

## 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2013に準拠して作成

## 骨粗鬆症治療剤

## リセドロン酸Na錠2.5mg「タカタ」

RISEDRONATE Na

日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中リセドロン酸ナトリウム水和物 2.87mg (リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg)を含む
一般名	和名: リセドロン酸ナトリウム水和物 (JAN) 洋名: Sodium Risedronate Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日: 2011年 1月 14日 薬価基準収載年月日: 2011年 11月 28日 発売年月日: 2011年 11月 28日
開発・製造販売(輸入) ・提携販売会社名	製造販売元: 高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 TEL:0120-989-813 FAX: 048-816-4183 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takata-seiyaku.co.jp">https://www.takata-seiyaku.co.jp</a>

本IFは2017年4月改訂(第5版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	7. トランスポーターに関する情報	14
1. 開発の経緯	1	8. 透析等による除去率	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>15</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	1. 警告内容とその理由	15
1. 販売名	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
2. 一般名	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
3. 構造式又は示性式	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 分子式及び分子量	2	5. 慎重投与内容とその理由	15
5. 化学名（命名法）	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	7. 相互作用	16
7. CAS 登録番号	2	8. 副作用	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	9. 高齢者への投与	18
1. 物理化学的性質	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	11. 小児等への投与	19
3. 有効成分の確認試験法	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
4. 有効成分の定量法	3	13. 過量投与	19
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	14. 適用上の注意	19
1. 剤形	4	15. その他の注意	19
2. 製剤の組成	4	16. その他	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>20</b>
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	1. 薬理試験	20
5. 調整法及び溶解後の安定性	6	2. 毒性試験	20
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>21</b>
7. 溶出性	6	1. 規制区分	21
8. 生物学的試験法	8	2. 有効期間又は使用期限	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	3. 貯法・保存条件	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	21
11. 力価	8	5. 承認条件等	21
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	6. 包装	21
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	7. 容器の材質	21
14. その他	8	8. 同一成分・同効薬	21
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>	9. 国際誕生年月日	21
1. 効能又は効果	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
2. 用法及び用量	9	11. 薬価基準収載年月日	22
3. 臨床成績	9	12. 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	22
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>11</b>	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	14. 再審査期間	22
2. 薬理作用	11	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	22
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>12</b>	16. 各種コード	22
1. 血中濃度の推移・測定法	12	17. 保険給付上の注意	22
2. 薬物速度論的パラメータ	13	<b>XI. 文献</b> .....	<b>23</b>
3. 吸収	13	1. 引用文献	23
4. 分布	13	2. その他の参考文献	23
5. 代謝	14	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>24</b>
6. 排泄	14	1. 主な外国での発売状況	24
		2. 海外における臨床支援情報	24
		<b>XIII. 備考</b> .....	<b>25</b>
		1. その他の関連資料	25

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

リセドロン酸ナトリウム水和物は米国で開発されたビスフォスフォネート系製剤であり、強力な骨吸収抑制作用を有し、その作用発現用量では骨石灰化抑制作用がほとんど認められないことが知られている。日本では 2002 年骨粗鬆症治療剤として承認された。高田製薬株式会社では後発医薬品として、リセドロン酸 Na 錠 2.5mg「タカタ」を開発し、2011 年 1 月に製造販売承認を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 日 1 回投与するビスフォスフォネート系製剤である。
- (2) 破骨細胞を不活化し骨吸収を抑制して骨密度の低下を抑制すると考えられる。
- (3) 直径約 6.6mm、厚さ約 3.3mm のフィルムコーティング錠である。
- (4) 重大な副作用として、上部消化管障害、肝機能障害、黄疸、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、外耳道骨壊死、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

リセドロン酸Na錠2.5mg「タカタ」

(2) 洋名

RISEDRONATE Na Tablets 2.5mg 「TAKATA」

(3) 名称の由来

一般名による

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リセドロン酸ナトリウム水和物 (JAN)

(2) 洋名（命名法）

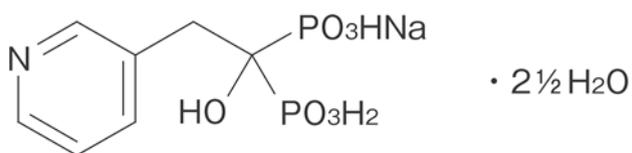
Sodium Risedronate Hydrate (JAN)

Risedronic Acid (INN)

(3) ステム

カルシウム(骨)代謝改善薬 : -dronic acid

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>·2½H<sub>2</sub>O

分子量: 350.13

### 5. 化学名（命名法）

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: リセドロネート

### 7. CAS 登録番号

115436-72-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

薄めた希水酸化ナトリウム試液(1→20)に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

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

(1) 日局「紫外可視吸光度測定法」による。

(2) 日局「赤外吸収スペクトル測定法」による。

(3) 本品はナトリウム塩の定性反応(1)を呈する。

#### 4. 有効成分の定量法

日局「リセドロン酸ナトリウム」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	性状	外形・大きさ・重量		
		表面	裏面	側面
リセドロン酸 Na 錠 2.5mg「タカタ」	白色～帯黄白色 のフィルムコーテ ィング錠			
		直径	重さ	厚さ
		約 6.6mm	約 0.114g	約 3.3mm

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

TTS-310

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 リセドロン酸ナトリウム水和物 2.87mg (リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg)

#### (2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験（40±1℃、75±5%RH）

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6 箇月）の結果、3 年間安定であることが推測された。

表 1. リセドロン酸 Na 錠 2.5mg「タカタ」:PTP 包装 (3 ロットのまとめ)

	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性 状	白色のフィルムコーティング錠であった			
確 認 試 験	適 合	適 合	適 合	適 合
溶 出 性 〔溶出率(%)〕	96.0-103.5	97.3-101.5	95.1-102.8	97.6-101.5
定 量 (%)	102.14-103.02	102.59-103.22	102.13-103.63	103.43-104.09
残 存 率 (%)	100	100.0-101.0	99.9-100.7	101.1-101.7
水 分 (%)	5.36-5.38	6.37-6.48	6.68-6.73	6.35-6.61

(2) 無包装試験 (参考)

各種条件下で無包装状態での安定性を検討した。その結果、湿度条件下において、自主項目である硬度の低下が認められた(規格外)。また、溶出率の低下が認められた(規格内)。その他の項目については、ほとんど変化を認めなかった。

① 温度:40°C±2°C、密閉

	開始時	1 箇月後	2 箇月後	3 箇月後
性状	白色のフィルムコーティング錠であった			
色差(ΔE)	-	0.01	0.01	0.08
色差(W)	96.74	97.74	97.78	97.84
含量(%)	99.11	99.55	100.93	100.08
残存率(%)	-	100.4	101.8	101.0
硬度(N)	83.8	85.9	83.9	83.2
溶出性(%)	98.1	95.1	98.4	97.2

② 湿度:25°C±2°C、75%RH±5%RH、開放

	開始時	1 箇月後	2 箇月後	3 箇月後
性状	白色のフィルムコーティング錠であった			
色差(ΔE)	-	0.09	0.13	0.05
色差(W)	96.74	97.64	98.01	98.00
含量(%)	99.11	101.31	102.37	101.54
残存率(%)	-	102.2	103.3	102.5
硬度(N)	83.8	47.7	46.5	48.5
溶出性(%)	98.1	91.4	94.5	90.1

③ 光:1000 lx、気密容器

	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色のフィルムコーティング錠		
色差(ΔE)	-	0.08	0.35
色差(W)	96.74	97.78	97.25
含量(%)	99.11	101.70	101.30
残存率(%)	-	102.6	102.2
硬度(N)	83.8	74.2	74.1
溶出性(%)	98.1	94.6	92.0

## 5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

### (1) 公的溶出試験の適合性

本剤は日本薬局方医薬品各条に定められたリセドロン酸ナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

### (2) 生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価<sup>2)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成 9 年 12 月 22 日付け医薬審第 487 号)」及び「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訂について(平成 18 年 11 月 24 日付け薬食審査発第 1124004 号)」に従って試験を行ったところ、リセドロン酸 Na 錠 2.5mg 「タカタ」(試験製剤)はいずれの試験条件においてもガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動が類似していることが確認された。

#### ①試験方法

溶出試験法：日局「溶出試験法パドル法」

界面活性剤：なし

試験液の量：900mL

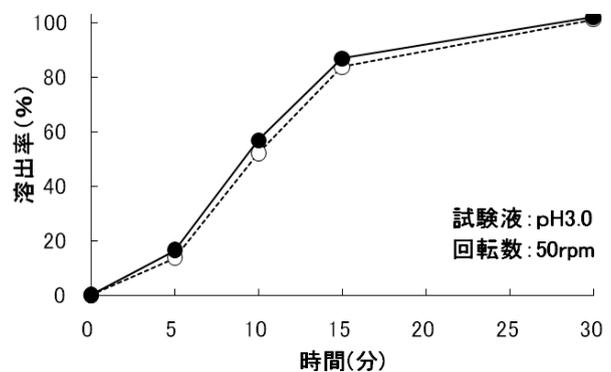
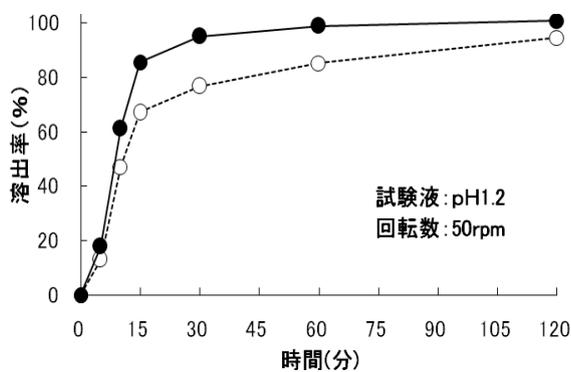
分析法：液体クロマトグラフィー

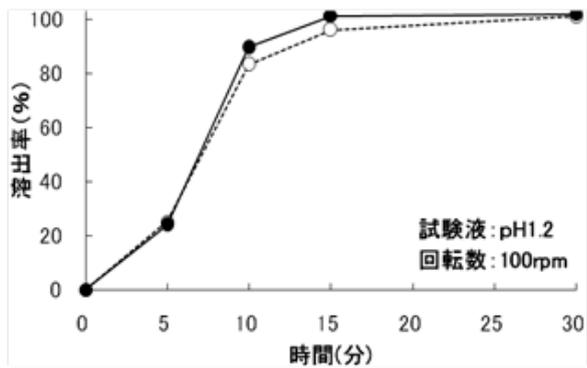
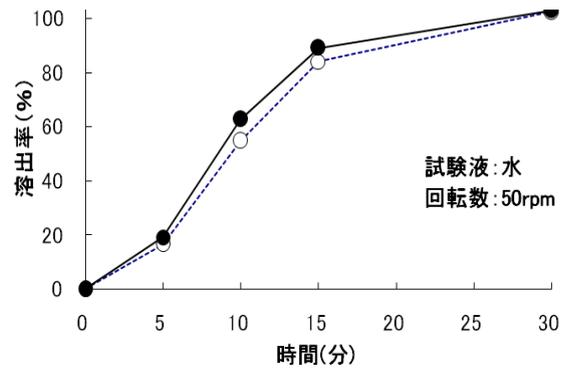
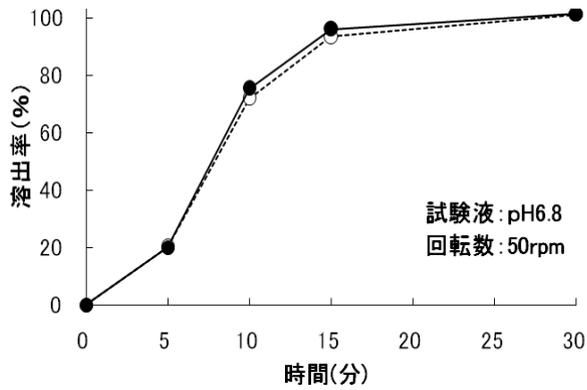
試験液、回転数、判定基準

回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2 溶出試験の第1液	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%となる適当な 2 時点(10分、60分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内
	pH3.0の薄めた McIlvaine 緩衝液	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%となる適当な 2 時点(10分、15分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内
	pH6.8 溶出試験の第2液	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内
	水	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%となる適当な 2 時点(10分、15分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 15%の範囲内
100rpm	pH1.2 溶出試験の第1液	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内

②判定結果

回転数 (rpm)	試験液	判定基準		平均溶出率(%)			判定結果
		溶出率	判定時間	試験製剤	標準製剤	差	
50	pH1.2	±15%以内	10分	61.2	47.1	14.1	適
		±15%以内	60分	98.9	85.2	13.7	
	pH3.0	±15%以内	10分	57.0	52.1	4.9	適
		±15%以内	15分	87.3	83.9	3.4	
	pH6.8	85%以上	15分	96.1	93.5	—	適
	水	±15%以内	10分	62.7	54.8	7.9	適
±15%以内		15分	89.2	84.1	5.1		
100	pH1.2	85%以上	15分	101.4	96.1	—	適





● 試験剤  
○ 標準剤

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「リセドロン酸ナトリウム錠」の定量法による。

## 11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を 1 日 1 回、起床時に十分量(約 180mL)の水とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

#### 〈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. 水以外の飲料(Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも 30 分は水以外の飲食を避ける。
2. 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量(約 180mL)の水とともに服用し、服用後 30 分は横たわらない。
3. 就寝時又は起床前に服用しない。
4. 口腔咽頭刺激の可能性があるので嚙まずに、なめずに服用する。
5. 食道疾患の症状(嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等)があらわれた場合には、主治医に連絡する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

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

ビスフォスフォネート系化合物(エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロロン酸水和物)、アルファカルシドール、エルデカルシトール、カルシトリオール、メナテトロン、イプリフラボン、ラロキシフェン、バゼドキシフェン酢酸塩、テリパラチド

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

リセドロン酸ナトリウムは、骨に強い親和性を有し、大部分は骨に沈着するか尿中に排泄される。このうち骨に沈着したリセドロン酸ナトリウムは、破骨細胞による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。その後破骨細胞を不活化してアポトーシスを誘導することで、骨吸収を抑制して骨密度の低下を抑制すると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

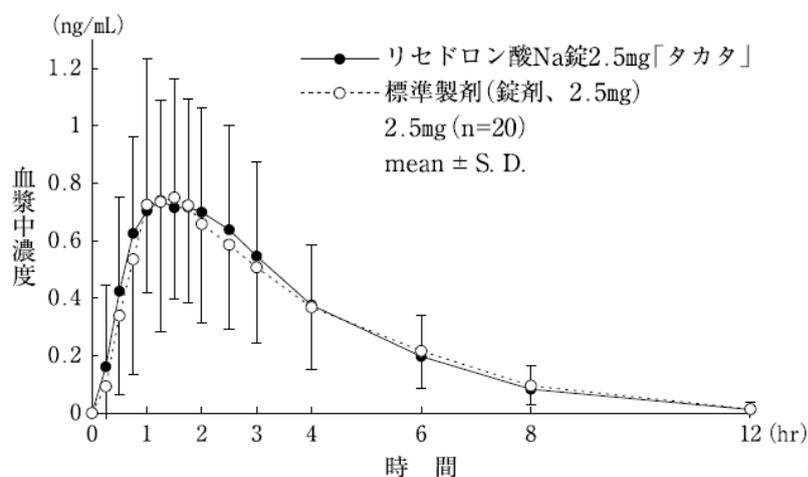
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

投与約 1.4 時間後

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)<sup>3)</sup>

本剤と標準製剤(錠剤、2.5mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 20 名にそれぞれ 1 錠(リセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、6、8 及び 12 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MS により測定したリセドロン酸の血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC 及び Cmax について統計的評価を行った結果、判定パラメータの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全ての条件で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-1 リセドロン酸 Na 錠 2.5mg「タカタ」及び標準製剤投与後の平均血漿中濃度推移

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
リセドロン酸 Na 錠 2.5mg 「タカタ」	3.24 ± 1.55	0.91 ± 0.34	1.3 ± 0.7	2.1 ± 0.4
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	3.19 ± 1.49	0.92 ± 0.50	1.4 ± 0.7	2.3 ± 0.7

(mean ± S. D. )

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

$kel=0.33927 \pm 0.05871/hr$

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

(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

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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

**5. 代謝**

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

**6. 排泄**

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

**7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**8. 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

## 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

添付文書に記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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. 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し、低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕
4. 服用時に立位あるいは坐位を 30 分以上保てない患者
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
6. 高度な腎障害のある患者〔クレアチニンクリアランス値が約 30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。〕

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者  
〔食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 患者の食事によるカルシウム、ビタミン D の摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミン D を補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）
- (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) ビスフォスフォ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。
- (4) ビスフォスフォ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。
- (5) ビスフォスフォ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ヶ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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと）

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

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 上部消化管障害 食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「V. 2. 用法・用量に関連する使用上注意」の項参照）
- 2) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎 顎骨壊死・顎骨骨髓炎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) 外耳道骨壊死 外耳道骨壊死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。
- 5) 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。（「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

### (3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器	胃不快感、悪心、上腹部痛、便秘、消化不良(胸やけ)、腹部膨満感、胃炎、口内炎、口渇、嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、おくび、鼓腸、舌炎、味覚異常、十二指腸炎、歯肉腫脹
過敏症	痒痒症、発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
肝臓	$\gamma$ -GTP 増加、ALT(GPT) 増加、AST(GOT) 増加、血中 Al-P 増加、LDH 増加
眼	眼痛、ぶどう膜炎、霧視
血液	好中球数減少、リンパ球数増加、白血球数減少、貧血
精神神経系	めまい、感覚減退(しびれ)、頭痛、耳鳴、傾眠
筋・骨格系	筋・骨格痛(関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等)、血中カルシウム減少
その他	尿潜血陽性、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、浮腫(顔面、四肢等)、ほてり、倦怠感、無力症(疲労、脱力等)、BUN 増加、血中 Al-P 減少、血中リン減少、血圧上昇、動悸、脱毛、発熱

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

2. 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症：痒痒症、発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫

### 9. 高齢者への投与

該当資料なし

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。[他のビスフォスフォネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児の骨化遅延等がみられている。]
- (2) ビスフォスフォ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フォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相关する。ビスフォスフォ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。]
- (3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は、授乳を中止させること。[母動物(ラット)へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。]

## 11. 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。)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

## 13. 過量投与

**徴候、症状:**過量投与により血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状、徴候があらわれる可能性がある。

**処置:**吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

## 14. 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。]

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示(3年)

（「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」参照）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

（「VIII. 14. 適用上の注意」参照）

くすりのしおり：有り

患者向け医薬品ガイド：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

PTP包装：100錠(10錠×10)

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：アクトネル錠 2.5mg、ベネット錠 2.5mg

同効薬：エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物、アルファカルシドール、エルデカルシトール、カルシトリオール、メナテトレノン、イプリフラボン、ラロキシフェン、バゼドキシフェン酢酸塩、テリパラチド

### 9. 国際誕生年月日

1998年3月31日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日 : 2011年1月14日

承認番号 : 22300AMX00236

**11. 薬価基準収載年月日**

2011年11月28日

**12. 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

**13. 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

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投与期間制限医薬品に関する情報**

厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

**16. 各種コード**

販売名	HOTコード(9桁)	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
リセドロン酸 Na 錠 2.5mg「タカタ」	120456801	3999019F1018	622045601

**17. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **XI. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 高田製薬(株)社内資料 (安定性試験)
- 2) 高田製薬(株)社内資料 (溶出性試験)
- 3) 高田製薬(株)社内資料 (生物学的同等性試験)

### **2. その他の参考文献**

## **XII. 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. その他の関連資料**

該当資料なし

MEMO

MEMO

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1