

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨代謝改善剤

日本薬局方 エチドロロン酸二ナトリウム錠

ダイドロネル[®]錠200

Didronel[®] Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中日局エチドロロン酸二ナトリウム 200mg
一般名	和名：エチドロロン酸二ナトリウム 洋名：Etidronate Disodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1990年 9月28日 薬価基準収載年月日：1990年11月22日 販売開始年月日：1990年11月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
4. 吸収	18
5. 分布	19
6. 代謝	20
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	21
10. 特定の背景を有する患者	21
11. その他	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	25
8. 副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
10. 過量投与	29
11. 適用上の注意	29
12. その他の注意	30
IX. 非臨床試験に関する項目	31
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	33
X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36
XI. 文献	37
1. 引用文献	37

2. その他の参考文献	37
XII. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
XIII. 備考	39
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	39
2. その他の関連資料	39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダイドロネル（エチドロン酸二ナトリウム）は、米国 Procter & Gamble 社によって開発された、生体内成分であるピロリン酸に類似の構造を有する bisphosphonate 系化合物である。本剤は、リン酸カルシウムの結晶化ならびに結晶リン酸カルシウムの溶解に対する強力な阻害作用を持ち、薬理作用として骨吸収抑制作用と骨石灰化抑制作用に基づく骨代謝回転改善作用を示す。

アメリカでは、まず 1977 年に骨ペーজেット病で承認を受け、次いで 1979 年と 1980 年に脊髄損傷後及び股関節形成術後の異所性骨化の予防と治療で効能追加が認められている。また、周期的間歇投与による骨粗鬆症の効能が、フランス、イギリスなどで承認されている。

本邦においては、1982 年に当社が Procter & Gamble 社からダイドロネルを導入し、研究開発を行い、1990 年 9 月に脊髄損傷後及び股関節形成術後の異所性骨化の抑制、ならびに骨ペーজেット病で承認を得、1996 年 7 月に骨粗鬆症の効能が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 低用量で骨吸収抑制作用を示し、高用量で骨吸収抑制作用と石灰化抑制作用を示す。（「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) ハイドロキシアパタイトに高い親和性を示す（*in vitro*）。（「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 骨粗鬆症に対する有用性が認められている。（「V-5. 臨床成績」の項参照）
- (4) 骨粗鬆症に対する用法及び用量は、骨のリモデリングサイクルを考慮した、周期的間歇投与である。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- (5) 脊髄損傷後及び股関節形成術後の異所性骨化に対し、その発生及び進展を抑制する。（「V-5. 臨床成績」の項参照）
- (6) 経口投与で、亢進した骨吸収を抑制し、骨ペーজেット病の異常な骨代謝回転を改善する。（「VI-2. 薬理作用」の項参照）
- (7) 重大な副作用として消化性潰瘍、肝機能障害、黄疸、汎血球減少、無顆粒球症、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、外耳道骨壊死、大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が認められている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ダイドロネル錠 200

(2) 洋名

Didronel Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エチドロロン酸二ナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

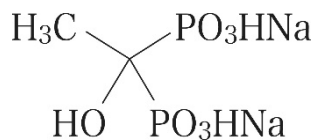
Etidronate Disodium（JAN、USAN）

etidronic acid disodium salt（INN）

(3) ステム

カルシウム代謝調節剤補助薬：-dronic acid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂H₆Na₂O₇P₂

分子量：249.99

5. 化学名（命名法）又は本質

Disodium dihydrogen 1-hydroxyethane-1,1-diyl diphosphonate（JAN）

(1-hydroxyethylidene)diphosphonic acid disodium salt（INN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：EHDP（又は HEBP）

治験番号：SM-5600

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

重量増加%						
時間 保存条件	1 時間	3 時間	1 日	4 日	7 日	10 日
室内放置*	0.58	1.27	2.53	3.14	3.14	3.21
室温・相対湿度75%	0.67	1.48	3.88	6.14	10.81	16.08

*温度：24.3～25.5℃、湿度45～65%

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：290℃付近

この温度付近で吸熱ピーク及び発熱ピークがみられること、更に体積の膨張も認められることから、分解点と考えられる。

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=1.5、pKa₂=2.8、pKa₃=7.2、pKa₄=10.6（滴定法）

(6) 分配係数

1-オクタノール・水系における本剤の分配係数は 0.00 で、1-オクタノール層には分配されなかった。

溶 液	水	0.1mol/L塩酸試液	0.1mol/L水酸化ナトリウム試液
分配係数 (P)	0.00	0.00	0.00

(7) その他の主な示性値

0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.4～5.4 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		室温	ガラス瓶 (密栓)	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月	変化なし
	温度 湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	乾燥減量の増加
	光	蛍光灯 (1000 lx)	ガラス製ペトリ皿 (ふた付)	72 万 lx・hr	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「エチドロン酸二ナトリウム」による。

定量法

日局「エチドロン酸二ナトリウム」による。

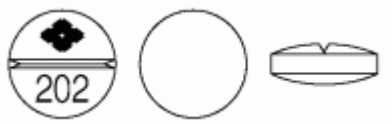
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「Ⅳ-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ダイドロネル錠 200		
色・剤形	白色の割線入り素錠		
外形			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 9	約 3.5	約 255

(3) 識別コード

◆202 [本体、PTP に記載]

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ダイドロネル錠 200
有効成分	1 錠中日局エチドロン酸二ナトリウム 200mg
添加剤	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP/アルミピロー	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	ガラス瓶	6 ヶ月	変化なし
	温度・湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶（開栓）	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯（1000lx）	ガラス瓶	72 万 lx・hr	変化なし

試験項目：

長期保存試験：性状、含量、溶出試験

苛酷試験：性状、確認試験、重量偏差試験、崩壊試験、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「エチドロン酸二ナトリウム錠」に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

70 錠 [14 錠（PTP）×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP の材質：ポリプロピレン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 骨粗鬆症
- 下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制
脊髄損傷後、股関節形成術後
- 骨ペーজেット病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨粗鬆症〉

- 5.1 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確定診断された患者を対象とすること。

〈骨ペーজেット病〉

- 5.2 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জেット病と確定診断された患者を対象とすること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤の吸収をよくするため、服薬前後 2 時間は食物の摂取を避けること。

〈骨粗鬆症〉

通常、成人には、エチドロン酸二ナトリウムとして 200mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。投与期間は 2 週間とする。再投与までの期間は 10～12 週間として、これを 1 クールとして周期的間歇投与を行う。

なお、重症の場合（骨塩量の減少の程度が強い患者あるいは骨粗鬆症による安静時自発痛および日常生活の運動時痛が非常に強い患者）には 400mg を 1 日 1 回、食間に経口投与することができる。投与期間は 2 週間とする。再投与までの期間は 10～12 週間として、これを 1 クールとして周期的間歇投与を行う。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日 400mg を超えないこと。

〈下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制

脊髄損傷後、股関節形成術後〉

通常、成人には、エチドロン酸二ナトリウムとして 800～1000mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈骨ペーজেット病〉

通常、成人には、エチドロン酸二ナトリウムとして 200mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日 1000mg を超えないこと。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈骨粗鬆症〉

7.1 本剤は骨の代謝回転を抑制し、骨形成の過程で類骨の石灰化遅延を起こすことがある。この作用は投与量と投与期間に依存しているので、用法（周期的間歇投与：2週間投与・10～12週間休薬）及び用量を遵守するとともに、患者に用法・用量を遵守するよう指導すること。

7.2 400mg 投与にあたっては以下の点を十分考慮すること。

- ・骨塩量の減少の程度が強い患者（例えば DXA 法（QDR）で 0.650g/cm² 未満を目安とする）であること。

- ・骨粗鬆症による安静時自発痛および日常生活の運動時痛が非常に強い患者であること。

7.3 1日 400mg を投与する場合は、200mg 投与に比べ腹部不快感等の消化器系副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。

〈下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制

脊髄損傷後、股関節形成術後〉

7.4 通常用量（800～1000mg/日：15～20mg/kg 相当）の場合、投与期間は3ヵ月を超えないこと。

〈骨ペーজেット病〉

7.5 本剤は骨の代謝回転を抑制し、骨形成の過程で類骨の石灰化遅延を起こすことがある。この作用は、投与量と投与期間に依存しているので、次のことを守ること。

- ・通常用量（200mg/日：2.5～5mg/kg 相当）の場合、投与期間は6ヵ月を超えないこと。

- ・また 200mg/日の投与量を超える場合、投与期間は3ヵ月を超えないこと。

7.6 再治療は少なくとも3ヵ月の休薬期間をおき、生化学所見、症状あるいはその他の所見で、症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。

（解説）

〈骨粗鬆症〉

7.1 本剤の有効性と安全性を確保するために設定した。

〈骨ペーজেット病〉

7.6 本剤は投与中止後、少なくとも3ヵ月間は効果が持続するので、過剰投与にならないために設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男子を対象として、5、10、20 mg/kg（各3例）を単回経口投与^{注)}した結果、自他覚症状、血圧、脈拍、心電図、骨 X 線、その他の所見において特記すべき所見は認められなかった。

2) 反復投与試験

健康成人男子6例を対象として、10 mg/kg を1日1回5日間連続経口投与^{注)}した結果、自他覚症状、血圧、脈拍、心電図、骨 X 線、その他の所見などに変化はなく、臨床検査でも特記すべき所見は認められなかった。

注) 本剤の骨粗鬆症に対して承認されている用法及び用量は「200mg 又は重症の場合 400mg、1日1回2週間投与、10～12週間休薬を繰り返す周期的間歇投与」である。異所性骨化の抑制に対して承認されている用法及び用量は「800～1000mg、1日1回」である。骨ペーজেット病に対して承認されている用法及び用量は「200～1000mg、1日1回」である。

(3) 用量反応探索試験

○骨粗鬆症

18例の骨粗鬆症患者に対し、本剤 200mg を24週間以上投与^{注)}し、骨粗鬆症に対する効果及び安全性の検討を行った。その結果、本剤が骨粗鬆症に対して有用であることが示唆された。安全性には特に問題となる所見は認められなかった¹⁾。

骨粗鬆症患者 117 例を対象とし、本剤 100mg/日、200mg/日又は 400mg/日を 24 週もしくは 36 週投与^{注)}し、至適用量の検討を行った。その結果、200mg/日投与は休薬後も効果が持続することが示唆され、骨粗鬆症に対する至適用量であることが示された²⁾。

200mg/日の用量で 2 種類の投与方法、すなわち 12 週投与後に 12 週休薬し、このサイクルを 2 回繰り返す用法、4 週投与後に 8 週休薬し、このサイクルを 4 回繰り返す用法^{注)}で検討を行った。その結果、更に投与期間を短縮できる可能性と、休薬期間を延長した検討が必要と考えられた³⁾。

周期的間歇投与法を 200mg/日の用量における 2 種類の投与方法、すなわち 2 週投与 12 週休薬、4 週投与 12 週休薬^{注)}で検討した。その結果、用量が 200mg/日の場合、2 週間投与 12 週休薬が適当と考えられた⁴⁾。

注) 本剤の骨粗鬆症に対して承認されている用法及び用量は「200mg 又は重症の場合 400mg、1 日 1 回 2 週間投与、10～12 週間休薬を繰り返す周期的間歇投与」である。

○異所性骨化の抑制（脊髄損傷後）

脊髄損傷後の異所性骨化に対する本剤の臨床的有用性を用量比較により検討した。その結果、本剤 15～20mg/kg、1 日 1 回、12 週間投与^{注)}することで高い有用性を期待できるものと考えられた⁵⁾。

注) 異所性骨化の抑制の場合、本剤の 1 日用量は、通常、800～1000mg である。

○異所性骨化の抑制（股関節形成術後）

股関節形成術後に発生する異所性骨化に対する本剤の有用性を検討するために、本剤 400mg～1200mg/日の服用量で 12 週間経口投与^{注)}した群と、非投与群の比較を行った。その結果、本剤の有用性が認められ、至適投与量は本剤 15～20mg/kg/日と考えられた⁶⁾。

注) 異所性骨化の抑制の場合、本剤の 1 日用量は、通常、800～1000mg である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈骨粗鬆症〉

国内第Ⅲ相試験

骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤 200 又は 400mg/日を 48 週間周期的間歇投与した。脊椎圧迫骨折数、骨塩量等を指標とした有効性と安全性を総合的に判断した有用率（有用性あり以上）は、本剤 200mg 投与群で 37.1%（49/132 例）、本剤 400mg 投与群で 42.5%（57/134 例）であった。副作用発現頻度は、200mg 群で 6.0%（8/133 例）及び 400mg 群で 10.4%（14/135 例）であった。主な副作用は胃部不快感であり、200mg 群では 2.3%（3/133 例）、400mg 群では 3.7%（5/135 例）に発現した⁷⁾。

〈脊髄損傷後における初期及び進行期の異所性骨化の抑制〉

国内第Ⅲ相試験

脊髄損傷後の異所性骨化患者 80 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 1000mg 又はプラセボを 1 日 1 回食間に 12 週間投与した。本剤投与群はプラセボ投与群に比べ、炎症所見を呈した症例における異所性骨化の発生を有意に抑制し、解析対象症例における関節可動域制限を有意に改善した。本剤投与群における副作用発現頻度は 7.5%（3/40 例）であり、1 例に軽度の胃痛が、2 例に軽度の胃部不快感が発現した⁸⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈骨ページェット病〉

骨ページェット病患者を対象（評価症例 32 例）とし、初期投与量は 5mg/kg/日とし、1 ヶ月以上投与して効果が認められないときには増量し、最高投与量は 20mg/kg/日を超えない^{注)} こととして、本剤の有用性を検討した。その結果、本剤 5mg/kg/日、6 ヶ月間投与し、3～6 ヶ月休薬する投与法が安全性も高く、有効であることが示唆された⁹⁾。

注) 骨ページェット病の場合、本剤の 1 日用量は、200～1000mg である。

(6) 治療的使用

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

○異所性骨化・骨ページェット病に対する使用成績調査

安全性

「Ⅷ-8-(2) その他の副作用-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

有効性

有効性解析対象症例 486 例における結果は以下のとおりであった。

調査対象疾患	症例数	評価項目	累積比率（例数）
異所性骨化 （脊髄損傷後）	90 例	有用度 （有用以上）	43.8%（39 例/89 例） 判定不能 1 例除く
異所性骨化 （股関節形成術後）	373 例	有用度 （有用以上）	35.4%（113 例/319 例） 判定不能 54 例除く
骨ページェット	23 例	全般改善度 （改善以上）	65.2%（15 例/23 例）

○骨粗鬆症に対する製造販売後臨床試験

骨粗鬆症患者に対し、本剤 200mg/日を 3 年間周期的間歇投与した二重盲検比較試験において、本剤投与群 89 例の骨折頻度（総椎体圧迫骨折数/総観察人・年）は 0.068 で、対照薬に対する優越性は検証されなかった。本剤投与群における副作用発現頻度は 28.4%（27/95 例）であり、主な副作用として胃不快感及び消化不良がそれぞれ 4.2%（4/95 例）に発現した。

重症骨粗鬆症患者に対し、本剤 400mg/日を 3 年間周期的間歇投与した試験において、44 例の骨折頻度は 0.008 であった。副作用発現頻度は 45.5%（25/55 例）であり、主な副作用は悪心及び胃不快感がそれぞれ 7.3%（4/55 例）、下痢及び腹部膨満がそれぞれ 5.5%（3/55 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈股関節形成術後における初期及び進行期の異所性骨化の抑制〉

国内一般臨床試験

複数の試験において股関節形成術後の異所性骨化患者に本剤 400～1200mg/日を 1～31 週間投与した^{注)}。X 線所見、安全性等を総合的に判断した有用率は 63.1%（極めて有用＋かなり有用、53/84 例）であった。副作用発現頻度は、13.3%（12/90 例）であった。

注) 異所性骨化の抑制の場合、本剤の 1 日用量は、通常、800～1000mg である。

〈骨ページェット病〉

国内第Ⅱ相試験

骨ページェット病患者に本剤 1.6～16.0mg/kg を 1 日 1 回食間に 12～99 週間投与した^{注)}。生化学的パラメータ、骨シンチグラフィー等を指標とした全般改善度は 74.2%（著明改善＋中等度改善、23/31 例）であった。副作用発現頻度は 15.6%（5/32 例）であり、軽度の下痢が 3 例に、軟便及び胃部不快感がそれぞれ 1 例に発現した。

注) 骨ページェット病の場合、本剤の 1 日用量は、200～1000mg である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

bisphosphonate 系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

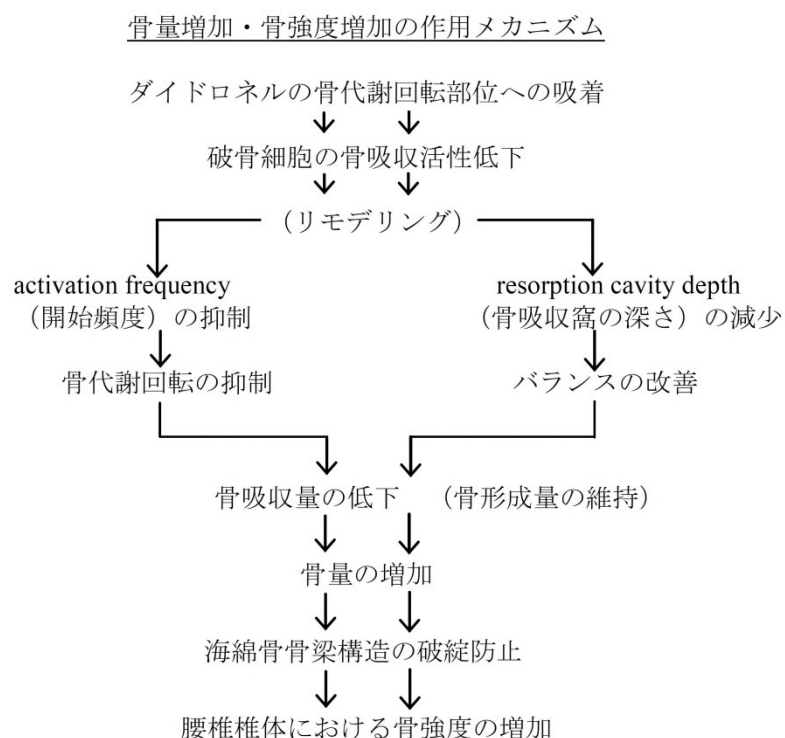
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：軟部組織、破骨細胞

作用機序：本剤の作用機序は、骨の無機質表面でのハイドロキシアパタイト結晶の形成・溶解を抑制する物理化学的作用と、破骨細胞の抑制作用であると考えられる。破骨細胞の抑制作用は比較的低用量で発現し、高用量ではこれに加え骨石灰化を抑制する。

1) 骨粗鬆症

本剤は破骨細胞による骨吸収を抑制することにより、骨粗鬆症における骨量の減少を抑制する。また、骨吸収抑制作用に基づき、海綿骨骨梁の連続性を維持し、骨の質を保つことにより、骨強度を維持していると考えられる。（下図参照）



2) 異所性骨化

本剤はハイドロキシアパタイトに高い親和性¹⁰⁾を示し、ハイドロキシアパタイト結晶が形成される過程を抑制することにより、異所性骨化の進展を阻止すると考えられる。

3) 骨ページェット病

本剤は破骨細胞による骨吸収を抑制し、骨ページェット病の亢進した骨代謝回転を改善すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

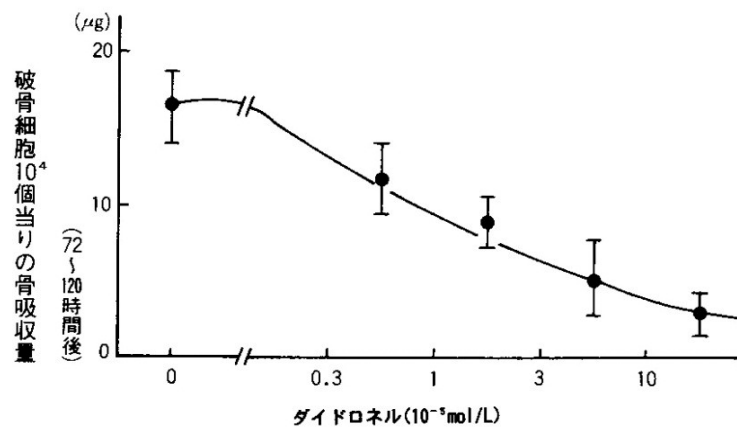
試 験 系	石灰化抑制作用 (異所性骨化の抑制)	骨吸収抑制作用 (骨粗鬆症) (骨ペーজেット病)
ハイドロキシアパタイト結晶 (<i>in vitro</i>) 結晶成長抑制 結晶溶解抑制 結晶親和性	○ ○	 ○ ○
脱灰骨移植石灰化	○	
破骨細胞に対する作用		○
骨吸収促進モデル動物		○
骨代謝回転に対する作用	○	○

1) 骨粗鬆症

① 骨吸収抑制作用

ニワトリ骨髄骨から得た破骨細胞を ^3H -標識プロリンで標識した骨細胞共存下で培養したとき、破骨細胞の骨吸収活性を抑制する ¹¹⁾ (*in vitro*)。

また、マウス頭蓋冠を用いた骨組織培養系において、副甲状腺ホルモンにより惹起される骨吸収亢進を抑制する。



10⁴ 個の破骨細胞下での ^3H -標識プロリン標識骨培養系における
ダイドロネルの破骨細胞抑制作用

② 骨粗鬆症モデルでの作用

i) 卵巣摘出モデルでの作用

卵巣摘出成熟雌性ラットにおいて、周期的間歇投与により骨塩密度の減少を抑制する ¹²⁾。

卵巣摘出ラットの骨塩密度に対するダイドロネル周期的間歇投与の作用

群	投与量 (mg/kg)	大 腿 骨		腰 椎 椎 体		
		総BMC (mg)	骨幹中央部 BMC(mg)	L ₅ 椎体高 (mm)	L ₃ BMC (mg)	L ₅ BMD (mg/cm ²)
対 照 群		244.2±8.4*	70.9±3.39	6.12±0.18	10.9±0.29*	56.2±1.08 ^c
卵 巣 摘 出 対 照 群		221.7±5.8	67.7±1.65	5.89±0.18	9.5±0.35	43.2±1.31
ダイドロネル投与群	2	236.5±3.7	73.3±1.24*	6.14±0.10	11.1±0.32 ^a	53.5±0.70 ^b
ダイドロネル投与群	4	247.9±5.5 ^b	77.3±1.96 ^b	6.62±0.08 ^b	10.6±0.65	58.1±1.85 ^b
ダイドロネル投与群	8	242.9±6.4 ^a	75.4±1.76 ^b	6.70±0.08 ^b	12.2±0.49 ^b	57.7±1.04 ^b

平均±SE

* : 卵巣摘出対照群との間に有意差、 $p < 0.05$ (Student の t-検定)

t : 卵巣摘出対照群との間に有意差、 $p < 0.01$ (Student の t-検定)

a : 卵巣摘出対照群との間に有意差、 $p < 0.05$ (ANOVA 及び Dunnett 検定)

b : 卵巣摘出対照群との間に有意差、 $p < 0.01$ (ANOVA 及び Dunnett 検定)

ii) 骨の力学的性質に対する作用

卵巣摘出成熟雌性ラットにおいて、周期的間歇投与により腰椎椎体の強度及び剛性の低下を抑制する¹²⁾。

卵巣摘出ラットの腰椎椎体の力学的性質に対するダイドロネル周期的間歇投与の作用

群	投与量 (mg/kg)	強度 (N)	剛性 (N/mm)
対照群		117.8 ± 7.2	779 ± 80
卵巣摘出対照群		100.7 ± 8.9	491 ± 81
ダイドロネル投与群	2	152.3 ± 13.0 ^b	892 ± 136 ^b
ダイドロネル投与群	4	158.9 ± 17.4 ^b	796 ± 53
ダイドロネル投与群	8	184.2 ± 12.5 ^a	919 ± 79 ^b

平均値 ± SE, n = 7 ~ 10

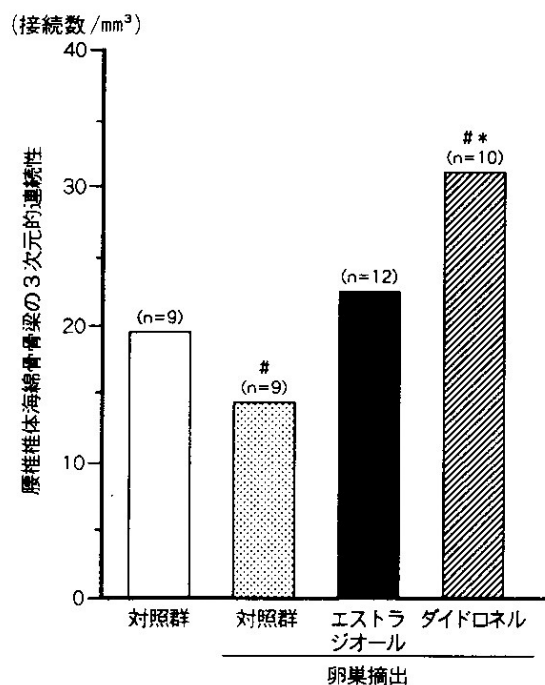
a : p < 0.01, b : p < 0.05 (卵巣摘出対照群との比較、ANOVA及びDunnett検定)

iii) 卵巣摘出・坐骨神経切除併用モデルでの作用

卵巣摘出・左側坐骨神経切除併用成熟雌性ラットにおいて、連続投与では頰骨の石灰化抑制を認めるが、長期の休薬期間を設定した間歇投与では、石灰化抑制を伴わずに骨塩密度の減少を抑制することが認められている¹³⁾。

③ 骨梁の連続性に対する作用

卵巣摘出成熟雌性ラットにおいて、周期的間歇投与により腰椎椎体海綿骨骨梁の3次元連続性の低下を抑制する¹⁴⁾。



: p < 0.05 (対照群との比較)

* : p < 0.05 (卵巣摘出対照群との比較)

t-検定

卵巣摘出ラット腰椎椎体海綿骨骨梁の3次元連続性に対するダイドロネル周期的間歇投与の作用

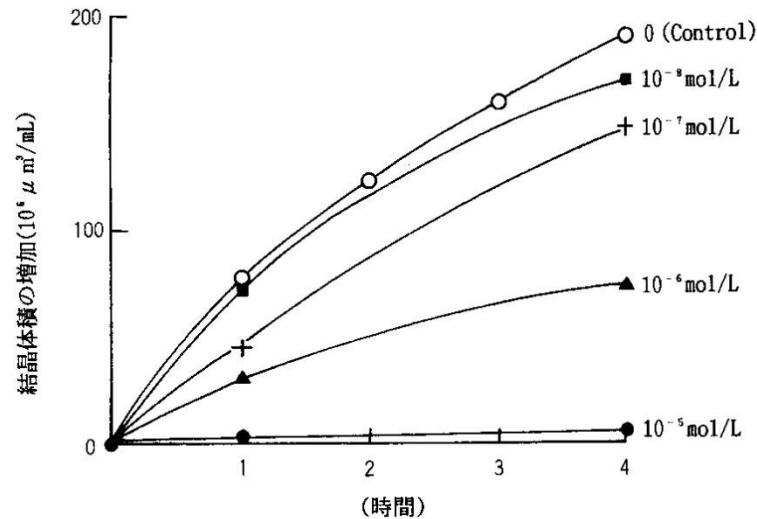
2)異所性骨化

①ハイドロキシアパタイトとの親和性

ハイドロキシアパタイトを 1.5mg/mL の濃度で塩化カリウム等を含む溶液に懸濁し、本剤を各濃度で添加して 43 時間後にハイドロキシアパタイトに対する結合を見た実験で、本剤は高い親和性を示した¹⁰⁾。

②ハイドロキシアパタイトに対する作用

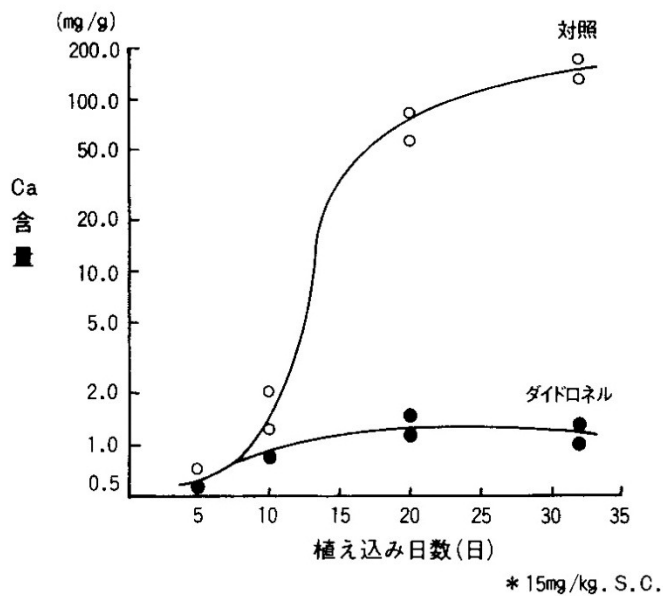
リン酸ナトリウム、塩化カルシウム等を含む溶液にハイドロキシアパタイト結晶を添加したとき生じるリン酸カルシウム結晶の形成を抑制する¹⁵⁾。



リン酸カルシウム結晶の成長に対するダイドロネルの作用

③組織石灰化抑制作用

i) ラット新鮮骨を脱灰して得た骨基質をラット筋肉内に移植したとき発現する骨基質の石灰化を抑制する。このとき、骨芽細胞活性の指標の一つである骨基質中のアルカリフォスファターゼ活性は変化しない¹⁶⁾。



筋肉内に移植した脱灰組織片の石灰化に対するダイドロネルの抑制作用

- ii) ラットの後肢足蹠に Freund のアジュバントを投与したとき発現する骨周囲の異常な石灰化を抑制する¹⁷⁾。
また、リン酸カルシウムからハイドロキシアパタイト結晶が形成される過程を抑制する¹⁸⁾ (*in vitro*)。

3) 骨ページェット病

骨吸収抑制作用については、「VI-2-(2)-1)-①骨吸収抑制作用」の項参照。

4) 効能共通

骨代謝回転改善作用

ラットにおいて ⁴⁵Ca の動態、ハイドロキシプロリンの尿中排泄等を指標として骨代謝回転を検討した結果、低用量 (4mg/kg) では骨吸収を抑制し、高用量 (40mg/kg) では骨吸収の抑制と骨石灰化を抑制することが確認されている¹⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

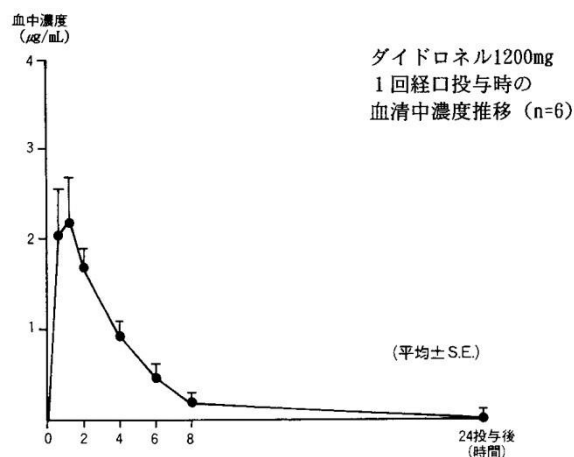
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

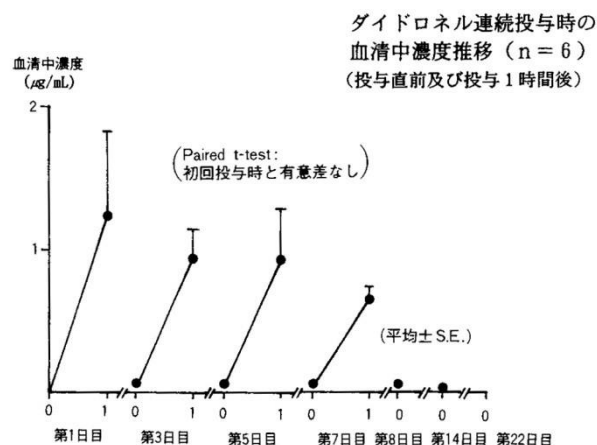
① 単回投与

健康成人 6 例に 1200mg (20mg/kg) を 1 回経口投与した場合^{注)}、最高血清中濃度は 1 時間後 (2.2 μ g/mL) にみられ、その後低下し (半減期約 2 時間)、投与後 24 時間では 0.03 μ g/mL であった。



② 反復投与

健康成人 6 例に 1200mg を 1 日 1 回、7 日間連続投与した場合^{注)}、1、3、5、7 回目投与後 1 時間の血清中濃度は約 1 μ g/mL で推移し、蓄積傾向は認められなかった。



注) 本剤の 1 日用量は、通常、骨粗鬆症では 200mg、異所性骨化の抑制では 800~1000mg、骨ペーজেット病では 200mg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

＜参考＞

海外での検討

健康成人における絶食時と食事摂取後の経口吸収の比較試験（400mg 投与）では、絶食時には 3%の吸収がみられたのに対し、摂取後では検出限界以下であった²⁰⁾。

症 例	絶食/非絶食	吸収率 (%)
1	絶 食 非絶食	1.04 0.00*
2	絶 食 非絶食	1.15 0.00*
3	絶 食 非絶食	4.69 0.00*
4	絶 食 非絶食	3.98 0.00*
5	絶 食 非絶食	1.90 0.00*
6	絶 食 非絶食	5.74 0.30*

* 検出限界以下

2)併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

＜参考＞

健康成人に 1200mg を 1 回経口投与^{注)} した試験成績は次のとおりである。(n=12)

AUC : $9.58 \pm 2.57 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 C_{max} : $2.12 \pm 0.94 \mu\text{g/mL}$ 。(平均 $\pm$ SE)

(2) 吸収量

健康成人に 1200mg (20mg/kg) を 1 回経口投与した場合^{注)}、吸収量は約 6%と推定された。

注) 本剤の 1 日用量は、通常、骨粗鬆症では 200mg、異所性骨化の抑制では 800～1000mg、骨ページェット病では 200mg である。

＜参考＞

海外での検討

¹⁴C-標識体を用いた試験から以下の結果が得られている。

(1) 経口投与 (20mg/kg) された本剤は、数時間以内に投与量の約 4～7%が吸収された。また、5mg/kg では 3%、30mg/kg では 7%の吸収率であった。

(2) 静脈内投与した場合、投与後 24 時間以内に投与量の 1/2 は尿中に排泄された。(尿中回収率の約 2 倍が吸収率と推定される。)

(3) 本剤は代謝を受けない。

(4) 吸収されない本剤は糞便中に排泄される。

動物での検討

(1) ICR 系マウス、SD 系ラット、ビーグル犬に ¹⁴C-標識体 50mg/kg を経口投与した実験で、いずれの動物においても、速やかに最高血清中濃度に達し、速やかに低下したが、その後は緩やかに低下した²¹⁾。

動物種	例数	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g eq/mL}$)
ICR系マウス	4	1.8	30.2	7.5
SD系ラット	5	1.6	22.1	7.3
ビーグル犬	2	1.4	92.0	26.0

(2) SD 系ラットに ¹⁴C-標識体を 50mg/kg 経口投与した実験で、血清中濃度に性差は認めなかった²¹⁾。

(3) SD 系ラットに ¹⁴C-標識体を 5、50、500mg/kg 経口投与した実験で、 C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ は 5 及び 50mg/kg では投与量に相関したが、500mg/kg では著しく上昇した²¹⁾。

SD系ラット、雄、経口投与、5例			
投与量 (mg/kg)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g eq/mL}$)
5	1.0	2.7	0.5
50	1.7	29.6	6.3
500	3.4	1879.6	136.5

(4) SD 系ラットに ¹⁴C-標識体を 50mg/kg 経口投与、又は 5mg/kg 静脈内投与した実験で、投与量を補正すると、経口投与時の AUC は静脈内投与時の約 20%であった²¹⁾。

(5) ICR 系マウスに絶食下及び非絶食下で ¹⁴C-標識体を 50mg/kg 経口投与した実験で、絶食下投与の方が AUC₀₋₄₈ は大きかった²¹⁾。

ICR系マウス、雄、50mg/kg経口投与、n=3			
食 事	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g eq/mL}$)
絶 食	1.8	30.2	7.5
非絶食	1.6	16.7	2.3

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠 13 日目及び 20 日目の SD 系ラットに ^{14}C -標識体を 50mg/kg 単回経口投与した実験において、胎児に低い ^{14}C の移行が認められた。

ラットにおける胎児への移行性（組織摘出法）

		^{14}C 濃度 ($\mu\text{g eq/g or mL}$) ^{a)}	
		妊娠13日目	妊娠20日目
母体 ^{b)}	肝臓	5.2±0.78	5.1±0.23
	腎臓	49.8±6.07	42.3±4.31
	骨	8.4±1.94	7.0±1.56
	血清	9.1±0.35	11.9±1.49
	胎盤	2.6±0.03	2.9±0.47
	羊水	1.0±0.01	0.5±0.10
胎児 ^{c)}	全身	1.2±0.07	0.4±0.04
	肝臓	— ^{d)}	1.0±0.12
	腎臓	—	1.4±0.07
	血清	—	1.0±0.09

a) 50mg/kg 投与後 0.5hr

b) 母体 3 例の平均±SE

c) 各母体から3例ずつ計9例の平均±S.E.

d) 測定せず

妊娠 20 日目の SD 系ラットに ^{14}C -標識体を 50mg/kg 単回経口投与した実験において、 ^{14}C は胎児中で母体同様、骨に特異的に分布した（全身オートラジオグラフィー）。

(3) 乳汁への移行性

^{14}C -標識体 50mg/kg を分娩 14 日後の SD 系ラットに単回経口投与した実験で、乳汁中への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

- 1) マウス、ラット、イヌに ^{14}C -標識体を 1 回経口投与した場合、組織中 ^{14}C 濃度はマウス、ラット、イヌともに骨及び腎臓で高かった。投与後 24 時間には組織中濃度は低下したが、骨には高濃度の残存が認められた²¹⁾。また、ラットに 14 日間連続投与した場合、体内分布パターンは 1 回投与後と大差なかったが、骨中 ^{14}C 濃度の上昇が認められた。

マウス、ラット及びイヌにおける分布					
^{14}C -標識体50mg/kg、絶食、経口投与					
動物種 (系統) 加齢・性別	ICR系マウス 7週齢・雄		SD系ラット 7週齢・雄		ビーグル犬 13ヵ月齢・雄
投与後時間 (例数)	0.5(5)	24(5)	0.5(5)	24(5)	2(1)
脳	0.4±0.01	N.D.	0.6±0.02	N.D.	白質) 0.4
心臓	1.8±0.23	N.D.	1.6±0.10	0.1±0.01	2.9
肺	3.2±0.64	0.1±0.02	2.5±0.31	0.3±0.02	5.3
肝臓	3.6±0.69	0.2±0.05	3.2±0.21	0.5±0.02	7.0
脾臓	1.6±0.23	0.2±0.03	1.6±0.08	0.3±0.01	3.4
膵臓	1.7±0.37	0.1±0.04	2.1±0.13	0.2±0.04	4.3
腎臓	24.6±3.50	1.4±0.62	31.7±3.73	1.0±0.35	皮質) 28.0 髄質) 43.6
筋肉	1.1±0.25	N.D.	1.0±0.02	N.D.	3.0
血清	11.3±2.22	N.D.	7.3±0.51	N.D.	23.0
骨	14.5±6.39	53.6±28.09	13.8±2.35	23.5±8.27	45.9

平均±SE (単位: $\mu\text{g eq/g tissue or mL}$)、N.D.: <0.1

- 2) ラットに ^{14}C -標識体を 10mg/kg 5 日間経口投与したとき、骨からの ^{14}C 消失半減期は 12 日であった²²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ダイドロネルは限外濾過法による試験において、ヒト血清アルブミンと結合する他に、血清中の Ca と複合体を形成し、見かけの蛋白結合率の高値を示すことが示唆された。

ヒト血清蛋白及び Ca との結合率あるいは複合体形成率 (%) (*In vitro*、限外濾過法)

溶液 (濃度、%)	^{14}C -EHDP添加濃度($\mu\text{g/mL}$)		
	0.1	1	10
ヒト血清	96.2±0.16	96.2±0.05	95.0±0.80
HSA (4%)	77.0±0.25	73.7±0.99	31.7±0.27
γ -グロブリン (1.7%)	13.5±1.10	9.1±1.16	7.8±0.34
脱蛋白 ^{a)} ヒト血清	—	90.0±0.05	—
CaCl_2 (Caとして0.01%)	96.2±0.16	89.3±0.08	95.8±0.01

平均±SE (n=3)、a): 限外濾過による、HSA: ヒト血清アルブミン

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は代謝されないと考えられる。(「Ⅶ-4. 吸収」の項参照)
ラット及びイヌでは代謝物は認められなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎

(2)排泄率

健康成人に 1200mg (20mg/kg) を 1 回経口投与した場合^{注)}、投与後 24 時間までに投与量の 3.1%が未変化体として尿中に排泄された。

注)本剤の 1 日用量は、通常、骨粗鬆症では 200mg、異所性骨化の抑制では 800～1000mg、骨ペーজেット病では 200mg である。

(3)排泄速度

ICR 系マウス、SD 系ラット、ビーグル犬に ¹⁴C-標識体を 50mg/kg 経口投与した実験で、投与後 72 時間までに 8～16%が尿中に、82～94%が糞中に排泄された²¹⁾。

マウス、ラット及びビヌにおける尿及び糞中排泄率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg) (例数)	性	試料	放射活性 (% of dose) ^{a)}			
					0-8 ^{b)}	0-24	0-48	0-72
ICR系 マウス	経口 (絶食)	50 (4)	雄	尿	6.6±0.47	8.0±0.49	8.4±0.44	8.6±0.39
				糞	70.5±7.40	86.7±2.52	87.8±1.96	94.1±4.39
SD系 ラット	静脈内	5 (5)	雄	尿	26.4±6.08	29.1±6.38	30.5±6.27	31.4±6.20
				糞	0.1±0.13	2.2±0.81	2.5±1.08	3.8±1.46
	経口 (絶食)	5 (5)	雄	尿	1.3±0.10	1.7±0.13	1.7±0.14	1.8±0.15
				糞	17.4±7.65	94.7±1.49	97.1±1.07	97.2±7.65
		50 (5)	雄	尿	11.4±0.34	13.6±0.18	14.1±0.16	14.3±0.16
				糞	18.0±4.68	77.9±3.21	84.0±2.07	84.2±2.06
		50 (5)	雌	尿	8.4±0.84	13.3±0.53	14.2±0.54	14.4±0.55
				糞	12.5±5.47	77.0±2.88	81.0±2.40	81.3±2.40
ビーグル犬	静脈内	5 (1)	雌	尿	61.0	66.2	67.9	69.1
				糞	0.0	0.6	0.7	0.7
	経口 (絶食)	50 (2)	雄	尿	13.4±0.25	14.8±0.05	15.3±0.05	15.7±0.05
				糞	0.1±0.10	33.0±26.65	81.9±5.00	82.5±5.00

a)平均±SE b)投与後時間 (hr)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.2 骨軟化症の患者 [骨軟化症が悪化するおそれがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.4 小児 [9.7 参照]
- 2.5 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1 本剤は生体内では代謝されず未変化体のまま腎から排泄される。このため腎障害のある患者では、その程度が重度なほど本剤の排泄が阻害され、高い血中濃度が持続し、骨に高用量が長期間作用するおそれがあるので、重篤な腎障害のある患者には投与しないこと。
- 2.2 本剤の石灰化抑制作用により悪化するおそれがある。
- 2.5 本邦における本剤の市販後調査で発疹等の過敏症が報告されており、本剤のアメリカ、イギリスほか諸外国の添付文書の記載状況を参考として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。〔11.1.4 参照〕

- 8.2 ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。〔11.1.5 参照〕

- 8.3 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。〔11.1.6 参照〕

〈骨粗鬆症〉

- 8.4 患者には適切な栄養状態、特にカルシウムとビタミンDの適切な摂取を保持するように指導すること。

〈下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制

脊髄損傷後、股関節形成術後〉

- 8.5 本剤は骨化の初期に近い程効果が期待できるので、投与に際しては、次の点を考慮すること。
- ・脊髄損傷の場合：異所性骨化の初期と思われる局所の炎症所見（腫脹・熱感・疼痛）を認めた時点で投与を開始することが望ましい。
 - ・股関節形成術の場合：手術直後から投与を開始することが望ましい。
- 8.6 脊髄損傷患者で脊椎を骨移植で固定する術式の場合、本剤投与中に移植骨の癒合が遅延した例があるので、固定を優先する方が患者にとって望ましいと考えられる場合には、投与を避けること。
- 8.7 本剤を投与中に長管骨骨折が発生した場合は、化骨の癒合がみられるまで投与を中止することが望ましい。

〈骨ページェット病〉

- 8.8 本剤を投与中に長管骨骨折が発生した場合は、化骨の癒合がみられるまで投与を中止することが望ましい。
- 8.9 患者には適切な栄養状態、特にカルシウムとビタミンDの適切な摂取を保持するように指導すること。

（解説）

- 8.5 本剤はハイドロキシアパタイト結晶の成長を抑制することにより異所性骨化の進展を抑制する。したがって、できる限り異所性骨化の初期の段階で投与することが効果的である。
- ・脊髄損傷の場合は、異所性骨化の初期症状として局所の炎症所見がX線像上で異所性骨化を認める前に発現するので、この時期に投与を開始するのが最も効果的と考えられる。
 - ・股関節形成術後の場合は、手術の影響で炎症所見（手術による炎症と異所性骨化による炎症）を見分けることが困難であるが、無処置対照群を対照とした比較試験において、無処置対照群では約40%の症例に異所性骨化の発現がみられたことから、手術直後からの投与が望ましいと考えられる。
- 8.6 開発時臨床試験で、脊髄損傷患者で脊椎を骨移植で固定する術式を用いた3症例において、本剤の薬理作用に基づくと考えられる移植骨の化骨遅延が認められた。
- ただし、本剤の投与終了後の追跡調査では、正常に化骨が形成したことが確認されている。
- 8.7 本剤は石灰化抑制作用を有するため設定した。
- 8.8 本剤は石灰化抑制作用を有するため設定した。

- 8.9 骨ページェット病患者は適切な栄養状態に置かなければならず、とりわけカルシウムとビタミン D 摂取が適切でなければならない。カルシウムとビタミン D 摂取を制限した患者では、カルシウム恒常性に影響を与える薬剤に対して感度が鋭敏になるとの海外（イギリス）の添付文書を参考として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者、腸炎の患者

本剤の主な副作用は消化器系であるため、症状が悪化することがある。 [11.1.1 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。排泄が阻害されるおそれがある。 [2.1 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が阻害されるおそれがある。

（解説）

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット（SD 系）における器官形成期投与試験において、高用量で胎児の骨格異常の発生が報告されている。 [2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。小児における骨成長に影響を与える可能性があり、また、小児において 10 ～20mg/kg/日の長期投与により、くる病様症状があらわれたとの報告がある。 [2.4 参照]

（解説）

本剤は動物実験で、骨の代謝回転がより速い若いラット（5 週齢）の方が成熟ラット（22 週齢）と比較して骨石灰化抑制が著明に認められている。

また、外国文献で、小児において長期投与によりくる病様症状が発現したとする報告がある。以上のことから安全性が確立していないので小児には投与しないこと。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

(解説)

骨粗鬆症に対しては用法及び用量を遵守し、高用量の長期継続投与にならないよう注意すること。
なお、異所性骨化の抑制及び骨ペーজেット病に対しては、骨粗鬆症よりも高用量の場合が多く、また長期継続投与になるので、高齢者では減量するなど注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
食物、特に牛乳や乳製品のような高カルシウム食	同時（服薬前後 2 時間）に併用（摂取）しないこと。	同時に併用（摂取）すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。本剤はカルシウム等と錯体を作ること、また動物実験で非絶食投与により、吸収が著しく低下することが確認されている。
カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウムのような金属を多く含むミネラル入りビタミン剤又は制酸剤等		

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 消化性潰瘍（頻度不明）

異常（胃痛、嘔吐、吐血・下血等）が認められた場合には投与を中止すること。〔9.1.1 参照〕

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.3 汎血球減少、無顆粒球症（いずれも頻度不明）

11.1.4 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

〔8.1 参照〕

11.1.5 外耳道骨壊死（頻度不明）

〔8.2 参照〕

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

〔8.3 参照〕

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	2%以上	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	腹部不快感	下痢・軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振、消化不良（胃もたれ感、胸やけ等）、便秘、口内炎（舌あれ、口臭等）	胃炎	口渇
過敏症		発疹	そう痒	じん麻疹、血管浮腫
肝臓				AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇
泌尿器				BUN、クレアチニンの上昇、頻尿、排尿困難
血液				貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少等）、白血球減少
精神神経系			頭痛	めまい・ふらつき、不眠、振戦、知覚減退（しびれ）
眼				眼症状（かすみ、充血等）、乳頭浮腫
筋・骨格系			骨痛	関節痛、筋肉痛
その他		血中無機リンの上昇	発熱、咽喉灼熱感	ほてり（顔面紅潮、熱感等）、倦怠感、浮腫、耳鳴、胸痛、心悸亢進（動悸）、脱毛、多汗

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

効能又は効果	骨ページェット・異所性骨化		骨粗鬆症		合計
時期	承認時まで	使用成績調査	承認時まで	使用成績調査・ 製造販売後臨床試験	
調査症例数	286	499	747	3673	5205
副作用等の発現症例数	38	115	44	344	541
副作用等の発現件数	48	159	61	533	801
副作用等の発現症例率	13.30%	23.05%	5.89%	9.37%	10.39%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）				
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）				1 (0.03)	1 (0.02)
胸膜悪性中皮腫				1 (0.03)	1 (0.02)
感染症および寄生虫症				2 (0.05)	2 (0.04)
胃腸炎				1 (0.03)	1 (0.02)
扁桃炎				1 (0.03)	1 (0.02)
眼障害				1 (0.03)	1 (0.02)
視力低下				1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害		1 (0.20)		4 (0.11)	5 (0.10)
貧血		1 (0.20)		3 (0.08)	4 (0.08)
汎血球減少症				1 (0.03)	1 (0.02)
内分泌障害			1 (0.13)		1 (0.02)
副甲状腺機能低下症			1 (0.13)		1 (0.02)
代謝および栄養障害	1 (0.35)	4 (0.80)	4 (0.54)	23 (0.63)	32 (0.61)
食欲不振	1 (0.35)	1 (0.20)	4 (0.54)	13 (0.35)	19 (0.37)
食欲減退		1 (0.20)		7 (0.19)	8 (0.15)
高カルシウム血症				1 (0.03)	1 (0.02)
高リン酸塩血症		2 (0.40)	1 (0.13)		3 (0.06)
低リン酸血症				2 (0.05)	2 (0.04)
低カリウム血症				1 (0.03)	1 (0.02)
精神障害				5 (0.14)	5 (0.10)
不安障害				1 (0.03)	1 (0.02)
不眠症				4 (0.11)	4 (0.08)
神経系障害	1 (0.35)	2 (0.40)		22 (0.60)	25 (0.48)
脳出血				1 (0.03)	1 (0.02)
脳梗塞				1 (0.03)	1 (0.02)
頭痛	1 (0.35)	1 (0.20)		8 (0.22)	10 (0.19)
振戦				1 (0.03)	1 (0.02)
傾眠				2 (0.05)	2 (0.04)
浮動性めまい				7 (0.19)	7 (0.13)
感覚鈍麻				1 (0.03)	1 (0.02)
味覚異常				2 (0.05)	2 (0.04)
味覚減退		1 (0.20)			1 (0.02)
自律神経失調				1 (0.03)	1 (0.02)
心臓障害				2 (0.05)	2 (0.04)
狭心症				1 (0.03)	1 (0.02)
動悸				1 (0.03)	1 (0.02)
血管障害				6 (0.16)	6 (0.12)
血栓性静脈炎				1 (0.03)	1 (0.02)
ほてり				4 (0.11)	4 (0.08)
潮紅				1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.35)			6 (0.16)	7 (0.13)
咳嗽				1 (0.03)	1 (0.02)
咽喉頭疼痛				1 (0.03)	1 (0.02)
咽喉刺激感	1 (0.35)			3 (0.08)	4 (0.08)
咽頭浮腫				1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	35 (12.24)	71 (14.23)	36 (4.82)	233 (6.34)	375 (7.20)
胃腸障害			1 (0.13)		1 (0.02)
大腸出血				1 (0.03)	1 (0.02)
胃炎				13 (0.35)	13 (0.25)
逆流性食道炎				1 (0.03)	1 (0.02)
下痢	12 (4.20)	18 (2.61)	8 (1.07)	30 (0.82)	68 (1.31)
便秘		3 (0.60)	2 (0.27)	8 (0.22)	13 (0.25)
消化不良	1 (0.35)	2 (0.40)	4 (0.54)	18 (0.49)	25 (0.48)
腹痛	3 (1.05)	6 (1.20)	1 (0.13)	11 (0.30)	21 (0.40)
下腹部痛			1 (0.13)	1 (0.03)	2 (0.04)

効能又は効果	骨ページェット・異所性骨化		骨粗鬆症		合計
時期	承認時まで	使用成績調査	承認時まで	使用成績調査・ 製造販売後臨床試験	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）				
上腹部痛		3（0.60）	2（0.27）	26（0.71）	31（0.60）
腹部不快感	13（4.55）	8（1.60）	2（0.27）	28（0.76）	51（0.98）
呼気臭			1（0.13）		1（0.02）
胃不快感		19（3.81）	11（1.47）	40（1.09）	70（1.34）
心窩部不快感				3（0.08）	3（0.06）
悪心	8（2.80）	4（0.80）	6（0.80）	48（1.31）	66（1.27）
嘔吐	3（1.05）	6（1.20）	1（0.13）	14（0.38）	24（0.46）
腹部膨満				5（0.14）	5（0.10）
十二指腸潰瘍				1（0.03）	1（0.02）
胃潰瘍				7（0.19）	7（0.13）
胃ポリープ				1（0.03）	1（0.02）
食道潰瘍				1（0.03）	1（0.02）
口唇炎				1（0.03）	1（0.02）
口腔内不快感				2（0.05）	2（0.04）
口内炎		2（0.40）	2（0.27）	4（0.11）	8（0.15）
舌障害			1（0.13）	2（0.05）	3（0.06）
舌苔			1（0.13）		1（0.02）
肝胆道系障害				3（0.08）	3（0.06）
肝障害				2（0.05）	2（0.04）
胆石症				1（0.03）	1（0.02）
皮膚および皮下組織障害	1（0.35）	5（1.00）	3（0.40）	24（0.65）	33（0.63）
蕁麻疹				2（0.05）	2（0.04）
湿疹				2（0.05）	2（0.04）
薬疹				2（0.05）	2（0.04）
紅斑		1（0.20）		1（0.03）	2（0.04）
そう痒症		1（0.20）	1（0.13）	4（0.11）	6（0.12）
全身性そう痒症				3（0.08）	3（0.06）
発疹	1（0.35）	1（0.20）	1（0.13）	8（0.22）	11（0.21）
全身性皮疹			1（0.13）	1（0.03）	2（0.04）
脱毛症		1（0.20）			1（0.02）
爪変色		1（0.20）			1（0.02）
扁平苔癬				1（0.03）	1（0.02）
顔面浮腫				1（0.03）	1（0.02）
筋骨格系および結合組織障害	3（1.05）	7（1.40）	1（0.13）	12（0.33）	23（0.44）
関節痛				4（0.11）	4（0.08）
筋痛				1（0.03）	1（0.02）
背部痛		3（0.60）		2（0.05）	5（0.10）
筋骨格硬直				2（0.05）	2（0.04）
筋骨格不快感				1（0.03）	1（0.02）
仮骨形成遅延	3（1.05）	2（0.40）			5（0.10）
四肢痛		2（0.40）			2（0.04）
関節リウマチ				1（0.03）	1（0.02）
筋痙縮				1（0.03）	1（0.02）
骨痛			1（0.13）		1（0.02）
腎および尿路障害				6（0.16）	6（0.12）
慢性腎不全				1（0.03）	1（0.02）
腎機能障害				3（0.08）	3（0.06）
排尿困難				1（0.03）	1（0.02）
頻尿				2（0.05）	2（0.04）
生殖系および乳房障害				2（0.05）	2（0.04）
性器出血				2（0.05）	2（0.04）
全身障害および投与局所様態	1（0.35）			24（0.65）	25（0.48）
熱感				2（0.05）	2（0.04）
発熱	1（0.35）			1（0.03）	2（0.04）
末梢冷感				1（0.03）	1（0.02）
倦怠感				5（0.14）	5（0.10）
無力症				1（0.03）	1（0.02）
胸部不快感				3（0.08）	3（0.06）
異常感				9（0.25）	9（0.17）
口渇				3（0.08）	3（0.06）

効能又は効果	骨ページェット・異所性骨化		骨粗鬆症		合計
時期	承認時まで	使用成績調査	承認時まで	使用成績調査・ 製造販売後臨床試験	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）				
臨床検査		66（13.23）	3（0.40）	73（1.99）	142（2.73）
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加				1（0.03）	1（0.02）
血中乳酸脱水素酵素増加		1（0.20）		9（0.25）	10（0.19）
血中アルカリホスファターゼ増加		7（1.40）		4（0.11）	11（0.21）
血中アミラーゼ増加				2（0.05）	2（0.04）
血小板数減少				1（0.03）	1（0.02）
血小板数増加		1（0.20）		2（0.05）	3（0.06）
ヘモグロビン減少				3（0.08）	3（0.06）
赤血球数減少				5（0.14）	5（0.10）
白血球数減少				4（0.11）	4（0.08）
白血球数増加		2（0.40）		3（0.08）	5（0.10）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		6（1.20）		5（0.14）	11（0.21）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		6（1.20）		10（0.27）	16（0.31）
血中ビリルビン増加				2（0.05）	2（0.04）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				3（0.08）	3（0.06）
血中トリグリセリド増加				1（0.03）	1（0.02）
血中クレアチニン増加				2（0.05）	2（0.04）
血中尿素減少				1（0.03）	1（0.02）
血中尿素増加		1（0.20）		19（0.52）	20（0.38）
尿中蛋白陽性				1（0.03）	1（0.02）
血中カルシウム減少			2（0.27）	3（0.08）	5（0.10）
血中カリウム減少				1（0.03）	1（0.02）
血中カリウム増加				2（0.05）	2（0.04）
血中リン減少				2（0.05）	2（0.04）
血中リン増加		39（7.82）	5（0.67）	3（0.08）	47（0.90）
血中尿酸増加		1（0.20）			1（0.02）
C-反応性蛋白増加		1（0.20）			1（0.02）
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇		1（0.20）			1（0.02）
ヘマトクリット減少				1（0.03）	1（0.02）
血中クロール増加				1（0.03）	1（0.02）
総蛋白減少				1（0.03）	1（0.02）
リンパ球百分率減少				2（0.05）	2（0.04）
好中球百分率増加				2（0.05）	2（0.04）
後骨髄球百分率増加				1（0.03）	1（0.02）
杆状核好中球百分率増加				1（0.03）	1（0.02）
潜血陽性				1（0.03）	1（0.02）
耳および迷路障害		1（0.20）		1（0.03）	2（0.04）
回転性めまい		1（0.20）		1（0.03）	2（0.04）
耳鳴				1（0.03）	1（0.02）
傷害、中毒および処置合併症		2（0.40）			2（0.04）
大腿骨骨折		1（0.20）			1（0.02）
脊椎圧迫骨折		1（0.20）			1（0.02）

副作用の用語は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver9.0）」で記載し、副作用名は基本語（PT）を用いた。
太字は器官別大分類による例数（器官別大分類名は SOC を用いた）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈骨粗鬆症〉

15.1.1 血中無機リンの上昇がみられることがあるが、臨床上当くに有害な作用は認められず、投与中止により正常に復する。

〈下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制

脊髄損傷後、股関節形成術後〉

15.1.2 血中無機リンの上昇がみられることがあるが、臨床上当くに有害な作用は認められず、投与中止により正常に復する。

15.1.3 本剤との因果関係は明らかではないが、AST、ALT 等の上昇を伴わない ALP の上昇があらわれることがある。

〈骨ペーজেット病〉

15.1.4 血中無機リンの上昇がみられることがあるが、臨床上当くに有害な作用は認められず、投与中止により正常に復する。正常上限を超える高値の場合は、本剤の過剰投与の可能性があるので注意すること。

15.1.5 大量投与又は長期間投与により骨痛、骨折の発生率が増加したとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（イヌ）において、高用量を長期間投与したとき、類骨の石灰化遅延に随伴した骨髄の異常が認められたとの報告がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系等に対する作用について検討した結果、本剤は自発運動量抑制作用、解熱作用、hexobarbital 麻酔時間短縮作用、脳波に対する作用、血圧下降作用、心拍数減少作用、呼吸抑制作用、各種平滑筋における非選択的抑制作用、胃液分泌抑制作用、肝臓代謝排泄能亢進作用などを示したが、いずれの作用も高用量あるいは高濃度で認められており、生体への影響は少ないと考えられた。

なお、筋弛緩作用、協調運動抑制作用、抗けいれん作用、正常体温に対する作用、心電図に対する作用、交感神経系・副交感神経系に対する作用、消化管輸送能に対する作用、局所麻酔作用、血液凝固系に対する作用、溶血作用、胆汁分泌に対する作用、脂質・糖代謝に対する作用及び抗炎症作用は認められなかった²³⁾。

〔ダイドロネルの一般薬理作用一覧表〕

試験項目	動物	投与経路	実験方法	結果
中枢神経に対する作用	自発運動量	ddY系マウス	経口 Automex装置 (投与60分後)	100、300mg/kgで無作用 1000mg/kgで有意に減少
	麻酔時間に対する作用	ddY系マウス	経口 Hexobarbital (70mg/kg i.p.) 正向反射消失時間 (投与60分後)	100mg/kgで無作用 300、1000mg/kgで有意に短縮
	鎮痛作用	ICR系マウス	経口 Phenylquinone Writhing法 (0.8mg/kg i.p.) 投与60分後から15分間	100mg/kgで4/10に作用 300mg/kgで無作用 1000mg/kgで1/10に作用
	解熱作用	SD系ラット	経口 Yeast発熱 直腸体温 (投与1、2、4、6時間後)	100、300mg/kgで無作用 1000mg/kgで投与後1時間に 軽度かつ一過性の解熱作用
	脳波に対する作用	ウサギ	経口 電極の植え込み 自発脳波 (投与後120分間)	30、100mg/kgで無作用 300mg/kgで投与後60分より120分迄 大脳皮質波：高振幅波（2/3に徐波） 扁桃核波：高振幅徐波
呼吸・循環器系に対する作用	呼吸に対する作用	ネコ ・正常 ・迷走神経切断	静注 Urethane麻酔 (1.60～1.76g/kg s.c.) サーミスター型呼吸ピックアップ 生体電気用ブリアンプ	0.3、1.0、3.0mg/kgで無作用 10.0mg/kgで一過性の呼吸抑制
	血圧に対する作用	ネコ ・正常 ・迷走神経切断	静注 Urethane麻酔 (1.60～1.76g/kg s.c.) 左側頸動脈圧トランス ジューサー	0.3、1.0mg/kgで無作用 3.0mg/kgで軽度の血圧下降作用 10.0mg/kgで投与直後に25～10mmHg の血圧下降を示し7～10分後に回復
	心拍数に対する作用	ネコ ・正常 ・迷走神経切断	静注 Urethane麻酔 (1.60～1.76g/kg s.c.) 瞬時心拍数用ブリアンプ	正常ネコ： 0.3、1.0、3.0mg/kgで無作用 10.0mg/kgで20～40 beats/minの減少 迷走神経切断ネコ： 1.0～10.0mg/kgで無作用

〔ダイドロネルの一般薬理作用一覧表〕 (つづき)

試験項目			動物	投与経路	実験方法	結果
循環器系に対する作用	摘出右心房に対する作用		モルモット	<i>in vitro</i>	Magnus管に懸垂 収縮力、心拍数に対する影響	10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁵ g/mLで無作用 10 ⁻⁴ g/mL以上で用量依存的に心収縮力、心拍数を減少
	摘出大動脈条片に対する作用		Wistar系ラット	<i>in vitro</i>	Todaらの方法 KCl (30mol/L) 収縮に対する作用 (Papaverine による弛緩を100%とする)	10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁵ g/mLで無作用 10 ⁻⁴ g/mLで16%、3×10 ⁻⁴ g/mLで70%の弛緩作用
	後肢血流量に対する作用		ネコ	動脈内	大腿動脈カニューレ (血圧、血流量)	0.3、1.0mg/kgで無作用 3.0mg/kgで一過性に軽度増加10.0mg/kgでより明らかに増加したが一過性 3.0、10.0mg/kgで全身性の血圧の変化が見られたが一定した変化ではなかった
自律神経系に対する作用	摘出平滑筋に対する作用	回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	Magnus法 自動運動に対する作用 収縮薬による収縮に対する作用 Acetylcholine : 10 ⁻⁸ g/mL BaCl ₂ : 3×10 ⁻⁴ g/mL Histamine dihydrochloride : 2×10 ⁻⁷ g/mL	・ ACh、Histによる収縮反応に対して10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁴ g/mLで無作用 ・ BaCl ₂ による収縮反応に対して10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁵ g/mLで無作用 10 ⁻⁴ g/mLで20%の抑制作用 ・ 回腸の自動運動に対して10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁴ g/mLで無作用
		輸精管	モルモット	<i>in vitro</i>	Magnus法 筋緊張度に対する作用 Noradrenaline : 2×10 ⁻⁶ g/mLによる収縮に対する作用	筋緊張度に対して10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁴ g/mLで無作用 Noradrenalineによる収縮反応に対して10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ g/mLで無作用 3×10 ⁻⁴ g/mLで25%の抑制作用
		子宮筋に対する作用	非妊娠 Wistar系ラット	<i>in vitro</i>	Magnus法 自動運動に対する作用	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ mg/mLで無作用 3×10 ⁻⁴ g/mLで自動運動の頻度、振幅の軽度の減少
			妊 娠 Wistar系ラット	<i>in vitro</i>	Magnus法 自動運動に対する作用	上記に同じ
	胃液分泌に対する作用		SD系ラット	皮 内	胃幽門結紮後4時間絶食 絶水 胃液分泌量測定	30mg/kgで無作用 100mg/kgで減少傾向 300mg/kgで有意な減少
	その他の作用	神経筋接合部に対する作用		SD系ラット	<i>in vitro</i>	横隔膜神経及び横隔膜筋部の電気刺激による筋の収縮反応
肝機能に対する作用		SD系ラット	経 口	0.1%BSP (5mL/kg i.v.) の血中停滞率	100mg/kgで無作用 300、1000mg/kgで血中停滞率を有意に減少	
血小板凝集能に対する作用		SD系ラット	<i>in vitro</i>	多血小板血漿のADP (2μg/mL) による凝集反応に対する作用をアグリゴメータにより測定	3×10 ⁻⁶ 、3×10 ⁻⁵ g/mLで無作用 3×10 ⁻⁴ g/mLで凝集率の低下	
尿量及び尿中電解質に対する作用		Wistar系ラット	経 口	生理食塩液2.5mL/100g (p.o.) 負荷 (5時間尿採取) Na ⁺ 、K ⁺ : 原子吸光光度計 Cl ⁻ : Zallらの方法	10、30、100mg/kgで無作用 (300、1000mg/kgでは投与1時間後ラット下痢症状のため正確な評価が不可能であった) 30mg/kgでNa、Kの排泄量増加	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀、mg/kg)²⁴⁾

動物種 投与経路	ICR系マウス		SD系ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	1900	2250	3095	3136
皮下	260～340	370	372	591
静脈内	49	49	73	76

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

亜急性毒性試験一覧

投与期間	動物種（系統）	投与経路	投与量（mg/kg/日）
1ヵ月	SD系ラット	経口	50、200、800
3ヵ月	ビーグル犬 ²⁵⁾	経口	2.5、10、40、160
3ヵ月	ICR系マウス	経口	20、60、200、600
3ヵ月	SD系ラット	経口	20、60、200、600

- ①ラットにおける1ヵ月連続経口投与の試験で、800mg/kg/日で死亡、全身症状の悪化、血液学及び血液生化学的パラメータの変動、肝重量の低下、消化管出血及び肋軟骨の変化が認められた。組織学的には、50mg/kg/日以上で大腿骨、脊椎骨、肋骨に骨端軟骨の厚さの増加等の変化が認められた。これらの変化は休薬により、200mg/kg/日では回復し、800mg/kg/日でも骨の変化以外は回復傾向が認められた。50mg/kg/日での変化はわずかであったが、無影響量は50mg/kg/日未満であった。
- ②マウス及びラットにおける3ヵ月連続経口投与の試験で、60mg/kg/日以上で骨の変化と、マウスでは切歯の異常がみられ、200mg/kg/日以上では腎尿細管の壊死、再生像及び石灰化が認められた。また、ラットでは20mg/kg/日以上で体重増加の抑制がみられた。
- ③イヌにおける3ヵ月連続経口投与の試験で、40mg/kg/日以上で血便、軟便、便潜血反応陽性、貧血傾向が認められたが、休薬により回復傾向がみられた。160mg/kg/日では、肝臓、腎臓の血液生化学的パラメータの軽度の変動、全身状態の悪化による死亡例での消化管粘膜障害が認められた²⁵⁾。
- ④以上のことから本剤の亜急性毒性試験において変化のみられた臓器は骨、消化管及び腎臓であった。最大無影響量はマウスで20mg/kg/日、イヌでは2.5mg/kg/日で、ラットの無影響量は20mg/kg/日未満であった。これらの試験に共通して低用量からみられた骨の変化は、主薬理作用に基づく骨への影響と考えられた。

2) 慢性毒性

慢性毒性試験一覧

投与期間	動物種（系統）	投与経路	投与量（mg/kg/日）
12ヵ月	Fisher系ラット	経口	2.2、8.6、30、86、216
	ビーグル犬 ²⁶⁾	経口	1.6、8、40

- ①ラットにおける連続経口投与の試験で、亜急性毒性試験とほぼ同様に低用量から骨の変化が、8.6mg/kg/日以上で雄で軽度の貧血傾向、30mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられた。全身症状の悪化が著明で死亡が多発したため投与を26週で中止した216mg/kg/日では、死亡例に消化管の変化がみられた。組織学的に2.2mg/kg/日以上で下垂体、30mg/kg/日以上で腸間膜リンパ節における変化が増加していた。
- ②イヌにおける連続経口投与の試験で8mg/kg/日以上で便潜血反応の軽度陽性、剖検で消化管の変化がみられたが、組織学的には骨に変化がみられたのみで、消化管に異常は認められなかった。40mg/kg/日では運動失調、雄でAST（GOT）、クレアチニンの上昇がみられたが、休薬により骨の変化以外は全て回復した。また40mg/kg/日で骨の変化に伴う骨髄への影響がみられたが休薬により消失した²⁶⁾。

- ③以上のことから本剤の慢性毒性試験において、変化のみられた臓器は骨及び消化管であった。
最大無影響量は、イヌでは、1.6mg/kg/日であった。ラットでは低用量より骨に変化がみられたため、無影響量は得られなかった。

(3) 遺伝毒性試験

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 法による復帰変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来の線維芽細胞 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験による検討の結果、本剤は、薬物代謝酵素系 (S9mix) の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加を来すことなく、また、染色体異常を誘発しなかった²⁷⁾。

(4) がん原性試験

マウスに 18 ヶ月間 [5、15、50 (30) mg/kg]、ラットに 24 ヶ月間 [5、10、20mg/kg] 強制経口投与した結果、がん原性はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

SD 系ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験で、500mg/kg/日の雄との交配で、1000mg/kg/日あるいは無処置の雌で交尾率の低下、また、300mg/kg/日以上で雌で着床率の低下傾向がみられた。
しかし、未交尾例の雌では正常な性周期がみられたため、これらの変化は雄に起因するものと考えられた。

しかし、組織学的には精巣及び精巣上体に異常は認めなかった。生殖能に対する最大無影響量は 100mg/kg/日と考えられた。

F₁ 胎児では 1000mg/kg/日で胚・児致死作用が認められたが、催奇形作用及び胎内発育の影響はなく、最大無影響量は 300mg/kg/日と考えられた²⁸⁾。

2) 器官形成期投与試験

①ラットにおいて F₀ での最大無影響量は 300mg/kg/日と考えられた。F₁ 胎児では、胚・児致死作用あるいは外形・内臓異常を認めず F₁ 児の生後発育、機能、行動、学習、生殖能あるいは F₁ 胎児への影響を認めなかった。300mg/kg/日以上で薬理作用に基づくと考えられる骨格異常が認められたが、生後には修復する程度のものであった。骨格変異の発現率に差はなかった。また 100 及び 300mg/kg/日で胎児体重の高値がみられたが、無影響量を検討した試験では、胎児体重への影響はなく、最大無影響量は 100mg/kg/日と考えられた²⁸⁾。

②ウサギにおいて、F₀ での無影響量は 100mg/kg/日と考えられた。F₁ 胎児に対して、胚・児致死作用、催奇形作用、胎内発育への影響はなく、最大無影響量は 300mg/kg/日と考えられた²⁸⁾。

3) 周産期・授乳期投与試験

SD 系ラットにおいて、F₀ での無影響量は 300mg/kg/日と考えられた。F₁ 胎児では 100mg/kg/日より、生後体重の低値及び離乳時の肝臓及び腎臓重量の低値を認めたが用量相関は明らかでなかった。無影響量を検討した試験では異常は認められず、これらの変動は投与に起因するものではないと考えられた。生後 56 日の臓器重量において 300mg/kg/日以上で用量相関のある腎臓重量の高値がみられたが、機能、行動、学習、生殖あるいは F₂ 胎児への影響はなく、最大無影響量は 100mg/kg/日と考えられた²⁸⁾。

4) まとめ

本剤の生殖に関する影響は、F₀ において雄に起因すると考えられる着床率の低下がみられた。

生殖毒性としての最大無影響量は、ラットでは 100mg/kg/日、ウサギでは 300mg/kg/日であった²⁸⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

モルモットを用いた皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、PCA 反応及びゲル内沈降反応による検討では、いずれの試験においても陰性であった²⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ダイドロネル錠 200 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エチドロロン酸二ナトリウム 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ダイドロネル錠服薬についての注意点

「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アレンドロン酸ナトリウム水和物

リセドロロン酸ナトリウム水和物

ミノドロロン酸水和物

アルファカルシドール

イプリフラボン

メナテトレノン

ラロキシフェン塩酸塩 等

7. 国際誕生年月日

1977 年 9 月 30 日（米国、骨ペーজেット病）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ダイドロネル錠 200	1990 年 9 月 28 日	20200AMZ00941	1990 年 11 月 22 日	1990 年 11 月 30 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加：1996 年 7 月 10 日

○骨粗鬆症

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

○下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制

脊髄損傷後、股関節形成術後

○骨ペーজেット病

再審査結果通知年月日：1998 年 3 月 12 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）

イからハまでのいずれにも該当しない。

再評価結果通知年月日：2001 年 7 月 3 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）
イからハまでのいずれにも該当しない。

○骨粗鬆症

再審査結果通知年月日：2009年12月21日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）
イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

○下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制

脊髄損傷後、股関節形成術後

○骨ペーজেット病

再審査期間：6年 1990年9月28日～1996年9月27日(終了)

○骨粗鬆症

再審査期間：10年 1996年7月10日～2006年7月9日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ダイドロネル錠 200	3999010F1025	3999010F1025	108838002	613990084

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 藤田拓男ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 425-446
- 2) 藤田拓男ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 447-486
- 3) 折茂 肇ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 487-512
- 4) 折茂 肇ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 513-540
- 5) 小野啓郎ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1399-1423
- 6) 廣畑和志ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1449-1461
- 7) 藤田拓男ほか: 臨床評価. 1993; 21: 261-302
- 8) 小野啓郎ほか: 臨床評価. 1988; 16: 581-615
- 9) 鳥塚莞爾ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1375-1385
- 10) Jung A., et al.: Calc. Tiss. Res. 1973; 11: 269-280 (PMID: 4350498)
- 11) Carano A., et al.: J. Clin. Invest. 1990; 85: 456-461 (PMID: 2105340)
- 12) Katsumata T., et al.: J. Bone Miner. Res. 1995; 10: 921-931 (PMID: 7572316)
- 13) 勝又 隆ほか: 骨粗鬆症研究の進歩. 1991; 6: 74-76
- 14) Boyce R. W., et al.: Bone. 1995; 16: 209-213 (PMID: 7756049)
- 15) Robertson W. G.: Calc. Tiss. Res. 1973; 11: 311-322 (PMID: 4350499)
- 16) Strates B. S., et al.: Biochim. Biophys. Acta. 1971; 244: 121-124 (PMID: 4941081)
- 17) Francis M. D., et al.: Calc. Tiss. Res. 1972; 9: 109-121 (PMID: 4625694)
- 18) Francis M. D., et al.: Science. 1969; 165: 1264-1266 (PMID: 4308521)
- 19) Gasser A. B., et al.: Clin. Sci. 1972; 43: 31-45 (PMID: 5040757)
- 20) Fogelman I., et al.: Clin. Endocrinol. 1986; 24: 57-62 (PMID: 3085989)
- 21) 水野佳子ほか: 薬物動態. 1989; 4: 63-81
- 22) Michael W. R., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 1972; 21: 503-515 (PMID: 4625817)
- 23) 原 洋一ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1351-1373
- 24) 三崎義則ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1251-1255
- 25) 永田良一ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1257-1288
- 26) 永田良一ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1289-1316
- 27) 小木曾重文ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1343-1350
- 28) 広橋敦子ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1317-1335
- 29) 茶藪義文ほか: 基礎と臨床. 1989; 23: 1337-1342

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売されていない。（2021 年 8 月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料：ダイドロネル錠服薬についての注意点

ダイドロネル錠服薬に についての注意点

- このお薬は、食間（食事と食事の間の空腹時）に水またはぬるま湯でお飲みください。食べ物や牛乳により吸収が悪くなりますので、お薬を飲む前後各2時間はこれらをとらないでください。
- 他院へかかる場合、このお薬を飲んでいることを医師・薬剤師にお伝えください。
- このお薬を飲んでいてなにか異常を感じた場合は、医師に相談してください。



このお薬（ダイドロネル錠）は
1日1回_____錠を
「3 か月に一度 2週間服薬」を
繰り返すお薬です。

服 薬 期 間

_____年_____月_____日
から2週間

医師・薬剤師の指示に従い規則
正しく服薬してください。

次の服薬開始日

_____年_____月_____日

809352-01



製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)

<https://sumitomo-pharma.jp/>