

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 に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤 (アクトネル錠 2.5mg、錠 17.5mg、錠 75mg)

骨ページェット病治療剤 (アクトネル錠 17.5mg)

日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

アクトネル[®]錠2.5mg

アクトネル[®]錠17.5mg

アクトネル[®]錠75mg

Actonell[®]Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	錠 2.5mg : 1錠中リセドロン酸ナトリウム水和物 2.87mg (リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg) 含有 錠 17.5mg : 1錠中リセドロン酸ナトリウム水和物 20.09mg (リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg) 含有 錠 75mg : 1錠中リセドロン酸ナトリウム水和物 86.1mg (リセドロン酸ナトリウムとして 75mg) 含有
一般名	和名: リセドロン酸ナトリウム水和物 (JAN) 洋名: Sodium Risedronate Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	錠 2.5mg 製造販売承認年月日: 2002年1月17日 薬価基準収載年月日: 2002年4月26日 販売開始年月日: 2002年5月9日 錠 17.5mg 製造販売承認年月日: 2007年4月18日 薬価基準収載年月日: 2007年6月8日 販売開始年月日: 2007年6月15日 錠 75mg 製造販売承認年月日: 2012年12月25日 薬価基準収載年月日: 2013年2月22日 販売開始年月日: 2013年2月28日
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: EAファーマ株式会社 販売元: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 https://www.eisai.co.jp

本IFは2021年7月改訂の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—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
 - (1) 承認条件…………… 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名(命名法)…………… 4
 - (2) 洋名(命名法)…………… 4
 - (3) ステム…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8

- (2) 電解質等の濃度…………… 9
- (3) 熱量…………… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 12
 - (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…………… 12
 - (2) 包装…………… 13
 - (3) 予備容量…………… 13
 - (4) 容器の材質…………… 14
11. 別途提供される資材類…………… 14
12. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 15
3. 用法及び用量…………… 16
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 16
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 16
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 18
5. 臨床成績…………… 20
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 20
 - (2) 臨床薬理試験…………… 23
 - (3) 用量反応探索試験…………… 24
 - (4) 検証的試験…………… 25
 - 1) 有効性検証試験…………… 25
 - 2) 安全性試験…………… 44
 - (5) 患者・病態別試験…………… 44
 - (6) 治療的使用…………… 45
 - 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…………… 45
 - 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…………… 45
 - (7) その他…………… 45

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…………… 46
2. 薬理作用…………… 46
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 46

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………47
- (3) 作用発現時間・持続時間……………54

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………55
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………55
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………55
 - (3) 中毒域……………59
 - (4) 食事・併用薬の影響……………59
2. 薬物速度論的パラメータ……………60
 - (1) 解析方法……………60
 - (2) 吸収速度定数……………60
 - (3) 消失速度定数……………60
 - (4) クリアランス……………60
 - (5) 分布容積……………61
 - (6) その他……………61
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………61
 - (1) 解析方法……………61
 - (2) パラメータ変動要因……………61
4. 吸収……………61
5. 分布……………62
 - (1) 血液－脳関門通過性……………62
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………62
 - (3) 乳汁への移行性……………62
 - (4) 髄液への移行性……………62
 - (5) その他の組織への移行性……………62
 - (6) 血漿蛋白結合率……………64
6. 代謝……………64
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………64
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………64
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………64
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………64
7. 排泄……………64
8. トランスポーターに関する情報……………65
9. 透析等による除去率……………65
10. 特定の背景を有する患者……………65
11. その他……………66

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……………67
2. 禁忌内容とその理由……………67
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………68
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………68
5. 重要な基本的注意とその理由……………68

6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………70
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………70
 - (2) 腎機能障害患者……………70
 - (3) 肝機能障害患者……………70
 - (4) 生殖能を有する者……………71
 - (5) 妊婦……………71
 - (6) 授乳婦……………71
 - (7) 小児等……………71
 - (8) 高齢者……………72
7. 相互作用……………72
 - (1) 併用禁忌とその理由……………72
 - (2) 併用注意とその理由……………72
8. 副作用……………72
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………73
 - (2) その他の副作用……………74
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………93
10. 過量投与……………93
11. 適用上の注意……………93
12. その他の注意……………93
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………93
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………93

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………94
 - (1) 薬効薬理試験……………94
 - (2) 安全性薬理試験……………94
 - (3) その他の薬理試験……………96
2. 毒性試験……………97
 - (1) 単回投与毒性試験……………97
 - (2) 反復投与毒性試験……………97
 - (3) 遺伝毒性試験……………98
 - (4) がん原性試験……………98
 - (5) 生殖発生毒性試験……………98
 - (6) 局所刺激性試験……………99
 - (7) その他の特殊毒性……………99

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………100
2. 有効期間……………100
3. 包装状態での貯法……………100
4. 取扱い上の注意……………100
5. 患者向け資材……………100
6. 同一成分・同効薬……………100
7. 国際誕生年月日……………101
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……………101

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	101
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	101
11. 再審査期間	102
12. 投薬期間制限に関する情報	102
13. 各種コード	102
14. 保険給付上の注意	103
XI. 文献	
1. 引用文献	104
2. その他の参考文献	106
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	107
2. 海外における臨床支援情報	108
XIII. 備考	
その他の関連資料	112

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は米国ノルウィッチ・イートン社（現アラガン社）で合成されたビスホスホネート化合物リセドロン酸ナトリウム水和物の製剤である。

リセドロン酸ナトリウムは、強力な骨吸収抑制作用を有し、その作用が発現する用量では石灰化抑制作用はほとんど認められない（ラット）という特長から、骨粗鬆症、骨ペーজেット病の治療薬として開発された。

国内では、骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検比較対照試験を含む国内臨床試験で有意な腰椎骨密度の増加効果が認められ、さらに、腰椎骨密度増加率を検討した国内成績と海外成績（北米、欧州）が類似したこと等により、椎体骨折発生頻度の有意なリスク減少を認めた海外成績（北米、欧州・豪州）の利用が可能と考えられ、骨粗鬆症治療薬としてアクトネル錠 2.5mg が 2002 年 1 月製造承認された。

アクトネル錠 17.5mg は、本邦において週 1 回服用する骨粗鬆症治療薬として開発された製剤である。国内で実施された骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果、17.5mg 週 1 回投与は、2.5mg 1 日 1 回投与に劣らない治療効果が確認され、2007 年 4 月製造販売承認された。また、国内で実施された骨ペーজেット病患者を対象に 17.5mg を 1 日 1 回 8 週間投与した第Ⅲ相試験の結果、外国臨床試験と同様の治療効果と忍容性が良好であることが認められ 2008 年 7 月に骨ペーজেット病治療薬として効能・効果を追加する一部変更承認を取得した。

さらに、月 1 回服用する製剤として開発された 75mg 錠は、国内の骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果、アクトネル錠 2.5mg 1 日 1 回投与製剤に劣らない治療効果が確認され、2012 年 12 月製造販売承認された。

なお、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2015 年版）」では、本薬はアレンドロン酸ナトリウム水和物と共に、骨密度の上昇効果を有し、椎体骨折、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折のいずれについても抑制する骨粗鬆症治療薬として評価されている。

2017 年 5 月現在、本薬は閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症及び骨ペーজেット病の治療薬として欧米主要国を含む 77 カ国で承認されている。

いずれの製剤も再審査を終了し、骨粗鬆症治療薬としてアクトネル錠 2.5mg は 2011 年 7 月、アクトネル錠 17.5mg は 2014 年 3 月、アクトネル錠 75mg は 2018 年 6 月に、また骨ペーজেット病治療薬としてアクトネル錠 17.5mg は 2020 年 3 月に、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）イからハのいずれにも該当しないとする結果が公示されている。

2. 製品の治療学的特性

〈アクトネル錠 2.5mg〉

1. 腰椎骨密度を有意に増加させる。

国内及び海外の臨床試験で、腰椎骨密度がプラセボ群に比し有意に増加した。(25-27 頁、44 頁参照)

2. 骨粗鬆症による椎体骨折発生頻度を有意に低下させる(参考：海外成績)。

海外の臨床試験で投与 12 カ月後から、新規椎体骨折発生頻度がプラセボ群に比し有意に低下した。(33-34 頁参照)

3. 骨吸収マーカー*を投与後 1 カ月で有意に低下させる。(30-31 頁参照)

*：尿中 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド、尿中デオキシピリジノリン

I. 概要に関する項目

〈アクトネル錠 17.5mg〉

【骨粗鬆症における特性】

1. 週1回投与するビスホスホネート系薬剤である。
2. 週1回投与により、1日1回2.5mg投与に劣らない治療効果が確認されている。
骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験で、本剤（17.5mg 週1回1錠）の投与による腰椎骨密度増加率は、1日1回投与の2.5mg製剤に対して劣らないことが認められた。（30頁参照）
3. 骨粗鬆症による椎体骨折発生頻度を有意に低下させる（2.5mg製剤）。
海外における骨粗鬆症患者を対象とした1日1回投与製剤では、新規椎体骨折発生頻度をプラセボ群に比し有意に低下させる効果が認められている。（33-34頁参照）また、本剤は、骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験で、1日1回投与の2.5mg製剤と同程度の骨折発生頻度を示した。（32頁参照）
4. 週1回投与により、腰椎骨密度を投与3カ月より有意に増加し、骨吸収マーカーを投与1カ月から有意に低下させる。（30-31頁参照）

【骨ペーজেット病治療における特性】

1. 17.5mg錠を1日1回1錠投与するビスホスホネート系薬剤である。
2. 1日1回8週間連日投与により、有効性が確認されている。（39頁参照）
3. 過剰な骨代謝亢進の改善と効果の持続、疼痛の改善が認められた。（40頁参照）

〈アクトネル錠 75mg〉

1. 月1回投与するビスホスホネート系薬剤である。
2. 月1回投与により、1日1回2.5mg投与に劣らない治療効果が確認されている。（36頁参照）

なお、重大な副作用として、食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管障害、肝機能障害、黄疸、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報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

骨粗鬆症治療において、患者のライフスタイルに合わせ1日1回服用、週1回服用、月1回服用の製剤選択が可能である。

アクトネル錠 2.5mg : 直径約 6.6mm の小型のフィルムコーティング錠である。

アクトネル錠 17.5mg : 長径約 8.1mm、短径約 4.6mm の服用しやすい楕円形のフィルムコーティング錠である。

アクトネル錠 75mg : 長径約 10.2mm、短径約 5.2mm の服用しやすい楕円形のフィルムコーティング錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

骨ページェット病（錠 17.5mg）

2008年7月に骨ページェット病に対する効能・効果及び用法・用量に関する製造販売承認を取得した際、以下の承認条件が付されたが、再審査期間中に実施した特定使用成績調査の結果により、2020年3月承認条件が解除された。（V.5.(6)2) 参照）

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(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

アクトネル[®]錠 2.5mg

アクトネル[®]錠 17.5mg

アクトネル[®]錠 75mg

(2) 洋名

Actonel[®] Tablets 2.5mg

Actonel[®] Tablets 17.5mg

Actonel[®] Tablets 75mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リセドロン酸ナトリウム水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

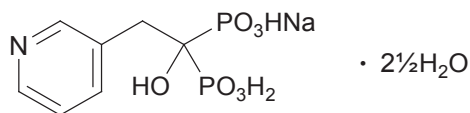
Sodium Risedronate Hydrate (JAN)

Risedronic Acid (INN)

(3) ステム

カルシウム (骨) 代謝改善薬: -dronic acid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NNaO}_7\text{P}_2 \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

分子量: 350.13

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Monosodium trihydrogen 1-hydroxy-2-(pyridin-3-yl) ethane-1,1-diyldiphosphonate hemipentahydrate
(IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：リセドロネート

治験番号：NE-58095

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は薄めた希水酸化ナトリウム試液(1 → 20)に溶ける。

(3) 吸湿性

リセドロン酸ナトリウム水和物を 25℃、11~97%RH で 1 カ月間保存し、重量変化を求めた結果、いずれの相対湿度においても重量変化はほとんど認められなかった。

各種湿度 (25℃) に対する重量変化 (%)

保存条件	3 日目	1 週間	2 週間	1 カ月
11%RH	-0.1	0.0	0.0	+0.2
33%RH	-0.2	0.0	-0.1	+0.2
43%RH	-0.1	+0.1	0.0	+0.2
57%RH	-0.1	+0.1	0.0	+0.3
75%RH	-0.1	0.0	0.0	+0.2
84%RH	-0.1	+0.1	0.0	+0.2
97%RH	+1.2	+0.8	+0.6	+0.3

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点は認められず、220℃付近で白色から徐々に微黄色に着色し、240℃付近で黄褐色に着色した。

(5) 酸塩基解離定数

$$pKa_1 = 1.6$$

$$pKa_2 = 2.2$$

$$pKa_3 = 5.9$$

$$pKa_4 = 7.1$$

$$pKa_5 = 11.7$$

(6) 分配係数

本品の1-オクタノールとリン酸水素二カリウム試液 (pH7.4) 及び 0.1mol/L塩酸との分配係数を測定した。その結果、本品は水層に分配されやすかった。

水 層	分配係数 (log P) (1-オクタノール/水層)
リン酸水素二カリウム試液 (pH7.4)	- 5
0.1mol/L塩酸	- 4

(25 ± 2℃)

(7) その他の主な示性値

水溶液 (1 → 100) の pH : 4.2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	結 果	
長期保存試験	25℃・60%RH、暗所	ポリエチレン袋(密閉)	36 カ月	変化なし	
加速試験	40℃・75%RH、暗所	ポリエチレン袋(密閉)	6 カ月		
苛酷試験	温度	60℃、暗所	無色ガラス瓶(密栓・開栓)		3 カ月
	湿度	25℃・93%RH、暗所	無色ガラス瓶(密栓・開栓)		6 カ月
	光	25℃、キセノンランプ (8 万 lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆った)		15 時間

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「リセドロン酸ナトリウム水和物」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「リセドロン酸ナトリウム水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別




フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状




〈錠 2.5mg〉

販売名	識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
アクトネル錠 2.5 mg	AJ3 2.5				白色～帯黄白色
直径 (mm)・質量 (g)・厚さ (mm) 約 6.6 約 0.11 約 3.4					

〈錠 17.5mg〉

販売名	識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
アクトネル錠 17.5 mg	AJ4 17.5				淡紅色 楕円形
長径 (mm)・短径 (mm)・質量 (g)・厚さ (mm) 約 8.1 約 4.6 約 0.11 約 3.3					

〈錠 75mg〉

販売名	識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
アクトネル錠 75 mg	—注)				微黄色 楕円形
長径 (mm)・短径 (mm)・質量 (g)・厚さ (mm) 約 10.2 約 5.2 約 0.21 約 4.0					

注) 「アクトネル 75」の印字あり

(3) 識別コード

錠 2.5mg : AJ3/2.5

錠 17.5mg : AJ4/17.5

錠 75mg : なし (ただし、錠表面に「アクトネル 75」の印字あり)

(4) 製剤の物性

本品は、日局一般試験法崩壊試験法の「即放性製剤・コーティング錠」の規定に適合した。

(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	アクトネル錠 2.5mg
有効成分	1錠中 リセドロン酸ナトリウム水和物 2.87mg (リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg)
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、乳糖水和物

IV. 製剤に関する項目

販売名	アクトネル錠 17.5mg
有効成分	1錠中 リセドロン酸ナトリウム水和物 20.09mg (リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	アクトネル錠 75mg
有効成分	1錠中 リセドロン酸ナトリウム水和物 86.1mg (リセドロン酸ナトリウムとして 75mg)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

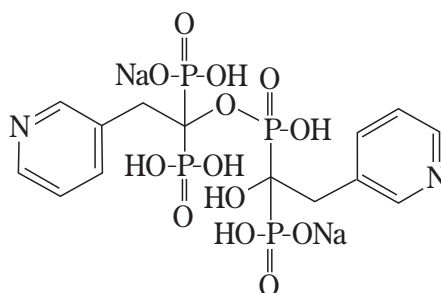
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

下記の構造式をもつリセドロン酸ダイマーがわずかに混入する可能性がある。

リセドロン酸ダイマー



IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈錠 2.5mg〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP	60 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目も規格値内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP	6 カ月		いずれの測定項目も規格値内であった。	
苛酷	温度	60℃	無色ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	性状 類縁物質 溶出試験 硬度 ^{*1} 乾燥減量 ^{*1} 含量	硬度、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目は規格値内であった。
	湿度	25℃/93%RH	無色ガラス瓶 (開放)	6 カ月		硬度低下、乾燥減量増加、その他の測定項目は規格値内であった。
無包装	温度	40℃	プラボトル (開放)	3 カ月	外観 溶出試験 硬度 ^{*1} 乾燥減量 ^{*1} 含量	乾燥減量低下が認められた。硬度に顕著な変化なし。その他の測定項目は規格値内であった。
	湿度	25℃/75%RH	プラボトル (開放)	3 カ月		硬度低下、乾燥減量増加、その他の測定項目は規格値内であった。
	光	1,000 lx	シャーレ (開放)	25 日 ^{*2}		硬度、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目は規格値内であった。

※1：硬度と乾燥減量は規格項目ではなく参考値。

※2：D65 ランプを 25 日間照射（総照度 60 万 lx・hr）。

〈錠 17.5mg〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP	60 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目も規格値内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP	6 カ月		いずれの測定項目も規格値内であった。	
苛酷	温度	60℃	無色ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	性状 類縁物質 溶出試験 硬度 ^{*1} 乾燥減量 ^{*1} 含量	硬度、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目は規格値内であった。
	湿度	25℃/93%RH	無色ガラス瓶 (開放)	6 カ月		硬度低下、乾燥減量増加、その他の測定項目は規格値内であった。
無包装	温度	40℃	プラボトル (開放)	3 カ月	外観 溶出試験 硬度 ^{*1} 乾燥減量 ^{*1} 含量	硬度低下、乾燥減量増加、その他の測定項目は規格値内であった。
	湿度	25℃/75%RH	プラボトル (開放)	3 カ月		硬度低下、乾燥減量増加、その他の測定項目は規格値内であった。
	光	1,000 lx	シャーレ (開放)	50 日 ^{*2}		硬度低下、乾燥減量増加、その他の測定項目は規格値内であった。

※1：乾燥減量と硬度は規格項目ではなく参考値。

※2：D65 ランプを 50 日間照射（総照度 120 万 lx・hr）。

IV. 製剤に関する項目

〈錠 75mg〉

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃ /60%RH	PTP	63 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目も規格値内であった。
加速		40℃ /75%RH	PTP	6 カ月	性状 溶出試験 類縁物質 硬度 ^{*1} 乾燥減量 ^{*1} 含量	硬度、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目は規格値内であった。
無包装	湿度	25℃ /75%RH	シャーレ (開放)	3 カ月	外観 溶出試験 硬度 ^{*1} 乾燥減量 ^{*1} 含量	乾燥減量増加、硬度低下、その他の測定項目は規格値内であった。
	光	1,000 lx	シャーレ (開放)	50 日 ^{*2}		

※ 1：乾燥減量と硬度は規格項目ではなく参考値。

※ 2：D65 ランプを 50 日間照射（総照度 120 万 lx・hr）。

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）

本剤は、錠剤であるため、配合変化試験は行っていない。

9. 溶出性

	方法	条件	結果
錠 2.5 mg	日局一般試験法、 溶出試験法 (パドル法)	回転数 50rpm 試験液 水 900mL	92.6~106.3% (20 分間の溶出率、3 ロットの最小~最大)
錠 17.5 mg			95.2~102.5% (20 分間の溶出率、3 ロットの最小~最大)
錠 75 mg			91.0~98.8% (20 分間の溶出率、3 ロットの最小~最大)

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

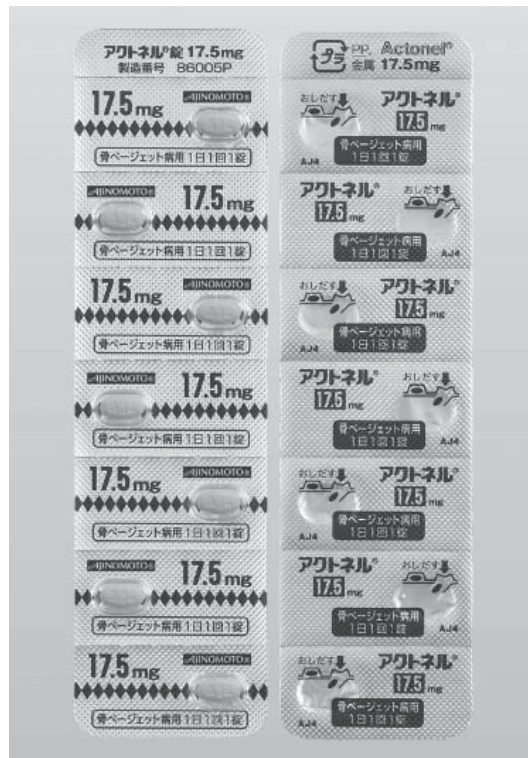
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

〈錠 17.5mg〉

骨粗鬆症用包装



骨ページェット病用包装



IV. 製剤に関する項目

〈錠 75mg〉



(2) 包装

〈錠 2.5mg〉

PTP

100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

140錠 (14錠×10)、700錠 (14錠×50)

〈錠 17.5mg〉

骨粗鬆症用包装

患者用パッケージ付PTP

20錠 (2錠カード×10)、100錠 (2錠カード×50)

骨ページット病用包装

56錠 (7錠シート×8)

〈錠 75mg〉

患者用パッケージ付PTP

2錠 (1錠カード×2)、5錠 (1錠カード×5)

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

〈錠 2.5mg〉

〔PTP包装〕

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バンド：ポリプロピレン

〈錠 17.5mg〉

骨粗鬆症用包装：

〔患者用パッケージ付PTP包装〕

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

患者用パッケージ（カード）：紙

骨ペーজেット病用包装：

〔PTP包装〕

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

〈錠 75mg〉

〔患者用パッケージ付PTP包装〕

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

患者用パッケージ（カード）：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈錠 2.5mg〉

骨粗鬆症

〈錠 17.5mg〉

○骨粗鬆症

○骨ページェット病

〈錠 75mg〉

骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

〈錠 2.5mg〉

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の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。

(解説)

原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)に準拠する。

〈錠 17.5mg〉

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。

〈骨ページェット病〉

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」^{2),3)}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。

(解説)

〈骨粗鬆症の場合〉

原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)に準拠する。

〈骨ページェット病の場合〉

本剤投与による骨ページェット病治療にあたっては、日本骨粗鬆症学会作成の日本における「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ように設定。

(①②)

〈錠 75mg〉

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の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。

(解説)

原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)に準拠する。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈錠 2.5mg〉

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを1日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。

〈錠 17.5mg〉

〈骨粗鬆症〉

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জেット病〉

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。

〈錠 75mg〉

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして75mgを月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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【骨粗鬆症】

1. 国内における臨床成績

①骨密度に対する効果

〈錠 2.5mg〉

骨粗鬆症患者を対象に、1日1回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験*における腰椎平均骨密度（L₂₋₄BMD）増加率の投与期間別の集計成績は、下表のとおりである。 (⑤⑥⑦)

※いずれも基礎治療薬として1日1回昼食後又は夕食後にカルシウムとして200mgを経口投与

国内における臨床成績

投与期間	腰椎平均骨密度（L ₂₋₄ BMD）増加率
24週未満	4.5% < 2 >
24週以上 48週未満	4.9% < 58 >
48週以上	5.5% < 140 >
24カ月時点	6.4% < 51 >

< >内は評価対象例数

なお、二重盲検比較試験(48週間)において、本剤投与群(102例)での腰椎平均骨密度(L₂₋₄BMD)増加率は4.9%であった。

V. 治療に関する項目

〈錠 17.5mg〉

骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、リセドロン酸ナトリウム 1日1回 2.5mg 投与群、週1回 17.5mg 投与群における 48 週後の腰椎平均骨密度 (L_{2-4} BMD) 増加率はそれぞれ 5.87% ($n = 195$ うち男性 9 例)、5.36% ($n = 214$ うち男性 3 例) であり、週1回 17.5mg 投与は、1日1回 2.5mg 投与に劣らないことが確認された。 (8)

※基礎治療薬として 1日1回夕食後にカルシウムとして 200mg を経口投与

〈錠 75mg〉

骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検比較試験 (12 カ月)*の結果、リセドロン酸ナトリウム 1日1回 2.5mg 投与群、月1回 75mg 投与群における治療期終了時の腰椎平均骨密度 (L_{2-4} BMD) 増加率はそれぞれ 5.69% ($n = 408$ うち男性 8 例)、5.98% ($n = 392$ うち男性 4 例) であり、月1回 75mg 投与は、1日1回 2.5mg 投与に劣らないことが確認された。 (9、*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 200mg を経口投与

②骨折発生頻度に対する効果

骨粗鬆症患者を対象に、1日1回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を経口投与した二重盲検比較試験 (96 週間)*において、本剤投与群 (163 例) での非外傷性の椎体骨折 (既存骨折の増悪を含む) 発生頻度は 12.3% であった。本試験により、椎体骨折抑制効果が確認された。 (10)

※基礎治療薬として 1日1回昼食後にカルシウムとして 200mg を経口投与

2. 外国 (北米、欧州及び豪州) における臨床成績

外国において骨粗鬆症患者を対象に、1日1回朝食前にリセドロン酸ナトリウムとして 5mg^{注)} を 36 カ月間経口投与した二重盲検比較試験*の結果は、次表のとおりである。 (11)(12)

※基礎治療薬として 1日1回昼食後又は夕食後にカルシウムとして 1000mg を経口投与

外国における臨床成績

		北米	欧州及び豪州
腰椎平均骨密度増加率		5.4%	7.1%
椎体骨折 相対リスクの 減少率	新規 + 増悪*	32.7%	46.1%
	新規*	40.9%	48.8%

※新規：椎体骨折、増悪：既存椎体骨折の増悪

外国においてリセドロン酸ナトリウムとして 5mg^{注)} を経口投与した試験における 6 カ月後の腰椎平均骨密度増加率と、国内においてリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を経口投与した試験における 24 週後の腰椎平均骨密度増加率は同程度であった。さらに、健康成人を対象とした試験の結果、外国においてリセドロン酸ナトリウムとして 5mg^{注)} を経口投与した時の血清中濃度と国内においてリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を経口投与した時の血漿中濃度はほぼ同様な推移を示した。 (13)(14)(15)

注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

【骨ページェット病】

〈錠 17.5mg〉

1. 国内における臨床試験

骨ページェット病患者を対象に、1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを8週間経口投与した一般臨床試験の結果、投与開始24週後のExcess血清ALP値^{注)}の平均変化率は-85.3% (n = 11)、投与開始48週後のExcess血清ALP値の平均変化率は-82.1% (n = 11)であった。

注) Excess血清ALP値 = 血清ALPの実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) / 2

2. 外国における臨床試験

骨ページェット病患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、リセドロン酸ナトリウム1日1回朝食前30mg^{注)}投与群(60日間投与)及びエチドロン酸二ナトリウム1日1回400mg投与群(180日間投与)において、投与開始12カ月後におけるExcess血清ALP値の最大75%以上低下した被験者の割合は、それぞれ85.0% (51/60例)及び23.3% (14/60例)であり、投与開始後180日目でのExcess血清ALP値の平均変化率はそれぞれ-87.9% (n = 56)及び-40.6% (n = 57)であった。

また、投与開始18カ月後において、血清ALP値が正常に達し、維持されたのはリセドロン酸ナトリウム投与群で53% (17/32例)であり、エチドロン酸二ナトリウム投与群で14% (4/29例)であった。 (16)

注) 国内承認用法用量外

4. 用法及び用量に関連する注意

〈錠 2.5mg〉

7. 用法及び用量に関連する注意

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- ・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) 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。[10.2、16.2 参照]
- ・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。[11.1.1 参照]
- ・就寝時又は起床前に服用しない。
- ・口腔咽頭刺激の可能性があるので嘔まずに、なめずに服用する。
- ・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。[11.1.1 参照]

(解説)

- ・ビスホスホネート系薬剤は、消化管内でカルシウムイオンを代表とする多価陽イオンと容易に錯体を形成し、不溶性となるために吸収率が低下することが示唆されている。他のビスホスホネート系薬剤でも、コーヒーやオレンジジュースとともに服用したときの吸収率は、水で服用したときに比べて低下することが報告されている。本剤についても、水以外の飲料に溶かした場合に不溶性錯体の形成が認められていることから設定。 (3)(4)
- ・本剤を速やかに胃内へ到達させるため、立位あるいは坐位で、十分な水とともに服用することと設定。
- ・本剤は水溶性フィルムコーティング錠で、嚥んだりなめたりすることで成分が溶けだし口腔咽頭部を刺激する可能性があることから設定。
- ・本剤は食道粘膜刺激作用を示す可能性があることから設定。

V. 治療に関する項目

〈錠 17.5mg〉

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- ・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）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。[10.2、16.2 参照]
- ・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。[11.1.1 参照]
- ・就寝時又は起床前に服用しない。
- ・口腔咽頭刺激の可能性があるので嚙まずに、なめずに服用する。
- ・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。[11.1.1 参照]

〈骨粗鬆症〉

7.2 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〉

7.3 再治療は少なくとも2ヵ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。

（解説）

- ・ビスホスホネート系薬剤は、消化管内でカルシウムイオンを代表とする多価陽イオンと容易に錯体を形成し、不溶性となるために吸収率が低下することが示唆されている。他のビスホスホネート系薬剤でも、コーヒーやオレンジジュースとともに服用したときの吸収率は、水で服用したときに比べて低下することが報告されている。本剤についても、水以外の飲料に溶かした場合に不溶性錯体の形成が認められていることから設定。 (③④)
- ・本剤を速やかに胃内へ到達させるため、立位あるいは坐位で、十分な水とともに服用することと設定。
- ・本剤は水溶性フィルムコーティング錠で、嚙んだりなめたりすることで成分が溶けだし口腔咽頭部を刺激する可能性があることから設定。
- ・本剤は食道粘膜刺激作用を示す可能性があることから設定。

〈骨粗鬆症の場合〉

本剤は週1回服用する薬剤であることから設定。

〈骨ページェット病の場合〉

骨ページェット病を対象に本剤を8週間投与した国内第Ⅲ相試験の結果から、有効性評価項目であるExcess血清ALP値^{注)}が、本剤投与後少なくとも2カ月は最終投与時より、さらに低下していたことから、本剤による治療後、少なくとも2カ月の休薬期間が必要であると考えられた。したがって、再治療は少なくとも2ヵ月間の休薬期間及び観察期間を設け、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、再治療を考慮するよう設定。

注) Excess血清ALP値 = 血清ALPの実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) / 2

V. 治療に関する項目

〈錠 75mg〉

7. 用法及び用量に関連する注意

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- ・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）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。[10.2、16.2 参照]
- ・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。[11.1.1 参照]
- ・就寝時又は起床前に服用しない。
- ・口腔咽頭刺激の可能性があるので嘔まずに、なめずに服用する。
- ・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。[11.1.1 参照]
- ・本剤は月1回服用する薬剤であり、原則として毎月同じ日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた日に服用すること。

(解説)

- ・ビスホスホネート系薬剤は、消化管内でカルシウムイオンを代表とする多価陽イオンと容易に錯体を形成し、不溶性となるために吸収率が低下することが示唆されている。他のビスホスホネート系薬剤でも、コーヒーやオレンジジュースとともに服用したときの吸収率は、水で服用したときに比べて低下することが報告されている。本剤についても、水以外の飲料に溶かした場合に不溶性錯体の形成が認められていることから設定。 (③④)
- ・本剤を速やかに胃内へ到達させるため、立位あるいは坐位で、十分な水とともに服用することと設定。
- ・本剤は水溶性フィルムコーティング錠で、嘔んだりなめたりすることで成分が溶けだし口腔咽頭部を刺激する可能性があることから設定。
- ・本剤は食道粘膜刺激作用を示す可能性があることから設定。
- ・本剤は月1回服用する薬剤であることから設定。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈錠 2.5mg〉

国内

試験区分		対象 投与量/投与方法
第Ⅰ相試験	単回投与	健康成人男子 1mg ^{注)} 、2.5mg、5mg ^{注)} 、10mg ^{注)} 、20mg ^{注)} 、プラセボ 単回
	反復投与	健康成人男子 5mg/日 ^{注)} 、プラセボ/日 7日間
	食事の影響	健康成人男子 5mg ^{注)} 単回
	剤形の比較	健康成人男子 5mg ^{注)} 単回
前期第Ⅱ相試験		退行期骨粗鬆症、骨量減少例 1mg/日 ^{注)} 、5mg/日 ^{注)} 、プラセボ/日 24週間
後期第Ⅱ相試験		退行期骨粗鬆症 1mg/日 ^{注)} 、2.5mg/日、5mg/日 ^{注)} 、プラセボ/日 36週間

V. 治療に関する項目

試験区分	対象 投与量/投与方法
第Ⅲ相比較試験 (骨密度比較試験)	更年期骨粗鬆症 2.5mg/日、対照薬 48 週間
第Ⅲ相比較試験 (骨折頻度比較試験)	更年期骨粗鬆症 2.5mg/日、対照薬 96 週間
臨床薬理試験 (高齢者薬物動態)	健康成人男子、健康高齢男女 5mg ^{注)} 単回
長期投与試験	更年期骨粗鬆症、閉経後骨量減少症 2.5mg/日、5mg/日 ^{注)} 2 年以上 (~3 年間)

注) 国内承認用法用量外

外国

試験区分	(実施国) 対象 投与量/投与方法
第Ⅲ相試験	骨密度比較試験 (北米) 閉経後骨量減少例 2.5mg/日、5mg/日 ^{注)} 、プラセボ/日 12 カ月又は 18 カ月間
	骨密度比較試験 (欧州) 閉経後骨量減少例 2.5mg/日、5mg/日 ^{注)} 、プラセボ/日 24 カ月間
	骨折発生頻度比較試験 (北米) 閉経後骨粗鬆症 2.5mg/日、5mg/日 ^{注)} 、プラセボ/日 3 年間
	骨折発生頻度比較試験 (欧州、豪州) 閉経後骨粗鬆症 2.5mg/日、5mg/日 ^{注)} 、プラセボ/日 3 年間
臨床薬理試験	健康成人での薬物動態 (英国) 健康成人男女 2.5mg、5mg ^{注)} 、30mg ^{注)} 単回
	腎機能障害者での薬物動態 (米国) 腎機能障害例 30mg ^{注)} 単回
	消化管粘膜への影響 (北米) 健康閉経後女性 5mg/日 ^{注)} 、対照薬 2 週間

注) 国内承認用法用量外

〈錠 17.5mg〉

(骨粗鬆症)

試験区分	試験名	(実施国) 対象 投与量/投与方法	有効性	安全性	薬物動態	その他
第Ⅰ相試験	国内第Ⅰ相試験	健康閉経後女性 17.5mg 単回	-	◎	◎	-
	外国第Ⅰ相試験 (PK/PD)	(欧州) 健康閉経後女性 35mg/週 ^{注)} 、50mg/週 ^{注)} 、5mg/日 ^{注)} (対照群)、 プラセボ/週 13 週間	-	○	○	薬力学
	国内第Ⅰ相試験	健康成人男子 1mg ^{注)} 、2.5mg、5mg ^{注)} 、10mg ^{注)} 、20mg ^{注)} 、プラセボ単回	-	○	○	-
	国内高齢者薬物動態試験	健康成人男性、健康高齢男女 5mg 単回 ^{注)}	-	○	○	-
第Ⅲ相試験	国内第Ⅲ相 骨密度比較試験	更年期骨粗鬆症 17.5mg/週、2.5mg/日 (対照群) 48 週間	◎	◎	-	-
	外国第Ⅲ相 骨密度比較試験	(北米) 閉経後骨粗鬆症 35mg/週 ^{注)} 、50mg/週 ^{注)} 、5mg/日 ^{注)} (対照群) 2 年間	○	○	-	-

◎：評価資料 ○：参考資料 -：非検討もしくは評価の対象とせず

注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

(骨ペーজেット病)

試験区分	試験名	(実施国) 対象 投与量/投与方法	有効性	安全性	薬物動態	その他
第Ⅰ相試験	国内第Ⅰ相試験	健康成人男性 1mg ^{注)} 、2.5mg、5mg ^{注)} 、10mg ^{注)} 、20mg ^{注)} 、プラセボ単回	-	◎	◎	-
	国内第Ⅰ相試験	健康閉経後女性 17.5mg 単回	-	◎	◎	-
	外国第Ⅰ相試験	(英国) 健康成人男女 2.5mg、5mg ^{注)} 、30mg ^{注)} 単回	-	◎	◎	-
	外国第Ⅰ相試験	(欧州) 健康閉経後女性 35mg/週 ^{注)} 、50mg/週 ^{注)} 、5mg/日 ^{注)} (対照群)、 プラセボ/週 13 週間	-	◎	◎	薬力学
	外国第Ⅰ相試験	(米国) 健康成人男女 30mg 錠 ^{注)} (po)、30mg 液 ^{注)} (po)、0.3mg 液 ^{注)} (iv) 単回	-	○	○	-
	外国第Ⅰ相試験	(米国) 健康成人男性 5mg/日 ^{注)} 、15mg/日 ^{注)} 、30mg/日 ^{注)} 、プラセボ 14 日間	-	○	○	-
	外国第Ⅰ相試験	(米国) 健康成人男性 20mg/日 ^{注)} 、40mg/日 ^{注)} 、プラセボ 3 日間	-	○	○	-
	外国第Ⅰ相試験	(米国) 健康成人男性 0.1mg 液/日 ^{注)} 、0.25mg 液/日 ^{注)} 、0.5mg 液/日 ^{注)} 、 プラセボ液 (iv) 8 日間	-	○	○	-
第Ⅱ相試験	外国第Ⅱ相試験	(米、カナダ、ベルギー、英、仏) 骨ペーজেット病患者 10mg/日 ^{注)} 、20mg/日 ^{注)} 、30mg/日 ^{注)} 28 日間	◎	◎	-	-
	外国第Ⅱ相試験	(米、カナダ) 骨ペーজেット病患者 30mg カプセル/日 ^{注)} 、30mg 錠/日 ^{注)} 、 30mg 顆粒/日 ^{注)} 84 日間	○	○	-	-
	外国第Ⅱ相試験	(米国) 骨ペーজেット病患者 30mg/日 ^{注)} 56 日	○	○	-	-
	外国第Ⅱ相試験	(米、英、オーストラリア、カナダ、スコットランド) 骨ペーজেット病患者 20mg/日 ^{注)} 28、56、84 日間	○	○	-	-
	外国第Ⅱ相試験	(英国) 骨ペーজেット病患者 30mg/日 ^{注)} 84 日間	○	○	-	-
第Ⅲ相試験	外国第Ⅲ相試験	(米、カナダ) 骨ペーজেット病患者 30mg/日 ^{注)} 60 日間、 EHDP (対照薬) 400mg/日 180 日間	◎	◎	-	-
	国内第Ⅲ相試験	骨ペーজেット病患者 17.5mg/日 8 週間	◎	◎	-	-

◎：評価資料 ○：参考資料 -：非検討もしくは評価の対象とせず
注) 国内承認用法用量外

〈錠 75mg〉

試験名	試験の目的	対象 投与量/投与方法	評価 資料
国内第Ⅰ相試験	安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康閉経後女性 (日本人) 錠 17.5mg (週 1 回) 50mg ^{注)} 、75mg、100mg ^{注)} (単回)、 プラセボ (週 1 回又は単回)/17.5mg は 4 週間、他は 単回	◎
国内第Ⅲ相試験	有効性及び安全性の 検討 (非劣性)	退行期骨粗鬆症患者 (日本人) 錠 75mg (月 1 回)、錠 2.5mg (1 日 1 回)/12 カ月間	◎

注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1. 単回投与試験

①リセドロン酸ナトリウム 1mg^{注)}、2.5mg、5mg^{注)}、10mg^{注)} 及び 20mg^{注)} 錠単回経口投与試験

健康成人男子 26 例(年齢：20～51 歳)を対象に、リセドロン酸ナトリウム 1mg、2.5mg、5mg、10mg 及び 20mg を朝空腹時に単回経口投与する試験を実施した。

その結果、薬剤との因果関係が否定できない自他覚的副作用は、5mg 33.3% (2/6 例)、10mg 83.3% (5/6 例)、20mg 33.3% (2/6 例)に認められ、その内容は寒気、頭痛、下痢・軟便、倦怠感及び腰のだるさであったが、いずれも軽度～中等度であり、臨床上問題にならないと考えられた。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、末梢血白血球の増多(2.5mg に 1 例)、中性脂肪の上昇(5mg に 1 例)、ASTの上昇(5mg に 1 例)、ALTの上昇(2.5mg、5mg に各 1 例)、グアナーゼの上昇(5mg に 1 例)、アミラーゼの上昇(2.5mg に 1 例)、CK-BB ないし CK-MB の上昇(5mg、10mg に各 1、4 例)、尿潜血反応の陽性化(10mg に 1 例)、尿赤血球沈渣の増加 (10mg に 1 例)、尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミダーゼ排泄速度の上昇(2.5mg に 1 例)及び尿中 β₂-ミクログロブリン排泄速度の上昇(10mg に 2 例)が認められたが、いずれも臨床上問題となる異常変動ではなかった。

以上より、本剤 1 回 1～20mg までの用量での忍容性は良好であった。 (15)

注) 国内承認用法用量外

②リセドロン酸ナトリウム 17.5mg 錠単回経口投与試験

健康閉経後女性 12 例を対象に、リセドロン酸ナトリウム 17.5mg を 12 時間以上の絶食時に水 180mL とともに単回経口投与する試験を実施した。その結果、有害事象及び臨床上問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。また、その他の安全性に関する項目 (血圧・脈拍数、体温、体重、標準 12 誘導心電図) においても異常は認められなかった。以上より、健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウム 17.5mg を空腹時に単回経口投与したときの本剤の忍容性は良好であった。 (*②)

③リセドロン酸ナトリウム 17.5mg (週 1 回 4 週間)、50mg^{注1)}、75mg、100mg^{注1)} (単回) 経口投与試験

48～63 歳の健康閉経後女性 40 例を対象に、リセドロン酸ナトリウム 17.5mg (週 1 回 4 週間) 又は 50mg、75mg 及び 100mg を単回経口投与した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は、17.5mg 群 25.0% (2/8 例) 4 件、50mg 群 37.5% (3/8 例) 5 件、75mg 群 87.5% (7/8 例) 14 件、100mg 群 100.0% (8/8 例) 40 件であった。

急性期反応^{注2)}に関連する有害事象及び副作用の発現は 17.5mg 群 12.5% (1/8 例) 1 件、50mg 群 12.5% (1/8 例) 2 件、75mg 群 62.5% (5/8 例) 5 件、100mg 群 75.0% (6/8 例) 11 件であり、その内訳は、17.5mg 群が嘔吐 12.5% (1/8 例) 1 件、50mg 群が頭痛及び発熱 12.5% (1/8 例) 1 件、75mg 群が背部痛 25.0% (2/8 例) 2 件、浮動性めまい、四肢痛及び発熱 12.5% (1/8 例) 1 件、100mg 群が頭痛 62.5% (5/8 例) 5 件、嘔吐 37.5% (3/8 例) 3 件、関節痛 25.0% (2/8 例) 2 件、発熱 12.5% (1/8 例) 1 件であった。

75mg 群及び 100mg 群では、いずれの群で発現した事象も治療処置の必要性はなく、経過観察にて回復した。

100mg 群において、消化器症状に関連する有害事象の発現率が高く、また発現件数も多く見られたが、いずれも軽度な事象 (日常的活動が妨げられないもの) で、治療処置の必要性はなく、経過観察にて回復した。以上より、リセドロン酸ナトリウムは 100mg までの忍容性が認められた。

(*③)

注 1) 国内承認用法用量外

注 2) 発現時期が投与開始 3 日以内で、継続期間が 7 日間以内であった以下の MedDRA PT に読み替えられる事象とした。関節痛、無力症、背部痛、灼熱感、筋骨格系胸痛、悪寒、浮動性めまい、疲労、熱感、線維筋痛、頭痛、ほてり、インフルエンザ様疾患、関節硬直、倦怠感、筋痙縮、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、筋膜疼痛症候群、悪心、頸部痛、疼痛、四肢痛、錯感覚、発熱、回転性めまい、嘔吐、骨痛

V. 治療に関する項目

2. 反復投与試験

①健康成人男子 6 例（年齢 20～32 歳）を対象に、リセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)}を 1 日 1 回朝空腹時に 7 日間反復経口投与する試験を実施した。その結果、薬剤との因果関係が否定できない自覚的副作用は 33.3%（2/6 例）認められ、その内容は頭痛、熱感、だるさ、頭重感、咽頭痛・咽頭発赤であったが、いずれも軽度で臨床上添に問題にならないと考えられた。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、CK-BBの上昇(4 例)、 $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}$ の上昇(3 例)、Caの低下(3 例)、CRPの陽性化(1 例)、CK-MBの上昇(2 例)、便潜血反応の陽性化(1 例)が認められたが、いずれも臨床上添に問題となる異常変動ではなかった。

以上の成績より、本剤 1 日 1 回 5mg^{注)}の 7 日間反復投与での忍容性は良好であった。 (15)

注) 国内承認用法用量外

②リセドロン酸ナトリウム 35mg/週^{注)}、50mg/週^{注)}、5mg/日^{注)} 13 週間反復投与試験

〈海外データ〉

健康閉経後女性 127 例を対象に、朝食前 30 分の空腹時に 120mL 以上の水とともに、プラセボ錠、リセドロン酸ナトリウム 35mg 及び 50mg を週 1 回、5mg を 1 日 1 回、13 週間反復経口投与する試験を実施した。なお、全例、炭酸カルシウム(カルシウムとして 500mg/日)を基礎治療薬として補給した。その結果、有害事象発現率は、プラセボ群、5mg/日群、35mg/週群、及び 50mg/週群でそれぞれ 81.3%、84.4%、86.7%、75.8%であった。有害事象により脱落した 5 例のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったものはマロリー・ワイス症候群(5mg/日群 1 例)、関節痛、嘔吐(35mg/週群、ともに 1 例ずつ)の 3 例であった。重篤な有害事象(敗血症)は 5mg/日群の 1 例でみられ、投与が中止された。また、高度の腹痛が 5mg/日群の 1 例でみられた。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。死亡例又は臨床骨折例はみられなかった。プラセボ群と治療群間あるいは 1 日 1 回投与群と週 1 回投与群間で安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はみられなかった。 (*4)

注) 国内承認用法用量外

(3) 用量反応探索試験

(錠 2.5mg 承認時)

退行期骨粗鬆症 118 例及び卵巣機能欠落に伴う骨量減少例 59 例を対象とし、リセドロン酸ナトリウム 1mg^{注)}、5mg^{注)}及びプラセボを 1 日 1 回起床時、24 週間投与の非盲検法(封筒法割り付け)により試験を実施した。なお、全例、乳酸カルシウム(カルシウムとして 200mg/日)を基礎治療薬として補給した。

投与 24 週間後における腰椎骨密度変化率の 5mg 群とプラセボ群との差は、4.5% (退行期骨粗鬆症)及び 3.4% (骨量減少例)で、プラセボ群、1mg 群及び 5mg 群の 3 群間に有意な用量反応関係(退行期骨粗鬆症： $p < 0.001$ 、骨量減少例： $p = 0.010$)が認められた。

薬剤との関連性を否定できない自覚症状・他覚所見は主として胃腸症状であり、発現件数は 5mg 群が最も低く(プラセボ群 12.3%、1mg 群 17.2%、5mg 群 10.7%)用量反応関係は認められなかった。また、治験薬との関連性を否定できない臨床検査値の異常変動例では、プラセボ群も含めて AST や ALT など肝機能検査値の上昇がみられ、発現頻度はプラセボ群 8.8%、1mg 群 9.4%、5mg 群 21.4%であり、いずれも特に問題となるものではなかった。

以上の成績から本剤の骨粗鬆症に対する有用性が示唆され、1 日 1 回投与時の推奨用量は 5mg 以下と推定された。 (17)

注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1)-1 無作為化並行用量反応試験

【骨粗鬆症】

1. 国内での試験成績（錠 2.5mg 承認時）

用量反応関係の検討を目的に、退行期骨粗鬆症を対象として4群間比較（プラセボ、1mg^{注)}、2.5mg、5mg^{注)}）による36週間投与の二重盲検試験を実施した。主要評価項目は、最終評価時のDXA法による腰椎平均骨密度変化率とした。

対 象：退行期骨粗鬆症 203例

選択基準：原則として40～75歳の退行期（閉経後・老人性）骨粗鬆症

方 法：多施設共同、無作為化二重盲検群間比較試験

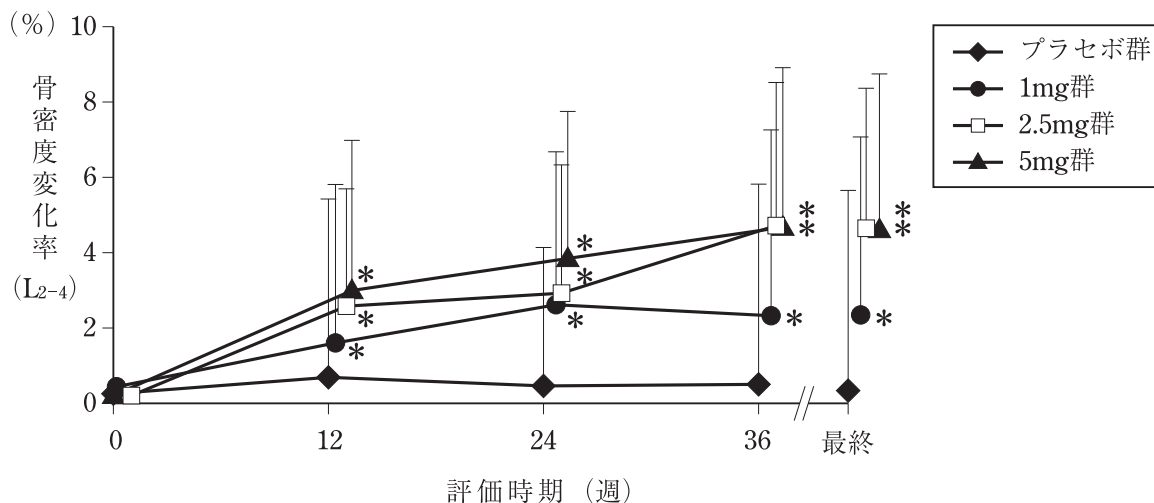
リセドロン酸ナトリウム1mg、2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回投与した。

なお、いずれの症例も乳酸カルシウム（カルシウムとして200mg/日）を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：自他覚的副作用は、プラセボ群 19.6%（10/51例）、1mg群 8.0%（4/50例）、2.5mg群 22.4%（11/49例）、5mg群 28.3%（15/53例）と有意な用量反応性がみられた（ $p = 0.05$ ）。プラセボ群、1mg群に比して2.5mg群、5mg群では上腹部痛等の消化器症状が多かった。臨床検査値の異常変動はプラセボ群 17.6%（9/51例）、1mg群 14.0%（7/50例）、2.5mg群 10.4%（5/48例）、5mg群 13.2%（7/53例）で、用量反応性は認められなかった。

有 効 性：最終評価時の腰椎平均骨密度変化率は、プラセボ群 $0.79 \pm 5.30\%$ 、1mg群 $2.71 \pm 4.93\%$ 、2.5mg群 $5.29 \pm 3.96\%$ 、5mg群 $5.15 \pm 4.25\%$ で、リセドロン酸ナトリウム2.5mg群まで有意（ $p \leq 0.001$ ）な用量依存的な腰椎平均骨密度の増加がみられた。

なお、投与前と比較し、12週、24週及び36週後には腰椎骨密度変化率は、プラセボ群を除くすべての投与群において有意（ $p = 0.000 \sim 0.009$ ）な増加を示した。（⑤）



mean ± SD

* : $p < 0.01$ (投与前からの変化率に対して1標本t検定)

腰椎平均骨密度の推移

注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

2. 外国での腰椎平均骨密度(L₁₋₄BMD)を主要評価項目にした試験成績（錠 2.5mg 承認時）

(1) 北米における試験成績

北米における閉経後骨量減少例を対象に、腰椎骨密度の変化率を主要評価項目として、2.5mg、5mg^{注)}、プラセボの3群による二重盲検比較試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が検討された。

対 象：閉経後骨量減少例 643 例

選択基準：(1) 閉経後1年以上経過した80歳以下の女性

(2) 腰椎(L₁₋₄)平均骨密度 ≤ 若年成人平均値 - 2.0SD

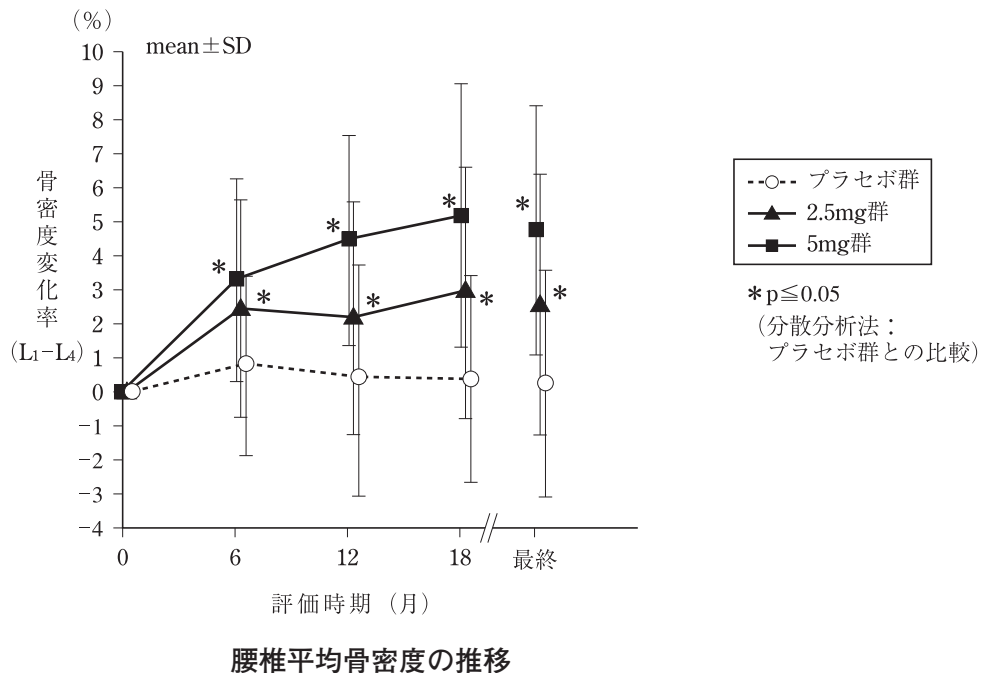
方 法：二重盲検法による平行群間比較試験

リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mg又はプラセボ1日1回1錠を、12カ月又は18カ月間経口投与した。なお、いずれの症例も炭酸カルシウム(カルシウムとして1g/日)を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：臨床検査値の異常を含む副作用は、2.5mg群18.1%、5mg群24.5%、プラセボ群20.7%に認められ、その主なものは嘔気、消化不良等の消化器症状であった。

有 効 性：投与前と比較した腰椎平均骨密度変化率は、12カ月の時点でプラセボ群0.33 ± 3.37%、2.5mg群2.11 ± 3.49%、5mg群4.46 ± 3.08%と、用量依存的であり、2.5mg群、5mg群ではプラセボ群と比較して有意に増加した。

なお、6カ月時点の腰椎平均骨密度変化率は5mg群3.31 ± 2.95%で、プラセボ群と比較して早期から有意に増加し、国内での2.5mg投与群の24週後の骨密度3.57 ± 3.59%と類似した。 (*⑤)



注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

(2) 欧州における試験成績

欧州における閉経後骨量減少例を対象に、腰椎骨密度の変化率を主要評価項目として、2.5mg、5mg^{注)}、プラセボの3群による二重盲検比較試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が検討された。

対 象：閉経後骨量減少例 541 例

選択基準：(1) 閉経後1年以上経過した80歳以下の女性

(2) 腰椎(L₁₋₄)平均骨密度 ≤ 若年成人平均値 - 2.0SD

方 法：二重盲検法による平行群間比較試験

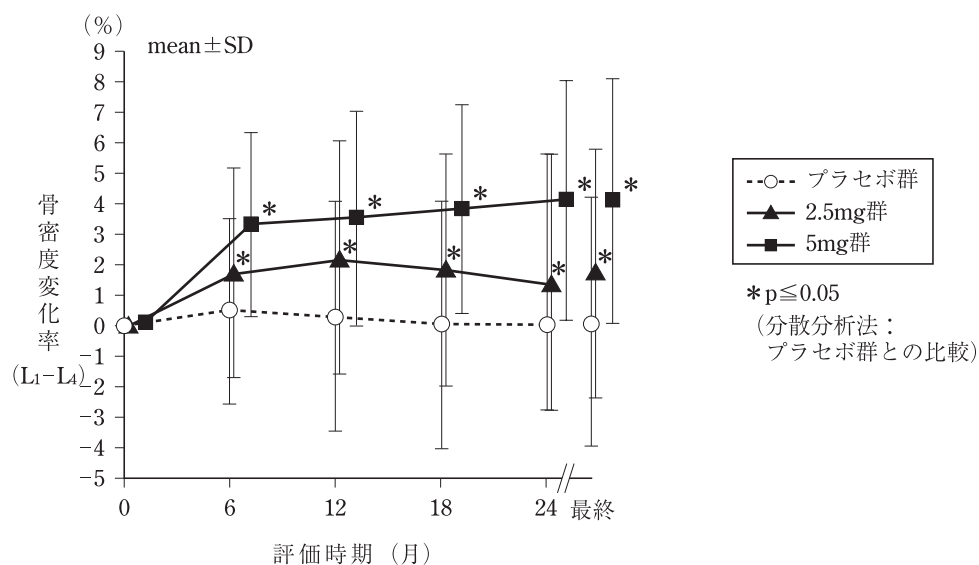
リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mg又はプラセボ1日1回1錠を、24カ月間経口投与した。なお、いずれの症例も炭酸カルシウム(カルシウムとして1g/日)を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：臨床検査値の異常を含む副作用は、2.5mg群 35.9%、5mg群 35.0%又はプラセボ群 29.4%に認められ、その主なものは嘔気、便秘等の消化器症状であった。

有 効 性：投与前と比較した腰椎平均骨密度変化率は、24カ月の時点でプラセボ群 $-0.01 \pm 4.14\%$ 、2.5mg群 $1.36 \pm 4.22\%$ 、5mg群 $4.06 \pm 3.99\%$ と用量依存的であり、2.5mg群、5mg群ではプラセボ群と比較して有意に増加した。

なお、6カ月時点の腰椎平均骨密度変化率は5mg群 $3.27 \pm 3.03\%$ で、プラセボ群と比較して早期から有意に増加し、国内での2.5mg投与群の24週後の骨密度 $3.57 \pm 3.59\%$ と類似した。

(13)



腰椎平均骨密度の推移

注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

【骨ページェット病（錠 17.5mg）】

外国での試験成績〈外国第II相試験〉

米国、カナダ、ベルギー、英国及びフランスにおいて骨ページェット病患者を対象に、リセドロン酸ナトリウムの有効性、安全性ならびに有効性評価項目について用量反応性を検討するため、10mg/日^{注1)}、20mg/日^{注1)}及び30mg/日^{注1)}の28日間反復投与試験を実施した。主要評価項目はExcess血清ALP値^{注2)}とした。

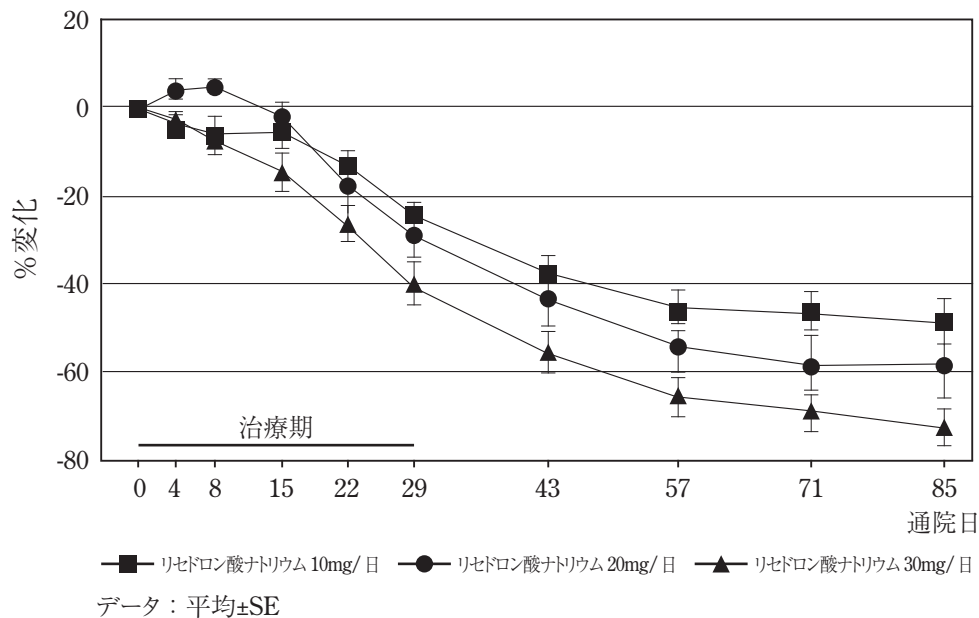
対 象：骨ページェット病患者

選択基準：骨シンチグラフィ及び/又はX線で診断され、血清ALPが基準値上限の3倍以上及び尿中OHP/CRN値が基準値範囲を越える値を示す骨ページェット病患者。18歳以上75歳以下で、性別不問。6カ月以内にビスホスホネート製剤、あるいは3カ月以内にプリカマイシン、もしくは1カ月以内にカルシトニン製剤の投与がない者

方 法：骨ページェット病患者62例を対象に、リセドロン酸ナトリウム10mg/日、20mg/日又は30mg/日を1日1回28日間投与した。その後57日間(約2カ月間)の観察期を設け、投与開始後85日目までを調査した。

副 作 用：有害事象の発現に、投与量の増加に伴う変化はなかった。血清Ca値は投与量に依存した低下がみられたが、投与終了後は投与前値に戻る方向に推移した。

有 効 性：投与開始85日後のExcess血清ALP値の変化率は、10mg/日群で-48.0%、20mg/日群で-57.9%、30mg/日群で-72.2%であり、用量反応性が示された。尿中OHP/CRN値及びその他の骨代謝パラメータ（血清Ca値、血清P値及び血清intact-PTH値）から本薬の骨吸収抑制作用に基づく推移が認められ、また用量反応性が確認された。1施設において実施した骨生検(15例)の結果からは本剤投与による骨軟化等の異常は認められず、正常骨が形成されていることが確認された。 (*⑥)



Excess血清ALP値の変化率の推移

注1) 国内承認用法用量外

注2) Excess血清ALP値 = 血清ALPの実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) / 2

V. 治療に関する項目

1)-2 比較試験

【骨粗鬆症】

1. 国内での試験成績（錠 17.5mg 承認時）

退行期骨粗鬆症患者 494 例を対象に、既承認の用法・用量である 1 日 1 回 2.5mg 投与を対照として、週 1 回 17.5mg 投与時の有効性及び安全性を、二重盲検群間比較試験により比較検討（非劣性検証）した。

DXA 法による腰椎平均骨密度 (L_{2-4} BMD) 変化率を主要評価項目とした。 (8)

対 象：退行期骨粗鬆症（日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」に準じて診断） 494 例

選択基準：50 歳以上で、女性の場合は最終月経から 2 年以上

方 法：多施設共同、無作為化二重盲検群間比較試験

リセドロン酸ナトリウム 17.5mg 錠又はそのプラセボ錠、並びに 2.5mg 錠又はそのプラセボ錠を、ダブルダミー法を用いて、1 週間を 1 サイクルとし、48 週間投与した。なお、いずれの症例も乳酸カルシウム（カルシウムとして 200mg/日）を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：治験薬との関連性が否定できない自他覚所見発現率は 17.5mg/週群で 17.3%（43/249 例）、2.5mg/日群で 22.9%（56/245 例）であり、両群で有意な差は認められなかった ($p = 0.1208$)。両群で発現頻度が高かったものは、胃不快感、便秘、上腹部痛などの胃腸障害であった。また、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は 17.5mg/週群で 8.8%（22/249 例）、2.5mg/日群で 15.1%（37/245 例）であり、両群で有意な差が認められた ($p = 0.0318$)。

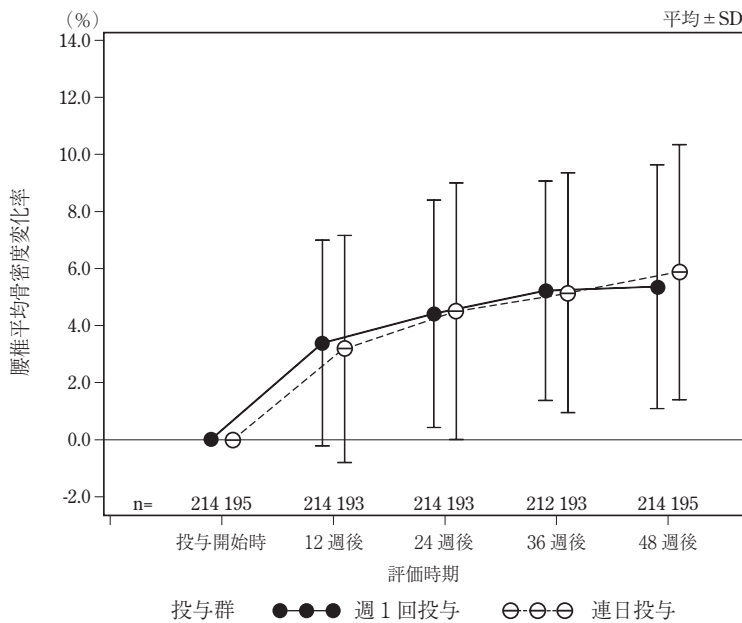
V. 治療に関する項目

有効性：

①腰椎骨密度の推移

リセドロン酸ナトリウム 17.5mg 週1回投与群及び 2.5mg 1日1回投与群ともに、投与12週後より有意な腰椎骨密度増加が見られ、腰椎平均骨密度変化率は、全投与期間を通じてほぼ同様の推移を示した。

投与48週後の腰椎平均骨密度変化率(平均値±SD)は、17.5mg 週1回投与群で $5.36 \pm 4.27\%$ 、2.5mg 連日投与群で $5.87 \pm 4.47\%$ の増加を示し、その群間差(週1回投与群 - 1日1回投与群)は -0.50% (両側95%信頼区間: $-1.35 \sim 0.35\%$) であり、週1回投与群の腰椎平均骨密度増加効果は、1日1回投与群に比べて劣らないことが有意水準2.5% (片側)において検証された(非劣性t検定: $p = 0.0109$)。



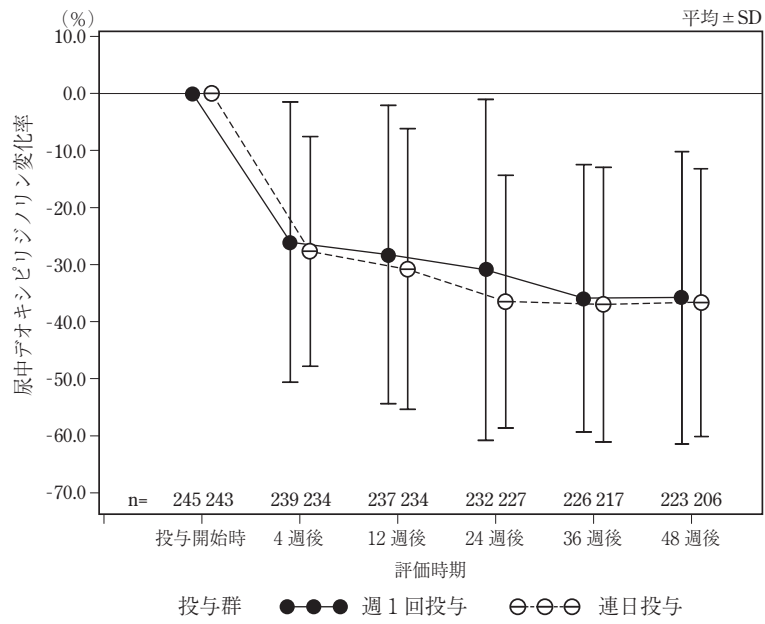
DXA法による腰椎平均骨密度 (L₂₋₄BMD) 変化率の推移

②生化学的骨代謝マーカーの経時的プロファイル

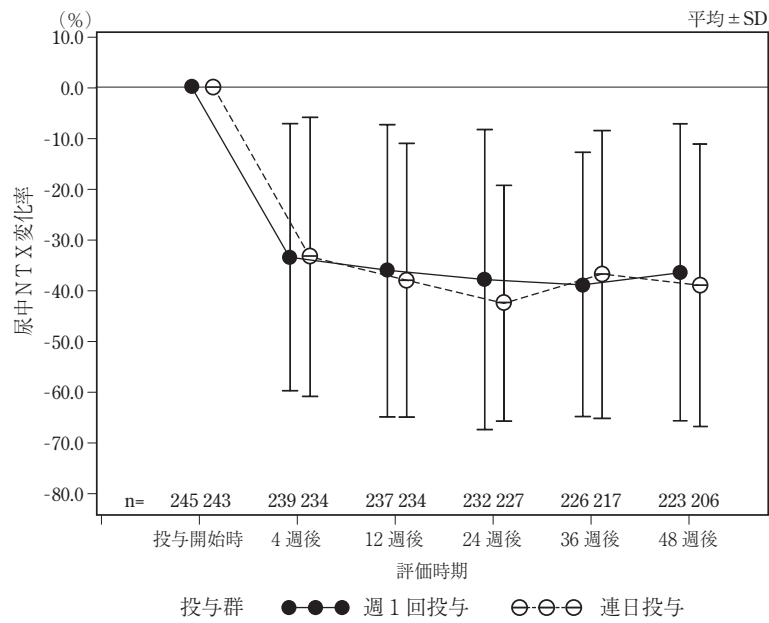
骨吸収マーカー(尿中デオキシピリジノリン(DPD)及び尿中I型コラーゲンN末端テロペプチド(NTX))の変化率は、週1回投与群、連日投与群共に投与開始時に比較して、投与4週後は減少がみられ、それ以降はほぼ一定のレベルで推移した。いずれのマーカーも投与期間を通して両群の変化率の間に統計学的な有意差はみられなかった(2標本Wilcoxon検定)。

骨形成マーカー(血清中骨型アルカリフォスファターゼ(BAP))は、両群共に投与12週後以降は投与開始時に比較して減少がみられ、投与期間を通して両群間に有意差はみられなかった(2標本Wilcoxon検定)。

V. 治療に関する項目

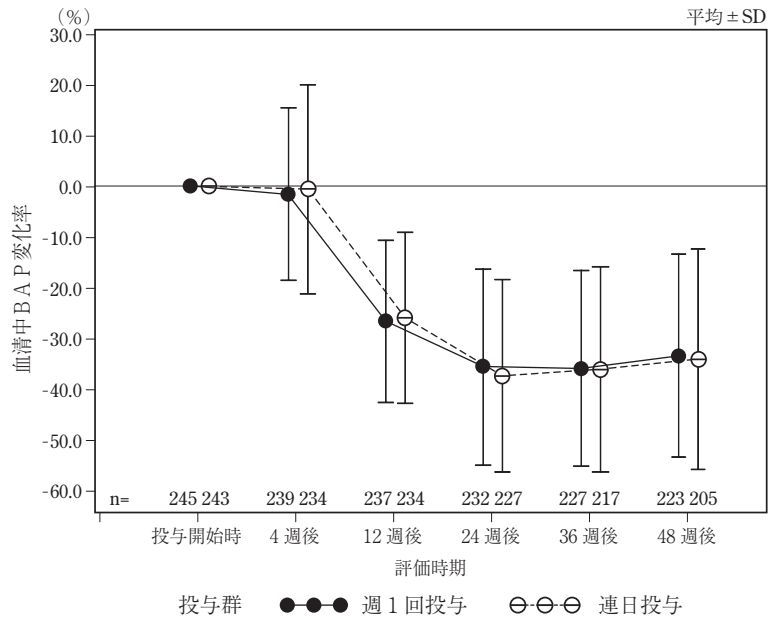


尿中デオキシピリジノリン (DPD) 変化率の推移



尿中 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド (NTX) 変化率の推移

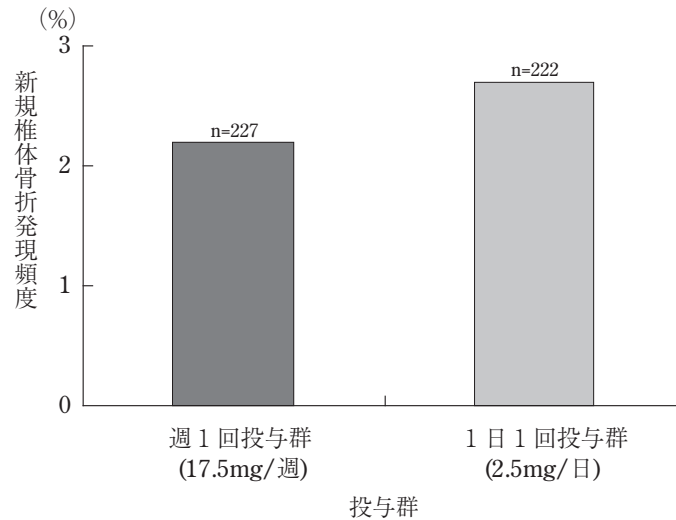
V. 治療に関する項目



血清中骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)変化率の推移

③椎体骨折発生頻度

投与開始時及び投与48週後に胸椎・腰椎X線撮影が実施された症例において、新規椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）は、週1回投与群では2.2%（5例）、1日1回投与群では2.7%（6例）にみられ、両群間に有意差はみられなかった。



新規椎体骨折発現例数

V. 治療に関する項目

2. 北米での試験成績（錠 2.5mg 承認時）

閉経後骨粗鬆症患者を対象として、リセドロン酸ナトリウムの椎体骨折発生頻度に対する有効性及び安全性を検討した。

対 象：閉経後骨粗鬆症 1,628 例

選択基準：閉経後 5 年以上で、85 歳以下の女性

投与開始時に 2 個以上の椎体 (T₄~L₄) 骨折を有する患者、又は 1 個の椎体骨折を有し低骨密度 [腰椎 (L₁₋₄) 平均骨密度 ≤ 若年成人平均値 - 2.0SD] の患者

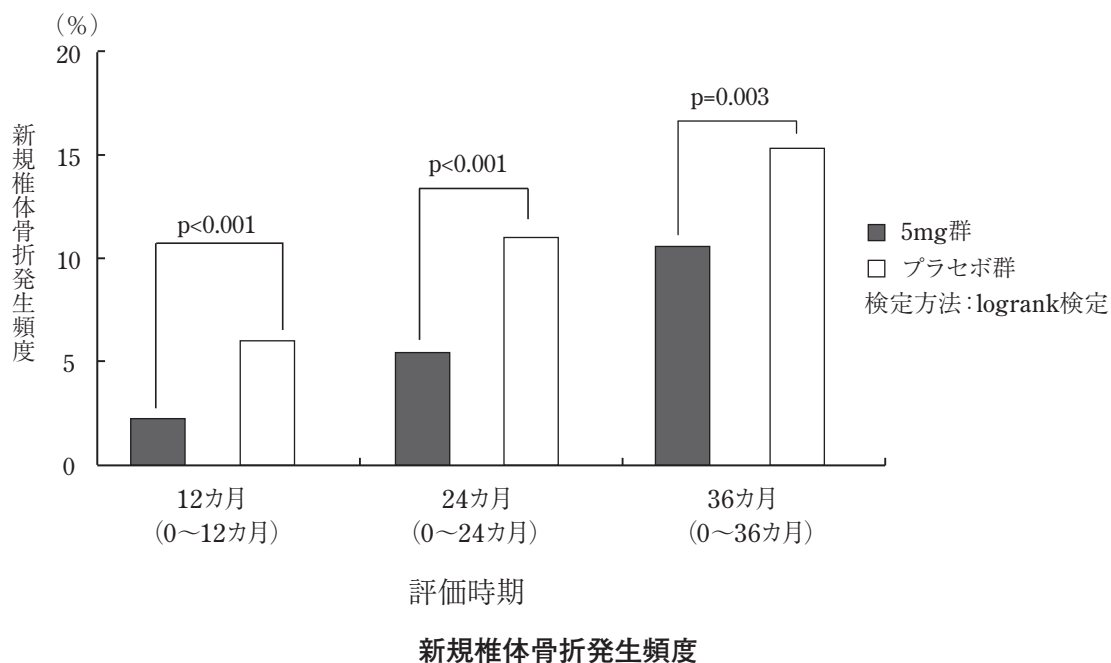
方 法：二重盲検法による群間比較

リセドロン酸ナトリウムとして 5mg^注 あるいはプラセボ 1 日 1 回 1 錠を 3 年間投与した。

なお、いずれの症例も炭酸カルシウム（カルシウムとして 1g/日）を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：臨床検査値の異常を含む副作用は、プラセボ群 29.0% (236/815 例)、5mg 群 33.6% (273/813 例) に認められ、その主なものは嘔気、腹痛、便秘、消化不良等の消化器症状であった。

有 効 性：リセドロン酸ナトリウム 5mg あるいはプラセボ 1 日 1 回投与 1 年での新規椎体骨折発生頻度は 5mg 群で 2.4%、プラセボ群で 6.4%、投与 3 年でそれぞれ 11.3%、16.3%であった。また、Cox 回帰モデルにより算出した新規椎体骨折リスクはプラセボ群と比べ 1 年で 65%、2 年で 55%、3 年で 41% 減少した。 (11)



注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

3. 欧州及び豪州での試験成績（錠 2.5mg 承認時）

閉経後骨粗鬆症患者を対象として、リセドロン酸ナトリウムの椎体骨折発生頻度に対する有効性及び安全性を検討した。

対 象：閉経後骨粗鬆症 814 例

選択基準：閉経後 5 年以上、85 歳以下で投与前に 2 個以上の椎体（T₄～L₄）骨折を有する女性。
投与前に 2 個以上の椎体（T₄～L₄）骨折を有するもの。

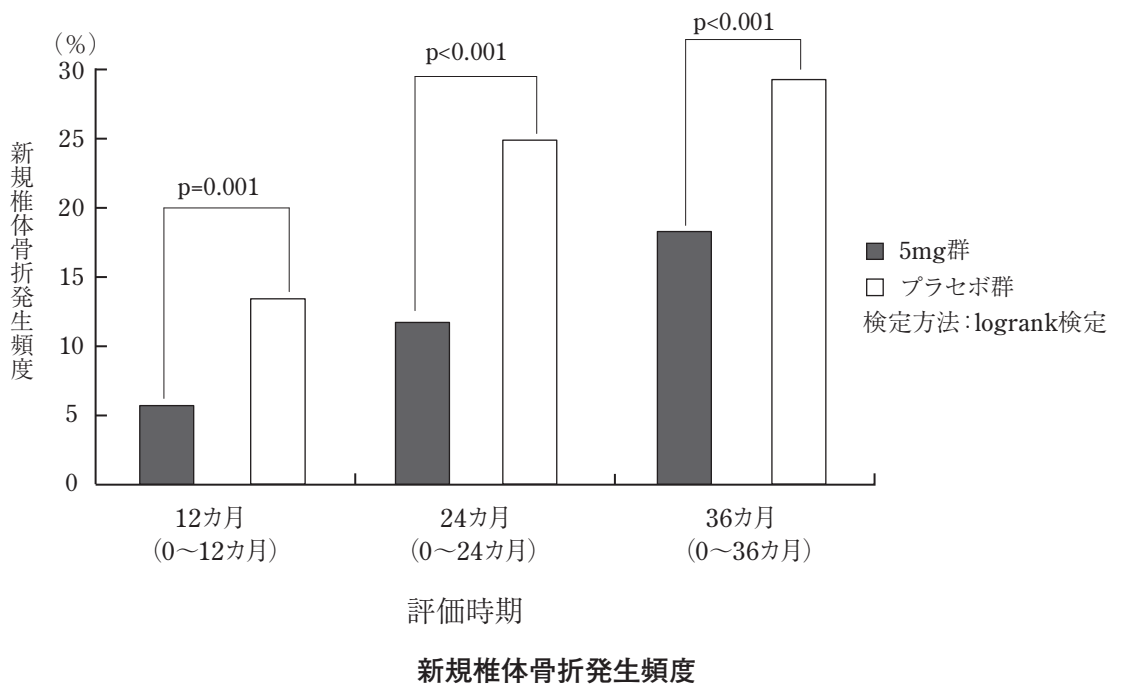
方 法：二重盲検法による群間比較

リセドロン酸ナトリウムとして 5mg^注あるいはプラセボ 1 日 1 回 1 錠を 3 年間投与した。

なお、いずれの症例も炭酸カルシウム（カルシウムとして 1g/日）を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：臨床検査値の異常を含む副作用は、プラセボ群 31.7%（129/407 例）、5mg 群 28.5%（116/407 例）に認められ、その主なものは嘔気、腹痛、便秘、消化不良等の消化器症状であった。

有 効 性：リセドロン酸ナトリウム 5mg あるいはプラセボ 1 日 1 回投与 1 年での新規椎体骨折発生頻度は 5mg 群で 5.6%、プラセボ群で 13.3%、投与 3 年でそれぞれ 18.1%、29.0%であった。また、Cox 回帰モデルにより算出した新規椎体骨折リスクはプラセボ群と比べ 1 年で 61%、2 年で 59%、3 年で 49%減少した。 (12)



注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

4. 大腿骨骨折発生頻度に及ぼす影響（錠 2.5mg 承認時）

北米、欧州、豪州において高齢女性を対象として、大腿骨骨折発生頻度に対するリセドロン酸ナトリウムの有効性及び安全性を評価する二重盲検比較試験を実施した。

対 象：70～79 歳の通院可能な女性 5,445 例

選択基準：大腿骨頸部骨密度(Tスコア) ≤ -4 または Tスコア ≤ -3 で大腿骨骨折に関する危険因子として少なくとも 1 項目を有する患者

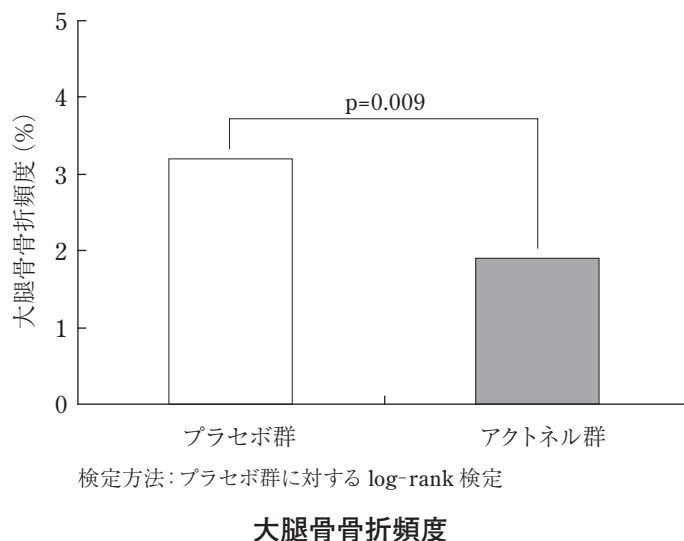
方 法：二重盲検法による群間比較試験

リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg、5mg^{注)}、あるいはプラセボ 1 日 1 回 1 錠を 3 年間投与した。

なお、いずれの症例も炭酸カルシウム(カルシウムとして 1g/日)を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：試験薬との関連性を否定できない有害事象発現率は、5mg 群で 29.7% (921/3,104 例)、2.5mg 群で 28.5% (880/3,093 例) であった。

有 効 性：リセドロン酸ナトリウム 2.5mg、5mg を 1 日 1 回 3 年間投与することによる大腿骨骨折頻度は 1.9% に対し、プラセボ群の 3.2% と比べ大腿骨骨折発生リスクを有意に減少した ($p=0.009$)。また、Cox 回帰モデルにより算出した大腿骨骨折の相対リスクはプラセボ群と比べて 40% 減少した。 (18)



注) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

5. 国内での試験成績（錠 75mg 承認時）

退行期骨粗鬆症患者を対象として、腰椎平均骨密度（ L_{2-4} BMD）を主要評価項目とし、リセドロン酸ナトリウム 75mg 月 1 回 12 カ月間投与の有効性（非劣性）及び安全性を検討する目的で、リセドロン酸ナトリウム 2.5mg 1 日 1 回投与を対照とした二重盲検比較試験を実施した。

対 象：50 歳以上の退行期骨粗鬆症患者 852 例

選択基準：同意取得時点の年齢が 50 歳以上の者、女性の場合は閉経後 2 年以上（最終月経から 2 年以上）の者、歩行可能である者等

方 法：二重盲検法による群間比較試験

錠 2.5mg 群は、リセドロン酸ナトリウムとして錠 2.5mg 1 日 1 回 1 錠+プラセボを毎月 1 回 1 錠を 12 カ月間投与、錠 75mg 群は、リセドロン酸ナトリウムとして錠 75mg を毎月 1 回 1 錠+プラセボを 1 日 1 回 1 錠を 12 カ月間投与した。

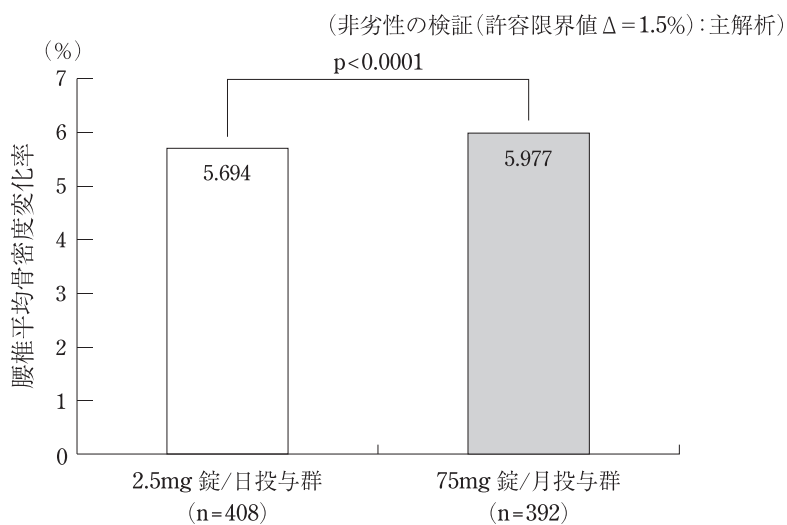
※基礎治療薬：乳酸カルシウムを 1 日 1 回夕食後に服薬する。

副 作 用：治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度及び件数は、2.5mg 錠／日投与群 12.9%（55/428 例）82 件、75mg 錠／月投与群 22.0%（93/422 例）194 件であった。両投与群ともに器官別大分類で発現頻度が最も高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は胃腸障害であった。

有 効 性：

①腰椎平均骨密度（ L_{2-4} BMD）

腰椎平均骨密度（ L_{2-4} BMD）変化率（平均値±SD）は、2.5mg 錠／日投与群 $5.694 \pm 3.9999\%$ 、75mg 錠／月投与群 $5.977 \pm 4.5400\%$ であり、75mg 錠／月投与群の 2.5mg 錠／日投与群に対する非劣性が示された（ $p < 0.0001$ ）。

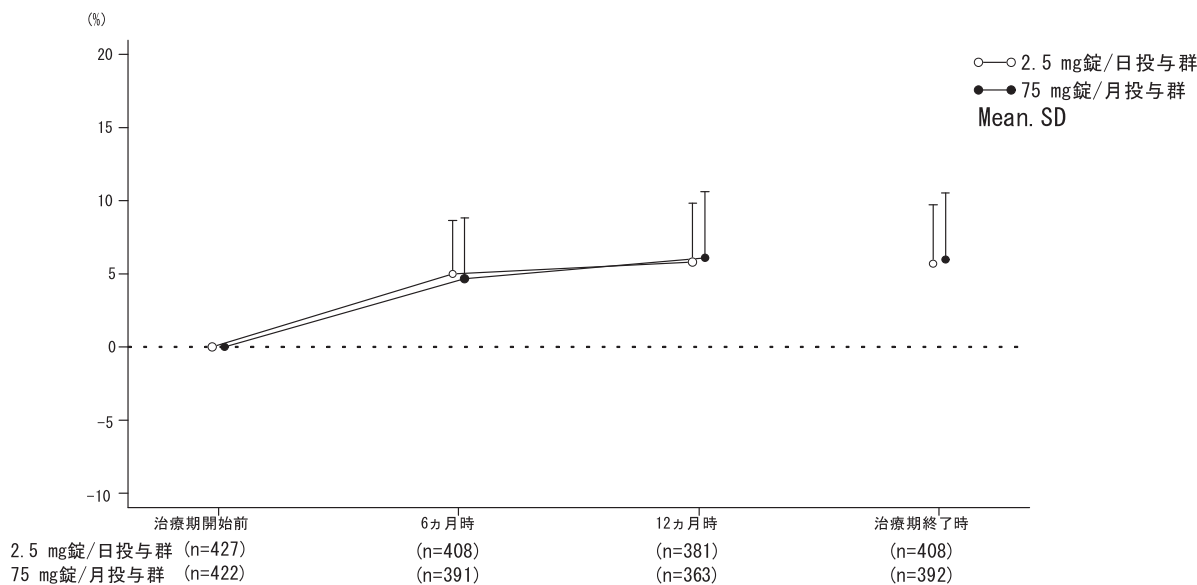


治療期終了時における治療期開始前からの DXA 法による
腰椎平均骨密度（ L_{2-4} BMD）変化率（FAS）

V. 治療に関する項目

②腰椎平均骨密度 (L₂₋₄BMD) の治療期開始前からの変化率

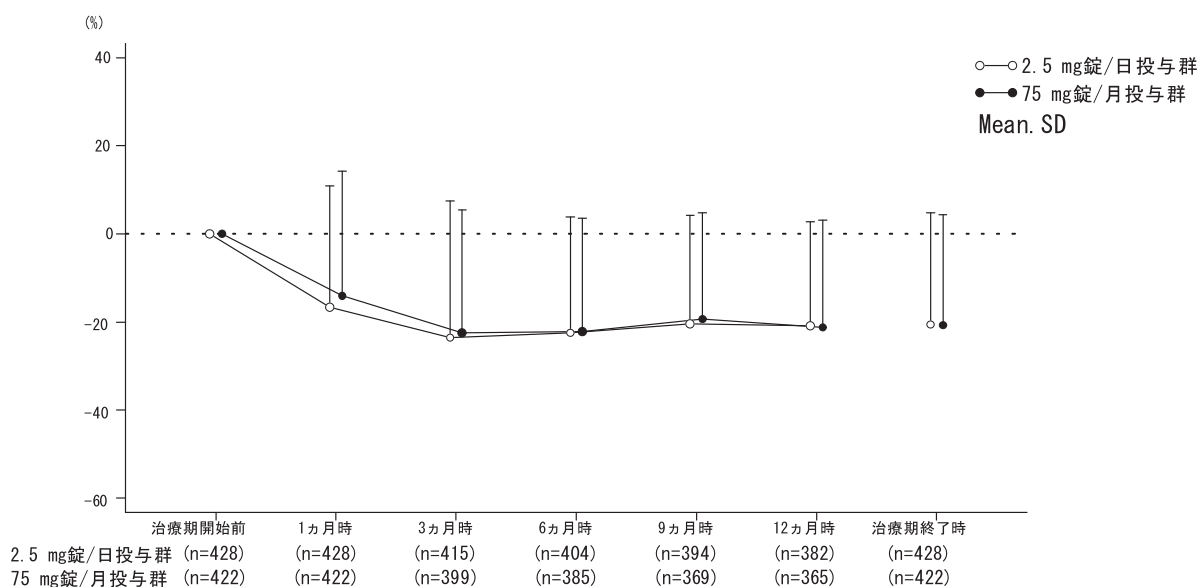
治療期開始前からのDXA法による腰椎平均骨密度 (L₂₋₄BMD) 変化率 (平均値±SD) はいずれの投与群でも経時的に増加が見られ、全投与期間を通じ両投与群で同程度であった。〔6カ月時、12カ月時の投与群間差 (75mg錠/月投与群 - 2.5mg錠/日投与群) の点推定値 (両側95%信頼区間) : -0.3417% (-0.8826~0.1993%)、0.3011% (-0.3127~0.9148%)〕。



治療期開始前からのDXA法による腰椎平均骨密度 (L₂₋₄BMD) 変化率の推移

③尿中デオキシピリジノリン (尿中DPD/CRN)

骨吸収マーカーである尿中DPD/CRNは、治療期開始前と比較して両投与群とも1カ月時から減少が見られ、12カ月時までその低値が維持された。また、12カ月時の治療期開始前からの変化率は、両投与群で同程度であった〔12カ月時の投与群間差 (75mg錠/月投与群 - 2.5mg錠/日投与群) の点推定値 (両側95%信頼区間) : -0.3207% (-3.7700~3.1287%)〕。

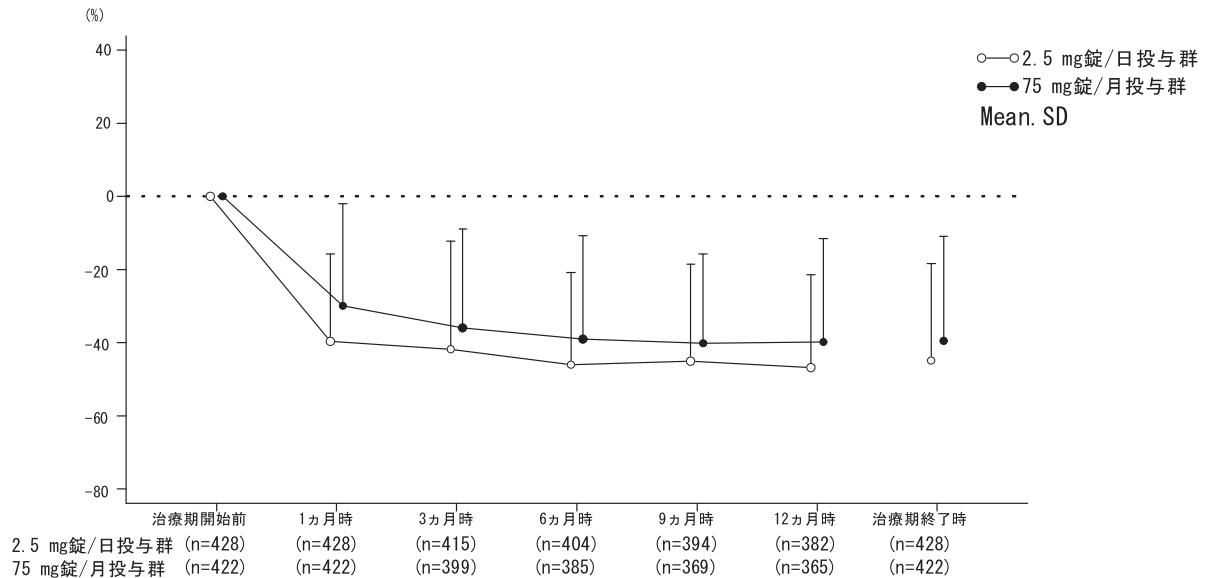


治療期開始前からの尿中デオキシピリジノリン (尿中DPD/CRN) 変化率の推移

V. 治療に関する項目

④尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (尿中 NTX/CRN)

骨吸収マーカーである尿中 NTX/CRN は、治療期開始前と比較して両投与群とも 1 カ月時から減少が見られ、12 カ月時までその低値が維持された。なお、12 カ月時の治療期開始前からの変化率の減少は、2.5mg 錠/日投与群で 75mg 錠/月投与群よりやや大きかった〔12 カ月時の投与群間差 (75mg 錠/月投与群 - 2.5mg 錠/日投与群) の点推定値 (両側 95% 信頼区間) : 7.0920% (3.2366~10.9474%)〕。



治療期開始前からの尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (尿中 NTX/CRN) 変化率の推移

⑤新規椎体骨折発生頻度

治療期終了時の新規椎体骨折 (既存骨折の増悪を含む) の発生頻度は、2.5mg 錠/日投与群 1.2% (5/410 例)、75mg 錠/月投与群 1.3% (5/393 例) であり、両投与群で同程度であった〔投与群間差 (75mg 錠/月投与群 - 2.5mg 錠/日投与群) の点推定値 (両側 95% 信頼区間) : 0.1% (-1.482~1.588%)〕。 (*①)

【骨ページェット病 (錠 17.5mg)】

1. 国内での試験成績 (単群による国内第Ⅲ相試験)

骨ページェット病患者を対象に、投与開始 24 週間までの Excess 血清 ALP 値^(注) の変化率を主要評価項目として、リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。

対 象：骨ページェット病 12 例 (骨ページェット病の診断は、日本骨粗鬆症学会が定めた診断手順に準じる。)

選択基準：同意取得時点の年齢が 20 歳以上 85 歳以下の者。性別不問、ただし女性は閉経後 2 年以上経過した者。血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍以上の者。過去にビスホスホネート系薬剤又はカルシトニン製剤による治療を受け、効果が不十分であった者、あるいは治療は受けていないが薬物治療を必要と判断される者。本試験への参加について同意能力を有する者。

方 法：単群による多施設共同非盲検試験

リセドロン酸ナトリウム錠 17.5mg を 1 日 1 回、1 回 1 錠 8 週間服薬した。8 週間の治療期終了後に 16 週間の観察期間を設けた。また、16 週間の観察期終了後にさらに 24 週間の追跡期間を設けた。

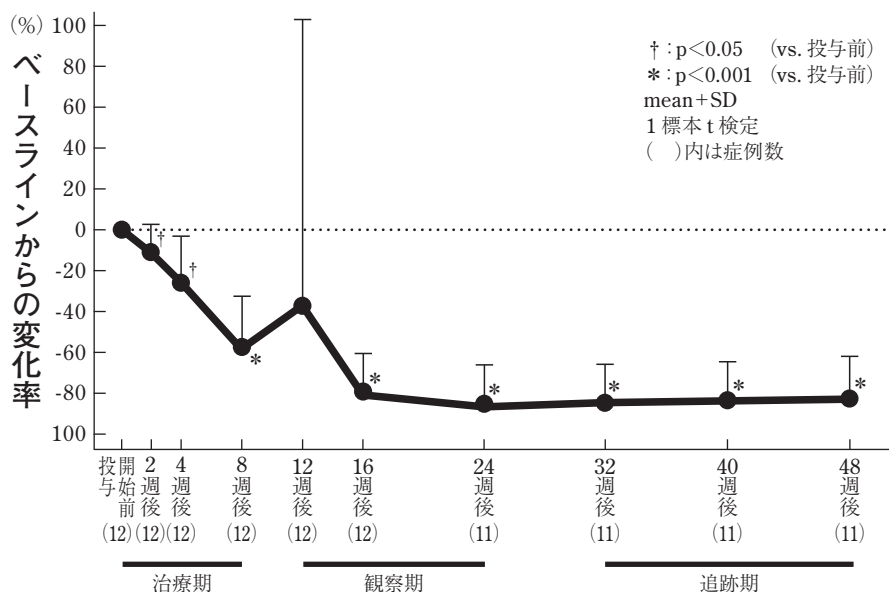
V. 治療に関する項目

副作用：因果関係が否定できない有害事象は25% (3/12例)に認められ、その内訳は、下痢、胃不快感、末梢性浮腫であった。重症度はすべて軽度であった。

有効性：Excess血清ALP値の投与開始前値からの平均変化率は、投与開始8週後、投与開始24週（最終投与16週）後でそれぞれ、-57.4% (p<0.001)、-85.3% (p<0.001)であり、投与開始24週後に最大低下を示した。投与開始48週（最終投与40週）後の低下率は-82.1%であり、最大低下時とほぼ同様のレベルを維持していた。なお、1例において、投与開始12週後（最終投与4週後）に、胆管癌再発による肝由来と考えられる血清ALP値の著しい上昇が認められた。

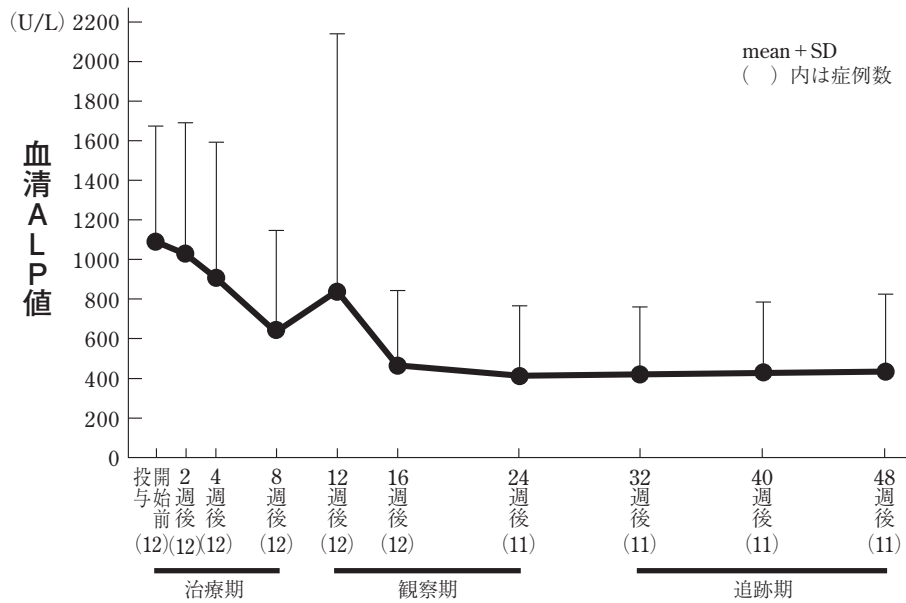
血清ALP値は、投与開始前の平均値1093.9U/Lに対し、投与開始8週後、24週後、48週後でそれぞれ639.1U/L、410.1U/L、433.5U/Lであり、本剤による抑制効果が投与開始48週後まで維持することが示された。血清BAP値の変化率は、投与開始8週後、24週後、48週後でそれぞれ-48.4%、-71.6%、-64.6%であり、投与開始4週後以降の全評価時点で投与開始前から有意な低下が見られた (p<0.05)。安静時の疼痛の程度を、「痛みのない状態」を0mm、「考えられる最も強い痛み（最大痛）」を100mmとしたビジュアルアナログスケール(VAS)を用いて評価したところ、12例中8例において、疼痛の改善傾向がみられ、投与開始24週後においては、投与開始前と比較して有意なVAS値の低下がみられた (p=0.035、1標本t検定)。 (*⑦)

注) Excess血清ALP値 = 血清ALPの実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) / 2

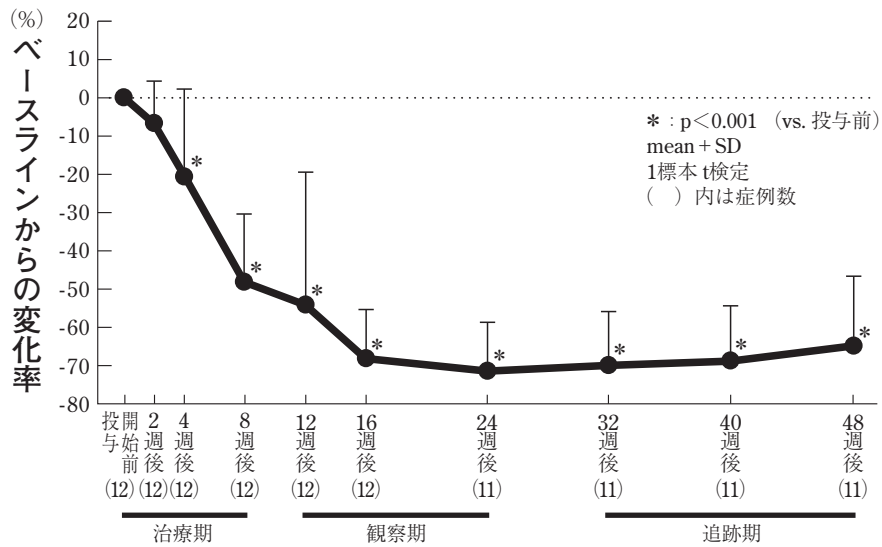


Excess血清ALP値の変化率の推移

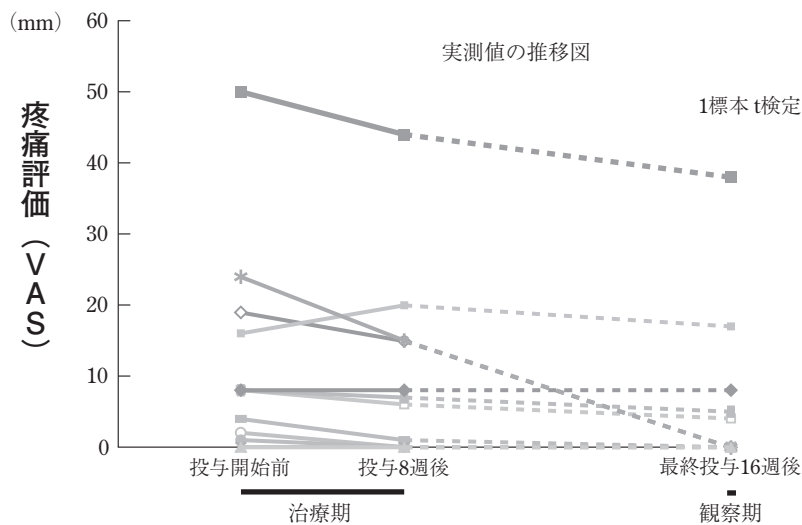
V. 治療に関する項目



血清ALP値の推移



血清BAP値の変化率の推移



各被験者のVASの経時的推移

V. 治療に関する項目

2. 外国での試験成績〈外国第Ⅲ相試験〉

骨ページェット病患者を対象に、リセドロン酸ナトリウムの有効性及び安全性について、エチドロン酸二ナトリウムを対象とした二重盲検比較試験が実施された。主要評価項目は、Excess 血清ALP値^{注1)}が75%以上の低下（最大応答）を示した被験者の割合とした。

対 象：骨ページェット病患者 122 例

選択基準：骨シンチグラフィー及び／又はX線で診断され、血清ALP高値（基準値上限の2倍以上）を示す骨ページェット病患者。18歳以上85歳以下で、性別不問とするが女性は閉経後1年以上経過した者。3カ月以内あるいは6カ月以内に1カ月以上のステロイド製剤、タンパク同化ホルモンの投与がない者。1カ月以内、あるいは6カ月以内に1カ月以上のカルシトニン製剤、ビタミンDサプリメント、活性型ビタミンD製剤の投与がない者。6カ月以内、あるいは1年以内に14日間以上のビスホスホネート製剤、フッ化物、プリカマイシン、ガリウム製剤、PTHの投与がない者。

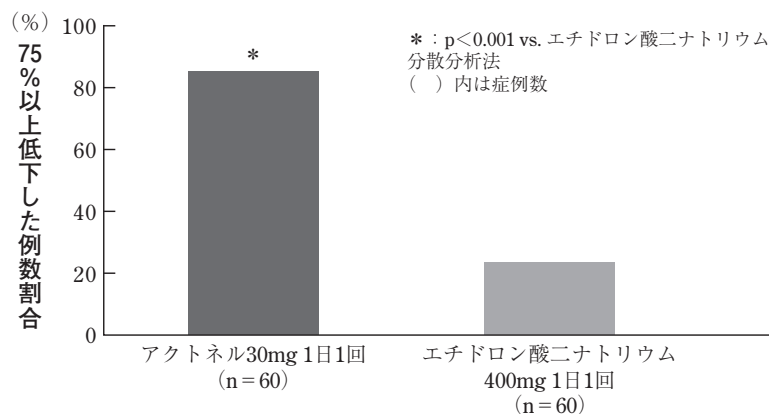
方 法：無作為化二重盲検群間比較試験

リセドロン酸ナトリウム1日1回朝食前30mg^{注2)}（60日間）、またはエチドロン酸二ナトリウム1日1回朝食前400mg（180日間）を投与し、投与開始540日後まで観察期間とした。

副 作 用：因果関係が否定できない有害事象は本剤群、エチドロン酸二ナトリウム群ともに、47.5%（29/61例）に認められたが、両群ともに重篤なものはなくいずれも中等度～軽度であった。

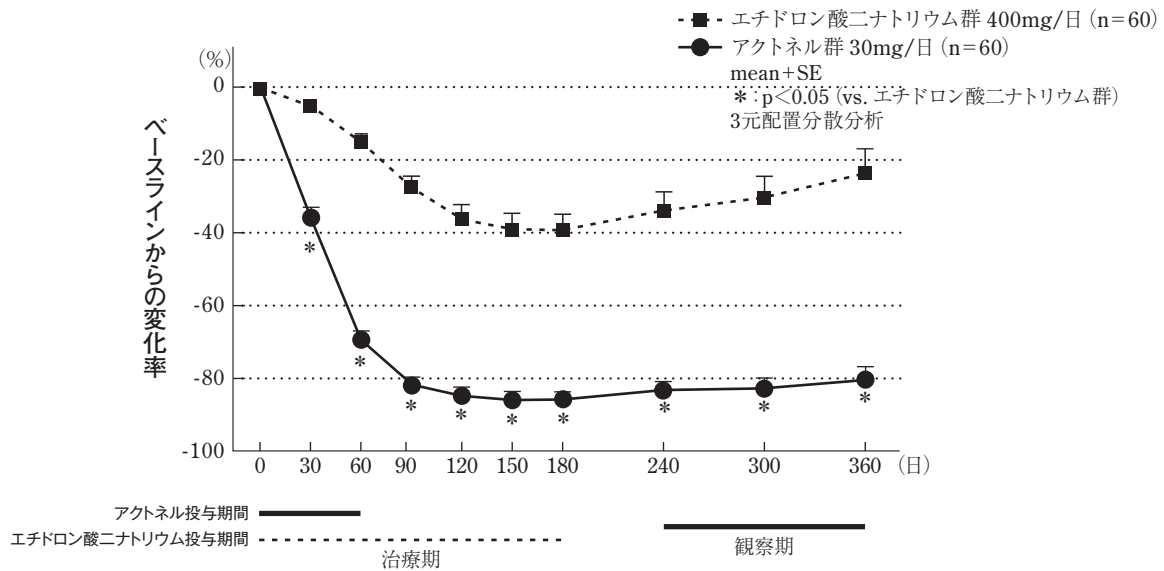
有 効 性：投与開始12カ月後までExcess 血清ALP値において75%以上の低下を示した被験者は、本剤群85.0%（51/60例）、エチドロン酸二ナトリウム群23.3%（4/60例）であった（ $p<0.001$ ）。本剤群の投与開始180日後および360日後のExcess 血清ALP値の平均変化率は、それぞれ-87.9%および-81.6%であった。投与開始18カ月後の時点で、血清ALP値が正常値内で維持されたのは、本剤群で53.1%（17/32例）であったのに対し、エチドロン酸二ナトリウム群で13.8%（4/29例）であった。血清BAP値の投与前値からの変化率は、本剤群は全評価時点において有意な低下が認められたが、エチドロン酸二ナトリウム群では投与開始60日後～240日後において有意な低下がみられた。その低下率は本剤群がエチドロン酸二ナトリウム群に比し全評価時点において有意に大きかった（ $p<0.001$ ）。

各時点での全身性の疼痛評価（QOL：SF-36）は、本剤群では投与前と比し全評価時点（投与開始60日、180日、360日後）で有意な改善（ $p<0.05$ ）を示したが、エチドロン酸二ナトリウム群では、最終評価時点（投与開始360日後）まで有意な改善は見られなかった。 (16)、*(8)

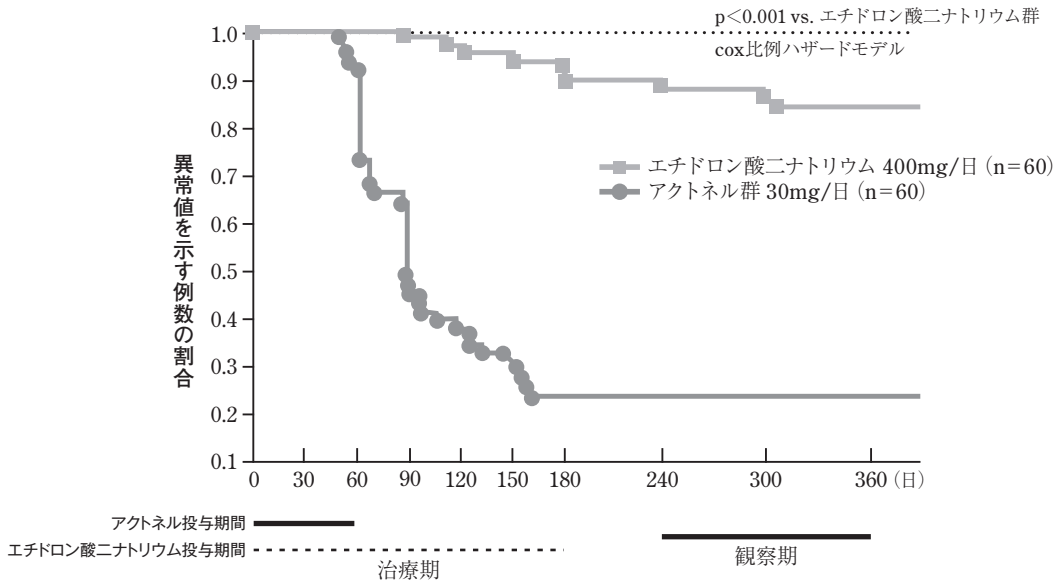


Excess 血清ALP値が75%以上低下（最大応答）した例数の割合

V. 治療に関する項目

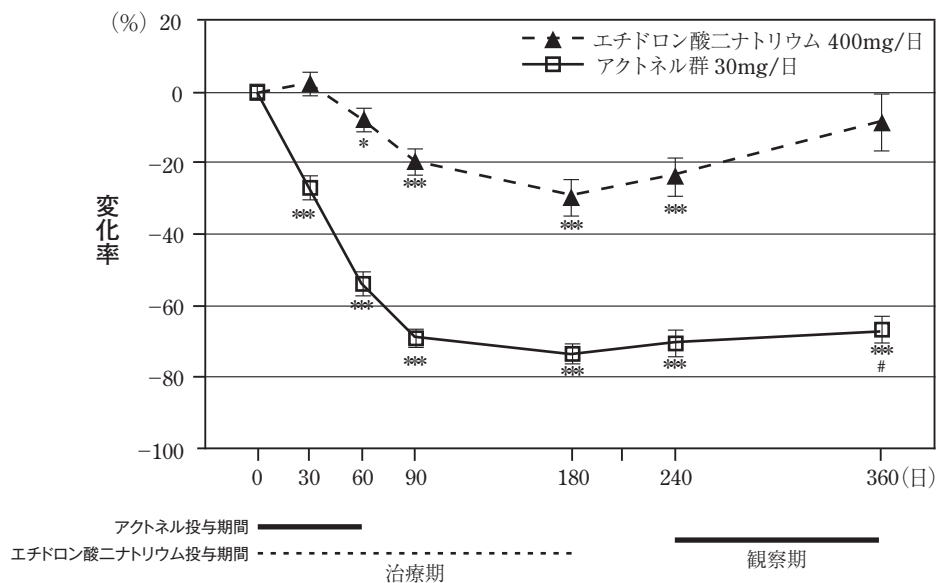


Excess 血清 ALP 値の変化率の推移

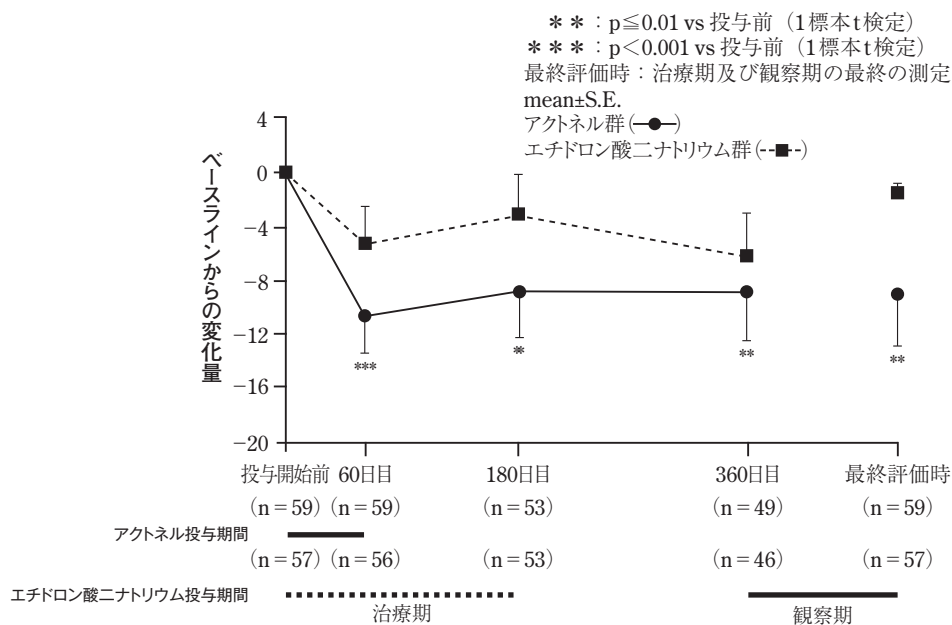


血清 ALP 値の正常化までの期間 (Kaplan-Meier 法)

V. 治療に関する項目



血清BAP値の変化率の推移



身体的疼痛の変化量

注1) Excess血清ALP値 = 血清ALPの実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) / 2

注2) 国内承認用法用量外

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

1. 長期投与試験（錠 2.5mg 承認時）

退行期骨粗鬆症及び閉経後骨量減少例を対象に、DXA法による腰椎平均骨密度変化率の経時的プロファイルを主要評価項目として、長期投与時の骨密度の経時的推移を中心とした、有効性、安全性を検討した。

対 象：退行期骨粗鬆症及び閉経後骨量減少例 64 例

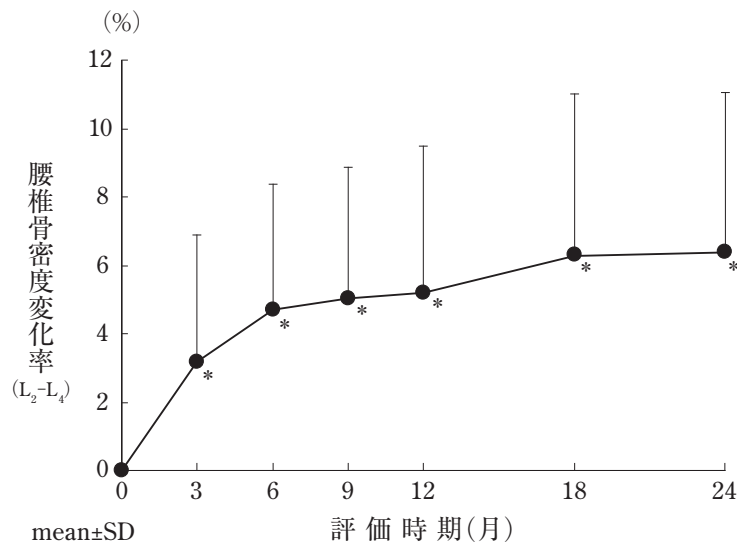
選択基準：原則として 40 歳以上、75 歳以下の原発性骨粗鬆症診断基準(1996 年改訂)を満たす退行期(閉経後・老人性)骨粗鬆症

方 法：リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg1 日 1 回 2 年間投与。

なお、いずれの症例も乳酸カルシウム(カルシウムとして 200mg/日)を基礎治療薬として投与した。

副 作 用：自他覚的副作用は、28.4% (19/67 例) に認められ、主な内容は上腹部痛等の消化管障害であった。また、その大部分は 1 年以内に発現しており、長期投与により新たに危惧すべき副作用は発現しなかった。臨床検査値の異常変動は 10.6% (12/66 例) に認められた。

有 効 性：リセドロン酸ナトリウム 2.5mg は、1 日 1 回投与 3 カ月後より 3.2% と有意な腰椎骨密度の増加がみられ、投与 1 年後で 5.2%、2 年後で 6.4% と有意に増加した。 (⑦)



* : $p \leq 0.0001$ (投与前からの変化率に対して1標本t検定)

腰椎平均骨密度の推移

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

1. アクトネル錠 2.5mg 特定使用成績調査（特別な背景を有する患者等に対する調査）

アクトネル錠 2.5mg の製造販売承認後に、特定使用成績調査（特別な背景を有する患者等に対する調査）を実施した。

男性患者の副作用発現率は 10.4%（58/556 例）で、女性患者の副作用発現率 13.0%（422/3,251 例）と比較したところ、有意差は認められず、男性患者に特有な副作用も見られなかった。

有効性については、男性患者、女性患者ともに投与前と比較し、12 カ月後の骨密度（ L_{2-4} BMD 平均値）が有意に増加し、6 カ月後骨代謝マーカー（尿中 NTX）が有意に減少した。

以上より、男性患者においても女性患者と同様、安全性および有効性が確認された。 (19)

2. アクトネル錠 17.5mg（骨粗鬆症）特定使用成績調査（48 週間投与による調査）

アクトネル錠 17.5mg の製造販売承認後に、特定使用成績調査（48 週間投与による調査）を実施した。

男性患者の副作用発現率は 2.2%（5/227 例）で、女性患者の副作用発現率 7.4%（239/3,225 例）に比べて低く、問題となる副作用の発現は認められなかった。

有効性については、男性患者における骨密度（ L_{2-4} BMD 平均値）が 24 週、48 週時点で投与開始前と比較し、増加傾向にあったが有意ではなかった。一方男女間で比較したところその変化率に有意差は認められなかった。また、骨代謝マーカー（尿中 NTX）は男性患者、女性患者ともに有意に減少し、その変化率に男女間での有意差は認められなかった。

以上より、男性患者においても女性患者と同様に安全性・有効性が確認された。 (20)

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

【骨ペーজেット病（錠 17.5mg）】

骨ペーজেット病患者を対象に、1 日 1 回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 8 週間連日経口投与し、投与開始から 48 週間まで観察する特定使用成績調査（全例調査）を実施した。その結果、307 例中 46 例（15.0%）に副作用が認められたが、承認時までの国内第Ⅲ相試験における副作用発現割合と比較して高くなる傾向は認められず、副作用の種類及び発現傾向にも著しい違いはなく、問題となる副作用の発現は認められなかった。

有効性については、Excess 血清アルカリフォスファターゼ（以下、ALP）値*の変化率は承認時の国内第Ⅲ相試験と類似した結果が得られ、疼痛スコアも低下し、骨代謝マーカー（尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、尿中デオキシピリジノリン及び血清中骨型アルカリフォスファターゼ）も全ての指標が投与開始時に比べ低下した。

以上、本剤の骨ペーজেット病患者に対する安全性、有効性が確認された。

* Excess 血清 ALP 値 = 血清 ALP 値の実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) / 2

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビスホスホネート系化合物（エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物、イバンドロン酸ナトリウム水和物、ゾレドロン酸水和物等）

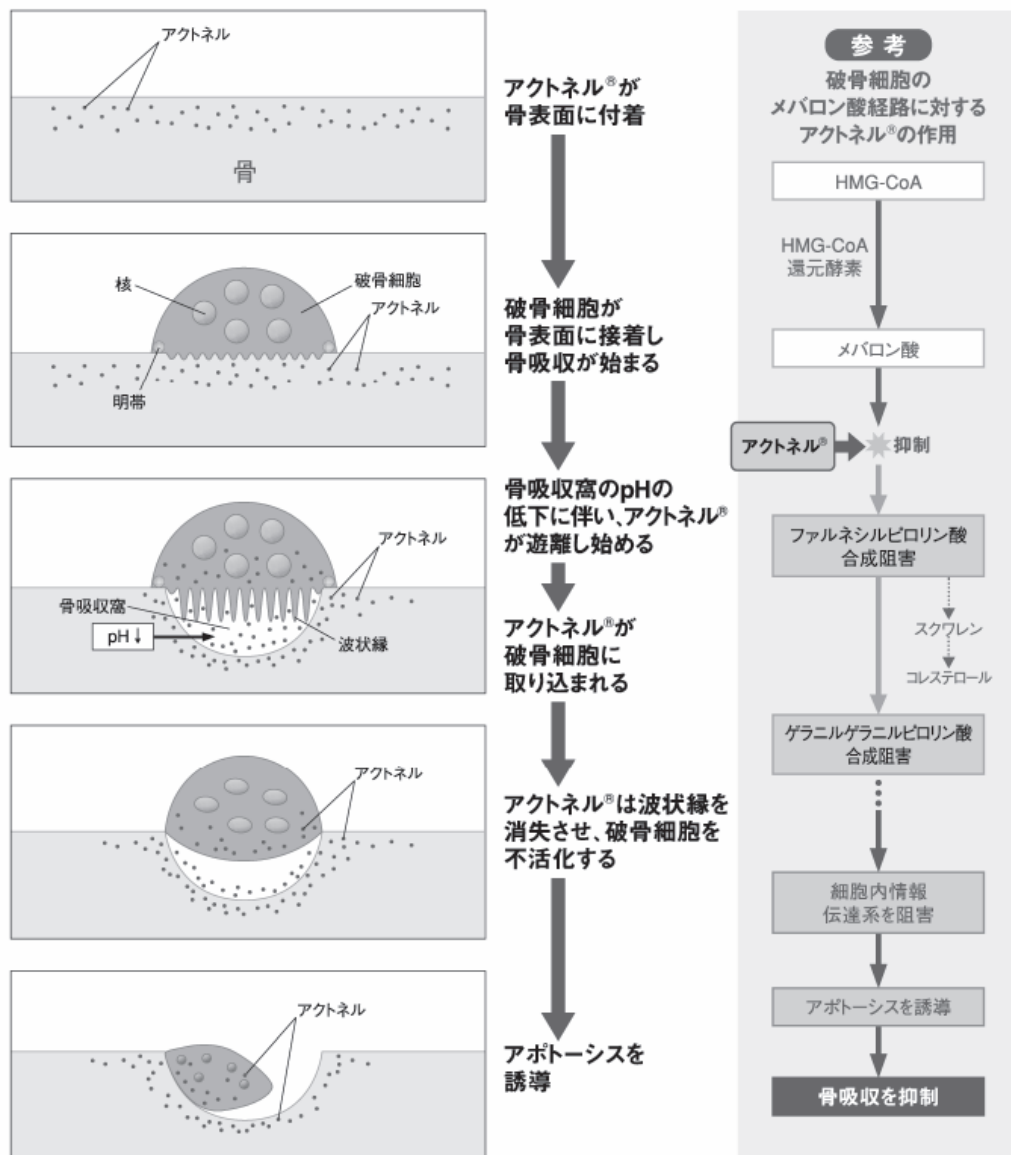
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

以下の種々の検討から、リセドロン酸ナトリウムは破骨細胞の機能阻害作用を示し、骨吸収を抑制して骨代謝回転を抑制すると考えられる。

1. マウス頭頂骨器官培養系において、骨吸収抑制作用が認められている。
2. ニワトリの単離破骨細胞を用いた骨吸収評価系においても抑制作用が認められている。
3. 破骨細胞類縁のマクロファージ系細胞を用いた検討において、アポトーシスの誘導、蛋白のプレニル化阻害が認められている。



監修:松本歯科大学 総合歯科医学研究所 教授 高橋直之

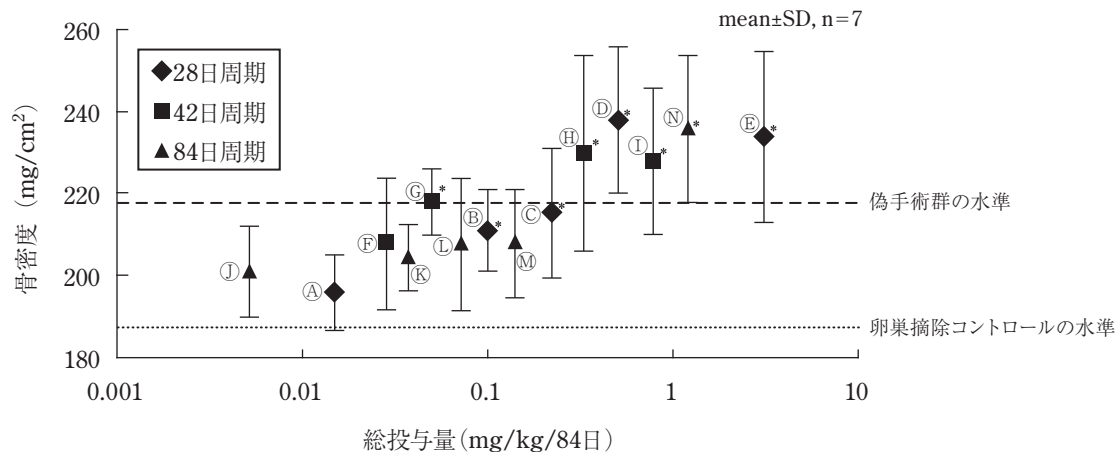
破骨細胞に対するアクトネル®（リセドロン酸ナトリウム）の作用機序

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 骨代謝に対する間歇投与の効果

卵巣摘除ラットに、リセドロン酸ナトリウムの総投与量を考慮した種々の間歇投与を84日間の期間内で行い、骨密度の低下に対する抑制効果を検討した。その結果、リセドロン酸ナトリウムの間歇投与は、投与期間中の総投与量を反映して、卵巣摘除による骨密度の低下を抑制した。(*⑨)



* 卵巣摘除コントロール群に対して * : p < 0.05 (Dunnett検定)

卵巣摘除ラットにおけるリセドロン酸ナトリウム間歇投与の 総投与量と脛骨骨密度の関係

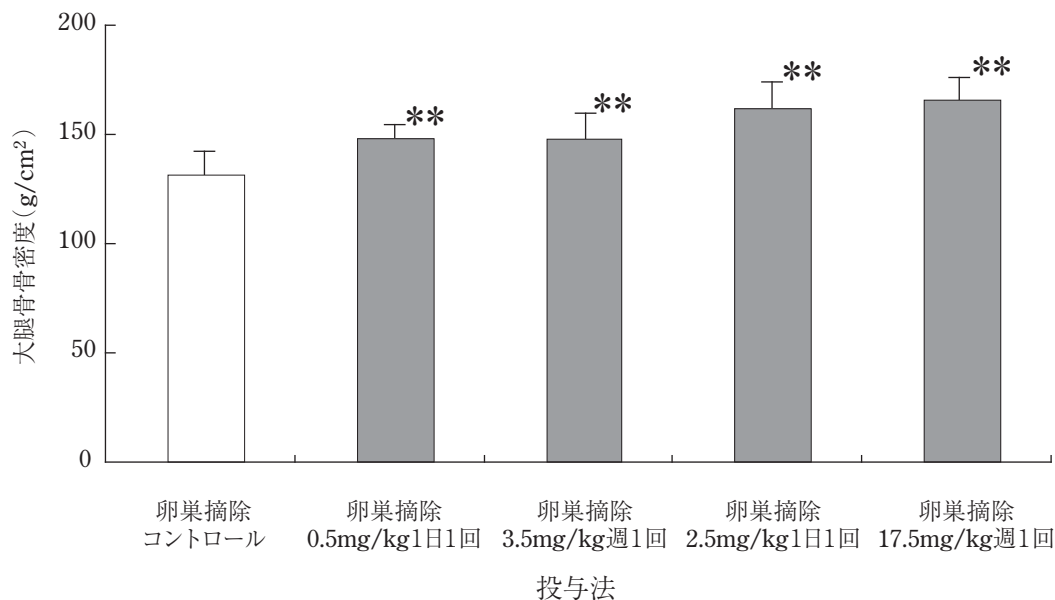
周期 (日)	投与スケジュール	投与量 (mg/kg/日)	総投与量 (mg/kg/84日)	グラフ中 記号
28	1日投与 27日間休薬を3周期	0.005	0.015	Ⓐ
	7日間連続投与 21日間休薬を3周期	0.005	0.105	Ⓑ
	3日間連続投与 25日間休薬を3周期	0.0275	0.248	Ⓒ
	1日投与 27日間休薬を3周期	0.15	0.45	Ⓓ
	7日間連続投与 21日間休薬を3周期	0.15	3.15	Ⓔ
42	3日間投与 39日間休薬を2周期	0.005	0.03	Ⓕ
	1日投与 41日間休薬を2周期	0.0275	0.055	Ⓖ
	7日間連続投与 35日間休薬を2周期	0.0275	0.385	Ⓗ
	3日間連続投与 39日間休薬を2周期	0.15	0.9	Ⓘ
84	1日投与 83日間休薬	0.005	0.005	Ⓙ
	7日間連続投与 77日間休薬	0.005	0.035	Ⓚ
	3日間連続投与 81日間休薬	0.0275	0.083	Ⓛ
	1日投与 83日間休薬	0.15	0.15	Ⓜ
	7日間連続投与 77日間休薬	0.15	1.05	Ⓝ

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 骨量及び骨強度に対する影響

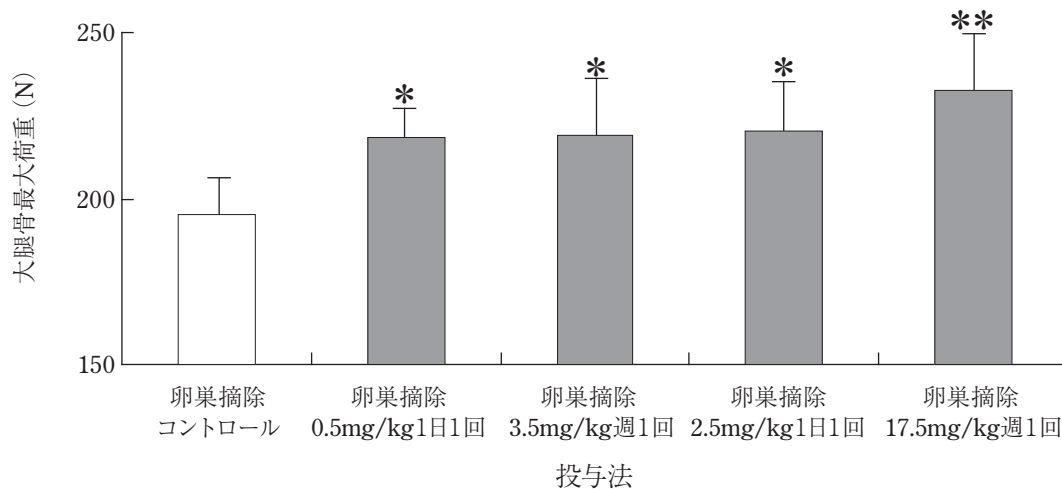
(1) 骨量減少抑制作用及び骨強度に対する作用（卵巣摘除ラット）

リセドロン酸ナトリウムの週1回間歇投与及び連続投与は卵巣摘除ラットへの予防的な投与で、卵巣摘除コントロール群に対して、総投与量が等しい場合、骨密度の低下を同程度に抑制した。また骨強度も卵巣摘除コントロール群に対して、同程度の高値を示した。 (*⑩)



Mean±SD, n=7~10 * : p<0.05, ** : p<0.01 (卵巣摘除コントロール群に対するDunnett検定)

大腿骨骨密度に対する影響



Mean±SD, n=8~10 * : p<0.05, ** : p<0.01 (卵巣摘除コントロール群に対するDunnett検定)

大腿骨骨強度に対する影響

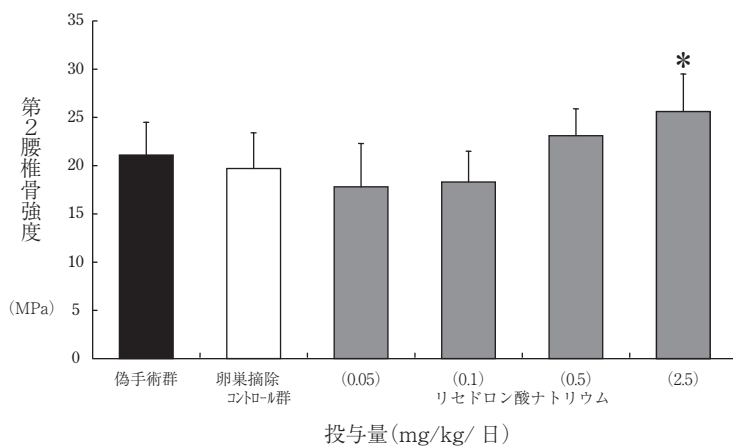
実験方法：雌性SDラット（18~19週齢）の両側卵巣を摘除し、翌日から0.5（1日1回）、3.5（週1回）、2.5（1日1回）あるいは17.5（週1回）mg/kgのリセドロン酸ナトリウムを24週間経口投与。

測定方法：大腿骨骨密度はDXA法により測定。また、骨強度は大腿骨を三点曲げ法で測定。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 卵巣摘除ミニブタにおける検討

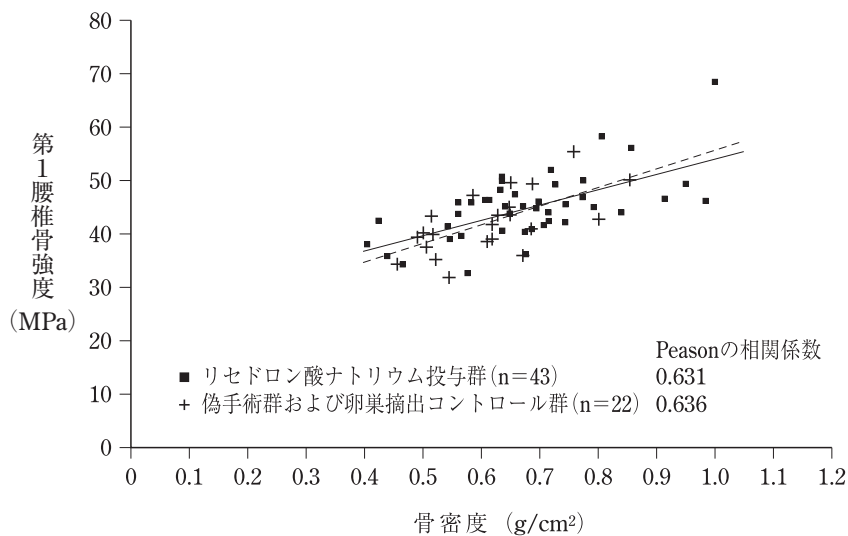
リセドロン酸ナトリウムは卵巣摘除ミニブタの骨強度を 2.5mg/kg/日 の用量で有意に高めた。この骨強度と骨密度は有意な正の相関を認めた。 (*①)



mean±SD, n = 10~11

* : $p < 0.05$ (卵巣摘除コントロール群に対するt検定)

第2腰椎骨強度に対する作用



第1腰椎における骨密度と骨強度の相関性

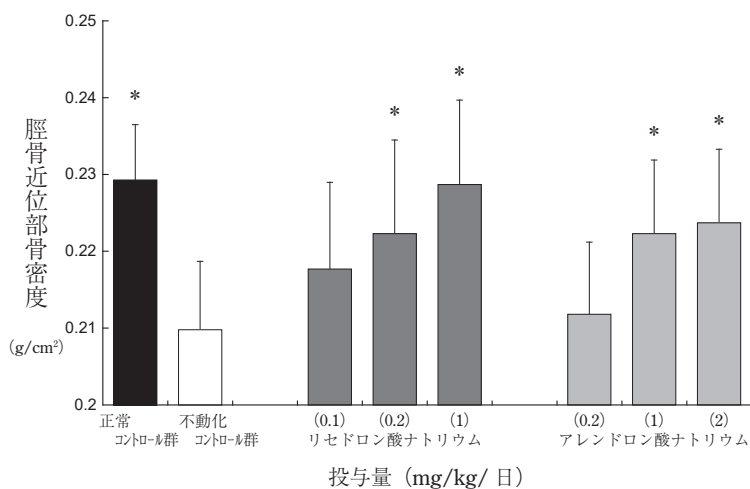
実験方法：低カルシウム食(Ca 0.75%)で飼育した雌性ミニブタ(18カ月齢)の両側卵巣摘除し、2週間後からリセドロン酸ナトリウム 0.05、0.1、0.5あるいは 2.5mg/kg/日 を18カ月連続経口投与。

測定方法：投与終了後、第1腰椎の骨密度をDXA法により測定するとともに、摘出した第1、第2腰椎の骨強度を圧縮試験法で測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 不動化ラットにおける検討

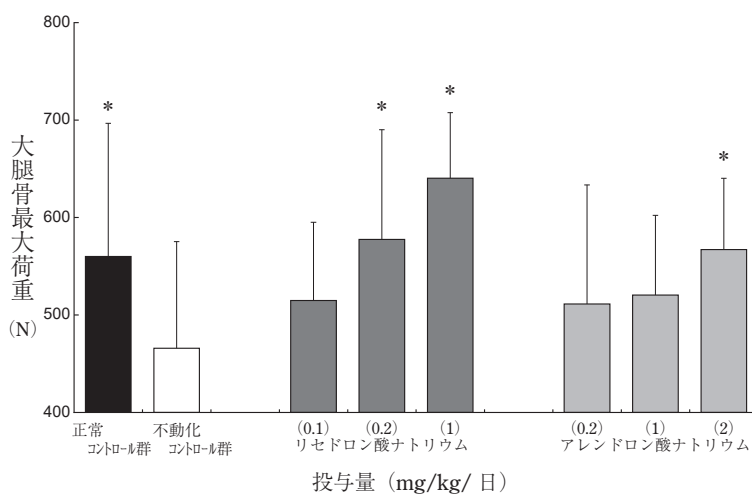
リセドロン酸ナトリウムは不動化ラットの骨密度及び骨強度の低下を $0.2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ より抑制した。また、アレンドロン酸ナトリウムは $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ より骨密度の低下を、 $2.0\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で骨強度低下を抑制した。 (21)



mean±SD, n=9~12

* : p<0.05 (不動化コントロール群に対するDunnett検定)

脛骨近位部骨密度に対する作用



mean±SD, n=9~12

* : p<0.05 (不動化コントロール群に対するDunn検定)

大腿骨遠位骨幹端部の骨強度に対する作用

実験方法：雌性SDラット(4カ月齢)の右側後肢をバンテージ法により不動化し、不動化直後からリセドロン酸ナトリウム 0.1 、 0.2 あるいは $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 又はアレンドロン酸ナトリウム 0.2 、 1 あるいは $2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を28日間連続経口投与。投与終了後、摘出した右側脛骨近位部の骨密度をDXA法により測定した。右側大腿骨部の遠位骨幹端部の骨強度は圧縮試験法により測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

3. 骨の質に対する影響

(1) 類骨幅へ及ぼす影響(卵巣摘除ラット、卵巣摘除ミニブタ及び不動化ラット)

リセドロン酸ナトリウムは、いずれの病態モデルにおいても類骨幅の増大は認められず、骨の石灰化への影響はないと考えられた。

1) 卵巣摘除ラットにおいて、骨石灰化速度の低下及び類骨成熟時間の延長が認められたが、類骨幅の増大は認められなかった。 (*^⑫)

第四腰椎骨組織形態計測パラメータに及ぼす影響(卵巣摘除ラット)

処置群 (mg/kg/日)	類骨幅 (μm)	骨石灰化速度 ($\mu\text{m}/\text{日}$)	類骨成熟時間 (日)
偽手術群	3.83 \pm 0.34	1.03 \pm 0.08	3.76 \pm 0.59
卵巣摘除コントロール群	3.93 \pm 0.15	1.08 \pm 0.11	3.67 \pm 0.41
リセドロン酸ナトリウム (0.05)	4.02 \pm 0.42	0.95 \pm 0.12 *	4.27 \pm 0.55
リセドロン酸ナトリウム (0.1)	3.89 \pm 0.37	0.89 \pm 0.12 *	4.47 \pm 0.76 *
リセドロン酸ナトリウム (0.5)	3.62 \pm 0.26	0.70 \pm 0.11 *	5.28 \pm 0.86 *

mean \pm SD (n = 8~10)

卵巣摘除コントロール群に対して * : p < 0.05 (Dunnett検定)

2) 卵巣摘除ミニブタにおいて、類骨幅、骨石灰化速度、類骨成熟時間に影響は認められなかった。 (*^⑪)

第3腰椎骨組織形態計測パラメータに及ぼす影響(卵巣摘除ミニブタ)

処置群 (mg/kg/日)	類骨幅 (μm)	骨石灰化速度 ($\mu\text{m}/\text{日}$)	類骨成熟時間 (日)
偽手術群	6.27 \pm 1.11	1.30 \pm 0.12	4.81 \pm 0.67
卵巣摘除コントロール群	5.89 \pm 0.78	1.30 \pm 0.19	4.57 \pm 0.66
リセドロン酸ナトリウム (0.1)	6.79 \pm 1.32	1.36 \pm 0.09	5.00 \pm 0.90
リセドロン酸ナトリウム (0.5)	5.71 \pm 0.84	1.18 \pm 0.09	4.85 \pm 0.72
リセドロン酸ナトリウム (2.5)	5.64 \pm 1.09	1.26 \pm 0.18	4.59 \pm 1.21

mean \pm SD (n = 10~11)

卵巣摘除コントロール群に対して * : p < 0.05 (Dunnett検定又はDunn検定)

3) 不動化ラットにおいて、骨石灰化速度の低下及び類骨成熟時間の延長が認められたが、類骨幅の増大は認められなかった。 (*^⑬)

脛骨骨組織計測パラメータに及ぼす影響(不動化ラット)

処置群 (mg/kg/日)	類骨幅 (μm)	骨石灰化速度 ($\mu\text{m}/\text{日}$)	類骨成熟時間 (日)
正常コントロール群	3.31 \pm 0.19	1.25 \pm 0.16 *	2.69 \pm 0.36 *
不動化コントロール群	3.15 \pm 0.28	1.02 \pm 0.13	3.14 \pm 0.51
リセドロン酸ナトリウム (0.1)	3.18 \pm 0.33	0.82 \pm 0.12 *	3.97 \pm 0.66
リセドロン酸ナトリウム (0.2)	3.38 \pm 0.13	0.74 \pm 0.12 *	4.68 \pm 0.85 *
リセドロン酸ナトリウム (1)	3.20 \pm 0.24	0.66 \pm 0.11 *	5.09 \pm 0.65 *
アレンドロン酸ナトリウム (0.2)	3.25 \pm 0.33	0.96 \pm 0.16	3.48 \pm 0.68
アレンドロン酸ナトリウム (1)	3.32 \pm 0.39	0.82 \pm 0.08 *	4.09 \pm 0.62 *
アレンドロン酸ナトリウム (2)	3.30 \pm 0.46	0.72 \pm 0.13 *	4.79 \pm 1.50 *

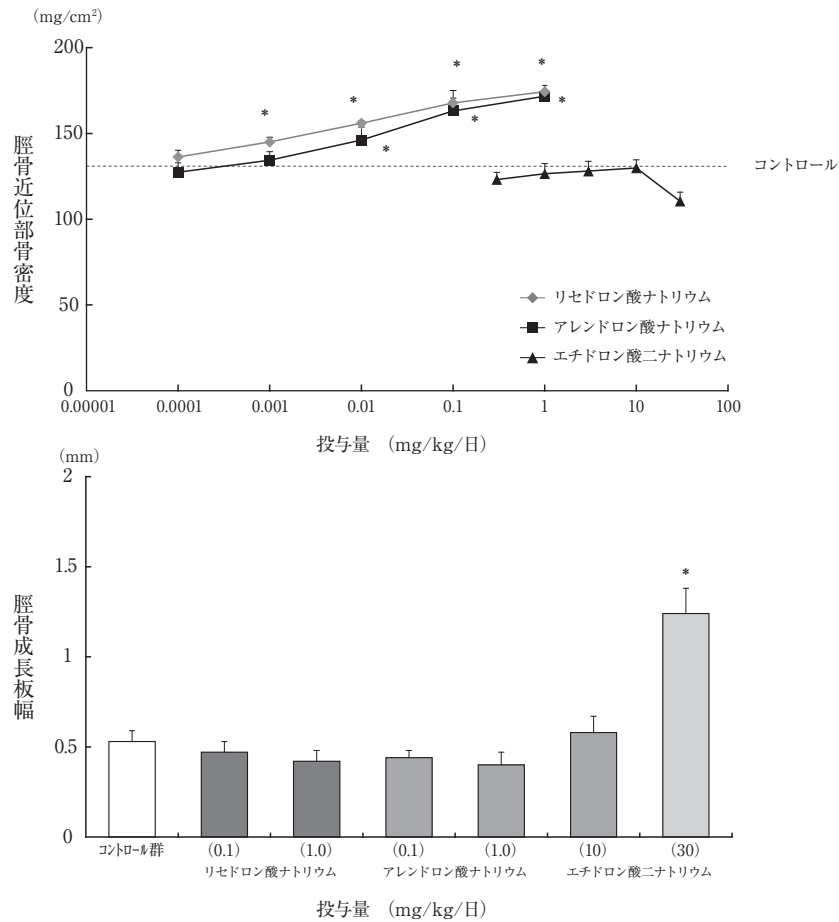
mean \pm SD (n = 12)

不動化コントロール群に対して * : p < 0.05 (t検定及びDunnett検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 脛骨成長板幅に及ぼす影響（成長期ラット）

リセドロン酸ナトリウムは成長期ラットの骨密度を $0.001\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量から上昇させ、 $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量においても成長板幅を肥厚させなかった。アレンドロン酸ナトリウムは $0.01\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量から骨密度を上昇させ、 $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量においても成長板幅を肥厚させなかった。エチドロン酸二ナトリウムは骨密度を上昇させず、 $30\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で成長板肥厚作用を示した。 (*^⑭)



mean±SD, n=5

*: p<0.05 (コントロール群に対するDunnett検定)

脛骨近位部骨密度と脛骨成長板幅に対する作用

実験方法：雄性成長期ラットにリセドロン酸ナトリウム及びアレンドロン酸ナトリウムを $0.0001\sim 1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、エチドロン酸二ナトリウムを $0.3\sim 30\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 週間皮下投与し、最終投与翌日に脛骨を摘出し、骨吸収の指標として脛骨近位部の骨密度を DXA 法で、骨石灰化の指標としては成長板幅を組織学的観察により測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 骨組織学的形態計測における検討

閉経後骨粗鬆症患者にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)} を3年間投与し、その前後に腸骨骨生検を実施したところ、骨形成及び皮質骨に悪影響を及ぼすことなく、骨代謝回転を抑制し、骨吸収と骨形成のバランスを改善することが示唆された。(22)

骨生検組織の骨形態学的計測

項 目	リセドロン酸ナトリウム 5mg 群 (n = 28)			プラセボ群 (n = 27)		
	症例数	ベース ライン	ベースライン からの変化値	症例数	ベース ライン	ベースライン からの変化値
骨吸収窩の深さ (μm)	21	45.6	-1.6 ^a	21	44.9	5.4 ^b
骨石灰化面 (%)	23	6.7	-4.66 ^{a,b}	21	8.1	-2.1
類骨面 (%)	23	9.1	-4.5 ^b	21	11.7	-2.7
類骨幅 (μm)	20	9.9	-0.77 ^a	20	9.6	0.82
骨単位壁幅 (μm)	24	41.8	-0.05 ^a	21	39	2.63 ^b
骨石灰化速度 (μm/日)	12	0.56	0.038	19	0.53	0.042
骨梁単位活性化率 (/年)	12	0.39	-0.22 ^b	19	0.43	-0.11
BMU-バランス (μm) (骨単位壁幅-骨吸収窩の深さ)	21	-4.15	1.56	21	-5.95	-2.75
海綿骨の骨量 (%)	21	20.9	-2	20	19.9	-0.65
皮質幅 (μm)	26	1057	57	22	1181	-188

a : p ≤ 0.05 (プラセボとの比較)

b : p ≤ 0.05 (ベースラインとの比較)

対 象：閉経後骨粗鬆症患者 55 例

投与方法：リセドロン酸ナトリウム 5mg およびプラセボを 1日 1回 1錠服用。

なお、いずれの症例も炭酸カルシウム(カルシウムとして 1g/日)を基礎治療薬として投与した。

期 間：36 カ月

注) 国内承認用法用量外

VI. 薬効薬理に関する項目

4. 骨折治癒に対する影響（ビーグル犬骨折モデル）

ビーグル犬骨折モデルにおいて、リセドロン酸ナトリウムの $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与では、仮骨の吸収と層板骨への置換が遅延すると考えられ、骨折治癒を遅延させるが、 $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ^{注)} 投与では骨折治癒を遅延させなかった。 (*15)

注) $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ：体表面積換算で国内臨床用量 2.5mg に相当する。

骨折治癒に及ぼす影響

群	骨折治癒の程度（グレード分布）				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
1	0	0	0	3	3
2	0	0	4	2	0
3	0	0	0	3	3
4	0	0	0	4	2
5	1	0	6	0	0

(各群で雄及び雌から任意に3頭ずつ選んだ各グレードに属する犬の頭数、5群は雌4頭)

グレード分類（骨折治癒過程の定性的評価）

グレード1：不完全な軟骨性癒合、軟骨板での線維性組織の保持

グレード2：完全な軟骨性癒合、硝子質のしっかりした軟骨板

グレード3：わずかな軟骨を含む仮骨による、骨性癒合

グレード4：仮骨は含むが軟骨は含まない、完全な骨性癒合

グレード5：仮骨を全く含まない、完全な骨性癒合

試験方法：ビーグル犬雄、雌各群6頭ずつの右後肢を麻酔下で外科的に骨折させ、その後固定した。

リセドロン酸ナトリウムは骨折術実施の2カ月前から開始し、骨折術後4カ月まで下記の5群に分けて、経口投与した。投与終了後、仮骨形成等の治癒程度をX線及び組織学的に検討した。

術前2カ月		術後4カ月
1群：プラセボ投与	-----	→ プラセボ投与
2群：プラセボ投与	-----	→ リセドロン酸ナトリウム $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与
3群：リセドロン酸ナトリウム $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与	-----	→ プラセボ投与
4群：リセドロン酸ナトリウム $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与	-----	→ リセドロン酸ナトリウム $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与
5群：リセドロン酸ナトリウム $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与	-----	→ リセドロン酸ナトリウム $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 投与

(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

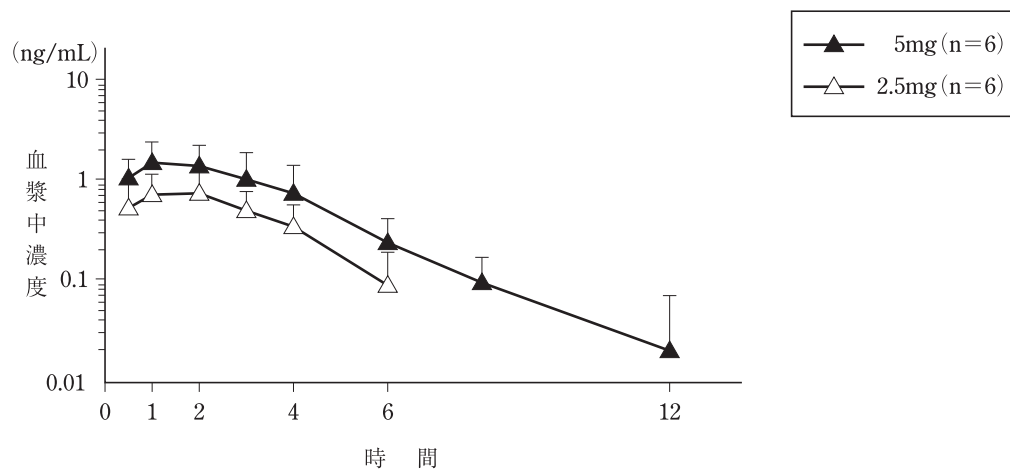
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 単回投与時の血中濃度

①健康成人男子における検討〈錠 2.5mg、国内試験成績〉

リセドロン酸ナトリウム 2.5mg、5mg^{注)} を絶食下单回経口投与したとき、血中濃度は投与後 1.42～1.67 時間後にピークに達した。 (15)

注) 国内承認用法用量外



リセドロン酸ナトリウム 2.5mg 錠単回投与時の血漿中濃度の推移

リセドロン酸ナトリウム 2.5mg 錠単回投与時の薬物動態学的パラメータ

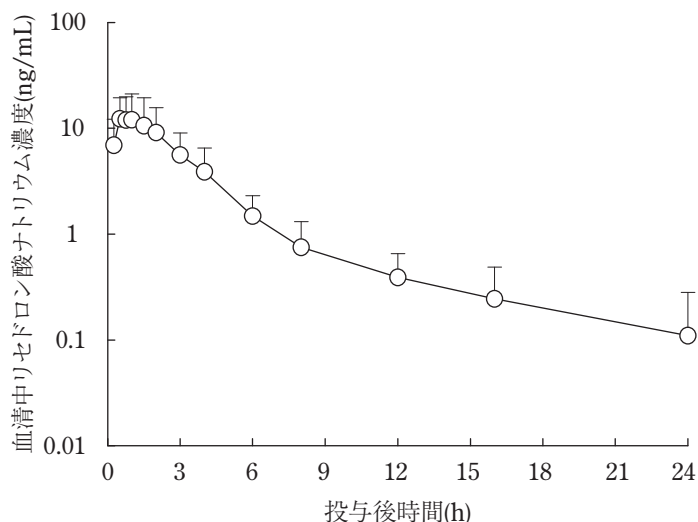
投与量 (mg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5	1.67 ± 0.82	0.96 ± 0.46	2.90 ± 1.54	1.52 ± 0.32
5	1.42 ± 0.92	2.05 ± 0.83	6.49 ± 3.43	1.61 ± 0.31

mean ± SD, n = 6

②健康閉経後女性における検討〈錠 17.5mg、国内試験成績〉

リセドロン酸ナトリウム 17.5mg 錠を健康閉経後女性 12 名に絶食下单回経口投与時の、血清中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。 (*②)

Ⅵ. 薬物動態に関する項目



リセドロン酸ナトリウム 17.5mg 錠単回投与時の血清中濃度の推移

リセドロン酸ナトリウム 17.5mg 錠単回投与時の薬物動態学的パラメータ

t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (1.5-6h) (h)	$t_{1/2}$ (12-24h) (h)	尿中累積排泄率 (% of dose)
0.90 ± 1.01	13.91 ± 8.78	45.47 ± 32.35	1.73 ± 0.57	11.43 ± 2.58	0.78 ± 0.49

平均値 ± SD, n = 12 ($t_{1/2}$ (12-24h) は n = 4)

AUC_{0-t} は最終検出時間までのAUC

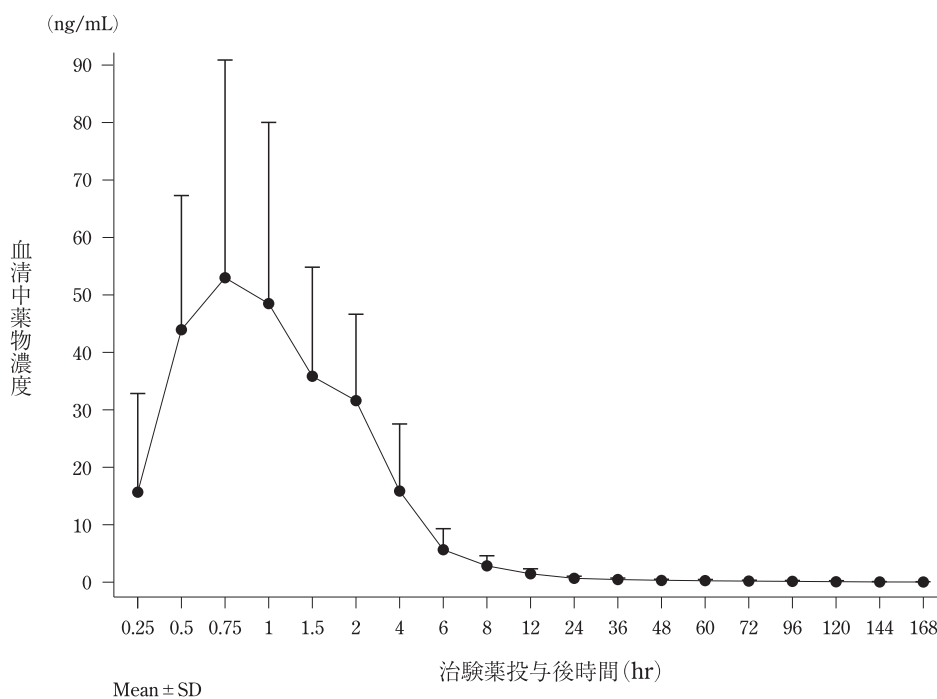
$t_{1/2}$ (1.5-6h) は投与 1.5 時間後から 6 時間後までの半減期

$t_{1/2}$ (12-24h) は投与 12 時間後から 24 時間後までの半減期

尿中累積排泄率は投与 72 時間後までの値

③健康閉経後女性における検討〈錠 75mg、国内試験成績〉

健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウム 75mg を絶食下单回経口投与したときの血清中濃度推移は下記の通りであった。 (*③)



Mean ± SD

336hr、504hr及び720hrにおいて、全症例、定量限界下限値未満であった

健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウム 75mg 錠単回経口投与時の血中濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

また、血清中濃度のパラメータ及び投与後 168 時間までの累積尿中排泄率は下表の通りであった。

健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウム 75mg 錠単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ

年齢 (歳)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	AUC _{0-7d} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2 (t_{max}-6h)} (h)	累積尿中 排泄率 (%)
58.3 ± 3.3	58.46 ± 36.25	119.54 ± 59.88	197.01 ± 112.17	0.875	1.56 ± 0.40	0.82 ± 0.47

Mean ± SD, n = 8

AUC_{0-7d} は投与後 7 日目までの AUC

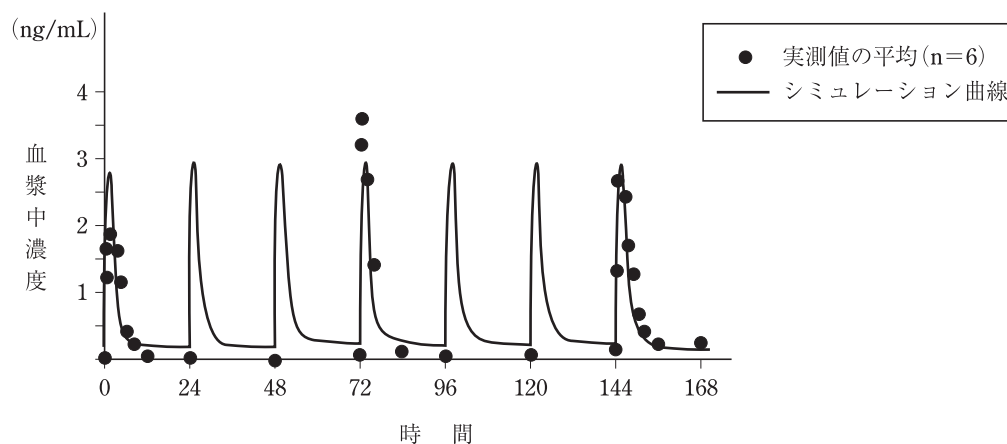
t_{1/2 (t_{max}-6h)} は t_{max} から投与後 6 時間までの半減期

2. 反復投与時の血中濃度

(1) 健康成人における検討〈錠 2.5mg 国内試験成績〉

リセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)} を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血中濃度は反復投与によって上昇する傾向を示したが、投与 4 日目と 7 日目では大きな差は認められなかった。(15)

注) 国内承認用法用量外



リセドロン酸ナトリウム 5mg 反復投与時の血漿中濃度推移

リセドロン酸ナトリウム 5mg 反復投与時の薬物動態学的パラメータ

投与日	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1 日目	1.58 ± 1.11	2.17 ± 0.84	8.76 ± 5.19	1.69 ± 0.43
4 日目	1.17 ± 0.68	4.17 ± 2.83	16.68 ± 10.52	2.08 ± 0.93
7 日目	1.67 ± 1.21	2.78 ± 0.32	13.92 ± 2.34	2.06 ± 0.47

mean ± SD, n = 6

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

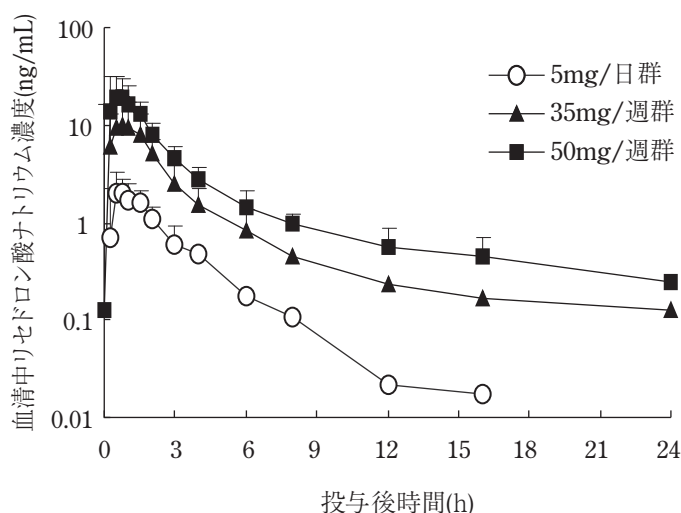
(2) 健康閉経後女性における検討

〈参考：海外試験成績〉

リセドロン酸ナトリウムの5mg錠/日^{注)}、35mg錠/週^{注)}及び50mg錠/週^{注)}を、健康閉経後女性に85日間反復経口投与し、35mg錠及び50mg錠を週一回投与したときの薬物動態を5mgを1日1回投与したときと比較検討した。投与85日目の血清中濃度推移を下図に、薬物動態パラメータを、下表に示した。5mg/日、35mg/週及び50mg/週の反復投与後の薬物動態は投与量に比例していた。投与13週後(85日目)血清中の平均濃度は、50mg/週群では5mg/日群より高く、35mg/週投与群と5mg/日投与群との間で有意な差は見られなかった。一方、最小薬物血中濃度(C_{min})は、50mg/週投与群と5mg/日投与群との間で有意な差はみられず、35mg/週投与群は5mg/日投与群及び50mg/週投与群より低かった。

投与85日目のAUCは投与1日目と比較し、5mg/日群1.89倍、35mg/週群1.20倍及び50mg/週群1.26倍であった。C_{min}は35mg/週群及び50mg/週群において投与29日目までに定常状態に達していた。 (*④)

注) 国内承認用法用量外



外国人健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウムを反復経口投与したときの血清中濃度推移(85日目)

外国人健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウムを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	5mg/日群	35mg/週群	50mg/週群
例数	18	19	20
蓄積比 ^{a)}	1.89 ± 1.08	1.20 ± 0.24	1.26 ± 0.26
t _{max} (h)	0.62 ± 0.34	0.60 ± 0.28	0.58 ± 0.32
C _{avg} (ng/mL)	0.38 ± 0.12	0.32 ± 0.18	0.60 ± 0.25
C _{max} (ng/mL)	1.89 ± 0.93	10.58 ± 6.06	22.05 ± 15.63
C _{min} (ng/mL)	0.17 ± 0.09	0.07 ± 0.06	0.15 ± 0.07
AUC _τ ^{b)} (ng · h/mL)	9.34 ± 2.98	53.30 ± 30.10	101.82 ± 42.03
尿中累積排泄率 (% of dose)	0.55 ± 0.47	0.35 ± 0.21	0.52 ± 0.27

平均値 ± SD

a) 蓄積比 (85日後のAUC_τ/初回投与時のAUC_τ) の幾何平均

b) 投与間隔 (1日又は1週間) におけるAUC

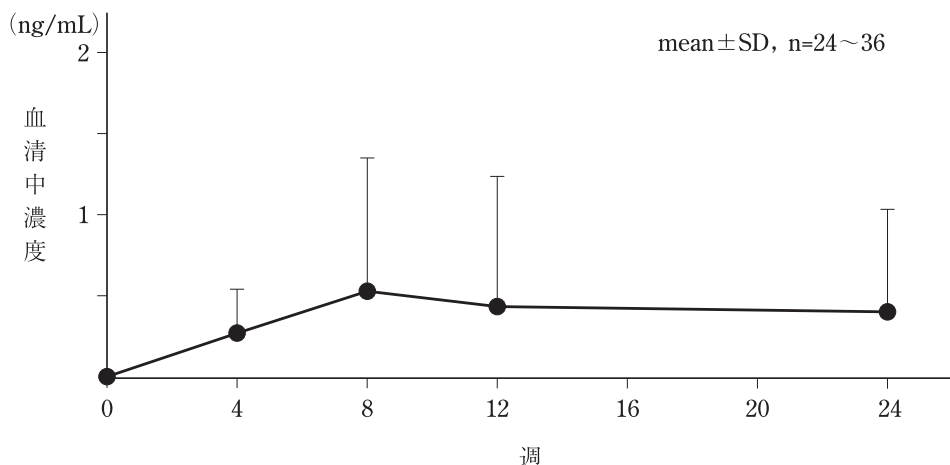
VII. 薬物動態に関する項目

(3) 退行期骨粗鬆症及び卵巣機能欠落に伴う骨塩量減少例における検討

退行期骨粗鬆症及び卵巣機能欠落に伴う骨塩量減少例を対象として、リセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)}を1日1回起床時に24週間反復経口投与したとき、投与24時間後の最低血清中濃度（トラフ値）は投与8週日以降、増加する傾向はなかった。

(17)

注) 国内承認用法用量外



退行期骨粗鬆症及び骨塩量減少例にリセドロン酸ナトリウム 5mg 反復投与時の血清中濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

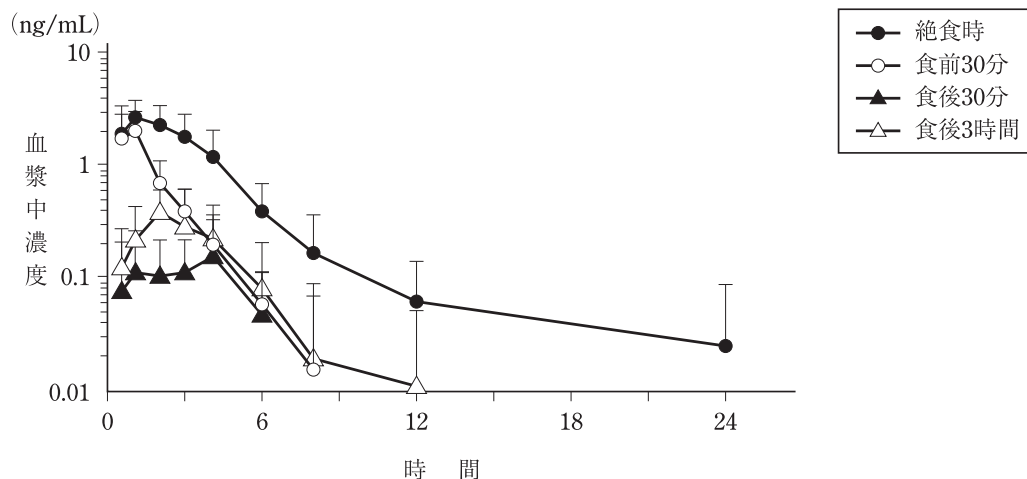
1. 食事の影響（健康成人）

〈参考：2.5mg錠承認時データ〉

リセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)}（カプセル剤）を4群4期のクロスオーバー法により、絶食（空腹）時、食前30分、食後30分及び食後3時間に単回投与したときの本薬の食事の影響を検討した。 C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び尿中排泄量の平均値はいずれも、絶食時>食前30分>食後3時間>食後30分となり、リセドロン酸ナトリウムは食事による影響を受けて吸収が低下した。

(24)

注) 国内承認用法用量外



絶食時、朝食 30 分前、朝食 30 分後及び朝食 3 時間後にリセドロン酸ナトリウム 5mg (カプセル剤) 単回投与時の血漿中濃度推移

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

絶食時、朝食 30 分前、朝食 30 分後及び朝食 3 時間後にリセドロン酸 ナトリウム 5mg (カプセル剤) 単回投与時の薬物動態学的パラメータ

投与 タイミング	t_{\max} (h)	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食時 (朝)	1.36 ± 0.78	2.85 ± 1.46	10.42 ± 6.20	1.52 ± 0.25
朝食 30 分前	0.86 ± 0.23	2.11 ± 1.25	3.83 ± 2.27	1.16 ± 0.41
朝食 30 分後	3.56 ± 1.42	0.19 ± 0.13	0.67 ± 0.51	3.63 ± 2.25
朝食 3 時間後	2.27 ± 0.65	0.38 ± 0.23	1.52 ± 1.50	2.61 ± 1.16

mean ± SD, n = 11

2. 飲料の影響

〈参考〉

リセドロン酸ナトリウムをジュース、コーヒー又は紅茶に溶解すると、それぞれ 38～45%、20% 又は 68% の割合で不溶性の錯体を形成することが確認されている (*in vitro*)。 (*^⑰)

また、類薬でオレンジジュースやコーヒーとともに服用したときに生物学的利用率が低下することが報告されている。 (④)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはモデルインディペンデント解析を行った。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人 6 例 (年齢：20～22 歳) にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)} を空腹時に単回経口投与した時の消失速度定数は $0.40 \pm 0.16h^{-1}$ (mean ± SD) であった。

健康な高齢女性 6 例 (年齢：65～69 歳) にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)} を空腹時に単回経口投与した時の消失速度定数は $0.47 \pm 0.07h^{-1}$ (mean ± SD) であった。 (*^⑰)

注) 国内承認用法用量外

(4) クリアランス

健康成人 6 例 (年齢：20～22 歳) にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)} を空腹時に単回経口投与した時の全身クリアランス (Cl_{tot}/F) は $514 \pm 207L/h$ (mean ± SD) であった。

健康な高齢女性 6 例 (年齢：65～69 歳) にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)} を空腹時に単回経口投与した時の全身クリアランス (Cl_{tot}/F) は $436 \pm 503L/h$ (mean ± SD) であった。 (*^⑰)

注) 国内承認用法用量外

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

健康成人 6 例(年齢：20～22 歳)にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)}を空腹時に単回経口投与した時の分布容積(Vdss/F)は 3,720 ± 3,339L(mean ± SD)であった。

健康な高齢女性 6 例(年齢：65～69 歳)にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)}を空腹時に単回経口投与した時の分布容積(Vdss/F)は 1,270 ± 917L(mean ± SD)であった。 (*⑩)

注) 国内承認用法用量外

(6) その他

該当しない

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. 吸収率

〈参考〉[ラット、イヌ]

リセドロン酸ナトリウムの吸収率はラットで 0.9%、イヌで 2.5%であった。 (*⑪)

2. 吸収部位

〈参考〉[ラット]

¹⁴C-リセドロン酸ナトリウムをラットの消化管各部位のループ内に投与し、投与 2 時間後の各ループ内の残存放射能を測定した結果、残存放射能は、結腸でほぼ 100%残存した以外、胃、十二指腸、空腸及び回腸で大きな差がなかったことより、吸収部位は胃から回腸までの消化管の広い範囲であると考えられた。 (*⑫)

3. バイオアベイラビリティ

〈海外試験成績〉

外国人健康成人男子及び女子 33 例を対象に経口投与時の AUC と静脈内投与時の AUC からみたバイオアベイラビリティは 0.63%であった。 (⑬)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ. 5. (5) 2. その他の組織への移行性」の項参照。

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉〔ラット〕

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -リセドロン酸ナトリウム $0.8\text{mg}/\text{kg}$ を絶食下单回経口投与した結果、胎児組織には投与 0.5 時間後に $0.001\sim 0.002\ \mu\text{g}/\text{g}$ (母体への投与量の $0.0007\sim 0.0014\%$) のリセドロン酸ナトリウムが認められたが、投与 2 時間後以降は検出限界以下であった。 (*⑳)

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉〔ラット〕

出産 10 日目のラットに ^{14}C -リセドロン酸ナトリウム $0.8\text{mg}/\text{kg}$ を絶食下单回経口投与した結果、投与 24 時間後の乳児組織に $0.001 \pm 0.001\ \mu\text{g}/\text{g}$ の放射能が認められ、微量ではあるがリセドロン酸ナトリウムが乳汁中に存在する可能性が示唆された。 (*㉑)

(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. 骨への移行性

〈参考〉〔ラット〕

ラットに ^{14}C -リセドロン酸ナトリウム $0.8\text{mg}/\text{kg}$ を絶食下单回経口投与した時の骨 (脛骨及び椎骨) 組織内濃度は、投与 24 時間後に最高濃度 ($0.047\sim 0.065\ \mu\text{g}/\text{g}$) に達したのち、72 時間後には $0.021\sim 0.033\ \mu\text{g}/\text{g}$ まで減少した。

雌性ラットに ^{14}C -リセドロン酸ナトリウム $0.8\text{mg}/\text{kg}$ を絶食下 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時の投与 7、14 及び 21 回投与 24 時間後の組織中濃度は、消化管内容物を除き骨が最も高かった。21 回投与 24 時間後の骨組織内濃度は、初回投与値の約 9 倍に上昇した。その他のほとんどの組織中濃度は、投与 14 回目にはほぼ定常状態に達したと考えられた。 (*㉒)

2. その他の組織への移行性

〈参考〉〔ラット〕

雄性ラットに ^{14}C -リセドロン酸ナトリウム $0.8\text{mg}/\text{kg}$ を絶食下单回経口投与し、各組織への移行を検討した結果、多くの臓器で投与 0.5~2 時間後で最高濃度を示した後、速やかに減少した。投与 24 時間後までは消化管で高い濃度を示したが、他の組織では総じて濃度は低かった。 (*㉓)

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-リセドロン酸ナトリウムを雄性ラットに 0.8mg/kg 単回経口投与した時の組織内放射能濃度

組 織	リセドロン酸ナトリウム濃度 (μg/g)					
	投与後の時間					
	0.5 時間	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血 漿	0.010 ± 0.010	0.001 ± 0.001	ND	ND	ND	ND
血 球	0.008 ± 0.017	ND	ND	ND	ND	ND
大 脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小 脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脊 髄	0.003 ± 0.007	0.030 ± 0.061	0.007 ± 0.009	ND	ND	ND
坐 骨 神 経	0.010 ± 0.009	0.015 ± 0.029	0.020 ± 0.039	ND	ND	ND
下 垂 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハ ー ダ ー 氏 腺	0.004 ± 0.003	ND	ND	ND	ND	0.001 ± 0.002
眼 球	0.002 ± 0.004	ND	ND	ND	ND	ND
耳 下 腺	0.007 ± 0.012	ND	ND	ND	ND	ND
舌 下 腺	0.014 ± 0.021	0.002 ± 0.004	ND	ND	0.033 ± 0.066	ND
顎 下 腺	0.006 ± 0.008	ND	ND	ND	ND	ND
甲 状 腺	0.010 ± 0.021	ND	ND	0.074 ± 0.149	0.137 ± 0.274	ND
気 管	0.013 ± 0.004	0.005 ± 0.009	0.005 ± 0.001	0.012 ± 0.007	0.010 ± 0.012	0.003 ± 0.002
胸 腺	0.003 ± 0.006	ND	ND	ND	ND	ND
肺	0.011 ± 0.008	ND	ND	ND	ND	ND
心 臓	0.001 ± 0.003	ND	ND	ND	ND	ND
肝 臓	0.008 ± 0.016	0.020 ± 0.040	0.010 ± 0.013	0.002 ± 0.003	ND	ND
膵 臓	0.001 ± 0.003	ND	0.003 ± 0.007	ND	ND	ND
脾 臓	0.009 ± 0.008	ND	ND	ND	ND	ND
腎 臓	0.026 ± 0.025	0.007 ± 0.005	ND	0.004 ± 0.005	0.002 ± 0.003	ND
副 腎	0.009 ± 0.018	ND	ND	ND	0.050 ± 0.101	ND
胃	7.211 ± 8.491	10.18 ± 8.124	0.030 ± 0.010	0.022 ± 0.007	0.010 ± 0.013	0.005 ± 0.009
十 二 指 腸	0.514 ± 0.663	0.643 ± 0.565	0.101 ± 0.053	0.011 ± 0.023	0.016 ± 0.020	ND
空 腸	1.570 ± 0.439	1.027 ± 0.107	0.020 ± 0.005	0.011 ± 0.008	ND	ND
回 腸	5.380 ± 6.907	3.029 ± 1.382	0.017 ± 0.008	0.005 ± 0.009	0.004 ± 0.007	ND
大 腸	0.194 ± 0.082	0.604 ± 1.049	1.408 ± 0.933	0.021 ± 0.021	ND	ND
消化管内容物	18.23 ± 7.645	31.48 ± 6.088	12.51 ± 5.360	0.130 ± 0.062	0.012 ± 0.017	ND
腸間膜リンパ節	0.024 ± 0.023	0.002 ± 0.004	0.004 ± 0.008	ND	ND	ND
精 巢	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精 巢 上 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精 囊	0.005 ± 0.003	0.002 ± 0.003	ND	ND	ND	ND
前 立 腺	0.005 ± 0.010	0.003 ± 0.006	ND	ND	ND	ND
膀 胱	0.045 ± 0.037	0.049 ± 0.012	0.005 ± 0.006	0.006 ± 0.007	0.011 ± 0.021	ND
脂 肪	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨 格 筋	0.005 ± 0.011	ND	ND	ND	ND	ND
脛 骨	0.018 ± 0.009	0.011 ± 0.007	0.024 ± 0.008	0.050 ± 0.019	0.017 ± 0.010	0.026 ± 0.011
椎 骨	0.013 ± 0.010	0.011 ± 0.008	0.022 ± 0.010	0.047 ± 0.017	0.015 ± 0.008	0.021 ± 0.009
皮 膚	ND	ND	0.003 ± 0.006	ND	ND	ND
動 脈	0.769 ± 1.525	0.041 ± 0.083	ND	ND	0.003 ± 0.005	ND
静 脈	0.050 ± 0.048	ND	ND	ND	0.004 ± 0.008	ND

mean ± SD, n = 4, ND : 検出限界未満

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考〉[*in vitro*]

¹⁴C-リセドロン酸ナトリウムの *in vitro* での血漿蛋白結合率はラットで 98~99%、イヌで 37~39%、ヒトでは 23~25%であり、0.05~1.0 μg/mL の範囲で濃度依存性は認められなかった。 (*18)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考 : *in vivo*、*in vitro*〉

リセドロン酸ナトリウムは代謝を受けず、尿中で Keto (1-oxo-2-(3-pyridinyl) ethylphosphonic acid) 及び 3-PAA (3-pyridylacetic acid) に若干分解された。 (*22)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない (代謝を受けない)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈参考〉[ラット、イヌ]

ラット及びイヌに ¹⁴C-リセドロン酸ナトリウム 0.8mg/kg を絶食下单回経口投与した時、投与 168 時間後にラットでは 0.49% が尿中に、91.89% が糞中に排泄され、イヌでは 1.23% が尿中に、90.87% が糞中に排泄された。また、ラット及びイヌに ¹⁴C-リセドロン酸ナトリウム 0.01mg/kg を単回静脈内投与した時、ラットでは投与 168 時間後に 38.15% が尿中に、0.83% が糞中に排泄され、イヌでは投与 96 時間後に 46.38% が尿中に、2.69% が糞中に排泄された。残りの大部分は骨組織に残存すると推定された。以上の成績から体内に存在したリセドロン酸ナトリウムは主に尿中から排泄されると考えられた。 (*23*24)

(2) 排泄率

〈錠 2.5mg〉

健康成人にリセドロン酸ナトリウム 2.5mg、5mg^{注)} を絶食下单回経口投与した時の 72 時間の尿中累積排泄率は、投与量の 0.37 ± 0.17%、0.43 ± 0.23% であった。

注) 国内承認用法用量外

〈錠 17.5mg〉

リセドロン酸ナトリウム 17.5mg 錠を健康閉経後女性 12 例に絶食下单回経口投与時の 72 時間の尿中累積排泄率は、投与量の 0.78 ± 0.49% であった。

〈錠 75mg〉

リセドロン酸ナトリウム 75mg 錠を健康閉経後女性 8 例に絶食下单回経口投与時の 168 時間の累積尿中排泄率は、0.82 ± 0.47% であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

〈参考〉〔ラット〕

ラットに ^{14}C -リセドロン酸ナトリウム $0.01\text{mg}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した時及び $0.8\text{mg}/\text{kg}$ を絶食下で単回投与した時の 168 時間までの累積排泄率は次表のとおりであった。 (*②③)

累積排泄率

投与方法	投与後の時間(h)	累積排泄率 (%)			
		尿中	糞中	ゲージ洗浄液	合計
静脈内投与	2	3.13 ± 6.26	0.00 ± 0.00	—	3.13 ± 6.26
	8	31.46 ± 4.37	0.00 ± 0.00	—	31.46 ± 4.37
	24	34.98 ± 3.87	0.73 ± 0.38	0.90 ± 1.18	36.61 ± 3.45
	48	36.08 ± 3.81	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	37.80 ± 3.58
	72	36.65 ± 3.85	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	38.38 ± 3.65
	96	37.16 ± 3.87	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	38.88 ± 3.66
	120	37.50 ± 3.86	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	39.22 ± 3.66
	144	37.86 ± 3.85	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	39.58 ± 3.66
168	38.15 ± 3.85	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	39.88 ± 3.65	
経口投与	24	0.47 ± 0.07	88.20 ± 2.09	0.01 ± 0.01	88.68 ± 2.16
	48	0.48 ± 0.07	91.72 ± 0.85	0.01 ± 0.01	92.21 ± 0.81
	72	0.48 ± 0.08	91.90 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.95
	96	0.48 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.95
	120	0.49 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.94
	144	0.49 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.94
168	0.49 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.40 ± 0.94	

mean ± SD, n = 4

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

(1) 腎機能障害患者

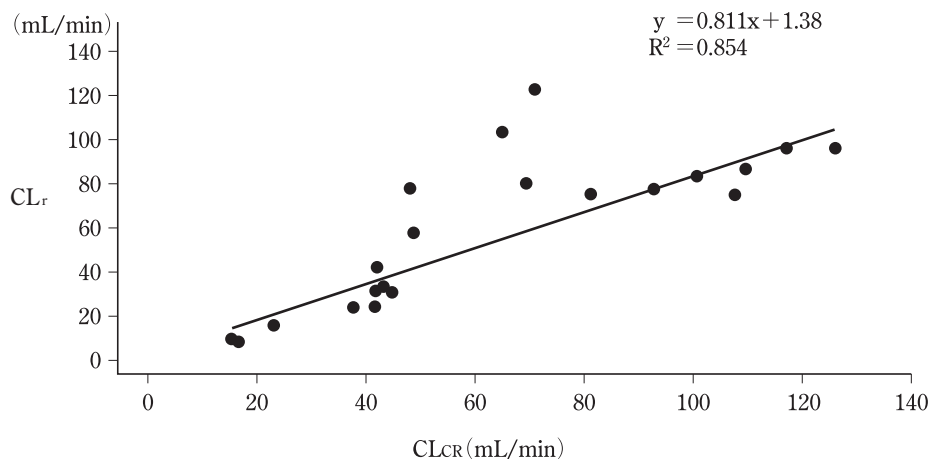
〈海外試験成績〉

腎機能の程度が異なる外国人成人 21 例を対象に、リセドロン酸ナトリウム 30mg ^{注)} を単回経口投与した時、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) と腎クリアランス (CL_r) の間には相関関係が認められ、 CL_{CR} の低下にしたがって CL_r は低下した。この相関関係より高度な腎障害 ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30\text{mL}/\text{分}$) の患者では CL_r が 70% 以上減少すると推定された。 (②③)

注) 国内承認用法用量外

「VIII. 2. 禁忌 2.6 高度な腎機能障害 (クレアチニンクリアランス値: 約 $30\text{mL}/\text{分}$ 未満) のある患者」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目



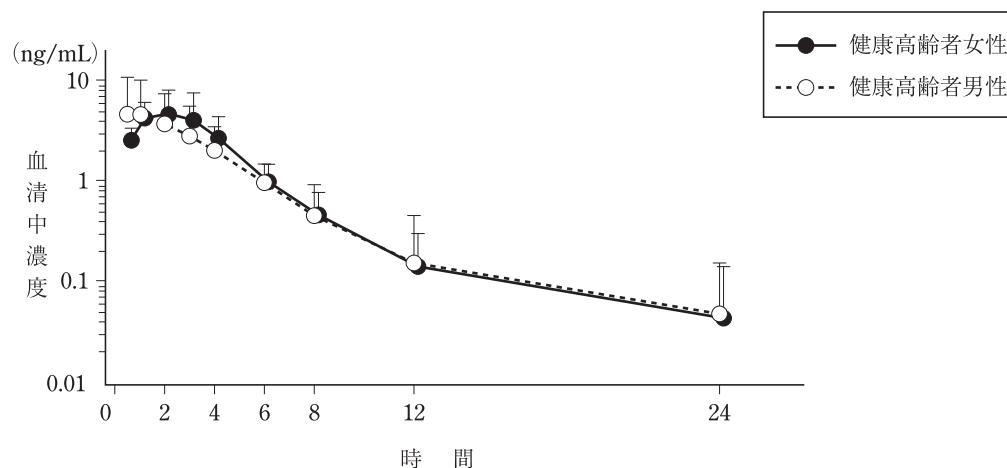
CL_{CR}の異なる外国成人にリセドロン酸ナトリウム 30mg 単回経口投与時のCL_{CR}とCL_rとの相関

(2) 高齢者

〈錠 2.5mg 承認時データ〉

65歳以上の健康な高齢者の女性及び男性にリセドロン酸ナトリウム 5mg^{注)}を絶食単回経口投与した時の血清中濃度推移は下記のとおりであり、高齢者のC_{max}、AUC₀₋₂₄及び累積尿中排泄率は非高齢者と比較して高かった。なお、高齢者の女性と男性との間に差は認められていない。 (*^⑬)

注) 国内承認用法用量外



健康高齢者にリセドロン酸ナトリウム 5mg 錠単回投与時の血清中濃度推移

健康高齢者にリセドロン酸ナトリウム 5mg 錠単回投与時の薬物動態学的パラメータ

5mg 絶食下経口投与時 (65歳以上健康高齢者)

対象	n	年齢 (歳)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)	累積尿中排泄率 (%)
高齢者女性	6	66.8 ± 1.5	1.33 ± 0.75	5.11 ± 3.28	22.30 ± 14.87	1.51 ± 0.23	1.18 ± 1.06
高齢者男性	6	68.7 ± 4.5	1.17 ± 0.68	5.55 ± 5.33	20.54 ± 19.94	1.75 ± 0.14	1.18 ± 0.77

(平均値 ± SD、t_{1/2} は T_{max} から投与 8 時間後までの消失相の半減期)

(国内における承認用量は 1 日 1 回 2.5mg である。)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

〈共通〉

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。][11.1.1 参照]

（解説）

本剤が食道に滞留すると、食道粘膜に対し刺激作用を示す可能性があるため、食道狭窄やアカラシアなどの食道通過障害のある患者に設定。

2.2 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

（解説）

一般的留意事項として設定。このような患者では過敏症が発現する可能性が高いと考えられる。

2.3 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。]

（解説）

国内で行われた本剤の臨床試験で血清カルシウム値の一過性、無症候性および軽度の低下が認められたことから設定。

〈錠 2.5mg、錠 75mg〉

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.4 服用時に立位あるいは坐位を 30 分以上保てない患者 [7.、11.1.1 参照]

〈錠 17.5mg〉

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.4 服用時に立位あるいは坐位を 30 分以上保てない患者 [7.1、11.1.1 参照]

（解説）

本剤が食道に滞留すると、食道粘膜に対し刺激作用を示す可能性があり、寝たきりなど、服用時に立位あるいは坐位を 30 分以上保てない場合に対して設定。

〈共通〉

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

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や胎児の骨化遅延の報告があること、妊婦または妊娠している可能性のある女性への使用経験はないことから設定。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2.6 高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：約 30mL/分未満）のある患者¹⁾[9.2.1、16.6.1 参照]

（解説）

腎機能障害者における本剤 30mg^{注)} 単回投与試験において、腎機能の低下に伴い、本剤の腎クリアランスが低下したとの成績から設定。 (23)

注) 国内承認用法用量外

「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

〈錠 2.5mg、錠 75mg〉

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[10.2 参照]

（解説）

本剤の薬効を十分に発揮するには、カルシウムの適切な摂取が前提となる。乳類をはじめ、小魚や海草、緑黄色野菜、豆類などの摂取に心がけるよう指導の上、それでもカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分であると考えられる場合には、これらを補給する必要がある。国内で行われた骨粗鬆症患者における臨床試験では、乳酸カルシウム（カルシウムとして 200mg/日）が基礎治療薬として補給されている。

なお、本剤はカルシウムやアルミニウム、マグネシウム等の多価陽イオンと不溶性の錯体を形成し、吸収が低下することがあるため、カルシウム補給剤やこれらの金属イオンを含有する製剤は同時に服用しないで、本剤服用から時間を空けるか、又は昼食や夕食時など別の時刻に服用するよう患者の指導が必要である。

8.2 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指導すること。[11.1.3 参照]

（解説）

国内で販売されるビスホスホネート系薬剤に共通した内容の記載である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.3 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。[11.1.4 参照]

(解説)

国内で販売されるビスホスホネート系薬剤に共通した内容の記載である。

8.4 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。[11.1.5 参照]

(解説)

国内で販売されるビスホスホネート系薬剤に共通した内容の記載である。

〈錠 17.5mg〉

8. 重要な基本的注意

8.1 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。特に骨ペーজে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。[10.2 参照]

(解説)

〈錠 2.5mg、錠 75mg〉 8.1 の解説参照。なお、骨ペーজেット病患者は本剤の連日投与により血清カルシウム値が大きく低下する場合もあるので、カルシウム摂取等に対して、より留意する必要がある。

8.2 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指導すること。[11.1.3 参照]

(解説)

〈錠 2.5mg、錠 75mg〉 8.2 の解説参照。

8.3 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。[11.1.4 参照]

(解説)

〈錠 2.5mg、錠 75mg〉 8.3 の解説参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.4 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。[11.1.5 参照]

(解説)

〈錠 2.5mg、錠 75mg〉 8.4 の解説参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

〈共通〉

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤は食道粘膜に対し刺激作用を示す可能性があるため、明らかな食道通過障害がなくとも、嚥下困難のある患者を慎重投与として設定した。また、本剤は上部消化管粘膜に対し刺激作用を示す可能性があり、記載の疾患を悪化させるおそれがあるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

〈共通〉

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者

投与しないこと。クレアチニンクリアランス値が約 30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある¹⁾。[2.6、16.6.1 参照]

(解説)

禁忌として、「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 30mL/分未満）」を設定している。

「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照。

9.2.2 中等度又は軽度の腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

禁忌として、「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 30mL/分未満）」を設定しているが、クレアチニンクリアランス値が約 30mL/分以上の場合においても本剤の排泄が遅延するおそれがあり、慎重に投与する必要があるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

〈共通〉

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。

(解説)

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ことから、投与中止後も継続的に曝露される可能性がある。本剤についても、投与終了後に妊娠した場合に、胎児への影響を否定できないため設定した。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(5) 妊婦

〈共通〉

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。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胎児の骨化遅延等がみられている。[2.5 参照]

(解説)

本剤の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験がなく安全性は確立していない。また、生殖発生毒性試験において、器官形成期にリセドロン酸ナトリウムを経口投与した結果、2mg/kg/日で母動物（ウサギ）の死亡が認められていることから設定した。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

〈共通〉

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物（ラット）へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。

(解説)

本剤の臨床試験において、授乳婦に対する使用経験がなく、乳児が摂取した場合の安全性は確立していない。また、非臨床試験において、母動物（ラット）にリセドロン酸ナトリウムを経口投与した結果、微量ではあるがリセドロン酸ナトリウムが乳汁中に存在する可能性が示唆されていることから設定した。

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照。

(7) 小児等

〈共通〉

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

これまでに、国内では小児を対象とした臨床試験は実施していない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

〈錠 2.5mg、錠 75mg〉

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
水以外の飲料、食物 特に牛乳、乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等 [7.、8.1、16.2 参照]	起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも 30 分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがある。

〈錠 17.5mg〉

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
水以外の飲料、食物 特に牛乳、乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等 [7.1、8.1、16.2 参照]	起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも 30 分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがある。

（解説）

ビスホスホネート系薬剤は、消化管内でカルシウムイオンを代表とする多価陽イオンと容易に錯体を形成し、不溶性となるために吸収率が低下することが知られている。他のビスホスホネート系薬剤でも、コーヒーやオレンジジュースとともに服用したときの吸収率は、水で服用したときに比べて低下することが報告されている。本剤についても、水以外の飲料に溶かした場合に不溶性錯体の形成が認められている。

(4)

8. 副作用

〈共通〉

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

〈錠 2.5mg〉

11.1 重大な副作用

11.1.1 上部消化管障害

食道穿孔（頻度不明）、食道狭窄（頻度不明）、食道潰瘍（頻度不明）、胃潰瘍（0.9%）、食道炎（0.1%）、十二指腸潰瘍（0.1%）等が報告されている。[2.1、7、9.1.1 参照]

〈錠 17.5mg〉

11.1 重大な副作用

11.1.1 上部消化管障害

食道穿孔（頻度不明）、食道狭窄（頻度不明）、食道潰瘍（頻度不明）、胃潰瘍（0.1%未満^注）、食道炎（頻度不明）、十二指腸潰瘍（0.1%未満^注）等が報告されている。[2.1、7.1、9.1.1 参照]

注）製造販売後の骨粗鬆症の特定使用成績調査結果に基づく。

〈錠 75mg〉

11.1 重大な副作用

11.1.1 上部消化管障害（いずれも頻度不明）

食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等が報告されている。[2.1、7、9.1.1 参照]

（解説）

上部消化管障害の初期症状：

嚥下困難、嚥下痛、胸骨後部の痛み、持続する胸やけ、心窩部痛、悪心

〈共通〉

11.1 重大な副作用

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 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。

（解説）

肝機能障害、黄疸の初期症状：

γ -GTP増加、ALT増加、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加、LDH増加

11.1.3 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

[8.2 参照]

（解説）

顎骨壊死の初期症状：疼痛、腫脹、歯肉感染、歯のゆるみ、歯肉修復機能低下、顎のしびれ感や顎が重たい感じ等。X線検査により骨の欠損や骨棘が見られることがある。

顎骨骨髓炎の初期症状：症状としては自発痛、挺出感（歯が浮いた感じ）、打診痛、動揺、発赤、腫脹、圧痛、全身的な倦怠感、発熱、食欲不振等。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.4 外耳道骨壊死（頻度不明）

[8.3 参照]

（解説）

外耳道骨壊死の初期症状：

外耳炎、耳漏、耳痛

11.1.5 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）

[8.4 参照]

（解説）

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の初期症状：

完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もある。

(2) その他の副作用

〈錠 2.5mg〉

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	胃不快感	悪心、上腹部痛、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感、胃炎、口内炎	口渇、嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、おくび、鼓腸	舌炎、味覚異常、十二指腸炎、歯肉腫脹
過敏症			そう痒症、発疹、紅斑、じん麻疹	皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫
肝臓		γ -GTP増加、ALT増加、AST増加、血中AL-P増加、LDH増加		
眼			眼痛、ぶどう膜炎	霧視
血液		好中球数減少、リンパ球数増加、白血球数減少、貧血		
精神神経系		めまい	感覚減退（しびれ）、頭痛、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、尿中 β_2 ミクログロブリン増加	浮腫（顔面、四肢等）、ほてり、倦怠感、無力症（疲労、脱力等）、BUN増加、血中AL-P減少、血中リン減少、血圧上昇	動悸、脱毛、発熱

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈錠 17.5mg〉

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	胃不快感	便秘、上腹部痛	悪心、胃炎、下痢、腹部膨満感、消化不良（胸やけ）、味覚異常、口内炎、口渇、嘔吐、食欲不振	軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、歯肉腫脹
過敏症			そう痒症、発疹、紅斑	じん麻疹、皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫
肝臓		γ -GTP増加、AST増加、ALT増加	血中AL-P増加	LDH増加
眼			霧視	眼痛、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）、傾眠	耳鳴
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	倦怠感、BUN増加、血中AL-P減少、血中リン減少、浮腫（顔面、四肢等）、ほてり、無力症（疲労、脱力等）、動悸、血圧上昇、発熱	尿中 β_2 ミクログロブリン増加、脱毛

注）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及び特定使用成績調査結果に基づく。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈錠 75mg〉

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢	胃不快感、胃炎、上腹部痛	悪心 ^{注)} 、嘔吐 ^{注)} 、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感	口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹
過敏症			じん麻疹	紅斑、そう痒症、発疹、皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫
肝臓			γ -GTP増加	AST増加、ALT増加、LDH増加、血中AL-P増加
眼				眼痛、霧視、ぶどう膜炎
血液			白血球数減少	貧血、好中球数減少、リンパ球数増加
精神神経系		頭痛 ^{注)}		めまい、感覚減退（しびれ）、耳鳴、傾眠
筋・骨格系		筋・骨格痛 ^{注)} （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		発熱 ^{注)}	倦怠感 ^{注)} 、BUN増加、無力症 ^{注)} （疲労、脱力等）、浮腫（顔面、四肢等）	尿潜血陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中AL-P減少、血中リン減少、ほてり、動悸、脱毛、血圧上昇

注) 急性期反応（初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用であり、高用量投与において発現している）に該当する副作用を含む。これらの副作用は2回目以降の投与時に発現することや、繰り返し発現することもある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 〈骨粗鬆症〉

国内臨床試験における副作用発現状況（錠 2.5mg、錠 17.5mg）

投与群	錠 2.5mg 承認時	錠 17.5mg 承認時	
	2.5mg/日 ^{注)}	17.5mg/週群	2.5mg/日群
集計対象症例数	752	249	245
副作用発現例数（発現頻度%）	242 (32.2)	62 (24.9)	79 (32.2)
副作用発現件数	461	91	157

注) 錠 2.5mg 承認時、市販後臨床試験（骨折発生頻度比較試験）、及び錠 17.5mg 承認時（2.5mg/日投与群）合算データ

国内臨床試験における自他覚的副作用発現状況（錠 2.5mg、錠 17.5mg）

投与群	錠 2.5mg 承認時	錠 17.5mg 承認時	
	2.5mg/日 ^{注)}	17.5mg/週群	2.5mg/日群
集計対象症例数	752	249	245
自他覚的副作用の発現例数(発現頻度)	189 (25.1)	43 (17.3)	56 (22.9)
自他覚的副作用の種類	発現症例数（発現頻度%）		
<感染症および寄生虫症>	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.1)		1 (0.4)
鼻咽頭炎	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.1)		
<良性、悪性および詳細不明の新生物>	3 (0.4)		2 (0.8)
乳癌	1 (0.1)		1 (0.4)
甲状腺腺腫	1 (0.1)		1 (0.4)
卵巣癌	1 (0.1)		
<血液およびリンパ系障害>	4 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.8)
貧血	3 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
巨赤芽球性貧血	1 (0.1)		1 (0.4)
鉄欠乏性貧血		1 (0.4)	
<代謝および栄養障害>	5 (0.7)		
食欲不振	4 (0.5)		
高コレステロール血症	1 (0.1)		
<精神障害>	2 (0.3)		
不眠症	2 (0.3)		
<神経系障害>	18 (2.4)	4 (1.6)	4 (1.6)
三叉神経痛	1 (0.1)		
頭痛	4 (0.5)		
緊張性頭痛	1 (0.1)		
傾眠	1 (0.1)		
浮動性めまい	5 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.1)		
味覚異常		1 (0.4)	
感覚鈍麻	6 (0.8)		3 (1.2)
感覚障害	1 (0.1)		
麻痺		1 (0.4)	
橈骨神経麻痺		1 (0.4)	
<眼障害>	4 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
結膜出血		1 (0.4)	
眼部不快感	1 (0.1)		1 (0.4)
眼瞼そう痒症	1 (0.1)		
眼瞼紅斑	2 (0.3)		
眼瞼浮腫	1 (0.1)		
眼瞼下垂	1 (0.1)		
<耳および迷路障害>	3 (0.4)		2 (0.8)
回転性めまい	2 (0.3)		2 (0.8)
耳鳴	1 (0.1)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

自他覚的副作用の種類	発現症例数（発現頻度%）		
	錠 2.5mg 承認時	錠 17.5mg 承認時	
	2.5mg/日 ^{注)}	17.5mg/週群	2.5mg/日群
<心臓障害>	2 (0.3)		
心室性期外収縮	1 (0.1)		
狭心症	1 (0.1)		
<血管障害>	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
ほてり		1 (0.4)	
高血圧	1 (0.1)		1 (0.4)
<呼吸器、胸郭および縦隔障害>	6 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
鼻出血	1 (0.1)		1 (0.4)
間質性肺疾患		1 (0.4)	
咳嗽	1 (0.1)		
咽喉乾燥	1 (0.1)		
咽喉頭疼痛	2 (0.3)		1 (0.4)
咽喉頭不快感	1 (0.1)		
<胃腸障害>	141 (18.8)	31 (12.4)	44 (18.0)
腹部不快感	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部膨満	11 (1.5)	1 (0.4)	4 (1.6)
腹痛	4 (0.5)		2 (0.8)
下腹部痛	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
上腹部痛	17 (2.3)	4 (1.6)	5 (2.0)
口唇炎	2 (0.3)		1 (0.4)
口腔内不快感	1 (0.1)		
結腸ポリープ	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
便秘	20 (2.7)	6 (2.4)	9 (3.7)
下痢	9 (1.2)	2 (0.8)	
消化不良	12 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.2)
おくび	2 (0.3)		
十二指腸潰瘍	1 (0.1)		
胃潰瘍	7 (0.9)		2 (0.8)
大腸炎	1 (0.1)		
虚血性大腸炎	1 (0.1)		
齲歯	1 (0.1)		1 (0.4)
胃炎	9 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.2)
食道炎	1 (0.1)		
出血性胃炎	1 (0.1)		1 (0.4)
悪心	20 (2.7)	2 (0.8)	2 (0.8)
逆流性食道炎	2 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃不快感	41 (5.5)	15 (6.0)	13 (5.3)
口内炎	8 (1.1)		2 (0.8)
舌障害		1 (0.4)	
嘔吐	6 (0.8)		1 (0.4)
<肝胆道系障害>	3 (0.4)		1 (0.4)
胆管結石	1 (0.1)		
肝機能異常	2 (0.3)		1 (0.4)
<皮膚および皮下組織障害>	15 (2.0)	2 (0.8)	3 (1.2)
皮脂欠乏症		1 (0.4)	
痒疹	1 (0.1)		1 (0.4)
発疹	4 (0.5)		1 (0.4)
蕁麻疹	2 (0.3)		1 (0.4)
湿疹	2 (0.3)		
全身紅斑	1 (0.1)		
そう痒症	4 (0.5)		
全身性そう痒症		1 (0.4)	
紅色汗疹	1 (0.1)		
多汗症	1 (0.1)		
酒さ	1 (0.1)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

自他覚的副作用の種類	発現症例数（発現頻度%）		
	錠 2.5mg 承認時	錠 17.5mg 承認時	
	2.5mg/日 ^{注)}	17.5mg/週群	2.5mg/日群
<筋骨格系および結合組織障害>	14 (1.9)	4 (1.6)	7 (2.9)
骨痛	3 (0.4)		2 (0.8)
関節痛	6 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
筋痙縮	1 (0.1)		
椎間板突出	1 (0.1)		
背部痛	2 (0.3)		
関節炎		1 (0.4)	
筋骨格痛	1 (0.1)		1 (0.4)
頸部痛	2 (0.3)		2 (0.8)
四肢痛		1 (0.4)	
関節周囲炎		1 (0.4)	
多発性関節炎	1 (0.1)		1 (0.4)
腱鞘炎	1 (0.1)		1 (0.4)
筋骨格硬直	1 (0.1)		1 (0.4)
<腎および尿路障害>	1 (0.1)	1 (0.4)	
膀胱不快感	1 (0.1)		
頻尿	1 (0.1)		
腎結石症		1 (0.4)	
<全身障害および投与局所様態>	15 (2.0)	3 (1.2)	4 (1.6)
胸痛		1 (0.4)	
疲労	1 (0.1)		1 (0.4)
異常感		1 (0.4)	
熱感	1 (0.1)		
倦怠感	1 (0.1)	1 (0.4)	
胸部不快感	2 (0.3)		
口渇	6 (0.8)		
末梢性浮腫	2 (0.3)		
顔面浮腫	1 (0.1)		1 (0.4)
浮腫	1 (0.1)		1 (0.4)
悪寒	1 (0.1)		1 (0.4)
<臨床検査> (自他覚的副作用として集計)	6 (0.8)		3 (1.2)
血圧上昇	2 (0.3)		2 (0.8)
潜血	2 (0.3)		1 (0.4)
体重減少	2 (0.3)		

MedDRA/J Ver.9.1 により集計

注) 錠 2.5mg 承認時、市販後臨床試験（骨折発生頻度比較試験）、及び錠 17.5mg 承認時（2.5mg/日投与群）合算データ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内臨床試験における因果関係が否定できない臨床検査値異常変動（錠 2.5mg、錠 17.5mg）

投与群	錠 2.5mg 承認時		錠 17.5mg 承認時			
	調査例数	2.5mg/日 ^{注)}	調査例数	17.5mg/週群	調査例数	2.5mg/日群
臨床検査値異常変動の発現例数（発現頻度）	749	89 (11.9)	249	22 (8.8)	245	37 (15.1)
臨床検査値異常変動の種類	発現症例数（発現頻度%）					
ALT増加	732	15 (2.0)	247	3 (1.2)	244	5 (2.0)
AST増加	732	15 (2.0)	247	4 (1.6)	244	6 (2.5)
血中アルブミン減少	724	1 (0.1)	246	0	244	1 (0.4)
血中カルシウム減少	731	5 (0.7)	247	0	244	3 (1.2)
血中コレステロール増加	725	2 (0.3)	247	0	244	2 (0.8)
血中クレアチニン減少	731	1 (0.1)	247	0	244	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	731	1 (0.1)	247	0	244	1 (0.4)
血中LDH増加	729	7 (1.0)	247	0	244	2 (0.8)
血中BUN増加	731	2 (0.3)	247	2 (0.8)	244	1 (0.4)
血中尿酸増加	725	1 (0.1)	247	0	244	1 (0.4)
尿中ブドウ糖陽性	720	1 (0.1)	247	0	244	0
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	47	1 (2.1)	/		/	
γ -GTP増加	725	27 (3.7)	247	6 (2.4)	244	15 (6.1)
ヘマトクリット減少	727	8 (1.1)	246	1 (0.4)	244	3 (1.2)
ヘマトクリット増加	727	1 (0.1)	246	0	244	0
ヘモグロビン減少	727	8 (1.1)	246	2 (0.8)	244	3 (1.2)
血小板数減少	727	2 (0.3)	244	1 (0.4)	244	2 (0.8)
総蛋白減少	727	1 (0.1)	246	0	244	1 (0.4)
赤血球数減少	727	7 (1.0)	246	2 (0.8)	244	3 (1.2)
赤血球数増加	727	1 (0.1)	246	0	244	0
リンパ球数増加	104	2 (1.9)	/		/	
好中球数減少	104	2 (1.9)	/		/	
白血球数減少	727	11 (1.5)	246	2 (0.8)	244	5 (2.0)
血中クロール増加	729	1 (0.1)	/		244	0
血中カリウム増加	730	2 (0.3)	247	0	244	0
血中リン減少	731	2 (0.3)	247	1 (0.4)	244	1 (0.4)
血中リン増加	731	2 (0.3)	247	1 (0.4)	244	2 (0.8)
血中ビリルビン減少	722	1 (0.1)	247	0	244	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	722	0	247	1 (0.4)	244	0
尿中血陽性	719	18 (2.5)	247	4 (1.6)	243	5 (2.1)
尿中蛋白陽性	721	2 (0.3)	247	0	244	0
血中ALP減少	733	1 (0.1)	247	2 (0.8)	244	1 (0.4)
血中ALP増加	733	11 (1.5)	247	1 (0.4)	244	2 (0.8)

MedDRA/J Ver.9.1 により集計

注) 錠 2.5mg 承認時、市販後臨床試験（骨折発生頻度比較試験）、及び錠 17.5mg 承認時（2.5mg/日投与群）合算データ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特定使用成績調査（特別な背景を有する患者等に対する調査）における
副作用・感染症の発現状況一覧表（錠 2.5mg）

調査施設数	798
調査症例数	3,808
副作用等の発現症例数	480
副作用等の発現件数	704
副作用等の発現症例率（%）	12.61
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（%）
感染症および寄生虫症	6 (0.16)
膀胱炎	1 (0.03)
胃腸炎	2 (0.05)
肺炎	3 (0.08)
血液およびリンパ系障害	5 (0.13)
貧血	2 (0.05)
低色素性貧血	1 (0.03)
汎血球減少症	1 (0.03)
好酸球減少症	1 (0.03)
免疫系障害	1 (0.03)
過敏症	1 (0.03)
代謝および栄養障害	28 (0.74)
食欲減退	21 (0.55)
高カルシウム血症	1 (0.03)
低カルシウム血症	1 (0.03)
高コレステロール血症	2 (0.05)
高脂血症	1 (0.03)
低カリウム血症	1 (0.03)
高尿酸血症	1 (0.03)
精神障害	2 (0.05)
不眠症	2 (0.05)
神経系障害	29 (0.76)
脳梗塞	1 (0.03)
脳血管障害	1 (0.03)
頭痛	8 (0.21)
浮動性めまい	12 (0.32)
体位性めまい	1 (0.03)
味覚異常	3 (0.08)
感覚鈍麻	4 (0.11)
神経痛	1 (0.03)
錯感覚	1 (0.03)
眼障害	3 (0.08)
虹彩炎	1 (0.03)
眼の異常感	1 (0.03)
羞明	1 (0.03)
閃輝暗点	1 (0.03)
耳および迷路障害	3 (0.08)
メニエール病	1 (0.03)
耳鳴	3 (0.08)
回転性めまい	1 (0.03)
心臓障害	3 (0.08)
動悸	2 (0.05)
心筋梗塞	1 (0.03)
血管障害	2 (0.05)
ほてり	1 (0.03)
高血圧	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.24)
間質性肺疾患	1 (0.03)
咳嗽	3 (0.08)
呼吸困難	1 (0.03)
湿性咳嗽	2 (0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（％）
口腔咽頭痛	2 (0.05)
喉頭浮腫	1 (0.03)
胃腸障害	351 (9.22)
胃ポリープ	1 (0.03)
胃腸障害	4 (0.11)
胃腸出血	1 (0.03)
胃炎	21 (0.55)
萎縮性胃炎	1 (0.03)
食道炎	3 (0.08)
逆流性食道炎	5 (0.13)
便秘	23 (0.60)
下痢	19 (0.50)
胃食道逆流性疾患	1 (0.03)
イレウス	1 (0.03)
腹部不快感	105 (2.76)
腹部膨満	18 (0.47)
腹痛	12 (0.32)
上腹部痛	61 (1.60)
異常便	1 (0.03)
消化不良	33 (0.87)
鼓腸	1 (0.03)
悪心	50 (1.31)
食道痛	1 (0.03)
嘔吐	13 (0.34)
心窩部不快感	6 (0.16)
胃潰瘍	11 (0.29)
びらん性胃炎	2 (0.05)
口唇炎	2 (0.05)
口腔内不快感	1 (0.03)
口内炎	10 (0.26)
口の感覚鈍麻	1 (0.03)
口内乾燥	2 (0.05)
舌炎	2 (0.05)
舌痛	1 (0.03)
舌障害	2 (0.05)
肝胆道系障害	4 (0.11)
肝機能異常	3 (0.08)
肝障害	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	22 (0.58)
蕁麻疹	4 (0.11)
湿疹	2 (0.05)
紅斑	1 (0.03)
そう痒症	9 (0.24)
発疹	9 (0.24)
全身性そう痒症	1 (0.03)
冷汗	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	11 (0.29)
関節周囲炎	1 (0.03)
関節リウマチ	2 (0.05)
筋痙縮	1 (0.03)
筋肉痛	2 (0.05)
背部痛	4 (0.11)
頸部痛	1 (0.03)
腎および尿路障害	7 (0.18)
ネフローゼ症候群	1 (0.03)
腎嚢胞	1 (0.03)
腎不全	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（%）
血尿	1 (0.03)
頻尿	2 (0.05)
蛋白尿	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	20 (0.53)
発熱	2 (0.05)
無力症	2 (0.05)
胸部不快感	1 (0.03)
悪寒	1 (0.03)
顔面浮腫	1 (0.03)
異常感	5 (0.13)
冷感	1 (0.03)
倦怠感	3 (0.08)
浮腫	2 (0.05)
末梢性浮腫	1 (0.03)
口渇	2 (0.05)
異物感	1 (0.03)
死亡	1 (0.03)
臨床検査	53 (1.39)
血圧上昇	5 (0.13)
血中LDH増加	7 (0.18)
血中ALP増加	8 (0.21)
血中アミラーゼ減少	1 (0.03)
ヘマトクリット減少	2 (0.05)
ヘモグロビン減少	6 (0.16)
リンパ球数減少	1 (0.03)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.03)
平均赤血球ヘモグロビン増加	2 (0.05)
平均赤血球容積増加	3 (0.08)
好中球数増加	1 (0.03)
血小板数減少	1 (0.03)
赤血球数減少	5 (0.13)
白血球数減少	2 (0.05)
白血球数増加	2 (0.05)
ALT増加	17 (0.45)
AST増加	17 (0.45)
γ-GTP増加	11 (0.29)
肝機能検査異常	4 (0.11)
ロイシンアミノペプチダーゼ低下	1 (0.03)
血中トリグリセリド増加	1 (0.03)
血中ブドウ糖増加	1 (0.03)
血中尿酸減少	1 (0.03)
血中尿酸増加	1 (0.03)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.03)
血中アルブミン減少	1 (0.03)
CRP増加	2 (0.05)
総蛋白減少	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	1 (0.03)
BUN増加	3 (0.08)
尿中血陽性	3 (0.08)
尿量減少	1 (0.03)
血中カルシウム減少	2 (0.05)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.08)
大腿骨頸部骨折	1 (0.03)
骨折	1 (0.03)
交通事故	1 (0.03)

MedDRA/J Ver.12.1 により集計

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特定使用成績調査（特別な背景を有する患者等に対する調査）における
副作用・感染症の発現状況一覧表（錠 17.5mg：骨粗鬆症）

調査施設数	591
調査症例数	3,452
副作用等の発現症例数	244
副作用等の発現件数	315
副作用等の発現症例率（%）	7.07
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例率（%）
感染症および寄生虫症	1 (0.03)
咽頭炎	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	1 (0.03)
汎血球減少症	1 (0.03)
代謝および栄養障害	11 (0.32)
低カルシウム血症	1 (0.03)
脂質異常症	1 (0.03)
食欲減退	8 (0.23)
高脂血症	1 (0.03)
精神障害	3 (0.09)
不安	1 (0.03)
不快気分	1 (0.03)
不眠症	1 (0.03)
神経系障害	14 (0.41)
頸腕症候群	1 (0.03)
認知症	1 (0.03)
浮動性めまい	6 (0.17)
味覚異常	1 (0.03)
頭痛	1 (0.03)
感覚鈍麻	2 (0.06)
傾眠	1 (0.03)
振戦	1 (0.03)
眼障害	3 (0.09)
アレルギー性結膜炎	1 (0.03)
眼瞼浮腫	1 (0.03)
霧視	1 (0.03)
心臓障害	4 (0.12)
動悸	2 (0.06)
上室性頻脈	1 (0.03)
頻脈	1 (0.03)
血管障害	4 (0.12)
潮紅	1 (0.03)
高血圧	2 (0.06)
ほてり	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.14)
喘息	1 (0.03)
咳嗽	1 (0.03)
発声障害	1 (0.03)
咽喉刺激感	1 (0.03)
口腔咽頭不快感	1 (0.03)
胃腸障害	178 (5.16)
腹部不快感	68 (1.97)
腹部膨満	3 (0.09)
腹痛	2 (0.06)
下腹部痛	1 (0.03)
上腹部痛	21 (0.61)
便秘	5 (0.14)
齲齒	2 (0.06)
下痢	12 (0.35)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（%）
消化不良	22 (0.64)
胃潰瘍	2 (0.06)
胃炎	13 (0.38)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.03)
胃腸障害	3 (0.09)
歯肉炎	1 (0.03)
単径ヘルニア	1 (0.03)
腸閉塞	1 (0.03)
口唇乾燥	1 (0.03)
悪心	20 (0.58)
食道痛	1 (0.03)
食道炎	2 (0.06)
口腔内不快感	1 (0.03)
逆流性食道炎	10 (0.29)
口内炎	4 (0.12)
嘔吐	3 (0.09)
頬粘膜のあれ	2 (0.06)
口唇のひび割れ	1 (0.03)
心窩部不快感	1 (0.03)
口の感覚鈍麻	1 (0.03)
肝胆道系障害	2 (0.06)
肝機能異常	2 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	13 (0.38)
薬疹	1 (0.03)
湿疹	2 (0.06)
紅斑	1 (0.03)
ケロイド瘢痕	1 (0.03)
そう痒症	4 (0.12)
発疹	4 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	11 (0.32)
背部痛	1 (0.03)
筋膜炎	1 (0.03)
筋痙縮	1 (0.03)
筋肉痛	3 (0.09)
四肢痛	1 (0.03)
顎痛	1 (0.03)
関節リウマチ	1 (0.03)
重感	1 (0.03)
顎障害	1 (0.03)
腎および尿路障害	1 (0.03)
腎石灰沈着症	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (0.52)
無力症	4 (0.12)
胸部不快感	1 (0.03)
胸痛	1 (0.03)
悪寒	1 (0.03)
不快感	1 (0.03)
異常感	1 (0.03)
倦怠感	3 (0.09)
末梢性浮腫	2 (0.06)
疼痛	1 (0.03)
発熱	3 (0.09)
口渇	2 (0.06)
臨床検査	7 (0.20)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.09)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.12)
血中クレアチニン増加	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（％）
血中尿素増加	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
ヘモグロビン減少	1 (0.03)
血小板数減少	1 (0.03)
赤血球数減少	1 (0.03)
白血球数減少	1 (0.03)
ヒアルロン酸増加	1 (0.03)
外科および内科処置	1 (0.03)
抜歯	1 (0.03)

MedDRA/J Ver.13.1 により集計

国内臨床試験における副作用頻度表（錠 75mg）

	安全性評価対象症例（75mg）
調査施設数	—
調査症例数	422
副作用等の発現症例数	93
副作用等の発現件数	150
副作用等の発現症例率（％）	22.0
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（％）
感染症および寄生虫症	4 (0.9)
膀胱炎	1 (0.2)
胃腸炎	2 (0.5)
ウイルス感染	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.2)
代謝および栄養障害	3 (0.7)
食欲減退	3 (0.7)
神経系障害	6 (1.4)
脳血管障害	1 (0.2)
頭痛	5 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5)
咽喉刺激感	1 (0.2)
口腔咽頭不快感	1 (0.2)
胃腸障害	60 (14.2)
胃腸障害	1 (0.2)
胃炎	9 (2.1)
萎縮性胃炎	1 (0.2)
便秘	2 (0.5)
下痢	21 (5.0)
胃食道逆流性疾患	4 (0.9)
腹部不快感	13 (3.1)
腹部膨満	1 (0.2)
腹痛	2 (0.5)
上腹部痛	10 (2.4)
消化不良	1 (0.2)
悪心	4 (0.9)
嘔吐	4 (0.9)
食道不快感	1 (0.2)
胃潰瘍	2 (0.5)
びらん性胃炎	2 (0.5)
歯肉腫脹	1 (0.2)
歯周炎	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)
胆嚢ポリープ	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（%）
筋骨格系および結合組織障害	16 (3.8)
顎痛	1 (0.2)
関節痛	2 (0.5)
筋肉痛	1 (0.2)
背部痛	8 (1.9)
筋骨格痛	1 (0.2)
頸部痛	1 (0.2)
四肢痛	2 (0.5)
筋骨格不快感	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (5.0)
発熱	12 (2.8)
無力症	1 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)
胸痛	3 (0.7)
倦怠感	4 (0.9)
末梢性浮腫	1 (0.2)
口渇	2 (0.5)
臨床検査	9 (2.1)
白血球数減少	2 (0.5)
血小板数増加	1 (0.2)
γ-GTP増加	2 (0.5)
肝機能検査異常	3 (0.7)
血中コレステロール増加	1 (0.2)
BUN増加	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
歯牙破折	1 (0.2)

MedDRA/J Ver.15.0 により集計

外国第Ⅲ相試験において頻度が高く認められた副作用（いずれかの投与群で発現率2%以上）

投与群	5mg/日群	35mg/週群	50mg/週群
集計対象症例数	480	485	491
副作用発現例数（発現頻度%）	140(29.2)	135(27.8)	120(24.4)
<胃腸障害>	98(20.4)	91(18.8)	92(18.7)
消化不良	24(5.0)	17(3.5)	19(3.9)
悪心	24(5.0)	18(3.7)	15(3.1)
胃食道逆流性疾患	11(2.3)	12(2.5)	12(2.4)
便秘	11(2.3)	9(1.9)	8(1.6)
上腹部痛	11(2.3)	10(2.1)	6(1.2)
<筋骨格系および結合組織障害>	25(5.2)	25(5.2)	20(4.1)
関節痛	5(1.0)	10(2.1)	7(1.4)

MedDRA/J Ver.6.0 により集計

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈骨ページェット病（錠 17.5mg）〉

国内臨床試験における副作用発現状況

投与量	17.5mg/日
集計対象症例数	12
副作用発現例数（発現頻度%）	3（25.0%）
副作用発現件数	5
〈胃腸障害〉	3（25.0）
下痢	2（16.7）
胃不快感	1（8.3）
〈全身障害および投与局所様態〉	1（8.3）
末梢性浮腫	1（8.3）

骨ページェット病効能・効果、用法・用量追加承認時
MedDRA/J Ver.9.1により集計

特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

調査施設数	89
調査症例数	307
副作用等の発現症例数	46
副作用等の発現件数	74
副作用等の発現症例率（%）	14.98
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（%）
感染症および寄生虫症	1（0.33）
肺炎	1（0.33）
代謝および栄養障害	7（2.28）
低カルシウム血症	7（2.28）
低リン酸血症	1（0.33）
神経系障害	3（0.98）
脳梗塞	1（0.33）
意識レベルの低下	1（0.33）
構語障害	1（0.33）
片麻痺	1（0.33）
感覚鈍麻	1（0.33）
三叉神経痛	1（0.33）
眼障害	3（0.98）
眼乾燥	1（0.33）
眼部腫脹	1（0.33）
視力障害	1（0.33）
心臓障害	1（0.33）
心嚢液貯留	1（0.33）
血管障害	1（0.33）
高血圧	1（0.33）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.33）
咳嗽	1（0.33）
鼻漏	1（0.33）
胃腸障害	21（6.84）
腹部不快感	4（1.30）
腹部膨満	1（0.33）
腹痛	1（0.33）
上腹部痛	1（0.33）
便秘	3（0.98）
消化不良	3（0.98）
胃十二指腸潰瘍	1（0.33）
胃腸障害	1（0.33）
イレウス	1（0.33）
悪心	5（1.63）
食道炎	2（0.65）
直腸炎	1（0.33）
歯痛	1（0.33）
軟便	2（0.65）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（％）
肝胆道系障害	4 (1.30)
胆石症	1 (0.33)
肝機能異常	2 (0.65)
高ビリルビン血症	1 (0.33)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.65)
脱毛症	1 (0.33)
発疹	1 (0.33)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.98)
背部痛	2 (0.65)
腱痛	1 (0.33)
腎および尿路障害	1 (0.33)
腎機能障害	1 (0.33)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.63)
倦怠感	2 (0.65)
発熱	3 (0.98)
臨床検査	8 (2.61)
アミラーゼ増加	1 (0.33)
血中ビリルビン増加	1 (0.33)
血中カルシウム減少	1 (0.33)
体温上昇	1 (0.33)
好酸球数増加	1 (0.33)
体重増加	1 (0.33)
四肢X線異常	1 (0.33)
肝機能検査値上昇	1 (0.33)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.33)
大腿骨骨折	1 (0.33)
脛骨骨折	1 (0.33)

MedDRA/J Ver. 20.1 により集計

外国第Ⅲ相試験における副作用発現状況（発現率2%以上）

投与量	30mg/日 ^{注)}
集計対象症例数	61
副作用発現例数（発現頻度％）	29 (47.5%)
〈耳および迷路障害〉	2 (3.3)
〈眼障害〉	2 (3.3)
〈胃腸障害〉	18 (29.5)
下痢	7 (11.5)
悪心	5 (8.2)
腹痛	2 (3.3)
便秘	2 (3.3)
排便数増加	2 (3.3)
〈全身障害および投与局所様態〉	2 (3.3)
〈感染症および寄生虫症〉	3 (4.9)
鼻咽頭炎	2 (3.3)
〈筋骨格系および結合組織障害〉	10 (16.4)
関節痛	5 (8.2)
〈神経系障害〉	3 (4.9)
頭痛	3 (4.9)
〈呼吸器、胸郭および縦郭障害〉	3 (4.9)

骨ページェット病効能・効果、用法・用量追加承認時

MedDRA/J Ver.9.1 により集計

事象名は、2%以上のものを掲載。SOCは、SOCとしての発現率2%以上のものを掲載。

注) 国内におけるアクトネル錠 17.5mgの骨ページェット病に対する承認用量は、1日1回 17.5mgを8週間連日投与である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

国内臨床試験における副作用プロファイル（錠 2.5mg）

症例	重症度			発現時処置				発現迄の週数							転帰					転帰迄の日数									
	軽度	中等度	高度	中止	本剤投与			4週以内	5～12週	13～24週	25～36週	37～48週	49～96週	97週～	消失	軽快	不変	悪化	不明	3日以内	4～7日	8～14日	15～28日	29～56日	57～112日	113～224日	225日以上	不明	
					継続	終了後	ありなし																						
代謝および栄養障害																													
食欲不振	2	2			1	1		1	1					1	1									1					
高コレステロール血症	1	1				1		1				1				1							1						
神経系障害																													
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	3	1	2		2	1		1	2	1	1	1							2	1							1	1	1
頭痛	2	2			2			2	2							2						1	1						
感覚減退	2		2		1	1		1	1		1	1			1	1									2				
感覚障害	1	1				1		1			1				1							1							
耳および迷路障害																													
耳鳴	1	1				1		1		1					1										1				
心臓障害																													
胸部圧迫感	1		1		1			1				1			1							1							
下肢浮腫	1		1			1		1							1													1	
心室性期外収縮	1	1				1		1				1			1									1					
胃腸障害																													
腹部膨満	7	7			1	6		4	3	2	4	1				5	2				1	2	1	1	2				
腹痛	1	1				1		1		1					1						1								
上腹部痛	19	19			3	16		11	8	9	3	5		2	18	1					1	1	1	3	5	6	1	1	
口唇炎	1	1			1			1		1					1										1				
便秘	7	7				7		5	2	2	1	1	2	1		5	2					1	1	1	2	1		1	
下痢	1	1				1		1				1			1										1				
十二指腸潰瘍	1	1				1		1				1			1													1	
消化不良	4	4				4		3	1	1	2			1	4						1			1	1	1		1	
おくび	2	2			1	1		2	1		1				2								1	1					
胃炎	4	3	1			3	1	3	1		4				2	1			1				1		1	1	1		1
軟便	3	3				3		1	2	2	1				3							1	1		1				
嘔気	9	9			3	6		5	4	4	4	1			9						1		2	2	2	1	1		
食道炎	1	1				1		1			1										1								1
口腔内不快感	1	1				1		1	1						1												1		
悪心	2	2			1	1		2			1	1			2										1	1			
咽喉痛	1	1				1		1				1				1						1							
口内炎	4	3	1		1	3		4		1	1	2			4										3		1		
嘔吐	2	1	1		1	1		2		1			1		2							2							
皮膚および皮下組織障害																													
瘡瘍様皮膚炎	1		1			1		1						1		1												1	
皮膚炎	2	2				2		2		2					2							1				1			
紅斑	2	1	1			2		2		1	1				1	1									1	1			
眼瞼浮腫	1	1				1		1	1						1										1				
癢痒症	3	3			1	2		3		1	2				3											3			
多汗	1	1				1		1			1				1										1				
筋骨格、結合組織および骨障害																													
関節痛	2	2				2		1	1		1			1		2						1				1			
背部痛	1	1				1		1		1				1		1											1		
筋痙攣	1	1				1		1		1				1					1								1		
全身障害および投与局所様態																													
熱感	1		1			1		1	1						1											1			
口渴	1	1				1		1	1						1												1		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	総 症 例	重症度			発現時処置				発現迄の週数							転帰				転帰迄の日数																		
		軽 度	中 等 度	高 度	中 止	継 続	終 了 後	あ り	な し	4 週 以 内	5 ～ 12 週	13 ～ 24 週	25 ～ 36 週	37 ～ 48 週	49 ～ 96 週	97 週 ～	消 失	軽 快	不 変	悪 化	不 明	3 日 以 内	4 ～ 7 日	8 ～ 14 日	15 ～ 28 日	29 ～ 56 日	57 ～ 112 日	113 ～ 224 日	225 日 以 上	不 明								
																															本剤投与	処置						
臨床検査																																						
便潜血	1	1				1		1								1																					1	
ヘモグロビン減少	1	1				1		1						1		1																					1	
ヘマトクリット減少	1	1				1		1						1		1																					1	
白血球数減少	4	4				2	2	4		2		1	1			3				1			1				1									1	1	
好中球数減少	2	2				1	1	2	1	1						1				1							1										1	
リンパ球数増加	2	2				1	1	2	1	1						1				1							1										1	
AST増加	4	4				2	2	4	1	1			2			4										1	2									1		
ALT増加	5	5				3	2	5	1	1			2	1		4	1									1	3								1			
γ-GTP増加	5	5				4	1	5			1	1	1	2		1	3			1						1	2							1	2	1	1	
血中アルカリフォスファターゼ増加	3	3				2	1	3		1			2			3										1	2											
LDH増加	2	2				2		2	1					1		2											1										1	
血中塩化物増加	1	1				1		1	1							1																					1	
血中カルシウム減少	1	1					1	1							1	1																					1	
尿中β ₂ ミクログロブリン増加	1		1			1		1					1			1											1											
蛋白尿陽性	1	1				1		1						1		1																					1	
潜血陽性（尿）	3	3				3		3	1	2						1		1		1																	2	1

〔承認時資料集計〕

国内臨床試験における副作用プロファイル（錠 75mg）

副作用等の種類	合計	重篤性		発現日迄の期間							転帰				本剤処置																							
		重篤	非重篤	1週以内	2週以内	3週以内	1カ月以内	3カ月以内	6カ月以内	360日以内	361日以上	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	死亡	投与中止	投与量変更せず	該当せず																			
感染症および寄生虫症	4																																					
膀胱炎	1		1							1					1																						1	
胃腸炎	2		2	1							1																									1	1	
ウイルス感染	1		1	1																																	1	
血液およびリンパ系障害	1																																					
リンパ節症	1		1										1			1																					1	
代謝および栄養障害	3																																					
食欲減退	3		3	1								2				3																				1	2	
神経系障害	6																																					
脳血管障害	1	1											1						1																		1	
頭痛	5		5	4									1																								1	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2																																					
咽喉刺激感	1		1				1																														1	
口腔咽頭不快感	1		1	1																																	1	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	合計	重篤性		発現日迄の期間							転帰				本剤処置			
		重篤	非重篤	1週以内	2週以内	3週以内	1カ月以内	3カ月以内	6カ月以内	360日以内	361日以上	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	死亡	投与中止	投与量変更せず
胃腸障害	60																	
胃腸障害	1	1	1								1					1		
胃炎	9	9	1				2	3	3		8		1			4	5	
萎縮性胃炎	1	1						1			1					1		
便秘	2	2	2								2						2	
下痢	21	21	14		1	1	4	1			21					7	14	
胃食道逆流性疾患	4	4	1				1	1	1		2	2				2	2	
腹部不快感	13	13	7		1		2	2	1		13					5	8	
腹部膨満	1	1		1							1					1		
腹痛	2	2					2				2					1	1	
上腹部痛	10	10	5				2	2	1		9	1				4	6	
消化不良	1	1	1								1						1	
悪心	4	4	2				1	1			4						4	
嘔吐	4	4	3				1				4					1	3	
食道不快感	1	1	1								1					1		
胃潰瘍	2	2					1	1			2					1	1	
びらん性胃炎	2	2	1						1			1	1			1	1	
歯肉腫脹	1	1					1				1						1	
歯周炎	1	1					1				1						1	
肝胆道系障害	1																	
胆嚢ポリープ	1	1							1				1				1	
皮膚および皮下組織障害	1																	
蕁麻疹	1	1							1		1						1	
筋骨格系および結合組織障害	16																	
顎痛	1	1	1								1						1	
関節痛	2	2	1				1				2					1	1	
筋肉痛	1	1	1								1					1		
背部痛	8	8	8								8					4	4	
筋骨格痛	1	1					1				1					1		
頸部痛	1	1	1								1						1	
四肢痛	2	2	1				1				2						2	
筋骨格不快感	1	1	1								1						1	
一般・全身障害および投与部位の状態	21																	
発熱	12	12	8				4				12					6	6	
無力症	1	1	1								1						1	
胸部不快感	1	1	1								1						1	
胸痛	3	3	3								3						3	
倦怠感	4	4	3					1			4					2	2	
末梢性浮腫	1	1					1				1						1	
口渇	2	2	1				1				2						2	
臨床検査	9																	
白血球数減少	2	2					1			1	2						1	1
血小板数増加	1	1	1								1						1	
γ-GTP増加	2	2	1						1		2						2	
肝機能検査異常	3	3	2	1							1	2				1	2	
血中コレステロール増加	1	1	1								1						1	
BUN増加	1	1	1								1						1	
傷害、中毒および処置合併症	1																	
歯牙破折	1	1						1			1					1		

MedDRA Ver.15.0 により集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

〈共通〉

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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。

(解説)

過量投与時には、本剤の薬理作用が強くあらわれ、血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状・徴候（筋攣縮など）があらわれる可能性がある。

誤って一度に多く飲んだ場合には、患者さんに直ちに牛乳を飲めるだけ飲んで、来院するよう指示し、状況により制酸剤の投与や胃洗浄を考慮する。また、低カルシウム血症をきたした場合には、カルシウム製剤の静注などの処置を考慮する。

11. 適用上の注意

〈共通〉

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。

(解説)

日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」(平成8年3月27日付)及び日薬連発第178号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて(その1)」(平成30年3月14日付)に基づいて設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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

リセドロン酸ナトリウムの一般薬理作用

試験項目	動物種 (n) (体重)	投与経路	投与用量又は 適用量(mg/kg)	試験結果	
一般症状・ 中枢神経系に 対する作用	1. 一般症状観察に及ぼす影響	SD ラット雄(8) (150~178g)	経口	30、100、300	30mg/kg：作用なし 100mg/kg：粘液を含む軟便及び下痢便(投与後4時間で3/8例) 300mg/kg：軟便、下痢便及び粘液便(投与後4時間で6/8例)
	2. 自発運動量に及ぼす影響	SD ラット雄(8) (152~174g)	経口	30、100、300	30mg/kg：作用なし 100、300mg/kg：投与30分後に運動量減少
	3. 麻酔作用 (ペントバルビタール睡眠時間)	SD ラット雄(8) (174~188g)	経口	30、100、300	作用なし
	4. 痙攣に対する作用				
	4.1 最大電撃痙攣	ICR マウス雄(10) (24.0~29.0g)	経口	30、100、300	作用なし
	4.2 ペンテトラゾール誘発痙攣協力作用	ICR マウス雄(10) (24.0~26.0g)	経口	30、100、300	作用なし
拮抗作用	ICR マウス雄(10) (26.0~27.0g)	経口	30、100、300	作用なし	
5. 鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ICR マウス雄(10) (27.0~28.5g)	経口	30、100、300	作用なし	
6. 体温に及ぼす影響	SD ラット雄(8) (168~185g)	経口	30、100、300	作用なし	
自律神経系及び平滑筋に対する作用	7. 摘出回腸に及ぼす影響				
	7.1 自動運動	日本白色ウサギ雄(3) (3.17~3.36kg)	<i>in vitro</i>	1、10、100µmol/L	作用なし
7.2 各アゴニスト収縮に対する影響 (セロトニン、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム)	Hartley モルモット雄(3) (406~444g)	<i>in vitro</i>	1、10、100µmol/L	1、10µmol/L：作用なし 100µmol/L：ヒスタミン収縮のみを抑制 (セロトニン、アセチルコリン、塩化バリウム収縮には作用なし)	

区. 非臨床試験に関する項目

	試験項目	動物種 (n) (体重)	投与経路	投与用量又は 適用量(mg/kg)	試験結果
呼吸・循環系に対する作用	8. 呼吸、血圧、心拍数 LVdP/dt max、心電図(第Ⅱ誘導)、大腿動脈血流量に及ぼす影響	麻酔ビーグル犬雄(3) (10.0~12.0kg)	静脈内	0.3、1、3、10	0.3、1、3mg/kg：作用なし 10mg/kg：LVdP/dt maxの一過性の軽度な低下傾向
	9. 呼吸、血圧、心拍数 LVdP/dt max、心電図(第Ⅱ誘導)、腎動脈血流量、上腸間膜動脈血流量に及ぼす影響	麻酔ビーグル犬雄(3~4) (10.0~12.0kg)	静脈内	0.1、0.3、1、3、10	0.1、0.3、1、3mg/kg：作用なし 10mg/kg：LVdP/dt maxの一過性の軽度な低下傾向及び上腸間膜動脈血流量の一過性の軽度な増加傾向
消化器系に対する作用	10. 腸管内輸送能に及ぼす影響(炭末法)	SDラット雄(8) (156~174g)	経口	30、100、300	作用なし
	11. 胃内容物排出能に及ぼす影響(色素法)	SDラット雄(8) (184~208g)	経口	10、30、100、300	10、30mg/kg：作用なし 100、300mg/kg：排出能抑制
	12. 胃液分泌に及ぼす影響(幽門結紮法)	SDラット雄(8) (156~172g)	十二指腸内	30、100、300	30mg/kg：作用なし 100mg/kg：胃液分泌量抑制 300mg/kg：胃液分泌量、酸排出量抑制、pH上昇
	13. 胃粘膜に及ぼす影響	SDラット雄(8) (158~176g)	経口	30、100、300	30、100mg/kg：作用なし 300mg/kg：軽度びらん(2/8例)
水・電解質代謝系及びその他	14. 尿量及び尿中電解質に及ぼす影響(尿量、尿中Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 濃度の測定)	SDラット雄(8) (164~182g)	経口	30、100 300、1000	30、100mg/kg：作用なし 300、1000mg/kg：下痢便混入のため測定不可
	15. 血液凝固に及ぼす影響(全血凝固時間、カルシウム再加凝固時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間)	SDラット雄(8~9) (214~268g)	経口	30、100 300、1000	作用なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

リセドロン酸ナトリウムの消化管粘膜障害に関する類薬との比較作用

試験項目	動物種 (n) (体重)	投与経路	投与用量又は 適用量 (mg/kg)	試験結果
1. 結腸粘膜障害作用 1.1 結腸内投与における作用	Wistar ラット雄 (5~6) (170~200g)	結腸内	300、800	パミドロネート (300mg/kg) は粘膜障害作用を示したが、アレンドロネート (150、300、600mg/kg)、エチドロネート (800mg/kg) 及びリセドロネート (300、800mg/kg) は作用を示さなかった。
1.2 結腸還流標本における作用	ニュージーランド 白色ウサギ雌 (9) (3.3~4.0kg)	結腸粘膜上 (液体)	80mg/dL	パミドロネート (300mg/dL)、アレンドロネート (40mg/dL) 及びリセドロネート (80mg/dL) は作用を示さなかった。
	ニュージーランド 白色ウサギ雌 (6) (3.0~3.6kg)	結腸粘膜上 (カプセル)	60mg	パミドロネート (300mg) は結腸粘膜に対して強い障害作用を示したが、リセドロネート (60mg) 及びアレンドロネート (40mg) は軽度な障害作用しか示さなかった。 障害作用序列 パミドロネート (300mg) >アレンドロネート (40mg) =リセドロネート (60mg)
2. 胃粘膜障害作用 2.1 インドメタシン誘発障害モデルにおける胃粘膜に対する投与溶液 pH の影響 (26)	SD ラット雄 (5~12) (239~292g)	経口	150、300	リセドロネート (150、300mg)、パミドロネート (150、300mg) 及びアレンドロネート (150、300mg) の胃粘膜障害作用は pH (2、4、7) の上昇に伴って増加した。pH2、4 ではリセドロネートの障害作用はパミドロネート及びアレンドロネートに比べて軽度であった。(pH7 の胃体部の病変のみアレンドロネートの作用はリセドロネートに比べて軽度)
2.2 インドメタシン誘発障害モデルにおける胃液分泌抑制時の胃粘膜に対する影響	SD ラット雄 (8~13) (243~278g)	経口	225	リセドロネート (225mg/kg)、パミドロネート (225mg/kg) 及びアレンドロネート (225mg/kg) の胃粘膜障害作用はラニチジン存在下において増強される傾向を示した。リセドロネートの障害作用程度はラニチジン存在下及び非存在下いずれの場合においてもパミドロネート及びアレンドロネートに比べて軽度であった。 障害作用序列 (225mg/kg) パミドロネート > アレンドロネート > リセドロネート

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(概略の致死量、mg/kg)

マウス		ラット		イヌ	
雄	雌	雄	雌	雄	雌
4000	4000	4000	4000	> 100	> 100

(投与経路：経口)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量
ラット	13 週間 (1 日 1 回投与)	4、8、16、32、64	16mg/kg/日
	26 週間 (1 日 1 回投与)	4、8、16、32	4mg/kg/日
	1 年間 (1 日 1 回投与)	0.1、0.6、4	0.6mg/kg/日
イヌ	13 週間 (1 日 1 回投与)	0.5、2、4、8	4mg/kg/日
	1 年間 (1 日 1 回投与)	4、8、16、32	4mg/kg/日
	2 年間 (1 日 1 回投与)	0.2、0.5、2	2mg/kg/日
	13 週間 (週 1 回投与)	0、8、16 (EDTA：2.5、12.5)	無毒性量なし
	6 カ月間 (月 1 回投与)	0、16、32、64	16mg/kg/月
	12 カ月間 (月 1 回投与)	0、16、32、64	16mg/kg/月

(投与経路：経口)

1) ラットの 13 週間経口投与試験

32mg/kg/日以上で投与期間中に死亡例が認められるとともに、体重増加抑制、摂餌量の減少、AST、ALT及び尿素窒素の上昇、胸腺及び脾の萎縮、精巣で精細管萎縮、消化管の拡張及び炎症、肝細胞の萎縮、腎で尿管の壊死等が観察された。16mg/kg/日以下では本剤による毒性学的な変化は認められなかった。

2) イヌの 13 週間経口投与試験

8mg/kg/日の雄 1 匹が投与期間中に切迫剖検されるとともに、血液生化学的検査で肝への影響がみられた。また、肝細胞の萎縮、精巣で精子細胞成熟抑制等の変化及び腎で尿管単細胞壊死が認められた。4mg/kg/日以下では本剤による毒性学的な変化は認められなかった。

3) ラットの 26 週間経口投与試験

32mg/kg/日で死亡例が認められるとともに、AST及びALTの上昇、胸腺及び脾の萎縮が認められた。16mg/kg/日以上で摂餌量の減少、好中球の増加、腸管の拡張が、8mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられた。4mg/kg/日では本剤による毒性学的な変化は認められなかった。

4) ラットの 1 年間経口投与試験

4mg/kg/日で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。0.6mg/kg/日以下では本剤による毒性学的な変化は認められなかった。

5) イヌの 1 年間経口投与試験

雌の 8mg/kg/日以上、雄の 16mg/kg/日以上で体重の減少が認められるとともに、死亡例が観察された。8mg/kg/日以上でAST、ALT、胆汁酸、アンモニアの上昇、Ht、Hbの減少等の変化がみられ、また剖検及び病理組織学的検査で肺、リンパ節、肝及び消化管の退色、消化管の結節、肺のうっ血及び出血、胸腺及びリンパ節の萎縮、肝細胞の変性、消化管の浮腫・うっ血及び出血、食道及び胃の糜爛・潰瘍・粘膜の萎縮、脾の浮腫、慢性腎症、腎盂上皮過形成、腎のシスト形成、骨髄の赤血球前駆細胞の減少、精細管の変性及びに精子巨細胞等の変化がみられた。4mg/kg/日では本剤による毒性学的な変化は認められなかった。

6) イヌの 2 年間経口投与試験

2mg/kg/日まで本剤による毒性学的な変化は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

7) イヌ経口週1回投与13週間EDTA併用毒性試験

リセドロン酸ナトリウムを週1回8又は16mg/kg投与することにより、EDTAの併用投与の有無にかかわらず、主に肝臓、腎臓及び胃に病理組織学的変化が認められるとともに、肋骨、胸骨及び鼻甲介においてはリセドロン酸ナトリウムの薬理学的作用によるものと考えられる骨量増加等の変化が認められた。リセドロン酸ナトリウム8mg/kg群においても肝臓及び腎臓に毒性学的変化が認められたことから無毒性量は見出せなかった。

8) イヌ経口月1回投与6カ月間毒性試験

リセドロン酸ナトリウムを月1回(計7回投与)、16、32及び64mg/kgの用量で6カ月間投与したところ、32及び64mg/kg群では肝臓及び腎臓に毒性変化が認められ、16mg/kg群では胃及び食道に本薬の刺激性によると考えられる所見が認められたものの肝臓及び腎臓を含めその他には毒性変化が認められなかった。

9) イヌ経口月1回投与12カ月間毒性試験

リセドロン酸ナトリウムを月1回、16、32及び64mg/kg/回の用量で12カ月間(合計13回)投与した。32及び64mg/kg群では肝臓及び腎臓に毒性変化が認められ、16mg/kg群では胃に本薬の刺激性によると考えられる所見が認められたものの、肝臓及び腎臓を含めその他には毒性変化が認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰変異試験、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験及びラットを用いた*in vivo*染色体異常試験においていずれも遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウスのがん原性試験では80週間経口投与で32mg/kg/日までの用量で腫瘍原性は認められなかった。ラットのがん原性試験では2年間経口投与で24mg/kg/日までの用量で腫瘍原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				親 (生殖能)	胎児・ 出生児
妊娠前及び妊娠初期投与試験	ラット	雄：交配60日以上前から交配期間中 雌：交配14日前から妊娠7日目まで	2.5、10、40 160(80) ^{注1)}	40	40
受胎能及び一般生殖試験	ラット	雄：交配80日以上前から交配期間中 雌：交配15日前から離乳まで	雄：3.2、16、 80(40) ^{注2)} 雌：3.2、7.1、16	< 3.2	7.1
精子形成	ラット	30日間	10、40、80	80	—
器官形成期投与試験	ラット	妊娠6日目から17日目まで	3.2、16、80	< 3.2	3.2
	ウサギ	妊娠6日目から18日目まで	2、10、50	2	10
周産期及び授乳期投与試験	ラット	妊娠15日目から離乳まで	0.5、2、8	2	0.5

(投与経路：経口)

注1) 当初160mg/kg/日を最高用量に設定したが、死亡例が認められるなど毒性所見が強く発現したため、雄は投与16日目から、雌は投与5日目からそれぞれ投与量を80mg/kg/日に減じた。

注2) 当初80mg/kg/日を最高用量に設定したが、一般状態に重篤な変化が認められたため、投与36日目から投与量を40mg/kg/日に減じた。

区. 非臨床試験に関する項目

- 1) ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験
160(80)mg/kg/日で受胎率及び胎児体重の低値がみられた。40mg/kg/日以下では生殖機能及び胎児に対し影響は認められなかった。
- 2) ラットの受胎能及び一般生殖試験
雄 80(40)mg/kg/日で死亡例が観察された。雌では 3.2mg/kg/日以上で妊娠末期に血中カルシウム濃度の低値及び死亡例が認められ、さらに 16mg/kg/日で受胎率の低値及び出生児生存率の低値傾向がみられたが、催奇形性は認められなかった。出生児の成長、発達及び生殖機能に対し影響は認められなかった。
- 3) ラットの精子形成
80mg/kg/日まで生殖器官の重量、精子運動性、精子形態、精子数、精巣及び精巣上体の組織並びに血漿中ホルモン濃度に影響は認められなかった。
- 4) ラット胎児の器官形成期投与試験
3.2mg/kg/日以上で母動物に死亡例が観察されるとともに、16mg/kg/日以上で胎児の胸骨の骨化遅延、出生児生存率の低値傾向又は低値及び成長・発達の遅延、80mg/kg/日で胎児及び出生児体重の低値がみられたが、催奇形性は認められず、出生児の行動及び生殖機能に影響は認められなかった。
- 5) ウサギ胎児の器官形成期投与試験
2mg/kg/日以上で母動物に死亡例が観察されたが、胎児では 10mg/kg/日投与で影響は認められなかった。
- 6) ラット周産期及び授乳期投与試験
8mg/kg/日で母動物に死亡例が観察されるとともに、2mg/kg/日以上で出生児の発育・分化に遅延が認められたが、行動及び生殖機能に影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験では皮膚に対する刺激性は認められなかった。ウサギの角膜上に点眼投与した眼粘膜刺激性試験では、角膜、虹彩及び粘膜に刺激が認められた。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット全身性アナフィラキシー試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験では、抗原性を示唆する所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：リセドロン酸ナトリウム 毒薬

2. 有効期間

錠 2.5mg : 5年

錠 17.5mg : 5年

錠 75mg : 5年

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

その他患者向資材（服薬指導箋）：・アクトネル錠 17.5mg を服用される方へ

・骨ページェット病治療剤アクトネル錠 17.5mg を服用される方へ

・アクトネル錠 75mg を服用される方へ

・アクトネル飲み忘れ防止カレンダー

（「XⅢ. 備考 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：

商品名	販売会社
ベネット錠	武田

同 効 薬：

一 般 名	薬 剤 名
アレンドロン酸ナトリウム水和物	フォサマック錠 ボナロン錠・点滴静注バッグ・経口ゼリー
エチドロン酸二ナトリウム	ダイドロネル錠
ミノドロン酸水和物	ボノテオ錠 リカルボン錠
イバンドロン酸ナトリウム水和物	ボンビバ錠・静注シリンジ
ゾレドロン酸水和物	リクラスト点滴静注液
メナテトレノン	グラケーカプセル
アルファカルシドール	アルファロールカプセル・散・内用液 ワンアルファ錠・内用液

X. 管理的事項に関する項目

一般名	薬剤名
カルシトリオール	ロカルトロールカプセル ロカルトロール注
エルデカルシトール	エディロールカプセル
イブリフラボン	オステン錠
ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ錠
バゼドキシフェン酢酸塩	ビビアント錠
テリパラチド（遺伝子組換え）	フォルテオ皮下注
テリパラチド酢酸塩	テリボン皮下注
デノスマブ（遺伝子組換え）	プラリア皮下注
ロモソズマブ（遺伝子組換え）	イベニティ皮下注

7. 国際誕生年月日

1998年3月31日（米国）

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

〈錠 2.5mg〉

製造販売承認年月日：2002年1月17日

承認番号：21400AMZ00005

薬価基準収載年月日：2002年4月26日

販売開始年月日：2002年5月9日

〈錠 17.5mg〉

製造販売承認年月日：2007年4月18日

承認番号：21900AMZ00061

薬価基準収載年月日：2007年6月8日

販売開始年月日：2007年6月15日

〈錠 75mg〉

製造販売承認年月日：2012年12月25日

承認番号：22400AMX01500

薬価基準収載年月日：2013年2月22日

販売開始年月日：2013年2月28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

〈錠 17.5mg〉

骨ペーজেット病

効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2008年7月16日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈錠 2.5mg〉

再審査結果通知年月：2011年7月4日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

効能・効果、用法・用量変更なし

X. 管理的事項に関する項目

〈錠 17.5mg〉

骨粗鬆症

再審査結果通知年月：2014年3月24日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
 効能・効果、用法・用量変更なし

骨ペーজেット病

再審査結果通知年月：2020年3月18日

再審査結果の内容：薬機法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
 効能・効果、用法・用量変更なし

〈錠 75mg〉

再審査結果通知年月：2018年6月28日

再審査結果の内容：薬機法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
 効能・効果、用法・用量変更なし

11. 再審査期間

〈錠 2.5mg〉

8年間：2002年1月17日～2010年1月16日（終了）

〈錠 17.5mg〉

骨粗鬆症

4年間：2007年4月18日～2011年4月17日（終了）

骨ペーজেット病

10年間：2008年7月16日～2018年7月15日（終了）

〈錠 75mg〉

4年間：2012年12月25日～2016年12月24日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

包装	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(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アクトネル錠 2.5mg				
PTP 100T			1145885 02 0101	
PTP 500T	3999 019F 1026	3999 019F 1026	1145885 02 0102	610462001
PTP 140T			1145885 02 0201	
PTP 700T			1145885 02 0202	
アクトネル錠 17.5mg				
骨粗鬆症用包装				
カード 20T (2T×10)	3999 019F 2022	3999 019F 2022	1178449 01 0401	620004865
カード 100T (2T×50)			1178449 01 0402	
骨ペーজেット病用包装				
PTP 56T (7T×8)			1178449 01 0301	
アクトネル錠 75mg				
カード 2T (1T×2)	3999 019F 3029	3999 019F 3029	1222609 01 0101	622226001
カード 5T (1T×5)			1222609 01 0102	

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

文献請求番号

- | | | |
|--|------------------------|------------|
| ① S. Takata et al. : J. Bone Miner. Metab. | 2006 ; 24 : 359-367 | ACL - 0266 |
| ② 高田信二郎 他 : Osteoporosis Jpn. | 2007 ; 15 : 246-249 | ACL - 0267 |
| ③ J. H. Lin et al. : Bone | 1996 ; 18 : 75-85 | ACL - 0010 |
| ④ B. J. Gertz et al. : Clin. Pharmacol. Ther. | 1995 ; 58 : 288-298 | ACL - 0011 |
| ⑤ M. Shiraki et al. : Osteoporos. Int. | 2003 ; 14 : 225-234 | ACL - 0084 |
| ⑥ M. Fukunaga et al. : Osteoporos. Int. | 2002 ; 13 : 971-979 | ACL - 0055 |
| ⑦ 串田一博 他 : Osteoporosis Jpn. | 2002 ; 10 : 85-97 | ACL - 0003 |
| ⑧ H. Kishimoto et al. : J. Bone Miner. Metab. | 2006 ; 24 : 405-413 | ACL - 0263 |
| ⑨ H. Hagino et al. : Bone | 2014 ; 59 : 44-52 | ACL - 0615 |
| ⑩ K. Kushida et al. : J. Bone Miner. Metab. | 2004 ; 22 : 469-478 | ACL - 0094 |
| ⑪ S. T. Harris et al. : JAMA | 1999 ; 282 : 1344-1352 | ACL - 0004 |
| ⑫ J. -Y. Reginster et al. : Osteoporos. Int. | 2000 ; 11 : 83-91 | ACL - 0005 |
| ⑬ I. Fogelman et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. | 2000 ; 85 : 1895-1900 | ACL - 0006 |
| ⑭ D. Y. Mitchell et al. : J. Clin. Pharmacol. | 2000 ; 40 : 258-265 | ACL - 0007 |
| ⑮ Y. Ogura et al. : J. Bone Miner. Metab. | 2004 ; 22 : 111-119 | ACL - 0085 |
| ⑯ P. D. Miller et al. : Am. J. Med. | 1999 ; 106 : 513-520 | ACL - 0046 |
| ⑰ 岸本 英彰 他 : Osteoporosis Jpn. | 2002 ; 10 : 61-83 | ACL - 0002 |
| ⑱ M. R. McClung et al. : N. Engl. J. Med. | 2001 ; 344 : 333-340 | ACL - 0009 |
| ⑲ 太田 博明 他 : Osteoporosis Jpn. | 2010 ; 18 : 745-752 | ACL - 0472 |
| ⑳ 太田 博明 他 : Osteoporosis Jpn. | 2012 ; 20 : 697-707 | ACL - 0539 |
| ㉑ L. I. Mosekilde et al. : Bone | 2000 ; 27 : 639-645 | ACL - 0008 |
| ㉒ E. F. Eriksen et al. : Bone | 2002 ; 31 : 620-625 | ACL - 0087 |
| ㉓ D. Y. Mitchell et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. | 2000 ; 49 : 215-222 | ACL - 0001 |
| ㉔ Y. Ogura et al. : J. Bone Miner. Metab. | 2004 ; 22 : 120-126 | ACL - 0086 |
| ㉕ D. Y. Mitchell et al. : Pharm. Res. | 2001 ; 18 : 166-170 | ACL - 0198 |
| ㉖ M. A. Blank et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. | 2000 ; 14 : 1215-1223 | ACL - 0012 |

〈社内資料引用一覧〉

文献請求番号

- | | |
|--|------------|
| *① 退行期骨粗鬆症患者を対象としたNE-58095月1回75mg経口投与による国内第Ⅲ相骨密度比較試験 (CCT-301) | ACL - 0582 |
| *② 健康閉経後女性におけるNE-58095 17.5mg錠単回経口投与時の薬物動態の検討 | ACL - 0304 |
| *③ 健康閉経後女性を対象としたNE-58095 50mg、75mg及び100mg単回経口投与による国内第Ⅰ相試験 (CPH-301) | ACL - 0581 |
| *④ Comparison of daily (5mg/day) versus weekly (35 and 50mg/week) oral dosing regimens of risedronate on bone turnover (biochemical markers) and assessment of pharmacokinetic profiles in postmenopausal women
外国第Ⅰ相PK/PD試験 | ACL - 0305 |
| *⑤ Burns, J. M. et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to determine the efficacy and safety of risedronate in treatment of osteopenic postmenopausal women (RON009393)
閉経後骨量減少症患者を対象としたリセドロネートの有効性及び安全性評価のための無作為、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、群間比較試験 (RON009393) | ACL - 0359 |
| *⑥ 骨ページェット病患者を対象としたNE-58095の外国第Ⅱ相試験 | ACL - 0411 |

XI. 文献

- *⑦ 骨ページェット病患者を対象としたNE-58095の国内第Ⅲ相試験 ACL-0412
- *⑧ 骨ページェット病患者を対象としたNE-58095の外国第Ⅲ相試験 ACL-0413
- *⑨ Pulse dosing of NE-58095 : effects on skeletal metabolism in oophorectomized rats
卵巣摘除ラットの骨代謝に対する間歇投与の効果 ACL-0306
- *⑩ Efficacy study of NE-58095 by 24-week oral administration in surgically
ovariectomized rats ACL-0307
卵巣摘除ラットの骨代謝に対する間歇投与と連続投与の比較
- *⑪ Phipps, R. J. et al. : Long-term efficacy of risedronate in ovariectomized minipigs
卵巣摘除ミニブタにおけるリセドロネートの長期的効果 ACL-0309
- *⑫ Phipps, R. J. et al. : Long-term efficacy of risedronate as a treatment in the osteopenic,
ovariectomized rat model ACL-0308
骨量減少を示す卵巣摘除ラットモデルにおけるリセドロネートの治療的な長期効果
- *⑬ Phipps, R. J. et al. : A 28-day oral gavage comparative study of NE-58095 and NE-
10503 in the immobilized female albino rat ACL-0310
不動化雌ラットでの、28日間経口投与によるNE-58095とNE-10503の比較試験
- *⑭ Phipps, R. J. et al. : Evaluation of selected compounds in the Schenk growing rat
model ; Schenk成長期ラットモデルにおける選択化合物の評価 ACL-0311
- *⑮ Vezina, M. : A 26-week oral (capsule) fracture healing study with risedronate (NE-
58095) in male and female beagle dogs ACL-0312
雄及び雌イヌにおけるNE-58095の26週間経口投与(カプセル)による骨折治癒
試験
- *⑯ 折茂 肇ら : NE-58095の健康高齢者と健康非高齢者における薬物動態の比較試験 ACL-0313
- *⑰ Cambron, R. T. : The extent of bisphosphonate complexation in orange juice, apple
juice, coffee, tea, and water containing calcium. ACL-0314
オレンジジュース、リンゴジュース、コーヒー、紅茶及びカルシウムを含む水の中
におけるビスホスホン酸塩の錯体化の強さ
- *⑱ Joly, J. M. et al. : Characterization of risedronate plasma protein binding
リセドロネートの血漿中蛋白への結合に関する検討 ACL-0315
- *⑲ Baker, S. J. et al. : Pharmacokinetics of risedronate elimination following a single oral
or intravenous administration to male rats : Two-way cross-over design ACL-0316
リセドロネートを雄ラットに単回経口投与又は静脈内投与したときの体内動態 :
Two-wayクロスオーバー法
Baker, S. J. et al. : Dose proportionality of risedronate pharmacokinetics in dogs
イヌにおけるリセドロネートの血清中動態の用量相関性
- *⑳ Robinson, J. R. et al. : Studies on the mechanism (s) of oral absorption of risedronate
リセドロネートの経口吸収機構の検討 ACL-0317
- *㉑ Whitby, B. R. et al. : (¹⁴C)-Risedronate : Tissue distribution in the rat
(¹⁴C)-リセドロネート : ラットにおける組織内分布 ACL-0318
- *㉒ Curtis, T. E. et al. : Assessment of the metabolism of NE-58095-¹⁴C in the rat
ラットにおける¹⁴C-NE-58095の代謝評価 ACL-0319
Curtis, T. E. et al. : Assessment of the metabolism of NE-58095-¹⁴C in the dog
イヌにおける¹⁴C-NE-58095の代謝評価

XI. 文献

- *⑳ Baker, S. J. et al. : Kinetics of risedronate in rats after single and multiple doses ACL-0320
リセドロネートをラットに単回及び反復投与したときの体内動態
- *㉑ Baker, S. J. et al. : Pharmacokinetics of risedronate after single and multiple doses in ACL-0321
the dog
リセドロネートをイヌに単回及び反復投与したときの体内動態

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

リセドロン酸ナトリウムは、2017年5月時点で、日本を含め77カ国で承認、50カ国で販売されている。各国での承認、販売状況を以下に示した。

承認国名	承認された 効能又は効果	承認された 用法及び用量	承認年月日	販売年月
カナダ	骨ペーজেット病の治療	30mg/日を2ヵ月間	1999年8月18日	1999年8月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 ステロイド性骨粗鬆症の治療及び予防	5mg/日	2000年7月17日	2000年10月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 男性骨粗鬆症の治療	35mg/週	2002年12月9日	2003年1月
	閉経後骨粗鬆症の治療	35mg/週 (Delayed Release Tablet)	2011年7月19日	2011年8月
	閉経後骨粗鬆症の治療	150mg/月	2008年9月8日	2009年6月
米国	骨ペーজেット病の治療	30mg/日を2ヵ月間	1998年3月27日	1998年8月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 ステロイド性骨粗鬆症の治療及び予防	5mg/日	2000年4月14日	2000年4月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 男性骨粗鬆症の治療	35mg/週	2002年5月17日	2002年6月
	閉経後骨粗鬆症の治療	35mg/週 (Delayed Release Tablet)	2010年10月8日	2010年11月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防	150mg/月	2008年4月22日	2008年5月

他74カ国で承認されている。

XII. 参考資料

なお、本邦におけるアクトネル錠の効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

〈アクトネル錠 2.5mg〉

効能又は効果：骨粗鬆症

用法及び用量：通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を 1 日 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。

〈アクトネル錠 17.5mg〉

効能又は効果：骨粗鬆症、骨ペーজেット病

用法及び用量：〈骨粗鬆症〉

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জেット病〉

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。

〈アクトネル錠 75mg〉

効能又は効果：骨粗鬆症

用法及び用量：通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 75mg を月 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

国内における妊婦等に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州 SmPC 記載内容とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。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胎児の骨化遅延等がみられている。[2.5 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物（ラット）へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。

XII. 参考資料

米国添付文書、欧州SmPCにおける記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary</p> <p>Available data on the use of ACTONEL in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse maternal or fetal outcomes. Discontinue ACTONEL when pregnancy is recognized.</p> <p>In animal reproduction studies, daily oral administration of risedronate to pregnant rats during organogenesis decreased neonatal survival and body weight at doses approximately 5 and 26 times, respectively, the highest recommended human daily dose of 30 mg (based on body surface area, mg/m²). A low incidence of cleft palate was observed in fetuses of dams treated at doses approximately equal to the 30 mg human daily dose. Delayed skeletal ossification was observed in fetuses of dams treated at approximately 2.5 to 5 times the 30 mg human daily dose. Periparturient mortality due to maternal hypocalcemia occurred in dams and neonates upon daily oral administration of risedronate to pregnant rats during mating and/or gestation starting at doses equivalent to the 30 mg daily human dose.</p> <p>Bisphosphonates are incorporated into the bone matrix, from which they are gradually released over a period of years. The amount of bisphosphonate incorporated into adult bone and available for release into the systemic circulation is directly related to the dose and duration of bisphosphonate use. Consequently, based on the mechanism of action of bisphosphonates, there is a potential risk of fetal harm, predominantly skeletal, if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. The impact of variables such as time between cessation of bisphosphonate therapy to conception, the particular bisphosphonate used, and the route of administration (intravenous versus oral) on this risk has not been studied.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Data <i>Animal Data</i></p> <p>In animal studies, pregnant rats received risedronate sodium during organogenesis at doses equivalent to 1 to 26 times the 30 mg human daily dose (based on body surface area, mg/m²). Survival of neonates was decreased in dams treated during gestation with oral doses approximately 5 times the human dose, and body weight was decreased in neonates of dams treated with approximately 26 times the human dose. A low incidence of cleft palate was observed in fetuses of dams treated with oral doses approximately equal to the human dose. The number of fetuses exhibiting incomplete ossification of sternebrae or skull of dams treated with approximately 2.5 times the human dose was significantly increased compared to controls. Both incomplete ossification and unossified sternebrae were increased in fetuses of dams treated with oral doses approximately 5 times the human dose.</p> <p>No significant ossification effects were seen in fetuses of rabbits treated with oral doses approximately 7 times the human dose (the highest dose tested). However, 1 of 14 litters were aborted and 1 of 14 litters were delivered prematurely.</p> <p>Periparturient mortality due to maternal hypocalcemia occurred in dams and neonates when pregnant rats were treated daily during mating and/or gestation with oral doses equivalent to the human dose or higher.</p>

XII. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	<p>8.2 Lactation Risk Summary</p> <p>There are no data on the presence of risedronate in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. A small degree of lacteal transfer occurred in nursing rats. The concentration of the drug in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk. However, when a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for ACTONEL and any potential adverse effects on the breast-fed child from ACTONEL or from the underlying maternal condition.</p> <p>Data <i>Animal Data</i></p> <p>Risedronate was detected in neonates of lactating rats given a single oral dose of risedronate at 24-hours post-dosing, indicating a small degree of lacteal transfer.</p>
欧州 SmPC (2018年9月)	<p>Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>There are no adequate data from the use of risedronate sodium in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown. Studies in animal indicate that a small amount of risedronate sodium pass into breast milk.</p> <p>Risedronate sodium must not be used during pregnancy or by breast-feeding women.</p>

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する海外情報

国内における「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州SmPC 記載内容とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書、欧州SmPC における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	<p>Pediatric Use</p> <p>ACTONEL is not indicated for use in pediatric patients.</p> <p>The safety and effectiveness of risedronate was assessed in a one-year, randomized, double-blind, placebo controlled study of 143 pediatric patients (94 received risedronate) with osteogenesis imperfecta (OI). The enrolled population was predominantly patients with mild osteogenesis imperfecta (85% Type-I), aged 4 to less than 16 years, 50% male and 82% Caucasian, with a mean lumbar spine BMD Z-score of -2.08 (2.08 standard deviations below the mean for age-matched controls). Patients received either a 2.5 mg (less than or equal to 30 kg body weight) or 5 mg (greater than 30 kg body weight) daily oral dose. After one year, an increase in lumbar spine BMD in the risedronate group compared to the placebo group was observed. However, treatment with risedronate did not result in a reduction in the risk of fracture in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. In ACTONEL-treated subjects, no mineralization defects were noted in paired bone biopsy specimens obtained at baseline and month 12.</p> <p>The overall safety profile of risedronate in OI patients treated for up to 12 months was generally similar to that of adults with osteoporosis. However, there was an increased incidence of vomiting compared to placebo. In this study, vomiting was observed in 15% of children treated with risedronate and 6% of patients treated with placebo. Other adverse events reported in greater than or equal to 10% of patients treated with risedronate and with a higher frequency than placebo were: pain in the extremity (21% with risedronate versus 16% with placebo), headache (20% versus 8%), back pain (17% versus 10%), pain (15% versus 10%), upper abdominal pain (11% versus 8%), and bone pain (10% versus 4%).</p>
欧州SmPC (2018年9月)	<p>Posology and method of administration</p> <p>Paediatric population</p> <p>Risedronate sodium is not recommended for use in children below age 18 due to insufficient data on safety and efficacy.</p> <p>Pharmacodynamic properties</p> <p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of risedronate sodium has been investigated in a 3-year study (a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel group study of one year duration followed by 2 years of open-label treatment) in paediatric patients aged 4 to less than 16 years with mild to moderate osteogenesis imperfecta. In this study, patients weighing 10-30 kg received risedronate 2.5 mg daily and patients weighing more than 30 kg received risedronate 5 mg daily.</p> <p>After completion of its one-year randomized, double-blind, placebo-controlled phase, a statistically significant increase in lumbar spine BMD in the risedronate group versus placebo group was demonstrated; however an increased number of patients with at least 1 new morphometric (identified by x-ray) vertebral fracture was found in the risedronate group compared to placebo. During the one-year double-blind period, the percentage of patients who reported clinical fractures was 30.9% in the risedronate group and 49.0% in the placebo group. In the open-label period when all patients received risedronate (month 12 to month 36), clinical fractures were reported by 65.3% of patients initially randomized to the placebo group and by 52.9% of patients initially randomized to the risedronate group. Overall, results do not support the use of risedronate sodium in paediatric patients with mild to moderate osteogenesis imperfecta.</p>


XIII. 備考

その他の関連資料

1. 骨粗鬆症の患者用資材

アクトネル錠 17.5mg を服用される方へ

このお薬は **週1回1錠** のむ **骨粗しょう症** のお薬(成分名:リセドロン酸ナトリウム水和物)です。毎日あるいは月1回のむお薬ではありません。




アクトネル錠のみ方

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30
31				

- 毎週1回、決められた曜日にご服用ください。
- 朝起きた時に、コップ1杯(約180cc)の水でかますのに飲んでください。
- のんだ後 30分間は水以外の飲食はさけてください。
- のんだ後 30分間は横にならないでください。

お薬のみ忘れた時は？

気づいた日の翌朝に1錠のんでください。次からは、あらかじめ決められた曜日にご服用ください。同じ日に2錠をのまないでください。



ご不明な点は主治医または薬剤師に相談してください。

お問い合わせ: エーザイ hhc ホットライン
患者様用ダイヤル: 0120-151-454
フリーダイヤル(通話無料)【平日9時~18時(土日・祝日9時~17時)】

アクトネル錠のみ始めてから

アクトネル錠のみ始めてから、下記のような症状や異常を感じた場合は、すみやかに主治医または薬剤師にご相談ください。

- 食べ物がのみ込みにくい、のみ込むときにのどが痛い
- 胸焼けが長くつづく、食欲不振
- 太ももの骨の痛み、体の痛み
- あごの痛み、歯のゆるみ、歯ぐきのはれ など

★ 拔牙やインプラントなどの歯科治療を受けられる方は、必ず歯科医師・口腔外科医師に本剤を服用していることを申し出てください。

アクトネル錠のみ方 — 解説 —


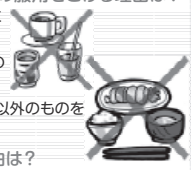
週に1回服用でいい理由は？
毎日服用するお薬と比較して、効果に差がないことが確認されているからです。

起きたときにのむ理由は？
空腹時の方がお薬の効果がうまく発揮されるからです。

コップ1杯の水でのむ理由は？
ノドや食道にお薬が引っかかると炎症を起こす可能性があるため、お薬を一気に胃に届けるためです。

のんでから30分間、水以外の飲食、他のお薬の服用をさける理由は？
お茶や牛乳、ジュース、コーヒーなどといっしょにのむと、お薬の吸収が妨げられるからです。また、外国産のミネラルウォーターも、カルシウムなどのミネラルを多く含むので、お薬の吸収を妨げます。なお、30分以上たてば吸収されてしまうので、水以外のものを飲んだり食べたりしても大丈夫です。

のんでから30分は横になってはいけない理由は？
すぐ横になると、お薬が胃液とともに逆流し、食道を刺激することがあります。ただし、座ったり、動いたりすることは、まったく問題はありません。





エーザイ株式会社

ACL1167DKA
2018年2月現在

アクトネル錠 75mg を服用される方へ

このお薬は **月1回1錠** のむ **骨粗しょう症** のお薬(成分名:リセドロン酸ナトリウム水和物)です。毎日あるいは週1回のむお薬ではありません。




アクトネル錠のみ方

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30
31				

- 毎月1回、決められた日に飲んでください。
- 朝起きた時に、コップ1杯(約180cc)の水でかますのに飲んでください。
- のんだ後 30分間は水以外の飲食はさけてください。
- のんだ後 30分間は横にならないでください。

お薬のみ忘れた時は？

気づいた日の翌朝に1錠のんでください。ただし、次の服用予定日が1週間以内のときは今回の分はのまずに、次の服用予定日に飲んでください。その旨を主治医にお伝えください。



ご不明な点は主治医または薬剤師に相談してください。

お問い合わせ: エーザイ hhc ホットライン
患者様用ダイヤル: 0120-151-454
フリーダイヤル(通話無料)【平日9時~18時(土日・祝日9時~17時)】

アクトネル錠のみ始めてから

アクトネル錠のみ始めてから、下記のような症状や異常を感じた場合は、すみやかに主治医または薬剤師にご相談ください。

- 食べ物がのみ込みにくい、のみ込むときにのどが痛い
- 胸焼けが長くつづく、食欲不振
- のみ始めてから2~3日以内のかげに似た症状(発熱、関節の痛み、さむけなど)
- 太ももの骨の痛み、体の痛み
- あごの痛み、歯のゆるみ、歯ぐきのはれ など

★ 拔牙やインプラントなどの歯科治療を受けられる方は、必ず歯科医師・口腔外科医師に本剤を服用していることを申し出てください。

アクトネル錠のみ方 — 解説 —



月に1回服用でいい理由は？
毎日服用するお薬と比較して、効果に差がないことが確認されているからです。

起きたときにのむ理由は？
空腹時の方がお薬の効果がうまく発揮されるからです。

コップ1杯の水でのむ理由は？
ノドや食道にお薬が引っかかると炎症を起こす可能性があるため、お薬を一気に胃に届けるためです。

のんでから30分間、水以外の飲食、他のお薬の服用をさける理由は？
お茶や牛乳、ジュース、コーヒーなどといっしょにのむと、お薬の吸収が妨げられるからです。また、外国産のミネラルウォーターも、カルシウムなどのミネラルを多く含むので、お薬の吸収を妨げます。なお、30分以上たてば吸収されてしまうので、水以外のものを飲んだり食べたりしても大丈夫です。

のんでから30分は横になってはいけない理由は？
すぐ横になると、お薬が胃液とともに逆流し、食道を刺激することがあります。ただし、座ったり、動いたりすることは、まったく問題はありません。

エーザイ株式会社

ACL1178BKA
2018年2月現在

2020年 アクトネル錠をのむ日に、チェック(✓)またはシールをのりましょう。

日	月	火	水	木	金	土
			1 元旦	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13 成人の日	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

アクトネル錠ののみ方

のみ方
朝起きた時に、コップ1杯の水(約180cc)でかまずにのんで下さい。

のんだ後
少なくとも30分間は横にならず、水以外の飲食はしないで下さい。

お薬をのみ忘れたら?

食べ物、飲み物、他のお薬を口にした後に気付いた場合
↓
翌日の朝に1錠のんで下さい。

食べ物、飲み物、他のお薬を口にする前に気付いた場合
↓
すぐにのんで下さい。水以外の飲食や横になるのは30分後からにして下さい。

フリーダイヤル
アクトネル錠に関するお問い合わせ
＜エーザイhhcホットライン＞ **0120-151-454** (月～金 9:00～18:00 土日・祝 9:00～17:00)

2020年 アクトネル錠をのむ日に、チェック(✓)またはシールをのりましょう。

日	月	火	水	木	金	土
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20 秋分の日	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

骨粗しょう症治療の3本柱

骨粗しょう症の治療

お薬
運動
食事

お薬を自己判断で中止したり、不規則な食生活、運動不足が続くと、つまずいたり、しりもちをついた時に骨折しやすくなります。

自己判断によるお薬の中止
運動不足
不規則な食生活

フリーダイヤル
アクトネル錠に関するお問い合わせ
＜エーザイhhcホットライン＞ **0120-151-454** (月～金 9:00～18:00 土日・祝 9:00～17:00)

2. 骨ページェット病の患者用資材

骨ページェット病治療剤
アクトネル錠17.5mg
を服用される方へ

このお薬は**毎日1回1錠**のんでください。

アクトネル錠ののみ方

- 朝起きた時に、コップ1杯(約180cc)の水でかまずにのんでください。
- のんだ後30分間は水以外の飲食はさけてください。
- のんだ後30分間は横にならないでください。

お薬をのみ忘れた時は?

気づいた日の翌朝に1錠のんでください。
同じ日に2錠をのまないでください。

ご不明な点は主治医または薬剤師に相談してください。

【お問い合わせ: エーザイhhcホットライン
患者様用ダイヤル: **0120-151-454**
フリーダイヤル(通話無料)【平日9時～18時(土日・祝日9時～17時)】

アクトネル錠をのみ始めてから

アクトネル錠をのみ始めてから、下記のような症状や異常を感じた場合は、すみやかに主治医または薬剤師にご相談ください。

- 食べ物がのみ込みにくい、のみ込むときにのどが痛い
- 胸焼けが長くつづく、食欲不振
- 太ももの骨の痛み、体の痛み
- あごの痛み、歯のゆるみ、歯ぐきのはれ など

★ 拔牙やインプラントなどの歯科治療を受けられる方は、必ず歯科医師・口腔外科医師に本剤を服用していることを申し出てください。

アクトネル錠ののみ方 — 解説 —

起きたときにのみ理由は?
空腹時の方がお薬の効果がうまく発揮されるからです。

コップ1杯の水でのみ理由は?
ノドや食道にお薬が引っかかると炎症を起こす可能性があるため、お薬を一気に胃に届けるためです。

のんでから30分間、水以外の飲食、他のお薬の服用をさける理由は?
お茶や牛乳、ジュース、コーヒーなどいっしょにのみと、お薬の吸収が妨げられるからです。また、外国産のミネラルウォーターも、カルシウムなどのミネラルを多く含むので、お薬の吸収を妨げます。なお、30分以上たてば吸収されてしまうので、水以外のものを飲んだり食べたりしても大丈夫です。

のんでから30分は横になってはいけない理由は?
すぐ横になると、お薬が胃液とともに逆流し、食道を刺激することがあるからです。ただし、座ったり、動いたりすることは、まったく問題はありません。

エーザイ株式会社
ACL0258CKA
2019年1月現在



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10