

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤
ミノドロン酸水和物錠

リカルボン[®]錠 1mg

RECALBON[®] Tablets

剤形	錠剤（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	1錠中 ミノドロン酸水和物 1mg
一般名	和名：ミノドロン酸水和物（JAN） 洋名：Minodronic Acid Hydrate（JAN） minodronic acid（INN）
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：2009年1月21日 薬価基準収載年月日：2009年3月13日 販売開始年月日：2009年4月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL https://www.ononavi1717.jp

本IFは2021年7月改訂（第3版）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 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
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
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	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	4

III. 有効成分に関する項目

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	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
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	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13

(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	14
(4) 検証的試験	17
1) 二重盲検比較試験	17
2) 安全性試験	21
(5) 患者・病態別試験	22
(6) 治療的使用	22
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	22
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	22
(7) その他	22

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	23
2. 薬理作用	23
(1) 作用部位・作用機序	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
(3) 作用発現時間・持続時間	36

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	37
(1) 治療上有効な血中濃度	37
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	37
(3) 中毒域	38
(4) 食事・併用薬の影響	39
2. 薬物速度論的パラメータ	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析	41
4. 吸収	41
5. 分布	41
6. 代謝	44
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	45
9. 透析等による除去率	45
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	45

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	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
(1) 合併症・既往歴等のある患者	49
(2) 腎機能障害患者	49

(3) 肝機能障害患者	49
(4) 生殖能を有する者	49
(5) 妊婦	50
(6) 授乳婦	50
(7) 小児等	50
(8) 高齢者	50
7. 相互作用	51
(1) 併用禁忌とその理由	51
(2) 併用注意とその理由	51
8. 副作用	51
(1) 重大な副作用と初期症状	51
(2) その他の副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	56
12. その他の注意	56
(1) 臨床使用に基づく情報	56
(2) 非臨床試験に基づく情報	56

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	57
2. 毒性試験	60

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	64
2. 有効期間	64
3. 包装状態での貯法	64
4. 取扱い上の注意	64
5. 患者向け資材	64
6. 同一成分・同効薬	64
7. 国際誕生年月日	64
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	64
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	64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	65
11. 再審査期間	65
12. 投薬期間制限に関する情報	65
13. 各種コード	65
14. 保険給付上の注意	65

XI. 文献

1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	67

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	68

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 69
2. その他の関連資料 69

略語表

略語	略語内容	略語	略語内容
Ae _{24hr}	累積尿中未変化体排泄量	FPP	ファルネシルピロリン酸
ALP、Al-P	アルカリホスファターゼ	γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
ASA	能動性全身アナフィラキシー	hOAT	ヒト有機アニオントランスポーター
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	hOCT	ヒト有機カチオントランスポーター
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積	IC ₅₀	50%抑制濃度
AUC _{0-6hr}	時間0から投与後6時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	IgE	免疫グロブリン E
AUC _{0-t}	時間0から定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積	LDH	乳酸脱水素酵素
AUC _{0-∞}	時間0から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積	MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
BA	バイオアベイラビリティ	ND	検出限界未満
BMD	骨密度	NIH	アメリカ国立衛生研究所
BP	ビスホスホネート	NTX	I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
BUN	尿素窒素	PCA	受身皮膚アナフィラキシー
CK	クレアチンキナーゼ	pQCT 法	末梢型コンピュータ断層法
CLr	腎クリアランス	PRAC	欧州医薬品庁：ファーマコヴイジランス・リスク・アセスメント委員会
Cmax	最高血漿中濃度	PTP	press through pack
CTX	I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド	RH	相対湿度
CYP	シトクロム P	SD	標準偏差
DPD	デオキシピリジノリン	T _{1/2}	消失半減期
DXA 法	二重エネルギー X 線吸収測定法	Tmax	最高血漿中濃度到達時間
		YAM	若年成人平均値

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

骨粗鬆症は、2000年のアメリカ国立衛生研究所（NIH）コンセンサス会議において、従来の骨密度を中心とする考え方を改め、骨折の発生に関する危険因子全体を含めて考えるという方向性が確認された。そこで決められた骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されている。

本邦における骨粗鬆症の患者数は1,000万人以上と推定されており、高齢化社会の進展とともに、その患者数は増加の一途をたどると予想されている。高齢の骨粗鬆症患者では脊椎、大腿骨等の骨折が発生しやすく寝たきりの状態につながりかねないことから、骨粗鬆症に対する対策は、医療のみならず社会的にも重要な課題とされている。^{参考文献1)}

ミノドロン酸水和物は、側鎖に環状のイミダゾピリジン基を有しており、小野薬品工業株式会社とアステラス製薬株式会社が共同開発し骨吸収抑制作用、骨密度及び骨強度の低下に対する抑制効果を示した。また、第Ⅱ/Ⅲ相骨密度試験において、日本人退行期骨粗鬆症患者に対して骨密度増加効果を示し、さらに第Ⅲ相骨折試験において日本人におけるプラセボに対する骨折防止効果を検証した。その結果、骨折防止効果及び安全性が認められ、販売名『リカルボン錠 1mg』として、2009年1月に「骨粗鬆症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 日本で創薬されたビスホスホネート (BP) 系骨粗鬆症治療薬である。
- (2) 日本人骨粗鬆症患者において、プラセボに対する骨折防止効果が検証されたBP系薬剤である。椎体骨折の相対リスクが2年間で58.9%減少した。(「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
－2年間の累積椎体骨折発生率は、本剤群10.4%、プラセボ群24.0%で本剤の優越性が検証された (Log-rank検定 $p < 0.0001$)。
- (3) 優れた骨密度増加効果を示した。(「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
－48週*で、腰椎平均骨密度が5.96%増加した。
*最終評価時 (投与48週後又は投与中止時)
- (4) 骨吸収抑制作用を示した。(in vitro 及びラット) (「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (1) 2) 作用機序、(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
－ウサギ破骨細胞を骨スライス上で培養する試験系において、CTX (I型コラーゲン架橋C-テロペプチド) 遊離を抑制 (IC₅₀値: 0.066µM) した。
－ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおいて、0.006mg/kg/日の用量から骨密度の低下を抑制した。
- (5) 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、非定型骨折 (大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等)、肝機能障害、黄疸、低カルシウム血症が報告されている。また、死亡に至った副作用として心血管障害がみられた。主な副作用は胃・腹部不快感、腹痛、胃炎、血中カルシウム減少等であった。
添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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
医薬品リスク管理計画 (RMP)	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
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2021年7月時点)

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

Ⅱ. 名称に関する項目

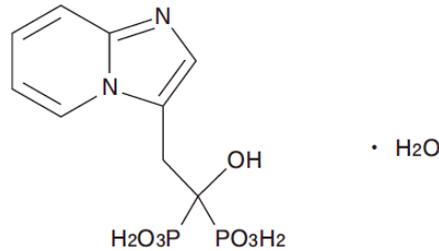
1. 販売名

- (1) **和名** リカルボン錠 1mg
- (2) **洋名** RECALBON Tablets
- (3) **名称の由来** 『カルシウム (calcium) 量が回復 (recover) し、骨 (bone) が形成される』から命名

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)
minodronic acid (INN)
- (3) **ステム** 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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-5920、YM529、YH529
慣用名：ミノドロン酸

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～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度（室温）

溶媒	(mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水酸化ナトリウム試液	1.7×10^2	溶けやすい
水	7.3×10^{-1}	極めて溶けにくい
アセトニトリル	<0.1	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	<0.1	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	<0.1	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	<0.1	ほとんど溶けない
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	<0.1	ほとんど溶けない
トルエン	<0.1	ほとんど溶けない
ヘキサン	<0.1	ほとんど溶けない
メタノール	<0.1	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 250°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.0、8.5

(6) 分配係数

ミノドロン酸水和物の各種 pH における分配比
(オクタノール/水、37°C)

pH	分配比 (Log D)
1.1	-4.1
3.0	-4.3
5.2	-4.9
7.0	-5.1
8.9	-5.0
10.6	-4.9

(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

(1) 各種条件下における安定性

項目	条件	期間	結果
温度	50℃、暗所、開放プラスチックボトル	6 ヶ月	規格内
	60℃、暗所、開放プラスチックボトル	6 ヶ月	規格内
湿度	40℃、75%RH、暗所、開放プラスチックボトル	6 ヶ月	規格内
光	25℃、60%RH、1000lx (D65 ランプ)、 シャーレ	2 ヶ月	規格内
加速試験	40℃、75%RH、暗所 (二重ポリエチレン製の袋、ファイバードラム)	6 ヶ月	規格内
長期保存	25℃、60%RH、暗所 (二重ポリエチレン製の袋、ファイバードラム)	60 ヶ月	規格内

(2) 強制分解による生成物

該当しない

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) ホスホン酸基に基づく沈殿反応：

白色の沈殿を生じる。

(2) 紫外可視吸光度測定法：

参照スペクトル又はミノドロン酸水和物標準品のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）：

参照スペクトル又はミノドロン酸水和物標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	フィルムコーティング錠		
	表面	裏面	側面
外形			
直径 (mm)	約 6.6		
厚さ (mm)	約 3.0		
質量 (g)	約 0.10		
色調	白色		

(3) 識別コード

ONO 621 (本体及び PTP 包装に表示)

(4) 製剤の物性

粘膜への刺激性と光に対する安定性を考慮してフィルムコーティングしている

(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

有効成分	1錠中 ミノドロン酸水和物 1mg
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、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

(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

本剤1錠中の含量(1mg)は、化学物質全体(ミノドロン酸水和物)の量で表示している。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の製造中並びに安定性試験において、製剤特有の分解物の生成は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

1) 25°C、60%RH、最終包装形態(PTP、紙箱)

項目 \ 期間	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月
外観 定量 (%)	白色 98.6	白色 99.1	白色 98.6	白色 98.2	白色 99.3	白色 98.6	白色 98.4
結果	規格内						

(2) 加速試験

1) 40°C、75%RH、最終包装形態(PTP、紙箱)

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 定量 (%)	白色 98.6	白色 99.4	白色 98.9	白色 97.9
結果	規格内			

(3) 苛酷試験

1) 温度安定性：50°C、暗所、ポリエチレン瓶

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 定量 (%)	白色 98.5	白色 97.8	白色 99.5	白色 98.3
結果	規格内			

2) 湿度安定性：40°C、75%RH、暗所、開放ポリエチレン瓶

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 定量 (%)	白色 98.5	白色 98.2	白色 99.2	白色 99.1
結果	規格内			

3) 光安定性：2500 lx (D65 ランプ)、25°C、開放シャーレ

項目 \ 期間	開始時	10 日 60 万 lx・hr	20 日 120 万 lx・hr
外 観 定 量 (%)	白色 98.5	白色 97.6	白色 97.2
結果	規格内		

(4) 無包装試験*

1) 40°C、暗所、ポリエチレン瓶

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
外 観 定 量 (%)	白色 98.5	白色 97.9	白色 99.0
結果	規格内		

2) 25°C、75%RH、暗所、開放ポリエチレン瓶

項目 \ 期間	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
外 観 定 量 (%)	白色 98.5	白色 97.3	白色 98.7
結果	規格内		

*：(社) 日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法 (答申)」に記載された標準的な保存条件にて実施。

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)

該当しない

9. 溶出性

(方法)：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法 (パドル法) に従い試験を行う。

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**

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

(3) **予備容量**

該当しない

(4) **容器の材質**

PTP 包装

PTP : アルミニウム、ポリプロピレン

袋 : ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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・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。参考までに日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会合同 原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）」を以下に示す。

【参考】

原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）参考文献②

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患又は続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折 ^(注1) あり
1. 椎体骨折 ^(注2) 又は大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折 ^(注3) があり、骨密度 ^(注4) がYAMの80%未満
II. 脆弱性骨折なし
骨密度 ^(注4) がYAMの70%以下又は-2.5SD以下

YAM (Young Adult Mean) : 若年成人平均値 (腰椎では20~44歳、大腿骨近位部では20~29歳)

(注1) 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

(注2) 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

(注3) その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

(注4) 骨密度は原則として腰椎又は大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値又はSD値を採用することとする。腰椎においてはL1~L4又はL2~L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部又はtotal hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみ使用する。

付 記

骨量減少 (骨減少) [low bone mass (osteopenia)] : 骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少とする。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

前期第Ⅱ相試験より、0.5mg～1.5mgの用量幅に至適用量が存在すると判断した。さらに後期第Ⅱ相試験により臨床推奨用量として1mgが妥当であると判断され、第Ⅲ相骨密度試験、第Ⅲ相骨折試験、第Ⅲ相骨折継続試験において有効性、安全性が確認されたため。

（「5. (3) 1) 用量反応探索試験、2) 無作為化並行用量反応試験、(4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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ので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
- ・ 十分量（約180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
- ・ 就寝時又は起床前に服用しないこと。

（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。¹⁾ 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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7.

(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との成績が非臨床試験で得られている。²⁾ したがって、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た。服用時の注意として患者へ指導すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ 評価資料

試験	試験の目的	投与期間
第Ⅰ相単回投与試験	健常成人男性を対象とし、ミノドロン酸水和物を4、8及び12mgの用量で空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。	健康成人男性 18 例 単回
第Ⅰ相反復投与試験	健常成人男性を対象とし、ミノドロン酸水和物 2mg あるいはプラセボを空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。	健康成人男性 6 例 7 日間
臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響)	健常高齢者及び健常非高齢者を対象とし、最終製剤 1mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。	健康高齢男女 40 例 単回
臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響)	健常成人男性を対象とし、ミノドロン酸水和物を 6mg の用量で空腹時、食前 1 時間及び胃液分泌抑制剤投与下 (ファモチジン 20mg をミノドロン酸水和物投与前 1 時間から 2 時間静脈内持続投与) の 3 用法で単回経口投与し、食事及び胃液分泌抑制剤の影響を検討した。	健康成人男性 30 例 単回
臨床薬理試験 (食事の影響)	健常成人男性にミノドロン酸水和物の 1mg 錠を空腹時及び食前 30 分の 2 用法で単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。	健康成人男性 29 例 単回
前期第Ⅱ相試験	骨塩量減少例に対するミノドロン酸水和物の 1 日 1 回、24 週間連続経口投与したときの安全性及び有効用量域を検討した。	骨塩量減少患者 121 例 24 週間
後期第Ⅱ相試験	ミノドロン酸水和物の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較用量反応試験により検討した。 用量反応性の検討及びプラセボを対照として臨床使用量の有効性の検証を行った。	退行期骨粗鬆症患者 352 例 36 週間
第Ⅲ相骨密度試験	ミノドロン酸水和物臨床使用量の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性について、実薬を対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討した。	退行期骨粗鬆症患者 270 例 48 週間
第Ⅲ相骨折試験	ミノドロン酸水和物の臨床使用量の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性について、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討した。	退行期骨粗鬆症患者 704 例 104 週間
第Ⅲ相骨折継続試験	ミノドロン酸水和物の第Ⅲ相骨折試験に引き続き、更に 1 年間の実薬による継続投与を行い、臨床使用量の有効性及び安全性について非盲検下で検討した。	退行期骨粗鬆症患者 444 例 上記「第Ⅲ相骨折試験」に 52 週間を追加

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男子に本剤（4、8、12mg、各 6 例）を朝の空腹時に単回経口投与し、安全性を確認した。その結果、副作用として 1 例（12mg 投与群）に軽度の前胸部痛、頭痛及び腰痛が見られた。血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査及び尿検査においては、検査値の変動はいずれも生理的な変動の範囲内と考えられた。本試験では、血圧、脈拍数、体温の推移及び標準 12 誘導心電図所見には異常は見られなかった。³⁾

2) 反復投与試験

健康成人男子に本剤 2mg（6 例）を朝の空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、安全性を確認した。その結果、本試験では自他覚症状は全例において認められなかった。血液学的検査値、血液凝固系検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の投与後の推移は、各被験者において基準値を逸脱した項目がいくつか見られた。本剤反復投与時の各被験者の血圧、脈拍数、体温の推移及び標準 12 誘導心電図所見には異常所見は認められなかった。⁴⁾

（注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 用量反応探索試験⁵⁾

試験名	前期第Ⅱ相試験
試験デザイン	多施設共同・非対照・非盲検・用量反応探索試験
対象	骨塩量減少患者 121 例
主な登録基準	1. DXA 法により測定した第 2～4 腰椎の骨密度が基準値以下の患者 骨塩量基準値（女性の最大骨密度-2.5 SD） 2. 年齢 45 歳以上 75 歳未満の患者、等 ただし、両側卵巣摘出術施行例については 40 歳以上 75 歳未満の患者を組み入れ可能とした。
主な除外基準	1. 腰椎骨密度の測定に影響を及ぼすと考えられる所見及び疾患を有する患者（骨折、変形性脊椎症、側弯等） 2. 続発性骨粗鬆症患者、等
試験方法	本剤 0.05mg、0.5mg 及び 1.5mg を 1 日 1 回 24 週間投与した。また、基礎治療薬として乳酸カルシウムを 1 日 1 回夕食後に 800mg 投与することとした。
目的	骨塩量減少患者 133 例を対象に、本剤を 1 日 1 回、24 週間連続経口投与し、腰椎平均骨密度を主評価項目とした有効用量域の探索的な検討を行った。
主要評価項目	最終評価時の DXA 法による腰椎平均骨密度変化率
副次評価項目	腰背部痛の変化、椎体圧迫骨折、代謝関連パラメータの変化率

結 果	【主要評価項目】 最終評価時の腰椎平均骨密度の変化率（グループ1+2+3^{注1)}			
	本剤群（投与前を100%とする）			対比のt検定： （片側検定）
	0.05mg 群	0.5mg 群	1.5mg 群	
	101.6±4.0% （23例）	103.6±3.7% （29例）	104.8±4.4% （26例）	(-1, 0, 1) : p=0.0067*
	平均値±標準偏差、* : p<0.05			
	【副次評価項目】 最終評価時の尿中総デオキシピリジノリンの変化率（グループ1及び3^{注1)}			
	本剤群（投与前を100%とする）			
	グループ	0.05mg 群	0.5mg 群	1.5mg 群
	グループ1	99.3±17.8% （10例）	56.2±22.1% （11例）	56.9±41.5% （13例）
	グループ3	102.1±46.7% （23例）	75.9±29.5% （21例）	58.9±22.5% （20例）
平均値±標準偏差 注1) グループ1：自然閉経後10年未満の女性 グループ2：両側卵巣摘出術施行後半年以上10年未満の女性 グループ3：グループ1又はグループ2に属さない女性の骨塩量減少例 グループ4：男性の骨塩量減少例				
投与終了時（24週後又は中止時）における腰椎平均骨密度は、0.05mg群、0.5mg群、1.5mg群の3群間で有意な用量反応関係が認められた（p=0.0067：対比のt検定）。				
【副作用発現率】 臨床検査値の異常変動を含む副作用発現率は0.05mg群30.6%（11/36例）、0.5mg群25.0%（10/40例）、1.5mg群24.3%（9/37例）であった。全投与群での主な副作用は上腹部痛（3例）、胃不快感（2例）、胃炎（1例）、消化不良（1例）などの上部消化管障害であった。また、本試験では重篤な副作用、死亡は認められなかった。				

臨床試験において本剤を投与された男性患者は、前期第Ⅱ相試験の1例（1.5mg投与群）であった。

（注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 無作為化並行用量反応試験⁶⁾

試験名	後期第Ⅱ相試験				
試験デザイン	多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・並行群間比較・用量反応試験				
対象	退行期骨粗鬆症患者 352 例				
主な登録基準	1. 原発性骨粗鬆症の診断基準（1996 年度改訂版、日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会による）の診断基準を満たす患者 2. 年齢 40 歳以上 75 歳未満の患者、等				
主な除外基準	1. 続発性骨粗鬆症又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者 2. DXA 法による腰椎骨密度測定に影響を及ぼす所見を有する患者、等				
試験方法	本剤（0.5mg、1mg 及び 1.5mg）又はプラセボを 1 日 1 回 36 週間投与した。また、基礎治療薬として乳酸カルシウムを 1 日 1 回夕食後に 800mg 投与することとした。				
目的	本剤の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較用量反応試験により検討した。用量反応性の検討及びプラセボを対照として臨床使用量の有効性の検証を行った。				
主要評価項目	最終評価時の DXA 法による腰椎平均骨密度変化率				
副次的評価項目	骨代謝マーカ－の変化率、DXA 法による L ₂₋₄ BMD 変化率の経時的推移、椎体骨折発生頻度、腰背部痛の程度				
結 果	〔主要評価項目〕				
	最終評価時の腰椎平均骨密度の変化率				
	本剤群（投与前を 100%とする）			プラセボ群	
	0.5mg 群	1mg 群	1.5mg 群		
	105.7±4.5%* (92 例)	106.4±3.7%* (86 例)	105.9±3.5%* (91 例)	100.7±3.9% (49 例)	
	平均値±標準偏差、*：p<0.025（vs プラセボ群、Williams 検定（片側検定））				
	〔副次評価項目〕				
	最終評価時の骨代謝マーカ－の変化率				
	評価項目	本剤群（投与前を 100%とする）			プラセボ群
		0.5mg 群	1mg 群	1.5mg 群	
尿中総デオキシピリジノリン	55.0±23.6%* (94 例)	51.1±22.2%* (88 例)	50.9±34.9%* (91 例)	110.0±51.2% (49 例)	
尿中 NTX	59.1±37.6%* (94 例)	54.0±44.8%* (88 例)	50.5±38.4%* (91 例)	114.3±51.5% (48 例)	
血清中骨型 Al-P	54.9±19.7%* (94 例)	48.7±14.6%* (88 例)	47.7±27.1%* (91 例)	96.0±27.0% (49 例)	
平均値±標準偏差、*：p<0.05（vs プラセボ群、Williams 検定（両側検定））					
本剤群は検討したすべての用量で、最終評価維持においてプラセボ群に比較して有意な骨密度増加効果を有することが検証された。〔p<0.025（vs プラセボ群、Williams 検定（片側検定））〕					
〔副作用発現率〕					
副作用発現率はプラセボ群 13.2%（7/53 例）、0.5mg 群 23.3%（24/103 例）、1mg 群 22.9%（22/96 例）、1.5mg 群 27.3%（27/99 例）であった。主な副作用は胃腸障害で 0.5mg 群 12.6%（13/103 例）、1.0mg 群 6.3%（6/96 例）、1.5mg 群 11.1%（11/99 例）であり、プラセボ群では認められなかった。本試験では重篤な副作用はなかった。死亡例が 1.5mg 群の 1 例（くも膜下出血）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。					

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 二重盲検比較試験

① 第三相骨密度試験^{7,8)}

試験デザイン	多施設共同・無作為化・実薬対照・二重盲検・並行群間比較試験																						
対 象	45歳以上の閉経後女性で退行期骨粗鬆症と診断された患者 270例																						
主な登録基準	1. 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版、日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会による）の診断基準を満たす患者 2. 年齢45歳以上の女性患者、等																						
主な除外基準	1. 続发性骨粗鬆症患者、又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者 2. DXA法による腰椎骨密度測定に影響を及ぼす所見を有する患者、等																						
試験方法	本剤1mg、アレンドロネート5mgを1日1回起床時に、水約180mLとともに48週間経口投与した。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た。全例に乳酸カルシウム1.6g（カルシウムとして208mg）を1日1回夕食後に経口投与した。																						
目 的	45歳以上の日本人女性の骨粗鬆症患者に対する本剤1mgとアレンドロネートの骨密度（BMD）と骨代謝マーカーへの影響を比較検討する。																						
主要評価項目	最終評価時 ^{注1)} のDXA法による腰椎平均骨密度（L ₂₋₄ BMD ^{注2)} 変化率 注1) 投与48週後又は中止時、注2) 第2～第4腰椎（L ₂₋₄ ）の平均骨密度																						
副次評価項目	大腿骨近位部 total 骨密度変化率、骨密度変化率の経時的推移、脆弱性の椎体骨折発生頻度、骨代謝マーカー（骨吸収マーカー及び骨形成マーカー）変化率、腰背部痛の程度、等																						
結 果	<p>〔主要評価項目〕</p> <p>腰椎平均骨密度の変化率（アレンドロネートに対する非劣性検証）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>最終評価時の腰椎平均骨密度の変化</th> <th>非劣性の t 検定^{a)}</th> <th>平均値の差の 95%信頼区間</th> <th>優越性の t 検定^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>アレンドロネート群</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>106.0±3.6%</td> <td>106.3±3.4%</td> <td>p=0.0002*</td> <td>-1.25～0.50</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、a) * : p<0.025（片側検定、非劣性マージン2.0%）、b) N.S. : p≥0.05（両側検定）</p>				最終評価時の腰椎平均骨密度の変化	非劣性の t 検定 ^{a)}	平均値の差の 95%信頼区間	優越性の t 検定 ^{b)}	本剤群	アレンドロネート群			106.0±3.6%	106.3±3.4%	p=0.0002*	-1.25～0.50							
	最終評価時の腰椎平均骨密度の変化	非劣性の t 検定 ^{a)}	平均値の差の 95%信頼区間	優越性の t 検定 ^{b)}																			
本剤群	アレンドロネート群																						
106.0±3.6%	106.3±3.4%	p=0.0002*	-1.25～0.50																				
<p>主要評価項目である最終評価時の腰椎平均骨密度変化率において、両群の差の95%信頼区間（-1.25～0.50）の上限は、設定した非劣性マージンの2.0%を下回り、リカルボン群のアレンドロネート群に対する非劣性が検証された（p=0.0002、非劣性のt検定）。なお、アレンドロネートに対する優越性は検証されなかった。最終評価時における腰椎平均骨密度変化率は、本剤群では5.96±3.59%であり、アレンドロネート群では6.34±3.36%であった。</p> <p>〔副次評価項目〕</p> <p>腰椎平均骨密度の変化の経時的推移</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与期間</th> <th colspan="2">腰椎平均骨密度の変化（投与前を100%とする）</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>アレンドロネート群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与12週後</td> <td>103.3±3.4%（121例）</td> <td>103.4±3.9%（124例）</td> </tr> <tr> <td>投与24週後</td> <td>104.6±3.6%（121例）</td> <td>104.5±3.3%（122例）</td> </tr> <tr> <td>投与36週後</td> <td>105.5±3.1%（120例）</td> <td>105.1±2.9%（118例）</td> </tr> <tr> <td>投与48週後</td> <td>106.0±3.6%（119例）</td> <td>106.4±3.4%（117例）</td> </tr> <tr> <td>最終評価時^{注1)}</td> <td>106.0±3.6%（122例）</td> <td>106.3±3.4%（122例）</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、注1) 投与48週後又は投与中止時</p>				投与期間	腰椎平均骨密度の変化（投与前を100%とする）		本剤群	アレンドロネート群	投与12週後	103.3±3.4%（121例）	103.4±3.9%（124例）	投与24週後	104.6±3.6%（121例）	104.5±3.3%（122例）	投与36週後	105.5±3.1%（120例）	105.1±2.9%（118例）	投与48週後	106.0±3.6%（119例）	106.4±3.4%（117例）	最終評価時 ^{注1)}	106.0±3.6%（122例）	106.3±3.4%（122例）
投与期間	腰椎平均骨密度の変化（投与前を100%とする）																						
	本剤群	アレンドロネート群																					
投与12週後	103.3±3.4%（121例）	103.4±3.9%（124例）																					
投与24週後	104.6±3.6%（121例）	104.5±3.3%（122例）																					
投与36週後	105.5±3.1%（120例）	105.1±2.9%（118例）																					
投与48週後	106.0±3.6%（119例）	106.4±3.4%（117例）																					
最終評価時 ^{注1)}	106.0±3.6%（122例）	106.3±3.4%（122例）																					

結 果

大腿骨近位部 total 骨密度の変化の経時的推移

投与期間	大腿骨近位部 total 骨密度の変化 (投与前を 100%とする)	
	本剤群	アレンドロネート群
投与 12 週後	101.6±3.4% (118 例)	101.7±3.5% (120 例)
投与 24 週後	102.7±3.1% (119 例)	102.5±3.4% (117 例)
投与 36 週後	103.2±4.1% (118 例)	103.3±4.2% (114 例)
投与 48 週後	103.6±3.5% (118 例)	103.4±3.8% (114 例)
最終評価時 ^{注1)}	103.6±3.5% (120 例)	103.3±3.8% (119 例)

平均値±標準偏差、注 1) 投与 48 週後又は投与中止時

尿中 NTX の変化の経時的推移

投与期間	尿中 NTX の変化 (投与前を 100%とする)	
	本剤群	アレンドロネート群
投与 4 週後	51.9±20.6% (122 例)	58.4±22.1% (124 例)
投与 8 週後	50.5±19.7% (122 例)	55.6±23.0% (123 例)
投与 12 週後	53.0±23.5% (122 例)	54.1±22.8% (124 例)
投与 24 週後	50.6±22.4% (122 例)	52.8±21.4% (122 例)
投与 36 週後	43.7±17.2% (119 例)	48.9±22.0% (118 例)
投与 48 週後	41.1±25.5% (119 例)	39.5±20.9% (116 例)
最終評価時 ^{注1)}	41.4±25.4% (122 例)	40.3±21.8% (123 例)

平均値±標準偏差、注 1) 投与 48 週後又は投与中止時

〔副作用〕

本試験における副作用発現率は、本剤群で 20.9% (28/134 例) で、主な副作用は胃腸障害で 14.2% (19/134 例) であり、本群では重篤な副作用は認められなかった。アレンドロネート群の副作用発現率は 16.3% (22/135 例) で、主な副作用は胃腸障害 9.6% (13/135 例) であり、重篤な副作用として黄斑円孔が 1 例 (0.7%) に認められた。投与中止に至った副作用は本剤群で上腹部痛、十二指腸潰瘍、紫斑、湿疹、発疹がそれぞれ 1 例、計 5 例 (3.7%) でみられ、アレンドロネート群では計 4 例 (3.0%) でみられた。なお、本試験において副作用による死亡例はいずれの群においても認められなかった。

②第Ⅲ相骨折試験^{9,10)}

試験デザイン	多施設共同・無作為化・プラセボ対照・二重盲検・並行群間比較試験																								
対 象	55歳以上81歳未満の閉経後女性で、退行期骨粗鬆症と診断され、X線上、第4胸椎(Th ₄)～第4腰椎(L ₄)に1～5個の骨折を有する患者 704例																								
主な登録基準	1. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版、日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会による)の診断基準を満たす患者 2. X線上、第4胸椎(Th ₄)～第4腰椎(L ₄)に1～5個の骨折を有する患者 3. 年齢55歳以上の81歳未満の女性患者、等																								
主な除外基準	1. 続発性骨粗鬆症患者、又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者 2. 椎体骨折の評価に影響を及ぼすと考えられるX線所見を有する患者、等																								
試験方法	本剤1mg、プラセボを起床時に1日1回104週間経口投与した。全例に沈降炭酸カルシウム1,500mg(カルシウムとして600mg)及びビタミンD ₃ 200IUを1日1回夕食後に経口投与した。																								
目 的	閉経後女性の骨粗鬆症患者に対する、本剤1mg/日の有効性を検討する。																								
主要評価項目	脆弱性の椎体骨折発生頻度																								
副次評価項目	脆弱性の椎体骨折発生までの期間、臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間、身長への影響、骨代謝マーカーの変化率、DXA法による腰椎平均骨密度変化率、腰背部痛の程度																								
結 果	<p>〔主要評価項目〕</p> <p>椎体骨折の発生率(累積)^{注1)}の経時的推移(投与開始時を起点とした椎体骨折)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与期間</th> <th colspan="2">椎体骨折発生率(累積)</th> <th rowspan="2">相対骨折リスク^{注2)}</th> <th rowspan="2">Log-rank検定(両側検定)</th> </tr> <tr> <th>本剤群(339例)</th> <th>プラセボ群(328例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与24週後</td> <td>6.5%</td> <td>8.7%</td> <td rowspan="4">0.411</td> <td rowspan="4">p<0.0001*</td> </tr> <tr> <td>投与48週後</td> <td>6.8%</td> <td>12.5%</td> </tr> <tr> <td>投与72週後</td> <td>8.9%</td> <td>17.6%</td> </tr> <tr> <td>投与104週後</td> <td>10.4%</td> <td>24.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 新規骨折+既存骨折の増悪 (相対リスク減少率: 59%) 注2) Cox回帰モデルにより算出(1mg群/プラセボ群)、*: p<0.05</p> <p>本剤群及びプラセボ群の投与後104週における累積椎体骨折発生率はそれぞれ10.4%、24.0%で、本剤群の累積椎体骨折発生率はプラセボ群に対して有意に低く(Log-rank検定: p<0.0001)、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、相対骨折リスクは0.411(95%信頼区間: 0.267～0.634)(相対リスク減少率58.9%)であった。</p>				投与期間	椎体骨折発生率(累積)		相対骨折リスク ^{注2)}	Log-rank検定(両側検定)	本剤群(339例)	プラセボ群(328例)	投与24週後	6.5%	8.7%	0.411	p<0.0001*	投与48週後	6.8%	12.5%	投与72週後	8.9%	17.6%	投与104週後	10.4%	24.0%
	投与期間	椎体骨折発生率(累積)		相対骨折リスク ^{注2)}		Log-rank検定(両側検定)																			
		本剤群(339例)	プラセボ群(328例)																						
	投与24週後	6.5%	8.7%	0.411	p<0.0001*																				
	投与48週後	6.8%	12.5%																						
	投与72週後	8.9%	17.6%																						
	投与104週後	10.4%	24.0%																						
	<p>〔副次評価項目〕</p> <p>新規椎体骨折の発生率(累積)^{注1)}の経時的推移(投与開始時を起点とした椎体骨折)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与期間</th> <th colspan="2">新規椎体骨折発生率(累積)</th> <th rowspan="2">相対骨折リスク^{注2)}</th> <th rowspan="2">Log-rank検定(両側検定)</th> </tr> <tr> <th>本剤群(339例)</th> <th>プラセボ群(328例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与24週後</td> <td>3.9%</td> <td>5.2%</td> <td rowspan="4">0.406</td> <td rowspan="4">p=0.0002*</td> </tr> <tr> <td>投与48週後</td> <td>4.2%</td> <td>8.6%</td> </tr> <tr> <td>投与72週後</td> <td>6.4%</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>投与104週後</td> <td>7.8%</td> <td>18.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 新規骨折、注2) Cox回帰モデルにより算出(1mg群/プラセボ群)、*: p<0.05</p>				投与期間	新規椎体骨折発生率(累積)		相対骨折リスク ^{注2)}	Log-rank検定(両側検定)	本剤群(339例)	プラセボ群(328例)	投与24週後	3.9%	5.2%	0.406	p=0.0002*	投与48週後	4.2%	8.6%	投与72週後	6.4%	13.3%	投与104週後	7.8%	18.5%
	投与期間	新規椎体骨折発生率(累積)		相対骨折リスク ^{注2)}		Log-rank検定(両側検定)																			
		本剤群(339例)	プラセボ群(328例)																						
投与24週後	3.9%	5.2%	0.406	p=0.0002*																					
投与48週後	4.2%	8.6%																							
投与72週後	6.4%	13.3%																							
投与104週後	7.8%	18.5%																							

投与 24 週後以降の椎体骨折発生率（累積） ^{注1)} の経時的推移				
投与期間	投与 24 週後以降の椎体骨折発生率(累積)		相対骨折 リスク ^{注2)}	Log-rank 検定 (両側検定)
	本剤群 (339 例)	プラセボ群(328 例)		
投与 48 週後	0.7%	4.1%	0.259	p<0.0001*
投与 72 週後	2.9%	9.9%		
投与 104 週後	4.7%	16.6%		

注 1) 新規骨折+既存骨折の増悪、
注 2) Cox 回帰モデルにより算出 (1mg 群/プラセボ群)、* : p<0.05

腰椎平均骨密度の変化率の経時的推移（本剤投与前 100%）		
投与期間	本剤群 (%)	プラセボ群 (%)
投与 48 週後	106.2±4.9* (79 例)	100.6±3.9 (75 例)
投与 72 週後	107.4±4.7* (78 例)	99.5±4.9 (70 例)
投与 104 週後	108.8±5.0* (77 例)	99.9±4.9 (64 例)
最終評価時 ^{注1)}	108.3±5.3* (83 例)	100.1±4.9 (74 例)

結 果

平均値±標準偏差、注 1) 投与 104 週後又は投与中止時、* : t 検定 : p<0.0001

【副作用】
 本試験における副作用発現率は本剤群 16.1% (57/354 例) で、主な副作用は胃不快感 4.0% (14/354 例)、上腹部痛 2.3% (8/354 例)、胃炎 2.0% (7/354 例)、悪心 1.7% (6/354 例)、発疹 1.1% (4/354 例) 等であった。プラセボ群の副作用発現率は 15.8% (54/342 例) で、主な副作用は胃不快感 1.8% (6/342 例)、 γ -GTP 増加 1.8% (6/340 例)、AST (GOT) 増加 1.5% (5/342 例)、ALT (GPT) 増加 1.2% (4/340 例) 等であった。本剤群の重篤な副作用は急性腎不全、汎血球減少症、心不全が各 1 例の計 3 例 (0.8%) に認められた。本試験において、本剤群で投与中止に至った副作用は胃不快感 5 例、発疹 3 例、悪心 2 例、ならびに感覚減退、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、C-反応性蛋白増加、血中尿酸増加、急性腎不全、心不全、下痢、味覚異常、上腹部痛、心血管障害、胃潰瘍、頭痛がそれぞれ 1 例、計 17 例 (4.8%) でみられた。本試験において本剤群で死亡に至った副作用は心血管障害 (循環器障害 (疑い)) の 1 例であった。

2) 安全性試験

① 第Ⅲ相骨折継続試験^{11,12)}

試験名	第Ⅲ相骨折継続試験																				
試験デザイン	多施設共同・非対照・非盲検・長期投与試験																				
対象	骨折試験において104週間の本剤1mg又はプラセボ投与が完了した患者444例																				
主な登録基準	第Ⅲ相骨折試験において選択基準及び除外基準に従い組み入れられた症例のうち、2年間の投与を完了した患者。ただし、検証試験の治療期104週の検査・評価をすべて終了していること。																				
主な除外基準	1. 本治療薬に対する忍容性が不十分であると判断された患者 2. 続発性骨粗鬆症又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者、等																				
試験方法	本剤1mgを起床時に1日1回52週間経口投与した。全例に沈降炭酸カルシウム1,500mg(カルシウムとして600mg)及びビタミンD ₃ 200IUを1日1回夕食後に経口投与した。																				
目的	閉経後女性の骨粗鬆症患者に対する、本剤1mg/日の有効性を3年間にわたり検討																				
主要評価項目	脆弱性の椎体骨折発生頻度																				
副次評価項目	脆弱性の椎体骨折発生までの期間、臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間、身長の変化、骨代謝マーカーの変化率、DXA法による腰椎平均骨密度(L ₂₋₄ BMD ^{注1)} 変化率、腰背部痛の程度、等 注1) 第2~4腰椎(L ₂₋₄)の平均骨密度																				
結果	<p>〔主要評価項目〕</p> <p>1年毎及び3年間を通した椎体骨折発生率(累積)^{注1)}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与期間</th> <th>本剤群(194例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1年目</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>2年目</td> <td>3.6%</td> </tr> <tr> <td>3年目</td> <td>3.2%</td> </tr> <tr> <td>3年間を通した発生率</td> <td>12.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 新規骨折+既存椎体骨折の増悪</p> <p>本剤1mgを156週間投与した群及びプラセボを104週間投与した後に本剤1mgを投与した群(プラセボ→本剤群)の投与後156週における累積椎体骨折発生率は、それぞれ12.4%、23.7%であった。</p> <p>〔副次評価項目〕</p> <p>DXA法による腰椎平均骨密度変化率の経時的推移</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与期間</th> <th>腰椎骨密度変化率(平均値±標準偏差) (投与前を100%とする)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1年目</td> <td>106.5±5.3%(59例)</td> </tr> <tr> <td>2年目</td> <td>108.6±5.2%(59例)</td> </tr> <tr> <td>3年目</td> <td>110.5±6.0%(54例)</td> </tr> <tr> <td>最終評価時^{注1)}</td> <td>110.3±6.0%(56例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 投与156週後又は投与中止時</p> <p>本剤投与群の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は110.3%(最終評価時)であった。</p> <p>〔副作用〕</p> <p>本試験において、本剤群の3年間投与時の副作用の発現率は11.9%(26/219例)であり、主な副作用は胃腸障害7.8%(17/219例)であった。1年毎の副作用の発現率は1年目6.4%(14/219例)、2年目3.7%(8/219例)、3年目4.1%(9/219例)であった。プラセボ→本剤群の3年目の副作用の発現率は5.7%(12/209例)であり、主な副作用はγ-GTP増加1.0%(2/209例)であった。</p> <p>本試験における重篤な副作用は、本剤群で0.5%(1/219例)に血栓性静脈炎(深部性)が認められた。投与中止の原因となった副作用は血圧上昇、逆流性食道炎、浮動性めまい、下痢がそれぞれ1例、計4例(1.8%)に認められた。プラセボ→</p>	投与期間	本剤群(194例)	1年目	6.7%	2年目	3.6%	3年目	3.2%	3年間を通した発生率	12.4%	投与期間	腰椎骨密度変化率(平均値±標準偏差) (投与前を100%とする)	1年目	106.5±5.3%(59例)	2年目	108.6±5.2%(59例)	3年目	110.5±6.0%(54例)	最終評価時 ^{注1)}	110.3±6.0%(56例)
投与期間	本剤群(194例)																				
1年目	6.7%																				
2年目	3.6%																				
3年目	3.2%																				
3年間を通した発生率	12.4%																				
投与期間	腰椎骨密度変化率(平均値±標準偏差) (投与前を100%とする)																				
1年目	106.5±5.3%(59例)																				
2年目	108.6±5.2%(59例)																				
3年目	110.5±6.0%(54例)																				
最終評価時 ^{注1)}	110.3±6.0%(56例)																				

結 果	本剤群では重篤な副作用は認められず、投与中止の原因となった副作用は血小板数減少、体位性めまいがそれぞれ1例、計2例（1.0%）であった。なお、本試験において副作用による死亡例はいずれの群においても認められなかった。
-----	---

(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**

特定使用成績調査¹³⁾

使用実態下での本剤（リカルボン錠 1mg、同錠 50mg、ボノテオ錠^{注)} 1mg、同錠 50mg）の長期使用時における安全性及び有効性の検討を目的に、骨粗鬆症患者を対象として特定使用成績調査を実施した。実施期間は2009年11月～2016年4月、安全性解析対象症例数は6,710例（1mg症例2,882例、50mg症例3,340例、切替症例488例）、有効性解析対象症例数は6,686例（1mg症例2,867例、50mg症例3,331例、切替症例488例）であった。

本調査における副作用発現割合は10.1%（676/6,710例）であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合17.7%（236/1,336例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、副作用発現割合に男性7.7%（34/442例）と女性10.2%（642/6,268例）の間で明らかな差は認められなかった。特に注意すべき副作用の発現割合は、上部消化管障害4.3%、筋骨格痛0.5%、腎機能に関する副作用0.4%、肝機能に関する副作用0.2%、血中カルシウム減少0.04%、顎骨壊死・顎骨骨髓炎0.1%、非定型大腿骨骨折0.01%、心房細動0.01%であった。

有効性について、本剤使用開始2年時の椎体の累積骨折発生率は、本剤投与例全体4.82%、1mg症例6.49%、50mg症例4.14%、切替症例3.34%であり、いずれも第Ⅲ相試験と比較して高くはなかった。

注) リカルボン錠と同一成分薬

2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

該当しない

(7) **その他**

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薬剤

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

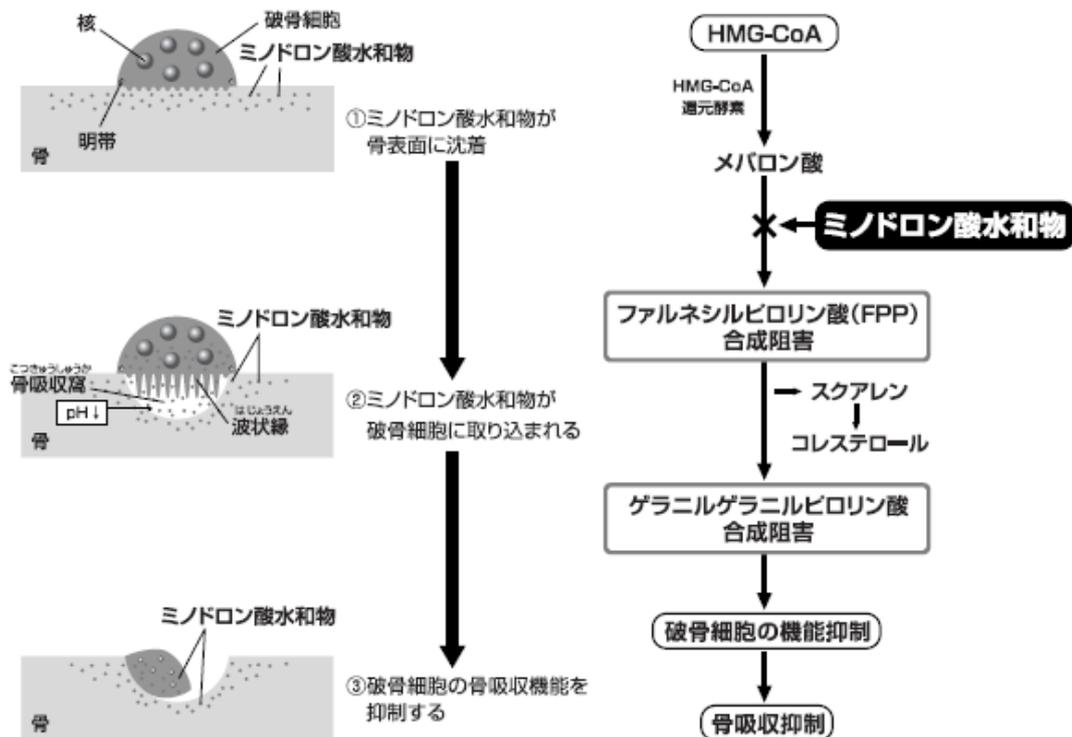
(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

ミノドロン酸水和物は骨に集積し、骨吸収の過程で酸により遊離し、破骨細胞に取り込まれることで骨吸収抑制作用を示す。

2) 作用機序

ミノドロン酸水和物は、破骨細胞内のメバロン酸代謝経路においてファルネシルピロリン酸（FPP）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。^{14,15)}



①骨組織内への取り込み（癌骨転移ラットの非転移部）

ヒト悪性黒色腫細胞 A375 (10^6 cells/body) を移植し、骨転移が認められた成長期雄性スードラットを用いてミノドロン酸の大腿骨組織内の局在を検討した。腫瘍移植 4 週後に ^{14}C -ミノドロン酸水和物 ($1\text{mg}/6.22\text{MBq}/\text{kg}$) を単回静脈内投与した。その結果、非転移部において、投与後 2 時間で放射能が海綿骨及び皮質骨の表面の吸収面、形成面及び休止面のいずれにも検出され、さらに多くの破骨細胞にも検出された。また、投与後 1 及び 3 日では、すべての破骨細胞に放射能が検出された。¹⁴⁾

②骨との結合に関する性質 (*in vitro*)

^{14}C -ミノドロン酸水和物を含む緩衝液 (pH7.0) にウシ骨スライスを加えた後に、骨スライスに結合した放射エネルギーを測定した。また、 ^{14}C -ミノドロン酸水和物で骨スライスを前処理した後に各種 pH 条件下に置き、骨スライスに結合している放射エネルギーを測定して、ミノドロン酸水和物と骨との結合及び解離を検討した。

^{14}C -ミノドロン酸は時間依存的に骨スライスに結合し、反応開始後 5 時間以降は一定の結合量であった。骨スライスに結合した ^{14}C -ミノドロン酸は pH2.5 以下の緩衝液で処理すると骨スライスから解離した。¹⁴⁾

③ファルネシルピロリン酸合成酵素の阻害作用 (*in vitro*)

メバロン酸代謝経路の酵素の一つである FPP 合成酵素をカニクイザル肝臓から調製し、ミノドロン酸水和物の FPP 合成酵素阻害作用を検討したところ、ミノドロン酸水和物は FPP 合成酵素を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 値は $0.0081\mu\text{M}$ であった。

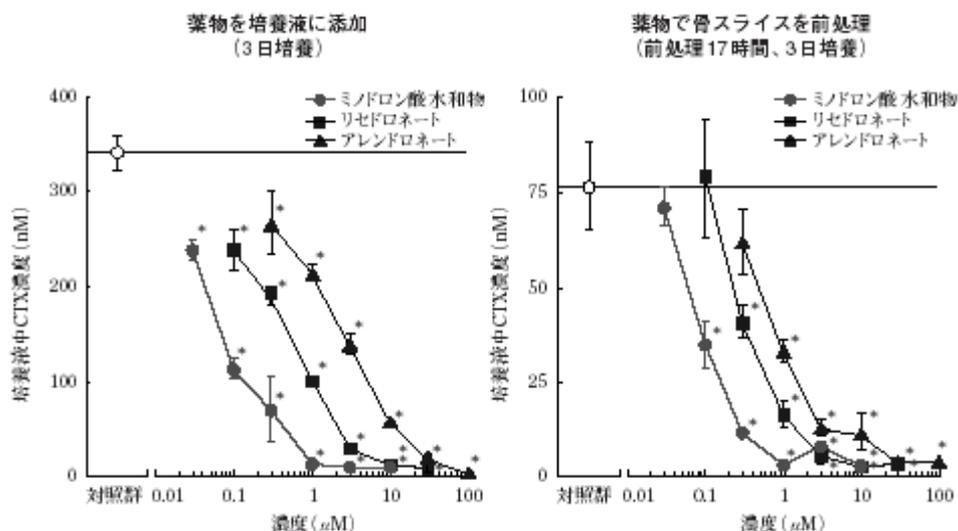
一方、メバロン酸代謝経路の酵素の一つであるスクアレン合成酵素をヒト肝癌細胞 HepG2 から調製し、ミノドロン酸水和物のスクアレン合成酵素阻害作用を検討したところ、ミノドロン酸水和物はスクアレン合成酵素を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 値は $5.3\mu\text{M}$ であった。¹⁴⁾

④ウサギ破骨細胞培養系における骨吸収抑制作用 (*in vitro*)

ウサギ長管骨から調製した破骨細胞をウシ骨スライス上で培養する系において、ミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートの *in vitro* における骨吸収抑制作用を検討した。

ウサギ破骨細胞を骨スライス上で培養するときに薬物を培養液に添加した場合、及びあらかじめ薬物で骨スライスを処理しておいた場合、ミノドロン酸水和物は骨吸収の指標である I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) 遊離をそれぞれ $0.03\mu\text{M}$ 及び $0.1\mu\text{M}$ から抑制し、その IC_{50} 値はそれぞれ $0.066\mu\text{M}$ 及び $0.11\mu\text{M}$ であった。¹⁶⁾

ウサギ破骨細胞の骨吸収（培養液中 CTX 濃度）に対するビスホスホネートの作用



n=6, 平均値±標準誤差

* : p<0.05 (vs 対照群, Williams の多重比較検定)

ウサギ破骨細胞の骨吸収（培養液中 CTX 濃度）に対するビスホスホネートの作用 (IC₅₀ 値)

IC ₅₀ 値 (μM)	処理条件	被験薬物		
		ミノドロン酸水和物	リセドロネート	アレンドロネート
IC ₅₀ 値 (μM)	薬物を培養液に添加	0.066 (0.041~0.095)	0.35 (0.28~0.42)	1.7 (1.4~2.0)
	薬物で骨スライスを前処理	0.11 (0.081~0.14)	0.35 (0.25~0.47)	0.89 (0.49~1.4)

括弧内は 95%信頼区間を示す

実験方法: ウサギ長管骨から調製した破骨細胞をウシ骨スライス上で培養する系において、蒸留水 (対照群)、ミノドロン酸水和物 (0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10μM)、リセドロネート (0.1、0.3、1、3、10 及び 30μM)、あるいはアレンドロネート (0.3、1、3、10、30 及び 100μM) で処理し、破骨細胞を 3 日間培養した。培養液中に遊離した CTX 濃度を骨吸収の指標として測定した。また、これらの薬物で約 17 時間、前処理した骨スライス上で破骨細胞を 3 日間培養し、培養液中 CTX 濃度を測定した。

⑤ ウサギ破骨細胞培養系における破骨細胞数の減少作用 (*in vitro*)

ウサギ長管骨から調製した破骨細胞をミノドロン酸水和物で前処理したウシ骨スライス上で 3 日間培養し、破骨細胞数を測定した。その結果、ミノドロン酸水和物 1μM 以上で破骨細胞数を減少させた。¹⁵⁾

⑥ 正常ラットにおける破骨細胞の形態変化作用及びアポトーシス誘導作用

成長期雄性ラットに蒸留水 (対照群) あるいはミノドロン酸水和物 (10mg/kg) を単回経口投与し、破骨細胞の形態変化を電子顕微鏡下で観察した。ミノドロン酸水和物の投与後 1、3 及び 7 日で破骨細胞の空胞は消失し、骨基質に接する面における波状縁や明帯構造は不明瞭になり、破骨細胞に形態変化が誘導された。また、一部の破骨細胞ではアポトーシスが誘導されている像が観察された。¹⁴⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 骨粗鬆症モデル動物における作用

① 卵巣摘出ラットにおける検討

卵巣を摘出したラットに、ミノドロン酸水和物を卵巣摘出の翌日から 12 週間、あるいは卵巣摘出の 12 週後から 12 ヶ月間反復経口投与し、骨吸収マーカー、骨密度及び骨強度に対する作用と、骨密度と骨強度の相関について検討した。

i) 骨密度

対照群では第 3~5 腰椎及び右大腿骨における骨密度が低下したが、ミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートは第 3~5 腰椎においてはそれぞれ 0.008、0.04 及び 0.2mg/kg/day 以上の用量で、また右大腿骨においてはそれぞれ 0.008、0.2 及び 0.2mg/kg/day 以上の用量で骨密度の低下を抑制した。また、ミノドロン酸水和物の 0.04mg/kg/day 投与群におけるこれらの部位の骨密度は偽手術群と差が無かった。¹⁶⁾

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける第 3~5 腰椎及び右大腿骨骨密度に対するミノドロン酸水和物の作用

用量 (mg/kg)	第 3~5 腰椎骨密度 (mg/cm ²)				
	偽手術群	対照群	ミノドロン酸 水和物	リセドロ ネート	アレンドロ ネート
—	115.1±1.3	104.5±1.1 [#]	—	—	—
0.0016	—	—	104.3±1.2	—	—
0.008	—	—	110.9±1.0 [*]	—	—
0.04	—	—	115.1±1.0 [*]	108.1±0.8 [*]	104.7±1.0
0.2	—	—	—	113.1±1.0 [*]	108.2±0.7 [*]
1	—	—	—	117.4±1.3 [*]	115.1±0.7 [*]

用量 (mg/kg)	右大腿骨骨密度 (mg/cm ²)				
	偽手術群	対照群	ミノドロン酸 水和物	リセドロ ネート	アレンドロ ネート
—	110.1±1.2	101.4±1.1 [#]	—	—	—
0.0016	—	—	101.5±1.3	—	—
0.008	—	—	104.9±1.2 [*]	—	—
0.04	—	—	109.5±0.8 [*]	103.7±1.1	101.5±0.6
0.2	—	—	—	105.5±0.9 [*]	104.2±0.9 [*]
1	—	—	—	111.4±1.6 [*]	108.5±0.9 [*]

n=11~12、平均値±標準誤差

—：該当なし

[#]：p<0.05 (vs 偽手術群、Student の t 検定)

^{*}：p<0.05 (vs 対照群、Williams の多重比較検定)

ii) 骨吸収マーカー

骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン濃度は対照群で上昇したが、ミノドロン酸水和物はこの上昇を0.006mg/kg/dayあるいは0.03mg/kg/day以上の用量で抑制した。¹⁷⁾

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける尿中デオキシピリジノリン濃度に対する
ミノドロン酸水和物の作用

測定項目	検体	投与開始時剖検群		偽手術群 (n=15)	対照群 (n=12)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)			
		偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)			0.006 (n=12)	0.03 (n=15)	0.15 (n=13)	
尿中デオキシピリジノリン濃度 (pmol/μmolクレアチニン)	投与開始 1カ月前	131.8±5.1	169.4±10.0 ⁺	129.1±4.4	184.8±9.8 [#]	171.1±8.5	173.9±11.8	177.7±11.1	
	投与後	1カ月	—	—	47.4±2.4	82.0±4.4 [#]	70.5±4.2	59.8±4.5 [*]	41.5±3.3 [*]
		3カ月	—	—	44.8±3.0	93.3±5.0 [#]	59.0±4.2 [*]	48.3±3.2 [*]	24.7±1.5 [*]
		6カ月	—	—	59.6±5.6	106.0±6.4 [#]	62.6±4.5 [*]	47.2±3.2 [*]	21.0±1.9 [*]
		12カ月	—	—	82.3±9.1	148.7±6.3 [#]	112.1±7.5 [*]	52.1±2.5 [*]	22.9±2.1 [*]

n=12~15、平均値±標準誤差

+ : p<0.05 (vs 投与開始時偽手術群、Student の t 検定)

: p<0.05 (vs 偽手術群、Student の t 検定)

* : p<0.05 (vs 対照群、尿中デオキシピリジノリン濃度については二元配置分散分析後 Williams の多重比較検定)

— : 測定せず

iii) 骨密度

第3~5腰椎及び右大腿骨の骨密度は対照群で低下したが、ミノドロン酸水和物はいずれの用量においてもこれらの骨密度の低下を抑制した。¹⁷⁾

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける第3~5腰椎及び
右大腿骨骨密度に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	投与開始時剖検群		偽手術群 (n=15)	対照群 (n=12)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)		
	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)			0.006 (n=12)	0.03 (n=15)	0.15 (n=13)
第3~5腰椎 骨密度 (mg/cm ²)	108.1±2.2	94.4±1.9 ⁺	139.0±3.7	102.0±0.9 [#]	111.3±1.5 [*]	120.5±0.9 [*]	128.4±1.8 [*]
右大腿骨 骨密度 (mg/cm ²)	97.7±1.7	83.2±1.0 ⁺	122.4±3.9	91.9±0.6 [#]	97.7±1.3 [*]	105.2±0.8 [*]	113.9±1.5 [*]

n=12~15、平均値±標準誤差

+ : p<0.05 (vs 投与開始時偽手術群、Student の t 検定)

: p<0.05 (vs 偽手術群、Student の t 検定)

* : p<0.05 (vs 対照群、Williams の多重比較検定)

iv) 骨強度

第5腰椎椎体の圧迫強度及び右大腿骨骨幹部の3点折り曲げ強度は対照群で低下した。ミノドロン酸水和物はこれら骨強度の低下を、それぞれ0.15mg/kg/day、及び0.006mg/kg/day以上の用量で抑制した。¹⁸⁾

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける第5腰椎椎体及び右大腿骨骨幹部骨強度に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	投与開始時剖検群		偽手術群 (n=15)	対照群 (n=12)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)		
	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)			0.006 (n=12)	0.03 (n=15)	0.15 (n=13)
第5腰椎椎体絶対負荷 (N)	158.3±6.7	130.3±5.4 ⁺	201.0±16.4	120.8±8.6 [#]	133.5±6.9	135.7±3.7	152.1±6.3 [*]
右大腿骨骨幹部絶対負荷 (N)	111.5±1.6	103.2±1.6 ⁺	120.6±3.0	104.1±2.1 [#]	115.9±2.0 [*]	126.5±2.4 [*]	127.6±2.5 [*]

n=12~15、平均値±標準誤差

+ : p<0.05 (vs 投与開始時偽手術群、Student の t 検定)

: p<0.05 (vs 偽手術群、Student の t 検定)

* : p<0.05 (vs 対照群、Williams の多重比較検定)

v) 骨密度と骨強度の相関

第3~5腰椎の骨密度と第5腰椎椎体の骨強度及び右大腿骨骨幹部の骨密度と骨強度は正の相関を示した。¹⁷⁾

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける腰椎及び大腿骨での骨密度と骨強度の相関

測定項目	偽手術群及び対照群	対照群及び ミノドロン酸水和物投与群	偽手術群、対照群及び ミノドロン酸水和物投与群
腰椎	0.85 [*]	0.48 [*]	0.76 [*]
右大腿骨骨幹部	0.60 [*]	0.84 [*]	0.61 [*]

偽手術群 n=15、対照群 n=12、ミノドロン酸水和物投与群 n=40

* : p<0.05 (Pearson の相関係数、線形回帰分析法)

実験方法 :

- ・(予防効果) 両側卵巣を摘出した成熟雌性ラットに、メチルセルロース水溶液 (偽手術群及び対照群)、ミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートを卵巣摘出の翌日から1日1回12週間反復経口投与した。投与開始後12週に第3~5腰椎及び右大腿骨を摘出し、DXA法による骨密度の測定を実施した。
- ・(治療効果) 両側卵巣を摘出した成熟雌性ラットに、メチルセルロース水溶液 (偽手術群及び対照群) 及びミノドロン酸水和物を卵巣摘出後12週から1日1回12ヵ月間反復経口投与した。投与開始後12ヵ月に第3~5腰椎及び右大腿骨を摘出し、DXA法による骨密度の測定と、力学試験 (圧迫試験及び3点折り曲げ試験) を実施した。また、骨吸収マーカールを経時的に測定した。

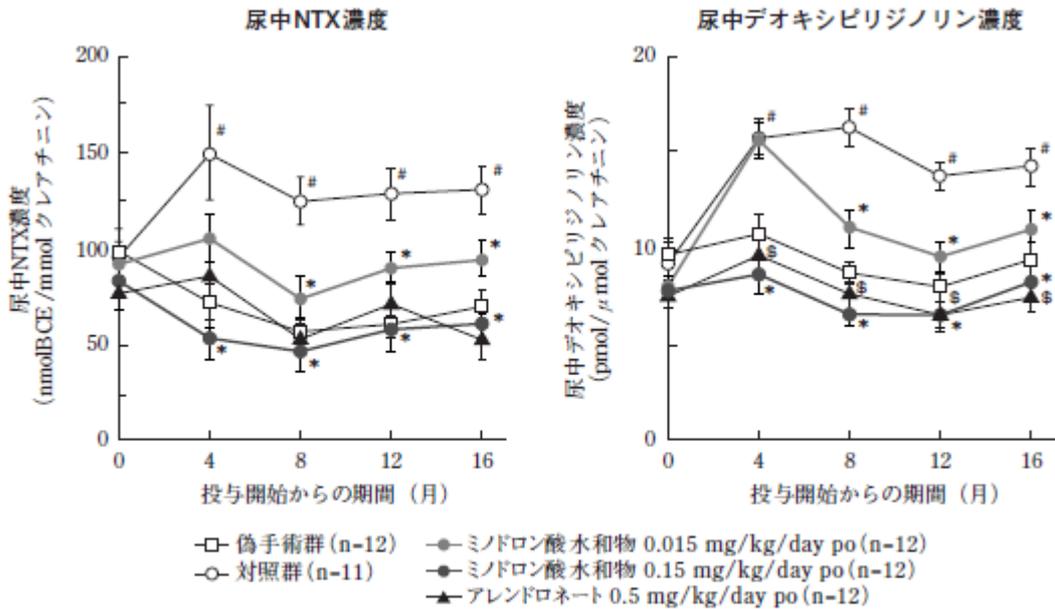
② 卵巣摘出カニクイザルにおける検討

両側卵巣を摘出したカニクイザルにミノドロン酸水和物及びアレンドロネートを卵巣摘出の翌日から 17 ヶ月間反復経口投与し、骨吸収マーカー、骨密度、骨強度及び骨密度と骨強度の相関に対する作用を検討した。^{19,20)}

i) 骨吸収マーカー

骨吸収マーカーである尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 及び尿中デオキシピリジノリン濃度は、対照群において投与開始後 4 ヶ月以降に上昇したが、ミノドロン酸水和物はこれらの上昇を用量依存的に抑制した。

カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける尿中 NTX 濃度及び尿中デオキシピリジノリン濃度に対するミノドロン酸水和物の作用



平均値±標準誤差

: $p < 0.05$ (vs 偽手術群、Student の t 検定)

* : $p < 0.05$ (vs 対照群、Williams の多重比較検定)

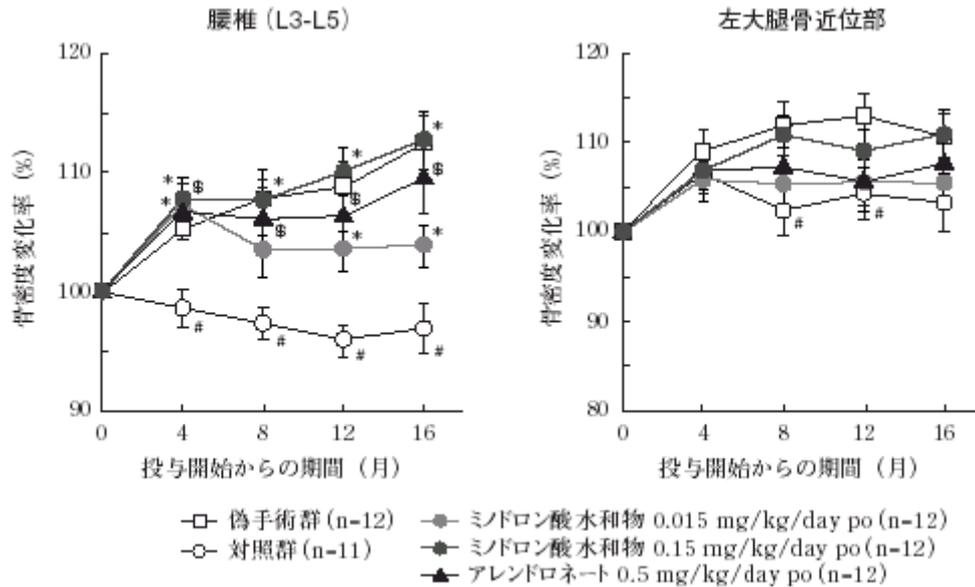
§ : $p < 0.05$ (vs 対照群、Student の t 検定)

二元配置分散分析にて時間と処置の交互作用が有意な場合のみ有意差を表示

ii) 骨密度

骨密度を測定した結果、対照群では第3～5腰椎骨密度が低下したが、腰椎骨密度の低下はミノドロン酸水和物で抑制された。なお、投与開始後16ヵ月における左大腿骨近位部の骨密度はミノドロン酸水和物0.15mg/kg/day投与群と偽手術群で差が無かった。

カニクイザル卵巢摘出骨粗鬆症モデルにおける第3～5腰椎及び左大腿骨近位部の生体位骨密度に対するミノドロン酸水和物の作用



平均値±標準誤差、#: p < 0.05 (vs 偽手術群、Student の t 検定)

*: p < 0.05 (vs 対照群、Williams の多重比較検定)、\$: p < 0.05 (vs 対照群、Student の t 検定)

二元配置分散分析にて時間と処置の交互作用が有意な場合のみ有意差を表示

iii) 骨強度

骨強度について検討した結果、第4腰椎椎体及び左大腿骨頸部の圧迫強度は対照群で低下したが、ミノドロン酸水和物はこれら圧迫強度の低下を0.15mg/kg/dayの用量で抑制した。一方、左大腿骨骨幹部3点折り曲げ強度に関しては対照群で変化がなく、ミノドロン酸水和物は影響を及ぼさなかった。

カニクイザル卵巢摘出骨粗鬆症モデルにおける第4腰椎椎体、左大腿骨頸部及び左大腿骨骨幹部骨強度に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	偽手術群 (n=12)	対照群 (n=11)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)		アレンドロネート (mg/kg/day po)	
			0.015 (n=12)	0.15 (n=12)	0.5 (n=12)	
第4腰椎椎体 絶対負荷 (N)	3383 ± 139	2527 ± 143#	2771 ± 148	3042 ± 166*	3296 ± 167\$	
左大腿骨	頸部 絶対負荷 (N)	1507 ± 66	1325 ± 56#	1440 ± 38	1485 ± 60*	1495 ± 68
	骨幹部 絶対負荷 (N)	1228 ± 53	1123 ± 69	1169 ± 52	1220 ± 58	1207 ± 65

n=11~12、平均値±標準誤差、#: p < 0.05 (vs 偽手術群、Student の t 検定)

*: p < 0.05 (vs 対照群、Williams の多重比較検定)、\$: p < 0.05 (vs 対照群、Student の t 検定)

iv) 骨密度と骨強度の相関

骨密度と骨強度の相関を検討した結果、偽手術群と対照群の混合解析で第4腰椎椎体及び左大腿骨骨幹部における骨強度は同部位の骨密度と正の相関を示し、ミノドロン酸水和物投与群を合わせて解析した場合においても、またアレンドロネート投与群を合わせて解析した場合においてもこれらは正の相関を示した。

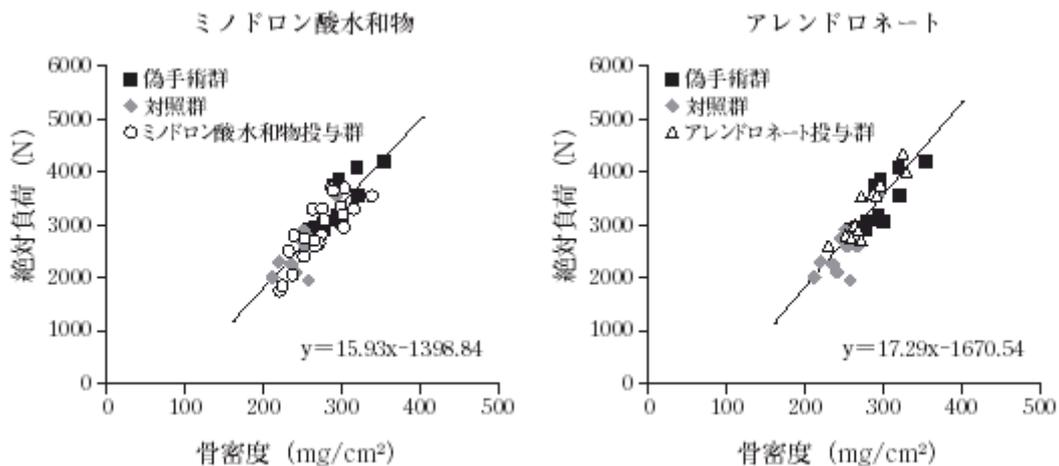
カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける第4腰椎椎体及び左大腿骨骨幹部での骨密度と骨強度の相関

測定項目	偽手術群及び対照群	対照群及びミノドロン酸水和物投与群	偽手術群、対照群及びミノドロン酸水和物投与群	対照群及びアレンドロネート投与群	偽手術群、対照群及びアレンドロネート投与群
第4腰椎椎体	0.88*	0.83*	0.86*	0.89*	0.88*
左大腿骨骨幹部	0.95*	0.87*	0.88*	0.95*	0.94*

偽手術群 n=12、対照群 n=11、ミノドロン酸水和物投与群 n=24、アレンドロネート投与群 n=12

* : p<0.05 (Pearson の相関係数、線形回帰分析法)

カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける第4腰椎での骨密度と骨強度の相関



実験方法：両側卵巣を摘出した成熟雌性カニクイザルに、乳糖（偽手術群及び対照群）、ミノドロン酸水和物及びアレンドロネートを卵巣摘出の翌日から1日1回17ヵ月間反復経口投与した。卵巣摘出前及び投与開始後4、8、12及び16ヵ月に麻酔下で生体位の第3～5腰椎及び左大腿骨近位部の骨密度をDXA法により測定し、骨吸収マーカを経時的に測定した。投与開始後17ヵ月に第4腰椎及び左大腿骨を摘出し、力学試験（圧迫試験及び3点折り曲げ試験）を実施した。

③ラットステロイド誘発モデルにおける検討

プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを週 3 回 12 週間経口投与したラットに、ミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートをプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与開始日から 12 週間反復経口投与し、骨吸収マーカー、骨密度及び骨強度に対する作用を検討した。^{21,22)}

i) 骨吸収マーカー

骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン濃度は対照群で上昇したが、ミノドロン酸水和物はこの上昇を用量依存的に抑制した。

ラットステロイド性骨粗鬆症モデルにおけるミノドロン酸水和物の尿中デオキシピリジノリン濃度に対する作用

	用量	尿中デオキシピリジノリン濃度 (nmol/mmol クレアチニン)
正常群	—	103.3±4.3
対照群	—	219.1±11.0 [#]
ミノドロン酸水和物	0.006mg/kg 群	143.2±5.3 [*]
	0.03mg/kg 群	91.2±4.9 [*]
	0.15mg/kg 群	58.4±3.1 [*]
リセドロネート	1mg/kg 群	71.2±3.3 ^{\$}
アレンドロネート	1mg/kg 群	79.7±4.8 ^{\$}

n=12、平均値±標準誤差、# : p<0.05 (vs 正常群、Student の t 検定)

* : p<0.05 (vs 対照群、Williams の多重比較検定)、\$: p<0.05 (vs 対照群、Student の t 検定)

ii) 骨密度

対照群では第 3~5 腰椎及び右大腿骨の骨密度が低下し、ミノドロン酸水和物はいずれの用量でも骨密度の低下を抑制し、0.03mg/kg/day における骨密度は正常群と差が無かった。

ラットステロイド性骨粗鬆症モデルにおける第 3~5 腰椎及び右大腿骨の骨密度に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	正常群	対照群	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)			リセドロネート (mg/kg/day po)	アレンドロネート (mg/kg/day po)
			0.006	0.03	0.15	1	1
第 3~5 腰椎 骨密度 (mg/cm ²)	112.9 ±1.5	103.0 ±2.0 [#]	109.8 ±1.2 [*]	114.8 ±1.4 [*]	115.4 ±1.3 [*]	116.2 ±1.6 ^{\$}	113.6 ±1.1 ^{\$}
右大腿骨 骨密度 (mg/cm ²)	105.3 ±1.6	95.8 ±2.2 [#]	102.7 ±1.6 [*]	106.0 ±1.2 [*]	108.5 ±1.5 [*]	109.6 ±1.6 ^{\$}	105.0 ±1.5 ^{\$}

n=12、平均値±標準誤差、# : p<0.05 (vs 正常群、Student の t 検定)

* : p<0.05 (vs 対照群、Williams の多重比較検定)、\$: p<0.05 (vs 対照群、Student の t 検定)

iii) 骨強度

第5腰椎椎体の圧迫強度及び右大腿骨骨幹部の3点折り曲げ強度は対照群で低下し、ミノドロン酸水和物は0.15mg/kg/dayの用量で腰椎椎体における骨強度の低下を抑制した。

ラットステロイド性骨粗鬆症モデルにおける第5腰椎椎体及び右大腿骨骨幹部の骨強度に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	正常群	対照群	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)			リセドロネート (mg/kg/day po)	アレンドロネート (mg/kg/day po)
			0.006	0.03	0.15	1	1
第5腰椎椎体 絶対負荷 (N)	181.7 ±5.1	157.4 ±7.1 [#]	168.7 ±6.6	171.0 ±6.3	178.1 ±6.7 [*]	164.1 ±6.8	172.5 ±7.9
右大腿骨 骨幹部 絶対負荷 (N)	127.4 ±1.7	119.2 ±2.6 [#]	121.6 ±2.2	120.2 ±1.1	117.3 ±2.2	116.4 ±1.5	115.4 ±2.2

n=12、平均値±標準誤差

: p<0.05 (vs 正常群、Studentのt検定)、* : p<0.05 (vs 対照群、Williamsの多重比較検定)

実験方法：プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを週3回12週間経口投与した成熟雌性ラットにメチルセルロース水溶液（正常群及び対照群）、ミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートをプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与開始日から1日1回12週間反復経口投与した。投与開始後12週に第3～5腰椎及び右大腿骨を摘出し、骨密度測定（DXA法）、力学試験（圧迫試験及び3点折り曲げ試験）及び骨吸収マーカーの測定を実施した。

④ラット不動化モデルにおける検討

左坐骨神経を切除したラットにミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートを左坐骨神経切除の翌日から4週間反復経口投与し、骨密度に対する作用を検討した。²⁾ 対照群では左脛骨近位骨幹部の骨密度が低下し、ミノドロン酸水和物は0.03mg/kg/day以上の用量でこの骨密度の低下を抑制し、0.03mg/kg/dayにおける骨密度は偽手術群と差がなかった。

ラット不動性骨粗鬆症モデル（坐骨神経切除）における左脛骨近位骨幹部の骨密度に対するミノドロン酸水和物の作用

	用量	左脛骨近位骨幹部全骨密度 (mg/cm ³)
偽手術群	—	536.2±7.1
対照群	—	405.6±15.1 [#]
ミノドロン酸水和物	0.006mg/kg 群	408.2±28.1
	0.03mg/kg 群	556.2±22.9 [*]
	0.15mg/kg 群	699.6±28.4 [*]
リセドロネート	1mg/kg 群	685.8±29.1 ^{\$}
アレンドロネート	1mg/kg 群	617.0±16.4 ^{\$}

n=10、平均値±標準誤差、# : p<0.05 (vs 偽手術群、Studentのt検定)

* : p<0.05 (vs 対照群、Williamsの多重比較検定)、\$: p<0.05 (vs 対照群、Studentのt検定)

実験方法：左坐骨神経を切除した成長期雌性ラットに、メチルセルロース水溶液（偽手術群及び対照群）、ミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートを左坐骨神経切除の翌日から1日1回4週間反復経口投与した。投与開始後4週に左脛骨を摘出し、左脛骨近位骨幹部の骨密度を末梢型コンピュータ断層法（pQCT法）で測定した。

2) 骨石灰化に及ぼす影響

①石灰化障害（ラット）

正常ラットにミノドロン酸水和物及びエチドロネートを2週間反復経口投与し、石灰化障害に対する作用を検討した。²³⁾

海綿骨量及び骨端軟骨板の幅を測定した結果、ミノドロン酸水和物は0.1mg/kg/day以上の用量で海綿骨量を増加させたが、10mg/kg/dayにおいても骨端軟骨板の幅に影響を及ぼさなかった。

以上より、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なかった。

成長期ラットの左脛骨 (A) 海綿骨量及び (B) 骨端軟骨板の幅に対する ミノドロン酸水和物及びエチドロネートの作用

(A) 海綿骨量

	用量	海綿骨量 (骨量と組織量の比) (%)
対照群	—	27.6±10
ミノドロン酸水和物	0.01mg/kg 群	32.5±1.6
	0.1mg/kg 群	50.2±2.8*
	1mg/kg 群	74.5±1.9*
	10mg/kg 群	77.3±2.7*
エチドロネート	30mg/kg 群	26.8±1.9
	100mg/kg 群	31.1±1.3
	300mg/kg 群	37.1±2.5*
	1000mg/kg 群	22.8±1.9

(B) 骨端軟骨板の幅

	用量	骨端軟骨板の幅 (mm)
対照群	—	0.475±0.019
ミノドロン酸水和物	0.01mg/kg 群	0.460±0.018
	0.1mg/kg 群	0.461±0.014
	1mg/kg 群	0.427±0.021
	10mg/kg 群	0.438±0.018
エチドロネート	30mg/kg 群	0.469±0.014
	100mg/kg 群	0.501±0.018
	300mg/kg 群	0.868±0.144*
	1000mg/kg 群	2.173±0.031*

n=10、平均値±標準誤差、*: p<0.05 (vs 対照群、Dunnettの多重比較検定)

実験方法: 成長期雄性ラットに蒸留水 (対照群)、ミノドロン酸水和物及びエチドロネートを1日1回2週間反復経口投与した。最終投与翌日に左脛骨を摘出し、 μ CT像をもとに骨量増加の指標として海綿骨量を、また骨石灰化障害の指標として骨端軟骨板の幅を測定した。

②類骨幅に対する作用

i) ラット卵巣摘出モデルにおける検討

卵巣を摘出したラットに、ミノドロン酸水和物を卵巣摘出の12週後から12ヵ月間反復経口投与し、類骨幅に対する作用を検討した。¹⁸⁾

第4腰椎椎体海綿骨領域について未石灰化骨基質層の厚さである類骨幅を測定した結果、ミノドロン酸水和物は、0.03mg/kg/day以上の用量で類骨幅を減少させた。

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける第4腰椎椎体海綿骨領域の類骨幅に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	投与開始時剖検群		偽手術群 (n=15)	対照群 (n=12)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)		
	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)			0.006 (n=12)	0.03 (n=15)	0.15 (n=13)
第4腰椎 類骨幅 (μm)	2.31 ± 0.21	3.24 $\pm 0.28^+$	4.10 ± 0.23	4.06 ± 0.14	3.49 ± 0.12	2.38 $\pm 0.28^*$	1.42 $\pm 0.49^*$

n=12~15、平均値 \pm 標準誤差、+ : p<0.05 (vs 開始時偽手術群、Studentのt検定)

* : p<0.05 (vs 対照群、Williamsの多重比較検定)

実験方法：両側卵巣を摘出した成熟雌性ラットに、メチルセルロース水溶液（偽手術群及び対照群）及びミノドロン酸水和物を卵巣摘出後12週から1日1回12ヵ月間反復経口投与した。投与開始後12ヵ月に第4腰椎を摘出し、第4腰椎椎体海綿骨領域の骨形態計測を実施し、類骨幅を測定した。

ii) カニクイザル卵巣摘出モデルにおける検討

両側卵巣を摘出したカニクイザルにミノドロン酸水和物及びアレンドロネートを卵巣摘出の翌日から17ヵ月間反復経口投与し、類骨幅に対する作用を検討した。^{19,20)}

第2腰椎椎体及び左脛骨近位骨幹端について未石灰化骨基質層の厚さである類骨幅を測定した結果、ミノドロン酸水和物は、腰椎椎体において、0.15mg/kg/dayの用量で類骨幅を減少させた。なお、脛骨においては影響が認められなかった。

カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける第2腰椎椎体及び左脛骨近位骨幹端部海綿骨領域の類骨幅に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	偽手術群 (n=12)	対照群 (n=11)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)		アレンドロネート (mg/kg/day po)
			0.015 (n=12)	0.15 (n=12)	0.5 (n=12)
第2腰椎類骨幅 (μm)	9.8136 ± 0.4850	11.7110 $\pm 0.4971^\#$	10.1598 ± 0.5409	5.9607 $\pm 1.6135^*$	6.7082 $\pm 1.2557^\$$
脛骨近位骨幹端 類骨幅 (μm)	10.2304 ± 0.6425	9.4458 ± 0.3073	6.4891 ± 1.2443	8.1402 ± 1.2610	7.1312 ± 1.4346

n=11~12、平均値 \pm 標準誤差、# : p<0.05 (vs 偽手術群、Studentのt検定)、

* : p<0.05 (vs 対照群、Williamsの多重比較検定)、\$: p<0.05 (vs 対照群、Studentのt検定)

実験方法：両側卵巣を摘出した成熟雌性カニクイザルに、乳糖（偽手術群及び対照群）、ミノドロン酸水和物及びアレンドロネートを卵巣摘出の翌日から1日1回17ヵ月間反復経口投与した。第2腰椎椎体及び左脛骨近位骨幹端部海綿骨領域の骨形態計測を実施し、類骨幅を測定した。

3) 骨折治癒に及ぼす影響

腓骨を骨折させたラットに、ミノドロン酸水和物及びアレンドロネートを経口投与し、骨折治癒に対する作用を検討した。²⁴⁾

ミノドロン酸水和物は、0.03mg/kg/day 以上の用量で、仮骨量と軟骨の残存及び軟骨性癒合の割合を増加させる傾向を示し、0.3mg/kg/day の用量まで骨折部位の骨強度を低下させることはなかった。

以上より、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なかった。

※ミノドロン酸水和物の臨床用量は 1mg/person/day (体重 50kg 当たりに換算して 0.02mg/kg/day) である。

ラット腓骨骨折モデルにおける骨折治癒に及ぼす
ミノドロン酸水和物及びアレンドロネートの影響

測定項目		対照群 (n=8)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day po)		アレンドロネート (mg/kg/day po)	
			0.03 (n=8)	0.3 (n=8)	1 (n=8)	10 (n=7)
仮骨量 (例数)	なし	6	4	1	2	0
	少量	2	4	7	4	2
	中等量	0	0	0	2	3
	多量	0	0	0	0	2
骨折部位の 組織評価 (例数)	グレード5	6	2	2	1	0
	グレード4	2	2	1	2	2
	グレード3	0	3	2	4	2
	グレード2	0	1	3	0	1
	グレード1	0	0	0	1	2
左腓骨 絶対負荷 (N)		3.7±0.3	5.5±0.7	5.4±1.0	6.3±0.8*	7.7±1.2*

n=7~8、平均値±標準誤差、* : p<0.05 (vs 対照群、Dunnett の多重比較検定)

仮骨量は、なし、少量、中等量、多量の4段階でスコア化

骨折部位の組織評価は、グレード5 : 仮骨を全く含まない完全な骨性癒合、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3 : わずかな軟骨を含む仮骨による骨性癒合、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形成、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の5段階でスコア化

実験方法 : 成熟雌性ラットの左腓骨を骨折させる実験系を用いて、ミノドロン酸水和物及びアレンドロネートを骨折前4週から骨折後8週まで、1日1回12週間反復経口投与した。なお、対照群にはメチルセルロース水溶液を同様に投与した。最終投与の翌日に左腓骨を摘出し、X線撮影により仮骨量をグレード分類し、さらに力学試験(3点折り曲げ試験)及び骨折部位の組織評価を実施した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

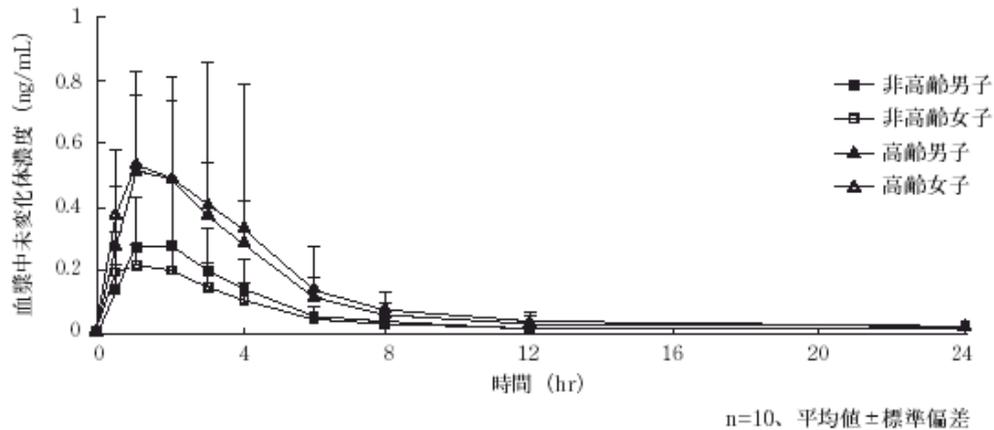
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康高齢男女各 10 例（65～79 歳）及び非高齢男女各 10 例（20～31 歳）にミノドロン酸水和物 1mg を空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められなかった。また、高齢者の C_{max}、AUC 及び投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて 2.1 倍、2.4 倍及び 2.0 倍高く、加齢によりミノドロン酸水和物の吸収率は上昇することが示唆された。²⁵⁾

非高齢男子、非高齢女子、高齢男子及び高齢女子にミノドロン酸水和物 1mg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度



非高齢男子、非高齢女子、高齢男子及び高齢女子にミノドロン酸水和物 1mg を経口投与したときの薬物動態パラメータ

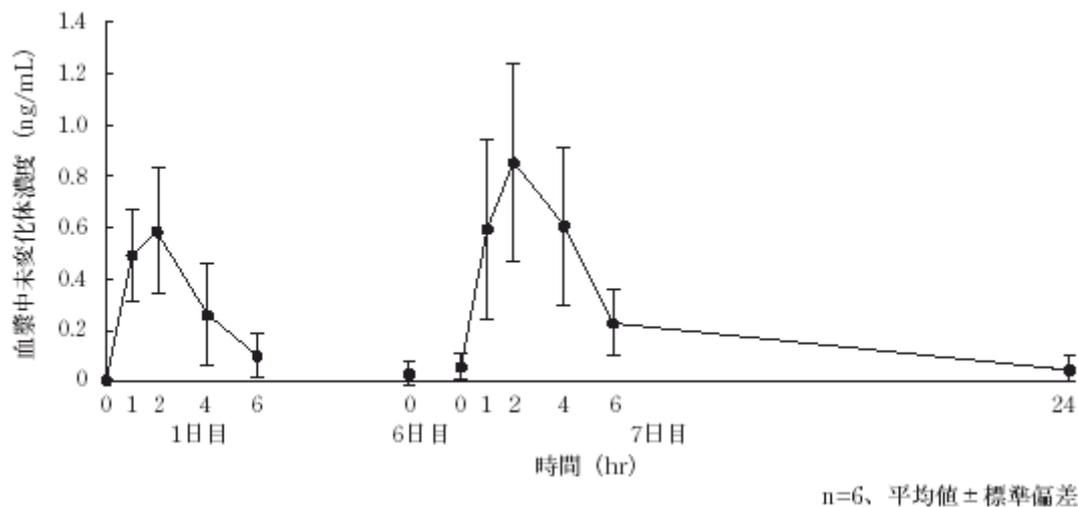
対象	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	尿中排泄率 (%)
非高齢男子	1.4±0.6	0.3134 ±0.2176	1.325±0.845	8.2±3.4	0.40±0.18
非高齢女子	1.2±0.6	0.2564 ±0.1186	1.074±0.379	11.5±2.8	0.28±0.09
高齢男子	1.3±0.5	0.5555 ±0.2516	2.814±1.196	9.7±1.3	0.74±0.37
高齢女子	1.2±0.7	0.6512 ±0.4425	3.051±2.285	9.9±1.9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

n=10 (非高齢男子の尿中排泄率のみ n=8)、平均値±標準偏差

2) 反復投与

健康成人男性 6 例にミノドロン酸水和物 2mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。1 日目及び 7 日目の Cmax の平均値はそれぞれ 0.676 及び 0.930ng/mL、AUC_{0-6hr} の平均値はそれぞれ 1.92 及び 3.24ng・hr/mL であり、7 日目に定常状態に到達していた。⁴⁾

健康成人男子にミノドロン酸水和物 2mg を 1 日 1 回 7 日間
反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度



健康成人男子にミノドロン酸水和物 2mg を 1 日 1 回 7 日間
反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与日	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	AUC _{0-6hr} (ng・hr/mL)
第 1 日	1.5±0.5	0.676 ±0.182	1.90±0.81	1.92±0.78
第 7 日	2.2±1.0	0.930 ±0.317	4.87±3.23	3.24±1.38

n=6、平均値±標準偏差

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男子 29 例にミノドロン酸水和物 1mg を空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後 1.2 時間で最高に達し、その濃度は 0.39ng/mL で、消失半減期は 9.7 時間であった。また、食前 30 分投与では空腹時投与に比し Cmax は約 0.5 倍、AUC は約 0.3 倍に低下した。²⁶⁾

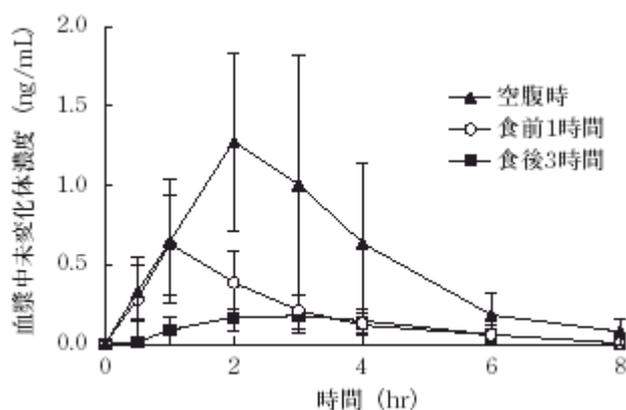
健康成人男子にミノドロン酸水和物 1mg を空腹時、食前 30 分に経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

n=29、平均値±標準偏差

また、健康成人男子 12 例にミノドロン酸水和物 4mg を空腹時、食前 1 時間又は食後 3 時間に単回経口投与した時、Cmax、AUC は空腹時投与に比べ、食前 1 時間投与ではそれぞれ約 0.4 倍及び約 0.3 倍、食後 3 時間投与ではいずれも約 0.1 倍に低下した。²⁷⁾

健康成人男子にミノドロン酸水和物 4mg を空腹時、食前 1 時間及び食後 3 時間に経口投与したときの血漿中未変化体濃度



n=8、平均値±標準偏差

健康成人男子にミノドロン酸水和物 4mg を空腹時、食前 1 時間及び食後 3 時間に経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	累積尿中未変化体排泄率 (%)
空腹時	2.1±0.6	1.405±0.661	1.3±0.4	4.12±2.49	0.47±0.29
食前 1 時間	1.1±0.4	0.638±0.300	1.4±0.3 ^{a)}	1.41±0.62	0.20±0.08
食後 3 時間	2.5±0.8	0.216±0.100	1.7±0.3 ^{b)}	0.70±0.41	0.11±0.05

n=3~8、平均値±標準偏差、a) 7 例の平均値±標準偏差、b) 3 例の平均値±標準偏差

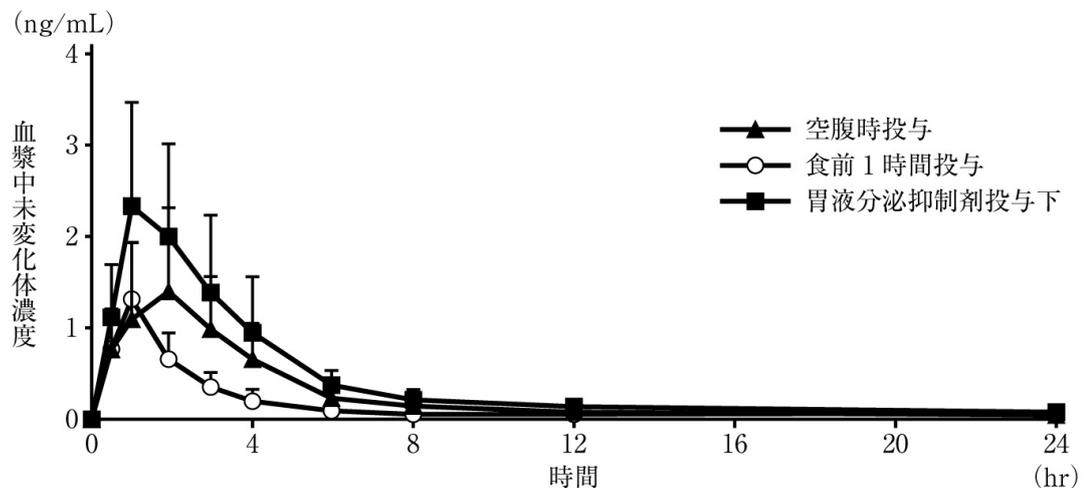
(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはミノドロン酸水和物として 1mg を 1 日 1 回、起床時に十分量 (約 180mL) の水 (又はぬるま湯) とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」である。

2) 胃液分泌抑制剤の影響

健康成人男子 30 例にミノドロン酸水和物 6mg を空腹時、食前 1 時間及び胃液分泌抑制剤投与下 (ファモチジン 20mg をミノドロン酸水和物投与前 1 時間から 2 時間静脈内持続投与) の 3 用法で単回経口投与し、食事及び胃液分泌抑制剤の影響を検討した。本試験は、非盲検無作為化クロスオーバー試験とした。食前 1 時間投与では空腹時と比較して Cmax が約 0.8 倍と低下傾向にあり (p=0.084)、AUC_{0-t} は約 0.5 倍と有意に低下した (p<0.001)。また、胃液分泌抑制剤併用により、Cmax 及び AUC_{0-t} は、いずれも空腹時の約 1.6 倍と有意に上昇した (p<0.001)。

高齢者において胃内 pH が上昇した状況 (減酸症・無酸症) が観察されることが知られている。ミノドロン酸水和物の溶解性は pH の上昇に伴い上昇することから (局方 1 液 (pH 1.2) : 2.8×10⁻¹mg/mL、局方 2 液 (pH 6.8) : 8.0mg/mL)、消化管で吸収可能な溶解状態にある化合物が増加することにより、吸収率が増加することが推察された。²⁸⁾

健康成人男子にミノドロン酸水和物 6mg を空腹時、食前 1 時間及び胃液分泌抑制剤投与下に経口投与したときの血漿中未変化体濃度



空腹時投与群 n=30、食前 1 時間投与群 n=28、胃液分泌抑制剤投与群 n=30、平均値±標準偏差

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

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ノンコンパートメントモデル解析を行った。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康高齢男女各 10 例 (65~79 歳) にミノドロン酸水和物 1mg 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。²⁵⁾

(5) **分布容積**

健康成人男子 18 例 (20~35 歳) にミノドロン酸水和物 0.1 又は 0.2mg を空腹時に 2 時間かけて単回静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は約 70L であった。²⁹⁾

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(6) **その他**

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) **解析方法**

該当資料なし

(2) **パラメータ変動要因**

該当資料なし

4. 吸収

(1) **吸収部位**

(ラット)

ラットの消化管結紮ループ内に ¹⁴C-ミノドロン酸水和物を 0.3mg/kg 注入したときの投与後 1 時間における上腕骨内放射能濃度は、十二指腸>空腸>結腸>胃、回腸の順に高く、ミノドロン酸水和物の吸収は十二指腸で最も高く、胃及び回腸で最も低いことが示された。³⁰⁾

(2) **吸収率**

該当資料なし

(3) **バイオアベイラビリティ**

健康成人男子を対象とした第 I 相試験 5 試験の薬物動態解析結果を併合し、ミノドロン酸水和物の絶対バイオアベイラビリティ (BA) の推定を行った。その結果、絶対 BA (95%信頼区間) は 1.21% (0.71%~2.07%) と推定された。³¹⁾

5. 分布

(1) **血液—脳関門通過性**

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

(ラット)

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。³²⁾

妊娠 18 日目のラットに ^{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組織内放射能濃度

組 織	放射能濃度 (ng ミノドロン酸水和物当量/mL or g)				
	5min	1hr	4hr	24hr	48hr
血 漿	545.96±29.55	34.84±1.92	3.71±0.42	ND	ND
血 液	322.75±30.44	20.91±1.62	3.00±0.40	ND	ND
大 脳	5.12±0.39	ND	ND	ND	ND
心 臓	76.27±7.58	9.49±0.10	3.54±0.23	2.84±0.19	2.49±0.25
肺	176.21±9.04	20.22±2.22	7.09±0.82	5.53±1.32	3.10±0.25
肝 臓	75.59±3.01	40.86±3.92	39.18±3.30	36.19±1.85	34.02±4.28
腎 臓	955.67±206.81	160.90±8.47	104.81±2.15	71.79±1.88	61.92±2.66
副 腎	69.34±6.72	10.97±1.13	5.72±0.72	4.66±0.43	6.29±0.92
上 腕 骨	268.36±18.44	878.17±38.65	718.36±69.55	677.12±36.62	597.81±19.18
肋 骨	459.97±44.09	1034.46±92.51	832.96±11.98	884.83±64.02	897.68±69.39
子 宮	139.35±10.16	21.63±4.64	5.61±0.70	5.18±0.48	4.84±0.27
卵 巢	152.91±21.70	74.47±6.03	38.18±2.00	32.70±3.42	26.28±1.96
胎 盤	146.59±19.90	51.51±3.87	32.09±1.90	17.43±1.04	11.52±0.08
乳 腺	53.48±7.15	5.79±0.48	3.07±0.48	2.40±0.55	2.06±0.06
羊 水	0.57±0.15	0.74±0.10	0.30±0.16	0.09±0.09	ND
胎 児	ND	0.34±0.34	ND	ND	ND
胎児血液	0.93±0.50	0.36±0.36	ND	ND	ND
胎児脳	ND	ND	ND	ND	ND
胎児心臓	ND	ND	ND	ND	ND
胎児肺	0.26±0.26	ND	ND	ND	ND
胎児肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
胎児腎臓	ND	ND	ND	ND	ND

n=3、平均値±標準誤差 ND：検出限界未満

(3) 乳汁への移行性

(ラット)

授乳中のラットに ^{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。³²⁾

授乳中のラットに ^{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血漿及び乳汁中放射能濃度

試 料	放射能濃度 (ng ミノドロン酸水和物当量/mL)			
	1hr	4hr	8hr	24hr
血 漿	18.87±1.60	6.53±0.38	4.51±0.17	1.71±0.12
乳 汁	4.74±0.41	3.17±0.09	1.51±0.24	ND

n=3、平均値±標準誤差 ND：検出限界未満

(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

単回経口投与時 (ラット)

ラットに¹⁴C-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>膵臓、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。³⁰⁾

ラットに¹⁴C-ミノドロン酸水和物を3mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	放射能濃度 (ng ミノドロン酸水和物当量/mL or g)						
	30min	1hr	4hr	24hr	168hr	28day	91day
血 漿	22±8	5±0	2±1	ND	ND	ND	ND
血 液	12±4	2±0	1±0	ND	ND	ND	ND
大 脳	ND	1±1	ND	ND	ND	—	1±1
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
眼 球	2±1	2±0	1±0	ND	ND	—	ND
甲 状 腺	ND	6±6	ND	ND	3±3	—	ND
顎 下 腺	4±1	3±1	1±1	1±0	ND	—	ND
胸 腺	2±1	1±0	1±0	ND	ND	—	ND
心 臓	4±1	2±1	1±0	1±0	ND	—	ND
肺	7±2	3±0	2±0	1±0	ND	—	ND
肝 臓	17±3	6±1	7±1	3±1	2±1	1±1	ND
腎 臓	50±7	20±1	26±9	13±2	8±2	8±3	4±3
副 腎	9±3	ND	ND	ND	ND	—	ND
脾 臓	5±1	2±0	2±0	1±0	1±0	—	6±2
膵 臓	10±4	2±1	1±0	1±0	1±1	—	ND
脂 肪	1±1	ND	ND	ND	ND	—	ND
皮 膚	7±2	5±2	2±1	4±1	1±0	—	ND
筋 肉	2±1	ND	ND	ND	ND	—	ND
上 腕 骨	98±13	93±17	140±40	129±35	193±103	152±84	133±106
肋 骨	64±38	63±9	80±39	72±35	100±36	102±71	98±75
骨 髄	ND	1±1	8±5	8±4	6±6	—	10±6
大 動 脈	2±2	13±8	2±2	ND	ND	—	ND
リンパ節	74±50	64±38	7±7	1±1	1±1	—	ND
精 巣	2±0	1±0	ND	ND	ND	—	ND
胃	2165±789	347±198	76±45	21±5	7±5	7±2	2±1
小 腸	2573±618	283±51	50±5	14±2	4±1	—	1±0
大 腸	19±6	14±9	5±4	5±3	1±1	—	ND

n=3、平均値±標準誤差 ND：検出限界未満、—：測定せず

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度5~500ng/mLにおいて61.2%~61.9%であった (*in vitro*、超遠心法)。³³⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)。³³⁾

(ラット、イヌ)

ラット及びイヌに¹⁴C-ミノドロン酸水和物を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た。^{32,34)}

(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)

肝薬物代謝酵素系に対する作用

ヒト肝 CYP 主要分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に対するミノドロン酸水和物の阻害の程度を CYP 発現系を用いた *in vitro* 試験により評価した結果、ミノドロン酸水和物はいずれの分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった [IC₅₀ 値 > 250 µM (85 µg/mL)]。³⁵⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない (代謝を受けない)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない (代謝を受けない)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(ラット、イヌ)

ラット及びイヌに¹⁴C-ミノドロン酸水和物を0.3mg/kg及び0.1mg/kg静脈内投与後168時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、ラットでそれぞれ50.9%及び0.3%、イヌで53.3%及び1.9%であり、主排泄経路は腎排泄であった。また、投与後48時間までのラットの胆汁中には0.1%の放射能が排泄された。^{32,34)}

ラット及びイヌに¹⁴C-ミノドロン酸水和物を3mg/kg及び1mg/kg経口投与後168時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、ラットでそれぞれ1.2%及び97.6%、イヌで1.8%及び98.2%であった。ラットに経口投与後の胆汁中には放射能の排泄は認められなかったことから、大部分は未吸収のまま糞中に排泄された。^{30,34)}

(2) 排泄率

健康高齢・非高齢男女各10例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢男子で0.40%、非高齢女子で0.28%、高齢男子で0.74%、高齢女子で0.75%であった。²⁵⁾

男子群 (非高齢+高齢) 及び女子群 (非高齢+高齢) の累積尿中未変化体排泄量 (Ae_{24hr}) 及び腎クリアランス (CL_r: Ae_{24hr}/AUC_{0-∞}) の平均値はそれぞれ、3.004^{e)} ± 0.635 (L/hr)、2.822 ± 0.401 (L/hr) であった。非高齢者群間 (非高齢男子群及び非高齢女子群) 及び高齢者群間 (高齢男子群及び高齢女子群) での平均値はそれぞれ、3.34 ± 1.46 (µg)、7.44 ± 4.61 (µg)、3.079 ± 0.506 (L/hr)、2.759 ± 0.502 (L/hr) であった。³⁶⁾

一方、非高齢者群及び高齢者群の比較においては、高齢者群で Ae_{24hr} は高値を、CL_r は低値を示した。男子群間 (非高齢男子群及び高齢男子群) 及び女子群間 (非高齢女子群及び高齢女子群) での比較においても高齢者群で Ae_{24hr} は高値を、CL_r は低値を示した。³⁶⁾

尿中薬物動態パラメータ

群	例数	累積尿中未変化体 排泄量 ^{a)} (µg)	累積尿中未変化体 排泄率 ^{b)} (%)	腎クリアランス (L/hr)
男子 (非高齢+高齢)	18	5.85±3.40	0.59±0.34	3.004 ^{c)} ±0.635
女子 (非高齢+高齢)	20	5.18±4.58	0.52±0.46	2.822±0.401
非高齢者 (男女)	18	3.34±1.46	0.33±0.15	3.079±0.506
高齢者 (男女)	20	7.44±4.61	0.74±0.46	2.759±0.502

平均値±標準偏差

a) : 投与後 0～24 時間までの累積尿中未変化体排泄量

b) : 投与後 0～24 時間までの累積尿中未変化体排泄率

c) : 非高齢男子群 1 例を除く 17 例での算出

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

- (1) 6 種類のトランスポーター発現系細胞 (有機アニオントランスポーター : hOAT1、hOAT2、hOAT3 及び hOAT4、有機カチオントランスポーター : hOCT1 及び hOCT2) への代表的基質の取り込みに対する阻害作用を検討した結果、ミノドロン酸水和物は 1mM (340µg/mL) の高濃度においていずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった。
- (2) Caco-2 細胞を用い、P-糖蛋白の代表的基質であるビンブラスチンの経細胞輸送に対する阻害作用を検討した結果、ミノドロン酸水和物は 250µM (85µg/mL) の高濃度においても阻害作用を示さなかった。³⁵⁾

9. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
該当資料なし
- (2) 血液透析
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。本剤の臨床試験において、これらの患者に対する投与経験はないが、本剤は消化管に対して刺激性を有するとの成績が非臨床試験で得られているので、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、胸骨後部痛も見られる。（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するおそれがある。本剤の臨床試験において、このような患者に対する投与経験はないが、本剤は消化管に対して刺激性を有するとの成績が非臨床試験で得られているので²⁾、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、重篤なアレルギー一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。（「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 2.5 生殖・発生毒性試験（ラット）において、低カルシウム血症によると考えられる母動物の死亡や胎児出生率の低下等の分娩障害が確認されていることから³⁷⁾、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を禁忌としている。（「6. (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」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」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 本剤の臨床試験において、十二指腸潰瘍 (0.3%、3/1,108 例)、胃潰瘍 (0.1%、1/1,108 例) 等の上部消化管障害が認められている。したがって、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へ指導すること。(「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。したがって、通常の食事等でカルシウムやビタミンDの摂取が不十分な場合は、これらを補給すること。

但し、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）したがって、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。

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た。

なお、本剤投与開始にあたり、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の局所的なリスク因子（口腔の不衛生等）を把握することが重要であることから、2011年11月の改訂で『口腔内の管理状態を確認し』を追記した。本剤投与開始前に、〔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〕を確認の上、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。さらに、米国でビスホスホネート系薬剤の添付文書が改訂され、リスク因子として記載されている併用療法（化学療法、コルチコステロイド治療等）に「血管新生阻害薬」が追記されたため、本剤も2016年5月の改訂で追記した。

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について追記するとともに、他の記載についても、より予防的な注意喚起となるよう見直した。^{参考文献3)}（「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

●顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用報告状況等について^{参考文献4)}

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 参照

●BP系薬剤による顎骨壊死について^{参考文献5)}

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 参照

●顎骨壊死の治療法について^{参考文献3)}

ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー（改訂追補2012年版）：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会、2012年10月 参照

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理（2016年8月）：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016

8.4 「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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た。（「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

2011年11月の改訂で、従来、記載していた『ストレス骨折』を文献等でBP系薬剤に関連する骨折の特徴が適切に表現されている『非定型骨折』に変更し、『前駆痛』については“大腿部や鼠径部等”と、より具体的に記載するとともに、X線検査の実施時期を明確にした。また、BP系薬剤との関連性が否定できない大腿骨以外の非定型骨折関連の国内症例が認められ、外的負荷がかかる部位によっては、大腿骨以外の部位でも非定型骨折が発生する可能性が否定できないことから、2021年7月の改訂で大腿骨以外の部位（近位尺骨骨幹部等）について追記した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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との成績が非臨床試験で得られている。²⁾ そのため、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の
で慎重に投与すること。(「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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)

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³⁰⁾、投与を中止した後も継続的に曝露される可能性がある。本剤は生殖・発生毒性試験において、催奇形作用は認められなかったが、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女性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上判断すること。

(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)

本剤の臨床試験においては、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、ラットの器官形成期にミノドロン酸水和物を静脈内投与した結果、母動物の14例中9例に妊娠末期あるいは分娩中の死亡が認められているので、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。なお、同様の試験において、本剤投与時にカルシウム補給を施された母動物では死亡はみられず、正常な分娩に至ることが示されたことから、本剤の骨吸収抑制作用が母動物の死亡に関与していることが示唆された。³⁷⁾（「2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)

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。³²⁾ また、本剤の臨床試験において授乳婦への使用経験はなく、乳児への安全性は確立していないため、本剤投与中は授乳を中止させること。

(7) 小児等

9.7 小児等

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)

本剤の臨床試験において、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た。

(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

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。¹⁾ 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。

(「5. 重要な基本的注意とその理由」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

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・顎骨髄炎 (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]

(解説)

11.1.1 上部消化管障害

本剤の臨床試験において重篤な上部消化管障害は認められなかったが、非重篤の十二指腸潰瘍 (3/1,108 例) 及び胃潰瘍 (1/1,108 例) 等が認められている。また、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。

なお、「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」には本剤の投与は禁忌である。また、「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」では基礎疾患を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。

(「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髄炎

他のビスホスホネート系薬剤において、顎骨壊死、顎骨骨髄炎の副作用が報告されているため「重大な副作用 (類薬)」にその旨記載していたが、本剤の市販後において症例が集積されたことから、2011年11月の改訂で「重大な副作用」の項に追記し、「重大な副作用 (類薬)」から削除した。

他のビスホスホネート系薬剤を含め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)

11.1.3 外耳道骨壊死

PRAC (欧州医薬品庁: ファーマコヴィジランス・リスク・アセスメント委員会) の勧告をきっかけに、当局によって外耳道骨壊死関連の副作用報告状況が検討された結果、海外で他のビスホスホネート系薬剤にて因果関係が否定できない症例が集積されたことより、ビスホスホネート系薬剤全般において注意喚起が必要と判断されたことから、本剤も2016年5月の改訂で「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載した。

(「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

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

従来、「重要な基本的注意」の項に大腿骨骨折を記載して注意喚起していたが、大腿骨骨折関連の副作用報告状況が当局によって検討された結果、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ことから、2011年11月の改訂で「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

国内において、ビスホスホネート系薬剤の投与後に、尺骨、脛骨等で非定型骨折が報告されており、大腿骨非定型骨折と同様の所見 (横骨折像、骨皮質の肥厚等) が認められ、薬剤との関連性が否定できない症例が確認されたことから、2021年7月の改訂で近位尺骨骨幹部等を追記し、注意喚起することとした。

(「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.5 肝機能障害、黄疸

他のビスホスホネート系薬剤において副作用が報告されているため「重大な副作用（類薬）」にその旨記載していたが、本剤の市販後においても症例が集積されたことから、2014年2月に「重大な副作用（類薬）」から削除、「重大な副作用」の項に追記の改訂を行い注意喚起することとした。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。

11.1.6 低カルシウム血症

本剤の市販後において、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ことから、「重大な副作用」の項に「低カルシウム血症」を記載し、注意喚起することとした。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。

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。

なお、「低カルシウム血症の患者」には本剤の投与は禁忌である。

（「2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

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

(解説)

承認時まで実施した骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与中に発現した副作用及び臨床検査値異常を集計して記載した。

次頁に国内臨床試験でみられた副作用の一覧を示す。

◆副作用頻度一覧表等

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.8.1 で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

安全性評価対象例数		1,108	
副作用発現例数 (%)		206 (18.6)	
副作用の種類	発現件数 (%)	副作用の種類	発現件数 (%)
血液及びリンパ系障害	1例 (0.09)	臨床検査	83例 (7.49)
汎血球減少症	1件 (0.09)	AST(GOT)増加	7件 (0.63)
心臓障害	3例 (0.27)	ALT(GPT)増加	9件 (0.81)
動悸	1件 (0.09)	γ-GTP 増加	7件 (0.63)
心不全	1件 (0.09)	血中アルカリホスファターゼ増加	3件 (0.27)
心血管障害	1件 (0.09)	血中アルカリホスファターゼ減少	11件 (0.99)
耳及び迷路障害	1例 (0.09)	血中ビリルビン増加	3件 (0.27)
耳鳴	1件 (0.09)	血中コレステロール増加	3件 (0.27)
内分泌障害	1例 (0.09)	血中ブドウ糖増加	1件 (0.09)
甲状腺機能亢進症	1件 (0.09)	血中乳酸脱水素酵素増加	4件 (0.36)
眼障害	2例 (0.18)	血中CPK 増加	10件 (0.90)
緑内障	1件 (0.09)	血中クレアチニン増加	2件 (0.18)
眼の異常感	1件 (0.09)	血中尿素増加	5件 (0.45)
胃腸障害	95例 (8.57)	血中尿酸増加	2件 (0.18)
腹部膨満	2件 (0.18)	血中リン増加	2件 (0.18)
腹部不快感	3件 (0.27)	血中リン減少	2件 (0.18)
胃不快感	33件 (2.98)	血中カリウム減少	1件 (0.09)
悪心	8件 (0.72)	血中カルシウム減少	22件 (1.99)
嘔吐	3件 (0.27)	C-反応性蛋白増加	1件 (0.09)
便秘	6件 (0.54)	単球百分率増加	2件 (0.18)
下痢	8件 (0.72)	好酸球百分率増加	1件 (0.09)
過敏性腸症候群	1件 (0.09)	白血球数減少	5件 (0.45)
胃食道逆流性疾患	2件 (0.18)	血小板数増加	1件 (0.09)
逆流性食道炎	2件 (0.18)	血小板数減少	3件 (0.27)
消化不良	4件 (0.36)	赤血球数減少	6件 (0.54)
腹痛	1件 (0.09)	ヘモグロビン減少	7件 (0.63)
上腹部痛	26件 (2.35)	ヘマトクリット減少	3件 (0.27)
下腹部痛	1件 (0.09)	尿中ブドウ糖陽性	1件 (0.09)
胃炎	14件 (1.26)	尿中白血球陽性	1件 (0.09)
萎縮性胃炎	1件 (0.09)	尿中蛋白陽性	1件 (0.09)
胃潰瘍	1件 (0.09)	体重減少	1件 (0.09)
胃ポリープ	1件 (0.09)	血圧上昇	2件 (0.18)
十二指腸潰瘍	3件 (0.27)	代謝及び栄養障害	2例 (0.18)
口唇炎	2件 (0.18)	食欲不振	1件 (0.09)
口内乾燥	1件 (0.09)	食欲減退	1件 (0.09)
口内炎	4件 (0.36)	筋骨格系及び結合組織障害	7例 (0.63)
歯肉炎	1件 (0.09)	肩部痛	1件 (0.09)
舌乾燥	1件 (0.09)	側腹部痛	1件 (0.09)
全身障害及び投与局所様態	7例 (0.63)	殿部痛	1件 (0.09)
胸痛	2件 (0.18)	四肢痛	1件 (0.09)
胸部不快感	2件 (0.18)	四肢不快感	1件 (0.09)
倦怠感	2件 (0.18)	重感	1件 (0.09)
異常感	1件 (0.09)	筋骨格硬直	1件 (0.09)
感染症及び寄生虫症	4例 (0.36)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1例 (0.09)
膀胱炎	2件 (0.18)	十二指腸新生物	1件 (0.09)
口腔カンジダ症	1件 (0.09)		
副鼻腔炎	2件 (0.18)		

副作用の種類	発現件数 (%)	副作用の種類	発現件数 (%)
神経系障害	15例 (1.35)	皮膚及び皮下組織障害	21例 (1.90)
浮動性めまい	4件 (0.36)	発疹	8件 (0.72)
体位性めまい	1件 (0.09)	湿疹	2件 (0.18)
感覚減退	4件 (0.36)	薬疹	1件 (0.09)
味覚異常	1件 (0.09)	蕁麻疹	1件 (0.09)
嗅覚減退	1件 (0.09)	紫斑	1件 (0.09)
頭痛	1件 (0.09)	そう痒症	2件 (0.18)
坐骨神経痛	2件 (0.18)	全身性そう痒症	1件 (0.09)
傾眠	1件 (0.09)	皮膚乾燥	1件 (0.09)
精神障害	1例 (0.09)	アレルギー性皮膚炎	2件 (0.18)
抑うつ気分	1件 (0.09)	光線過敏性反応	1件 (0.09)
腎及び尿路障害	3例 (0.27)	脱毛症	3件 (0.27)
排尿困難	1件 (0.09)	血管障害	3例 (0.27)
頻尿	1件 (0.09)	深部静脈血栓症	1件 (0.09)
急性腎不全	1件 (0.09)	高血圧	2件 (0.18)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1例 (0.09)		(承認時集計)
鼻漏	1件 (0.09)		

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

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)

本剤の臨床試験において過量投与の例は報告されていないが、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。

(解説)

一般的留意事項として記載している。

本剤はPTP (Press Through Package) 包装の仕様となっているので、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、薬剤交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。

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²⁾

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
一般症状 (Irwinの方法)	ラット (雄、各6)	0.3、3、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス ³⁰⁾ (雄、各6)	1、3、10、30、100 mg/kg (経口)	30mg/kg まで影響なし 100mg/kg で投与後6日に1例 死亡
	マウス ³⁰⁾ (雄、各6)	0.001、0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
自発運動量 (ANIMEX)	マウス (雄、各5)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各5)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
麻酔作用及び 痙攣誘発作用	マウス (雄、各5)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各5)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
睡眠時間 (ヘキソ バルビタール誘発 睡眠)	マウス (雄、各8)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各10)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
ペンテトラゾール 誘発痙攣	マウス (雄、各8)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各8)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
最大電撃誘発痙攣	マウス (雄、各8)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各8)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
疼痛反応 (圧刺激法)	マウス (雄、各10)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各10)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
体温 ³⁸⁾	マウス (雄、各7~8)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各7~8)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	0.1mg/kg で投与後30分に溶媒 対照群に比し0.5℃体温低下

a) : 特にことわりがない限り単回投与

2) 自律神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウム収縮	モルモット (雄、各6)	0.01、0.1、1、10、100 μ M (摘出回腸、 <i>in vitro</i>)	アセチルコリン：1 μ M 以上で収縮増加 ヒスタミン：影響なし セロトニン：影響なし 塩化バリウム：0.1 μ M で収縮増加

3) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
胃粘膜に対する作用	ラット ³⁹⁾ (雄、各5)	0.3、1、3、10、30 mg/kg (経口)	10、30mg/kg で投与後3日にそれぞれ1/5例、3/5例のラットの胃粘膜に出血あり
	ラット ³⁹⁾ (雄、各6~7)	0.001、0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
	ラット (雄、各10)	3、10、30、100、300 mg/kg (経口)	300mg/kg で有意に胃粘膜障害スコア増加 (投与後3日に観察)
	ラット ³⁹⁾ (雄、各6)	30、100 mg/kg (経口)	100mg/kg で有意に出血性損傷面積増加 (投与後4時間に観察)
	ラット (インドメタシン胃損傷) (雄、各6)	3、10、30 mg/kg (経口)	インドメタシンによる胃損傷を増悪しなかった
	ラット (酢酸胃潰瘍) (雄、各6)	1、3、10 mg/kg/day (1日1回、1週間反復経口)	3mg/kg/day 以上で酢酸胃潰瘍の治癒を有意に遅延
胃粘膜電位差、管腔内酸の消失 (酸の逆拡散量)、胃粘膜血流量、出血性損傷面積	ラット (雄、各3~6)	10、30、100 mg/kg (<i>ex vivo</i>)	30mg/kg 以上で胃粘膜電位差の有意な低下、酸の逆拡散量の有意な亢進 100mg/kg で胃粘膜血流量及び出血性損傷面積の有意な増加
食道通過能 ^{b)}	イヌ (雄、各10)	ミノドロン酸水和物の臨床試験使用製剤 (1mg錠) : 1錠 (経口)	0、5、10mL 飲水での食道残存率は90%、30%、0% [アレンドロネート製剤 (製剤A) : 0、5、10mL 飲水での食道残存率は100%、90%、30%]
	イヌ (雄、各5)	ミノドロン酸水和物の臨床試験使用製剤 (1mg錠) : 1錠 (<i>in vitro</i>)	5秒以内通過は4/5例、3分以上停滞は1/5例 [アレンドロネート製剤 (製剤A) : 3分以上停滞は5/5例]
消化管輸送能	マウス (雄、各8)	1、10、30 mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各8)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし

a) : 特にことわりがない限り単回投与

b) : 製剤A : 白色裸錠、直径8.0mm、厚さ3.2mm

4) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
一般症状、体温、 血圧、心拍数、心 電図、呼吸数及び 血液ガス (分圧)	イヌ (無麻酔) (雄、各 4)	0.3、3、30 mg/kg (経口)	影響なし
呼吸数、血圧、左 心室内圧、心拍数、 左心室内圧最大立 ち上がり速度 (max.dp/dt)、総 頸動脈血流量、大 腿動脈血流量、心 電図	イヌ (麻酔下) (雄、各 5)	0.001、0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし
hERG チャネルを 介するカリウム電 流	ヒト胎児腎臓 細胞HEK293 (各 5)	0.3、3、30 µM (<i>in vitro</i>)	30µM で 15.8%の抑制
摘出乳頭筋の活動 電位	モルモット (雄、各 6)	0.3、3、30 µM (<i>in vitro</i>)	影響なし

5) 泌尿器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
尿量、pH、尿中電 解質	ラット (雄、各 8)	1、10、30 mg/kg (経口)	10mg/kg で投与後 3 日の 6~24 時 間尿の pH 低下、投与後 7 日の 3 ~6 時間尿の尿量及び尿中 Na ⁺ 、 K ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量減少 30mg/kg で投与後 6~24 時間尿の pH 上昇、投与後 3 日の 0~3 時間 尿の尿量及び尿中 Cl ⁻ 排泄量減少、 6~24 時間尿の尿中 K ⁺ 排泄量増加
	ラット ⁴⁰⁾ (雄、各 8)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	0.1mg/kg で投与後 6~24 時間尿の pH 低下 1mg/kg で投与後 6~24 時間尿の尿 中 Cl ⁻ 排泄量減少
	ラット ⁴⁰⁾ (雄、各 7~8)	1、10、30 mg/kg (経口)	1mg/kg で投与後 6~24 時間尿の尿 中 Cl ⁻ 排泄量減少 10mg/kg で投与後 7 日の 3~6 時間 尿の尿中 K ⁺ 排泄量減少

6) 血液凝固系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
全血凝固時間、プ ロトロンビン時間 及び活性化部分ト ロンボプラスチン 時間	ラット (雄、各 8)	0.01、0.1、1 mg/kg (静脈内)	影響なし

a) : 特にことわりがない限り単回投与

(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⁴¹⁾

動物種	性別	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	雄	経口	200
		静脈内	2.4
	雌	経口	283
		静脈内	1.7
イヌ	雄	経口	>80
		静脈内	1.0
	雌	経口	>80
		静脈内	>1.0

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット ⁴²⁾ (雌雄、 各 10~16)	13 週間	1、3.125、6.25、 12.5、25 mg/kg (経口)	3.125mg/kg 以上で GOT 上昇 6.25mg/kg 以上で異常呼吸音 12.5mg/kg 以上で死亡、腺胃潰瘍	1mg/kg
ラット ⁴²⁾ (雌雄、 各 15)	26 週間	0.1、1、6.25 mg/kg (経口)	0.1mg/kg 以上で血小板数の減少、 脾臓髓外造血 1mg/kg 以上で雄の赤血球減少 6.25mg/kg で異常呼吸音、体重増加 抑制、GOT 上昇、腺胃粘膜びらん	—
ラット ⁴²⁾ (雌雄、 各 15)	26 週間 無毒性量 検討	0.0001、0.001、 0.01 mg/kg (経口)	毒性所見なし	0.01mg/kg
ラット ⁴²⁾ (雌雄、 各 10~16)	4 週間	0.02、0.04、0.08、 0.16、0.32 mg/kg (静脈内)	0.02mg/kg 以上で GOT 上昇 0.04mg/kg 以上で尿細管好塩基性化 及び平滑筋変性 0.32mg/kg で体重減少、尿細管壊死、 精巣上体に精子肉芽腫	—
ラット ⁴²⁾ (雌雄、 各 10)	4 週間 無毒性量 検討	0.00001、0.0001、 0.001、0.005、0.01 mg/kg (静脈内)	0.005mg/kg 以上で GOT 上昇	0.001mg/kg
ラット ⁴²⁾ (雄、各 30)	4 週間 回復性 検討	0.08、0.16、0.32 mg/kg (静脈内)	0.08mg/kg 以上で平滑筋変性 13 週の休薬により消失	—
イヌ ⁴³⁾ (雌雄、各 3)	13 週間	0.1、1、10、20 mg/kg (経口)	10mg/kg 以上で体重及び摂餌量減少、 胃粘膜変性・壊死、小脳の空胞形成 20mg/kg で瀕死屠殺、尿細管変性・ 壊死、平滑筋変性	1mg/kg
イヌ ⁴³⁾ (雌雄、各 4 ~12)	13 週間 回復性 検討	10mg/kg (経口)	13 週：小脳の空胞形成 1 年の休薬により消失	—

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
イヌ ⁴³⁾ (雌雄、各4)	52週間	0.1、0.3、1 mg/kg (経口)	毒性所見なし	1mg/kg
イヌ ⁴³⁾ (雌雄、各7)	13及び 52週間	3 mg/kg (経口)	52週：3mg/kg で小脳の空胞形成	13週： 3mg/kg
イヌ ⁴³⁾ (雌雄、各3)	5週間	0.01、0.03、0.1、 0.3 mg/kg (静脈内)	0.1mg/kg 以上でGOT 上昇、胃粘膜 変性・壊死、尿細管変性・壊死 0.3mg/kg で死亡、体重及び摂餌量の 減少	0.03mg/kg
カニクイザル ⁴⁴⁾ (雌雄、各4 ～8)	13及び 52週間	13週：3 mg/kg 52週： 0.3、1 mg/kg (経口)	毒性所見なし	13週： 3 mg/kg 52週： 1 mg/kg

—：該当しない

(3) 遺伝毒性試験⁴⁵⁾

試験項目	細胞等	試験法	処置濃度、投与量	試験結果
復帰突然変異 (細菌)	ネズミチフス菌及び 大腸菌	代謝活性化系 なし/あり	20～5000µg/プレート	陰性
染色体異常 (培養細胞)	ヒトリンパ球	代謝活性化系 なし/あり	5～80µg/mL	陰性
小核試験	マウス	腹腔内、単回	5、10、20mg/kg	陰性

(4) がん原性試験⁴⁶⁾

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	試験結果
マウス (雌雄、各60)	104週	0.6、2、6、12 mg/kg (経口)	がん原性なし 6mg/kg 以上で異常呼吸音、腹部膨満、体重増加の抑制、尿細管壊死、腺胃限局性過形成 12mg/kg で生存率の低下、腺胃粘膜のびらん、潰瘍
ラット (雌雄、各55)	104週	0.2、0.6、2、6 mg/kg (経口)	がん原性なし 0.2mg/kg 以上で体重増加の抑制 0.6mg/kg 以上で摂餌量減少 2mg/kg 以上で異常呼吸音 6mg/kg で生存率の顕著な低下(投与34週で途中解剖)

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁷⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット (雌雄、各 24)	1、3.55、12.5 mg/kg (経口)	3.55mg/kg 以上で母動物の死亡 12.5mg/kg で死亡多発のため未交配	雌雄の生殖能： 3.55mg/kg 胚の初期発生： 3.55mg/kg
ラット (雄、各 22)	0.02、0.08、0.16 mg/kg (静脈内)	0.08mg/kg 以上で死亡 0.16mg/kg で交尾率及び受胎率の低下	生殖能：0.02mg/kg 胚の初期発生： 0.02mg/kg
ラット (雌、各 20)	0.02、0.08、0.32 mg/kg (静脈内)	0.32mg/kg で黄体数の減少傾向 0.02mg/kg 以上で母体瀕死/死亡	生殖能：0.08mg/kg 胚の初期発生： 0.32mg/kg

2) 胚・胎児発生に関する試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット (各 20～21)	12.5、25、50 mg/kg (経口)	催奇形作用なし 50mg/kg で母動物の体重増加抑制 胎児体重及び骨化数の減少傾向	生殖能：50mg/kg 胚・胎児発生： 25mg/kg
ラット (各 36)	0.02、0.08、0.16、 0.32mg/kg (静脈内)	催奇形作用なし 0.02mg/kg 以上で妊娠末期の母体死亡	胚・胎児発生： 0.32mg/kg 出生児： 0.02mg/kg 未満
ラット (各 12)	0.00008、0.0004、 0.002mg/kg (静脈内)	異常なし	生殖能：0.002mg/kg 出生児：0.002mg/kg
ウサギ (各 20～21)	1、3、10 mg/kg (経口)	催奇形作用なし 10mg/kg で流産	生殖能：3mg/kg 胚・胎児：10mg/kg
ウサギ (各 18～19)	0.008、0.025、 0.075mg/kg (静脈内)	催奇形作用なし 0.025mg/kg 以上で流産 0.075mg/kg で体重増加の抑制	生殖能：0.008mg/kg 胎児：0.075mg/kg

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット (各 21～22)	0.1、1、6.25 mg/kg (経口)	1mg/kg 以上で妊娠末期の母体死亡、 出生率の低下	生殖能：0.1mg/kg 出生児：6.25mg/kg
ラット (各 23～24)	0.00002、0.00015、 0.001mg/kg (静脈内)	0.001mg/kg で妊娠末期の母体死亡、 死産児数の増加	生殖能： 0.00015mg/kg 出生児： 0.00015mg/kg

(6) 局所刺激性試験⁴⁸⁾

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
眼粘膜刺激性	ウサギ (雌、3)	0.1 g/匹 (眼粘膜に曝露)	強い刺激性 洗眼により軽減

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁴⁹⁾

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験法	試験結果
モルモット (雄、10)	感作：0.003、0.03mg/匹 (皮下) 惹起：1mg/匹 (静脈内)	能動性全身アナフィラキシー (ASA) 反応	陰性
マウス -ラット (雄、5-雄、4)	感作：0.0002、0.02mg/匹 (腹腔内：マウス) 惹起：1mg/匹 (静脈内：ラット)	受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応 (IgE 産生)	陰性

2) その他の毒性試験

試験項目	動物種・ 細胞等	投与・曝露期間	処置濃度、投与量 (投与経路)	試験結果	
機序 説明	小脳組織片 の培養系 ^{a)}	マウス ⁵⁰⁾	ミエリン鞘形成 後に7~14日間	0.01、0.03、0.1、0.3、 1.0µg/mL (<i>in vitro</i>)	ミエリン鞘への影響 なし
	小脳空胞形 成 ^{b)}	イヌ ⁵¹⁾	13週間	10mg/kg (経口) Ca 補給あり、なし	Ca 非補給：6/10 例に 小脳の空胞形成 Ca 補給：1/6 例に小脳 の空胞形成 (Ca 非補 給と比較して頻度減 少)
	妊娠末期の 母体死亡 ^{c)}	ラット ³⁷⁾	妊娠7~17日	0.16mg/kg (静脈内) Ca 補給あり、なし	Ca 非補給：9/14 例に 母動物の死亡 Ca 補給：母動物の死 亡はなし

a) : イヌで認められた脳の空胞形成における発現機序の検討として、ミノドロン酸水和物のミエリン鞘への直接作用について検討

b) : イヌで認められた脳の空胞形成における発現機序の検討として、脳の空胞形成に及ぼすカルシウム補給の影響について検討

c) : ラットにおける生殖発生毒性で認められた妊娠末期の母体死亡における発現機序の検討として、カルシウム補給効果について検討

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リカルボン錠 1mg 劇薬、処方箋医薬品^注
注）：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ミノドロン酸水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リカルボン錠 50mg（小野薬品工業株式会社）、ボノテオ錠 1mg（アステラス製薬株式会社）、ボノテオ錠 50mg（アステラス製薬株式会社）
同 効 薬：フォサマック錠 5・35mg、ボナロン錠 5mg・35mg、ボナロン点滴静注バッグ 900µg、ボナロン経口ゼリー35mg、アクトネル錠 2.5mg・17.5mg・75mg、ベネット錠 2.5mg・17.5mg・75mg、ダイドロネル錠 200、ボンピバ錠 100mg、ボンピバ静注 1mg シリンジ

7. 国際誕生年月日

2009年1月21日「国内開発」

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

製造販売承認年月日：2009年1月21日
承認番号：22100AMX00390000
薬価基準収載年月日：2009年3月13日
販売開始年月日：2009年4月7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

再審査結果通知年月日：2020年3月11日

『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』

11. 再審査期間

8年：2009年1月21日～2017年1月20日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
リカルボン錠 1mg	3999026F1034	3999026F1034	118986501	620009100

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 碓井孝志 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S129-142
- 2) 野崎一敏 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S99-128
- 3) 天本敏昭 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S227-237
- 4) 前田 彰 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S239-252
- 5) 井上哲郎 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S297-314
- 6) 西沢良記 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S315-327
- 7) 小野薬品工業：第Ⅲ相二重盲検骨密度試験（2009年1月21日承認、CTD 2.7.6.13）
- 8) Hagino H. et al.：Bone 2009：44(6)：1078-1084（PMID：19264155）
- 9) 小野薬品工業：第Ⅲ相二重盲検骨折試験（2009年1月21日承認、CTD 2.7.6.14）
- 10) Matsumoto T. et al.：Osteoporos. Int. 2009：20(8)：1429-1437（PMID：19101754）
- 11) 小野薬品工業：第Ⅲ相骨折継続投与試験（2009年1月21日承認、CTD 2.7.6.15）
- 12) Hagino H. et al.：J.Bone Miner.Metab. 2012：30(4)：439-446（PMID：22134624）
- 13) リカルボン錠 1mg、50mg 再審査報告書
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2020/P20200225006/180188000_22100AMX00390_A100_1.pdf
- 14) 野崎一敏 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S7-18
- 15) 小野薬品工業：破骨細胞数減少作用（2009年1月21日承認、CTD 2.6.2.2.2.3）
- 16) 森 裕史 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S19-32
- 17) 小野薬品工業：ラット 卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける作用（2009年1月21日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- 18) Tanaka M. et al.：Bone 2008：43(5)：894-900（PMID：18687415）
- 19) Mori H. et al.：Bone 2008：43(5)：840-848（PMID：18718565）
- 20) 小野薬品工業：カニクイザル 卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける作用（2009年1月21日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
- 21) 森 裕史 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S75-85
- 22) 小野薬品工業：ラット 続発性骨粗鬆症モデルにおける作用（2009年1月21日承認、CTD 2.6.2.2.1.7）
- 23) 野崎一敏 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S65-74
- 24) 小野薬品工業：ラット 骨折モデルにおける骨折治癒に及ぼす作用：類薬との比較（2009年1月21日承認、CTD 2.6.2.1）
- 25) 上里一雄 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S285-295
- 26) 上里一雄 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S275-283
- 27) 前田 彰 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S253-261
- 28) 湯地和歌子 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S263-273
- 29) 小野薬品工業：第Ⅰ相試験：単回点滴静注（2009年1月21日承認、CTD 2.7.6-2）
- 30) 碓井孝志 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S175-189
- 31) 小野薬品工業：バイオアベイラビリティの推定（2009年1月21日承認、CTD 2.6.4.4.3）
- 32) 碓井孝志 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S191-213
- 33) 碓井孝志 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S215-225
- 34) 小野薬品工業：イヌ 代謝・排泄（2009年1月21日承認、CTD 2.6.4.1）
- 35) 碓井孝志 ほか：薬理と臨床 2008：18(Suppl.1)：S151-161
- 36) 小野薬品工業：臨床薬理試験：性差及び加齢の影響（2009年1月21日承認、CTD 2.7.2.2-2.3.2）

- 37) 小野薬品工業:ラット 母体死亡に対するカルシウムの補給効果(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.8.2.3)
- 38) 小野薬品工業:マウス 中枢神経系に対する作用(2009年1月21日承認、CTD 2.6.2.4.5.1)
- 39) 小野薬品工業:ラット 消化器系に対する作用(2009年1月21日承認、CTD 2.6.3.1)
- 40) 小野薬品工業:ラット 泌尿器系に対する作用(2009年1月21日承認、CTD 2.6.3.4.4)
- 41) 小野薬品工業:単回投与毒性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.2)
- 42) 小野薬品工業:ラット 反復投与毒性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.3.1)
- 43) 小野薬品工業:イヌ 反復投与毒性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.3.7)
- 44) 小野薬品工業:サル 反復投与毒性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.3.12)
- 45) 小野薬品工業:遺伝毒性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.4)
- 46) 小野薬品工業:がん原性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.5)
- 47) 小野薬品工業:生殖発生毒性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.6)
- 48) 小野薬品工業:局所刺激性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.7)
- 49) 小野薬品工業:抗原性試験(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.8.1)
- 50) 小野薬品工業:マウス ミエリン鞘への作用(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.8.2.1)
- 51) 小野薬品工業:イヌ 空胞形成に及ぼすカルシウム補給の影響(2009年1月21日承認、CTD 2.6.6.8.2.2)

2. その他の参考文献

- 1) 折茂 肇:日本臨牀 2004:62(Suppl.2):1-6
- 2) 原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会:Osteoporosis Jpn. 2013:21(1):9-21
- 3) ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー(改訂追補2012年版):
ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会、2012年10月
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、
2016年8月
- 4) 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
- 5) 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

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は日本以外のいずれの国においても未承認である。また、海外での使用成績はない。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。本剤は消化管に対して刺激性があり、粉碎した錠剤を服用すると口腔咽頭部や食道に付着し刺激性が現れる可能性がある。また、錠剤を分割して服用することや、口腔内でかんだり、なめたりすることも推奨しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

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については、表紙に記載の問い合わせ窓口にて個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし