2024年3月改訂（第26版）

日本標準商品分類番号	873999

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

日本薬局方　リセドロン酸ナトリウム錠

骨粗鬆症治療剤

ベネット®錠2.5mg
ベネット®錠75mg

骨粗鬆症治療剤・骨ページェット病治療剤

ベネット®錠17.5mg

BENET®Tablets 2.5mg, 17.5mg & 75mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 2.5mg：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）含有 錠 17.5mg：1錠中リセドロン酸ナトリウム水和物 20.09mg （リセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg）含有 錠 75mg：1錠中リセドロン酸ナトリウム水和物 86.1mg （リセドロン酸ナトリウムとして 75mg）含有
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・ 販売開始年月日	錠 2.5mg　錠 17.5mg　錠 75mg 製造販売承認年月日：2002年1月17日　2007年4月18日　2012年12月25日 薬価基準収載年月日：2002年4月26日　2007年6月 8日　2013年 2月22日 販売開始年月日：2002年5月 9日　2007年6月15日　2013年 2月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社　くすり相談室 フリーダイヤル　0120-566-587 受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/（二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2024年3月改訂（ベネット錠2.5mg、17.5mg及び75mg）の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

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（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

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
   (1)承認条件 …… 3
   (2)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
   (1)和名 …… 4
   (2)洋名 …… 4
   (3)名称の由来 …… 4
2. 一般名
   (1)和名(命名法) …… 4
   (2)洋名(命名法) …… 4
   (3)ステム(stem) …… 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
   (1)外観・性状 …… 5
   (2)溶解性 …… 5
   (3)吸湿性 …… 5
   (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 …… 5
   (5)酸塩基解離定数 …… 5
   (6)分配係数 …… 6
   (7)その他の主な示性値 …… 6
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
   (1)剤形の区別 …… 7
   (2)製剤の外観及び性状 …… 7
   (3)識別コード …… 7
   (4)製剤の物性 …… 7
   (5)その他 …… 7
2. 製剤の組成
   (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 …… 7
   (2)電解質等の濃度 …… 8
   (3)熱量 …… 8

3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 9
9. 溶出性 …… 10
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 …… 10
(2)包装 …… 10
(3)予備容量 …… 10
(4)容器の材質 …… 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
(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 …… 13
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 15
5. 臨床成績
(1)臨床データパッケージ …… 16
(2)臨床薬理試験 …… 17
(3)用量反応探索試験 …… 19
(4)検証的試験 …… 19
(5)患者・病態別試験 …… 23
(6)治療的使用 …… 23
(7)その他 …… 26

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 28
2. 薬理作用
(1)作用部位・作用機序 …… 28
(2)薬効を裏付ける試験成績 …… 29
(3)作用発現時間・持続時間 …… 41

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 …… 42
(2)臨床試験で確認された血中濃度 …… 42
(3)中毒域 …… 44
(4)食事・併用薬の影響 …… 45
2. 薬物速度論的パラメータ
(1)解析方法 …… 45
(2)吸収速度定数 …… 45
(3)消失速度定数 …… 45
(4)クリアランス …… 46

(5)分布容積 …… 46
(6)その他 …… 46
3. 母集団(ポピュレーション)解析
(1)解析方法 …… 46
(2)パラメータ変動要因 …… 46
4. 吸収 …… 46
5. 分布
(1)血液－脳関門通過性 …… 47
(2)血液－胎盤関門通過性 …… 47
(3)乳汁への移行性 …… 47
(4)髄液への移行性 …… 47
(5)その他の組織への移行性 …… 47
(6)血漿蛋白結合率 …… 49
6. 代謝
(1)代謝部位及び代謝経路 …… 49
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 …… 49
(3)初回通過効果の有無及びその割合 …… 49
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 …… 49
7. 排泄 …… 49
8. トランスポーターに関する情報 …… 50
9. 透析等による除去率 …… 50
10. 特定の背景を有する患者 …… 51
11. その他 …… 52

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 …… 53
2. 禁忌内容とその理由 …… 53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 53
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 54
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 …… 55
(2)腎機能障害患者 …… 55
(3)肝機能障害患者 …… 55
(4)生殖能を有する者 …… 55
(5)妊婦 …… 55
(6)授乳婦 …… 55
(7)小児等 …… 56
(8)高齢者 …… 56
7. 相互作用
(1)併用禁忌とその理由 …… 56
(2)併用注意とその理由 …… 56
8. 副作用
(1)重大な副作用と初期症状 …… 57
(2)その他の副作用 …… 58
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 69
10. 過量投与 …… 69
11. 適用上の注意 …… 69

12. その他の注意
(1)臨床使用に基づく情報 …… 69
(2)非臨床試験に基づく情報 …… 69

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験
(1)薬効薬理試験 …… 70
(2)安全性薬理試験 …… 70
(3)その他の薬理試験 …… 70
2. 毒性試験
(1)単回投与毒性試験 …… 70
(2)反復投与毒性試験 …… 70
(3)遺伝毒性試験 …… 72
(4)がん原性試験 …… 72
(5)生殖発生毒性試験 …… 72
(6)局所刺激性試験 …… 73
(7)その他の特殊毒性 …… 73

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 74
2. 有効期間 …… 74
3. 包装状態での貯法 …… 74
4. 取扱い上の注意 …… 74
5. 患者向け資材 …… 74
6. 同一成分・同効薬 …… 74
7. 国際誕生年月日 …… 74
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 …… 74
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 …… 74
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 75
11. 再審査期間 …… 75
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 75
13. 各種コード …… 75
14. 保険給付上の注意 …… 75

Ⅺ. 文献
1. 引用文献 …… 76
2. その他の参考文献 …… 76

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 77
2. 海外における臨床支援情報 …… 78

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 …… 81
(1)粉砕 …… 81
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 …… 81
2. その他の関連資料 …… 81

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は米国ノルウィッチ・イートン社(現：アラガン社)で合成されたビスフォスフォネート系化合物リセドロン酸ナトリウム水和物の製剤である。
リセドロン酸ナトリウムは強力な骨吸収抑制作用を有し、その作用が発現される用量では骨石灰化抑制作用がほとんど認められない(ラット)ことから骨粗鬆症治療薬として開発された。
国内においては、武田薬品、味の素(現：EAファーマ株式会社)で共同開発され、二重盲検比較対照試験を含む国内臨床試験で有意に腰椎骨密度を増加させることが認められた。

ベネット錠2.5mg

腰椎骨密度変化率を検討した国内成績と海外成績(北米、欧州)が類似したこと等より、海外(北米、欧州・豪州)の椎体骨折発生頻度の低下を検証した成績の利用が可能と考えられ、ベネット錠2.5mgは1日1回投与の骨粗鬆症治療剤として2002年1月に承認された。
その後、承認条件として実施した臨床試験で国内でも椎体骨折抑制効果が確認された。
2011年7月にベネット錠2.5mgの再審査結果が公表され有用性が再確認された。

ベネット錠17.5mg

海外では1週間に1回投与の製剤が承認され、国内でも患者の選択の幅を広げるために、1週間に1回投与の製剤の開発を開始した。その結果、腰椎骨密度増加率について週1回17.5mg投与の1日1回2.5mg投与に対する非劣性が確認され、ベネット錠17.5mgは週1回投与の骨粗鬆症治療剤として2007年4月に承認された。
さらに、国内における骨ページェット病患者を対象とした臨床試験と海外での二重盲検比較対照試験によりExcess血清ALP値※の低下が確認され、ベネット錠17.5mg 1日1回8週間連日経口投与で骨ページェット病に対する効能又は効果が2008年7月に追加された。
2014年3月にベネット錠17.5mgの骨粗鬆症に対する再審査結果が公表され有用性が再確認された。
また、2020年3月にベネット錠17.5mgの骨ページェット病に対する再審査結果が公表され有用性が再確認された。
※：Excess血清ALP値＝血清ALPの実測値－(基準値の最大値＋基準値の最小値)/2

ベネット錠75mg

腰椎骨密度増加率について月1回75mg投与の1日1回2.5mg投与に対する非劣性が確認され、ベネット錠75mgは月1回投与の骨粗鬆症治療剤として2012年12月に承認された。
2018年6月にベネット錠75mgの再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)骨粗鬆症患者には1日1回投与製剤、週1回投与製剤、月1回投与製剤の選択が可能である。

ベネット錠2.5mg　：直径6.6mmの白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠である。
ベネット錠17.5mg：長径8.1mm、短径4.6mmの淡紅色のフィルムコーティング錠である。
ベネット錠75mg　：長径10.2mm、短径5.2mmの微黄色のフィルムコーティング錠である。

(2)腰椎骨密度を有意に増加させた。

腰椎骨密度は国内の臨床試験で投与前に比し、海外の臨床試験でプラセボ群に比し有意に増加した。

(「**Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験**」の項参照)

(3)骨粗鬆症による椎体骨折発生頻度を有意に低下させた。

海外の臨床試験で投与12ヵ月後から、新規椎体骨折発生頻度がプラセボ群に比し有意に低下した。また、国内で承認条件として実施した二重盲検比較対照試験(96週間)においても椎体骨折抑制効果が確認された。

(「**Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験**」及び「**Ⅴ.5.(6)治療的使用**」の項参照)

(4)骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折の発生頻度を有意に低下させた(外国人データ)。

海外の臨床試験で、大腿骨近位部骨折の発生頻度がプラセボ群に比し有意に低下した。

(「**Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験**」の項参照)

(5)骨ページェット病患者のExcess血清ALP値※1を有意に低下させた(ベネット錠17.5mgのみ)。

1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを8週間経口投与した国内臨床試験で、Excess血清ALP値※1は投与前に比し有意に低下した。

※1：Excess血清ALP値＝血清ALPの実測値－(基準値の最大値＋基準値の最小値)/2

(「**Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験**」の項参照)

(6)骨吸収マーカー※2を投与後4週間で有意に低下させた。

※2：尿中Ⅰ型コラーゲン架橋N－テロペプチド、尿中デオキシピリジノリン

(「**Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績**」の項参照)

(7)副作用

重大な副作用として食道穿孔、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、肝機能障害、黄疸、顎骨壊死・顎骨骨髄炎、外耳道骨壊死、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報告されている。

(「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	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

(2024年3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

ベネット® 錠2.5mg
ベネット® 錠17.5mg
ベネット® 錠75mg

(2) 洋名

BENET® Tablets 2.5mg
BENET® Tablets 17.5mg
BENET® Tablets 75mg

(3) 名称の由来

Bone Benefit = BENET

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）

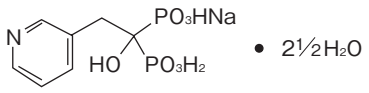
(2) 洋名（命名法）

Sodium Risedronate Hydrate（JAN）
risedronic acid（INN）

(3) ステム（stem）

カルシウム代謝調節薬：-dronic acid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_7H_{10}NNaO_7P_2$・2½H_2O
分子量：350.13

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：NE－58095
NE－58095W
NE－58095M

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

（日本薬局方）

(2) 溶解性

本品は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。

（日本薬局方）

■各種pHにおける溶解性(20±5℃)

水溶液のpH	溶解度(mg/mL)
1.2	0.3
4.0	48
6.2	142
6.6	196
7.5	285
8.5	447

pH1.2：0.5mol/L塩酸、pH4.0：水、その他のpH：0.5mol/L及び10mol/L水酸化ナトリウム溶液

（承認時資料：2002年1月）

(3) 吸湿性

本品を25℃、相対湿度(RH) 11%～97%で1ヵ月間保存し、重量変化を求めた結果、97% RHで一時的にわずかに重量増加(1.2%)が認められたが、1ヵ月後にはいずれの相対湿度でも、ほとんど重量変化を認めなかった。

（承認時資料：2002年1月）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点は認められず、220℃付近で白色から徐々に微黄色に着色し、240℃付近で黄褐色に着色した。

（承認時資料：2002年1月）

(5) 酸塩基解離定数

pKa_1： 1.6（リン酸）
pKa_2： 2.2（リン酸）
pKa_3： 5.9（ピリジン環）
pKa_4： 7.1（リン酸）
pKa_5：11.7（リン酸）

（承認時資料：2002年1月）

(6) 分配係数

本品の1－オクタノールとリン酸水素二カリウム試液(pH7.4)及び0.1mol/L塩酸との分配係数を測定した。その結果、本品は水層に分配されやすかった。

■本品の分配係数(log *P*) (25±2℃)

水　　層	分配係数(log *P*) (1－オクタノール/水層)
リン酸水素二カリウム試液(pH7.4)	－5
0.1mol/L塩酸	－4

(承認時資料：2002年1月)

(7) その他の主な示性値

水溶液(1→100)のpH：4.2

(承認時資料：2002年1月)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存条件	結果
長期保存試験		25℃・60% RH、暗所	ポリエチレン袋(密閉)	36ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃、暗所	無色ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	
	湿　度	25℃・93% RH、暗所	無色ガラス瓶(開栓)	6ヵ月	
	光	25℃、キセノンランプ(8万lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	15時間	

(承認時資料：2002年1月)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「リセドロン酸ナトリウム水和物」確認試験による。

定量法

日局「リセドロン酸ナトリウム水和物」定量法による。

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		ベネット錠2.5mg	ベネット錠17.5mg	ベネット錠75mg
色		白色～帯黄白色	淡紅色	微黄色
形状	上面			
	下面			
	側面			
直径・長径(mm)		6.6	8.1	10.2
短径(mm)		－	4.6	5.2
厚さ(mm)		3.4	3.4	約4.2

(3) 識別コード

	識別コード	表示部位
ベネット錠2.5mg	⊿395	錠剤／PTP
ベネット錠17.5mg	⊿311	錠剤／PTP／患者さん用パッケージ付PTP
ベネット錠75mg	⊿312	錠剤／患者さん用パッケージ付PTP

(4) 製剤の物性

製剤均一性試験

日局「リセドロン酸ナトリウム錠」製剤均一性に適合する。

(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

販売名	ベネット錠2.5mg	ベネット錠17.5mg	ベネット錠75mg
有効成分	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）	1錠中 リセドロン酸ナトリウム水和物20.09mg（リセドロン酸ナトリウムとして17.5mg）	1錠中 リセドロン酸ナトリウム水和物86.1mg（リセドロン酸ナトリウムとして75mg）
添加剤	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、乳糖水和物	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、クロスポビドン、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、三二酸化鉄	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、クロスポビドン、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、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

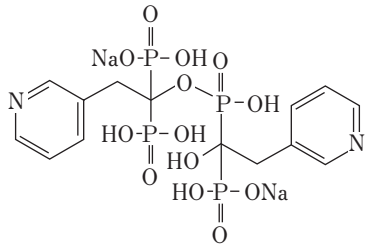
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

下記の構造式をもつリセドロン酸ダイマーがわずかに混入する可能性がある。

リセドロン酸ダイマー



（承認時資料：2002年1月）

6. 製剤の各種条件下における安定性

ベネット錠2.5mg

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60% RH	暗所	PTP＋紙箱	36ヵ月	変化なし
					ガラス容器	36ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	−	暗所	無色ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	31% RH	暗所	無色ガラス瓶（開栓）	6ヵ月	変化なし
			93% RH				変化なし
	光	25℃	−	キセノンランプ（8万lx）	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	15時間	変化なし

ベネット錠17.5mg

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60% RH	−	PTP＋紙箱	36ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	−	−	無色ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	31% RH	−	無色ガラス瓶（開栓）	6ヵ月	変化なし
			93% RH				変化なし
	光	25℃	−	キセノンランプ（5万lx）	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	24時間	変化なし

ベネット錠75mg

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	−	PTP＋紙箱	36ヵ月	変化なし
苛酷試験（光）	−	−	D65光源（2,500lx）	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	120万lx･h	変化なし

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

■無包装状態の安定性

ベネット錠75mgを25℃ /75% RH、暗所（ガラス瓶、開栓）、あるいは40℃ /75% RH、暗所（ガラス瓶、開栓）の条件下で保存した場合、6ヵ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、暗所（ガラス瓶、開栓）

ベネット錠75mg（Lot No.Z678303）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観（色調・形状）	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）*	0	0	0	0
含量（%） ［（　）内は残存率］	99.8 （100.0）	100.0 （100.2）	100.4 （100.6）	100.3 （100.5）
乾燥減量（%）	2.9	5.7	5.3	5.5
硬度（N）	147	77	76	77
溶出性	適合	適合	適合	適合

＊0：定量限界（0.04%）未満

保存条件：40℃ /75% RH、暗所（ガラス瓶、開栓）

ベネット錠75mg（Lot No.OB001）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観（色調・形状）	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）*	0	0	0	0
含量（%） ［（　）内は残存率］	101.5 （100.0）	102.1 （100.6）	102.1 （100.6）	102.0 （100.5）
乾燥減量（%）	3.4	6.1	6.0	6.6
硬度（N）	111	75	80	78
溶出性	適合	適合	適合	適合

＊0：定量限界（0.04%）未満

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局一般試験法、溶出試験法（パドル法）

条件：回転数　50rpm

試験液　水900mL

結果：

	20分間の溶出率（3ロットの最小値～最大値）
ベネット錠2.5mg	92.6 ～ 106.3%
ベネット錠17.5mg	95.2 ～ 102.5%
ベネット錠75mg	84 ～ 102%

（承認時資料：（2.5mg）2002年1月、（17.5mg）2007年4月、（75mg）2012年12月）

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

ベネット錠2.5mg

PTP包装：100錠（10錠×10）

ベネット錠17.5mg

骨粗鬆症用包装

患者さん用パッケージ付PTP：20錠（1錠シート×20）

骨ページェット病用包装

PTP包装：56錠（7錠シート×8）

ベネット錠75mg

患者さん用パッケージ付PTP：2錠（1錠シート×2）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ベネット錠2.5mg

PTPシート、内袋、紙箱

ベネット錠17.5mg

骨粗鬆症用包装

PTPシート、ブリスターカード、紙箱

骨ページェット病用包装

PTPシート、内袋、紙箱

ベネット錠75mg

PTPシート、ブリスターカード、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

ベネット錠2.5mg、ベネット錠75mg

4. 効能又は効果
〇骨粗鬆症

ベネット錠17.5mg

4. 効能又は効果
〇骨粗鬆症
〇骨ページェット病

2. 効能又は効果に関連する注意

ベネット錠2.5mg、ベネット錠75mg

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。

ベネット錠17.5mg

5. 効能又は効果に関連する注意
＜骨粗鬆症＞
5.1 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。
＜骨ページェット病＞
5.2 本剤の適用にあたっては、日本骨粗鬆症学会の「骨Paget病の診断と治療ガイドライン」[1、2]等を参考に骨ページェット病と確定診断された患者を対象とすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ベネット錠2.5mg

6. 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。

ベネット錠17.5mg

6. 用法及び用量

＜骨粗鬆症＞

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に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。

＜骨ページェット病＞

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに8週間連日経口投与する。

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。

ベネット錠75mg

6. 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75mgを月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。

＜解説＞

本剤は食事や飲料の影響を受けることから、吸収の点では絶食下投与(投与4.5時間後摂食)が優れていると報告されているが、服用時期として現実的でないこと、就寝前投与とすると夕食後からの時間が規定できないこと、また、食間投与(朝食後3時間)では朝食前30分より吸収が大きく低下することなど、吸収と現実的な服薬のしやすさを考慮すると、朝食前30分の服薬が最適と考えられることから、起床時に服用し、服用後は、少なくとも30分は水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避ける旨を規定した。(「**Ⅶ.1.(4)食事・併用薬の影響**」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜用法及び用量＞

ベネット錠2.5mg

本薬は、非臨床試験において骨吸収抑制作用と石灰化抑制作用を示す用量の比が大きいことが確認されており、毒性試験において長期連日投与しても骨軟化症などの所見は認められないこと、及び薬効薬理試験において、連日投与により間歇投与時に比較し、同等以上の骨量増加作用を示す成績が得られている。また、本薬は、非臨床における薬物動態試験により、骨との親和性が高いことから、作用部位である骨への移行性が高く、消失半減期も長いことが認められている。これらの薬効薬理試験、薬物動態の特性及び服薬のしやすさを考慮して、臨床での投与回数を1日1回連日投与とした。用量設定のための後期第Ⅱ相試験において、2.5mg/日が本薬の推奨用量と決定され、退行期骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験において本薬2.5mg/日のビスフォスフォネート系薬剤(対照薬)に対する有効性及び安全性を比較検討した結果、本薬2.5mg/日は対照薬に有意に勝ることが検証され、安全性においては両群で差がないことが示された。

さらに、本薬2.5mg/日と5mg/日の用量での有効性及び安全性が後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験において検討されており、両用量群の有効性及び安全性には明らかな差は認められなかった。

以上のことから、ベネット錠2.5mgの用法及び1回用量を「1日1回、2.5mg」と設定した。

ベネット錠17.5mg（骨粗鬆症）、ベネット錠75mg

骨粗鬆症モデルを用いて間歇投与と連日投与の効果を検討した非臨床試験において、リセドロン酸ナトリウムや類薬のビスフォフォネートでは、一定期間の範囲内で総投与量が同一であれば、投与回数(1回投与又は分割投与)にかかわらず、骨に対して同程度の効果が得られることが認められている。

ベネット錠17.5mg（骨粗鬆症)に関しては、骨粗鬆症患者を対象とした海外での第Ⅲ相骨密度比較試験において、海外の1日1回投与量5mgの7日分に相当する量である週1回35mg投与は、1日1回5mg投与に劣らない有効性が検証されている。国内においても、1日1回2.5mg投与と、その7日分に相当する量である週1回17.5mg投与で、退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間投与の第Ⅲ相骨密度比較試験を実施した。その結果、週1回17.5mg投与群は1日1回2.5mg投与群に劣らない有効性が検証された。安全性においても両群で、大きな差がないことが確認された。

以上のことから、ベネット錠17.5mgでは用法及び1回用量を「週1回、17.5mg」と設定した。

ベネット錠75mgに関しては、日本人健康閉経後女性を対象とした国内第Ⅰ相試験にて、本薬の週1回17.5mg 4週間投与と、50mg、75mg、100mg単回投与時の薬物動態が検討された。その結果から、本薬1日1回2.5mg投与の30日分に相当する曝露量に最も近い値を示す投与量は75mg群であることが示された。また、退行期骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相骨密度比較試験において、本薬1日1回2.5mg経口投与を対照として、本薬月1回75mg経口投与の有効性及び安全性について比較試験を実施したところ、月1回75mg投与群の1日1回2.5mg投与群に対する非劣性が示され、安全性については両投与群で差がないことが示された。

以上のことから、ベネット錠75mgでは用法及び1回用量を「月1回、75mg」と設定した。

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。

ベネット錠2.5mg ：骨粗鬆症、1日1回2.5mg

ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与

ベネット錠75mg ：骨粗鬆症、月1回75mg

ベネット錠17.5mg（骨ページェット病）
海外においては、骨ページェット病に対しては30mg 1日1回、84日間投与の有効性及び安全性が確認されている。
国内においては、骨ページェットに対しては17.5mg 1日1回8週間投与が推奨されており、この場合の総投与量は980mgに相当する。この総投与量は、ベネット錠2.5mg並びにベネット錠17.5mgの長期投与試験において安全性が確認された総曝露量の範囲内であり、骨ページェット病患者を対象に1日1回17.5mgを8週間投与する国内第Ⅲ相試験の実施は問題ないと判断され実施された。その結果、骨ページェットに対して1日1回17.5mgを8週間投与の有効性及び安全性が確認された。
以上のことより、ベネット錠17.5mgの骨ページェット病に対する用法及び用量を「1日1回17.5mgを8週間連日経口投与する」と設定した

＜本剤投与後の留意事項＞
ビスフォスフォネート系製剤では食道炎や食道潰瘍及び胃潰瘍などの上部消化管障害が報告されていることから、本剤の胃への到達を助けるため十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後少なくとも30分は横にならない旨を規定した。

注意：ベネット錠17.5mgの骨ページェット病における承認用量は1日1回17.5mgを8週間連日投与である。

4. 用法及び用量に関連する注意

ベネット錠2.5mg、ベネット錠75mg

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。

・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。[10.2、16.2.1、16.2.2参照]

・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。[2.4、11.1.1参照]

・就寝時又は起床前に服用しない。

・口腔咽頭刺激の可能性があるので噛まずに、なめずに服用する。

・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。[2.4、11.1.1参照]

ベネット錠75mgのみ

・本剤は月1回服用する薬剤であり、原則として毎月同じ日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた日に服用すること。

ベネット錠17.5mg

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

・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)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。[10.2、16.2.1、16.2.2参照]

・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。[2.4、11.1.1参照]

・就寝時又は起床前に服用しない。

・口腔咽頭刺激の可能性があるので噛まずに、なめずに服用する。

・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。[2.4、11.1.1参照]

＜骨粗鬆症＞

7.2 本剤は週1回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた曜日に服用すること。なお、1日に2錠服用しないこと。

＜骨ページェット病＞

7.3 再治療は少なくとも2ヵ月間の休薬期間をおき、生化学所見が正常化しない場合及び症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

以下の評価資料をもとに承認された。

ベネット錠2.5mg

国内試験

試験	試験の種類	対象	例数	用法及び用量	投与期間
第Ⅰ相試験(単回投与)	単盲検	健康成人男子	34例	1mg、2.5mg、5mg、 10mg、20mg、プラセボ	単回
第Ⅰ相試験(反復投与)	単盲検	健康成人男子	8例	5mg、プラセボ 1日1回	7日間
第Ⅰ相試験(食事の影響)	非盲検	健康成人男子	12例	5mg	単回
第Ⅰ相試験(剤形の比較)	非盲検	健康成人男子	20例	5mg	単回
前期第Ⅱ相試験	非盲検	退行期骨粗鬆症 骨量減少例	190例	1mg、5mg、プラセボ 1日1回	24週間
後期第Ⅱ相試験	二重盲検	退行期骨粗鬆症	211例	1mg、2.5mg、5mg、プラセボ 1日1回	36週間
第Ⅲ相比較試験	二重盲検	退行期骨粗鬆症	235例	2.5mg、対照薬 1日1回	48週間
高齢者薬物動態	非盲検	健康成人男子 健康高齢男女	18例	5mg	単回
長期投与試験	非盲検	退行期骨粗鬆症 閉経後骨量減少例	125例	2.5mg、5mg 1日1回	2年間

外国試験

試験	試験の種類	対象(実施国)	例数	用法及び用量	投与期間
第Ⅲ相試験 (骨密度比較試験)	二重盲検	閉経後骨量 減少例(北米)	648例	2.5mg、5mg、プラセボ 1日1回	12ヵ月又 は18ヵ月
第Ⅲ相試験 (骨密度比較試験)	二重盲検	閉経後骨量 減少例(欧州)	543例	2.5mg、5mg、プラセボ 1日1回	24ヵ月
第Ⅲ相試験 (骨折発生頻度比較試験)	二重盲検	閉経後骨粗鬆症 (北米)	2458例	2.5mg、5mg、プラセボ 1日1回	3年間
第Ⅲ相試験 (骨折発生頻度比較試験)	二重盲検	閉経後骨粗鬆症 (欧州、豪州)	1226例	2.5mg、5mg、プラセボ 1日1回	3年間
健康成人での薬物動態	二重盲検	健康成人男女(英国)	67例	2.5mg、5mg、30mg	単回
腎機能障害者での薬物動態	非盲検	腎機能障害例(米国)	21例	30mg	単回
消化管粘膜の影響	単盲検	健康閉経後女性 (北米)	515例	5mg、対照薬 1日1回	2週間

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

ベネット錠17.5mg

骨粗鬆症

試験	試験の種類	有効対象性	例数	用法及び用量	投与期間
国内第Ⅰ相試験 (単回投与)	非盲検	健康閉経後女性	12例	17.5mg	単回
国内第Ⅲ相試験 (骨密度比較試験)	非劣性 二重盲検	退行期骨粗鬆症	496例	17.5mg　週1回 2.5mg　1日1回	48週間
国内第Ⅲ相試験 (骨折頻度比較試験)	二重盲検	退行期骨粗鬆症	547例	2.5mg　1日1回 対照薬　間歇	96週間

注意：ベネット錠17.5mgの骨粗鬆症における承認用量は週1回17.5mgである。

骨ページェット病

試験	試験の種類	対象(実施国)	例数	用法及び用量	投与期間
国内第Ⅲ相試験	非盲検	骨ページェット病患者	12 例	17.5mg　1日1回	56 日間
外国第Ⅱ相試験 (用量設定試験)	非盲検	骨ページェット病患者(米国、カナダ、ベルギー、英国、仏国)	62 例	10mg、20mg、30mg 1日1回	28 日間
外国第Ⅲ相試験	二重盲検	骨ページェット病患者(米国、カナダ)	123 例	30mg、対照薬 1日1回	被検薬 60 日間 対照薬 180 日間

注意：ベネット錠17.5mgの骨ページェット病における承認用量は1日1回17.5mgを８週間連日投与である。

ベネット錠75mg

試験	試験の種類	対象	例数	用法及び用量	投与期間
国内第Ⅰ相試験 (安全性、薬物動態及び薬力学の検討)	二重盲検	健康閉経後女性	40 例	17.5mg、プラセボ　週1回	4週間
				50mg、75mg、100mg、プラセボ	単回
国内第Ⅲ相試験 (骨密度比較試験)	二重盲検	退行期 骨粗鬆症患者	852 例	75mg　月1回 2.5mg（対照薬）　1日1回	12 ヵ月

注意：国内におけるベネット錠75mgの承認用量は月1回75mgである。

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人男子34例(年齢：20 ～ 51歳)を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして1mg、2.5mg、5mg、10mg又は20mgを朝空腹時に単回経口投与する試験を実施した。
その結果、自他覚的副作用は1mg 0％（0/2例)、2.5mg 0％（0/6例)、5mg 33.3％（2/6例)、10mg 83.3％（5/6例)、20mg 33.3％（2/6例)に認められ、その内容は寒気、頭痛、下痢・軟便、倦怠感及び腰のだるさであったが、いずれも軽度～中等度であり、臨床上特に問題にならないと考えられた。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、末梢血白血球の増多(2.5mgに1例)、中性脂肪の上昇(5mgに1例)、AST（GOT)の上昇(5mgに1例)、ALT（GPT)の上昇(2.5mg、5mgに各1例)、グアナーゼの上昇(5mgに1例)、アミラーゼの上昇(2.5mgに1例)、CK－BBないしCK－MBの上昇(5、10mgに各1、４例)、尿潜血反応の陽性化(10mgに1例)、尿赤血球沈渣の増加(10mgに1例)、尿中N－アセチル－β－D－グルコサミニダーゼ排泄速度の上昇(2.5mgに1例)及び尿中β_2－ミクログロブリン排泄速度の上昇(10mgに2例)が認められたが、いずれも臨床上特に問題となる異常変動ではなかった。
以上の成績により、本剤1回1 ～ 20mgまでの用量での忍容性は良好であった。

（承認時資料：2002年1月）

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg　：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg　：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg　：骨粗鬆症、月1回75mg

2) 健康成人男子8例(年齢：20～32歳)を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして5mgを1日1回朝空腹時に7日間反復経口投与する試験を実施した。

その結果、自他覚的副作用は33.3%（2/6例)に認められ、その内容は頭痛、熱感、だるさ、頭重感、咽頭痛・咽頭発赤であったが、いずれも軽度で臨床上特に問題にならないと考えられた。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、CK－BBの上昇(4例)、1α,25－$(OH)_2D$の上昇(3例)、Caの低下(3例)、CRPの陽性化(1例)、CK－MBの上昇(2例)、便潜血反応の陽性化(1例)が認められたが、いずれも臨床上特に問題となる異常変動ではなかった。また、骨代謝マーカーの変動が認められ(デオキシピリジノリン低下2例、ピリジノリン低下1例)、骨吸収の抑制が示唆された。

以上の成績より、本剤1日1回5mgの7日間反復投与での忍容性は良好であった。

（承認時資料：2002年1月）

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg　：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg　：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg　：骨粗鬆症、月1回75mg

ベネット錠75mg

健康閉経後女性32例(年齢：48～63歳)を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを空腹時に週1回4週間反復投与、50mg、75mg又は100mgを空腹時に単回経口投与する試験を行った。

薬剤との因果関係が否定できない有害事象は、17.5mg群25.0%（2/8例)、50mg群37.5%（3/8例)、75mg群87.5%（7/8例)、100mg群100.0%（8/8例)であった。

急性期反応※に関連する有害事象及び副作用の発現は、17.5mg群12.5%（1/8例)、50mg群12.5%（1/8例)、75mg群62.5%（5/8例)、100mg群75.0%（6/8例)であった。その内訳は、17.5mg群が嘔吐12.5%（1/8例)、50mg群が頭痛及び発熱12.5%（1/8例)、75mg群が背部痛25.0%（2/8例)、浮動性めまい、四肢痛及び発熱12.5%（1/8例)、100mg群が頭痛62.5%（5/8例)、嘔吐37.5%（3/8例)、関節痛25.0%（2/8例)、発熱12.5%（1/8例)であった。

75mg群及び100mg群ではいずれの群で発現した事象も治療処置の必要性はなく、経過観察にて回復した。また、100mg群において消化器症状に関連する有害事象の発現率が高く、発現件数も多く見られたが、いずれも軽度な事象(日常的活動が妨げられないもの)で、治療処置の必要性はなく経過観察にて回復していることから、本剤100mgまで忍容性が認められた。

※急性期反応：発現時期が投与開始3日以内で、継続期間が7日間以内であった以下のMedDRA PTに読み替えられる事象
関節痛、無力症、背部痛、灼熱感、筋骨格系胸痛、悪寒、浮動性めまい、疲労、熱感、線維筋痛、頭痛、ほてり、インフルエンザ様疾患、関節硬直、倦怠感、筋痙縮、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、筋膜疼痛症候群、悪心、頚部痛、疼痛、四肢痛、錯感覚、発熱、回転性めまい、嘔吐、骨痛

（承認時資料：2012年12月）

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg　：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg　：骨粗鬆症、月1回75mg

(3) 用量反応探索試験

ベネット錠2.5mg [3)]

退行期骨粗鬆症患者118例及び骨量減少例59例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして1mg、5mg又はプラセボを1日1回起床時に24週間経口投与する試験を実施した(基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与)。

その結果、腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)変化率は、退行期骨粗鬆症でプラセボ群0.80 ± 4.50%、1mg群3.58 ± 3.98%、5mg群5.25 ± 3.98%、骨量減少例でプラセボ群0.55 ± 3.89%、1mg群3.01 ± 1.87%、5mg群3.97 ± 3.74%であり、本剤投与群では1mg群及び5mg群とも有意に増加した($p \leqq 0.001$、1標本t検定)。自他覚的副作用はプラセボ群12.3%、1mg群17.2%、5mg群10.7%に認められ、その主なものは上腹部痛、下痢等の消化器症状であった。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動はプラセボ群8.8%、1mg群9.4%、5mg群21.4%に認められた。

以上の成績により、本剤の至適用量は1日5mg以下と推定された。

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化平行用量反応試験

■骨粗鬆症

ベネット錠2.5mg

(a)国内での試験成績 [4)]

退行期骨粗鬆症患者203例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして1mg、2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回起床時に36週間投与する二重盲検比較対照試験を実施した(基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与)。

その結果、腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)変化率は、24週後でプラセボ群0.95 ± 3.66%、1mg群3.03 ± 4.24%、2.5mg群3.57 ± 3.59%、5mg群4.36 ± 4.05%であり、本剤投与群で有意の増加を示した($p \leqq 0.001$、1標本t検定)。最終評価時の腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)変化率は、プラセボ群0.79 ± 5.30%、1mg群2.71 ± 4.93%、2.5mg群5.29 ± 3.96%、5mg群5.15 ± 4.25%であり、2.5mgまで用量依存的に増加した(分散分析法)。自他覚的副作用はプラセボ群19.6%、1mg群8.0%、2.5mg群22.4%、5mg群28.3%であり、有意な用量反応性が認められた($p=0.05$、Cochran-Armitage検定)。プラセボ群、1mg群に比較して2.5mg群、5mg群で多かった副作用は、上腹部痛等の消化器症状であった。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動はプラセボ群17.6%、1mg群14.0%、2.5mg群10.4%、5mg群13.2%であり、用量反応性は認められなかった(Cochran-Armitage検定)。

以上の成績により、本剤の至適用量は1日1回2.5mgと判断された。

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

(b)外国での腰椎平均骨密度(L_{1-4}BMD)を主要評価項目にした試験成績

○北米における試験成績

閉経後骨量減少例643例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回朝食30～60分前に12～18ヵ月間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した(基礎治療薬：カルシウムとして1g/日を投与。また、ビタミンD値が基準値より低い例では、ビタミンDとして500IU/日以内の範囲で補給)。

その結果、12ヵ月後の腰椎平均骨密度(L_{1-4}BMD)変化率はプラセボ群0.33 ± 3.37%、2.5mg群2.11 ± 3.49%、5mg 群4.46 ± 3.08%と用量依存的な増加がみられ、プラセボ群と比較して有意差が認められた($p \leqq 0.05$、分散分析法)。また、5mg群の6ヵ月後の骨密度変化率は3.31 ± 2.95%と、国内での2.5mg群の24週後の骨密度変化率3.57 ± 3.59%と類似した。副作用はプラセボ群20.7%、2.5mg群18.1%、5mg群24.5%に認められ、その主なものは嘔気、消化不良等の消化器症状であった。

(承認時資料：2002年1月)

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

〇欧州における試験成績[5)]

閉経後骨量減少例541例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回朝食30～60分前に24ヵ月間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した(基礎治療薬：カルシウムとして1g/日を投与。また、ビタミンD値が基準値より低い例では、ビタミンDとして500IU/日以内の範囲で補給)。

その結果、24ヵ月後の腰椎平均骨密度(L_{1-4}BMD)変化率はプラセボ群－0.01±4.14%、2.5mg群1.36±4.22%、5mg群4.06±3.99%と用量依存的な増加がみられ、プラセボ群に比較して有意差が認められた($p \leqq 0.05$、分散分析法)。また、5mg群の6ヵ月後の骨密度変化率は3.27±3.03%と、国内での2.5mg群の24週後の骨密度変化率3.57±3.59%と類似した。副作用はプラセボ群29.4%、2.5mg群35.9%、5mg群35.0%に認められ、その主なものは嘔気、便秘等の消化器症状であった。

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

②比較試験

■骨粗鬆症

ベネット錠2.5mg

(a)国内第Ⅲ相試験(骨折発生頻度に対する効果)[6)]

骨粗鬆症患者を対象に、1日1回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した二重盲検比較試験(96週間)※において、本剤投与群(163例)での非外傷性の椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)発生頻度は12.3%であった。本試験により、本剤の椎体骨折抑制効果が確認された。副作用発現頻度は31.5%(86/273)であり、主な副作用は上腹部痛6.2%(17/273)、嘔気2.2%(6/273)であった。

※基礎治療薬として1日1回昼食後にカルシウムとして200mgを経口投与

(b)外国での新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした試験成績

〇北米における試験成績[7)]

閉経後骨粗鬆症患者2,439例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回朝食30～60分前に36ヵ月間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した(基礎治療薬：カルシウムとして1g/日を投与。また、ビタミンDが基準値より低い例では、ビタミンDとして500IU/日以内の範囲で補給)。なお、米国では5mgが至適用量と考えられたため、2.5mg群は12ヵ月で中止した。

その結果、3年間の新規椎体骨折発生頻度はプラセボ群16.3%、5mg群11.3%であり、骨折発生頻度は有意に減少した($p=0.003$、log－rank検定)。また、Cox回帰モデルにより算出した新規椎体骨折の相対リスクはプラセボ群と比較して40.9%減少した。副作用はプラセボ群29.0%、5mg群33.6%に認められ、その主なものは嘔気、腹痛、便秘、消化不良等の消化器症状であった。

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

○欧州及び豪州での試験成績[8)]

閉経後骨粗鬆症患者1,222例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回朝食30～60分前に36ヵ月間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した(基礎治療薬：カルシウムとして1g/日を投与。また、ビタミンDが基準値より低い例では、ビタミンDとして500IU/日以内の範囲で補給)。なお、欧州及び豪州では5mgが至適用量と考えられたため、2.5mg群は12～24ヵ月で中止した。

3年間の新規椎体骨折発生頻度はプラセボ群29.0%、5mg群18.1%であり、骨折発生頻度は有意に減少した($p < 0.001$、log－rank検定)。また、Cox回帰モデルにより算出した新規椎体骨折の相対リスクはプラセボ群と比較して48.8%減少した。副作用はプラセボ群31.7%、5mg群28.5%に認められ、その主なものは嘔気、腹痛、消化不良等の消化器症状であった。

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

(c)大腿骨近位部骨折発生頻度に及ぼす影響〔外国人データ〕[9)]

退行期骨粗鬆症患者5,445例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mg（リセドロン酸ナトリウム群)又はプラセボを1日1回朝食30～60分前に3年間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施して(基礎治療薬：カルシウムとして1g/日を投与。また、ビタミンDが基準値より低い例では、ビタミンDとして500IU/日以内の範囲で補給)、大腿骨近位部骨折発生頻度に及ぼす影響を検討した。

3年間の大腿骨骨折発生頻度はプラセボ群3.2%、リセドロン酸ナトリウム群1.9%であった。また、Cox回帰モデルにより算出した大腿骨近位部骨折の相対リスクはプラセボ群と比較して40.0%減少した。副作用はプラセボ群27.9%、リセドロン酸ナトリウム群29.1%に認められた。

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

ベネット錠17.5mg

○週1回17.5mg投与と1日1回2.5mg投与との比較試験[非劣性試験][10)]

退行期骨粗鬆症患者496例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして週1回17.5mgあるいは1日1回2.5mgを起床時に48週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した(基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与)。

投与48週後の腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)変化率は、週1回17.5mg投与群で5.36±4.27%、1日1回2.5mg投与群で5.87±4.49%であり、週1回17.5mg投与群の1日1回2.5mg投与群に対する非劣性が検証された($p=0.0109$、許容限界値を1.5%とした非劣性t検定)。

また、副次的に評価された新規椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)の発生頻度は、週1回17.5mg投与群では2.2%（5/227例)、1日1回2.5mg投与群では2.7%（6/222例)にみられ、両群に有意な差はみられなかった〔群間差の点推定値(両側95%信頼区間)：－0.5%（－3.4～2.4%)〕。

副作用は週1回17.5mg投与群24.9%、1日1回2.5mg投与群32.2%であり両群に有意の差は認められなかった(2×2分割表χ^2検定)。主な副作用は胃不快感、便秘、上腹部痛等の消化器症状であった。

上記の臨床試験に参加した患者に下記の設問で服用終了時に実施したアンケート調査において、回答の得られた492例中週1回服用を希望する人が216例(43.9%)、連日服用を希望する人が211例(42.9%)、どちらでも良いとする人が65例(13.2%)であった。

設問内容

このお薬を飲むことにより、骨粗鬆症の治療を行うためには、「朝起床時にコップ1杯以上の水で服用し、服用後は少なくとも30分以上は横になってはならず水以外の飲食はしてはいけない」という服用方法で、長期にわたってお薬を規則正しく服用しなければなりません。あなたは週1回服用と連日服用のどちらを好まれますか？

（承認時資料：2007年4月）

ベネット錠75mg

○月１回75mg投与と１日１回2.5mg投与との比較試験［非劣性試験］[11)]

退行期骨粗鬆症患者852例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして月１回75mg又は１日１回2.5mgを起床時に12ヵ月間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した（基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与）。

投与12ヵ月後の腰椎平均骨密度（L_{2-4}BMD）変化率は、月１回75mg投与群で5.98 ± 4.54％、１日１回2.5mg投与群で5.69 ± 4.00％であり、月１回75mg投与群の１日１回2.5mg投与群に対する非劣性が検証された（p ＜ 0.0001、許容限界値を1.5％とした非劣性t検定）。

また、副次的に評価された新規椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度は、１日１回2.5mg投与群1.2％（5/410例）、月１回75mg投与群1.3％（5/393例）であり、両投与群で同程度であった〔群間差（月１回75mg投与群－１日１回2.5mg投与群）の点推定値（両側95％信頼区間）：0.1％（－1.48 ～ 1.59％）〕。

薬剤との因果関係が「関連あり」である有害事象は月１回75mg投与群22.0％（93/422例）、１日１回2.5mg投与群12.9％（55/428例）に認められた。両投与群とも器官別大分類で発現頻度が最も高かった薬剤との因果関係が「関連あり」である有害事象は胃腸障害であった。

■骨ページェット病

ベネット錠17.5mg

外国での臨床試験成績[12)]

骨ページェット病患者122例を対象に、１日１回リセドロン酸ナトリウムとして30mgを60日間経口投与又はエチドロン酸二ナトリウムとして400mgを180日間経口投与する二重盲検比較試験を実施した。

投与12ヵ月後のExcess血清ALP値が最大75％以上低下した割合は、リセドロン酸ナトリウム群で85.0％（51/60例）であり、エチドロン酸二ナトリウム群23.3％（14/60例）に比して有意に高かった（p ＜ 0.001、ロジスティック回帰分析）。投与開始180日目のExcess血清ALP値の平均変化率は－87.9％とエチドロン酸二ナトリウム群の－40.6％と比して有意に低下した（p ＜ 0.05、分散分析法）。

また、血清ALP値の正常化率は73.3％（44/60例）とエチドロン酸二ナトリウム群の15.0％（9/60例）に比して有意に高かった（p ＜ 0.001、ロジスティック回帰分析）。

副作用はリセドロン酸ナトリウム群47.5％（29/61例）、エチドロン酸二ナトリウム群47.5％（29/61例）に認められ、リセドロン酸ナトリウム群で主なものは下痢、悪心、関節痛であった。

注意：ベネット錠17.5mgの骨ページェット病における承認用量は１日１回17.5mgを８週間連日投与である。

2）安全性試験

ベネット錠2.5mg

○長期投与試験[13)]

退行期骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少症例124例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg又は5mgを1日1回起床時に2年間経口投与する試験を実施した（基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与）。

腰椎平均骨密度（L_{2-4}BMD）変化率は、3ヵ月後で2.5mg群3.16±3.74％、5mg群3.45±3.78％、1年後で2.5mg群5.19±4.28％、5mg群6.24±4.50％、2年後で2.5mg群6.40±4.65％、5mg群7.88±5.62％であり、投与前に比べ有意な増加が認められた（いずれもp≦0.0001、1標本t検定）。また、投与前、1年後、2年後の測定成績のそろっている症例（91例）について、1年後と2年後の変化率の差は2.5mg群1.18±3.91％、5mg群2.40±3.03％で、1年後から2年後の間に有意な増加が認められた（5mg群：p≦0.0001、2.5mg群：p=0.036、1標本t検定）。自他覚的副作用は2.5mg群28.4％、5mg群22.8％に認められ、その主なものは上腹部痛等の消化器症状であった。また、その大部分は1年以内に発現した。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は2.5mg群10.6％、5mg群12.3％に認められた。

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg ：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg ：骨粗鬆症、月1回75mg

(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

ベネット錠2.5mg

再審査結果公表年月日：2011年7月4日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

ベネット錠17.5mg

骨粗鬆症

再審査結果公表年月日：2014年3月24日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

骨ページェット病

再審査結果公表年月日：2020年3月18日

内容：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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

ベネット錠75mg

再審査結果公表年月日：2018年6月28日

内容：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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

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

ベネット錠2.5mg [6)]

治験開始時に1～4個の椎体骨折が確認された退行期骨粗鬆症患者を対象に、1日1回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した二重盲検比較対照試験(96週間)において(基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与)、本剤投与群(163例)での非外傷性の椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)発生頻度は12.3%であった。本試験により、本剤の椎体骨折抑制効果が確認された。

ベネット錠17.5mg：骨ページェット病

承認条件に基づき、製造販売後の使用実態下で、投薬期間とその後の観察期間を併せた安全性・有効性を検討することを目的に使用成績調査(全例調査)を実施した。調査結果の概要を以下に示す。

＜安全性＞

本調査で収集した安全性評価対象症例307例における副作用等発現割合は、15.0%（46/307例、74件)であった。承認時までの臨床試験の副作用発現割合は25.0%（3/12例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。

主な副作用等(2件以上)は以下のとおりで、PT(基本語)と共に器官別大分類(SOC)毎の発現割合を記載する。悪心(5件)、腹部不快感(4件)、便秘、消化不良(各3件)、食道炎、軟便(各2件)の胃腸障害[6.8%（21/307例)]、低カルシウム血症(7件)の代謝および栄養障害[2.3%（7/307例)]、発熱(3件)、倦怠感(2件)の一般･全身障害および投与部位の状態[1.6%（5/307例)]、肝機能異常(2件)の肝胆道系障害[1.3%（4/307例)]、背部痛(2件)の筋骨格系および結合組織障害[1.0%（3/307例)]であった。

＜有効性＞

①有効性解析症例276 例のExcess 血清アルカリフォスファターゼ(以下、「ALP」)値[注)]の変化率は下表 のとおりであり、これは承認時の国内第Ⅲ 相試験の投与開始24 週後の変化率(-85.3 ± 18.5%)と類似した結果であった。

注）Excess 血清ALP値は血清ALP 値の実測値－(基準値の最大値＋基準値の最小値)÷2の計算式で算出した。

■Excess 血清 ALP 値の変化率

評価時期	Excess血清 ALP値※1		
	症例数※2	平均変化率	95%信頼区間
投与 4 週	175	-35.5%	[-53.4, -17.5]
投与 8 週	196	-60.7%	[-73.9 , -47.4]
投与 12 週	184	-74.6%	[-85.1 , -64.0]
投与 24 週	176	-73.6%	[-88.7, -58.5]
投与 36 週	145	-80.0%	[-99.3 , -60.6]
投与 48 週	149	-73.8%	[-88.7, -58.8]
最終評価時	251	-72.5%	[-88.1, -56.8]

※1 Excess血清 ALP値=血清 ALP値の実測値－（基準値の最大値＋基準値の最小値）÷2
※2 投与前又は投与後の測定値が存在しない症例を除く

②疼痛の程度のスコア注）（以下、「疼痛スコア」)の推移は下表 のとおりであり、投与開始時に疼痛スコアが「我慢できる程度(Ⅱ)」及び「耐えられない程度(Ⅲ)」の患者割合はそれぞれ30.6%(79/258 例)及び5.0%(13/258 例)であったが、最終評価時にはそれぞれ17.1%(44/258例)及び0.8%(2/258 例)となり、投与開始時に疼痛スコアが2 及びⅢ であった患者の多くは疼痛スコアが「気にならない程度(Ⅰ)」若しくは「なし(0)」に移行した。

注)疼痛の程度を、なし(0)、気にならない程度(Ⅰ)、我慢できる程度(Ⅱ)、耐えられない程度(Ⅲ)にスコアし、疼痛スコアとした。

■疼痛スコア別症例分布の推移

投与前の疼痛スコア別症例分布		投与4週の疼痛スコア別症例分布（評価症例176例）				投与8週の疼痛スコア別症例分布（評価症例207例）				投与12週の疼痛スコア別症例分布（評価症例189例）			
疼痛スコア	症例数	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
0	140	92	1	0	1	110	2	0	0	102	0	0	0
I	26	5	12	0	0	4	17	0	0	7	14	1	0
II	79	4	11	40	0	13	14	37	0	10	18	28	0
III	13	0	2	5	3	1	4	3	2	2	0	5	2
計	258	101	26	45	4	128	37	40	2	121	32	34	2

投与前の疼痛スコア別症例分布		投与24週の疼痛スコア別症例分布（評価症例182例）				投与36週の疼痛スコア別症例分布（評価症例150例）				投与48週の疼痛スコア別症例分布（評価症例159例）			
疼痛スコア	症例数	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
0	140	99	0	2	0	71	0	1	0	81	1	1	0
I	26	10	9	0	0	10	10	0	0	9	9	0	0
II	79	13	19	21	0	14	14	21	1	14	13	21	0
III	13	3	2	4	0	3	1	4	0	5	2	3	0
計	258	125	30	27	0	98	25	26	1	109	25	25	0

投与前の疼痛スコア別症例分布		最終評価時の疼痛スコア別症例分布（評価症例258例）			
疼痛スコア	症例数	0	I	II	III
0	140	138	1	1	0
I	26	12	14	0	0
II	79	18	21	39	1
III	13	6	2	4	1
計	258	174	38	44	2

※投与前又は投与後の測定値が存在しない症例を除く

③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（以下、「尿中NTX」）、尿中デオキシピリジノリン（以下、「尿中DPD」）及び血清中骨型アルカリフォスファターゼ（以下、「血清BAP」））の変化は下表のとおりであり、すべての指標が投与開始時と比べ低下した。

■骨代謝マーカーの変化

	骨代謝マーカーの変化率（平均値±標準偏差%）						
評価時期	投与4週	投与8週	投与12週	投与24週	投与36週	投与48週	最終評価時
尿中NTX	-62.4 ±30.2	-55.5 ±33.9	-61.6 ±33.5	-59.6 ±28.2	-53.0 ±36.7	-59.1 ±32.0	-51.0 ±34.4
症例数※	21	25	22	26	18	27	42
尿中DPD	-16.6 ±28.8	4.4 ±69.7	-32.0 ±23.2	-24.2 ±20.9	-22.60 ±18.6	-25.9 ±33.6	-10.0 ±60.2
症例数※	15	19	17	14	10	16	30
血清BAP	-17.4 ±20.3	-30.1 ±23.7	-46.9 ±27.7	-48.0 ±31.1	-55.3 ±34.3	-57.3 ±27.2	-43.6 ±33.1
症例数※	27	33	29	29	19	32	52

※投与前又は投与後の測定値が存在しない症例を除く

（再審査終了時資料：2020年3月）

(7) その他

■骨粗鬆症

1) 国内臨床試験（骨密度に対する効果）

骨粗鬆症患者を対象に、1日1回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験※における腰椎平均骨密度（L_{2-4}BMD）増加率の投与期間別の集計成績は、下表のとおりである。[4、13、14)]

※いずれも基礎治療薬として1日1回昼食後又は夕食後にカルシウムとして200mgを経口投与

投与期間		腰椎平均骨密度（L_{2-4}BMD）増加率
24週未満		4.5%　＜　2＞
24週以上48週未満		4.9%　＜　58＞
48週以上		5.5%　＜140＞
	24ヵ月時点	6.4%　＜　51＞

＜　＞内は評価対象例数

なお、二重盲検比較試験（48週間）において、本剤投与群（102例）での腰椎平均骨密度（L_{2-4}BMD）増加率は4.9%であった。

2) 外国（北米、欧州及び豪州）における臨床成績〔外国人データ〕

外国において骨粗鬆症患者を対象に、1日1回朝食前にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを36ヵ月間経口投与した二重盲検比較試験※の結果は、下表のとおりである。[7, 8)]

※基礎治療薬として1日1回昼食後又は夕食後にカルシウムとして1,000mgを経口投与

		北　米	欧州及び豪州
腰椎平均骨密度増加率		5.4%	7.1%
椎体骨折相対リスクの減少率	新規＋増悪※	32.7%	46.1%
	新　規※	40.9%	48.8%

※新規：新規椎体骨折、増悪：既存椎体骨折の増悪

外国においてリセドロン酸ナトリウムとして5mgを経口投与した試験における6ヵ月後の腰椎平均骨密度増加率と、国内においてリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した試験における24週後の腰椎平均骨密度増加率は同程度であった。[5)]さらに、健康成人を対象とした試験の結果、外国においてリセドロン酸ナトリウムとして5mgを経口投与した時の血清中濃度と国内においてリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した時の血漿中濃度はほぼ同様な推移を示した。[15)]

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

■骨ページェット病

ベネット錠17.5mg

国内第Ⅲ相試験[16)]

骨ページェット病患者12例を対象に、1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを8週間経口投与する試験を実施した。

Excess血清ALP値※の平均変化率は、投与開始8週後で－57.4±24.8％（n=12）、24週後で－85.3±18.5％（n=11）、48週後では－82.1±20.8％（n=11）であり、投与前に比し有意に低下した（$p<0.05$、1標本t検定）。平均血清ALP値は投与前1093.9±588.0U/L（n=12）から投与開始8週後で639.1±499.8U/L（n=12）、24週後で410.1±357.0U/L（n=11）、48週後では433.5±387.7U/L（n=11）に低下した。また、血清骨型アルカリフォスファターゼ値の平均変化率は、投与開始8週後で－48.4±17.7％（n=12）、24週後で－71.6±12.1％（n=11）、48週後では－64.6±18.6％（n=11）であり、投与前に比し有意に低下した（$p<0.05$、1標本t検定）。副作用は3例（25％）に認められ、その内容は下痢、胃不快感、末梢性浮腫であった。

※：Excess血清ALP値＝血清ALPの実測値－（基準値の最大値＋基準値の最小値）/2

（承認時資料：2008年7月）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

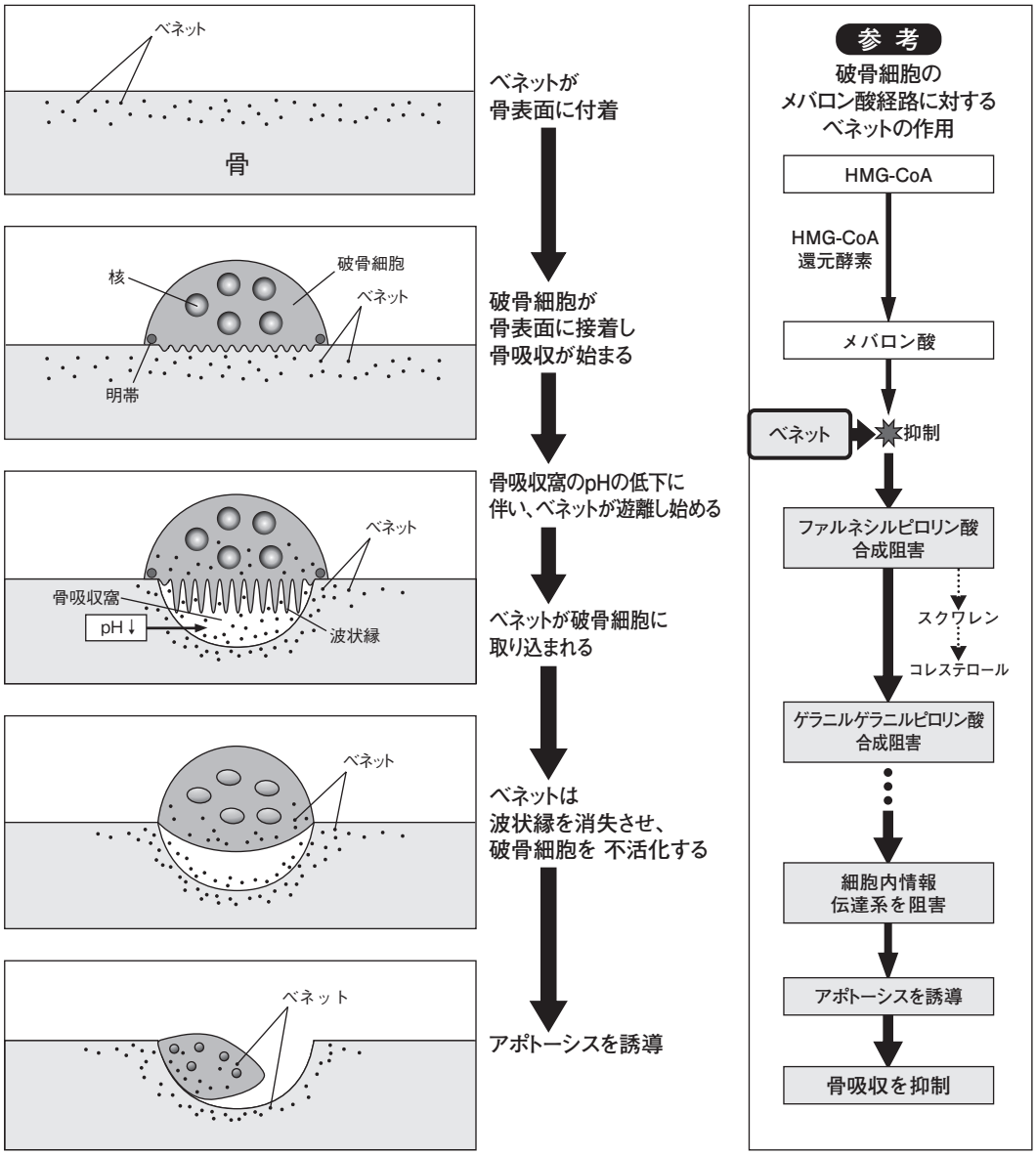
リセドロン酸ナトリウムは破骨細胞を不活性化し、骨吸収を抑制する(*in vitro*)。

1)マウス頭頂骨の器官培養系において、骨吸収抑制作用が認められている。

2)鶏の単離破骨細胞を用いた骨吸収評価系においても抑制作用が認められている。

3)破骨細胞類縁のマクロファージ系細胞を用いた検討において、蛋白のプレニル化阻害、アポトーシスの誘導が認められている。

■破骨細胞に対するベネット(リセドロン酸ナトリウム水和物)の作用機序



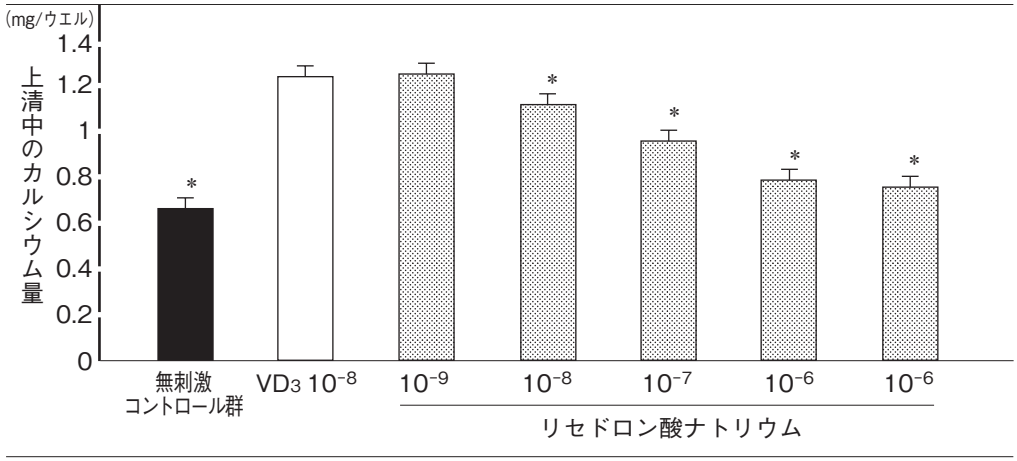
監修：松本歯科大学 総合歯科医学研究所 教授 高橋直之

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 活性型ビタミン D_3 誘発骨吸収抑制作用（*in vitro*）

リセドロン酸ナトリウムは、10^{-8}mol/Lより活性型ビタミンD_3刺激によるカルシウム遊離の増加を抑制した。

■活性型ビタミンD_3刺激による骨吸収抑制作用



mean±SD、n=5、＊：P<0.05（10^{-8}mol/LビタミンD3群に対してのTukey検定）

［試験方法］

マウスの頭頂骨を調製し、活性型ビタミンD_3（10^{-8}mol/L）存在下で種々の濃度のリセドロン酸ナトリウムを添加して48時間器官培養し、培養上清中のカルシウムの遊離を指標に骨吸収に対する影響を検討した。カルシウムの測定は、カルシウム選択的イオン電極を用いて行った。

（承認時資料：2002年1月）

2) 単離破骨細胞の骨吸収抑制作用（*in vitro*）

リセドロン酸ナトリウムは、破骨細胞による骨吸収を濃度依存的に抑制し、IC_{50}は1.0 ～ 3.3 × 10^{-7}mol/Lであった。また、破骨細胞数も濃度依存的に減少させ、そのIC_{50}は骨吸収抑制の濃度と同程度であった。

■単離破骨細胞の骨吸収抑制作用及び細胞数に対する作用

リセドロン酸ナトリウム濃度（mol/L）	骨吸収量（μg）	DNA量（コントロールに対する百分率）
コントロール	41 ± 10	100
1.0×10^{-7}	34 ± 7	56 ± 5
3.3×10^{-7}	15 ± 10	38 ± 4
1.0×10^{-6}	6 ± 6	20 ± 5
3.3×10^{-6}	1 ± 3	3 ± 1

mean ± SD、n=3

骨吸収量は、^{3}H－プロリンでラベルされた骨100μgからの^{3}H－プロリン遊離で測定した。

［試験方法］

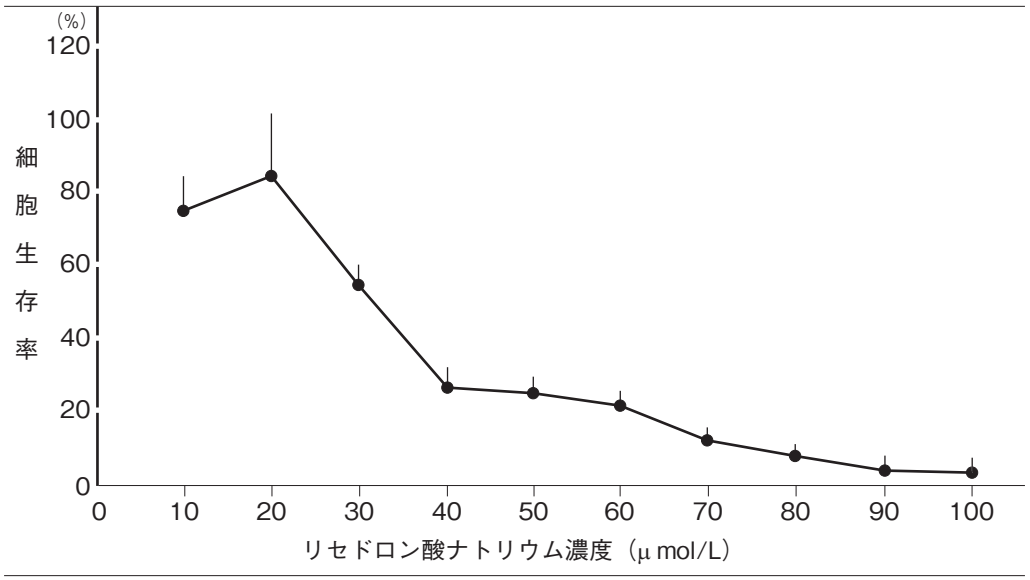
ニワトリの骨髄骨から破骨細胞を単離し、^{3}H－プロリンでラベルされたラット骨標本とリセドロン酸ナトリウム存在下、5日間培養し、培養液中に遊離した^{3}H－プロリンを骨吸収の指標とした。また、破骨細胞数の指標として細胞のDNA量を測定した。

（承認時資料：2002年1月）

3）マクロファージ系細胞株に対するアポトーシス誘導作用（*in vitro*）

リセドロン酸ナトリウムは、破骨細胞類縁のマウスマクロファージ系細胞株J774に対してアポトーシスを誘導し、そのEC_{50}は30μmol/Lであった。

■マクロファージ系細胞株J774の生存率に及ぼす影響



mean±SD、n=8

［試験方法］

マウスマクロファージ系細胞株J774をリセドロン酸ナトリウム存在下で培養し、アポトーシスの誘導能をMTT法により測定した。

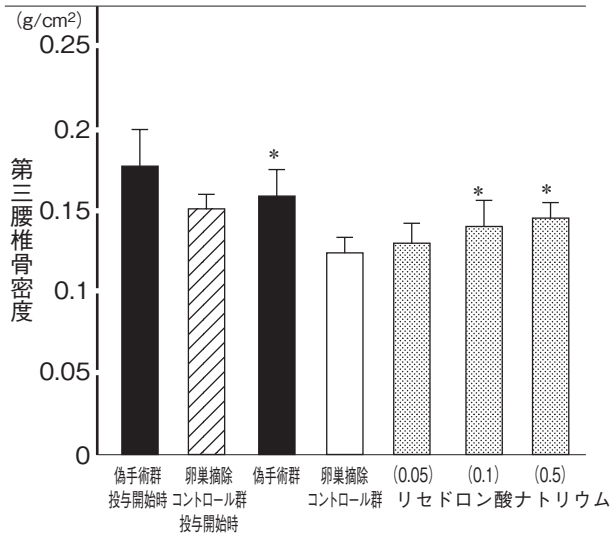
（承認時資料：2002年1月）

4）骨密度及び骨強度に及ぼす影響

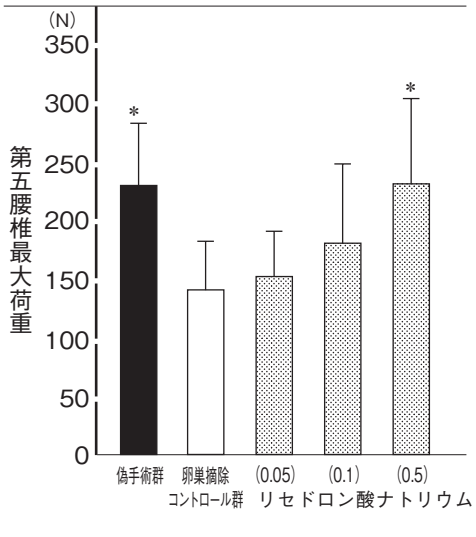
①卵巣摘除ラットにおける検討

卵巣摘除ラットにおいてリセドロン酸ナトリウムは、0.1mg/kg/日以上の用量で骨密度の低下を抑制し、0.5mg/kg/日の用量で骨強度の低下を抑制した。

■第三腰椎骨密度低下抑制



■第五腰椎骨強度低下抑制作用



mean±SD、n=8～10、＊：P＜0.05（卵巣摘除コントロール群に対してのDunnett検定又はDunn検定）

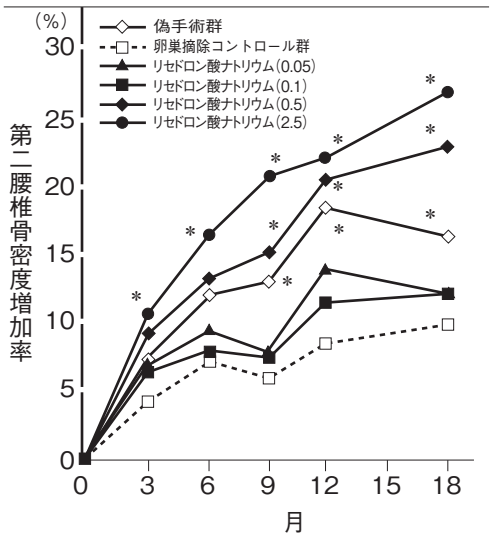
［試験方法］
雌性ラットの両側卵巣を摘除し、3ヵ月後からリセドロン酸ナトリウム0.05、0.1又は0.5mg/kg/日を12ヵ月間連続経口投与し、投与終了後、摘出した第三腰椎の骨密度をDXA法で、第五腰椎の骨強度を圧縮試験法で測定した。

（承認時資料：2002年1月）

②卵巣摘除ミニブタにおける検討

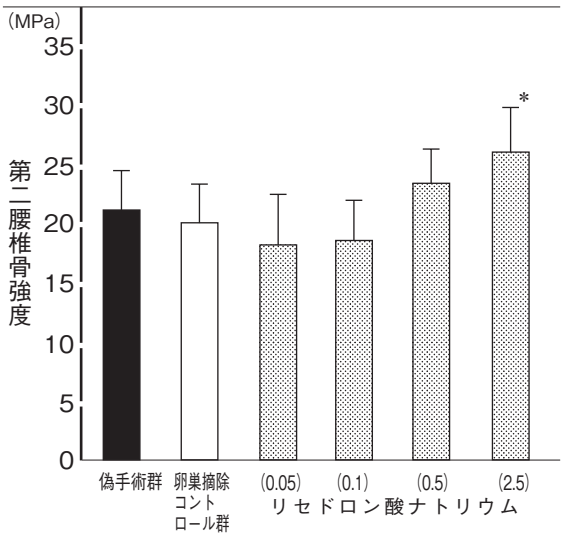
卵巣摘除ミニブタにおいてリセドロン酸ナトリウムは、0.5mg/kg/日以上の用量で骨密度増加率の低下を抑制し、2.5mg/kg/日の用量で骨強度を増加させた。

■第二腰椎骨密度増加率低下抑制作用



mean±SD、n=10～11、＊：P<0.05（卵巣摘除コントロール群に対してのDunnett検定又はDunn検定）

■第二腰椎骨強度に及ぼす影響



mean±SD、n=10～11、＊：P<0.05（卵巣摘除コントロール群に対してのt検定）

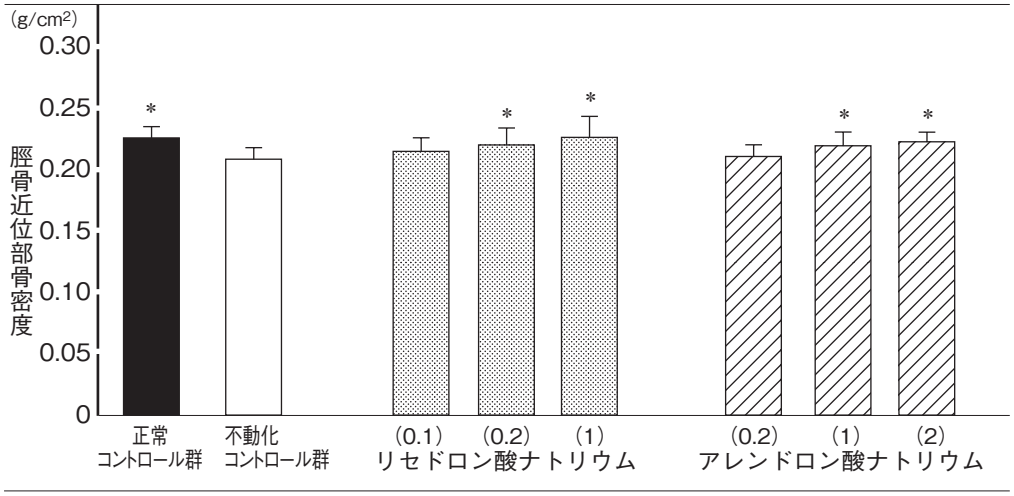
［試験方法］
低カルシウム食（Ca 0.75%）で飼育した雌性ミニブタの両側卵巣を摘除し、2週間後からリセドロン酸ナトリウム0.05、0.1、0.5又は2.5mg/kg/日を18ヵ月間連続経口投与した。第二腰椎の骨密度をDXA法により測定するとともに、投与終了後、摘出した第二腰椎の骨強度を圧縮試験法で測定した。

（承認時資料：2002年1月）

③不動化ラットにおける検討[17)]

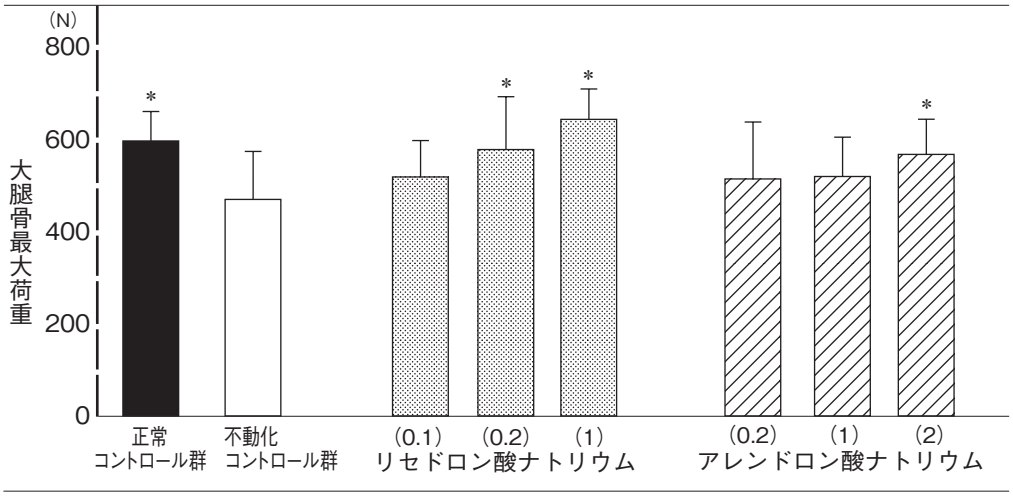
不動化ラットにおいてリセドロン酸ナトリウムは、0.2mg/kg/日以上の用量で骨密度及び骨強度の低下を抑制した。

■脛骨近位部骨密度低下抑制作用



mean±SD、n=9～12、＊：P＜0.05（不動化コントロール群に対してのDunnett検定）

■大腿骨骨強度低下抑制作用



mean±SD、n=9～12、＊：P＜0.05（不動化コントロール群に対してのDunn検定）

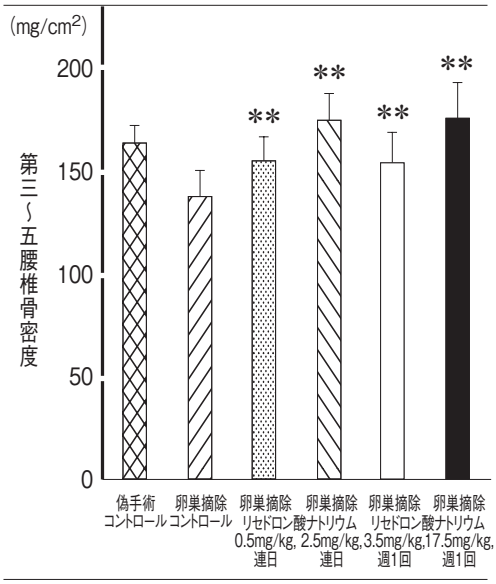
［試験方法］

雌性ラットの右側後肢をバンデージ法により不動化した。不動化直後からリセドロン酸ナトリウム0.1、0.2又は1mg/kg/日、アレンドロン酸ナトリウム0.2、1又は2mg/kg/日を28日間連続経口投与し、投与終了後、摘出した右側脛骨近位部の骨密度をDXA法で、右側大腿骨の遠位骨幹端部の骨強度を圧縮試験法により測定した。

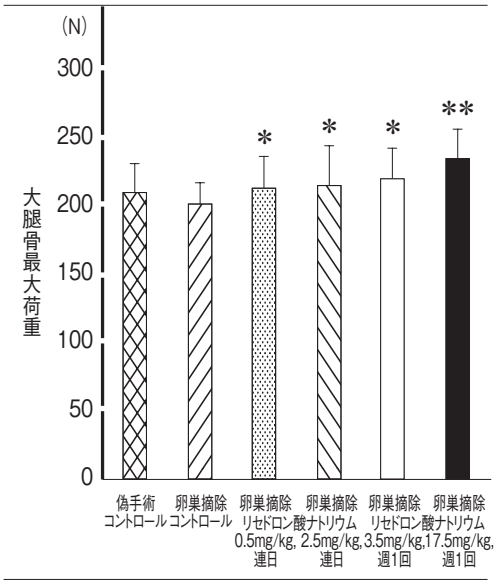
④連日投与と週1回投与との比較（卵巣摘除ラット）

卵巣摘除ラットにおいてリセドロン酸ナトリウムは、連日投与と週1回投与で、総投与量が等しい場合、骨密度の低下を同程度に抑制し、また、骨強度の低下を同程度に抑制した。

■第二腰椎骨密度増加率低下抑制作用



■第二腰椎骨強度に及ぼす影響



mean±SD、n＝7～10、**：P＜0.01　*：P＜0.05（卵巣摘除コントロール群に対してのDunnett検定）

［試験方法］

雌性ラットの両側卵巣を摘除し、翌日から0.5（連日投与）、3.5（週1回投与）、2.5（連日投与）又は17.5（週1回投与）mg/kgを24週間経口投与し、投与終了後摘出した第三～五腰椎の骨密度をDXA法により測定し、大腿骨の骨強度は三点曲げで測定した。

（承認時資料：2007年4月）

⑤骨の質に及ぼす影響

(a) 骨密度と骨強度との相関関係（卵巣摘除ミニブタ）

卵巣摘除ミニブタにおいて骨密度と骨強度は有意に正の相関を示した。リセドロン酸ナトリウム投与によってもこの相関関係は維持された。

■骨密度と骨強度の相関性（Peasonの相関係数）

群	n	第一腰椎
偽手術群及び 卵巣摘除コントロール群	22	0.636
リセドロン酸ナトリウム投与群	43	0.631

（承認時資料：2002年1月）

(b) 類骨幅へ及ぼす影響（卵巣摘除ラット、卵巣摘除ミニブタ及び不動化ラット）

リセドロン酸ナトリウムは、いずれの病態モデルにおいても類骨幅を増大させなかったため、骨の石灰化への影響はないと考えられた。

○卵巣摘除ラットにおいて骨石灰化速度の低下及び類骨成熟時間の延長が認められたが、類骨幅の増大は認められなかった。

■第四腰椎骨組織形態計測パラメータに及ぼす影響（卵巣摘除ラット）

処置群（mg/kg/日）	類骨幅（μm）	骨石灰化速度（μm/日）	類骨成熟時間（日）
偽手術群	3.83 ± 0.34	1.03 ± 0.08	3.76 ± 0.59
卵巣摘除コントロール群	3.93 ± 0.15	1.08 ± 0.11	3.67 ± 0.41
リセドロン酸ナトリウム（0.05）	4.02 ± 0.42	0.95 ± 0.12*	4.27 ± 0.55
リセドロン酸ナトリウム（0.1）	3.89 ± 0.37	0.89 ± 0.12*	4.47 ± 0.76*
リセドロン酸ナトリウム（0.5）	3.62 ± 0.26	0.70 ± 0.11*	5.28 ± 0.86*

mean ± SD、n=8 ～ 10、＊：p＜0.05（卵巣摘除コントロール群に対してのDunnett検定）

○卵巣摘除ミニブタにおいて類骨幅、骨石灰化速度、類骨成熟時間に影響は認められなかった。

■第三腰椎骨組織形態計測パラメータに及ぼす影響（卵巣摘除ミニブタ）

処置群（mg/kg/日）	類骨幅（μm）	骨石灰化速度（μm/日）	類骨成熟時間（日）
偽手術群	6.27 ± 1.11	1.30 ± 0.12	4.81 ± 0.67
卵巣摘除コントロール群	5.89 ± 0.78	1.30 ± 0.19	4.57 ± 0.66
リセドロン酸ナトリウム（0.1）	6.79 ± 1.32	1.36 ± 0.09	5.00 ± 0.90
リセドロン酸ナトリウム（0.5）	5.71 ± 0.84	1.18 ± 0.09	4.85 ± 0.72
リセドロン酸ナトリウム（2.5）	5.64 ± 1.09	1.26 ± 0.18	4.59 ± 1.21

mean ± SD、n=10 ～ 11

○不動化ラットにおいて骨石灰化速度の低下及び類骨成熟時間の延長が認められたが、類骨幅の増大は認められなかった。

■脛骨骨組織計測パラメータに及ぼす影響（不動化ラット）

処置群（mg/kg/日）	類骨幅（μm）	骨石灰化速度（μm/日）	類骨成熟時間（日）
正常コントロール群	3.31 ± 0.19	1.25 ± 0.16*	2.69 ± 0.36*
不動化コントロール群	3.15 ± 0.28	1.02 ± 0.13	3.14 ± 0.51
リセドロン酸ナトリウム（0.1）	3.18 ± 0.33	0.82 ± 0.12*	3.97 ± 0.66
リセドロン酸ナトリウム（0.2）	3.38 ± 0.13	0.74 ± 0.12*	4.68 ± 0.85*
リセドロン酸ナトリウム（1.0）	3.20 ± 0.24	0.66 ± 0.11*	5.09 ± 0.65*

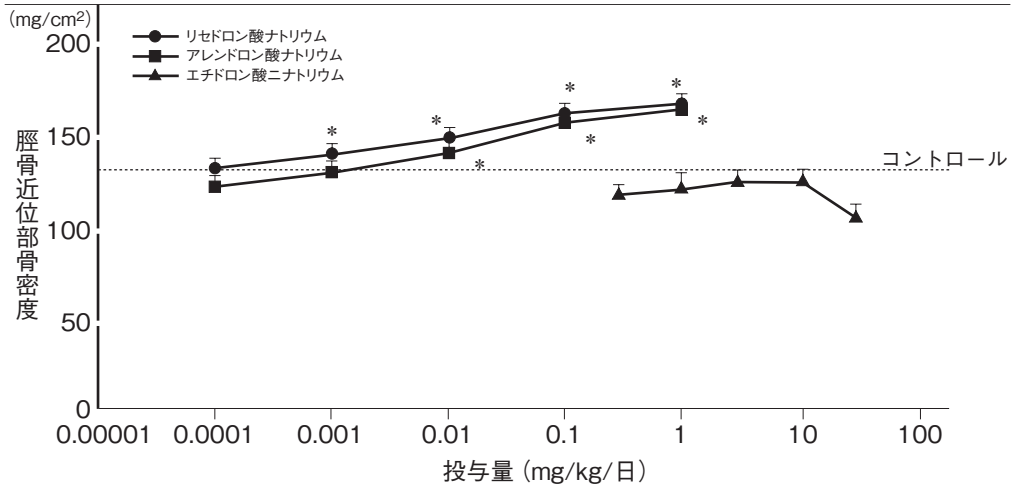
mean ± SD、n=12、＊：p＜0.05（不動化コントロールに対してのt検定及びDunnett検定）

（承認時資料：2002年1月）

(c)脛骨成長板幅に及ぼす影響(成長期ラット)

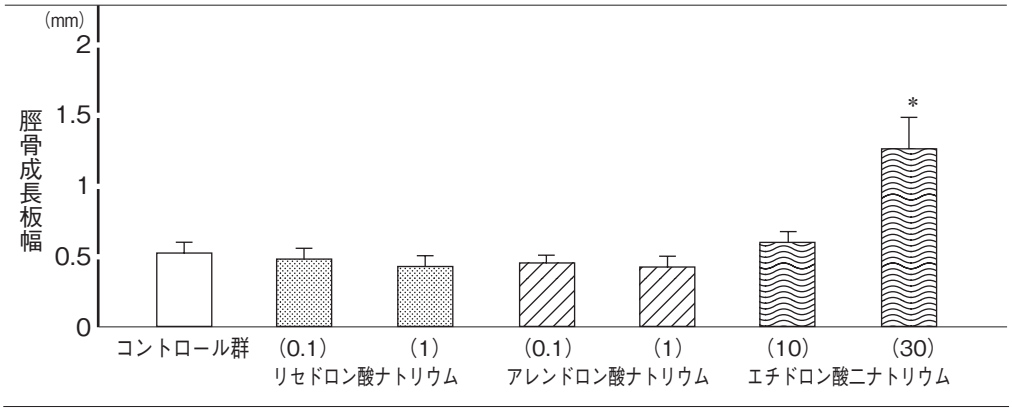
成長期ラットにおいてリセドロン酸ナトリウムは、0.001mg/kg/日以上の用量で骨密度を上昇させたが、1mg/kg/日の用量においても成長板幅を肥厚させなかった。

■脛骨近位部骨密度に及ぼす影響



mean±SD、n=5、＊：P<0.05(コントロール群に対してのDunnett検定)

■脛骨成長板幅に及ぼす影響



mean±SD、n=5、＊：P<0.05(コントロール群に対してのDunnett検定)

[試験方法]

雄性成長期ラットにリセドロン酸ナトリウム又はアレンドロン酸ナトリウムを0.0001～1mg/kg/日、エチドロン酸二ナトリウムを0.3～30mg/kg/日を1週間皮下投与し、最終投与翌日に脛骨を摘出し、骨吸収の指標として脛骨近位部の骨密度をDXA法で、骨石灰化の指標としては脛骨成長板幅を組織学的観察により測定した。

(承認時資料：2002年1月)

(d) 骨組織学的形態計測における検討

〔外国人データ〕

リセドロン酸ナトリウムとして5mg又はプラセボを1日1回朝食30～60分前に36ヵ月間投与され（基礎治療薬：カルシウムとして1g/日を投与。また、ビタミンD値が基準値より低い例では、ビタミンDとして500IU/日以内の範囲で補給）、投与前後で腸骨生検を実施できた閉経後骨粗鬆症患者62例について、骨組織学的形態計測を行った結果、骨形成及び皮質骨に悪影響を及ぼすことなく、骨代謝回転を抑制し、骨吸収と骨形成のバランスを改善することが示唆された。

■腸骨生検組織の骨形態学的計測

項　目	5mg投与群			プラセボ投与群		
	n	投与前	投与36ヵ月後	n	投与前	投与36ヵ月後
骨吸収窩の深さ　(μm)	21	45.6	44.0（－1.6）	21	44.9	50.3（5.4*）
骨石灰化面　(%)	23	7	2（－5*）	21	8	6（－2）
類骨面	23	0.091	0.047（－0.045*）	21	0.117	0.090（－0.027）
類骨幅　(μm)	20	9.93	9.16（－0.77）	20	9.58	10.40（0.82）
骨単位壁幅　(μm)	24	41.84	41.78（－0.05）	21	38.96	41.59（2.63*）
骨石灰化速度　(μm/日)	12	0.563	0.601（0.037）	19	0.532	0.574（0.042）
骨梁単位活性化率　(yr^{-1})	12	0.392	0.173（－0.218*）	19	0.433	0.322（－0.112）
BMU－バランス　(μm) （骨単位壁幅－骨吸収窩の深さ）	21	−4.15	－2.59（1.56）	21	−5.95	－8.70（－2.75）
海綿骨の骨量	21	0.209	0.189（－0.020）	20	0.199	0.192（－0.007）
皮質幅　(μm)	26	1057.2	1504.2（447.0）	22	1181.5	993.2（－188.4）

（　）は投与前からの差、＊：p≦0.05（投与前との比較、対応のあるt検定）

（承認時資料：2002年1月）

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg　：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg　：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg　：骨粗鬆症、月1回75mg

⑥骨折治癒に及ぼす影響（ビーグル犬骨折モデル）

ビーグル犬骨折モデルにおける骨折治癒に対して、リセドロン酸ナトリウムの1mg/kg/日投与では、仮骨の吸収と層板骨への置換の遅延によると考えられる骨折治癒の遅延が認められたが、0.1mg/kg/日投与では遅延させなかった。

■骨折治癒に及ぼす影響

群	骨折治癒の程度（グレード分布、頭数）				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
1	0	0	0	3	3
2	0	0	4	2	0
3	0	0	0	3	3
4	0	0	0	4	2
5	1	0	6	0	0

（各群で雄及び雌から任意に3頭ずつ選んだ各グレードに属する犬の頭数、5群は雌4頭）

グレード分類（骨折治癒過程の定性的評価）
1：不完全な軟骨性癒合、軟骨板での線維性組織の保持
2：完全な軟骨性癒合、硝子質のしっかりした軟骨板
3：わずかな軟骨を含む仮骨による、骨性癒合
4：仮骨は含むが軟骨は含まない、完全な骨性癒合
5：仮骨を全く含まない、完全な骨性癒合

［試験方法］

ビーグル犬雄、雌各群6頭ずつの右後肢を麻酔下で外科的に骨折させ、その後固定した。リセドロン酸ナトリウムは骨折術実施の2ヵ月前から開始し、骨折術後4ヵ月まで下記の5群に分けて、経口投与した。投与終了後、仮骨形成等の治癒程度をX線及び組織学的に検討した。

術前2ヵ月	術後4ヵ月
1群：プラセボ投与	プラセボ投与
2群：プラセボ投与	リセドロン酸ナトリウム1mg/kg/日投与
3群：リセドロン酸ナトリウム1mg/kg/日投与	プラセボ投与
4群：リセドロン酸ナトリウム0.1mg/kg/日投与	リセドロン酸ナトリウム0.1mg/kg/日投与
5群：リセドロン酸ナトリウム1mg/kg/日投与	リセドロン酸ナトリウム1mg/kg/日投与

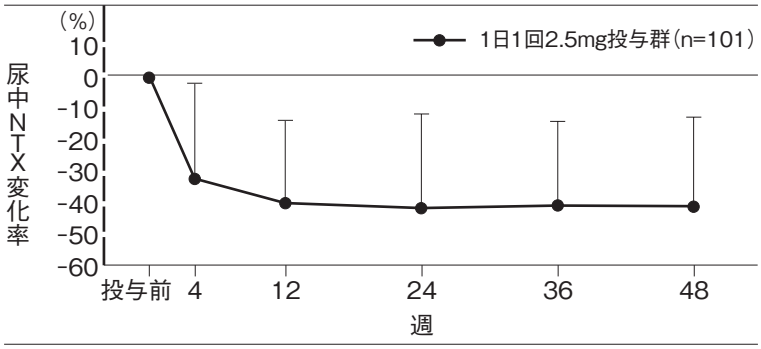
（承認時資料：2002年1月）

⑦骨吸収マーカーに及ぼす影響

(a)ベネット錠2.5mgでの成績

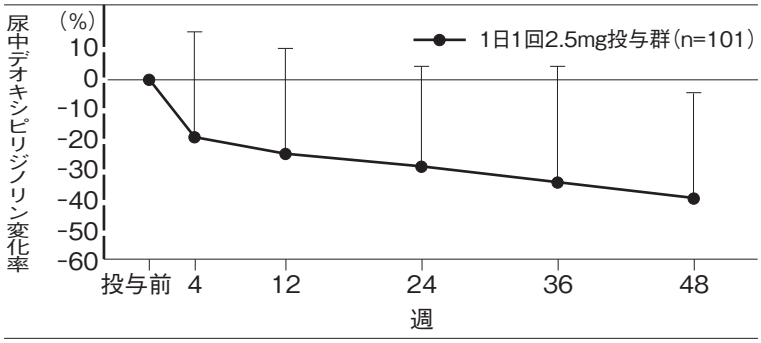
退行期骨粗鬆症患者118例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを1日1回起床時に48週間経口投与する試験(基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日)において、骨吸収マーカーである尿中Ⅰ型コラーゲン架橋N－テロペプチド(尿中NTX)は投与4週後から減少し、12週以降は一定のレベルで推移した。尿中デオキシピリジノリン(尿中DPD)は投与4週後から減少し、48週まで減少がみられた。また、腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)は投与12週後から増加し、48週後の変化率は5.15±4.43%であった。

■尿中NTX変化率の推移



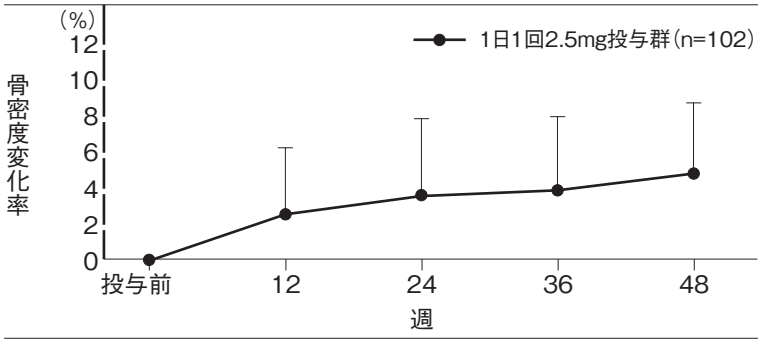
mean±SD

■尿中デオキシピリジノリン変化率の推移



mean±SD

■腰椎平均骨密度変化率の推移



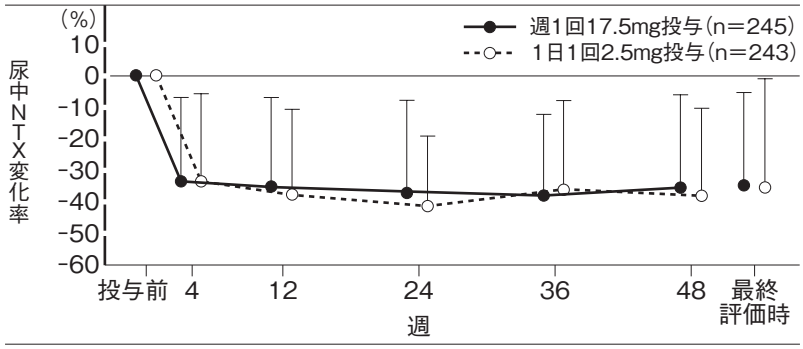
mean±SD

(承認時資料：2002年1月)

(b) 週1回17.5mg投与と1日1回2.5mg投与との比較

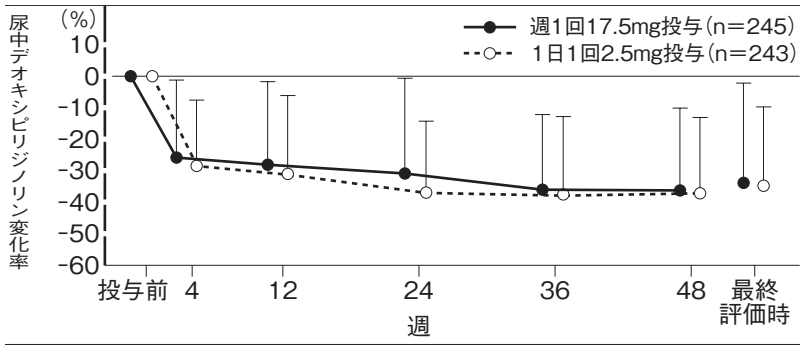
退行期骨粗鬆症患者496例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして週1回17.5mgあるいは1日1回2.5mgを起床時に48週間経口投与する二重盲検比較対照試験(基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与)において、骨吸収マーカーである尿中NTX、尿中DPDはともに、両群とも投与4週後から減少し、それ以降ほぼ一定のレベルで推移し、両群間に有意な差はみられなかった(2標本Wilcoxon検定)。また、腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)変化率は投与12週後以降で増加がみられ、両群の腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)変化率は、全投与期間を通じて同様の推移を示した。

■尿中NTX変化率の推移



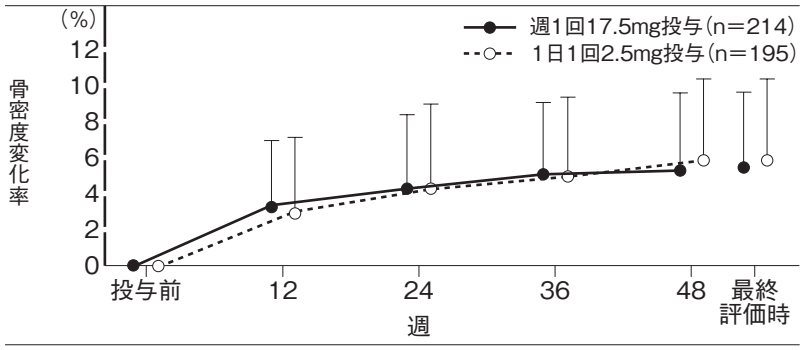
mean±SD

■尿中デオキシピリジノリン変化率の推移



mean±SD

■腰椎平均骨密度変化率の推移



mean±SD

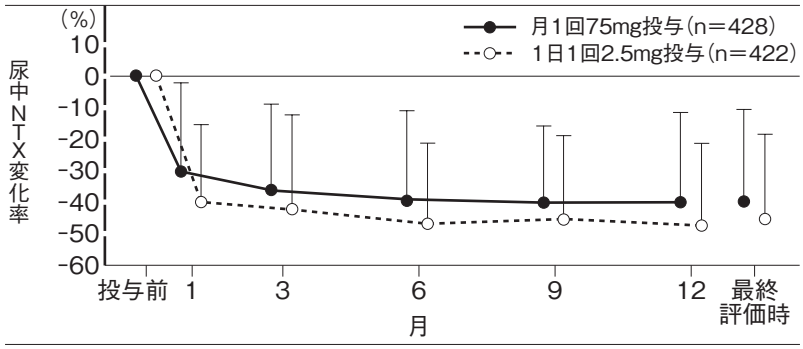
(承認時資料：2007年4月)

(c) 月1回75mg投与と1日1回2.5mg投与との比較

退行期骨粗鬆症患者852例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして月1回75mg又は1日1回2.5mgを起床時に12ヵ月間経口投与する二重盲検比較対照試験(基礎治療薬：カルシウムとして200mg/日を投与)において、骨吸収マーカーである尿中NTX、尿中DPDはともに、両群とも投与1ヵ月後から減少が見られ、12ヵ月後までその低値が維持された。

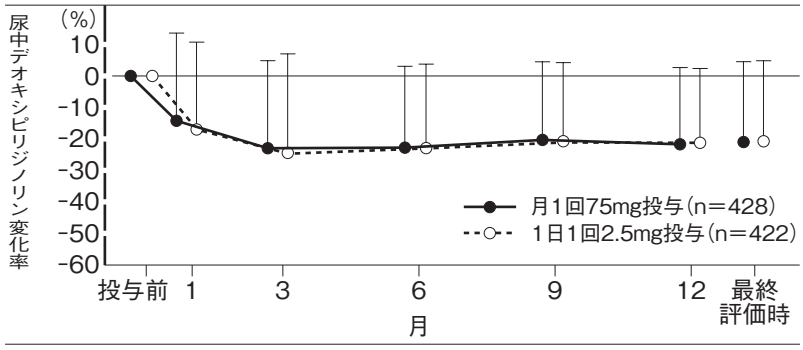
また、12ヵ月後の尿中NTXの変化率の減少は、1日1回2.5mg投与群で月1回75mg投与群よりやや大きく〔投与群間差(月1回75mg投与群－1日1回2.5mg投与群)の点推定値(両側95％信頼区間)：7.09％(3.24～10.95％)〕、尿中DPDの変化率は、両群で同程度であった〔同：－0.32％(－3.77～3.13％)〕。腰椎平均骨密度(L_{2-4}BMD)変化率はいずれの投与群でも経時的に増加が見られ、全投与期間を通じて両群で同程度であった〔同6ヵ月後：－0.34％(－0.88～0.20％)、12ヵ月後：0.30％(－0.31～0.91％)〕。

■尿中NTX変化率の推移



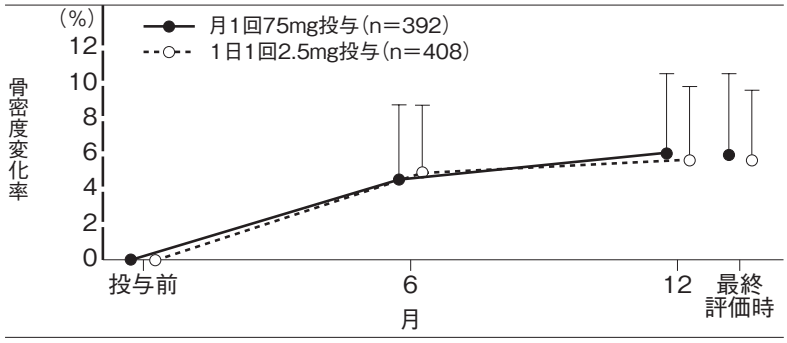
mean±SD

■尿中デオキシピリジノリン変化率の推移



mean±SD

■腰椎平均骨密度変化率の推移



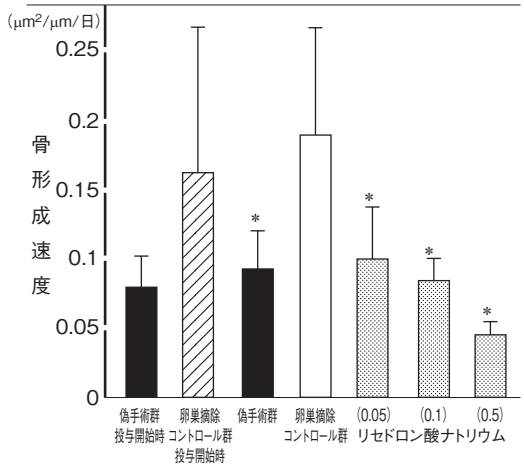
mean±SD

(承認時資料：2012年12月)

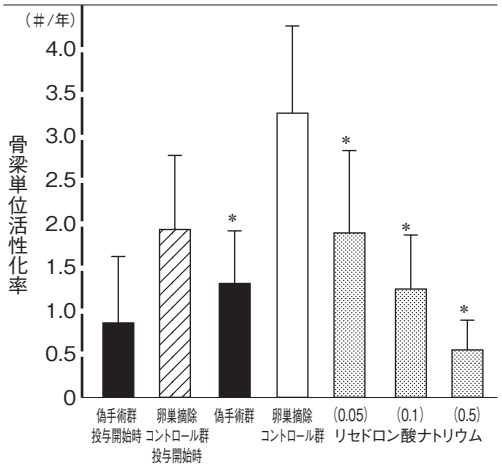
⑧骨代謝回転の亢進に及ぼす影響（卵巣摘除ラット）

卵巣摘除ラットにおいて、リセドロン酸ナトリウムは0.05mg/kg/日以上の用量で骨形成速度及び骨梁単位活性化率の増加を抑制し、0.5mg/kg/日の用量で骨梁間隙増加を抑制した。

■第四腰椎骨形成速度増加抑制作用

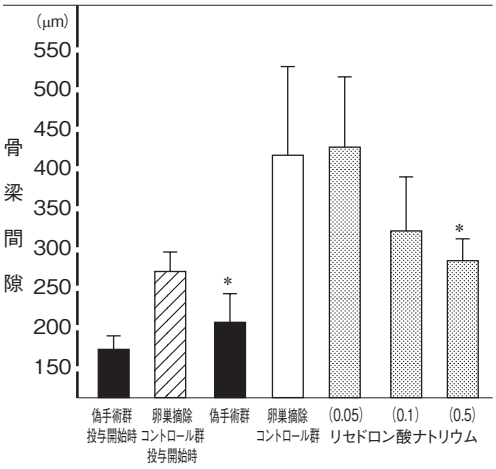


■第四腰椎骨梁単位活性化率増加抑制作用



mean±SD、n＝8～10、＊：P＜0.05（卵巣摘除コントロール群に対してのDunnett検定）

■第四腰椎骨梁間隙増加抑制作用



mean±SD、n＝8～10、＊：P＜0.05（卵巣摘除コントロール群に対してのDunnett検定）

［試験方法］

雌性ラットの両側卵巣を摘除し、3ヵ月後からリセドロン酸ナトリウム0.05、0.1又は0.5mg/kg/日を12ヵ月間連続経口投与し、投与終了後、摘出した第四腰椎の骨代謝回転及び骨梁構造を骨組織形態計測により測定した。

（承認時資料：2008年7月）

(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

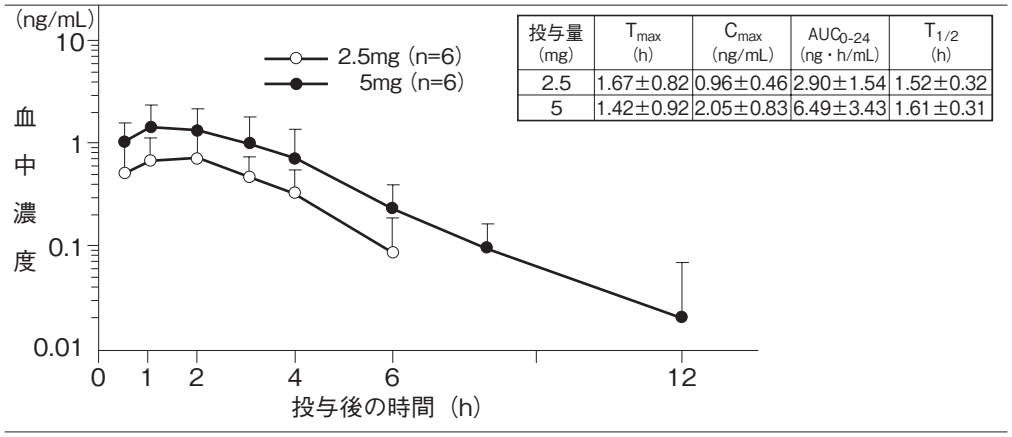
1) 単回投与時の血中濃度

ベネット錠2.5mg

健康成人における検討[18)]

健康成人6例(年齢：20～35歳)を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mgを絶食下に単回経口投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった。

■2.5mg及び5mg単回経口投与時の血中濃度の推移



投与量 (mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
2.5	1.67±0.82	0.96±0.46	2.90±1.54	1.52±0.32
5	1.42±0.92	2.05±0.83	6.49±3.43	1.61±0.31

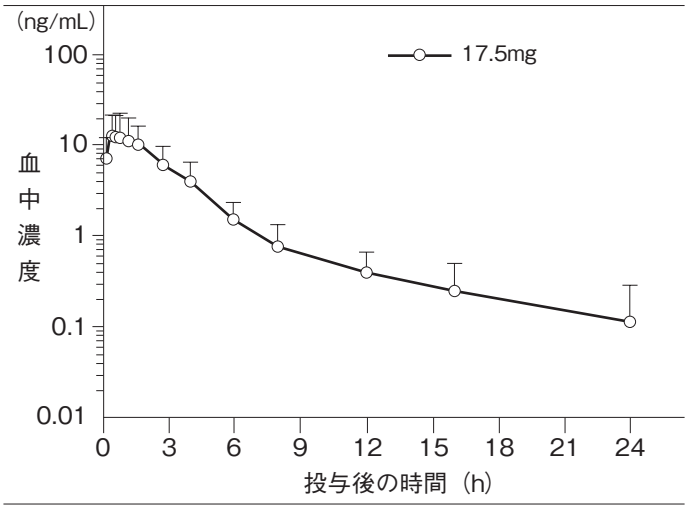
mean±SD

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

ベネット錠17.5mg

健康閉経後女性12例(年齢：52～64歳)を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを絶食下に単回経口投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった。

■17.5mg単回経口投与時の血中濃度の推移



mean±SD、n=12

■薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2\ (1.5-6h)}$ (h)	$T_{1/2\ (12-24h)}$ (h)
17.5	0.90 ± 1.01	13.91 ± 8.78	45.47 ± 32.35	1.73 ± 0.57	11.43 ± 2.58

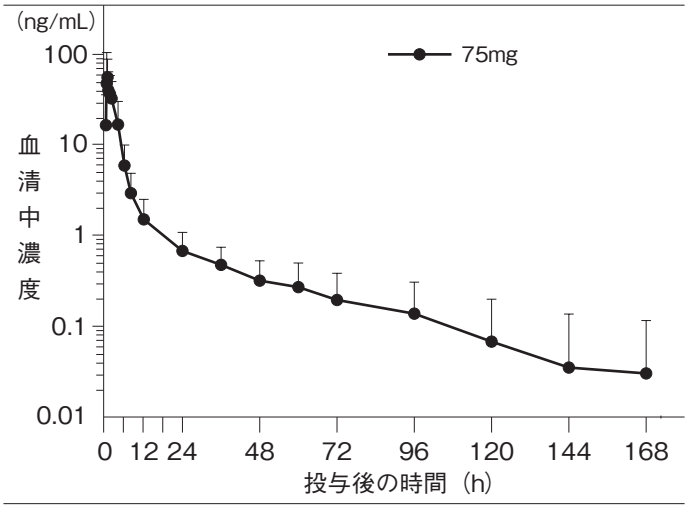
mean ± SD、n=12、$T_{1/2\ (12-24h)}$はn=4、$AUC_{0-\tau}$は最終検出時間までのAUC
$T_{1/2\ (1.5-6h)}$は投与1.5時間後から6時間後までの半減期
$T_{1/2\ (12-24h)}$は投与12時間後から24時間後までの半減期

（承認時資料：2007年4月）

ベネット錠75mg

健康閉経後女性8例（年齢：54 ～ 63歳）を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして75mgを絶食下に単回経口投与したときの血清中濃度の推移は下記のとおりであった。

■75mg単回投与時の血清中濃度の推移



mean±SD、n=8

■薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-4h} (ng・h/mL)	AUC_{0-7d} (ng・h/mL)	$T_{1/2\ (Tmax-6h)}$ (h)
75	0.875	58.46 ± 36.25	119.54 ± 59.88	197.01 ± 112.17	1.56 ± 0.40

mean ± SD、n=8、T_{max}は中央値
AUC_{0-7d}は投与後7日目までのAUC、$T_{1/2\ (Tmax-6h)}$はT_{max}から投与後6時間までの半減期

（承認時資料：2012年12月）

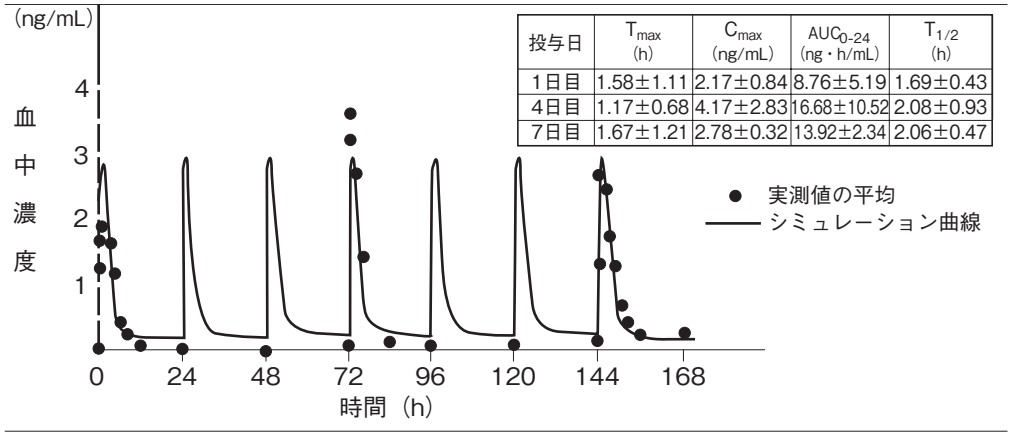
2）反復投与時の血中濃度

ベネット錠2.5mg

健康成人における検討[18)]

健康成人6例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして5mgを起床時に1日1回7日間反復経口投与したときの血中濃度は、反復投与により上昇する傾向を示したが、投与4日目と7日目では大きな差は認められなかった。

■5mg反復投与時の血中濃度の推移



投与日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
1日目	1.58±1.11	2.17±0.84	8.76±5.19	1.69±0.43
4日目	1.17±0.68	4.17±2.83	16.68±10.52	2.08±0.93
7日目	1.67±1.21	2.78±0.32	13.92±2.34	2.06±0.47

mean±SD、n=6

(3) 中毒域

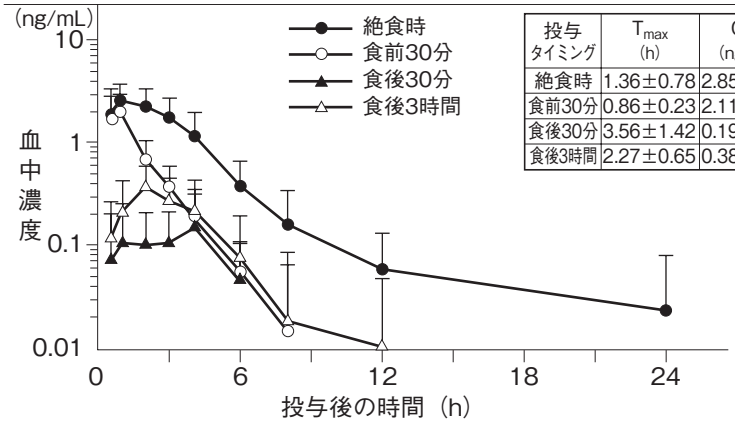
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（健康成人）[19)]

健康成人を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして5mgをクロスオーバー法により、絶食時、食前30分、食後30分又は食後3時間に単回経口投与して、吸収に及ぼす食事の影響を検討した。C_{max}及びAUC_{0-24}は、いずれも絶食時＞食前30分＞食後3時間＞食後30分となり、絶食時と比較して食後3時間でも本剤の吸収は低下した。

■絶食時、食前30分、食後30分又は食後3時間に単回投与したときの血中濃度の推移



投与タイミング	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
絶食時	1.36±0.78	2.85±1.46	10.42±6.20	1.52±0.25
食前30分	0.86±0.23	2.11±1.25	3.83±2.27	1.16±0.41
食後30分	3.56±1.42	0.19±0.13	0.67±0.51	3.63±2.25
食後3時間	2.27±0.65	0.38±0.23	1.52±1.50	2.61±1.16

mean±SD、n＝11

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg　：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg　：骨粗鬆症、月1回75mg

2) 飲料の影響

リセドロン酸ナトリウムをジュース、コーヒー又は紅茶に溶解すると、それぞれ38～45%、20%又は68%の割合で不溶性の錯体を形成することが確認されている(*in vitro*)。
また、類薬でオレンジジュースやコーヒーとともに服用したときに生物学的利用率が低下することが報告されている。

（承認時資料：2002年1月）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1－コンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

○健康成人6例(年齢：20～22歳)にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの消失速度定数は$0.40 \pm 0.16h^{-1}$ (mean ± SD)であった。
○健康な高齢女性6例(年齢：65～69歳)にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの消失速度定数は$0.47 \pm 0.07h^{-1}$ (mean ± SD)であった。

（承認時資料：2002年1月）

(4) クリアランス

○健康成人6例（年齢：20 ～ 22歳）にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの全身クリアランス（Cl_{tot}/F）は514 ± 207L/h（mean ± SD）であった。

○健康な高齢女性6例（年齢：65 ～ 69歳）にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの全身クリアランス（Cl_{tot}/F）は436 ± 503L/h（mean ± SD）であった。

（承認時資料：2002年1月）

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg ：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg ：骨粗鬆症、月1回75mg

(5) 分布容積

○健康成人6例（年齢：20 ～ 22歳）にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの分布容積（Vd_{ss}/F）は3,720 ± 3,339L（mean ± SD）であった。

○健康な高齢女性6例（年齢：65 ～ 69歳）にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの分布容積（Vd_{ss}/F）は1,270 ± 917L（mean ± SD）であった。

（承認時資料：2002年1月）

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg ：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg ：骨粗鬆症、月1回75mg

(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

バイオアベリラビリティー

〔外国人データ〕

経口投与時のAUCと静脈投与時のAUCからみたバイオアベイラビリティは0.63％であった。

○吸収率

（参考）〔ラット、イヌ〕

リセドロン酸ナトリウムの吸収率はラットで0.9％、イヌで2.5％であった。

○吸収部位

（参考）〔ラット〕

^{14}Cリセドロン酸ナトリウムをラットの消化管各部位のループ内に投与し、投与2時間後の各ループ内の残存放射能を測定した結果、残存放射能は、結腸でほぼ100％残存した以外、胃、十二指腸、空腸及び回腸で大きな差がなかったことより、吸収部位は胃から回腸までの消化管の広い範囲であると考えられた。

（承認時資料：2002年1月）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ.5.(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

(参考)〔ラット〕

妊娠18日目のラットに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.8mg/kgを絶食下単回経口投与した結果、胎児組織には0.5時間後に0.001 ～ 0.002μg/gのリセドロン酸ナトリウムが認められたが、2時間後以降は検出限界以下であった。

（承認時資料：2002年1月）

(3) 乳汁への移行性

(参考)〔ラット〕

出産10日目のラットに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.8mg/kgを絶食下単回経口投与した結果、24時間後の乳児組織に0.001 ± 0.001μg/gのリセドロン酸ナトリウムが認められ、微量ではあるがリセドロン酸ナトリウムが乳汁中に存在する可能性が示唆された。

（承認時資料：2002年1月）

(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

1) 骨への移行性

(参考)〔ラット〕

ラットに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.8mg/kgを絶食下単回経口投与したときの0.5、2、8、24、48及び72時間後の骨（脛骨及び椎骨）組織内濃度は、24時間後に最高濃度（0.047 ～ 0.065μg/g）に達したのち、72時間後には0.021 ～ 0.033μg/gまで減少した。

ラットに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.8mg/kgを絶食下1日1回21日間反復経口投与したときの7、14及び21回投与24時間後の組織中濃度は、消化管内容物を除き骨が最も高かった。21回投与24時間後の骨組織内濃度は、初回投与値の約9倍に上昇した。その他のほとんどの組織中濃度は、投与14回目にほぼ定常状態に達したと考えられた。

（承認時資料：2002年1月）

2) その他の組織への移行性

(参考)〔ラット〕

雄性ラットに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.8mg/kgを絶食下単回経口投与し、各組織への移行を検討した結果、血漿を含む多くの臓器で0.5 ～ 2時間後で最高濃度を示した後、速やかに減少した。24時間後までは消化管で高い濃度を示したが、他の組織では総じて濃度は低かった。

■単回経口投与時の各組織への移行性

組　織	リセドロン酸ナトリウム濃度(μg/g　or　mL)					
	0.5時間	2時間	8時間	24時間	48時間	72時間
血　　漿	0.010 ± 0.010	0.001 ± 0.001	ND	ND	ND	ND
血　　球	0.008 ± 0.017	ND	ND	ND	ND	ND
大　　脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小　　脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脊　　髄	0.003 ± 0.007	0.030 ± 0.061	0.007 ± 0.009	ND	ND	ND
坐骨神経	0.010 ± 0.009	0.015 ± 0.029	0.020 ± 0.039	ND	ND	ND
下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	0.004 ± 0.003	ND	ND	ND	ND	0.001 ± 0.002
眼　　球	0.002 ± 0.004	ND	ND	ND	ND	ND
耳下腺	0.007 ± 0.012	ND	ND	ND	ND	ND
舌下腺	0.014 ± 0.021	0.002 ± 0.004	ND	ND	0.033 ± 0.066	ND
顎下腺	0.006 ± 0.008	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	0.010 ± 0.021	ND	ND	0.074 ± 0.149	0.137 ± 0.274	ND
気　　管	0.013 ± 0.004	0.005 ± 0.009	0.005 ± 0.001	0.012 ± 0.007	0.010 ± 0.012	0.003 ± 0.002
胸　　腺	0.003 ± 0.006	ND	ND	ND	ND	ND
肺	0.011 ± 0.008	ND	ND	ND	ND	ND
心　　臓	0.001 ± 0.003	ND	ND	ND	ND	ND
肝　　臓	0.008 ± 0.016	0.020 ± 0.040	0.010 ± 0.013	0.002 ± 0.003	ND	ND
膵　　臓	0.001 ± 0.003	ND	0.003 ± 0.007	ND	ND	ND
脾　　臓	0.009 ± 0.008	ND	ND	ND	ND	ND
腎　　臓	0.026 ± 0.025	0.007 ± 0.005	ND	0.004 ± 0.005	0.002 ± 0.003	ND
副　　腎	0.009 ± 0.018	ND	ND	ND	0.050 ± 0.101	ND
胃	7.211 ± 8.491	10.18 ± 8.124	0.030 ± 0.010	0.022 ± 0.007	0.010 ± 0.013	0.005 ± 0.009
十二指腸	0.514 ± 0.663	0.643 ± 0.565	0.101 ± 0.053	0.011 ± 0.023	0.016 ± 0.020	ND
空　　腸	1.570 ± 0.439	1.027 ± 0.107	0.020 ± 0.005	0.011 ± 0.008	ND	ND
回　　腸	5.380 ± 6.907	3.029 ± 1.382	0.017 ± 0.008	0.005 ± 0.009	0.004 ± 0.007	ND
大　　腸	0.194 ± 0.082	0.604 ± 1.049	1.408 ± 0.933	0.021 ± 0.021	ND	ND
消化管内容物	18.23 ± 7.645	31.48 ± 6.088	12.51 ± 5.360	0.130 ± 0.062	0.012 ± 0.017	ND
腸間膜リンパ節	0.024 ± 0.023	0.002 ± 0.004	0.004 ± 0.008	ND	ND	ND
精　　巣	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精　　嚢	0.005 ± 0.003	0.002 ± 0.003	ND	ND	ND	ND
前立腺	0.005 ± 0.010	0.003 ± 0.006	ND	ND	ND	ND
膀　　胱	0.045 ± 0.037	0.049 ± 0.012	0.005 ± 0.006	0.006 ± 0.007	0.011 ± 0.021	ND
脂　　肪	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨格筋	0.005 ± 0.011	ND	ND	ND	ND	ND
脛　　骨	0.018 ± 0.009	0.011 ± 0.007	0.024 ± 0.008	0.050 ± 0.019	0.017 ± 0.010	0.026 ± 0.011
椎　　骨	0.013 ± 0.010	0.011 ± 0.008	0.022 ± 0.010	0.047 ± 0.017	0.015 ± 0.008	0.021 ± 0.009
皮　　膚	ND	ND	0.003 ± 0.006	ND	ND	ND
動　　脈	0.769 ± 1.525	0.041 ± 0.083	ND	ND	0.003 ± 0.005	ND
静　　脈	0.050 ± 0.048	ND	ND	ND	0.004 ± 0.008	ND

mean ± SD、n=4、ND：検出限界未満

（承認時資料：2002年1月）

(6) 血漿蛋白結合率

(参考)〔*in vitro*〕

^{14}Cリセドロン酸ナトリウムの*in vitro*での血漿蛋白結合率はラットで98～99%、イヌで37～39%、ヒトでは23～25%であり、0.05～1.0mg/mLの範囲で濃度依存性は認められなかった。

(承認時資料：2002年1月)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考)〔*in vitro*〕

リセドロン酸ナトリウムは代謝を受けず、尿中でKeto（1-oxo-2-（3-pyridinyl）ethylphosphonic acid)及び3-PAA（3-pyridylacetic acid)に分解された。

(承認時資料：2002年1月)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

排泄部位及び経路

(参考)〔ラット、イヌ〕

ラット及びイヌに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.01mg/kgを単回静脈内投与したとき、ラットでは168時間後に38.15%が尿中に、0.83%が糞中に排泄され、イヌでは96時間後に46.38%が尿中に、2.69%が糞中に排泄された。残りの大部分は骨組織に残存すると推定された。また、ラット及びイヌに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.8mg/kgを絶食下単回経口投与したとき、168時間後にラットでは0.49%が尿中に、91.89%が糞中に排泄され、イヌでは1.23%が尿中に、90.87%が糞中に排泄された。以上の成績から吸収されたリセドロン酸ナトリウムは主に尿中から排泄される。

(承認時資料：2002年1月)

排泄率

健康成人にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mg、5mgを絶食下単回経口投与したときの24時間の尿中排泄率は、投与量の0.37±0.17%、0.43±0.23%であった。

(承認時資料：2002年1月)

健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを絶食下単回経口投与したときの累積尿中排泄率は、24時間後、48時間後、72時間後でそれぞれ0.70±0.44%、0.74±0.47%、0.78±0.49%であった。

(承認時資料：2007年4月)

健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウムとして75mgを絶食下単回投与したときの168時間の累積尿中排泄率は、投与量の0.82±0.47%であった。

(承認時資料：2012年12月)

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg　：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg　：骨粗鬆症、月1回75mg

排泄速度

(参考)〔ラット〕

ラットに^{14}Cリセドロン酸ナトリウム0.01mg/kgを単回静脈内投与したとき及び0.8mg/kgを絶食下に単回経口投与したときの168時間までの累積排泄率は下記のとおりであった。

■累積排泄率

投与法	投与後の時間(h)	累積排泄率(%)			
		尿　中	糞　中	ゲージ洗浄液	合　計
静脈内投与	2	3.13 ± 6.26	0.00 ± 0.00	−	3.13 ± 6.26
	8	31.46 ± 4.37	0.00 ± 0.00	−	31.46 ± 4.37
	24	34.98 ± 3.87	0.73 ± 0.38	0.90 ± 1.18	36.61 ± 3.45
	48	36.08 ± 3.81	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	37.80 ± 3.58
	72	36.65 ± 3.85	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	38.38 ± 3.65
	96	37.16 ± 3.87	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	38.88 ± 3.66
	120	37.50 ± 3.86	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	39.22 ± 3.66
	144	37.86 ± 3.85	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	39.58 ± 3.66
	168	38.15 ± 3.85	0.83 ± 0.56	0.90 ± 1.18	39.88 ± 3.65
経口投与	24	0.47 ± 0.07	88.20 ± 2.09	0.01 ± 0.01	88.68 ± 2.16
	48	0.48 ± 0.07	91.72 ± 0.85	0.01 ± 0.01	92.21 ± 0.81
	72	0.48 ± 0.08	91.90 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.95
	96	0.48 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.95
	120	0.49 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.94
	144	0.49 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.39 ± 0.94
	168	0.49 ± 0.08	91.89 ± 1.00	0.01 ± 0.01	92.40 ± 0.94

mean ± SD、n=4

(承認時資料：2002年1月)

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

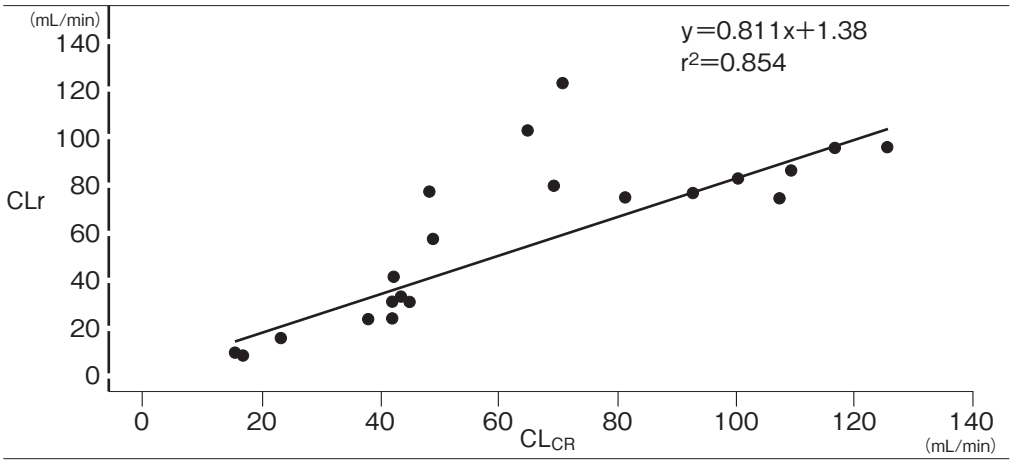
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎障害例における薬物動態[20)]

〔外国人データ〕

腎機能の程度が異なる外国成人21例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして30mgを単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス(CL_{CR})と腎クリアランス(CL_r)の間には相関関係が認められ、CL_{CR}の低下にしたがってCL_rは低下した。この相関関係より高度な腎障害(CL_{CR}＜30mL/分)の患者ではCL_rが70%以上減少すると推定された。

■外国成人におけるCL_{CR}とCL_rとの相関

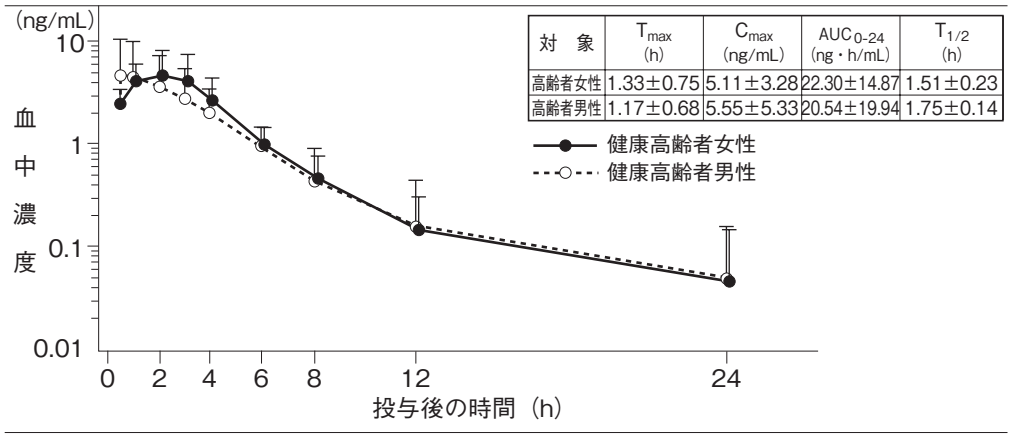


注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg ：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg ：骨粗鬆症、月1回75mg

(2) 健康高齢者における検討

健康な高齢者女性6例(年齢：65～69歳)又は健康な高齢者男性6例(年齢：65～75歳)を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの血中濃度の推移は下図のとおりであり、高齢者女性と高齢者男性の血中濃度に大きな差は認められなかった。

■高齢者女性と高齢者男性の血中濃度の推移



対　象	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
高齢者女性	1.33±0.75	5.11±3.28	22.30±14.87	1.51±0.23
高齢者男性	1.17±0.68	5.55±5.33	20.54±19.94	1.75±0.14

mean±SD、n=6

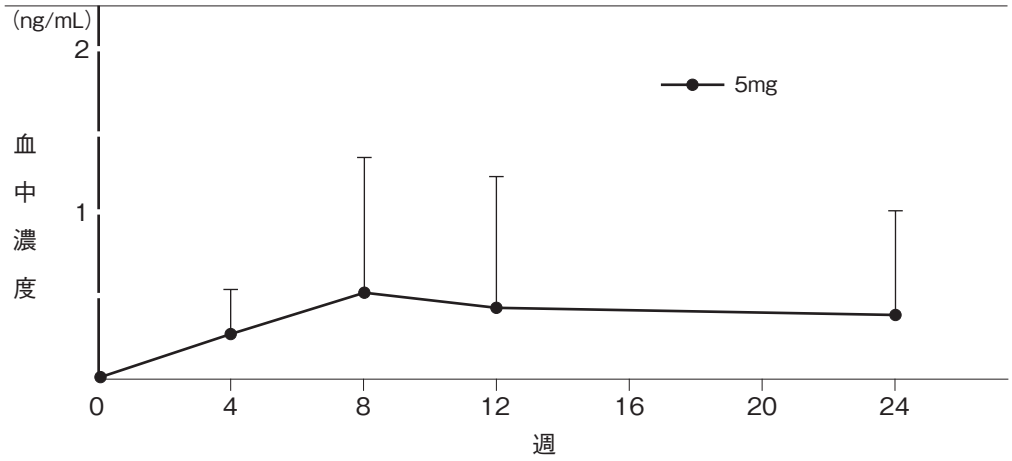
(承認時資料：2002年1月)

注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

(3) 退行期骨粗鬆症患者及び卵巣機能欠落に伴う骨量減少例における検討[3)]

退行期骨粗鬆症患者及び卵巣機能欠落に伴う骨量減少例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして5mgを起床時に1日1回24週間反復経口投与したときの血中トラフ値(C_{min})は、8週以降は増加しなかった。

■5mg反復投与時の血中トラフ値の推移



mean±SD、n=24～36

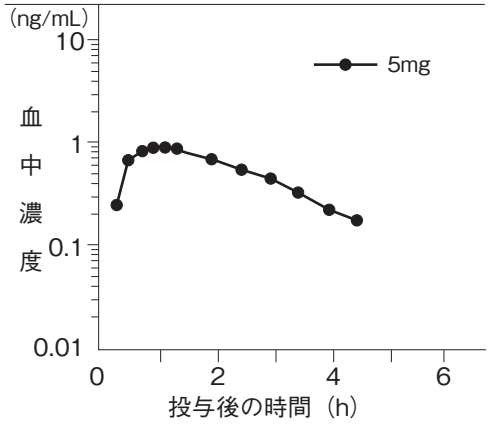
注意：国内におけるベネット錠2.5mgの承認用量は1日1回2.5mgである。

11. その他

外国健康成人との血中濃度の類似性(参考)

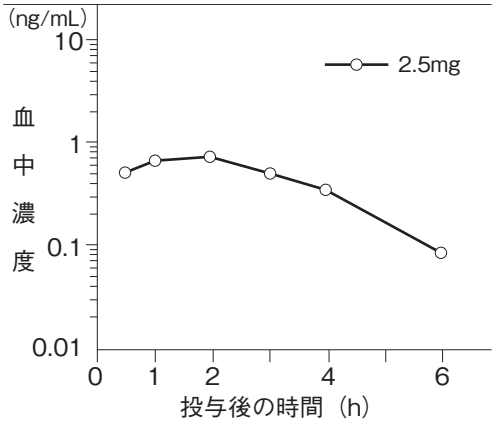
英国の健康成人を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして5mgを絶食下に単回経口投与したときの血中濃度は、日本の健康成人にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを絶食下に単回経口投与したときの血中濃度とほぼ同様の推移を示した。

■英国における5mg単回投与時の血中濃度の推移



n=22

■日本における2.5mg単回投与時の血中濃度の推移



n=6

■薬物動態パラメータ

	投与量(mg)	症例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)
英国	5	22	1.01 ± 0.40	1.09 ± 0.53	2.52 ± 1.23
日本	2.5	6	1.67 ± 0.82	0.96 ± 0.46	2.90 ± 1.54

mean ± SD

（承認時資料：2002年1月）

注意：国内における承認効能又は効果及び承認用量は以下のとおりである。
ベネット錠2.5mg　：骨粗鬆症、1日1回2.5mg
ベネット錠17.5mg　：骨粗鬆症、週1回17.5mg/骨ページェット病、1日1回17.5mgを8週間連日投与
ベネット錠75mg　：骨粗鬆症、月1回75mg

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）

全製剤共通

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。］［11.1.1参照］

2.2 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

2.3 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。］

ベネット錠2.5mg、ベネット錠75mg

2.4 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者［7.、11.1.1参照］

ベネット錠17.5mg

2.4 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者［7.1、11.1.1参照］

全製剤共通

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

2.6 高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：約30mL/分未満）のある患者[19]［9.2.1、16.6.1参照］

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

ベネット錠2.5mg、ベネット錠75mg

8.1 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。[10.2参照]

ベネット錠17.5mg

8.1 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。特に骨ページェット病患者は、骨代謝回転が著しく亢進しているので注意すること。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]

全製剤共通

8.2 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・顎骨骨髄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。[11.1.3参照]

8.3 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。[11.1.4参照]

8.4 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。[11.1.5参照]

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。[11.1.1参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者

(1) 投与しないこと。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[18]。[2.6、16.6.1参照]

(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/分/1.73m^{2}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[21]。

9.2.2 中等度又は軽度の腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。[16.6.1参照]

(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。

(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胎児の骨化遅延等がみられている。[2.5参照]

(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)へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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）

ベネット錠2.5mg、ベネット錠75mg

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 ［7.、8.1、16.2.1、16.2.2参照］	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。同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがある。

ベネット錠17.5mg

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 ［7.1、8.1、16.2.1、16.2.2参照］	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。同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがある。

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

ベネット錠2.5mg

11.1.1 上部消化管障害

食道穿孔(頻度不明)、食道狭窄(頻度不明)、食道潰瘍(頻度不明)、胃潰瘍(0.9%)、食道炎(0.1%)、十二指腸潰瘍(0.1%)等が報告されている。[2.1、2.4、7.、9.1.1参照]

ベネット錠17.5mg

11.1.1 上部消化管障害

食道穿孔(頻度不明)、食道狭窄(頻度不明)、食道潰瘍(頻度不明)、胃潰瘍(0.1%未満)[注)]、食道炎(頻度不明)、十二指腸潰瘍(0.1%未満)[注)]等が報告されている。[2.1、2.4、7.1、9.1.1参照]

注) 製造販売後の骨粗鬆症の特定使用成績調査結果に基づく。

ベネット錠75mg

11.1.1 上部消化管障害(いずれも頻度不明)

食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等が報告されている。[2.1、2.4、7.、9.1.1参照]

全製剤共通

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、γ-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。

11.1.3 顎骨壊死・顎骨骨髄炎(頻度不明)

[8.2参照]

11.1.4 外耳道骨壊死(頻度不明)

[8.3参照]

11.1.5 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)

[8.4参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

ベネット錠2.5mg

	5%以上	1～5%未満	1%未満	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			そう痒症、発疹、紅斑、じん麻疹	皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
肝　臓		γ-GTP増加、ALT増加、AST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β_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

ベネット錠17.5mg

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	胃不快感	便秘、上腹部痛	悪心、胃炎、下痢、腹部膨満感、消化不良(胸やけ)、味覚異常、口内炎、口渇、嘔吐、食欲不振	軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、歯肉腫脹
過敏症			そう痒症、発疹、紅斑	じん麻疹、皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
肝　臓		γ-GTP増加、AST増加、ALT増加	血中AL-P増加	LDH増加
眼			霧視	眼痛、ぶどう膜炎
血　液			貧血、白血球数減少	好中球数減少、リンパ球数増加
精神神経系			めまい、頭痛、感覚減退(しびれ)、傾眠	耳鳴
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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他		尿潜血陽性	倦怠感、BUN増加、血中AL-P減少、血中リン減少、浮腫(顔面、四肢等)、ほてり、無力症(疲労、脱力等)、動悸、血圧上昇、発熱	尿中β_2ミクログロブリン増加、脱毛

注)各副作用の頻度区分は、国内における骨粗鬆症の臨床試験成績及び特定使用成績調査結果に基づく。

ベネット錠75mg

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢	胃不快感、胃炎、上腹部痛	悪心[注)]、嘔吐[注)]、便秘、消化不良(胸やけ)、腹部膨満感	口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹
過敏症			じん麻疹	紅斑、そう痒症、発疹、皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
肝　臓			γ-GTP増加	AST増加、ALT増加、LDH増加、血中AL-P増加
眼				眼痛、霧視、ぶどう膜炎
血　液			白血球数減少	貧血、好中球数減少、リンパ球数増加
精神神経系		頭痛[注)]		めまい、感覚減退(しびれ)、耳鳴、傾眠
筋・骨格系		筋・骨格痛[注)](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		発熱[注)]	倦怠感[注)]、BUN増加、無力症[注)](疲労、脱力等)、浮腫(顔面、四肢等)	尿潜血陽性、尿中β_2ミクログロブリン増加、血中AL-P減少、血中リン減少、ほてり、動悸、脱毛、血圧上昇

注)急性期反応(初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用であり、高用量投与において発現している)に該当する副作用を含む。これらの副作用は2回目以降の投与時に発現することや、繰り返し発現することもある。

ベネット錠2.5mg（骨粗鬆症）

■副作用発現状況

	国内臨床試験
安全性評価対象例数	752
副作用発現症例数(発現率)	242（32.2%）
副作用発現件数	461
自他覚的副作用発現症例数(発現率)	189（25.1%）
臨床検査値実施例数	749
臨床検査値異常変動発現例数(発現率)	89（11.9%）

	製造販売後調査
調査症例数	3,808
副作用等の発現症例数	480
副作用等の発現件数	704
副作用等の発現症例率(%)	12.61

■種類別自他覚的副作用発現頻度(国内臨床試験)

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	2（ 0.3）
帯状疱疹	1（ 0.1）
鼻咽頭炎	1（ 0.1）
膀胱炎	1（ 0.1）
良性、悪性および詳細不明の新生物	3（ 0.4）
乳癌	1（ 0.1）
卵巣癌	1（ 0.1）
甲状腺腺腫	1（ 0.1）
血液およびリンパ系障害	4（ 0.5）
貧血	3（ 0.4）
巨赤芽球性貧血	1（ 0.1）
代謝および栄養障害	5（ 0.7）
食欲不振	4（ 0.5）
高コレステロール血症	1（ 0.1）
精神障害	2（ 0.3）
不眠症	2（ 0.3）
神経系障害	18（ 2.4）
傾眠	1（ 0.1）
頭痛	4（ 0.5）
緊張性頭痛	1（ 0.1）
浮動性めまい	5（ 0.7）
体位性めまい	1（ 0.1）
感覚鈍麻	6（ 0.8）
感覚障害	1（ 0.1）
三叉神経痛	1（ 0.1）
眼障害	4（ 0.5）
眼瞼下垂	1（ 0.1）
眼瞼紅斑	2（ 0.3）
眼瞼浮腫	1（ 0.1）
眼瞼瘙痒症	1（ 0.1）
眼部不快感	1（ 0.1）
耳および迷路障害	3（ 0.4）
耳鳴	1（ 0.1）
回転性めまい	2（ 0.3）
心臓障害	2（ 0.3）
狭心症	1（ 0.1）
心室性期外収縮	1（ 0.1）
血管障害	1（ 0.1）
高血圧	1（ 0.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6（ 0.8）
咳嗽	1（ 0.1）
鼻出血	1（ 0.1）
咽喉乾燥	1（ 0.1）
咽喉頭疼痛	2（ 0.3）
咽喉頭不快感	1（ 0.1）
胃腸障害	141（ 18.8）
大腸炎	1（ 0.1）
虚血症大腸炎	1（ 0.1）
齲歯	1（ 0.1）
下痢*	9（ 1.2）
十二指腸潰瘍	1（ 0.1）
消化不良	12（ 1.6）
おくび	2（ 0.3）
腹部膨満	11（ 1.5）
胃潰瘍	7（ 0.9）
胃炎	9（ 1.2）
出血性胃炎	1（ 0.1）
腹痛	4（ 0.5）
下腹部痛	1（ 0.1）
上腹部痛	17（ 2.3）

副作用の種類	発現例数(%)
便秘	20 (2.7)
結腸ポリープ	1 (0.1)
腹部不快感	2 (0.3)
胃不快感	41 (5.5)
悪心	20 (2.7)
嘔吐	6 (0.8)
口唇炎	2 (0.3)
口腔内不快感	1 (0.1)
口内炎	8 (1.1)
食道炎	1 (0.1)
逆流性食道炎	2 (0.3)
肝胆道系障害	3 (0.4)
肝機能異常	2 (0.3)
胆管結石	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	15 (2.0)
紅色汗疹	1 (0.1)
多汗症	1 (0.1)
湿疹	2 (0.3)
痒疹	1 (0.1)
全身紅斑	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.3)
瘙痒症	4 (0.5)
発疹	4 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	14 (1.9)
多発性関節炎	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
骨痛	3 (0.4)
腱鞘炎	1 (0.1)
椎間板突出	1 (0.1)
関節痛	6 (0.8)
背部痛	2 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.1)
頸部痛	2 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.1)
膀胱不快感	1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	15 (2.0)
疲労	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)
胸部不快感	2 (0.3)
口渇	6 (0.8)
顔面浮腫	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)
末梢性浮腫	2 (0.3)
臨床検査(自他覚的副作用として集計)	6 (0.8)
体重減少	2 (0.3)
血圧上昇	2 (0.3)
潜血	2 (0.3)

MedDRA Ver.9.1にて集計
＊下痢には軟便発現例も含まれる。

■種類別臨床検査値異常変動発現頻度（国内臨床試験）

副作用の種類	発現例数（%）	検査実施例数	副作用の種類	発現例数（%）	検査実施例数
血中コレステロール増加	2（ 0.3）	725	ヘマトクリット増加	1（ 0.1）	727
ALT（GPT）増加	15（ 2.0）	732	ヘモグロビン減少	8（ 1.1）	727
AST（GOT）増加	15（ 2.0）	732	赤血球数減少	7（ 1.0）	727
γ－GTP増加	27（ 3.7）	725	赤血球数増加	1（ 0.1）	727
血中ビリルビン減少	1（ 0.1）	722	血中クレアチニン減少	1（ 0.1）	731
血中尿酸増加	1（ 0.1）	725	血中クレアチニン増加	1（ 0.1）	731
血中カルシウム減少	5（ 0.7）	731	血中BUN増加	2（ 0.3）	731
血中クロール増加	1（ 0.1）	729	血中LDH増加	7（ 1.0）	729
血中カリウム増加	2（ 0.3）	730	血中ALP減少	1（ 0.1）	733
血中リン減少	2（ 0.3）	731	血中ALP増加	11（ 1.5）	733
血中リン増加	2（ 0.3）	731	尿中ブドウ糖陽性	1（ 0.1）	720
血小板数減少	2（ 0.3）	727	尿中血陽性	18（ 2.5）	719
尿中β_2ミクログロブリン増加	1（ 2.1）	47	尿中蛋白陽性	2（ 0.3）	721
血中アルブミン減少	1（ 0.1）	724	リンパ球数増加	2（ 1.9）	104
総蛋白減少	1（ 0.1）	727	好中球数減少	2（ 1.9）	104
ヘマトクリット減少	8（ 1.1）	727	白血球数減少	11（ 1.5）	727

MedDRA Ver.9.1にて集計
臨床検査の小計は、自他覚的所見に該当するものを除いた。

（2004年4月承認時、製造販売後臨床試験、2007年4月17.5mg錠承認時［対照薬としての2.5mg錠］成績にもとづく集計）

■種類別副作用発現頻度（製造販売後調査）

副作用の種類	発現例数（%）
感染症および寄生虫症	6（0.16）
膀胱炎*	1（0.03）
胃腸炎*	2（0.05）
肺炎*	3（0.08）
血液およびリンパ系障害	5（0.13）
貧血	2（0.05）
低色素性貧血	1（0.03）
汎血球減少症*	1（0.03）
好酸球減少症*	1（0.03）
免疫系障害	1（0.03）
過敏症*	1（0.03）
代謝および栄養障害	28（0.74）
食欲減退	21（0.55）
高カルシウム血症*	1（0.03）
低カルシウム血症	1（0.03）
高コレステロール血症*	2（0.05）
高脂血症*	1（0.03）
低カリウム血症*	1（0.03）
高尿酸血症*	1（0.03）
精神障害	2（0.05）
不眠症*	2（0.05）
神経系障害	29（0.76）
脳梗塞*	1（0.03）
脳血管障害*	1（0.03）
頭痛	8（0.21）
浮動性めまい	12（0.32）
体位性めまい	1（0.03）
味覚異常	3（0.08）
感覚鈍麻	4（0.11）
神経痛*	1（0.03）
錯感覚*	1（0.03）
眼障害	3（0.08）
虹彩炎	1（0.03）
眼の異常感*	1（0.03）
羞明*	1（0.03）
閃輝暗点*	1（0.03）
耳および迷路障害	3（0.08）
メニエール病*	1（0.03）
耳鳴	3（0.08）
回転性めまい	1（0.03）
心臓障害	3（0.08）
動悸	2（0.05）
心筋梗塞	1（0.03）

副作用の種類	発現例数（%）
血管障害	2（0.05）
ほてり	1（0.03）
高血圧	1（0.03）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9（0.24）
間質性肺疾患*	1（0.03）
咳嗽*	3（0.08）
呼吸困難*	1（0.03）
湿性咳嗽*	2（0.05）
口腔咽頭痛*	2（0.05）
喉頭浮腫	1（0.03）
胃腸障害	351（9.22）
胃ポリープ*	1（0.03）
胃腸障害*	4（0.11）
胃腸出血*	1（0.03）
胃炎	21（0.55）
萎縮性胃炎	1（0.03）
食道炎	3（0.08）
逆流性食道炎*	5（0.13）
便秘	23（0.60）
下痢	19（0.50）
胃食道逆流性疾患*	1（0.03）
イレウス*	1（0.03）
腹部不快感	105（2.76）
腹部膨満	18（0.47）
腹痛	12（0.32）
上腹部痛	61（1.60）
異常便*	1（0.03）
消化不良	33（0.87）
鼓腸	1（0.03）
悪心	50（1.31）
食道痛	1（0.03）
嘔吐	13（0.34）
心窩部不快感	6（0.16）
胃潰瘍	11（0.29）
びらん性胃炎	2（0.05）
口唇炎	2（0.05）
口腔内不快感*	1（0.03）
口内炎	10（0.26）
口の感覚鈍麻	1（0.03）
口内乾燥	2（0.05）
舌炎	2（0.05）
舌痛	1（0.03）
舌障害*	2（0.05）

副作用の種類	発現例数（%）
肝胆道系障害	4（0.11）
肝機能異常	3（0.08）
肝障害	1（0.03）
皮膚および皮下組織障害	22（0.58）
蕁麻疹	4（0.11）
湿疹	2（0.05）
紅斑	1（0.03）
瘙痒症	9（0.24）
発疹	9（0.24）
全身性瘙痒症	1（0.03）
冷汗*	1（0.03）
筋骨格系および結合組織障害	11（0.29）
関節周囲炎*	1（0.03）
関節リウマチ*	2（0.05）
筋痙縮*	1（0.03）
筋肉痛	2（0.05）
背部痛	4（0.11）
頚部痛	1（0.03）
腎および尿路障害	7（0.18）
ネフローゼ症候群*	1（0.03）
腎嚢胞*	1（0.03）
腎不全*	1（0.03）
血尿*	1（0.03）
頻尿*	2（0.05）
蛋白尿*	1（0.03）
全身障害および投与局所様態	20（0.53）
発熱	2（0.05）
無力症	2（0.05）
胸部不快感*	1（0.03）
悪寒*	1（0.03）
顔面浮腫	1（0.03）
異常感*	5（0.13）
冷感*	1（0.03）
倦怠感	3（0.08）
浮腫	2（0.05）
末梢性浮腫	1（0.03）
口渇	2（0.05）
異物感*	1（0.03）
死亡*	1（0.03）

副作用の種類	発現例数（%）
臨床検査	53（1.39）
血圧上昇	5（0.13）
血中乳酸脱水素酵素増加	7（0.18）
血中アルカリホスファターゼ増加	8（0.21）
血中アミラーゼ減少*	1（0.03）
ヘマトクリット減少	2（0.05）
ヘモグロビン減少	6（0.16）
リンパ球数減少	1（0.03）
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少*	1（0.03）
平均赤血球ヘモグロビン増加*	2（0.05）
平均赤血球容積増加*	3（0.08）
好中球数増加*	1（0.03）
血小板数減少*	1（0.03）
赤血球数減少	5（0.13）
白血球数減少	2（0.05）
白血球数増加*	2（0.05）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17（0.45）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17（0.45）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11（0.29）
肝機能検査異常	4（0.11）
ロイシンアミノペプチダーゼ低下*	1（0.03）
血中トリグリセリド増加*	1（0.03）
血中ブドウ糖増加*	1（0.03）
血中尿酸減少*	1（0.03）
血中尿酸増加*	1（0.03）
グリコヘモグロビン増加*	1（0.03）
血中アルブミン減少	1（0.03）
C－反応性蛋白増加*	2（0.05）
総蛋白減少*	1（0.03）
血中クレアチニン増加*	1（0.03）
血中尿素増加*	3（0.08）
尿中血陽性*	3（0.08）
尿量減少*	1（0.03）
血中カルシウム減少	2（0.05）
傷害、中毒および処置合併症	3（0.08）
大腿骨頚部骨折*	1（0.03）
骨折*	1（0.03）
交通事故*	1（0.03）

＊「使用上の注意」から予測できない副作用（「使用上の注意」から予測できる副作用に随伴したものも含む）
副作用名はMedDRA（Ver.12.1）によりPT［基本語］にて記載している。

（再審査終了時集計：2011年6月）

ベネット錠17.5mg（骨粗鬆症）

■副作用発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
調査症例数	249	3,452	3,701
副作用等の発現症例数	62	244	306
副作用等の発現件数	91	315	406
副作用等の発現症例率（%）	24.90	7.07	8.27

■種類別自他覚的副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数（%）		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
感染症および寄生虫症	1（0.40）	1（0.03）	2（0.05）
鼻咽頭炎*	1（0.40）	－	1（0.03）
咽頭炎*	－	1（0.03）	1（0.03）
血液およびリンパ系障害	2（0.80）	1（0.03）	3（0.08）
貧血	1（0.40）	－	1（0.03）
鉄欠乏性貧血	1（0.40）	－	1（0.03）
汎血球減少症*	－	1（0.03）	1（0.03）
代謝および栄養障害	－	11（0.32）	11（0.30）
低カルシウム血症	－	1（0.03）	1（0.03）
脂質異常症*	－	1（0.03）	1（0.03）
食欲減退	－	8（0.23）	8（0.22）
高脂血症*	－	1（0.03）	1（0.03）
精神障害	－	3（0.09）	3（0.08）
不安*	－	1（0.03）	1（0.03）
不快気分*	－	1（0.03）	1（0.03）
不眠症*	－	1（0.03）	1（0.03）
神経系障害	4（1.61）	14（0.41）	18（0.49）
頚腕症候群*	－	1（0.03）	1（0.03）
認知症*	－	1（0.03）	1（0.03）
浮動性めまい	1（0.40）	6（0.17）	7（0.19）
味覚異常	1（0.40）	1（0.03）	2（0.05）
頭痛	－	1（0.03）	1（0.03）
感覚鈍麻	－	2（0.06）	2（0.05）
麻痺*	1（0.40）	－	1（0.03）
橈骨神経麻痺*	1（0.40）	－	1（0.03）
傾眠	－	1（0.03）	1（0.03）
振戦*	－	1（0.03）	1（0.03）
眼障害	1（0.40）	3（0.09）	4（0.11）
結膜出血*	1（0.40）	－	1（0.03）
アレルギー性結膜炎*	－	1（0.03）	1（0.03）
眼瞼浮腫	－	1（0.03）	1（0.03）
霧視	－	1（0.03）	1（0.03）
心臓障害	－	4（0.12）	4（0.11）
動悸	－	2（0.06）	2（0.05）

副作用の種類	発現例数（%）		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
上室性頻脈*	－	1（0.03）	1（0.03）
頻脈*	－	1（0.03）	1（0.03）
血管障害	1（0.40）	4（0.12）	5（0.14）
潮紅	－	1（0.03）	1（0.03）
高血圧	－	2（0.06）	2（0.05）
ほてり	1（0.40）	1（0.03）	2（0.05）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.40）	5（0.14）	6（0.16）
喘息*	－	1（0.03）	1（0.03）
咳嗽*	－	1（0.03）	1（0.03）
発声障害*	－	1（0.03）	1（0.03）
間質性肺疾患*	1（0.40）	－	1（0.03）
咽喉刺激感*	－	1（0.03）	1（0.03）
口腔咽頭不快感*	－	1（0.03）	1（0.03）
胃腸障害	31（12.45）	178（5.16）	209（5.65）
腹部不快感	16（6.43）	68（1.97）	84（2.27）
腹部膨満	1（0.40）	3（0.09）	4（0.11）
腹痛	－	2（0.06）	2（0.05）
下腹部痛*	1（0.40）	1（0.03）	2（0.05）
上腹部痛	4（1.61）	21（0.61）	25（0.68）
結腸ポリープ*	1（0.40）	－	1（0.03）
便秘	6（2.41）	5（0.14）	11（0.30）
齲歯*	－	2（0.06）	2（0.05）
下痢	2（0.80）	12（0.35）	14（0.38）
出血性十二指腸潰瘍	－	1（0.03）	1（0.03）
消化不良	1（0.40）	22（0.64）	23（0.62）
胃潰瘍	－	2（0.06）	2（0.05）
胃炎	2（0.80）	13（0.38）	15（0.41）
胃十二指腸潰瘍	－	1（0.03）	1（0.03）
胃腸障害*	－	3（0.09）	3（0.08）
歯肉炎*	－	1（0.03）	1（0.03）
鼡径ヘルニア*	－	1（0.03）	1（0.03）
腸閉塞*	－	1（0.03）	1（0.03）
口唇乾燥*	－	1（0.03）	1（0.03）
悪心	2（0.80）	20（0.58）	22（0.59）

副作用の種類	発現例数(%)		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
食道痛	−	1(0.03)	1(0.03)
食道炎	−	2(0.06)	2(0.05)
口腔内不快感*	−	1(0.03)	1(0.03)
逆流性食道炎*	1(0.40)	10(0.29)	11(0.30)
口内炎	−	4(0.12)	4(0.11)
舌障害*	1(0.40)	−	1(0.03)
嘔吐	−	3(0.09)	3(0.08)
頬粘膜のあれ	−	2(0.06)	2(0.05)
口唇のひび割れ	−	1(0.03)	1(0.03)
心窩部不快感	−	1(0.03)	1(0.03)
口の感覚鈍麻	−	1(0.03)	1(0.03)
肝胆道系障害	−	2(0.06)	2(0.05)
肝機能異常	−	2(0.06)	2(0.05)
皮膚および皮下組織障害	2(0.80)	13(0.38)	15(0.41)
薬疹	−	1(0.03)	1(0.03)
湿疹	−	2(0.06)	2(0.05)
紅斑	−	1(0.03)	1(0.03)
ケロイド瘢痕*	−	1(0.03)	1(0.03)
瘙痒症	−	4(0.12)	4(0.11)
発疹	−	4(0.12)	4(0.11)
全身性瘙痒症	1(0.40)	−	1(0.03)
皮脂欠乏症*	1(0.40)	−	1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	4(1.61)	11(0.32)	15(0.41)
関節痛	1(0.40)	−	1(0.03)
関節炎*	1(0.40)	−	1(0.03)
背部痛	−	1(0.03)	1(0.03)
筋膜炎*	−	1(0.03)	1(0.03)
筋痙縮*	−	1(0.03)	1(0.03)
筋肉痛	−	3(0.09)	3(0.08)
四肢痛	1(0.40)	1(0.03)	2(0.05)
顎痛*	−	1(0.03)	1(0.03)
関節周囲炎*	1(0.40)	−	1(0.03)
関節リウマチ*	−	1(0.03)	1(0.03)
重感*	−	1(0.03)	1(0.03)
顎障害*	−	1(0.03)	1(0.03)

副作用の種類	発現例数(%)		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
腎および尿路障害	1(0.40)	1(0.03)	2(0.05)
腎石灰沈着症*	−	1(0.03)	1(0.03)
腎結石症*	1(0.40)	−	1(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(1.20)	18(0.52)	21(0.57)
無力症	−	4(0.12)	4(0.11)
胸部不快感*	−	1(0.03)	1(0.03)
胸痛*	1(0.40)	1(0.03)	2(0.05)
悪寒*	−	1(0.03)	1(0.03)
不快感*	−	1(0.03)	1(0.03)
異常感*	1(0.40)	1(0.03)	2(0.05)
倦怠感	1(0.40)	3(0.09)	4(0.11)
末梢性浮腫	−	2(0.06)	2(0.05)
疼痛*	−	1(0.03)	1(0.03)
発熱	−	3(0.09)	3(0.08)
口渇	−	2(0.06)	2(0.05)
臨床検査	22(8.84)	7(0.20)	29(0.78)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(1.20)	3(0.09)	6(0.16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.61)	4(0.12)	8(0.22)
血中ビリルビン増加	1(0.40)	−	1(0.03)
血中クレアチニン増加*	−	1(0.03)	1(0.03)
血中尿素増加	2(0.80)	1(0.03)	3(0.08)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(2.41)	1(0.03)	7(0.19)
ヘマトクリット減少	1(0.40)	−	1(0.03)
尿中血陽性	4(1.61)	−	4(0.11)
ヘモグロビン減少	2(0.80)	1(0.03)	3(0.08)
血小板数減少*	1(0.40)	1(0.03)	2(0.05)
赤血球数減少	2(0.80)	1(0.03)	3(0.08)
白血球数減少	2(0.80)	1(0.03)	3(0.08)
血中リン減少	1(0.40)	−	1(0.03)
血中リン増加*	1(0.40)	−	1(0.03)
ヒアルロン酸増加*	−	1(0.03)	1(0.03)
血中アルカリホスファターゼ減少	2(0.80)	−	2(0.05)
血中アルカリホスファターゼ増加*	1(0.40)	−	1(0.03)
外科および内科処置	−	1(0.03)	1(0.03)
抜歯*	−	1(0.03)	1(0.03)

*「使用上の注意」から予測できない副作用

MedDRA/J version (13.1)

(承認時集計：2007年4月、再審査終了時集計：2014年3月)

ベネット錠17.5mg（**骨ページェット病**）

国内臨床試験での副作用

副作用は12例中3例（25.0%）に認められ、その内容は下痢2例、胃不快感1例、末梢性浮腫1例であった。

海外臨床試験での副作用

海外での二重盲検比較試験で副作用は61例中29例（47.5%）に認められている。その内容は下痢7例（11.5%）、悪心、関節痛5例（8.2%）、頭痛3例（4.9%）、腹痛、便秘、排便回数増加、鼻咽頭炎2例（3.3%）、耳鳴、霧視、眼乾燥、上腹部痛、おくび、鼓腸、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ、気管支炎、四肢痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、骨痛、浮動性めまい、発疹1例（1.6%）であった。[注)]

注）リセドロン酸ナトリウムまたはエチドロン酸二ナトリウムいずれかの投与群で2%以上の有害事象が認められたものを集計した。

（承認時集計：2008年7月）

ベネット錠75mg

■副作用発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
調査症例数	422	3,058	3,480
副作用等の発現症例数	93	231	324
副作用等の発現件数	150	301	451
副作用等の発現症例率（%）	22.04	7.55	9.31

■種類別自他覚的副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数（%）		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
感染症および寄生虫症	5（1.18）	7（0.23）	12（0.34）
口角口唇炎*	−	2（0.07）	2（0.06）
膀胱炎*	1（0.24）	−	1（0.03）
胃腸炎*	2（0.47）	1（0.03）	3（0.09）
歯肉炎*	−	2（0.07）	2（0.06）
歯周炎*	1（0.24）	−	1（0.03）
肺炎*	−	1（0.03）	1（0.03）
ウイルス感染*	1（0.24）	−	1（0.03）
ヘリコバクター感染*	−	1（0.03）	1（0.03）
血液およびリンパ系障害	1（0.24）	1（0.03）	2（0.06）
貧血	−	1（0.03）	1（0.03）
リンパ節症*	1（0.24）	−	1（0.03）
代謝および栄養障害	3（0.71）	6（0.20）	9（0.26）
高カルシウム血症*	−	1（0.03）	1（0.03）
高尿酸血症*	−	1（0.03）	1（0.03）
低カルシウム血症	−	1（0.03）	1（0.03）
食欲減退	3（0.71）	3（0.10）	6（0.17）
神経系障害	6（1.42）	15（0.49）	21（0.60）
脳出血*	−	2（0.07）	2（0.06）
脳血管障害*	1（0.24）	−	1（0.03）
浮動性めまい	−	5（0.16）	5（0.14）
味覚異常	−	1（0.03）	1（0.03）
頭痛	5（1.18）	5（0.16）	10（0.29）
感覚鈍麻	−	2（0.07）	2（0.06）
傾眠	−	1（0.03）	1（0.03）
眼障害	−	1（0.03）	1（0.03）
結膜出血*	−	1（0.03）	1（0.03）
耳および迷路障害	−	1（0.03）	1（0.03）
耳鳴	−	1（0.03）	1（0.03）
心臓障害	−	4（0.13）	4（0.11）
大動脈弁狭窄*	−	1（0.03）	1（0.03）
心肥大*	−	1（0.03）	1（0.03）
動悸	−	2（0.07）	2（0.06）
心不快感*	−	1（0.03）	1（0.03）
血管障害	−	7（0.23）	7（0.20）
潮紅	−	1（0.03）	1（0.03）
高血圧	−	4（0.13）	4（0.11）
ほてり	−	2（0.07）	2（0.06）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（0.47）	2（0.07）	4（0.11）
咽喉刺激感*	1（0.24）	−	1（0.03）
口腔咽頭不快感*	1（0.24）	1（0.03）	2（0.06）
口腔咽頭痛*	−	1（0.03）	1（0.03）
胃腸障害	60（14.22）	107（3.50）	167（4.80）
腹部不快感	13（3.08）	14（0.46）	27（0.78）
腹部膨満	1（0.24）	1（0.03）	2（0.06）
腹痛*	2（0.47）	3（0.10）	5（0.14）
上腹部痛	10（2.37）	14（0.46）	24（0.69）
慢性胃炎	3（0.71）	1（0.03）	4（0.11）

副作用の種類	発現例数（%）		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
便秘	2（0.47）	2（0.07）	4（0.11）
下痢	21（4.98）	19（0.62）	40（1.15）
消化不良	1（0.24）	6（0.20）	7（0.20）
胃潰瘍	2（0.47）	－	2（0.06）
胃炎	7（1.66）	7（0.23）	14（0.40）
びらん性胃炎	2（0.47）	－	2（0.06）
胃食道逆流性疾患*	4（0.95）	2（0.07）	6（0.17）
胃腸障害*	1（0.24）	8（0.26）	9（0.26）
歯肉腫脹	1（0.24）	－	1（0.03）
舌炎	－	1（0.03）	1（0.03）
悪心	4（0.95）	28（0.92）	32（0.92）
口腔内不快感*	－	1（0.03）	1（0.03）
口内炎	－	1（0.03）	1（0.03）
歯痛*	－	1（0.03）	1（0.03）
嘔吐	4（0.95）	7（0.23）	11（0.32）
大腸ポリープ*	－	1（0.03）	1（0.03）
食道不快感*	1（0.24）	1（0.03）	2（0.06）
肝胆道系障害	1（0.24）	1（0.03）	2（0.06）
肝機能異常	－	1（0.03）	1（0.03）
胆嚢ポリープ*	1（0.24）	－	1（0.03）
皮膚および皮下組織障害	1（0.24）	9（0.29）	10（0.29）
冷汗*	－	1（0.03）	1（0.03）
湿疹	－	1（0.03）	1（0.03）
そう痒症	－	2（0.07）	2（0.06）
発疹	－	3（0.10）	3（0.09）
全身性皮疹	－	1（0.03）	1（0.03）
蕁麻疹	1（0.24）	－	1（0.03）
手皮膚炎	－	1（0.03）	1（0.03）
筋骨格系および結合組織障害	16（3.79）	31（1.01）	47（1.35）
関節痛	2（0.47）	5（0.16）	7（0.20）
背部痛	8（1.90）	14（0.46）	22（0.63）
膠原病*	－	1（0.03）	1（0.03）
骨折による偽関節*	－	1（0.03）	1（0.03）
筋骨格痛	1（0.24）	3（0.10）	4（0.11）
筋肉痛	1（0.24）	5（0.16）	6（0.17）
頚部痛	1（0.24）	－	1（0.03）
骨粗鬆症*	－	1（0.03）	1（0.03）
四肢痛	2（0.47）	1（0.03）	3（0.09）
顎痛*	1（0.24）	1（0.03）	2（0.06）
筋骨格系胸痛	－	1（0.03）	1（0.03）
筋骨格硬直*	－	4（0.13）	4（0.11）
筋骨格不快感*	1（0.24）	－	1（0.03）
末梢関節炎*	－	1（0.03）	1（0.03）

副作用の種類	発現例数（%）		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合　計
腎および尿路障害	－	2（0.07）	2（0.06）
腎機能障害*	－	2（0.07）	2（0.06）
一般・全身障害および投与部位の状態	21（4.98）	64（2.09）	85（2.44）
無力症	1（0.24）	1（0.03）	2（0.06）
胸部不快感*	1（0.24）	－	1（0.03）
胸痛*	3（0.71）	－	3（0.09）
悪寒*	－	2（0.07）	2（0.06）
死亡*	－	2（0.07）	2（0.06）
不快感*	－	2（0.07）	2（0.06）
異常感*	－	10（0.33）	10（0.29）
冷感*	－	1（0.03）	1（0.03）
熱感*	－	1（0.03）	1（0.03）
倦怠感	4（0.95）	10（0.33）	14（0.40）
末梢性浮腫	－	1（0.03）	1（0.03）
疼痛*	－	3（0.10）	3（0.09）
発熱	12（2.84）	25（0.82）	37（1.06）
口渇	2（0.47）	2（0.07）	4（0.11）
末梢腫脹*	1（0.24）	－	1（0.03）
急性期反応*	－	10（0.33）	10（0.29）
臨床検査	9（2.13）	5（0.16）	14（0.40）
血中コレステロール増加*	1（0.24）	－	1（0.03）
血圧上昇	－	2（0.07）	2（0.06）
血中尿素増加	1（0.24）	－	1（0.03）
C－反応性蛋白増加*	－	1（0.03）	1（0.03）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.47）	－	2（0.06）
尿中血陽性	－	1（0.03）	1（0.03）
肝機能検査異常	3（0.71）	－	3（0.09）
白血球数減少	2（0.47）	－	2（0.06）
骨密度減少*	－	1（0.03）	1（0.03）
血小板数増加*	1（0.24）	－	1（0.03）
血中アルカリホスファターゼ減少	－	1（0.03）	1（0.03）
傷害、中毒および処置合併症	1（0.24）	9（0.29）	10（0.29）
大腿骨頚部骨折*	－	1（0.03）	1（0.03）
大腿骨骨折*	－	1（0.03）	1（0.03）
橈骨骨折*	－	1（0.03）	1（0.03）
肋骨骨折*	－	1（0.03）	1（0.03）
脊椎圧迫骨折*	－	3（0.10）	3（0.09）
腰椎骨折*	－	1（0.03）	1（0.03）
歯牙破折*	1（0.24）	－	1（0.03）
処置による疼痛*	－	1（0.03）	1（0.03）
外科および内科処置	－	2（0.07）	2（0.06）
入院*	－	2（0.07）	2（0.06）

MedDRA/J version（19.1）

*「使用上の注意」から予測できない副作用等
SOC［器官別大分類］は症例数を、PT［基本語］は件数を表す。
同一症例に同一副作用等（PT［基本語］）が複数回発現した場合、1件として集計している。

（承認時集計：2012年12月、再審査終了時集計：2018年6月）

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

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。

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。必要に応じ、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

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

リセドロン酸ナトリウムの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

その結果、一般症状及び中枢神経系に対しては明らかな作用を示さなかった。

呼吸・循環器系に対しては、1mg/kg以上の静脈内投与でイヌに軽度な一過性の心抑制作用を示した。

消化器系に対しては、100mg/kg以上の経口投与でラットに胃液量及び胃排出能の抑制作用を示した。

水・電解質代謝系に対しては、263mg/kgの経口投与でラットに尿量及びCl^-排出量の減少作用を示した。

自律神経系、平滑筋、肝機能・抗炎症作用及び血液凝固に対しては明らかな作用を示さなかった。

（承認時資料：2002年1月）

(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

概略の致死量[a)]（mg/kg）					
マウス		ラット		イ　ヌ	
♂	♀	♂	♀	♂	♀
4000	4000	4000	4000	＞100	＞100

a)リセドロン酸ナトリウムとして　（投与経路：経口）

（承認時資料：2002年1月）

(2) 反復投与毒性試験

1) 1日1回反復投与試験

動物種	投与期間	投与量[a)]（mg/kg/日）	無毒性量[a)]（mg/kg/日）
ラット	13週間	4、8、16、32、64	16
	26週間	4、8、16、32	4
	1年間	0.1、0.6、4	0.6
イ　ヌ	13週間	0.5、2、4、8	4
	1年間	4、8、16、32	4
	2年間	0.2、0.5、2	2

a)リセドロン酸ナトリウムとして　（投与経路：経口）

ラットの13週間経口投与試験では、32mg/kg/日以上で投与期間中に死亡例が認められるとともに、体重増加抑制、摂餌量の減少、AST（GOT）、ALT（GPT）及び尿素窒素の上昇、胸腺及び脾の萎縮、精巣で精細管萎縮、消化管の拡張及び炎症、肝細胞の萎縮、腎で尿細管の壊死等が観察された。16mg/kg/日以下では本薬による毒性学的な変化は認められなかった。

イヌの13週間経口投与試験では、8mg/kg/日の雄1匹が投与期間中に切迫剖検されるとともに、血液生化学的検査で肝への影響がみられた。また、肝細胞の萎縮、精巣で精子細胞成熟抑制等の変化及び腎で尿細管単細胞壊死が認められた。4mg/kg/日以下では本薬による毒性学的な変化は認められなかった。

ラットの26週間経口投与試験では、32mg/kg/日で死亡例が認められるとともに、AST（GOT）及びALT（GPT）の上昇、胸腺及び脾の萎縮が認められた。16mg/kg/日以上で摂餌量の減少、好中球の増加、腸管の拡張が、8mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられた。4mg/kg/日では本薬による毒性学的な変化は認められなかった。
ラットの1年間経口投与試験では、4mg/kg/日で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。0.6mg/kg/日以下では本薬による毒性学的な変化は認められなかった。
イヌの1年間経口投与試験では、雌の8mg/kg/日以上、雄の16mg/kg/日以上で体重の減少が認められるとともに、死亡例が観察された。8mg/kg/日以上でAST（GOT）、ALT（GPT）、胆汁酸、アンモニアの上昇、Ht、Hbの減少等の変化がみられ、また剖検及び病理組織学的検査で肺、リンパ節、肝及び消化管の退色、消化管の結節、肺のうっ血及び出血、胸腺及びリンパ節の萎縮、肝細胞の変性、消化管の浮腫、うっ血及び出血、食道及び胃の糜爛、潰瘍、粘膜の萎縮、膵の浮腫、慢性腎症、腎盂上皮過形成、腎のシスト形成、骨髄の赤血球前駆細胞の減少、精細管の変性及び精子巨細胞等の変化がみられた。4mg/kg/日では本薬による毒性学的な変化は認められなかった。
イヌの2年間経口投与試験では、2mg/kg/日まで本薬による毒性学的な変化は認められなかった。

（承認時資料：2002年1月）

2）週1回反復投与試験［エデト酸二ナトリウム（EDTA）併用］

動物種	投与期間	投与量[a)]（mg/kg）	無毒性量[a)]（mg/kg）
イ　ヌ	13週間（週1回、計14回投与）	8、16 （EDTA：2.5、12.5）	＜8

a）リセドロン酸ナトリウムとして　　（投与経路：経口）

EDTAを混合することにより吸収率を向上させた外国における改良製剤（国内未承認）の開発のために、イヌを用いた本剤週1回投与によるEDTA併用投与試験を実施した。
EDTAの併用投与の有無にかかわらず、本剤を週1回8又は16mg/kg投与することにより、主に肝臓、腎臓及び胃に病理組織学的変化が認められるとともに、肋骨、胸骨及び鼻甲介においては本剤の薬理学的作用によるものと考えられる骨量増加等の変化が認められた。本剤8mg/kg群においても肝臓及び腎臓に毒性学的変化が認められたことから無毒性量は見出せなかった。

（承認時資料：2012年12月）

3）月1回反復投与試験

動物種	投与期間	投与量[b)]（mg/kg）	無毒性量[b)]（mg/kg）
イ　ヌ	6ヵ月間（月1回、計7回投与）	16、32、64	16
	12ヵ月間（月1回、計13回投与）	16、32、64	16

b）リセドロン酸ナトリウム水和物として　　（投与経路：経口）

ベネット錠2.5mg開発時に実施した1日1回投与の反復投与毒性試験と比較して、新たな毒性は認められなかった。
6ヵ月及び12ヵ月の月1回経口投与毒性試験での毒性変化は1日1回投与試験で認められたものと同様、主に本剤の全身曝露によって肝臓、腎臓に認められ、本剤の局所刺激性によるものと考えられる変化が胃又は食道で観察されたが、精巣に異常はなかった。

（承認時資料：2012年12月）

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰変異試験、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験及びラットを用いた*in vivo*染色体異常試験において、いずれも変異原性は認められなかった。

（承認時資料：2002年1月）

(4) がん原性試験

マウスのがん原性試験では、80週間経口投与で32mg/kg/日までの用量で腫瘍原性は認められなかった。ラットのがん原性試験では、2年間経口投与で24mg/kg/日までの用量で腫瘍原性は認められなかった。

（承認時資料：2002年1月）

(5) 生殖発生毒性試験

試　　験	動物種	投与期間	投与量（mg/kg/日）	無影響量（mg/kg/日）	
				親	胎児・出生児
妊娠前及び妊娠初期投与試験	ラット	♂：交配60日以上前から交配期間中 ♀：交配14日前から妊娠7日目まで	2.5、10、40、160（80）[注1]	40	40
受胎能及び一般生殖試験	ラット	♂：交配80日以上前から交配期間中 ♀：交配15日前から離乳まで	♂:3.2、16、80（40）[注2] ♀：3.2、7.1、16	＜3.2	7.1
精子形成	ラット	30日間	10、40、80	80	－
器官形成期投与試験	ラット	妊娠6日目から17日目まで	3.2、16、80	＜3.2	3.2
	ウサギ	妊娠6日目から18日目まで	2、10、50	2	10
周産期及び授乳期投与試験	ラット	妊娠15日目から離乳まで	0.5、2、8	2	0.5

（投与経路：経口）

注1）当初160mg/kgを最高用量に設定したが、死亡例が認められるなど毒性所見が強く発現したため、雄は投与16日目から、雌は投与5日目からそれぞれ投与量を80mg/kgに減じた。
注2）当初80mg/kgを最高用量に設定したが、一般状態に重篤な変化が認められたため、投与36日目から投与量を40mg/kgに減じた。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、160（80）mg/kg/日で受胎率及び胎児体重の低値がみられた。40mg/kg/日以下では生殖機能及び胎児に対し影響は認められなかった。

ラットの受胎能及び一般生殖試験では、雄80（40）mg/kg/日で死亡例が観察された。雌では3.2mg/kg/日以上で妊娠末期に血中カルシウム濃度の低値及び死亡例が認められ、さらに16mg/kg/日で受胎率の低値及び出生児生存率の低値傾向がみられたが、催奇形性は認められなかった。出生児の成長、発達及び生殖機能に対し影響は認められなかった。

ラットの精子形成については、80mg/kg/日まで生殖器官の重量、精子運動性、精子形態、精子数、精巣及び精巣上体の組織並びに血漿中ホルモン濃度に影響は認められなかった。

ラットの胎児器官形成期投与試験では、3.2mg/kg/日以上で死亡例が観察されるとともに、16mg/kg/日以上で胎児の胸骨の骨化遅延、出生児生存率の低値傾向又は低値及び成長・発達の遅延、80mg/kg/日で胎児及び出生児体重の低値がみられたが、催奇形性は認められず、出生児の行動及び生殖機能に影響は認められなかった。

ウサギの胎児器官形成期投与試験では、2mg/kg/日以上で母動物に死亡例が観察されたが、胎児では10mg/kg/日投与で影響は認められなかった。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、8mg/kg/日で母動物に死亡例が観察されるとともに、2mg/kg/日以上で出生児の発育・分化に遅延が認められたが、行動及び生殖機能に影響は認められなかった。

（承認時資料：2002年1月）

(6) 局所刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験では皮膚に対する刺激性は認められなかった。ウサギの角膜上に点眼投与した眼粘膜刺激性試験では、角膜、虹彩及び粘膜に刺激が認められた。

（承認時資料：2002年1月）

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット全身性アナフィラキシー試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験では、抗原性を示唆する所見は認められなかった。

（承認時資料：2002年1月）

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ベネット錠2.5mg、ベネット錠17.5mg、ベネット錠75mg
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：リセドロン酸ナトリウム水和物　毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アクトネル錠2.5mg/17.5mg/75mg
同　効　薬：フォサマック錠5/35mg、ボナロン錠5mg/35mg、ボナロン経口ゼリー35mg、ボナロン点滴静注バッグ900 μg、ダイドロネル錠200、ボノテオ錠1mg/50mg、リカルボン錠1mg/50mg、グラケーカプセル15mg、アルファロール散1 μg/g、アルファロールカプセル0.25 μg/0.5 μg/1 μg/3 μg、アルファロール内用液0.5 μg/mL、ワンアルファ錠0.25 μg/0.5 μg/1.0 μg、オステン錠200mg、ロカルトロールカプセル0.25/0.5、エビスタ錠60mg

7. 国際誕生年月日

1998年3月31日（米国）

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	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
ベネット錠2.5mg	2002年1月17日	21400AMZ00006	2002年4月26日	2002年5月9日
ベネット錠17.5mg	2007年4月18日	21900AMZ00062	2007年6月8日	2007年6月15日
ベネット錠75mg	2012年12月25日	22400AMX01501	2013年2月22日	2013年2月28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

ベネット錠17.5mg

2008年7月16日「骨ページェット病」の効能又は効果、用法及び用量を追加した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ベネット錠2.5mg

再審査結果公表年月日：2011年7月4日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

ベネット錠17.5mg

骨粗鬆症

再審査結果公表年月日：2014年3月24日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

骨ページェット病

再審査結果公表年月日：2020年3月18日

内容：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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

ベネット錠75mg

再審査結果公表年月日：2018年6月28日

内容：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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

ベネット錠2.5mg

8年：2002年1月17日～2010年1月16日

ベネット錠17.5mg

骨粗鬆症　4年：2007年4月18日～2011年4月17日

骨ページェット病　10年：2008年7月16日～2018年7月15日

ベネット錠75mg

4年：2012年12月25日～2016年12月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)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
ベネット錠2.5mg	3999019F1034	3999019F1034	114589201	610462003
ベネット錠17.5mg	3999019F2030	3999019F2030	117845601	620004871
ベネット錠75mg	3999019F3037	3999019F3037	122247001	622224701

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

1）Takata S, et al.：J Bone Miner Metab.　2006；24：359-367.（PMID：16937267）
2）高田信二郎, 他：Osteoporosis Japan.　2007；15：246-249.
3）岸本英彰, 他：Osteoporos Jpn.　2002；10：61-82.
4）Shiraki M, et al.：Osteoporos Int.　2003；14：225-234.（PMID：12730746）
5）Fogelman I, et al.：J Clin Endocrinol Metab.　2000；85：1895-1900.（PMID：10843171）
6）Kushida K, et al.：J Bone Miner Metab.　2004；22：469-478.（PMID：15316868）
7）Harris ST, et al.：JAMA.　1999；282：1344-1352.（PMID：10527181）
8）Reginster JY, et al.：Osteoporos Int.　2000；11：83-91.（PMID：10663363）
9）McClung MR, et al.：N Engl J Med.　2001；344：333-40.（PMID：11172164）
10）Kishimoto H, et al.：J Bone Miner Metab.　2006；24：405-413.（PMID：16937274）
11）Hagino H, et al.：Bone.　2014；59：44-52.（PMID：24184313）
12）Miller PD, et al.：Am J Med.　1999；106：513-520.（PMID：10335722）
13）串田一博, 他：Osteoporos Jpn.　2002；10：85-97.
14）Fukunaga M, et al.：Osteoporos Int.　2002；13：971-979.（PMID：12459940）
15）Mitchell DY, et al.：J Clin Pharmacol.　2000；40：258-265.（PMID：10709154）
16）リセドロン酸ナトリウムの臨床成績（2008年7月16日承認、CTD2.7.3.2）
17）Mosekilde L, et al.：Bone.　2000；27：639-645.（PMID：11062350）
18）Ogura Y, et al.：J Bone Miner Metab.　2004；22：111-119.（PMID：14999521）
19）Ogura Y, et al.：J Bone Miner Metab.　2004；22：120-126.（PMID：14999522）
20）Mitchell DY, et al.：Br J Clin Pharmacol.　2000；49：215-222.（PMID：10718776）
21）https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

リセドロン酸ナトリウムは、2017年5月17日時点で、日本を含め77ヵ国で承認、50ヵ国で販売されている。各国での承認、市販状況を以下に示した。

承認国名	承認された効能又は効果	承認された用法及び用量	承認年月日	販売年月
カナダ	骨ページェット病の治療	30mg/日を2ヵ月間	1999年8月18日	1999年8月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 ステロイド性骨粗鬆症の治療及び予防	5mg/日	2000年7月17日	2000年10月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 男性骨粗鬆症の治療	35mg/週	2002年12月9日	2003年1月
	閉経後骨粗鬆症の治療	35mg/週（Delayed Release Tablet）	2011年7月19日	2011年8月
	閉経後骨粗鬆症の治療	150mg/月	2008年9月8日	2009年6月
米国	骨ページェット病の治療	30mg/日を2ヵ月間	1998年3月27日	1998年8月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 ステロイド性骨粗鬆症の治療及び予防	5mg/日	2000年4月14日	2000年4月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防 男性骨粗鬆症の治療	35mg/週	2002年5月17日	2002年6月
	閉経後骨粗鬆症の治療	35mg/週（Delayed Release Tablet）	2010年10月8日	2010年11月
	閉経後骨粗鬆症の治療及び予防	150mg/月	2008年4月22日	2008年5月

他74ヵ国で承認されている。

なお、本邦におけるベネット錠の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

販売名	効能又は効果	用法及び用量
ベネット錠2.5mg	骨粗鬆症	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。
ベネット錠17.5mg	○骨粗鬆症 ○骨ページェット病	**＜骨粗鬆症＞** 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に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。 **＜骨ページェット病＞** 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1日1回、起床時に十分量（約180mL）の水とともに8週間連日経口投与する。 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。
ベネット錠75mg	骨粗鬆症	通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして75mgを月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。

本ページには、国内承認外の効能又は効果、用法及び用量を含む。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文の「**9.4 生殖能を有する者**」、「**9.5 妊婦**」、「**9.6 授乳婦**」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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胎児の骨化遅延等がみられている。[2.5参照]

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)へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。

■米国の添付文書（2019 年 11 月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on the use of ACTONEL in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse maternal or fetal outcomes. Discontinue ACTONEL when pregnancy is recognized.

In animal reproduction studies, daily oral administration of risedronate to pregnant rats during organogenesis decreased neonatal survival and body weight at doses approximately 5 and 26 times, respectively, the highest recommended human daily dose of 30 mg (based on body surface area, mg/m^2). A low incidence of cleft palate was observed in fetuses of dams treated at doses approximately equal to the 30 mg human daily dose. Delayed skeletal ossification was observed in fetuses of dams treated at approximately 2.5 to 5 times the 30 mg human daily dose. Periparturient mortality due to maternal hypocalcemia occurred in dams and neonates upon daily oral administration of risedronate to pregnant rats during mating and/or gestation starting at doses equivalent to the 30 mg daily human dose.

Bisphosphonates are incorporated into the bone matrix, from which they are gradually released over a period of years. The amount of bisphosphonate incorporated into adult bone and available for release into the systemic circulation is directly related to the dose and duration of bisphosphonate use. Consequently, based on the mechanism of action of bisphosphonates, there is a potential risk of fetal harm, predominantly skeletal, if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. The impact of variables such as time between cessation of bisphosphonate therapy to conception, the particular bisphosphonate used, and the route of administration (intravenous versus oral) on this risk has not been studied.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In animal studies, pregnant rats received risedronate sodium during organogenesis at doses equivalent to 1 to 26 times the 30 mg human daily dose (based on body surface area, mg/m^2). Survival of neonates was decreased in dams treated during gestation with oral doses approximately 5 times the human dose, and body weight was decreased in neonates of dams treated with approximately 26 times the human dose. A low incidence of cleft palate was observed in fetuses of dams treated with oral doses approximately equal to the human dose. The number of fetuses exhibiting incomplete ossification of sternebrae or skull of dams treated with approximately 2.5 times the human dose was significantly increased compared to controls. Both incomplete ossification and unossified sternebrae were increased in fetuses of dams treated with oral doses approximately 5 times the human dose.

No significant ossification effects were seen in fetuses of rabbits treated with oral doses approximately 7 times the human dose (the highest dose tested). However, 1 of 14 litters were aborted and 1 of 14 litters were delivered prematurely.

Periparturient mortality due to maternal hypocalcemia occurred in dams and neonates when pregnant rats were treated daily during mating and/or gestation with oral doses equivalent to the human dose or higher.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of risedronate in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. A small degree of lacteal transfer occurred in nursing rats. The concentration of the drug in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk. However, when a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother' s clinical need for ACTONEL and any potential adverse effects on the breast-fed child from ACTONEL or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Risedronate was detected in neonates of lactating rats given a single oral dose of risedronate at 24-hours post-dosing, indicating a small degree of lacteal transfer.

	分　　類
オーストラリア分類： Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3（2021年4月）

参考：分類の概要
オーストラリアの分類
Category B3
Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans..

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCの記載内容とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出　　典	記載内容
米国の添付文書 （2019年11月）	**Pediatric Use** : ACTONEL is not indicated for use in pediatric patients.
欧州のSmPC （2021年11月）	**Posology and method of administration** **Paediatric population** Risedronate sodium is not recommended for use in children below age 18 due to insufficient data on safety and efficacy.

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) 粉砕

該当資料なし

「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし