

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」

ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」

Minodronic acid tablets 1mg [AYUMI]

Minodronic acid tablets 50mg [AYUMI]

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 1 mg：1錠中ミノドロン酸水和物 1 mg 含有 錠 50mg：1錠中ミノドロン酸水和物 50mg 含有
一般名	和名：ミノドロン酸水和物（JAN） 洋名：Minodronic Acid Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 販売開始年月日：2018年6月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 TEL：0120-137-413 FAX：0120-431-374 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.ayumi-pharma.com/medical/

本 I F 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、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。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13

3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24
4. 吸収	24
5. 分布	25
6. 代謝	26
7. 排泄	26
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39

2.	有効期間	39
3.	包装状態での貯法	39
4.	取扱上の注意	39
5.	患者向け資材	39
6.	同一成分・同効薬	39
7.	国際誕生年月日	39
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	40
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	40
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11.	再審査期間	40
12.	投薬期間制限に関する情報	40
13.	各種コード	40
14.	保険給付上の注意	40
X I.	文献	41
1.	引用文献	41
2.	その他の参考文献	42
X II.	参考資料	43
1.	主な外国での発売状況	43
2.	海外における臨床支援情報	43
X III.	備考	44
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	44
2.	その他の関連資料	45

略語集

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _t	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _∞	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BP	ビスホスホネート
BUN	尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	シトクロム P
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
MRT	平均滞留時間
NTX	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
t _{1/2}	半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミノドロン酸水和物は、ビスホスホネート系骨粗鬆症治療剤であり、本邦では1 mg錠は平成21年4月、50 mg錠は平成23年9月に上市されている。

ミノドロン酸錠1mg「あゆみ」及びミノドロン酸錠50mg「あゆみ」は、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、平成30年2月に承認を取得し、同年6月に発売開始した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は経口ビスホスホネート系薬剤である。
2. 破骨細胞内に蓄積し、コレステロール生合成経路の因子に対する阻害作用により、破骨細胞による骨吸収機能を抑制して骨量の減少を阻止する。（「VI. 2. 薬理作用(1)作用部位・作用機序」の項参照）
3. 重大な副作用として、上部消化管障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、外耳道骨壊死、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折、肝機能障害、黄疸が報告されている（頻度不明）。また、類薬の重大な副作用として低カルシウム血症が報告されている。（「VIII. 8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. PTPシートに製品名、薬効、服用方法、飲み方の注意事項を記載している。
2. PTPシートを製品規格ごとの識別性を考慮した配色にしている。
3. 飲み方の注意に関する患者指導箋を個装箱に同封している。
4. 50 mg錠は4週に1回服用であることから、飲み忘れ防止用カレンダー貼付シールをPTPシートに用意している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	無
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

(2021年6月24日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない（RMP策定対象外）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」
ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」

(2) 洋名

Minodronic acid tablets 1mg [AYUMI]
Minodronic acid tablets 50mg [AYUMI]

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格＋屋号

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミノドロン酸水和物（JAN）

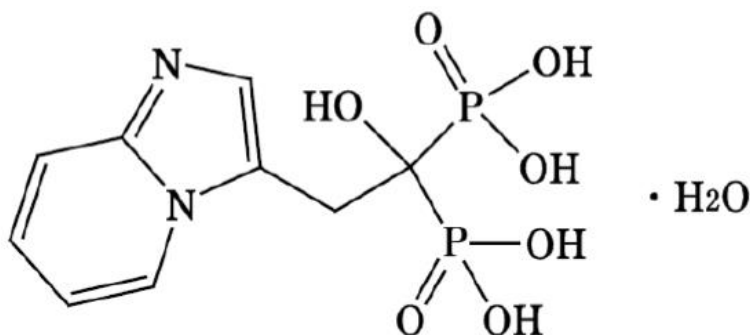
(2) 洋名（命名法）

Minodronic Acid Hydrate（JAN）

(3) ステム（stem）

カルシウム代謝調節薬：-dronic acid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₁₂N₂O₇P₂・H₂O

分子量：340.16

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

希水酸化ナトリウム試液及び塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.0、8.5

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	二重ポリエチレン袋、 ファイバードラム	60 箇月 (継続中)	—
加速試験	40±2℃ 75±5%RH		6 箇月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 本品の希水酸化ナトリウム試液溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較する。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較する。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(3) 本品0.1gをとり、これに硝酸／過塩素酸混液（1：1）10mLを加えて加熱し、約5mLまで蒸発させる。熱時、水約10mLを加え、水酸化ナトリウム試液で中和した液につき、リン酸塩の定性反応（1）を確認する。

定量法：

液体クロマトグラフィー







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコート錠）

(2) 製剤の外観及び性状

		ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」	ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」
剤形		フィルムコーティング錠	
色調		白色	ごくうすい赤色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
長径(mm)		6.6	13.1
短径(mm)		—	7.1
厚さ(mm)		2.8	4.2
質量(mg)		100	319

(3) 識別コード

ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」

表示部位：錠剤 / 表示内容：ミノドロン 1 あゆみ

ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」

表示部位：錠剤 / 表示内容：ミノドロン 50 あゆみ

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

販売名	ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」	ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」
有効成分	1 錠中ミノドロン酸水和物 1mg	1 錠中ミノドロン酸水和物 50mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

《ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」》

1) 加速試験¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃±1℃/75±5%	PTP 包装 ポリプロピレンフィルム、 アルミニウム箔	6 箇月	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験 類縁物質、製剤均一性 含量均一性試験、溶出性、定量法

2) 無包装状態の安定性試験²⁾

保存条件		保存期間	結果
温度	40℃	3 箇月	規格内

IV. 製剤に関する項目

湿度	25°C/75%	3 箇月	規格内
光		120万lx・hr	規格内

測定項目：外観、含量、硬度、溶出性、類縁物質

《ミノドロロン酸錠 50mg 「あゆみ」》

1) 加速試験・苛酷試験³⁾

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験 ^{※1}	40±2°C/ 75±5%	PTP 包装 ポリ塩化ビニルフィル ム、アルミニウム箔	6 箇月	規格内
苛酷試験 ^{※2}	25±2°C/ 60±5%RH/ 光4000lx	シャーレに入れ、ラッ プで覆ったもの	120万lx・ hr	規格内

測定項目：

※1 性状、確認試験、純度試験 類縁物質、製剤均一性 含量均一性試験、溶出性、定量法

※2 性状、純度試験 類縁物質、溶出性、定量法

2) 無包装状態の安定性試験⁴⁾

保存条件		保存期間	結果
温度	40°C	3 箇月	規格内
湿度	25°C/75%	3 箇月	規格内
光		120万lx・hr	規格内

測定項目：外観、含量、硬度、溶出性、類縁物質

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における同等性

○ミノドロロン酸 1mg 「あゆみ」⁵⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（H9.12.22 医薬審 487 [一部改正 H24.2.29 薬食審査発 0229 第10号]）に従い、標準製剤（ボノテオ錠 1mg）との溶出挙動の比較を行った。

・試験方法

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液：900mL

IV. 製剤に関する項目

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50回転/分

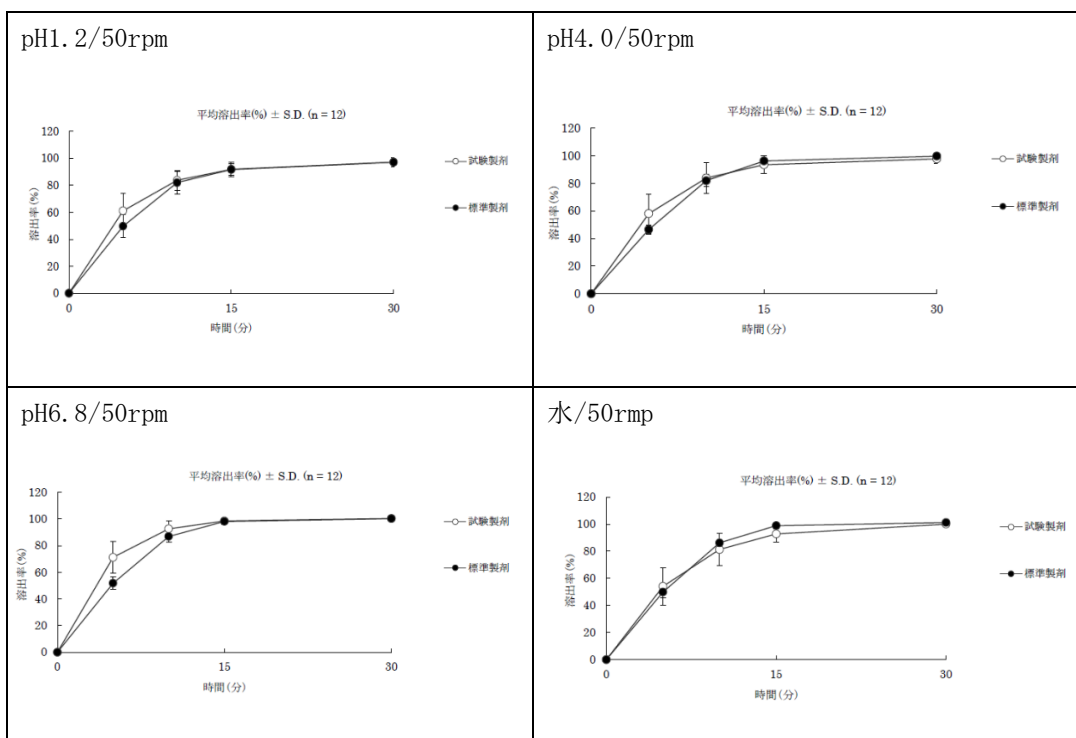
・判定基準

15分以内に平均85%以上溶出

<結果>

溶出条件	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率 の差 (%)
		ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」	標準製剤 錠剤、1mg (ボノテオ錠 1mg)	
pH1.2/50rpm	15	91.9	91.7	0.2
pH4.0/50rpm	15	93.6	96.3	-2.7
pH6.8/50rpm	15	98.5	0.4	
水/50rpm	15	92.8	98.9	-6.1

すべての溶出条件において、溶出挙動の類似性の判定基準に適合することから、ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」は標準製剤（ボノテオ錠 1mg）と同等であると判定された。



○ミノドロン酸 50mg 「あゆみ」⁶⁾

ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」は2021年6月に処方変更することを目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

IV. 製剤に関する項目

処方変更前ミノドロン酸 50mg 「あゆみ」と処方変更後ミノドロン酸 50mg 「あゆみ」の生物学的同等性を検証するため、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（H12.2.14 医薬審 67 [一部改正 H24.2.29 薬食審査発 0229 第 10 号]）及び後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（H9.12.22 医薬審 487 [一部改正 H24.2.29 薬食審査発 0229 第 10 号]）に従い、溶出挙動の比較を行った。

・試験方法

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50 回転/分

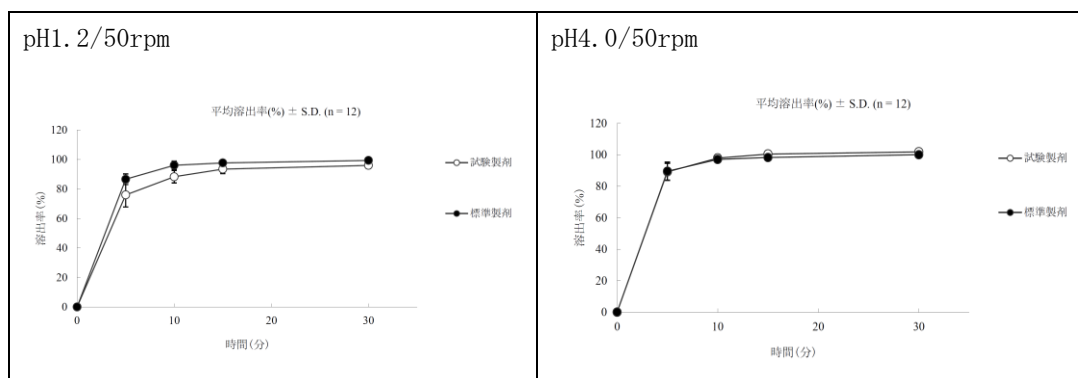
・判定基準

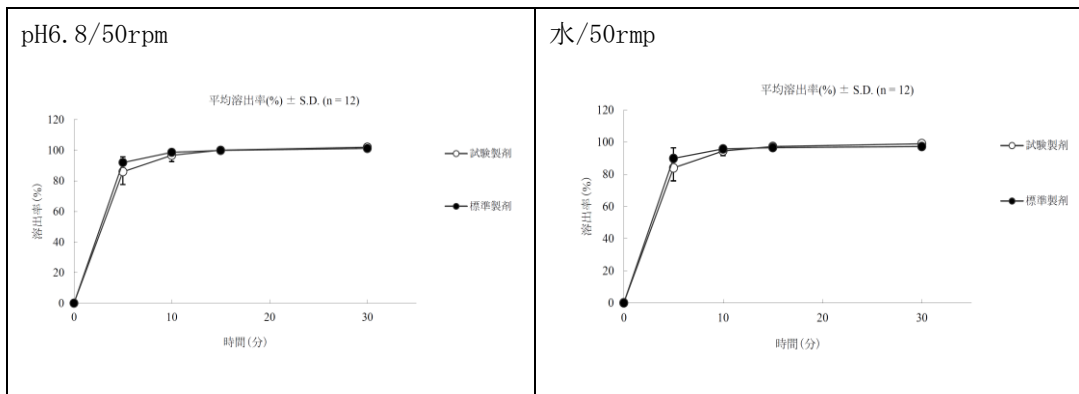
15 分以内に平均 85%以上溶出

<結果>

溶出条件	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
		変更後ミノドロン 酸 50mg 「あゆみ」	変更前ミノドロン 酸 50mg 「あゆみ」	
pH1.2/50rpm	15	93.5	97.7	-4.2
pH4.0/50rpm	15	100.5	98.3	2.2
pH6.8/50rpm	15	100.1	99.9	0.2
水/50rpm	15	97.3	96.6	0.7

すべての溶出条件において、溶出挙動の類似性の判定基準に適合することから、処方変更前ミノドロン酸 50mg 「あゆみ」は処方変更後ミノドロン酸 50mg 「あゆみ」と同等であると判定された。





10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」 : 100 錠 (10 錠×10 : PTP)

ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」 : 2 錠 (1 錠×2 : PTP)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」

PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

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

骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

(解説)

本剤の効能又は効果は骨粗鬆症である。したがって、骨粗鬆症との確定診断がなされている患者へ適用すること。

〈参考〉日本骨代謝学会「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）」

<http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/g-guideline.pdf>

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

○ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」

通常、成人にはミノドロン酸水和物として 1mg を 1 日 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

○ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」

通常、成人にはミノドロン酸水和物として 50mg を 4 週に 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

○ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」

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。

7.1 本剤は水（又はぬるま湯）で服用すること。水以外の飲料（Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げ

ることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも 30 分は水以外の飲食を避ける。

7.2 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。

- ・ 口腔咽頭刺激の可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
- ・ 十分量（約 180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後 30 分は横たわらないこと。
- ・ 就寝時又は起床前に服用しないこと。

○ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」

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。

7.1 本剤は水（又はぬるま湯）で服用すること。水以外の飲料（Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも 30 分は水以外の飲食を避ける。

7.2 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。

- ・ 口腔咽頭刺激の可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
- ・ 十分量（約 180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後 30 分は横たわらないこと。
- ・ 就寝時又は起床前に服用しないこと。

7.3 本剤は 4 週に 1 回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に 1 錠服用すること。

(解説)

7.1 本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、これらを含む飲料、食物及び薬剤と一緒に服用すると本剤の吸収率が低下するおそれがある。この吸収率低下を回避するため、起床してから最初の飲食前に服用し、服用後少なくとも 30 分は水以外の飲食を避けるよう患者へ指導すること。（「VIII. 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照）

7.2 本剤は消化管に対して刺激性を有するので、副作用の発現を回避するためには速やかに胃内へと到達させることが重要であることから、そのための注意事項を記載している。服用時の注意として患者へ指導すること。

〈50mg のみ〉

7.3 ミノドロン酸水和物は経口ビスホスホネート系薬剤として日本初の「4 週に 1 回服用」の製剤であるため、特に飲み忘れに対する注意を喚起した。また、飲み忘れた場合には、気づいた日の翌朝に 1 錠服用するように患者へ指導すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ[®]、リカルボン[®]〉

① 骨密度試験

○ボノテオ[®]錠 1 mg、リカルボン[®]錠 1 mg^{7, 8)}

退行期骨粗鬆症患者を対象とした 48 週間の第Ⅲ相二重盲検試験^{※1)}（骨密度試験）において、ミノドロン酸水和物群（122 例）の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は投与開始前を 100%とした場合、105.96±3.59%（最終評価時^{※2)}）であり、ミノドロン酸水和物の骨密度増加効果が確認された。大腿骨近位部 total 骨密度の変化率±標準偏差は投与開始前を 100%とした場合、103.57±3.48%（最終評価時^{※2)}）であり、ミノドロン酸水和物の骨密度増加効果が確認された。また、ミノドロン酸水和物は骨吸収マーカー（尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド：尿中 NTX）を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。

投与期間	腰椎平均骨密度 [変化率] ±標準偏差
投与 12 週後	103.27±3.39% (121 例)
投与 24 週後	104.59±3.60% (121 例)
投与 36 週後	105.48±3.13% (120 例)
投与 48 週後	106.03±3.60% (119 例)

最終評価時 ^{※2)}	105.96±3.59% (122 例)
----------------------	----------------------

※1) 基礎治療薬として 1 日 1 回夕食後にカルシウムとして 208mg を経口投与

※2) 投与 48 週後又は投与中止時の時点

安全性評価対象となった 134 例中 28 例（20.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、胃不快感 7 例（5.2%）、上腹部痛 5 例（3.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例（3.0%）であった。

○ボノテオ[®]錠 50 mg、リカルボン[®]錠 50 mg⁹⁾

退行期骨粗鬆症患者を対象とした 52 週間の第Ⅱ/Ⅲ相試験^{※1)}の結果、腰椎平均骨密度の投与開始前から最終評価時^{※2)}の変化率±標準偏差はミノドロン酸水和物 4 週に 1 回 50mg 投与群 6.461±3.6467%、ミノドロン酸水和物 1 日 1 回 1mg 投与群 6.730±3.9890%であった。Dunnett 型で調整を行った 4 週に 1 回 50mg 投与群と 1 日 1 回 1mg 投与群の最終評価時

※2) の腰椎平均骨密度の変化率の差（差の95%信頼区間）は-0.269（-1.1093~0.5706）であり、4週に1回50mg投与は1日1回1mg投与に劣らないことが検証された。
また、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NTX、血清中骨型アルカリホスファターゼ）は、ミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群及びミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群とともに低下し、ほぼ同様に推移することが確認された。

投与期間	腰椎平均骨密度[変化率]±標準偏差	
	4週に1回50mg投与群	1日1回1mg投与群
投与12週後	3.308±3.3502% (201例)	3.777±3.3070% (204例)
投与24週後	4.731±3.9057% (201例)	5.152±3.8511% (204例)
投与36週後	5.612±3.8303% (201例)	5.945±3.3789% (204例)
投与52週後	6.462±3.6558% (200例)	6.767±3.9733% (200例)
最終評価時※2)	6.461±3.6467% (201例)	6.730±3.9890% (204例)

※1) 基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして610mg及びビタミンD₃として400IUを経口投与

※2) 投与52週後又は投与中止時の時点

安全性評価対象となった228例中30例（13.2%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、腹部不快感5例（2.2%）、上腹部痛3例（1.3%）、血中アルカリホスファターゼ減少3例（1.3%）であった。

② 骨折試験

○ボノテオ錠1mg、リカルボン錠1mg^{10, 11)}

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験※3)（骨折試験）において、ミノドロン酸水和物群及びプラセボ群の椎体骨折発生率（累積）はそれぞれ10.4%、24.0%であり（相対リスク減少率59%）、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された（Log-rank検定：p<0.0001）。

	ミノドロン酸水和物群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率（累積）※4)	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率（累積）※5)	7.8%	18.5%

V. 治療に関する項目

投与 24 週後以降の椎体骨折発生率（累積）※4)	4.7%	16.6%
---------------------------	------	-------

※3) 基礎治療薬として 1 日 1 回夕食後にカルシウムとして 600mg 及びビタミン D3 として 200IU を経口投与

※4) 新規骨折+既存椎体骨折の増悪

※5) 新規骨折のみ

また、2 年間投与によるミノドロン酸水和物群（83 例）の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は投与開始前を 100%とした場合、108.27±5.34%（最終評価時※6））で、プラセボ群に対して有意に大きかった（t 検定：p<0.0001）。

安全性評価対象となった 354 例中 57 例（16.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、胃不快感 14 例（4.0%）、上腹部痛 8 例（2.3%）、胃炎 7 例（2.0%）であった。

更に 1 年間延長して実施された継続試験において、3 年間投与によるミノドロン酸水和物群（194 例）の椎体骨折発生率（累積）は、12.4%であった。3 年間投与時の 1 年毎の椎体骨折発生率（累積）は 1 年目 6.7%、2 年目 3.6%、3 年目 3.2%であった。3 年間投与によるミノドロン酸水和物群（56 例）の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は投与開始前を 100%とした場合、110.27±5.97%（最終評価時※7））であった。

※6) 投与 104 週後又は投与中止時の時点

※7) 投与 156 週後又は投与中止時の時点

○ボノテオ®錠 50 mg、リカルボン®錠 50 mg

ミノドロン酸水和物間歇投与において骨折試験は実施されていない。

2) 安全性試験

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®、リカルボン®〉

○ボノテオ®錠 1 mg、リカルボン®錠 1mg¹¹⁾

〔長期投与試験〕

骨折試験（「1）有効性検証試験②骨折試験の項参照）で 2 年間の投与を完了した症例を対象に本剤 1mg を 1 日 1 回 1 年間継続投与することにより、有効性及び安全性の検討を行った結果、骨折試験開始から継続試験終了までの 3 年間において安全性評価対象となった 219 例中 26 例（11.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、胃炎 6 例（2.7%）、胃不快感 5 例（2.3%）、上腹部痛 4 例（1.8%）であった。

○ボノテオ®錠 50 mg、リカルボン®錠 50mg

ミノドロン酸水和物間歇投与において長期投与試験は実施されていない。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

ビスホスホネート系薬剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

- ・ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる¹²⁾。
- ・ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する (*in vitro*)¹²⁾。
- ・ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる (*in vitro*)¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

○骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からの I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド遊離を抑制する (*in vitro*)¹⁴⁾。

○骨粗鬆症モデル動物における作用

(1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する^{15)、16)}。

(2) カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド及びデオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制する。また、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関関係が認められる¹⁷⁾。

(3) ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する¹⁸⁾。

(4) ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する¹⁸⁾。

○骨石灰化に及ぼす影響

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の 100 倍量まで、石灰化障害は認められていない¹⁹⁾。

また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、類骨幅の増大は認められていない^{15)~17)}。

○骨折治癒に及ぼす影響

ラット腓骨骨折モデルにおいて、臨床用量の約 1.5 倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約 15 倍の用量まで骨強度の低下は認められていない¹⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

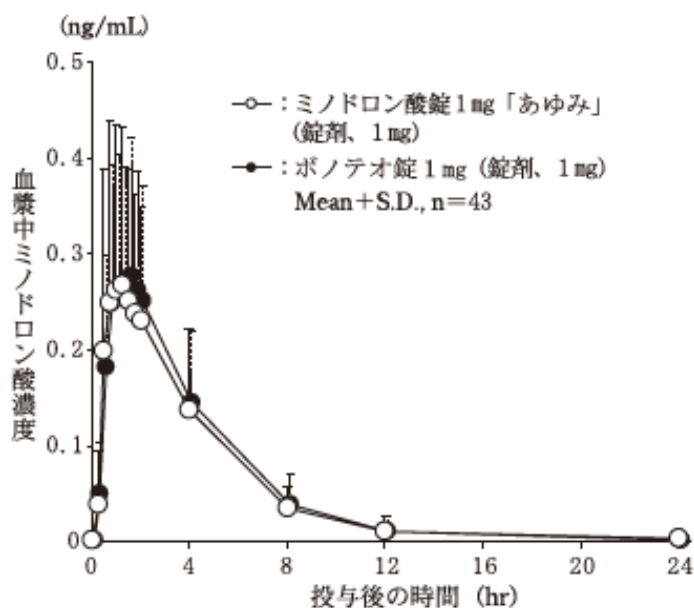
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

○ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」²⁰⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」とボノテオ錠 1mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ミノドロン酸水和物として 1mg）健康成人男子（n=43）に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ

（AUC、Cmax）について統計解析を行った。その結果、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、Cmax については対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。これより両剤の生物学的同等性が確認された。

〈血漿中ミノドロン酸平均濃度推移 n=43〉



〈薬物動態パラメータ〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」 (錠剤、1mg)	1.266 ± 0.693	0.34866 ± 0.24234	1.169 ± 0.638	3.24 ± 2.84

VII. 薬物動態に関する項目

ボノテオ錠 1mg (錠剤, 1mg)	1.338±0.659	0.34731±0.16560	1.203±0.544	2.75±1.20 [※]
------------------------	-------------	-----------------	-------------	------------------------

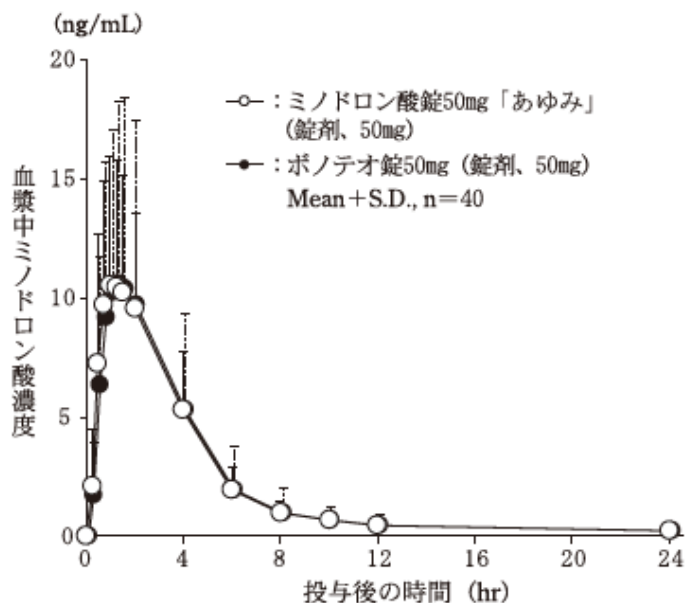
(n=43, ただし※は n=42, 平均値±標準偏差)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

○ミノドロン酸 50mg 「あゆみ」²¹⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」とボノテオ錠 50mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ミノドロン酸水和物として 50mg）閉経後健康女性（n=40）に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った。その結果、AUC については対数値の平均値の差が log (0.90) ~ log (1.11) で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。Cmax については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。

<血漿中ミノドロン酸の平均濃度推移 (n=40) >



<薬物動態パラメーター>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」 (錠剤, 50mg)	48.7 ± 18.8	12.596 ± 5.7062	1.300 ± 0.779	10.14 ± 2.25

VII. 薬物動態に関する項目

ボノテオ錠 50mg (錠剤、50mg)	48.5 ± 35.6	12.396 ± 8.1886	1.338 ± 0.884	10.48 ± 3.65
-------------------------	-------------	-----------------	---------------	--------------

(n=40、平均値±標準偏差)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

1) 単回投与

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®錠 1 mg、リカルボン®錠 1 mg〉²²⁾

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

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

平均値±標準偏差

〈ボノテオ®錠 50 mg、リカルボン®錠 50 mg〉²³⁾

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

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	尿中排泄率 (%)
42mg	1.0 ±0.5	10.9901 ±2.8488	52.87 ±17.51	41.1 ±38.0	0.25 ±0.09
56mg	0.9 ±0.6	15.4114 ±4.9493	69.33 ±21.12	34.3 ±8.7	0.27 ±0.17

平均値±標準偏差

(注) ミノドロロン酸水和物の承認された用量は「50mg を 4 週に 1 回、経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®錠 1 mg、リカルボン®錠 1mg〉²⁴⁾

健康成人男性 6 例にミノドロン酸水和物 2mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度は遅くとも投与 7 日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与 7 日目の Cmax 及び AUC は投与初日と比較してそれぞれ 1.1 倍及び 1.3 倍であった。

(注) ミノドロン酸水和物の承認された用量は「1mg を 1 日 1 回、経口投与する。」である。

〈ボノテオ®錠 50 mg、リカルボン®錠 50 mg〉²⁵⁾

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

(注) ミノドロン酸水和物の承認された用量は「50mg を 4 週に 1 回、経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「V. 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照すること

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®錠 1 mg、リカルボン®錠 1 mg〉

健康高齢男女各 10 例 (65~79 歳) にミノドロン酸水和物 1mg 錠を空腹時に単回投与したときの経口クリアランスは、高齢男子が 416L/hr、高齢女子が 460L/hr であった²⁶⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®錠 1 mg、リカルボン®錠 1 mg〉

健康成人男性 29 例にミノドロン酸水和物 1mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中濃度は投与後 1.2 時間で最高に達し、その濃度は 0.39ng/mL で、消失半減期は 9.7 時間であった。また、食前 30 分投与では空腹時投与に比し Cmax は約 0.5 倍、AUC は約 0.3 倍に低下した²⁷⁾。

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

平均値±標準偏差

また、健康成人男性 12 例にミノドロン酸水和物 4mg を空腹時、食前 1 時間又は食後 3 時間に単回経口投与したとき、AUC は空腹時投与に比べ、食前 1 時間投与で約 0.3 倍、食後 3 時間投与で約 0.1 倍に低下した²⁸⁾。

(注) ミノドロン酸水和物の承認された用量は「1mg を 1 日 1 回、経口投与する。」である。

〈ボノテオ®錠 50 mg、リカルボン®錠 50 mg〉²⁹⁾

閉経後女性 24 例にミノドロン酸水和物 50mg を単回経口投与した時、食前 30 分投与では空腹時投与に比し Cmax は約 0.6 倍、AUC は約 0.4 倍に低下した。

投与条件	Tmax(hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	1.1±0.6	16.759±7.185	77.88±35.52	31.9±8.6
食前 30 分	0.7±0.3	11.935±8.363	38.68±27.90	35.0±13.6

平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

「(5)その他の組織への移行性」の項を参照すること

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®、リカルボン®〉

妊娠ラットに ^{14}C -ミノドロン水和物を 0.1mg/kg 静脈内投与したときの胎児内放射能濃度は、投与後 1 時間において母体血漿中濃度の 1%を示し、投与後 4 時間以降は検出限界未満に低下した³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®、リカルボン®〉

妊娠ラットに ^{14}C -ミノドロン酸水和物を 0.1mg/kg 静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後 1~8 時間で血漿中濃度の 25~49%を示したが、投与後 24 時間で検出限界未満に低下した³⁰⁾。

(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

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®、リカルボン®〉

ラットに ^{14}C -ミノドロン酸水和物を 3mg/kg 経口投与したときの放射能濃度は、大部分の組織において投与後 30 分で最高値を示した。各組織での最高値を比較すると、小腸が最も高く、次いで胃>上腕骨>肋骨>リンパ節>腎臓>血漿、大腸、肝臓>大動脈、血液>脾臓、骨髄、副腎>皮膚、肺、甲状腺、脾臓、心臓、顎下腺>眼球、胸腺、筋肉、精巣>脂肪、大脳の順であった。骨内濃度は投与後長期にわたり持続した。また、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄及び胃における放射能は緩やかに消失し、他の組織における放射能は比較的速やかに消失した³¹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ[®]、リカルボン[®]〉

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロロン酸水和物添加濃度 5~500ng/mL において 61.2~61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった (*in vitro*、超遠心法)³²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ[®]、リカルボン[®]〉

ミノドロロン酸水和物をヒト肝及び小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)³²⁾。

ラットに ¹⁴C-ミノドロロン酸水和物を 0.3mg/kg 及び 0.1mg/kg 静脈内投与したときの尿中には未変化体のみが検出され、ミノドロロン酸水和物は体内でほとんど代謝を受けないと考えられた³⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ[®]、リカルボン[®]〉

CYP 発現系において、ヒトのチトクローム P450 の分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に対してほとんど阻害活性を示さなかった (*in vitro*)³³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ[®]錠 1 mg、リカルボン[®]錠 1 mg〉

健康高齢・非高齢男女各 10 例にミノドロロン酸水和物 1mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢男性で 0.40%、非高齢女性で 0.28%、高齢男性で 0.74%、高齢女性で 0.75%であった²²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

〈ボノテオ®錠 50 mg、リカルボン®錠 50 mg〉

閉経後女性各 6 例にミノドロン酸水和物 42mg 又は 56mg を空腹時に単回経口投与したときの投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ 0.25%又は 0.27%であった²³⁾。

(注) ミノドロン酸水和物の承認された用量は「50mg を 4 週に 1 回、経口投与する。」である。

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

〈本剤〉

該当資料なし

〈ボノテオ®錠 1 mg、リカルボン®錠 1 mg〉

高齢者の薬物動態については、「VII. 1. 血中濃度の推移(2)臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与」の項を参照すること

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕

2.2 服用時に上体を 30 分以上起こしていることのできない患者

2.3 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕〔11.1.6 参照〕

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）

2.1 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の患者では本剤が食道に滞留するおそれがある。本剤は消化管に対して刺激性を有するので、これらの患者に本剤を投与すると、食道局所における副作用発現リスクが高まることが予想されるため禁忌としている。
用語解説：アカラシア食道下端 1～4cm 辺りの狭窄（機能的開大欠如）とその口側食道の異常拡大をきたす食道運動障害疾患である。原因は不明。主症状は嚥下障害であり、食道内に食物の停滞・逆流がみられたり、胸骨後部痛もみられたりする（南山堂医学大辞典第 18 版）。

2.2 服用時に上体を 30 分以上起こしていることのできない患者では本剤が食道に滞留したり、一度胃内に到達しても食道へ逆流したりするおそれがある。本剤は消化管に対して刺激性を有するので、これらの患者に本剤を投与すると、食道局所における副作用発現リスクが高まることが予想されるため禁忌としている。

2.3 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから、「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」を禁忌としている。なお、本剤の臨床試験において、重篤なアレルギー反応を呈した症例は報告されていない。

2.4 本剤は骨吸収抑制作用を有することから、本剤の投与により血清カルシウム値が低下することがある。したがって、低カルシウム血症の患者に本剤を投与した場合、症状が悪化するおそれがあることから禁忌としている。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

2.5 生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられていることから、「妊婦又は妊娠している可

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

能性のある女性」を禁忌としている。（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。[11.1.1 参照]

8.2 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]

8.3 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。[11.1.2 参照]

8.4 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。[11.1.3 参照]

8.5 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性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。 [11.1.4 参照]

（解説）

8.1 これらの副作用の発現には十分に注意し、症状があらわれた場合には副作用の悪化を防ぐため、本剤の服用を中止して診察を受けるよう患者に指導すること。（「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 カルシウムが適切に摂取されていない状態や、ビタミンD 欠乏により腸管からのカルシウム吸収が低下した状態では、本剤による治療効果が十分に得られない可能性がある。本剤投与後は血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じてカルシウム及びビタミンD を補給すること。ただし、本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、カルシウム補給剤やカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤と一緒に服用すると本剤の吸収率が低下するおそれがある。これらの製剤の服用が必要な場合には、本剤とは少なくとも30分以上は服用時刻を変えて服用するよう指導すること。（「7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

8.3 ビスホスホネート (BP) 系薬剤使用患者での「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」の副作用発現症例の集積状況に基づき、BP 系薬剤全般での注意喚起として記載している。（「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）本剤投与開始にあたり、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の局所的なりリスク因子（口腔の不衛生等）を把握することが重要であることから、口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて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。口腔内の管理状態の確認としては以下の状況を確認・指導する。

- 1) 口腔清掃（ブラッシング）は適切に行われているか
- 2) 定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか
- 3) 現在歯科治療を受けているか

また、本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合の対処方法や他の記載についても、より予防的な注意喚起となるよう記載している。

<参考>

- 1) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用報告状況等について

医薬品・医療機器等安全性情報 No. 272 (厚生労働省医薬食品局、2010 年 9 月)

- 2) BP 系薬剤による顎骨壊死について

ビスホスホネート (BP) 系薬剤投与患者への対応 Q&A (日本医師会・日本歯科医師会、2010 年 11 月)

- 3) BP 系薬剤投与にあたって

医薬品・医療機器等安全性情報 No. 272 (厚生労働省医薬食品局、2010 年 9 月)

- 4) 顎骨壊死の治療法について

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016
・顎骨壊死検討委員会

8.4 欧州にて、ビスホスホネート (BP) 系薬剤の添付文書に外耳道骨壊死を追記する外国措置報告を受け、外耳道骨壊死の副作用報告状況が当局によって検討された。他の BP 系薬剤にて、国内での報告は少ないものの海外で因果関係が否定できない症例が集積されたこと

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

より、BP系薬剤全般での注意喚起が必要と判断されたことから、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「外耳道骨壊死」を追記し、注意喚起している。

8.5 ビスホスホネート(BP)系薬剤の長期使用患者において、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の副作用報告があることからBP系経口剤全般での注意喚起として記載している。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に関し、前駆症状や片側での発症があった場合に、必要に応じてX線検査等を実施するなど適切に処置をすること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴のある患者

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者
上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤は消化管に対して刺激性を有するので、嚥下困難のある患者では本剤が食道に滞留しないよう慎重に投与すること。また、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の疾患がある患者では基礎疾患を悪化させるおそれがあるため慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者
排泄が遅延するおそれがある。

(解説)

本剤は主として腎から排泄されるため、腎障害を有する患者では排泄が遅延し血中濃度が高くなるおそれがある。したがって、重篤な腎障害のある患者には慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する患者

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) 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦」の項を参照すること

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。[2.5 参照]

（解説）

- 1) 本剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がなく安全性は確立していない。（「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照）
- 2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので³¹⁾、投与を中止した後も継続的に曝露される可能性がある。本剤は妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児が本剤に曝露する可能性は否定できないため、妊娠する可能性のある婦人への適用にあたっては、治療上の有益性と危険性を勘案のうえ判断すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。

（解説）

授乳婦への使用経験がなく、乳児への安全性は確立していない。動物実験において、授乳中ラットに¹⁴C-ミノドロン酸水和物 0.1mg/kg を静脈内投与した結果、投与1～8時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中濃度の25～49%を示し、乳汁中への移行が確認された³⁰⁾。
（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないため、安全性は確立していない旨を記載している。

(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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意とその理由（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等 [8.2 参照]	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも 30 分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

（解説）

本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、これらを含む飲料、食物及び薬剤との併用は本剤の吸収率を低下させるおそれがある。したがって、本剤の服用後少なくとも 30 分はこれらの飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者に指導すること。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

○ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」

11.1 重大な副作用

11.1.1 上部消化管障害

十二指腸潰瘍（0.3%）、胃潰瘍（0.1%）等の上部消化管障害があらわれることがある。 [8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.3 外耳道骨壊死（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.4 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）

[8.5 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

11.1.6 低カルシウム血症

痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症（頻度不明）があらわれることがある。[2.4 参照]

○ミノドロロン酸錠 50mg「あゆみ」

11.1 重大な副作用

11.1.1 上部消化管障害

十二指腸潰瘍（0.4%）、胃潰瘍（頻度不明）等の上部消化管障害があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.3 外耳道骨壊死（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.4 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）

[8.5 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

11.1.6 低カルシウム血症

痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症（頻度不明）があらわれることがある。[2.4、8.2 参照]

(解説)

11.1.1 他のビスホスホネート系薬剤において、食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の重篤な上部消化管障害が報告されている。したがって、本剤の投与に際しても観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎ビスホスホネート系薬剤において報告された症例のほとんどが、抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、特に抜歯した場合にその部位付近で発現している。本剤の投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.3 外耳道骨壊死他のビスホスホネート(BP)系薬剤にて、国内での報告は少ないものの海外で因果関係が否定できない症例が集積されたことより、BP 系薬剤全般での注意喚起が必要と判断された。

11.1.4 ビスホスホネート系薬剤全般での注意喚起が必要と判断された。

11.1.5 症例が集積されたことから、「肝機能障害、黄疸」を記載している。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.6 他のビスホスホネート系薬剤において、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症の副作用が報告されているため、その旨記載している。本剤の投与に際しても観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、骨粗鬆症の予防と治療には適当な量のカルシウムの摂取が必要であるが、ビタミンD 欠乏症又はビタミンD 代謝異常があると、腸管からのカルシウム吸収低下等により血中カルシウムの減少が惹起されるおそれがあるので、このような患者にはあらかじめ治療を行うこと。

(2) その他の副作用

○ミノドロン酸 1mg 「あゆみ」

11.2 その他の副作用			
	1～5 %未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎	口渇、歯肉痛、口の錯感覚
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加	
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH 上昇	
腎臓		BUN 上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇	
筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK 上昇	筋・骨格痛（関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等）
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい	頭痛
その他		胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少	顔面浮腫、発熱

○ミノドロン酸 50mg 「あゆみ」

11.2 その他の副作用			
	1～5 %未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心 ^{注)}	嘔吐 ^{注)} 、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎、口渇、歯肉痛、口の錯感覚
血液			白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓			AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH 上昇
腎臓			BUN 上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK 上昇、筋・骨格痛 ^{注)} （関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等）
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい、頭痛
その他			胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感 ^{注)} 、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫、発熱 ^{注)}

注) 急性期反応（本剤投与後 3 日以内に発現し、通常は数日以内に回復する）に該当する副作用を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

低カルシウム血症、上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等）が発現する可能性がある。

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。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

（解説）

本剤を誤って過量投与した場合に想定される症状と一般的な処置方法を記載した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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： 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：あり

- ・ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」を服用される患者さんへ
 - ・ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」を服用される患者さんへ
 - ・ミノドロン酸錠 1 mg 「あゆみ」簡易版患者指導せん（製品封入タイプ）
 - ・ミノドロン酸錠 50 mg 「あゆみ」簡易版患者指導せん（製品封入タイプ）
- （「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬： ボノテオ錠 1mg・50mg(アステラス製薬)
リカルボン錠 1mg・50mg(小野薬品工業)
同効薬： アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム、イバンドロン酸ナトリウム水和物等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ミノドロン酸錠 1mg「あゆみ」	2018年2月15日	23000AMX00398000	2018年6月15日	2018年6月20日
ミノドロン酸錠 50mg「あゆみ」	2018年2月15日	23000AMX00399000	2018年6月15日	2018年6月20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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミノドロン酸錠 1mg「あゆみ」	3999026F1069	3999026F1069	126374901	622637401
ミノドロン酸錠 50mg「あゆみ」	3999026F2065	3999026F2065	126373201	622637301

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：ミノドロン酸錠 1 mg 「あゆみ」安定性試験
- 2) 社内資料：ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」無包装状態の安定性
- 3) 社内資料：ミノドロン酸錠 50 mg 「あゆみ」安定性試験
- 4) 社内資料：ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」無包装状態の安定性
- 5) 社内資料：ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」溶出試験
- 6) 社内資料：ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」溶出試験
- 7) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 1mg 申請資料概要：第Ⅲ相骨密度試験（2009年1月21日承認 2.7.6-13）
- 8) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 1mg 申請資料概要：腰椎骨密度（2009年1月21日承認 2.7.3.3.2-2）
- 9) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 50mg 申請資料概要：第Ⅱ/Ⅲ相試験（2011年7月1日承認 2.7.6.4）
- 10) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 1mg 申請資料概要：第Ⅲ相骨折試験（2009年1月21日承認 2.7.6-14）
- 11) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 1mg 申請資料概要：第Ⅲ相骨折継続試験（2009年1月21日承認 2.7.6-15）
- 12) 野崎一敏 他：薬理と臨床 2008；18（Suppl.1）：S7-18 [AYM210006]
- 13) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 1mg 申請資料概要：クレアチンキナーゼ遊離作用（2009年1月21日承認 2.6.2.2.3）
- 14) 森 裕史 他：薬理と臨床 2008；18（Suppl.1）：S19-32 [AYM210007]
- 15) Tanaka, M. et al. : Bone 2008；43（5）：894-900（PMID：18687415） [AYM210008]
- 16) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 50mg 申請資料概要：ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける4週に1回の間歇経口投与での骨吸収抑制作用（2011年7月1日承認 2.6.2.2.1）
- 17) Mori, H. et al. : Bone 2008；43（5）：840-848（PMID：18718565） [AYM210009]
- 18) 森 裕史 他：薬理と臨床 2008；18（Suppl.1）：S75-85 [AYM210010]
- 19) 野崎一敏 他：薬理と臨床 2008；18（Suppl.1）：S65-74 [AYM210011]
- 20) 社内資料：ミノドロン酸錠 1 mg 「あゆみ」生物学的同等性試験
- 21) 社内資料：ミノドロン酸錠 50 mg 「あゆみ」生物学的同等性試験
- 22) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 1mg 申請資料概要：臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）（2009年1月21日承認 2.7.2.2-2.3.2）
- 23) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 50mg 申請資料概要：第Ⅰ相試験（2011年7月1日承認 2.7.6.3）
- 24) 前田 彰 他：薬理と臨床 2008；18（Suppl.1）：S239-252 [AYM210012]
- 25) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 50mg 申請資料概要：反復経口投与時の薬物動態（2011年7月1日承認 2.7.2.3.2）

- 26) 上里一雄 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl. 1) : S285-295 [AYM180023]
- 27) 上里一雄 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl. 1) : S275-283 [AYM210013]
- 28) 前田 彰 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl. 1) : S253-261 [AYM210014]
- 29) ボノテオ[®]、リカルボン[®]錠 50mg 申請資料概要：臨床薬理試験 (2011 年 7 月 1 日承認 2.7.6.1)
- 30) 碓井 孝志 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl. 1) : S191-213 [AYM180026]
- 31) 碓井 孝志 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl. 1) : S175-189 [AYM180025]
- 32) 碓井 孝志 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl. 1) : S215-225 [AYM180024]
- 33) 碓井孝志 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl. 1) : S151-161 [AYM180027]
- 34) 社内資料：ミノドロロン酸錠 1 mg 「あゆみ」簡易懸濁法およびチューブ通過性試験
- 35) 社内資料：ミノドロロン酸錠 50 mg 「あゆみ」簡易懸濁法およびチューブ通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主 な 外 国 で の 発 売 状 況

該 当 資 料 な し

2. 海 外 に お け る 臨 床 支 援 情 報

該 当 資 料 な し

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
 試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
 医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

○ミノドロン酸錠 1mg 「あゆみ」

含有量 剤皮	試験条件	最小通過 サイズ	水 (約 55℃)		破壊→水		通過性	残存	備考
			5分	10分	5分	10分			
1 mg フィルム	55℃	8Fr	○				○	ほとん どなし	崩壊後 pH : 7.0
コーティ ング錠	60℃	8Fr	○				○	ほとん どなし	崩壊後 pH : 6.9

<備考>添加物としてマクロゴール 6000 を含むため、温湯 (約 60℃) の条件を追加した。

○ミノドロン酸錠 50mg 「あゆみ」

含有量 剤皮	試験条件	最小通過 サイズ	水 (約 55℃)		破壊→水		通過性	残存	備考
			5分	10分	5分	10分			
50 mg フィルム	55℃	8Fr	○				○	ほとん どなし	崩壊後 pH : 2.7
コーティ ング錠	60℃	8Fr	○				○	ほとん どなし	崩壊後 pH : 2.7

<備考>添加物としてマクロゴール 6000 を含むため、温湯 (約 60℃) の条件を追加した。

2. その他の関連資料

○骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート系薬剤）ミノドロロン酸錠 1mg「あゆみ」を服用される患者さんへ

骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート系薬剤）
ミノドロロン酸錠1mg「あゆみ」を服用される患者さんへ

1日1回1錠のむお薬です

のみ方

- 朝起きたらすぐに飲んでください
- 十分量の水（約180cc）またはぬるま湯で飲んでください

のみ方

- 30分間は横にならないでください
- 30分間は食べもの、水以外のもの、他のお薬は口にしないでください

！ 飲み忘れたとき

のみ忘れに気づいた日の**翌朝に1錠**のんでください
注）同じ日に2錠のまないでください

継続して飲み続けることで、お薬の効果が十分に発揮されます。毎朝、忘れずにお薬をのみましょう。

！ 注意事項

歯科治療を受けるときは、このお薬を服用していることを、**歯科・口腔外科の先生にお伝えください。**（この紙を見てください）

歯科・口腔外科の先生へ：この薬は**ビスホスホネート系薬剤**です。

！ このような症状が見られたときは、すぐに主治医・看護婦または薬局に相談してください

- 胸焼けを感じる
- あごや脛に腫れ腫を感じる
- 体のふしぎが痛くてだるい

ご不明な点がございましたら、医師・薬剤師にご相談ください。

医師欄・薬局名

あゆみ製薬株式会社

○骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート系薬剤）ミノドロロン酸錠 50mg「あゆみ」を服用される患者さんへ

骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート系薬剤）
ミノドロロン酸錠50mg「あゆみ」を服用される患者さんへ

4週に1回1錠のむお薬です

のみ方

- 朝起きたらすぐに飲んでください
- 十分量の水（約180cc）またはぬるま湯で飲んでください

のみ方

- 30分間は横にならないでください
- 30分間は食べもの、水以外のもの、他のお薬は口にしないでください

！ 飲み忘れたとき

のみ忘れに気づいた日の**翌朝に1錠**のんでください

継続して飲み続けることで、お薬の効果が十分に発揮されます。忘れずにお薬をのみましょう。

！ 注意事項

歯科治療を受けるときは、このお薬を服用していることを、**歯科・口腔外科の先生にお伝えください。**（この紙を見てください）

歯科・口腔外科の先生へ：この薬は**ビスホスホネート系薬剤**です。

！ このような症状が見られたときは、すぐに主治医・看護婦または薬局に相談してください

- 胸焼けを感じる
- あごや脛に腫れ腫を感じる
- 体のふしぎが痛くてだるい

ご不明な点がございましたら、医師・薬剤師にご相談ください。

医師欄・薬局名


あゆみ製薬株式会社

○ミノドロン酸錠 1 mg 「あゆみ」簡易版患者指導せん（製品封入タイプ）

<p>歯科・口腔外科で診療を受けるときには、必ずこの紙を提示してください。</p> <p>歯科・口腔外科の先生へ： この薬はビスホスホネート系薬剤です。 </p>	<p>のみ方/ご注意 ※必ずお読みください ミノドロン酸 1mg(1錠)</p> <p>1日1回1錠を次の手順で飲んでください。 朝起きた時(食事前)に1錠をコップ1杯(約180cc)の水またはぬるま湯で、かまずに飲んでください。 </p>
--	---

<p>のんだ後 少なくとも30分間は横にならないでください。その間は水以外の飲食や他のお薬をのまないでください。</p> <p>のみ忘れの時 のみ忘れ時は、気づいた翌日(朝)に1錠を飲んでください。(同じ日に2錠のまないでください。)</p>	<p>注意事項</p> <p>●胸焼け、のみ込みにくさを感じたら医師または薬剤師に相談してください。</p> <p>●のみ方などでわからないことがあったら医師または薬剤師に相談してください。</p>
---	--

○ミノドロン酸錠 50 mg 「あゆみ」簡易版患者指導せん（製品封入タイプ）

<p>のみ方/ご注意 ※必ずお読みください ミノドロン酸 50mg(1錠)</p> <p>このくすりは4週に1回1錠のお薬です。 毎日のお薬ではありません。</p> <p>のみ方 朝起きた時(食事前)に1錠をコップ1杯(約180cc)の水またはぬるま湯で、かまずに飲んでください。</p> <p>のんだ後 少なくとも30分間は横にならないでください。その間は水以外の飲食や他のお薬をのまないでください。</p>	<p>のみ忘れの時 のみ忘れ時には、気づいた翌日(朝)に1錠を飲んでください。</p> <p>注意事項 胸焼け、のみ込みにくさを感じた、のみ方などでわからないことがあったら医師または薬剤師に相談してください。 歯科・口腔外科で診療を受けるときには、必ずこの紙を提示してください。 歯科・口腔外科の先生へ： この薬はビスホスホネート系薬剤です。 </p>
--	---

■患者さん向け説明用資材・指導箋

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/document/>

■使用期限検索

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/limit/>





2021年7月
(E-21AYM)