

**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****ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」****ミノドロン酸錠 50mg 「日医工」****Minodronic Acid Tablets**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 1mg：1錠中ミノドロン酸水和物 1mg 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 洋名：Minodronic Acid Hydrate
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：2018年2月15日 薬価基準収載：2018年6月15日 販売開始：2018年6月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

**本IFは2023年8月改訂（第1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 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>18</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	18
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	18
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>19</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	21
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	21
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	4. 吸収.....	22
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	22
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	23
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	23
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	23
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	23
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. その他.....	23
1. 物理化学的性質.....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>24</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	24
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	24
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	24
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	24
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	25
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	26
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	28
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	28
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	31
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	10. 過量投与.....	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	11. 適用上の注意.....	32
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	32
10. 容器・包装.....	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>33</b>
11. 別途提供される資材類.....	11	1. 薬理試験.....	33
12. その他.....	11	2. 毒性試験.....	33
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>34</b>
1. 効能又は効果.....	12	1. 規制区分.....	34
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. 有効期間.....	34
3. 用法及び用量.....	13	3. 包装状態での貯法.....	34
4. 用法及び用量に関連する注意.....	14	4. 取扱い上の注意点.....	34
5. 臨床成績.....	14	5. 患者向け資材.....	34

## 略語表

6.	同一成分・同効薬.....	34
7.	国際誕生年月日 .....	34
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.....	34
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.....	34
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	34
11.	再審査期間 .....	34
12.	投薬期間制限に関する情報.....	34
13.	各種コード .....	35
14.	保険給付上の注意 .....	35
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>36</b>
1.	引用文献 .....	36
2.	その他の参考文献.....	37
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>38</b>
1.	主な外国での発売状況.....	38
2.	海外における臨床支援情報 .....	38
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>39</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報.....	39
2.	その他の関連資料.....	40

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
S.D.	標準偏差

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ミノドロン酸水和物を有効成分とする骨粗鬆症治療剤である。

「ミノドロン酸錠 1mg「日医工）」及び「ミノドロン酸錠 50mg「日医工）」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2018年2月15日に承認を取得、2018年6月15日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ミノドロン酸水和物を有効成分とする骨粗鬆症治療剤である。
- (2) 重大な副作用として、上部消化管障害（十二指腸潰瘍：1mg；0.3%、50mg；0.4%、胃潰瘍：1mg；0.1%、50mg；頻度不明等）、顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）、外耳道骨壊死（頻度不明）、大腿骨転子下（頻度不明）、近位大腿骨骨幹部（頻度不明）、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、低カルシウム血症（頻度不明）が報告されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 識別性を高めるため、錠剤の両面に成分名、含量、社名を錠 1mg はインクジェット印字、錠 50mg はレーザー印字した。
- (2) 錠 1mg は 1 日 1 回投与製剤で、PTP シートに「1 日 1 回 1 錠」及び「骨粗鬆症治療剤」の表記がある。
- (3) 錠 50mg は 4 週に 1 回投与製剤で、PTP シートに「4 週に 1 回 1 錠のむ」、「骨粗しょう症治療剤」及び服用方法の表記がある。
- (4) 錠 50mg の患者さん用パッケージ付き PTP は、小児の誤飲防止に配慮したスライド式カード型台紙シートを採用し、飲み忘れ防止用のカレンダーシールを添付した。

### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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	

### 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

ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」

ミノドロン酸錠 50mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Minodronic Acid Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 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)

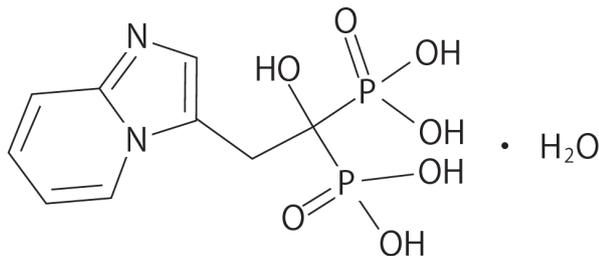
Minodronic Acid Hydrate (JAN)

#### (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

化学構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

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

特になし

### 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

水に極めて溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶けやすい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 250℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

<錠 1mg>

###### 1) 紫外可視吸光度測定法

本品の希水酸化ナトリウム試液溶液につき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とき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 2) 赤外吸収スペクトル測定法

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とき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 3) 定性反応

本品に硝酸、過塩素酸混液を加えて加熱後、水を加え水酸化ナトリウム試液で中和するとき、リン酸塩の定性反応 (1) を呈する。

<錠 50mg>

###### 1) 沈殿反応

本品に水を加え加熱し、酢酸カルシウム一水和物溶液を加え放置するとき、白色の沈殿を生じる。

###### 2) 紫外可視吸光度測定法

本品の水酸化ナトリウム試液溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 280～284nm に吸収の極大を示す。

###### 3) 赤外吸収スペクトル測定法

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参照スペクトル又は定量用ミノドロン酸水和物について得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

## (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相

<錠 1mg> ピロリン酸ナトリウム十水和物溶液、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液、リン酸、メタノール混液

<錠 50mg> リン酸水素二ナトリウム十二水和物、硫酸水素テトラヘキシルアンモニウム、水、アセトニトリル、エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液、リン酸混液

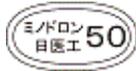
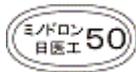
#### IV. 製剤に関する項目

##### 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

販売名		ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」	ミノドロン酸錠 50mg 「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠	楕円形の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		
直径 (mm)		6.6	13.1×7
厚さ (mm)		2.8	4
質量 (mg)		100	309
本体表示		ミノドロン 1 日医工	ミノドロン 50 日医工
包装コード		㊤397	㊤398

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

###### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (5) その他

該当記載事項なし

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」	ミノドロン酸錠 50mg 「日医工」
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	D-マンニトール、カルメロースカル シウム、ヒドロキシプロピルセルロ ース、結晶セルロース、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール 6000、酸化チタン、タ ルク、三二酸化鉄、カルナウパロウ

## (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

## (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

試験実施期間：2016/5/19～2016/11/25

◇ミノドロン酸錠 1mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	MND1-102 MND1-103 MND1-104	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC、紫外可視吸光度測定法)	MND1-102 MND1-103 MND1-104	適合	—	—	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <判定値：15%以下>	MND1-102 MND1-103 MND1-104	3.5～5.1 1.9～3.6 1.9～2.0	—	—	3.9～4.2 2.2～3.7 1.5～1.8
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	MND1-102 MND1-103 MND1-104	94.3～100.6 96.7～102.5 97.6～102.2	92.2～102.9 94.4～104.7 97.0～103.6	92.9～100.3 94.6～103.4 95.6～101.9	90.4～97.4 91.6～100.2 91.8～99.4
含量 (%) * <95.0～105.0%>	MND1-102 MND1-103 MND1-104	96.7 98.6 99.0	97.8 99.0 99.7	96.3 97.9 97.9	97.6 99.2 99.8

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/5/30～2017/2/7

◇ミノドロン酸錠 50mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <ごくうすい赤色の楕円形の フィルムコーティング錠>	MIN50T2-1 MIN50T2-2 MIN50T2-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	MIN50T2-1 MIN50T2-2 MIN50T2-3	適合	—	—	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <判定値：15.0%以下>	MIN50T2-1 MIN50T2-2 MIN50T2-3	1.2～1.7 1.9～2.2 1.7～3.4	—	—	1.0～1.7 1.4～1.9 1.0～1.9
溶出性 (%) <15 分、85%以上>	MIN50T2-1 MIN50T2-2 MIN50T2-3	93.5～100.5 93.7～100.1 95.3～101.0	95.4～101.9 94.7～100.5 95.2～99.7	95.2～101.6 90.5～99.2 94.8～100.1	95.0～99.9 93.5～99.1 93.4～100.4
含量 (%) * <95.0～105.0%>	MIN50T2-1 MIN50T2-2 MIN50T2-3	100.6 99.3 99.5	100.2 98.8 99.0	100.8 99.5 99.6	100.8 100.0 100.3

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

試験報告日：2018/5/9

◇ミノドロン酸錠 1mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	MND1-104	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <30 分、85%以上>	MND1-104	100	102	102
含量 (%) * <95.0~105.0%>	MND1-104	99.0	99.6	97.9
(参考値) 硬度 (N)	MND1-104	62	71	70

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミノドロン酸錠 1mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	MND1-104	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <30 分、85%以上>	MND1-104	100	101	101
含量 (%) * <95.0~105.0%>	MND1-104	99.0	99.5	98.0
(参考値) 硬度 (N)	MND1-104	62	52	61

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミノドロン酸錠 1mg「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源 (4000Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	MND1-104	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <30 分、85%以上>	MND1-104	100	102	101	100
含量 (%) * <95.0~105.0%>	MND1-104	99.0	98.9	98.6	98.7
(参考値) 硬度 (N)	MND1-104	62	67	65	69

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2017/12/13～2018/3/22

◇ミノドロロン酸錠 50mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <ごくうすい赤色の楕円形の フィルムコーティング錠>	CV0100	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <15分、85%以上>	CV0100	95.1～99.7	98.2～99.0	97.8～99.0	99.0～100.8	98.4～99.8
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	98.23～99.32	97.98～99.66	98.83～101.41	96.07～97.55	95.40～99.84
(参考値) n=10 硬度 (N)	CV0100	80～89	78～94	81～89	81～91	78～97

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミノドロロン酸錠 50mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <ごくうすい赤色の楕円形の フィルムコーティング錠>	CV0100	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <15分、85%以上>	CV0100	95.1～99.7	98.9～100.3	98.0～99.5	99.3～100.5	98.0～100.1
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	98.23～99.32	99.57～100.17	100.16～102.56	98.85～100.34	99.78～100.36
(参考値) n=10 硬度 (N)	CV0100	80～89	54～58	48～55	52～67	54～61

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミノドロロン酸錠 50mg「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源 (約 1600Lx)、シャーレをラップ  
で覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 <ごくうすい赤色の楕円形の フィルムコーティング錠>	CV0100	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠	ごくうすい赤色の 楕円形のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <15分、85%以上>	CV0100	95.1～99.7	98.9～99.9	96.8～100.7	98.0～100.1
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	CV0100	98.23～99.32	99.07～101.90	98.83～99.80	97.70～98.21
(参考値) n=10 硬度 (N)	CV0100	80～89	82～103	89～99	83～91

※：表示量に対する含有率 (%)

## 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<sup>2)</sup>

<ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>

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)

試験条件

装置：日本薬局方溶出試験法 パドル法

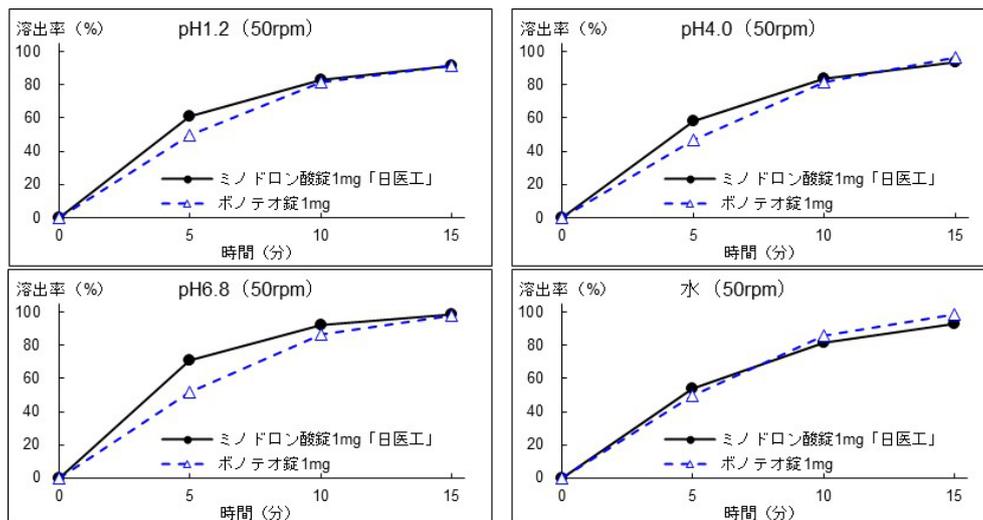
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品ともに、pH4.0 (50rpm) の試験において 30 分以内に平均 85%以上溶出したことから、100rpm の試験は省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ボノテオ錠 1mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>

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)

試験条件

装置：日本薬局方溶出試験法 パドル法

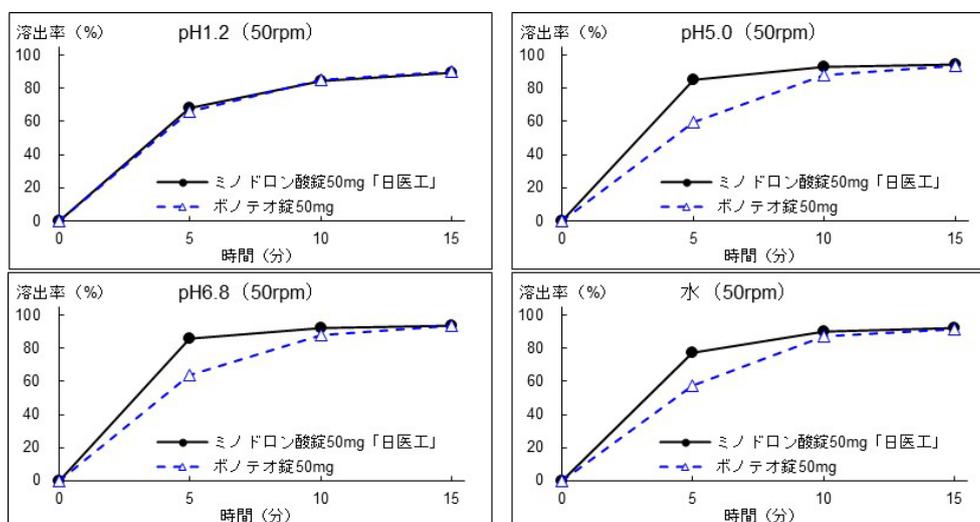
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品ともに、pH5.0 (50rpm) の試験において 30 分以内に平均 85%以上溶出したことから、100rpm の試験は省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤 (ボノテオ錠 50mg) と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

錠 50mg の患者さん用パッケージ付き PTP は、小児の誤飲防止に配慮したスライド式カード型台紙シートを採用し、飲み忘れ防止用のカレンダーシールを添付した。



### (2) 包装

販売名	PTP 包装
ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」	100 錠 [10 錠×10 ; PTP]
ミノドロン酸錠 50mg 「日医工」	1 錠 [1 錠シート×1 ; 患者さん用パッケージ付き PTP] 5 錠 [1 錠シート×5 ; 患者さん用パッケージ付き PTP]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

販売名	PTP 包装※
ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」	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 「日医工」	ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

※錠 50mg : 患者さん用パッケージ付 PTP 包装

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## 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。参考までに日本骨代謝学会の「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）<sup>3)</sup>

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患また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<sup>(注1)</sup>あり

1. 椎体骨折<sup>(注2)</sup>または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折<sup>(注3)</sup>があり、骨密度<sup>(注4)</sup>がYAMの80%未満

#### II. 脆弱性骨折なし

骨密度<sup>(注4)</sup>がYAMの70%以下または $-2.5$  SD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また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%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1~L4または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またはtotalhip (totalproximalfemur)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。次表に日本人女性における骨密度のカットオフ値を示す。

付記

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

日本人における骨密度のカットオフ値 (g/cm<sup>2</sup>) (注1)

女性

部 位	機 種	骨密度 (YAM±SD)	YAMの80%に相当 する骨密度値	骨粗鬆症の カットオフ値 (注2)
腰 椎 (L1~L4)	QDR*	0.989±0.112	0.791	0.709
	DPX*	1.152±0.139	0.922	0.805
	DCS-900*	1.020±0.116	0.816	0.730
腰 椎 (L2~L4)	QDR	1.011±0.119	0.809	0.708
	DPX	1.192±0.146	0.954	0.834
	DCS-900*	1.066±0.126	0.853	0.751
	XR	1.040±0.136	0.832	0.728
	1X	1.084±0.129	0.867	0.758
大腿骨頸部	QDR*	0.790±0.090	0.632	0.565
	DPX*	0.939±0.114	0.751	0.654
	DCS-900*	0.961±0.114	0.769	0.676
Total hip	QDR*	0.875±0.100	0.700	0.625
	DPX*	0.961±0.130	0.769	0.636
	DCS-900*	0.960±0.114	0.768	0.675
橈 骨	DCS-600	0.646±0.052	0.517	0.452
	XCT-960 (注3)	405.36±61.68	324.29	283.75
	pDXA	0.753±0.066	0.602	0.527
	DTX-200	0.476±0.054	0.381	0.333
第二中手骨	CXD (注4)	2.741±0.232	2.193	1.919
	DIP (注4)	2.864±0.247	2.291	2.005

男性

部 位	機 種	骨密度 (YAM±SD)	YAMの80%に相当 する骨密度値	骨粗鬆症の カットオフ値 (注2)
橈 骨	DCS-600	0.772±0.070	0.618	0.540
	DTX-200	0.571±0.065	0.457	0.400
第二中手骨	DIP (注4)	2.984±0.294	2.387	2.089

注1：1996年度改訂版診断基準のデータに2006年のデータ（\*印で示す機種）を追加、変更した。

注2：脆弱性骨折のない場合のカットオフ値（YAMの70%または-2.5SD）を示す。

注3：XCT-960：mg/cm<sup>3</sup>

注4：CXD、DIP：mmAl

### 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「日医工」>

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「日医工」>

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。

(解説)

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

## (2) 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

### 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。

<錠 1mg、錠 50mg 共通>

**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。

<錠 50mg のみ>

**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<sup>4)</sup>。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. (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<sup>5)</sup>。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。

7.3 本剤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。

## 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

###### 17.1.1 骨密度試験

<ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>

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<sup>※1)</sup> (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  $5.96 \pm 3.59\%$  (最終評価時<sup>※2)</sup>) 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  $3.57 \pm 3.48\%$  (最終評価時<sup>※2)</sup>) 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<sup>6)</sup>。

投与期間	腰椎平均骨密度 [変化率] ±標準偏差
投与 12 週後	$3.27 \pm 3.39\%$ (121 例)
投与 24 週後	$4.59 \pm 3.60\%$ (121 例)
投与 36 週後	$5.48 \pm 3.13\%$ (120 例)
投与 48 週後	$6.03 \pm 3.60\%$ (119 例)

最終評価時 <sup>※2)</sup>	$5.96 \pm 3.59\%$ (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。

<ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>

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<sup>※3)</sup> の結果、腰椎平均骨密度の投与開始前から最終評価時<sup>※4)</sup> 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  $6.461 \pm 3.6467\%$ 、ミノドロン酸水和物 1 日 1 回 1mg 投与群  $6.730 \pm 3.9890\%$  であった。Dunnnett 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<sup>※4)</sup> の腰椎平均骨密度の変化率の差 (差の 95%信頼区間) は  $-0.269 (-1.1093 \sim 0.5706)$  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<sup>7)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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	$3.308 \pm 3.3502\%$ (201 例)	$3.777 \pm 3.3070\%$ (204 例)
投与 24 週後	$4.731 \pm 3.9057\%$ (201 例)	$5.152 \pm 3.8511\%$ (204 例)
投与 36 週後	$5.612 \pm 3.8303\%$ (201 例)	$5.945 \pm 3.3789\%$ (204 例)
投与 52 週後	$6.462 \pm 3.6558\%$ (200 例)	$6.767 \pm 3.9733\%$ (200 例)

最終評価時 <sup>※4)</sup>	$6.461 \pm 3.6467\%$ (201 例)	$6.730 \pm 3.9890\%$ (204 例)
----------------------	---------------------------------	---------------------------------

※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 610mg 及びビタミン D<sub>3</sub> として 400IU を経口投与

※4) 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。

### 17.1.2 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした 2 年間の第Ⅲ相二重盲検試験<sup>※5)</sup> (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:  $p<0.0001$ )<sup>8)</sup>。

	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) <sup>※6)</sup>	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率 (累積) <sup>※7)</sup>	7.8%	18.5%
投与 24 週後以降の椎体骨折発生率 (累積) <sup>※6)</sup>	4.7%	16.6%

※5) 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 D<sub>3</sub>として 200IU を経口投与

※6) 新規骨折+既存椎体骨折の増悪

※7) 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  $8.27\pm 5.34\%$  (最終評価時<sup>※8)</sup>) で、プラセボに対して有意に大きかった (t 検定:  $p<0.0001$ )<sup>8)</sup>。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  $10.27\pm 5.97\%$  (最終評価時<sup>※9)</sup>) であった<sup>9)</sup>。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。

※8) 投与 104 週後又は投与中止時の時点

※9) 投与 156 週後又は投与中止時の時点

臨床試験においてミノドロン酸水和物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) ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」の承認された用量は「1mg を 1 日 1 回、経口投与する。」である。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (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**

該当しない

**(7) その他**

該当しない

## 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製剤

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

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

- ・ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる<sup>10)</sup>。
- ・ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する<sup>10)</sup> (*in vitro* 試験)。
- ・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<sup>11)</sup> (*in vitro* 試験)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 薬理作用

###### 18.2.1 骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からの I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド遊離を抑制する<sup>12)</sup> (*in vitro* 試験)。

###### 18.2.2 骨粗鬆症モデル動物における作用

- 1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する<sup>13)</sup>。
- 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<sup>14)</sup>。
- 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<sup>15)</sup>。
- 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<sup>15)</sup>。

###### 18.2.3 骨石灰化に及ぼす影響

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の 100 倍量まで、石灰化障害は認められていない<sup>16)</sup>。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<sup>13)、14)</sup>。

###### 18.2.4 骨折治癒に及ぼす影響

ラット腓骨骨折モデルにおいて、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<sup>16)</sup>。

#### (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

##### 16.1.1 単回投与

<ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>

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 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ン酸水和物の吸収率は上昇することが示唆された<sup>17)</sup>。

対象	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	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)

<ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>

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<sup>18)</sup>。

投与量	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	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) 本剤の承認された用量は「50mg を 4 週に 1 回、経口投与する。」である。

##### 16.1.2 反復投与

<ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>

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<sup>19)</sup>。

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

<ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>

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<sup>18)、20)</sup>。

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

### 16.1.3 生物学的同等性試験

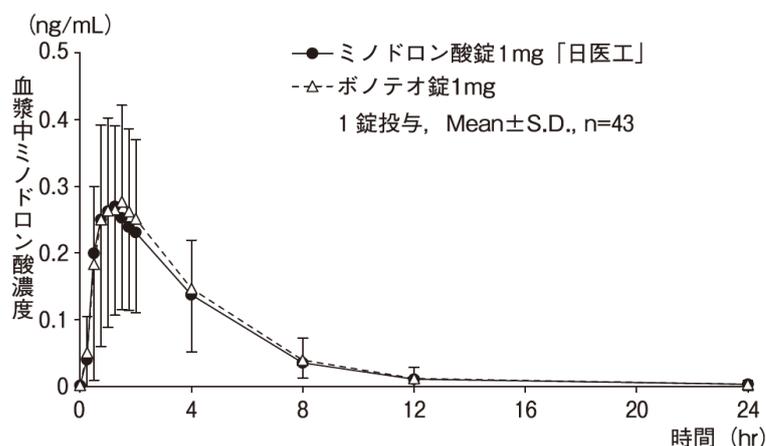
#### <ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>

ミノドロン酸錠 1mg「日医工」及びボノテオ錠 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）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ミノドロン酸濃度を測定し、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<sup>21)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ミノドロン酸錠 1mg 「日医工」	1.266±0.693	0.34866±0.24234	1.169±0.638	3.24±2.84
ボノテオ錠 1mg	1.338±0.659	0.34731±0.16560	1.203±0.544	2.75±1.20*

(1 錠投与、Mean±S.D.、n=43)

※n=42



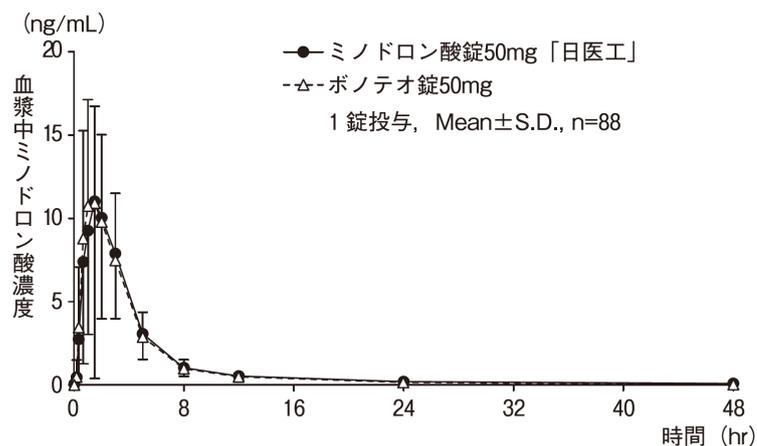
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### <ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>

ミノドロン酸錠 50mg「日医工」及びボノテオ錠 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）健康閉経後女性に絶食単回経口投与して血漿中ミノドロン酸濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>22)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ミノドロン酸錠 50mg 「日医工」	50.09±27.07	13.28±10.62	1.65±0.78	6.9±6.0
ボノテオ錠 50mg	50.08±25.72	12.94±6.89	1.52±0.79	7.3±6.1

(1 錠投与、Mean±S.D.、n=88)



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。

**(3) 中毒域**

該当資料なし

**(4) 食事・併用薬の影響**

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) 消失速度定数**

該当資料なし

**(4) クリアランス**

該当資料なし

**(5) 分布容積**

該当資料なし

**(6) その他**

該当資料なし

**3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) パラメータ変動要因**

該当資料なし

#### 4. 吸収

<ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>

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<sup>23)</sup>。

投与条件	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
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<sup>24)</sup>。

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

<ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>

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とき、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<sup>25)</sup>。

投与条件	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
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)

#### 5. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、<sup>14</sup>C-ミノドロン酸水和物添加濃度 5~500ng/mL において 61.2~61.9% であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった<sup>26)</sup> (*in vitro* 試験、超遠心法)。

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

##### (3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

##### (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

該当資料なし

##### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 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ミクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった<sup>26)</sup> (*in vitro* 試験)。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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<sup>27)</sup> (*in vitro* 試験)。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

<ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>

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<sup>17)</sup>。

<ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>

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<sup>18)</sup>。

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

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

**2.1** 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、胸骨後部痛もみられる。（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<sup>2)</sup>、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。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」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<sup>28)</sup>、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を禁忌としている。（「Ⅷ. 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カ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、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、胃潰瘍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に指導すること。(「Ⅷ. 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。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。(「Ⅷ. 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た。(「Ⅷ. 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た。

<参考>

- 1) 顎骨壊死・顎骨髄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、注意喚起することとした。

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。

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。なお、米国骨代謝学会によると、前駆痛は、非定型骨折を生じた227例中158例（70%）に存在し、骨折前数週間から数ヶ月におよび大腿又は鼠径部に認められたとの報告がある。

## 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<sup>5)</sup>。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

- (1) 排泄が遅延するおそれがある。
- (2) 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者 (eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) で、腎機能が正常の患者と比較して低カルシウム血症 (補正血清カルシウム値が 8mg/dL 未満) のリスクが増加したとの報告がある<sup>29)</sup>。[11.1.6 参照]

(解説)

- (1) 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。
- (2) 腎機能障害患者に対するビスホスホネート系薬剤投与時の安全性に関する情報を充足させることを目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により MID-NET<sup>®</sup>(注)を用いた調査が行われた。その結果、腎機能障害を合併する骨粗鬆症患者にビスホスホネート系薬剤を使用した際に、特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性があることが示唆された。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

注) MID-NET<sup>®</sup>についてはホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>) を参照すること。

## (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にのみ投与すること。ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出される。全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。

(解説)

ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので<sup>30)</sup>、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は投与しないこと。なお、同様の試験において、ミノドロン酸水和物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、ミノドロン酸水和物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<sup>28)</sup>。(「Ⅷ. 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)

本剤の臨床試験において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  $^{14}\text{C}$ -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<sup>31)</sup>。

## (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、小児等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<sup>4)</sup>。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

### 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、9.2.1 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 (3/1108 例) 及び胃潰瘍 (1/1108 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。

#### 11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

ミノドロン酸水和物錠の市販後において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用が報告されているため、その旨記載した。

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。

(「Ⅷ. 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

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、注意喚起することとした。

#### 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、「重大な副作用」の項に『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』を記載し、注意喚起することとした。

### 11.1.5 肝機能障害、黄疸

市販後において、肝機能障害等の副作用報告が集積されたことから、「肝機能障害、黄疸」を記載した。

### 11.1.6 低カルシウム血症

他のビスホスホネート系薬剤において、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症の副作用が報告されており、「重大な副作用（類薬）」の項に「低カルシウム血症」を記載していたが、本剤の市販後において、低カルシウム血症の症例が発現していることから、「重大な副作用」の項に「低カルシウム血症」を追記し、注意喚起することとした。

特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性が示唆された。

（「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

本剤の臨床試験では、臨床症状を伴う低カルシウム血症の報告はないが、臨床検査値異常として血中カルシウム減少（2.0%、22/1108例）が認められていることから、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。

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。（「Ⅷ. 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			
<ミノドロン酸錠 1mg「日医工」>			
	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、 $\gamma$ -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

<ミノドロン酸錠 50mg「日医工」>			
	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 <sup>注)</sup>	嘔吐 <sup>注)</sup> 、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、 $\gamma$ -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 <sup>注)</sup> （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 <sup>注)</sup> 、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫、発熱 <sup>注)</sup>

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

## 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による有害事象の報告はなかったが、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。

## 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	ミノドロン酸錠 1mg「日医工」 ミノドロン酸錠 50mg「日医工」	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 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

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：有（「XⅢ. 2. その他関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ボノテオ錠 1mg、ボノテオ錠 50mg、リカルボン錠 1mg、リカルボン錠 50mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミノドロン酸錠 1mg「日医工」	2018年2月15日	23000AMX00397000	2018年6月15日	2018年6月15日
ミノドロン酸錠 50mg「日医工」	2018年2月15日	23000AMX00394000	2018年6月15日	2018年6月15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「日医工」	3999026F1018	3999026F1107	126303901	622630301
ミノドロン酸錠 50mg「日医工」	3999026F2014	3999026F2103	126304601	622630401

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 宗圓 聰 他：Osteoporosis Jpn 2013 ; 21(1) : 9-21
- 4) 碓井 孝志 他：薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S129-142
- 5) 野崎 一敏 他：薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S99-128
- 6) 第Ⅲ相二重盲検骨密度試験（リカルボン錠 1mg・ボノテオ錠 1mg：2009年1月21日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.13）
- 7) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（リカルボン錠 50mg・ボノテオ錠 50mg：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 8) 第Ⅲ相二重盲検骨折試験（リカルボン錠 1mg・ボノテオ錠 1mg：2009年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.14）
- 9) 第Ⅲ相骨折継続投与試験（リカルボン錠 1mg・ボノテオ錠 1mg：2009年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.15）
- 10) 野崎一敏 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S7-18
- 11) 破骨細胞数減少作用（リカルボン錠 1mg・ボノテオ錠 1mg：2009年1月21日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.3）
- 12) 森裕史 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S19-32
- 13) Tanaka M., et al. : Bone. 2008 ; 43 (5) : 894-900 (PMID: 18687415)
- 14) Mori H., et al. : Bone. 2008 ; 43 (5) : 840-848 (PMID: 18718565)
- 15) 森裕史 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S75-85
- 16) 野崎一敏 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S65-74
- 17) 上里一雄 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S285-295
- 18) 閉経後女性・単回及び反復経口投与試験（リカルボン錠 50mg・ボノテオ錠 50mg：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
- 19) 前田彰 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S239-252
- 20) 閉経後女性・反復経口投与試験（リカルボン錠 50mg・ボノテオ錠 50mg：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
- 21) 社内資料：生物学的同等性試験
- 22) 沖守 他：診療と新薬. 2018 ; 55 (4) : 286-295
- 23) 上里一雄 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S275-283
- 24) 前田彰 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S253-261
- 25) 閉経後女性・薬物動態に及ぼす食事の影響（リカルボン錠 50mg・ボノテオ錠 50mg：2011年7月1日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 26) 碓井孝志 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S215-225
- 27) 碓井孝志 他：薬理と臨床. 2008 ; 18 (Suppl.1) : S151-161
- 28) ラット 母体死亡に対するカルシウムの補給効果（リカルボン錠 1mg・ボノテオ錠 1mg：2009年1月21日承認、申請資料概要 2.6.6.8.2.3.）
- 29) MID-NET®を用いた調査結果の概要（MID-NET®を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査）：  
<https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>
- 30) 碓井 孝志 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl.1) : S175-189
- 31) 碓井 孝志 他：薬理と臨床 2008 ; 18 (Suppl.1) : S191-213

## 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) 粉砕

該当資料なし

##### 【注意】

本剤の有効成分は、口腔や咽頭を刺激する可能性があるためフィルムコートを施しています。そのため、本剤を粉砕した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

##### ミノドロン酸錠 1mg「日医工」

##### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

##### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミノドロン酸錠 1mg「日医工」	5分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

## ミノドロン酸錠 50mg「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2018/1/11~1/12

ロット番号：CV0100

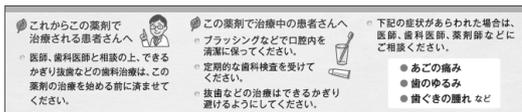
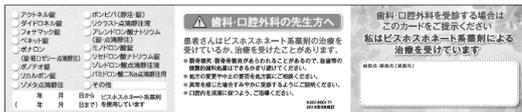
### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミノドロン酸錠 50mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

ビスホスホネート製剤 歯科・口腔外科提示用カード



日医工のミノドロン酸錠 1mg を服用される方へ

### 日医工のミノドロン酸錠 1mg を服用される方へ

このお薬は骨粗しょう症のお薬です。

- 1 朝起きたとき（食事の前に）1錠**  
空腹時のほうがお薬の効果が発揮されやすくなります。
- 2 コップ1杯の水（またはぬるま湯）**  
(約180mL)で、かまずに飲みましょう  
  - お薬がのどや食道に引っかかると炎症を起こす可能性がありますので、十分な水で服用します。
  - 水以外の飲み物（硬度の高いミネラルウォーターや、牛乳・お茶・コーヒー・ジュースなど）や食べ物、他のお薬と一緒に飲むと、お薬の吸収が悪くなる場合があります。
  - お薬をかんだり、口の中で溶かしたりすると、口やのどを刺激することがあります。
- 3 お薬を飲んだあと30分間は**  
  - 横にならない
  - 水以外の飲食はしない
  - 他のお薬も飲まない
  - 横になると、お薬が逆流し、食道を刺激することがあります。
  - 胃の中に水以外のものがあると、お薬の吸収が悪くなる場合があります。

ミノドロン酸錠 50mg「日医工」を服用される方へ

### ミノドロン酸錠 50mg「日医工」 を服用される方へ

このお薬は4週に1回1錠飲む骨粗しょう症のお薬です。

- 1 4週に1回 決められた曜日に**  
4週に1回でも毎日または週1回服用するお薬と同じき目です。
- 2 朝起きたとき（食事の前に）1錠**  
空腹時のほうがお薬の効果が発揮されやすくなります。
- 3 コップ1杯の水（またはぬるま湯）**  
(約180mL)で、かまずに飲みましょう  
  - お薬がのどや食道に引っかかると炎症を起こす可能性がありますので、十分な水で服用します。
  - 水以外の飲み物（硬度の高いミネラルウォーターや、牛乳・お茶・コーヒー・ジュースなど）や食べ物、他のお薬と一緒に飲むと、お薬の吸収が悪くなる場合があります。
  - お薬をかんだり、口の中で溶かしたりすると、口やのどを刺激することがあります。
- 4 お薬を飲んだあと30分間は**  
  - 横にならない
  - 水以外の飲食はしない
  - 他のお薬も飲まない
  - 横になると、お薬が逆流し、食道を刺激することがあります。
  - 胃の中に水以外のものがあると、お薬の吸収が悪くなる場合があります。

**お薬の取り出し方**

- 1 お薬を①の矢印方向にスライドする
- 2 ②の部分をつまんで引き下げる
- 3 お薬を押し出す



骨粗しょう症のお薬を服用される方へ（カレンダー用シール）

### 骨粗しょう症のお薬 を服用される方へ

お薬を飲み忘れないように、このシールをカレンダーや手帳などに貼っておきましょう。

			
お薬を 飲む日	お薬を 飲む日	お薬を 飲む日	お薬を 飲む日

日医工株式会社 2019年11月作成 N201900562