



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

骨粗鬆症治療剤

ボノテオ錠50mg

ミノドロン酸水和物錠

Bonoteo® Tablets 50mg

日本標準商品分類番号

873999

承認番号 22300AMX00606

薬価収載 2011年9月

販売開始 2011年9月

国際誕生 2009年1月

貯法: 室温保存

使用期限: ケース等に表示(製造後3年)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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)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
- (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
- (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。]
- (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

有効成分(1錠中)	添加物
ミノドロン酸水和物50mg	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、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、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
フィルムコーティング錠	ごくうすい赤色			
		直径	厚さ	重量
		長径 約13.1mm 短径 約7.0mm	約4.1mm	約0.309g

【効能・効果】

骨粗鬆症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・用量】

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (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。

- (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。

1)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。

2)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。

3)就寝時又は起床前に服用しないこと。

- (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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]

- (2)重篤な腎障害のある患者[排泄が遅延するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (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。

- (2)骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。

- (3)本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補給すること。ただし、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。(「相互作用」の項参照)

** (4)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業等を考慮すること。

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。

** (5)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。

(6)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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。

3. 相互作用

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	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。

4. 副作用

承認時までの臨床試験における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。主なものは胃・腹部不快感5例（2.2%）、腹痛3例（1.3%）、胃炎3例（1.3%）及びアルカリホスファターゼ減少3例（1.3%）等であった。

（承認時：2011年7月）

(1)重大な副作用

1)上部消化管障害：十二指腸潰瘍（0.4%）、胃潰瘍（頻度不明^{注)}）等の上部消化管障害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。

2)顎骨壊死・顎骨髄炎：顎骨壊死・顎骨髄炎（頻度不明^{注)}）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。

** (3)外耳道骨壊死：外耳道骨壊死（頻度不明^{注)}）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。

4)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明^{注)}）を生じることがあるので、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。

5)肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明^{注)}）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し、適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用（類薬）

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があらわれるとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
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（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇
腎臓			BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK（CPK）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

注)1mg製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 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、妊娠する可能性のある婦人へは、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。[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。]

- (2) 授乳婦：授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。[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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

7. 過量投与

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。

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。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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。]

9. その他の注意

男性患者に対する使用経験は少ない。（「臨床成績」の項参照）

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与

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¹⁾。

投与量	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (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。

(2)反復投与

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¹⁾。

(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。

(3)食事の影響

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²⁾。

投与条件	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (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)

2. 代謝

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 (*in vitro*)³⁾。

また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) に対してほとんど阻害活性を示さなかった (*in vitro*)⁴⁾。

3. 排泄

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¹⁾。

(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。

4. 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%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった (*in vitro*, 超遠心法)³⁾。

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした52週間の第Ⅱ/Ⅲ相試験^{*1)}の結果、腰椎平均骨密度の投与開始前から最終評価時^{*2)}の変化率±標準偏差はミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群6.461±3.6467%、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群6.730±3.9890%であった。Dunnett型で調整を行った4週に1回50mg投与群と1日1回1mg投与群の最終評価時^{*2)}の腰椎平均骨密度の変化率の差 (差の95%信頼区間) は-0.269 (-1.1093~0.5706) であり、4週に1回50mg投与は1日1回1mg投与に劣らないことが検証された⁵⁾。

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⁵⁾。

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

最終評価時 ^{*2)}	6.461 ±3.6467% (201例 ^{*3)})	6.730 ±3.9890% (204例 ^{*4)})
----------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

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

※2)投与52週後又は投与中止時の時点

※3)このうち男性患者は3例であった

※4)このうち男性患者は2例であった

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^{※5)}(骨折試験)において、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群(1mg製剤群)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)⁶⁾。

	1mg 製剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積) ^{※6)}	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積) ^{※7)}	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積) ^{※6)}	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D₃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1mg製剤群(83例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は8.267±5.3360%(最終評価時^{※8)})で、プラセボに対して有意に大きかった(t検定:p<0.0001)⁶⁾。

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1mg製剤群(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1mg製剤群(56例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は10.271±5.9692%(最終評価時^{※9)})であった⁷⁾。

※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

【薬効薬理】

1. 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。

(1)ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる⁸⁾。

(2)*in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する⁸⁾。

(3)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⁹⁾。

2. 薬理作用

(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(*in vitro*)¹⁰⁾。

(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¹¹⁾¹²⁾。

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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。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^{11)~13)}。

(4)骨折治癒に及ぼす影響

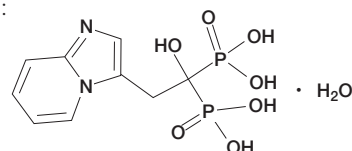
ラット腓骨骨折モデルにおいて、仮骨の吸収を遅延させたが、骨強度の低下は認められていない¹⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ミノドロン酸水和物(Minodronic Acid Hydrate)

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

構造式:



分子式:C₉H₁₂N₂O₇P₂·H₂O

分子量:340.16

融点:約250℃(分解)

性状:ミノドロン酸水和物は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。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る。

【包装】

患者さん用パッケージ付きPTP:3錠(1錠×3)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内報告書(閉経後女性・単回及び反復経口投与試験)(DIR110083)
- 2) 社内報告書(閉経後女性・薬物動態に及ぼす食事の影響)(DIR110084)
- 3) 碓井孝志 他:薬理と臨床 **18**(Suppl.1):S215, 2008 [BON-00015]
- 4) 碓井孝志 他:薬理と臨床 **18**(Suppl.1):S151, 2008 [BON-00011]
- 5) 社内報告書(第Ⅱ/Ⅲ相試験)(DIR110085)
- 6) 社内報告書(第Ⅲ相二重盲検骨折試験)(DIR090002)
- 7) 社内報告書(第Ⅲ相骨折継続投与試験)(DIR090003)
- 8) 野崎一敏 他:薬理と臨床 **18**(Suppl.1):S7, 2008 [BON-00001]
- 9) 社内報告書(破骨細胞数減少作用)(DIR090021)
- 10) 森 裕史 他:薬理と臨床 **18**(Suppl.1):S19, 2008 [BON-00002]
- 11) Tanaka, M. et al.: Bone **43**(5):894, 2008 [BON-00056]
- 12) 社内報告書(ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデル・薬理作用)(DIR110086)
- 13) Mori, H. et al.: Bone **43**(5):840, 2008 [BON-00055]
- 14) 森 裕史 他:薬理と臨床 **18**(Suppl.1):S75, 2008 [BON-00006]
- 15) 野崎一敏 他:薬理と臨床 **18**(Suppl.1):S65, 2008 [BON-00005]

***2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

38830Sii
BON31208Z01