昭63(1988) 8 月12日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 999999999

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 磯村 八州男

茨城県北相馬郡守谷町薬師台3-4-8

(72)発明者 竹内 誠

茨城県つくば市春日2-35-2 エトワー

ル春日206

(72)発明者 阿部 哲士

茨城県つくば市春日2-35-2 エトワー

ル春日401

(74)代理人 弁理士 長井 省三

審査官 一色 由美子

(56)参考文献 特開 昭63-154692 (JP, A)

特開 昭63-150292 (JP, A)

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環ビスフォスフォン酸誘導体およびその医薬

【特許請求の範囲】

[請求項1] -般式 (1) OH OR^{1} OR^{2} OR^{2} OR^{4} OR^{4}

(式中の記号は以下の意味を有する。

 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ; 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

R5, R6; 水素原子又は低級アルキル基

n;0又は1)

で示されるヘテロ環ビスフォスフォン酸誘導体又はその
塩

【請求項2】 1 ーヒドロキシー2 ー (イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3 ーイル)

エタン-1,1-ビス(フォスフォン酸)である請求項

(1)記載の化合物又はその塩

【請求項3】請求項(1)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。

【請求項4】請求項(2)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

50 本発明は下記一般式(I)で示されるヘテロ環ビスフォ

スフォン酸誘導体またはその塩並びに該化合物を有効成

$$\begin{array}{c|c}
R^{5} & OH \\
R^{6} & PO < OR^{1} \\
\hline
N & (CH_{2}) & n - C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
OH \\
PO < OR^{2} \\
PO < OR^{3} \\
OR^{4}
\end{array}$$
(1)

(式中の記号は以下の意味を有する。

R¹, R², R³, R⁴; 同一又は異なって水素原子又は低級アル キル基

R5. R6: 水素原子又は低級アルキル基 n;0又は1)

(従来の技術)

従来、ビスフォスフォン酸誘導体として種々の化合物が 合成されてきたが、本発明の如きヘテロ環を有する化合 物は知られていない。

(解決手段)

本発明者等は頭記一般式(I)で示される化合物又はそ の塩が新規化合物であること、並びに動物試験の結果骨 吸収抑制効果を有し、骨吸収に起因する高カルシウム血 症を抑制することを知り本発明を完成した。

即ち、本発明は頭記一般式(I)で示されるヘテロ環ビ スフォスフォン酸誘導体又はその塩並びに該化合物を有 効成分とする骨吸収抑制剤に関する。

本発明の一般式の基の定義において「低級」とは特に断 らない限り炭素数1乃至5個の直鎖又は分岐状の炭素鎖 を意味する。従って「低級アルキル基」としてはメチル 基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル

分とする骨吸収抑制剤に関する。

ンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基 等が挙げられる。

10 また, 本発明化合物 (I) においてはR¹乃至R⁴が共に低 級アルキル基であるテトラエステル、あるいはR¹乃至R⁴ の1乃至3個が低級アルキル基であるモノエステル、ジ エテルおよびトリエステルが含まれる。

更に、本発明化合物において遊離のフォスフォン酸であ るときは、塩を形成する。本発明の有効成分には化合物 (I) の薬理学上許容される塩が包含される。かかる塩 としては具体的には、ナトリウム、カリウムなどのアル カリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアル カリ土類金属との塩など無機塩基との塩、アンモニウム 20 塩, メチルアミン, エチルアミン, ジメチルアミン, ジ エチルアミン, トリメチルアミン, トリエチルアミン, シクロヘキシルアミン, エタノールアミン, ジエタノー ルアミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチンな どの塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

(製造法)

本発明の化合物は、つぎの反応式で示される方法によっ て製造することができる。

$$R^5$$
 N (CH_2) nCOOH + PX_3 + HP OR^7 所望により加水分解 OR^7 OR^7 OR^7 OR^7

$$\begin{array}{c|c}
R^5 & OH \\
R^6 & N & (CH_2)n - C
\end{array}$$
 $\begin{array}{c|c}
OH \\
PO < OR^1 \\
OR^2 \\
PO < OR^3 \\
OR^4
\end{array}$

(式中, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶及びnは前記に同じ, R⁷は 水素原子又は低級アルキル基を,Xはハロゲン原子を意味 40 する。以下同様)

本発明化合物(I)は、一般式(II)で示されるカルボ ン酸誘導体と3ハロゲン化リン(III)及び亜リン酸又 はその低級アルキルエステル(IV)とを反応させること により得ることができる。ここに「ハロゲン原子」とし ては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等である。

即ち、まずカルボン酸誘導体(川)と亜リン酸又はその エステル(IV) との混合液を例えば60~120℃, 好まし くは80~110℃で5~30分間反応させ、次いで三ハロゲ

°C. 好ましくは80~110°C下数分乃至数時間加熱するこ とにより行われる。反応の進行は、TLC(薄層クロマトグ ラフィー) (展開系; クロロホルムーメタノール) によ り、容易に確認できる。

このようにして得られたビスフォスフォン酸エステル は、所望により加水分解することにより、対応するビス フォスフォン酸に導くことができる。この加水分解は, 通常の濃塩酸中、加熱還流を行う。また、水を含まない 溶媒中で強酸またはハロゲン化トリメチルシリル処理す ることができる。この方法は通常、市販の臭化水素酢酸 をそのまま, あるいは適宜希釈したもの, 四塩化炭素, ン化リン(川)をこの混合液中に加え,例えば60~120 50 ジメチルホルムアミド,クロロホルム,トルエン等の溶 媒中ヨウ化トリメチルシランを溶解させたもの等が使用される。加水分解の温度は、冷却下乃至加温下が採用されるが、たとえば、ハロゲン化トリメチルシリルを用いて一10℃以下の冷却下で処理するときは、部分的に加水分解された目的化合物が生成する。

ビスフォスフォン酸を塩に導くには、水酸化ナトリウム,水酸化カリウム,アンモニアや有機アミン等の塩基を用いて、常法により処理する。

このようにして得られた本発明化合物 (I) の単離, 精製は, 抽出, 結晶化, 再結晶, 各種クロマトグラフィー 10等の通常の化学操作を施すことにより行われる。

(発明の効果)

本発明によって提供される化合物 (I) 及びその塩は、 骨吸収抑制効果を有し、また、骨吸収に起因する高カル シウム血症を抑制する効果を有している。また、優れた 抗炎症作用、解熱鎮痛作用が認められる。

つぎに、本発明の化合物の高カルシウム血症抑制効果を 試験方法と共に示す。

高カルシウム血症抑制効果

副甲状腺ホルモン投与による高カルシウム血症ラットを 20 使用し、本発明の化合物を投与した場合の血清カルシウム量の低下効果を測定した。

試験方法: 20時間絶食した 5 週齢雄ウイスターラットに ハト 1 -34副甲状腺ホルモン(PTH, ペプチド研究所)を $30\,\mu\,\mathrm{g/kg}$ 静脈内投与した。

PTHは0.1%BSA含有生理食塩水に溶解し、5ml/kg投与した。正常対照群には0.1%BSA含有生理食塩水のみを同様に投与した。PTH投与45分後にラツトをエーテル麻酔したのち開腹し、腹部大静脈より、真空採血管を用いて採血した。血液はただちに4℃、3000回転、10分遠心し、血 30清を分離した。血清中のイオン化カルシウム(Ca++)濃度をただちにCa++メーター(堀場製作所、セラ250)で測定した。

被験化合物は苛性ソーダおよび塩酸を用いて皮下投与用にはpH7.4の生理食塩水溶液となるように調整し、経口投与用にはpH7.4の蒸留水溶液5ml/kgとなるように調整し、PTH投与72時間前に投与した。正常対照群、対照群には生理食塩水を同様に投与した。

結果は各群の平均S. E. で表わし、検定は各群間の比較を 一元配置分散分析法で行った。なお危険率 1 %未満を有 40 意とした。

結果;皮下投与および経口投与の結果を下表に示す。

	投与量 (mg/kg)	投与 方法	N	血清Ca++ (mmol/ℓ)
正常対照	_	po	5	1,35±0,01
対照	_	po	5	1.43±0.01
実施例1の化 合物	0.001	sc	5	1.38±0.02

投与量 (mg/kg)	投与 方法	N	血清Ca++ (mmol/ℓ)
0.003	sc	5	1,26±0,02**
0.01	sc	5	1.08±0.02**
3	po	5	1.35±0.01
10	po	5	1,26±0,03**

平均值±S.E., **;P<0.01

以上のように、本発明化合物がすぐれた血清カルシウム量の低下作用を示すことから、本発明の化合物が骨吸収を抑制することが明らかである。骨吸収の亢進が病態に重要な関与をしていると考えられている疾患にはPaget病、高カルシウム血症、癌の骨転移、および骨粗鬆症があげられる。さらに、慢性関節リウマチ等の炎症性関節疾患に伴う骨吸収の亢進(骨粗鬆化)も臨床上大きな問題である。本発明の化合物は、これらの疾患、病態に対して、骨吸収を抑制し、骨量の減少を防止あるいは骨吸収の亢進に伴う血清カルシウム値の上昇等を防止または低下させる薬剤として使用できる。

本発明化合物 (I) 及びその塩は、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として使用に供される。投与は錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤等の経口投与、注射剤、シロップ剤、軟膏剤、坐剤等の非経口投与のいずれであってもよい。投与量は投与対象、投与ルート、症状等によって異なるが通常成人1日当たり経口投与で1mg~1gまた、経鼻、静脈、坐薬投与で0.1~10mgが適当である。

(実施例)

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。 実施例1.

2- (イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル) 酢酸・塩酸塩2.4g, 亜りん酸2.0gクロルベンゼン25ml混合液を110℃で10分間撹拌した後, 三塩化リン5.1gを徐々に滴下した。さらに110℃で8時間撹拌した後, クロルベンゼンをデカンテーションし, 残渣に6N-塩酸45mlを加え,4時間還流した。冷後,活性炭処理を施し,得られた反応液を減圧濃縮した。得られた無色固体を水ーメタノールから再結晶することにより,1ーヒドロキシー2ー(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル) エタンー1,1ービス (フォスフォン酸) 1.3gを無色針状晶として得た。

このものの理化学的性状は以下のとおりである。

- (i)融点 222-224℃(分解) (MeOH-H20より再結晶)
- (ii) 元素分析値(C9H12N2O7・0.5H2Oとして)

 C(%)
 H(%)
 N(%)
 P(%)

 理論値
 32.64
 3.96
 8.46
 18.71

 実験値
 32.45
 3.91
 8.65
 19.05

(iii) 質量分析値 (m/z): FAB Mass 323 (M+ 1) 実施例1と同様にして以下の化合物を合成した。 実施例2.

$$\begin{array}{c|c} OH & O \\ \hline N & CH_3 & OH \\ \hline N & CH_2 - C \\ \hline \end{array} \begin{array}{c|c} OH & OH \\ OH & OH \\ OH & OH \\ \hline \end{array}$$

1-ヒドロキシー2-(8-ヒドロキシー2-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル) エタン-1,1-ビス(フォスフォン酸)

理化学的性状

(i)融点 260-264℃(分解) (MeOH-H20より再結晶)

(ii) 元素分析値(C10 H14 N2 O8 P2・ 1 H2 Oとして)

 C (%)
 H (%)
 N (%)
 P (%)

 理論値
 32.45
 4.36
 7.57
 16.73

 実験値
 32.60
 4.11
 7.60
 16.44

(iii) 質量分析値 (m/z): FAB Mass 353 (M++1) 実施例3.

(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)カルボン酸・塩酸塩2.4g, 亜リン酸2.1gのクロルベンゼン25ml混合液を110℃で15分間撹拌した後, 三塩化リン3.6mlを徐々に滴下した。さらに110℃で9時間撹拌した後, クロルベンゼン層をデカンテーションし, 残渣に6N-塩酸30mlを加え6時間還流した。冷後,活性炭処理を施し,得られた反応液を減圧濃縮した。残渣を精製水20mlに溶かし,溶液を2N水酸化ナトリウム液でpH5として後,メタノール30mlを加え一晩室温にて撹拌することにより,ヒドロキシー1-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-40イル)メタン-1,1ービスフォン酸・1ナトリウム塩0.44gを得た。

このものの理化学的性状は以下のとおりである。

- (i)融点 270℃以上(分解) (MeOH-H20より再結晶)
- (ii) 元素分析値(C8H9N2O7P2Naとして)

(iii) 質量分析値(m/z):FAB Mass 331 (M++1) 実施例4.

$$\begin{array}{c|c} & \text{PO}_3 \, \text{H}_2 \\ \hline & \text{N} & \text{OH} \end{array}$$

実施例 1 と同様にして 2 ー (イミダゾ [1,2 ー a] ピリジンー 2 ーイル) 酢酸・塩酸塩0.88gより 1 ーヒドロキシー 2 ー (イミダゾ [1,2 ー a] ピリジンー 2 ーイル) エタンー1,1 ービス (フォスフォン酸) 0.2gを得た。 理化学的性状

- (i) 質量分析値(m/z):FAB Mass 323 (M++1)
- (ii) 核磁気共鳴スペクトル (D20, TMS内部標準)
- (iii) $\delta:3.40$ (2H, t, J=12Hz),

6.94 (1H, t, J=6Hz ピリジン環ーH),

7.20~7.60 (2H, ピリジン環ーH),

7,84 (1H,s,イミダゾール環ーH),

8.10~8.20 (1H, ピリジン環ーH)

(処方例)

つぎに、本発明の医薬の処方例を挙げる。

錠剤:

20

実施例1の化合物	5mg
ラクトース	119mg
トウモロコシデンプン	67mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	1mg
全量	200mg

実施例 1 の化合物5g, ラクトース119g, トウモロコシデンプン67gを均一に混合し、混合物にヒドロキシプロピルセルロース10% (W/W) 水溶液40mlを加え、得られた混合物を湿式顆粒化した。こうして得られた顆粒をカルボキシメチルセルロースカルシウム4gおよびステアリン酸マグネシウム1gと混合し、混合物を 1 錠200mgの錠剤に

打錠する。 カプセル:

実施例 1 の化合物5mg結晶セルロース50mg結晶ラクトース144mgステアリン酸マグネシウム1mg全量200mg

上記各成分1000倍量を混合し、ゼラチンカプセルに充填して1カプセル200mgのカプセルを製造した。

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.2	月1回間歇経口剤の開発の経緯	3
1.5.3	海外における開発状況	8
1.5.4	有用性及び特徴	8
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け	9
1.5.6	効能・効果(案) 用法・用量(案)	10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 骨粗鬆症の治療について

骨粗鬆症は 2000 年の米国の国立衛生研究所で開かれたコンセンサス会議において「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」と新たに定義され 1 、これが現在の一般的な骨粗鬆症の定義とされている。本邦における骨粗鬆症の患者数は約 780 万~1100 万人と推定されており、高齢化社会の進展とともに、その患者数は増加の一途をたどるものと予想されている 2 。骨粗鬆症は脊椎、大腿骨頸部等の骨折が生じやすい疾患であり、骨粗鬆症の治療目的は骨折発生の予防である。骨折は生活の質を低下させる重要な要因であることより、骨折予防対策が医療のみならず社会的にも重要な課題となっている $^{3.4}$ 。

本邦で現在用いられている主な骨粗鬆症治療薬としては,カルシウム製剤,活性型ビタミン D_3 製剤,カルシトニン製剤,エストロゲン製剤,選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM),及びビスホスホネート製剤がある。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版では,側鎖に窒素原子を含有するビスホスホネート製剤及び SERM が骨粗鬆症治療薬として最も高く推奨されている 2 。

1.5.1.2 起原又は発見の経緯

ビスホスホネートは無機ピロリン酸の構造類縁体であり、ピロリン酸が有する P-O-P 結合を生体内でより安定な P-C-P 結合に置換した基本構造を有する。山之内製薬株式会社(現 アステラス製薬株式会社)は、19 年代半ばより新規ビスホスホネート化合物の探索研究に着手し、側鎖にイミダゾピリジン基を有するミノドロン酸水和物(以下、本薬)を創製した。本薬の化学構造式を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 ミノドロン酸水和物の化学構造式

本薬は、非臨床試験において既存のビスホスホネート化合物より低用量で骨吸収抑制活性、骨密度及び骨強度の低下に対する抑制効果を示した 5.6。

1.5.1.3 1日1回連日経口剤の開発の経緯

本薬の1日1回連日経口剤1 mg は,退行期骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相骨折試験 [ONO-5920-02] において,主要評価項目の脆弱性の椎体骨折発生率に関し,プラセボに対する優越性が検証された⁷。この試験結果等により,本薬1日1回連日経口剤1 mg の有効性及び安全性が確認され,本邦において2009年1月に骨粗鬆症を効能・効果として製造販売承認を取得し,2009年4月よりリカルボン錠1 mg(小野薬品工業株式会社)及びボノテオ錠1 mg(アステラス製薬株式会社)の販売名で臨床使用されている。

1.5.2 月1回間歇経口剤の開発の経緯

本邦において、経口ビスホスホネート製剤は1日1回連日剤及び週1回間歇剤は既に上市されているが、服用方法に制限が多く、服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等による治療継続率及び服薬率の低下が問題となっている⁸。これらの問題点を改善する1つの選択肢として、より低頻度での投与が可能な月1回経口投与するビスホスホネート製剤の開発を行うこととした。本薬の月1回間歇経口剤(以下、本剤)の開発の経緯図を図1.5-2に示す。

退行期骨粗鬆症患者を対象とした第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028] において、本剤 50 mg は本薬 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に対し、有効性の主要評価項目である最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の非劣性が検証され、安全性についても大きな差は認められなかった。この結果より、今般、骨粗鬆症を効能・効果として、月 1 回間歇経口投与するミノドロン酸水和物錠であるリカルボン錠 50 mg (小野薬品工業株式会社) 及びボノテオ錠 50 mg (アステラス製薬株式会社)の製造販売承認申請を行うに至った。

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1 品質に関する試験

製剤は錠剤として開発することとし、20 年 月より製剤設計、錠剤の規格及び試験方法の検討を開始した。

錠剤の安定性については、平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」及び平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験(温度、湿度、光照射)を 20 年 月より開始した。長期保存試験及び加速試験の結果に基づき、室温で 2 年の有効期間を設定した。

1.5.2.1.2 薬理試験

本薬の間歇投与による骨吸収抑制作用を確認し、連日投与と比較するために、ラット卵巣摘出 骨粗鬆症モデルを用いた薬理試験を実施した。本薬は、治療的に4週に1回の間歇経口投与した ところ、骨吸収抑制作用を示し、骨梁構造の破綻を改善し、骨密度及び骨強度の低下を回復させ た。また、本薬の間歇投与による作用は、総投与量がおおむね同じとなる連日投与と同程度であ ることが明らかとなった。

安全性薬理試験については、月1回50 mg 投与時の安全性を担保する成績が1日1回連日経口投与製剤開発時(製造販売承認:2009年1月 医薬品製造販売承認申請資料(リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mg CTD 2.6.2 薬理試験の概要文及び2.6.3 薬理試験概要表))に得られていると判断し、新たな安全性薬理試験は実施していない。

1.5.2.1.3 吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験

本薬の非臨床薬物動態に関しては、1日1回経口剤である「リカルボン錠1mg/ボノテオ錠1mg」の製造販売承認申請に際して実施した種々の試験にて評価済みであり、今回の月1回経口剤の製造販売承認申請に向けて新たな非臨床薬物動態試験は不要と判断した。ただし、¹⁴C-ミノドロン酸水和物を用いたラットにおける反復経口投与分布試験に関しては、前回承認申請後の審査の過程において当該試験データの疑義の可能性から、当該試験データを医薬品製造販売承認申請資料から削除した経緯があったため、あらためて試験を実施し、本薬の反復経口投与時の組織内分布に関する検討を加えた。その結果、非絶食のラットに「4C-ミノドロン酸水和物を1日1回21日間反復経口投与したとき、投与した放射能は標的組織である骨に集積し、その濃度レベルは反復投与期間中ほぼ投与回数に比例して増加することが示された。

1.5.2.1.4 毒性試験

第 I 相試験 [529-CL-026] 開始前に、ラット及びイヌの 4 週間隔 4 回投与の間歇投与毒性試験を実施した。第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028] 開始前に、ラットを用いた 4 週間隔 8 回投与及びイヌを用いた 4 週間隔 13 回投与の間歇投与毒性試験を実施し、その結果、無毒性量はラットでは 2 mg/kg/4 週末満、イヌでは 20 mg/kg/4 週であった。ラットでは最低用量とした 2 mg/kg/4 週で胃に対する作用が認められ無毒性量が求まらなかったが、本薬の 1 日 1 回投与における 26 週間反復経口投与試験での胃に対する無毒性量は 1 mg/kg であったことから、1 回投与量 1 mg/kg の安全性は確認されていると考えられ、ラットの間歇投与毒性試験の無毒性量は 1 mg/kg/4 週と判断した(2.6.6.3.1 ラットにおける 4 週間隔 8 回反復経口投与毒性試験)。

その他の毒性試験については、月1回50 mg 投与時の安全性を担保する成績が1日1回連日経口投与製剤開発時(製造販売承認:2009年1月 医薬品製造販売承認申請資料(リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mg CTD 2.6.6 毒性試験の概要文及び2.6.7 毒性試験概要表)) に得られていると判断し、新たな毒性試験は実施していない。

1.5.2.2 臨床試験の経緯

本製造販売承認申請における臨床データパッケージの評価資料及び参考資料を表 1.5-1 に示す。 骨粗鬆症の治療目的は骨折発生の予防である。骨粗鬆症の定義で述べられている骨強度は骨密度と骨質の二つの要因からなり、骨密度が骨強度のほぼ 70%を説明し、残りの 30%を骨質という用語が集約して説明しているとされている¹。骨質の内容の一つとして骨代謝回転が挙げられ¹、骨代謝マーカーの測定により骨代謝回転の状態を評価することができる。本薬の1日1回連日経口剤1mgは既に2年間の第 III 相骨折試験 [ONO-5920-02] により、骨粗鬆症患者における強い骨折防止効果が検証されている¹。また、第 III 相骨折試験 [ONO-5920-02] で2年間の投与を完了した患者を対象に1年間の継続投与を行う第 III 相骨折継続試験 [ONO-5920-04] を実施し、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ている。本薬の月1回間歇経口剤(以下、本剤)は1日1回連日経口剤1mgからの用法・用量の変更であり、本剤が本薬の1日1回連日経口剤1mgに劣らない骨密度増加効果を有し、類似した骨代謝マーカーの推移を示すことが確認できた際には、本剤は本薬の1日1回連日経口剤1mgと同様の骨折防止効果を有すると考えられる。したがって、本剤の第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028] においては、主要評価項目として腰椎骨密度変化率、副次評価項目として骨代謝マーカー変化率等を設定し、本薬の1日1回連日経口剤1mgを対照薬として試験を実施した。

以上のことより、本剤の骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を確認した第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028]、本薬の骨折防止効果を確認した 1 日 1 回連日経口剤の第 III 相骨折試験 [ONO-5920-02] 及び第 III 相骨折継続試験 [ONO-5920-04]、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学の検討を目的とした第 I 相試験 [529-CL-026]、及び本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討を実施した臨床薬理試験 [529-CL-027] の全 5 試験を評価資料として本製造販売承認申請における臨床データパッケージとした。また、本剤の安全性評価を補足する上で、本薬の注射剤の第 I 相試験 [E5291/ASA1] を参考資料として本製造販売承認申請における臨床データパッケージに含めることとした。

試験 番号	試験の種類	デザイン	用法・用量	投与 期間	被験 者数	添付資料 箇所
	第Ⅰ相	プラセボ対照 単盲検	プラセボ, 14, 28, 42, 56 mg 経口投与/空腹時(食前4時間)	単回	32	
529-CL-026	試験	非対照 非盲検	42 mg 経口投与/食前 30 分, 食前 60 分, 空腹時(食前 4 時間)	単回	12	5.3.4.2-1
		実薬対照 単盲検	1 mg 経口投与/1 日 1 回食前空腹時 28, 42, 56 mg 経口投与/月 1 回食前 30 分, 月 1 回食前 60 分	12 週	64	
529-CL-027	臨床薬理 試験 (食事の影響)	非対照 非盲検	30, 50 mg 経口投与 空腹時(食前 4 時間), 食前 30 分	単回	48	5.3.1.1-1
ONO-5920-05/ 529-CL-028	第 II/III 相 試験	実薬対照 二重盲検	1mg 経口投与/1 日 1 回食前空腹時 30,50 mg 経口投与/月 1 回(4 週に 1 回)食前空腹時	52 週	692	5.3.5.1-1
ONO-5920-02	第 Ⅲ 相 骨折試験	プラセボ対照 二重盲検	プラセボ, 1 mg 経口投与 1日1回食前空腹時	104 週	704	5.3.5.1-2
ONO-5920-04	第 III 相 骨折継続試験	非対照 非盲検	1 mg 経口投与 1 日 1 回食前空腹時	52 週	444	5.3.5.2-1
E5291/ASA1 (参考資料)	第 I 相 試験	プラセボ対照 二重盲検	プラセボ, 0.03, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 1.5 mg 静脈内ボーラス投与	単回	72	5.3.3.1-1

表 1.5-1 本製造販売承認申請における臨床データパッケージの評価資料及び参考資料

1.5.2.2.1 第 I 相試験

20 年 月より、閉経後女性を対象とし、本薬を単回経口投与又は反復経口投与したときの安全性、薬物動態(食事の影響の検討を含む)及び薬力学を検討することを目的として第 I 相試験「529-CL-026〕を実施した。

空腹時(食前 4 時間)に本薬 $14 \, \mathrm{mg}$, $28 \, \mathrm{mg}$, $42 \, \mathrm{mg}$ 及び $56 \, \mathrm{mg}$ 単回経口投与を行った。 C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比ほどには上昇しない傾向が認められた。有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象に関しては,本薬の $1 \, \mathrm{H}$ 回連日経口剤 $1 \, \mathrm{mg}$ 開発時と比べ特記すべき事象は認められず,本薬 $56 \, \mathrm{mg}$ までの単回経口投与時の閉経後女性に対する忍容性に問題は認められなかった。

食前 30 分,食前 60 分及び空腹時(食前 4 時間)に本薬 42 mg 経口投与を行った。食前 30 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時の約 50%及び約 35%,食前 60 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時の約 85%及び約 60%に低下した。食前 30 分または食前 60 分投与により本薬のバイオアベイラビリティは空腹時に比べて低下することが示された。有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象に関しては,本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 開発時と比べ特記すべき事象は認められず,いずれの投与条件においても閉経後女性に対する忍容性に問題は認められなかった。

食前 30 分に本薬 28 mg, 42 mg, 56 mg 及び食前 60 分に本薬 56 mg を 4 週毎に 3 回反復経口投与を行ったところ, C_{max} 及び AUC_{24h} に明確な蓄積性は認められなかった。また,骨代謝マーカーの推移は対照群である本薬の 1 日 1 回 1 mg 連日経口投与群とおおむね同様の推移が認められ,骨代謝マーカーの変化に投与量作用関係は認められなかった。有害事象及び治験薬との関連性が否

定できない有害事象に関しては、本薬の1日1回連日経口剤1mg 開発時と比べ特記すべきものは認められず、いずれの投与条件においても閉経後女性に対する忍容性に問題は認められなかった。以上の結果より、本薬の56mgまでの単回及び反復経口投与において忍容性に問題は認められず、28mgから56mgの用量幅において、本薬の1日1回1mg連日経口剤と同様に食前30分投与にて第II/III相試験[ONO-5920-05/529-CL-028]を実施することとした。

1.5.2.2.2 第 Ⅱ/Ⅲ 相試験

20 年 月より、最終評価時の腰椎平均骨密度変化率を主要評価項目とし、月1回(4週に1回)本剤30 mg及び50 mg 投与時の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を検討することを目的として、本薬の1日1回連日経口剤1 mgを対照とした二重盲検群間比較法による52週間投与の非劣性検証試験[ONO-5920-05/529-CL-028]を実施した。

最終評価時の腰椎平均骨密度変化率について,Dunnett 型で調整を行った本剤 30 mg 及び 50 mg と本薬の1日1回連日経口剤1 mg の差の95%信頼区間は,本剤30 mg 群ー1日1回連日経口剤1 mg 群は [-1.6075, 0.0562],本剤50mg 群ー1日1回連日経口剤1 mg 群は [-1.1093, 0.5706] であり,いずれも差の95%信頼下限が非劣性マージンとして設定した[-1.9%]を上回り,本剤30 mg 群及び50 mg 群の1日1回連日経口剤1 mg 群に対する非劣性が検証された([-1.005]0.001)。

本剤 50 mg 群の腰椎平均骨密度及び大腿骨平均骨密度の経時的推移は、本剤 30 mg 群に比べ1日1回連日経口剤 1 mg の経時的推移により近似しており、骨代謝マーカーの経時的推移に関しても、本剤 50 mg 群の推移は本剤 30 mg 群に比べ1日1回連日経口剤 1 mg の推移に総合的に近似していると考えられた。骨折発生頻度については、1日1回連日経口剤 1 mg 群は 4.9%、本剤 30 mg 群は 3.8%及び本剤 50 mg 群は 2.5%であった。

有害事象発現率は、1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 81.5%、本剤 30 mg 群は 82.5%及び本剤 50 mg 群は 82.0%であった。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、便秘、齲歯、膀胱炎、鼻咽頭炎、挫傷、C-反応性蛋白増加、背部痛、変形性関節症及び関節周囲炎の 9 事象であり、最も頻度が高かった鼻咽頭炎の発現率は、1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 29.6%、本剤 30 mg 群は 32.8%及び本剤 50 mg 群は 35.5%であった。重篤な有害事象の発現率は、1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 4.3%、本剤 30 mg 群は 5.7%及び本剤 50 mg 群は 4.8%であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率は、1日1回連日経口剤1mg群は12.9%、本剤30mg群は14.0%及び本剤50mg群は13.2%であり、最も頻度が高かった胃腸障害の発現率は、1日1回連日経口剤1mg群は9.4%、本剤30mg群は7.0%及び本剤50mg群は7.5%であった。以上より、安全性に関して群間に大きな差は認められなかった。

1.5.2.2.3 臨床薬理試験

20 年 月より、閉経後女性を対象に 2×2 クロスオーバー法にて、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討及び安全性の検討を目的として臨床薬理試験 [529-CL-027] を実施した。

本剤 30 mg を食前 $30 \text{ 分及び空腹時 (食前 4 時間) に経口投与を行ったところ, 食前 <math>30 \text{ 分投与 時の } C_{max}$ 及び AUC_{inf} は空腹時投与の約 49% 及び約 31% に低下した。また,本剤 50 mg を食前 30 mg

分及び空腹時に経口投与を行ったところ、食前 30 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時投与の約 58%及び約 42%に低下した。食前 30 分投与時の本剤 30 mg 及び 50 mg 投与のバイオアベイラビリティは空腹時投与にくらべて低下することが示された。

安全性については、食前30分及び空腹時のいずれの投与条件においても閉経後女性に対する本剤の経口投与(30 mg 又は50 mg を食前30分又は空腹下に4週間隔で2回投与)の忍容性に問題は認められなかった。

1.5.3 海外における開発状況

本薬は日本以外のいずれの国においても開発を行っていない。

1.5.4 有用性及び特徴

以下に本剤の有用性及び特徴を示す。

1.5.4.1 本薬の1日1回連日経口剤1mgと同様に、強い有効性と安全性を有する薬 剤である

骨粗鬆症患者を対象とした第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028] より,主要評価項目の腰椎平均骨密度変化率に関し,本剤 50 mg の本薬の1日1回連日経口剤1 mg に対する非劣性が検証された。また,副次評価項目の骨代謝マーカーに関しても,本剤 50 mg と本薬の1日1回連日経口剤1 mg を投与した際の推移は類似していることが確認された。安全性に関しては,本剤 50 mg と本薬の1日1回連日経口剤1 mg に大きな差は認められなかった。

骨粗鬆症患者における骨折防止効果については、本薬の1日1回連日経口剤1mgの第III相骨折試験 [ONO-5920-02] にて検証を行った。第III相骨折試験 [ONO-5920-02] はプラセボを対照とし、104週間(2年間)投与における脆弱性の累積椎体骨折率に対する優越性の検証を目的として実施した。その結果、本薬の1日1回連日経口剤1mgのプラセボに対する2年間の脆弱性の累積椎体骨折発生頻度の相対リスク減少率は59%であり、強い骨折防止効果が検証された7。また、第III相骨折試験 [ONO-5920-02] で2年間の投与を完了した患者を対象に1年間の継続投与を行う第III相骨折継続試験 [ONO-5920-04] を実施し、本薬の1日1回連日経口剤1mgを3年間投与することにより、椎体骨折防止効果が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。

骨粗鬆症による骨折は、骨密度の低下と骨質の劣化が大きく影響している^{1,9}。骨質の内容の一つとして骨代謝回転が挙げられ¹、骨代謝マーカーの測定により骨代謝回転の状態を評価することができる。上述のとおり、本剤 50 mg は第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028] にて、本薬の1日1回連日経口剤 1 mg に劣らない骨密度増加効果が検証され、類似した骨代謝マーカーの推移が確認されたことより、本剤 50 mg は本薬の1日1回連日経口剤 1 mg と同様の骨折防止効果を有するものと考えられる。

以上より,本剤 50 mg は本薬の1日1回連日経口剤1 mg と同様に,骨粗鬆症患者に対して強い有効性と安全性を有する薬剤であると考えられる。

1.5.4.2 月1回間歇経口投与する服用方法により、治療継続率及び服薬率が向上し、高い骨折防止効果が期待できる薬剤である

経口ビスホスホネート製剤の6カ月間の治療継続率は52.0%との報告があり¹⁰,ビスホスホネートの本来の効果が得られる以前に約半数の患者が治療を中止していることから、治療継続率の向上が課題となっている。骨粗鬆症患者の多くは自覚症状を有さないため、治療意欲あるいは治療効果の実感を得難く、このことが低い治療継続率の一因となっている。また、経口ビスホスホネート製剤は食事の影響を受けやすいことから空腹時投与に制限されており、消化管への直接刺激による胃腸障害が知られていることから十分量の水と同時に服用し、服用後の臥位にも制限を課している。このように、その服用方法に制限が多いことから、経口ビスホスホネート製剤では服薬率の低下が問題となっており、その服用方法に関しては本邦においても学会等で議論されてきた11,12。低頻度での投与方法は活発に検討されており 13,14,15,16,17,18、本邦においても週 1 回間歇経口剤が既に上市されている。投与頻度に関する嗜好性についても検討されており、海外ではより低頻度の月 1 回間歇経口投与を選択する患者が多いことも報告されている 19,20。骨粗鬆症患者において、骨粗鬆症治療薬の服薬率が高い患者は服薬率が低い患者に比べ骨折発生率が低いとの報告があり 21、骨粗鬆症による骨折の予防対策の更なる啓発を行っていくうえで、治療継続率及び服薬率を向上させ、より高い骨折防止効果が期待できる新たな服用方法の製剤が望まれている。

本剤 50 mg は月1回間歇経口剤であることより、現在、国内で臨床使用されている経口ビスホスホネート製剤の中で、最も低頻度での投与が可能となる薬剤である。この新たな服用方法により、これまでは服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等により経口ビスホスホネート製剤による治療が中止された骨粗鬆症患者においても、治療継続率及び服薬率の向上が期待できる製剤であると考えられる。

1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け

経口ビスホスホネート製剤の治療継続率及び服薬率を改善するために、本邦でも既にアレンドロネート及びリセドロネートの週1回間歇経口剤が臨床使用されている。1日1回連日経口剤から週1回間歇経口剤へ薬剤変更した患者を対象に実施した薬剤に対する嗜好調査において、1日1回連日経口剤を希望する患者は19.5%であり、週1回間歇経口剤を希望する患者は58.6%であったことが報告されている²²。一方、海外における月1回間歇経口剤と週1回間歇経口剤を比較した嗜好調査において、月1回間歇経口剤を希望する患者は65.7%、週1回間歇経口剤を希望する患者は27.4%との報告があり¹⁹、また、別の調査において、月1回間歇経口剤を希望する患者は76%、週1回間歇経口剤を希望する患者は22%、1日1回連日経口剤を希望する患者は2%との報告がなされている²⁰。これらの報告より、週1回間歇経口剤及び1日1回連日経口剤を嗜好する患者も

存在するが,月1回間歇経口剤は患者からの嗜好性が高く,治療継続率及び服薬率が向上する可能性が高いと考えられる。

以上のように、本剤の月1回間歇経口剤は骨粗鬆症患者の服用方法の選択肢を広げ、患者が個々に適切な製剤を選択することより、骨粗鬆症患者全体の治療継続率及び服薬率の向上に貢献できる製剤であると考えられる。

1.5.6 効能・効果 (案). 用法・用量 (案)

本剤の主要な臨床試験である第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028] は 4 週に 1 回の用法で 実施されたことを踏まえ、以下に本剤の効能・効果(案)及び用法・用量(案)を示す。

効能・効果 (案)

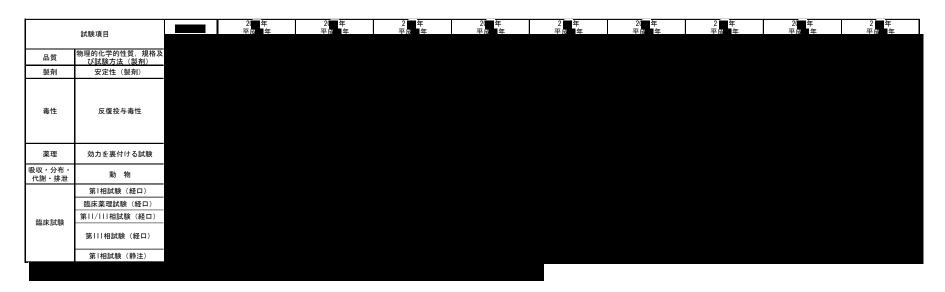
骨粗鬆症

用法・用量(案)

通常,成人にはミノドロン酸水和物として 50~mg を 4 週に 1~回,起床時に十分量(約 180~mL)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。

図 1.5-2 ミノドロン酸水和物 月 1 回間歇経口剤の開発の経緯図



参考文献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285(6): 785-95.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版, 東京. 2006.
- 3) 吉村典子. I.骨粗鬆症の概念 3.骨粗鬆症と骨折の医療・社会的影響. 日内会誌 2005; 94: 619-25.
- 4) 折茂肇. 骨粗鬆症学-基礎・臨床研究の新しいパラダイムー. 日本臨床 2004; 62: 1-6.
- 5) 野﨑一敏, 森政道, 長野浩治, 田中章平, 福島慎二, 笹又理央 他. ミノドロン酸水和物の作用機 序に関する検討. 薬理と臨床 2008; 18(Suppl.1): S7-S18.
- 6) 森裕史, 栢菅亮治, 田中真, 川溿和一十, 野﨑一敏, 森政道 他. ミノドロン酸水和物の骨吸収抑制作用-リセドロネートおよびアレンドロネートとの比較-. 薬理と臨床 2008; 18(Suppl.1): S19-S32.
- 7) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporosis Int 2009; 20: 1429-37.
- 8) 松本浩,坂下裕子,柳川忠二.骨粗鬆症治療における薬剤師の役割ービスフォスフォネート製剤の 服用継続に向けて一.医薬ジャーナル 2004; 40(10): 2781-7.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005; 115: 3318-25.
- 10) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. 骨粗鬆症学-基礎 臨床研究の新しいパラダイム-X.骨粗鬆症の 治療法 薬物療法 コンプライアンス向上 ビスホスフォネート服用継続率の実態からみた問題点. 日本臨床 2004; 62: 492-5
- 11) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. アレンドロネートの服用継続率の検討. Osteoporosis Japan 2003; 11: 252-5.
- 12) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. ビスフォスフォネート継続率からみた骨粗鬆症治療の実際. Osteoporosis Japan 2005; 13: 332-6.
- 13) Schnizer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000; 12: 1-12.
- 14) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, Kakikawa T, Okuyama K, Okaniwa M, et al. Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study. J Bone Miner Metab 2005; 23: 382-8.
- 15) Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2002; 71: 103-11.

- 16) Kishimoto, H, Fukunaga M, Kushida K, Shiraki M, Itabashi A, Nawata H, et al. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. J Bone Miner Metab 2006; 24: 405-13.
- 17) Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1315-22.
- 18) Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2008; 42: 36-42.
- 19) 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: 303-10.
- 20) Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates How to influence the therapeutic adherence. Biomedicine & Pharmacotherapy 2008; 62: 122-4.
- 21) Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporosis Int 2004; 15: 1003-8.
- 22) 舟越亮寬. 院内市販後調查体制事例紹介①外来処方薬. 薬事新報 2008; 2532: 683-7.

ミノドロン酸水和物1.6外国使用状況等

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤及び本薬の1日1回経口剤は日本以外のいずれの国においても未承認である。また、海外での臨床使用成績もない。

ミノドロン酸水和物1.7同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

現在,国内で使用されている骨粗鬆症を効能・効果とした主な同種同効品を表 1.7.1 に示す。

表 1.7.1 同種同効品一覧表(1-1)

一般的名称	ミノドロン酸水和物
販売名	1) リカルボン錠 50mg, 2) ボノテオ錠 50mg
会社名	1) 小野薬品工業株式会社(製造販売元), 2) アステラス製薬株式会社(製造販売
	元)
承認年月日	747
再審査年月日	_
再評価年月日	_
規制区分	
化学構造式	N- Q
	HO POH OH · H ₂ O
	DON 2
剤形・含量	OH フィルムコーティング錠・1 錠中ミノドロン酸水和物として 50mg
効能・効果/	効能・効果
用法・用量	が
用伝・用里	効能・効果に関連する使用上の注意
	(1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症
	との診断が確定している患者を対象とすること。
	(2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
	用法・用量
	通常,成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を 4 週に 1 回,起床時に十分量
	(約 180 mL) 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
	円伝・円重に関連する使用工の任息 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 180 mL)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が用の分別性が高くなる]
	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。]

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (1-2)

衣 1.1.1 问理问外	切 一 見 衣 (1-2)
禁忌	(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」
(つづき)	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) 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、投与経路に
	よらず顎骨壊死・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。
	本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて
	抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示する
	とともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、状態はの際異に対する温馨的な特別の異はできる関いなけると思います。
	に, 抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また, 口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医
	っここ。また、口腔内を信係に体りことで歯科支診時に本角の使用を歯科医師に告知するなど、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。
	(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ストレス骨折が発現したとの報告があ
	るので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。
	この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、
	完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、
	そのような場合には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、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像
	検査も行うこと。
	3. 相互作用
	併用注意(併用に注意すること)
	薬剤名等 機序・危険因子
	水以外の飲料、食物 同時に服用すると本剤の 本剤は多価陽イオンと錯
	特に牛乳や乳製品のような「吸収に影響を与えるおそ」体を形成することがある
	│ 高カルシウム含有飲食物
	等) 含有製剤 取・服用しないよう, 患
	ミネラル入りビタミン剤 者を指導すること。
	制酸剤 等

使用上の注意 (つづき)

V/ 任息 4.

4. 副作用

承認時までの臨床試験における 228 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)

注) 50mg 又は 30mg を月1回投与した各群,及び1mgを1日1回投与した群による3 群間比較試験の集計結果。

(1) 重大な副作用

上部消化管障害:十二指腸潰瘍(0.4%),胃潰瘍(頻度不明^{注)})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	頻度不明 ^{注)}
過敏症			発疹, そう痒, アレルギー性皮 膚炎
消化器	胃・腹部不快感,腹 痛,胃炎	逆流性食道炎,悪心	嘔吐,下痢,便秘,腹部膨満, 消化不良,食欲不振,口内炎, 口唇炎
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セ 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
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (1-4)

使用上の注意	九四 克孜((1 1)					
I		1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}			
(つづき)	その他	1 3/0/[C[[#]	1 / 0 / 1 (M)	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,			
	注)1mg 製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載のため頻度不						
	明とした。						
	5. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与						
	(1) 妊婦))			
	,			、には投与しないこと。[他のビス			
				(ラット) において、低カルシウム			
				日動物の死亡並びに出生率の低			
		穿がみられている。 スキスナネートで3	3	込まれた後に全身循環へ徐々に			
	,			婦人へは、治療上の有益性が危険			
				すること。[全身循環への放出量			
				間に相関する。ビスホスホネート			
				食性との関連は明らかではない。]			
	(2) 授乳婦: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	験がない。)					
	7. 過量投售	j.					
				『不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又			
			する可能性がある。	ナナフ州戦争はフェッナルのナ机ト			
				有する制酸剤あるいは牛乳を投与 に胃洗浄を考慮する。なお,低カ			
				/に 目			
	う。 う。		女に心して、スルン	クロの静脈門及子寺の処画を刊			
	8. 適用上の						
	. —	· · · -	削は PTP シートから	ら取り出して服用するよう指導す			
				部が食道粘膜へ刺入し、更には穿			
	-			きすることが報告されている。]			
添付文書の作成年							
月日		计錠 50mg: ●年●					
ЛИ		<i>S</i> - 1 - 2					
備考	_						
VII. 3							

表 1.7.1 同種同効品一覧表(2-1)

一般的名称	ミノドロン酸水和物
販売名	1) リカルボン錠 1mg, 2) ボノテオ錠 1mg
会社名	1) 小野薬品工業株式会社 (製造販売元), 2) アステラス製薬株式会社 (製造販売
7 II/I	元)
承認年月日	2009年1月
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	N. 9.
16 子悟 但 20	HO NOH OH A HO
	OH · H ₂ O
剤形・含量	フィルムコーティング錠・1 錠中ミノドロン酸水和物として 1mg
効能・効果/	効能・効果
用法・用量	骨粗鬆症
	効能・効果に関連する使用上の注意
	(1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症
	との診断が確定している患者を対象とすること。
	(2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
	用法・用量
	通常,成人にはミノドロン酸水和物として1mgを1日1回,起床時に十分量(約
	180 mL)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 180 mL)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。
禁忌	禁忌(次の患者には投与しないこと)
71112	(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)
	272 7117

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) 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、投与経路によらず顎骨壊死・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。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるととも
- 放圏等の領官に対する侵襲的な圏科処置を投与削に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、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。
 (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
- (5) ビスホスホネート糸楽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ストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には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、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

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	同時に服用すると本剤の	本剤は多価陽イオンと
特に牛乳や乳製品のような高	吸収に影響を与えるおそ	錯体を形成することが
カルシウム含有飲食物	れがあるので,本剤の服用	あるので,併用すると本
多価陽イオン(カルシウム,鉄,	後少なくとも 30 分は左記	剤の吸収を低下させる。
マグネシウム,アルミニウム等)	の飲食物や薬剤を摂取・服	
含有製剤	用しないよう, 患者を指導	
ミネラル入りビタミン剤	すること。	
制酸剤等		

使用上の注意

(つづき)

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: 2009 年 1 月)

(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	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	
消化器	胃炎	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	

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (2-4)

<u> </u>	プロ 見衣 (2 ⁻⁴)
使用上の注意	5. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与
(つづき)	(1) 妊婦等:
, -,	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。]
	(2) 授乳婦: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
	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。
	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
	□ 適用工の任息 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
	条別文的時、FIF 色表の案別はFIF フートから取り出して版用するより指導すること。[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
	ること。[FIF ン 下の最低により、候り近角部が長垣相戻り刺入し、更には好し 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。]
※付立書の作品年	1) リカルボン錠 1mg: 2010 年 6 月 (第 4 版)
	1) ラカルホン錠 Inig : 2010 年 6 月(第 4 版) 2) ボノテオ錠 1mg : 2010 年 6 月(第 5 版)
月日	2 / ハ / ハ yc 1mg · 2010 十 0 万 (
/+tt-r	Me ve veze legal new Conso access of the Conso access to the Conso
備考	第 II/III 相試験[ONO-5920-05/529-CL-028]対照薬

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (3-1)

一般的名称	リセドロン酸ナトリウム水和物
販売名	1) ベネット錠 17.5mg, 2) アクトネル錠 17.5mg
会社名	1) 武田薬品工業株式会社(製造販売元),
	2) 味の素製薬株式会社(製造販売元), エーザイ株式会社(販売元)
承認年月日	2007年4月
再審査年月日	_
再評価年月日	_
規制区分	劇薬、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	
	N OH P-ONa P-OH · 2 ½ H ₂ O
Interest A III	3
剤形・含量	フィルムコーティング錠・1 錠中リセドロン酸ナトリウム 17.5mg
	(リセドロン酸ナトリウム水和物として 20.09mg)
効能・効果/	効能・効果
用法・用量	骨粗鬆症,骨ページェット病
	効能・効果に関連する使用上の注意
	骨粗鬆症の場合
	(1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参
	考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。
	(2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
	骨ページェット病の場合
	本剤の適用にあたっては、日本骨粗鬆症学会の「骨 Paget 病の診断と治療ガイドライ
	ン」等を参考に骨ページェット病と確定診断された患者を対象とすること。
	用法・用量
	骨粗鬆症の場合
	通常,成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 週間に 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。
	骨ページェット病の場合
	通常,成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 日 1 回,起床時に十分
	量(約 180mL) の水とともに 8 週間連日経口投与する。
	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。

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (3-2)

表 1.7.1 同種同	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
効能・効果/	骨粗鬆症の場合(次の点を患者に指導すること)
用法・用量	本剤は週1回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。また、本剤の服用
(つづき)	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曜日に服用する
`	こと。なお、1日に2錠服用しないこと。
	骨ページェット病の場合
	再治療は少なくとも2カ月間の休薬期間をおき、生化学所見が正常化しない場合
	及び症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。
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 30 mL/分未満の
	患者では排泄が遅延するおそれがある。](【薬物動態】の項参照)
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
	(1) 嚥下困難がある患者又は食道,胃,十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管
	障害がある患者[食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪
	化をきたすおそれがある。]
	(2) 腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]
	2. 重要な基本的注意
	ム又はビタミンDを補給すること。特に骨ページェット病患者は、骨代謝回
	転が著しく亢進しているので注意すること。ただし、カルシウム補給剤及びカ
	ルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げること
	があるので,服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)
	(2) 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、投与経路によらず顎骨壊死・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。本剤の投与にあたっては、
	患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的
	な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科に
	おいて口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な
	歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つこれがある。
	とや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど, 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。

使用上の注意 (つづき)

(3) 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ストレス骨折が発現したとの報告があるので,X線検査等を実施し,十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では,X線検査時に骨皮質の肥厚等,特徴的な画像所見がみられ,完全骨折が起こる数週間から数カ月前に,罹患部位の前駆痛があるため,そのような場合には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,片側で骨折が起きた場合は,他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

骨粗鬆症の場合

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. 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)

D1714 123 (D1714 (= 123 ())	D = C + 1-3-3(-12(-12(-12(-12(-12(-12(-12(-12(-12(-12	0 %:
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	同時に服用すると本剤の	カルシウム等と錯体を形
特に牛乳,乳製品など	吸収が妨げられることが	成する。
の高カルシウム含有飲	あるので,起床後,最初の	
食物	飲食前に本剤を服用し,か	
■多価陽イオン(カルシウ	つ服用後少なくとも 30 分	
ム,マグネシウム,鉄,ア	は左記の飲食物や薬剤を	
ルミニウム等) 含有製剤	摂取・服用しないよう, 患	
制酸剤、ミネラル入り	者を指導すること。	
ビタミン剤等		

4. 副作用

骨粗鬆症

国内の臨床試験で週 1 回リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg が投与された例における臨床検査値の異常を含む副作用発現頻度は 24.9%(62/249 例)であり,自他覚的副作用は 17.3%(43/249 例)に,臨床検査値異常変動は 8.8%(22/249 例)にみられた。主な副作用は胃不快感(6.0%),便秘(2.4%),上腹部痛(1.6%)等の消化器症状, γ -GTP増加(2.4%),AST(GOT)増加(1.6%),ALT(GPT)増加(1.2%)等の肝機能検査値異常であった。

骨ページェット病

国内の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mg が投与された例における副作用発現頻度は25.0%(3/12 例)であり、その内訳は、下痢、胃不快感、末梢性浮腫であった。また、外国の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして30mg が投与された例における副作用発現頻度は47.5%(29/61 例)であり、主な副作用は下痢(11.5%)、悪心、関節痛(各8.2%)、頭痛(4.9%)及び腹痛、便秘、排便回数増加、鼻咽頭炎(各3.3%)であった。

(1) 重大な副作用

1) 上部消化管障害

食道穿孔 (頻度不明) ^{注)}, 食道狭窄 (頻度不明) ^{注)}, 食道潰瘍 (頻度不明) ^{注)}, 胃潰瘍 (頻度不明) ^{注)}, 食道炎 (頻度不明) ^{注)}, 十二指腸潰瘍 (頻度不明) ^{注)}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)

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (3-4)

使用上の注意 (つづき)

- 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。
- 注) 自発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3)}
消化器	胃不快感			
過敏症			瘙痒症,発疹	紅斑,蕁麻疹,皮膚 炎(水疱性を含む), 血管浮腫
肝臓			血中アルカリホス ファターゼ増加	LDH 増加
眼				眼痛,霧視,ぶどう 膜炎
血液			貧血, 白血球数減少	好中球数減少, リン パ球数増加
精神神経系			めまい	頭痛,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		尿潜血陽性	ファターゼ減少,血	尿中β2ミクログロブ リン増加,浮腫(顔 面,四肢等),ほてり, 無力症(疲労,脱力 等),動悸,脱毛,血 圧上昇,発熱

各副作用の頻度区分は、国内における骨粗鬆症の臨床試験成績に基づく。

- 注) 自発報告あるいは外国からの報告。
- 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。]

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (3-5)

使用上の注意	(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
(つづき)	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
	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)。
	7. 過量投与
	(1) 徴候・症状:過量投与により血清カルシウムが低下し,低カルシウム血症の症
	状・徴候があらわれる可能性がある。
	(2) 処置:吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投
	与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ、
	カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。
	8. 適用上の注意
	薬剤交付時:PTP 包装の薬剤はPTP シートから取り出して服用するよう指導する
	こと。[PTP シートの誤飲により,硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し,更には穿孔を
	おこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
添付文書の	1) ベネット錠 17.5mg : 2010 年 6 月改訂 (第 6 版)
作成年月日	2) アクトネル錠 17.5mg : 2011 年 4 月改訂 (第 10 版)
備考	_

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (4-1)

一般的名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	1) フォサマック錠 35mg, 2) ボナロン錠 35mg
会社名	1) MSD 株式会社(製造販売元), 2) 帝人ファーマ株式会社(製造販売元)
承認年月日	2006年7月
再審査年月日	_
再評価年月日	_
規制区分	劇薬,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	H ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ C OH OH OH
剤形・含量	裸錠・1 錠中アレンドロン酸として 35mg
効能・効果/	効能・効果
用法・用量	骨粗鬆症
/// // // ·	効能・効果に関連する使用上の注意
	(1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症
	との診断が確定している患者を対象とすること。
	(2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
	用法・用量
	通常,成人には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,吸収され物はよったようがまる。
	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 180 mL) 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、投与経路によらず顎骨壊死・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。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、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。〔「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ストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には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、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

使用上の注意 (つづき)

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	本剤の服用後少なく	本剤は多価の陽イオン (Ca,
の金属を含有する経口剤:	とも30分経ってから	Mg 等) とキレートを形成する
カルシウム補給剤,制酸	服用すること。	ことがあるので、併用すると
剤,マグネシウム製剤等		本剤の吸収を低下させる。

4. 副作用

臨床試験 (治験)

国内における本剤 (35mg/週) 投与と 5mg (5mg/日) 投与との二重盲検比較試験結果

本剤 (35mg/週) 投与の安全性評価対象 168 例中 22 例 (13.1%) に 28 件の副作用が認められ、対照薬 (5mg/日) 投与では安全性評価対象 156 例中 28 例 (17.9%) に 34 件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害であり、本剤 (35mg/週)では 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)、対照薬 (5mg/日)では 25 件 (胃不快感 5 件 (3.2%)、便秘 3 件 (1.9%)等)であった。また、臨床検査値異常変動は本剤 (35mg/週)では 168 例中 6 例 (3.6%)に 10 件認められ、対照薬 (5mg/日)では 156 例中 6 例 (3.8%)に 7 件認められた。主なものは本剤 (35mg/週)では γ-GTP 上昇 4 件 (2.4%)、AST (GOT) 上昇 2 件 (1.2%)、ALT (GPT) 上昇 2 件 (1.2%)であり、対照薬 (5mg/日)では γ-GTP 上昇 2 件 (1.3%)であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められておらず、本剤 (35mg/週)投与と対照薬 (5mg/日)投与との副作用発現率は同程度であった。

(参考)

国内における 5mg 製剤 (5mg/日) の臨床試験 (治験) 及び特定使用成績調査結果 臨床試験 (治験)

安全性評価対象 718 例中 140 例 (19.5%) に 218 件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害 126 件 (嘔気 18 件 (2.5%), 便秘 14 件 (1.9%), 下痢 13 件 (1.8%), 胃炎 10 件 (1.4%), 胃痛 10 件 (1.4%)等)であった。また, 臨床検査値異常変動は 676 例中 102 例 (15.1%) に 194 件認められ, 主なものは LDH 上昇 (3.4%), CK (CPK) 上昇 (2.6%)であった。なお, 5%を超える頻度の副作用は認められていない。[承認時]

副作用の頻度は 5mg 製剤 (5mg/日) の臨床試験 (治験) と特定使用成績調査のいずれか高い方を記載した。

(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(0.05%)^{注3)},食道炎(0.42%)^{注2)},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 (0.32%) ^{注3)}, 出血性胃炎 (0.02%) ^{注3)} 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。

使用上の注意 (つづき)

- 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 (0.15%) 注3): 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) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (いずれも頻度不明) ^{注1)}:皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 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適切な処置を行うこと。
- 6) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎(頻度不明)^{注1)}: 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。
 - 注1) 自発報告あるいは海外において認められている。
 - 注2) 国内における 5mg 製剤 (5mg/日) の臨床試験 (治験) の頻度。
 - 注3) 国内における 5mg 製剤 (5mg/日) の特定使用成績調査の頻度。
- (2) その他の副作用

次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	^{注2)} ,胃痛·心窩部痛 ^{注2)} , 胃炎 ^{注2)} ,胃不快感 ^{注2)} ,	ロ内乾燥 $^{\pm 2)}$,腹痛 $^{\pm 2)}$,嘔吐 $^{\pm 2}$),食欲不振 $^{\pm 2}$),腹部膨満感 2),腹部不快感・胃重感 $^{\pm 2}$), 口外炎 $^{\pm 2}$),嚥下困難 $^{\pm 3}$),胃酸 $^{\pm 3}$),咽喉頭痛 $^{\pm 3}$),咽喉頭不快感 $^{\pm 3}$),
皮膚・皮膚付 属器	紅斑		発疹 ^{注2)} , かゆみ ^{注2)} , 脱毛 ^{注2)} , 湿疹 ^{注2)} , 蕁麻疹 ^{注3)}
血液		貧血(赤血球数減少, ヘモグロビン低下等) ^{注2}),白血球数減少 ^{注2)}	血小板数減少 ^{注2)}
肝臓		肝機能異常〔AST (GOT)上昇,ALT (GPT)上昇,γ-GTP 上 昇等〕 ^{注2)}	
腎臓			BUN 上昇 ^{注2)} ,頻尿 ^{注3)}
中枢・末梢神 経系		頭痛 ^{注2)}	浮動性めまい ^{注2)} ,回転性めま い ^{注2)} ,知覚減退 ^{注2)}
筋・骨格系			関節痛 ^{注 2,4)} ,背(部)痛 ^{注 2,4)} , 筋肉痛 ^{注 2,4)} ,骨痛 ^{注 3,4)} ,筋痙 ^鬚 ^{注 3)}
精神•神経系			不眠 (症) ^{注2)}
電解質代謝			血清リン低下 ^{注2)} ,血清カリウ ム上昇 ^{注2)} ,
眼	ぶどう膜炎, 眼症状 (かすみ, 異和感等), 強膜炎, 上強膜炎		

表 1.7.1 同種同効品一覧表 (4-5)

		(4.0)					
使用上の注意		T .	1				
(つづき)	種類/頻度	頻度不明 ^{注1)}	1~5%未満	1%未満			
	その他	血管浮腫、ほてり(顔	LDH 上昇 ^{注2)} , CK (CPK)	総コレステロール値上昇 ^{注2)} ,			
		面紅潮, 熱感等)	上昇注2)	胸痛 ^{注 2)} ,倦怠(感) ^{注 2)} ,味覚			
				倒錯 ^{注 2)} , 血清アルブミン低下 ^注			
				²⁾ ,末梢性浮腫 ^{注2)} ,下肢痛 ^{注2)} ,			
				顔面浮腫 ^{注3)} ,動悸 ^{注3)} ,脱力(感)			
				^{注3)} , 発熱 ^{注3)} , 気分不良 ^{注3)}			
	注1)	<u>-</u> 自発報告あるいけ海					
			剤(5mg/日)の臨床				
		-	_				
		-	剝(5mg/日)の特定				
	/			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	0				
		産婦, 授乳婦等への打	-				
				いので,妊婦又は妊娠している			
	()			* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *			
				性を上回ると判断される場合			
		み投与すること。(使					
	(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。]					
			礼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	こ対する安全性は確立	立していない(使用経	(験がない。)			
	7. 過量投与	j.					
	徴候•症	と状・低カルシウム血	π症 低リン酸血症	並びに上部消化管障害(胃不			
			又は潰瘍等)が発現				
				クあるいは制酸剤等の投与を			
				嘔吐を誘発してはならず, 患			
	者を立た	とせるか、上体を起こ	こして座らせること。				
	8. 適用上の	り注意					
	薬剤交付	寸時:PTP 包装の薬剤	剤は PTP シートから耳	対別して服用するよう指導			
				部が食道粘膜に刺入し, 更に			
		·		発することが報告されてい			
	る。)		4~玉宮で日川正で川				
近日立書の		マ・・ ただ 25 2010	A 左 10 日 3 左 7 / 左 7 単	E)			
添付文書の	/	2	年10月改訂(第7周	X)			
作成年月日	2) ボナロン	/錠 35mg: 2010年6	月 攻討 (第6版)				
備考	1						

目次

1.8	添付文書(案)	2
1.8.1	効能・効果、用法・用量及びその設定根拠	2
1.8.2	使用上の注意及びその設定根拠	3
1.8.3	添付文書(案)	10
1.8.4	参考文献	10

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(案)

骨粗鬆症

1.8.1.1.1 効能・効果(案)の設定根拠

ミノドロン酸水和物 50 mg 錠(以下,本剤)と同じ有効成分で含有量が異なるミノドロン酸水和物 1 mg 錠(以下,1 mg 錠)が,「骨粗鬆症」を効能・効果として臨床使用されている。本剤の開発にあたっては,退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を検討することを目的として,1 mg 錠を対照とした二重盲検群間比較法による 52 週間投与の非劣性検証試験(第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028])を実施した。その結果,有効性の主要評価項目である最終評価時の腰椎平均骨密度変化率は,本剤群 6.461%,1 mg 錠群 6.730%であった。この変化率の差について非劣性マージンを 1.9%,有意水準は片側 0.025 として,1 mg 錠群に対する本剤群の非劣性を Dunnett 型の t 検定を用いて検証したところ,差の調整済み両側 95%信頼区間は [-1.1093, 0.5706]で差の調整済み両側 95%信頼下限が-1.9%(非劣性マージン 1.9%)を上回り,非劣性が検証された (P<0.001)。また,安全性についても,本剤群と 1 mg 錠群に特に差は認められなかった。

以上の臨床試験成績により、有効性については 1 mg 錠より劣らないことが検証され、安全性に も特に差が認められなかったことから、本剤の効能・効果(案)を 1 mg 錠と同じく「骨粗鬆症」 と設定した。

1.8.1.2 用法・用量(案)

通常,成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を 4 週に 1 回,起床時に十分量(約 180 mL)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。

1.8.1.2.1 用法・用量(案)の設定根拠

経口ビスホスホネート製剤の6カ月間の治療継続率は52.0%との報告があり¹,治療継続率の向上が課題となっている。また,経口ビスホスホネート製剤は,薬物吸収過程において食事の影響を受けやすいことから空腹時投与に制限され,消化管への直接刺激による胃腸障害が知られていることから十分量の水と同時に服用し,服用後30分は横にならないなどの制限を課している。このように,その服用方法に制限が多いことから,経口ビスホスホネート製剤では服薬率の低下が

問題となっており 2 , 間歇投与によって投与頻度を低減することが治療継続率及び服薬率を改善するひとつの方法であると考えられている。さらに、海外における投与頻度に関する嗜好性についての報告結果で、週 1 回間歇経口剤より低頻度での投与が可能な製剤を選択する患者も多いこと 3 , 4 などからミノドロン酸水和物の月 1 回間歇投与製剤の開発を行なうこととし、 1 日 1 回 1 回 2 0 世投与時と同様な有効性及び安全性を有する投与量について検討した。

非臨床試験の結果から、ミノドロン酸水和物の間歇投与による作用は、総投与量がおおむね同じとなる連日投与と同程度であることが確認されている(2.6.2.2 効力を裏付ける試験)。第 I 相試験 [529-CL-026] 結果より、1日 1 回 1 mg 連日投与時と同様の持続的な骨吸収抑制効果が期待された 30 mg 及び 50 mg を月 1 回の投与量として設定し、1日 1 回 1 mg 投与を対照とした非劣性検証試験で検討することとした。

第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028]

退行期骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として, 1 mg 錠を対照とした二重盲検群間比較法による 52 週間投与の非劣性検証試験(第 II/III 相試験

[ONO-5920-05/529-CL-028]) を実施した。その結果,有効性の主要評価項目である最終評価時の腰椎平均骨密度変化率は,本剤群 6.461%, 1 mg 錠群 6.730%であり,本剤の 1 mg 錠に対する非劣性が検証され(Dunnett 型 1 検定:10.001,非劣性マージン:1.9%,本剤群と 1 mg 錠群の差の調整済み両側 10.001,即次評価項目である骨代謝マーカーの経時的推移も本剤群は 1 mg 錠群とほぼ同様であった。また,安全性についても,本剤群と 1 mg 錠群に特に差は認められなかった。

なお、服薬方法は、1 mg 錠に準じて、起床時に十分量の水(又はぬるま湯)とともに経口投与し、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した。

以上の臨床成績により、本剤の有効性は 1 mg 錠に劣らないことが検証され、安全性にも特に差が認められなかったことから、用法・用量(案)を「通常、成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を $4 \text{ 週に } 1 \text{ 回,起床時に十分量(約 } 180 \text{ mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。」 とした。$

1.8.2 使用上の注意及びその設定根拠

ミノドロン酸水和物の1日1回経口剤であるリカルボン錠1mg,ボノテオ錠1mgの使用上の注意に準じて設定した。今回変更して設定した部分を下線で表示した。

1.8.2.1 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)

1.8.2.1.1 禁忌の設定根拠

1. ~ 3. について

リカルボン錠1 mg, ボノテオ錠1 mg の使用上の注意に準じて設定した。なお,本剤の臨床試験においても,リカルボン錠1 mg,ボノテオ錠1 mg と同様に当該項に設定した患者に対する投与経験はなく,また,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。

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、類薬及びリカルボン錠 1 mg, ボノテオ錠 1 mg 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, リカルボン錠 1 mg, ボノテオ錠 1 mg の使用上の注意に準じて設定し, 「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項に説明を加えた。

1.8.2.2 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。

1.8.2.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

リカルボン錠 1 mg, ボノテオ錠 1 mg の使用上の注意に準じて設定した。また,本剤の男性患者への使用経験が少ないことから,「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。

1.8.2.3 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 180 mL)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。

1.8.2.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. ~ 2. について

リカルボン錠 1 mg, ボノテオ錠 1 mg の使用上の注意に準じて設定した。

3. について

本剤の服用について適正使用を喚起するため、「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。」をリカルボン錠1mg、ボノテオ錠1mgの用法・用量に関連する使用上の注意に追加した。

1.8.2.4 使用上の注意 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。]

1.8.2.4.1 使用上の注意 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)の設定根拠 類薬及びリカルボン錠 1 mg, ボノテオ錠 1 mg の使用上の注意に準じて設定した。

1.8.2.5 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. 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、投与経路によらず顎骨壊死・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。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、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。
- 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ストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には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、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

1.8.2.5.1 重要な基本的注意の設定根拠

類薬及びリカルボン錠1mg, ボノテオ錠1mgの使用上の注意に準じて設定した。

1.8.2.6 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	同時に服用すると本剤の吸	本剤は多価陽イオンと錯体
特に牛乳や乳製品のような高カル	収に影響を与えるおそれが	を形成することがあるの
シウム含有飲食物	あるので、本剤の服用後少	で、併用すると本剤の吸収
多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグ	なくとも30分は左記の飲	を低下させる。
ネシウム, アルミニウム等) 含有製剤	食物や薬剤を摂取・服用し	
ミネラル入りビタミン剤	ないよう, 患者を指導する	
制酸剤 等	こと。	

1.8.2.6.1 相互作用の設定根拠

リカルボン錠1mg,ボノテオ錠1mgの使用上の注意に準じて設定した。

1.8.2.7 副作用

承認時までの<u>臨床試験</u>における <u>228 例中 30 例(13.2%)</u>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 <u>5 例(2.2%)</u>,腹痛 <u>3 例(1.3%)</u>,胃炎 <u>3 例(1.3%)</u>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

上部消化管障害:十二指腸潰瘍<u>(0.4%)</u>,胃潰瘍<u>(頻度不明^{注)})</u>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	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒、アレル
			ギー性皮膚炎
消化器	胃·腹部不快感,腹痛,	逆流性食道炎, 悪心	嘔吐,下痢,便秘,腹
	胃炎		部膨満,消化不良,食
			欲不振, 口内炎, 口唇
			<u>炎</u>
血液			白血球減少, 赤血球減
			少, 血小板減少, 単球
			增加
肝臓			AST (GOT) 上昇, ALT
			<u>(GPT)上昇,γ-GTP</u>
			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		血中カルシウム減少,
	ゼ減少		CK (CPK) 上昇
精神神経系			しびれ,坐骨神経痛,
			<u>めまい</u>
その他			胸痛、コレステロール
			增加, 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

注) 1 mg 製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

1.8.2.7.1 副作用の設定根拠

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、類薬及びリカルボン錠 1 mg, ボノテオ錠 1 mg の使用上の注意を参考にして設定した。

1.8.2.8 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1. 妊婦等:

- (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。]
- 2. 授乳婦: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。]

1.8.2.8.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

類薬及びリカルボン錠1 mg, ボノテオ錠1 mgの使用上の注意に準じて設定した。

1.8.2.9 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。]

1.8.2.9.1 小児等への投与の設定根拠

類薬及びリカルボン錠 1 mg, ボノテオ錠 1 mg の使用上の注意に準じて設定した。

1.8.2.10 過量投与

- 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。
- 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。

1.8.2.10.1 過量投与の設定根拠

類薬及びリカルボン錠1mg, ボノテオ錠1mgの使用上の注意に準じて設定した。

1.8.2.11 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。]

1.8.2.11.1 適用上の注意の設定根拠

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。

1.8.3 添付文書(案)

次頁以降に,本剤の添付文書(案)を示した。

1.8.4 参考文献

- 1) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. 骨粗鬆症学-基礎 臨床研究の新しいパラダイム-X.骨粗鬆症の治療法 薬物療法 コンプライアンス向上 ビスホスフォネート服用継続率の実態からみた問題点. 日本臨床 2004; 62: 492-5
- 2) 松本浩,坂下裕子,柳川忠二.骨粗鬆症治療における薬剤師の役割-ビスフォスフォネート 製剤の服用継続に向けて-.医薬ジャーナル 2004; 40(10): 2781-7.
- 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: 303-10.
- 4) Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates How to influence the therapeutic adherence. Biomedicine & Pharmacotherapy 2008; 62: 122-4.

最新の添付文書を参照すること

骨粗鬆症治療剤

カルボン®錠50mg

承認番号 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

日本標準商品分類番号873999

法:室温保存

使用期限:ケース等に表示(○年)

ミノドロン酸水和物錠 RECALBON® Tablets 50mg

【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)

【組成·性状】

1. 組成

有効成分(1錠中)	添加物
ミノドロン酸水和物 50mg	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外	形・大きさ・重	:量
		表	裏	側面
	ごくう	図	図	図
フィルムコーティング錠	すい	直径	厚さ	重量
	赤色	長径約 13.1mm 短径約 7.0mm	約4.1mm	約0.309g

【効能·効果】

骨粗鬆症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法·用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として50mgを4週に1回、起床時に十 分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の 薬剤の経口摂取も避けること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1) 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、 Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他 の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床 後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以 外の飲食を避ける。
- (2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに 胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の 事項に注意すること
- 1) 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を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

【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) 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、 投与経路によらず顎骨壊死・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。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、 必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投 与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科に おいて口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨 に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示するこ と。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用 を歯科医師に告知するなど、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

(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ストレス骨折 が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に 観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時 に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が 起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、 そのような場合には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、片側で骨折が起きた場合は、 他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

* 最新の添付文書を参照すること

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	同時に服用すると	本剤は多価陽
特に牛乳や乳製品の	本剤の吸収に影響	イオンと錯体を
ような高カルシウム含	を与えるおそれが	形成することが
有飲食物	あるので、本剤の服	あるので、併用
多価陽イオン(カルシウ	用後少なくとも30分	すると本剤の吸
ム、鉄、マグネシウム、ア	は左記の飲食物や	収を低下させ
ルミニウム等)含有製剤	薬剤を摂取・服用し	る。
ミネラル入りビタミン剤	ないよう、患者を指	
制酸剤	導すること。	
等		

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

上部消化管障害:十二指腸潰瘍(0.4%)、胃潰瘍(頻度不明^油) 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	頻度不明 ^{注)}
過敏症			発疹、そう痒、アレルギ 一性皮膚炎
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	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
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、 めまい

	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
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

注)1mg製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載のため顧底不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等:

- 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。]
- (2) **授乳婦**: 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

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。

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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

閉経後女性各6例にミノドロン酸水和物42mgまたは56mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータ及び投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は下記のとおりである1。

投与量	Cmax	Tmax	$AUC_{0\to\infty}$	$t_{1/2}$	尿 中
クチ里	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(hr)	排泄率(%)
42 mg	10.9901	1.0±0.5	52.87	41.1	0.25±0.09
42 IIIg	± 2.8488		± 17.51	± 38.0	0.25 ± 0.09
EG ma	15.4114	0.9 ± 0.6	69.33	34.3	0.27 ± 0.17
56 mg	± 4.9493	0.9 1 0.0	± 21.12	± 8.7	0.21 ± 0.11

平均値±標準偏差

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(2) 反復投与

閉経後女性各12例にミノドロン酸水和物42mgまたは56mgを食前30分に4週ごとに3回反復投与したとき、反復投与後のCmax及びAUCは投与初日と比較してミノドロン酸水和物42 mgで0.990倍及び0.998倍、ミノドロン酸水和物56 mgで0.962倍及び0.863倍であった¹⁾。

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

閉経後女性24例にミノドロン酸水和物50mgを単回経口投与した時、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.6倍、AUC

最新の添付文書を参照すること

は約0.4倍に低下した2)

(8)(30.1][10][2]				
投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0→∞} (ng•hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時	16.759 ± 7.185	1.1 ± 0.6	77.88 ± 35.52	31.9 ± 8.6
食前30分	11.935±8.363	0.7 ± 0.3	38.68 ± 27.90	35.0 ± 13.6

平均値±標準偏差

2. 代謝

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)³⁾。

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*)⁴。

3. 排泄

閉経後女性各6例にミバロン酸水和物42mgまたは56mgを空腹時に単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ0.25%または0.27%であった1。

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

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)³⁾。

【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52週間の第 II / III 相試験* ¹⁾の結果、腰椎平均骨密度の投与開始前から最終評価時*²⁾の変化率±標準偏差はミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群6.461±3.6467%、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群6.730±3.9890%であった。Dunnett型で調整を行った4週に1回50mg投与群と1日1回1mg投与群の最終評価時*²⁾の腰椎平均骨密度の変化率の差(差の95%信頼区間)は-0.269(-1.1093~0.5706)であり、4週に1回50mg投与は1日1回1mg投与に劣らないことが検証された⁵⁾。

また、骨代謝マーカー(尿中I型コラーゲン架橋Nーテロペプチド:尿中NTX、血清中骨型アルカリホスファターゼ)は、ミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群及びミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群でともに低下し、ほぼ同様に推移することが確認された⁵⁾。

HERDICA O/C O					
	腰椎平均骨密度±標準偏差[変化率]				
投与期間	4週に1回50mg投与 群	1日1回1mg投与群			
投与12週後	3.308±3.3502% (201例)	3.777±3.3070% (204例)			
投与24週後	4.731±3.9057% (201例)	5.152±3.8511% (204例)			
投与36週後	5.612±3.8303% (201例)	5.945±3.3789% (204例)			
投与52週後	6.462±3.6558% (200例)	6.767±3.9733% (200例)			

最終評価時*2)	$6.461 \pm 3.6467\%$	$6.730 \pm 3.9890\%$
取於評価時 5	(201例)	(204例)

*1) 基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして610 mg及びビタミンD $_3$ として400 IUを経口投与

*2) 投与52週後又は投与中止時の時点

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*3(骨折試験)において、ミバロン酸水和物1日1回1mg投与群(1mg製剤群)及びプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ10.4%、24.0%であり(相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(Log-rank検定:p<0.0001)⁶。

	1mg 製剤群 (n=339)	プラセボ 群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積)*4)	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積)*5)	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積)*4	4.7%	16.6%

- *3) 基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして600mg 及びビタミンD3として200IUを経口投与
- *4)新規骨折+既存椎体骨折の増悪
- *5)新規骨折のみ

また、2年間投与による1mg製剤群(83例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は8.267±5.3360%(最終評価時*6)で、プラセボに対して有意に大きかった(t検定:p<0.0001)⁶。

更に1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による1mg製剤群(194例)の椎体骨折発生率(累積)は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率(累積)は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による1mg製剤群(56例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は10.271±5.9692%(最終評価時*7)であった70。

- *6) 投与104週後又は投与中止時の時点
- *7) 投与156週後又は投与中止時の時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

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8)。
- (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8)。
- (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9。

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用

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*)¹⁰。

- (2) 骨粗鬆症モデル動物における作用
- 1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の 上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する¹¹⁾¹²⁾。
- 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ノ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¹³。
- 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ノリン濃 度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する¹⁴。
- 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14)。
- (3) 骨石灰化に及ぼす影響

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¹⁵。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¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

(4) 骨折治癒に及ぼす影響

ラット腓骨骨折モデルにおいて、仮骨の吸収を遅延させたが、骨強度の低下は認められていない¹⁵。

【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

* 最新の添付文書を参照すること

融 点:約250℃(分解)

性 状:ミノドロン酸水和物は白色~微帯赤白色の結晶又は結晶性の 粉末である。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。 水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包 装】

患者さん用パッケージ付きPTP

1錠 5錠(1錠×5)

【主要文献及び文献請求先】

1. 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) 碓井孝志 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S215, 2008
- 4) 碓井孝志 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S151, 2008
- 5) 小野薬品工業社内資料
- 6) 社内報告書(第Ⅲ相二重盲検骨折試験)
- 7) 社内報告書(第Ⅲ相骨折継続試験)
- 8) 野﨑一敏 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S7, 2008
- 9) 社内報告書(破骨細胞数減少作用)
- 10) 森 裕史 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S19, 2008
- 11) Tanaka, M. et al.: Bone 43(5): 894, 2008
- 12) 小野薬品工業社内資料
- 13) Mori, H. et al.: Bone 43(5): 840, 2008
- 14) 森 裕史 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S75, 2008
- 15) 野﨑一敏 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S65, 2008

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書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

0120-626-190

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 法:室温保存

使用期限:ケース等に表示(○年)

* 最新の添付文書を参照すること

骨粗鬆症治療剤

ボノテオ®錠50mg

ミノドロン酸水和物錠 Bonoteo®Tablets 50mg 日本標準商品分類番号873999

承認番号	000000
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) 】

- (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)

【組成·性状】

1. 組成

有効成分(1錠中)	添加物
ミノドロン酸水和物 50mg	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外	形・大きさ・重	:量
		表	裏	側面
	ごくう	図	図	図
フィルムコーティング錠	すい	直径	厚さ	重量
	赤色	長径約 13.1mm 短径約 7.0mm	約4.1mm	約0.309g

【効能·効果】

骨粗鬆症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法·用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として50mgを4週に1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1) 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに 胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の 事項に注意すること。
- 1) 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を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

【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) 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、 投与経路によらず顎骨壊死・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。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、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。

(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ストレス骨折 が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に 観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時 に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が 起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、 そのような場合には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、片側で骨折が起きた場合は、 他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

・ 最新の添付文書を参照すること

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

がが上版(かがに上版)。						
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	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	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。				
ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等	ないよう、患者を指導すること。					

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

上部消化管障害:十二指腸潰瘍(0.4%)、胃潰瘍(頻度不明^油) 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	頻度不明 ^{注)}
過敏症			発疹、そう痒、アレルギ 一性皮膚炎
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	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
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、 めまい

	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
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

注)1mg製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載の ため頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等:

- 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。]
- (2) **授乳婦**: 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

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。

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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

閉経後女性各6例にミノドロン酸水和物42mgまたは56mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータ及び投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は下記のとおりである1。

	投与量	Cmax	Tmax	$AUC_{0\to\infty}$	$t_{1/2}$	尿 中
	クチ里	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(hr)	排泄率(%)
	49 ma	10.9901	1.0±0.5	52.87	41.1	0.25±0.09
42 mg	± 2.8488	1.0 ± 0.5	± 17.51	± 38.0	0.25 ± 0.09	
	EG ma	15.4114	0.9 ± 0.6	69.33	34.3	0.27 ± 0.17
	56 mg	± 4.9493	0.9 1 0.0	± 21.12	± 8.7	0.21 ± 0.11

平均値±標準偏差

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(2) 反復投与

閉経後女性各12例にミノドロン酸水和物42mgまたは56mgを食前30分に4週ごとに3回反復投与したとき、反復投与後のCmax及びAUCは投与初日と比較してミノドロン酸水和物42 mgで0.990倍及び0.998倍、ミノドロン酸水和物56 mgで0.962倍及び0.863倍であった¹⁾。

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

閉経後女性24例にミノドロン酸水和物50mgを単回経口投与した時、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.6倍、AUC

最新の添付文書を参照すること

は約0.4倍に低下した2)

ながり、生日には「した。				
投与条件	Cmax	Tmax	$AUC_{0\to\infty}$	$t_{1/2}$
	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(hr)
空腹時	16.759 ± 7.185	1.1 ± 0.6	77.88 ± 35.52	31.9 ± 8.6
食前30分	11.935±8.363	0.7 ± 0.3	38.68 ± 27.90	35.0
及前50万	11.330 = 0.300	0.1 = 0.5	30.00 = 21.30	± 13.6

平均値±標準偏差

2. 代謝

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)³⁾。

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*)⁴。

3. 排泄

閉経後女性各6例にミバロン酸水和物42mgまたは56mgを空腹時に単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ0.25%または0.27%であった1。

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、 14 C-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 3 。

【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52週間の第 II / III 相試験* ¹⁾の結果、腰椎平均骨密度の投与開始前から最終評価時*²⁾の変化率±標準偏差はミ/ドロン酸水和物4週に1回50mg投与群6.461±3.6467%、ミ/ドロン酸水和物1日1回1mg投与群6.730±3.9890%であった。Dunnett型で調整を行った4週に1回50mg投与群と1日1回1mg投与群の最終評価時*²⁾の腰椎平均骨密度の変化率の差(差の95%信頼区間)は-0.269(-1.1093~0.5706)であり、4週に1回50mg投与は1日1回1mg投与に劣らないことが検証された⁵⁾。

また、骨代謝マーカー(尿中I型コラーゲン架橋Nーテロペプチド:尿中NTX、血清中骨型アルカリホスファターゼ)は、ミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群及びミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群でともに低下し、ほぼ同様に推移することが確認された⁵⁾。

1年10000000	0		
	腰椎平均骨密度±標準偏差[変化率]		
投与期間	4週に1回50mg投与 群	1日1回1mg投与群	
投与12週後	3.308±3.3502% (201例)	3.777±3.3070% (204例)	
投与24週後	4.731±3.9057% (201例)	5.152±3.8511% (204例)	
投与36週後	5.612±3.8303% (201例)	5.945±3.3789% (204例)	
投与52週後	6.462±3.6558% (200例)	6.767±3.9733% (200例)	

最終評価時*2)	$6.461 \pm 3.6467\%$	$6.730 \pm 3.9890\%$
	(201例)	(204例)

*1) 基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして610mg及びビタミンD $_3$ として400IUを経口投与

*2) 投与52週後又は投与中止時の時点

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*3(骨折試験)において、ミバロン酸水和物1日1回1mg投与群(1mg製剤群)及びプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ10.4%、24.0%であり(相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(Log-rank検定:p<0.0001)⁶。

	1mg 製剤群 (n=339)	プラセボ 群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積)*4)	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積)*5)	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積)*4)	4.7%	16.6%

- *3)基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして600mg 及びビタミンD3として200IUを経口投与
- *4)新規骨折+既存椎体骨折の増悪
- *5)新規骨折のみ

また、2年間投与による1 mg製剤群(83例)の腰椎平均骨密度の変化率土標準偏差は $8.267\pm5.3360\%$ (最終評価時 *6)で、プラセボに対して有意に大きかった(t検定:p<0.0001) 6 。

更に1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による1mg製剤群(194例)の椎体骨折発生率(累積)は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率(累積)は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による1mg製剤群(56例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は10.271±5.9692%(最終評価時*7)であった70。

- *6) 投与104週後又は投与中止時の時点
- *7) 投与156週後又は投与中止時の時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

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8)。
- (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8)。
- (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9)。

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用

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)¹⁰。

- (2) 骨粗鬆症モデル動物における作用
- 1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の 上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する¹¹⁾¹²⁾。
- 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ノ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¹³。
- 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ノリン濃 度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する¹⁴。
- 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14)。
- (3) 骨石灰化に及ぼす影響

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¹⁵。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¹¹⁾¹²⁾¹³。

(4) 骨折治癒に及ぼす影響

ラット腓骨骨折モデルにおいて、仮骨の吸収を遅延させたが、骨強度の低下は認められていない¹⁵。

【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

* 最新の添付文書を参照すること

融 点:約250℃(分解)

性 状:ミノドロン酸水和物は白色~微帯赤白色の結晶又は結晶性の 粉末である。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。 水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

患者さん用パッケージ付きPTP

3錠 (1錠×3) 10錠 (1錠×10) 20錠 (1錠×20)

【主要文献及び文献請求先】

1. 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) 碓井孝志 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S215, 2008 [BON-00015]
- 4) 碓井孝志 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S151, 2008 [BON-00011]
- 5) アステラス製薬社内資料
- 6) 社内報告書(第Ⅲ相二重盲検骨折試験) (DIR090002)
- 7) 社内報告書(第Ⅲ相骨折継続試験) (DIR090003)
- 8) 野崎一敏 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S7, 2008 [BON-00001]
- 9) 社内報告書(破骨細胞数減少作用) (DIR090021)
- 10) 森 裕史 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S19, 2008 [BON-00002]
- 11) Tanaka, M. et al.: Bone 43(5): 894, 2008 [BON-00056]
- 12) アステラス製薬社内資料
- 13) Mori, H. et al.: Bone 43(5): 840, 2008 [BON-00055]
- 14) 森 裕史 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S75, 2008 [BON-00006]
- 15) 野崎一敏 他:薬理と臨床 18(Suppl.1): S65, 2008 [BON-00005]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部DI センター 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 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

1

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成8年6月25日付薬研第24号により通知され,その後平成8年10月16日付薬研第31号, 更に平成20年10月17日付薬食審査発第1017001号により,変更が通知された。

JAN:

(日本名) ミノドロン酸水和物

(英 名) Minodronic acid hydrate

化学名:

(日本名) [1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチリデン]ビスホスホン酸ー水和物

(英 名) [1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate

構造式:

1.9.2 INN

Minodronic acid

本薬はr-INN として WHO Drug Information, Vol.12, No.2, p169, List 40, 1998 に収載されている。

. 0960454

薬 研 第 2 4 号 平成8年6月25日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿



医薬品の一般的名称について(通知)

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1、別表2及び別表3のとおり定めたので、御了知の上、別表4の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質について、別表3は、INNを定めないとされているものについてまとめたものである。なお、別表2中、*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められているものである。

٠.

別表 1

登 録 番 号 JAN (日本名) JAN (英 名)

構造式

7-5-2 ロナンセリン lonanserin

7-5-3 ダルコチジン dalcotidine

7-6-1 フドステイン fudosteine

7-8-3 セナグリニド senaglinide

7-9-1

塩酸セフチゾキシムアラビボキシル ceftizoxime alapivoxil hydrochloride

7-9-6

ラマトロバン

ramatroban

7-9-10

ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

rurioctocog alfa(genetical recombination)

7-9-11

モノエチルマレイン酸ベラジロール

beradilol monoethyl maleate

8-1-2

ドラニダゾール

doranidazole

8-1-5

アデオザスト

adeozast

8-2-5

ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)

thyrotropin human alfa(genetical recombination)

8-3-3

ミノドロン酸

minodronic acid

8-3-5

塩酸ワタニジピン

watanidipine hydrochloride

別表2

登 録 番 号 JAN (日本名) JAN (英 名)

7-8-1* 塩酸デュロキセチン

duloxetine hydrochloride

7-8-2*

塩酸ピオグリタゾン

pioglitazone hydrochloride

7-8-4

ロルノキシカム

lornoxicam

7-8-5*

セフチオフルナトリウム

ceftiofur sodium

7-9-2*

塩酸パラシクロビル

valaciclovir hydrochloride

構造式

7-9-3

ラモトリギン

lamotrigine

7-9-4*

塩酸レポブノロール

levobunolol hydrochloride

7-9-5*

塩酸ガロパミル

gallopamil hydrochloride

7-9-7

ドフェチリド

dofetilide

7-9-9

ムプレスチム (遺伝子組換え)

muplestim(genetical recombination)

8-1-1

ミゾラスチン

mizolastine

8-1-4

ニメスリド

nimesulide

8-2-1

クロファジミン

clofazimine

NH CH3

8-2-3*

カンデサルタン シレキセチル

candesartan cilexetil

HbC HbC CHb

8-2-7

イミグルセラーゼ(遺伝子組換え)

imiglucerase(genetical recombination)

8-3-1

シプロフロキサシン

ciprofloxacin

F CO₂H

8-3-2

ペンテトレオチド

pentetoreotide

別表3

7-9-8

尿素(1ºC)

urea(13C)

. O H.N-''C-NH:

別表4

変更前

変更後

平成5年7月28日薬新薬第83号

4-8-6

塩酸イベノグラン

ipenoglan hydrochloride

塩酸イベノキサゾン

ipenoxazone hydrochloride

平成5年7月28日薬新薬第83号

5-2-1

エポエチン デルタ

epoetin delta

エポエチン イプシロン

epoetin epsilon

平成5年7月28日薬新薬第83号

5-4-2

塩酸ペラスピロン 水和物

peraspirone hydrochloride hydrate

塩酸ペロスピロン 水和物

perospirone hydrochloride hydrate

平成5年7月28日薬新薬第83号

5-4-9

血液凝固第四因子(遺伝子組換え)

factor Wm(genetical recombination)

オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

octocog alfa(genetical recombination)

平成5年12月17日薬新薬第107号

5-1-1

プルフロキサシン ジオキソリル

pulfloxacin dioxolil

プルリフロキサシン

prulifloxacin

平成5年12月17日薬新薬第107号

5-1-4

塩酸ドキセパジン

doxepadine hydrochloride

塩酸オロパタジン

olopatadine hydrochloride

平成5年12月17日薬新薬第107号

5-2-5

ピジルプロスト

pidilprost

ピミルプロスト

pimilprost

平成5年12月17日薬新薬第107号

5-4-6

モベロイキン(遺伝子組換え)

mobeleukin(genetical recombination)

モベナキン(遺伝子組換え)

mobenakin(genetical recombination)

平成5年12月17日薬新薬第107号

5-6-4

塩酸クロモグリカート エチリサート

cromoglicate etilisate hydrochloride

塩酸クロモグリカート リセチル

cromoglicate lisetil hydrochloride

平成6年10月3日薬研第5号

3-8-2

塩酸グレパフロキサシン

grepafloxacin hydrochloride

塩酸グレパフロキサシン水和物

grepafloxacin hydrochloride hydrate

平成6年10月3日薬研第5号

5-4-10

トプロリノン

トポリノン

toprorinone toborinone

0960 687



薬 研 第 3 1 号 平成8年10月16日

各都道府県衛生主管部(局)長 黢

厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について(通知)

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表 1 、別表 2 及び別表 3 のとおり定めたので、御了知の上、別表 4 の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質について、別表3は、INNを定めないとされているものについてまとめたものである。

別表 1

登 録 番 号 JAN (日本名) JAN (英 名)

構造式

8-2-2 トピシリン tobicillin

8-2-6

ピホナキン (遺伝子組換え)

pifonakin(genetical recombination)

8-3-4

セリバスタチンナトリウム

cerivastatin sodium

8-3-6

硫酸インジナビル エタノール付加物

indinavir sulfate ethanolate

8-4-5 リトナビル ritonavir

8-4-6 パミテプラーゼ (遺伝子組換え) pamiteplase(genetical recombination)

8-5-1 サニルブジン sanilvudine

8-6-2 酒石酸メルアドリン meluadrine tartrate

別表 2

登 録 番 号 JAN (日本名) JAN (英 名)

8-4-1 タザロテン tazarotene

8-4-2 レパグリニド repaglinide

構造式

別表3

8-4-4

d・d-T-シフェノトリン

d · d-T-cyphenothrin

別表 4

変更前

変更後

平成4年2月25日薬新薬第11号

3-9-4

スフロペネムナトリウム

sufropenem sodium

ファロペネムナトリウム

faropenem sodium

平成5年12月17日薬新薬第107号

4-6-3

硫酸セフォクレス

cefocres sulfate

硫酸セフォセリス

cefoselis sulfate

平成5年12月17日薬新薬第107号

5-5-4

セフブレナム

cefprenam

セフルプレナム

cefluprenam

平成8年6月25日薬研第24号

8-3-3

ミノドロン酸 minodronic acid ミノドロン酸 水和物

minodronic acid hydrate

薬食審査発第 1017001 号 平成 20 年 10 月 17 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称の変更について

今般、既に通知された医薬品の一般的名称について、下記のとおり変更することとしましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

記

旧 JAN 日本名	新 JAN 日本名
ミノドロン酸 水和物	ミノドロン酸水和物*

※(参考)JAN 英名: Minodronic Acid Hydrate

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名		キシ-2-(イミ 占:ミノドロ				にチリ	「デン]ビスホスホン酸一水		
構造式	N	HO OH OH OH	• H ₂ O						
効能・効果	骨粗鬆症								
用法・用量	180 mL) の なお, 服用	つ水 (又はぬ	るま湯) とともに	経口投与する	5。	回,起床時に十分量(約 除く)並びに他の薬剤の経		
劇薬等の指定	劇薬(原体	薬(原体及び製剤),処方せん医薬品(製剤)							
市販名及び有効成分・分量	製剤:ボノ (1 錠中	体:ミノドロン酸水和物 剤:ボノテオ錠 1 mg, リカルボン錠 1 mg (1錠中ミノドロン酸水和物として 1 mg 含有)							
	急性	投与経路,		投与量	概略の致死	름			
	動物種	期間	性	(mg/kg)	(mg/kg)		主たる試験成績		
	ラット	経口, 単回	♂,₽	100~800	♂200, ♀2	283	死亡例で腺胃粘膜の出血 性壊死,尿細管壊死。		
	イヌ	経口, 単回 増量方式	♂,♀	0.03~80	>80		40 mg/kg で GOT 及び GPT 上昇。 80 mg/kg で嘔吐,腎乳頭 管上皮の多層化。		
	亜急性								
	動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)		主たる試験成績		
毒性	ラット	経口 13 週	♂,♀	1, 3.125, 6.25, 12.5, 25	1	6.25	25 mg/kg 以上で GOT 上昇。 5 mg/kg 以上で異常呼吸音。 5 mg/kg 以上で死亡,腺胃潰		
	イヌ	経口 13 週	♂,♀	0.1, 1, 3, 10, 20	3	減少 の空 20 n	ng/kg 以上で体重及び摂餌量 >,胃粘膜変性・壊死,小脳 E-胞形成。 ng/kg で瀕死屠殺,尿細管変 壊死,平滑筋変性。		
	カニクイ ザル	経口 13 週	₹,7	3	3	毒性	生所見なし。		
			1						

	慢性					
	動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績
毒性 (つづき)	ラット	経口 26 週	∂1,♀	0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 6.25	0.01	0.1 mg/kg 以上で血小板数の減少,脾臟髄外造血。 1 mg/kg 以上で雄に赤血球減少。 6.25 mg/kg で異常呼吸音, 体重増加抑制,GOT 上昇, 腺胃粘膜びらん。
	イヌ	経口 52 週	₹,5	0.1, 0.3, 1, 3	1	3 mg/kg で小脳の空胞形成。
	カニクイ ザル	経口 52 週	7,2	0.3, 1	1	毒性所見なし。
副作用	自他胃上胃悪下発 に変し、 (8 下発 に血血アへ (8 なか) (8 なか) (8 なか) (8 なか) (8 なか) (8 なか) (8 なか) (7) (8 なか) (7) (8	ででである。 ででである。 ででである。 ででである。 でである。 でである。 でである。 でである。 でである。 でである。 でである。 でである。 でいる。	現例数) 種(22タキン) スト (例) サストフラン	ジ減少(11 例) -ゼ増加(10 例 フェラーゼ増加 - ラーゼ増加 - フーゼ増加(7 - スフェラーゼリ) (9 例) 7 例) 增加(7 例)	高萩技 原体:製造
会社	製造販売	術センタ アステラ 術センタ 小野薬品 小野薬品	ス フ ソ ー 出工業株式 ラス製薬材	未式会社	株式会社 /	焼津技 製剤:製造 製剤:製造

追加

化学名・別名								
構造式								
効能・効果								
用法・用量	180 mL) の なお, 服用	り水(又はぬ	るま湯) とともに着	経口投与する	週に1回,起床時に十分量(約5。 水を除く)並びに他の薬剤の経		
市販名及び有効成分・分量	製剤:ボノ (1 錠中	アドロン酸水 アオ錠 50 n ミノドロン酸	ng, リラ		_			
	動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績		
毒性	ラット	経口,4週 間隔8回 投与	∂,₽	2, 10/20 ^{a)} , 30, 100	<2 b)	2 mg/kg 以上で腺胃粘膜上皮の 単細胞壊死。 10/20 mg/kg 以上で AST 及び ALT 活性増加。 30 mg/kg 以上で体重及び摂餌量 減少。 100 mg/kg で白血球数増加,尿 素窒素増加。		
	イヌ	経口,4週間隔13回 投与	♂,♀	5, 10, 20, 40	20	40 mg/kg で便性状異常(粘液便, 軟便,水様便,鮮血便),雌1 例を途中剖検。体重及び摂餌量 減少,AST,ALT 活性及び総ビ リルビン増加,大脳,小脳ある いは延髄の空胞形成。		
	a):2回目の投与から20 mg/kgとした。 b):1日1回投与における26週間反復経口投与試験の結果から,1回投与量1 mg/kgの安全性は確認されていると判断。							
副作用	自他覚症状胃・腹痛(3 胃痛(3 胃炎(3 逆流性1 悪心(2 臨床検査個							

	製造 アステラス ファーマ テック株式会社 高萩技術セン	原体:製造
会社	アステラス ファーマ テック株式会社 焼津技術セン	製剤:製造
	小野薬品工業株式会社	製剤:製造 製剤:製造

ミノドロン酸水和物 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社/アステラス製薬株式会社

第3部 品質に関する文書 3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.1	_	ミノドロン酸水和物錠 50 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.2.1	_	ミノドロン酸水和物錠 50 mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.2.2	_	ミノドロン酸水和物錠 50 mg 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.2.3	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.2.4	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.2.5	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.2.6	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器/用具との 適合性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料

1.12 添付資料一覧

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.1	-	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.3.2	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.3.3	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製造 製造工程及びプロセス・コント ロール	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.3.4	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.3.5	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製造 プロセス・バリデーション/プロ セス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.4.1	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.4.2	-	ミノドロン酸水和物錠50 mg 添加剤の管理 試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4.3	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 添加剤の管理 試験方法(分析方法)のバリデー ション	アステラス製薬株式会社技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.4.4	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.4.5	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.4.6	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.5.1	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社技術本部 製剤研究所	20 年月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.5.2	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤の管理 試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社技術本部 製剤研究所	20 年月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.5.3	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤の管理 試験方法(分析方法)のバリデー ション	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.5.4	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.5	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内		評価資料
3.2.P.5.6	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.6	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.7	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年月	アステラス製薬株式会社	国内	ı	評価資料
3.2.P.8.1	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	ı	評価資料
3.2.P.8.2	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及 び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.8.3-1	_	ミノドロン酸水和物錠50 mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.8.3-2	ASL09015	試験)	株式会社	20 年 月~	アステラス分析科学 研究所株式会社	国内	_	評価資料
3.2.P.8.3-2.1	ASL09015	(18箇月時点) YM529錠50 mgの申請用安定性試験(長期保存試験,加速試験,苛酷試験)	アステラス分析科学研究所 株式会社	20 年 月~	アステラス分析科学 研究所株式会社	国内	-	評価資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.1-1		ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルに おいてYM529を間歇経口投与した 際の骨吸収抑制作用(治療投与試 験)	株式会社	20 年月~20 年月	株式会社	国内	_	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.3 分布

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.3-1	529-ME-301	¹⁴ C-YM529をラットに反復経口投 与したときの体内分布	株式会社	20 年 月~ 20 年 月	株式会社	国内	_	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.2-1	529-TX-508	YM529のラットを用いた間歇経口 投与 (4週間間隔×8回) 毒性試験	株式会社	20 年月~20 年月	株式会社	国内	1	評価資料
4.2.3.2-2	529-TX-509	YM529のイヌを用いた間歇経口投 与(4週間間隔×13回) 毒性試験	株式会社	20 年 月~	株式会社	国内	_	評価資料
4.2.3.2-3	529-TX-504	YM529のラットを用いた間歇経口 投与(4週間間隔×4回)毒性試験 及び10週間回復性試験	株式会社	20 年 月~ 20 年 月	株式会社	国内	1	参考資料
4.2.3.2-4		YM529のラットを用いた間歇経口 投与(4週間間隔×4回)毒性試験 の低用量追加試験	株式会社	20 年月~20 年月	株式会社	国内	I	参考資料
4.2.3.2-5	529-TX-506		株式会社	20 年 月~ 20 年 月	株式会社	国内	-	参考資料

4.3 参考文献

CTD No.	著者,文献名,発行年,巻(号),頁
4.3-1	de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 1996; 335: 1016-21.
4.3-2	Lanza F, Schwartz H, Sahba B, Malaty HM, Musliner T, Reyes R, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3112-7.
4.3-3	Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 4th ed. San Diego (CA): Academic Press; 2000: 27-66.
4.3-4	Lenehan TM, Balligand M, Nunamaker DM, Wood FE. Effect of EHDP on fracture healing in dogs. J Orthop Res 1985; 3: 499-507.
4.3-5	Ohishi T, Kitamura Y, Enami T, Suwa K, Mochizuki M, Tsurukame M, et al. Sudden death observed in a long-term/carcinogenicity study in Fischer rats administrated by gavage. The Journal Toxicological Sciences 2001; 26(4): 238.
4.3-6	Ohishi T, Mochizuki M, Enami T, Okazaki K and Okazaki S. Unexpected sudden deaths of F344 rats in long-term toxicity studies: relationship between sudden deaths and stomach tube material or feed type. The Journal Toxicological Sciences 2008; 33(4): 509-13.
4.3-7	Wiktor-Jedrzejczak W, Urbanowska E, Aukerman SL, Pollard JW, Stanley ER, Ralph P, et al. Correction by CSF-1 of defects in the osteopetrotic op/op mouse suggests local, developmental, and humoral requirements for this growth factor. Exp Hematol 1991; 19: 1049-54.
4.3-8	アレンドロン酸ナトリウム水和物申請概要
4.3-9	山野真由美,藤原明, 臼田真治. ラット胃粘膜に対するIncadronateおよびAlendronateの作用. 応用薬理 1998; 56(1): 17-21.
4.3-10	リセドロン酸ナトリウム水和物申請概要

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.2		臨床試験一覧表					_	評価資料

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA) 試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.1-1	529-CL-027	ONO-5920/YM529薬物動態試験 -ONO-5920/YM529間歇経口剤の 薬物動態に及ぼす食事の影響の検 討-	アステラス製薬株式会社	20 年月~20 年月	日本	国内	_	評価資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.2-1		YM529錠7 mg, 30 mg及び50 mgの 溶出プロファイル測定 (4種の試験 滋)	株式会社	20 年月~	株式会社	国内	_	評価資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.4-1	PAA080166	YM529錠50 mg, 40 mg及び30 mgの 溶出試験法バリデーション報告書	アステラス東海株式会社	20 年 月	アステラス東海 株式会社	国内	1	評価資料
5.3.1.4-2	PAR000587	報告書 YM529錠7 mg溶出試験法の バリデーション	山之内製薬株式会社	20 年 月	山之内製薬株式会社	国内		参考資料
5.3.1.4-3		YM529錠7 mg, 30 mg及び50 mgの 溶出試験法バリデーション (3種の 試験液)	株式会社	20 年 月~ 20 年 月	株式会社	国内	_	評価資料

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

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.1-1	E5291/ ASA1	YM529第I相試験 一 単回静脈内投与試験—	山之内製薬株式会社	20 年 月~ 20 年 月	日本	国内	_	参考資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.4.2-1	529-CL-026	YM529第I相試験 一 閉経後女性を対象とした単回及 び反復経口投与試験—	アステラス製薬株式会社	20 年月~20 年月	日本	国内	_	評価資料

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

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.1-1	05	ONO-5920/YM529第II/III相試験 -退行期骨粗鬆症患者を対象とし た検証試験-	小野薬品工業株式会社 アステラス製薬株式会社	20 年 月~20 年 月	日本	国内	_	評価資料
5.3.5.1-2	ONO-5920-		小野薬品工業株式会社 アステラス製薬株式会社	20 年 月~ 20 年 月	日本	国内	Osteopor osis int	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.2-1	ONO-5920- 04		小野薬品工業株式会社 アステラス製薬株式会社	20 年 月~ 20 年 月	日本	国内	_	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.6-1	_	ボノテオ錠 1 mg 第1回安全性定期報告書 (平成21年1月21日~平成21年7月 20日)	アステラス製薬株式会社	2009年1月~ 2009年7月	-	国内	I	_
5.3.6-2	_	リカルボン錠 1 mg 第1回安全性定期報告書 (平成21年1月21日~平成21年7月 20日)	小野薬品工業株式会社	2009年1月~ 2009年7月	-	国内	I	-
5.3.6-3	_	ボノテオ錠 1 mg 第2回安全性定期報告書 (平成21年7月21日~平成22年1月 20日)	アステラス製薬株式会社	2009年7月~ 2010年1月		国内	ı	_
5.3.6-4	_	リカルボン錠 1 mg 第2回安全性定期報告書 (平成21年7月21日~平成22年1月 20日)	小野薬品工業株式会社	2009年7月~ 2010年1月	1	国内	I	-
5.3.6-5	-	ボノテオ錠 1 mg 第3回安全性定期報告書 (平成22年1月21日~平成22年7月 20日)	アステラス製薬株式会社	2010年1月~ 2010年7月	ı	国内	l	_
5.3.6-6	_	リカルボン錠 1 mg 第3回安全性定 期報告書 (平成22年1月21日~平成22年7月 20日)	小野薬品工業株式会社	2010年1月~ 2010年7月	_	国内	_	_
5.3.6-7	_	ボノテオ錠 1 mg 第4回安全性定期報告書 (平成22年7月21日~平成23年1月 20日)	アステラス製薬株式会社	2010年7月~ 2011年1月	_	国内	_	_
5.3.6-8 5.3.7 事	_	リカルボン錠 1 mg 第4回安全性定期報告書 (平成22年7月21日~平成23年1月 20日) - 監書 取び京側記録	小野薬品工業株式会社	2010年7月~ 2011年1月	_	国内	_	_

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.7-1	05/529-CL-	患者データー覧表及び症例記録 (第II/III相試験 [試験番号ONO- 5920-05/529-CL-028])	アステラス製薬株式会社	_	_	国内	_	評価資料

5.3.7-2	02 02	患者データ一覧表及び症例記録 (第III相骨折試験[試験番号ONO- 5920-02〕)	小野薬品工業株式会社	_	_	国内	_	評価資料
5.3.7-3	04 04	患者データー覧表及び症例記録 (第III相骨折継続試験 [試験番号 ONO-5920-04])	小野薬品工業株式会社	-	-	国内	_	評価資料

5.4 参考文献

CTD No.	著者,文献名,発行年,巻(号),頁	
5.4-1	NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285(6): 785-95.	
5.4-2	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版. ライフサイエンス出版, 東京. 2006.	
5.4-3	吉村典子. I.骨粗鬆症の概念 3.骨粗鬆症と骨折の医療・社会的影響. 日内会誌 2005; 94: 619-25.	
5.4-4	折茂肇. 骨粗鬆症学-基礎・臨床研究の新しいパラダイム 日本臨床 2004; 62: 1-6.	
5.4-5	野﨑一敏,森政道,長野浩治,田中章平,福島慎二,笹又理央 他. ミノドロン酸水和物の作用機序に関する検討. 薬理と臨床 2008; 18(Suppl.1): S7-S18.	

CTD No.	著者,文献名,発行年,巻(号),頁
5.4-6	森裕史,栢菅亮治,田中真,川溿和一十,野﨑一敏,森政道 他. ミノドロン酸水和物の骨吸収抑制作用-リセドロネートおよびアレンドロネートとの比較 薬理と 臨床 2008; 18(Suppl.1): S19-S32.
5.4-7	Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporosis Int 2009; 20: 1429-37.
5.4-8	松本浩, 坂下裕子, 柳川忠二. 骨粗鬆症治療における薬剤師の役割-ビスフォスフォネート製剤の服用継続に向けて-. 医薬ジャーナル 2004; 40(10): 2781-7.
5.4-9	Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005; 115: 3318-25.
5.4-10	田中郁子,早川克彦,大島久二. 骨粗鬆症学-基礎 臨床研究の新しいパラダイム-X. 骨粗鬆症の治療法 薬物療法 コンプライアンス向上 ビスホスフォネート服用継続率 の実態からみた問題点. 日本臨床 2004; 62: 492-5.
5.4-11	田中郁子, 早川克彦, 大島久二. アレンドロネートの服用継続率の検討. Osteoporosis Japan 2003; 11: 252-5.
5.4-12	田中郁子,早川克彦,大島久二. ビスフォスフォネート継続率からみた骨粗鬆症治療の実際. Osteoporosis Japan 2005; 13: 332-6.
5.4-13	Schnizer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000; 12: 1-12.
5.4-14	Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, Kakikawa T, Okuyama K, Okaniwa M, et al. Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study. J Bone Miner Metab 2005; 23: 382-8.
5.4-15	Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2002; 71: 103-11.
5.4-16	Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, Shiraki M, Itabashi A, Nawata H, et al. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. J Bone Miner Metab 2006; 24: 405-13.
5.4-17	Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1315-22.
5.4-18	Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2008; 42: 36-42.
5.4-19	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: 303-10.
5.4-20	Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates – How to influence the therapeutic adherence. Biomedicine & Pharmacotherapy 2008; 62: 122-
5.4-21	Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporosis Int 2004; 15: 1003-8.
5.4-22	舟越亮寬. 院内市販後調査体制事例紹介①外来処方薬. 薬事新報 2008; 2532: 683-7.
5.4-23	Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 4th ed. San Diego(CA): Academic Press; 2000: 27-66.
5.4-24	Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 1991; 88: 2095-105.
5.4-25	Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999: 25: 97-106.
5.4-26	Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 2000; 88: 2961-78.

CTD No.	著者,文献名,発行年,巻(号),頁
5.4-27	Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296: 235-42.
5.4-28	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.
5.4-29	Ito M, Amizuka N, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructural and cytochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. Bone 1999; 25: 447-52.
5.4-30	猪飼哲夫. 骨粗鬆症-最新の成因研究と治療動向- 骨粗鬆症の検査・診断 原発性骨粗鬆症の診断基準と分類. 日本臨床 2002; 60: 263-9.
5.4-31	Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med 1991; 114: 919-23.
5.4-32	Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. Osteoporosis Int 1998; 8: 261-7.
5.4-33	Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353: 878-82.
5.4-34	Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 241-9.
5.4-35	Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. Arch Osteoporos 2009; 4: 71-7.
5.4-36	細井孝之. 薬物治療の開始基準と服薬指導. 日本臨床 2009; 67: 909-13.
5.4-37	Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporosis Int 2007; 18: 1033-46.
5.4-38	Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX TM). Osteoporosis Int 2008; 19: 429-35.
5.4-39	中村利孝. 骨粗鬆症の予防・治療における薬物療法の位置づけ. 日本臨床 2009; 67: 903-8.
5.4-40	医薬審 第742号 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて 平成11年4月15日発
5.4-41	折茂肇. 原発性骨粗鬆症の診断基準-2000年度改訂版(概要)-. Osteoporosis Jpn 2001; 9: 9-14.
5.4-42	森田陸司. 骨粗鬆症 画像診断法と骨塩定量法 画像診断と骨量定量法-その特徴と限界 日本臨床 1994; 52: 2312-6.
5.4-43	Elliott SN, Mcknight W, Davies NM, MacNaughton WK, Wallace JL. Alendronate induces gastric injury and delays ulcer healing in rodents. Life Sci 1998; 62: 77-91.
5.4-44	Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-34.
5.4-45	Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeous. J Bone Miner Metab 2010: 28: 365-83

添付すべき資料がない項目リスト

- 第3部 品質に関する文書
- 3.2.S 原薬
- 3.2.A その他
- 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

- 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
- 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
- 4.2.2.2 吸収
- 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
- 4.2.3.1 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
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

- 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
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
- 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書