

日本標準商品分類番号

873999

2025年1月改訂(第19版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

ミノドロン酸水和物錠

ボノテオ錠[®] 1mgBonoteo[®] Tablets 1mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中にミノドロン酸水和物 1mg を含有する。
一般名	和名：ミノドロン酸水和物 (JAN) 洋名：Minodronic Acid Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年1月21日 薬価基準収載年月日：2009年3月13日 販売開始年月日：2009年4月7日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2023年1月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ボノテオ錠1mg



(01)14987233101489

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て、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	26
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	26
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	39
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	42
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	43
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	43
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	43
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	46
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	46
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	47
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	47
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	47
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	48
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	48
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	48
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	48
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	49
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	50
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	52
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	52
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	58
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	58
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	58
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	58
10. 容器・包装.....	7	IX. 非臨床試験に関する項目	59
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	59
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	62
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	66
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	66
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	66
3. 用法及び用量.....	10	3. 包装状態での貯法.....	66
4. 用法及び用量に関連する注意.....	11	4. 取扱い上の注意.....	66
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	66
		6. 同一成分・同効薬.....	66
		7. 国際誕生年月日.....	66

目次

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	66
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	66
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	66
11.	再審査期間	66
12.	投薬期間制限に関する情報	67
13.	各種コード	67
14.	保険給付上の注意	67
X I.	文献	68
1.	引用文献	68
2.	その他の参考文献	69
X II.	参考資料	70
1.	主な外国での発売状況	70
2.	海外における臨床支援情報	70
X III.	備考	71
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	71
2.	その他の関連資料	71

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

現在、骨粗鬆症の治療は、ビスホスホネート系薬剤が主流となっているが、初期のビスホスホネート系薬剤は、骨吸収抑制能だけでなく石灰化抑制能を有していたため²⁾、これら2つの作用の発現用量の乖離を目指して新規誘導体の研究が進められてきた。その過程において、基本構造であるP-C-P結合の炭素原子に結合する側鎖を修飾した様々な種類のビスホスホネート系薬剤が創製された。

ミノドロン酸水和物は、アステラス製薬株式会社により初めて日本で創製された経口ビスホスホネート系薬剤で、側鎖に環状のイミダゾピリジン基を配した化学構造を有し、骨に対して強力な薬理活性を示すことが確認されている³⁾。

ミノドロン酸水和物は、非臨床試験において既存のビスホスホネート系薬剤より低用量で骨吸収抑制作用、骨密度及び骨強度の低下に対する抑制効果を示した。また、小野薬品工業株式会社との共同開発による臨床試験において、日本人退行期骨粗鬆症患者に対する優れた骨密度増加作用を示し、さらに日本人におけるプラセボに対する骨折防止効果を初めて検証した。その結果、骨折防止効果及び安全性が認められ、販売名「ボノテオ錠1mg」として、2009年1月に「骨粗鬆症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。一方、本邦において、経口ビスホスホネート系薬剤は1日1回及び週1回製剤が上市されているが、服用方法に制限が多く、また煩雑さや日常生活の束縛感等から継続率及び服薬率の低下が問題となっている⁴⁾。このような問題を改善する選択肢の1つとして月1回製剤(4週に1回投与)の開発を行った。ミノドロン酸水和物50mgを4週に1回投与した結果、1日1回1mgに対し、最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の非劣性が検証され、安全性にも大きな差は認められなかった。その結果、販売名「ボノテオ錠50mg」として、2011年7月に骨粗鬆症の効能又は効果において日本初の「4週に1回投与」の用法で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1)初めて日本で創製されたビスホスホネート(BP)系骨粗鬆症治療薬である。
- (2)日本人骨粗鬆症患者において、プラセボに対する骨折防止効果を検証できた初めてのBP系薬剤である。
(「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)
- (3)優れた骨密度増加効果を示す。
(「V. 5. (4)1)②比較試験〔骨密度試験〕」の項参照)
- (4)早期から強力な骨吸収マーカー低下作用を示す。
(「V. 5. (3)用量反応探索試験〔前期第II相試験〕」及び「V. 5. (4)1)②比較試験〔骨密度試験〕」の項参照)
- (5)極めて強い骨吸収抑制作用を示す。*(in vitro)* 及びラット
(「VI. 2. (1)2)作用機序④破骨細胞培養系における骨吸収抑制作用*(in vitro)*」及び「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績1)①卵巣摘出ラットにおける検討」の項参照)
- (6)服用しやすい小型(直径 約6.6mm、厚さ 約3.0mm)のフィルムコーティング錠である。
(「IV. 1. (1)剤形の区別」及び「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照)
- (7)臨床検査値異常を含む副作用の発現率は18.6%(206/1,108例)であった。主なものは胃・腹部不快感35例(3.2%)、腹痛27例(2.4%)、血中カルシウム減少22例(2.0%)及び胃炎15例(1.4%)等であった。
(承認時：2009年1月)

なお、重大な副作用として、上部消化管障害、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、外耳道骨壊死、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、肝機能障害、黄疸、低カルシウム血症が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

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

ボノテオ錠 1mg

(2) 洋名

Bonoteo Tablets 1mg

(3) 名称の由来

骨(Bone)+骨粗鬆症(osteoporosis)より命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミノドロン酸水和物 (JAN)

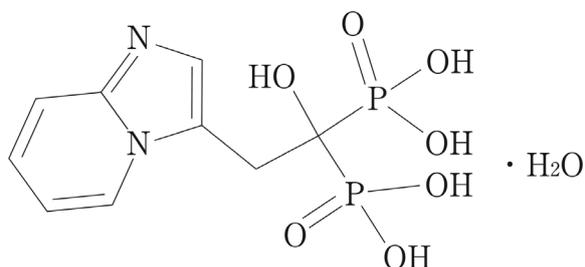
(2) 洋名 (命名法)

Minodronic Acid Hydrate (JAN)、minodronic acid (INN)

(3) ステム (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: $C_9H_{12}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$

分子量: 340.16

5. 化学名 (命名法) 又は本質

[1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号: YM529、YH529、ONO-5920

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ミノドロン酸水和物は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 250°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.0、8.5

(6) 分配係数

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

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

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH (暗所)	二重ポリエチレン製の袋、 ファイバードラム	60 箇月	規格内
加速試験	40°C、75%RH (暗所)	二重ポリエチレン製の袋、 ファイバードラム	6 箇月	
苛酷試験	50°C(暗所)	プラスチックボトル(開放)	6 箇月	
	60°C(暗所)			
	40°C、75%RH (暗所)			
	25°C、60%RH (D65/1000 lx)	シャーレ	2 箇月	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)ホスホン酸基に基づく沈殿反応：

白色の沈殿を生じる。

(2)紫外可視吸光度測定法：

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

(3)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)：

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

定量法

液体クロマトグラフィー

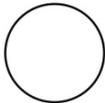
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	色	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
		表	裏	側面			
フィルム コーティング錠	白色				約 6.6	約 3.0	約 0.10

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(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

1錠中にミノドロン酸水和物 1mg を含有する。

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C、60%RH (暗所)	PTP 包装	36 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度のわずかな低下
			ポリエチレン瓶 (密栓)	36 箇月	規格内
苛 酷 試 験	温度	50°C (暗所)	ポリエチレン瓶 (密栓)	6 箇月	規格内
	湿度	40°C、75%RH (暗所)	ポリエチレン瓶 (開放)	6 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度のわずかな低下
	光*	D65 ランプ (2500 lx)	シャーレ (開放)	総照度 120 万 lx・h	規格内
無包装試験*		25°C、75%RH (暗所)	ポリエチレン瓶 (開放)	3 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度のわずかな低下
		40°C (暗所)	ポリエチレン瓶 (密栓)	3 箇月	規格内

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

ボノテオ錠 1mg

方 法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：日局溶出試験液第 1 液 900mL

溶出率：30 分間で 75%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：表－ポリプロピレン 裏－アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

(解説)

本剤の効能又は効果は骨粗鬆症である。したがって、骨粗鬆症との確定診断がなされている患者へ適用すること。参考までに日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)」を以下に示す。

<参考>

原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)⁵⁾

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

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

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

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

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

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

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

付 記

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

V. 治療に関する項目

日本人における骨密度のカットオフ値 (g/cm²) (注1)

女 性

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

男 性

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

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

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

注3 XCT-960 : mg/cm³

注4 CXD、DIP : mmAl

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはミノドロン酸水和物として1mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

(解説)

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

前期第Ⅱ相試験(J201)、後期第Ⅱ相試験(ONO-5920-01)、第Ⅲ相骨密度試験(ONO-5920-03)、第Ⅲ相骨折試験(ONO-5920-02)及び第Ⅲ相骨折継続試験(ONO-5920-04)の成績から、本剤1mg1日1回投与による有効性が示され、安全性に関しても有害事象、副作用、胃腸障害の有害事象の発現率はプラセボと同程度であり、本剤1mg1日1回投与の忍容性は高いと考えられたことから、本剤の用法及び用量を「1mg1日1回投与」とした。(「V.5.(3)用量反応探索試験」及び「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- 7.1 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特により高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- 7.2 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
 - ・ 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - ・ 十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
 - ・ 就寝時又は起床前に服用しないこと。

(解説)

- 7.1 本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、これらを含む飲料、食物及び薬剤と一緒に服用すると本剤の吸収率が低下するおそれがある⁶⁾。この吸収率低下を回避するため、起床してから最初の飲食前に服用し、服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避けるよう患者へ指導すること。
(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)
- 7.2 本剤は消化管に対して刺激性を有するとの成績が非臨床試験で得られている⁷⁾。したがって、副作用の発現を回避するためには速やかに胃内へと到達させることが重要であることから、そのための注意事項を記載した。服用時の注意として患者へ指導すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験の種類	試験番号	デザイン	対象、用法・用量、投与期間
第 I 相試験 (予備検討)	J101	非対照 非盲検	健康成人(24 例) 0.05～8mg 経口投与 単回
第 I 相試験 (単回投与)	J103	非対照 非盲検	健康成人(18 例) 4～12mg 経口投与 単回
第 I 相試験 (反復投与)	J105	プラセボ対照 二重盲検	健康成人(10 例) 2mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 7 日間
臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響)	AKi2	非対照 非盲検	健康成人(40 例) 6mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 単回
臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響)	CL-029	非対照 非盲検	健康成人(40 例) 1mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 単回
第 I 相試験 (食事の影響)	J104	非対照 非盲検	健康成人(12 例) 4mg 経口投与 単回 空腹下、食前 1 時間、食後 3 時間
臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響)	AKi1	非対照 非盲検	健康成人(30 例) 6mg 経口投与 単回 空腹下、食前 1 時間、胃液分泌抑制剤投与
臨床薬理試験 (食事の影響)	CL-030	非対照 非盲検	健康成人(30 例) 1mg 経口投与 単回 空腹下、食前 30 分
前期第 II 相試験	J201	非対照 非盲検	骨塩量減少例(121 例) 0.05、0.5～1.5mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 24 週
後期第 II 相試験	ONO-5920-01	プラセボ対照 二重盲検	退行期骨粗鬆症(352 例) 0.05、0.5～1.5mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 36 週
第 III 相骨密度試験	ONO-5920-03	実薬対照 二重盲検	退行期骨粗鬆症(270 例) アレンドロン酸ナトリウム水和物(5mg) 1mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 48 週
第 III 相骨折試験	ONO-5920-02	プラセボ対照 二重盲検	退行期骨粗鬆症(704 例) プラセボ 1mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 104 週
第 III 相骨折継続試験	ONO-5920-04	非対照 非盲検	退行期骨粗鬆症(444 例) 1mg 経口投与 1 日 1 回朝食前空腹時 52 週

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

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験^{8,9)} [J103]

健康成人男性に本剤(4、8、12mg、各 6 例)を朝の空腹時に単回経口投与し、安全性を確認した。その結果、副作用として 1 例(12mg)に軽度の前胸部痛、頭痛及び腰痛がみられ、薬剤との関連性はないとはいえないと判断されたが、標準 12 誘導心電図上では特記すべき所見はみられなかった。また、これらの症状はいずれも軽度で一過性であり、臨床的に問題となるものではなかった。血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査及び尿検査においては、検査値の変動はいずれも生理的な変動の範囲内と考えられた。血圧、脈拍数、体温の推移及び標準 12 誘導心電図所見には異常はみられなかった。以上の結果より、健康成人男性に、本剤 4、8 及び 12mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性に問題はなく、忍容性が認められたと考えられた。

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

2) 反復投与試験¹⁰⁾ [J105]

健康成人男性に本剤 2mg(6 例)を朝の空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、安全性を確認した。その結果、自覚症候は全例において認められなかった。血液学的検査値、血液凝固系検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の投与後の推移は、各被験者において基準値を逸脱した項目がいくつかみられたが、いずれも軽度の変動であり、採血の影響又は生理的な変動と考えられ、臨床的に問題となる異常変動はみられなかった。本剤反復投与時の各被験者の血圧、脈拍数、体温の推移及び標準 12 誘導心電図所見には異常所見は認められなかった。以上の結果より、健康成人男性に本剤 2mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性に特に問題はなく、忍容性は良好であった。

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

(3) 用量反応探索試験

[前期第 II 相試験]^{11,12)} [J201]

骨塩量減少患者を対象に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 1.5mg を 1 日 1 回 24 週間投与し、腰椎平均骨密度を主評価項目とした有効用量域の探索的な検討を行った結果、0.5mg から 1.5mg の用量幅に至適用量が存在すると判断した。

試験デザイン	非対照、非盲検試験
対象	骨塩量減少患者 121 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> DXA 法による測定にて L₂₋₄BMD が基準以下 45 歳以上 75 歳未満 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 本剤あるいは他の BP 製剤の投与既往がある患者 治療期開始前の骨密度測定日より 8 週間前以内に骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者 等
試験方法	<p>本剤 0.05mg、0.5mg、1.5mg を 1 日 1 回、起床時(朝食前)に 24 週間経口投与し、服薬後 30 分～1 時間は飲食を避けた。また、乳酸カルシウム 0.8g を 1 日 1 回、夕食後に経口投与した。患者は背景因子によって次の 4 つのグループに分けられた。</p> <p>グループ 1：自然閉経後 10 年未満の女性 グループ 2：両側卵巣摘出術施行後 10 年未満の女性 グループ 3：グループ 1 又はグループ 2 に属さない女性の骨塩量減少例 グループ 4：男性の骨塩量減少例</p>
主要評価項目	本剤投与前に対する投与終了時の DXA 法による L ₂₋₄ BMD 変化率
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> MD 法による骨塩量の変化率 骨代謝パラメータの変化 椎体圧迫骨折の有無 腰背部痛の変化

V. 治療に関する項目

結 果	<p>〔主要評価項目〕</p> <p>有効性解析対象例全例の最終評価時(24 週後又は中止時)における腰椎平均骨密度の変化率について、0.05mg 群、0.5mg 群、1.5mg 群と用量が上がるとともに、それぞれ 1.60%、3.62%、4.77% の増加が認められた。この結果に対し、「0.05mg 群<0.5mg 群<1.5mg 群」という用量反応関係の検証を行ったところ、有意(対比の t 検定、片側 p=0.0081)であった。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時の腰椎平均骨密度の変化率(有効性解析対象全例)</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="3">ボノテオ群(投与前を 100%とする)</th> </tr> <tr> <th>0.05mg 群</th> <th>0.5mg 群</th> <th>1.5mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>101.60±3.96%</td> <td>103.62±3.74%</td> <td>104.77±4.34%</td> </tr> <tr> <td>(23 例)</td> <td>(29 例)</td> <td>(27 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値±標準偏差</p>	ボノテオ群(投与前を 100%とする)			0.05mg 群	0.5mg 群	1.5mg 群	101.60±3.96%	103.62±3.74%	104.77±4.34%	(23 例)	(29 例)	(27 例)
	ボノテオ群(投与前を 100%とする)												
	0.05mg 群	0.5mg 群	1.5mg 群										
	101.60±3.96%	103.62±3.74%	104.77±4.34%										
	(23 例)	(29 例)	(27 例)										
	<p>〔副次評価項目〕</p> <p>骨代謝パラメータの変化</p> <p>代表的な骨吸収マーカーである尿中総デオキシピリジノリンの投与前値に対する最終評価時(24 週後又は中止時)の変化率(%)の平均値±標準偏差は投与前を 100 とした場合、有効性解析対象例全例において 0.05mg 群 101.22±39.86、0.5mg 群 69.15±27.98、1.5mg 群 57.93±30.33 であった。</p> <p>グループごとの解析では、グループ 1 において 0.05mg 群 99.32±17.76、0.5mg 群 56.24±22.07、1.5mg 群 56.92±41.52 であり、有意な用量反応関係が認められた(対比の t 検定：両側 p=0.0034)。同じくグループ 3 において 0.05mg 群 102.05±46.68、0.5mg 群 75.87±29.50、1.5mg 群 58.87±22.48 であり、有意な用量反応関係が認められた(対比の t 検定：両側 p=0.0004)。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時の尿中総デオキシピリジノリンの変化率(有効性解析対象全例)</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="3">ボノテオ群(投与前を 100%とする)</th> </tr> <tr> <th>0.05mg 群</th> <th>0.5mg 群</th> <th>1.5mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>101.22±39.86%</td> <td>69.15±27.98%</td> <td>57.93±30.33%</td> </tr> <tr> <td>(33 例)</td> <td>(33 例)</td> <td>(34 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値±標準偏差</p>	ボノテオ群(投与前を 100%とする)			0.05mg 群	0.5mg 群	1.5mg 群	101.22±39.86%	69.15±27.98%	57.93±30.33%	(33 例)	(33 例)	(34 例)
	ボノテオ群(投与前を 100%とする)												
	0.05mg 群	0.5mg 群	1.5mg 群										
	101.22±39.86%	69.15±27.98%	57.93±30.33%										
	(33 例)	(33 例)	(34 例)										
<p>代表的な骨形成マーカーである骨型 AI-P の投与前値に対する最終評価時(24 週後又は中止時)の変化率(%)の平均値±標準偏差は投与前を 100 とした場合、有効性解析対象例全例において 0.05mg 群 91.36±22.75、0.5mg 群 54.61±23.33、1.5mg 群 47.21±23.42 であった。</p> <p>グループごとの解析では、グループ 1 において 0.05mg 群 89.70±15.10、0.5mg 群 46.68±25.68、1.5mg 群 47.14±15.39 であり、有意な用量反応関係が認められた(対比の t 検定：両側 p<0.0001)。同じくグループ 3 において 0.05mg 群 92.12±25.78、0.5mg 群 58.59±22.12、1.5mg 群 48.75±27.46 であり、有意な用量反応関係が認められた(対比の t 検定：両側 p<0.0001)。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時の骨型 AI-P の変化率(有効性解析対象全例)</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="3">ボノテオ群(投与前を100%とする)</th> </tr> <tr> <th>0.05mg群</th> <th>0.5mg群</th> <th>1.5mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>91.36±22.75%</td> <td>54.61±23.33%</td> <td>47.21±23.42%</td> </tr> <tr> <td>(32例)</td> <td>(33例)</td> <td>(34例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値±標準偏差</p>	ボノテオ群(投与前を100%とする)			0.05mg群	0.5mg群	1.5mg群	91.36±22.75%	54.61±23.33%	47.21±23.42%	(32例)	(33例)	(34例)	
ボノテオ群(投与前を100%とする)													
0.05mg群	0.5mg群	1.5mg群											
91.36±22.75%	54.61±23.33%	47.21±23.42%											
(32例)	(33例)	(34例)											
<p>また、椎体圧迫骨折の新たな発生はなく、腰背部痛の変化も問題になる所見は認められなかった。</p> <p>〔副作用〕</p> <p>臨床検査値の異常変動を含む副作用発現率は 0.05mg 群 30.6%(11/36 例)、0.5mg 群 25.0%(10/40 例)、1.5mg 群 24.3%(9/37 例)で、投与量の増大に伴う副作用発現頻度の増加は認められなかった。また、重篤な副作用や臨床問題となる副作用は認められなかった。</p>													

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

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

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

[後期第Ⅱ相試験] ^{13~15)} [ONO-5920-01]

退行期骨粗鬆症患者 352 例を対象に、本剤(0.5mg、1mg 及び 1.5mg)又はプラセボを 1 日 1 回 36 週間投与し、腰椎平均骨密度を主要評価項目とした用量反応性の検討を行った結果、臨床推奨用量として 1mg が妥当であると判断した。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検試験				
対象	退行期骨粗鬆症患者 352 例				
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発性骨粗鬆症の診断基準(1996 年度改訂版、日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会による)に従う ・女性 ・40 歳以上 75 歳以下 等 				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・続発性骨粗鬆症患者又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者 ・DXA 法による腰椎骨密度測定に影響を及ぼす所見を有する患者 等 				
試験方法	プラセボ投与群、本剤 0.5mg、1.0mg、1.5mg 投与群の 4 群に分け、起床時(朝食前)に 1 日 1 回 36 週間投与し、服薬後 30 分～1 時間は飲食の摂取を避けた。また、乳酸カルシウム 0.8g を 1 日 1 回、夕食後に経口投与した。				
主要評価項目	本剤投与前に対する投与終了時の L ₂₋₄ BMD 変化率				
副次的評価項目	骨代謝パラメータの変化				
結 果	[主要評価項目] 本剤群は検討したすべての用量で、プラセボ群に比較して有意な骨密度増加効果を有することが検証された。				
	最終評価時の腰椎平均骨密度の変化率				
	ボノテオ群(投与前を 100%とする)			プラセボ群	
	0.5mg 群	1mg 群	1.5mg 群		
	105.7±4.5%* (92 例)	106.4±3.7%* (86 例)	105.9±3.5%* (91 例)	100.7±3.9% (49 例)	
	*: p<0.0001(vs プラセボ群、Williams 検定：片側検定) 平均値±標準偏差				
	[副次評価項目] 骨代謝マーカーにおいては本剤投与群で骨吸収抑制作用及びリモデリングの低下に起因すると考えられる変動を示した。さらに、本剤投与 3 群間では尿中総デオキシピリジノリン等の骨代謝マーカーにおいて本剤投与 1mg 群及び 1.5mg 群と比較して 0.5mg 群の抑制作用が弱いことが伺われた。				
	最終評価時の骨代謝マーカーの変化率				
	評価項目	ボノテオ群(投与前を 100%とする)			プラセボ群
		0.5mg 群	1mg 群	1.5mg 群	
尿中総デオキシピリジノリン	55.0±23.6%* (94 例)	51.1±22.2%* (88 例)	50.9±34.9%* (91 例)	110.0±51.2% (49 例)	
尿中 NTX	59.1±37.6%* (94 例)	54.0±44.8%* (88 例)	50.5±38.4%* (91 例)	114.3±51.5% (48 例)	
血清中骨型 Al-P	54.9±19.7%* (94 例)	48.7±14.6%* (88 例)	47.7±27.1%* (91 例)	96.0±27.0% (49 例)	
*: p<0.05(vs プラセボ群、Williams 検定：両側検定) 平均値±標準偏差					
[副作用] 副作用発現率はプラセボ群 13.2%(7/53 例)、0.5mg 群 23.3%(24/103 例)、1mg 群 22.9%(22/96 例)、1.5mg 群 27.3%(27/99 例)で、副作用発現率については用量反応性が認められなかった。また、各用量群とも特に問題となる事象はなかった。					

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

V. 治療に関する項目

② 比較試験

[骨密度試験]^{16,17)} [ONO-5920-03]

退行期骨粗鬆症患者 270 例を対象に、本剤 1mg と対照薬としてアレンドロネート 5mg を 1 日 1 回 48 週間投与したときの、腰椎平均骨密度を主評価とした二重盲検比較試験を行った結果、本剤は骨密度増加効果及び骨吸収抑制作用においてアレンドロネートと同様の有効性を有することが示された。

試験デザイン	実薬対照、二重盲検試験
対 象	退行期骨粗鬆症患者 270 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発性骨粗鬆症の診断基準(2000 年度改訂版、日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会による)に従う ・女性 ・45 歳以上 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・続発性骨粗鬆症及びその他の低骨量を呈する疾患を有する患者 ・脊椎の強度の変形や強度の側彎を認める患者 等
試験方法	<p>観察期間、治療期間を通じて乳酸カルシウム 1.6g(カルシウムとして 208mg)を 1 日 1 回、夕食後に経口投与した。</p> <p>本剤群(122 例)は本剤 1mg 錠とプラセボ錠を、アレンドロネート群はプラセボとアレンドロネート 5mg 錠を、1 日 1 回、起床時に水約 180mL とともに経口投与した。なお、服薬後は少なくとも 30 分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取もさけた。</p>
主要評価項目	最終評価時の DXA 法による L ₂₋₄ BMD 変化率
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・大腿骨近位部 total 骨密度 ・骨密度変化率の経時的推移 ・脆弱性の椎体骨折発生頻度 ・骨代謝マーカーの変化率 ・腰背部痛の程度

V. 治療に関する項目

結 果	〔主要評価項目〕 本剤群(122例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は5.964±3.5875%(最終評価時 [※])であり、 本剤の骨密度増加効果が確認された。			
	腰椎平均骨密度の変化率			
	投与期間	腰椎平均骨密度の変化 [変化率] ±標準偏差		
	投与 12 週後	3.266±3.3945%(121 例)		
	投与 24 週後	4.585±3.5962%(121 例)		
	投与 36 週後	5.483±3.1280%(120 例)		
	投与 48 週後	6.028±3.6031%(119 例)		
	最終評価時 [※]	5.964±3.5875%(122 例)		
	最終評価時 [※] における腰椎平均骨密度は投与前を 100%とした場合(平均値±標準偏差)、本剤 群 106.0±3.6%、アレンドロネート群 106.3±3.4%であり、アレンドロネート群に対する本剤 群の非劣性が検証され、本剤はアレンドロネートと同様の骨密度増加効果を示す薬剤である ことが明らかとなった。優越性についても検討したところ、平均値の差の 95%両側信頼区間 の下側信頼限界は-1.25%であり、0 より小さかったことから、優越性は検証されなかった。 ※投与 48 週後又は投与中止時の時点			
	アレンドロネートに対する非劣性検証			
最終評価時の腰椎 平均骨密度の変化		非劣性の t 検定 ^{a)}	平均値の差の 95%信頼区間	優越性の t 検定 ^{b)}
ボノテオ群	アレンドロネート群			
106.0±3.6%	106.3±3.4%	p=0.0002*	-1.25~0.50	p=0.3991 N.S.
a)* : p<0.025(片側検定、非劣性マージン 2.0%)		平均値±標準偏差		
b)N.S. : p≥0.05(両側検定)				

V. 治療に関する項目

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>[副次的評価項目] 大腿骨近位部 total 骨密度の変化率±標準偏差は 3.575±3.4755%(最終評価時*)であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。腰椎平均骨密度の変化の経時的推移及び大腿骨近位部 total 骨密度においてアレンドロネートと本剤の結果は類似していた。 また、本剤は骨代謝マーカーのうち骨吸収マーカー(尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド：尿中 NTX)を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。尿中 NTX はおおむね本剤群がアレンドロネート群より低値を推移した。投与前を 100%とした場合、尿中 NTX は投与 4 週後及び 36 週後において本剤群が 51.86%及び 43.73%、アレンドロネート群が 58.40%及び 48.87%であり、投与群間に有意差が認められた。(t 検定：p=0.0173、0.0463)</p> <div style="text-align: center;"> <p>腰椎平均骨密度の変化率の経時的推移</p> <p>尿中 NTX の変化率の経時的推移</p> </div> <p>[副作用] 副作用発現率(臨床検査値の異常を含む)は、本剤群で 20.9%(28/134 例)、アレンドロネート群で 16.3%(22/135 例)であり、本剤群とアレンドロネート群の副作用発現率に有意差は認められなかった。本剤群に認められた主な副作用は、胃不快感 7 例(5.2%)、上腹部痛 5 例(3.7%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例(3.0%)であった。</p>
------------------------	--

V. 治療に関する項目

[骨折試験]^{18,19)} [ONO-5920-02]

退行期骨粗鬆症患者 704 例を対象に、本剤 1mg とプラセボを対照薬として二重盲検比較試験を行った。本剤 1mg 及びプラセボを 1 日 1 回 104 週間(2 年間)投与し、有効性及び安全性を検討した結果、本剤は骨折防止効果においてプラセボに対する優越性を示した。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検試験
対象	退行期骨粗鬆症患者 704 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000 年度改訂版、日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会による)にて「脆弱性骨折あり」の定義を満たす患者 ・ X 線上、Th₄~L₄に 1~5 個の骨折を有する患者 ・ 女性 ・ 55 歳以上 81 歳未満 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 続発性骨粗鬆症又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者 ・ 椎体骨折の評価に影響を及ぼすと考えられる X 線所見を有する患者 等
試験方法	<p>観察期間、治療期間を通じて沈降炭酸カルシウム 1500mg(カルシウムとして 600mg)及びビタミン D₃ 200IU を 1 日 1 回、夕食後に経口投与した。</p> <p>本剤群は本剤 1mg 錠を、プラセボ群はプラセボ錠を、1 日 1 回、起床時に経口投与した。</p>
主要評価項目	脆弱性の椎体骨折発生頻度
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脆弱性の椎体骨折発生までの期間 ・ 臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間 ・ 身長の変化 ・ 骨代謝マーカーの変化率 ・ DXA 法による腰椎平均骨密度変化率 ・ 腰背部痛の程度

V. 治療に関する項目

結 果	<p>[主要評価項目] 本剤群並びにプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)は、それぞれ 10.4%、24.0%であった。相対リスク減少率は 59%であり、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(Log-rank 検定 : $p < 0.0001$)。</p>			
	<p>本剤群並びにプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)</p>			
		<p>ボノテオ群 (n=339)</p>	<p>プラセボ群 (n=328)</p>	
	椎体骨折発生率(累積) ^{a)}	10.4%	24.0%	
	新規椎体骨折発生率(累積) ^{b)}	7.8%	18.5%	
	投与 24 週後以降の椎体骨折発生率(累積) ^{a)}	4.7%	16.6%	
	<p>a)新規骨折+既存椎体骨折の増悪 b)新規骨折のみ</p>			
	<p>累積椎体骨折発生率</p>			
	<p>椎体骨折発生率(累積)^{注1)}の経時的変化 (投与開始時を起点とした椎体骨折)</p>			
	<p>椎体骨折発生率(累積)</p>			
投与期間	<p>ボノテオ群 (339 例)</p>	<p>プラセボ群 (328 例)</p>		
投与 24 週後	6.5%	8.7%	0.411	$p < 0.0001^*$
投与 48 週後	6.8%	12.5%		
投与 72 週後	8.9%	17.6%		
投与 104 週後	10.4%	24.0%		
<p>(相対リスク減少率 59%) 注 1)新規骨折+既存骨折の増悪 注 2)Cox 回帰モデルにより算出(1mg 群/プラセボ群) * : $p < 0.05$(両側検定)</p>				

V. 治療に関する項目

結 (続 き) 果	〔副次的評価項目〕																					
	投与 24 週後以降の椎体骨折発生率(累積) ^{注1)} の経時的推移																					
	投与期間	投与 24 週後以降の 椎体骨折発生率(累積)		相対骨折 リスク ^{注2)}	Log-rank 検定																	
		ボノテオ群 (339 例)	プラセボ群 (328 例)																			
	投与 48 週後	0.7%	4.1%	0.259	p<0.0001*																	
投与 72 週後	2.9%	9.9%																				
投与 104 週後	4.7%	16.6%																				
<p>注 1)新規骨折+既存骨折の増悪 注 2)Cox 回帰モデルにより算出(1mg 群/プラセボ群) * : p<0.05(両側検定)</p> <p>2 年間投与による本剤群(83 例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は 8.267±5.3360%(最終評価時[※])で、プラセボに対して有意に大きかった(t 検定 : p<0.0001)。 ※投与 104 週後又は投与中止時の時点</p>																						
<p>腰椎平均骨密度の変化率</p> <table border="1" style="display: none;"> <caption>腰椎平均骨密度の変化率 (推定値)</caption> <thead> <tr> <th>時期 (週)</th> <th>ボノテオ群 (%)</th> <th>プラセボ群 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>100.00</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>104.8</td> <td>100.8</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>106.2</td> <td>100.6</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>107.5</td> <td>99.5</td> </tr> <tr> <td>104 最終評価時</td> <td>108.5</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table>					時期 (週)	ボノテオ群 (%)	プラセボ群 (%)	0	100.00	100.00	24	104.8	100.8	48	106.2	100.6	72	107.5	99.5	104 最終評価時	108.5	100.0
時期 (週)	ボノテオ群 (%)	プラセボ群 (%)																				
0	100.00	100.00																				
24	104.8	100.8																				
48	106.2	100.6																				
72	107.5	99.5																				
104 最終評価時	108.5	100.0																				
<p>〔副作用〕 副作用発現率(臨床検査値の異常を含む)はプラセボ群 15.8%(54/342 例)、本剤群 16.1%(57/354 例)であり、プラセボ群と本剤群の副作用発現率に有意差は認められなかった(p=0.9179 N.S. ; Fisher の直接確率検定)。主な副作用は、胃不快感 14 例(4.0%)、上腹部痛 8 例(2.3%)、胃炎 7 例(2.0%)であった。</p>																						

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

[長期投与試験]^{20,21)} [ONO-5920-04]

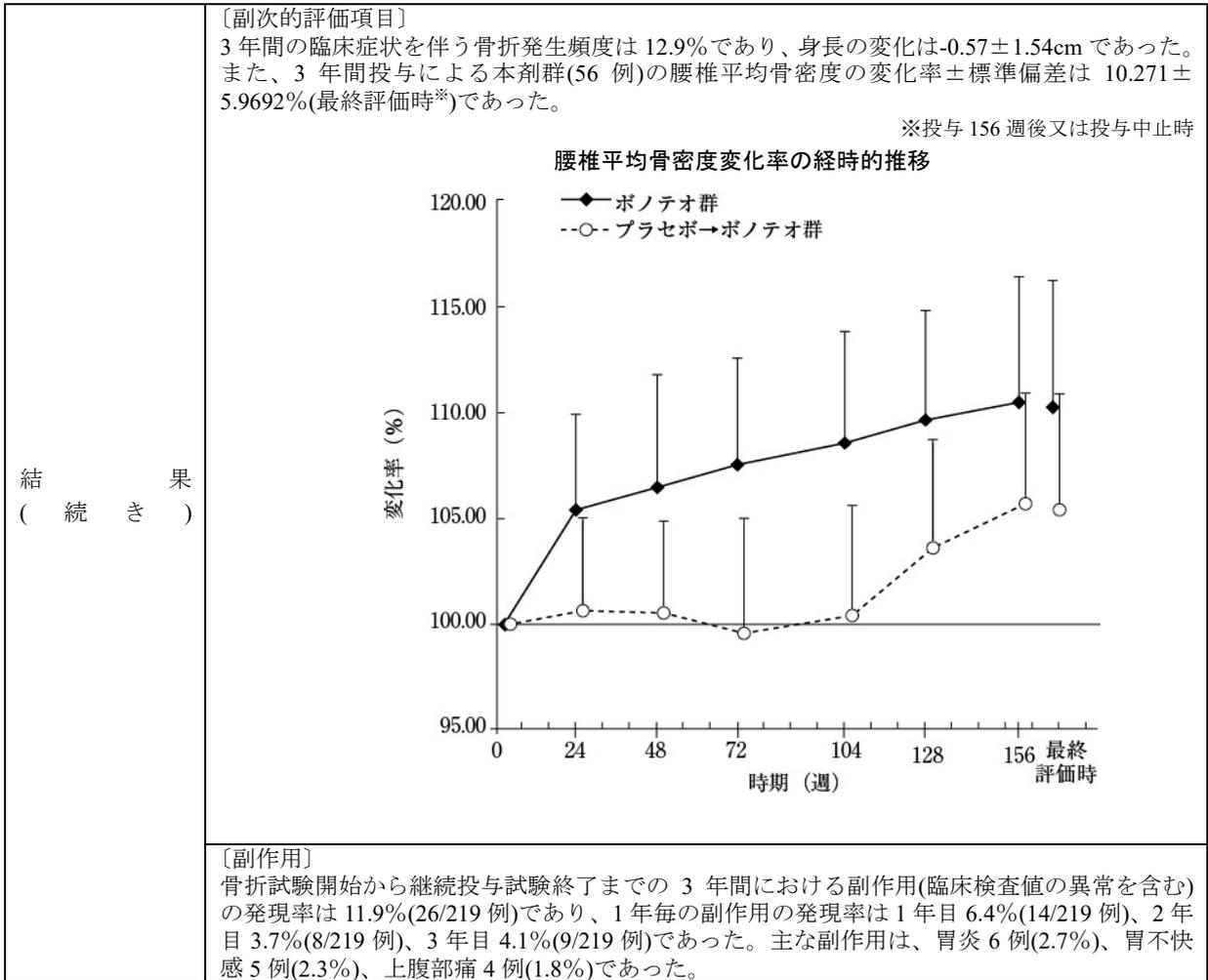
骨折試験(「V. 5. (4) 1)②比較試験〔骨折試験〕」の項参照)で2年間の投与を完了した症例を対象に本剤1mgを1日1回1年間継続投与することにより、有効性及び安全性の検討を行った結果、本剤は骨折防止効果を有することが示された。また、本剤1mg錠を3年間投与した結果、安全性上に大きな問題点を認めず、長期投与に起因する副作用の増加や臨床的に問題となる新たな副作用も発現することはなかった。

試験デザイン	非対照、非盲検試験
対象	退行期骨粗鬆症患者 444例
主な登録基準	・骨折試験(「V. 5. (4) 1)②比較試験〔骨折試験〕」の項参照)で2年間の投与を完了し、検証試験の治療期104週の検査・評価をすべて終了している患者
主な除外基準	・本試験薬に対する忍容性が不十分であると判断された患者 ・続発性骨粗鬆症又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者 等
試験方法	本剤1mg錠、1日1回起床時に経口投与した。 また、沈降炭酸カルシウム1500mg(カルシウムとして600mg)及びビタミンD ₃ 200IUを1日1回、夕食後に経口投与した。
主要評価項目	脆弱性の椎体骨折発生頻度
副次的評価項目	・脆弱性の椎体骨折発生までの期間 ・臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間 ・身長の変化 ・骨代謝マーカーの変化率 ・DXA法による腰椎平均骨密度変化率 ・腰背部痛の程度

V. 治療に関する項目

結 果	<p>〔主要評価項目〕 3年間投与による本剤群(194例)の椎体骨折発生率(累積)は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率(累積)は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。</p> <p style="text-align: center;">1年毎及び3年間を通した椎体骨折発生率(累積)^{注1)}の経時的推移</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">投与期間</th> <th style="width: 50%;">ボノテオ群(194例)</th> </tr> <tr> <td>1年目</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>2年目</td> <td>3.6%</td> </tr> <tr> <td>3年目</td> <td>3.2%</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%;">3年間を通した発生率</td> <td style="width: 50%;">12.4%</td> </tr> </table> <p>注1)新規骨折+既存骨折の増悪</p>							投与期間	ボノテオ群(194例)	1年目	6.7%	2年目	3.6%	3年目	3.2%	3年間を通した発生率	12.4%																																																																																																	
	投与期間	ボノテオ群(194例)																																																																																																																
	1年目	6.7%																																																																																																																
	2年目	3.6%																																																																																																																
	3年目	3.2%																																																																																																																
	3年間を通した発生率	12.4%																																																																																																																
	<p>累積椎体骨折発生率</p> <p style="text-align: right;">最終時点 ボノテオ群：12.4% プラセボ→ボノテオ群：23.7%</p>																																																																																																																	
	<p>累積椎体骨折発生率(3年間を通した累積椎体骨折発生率)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">時期</th> <th rowspan="2">有効例数</th> <th rowspan="2">椎体骨折発生例数</th> <th rowspan="2">椎体骨折発生率(%)</th> <th colspan="2">累積椎体骨折発生率</th> </tr> <tr> <th></th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">ボノテオ群</td> <td>0週</td> <td>194.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12週</td> <td>194.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>24週</td> <td>194.0</td> <td>13</td> <td>6.7</td> <td>6.7</td> <td>(3.9, 11.3)</td> </tr> <tr> <td>48週</td> <td>181.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>6.7</td> <td>(3.9, 11.3)</td> </tr> <tr> <td>72週</td> <td>181.0</td> <td>2</td> <td>1.1</td> <td>7.7</td> <td>(4.7, 12.5)</td> </tr> <tr> <td>104週</td> <td>179.0</td> <td>4</td> <td>2.2</td> <td>9.8</td> <td>(6.4, 14.9)</td> </tr> <tr> <td>128週</td> <td>172.0</td> <td>4</td> <td>2.3</td> <td>11.9</td> <td>(8.1, 17.4)</td> </tr> <tr> <td>156週</td> <td>163.5</td> <td>1</td> <td>0.6</td> <td>12.4</td> <td>(8.5, 18.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">プラセボ→ボノテオ群</td> <td>0週</td> <td>186.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12週</td> <td>186.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>24週</td> <td>186.0</td> <td>16</td> <td>8.6</td> <td>8.6</td> <td>(5.4, 13.7)</td> </tr> <tr> <td>48週</td> <td>170.0</td> <td>4</td> <td>2.4</td> <td>10.8</td> <td>(7.1, 16.2)</td> </tr> <tr> <td>72週</td> <td>166.0</td> <td>8</td> <td>4.8</td> <td>15.1</td> <td>(10.6, 21.1)</td> </tr> <tr> <td>104週</td> <td>158.0</td> <td>12</td> <td>7.6</td> <td>21.5</td> <td>(16.3, 28.1)</td> </tr> <tr> <td>128週</td> <td>143.5</td> <td>3</td> <td>2.1</td> <td>23.1</td> <td>(17.7, 29.9)</td> </tr> <tr> <td>156週</td> <td>136.5</td> <td>1</td> <td>0.7</td> <td>23.7</td> <td>(18.2, 30.5)</td> </tr> </tbody> </table>							投与群	時期	有効例数	椎体骨折発生例数	椎体骨折発生率(%)	累積椎体骨折発生率			95%信頼区間	ボノテオ群	0週	194.0	0	0.0	0.0		12週	194.0	0	0.0	0.0		24週	194.0	13	6.7	6.7	(3.9, 11.3)	48週	181.0	0	0.0	6.7	(3.9, 11.3)	72週	181.0	2	1.1	7.7	(4.7, 12.5)	104週	179.0	4	2.2	9.8	(6.4, 14.9)	128週	172.0	4	2.3	11.9	(8.1, 17.4)	156週	163.5	1	0.6	12.4	(8.5, 18.0)	プラセボ→ボノテオ群	0週	186.0	0	0.0	0.0		12週	186.0	0	0.0	0.0		24週	186.0	16	8.6	8.6	(5.4, 13.7)	48週	170.0	4	2.4	10.8	(7.1, 16.2)	72週	166.0	8	4.8	15.1	(10.6, 21.1)	104週	158.0	12	7.6	21.5	(16.3, 28.1)	128週	143.5	3	2.1	23.1	(17.7, 29.9)	156週	136.5	1	0.7	23.7	(18.2, 30.5)
	投与群	時期	有効例数	椎体骨折発生例数	椎体骨折発生率(%)	累積椎体骨折発生率																																																																																																												
							95%信頼区間																																																																																																											
ボノテオ群	0週	194.0	0	0.0	0.0																																																																																																													
	12週	194.0	0	0.0	0.0																																																																																																													
	24週	194.0	13	6.7	6.7	(3.9, 11.3)																																																																																																												
	48週	181.0	0	0.0	6.7	(3.9, 11.3)																																																																																																												
	72週	181.0	2	1.1	7.7	(4.7, 12.5)																																																																																																												
	104週	179.0	4	2.2	9.8	(6.4, 14.9)																																																																																																												
	128週	172.0	4	2.3	11.9	(8.1, 17.4)																																																																																																												
156週	163.5	1	0.6	12.4	(8.5, 18.0)																																																																																																													
プラセボ→ボノテオ群	0週	186.0	0	0.0	0.0																																																																																																													
	12週	186.0	0	0.0	0.0																																																																																																													
	24週	186.0	16	8.6	8.6	(5.4, 13.7)																																																																																																												
	48週	170.0	4	2.4	10.8	(7.1, 16.2)																																																																																																												
	72週	166.0	8	4.8	15.1	(10.6, 21.1)																																																																																																												
	104週	158.0	12	7.6	21.5	(16.3, 28.1)																																																																																																												
	128週	143.5	3	2.1	23.1	(17.7, 29.9)																																																																																																												
156週	136.5	1	0.7	23.7	(18.2, 30.5)																																																																																																													
<p>注：各区間の有効例数(n_i^*)は、各区間の開始時における未骨折の症例数(n_i)、各区間での打ち切り例数(w_i)から $n_i^* = n_i - w_i/2$ の式により算出した。</p>																																																																																																																		

V. 治療に関する項目



(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査²²⁾

使用実態下での本剤(ボノテオ錠1mg、同錠50mg、リカルボン錠^注1mg、同錠50mg)の長期使用時における安全性及び有効性の検討を目的に、骨粗鬆症患者を対象として特定使用成績調査を実施した。実施期間は2009年11月～2016年4月、安全性解析対象症例数は6710例(1mg症例2882例、50mg症例3340例、切替症例488例)、有効性解析対象症例数は6686例(1mg症例2867例、50mg症例3331例、切替症例488例)であった。

本調査における副作用発現割合は10.1%(676/6710例)であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合17.7%(236/1336例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、副作用発現割合に男性7.7%(34/442例)と女性10.2%(642/6268例)の間で明らかな差は認められなかった。特に注意すべき副作用の発現割合は、上部消化管障害4.3%、筋骨格痛0.5%、腎機能に関する副作用0.4%、肝機能に関する副作用0.2%、血中カルシウム減少0.04%、顎骨壊死・顎骨骨髓炎0.1%、非定型大腿骨骨折0.01%、心房細動0.01%であった。

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

注)ボノテオ錠と同一成分薬

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビスホスホネート系薬剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

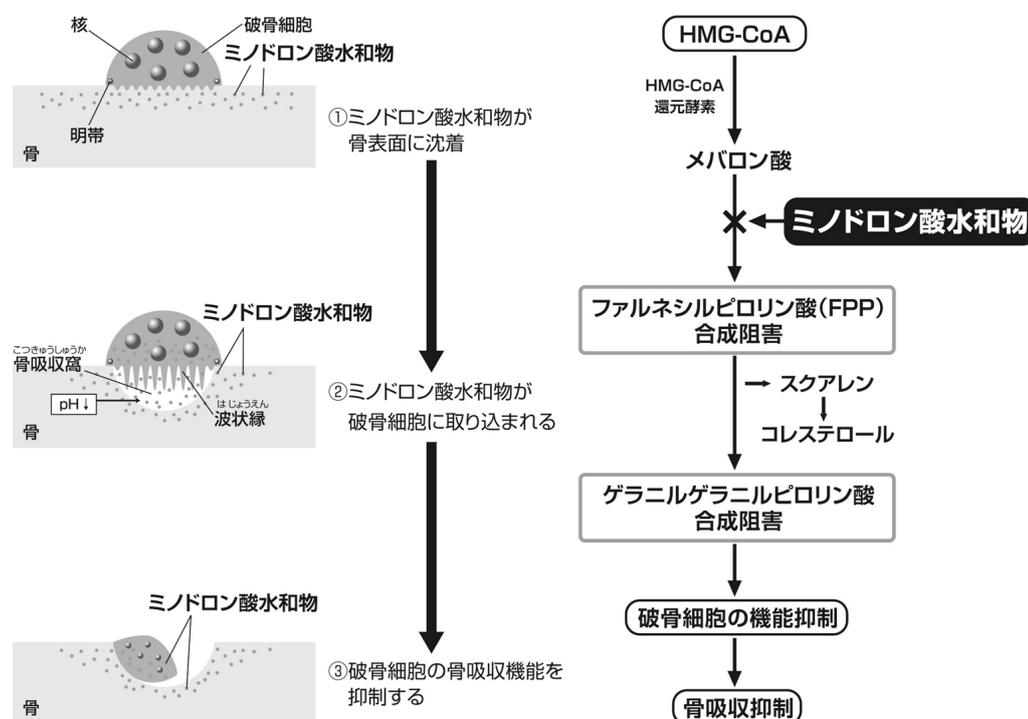
(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

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

2) 作用機序

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



① 骨組織内への取り込み（癌骨転移ラットの非転移部）²³⁾

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

② 骨との結合に関する性質 (*in vitro*)²³⁾

^{14}C -ミノドロン酸水和物を含む緩衝液(pH7.0)にウシ骨スライスを加えた後に、骨スライスに結合した放射エネルギーを測定した。また、 ^{14}C -ミノドロン酸水和物で骨スライスを前処理した後に各種 pH 条件下に置き、骨スライスに結合している放射エネルギーを測定して、ミノドロン酸水和物と骨との結合及び解離を検討した。 ^{14}C -ミノドロン酸は時間依存的に骨スライスに結合し、反応開始後 5 時間以降はほぼ一定の結合量であった。骨スライスに結合した ^{14}C -ミノドロン酸は pH2.5 以下の緩衝液で処理すると骨スライスから解離した。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ ファルネシルピロリン酸合成酵素の阻害作用 (*in vitro*)²³⁾

メバロン酸代謝経路の酵素の一つである FPP 合成酵素をカニクイザル肝臓から調製し、ミノドロン酸水和物の FPP 合成酵素阻害作用を検討したところ、ミノドロン酸水和物は FPP 合成酵素を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 0.0081μM であった。

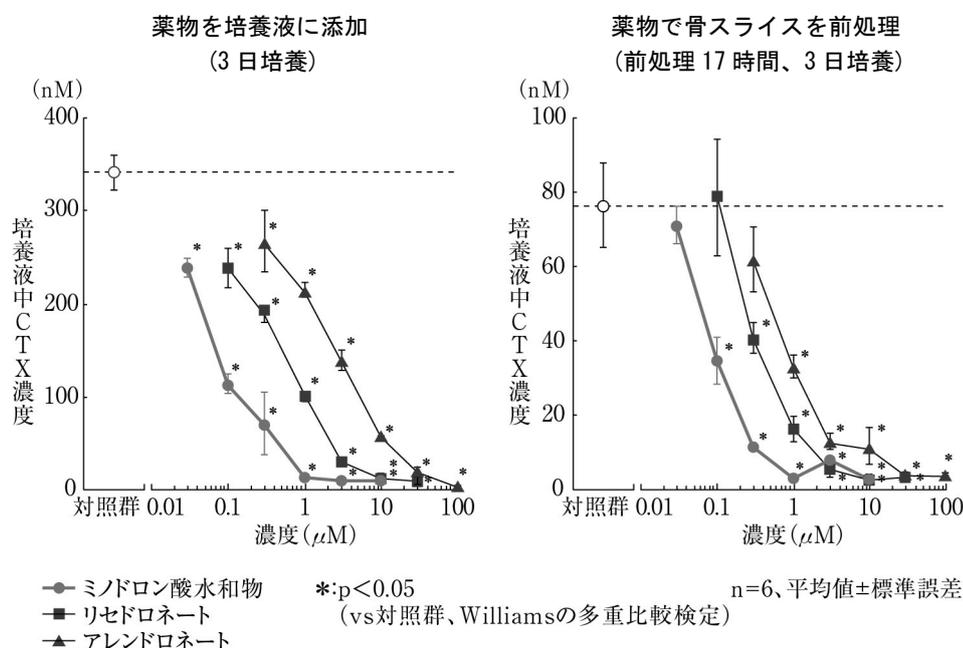
一方、メバロン酸代謝経路の酵素の一つであるスクアレン合成酵素をヒト肝癌細胞 HepG2 から調製し、ミノドロン酸水和物のスクアレン合成酵素阻害作用を検討したところ、ミノドロン酸水和物はスクアレン合成酵素を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 5.3μM であった。

④ 破骨細胞培養系における骨吸収抑制作用 (*in vitro*)³⁾

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

ミノドロン酸水和物は、骨吸収の指標である培養液中の I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) 濃度を濃度依存的に低下させ、骨からの CTX 遊離を抑制した。

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



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

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

括弧内は 95%信頼区間を示す。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ ウサギ破骨細胞培養系における破骨細胞数の減少作用 (*in vitro*)²⁴⁾

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

⑥ 正常ラットにおける破骨細胞の形態変化作用及びアポトーシス誘導作用²³⁾

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 骨粗鬆症モデル動物における作用

① 卵巣摘出ラットにおける検討

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

i) 骨密度(予防効果)³⁾

対照群では第3～5腰椎及び右大腿骨における骨密度が低下したが、ミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートは第3～5腰椎においてはそれぞれ0.008、0.04及び0.2mg/kg/day以上の用量で、また右大腿骨においてはそれぞれ0.008、0.2及び0.2mg/kg/day以上の用量で骨密度の低下を抑制し、ミノドロン酸水和物が最も低用量から抑制作用を示した。また、ミノドロン酸水和物の0.04mg/kg/day投与群におけるこれらの部位の骨密度は偽手術群と同程度であった。

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

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

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

: p<0.05(vs 偽手術群、Student の t 検定)

n=11～12、平均値±標準誤差

* : p<0.05(vs 対照群、Williams の多重比較検定)

— : 該当なし

VI. 薬効薬理に関する項目

ii) 骨吸収マーカー（治療効果）^{25, 26)}

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

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

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

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

n=12~15、平均値±標準誤差

: p<0.05(vs 偽手術群、Student の t 検定)

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

— : 測定せず

iii) 骨密度（治療効果）^{25, 26)}

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

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

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

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

n=12~15、平均値±標準誤差

: p<0.05(vs 偽手術群、Student の t 検定)

* : p<0.05(vs 対照群、Williams の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

iv) 骨強度（治療効果）^{25, 26)}

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

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

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

+ : p<0.05(vs 投与開始時偽手術群、Studentのt検定)

n=12~15、平均値±標準誤差

: p<0.05(vs 偽手術群、Studentのt検定)

* : p<0.05(vs 対照群、Williamsの多重比較検定)

v) 骨密度と骨強度の相関（治療効果）²⁵⁾

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

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける腰椎及び右大腿骨骨幹部での
骨密度と骨強度の相関

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

偽手術群 n=15、対照群 n=12、ミノドロン酸水和物投与群 n=40

* : p<0.05(Pearsonの相関係数、線形回帰分析法)

実験方法：

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

VI. 薬効薬理に関する項目

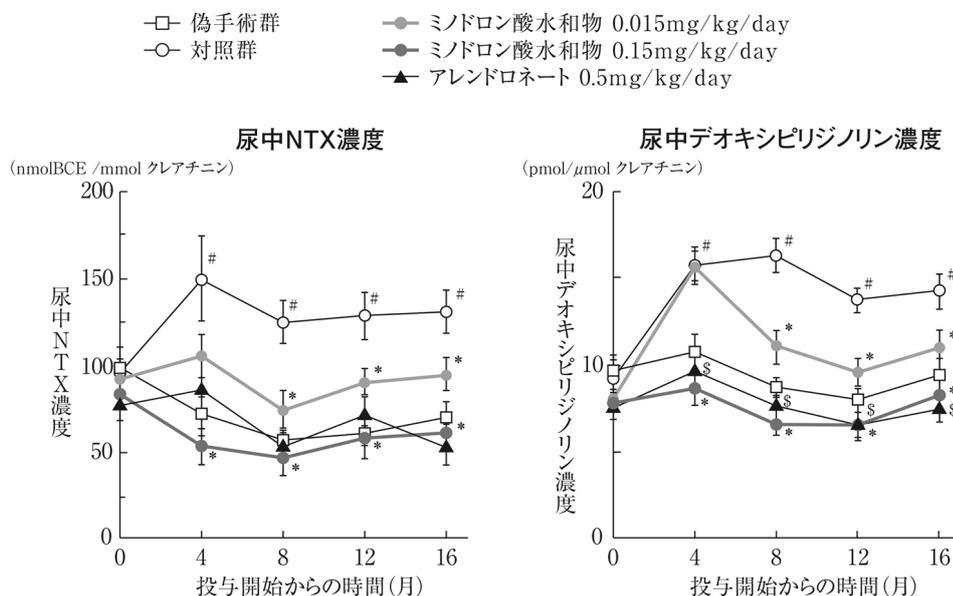
② 卵巣摘出カニクイザルにおける検討^{27, 28)}

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

i) 骨吸収マーカー^{27, 28)}

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

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



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

n=12(対照群のみ n=11)
平均値±標準誤差

二元配置分散分析にて時間と処置の交互作用が有意な場合のみ有意差を表示

VI. 薬効薬理に関する項目

iv) 骨密度と骨強度の相関^{27, 28)}

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

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

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

*: p<0.05

(Pearsonの相関係数、線形回帰分析法)

偽手術群 n=12

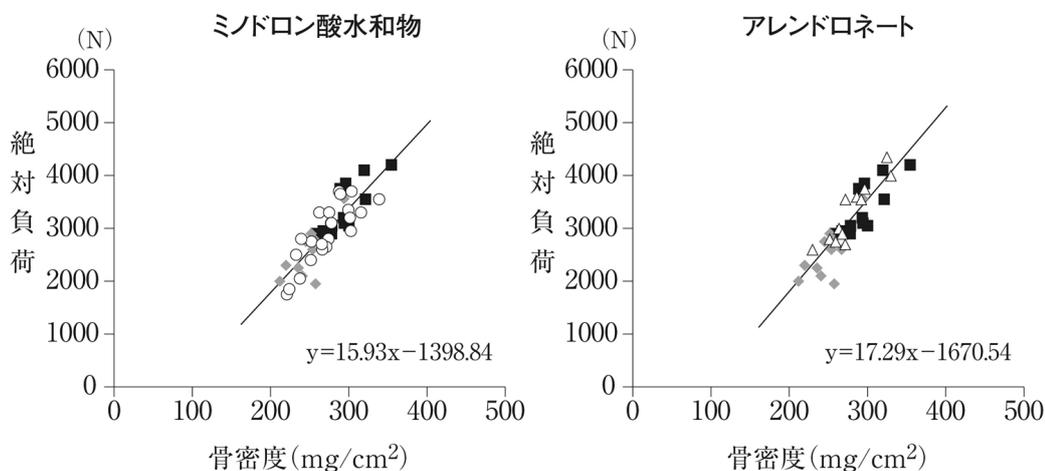
対照群 n=11

ミノドロン酸水和物投与群 n=24

アレンドロネート投与群 n=12

カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける
第4腰椎での骨密度と骨強度の相関

■ 偽手術群、◆ 対照群、○ ミノドロン酸水和物投与群、△ アレンドロネート投与群



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

VI. 薬効薬理に関する項目

③ ラットステロイド誘発モデルにおける検討^{29,30)}

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

i) 骨吸収マーカー²⁹⁾

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

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

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

: p<0.05(vs 正常群、Student の t 検定)

n=12

* : p<0.05(vs 対照群、Williams の多重比較検定)

平均値±標準誤差

S : p<0.05(vs 対照群、Student の t 検定)

ii) 骨密度^{29,30)}

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

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

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

: p<0.05(vs 正常群、Student の t 検定)

n=12

* : p<0.05(vs 対照群、Williams の多重比較検定)

平均値±標準誤差

S : p<0.05(vs 対照群、Student の t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

iii) 骨強度^{29,30)}

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

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

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

: p<0.05(vs 正常群、Student の t 検定)

n=12

* : p<0.05(vs 対照群、Williams の多重比較検定)

平均値±標準誤差

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

④ ラット不動化モデルにおける検討²⁹⁾

左坐骨神経を切除したラットにミノドロン酸水和物、リセドロネート及びアレンドロネートを左坐骨神経切除の翌日から4週間反復経口投与し、骨密度に対する作用を検討した。

対照群では左脛骨近位骨幹部の骨密度が低下し、ミノドロン酸水和物は0.03mg/kg/day以上の用量でこの骨密度の低下を抑制し、0.03mg/kg/dayにおける骨密度は偽手術群と同程度であった。

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

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

: p<0.05(vs 偽手術群、Student の t 検定)

n=10

* : p<0.05(vs 対照群、Williams の多重比較検定)

平均値±標準誤差

§ : p<0.05(vs 対照群、Student の t 検定)

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

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 骨石灰化に及ぼす影響

① 石灰化障害（ラット）³¹⁾

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

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

以上より、骨量を増加させる用量の 100 倍量まで、石灰化障害は認められなかった。

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

(A) 海綿骨量

	用量	海綿骨量 (骨量と組織量の比) (%)
対照群	—	27.6±1.0
ミノドロン酸水和物	0.01mg/kg 群	32.5±1.6
	0.1mg/kg 群	50.2±2.8*
	1mg/kg 群	74.5±1.9*
	10mg/kg 群	77.3±2.7*
エチドロネート	30mg/kg 群	26.8±1.9
	100mg/kg 群	31.1±1.3
	300mg/kg 群	37.1±2.5*
	1000mg/kg 群	22.8±1.9

(B) 骨端軟骨板の幅

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

* : p<0.05(vs 対照群、Dunnett の多重比較検定)

n=10

平均値±標準誤差

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

VI. 薬効薬理に関する項目

② 類骨幅に対する作用

i) ラット卵巣摘出モデルにおける検討²⁶⁾

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

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

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

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

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

n=12~15

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

平均値 \pm 標準誤差

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

ii) カニクイザル卵巣摘出モデルにおける検討^{27, 28)}

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

第2腰椎椎体及び左脛骨近位骨幹端の未石灰化骨基質層の厚さである類骨幅を測定した結果、ミノドロン酸水和物は腰椎椎体において、0.15mg/kg/dayの用量で類骨幅を減少させた。なお、脛骨には影響を与えなかった。

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

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

: $p < 0.05$ (vs 偽手術群、Student の t 検定)

n=11~12

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

平均値 \pm 標準誤差

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 骨折治癒に及ぼす影響^{31, 32)}

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

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

以上より、臨床用量の約 1.5 倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約 15 倍の用量まで骨強度の低下は認められなかった。

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

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

* : p<0.05(vs 対照群、Dunnnett の多重比較検定)

平均値±標準誤差

仮骨量は4段階でスコア化：なし、少量、中等量、多量

骨折部位の組織評価は5段階でスコア化：

- グレード5：仮骨を全く含まない完全な骨性癒合、
- グレード4：仮骨は含むが軟骨は含まない完全な骨性癒合、
- グレード3：わずかな軟骨を含む仮骨による骨性癒合、
- グレード2：完全な軟骨性癒合、硝子質のしっかりした軟骨板形成、
- グレード1：不完全な軟骨性癒合、軟骨板での線維性組織の保持

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

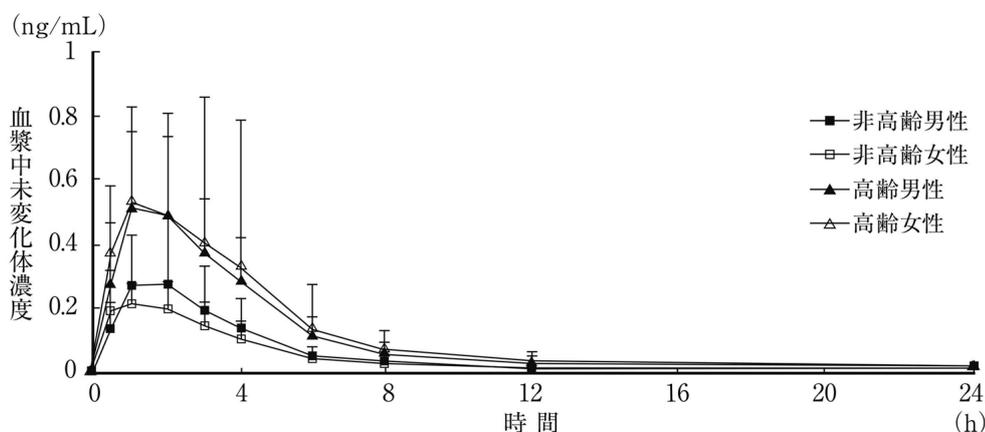
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³³⁾

健康高齢男女各 10 例(65~79 歳)及び非高齢男女各 10 例(20~31 歳)に本剤 1mg を空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められず、Tmax は 1.2~1.4 時間であった。また、高齢者の Cmax、AUC 及び投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて 2.1 倍、2.4 倍及び 2.0 倍高く、加齢により本剤の吸収率は上昇することが示唆された。

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



n=10、平均値±標準偏差

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

対象	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	尿中排泄率 (%)
非高齢男性	1.4±0.6	0.3134±0.2176	1.325±0.845	8.2±3.4	0.40±0.18 ^{a)}
非高齢女性	1.2±0.6	0.2564±0.1186	1.074±0.379	11.5±2.8	0.28±0.09
高齢男性	1.3±0.5	0.5555±0.2516	2.814±1.196	9.7±1.3	0.74±0.37
高齢女性	1.2±0.7	0.6512±0.4425	3.051±2.285	9.9±1.9	0.75±0.56

n=10、平均値±標準偏差

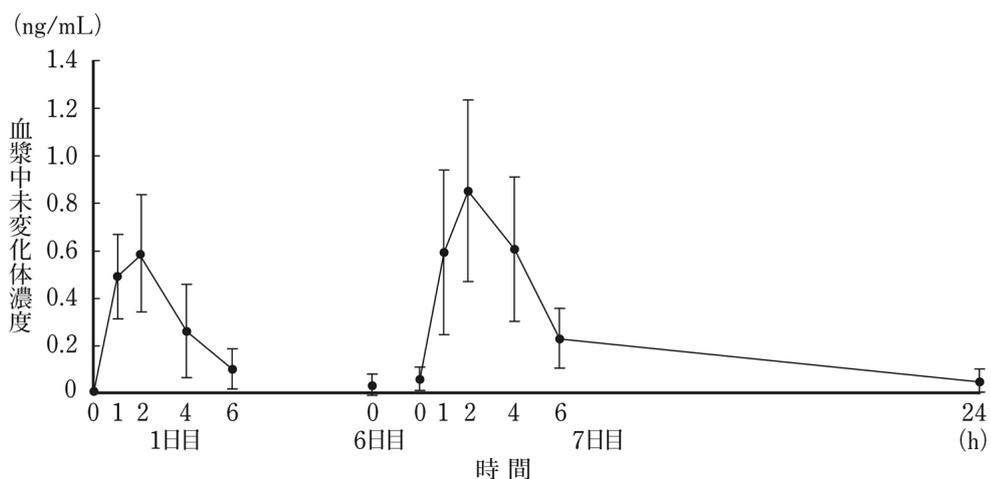
a)8 例の平均値±標準偏差

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与^{10, 34)}

健康成人男性に本剤 2mg(6 例)を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。1 日目及び 7 日目の Cmax の平均値はそれぞれ 0.676 及び 0.930ng/mL、AUC_{0-6h} の平均値はそれぞれ 1.92 及び 3.24ng・h/mL であり、いずれも反復投与後において高値を示したが、6 日目投与直前、7 日目投与直前及び投与後 24 時間での血漿中未変化体濃度(トラフ濃度)はほぼ一定で、遅くとも投与 7 日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与 7 日目の Cmax 及び AUC は投与初日と比較してそれぞれ 1.1 倍及び 1.3 倍であった。

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



n=6、平均値±標準偏差

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

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

n=6、平均値±標準偏差

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

(3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁵⁾

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

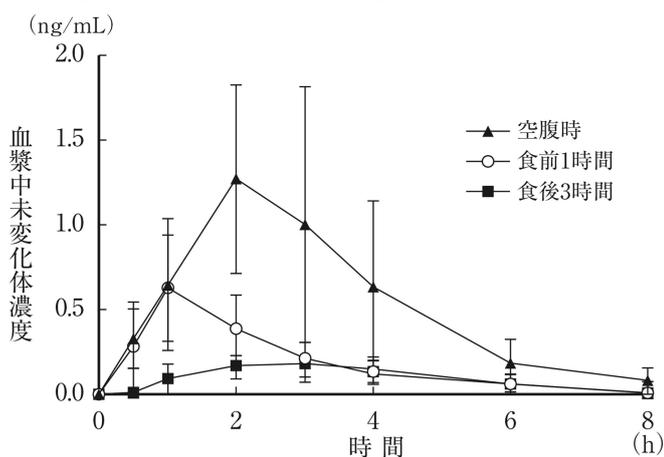
健康成人男性にミノドロン酸水和物 1mg を空腹時、食前 30 分に経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与条件	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	1.2±0.7	0.3895±0.1767	1.549±0.682	9.7±3.5
食前 30 分	0.8±0.3	0.1913±0.1092	0.504±0.310	6.6±5.1

n=29、平均値±標準偏差

また、健康成人男性 12 例に本剤 4mg を空腹時、食前 1 時間又は食後 3 時間に単回経口投与したとき、Cmax、AUC は空腹時投与に比べ、食前 1 時間投与ではそれぞれ約 0.4 倍及び約 0.3 倍、食後 3 時間投与ではいずれも約 0.1 倍に低下した³⁶⁾。

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



n=8、平均値±標準偏差

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

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

n=3~8、平均値±標準偏差

a)7 例の平均値±標準偏差

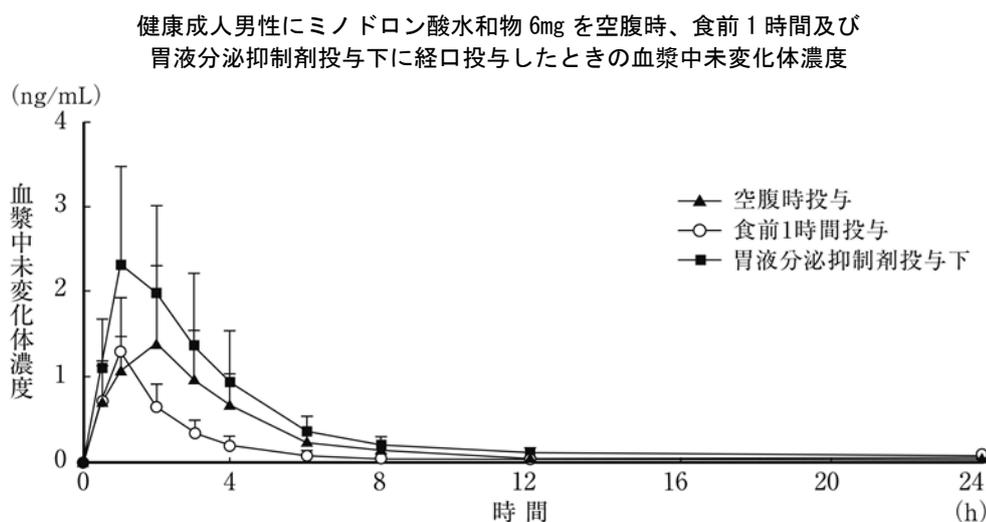
b)3 例の平均値±標準偏差

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

VII. 薬物動態に関する項目

2) 胃液分泌抑制剤の影響³⁷⁾

健康成人男性 30 例に本剤 6mg を空腹時、食前 1 時間及び胃液分泌抑制剤投与下(ファモチジン 20mg を本剤投与前 1 時間から 2 時間静脈内持続投与)の 3 用法で単回経口投与し、食事及び胃液分泌抑制剤の影響を検討した。本試験は、非盲検無作為化クロスオーバー試験とした。食前 1 時間投与では空腹時と比較して C_{max} が約 0.8 倍と低下傾向にあり、 AUC_{0-t} は約 0.5 倍と有意に低下した。また、胃液分泌抑制剤併用により、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、いずれも空腹時の約 1.6 倍と有意に上昇した。高齢者において胃内 pH が上昇した状況(減酸症・無酸症)が観察されることが知られている。本剤の溶解性は pH の上昇に伴い、上昇することから(局方 1 液(pH1.2): $2.8 \times 10^{-1} \text{mg/mL}$ 、局方 2 液(pH6.8): 8.0mg/mL)、消化管で吸収可能な溶解状態にある化合物が増加することにより、吸収率が增加することが推察された。



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

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

3) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康高齢男女各 10 例(65~79 歳)に本剤を空腹時に単回投与したときの経口クリアランスは、高齢男性が 416L/h、高齢女性が 460L/h であった³³⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

健康成人男性 18 例(20～35 歳)にミノドロン酸水和物 0.1～0.2mg を単回静脈内持続投与した試験において、定常状態における分布容積は約 70L であった³⁸⁾。

注)本剤の承認された剤形はフィルムコーティング錠である。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

健康成人男性を対象とした第 I 相試験 5 試験の薬物動態解析結果を併合し、本剤の絶対バイオアベイラビリティ(BA)の推定を行った。その結果、絶対 BA(95%信頼区間)は 1.21%(0.71%～2.07%)と推定された³⁹⁾。

(2) 吸収部位(ラット)⁴⁰⁾

ミノドロン酸水和物はラット消化管において十二指腸で最も良く吸収され、胃及び回腸では吸収されにくかった。

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

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性

(ラット)⁴¹⁾

妊娠ラットに ¹⁴C-ミノドロン酸水和物を 0.1mg/kg 静脈内投与したときの胎児内放射能濃度は、投与後 1 時間において母体血漿中濃度の 1%を示し、投与後 4 時間以降は検出限界未満に低下した。

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ミノドロン酸水和物を
0.1mg/kg 静脈内投与したときの組織内放射能濃度

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

ND：検出限界未満

n=3、平均値±標準誤差

(3) 乳汁への移行性

(ラット)⁴¹⁾

授乳中のラットに ¹⁴C-ミノドロン酸水和物を 0.1mg/kg 静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後 1~8 時間で血漿中濃度の 25~49%を示したが、投与後 24 時間で検出限界未満に低下した。

授乳中のラットに ¹⁴C-ミノドロン酸水和物を
0.1mg/kg 静脈内投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度

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

ND：検出限界未満

n=3、平均値±標準誤差

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

単回経口投与時(ラット)⁴⁰⁾

ラットに ¹⁴C-ミノドロン酸水和物を 3mg/kg 経口投与したときの放射能濃度は、大部分の組織において投与後 30 分で最高値を示した。各組織での最高値を比較すると、小腸が最も高く、次いで胃>上腕骨>肋骨>リンパ節>腎臓>血漿、大腸、肝臓>大動脈、血液>脾臓、骨髓、副腎>皮膚、肺、甲状腺、脾臓、心臓、顎下腺>眼球、胸腺、筋肉、精巣>脂肪、大脳の順であった。骨内濃度は投与後長期にわたり持続した。また、肝臓、腎臓、脾臓、骨髓及び胃における放射能は緩やかに消失し、他の組織における放射能は比較的速やかに消失した。

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

組織	放射能濃度(ng ミノドロン酸水和物当量/mL or g)						
	30min	1h	4h	24h	168h	28day	91day
血漿	22±8	5±0	2±1	ND	ND	ND	ND
血液	12±4	2±0	1±0	ND	ND	ND	ND
大脳	ND	1±1	ND	ND	ND	—	1±1
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
眼球	2±1	2±0	1±0	ND	ND	—	ND
甲状腺	ND	6±6	ND	ND	3±3	—	ND
顎下腺	4±1	3±1	1±1	1±0	ND	—	ND
胸腺	2±1	1±0	1±0	ND	ND	—	ND
心臓	4±1	2±1	1±0	1±0	ND	—	ND
肺	7±2	3±0	2±0	1±0	ND	—	ND
肝臓	17±3	6±1	7±1	3±1	2±1	1±1	ND
腎臓	50±7	20±1	26±9	13±2	8±2	8±3	4±3
副腎	9±3	ND	ND	ND	ND	—	ND
脾臓	5±1	2±0	2±0	1±0	1±0	—	6±2
脾臓	10±4	2±1	1±0	1±0	1±1	—	ND
脂肪	1±1	ND	ND	ND	ND	—	ND
皮膚	7±2	5±2	2±1	4±1	1±0	—	ND
筋肉	2±1	ND	ND	ND	ND	—	ND
上腕骨	98±13	93±17	140±40	129±35	193±103	152±84	133±106
肋骨	64±38	63±9	80±39	72±35	100±36	102±71	98±75
骨髓	ND	1±1	8±5	8±4	6±6	—	10±6
大動脈	2±2	13±8	2±2	ND	ND	—	ND
リンパ節	74±50	64±38	7±7	1±1	1±1	—	ND
精巣	2±0	1±0	ND	ND	ND	—	ND
胃	2165±789	347±198	76±45	21±5	7±5	7±2	2±1
小腸	2573±618	283±51	50±5	14±2	4±1	—	1±0
大腸	19±6	14±9	5±4	5±3	1±1	—	ND

ND：検出限界未満、—：測定せず

n=3、平均値±標準誤差

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度 5~500ng/mL において 61.2%~61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった(*in vitro*、超遠心法)⁴²⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった(*in vitro*)⁴²⁾。

(ラット^{41,43)}、イヌ⁴³⁾)

ラット及びイヌに¹⁴C-ミノドロン酸水和物を0.3mg/kg及び0.1mg/kg静脈内投与したときの尿中には未変化体のみが検出され、ミノドロン酸水和物は体内でほとんど代謝を受けないと考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

なお、ヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対するミノドロン酸水和物の阻害の程度をCYP発現系を用いた*in vitro*試験により評価した結果、ミノドロン酸水和物はいずれの分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった[IC₅₀値>250μM(85μg/mL)]⁴⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康高齢・非高齢男女各10例に本剤1mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率(Fe_{24h})は非高齢男性で0.40%、非高齢女性で0.28%、高齢男性で0.74%、高齢女性で0.75%であった³³⁾。(「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

累積尿中未変化体排泄量(Ae_{24h})及び腎クリアランス(CL_r)について、男性及び女性の平均値を比較すると、非高齢者及び高齢者のいずれにおいても、Ae_{24h}及びCL_rに大きな差は観察されなかった。一方、非高齢者と高齢者の平均値を比較すると、男性及び女性のいずれにおいても、高齢者でAe_{24h}が高値を、CL_rが低値を示した³³⁾。

尿中薬物動態パラメータ

群	例数	Ae _{24h} (μg) ^{a)}	Fe _{24h} (%) ^{b)}	CL _r (L/h) ^{c)}
非高齢男性	8	3.97±1.82	0.40±0.18	3.225±0.712 ^{d)}
非高齢女性	10	2.84±0.89	0.28±0.09	2.976±0.296
高齢男性	10	7.36±3.68	0.74±0.37	2.850±0.560
高齢女性	10	7.52±5.60	0.75±0.56	2.668±0.446

a)投与後0~24時間までの累積尿中未変化体排泄量

平均値±標準偏差

b)投与後0~24時間までの累積尿中未変化体排泄率

c)Ae_{24h}/AUC_{0-∞}

d)7例

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(ラット、イヌ)

ラット及びイヌに ^{14}C -ミノドロン酸水和物を 0.3mg/kg 及び 0.1mg/kg 静脈内投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、ラットでそれぞれ 50.9%及び 0.3%、イヌで 53.3%及び 1.9%であり、主排泄経路は腎排泄であった。また、投与後 48 時間までのラットの胆汁中には 0.1%の放射能が排泄された^{41,45)}。ラット及びイヌに ^{14}C -ミノドロン酸水和物を 3mg/kg 及び 1mg/kg 経口投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、ラットでそれぞれ 1.2%及び 97.6%、イヌで 1.8%及び 98.2%であった。ラットに経口投与後の胆汁中には放射能の排泄が認められなかったことから、大部分は未吸収のまま糞中に排泄されたと考えられた^{40,45)}。

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

高齢者の薬物動態については、「Ⅶ. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- 2.2 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
- 2.3 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕
〔11.1.6 参照〕
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

(解説)

- 2.1 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の患者では本剤が食道に滞留するおそれがある。本剤の臨床試験において、これらの患者に対する投与経験はないが、本剤は消化管に対して刺激性を有すると成績が非臨床試験で得られているので、これらの患者に本剤を投与すると、食道局所における副作用発現リスクが高まることが予想されるため禁忌としている。

用語解説：アカラシア

食道下端 1～4cm 辺りの狭窄(機能的開大欠如)とその口側食道の異常拡大をきたす食道運動障害疾患である。原因は不明。主症状は嚥下障害であり、食道内に食物の停滞・逆流がみられたり、胸骨後部痛もみられる。(南山堂医学大辞典 第18版)

- 2.2 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者では本剤が食道に滞留したり、一度胃内に到達しても食道へ逆流するおそれがある。本剤の臨床試験において、このような患者に対する投与経験はないが、本剤は消化管に対して刺激性を有すると成績が非臨床試験で得られているので⁷⁾、これらの患者に本剤を投与すると、食道局所における副作用発現リスクが高まることが予想されるため禁忌としている。
- 2.3 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから、「本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌としている。なお、本剤の臨床試験において、重篤なアレルギー反応を呈した症例は報告されていない。
- 2.4 本剤は骨吸収抑制作用を有することから、本剤の投与により血清カルシウム値が低下することがある。したがって、低カルシウム血症の患者に本剤を投与した場合、症状が悪化するおそれがあることから禁忌としている。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 2.5 生殖・発生毒性試験(ラット)において、低カルシウム血症によると考えられる母動物の死亡や胎児出生率の低下等の分娩障害が確認されていることから⁴⁰⁾、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を禁忌としている。(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。[10.2 参照]
- 8.3 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。
また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。[11.1.2 参照]
- 8.4 ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。[11.1.3 参照]
- 8.5 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]

(解説)

- 8.1 本剤の臨床試験において、十二指腸潰瘍(0.3%、3/1108例)、胃潰瘍(0.1%、1/1108例)等の上部消化管障害が認められている。したがって、これらの副作用の発現には十分に注意し、症状があらわれた場合には副作用の悪化を防ぐため、本剤の服用を中止して診察を受けるよう患者に指導すること。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.2 カルシウムが適切に摂取されていない状態や、ビタミンD欠乏により腸管からのカルシウム吸収が低下した状態では、本剤による治療効果が十分に得られない可能性がある。したがって、通常の食事等でカルシウムやビタミンDの摂取が不十分な場合は、これらを補給すること。ただし、本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、カルシウム補給剤やカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤と一緒に服用すると本剤の吸収率が低下するおそれがある。これらの製剤の服用が必要な場合には、本剤とは少なくとも30分以上は服用時刻を変えて服用するよう指導すること。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)
- 8.3 ビスホスホネート(BP)系薬剤使用患者での「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」の副作用発現症例の集積状況に基づき、BP系薬剤全般での注意喚起として記載した。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
本剤投与開始にあたり、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の局所的なリスク因子(口腔の不衛生等)を把握することが重要であることから、口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。
口腔内の管理状態の確認としては以下の状況を確認・指導する。
1)口腔清掃(ブラッシング)は適切に行われているか
2)定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか
3)現在歯科治療を受けているか
また、本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合の対処方法や他の記載についても、より予防的な注意喚起となるよう記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

- 1)顎骨壊死・顎骨髄炎の副作用報告状況等について
医薬品・医療機器等安全性情報 No.272(厚生労働省医薬食品局、2010年9月)
 - 2)BP系薬剤による顎骨壊死について
ビスホスホネート(BP)系薬剤投与患者への対応 Q&A(日本医師会・日本歯科医師会、2010年11月)
 - 3)BP系薬剤投与にあたって
医薬品・医療機器等安全性情報 No.272(厚生労働省医薬食品局、2010年9月)
 - 4)顎骨壊死の治療法について
薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023
・顎骨壊死検討委員会
- 8.4 欧州にて、ビスホスホネート(BP)系薬剤の添付文書に外耳道骨壊死を追記する外国措置報告を受け、外耳道骨壊死の副作用報告状況が当局によって検討された。他のBP系薬剤にて、国内での報告は少ないものの海外で因果関係が否定できない症例が集積されたことより、BP系薬剤全般での注意喚起が必要と判断されたことから、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「外耳道骨壊死」を追記し、注意喚起することとした。
- 8.5 ビスホスホネート(BP)系薬剤の長期使用患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折の副作用報告があることからBP系経口剤全般での注意喚起として記載した。
非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折に関し、前駆症状や片側での発症があった場合に、必要に応じてX線検査等を実施するなど適切に処置をすること。なお、米国骨代謝学会によると、前駆痛は、非定型骨折を生じた227例中158例(70%)に存在し、骨折前数週間から数ヶ月におよび大腿又は鼠径部に認められたとの報告がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者

上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤は消化管に対して刺激性を有するとの成績が非臨床試験で得られている⁷⁾。そのため、嚥下困難のある患者では本剤が食道に滞留しないよう慎重に投与すること。また、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の疾患がある患者では基礎疾患を悪化させるおそれがあるため慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

- (1) 排泄が遅延するおそれがある。
- (2) 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²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⁴⁾。[11.1.6 参照]

(解説)

(1) 本剤は主として腎から排泄されるため、腎障害を有する患者では排泄が遅延し血中濃度が高くなるおそれがある。したがって、重篤な腎障害のある患者には慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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

- (3) 肝機能障害患者
設定されていない

- (4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出される。全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。

(解説)

ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので⁴⁰⁾、投与を中止した後も継続的に曝露される可能性がある。本剤は生殖・発生毒性試験において、催奇形作用は認められなかったが、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児が本剤に曝露する可能性は否定できないため、妊娠する可能性のある女性への適用にあたっては、治療上の有益性と危険性を勘案の上判断すること。

- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。[2.5 参照]

(解説)

本剤の臨床試験においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験がなく安全性は確立していない。また、生殖・発生毒性試験において、ラットの器官形成期にミノドロン酸水和物を静脈内投与した結果、母動物の14例中9例に妊娠末期あるいは分娩中の死亡が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。なお、同様の試験において、ミノドロン酸水和物投与時にカルシウム補給を施された母動物では死亡はみられず、正常な分娩に至ることが示されたことから、ミノドロン酸水和物の骨吸収抑制作用が母動物の死亡に関与していることが示唆された⁴⁶⁾。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。

(解説)

本剤の臨床試験において授乳婦への使用経験がなく、乳児への安全性は確立していない。動物実験において、授乳中ラットに¹⁴C-ミノドロン酸水和物 0.1mg/kg を静脈内投与した結果、投与1～8時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中濃度の25～49%を示し、乳汁中への移行が確認された⁴¹⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験において、小児等に対する使用経験がないため、安全性は確立していない旨を記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等 [8.2 参照]	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

(解説)

本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、これら含有する飲料、食物及び薬剤との併用は本剤の吸収率を低下させるおそれがある⁹⁾。したがって、本剤の服用後少なくとも30分はこれらの飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者に指導すること。(「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 上部消化管障害

十二指腸潰瘍(0.3%)、胃潰瘍(0.1%)等の上部消化管障害があらわれることがある。 [8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.3 外耳道骨壊死(頻度不明)

[8.4 参照]

11.1.4 大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折(頻度不明)

[8.5 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)があらわれることがある。

11.1.6 低カルシウム血症

痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症(頻度不明)があらわれることがある。 [2.4、9.2.1 参照]

(解説)

11.1.1 上部消化管障害

本剤の臨床試験において重篤な上部消化管障害は認められなかったが、非重篤の十二指腸潰瘍(3/1108 例)及び胃潰瘍(1/1108 例)等が認められている。また、他のビスホスホネート系薬剤において、食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の重篤な上部消化管障害が報告されている。したがって、本剤の投与に際しても観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、「食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者」には本剤の投与は禁忌である。また、「嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者」では基礎疾患を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

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

ビスホスホネート系薬剤において報告された症例のほとんどが、抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、特に抜歯した場合にその部位付近で発現している。本剤の投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.3 外耳道骨壊死

欧州にて、ビスホスホネート(BP)系薬剤の添付文書に外耳道骨壊死を追記する外国措置報告を受け、外耳道骨壊死の副作用報告状況が当局によって検討された。他の BP 系薬剤にて、国内での報告は少ないものの海外で因果関係が否定できない症例が集積されたことより、BP 系薬剤全般での注意喚起が必要と判断されたことから、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「外耳道骨壊死」を追記し、注意喚起することとした。

11.1.4 大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折

従来、「重要な基本的注意」の項に大腿骨骨折を記載して注意喚起していたが、大腿骨骨折関連の副作用報告状況が当局によって検討された結果、ビスホスホネート系薬剤全般での注意喚起が必要と判断されたことから、「重大な副作用」の項に『大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折』を記載し、注意喚起することとした。

11.1.5 肝機能障害、黄疸

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.6 低カルシウム血症

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

特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性が示唆された。
(「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

本剤の臨床試験では、臨床症状を伴う低カルシウム血症の報告はないが、臨床検査値異常として血中カルシウム減少(2.0%、22/1108例)が認められていることから、本剤の投与に際しても観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、骨粗鬆症の予防と治療には適当な量のカルシウムの摂取が必要であるが、ビタミンD欠乏症又はビタミンD代謝異常があると、腸管からのカルシウム吸収低下等により血中カルシウムの減少が惹起されるおそれがあるので、このような患者にはあらかじめ治療を行うこと。

なお、「低カルシウム血症の患者」には本剤の投与は禁忌である。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎	口渇、歯肉痛、口の錯感覚
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇	
腎臓		BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇	
筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK上昇	筋・骨格痛(関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等)
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい	頭痛
その他		胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少	顔面浮腫、発熱

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表⁴⁸⁾

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
調査施設数	183	891
調査症例数	1108* ¹	2882* ²
副作用等の発現症例数	206	359
副作用等の発現件数	333	425
副作用等の発現症例率	18.59%	12.46%

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	7(0.63)	12(0.42)
口角口唇炎	2(0.18)	2(0.07)
気管支炎	—	2(0.07)
膀胱炎	2(0.18)	—
歯肉炎	1(0.09)	3(0.10)
鼻咽頭炎	—	1(0.03)
口腔カンジダ症	1(0.09)	—
骨髓炎	—	1(0.03)
肺炎	—	1(0.03)
敗血症	—	1(0.03)
敗血症性ショック	—	1(0.03)
副鼻腔炎	2(0.18)	—
股部白癬	—	1(0.03)
良性、悪性および詳細不明 の新生物（嚢胞およびポ リープを含む）	1(0.09)	3(0.10)
胆管癌	—	1(0.03)
肝内胆管癌	—	1(0.03)
肺の悪性新生物	—	1(0.03)
十二指腸新生物	1(0.09)	—
血液およびリンパ系障害	1(0.09)	1(0.03)
播種性血管内凝固	—	1(0.03)
汎血球減少症	1(0.09)	—
内分泌障害	1(0.09)	—
甲状腺機能亢進症	1(0.09)	—
代謝および栄養障害	2(0.18)	7(0.24)
高コレステロール血症	—	1(0.03)
低カルシウム血症	—	1(0.03)
低カリウム血症	—	1(0.03)
食欲減退	2(0.18)	3(0.10)
高脂血症	—	1(0.03)
精神障害	1(0.09)	3(0.10)
抑うつ気分	1(0.09)	—
不眠症	—	3(0.10)
神経系障害	15(1.35)	19(0.66)
脳出血	—	1(0.03)
脳梗塞	—	1(0.03)

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)	
認知症	—	1(0.03)
浮動性めまい	4(0.36)	8(0.28)
体位性めまい	1(0.09)	1(0.03)
味覚異常	1(0.09)	1(0.03)
頭痛	1(0.09)	2(0.07)
感覚鈍麻	4(0.36)	1(0.03)
運動障害	—	1(0.03)
坐骨神経痛	2(0.18)	—
傾眠	1(0.09)	1(0.03)
くも膜下出血	—	1(0.03)
頸髄神経根障害	—	1(0.03)
嗅覚減退	1(0.09)	—
眼障害	2(0.18)	3(0.10)
眼の異常感	1(0.09)	—
眼部腫脹	—	2(0.07)
眼瞼下垂	—	1(0.03)
緑内障	1(0.09)	—
羞明	—	1(0.03)
耳および迷路障害	1(0.09)	—
耳鳴	1(0.09)	—
心臓障害	3(0.27)	1(0.03)
心不全	1(0.09)	—
心血管障害	1(0.09)	—
動悸	1(0.09)	—
心障害	—	1(0.03)
血管障害	3(0.27)	5(0.17)
高血圧	2(0.18)	4(0.14)
血管炎	—	1(0.03)
深部静脈血栓症	1(0.09)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.09)	4(0.14)
咳嗽	—	1(0.03)
発声障害	—	1(0.03)
喉頭痛	—	1(0.03)
鼻漏	1(0.09)	—
上気道の炎症	—	1(0.03)
胃腸障害	93(8.39)	216(7.49)
腹部不快感	35(3.16)	62(2.15)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査		承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)		副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)	
腹部膨満	2(0.18)	2(0.07)	そう痒症	2(0.18)	7(0.24)
腹痛	1(0.09)	4(0.14)	紫斑	1(0.09)	—
下腹部痛	1(0.09)	—	発疹	8(0.72)	6(0.21)
上腹部痛	26(2.35)	34(1.18)	蕁麻疹	1(0.09)	2(0.07)
口唇炎	—	1(0.03)	全身性そう痒症	1(0.09)	4(0.14)
慢性胃炎	5(0.45)	3(0.10)	色素沈着障害	—	1(0.03)
便秘	6(0.54)	12(0.42)	筋骨格系および結合組織 障害	7(0.63)	28(0.97)
下痢	5(0.45)	8(0.28)	関節痛	—	2(0.07)
口内乾燥	1(0.09)	2(0.07)	関節炎	—	1(0.03)
十二指腸潰瘍	3(0.27)	—	背部痛	—	4(0.14)
消化不良	4(0.36)	23(0.80)	外骨腫	—	1(0.03)
おくび	—	3(0.10)	側腹部痛	1(0.09)	—
変色便	—	2(0.07)	出血性関節症	—	1(0.03)
胃ポリープ	1(0.09)	—	腰部脊柱管狭窄症	—	1(0.03)
胃潰瘍	1(0.09)	7(0.24)	筋痙縮	—	2(0.07)
胃炎	10(0.90)	9(0.31)	筋骨格痛	2(0.18)	—
胃食道逆流性疾患	4(0.36)	9(0.31)	頸部痛	—	2(0.07)
胃腸障害	—	5(0.17)	変形性関節症	—	3(0.10)
胃腸出血	—	1(0.03)	骨壊死	—	1(0.03)
歯肉痛	—	2(0.07)	骨粗鬆症	—	1(0.03)
舌痛	—	1(0.03)	四肢痛	1(0.09)	2(0.07)
過敏性腸症候群	1(0.09)	—	変形性脊椎症	—	2(0.07)
悪心	8(0.72)	23(0.80)	顎関節症候群	—	1(0.03)
食道炎	—	1(0.03)	弾発指	—	1(0.03)
口内炎	4(0.36)	7(0.24)	椎間板突出	—	1(0.03)
嘔吐	3(0.27)	4(0.14)	筋骨格硬直	1(0.09)	—
舌乾燥	1(0.09)	—	四肢不快感	2(0.18)	—
大腸ポリープ	—	1(0.03)	結晶性関節障害	—	1(0.03)
心窩部不快感	—	1(0.03)	低回転型骨症	—	2(0.07)
食道不快感	—	2(0.07)	腎および尿路障害	3(0.27)	7(0.24)
胃障害	—	2(0.07)	排尿困難	1(0.09)	—
口の感覚鈍麻	—	1(0.03)	IgA 腎症	—	1(0.03)
口の錯感覚	—	3(0.10)	頻尿	1(0.09)	1(0.03)
軟便	3(0.27)	—	腎障害	—	1(0.03)
肝胆道系障害	—	5(0.17)	尿細管間質性腎炎	—	1(0.03)
肝機能異常	—	5(0.17)	腎機能障害	—	3(0.10)
皮膚および皮下組織障害	21(1.90)	40(1.39)	急性腎障害	1(0.09)	—
脱毛症	3(0.27)	4(0.14)	一般・全身障害および投 与部位の状態	7(0.63)	13(0.45)
冷汗	—	1(0.03)	胸部不快感	2(0.18)	1(0.03)
アレルギー性皮膚炎	2(0.18)	—	胸痛	2(0.18)	2(0.07)
薬疹	1(0.09)	5(0.17)	死亡	—	1(0.03)
皮膚乾燥	1(0.09)	—	異常感	1(0.09)	2(0.07)
湿疹	2(0.18)	7(0.24)	倦怠感	2(0.18)	2(0.07)
紅斑	—	1(0.03)	末梢性浮腫	—	3(0.10)
多汗症	—	1(0.03)	口渴	—	1(0.03)
光線過敏性反応	1(0.09)	—			
痒疹	—	1(0.03)			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)	
異物感	—	1(0.03)
臨床検査	83(7.49)	18(0.62)
アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	9(0.81)	1(0.03)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	7(0.63)	—
血中ビリルビン増加	3(0.27)	1(0.03)
血中カルシウム減少	22(1.99)	—
血中カルシウム増加	—	1(0.03)
血中コレステロール増加	3(0.27)	—
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	10(0.90)	1(0.03)
血中クレアチニン増加	2(0.18)	1(0.03)
血中ブドウ糖増加	1(0.09)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	4(0.36)	—
血中カリウム減少	1(0.09)	—
血圧上昇	2(0.18)	3(0.10)
血中尿素増加	5(0.45)	6(0.21)
血中尿酸増加	2(0.18)	—
C-反応性蛋白増加	1(0.09)	—
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	7(0.63)	1(0.03)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.09)	—
ヘマトクリット減少	3(0.27)	—
ヘモグロビン減少	7(0.63)	—
血小板数減少	3(0.27)	—
赤血球数減少	6(0.54)	—
体重減少	1(0.09)	—
白血球数減少	5(0.45)	—

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)	
尿中白血球陽性	1(0.09)	—
血中リン減少	2(0.18)	—
血中リン増加	2(0.18)	—
血小板数増加	1(0.09)	—
好酸球百分率増加	1(0.09)	—
単球百分率増加	2(0.18)	—
尿中蛋白陽性	1(0.09)	—
尿中 N-テロペプチド 減少	—	1(0.03)
血中アルカリホスファ ターゼ減少	11(0.99)	1(0.03)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	3(0.27)	—
尿量減少	—	1(0.03)
酒石酸抵抗性酸ホス ファターゼ	—	1(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	—	13(0.45)
転倒	—	3(0.10)
大腿骨頸部骨折	—	2(0.07)
大腿骨骨折	—	1(0.03)
上腕骨骨折	—	1(0.03)
橈骨骨折	—	1(0.03)
肋骨骨折	—	1(0.03)
脊椎圧迫骨折	—	3(0.10)
胸椎骨折	—	1(0.03)
歯牙破折	—	1(0.03)
剥離骨折	—	1(0.03)
恥骨骨折	—	1(0.03)

(注)MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.19.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

※1：ミノドロン酸水和物の承認時迄の調査症例数 1108 例は、前期第Ⅱ相試験[J201]、後期第Ⅱ相試験[ONO-5920-01]、第Ⅲ相骨密度試験[ONO-5920-03]、第Ⅲ相骨折試験[ONO-5920-02]及び第Ⅲ相骨折継続試験[ONO-5920-04]の 5 試験の安全性解析対象症例であり、前期第Ⅱ相試験[J201]及び後期第Ⅱ相試験[ONO-5920-01]のミノドロン酸水和物の投与量 0.05mg(36 例)、0.5mg(143 例)、1.5mg(136 例)も含まれる⁴⁹⁾。(「V. 5. (3)用量反応探索試験」及び「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)

※2：特定使用成績調査の安全性解析対象症例数の 6710 例(1mg 症例 2882 例、50mg 症例 3340 例、切替症例 488 例)のうち、1mg 症例 2882 例を記載した。(「V. 5. (6)治療的使用」の項参照)

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

低カルシウム血症、上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等)が発現する可能性がある。

13.2 処置

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

(解説)

本剤の臨床試験において過量投与による有害事象の報告はなかったが、本剤を誤って過量投与した場合に想定される症状と一般的な処置方法を記載した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 薬剤交付時の注意

一般的留意事項として記載している。

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

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さら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ので、薬剤交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

服用に際しての注意事項は、「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の7.2項を参照すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 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

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
一般症状 (Irwinの方法)	ラット (雄、各6)	0.3、3、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス ⁵⁰⁾ (雄、各6)	1、3、10、30、100mg/kg (経口)	30mg/kgまで影響なし 100mg/kgで投与後6日に1例死亡
	マウス ⁵⁰⁾ (雄、各6)	0.001、0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
自発運動量 (ANIMEX)	マウス (雄、各5)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各5)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
麻酔作用及び痙攣 誘発作用	マウス (雄、各5)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各5)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
睡眠時間(ヘキソ バルビタール誘発 睡眠)	マウス (雄、各8)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各10)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
ペンテトラゾール 誘発痙攣	マウス (雄、各8)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各8)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
最大電撃誘発痙攣	マウス (雄、各8)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各8)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
疼痛反応 (圧刺激法)	マウス (雄、各10)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各10)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
体温 ⁵¹⁾	マウス (雄、各7~8)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
	マウス (雄、各7~8)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	0.1mg/kgで投与後30分に溶媒対 照群に比し0.5℃体温低下

a)特にことわりがない限り単回投与

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
呼 ⁷⁾ 吸 ・ 循 環 器 系	一般症状、体温、血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び血液ガス(分圧)	イヌ (無麻酔) (雄、各 4)	0.3、3、30mg/kg (経口)	影響なし
	呼吸数、血圧、左室内圧、心拍数、左室内圧最大立ち上がり速度(max.dp/dt)、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量、心電図	イヌ (麻酔下) (雄、各 5)	0.001、0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし
	hERG チャンネルを介するカリウム電流	ヒト胎児腎臓細胞 HEK293(各 5)	0.3、3、30μM (<i>in vitro</i>)	30μM で 15.8%の抑制
	摘出乳頭筋の活動電位	モルモット (雄、各 6)	0.3、3、30μM (<i>in vitro</i>)	影響なし
自 ⁷⁾ 律 神 経 系	アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウム収縮	モルモット (雄、各 6)	0.01、0.1、1、10、100μM (摘出回腸、 <i>in vitro</i>)	アセチルコリン： 1μM 以上で収縮増加 ヒスタミン：影響なし セロトニン：影響なし 塩化バリウム： 0.1μM で収縮増加
泌 ⁷⁾ 尿 器 系	尿量、pH、尿中電解質	ラット ⁵²⁾ (雄、各 8)	1、10、30mg/kg (経口)	10mg/kg で投与後 3 日の 6~24 時間尿の pH 低下、投与後 7 日の 3~6 時間尿の尿量及び尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量減少 30mg/kg で投与後 6~24 時間尿の pH 上昇、投与後 3 日の 0~3 時間尿の尿量及び尿中 Cl ⁻ 排泄量減少、6~24 時間尿の尿中 K ⁺ 排泄量増加
		ラット ⁵²⁾ (雄、各 8)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	0.1mg/kg で投与後 6~24 時間尿の pH 低下 1mg/kg で投与後 6~24 時間尿の尿中 Cl ⁻ 排泄量減少
		ラット (雄、各 7~8)	1、10、30mg/kg (経口)	1mg/kg で投与後 6~24 時間尿の尿中 Cl ⁻ 排泄量減少 10mg/kg で投与後 7 日の 3~6 時間尿の尿中 K ⁺ 排泄量減少
血 ⁷⁾ 液 凝 固 系	全血凝固時間、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間	ラット (雄、各 8)	0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし

a)特にことわりがない限り単回投与

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種 (性、動物数)	投与量 ^{a)} (投与経路)	試験結果
消化器系	胃粘膜に対する作用 ⁵³⁾	ラット (雄、各 5)	0.3、1、3、10、 30mg/kg(経口)	10、30mg/kg で投与後 3 日にそれぞれ 1/5 例、3/5 例のラットの胃粘膜に出血あり
		ラット (雄、各 6~7)	0.001、0.01、0.1、 1mg/kg(静脈内)	影響なし
		ラット (雄、各 10)	3、10、30、100、 300mg/kg(経口)	300mg/kg で有意に胃粘膜障害スコア増加(投与後 3 日に観察)
		ラット (雄、各 6)	30、100mg/kg (経口)	100mg/kg で有意に出血性損傷面積増加(投与後 4 時間に観察)
		ラット (インドメタシン 胃損傷) (雄、各 6)	3、10、30mg/kg (経口)	インドメタシンによる胃損傷を増悪しなかった
		ラット (酢酸胃潰瘍) (雄、各 6)	1、3、10mg/kg/day (1 日 1 回、1 週間 反復経口)	3mg/kg/day 以上で酢酸胃潰瘍の治療を有意に遅延
	胃粘膜電位差、管腔内酸の消失(酸の逆拡散量)、胃粘膜血流量、出血性損傷面積	ラット (雄、各 3~6)	10、30、100mg/kg (<i>ex vivo</i>)	30mg/kg 以上で胃粘膜電位差の有意な低下、酸の逆拡散量の有意な亢進 100mg/kg で胃粘膜血流量及び出血性損傷面積の有意な増加
	食道通過能	イヌ (雄、各 10)	ミノドロン酸水和物の臨床試験使用製剤 (1mg 錠) : 1 錠 (経口)	0、5、10mL 飲水での食道残存率は 90%、30%、0% [アレンドロネート製剤(製剤 A) ^{b)} : 0、5、10mL 飲水での食道残存率は 100%、90%、30%]
		イヌ (雄、各 5)	ミノドロン酸水和物の臨床試験使用製剤(1mg 錠) : 1 錠 (<i>in vitro</i>)	5 秒以内通過は 4/5 例、3 分以上停滞は 1/5 例 [アレンドロネート製剤(製剤 A) ^{b)} : 3 分以上停滞は 5/5 例]
	消化管輸送能	マウス (雄、各 8)	1、10、30mg/kg (経口)	影響なし
マウス (雄、各 8)		0.01、0.1、1mg/kg (静脈内)	影響なし	

a)特にことわりがない限り単回投与

b)製剤 A : 白色裸錠、直径 8.0mm、厚さ 3.2mm

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	概略の致死量
ラット ⁵⁴⁾	雄	経口	200mg/kg
		静脈内	2.4mg/kg
	雌	経口	283mg/kg
		静脈内	1.7mg/kg
イヌ ⁵⁴⁾	雄	経口	>80mg/kg
		静脈内	1.0mg/kg
	雌	経口	>80mg/kg
		静脈内	>1.0mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット⁵⁵⁾

13週間反復経口投与試験(投与量:1, 3.125, 6.25, 12.5, 25mg/kg/day)では、3.125mg/kg/day以上でAST(GOT)の上昇がみられた。6.25mg/kg/day以上でミノドロン酸水和物の刺激性によると考えられる異常呼吸音が認められ、血漿総蛋白の減少、腸間膜リンパ節にマクロファージの集簇がみられた。12.5mg/kg/day以上で死亡、摂餌量の減少及びヘマトクリットの減少、ALT(GPT)及びBUNの上昇、腺胃粘膜のびらん、潰瘍、境界縁上皮の過形成及び角化亢進が認められた。25mg/kg/dayでは体重増加の抑制、咽頭及び喉頭上皮にびらん、あるいは潰瘍が認められた。

26週間反復経口投与試験(投与量:0.1, 1, 6.25mg/kg/day)では、0.1mg/kg/day以上で血小板数の減少、脾臓における髄外造血の亢進がみられた。1mg/kg/day以上で赤血球数、白血球数及び血漿総蛋白の減少が認められた。6.25mg/kg/dayでは異常呼吸音、体重増加の抑制、AST(GOT)の上昇、腺胃粘膜のびらん、腸間膜リンパ節にマクロファージの集簇が観察された。追加試験(投与量:0.0001, 0.001, 0.01mg/kg/day)では、毒性変化は認められなかった。

4週間反復静脈内投与試験(投与量:0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.32mg/kg/day)及び追加試験(投与量:0.00001, 0.0001, 0.001, 0.005, 0.01mg/kg/day)では、0.005mg/kg/day以上でAST(GOT)の上昇、0.04mg/kg/day以上で尿細管上皮の好塩基性化及び膀胱平滑筋の空胞変性、0.08mg/kg/day以上で消化管の空胞変性、0.16mg/kg/dayで尿蛋白、精囊平滑筋の空胞変性、0.32mg/kg/dayで体重及び摂餌量の減少、BUN及びクレアチニンの増加、尿細管上皮の壊死、気管及び舌動脈壁平滑筋の空胞変性、精細管の萎縮、精巣上体の精子肉芽腫、甲状腺濾胞の大型化が認められた。

平滑筋の変化についての回復性を検討するために、4週間反復静脈内投与したのち13週間休薬した試験(投与量:0.08, 0.16, 0.32mg/kg/day)では、4週間の投与後にみられた消化管、膀胱及び精囊等の平滑筋の空胞変性は、休薬により消失することが確認された。

IX. 非臨床試験に関する項目

2) イヌ^{56~58)}

13 週間反復経口投与試験(投与量：0.1、1、10、20mg/kg/day)では、20mg/kg/day の雌雄で血液を含む吐物や軟便がみられ、摂餌量及び体重の減少が顕著であったため、投与 3~7 週に全例を途中解剖した。10mg/kg/day の雌にも摂餌量及び体重の減少がみられたため、雌は投与 6~8 週で投与を中止し、投与 13 週まで休薬した。13 週間の投与を継続した 0.1 及び 1mg/kg/day では、毒性変化は認められなかった。10mg/kg/day 以上では、血小板数の減少及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長、AST(GOT)、ALT(GPT)及び乳酸脱水素酵素(LDH)の上昇、血漿総蛋白の減少、胃粘膜の変性・壊死、腎近位尿細管の腫脹、腎髄質の集合管介在細胞の腫脹と好酸性化、脾臓に赤脾髄の線維化が認められた。10mg/kg/day では、小脳白質(髄質)、大脳底部及び橋における空胞形成が認められた。休薬した 10mg/kg/day の雌には、胃粘膜及び腎近位尿細管の変化は認められなかった。20mg/kg/day では、白血球数の増加、血漿ビリルビンの増加、腎近位尿細管の変性・壊死、集合管上皮の変性、肝細胞の壊死及び萎縮、胃及び腸管粘膜の壊死、胃及び膀胱平滑筋の変性が認められたが、小脳の変化は認められなかった。電子顕微鏡による観察の結果、神経細胞や軸索には異常は認められなかった。

脳における空胞形成の回復性を検討するための 13 週間反復経口投与の回復性試験(投与量：10mg/kg/day)において、13 週間投与後の検査では小脳白質を中心に空胞形成が再現されたが、1 年及び 2 年休薬されたイヌには、いずれも空胞形成は認められず、脳の空胞形成は休薬によって消失する可逆性の変化であることが確認された。

52 週間反復経口投与試験(投与量：0.1、0.3、1mg/kg/day)では、いずれの投与量でも毒性所見は認められなかった。13 及び 52 週間反復経口投与試験(投与量：3mg/kg/day)では、13 週間投与後の検査で毒性所見は認められなかったが、52 週間投与後の検査では、小脳白質の空胞形成が認められた。

5 週間反復静脈内投与試験(投与量：0.01、0.03、0.1、0.3mg/kg/day)では、0.1mg/kg/day 以上で AST(GOT)の上昇、胃粘膜の出血、変性・壊死、尿細管上皮の変性・壊死が認められた。0.3mg/kg/day では半数例が死亡した。

3) カニクイザル⁵⁹⁾

13 及び 52 週間反復経口投与試験(投与量は、13 週間：3mg/kg/day、52 週間：0.3、1mg/kg/day)では、いずれの投与量でも毒性所見は認められなかった。

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	無毒性量
ラット (雌雄、各 10~16)	13 週間	1、3.125、6.25、12.5、25mg/kg (経口)	1mg/kg
ラット (雌雄、各 15)	26 週間	0.0001、0.001、0.01、0.1、1、 6.25mg/kg(経口)	0.01mg/kg
ラット (雌雄、各 10~30)	4 週間	0.00001、0.0001、0.001、0.005、 0.01、0.02、0.04、0.08、0.16、 0.32mg/kg(静脈内)	0.001mg/kg
イヌ (雌雄、各 3~12)	13 及び 52 週間	0.1、0.3、1、10、20mg/kg (経口)	1mg/kg
イヌ (雌雄、各 7)	13 及び 52 週間	3mg/kg(経口)	13 週：3mg/kg
イヌ (雌雄、各 3)	5 週間	0.01、0.03、0.1、0.3mg/kg (静脈内)	0.03mg/kg
カニクイザル (雌雄、各 4~8)	13 及び 52 週間	13 週：3mg/kg 52 週：0.3、1mg/kg (経口)	13 週：3mg/kg 52 週：1mg/kg

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁶⁰⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験では、突然変異誘発性は認められなかった。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスにおける *in vivo* 小核試験のいずれにおいても染色体異常誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験（マウス、ラット）⁶¹⁾

マウスにおける経口投与がん原性試験(投与量：0.6、2、6、12mg/kg/day)では、6mg/kg/day 以上でミノドロン酸水和物の刺激性に起因すると考えられる異常呼吸音、腹部膨満がみられ、体重増加の抑制が認められた。12mg/kg/day では生存率が低下した。病理組織学的検査の結果、すべての投与量でミノドロン酸水和物による腫瘍発生率の増加は認められなかった。6mg/kg/day 以上で尿細管壊死、12mg/kg/day で腺胃粘膜のびらん、潰瘍が認められた。

ラットにおける経口投与がん原性試験(投与量：0.2、0.6、2、6mg/kg/day)では、0.2mg/kg/day 以上の雄、0.6mg/kg/day 以上の雌で体重増加の抑制が認められた。2mg/kg/day 以上でミノドロン酸水和物の刺激性に起因すると考えられる呼吸障害が認められた。

6mg/kg/day では、生存率が投与 33 週の時点で雄 40%、雌 30.9%と低下したため、生存例をすべて剖検した。死亡の原因は、刺激性による呼吸障害と推定され、特定の腫瘍によるものではなかった。病理組織学的検査の結果、すべての投与量で腫瘍発生率の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）^{57, 62)}

雌雄のラットの経口投与試験(投与量：1、3.55、12.5mg/kg/day)において、3.55mg/kg/day 以上ではミノドロン酸水和物の刺激性によると考えられる呼吸障害を伴って雌雄ともに一般症状が悪化し、死亡あるいは瀕死となる例が認められた。12.5mg/kg/day では、死亡例が多くなった。生殖及び発生に関する影響は、1及び3.55mg/kg/day 投与群で評価したが、交尾率、受胎率及び胎児死亡率に変化はみられず、雄の精子検査にも異常は認められなかった。

雄ラットの静脈内投与試験(投与量：0.02、0.08、0.16mg/kg/day)では、0.08mg/kg/day 以上で死亡がみられた。0.08mg/kg/day 以上で全胚吸収母体が各 1 例認められ、着床数及び生存胎児数の減少傾向が認められた。0.16mg/kg/day で一般症状の悪化に関連したと考えられる交尾率及び受胎率の低下が認められた。

雌ラットの静脈内投与試験(投与量：0.02、0.08、0.32mg/kg/day)では、0.02mg/kg/day 以上で母動物の瀕死あるいは死亡、0.32mg/kg/day で黄体数の減少傾向がみられたが、交尾率、受胎率及び胚の初期発生に影響はみられなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）⁶²⁾

ラットの経口投与試験(投与量：12.5、25、50mg/kg/day)では、50mg/kg/day で母動物に体重増加の抑制、摂餌量の減少がみられ、胎児体重の減少傾向、骨化の遅延傾向がみられたが、催奇形性は認められなかった。

ラットの静脈内投与試験(投与量：0.02、0.08、0.16、0.32mg/kg/day)では、妊娠 20 日に帝王切開する動物に加え、自然分娩させる動物を設定した。いずれの投与量においても催奇形性は認められなかったが、自然分娩群では、0.02mg/kg/day 以上で血中カルシウムの低下によると考えられる妊娠末期の母体死亡が多発し、出生児数が減少した。追加試験(投与量：0.00008、0.0004、0.002mg/kg/day)を実施したが、0.002mg/kg/day においても母体及び出生児に対する影響は認められなかった。

ウサギの経口投与試験(投与量：1、3、10mg/kg/day)では、10mg/kg/day で流産がみられたが、催奇形性は認められなかった。

ウサギの静脈内投与試験(投与量：0.008、0.025、0.075mg/kg/day)では、0.025mg/kg/day 以上で流産がみられたが、催奇形性は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）⁶²⁾

ラットの経口投与試験(投与量：0.1、1、6.25mg/kg/day)では、1mg/kg/day 以上で妊娠末期に血中カルシウムの顕著な低下、振戦及び死亡がみられ、出生率は低下したが、出生児に対する影響は認められなかった。ラットの静脈内投与試験(投与量：0.00002、0.00015、0.001mg/kg/day)では、0.001mg/kg/day で妊娠末期の母体死亡がみられ、次世代児については死産児数の増加、及びオープンフィールドにおける区画移動数の増加が認められた。

(6) 局所刺激性試験⁶³⁾

ミノドロン酸水和物の原薬は、ウサギの眼粘膜に対して強い刺激性を示した。刺激性は、曝露後直ちに原薬がみられなくなるまで洗眼することによって軽減した。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁶⁴⁾

モルモットにおける能動性全身アナフィラキシー試験及びマウス免疫グロブリン E(IgE)抗体産生試験を実施した。いずれにおいてもミノドロン酸水和物の抗原性は認められなかった。

2) その他の毒性試験

① イヌでみられた脳の空胞形成における発現機序の検討^{57, 65, 66)}

小脳組織培養系に及ぼす影響についての試験では、ミノドロン酸水和物のミエリン鞘への直接作用に関して検討した。イヌの小脳組織片では、ミエリン鞘を形成させることができなかったため、マウスを用いて検討した。その結果、ミノドロン酸水和物では細胞毒性がみられる濃度まで曝露しても(濃度：0.01～1μg/mL)ミエリン層板の解離はみられず、ミノドロン酸水和物による直接作用は認められなかった。

また、脳の空胞形成に及ぼすカルシウムの持続静脈内投与の影響を検討した。イヌにミノドロン酸水和物を 10mg/kg/day の投与量で 13 週間反復経口投与し、血中カルシウム低下を確認した後にカルシウムの持続静脈内投与を開始した。ミノドロン酸水和物の単独投与では 10 例中 6 例に空胞形成がみられたが、カルシウム補給を施された動物では 6 例中 1 例に軽度に認められたのみであった。以上の成績から、脳における神経線維の空胞形成は、ミノドロン酸水和物のカルシウム低下作用によるものであることが示唆された。

② ラットにおける生殖・発生毒性試験でみられた妊娠末期の母体死亡における発現機序の検討⁴⁶⁾

ラットにミノドロン酸水和物を器官形成期に静脈内投与し、母体死亡に関するカルシウムの補給効果について検討した。ミノドロン酸水和物の単独投与では、母動物の 14 例中 9 例が妊娠末期あるいは分娩中に死亡した。一方、カルシウム補給を施された動物では母動物の死亡はみられず、ミノドロン酸水和物による妊娠末期の母体死亡はカルシウムを補給することにより阻止され、正常な分娩に至ることが示された。したがって、母動物の死亡は、妊娠末期におこる血中カルシウムの低下がミノドロン酸水和物の骨吸収抑制作用により増強されたために発現したものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボノテオ錠 1mg：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：ミノドロン酸水和物：劇薬

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
その他の患者向け資材：患者向け歯科医提示用カード
リーフ「ボノテオ錠 1mg の「飲み方」」

6. 同一成分・同効薬

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

7. 国際誕生年月日

2009年1月21日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボノテオ錠 1mg	2009年1月21日	22100AMX00391	2009年3月13日	2009年4月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果>

公表年月日：2020年3月11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(承認拒否事由)イからハマまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2009年1月21日～2017年1月20日(終了)

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号:平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボノテオ錠 1mg	3999026F1026	3999026F1026	118952001	620009099

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 折茂 肇 : 日本臨床 2004 ; 62(Suppl.2) : 1-6 (R-04783)
- 2) Lenchan TM. et al. : J Orthop Res 1985 ; 3(4) : 499-507 (PMID : 3934355) (R-04784)
- 3) 森 裕史 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S19-32 (BON-00002)
- 4) 松本 浩 他 : 医薬ジャーナル 2004 ; 40(10) : 2781-2787 (R-05663)
- 5) 宗圓 聰 他 : Osteoporosis Jpn 2013 ; 21(1) : 9-21 (R-07087)
- 6) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S129-142 (BON-00009)
- 7) 野崎 一敏 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S99-128 (BON-00007)
- 8) 天本 敏昭 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S227-237 (BON-00016)
- 9) 社内報告書 : 第 I 相単回投与試験 (2009年1月21日承認 CTD 2.7.6.2) (DIR190263)
- 10) 前田 彰 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S239-252 (BON-00017)
- 11) 井上 哲郎 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S297-314 (BON-00022)
- 12) 社内報告書 : 前期第 II 相試験 (2009年1月21日承認 CTD 2.7.6.11) (DIR190265)
- 13) 西沢 良記 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S315-327 (BON-00023)
- 14) 社内報告書 : 後期第 II 相試験 [ONO-05920-01] (2009年1月21日承認 CTD2.7.6.12) (DIR190271)
- 15) 社内報告書 : 骨代謝マーカーの推移 (2009年1月21日承認 CTD2.7.3.3.2.3) (DIR190262)
- 16) 社内報告書 : 第 III 相二重盲検骨密度試験 (2009年1月21日承認 CTD 2.7.6.13) (DIR090001)
- 17) Hagino H. et al. : Bone 2009 ; 44(6) : 1078-1084 (PMID : 19264155) (BON-00070)
- 18) 社内報告書 : 第 III 相二重盲検骨折試験 (2009年1月21日承認 CTD 2.7.6.14) (DIR090002)
- 19) Matsumoto T. et al. : Osteoporos Int 2009 ; 20(8) : 1429-1437 (PMID : 19101754) (BON-00074)
- 20) 社内報告書 : 第 III 相骨折継続投与試験 (2009年1月21日承認 CTD 2.7.6.15) (DIR090003)
- 21) Hagino H. et al. : J Bone Miner Metab 2012 ; 30(4) : 439-446 (PMID : 22134624) (BON-00201)
- 22) 社内報告書 : 再審査報告書2020年1月7日 (DIR200023)
- 23) 野崎 一敏 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S7-18 (BON-00001)
- 24) 社内報告書 : 破骨細胞数減少作用 (2009年1月21日承認 CTD 2.6.2.2.2.3) (DIR090021)
- 25) 社内報告書 : ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける治療効果 (12ヵ月間投与) (2009年1月21日承認 CTD2.6.2.2.1.2.3) (DIR090004)
- 26) Tanaka M. et al. : Bone 2008 ; 43(5) : 894-900 (PMID : 18687415) (BON-00056)
- 27) Mori H. et al. : Bone 2008 ; 43(5) : 840-848 (PMID : 18718565) (BON-00055)
- 28) 社内報告書 : カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける作用 (2009年1月21日承認 CTD2.6.2.2.1.3) (DIR090005)
- 29) 森 裕史 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S75-85 (BON-00006)
- 30) 社内報告書 : ラットステロイド性骨粗鬆症モデルにおける作用 (2009年1月21日承認 CTD2.6.2.2.1.7) (DIR090028)
- 31) 野崎 一敏 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S65-74 (BON-00005)
- 32) 社内報告書 : ラット骨折モデルにおける骨折治癒に及ぼす影響(類薬との比較) (2009年1月21日承認 CTD2.6.2.2.4.3) (DIR090006)
- 33) 上里 一雄 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S285-295 (BON-00021)
- 34) 社内報告書 : 第 I 相反復投与試験 (2009年1月21日承認 CTD 2.7.2.2.2.1.4) (DIR190269)
- 35) 上里 一雄 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S275-283 (BON-00020)
- 36) 前田 彰 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S253-261 (BON-00018)
- 37) 湯地 和歌子 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S263-273 (BON-00019)
- 38) 社内報告書 : 第 I 相試験(単回点滴静注) (2009年1月21日承認 CTD2.7.2.2.2.1.2) (DIR090008)
- 39) 社内報告書 : バイオアベイラビリティ試験結果 (2009年1月21日承認 CTD2.5.2.2) (DIR090007)
- 40) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S175-189 (BON-00013)
- 41) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S191-213 (BON-00014)
- 42) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S215-225 (BON-00015)
- 43) 社内報告書 : ラット、イヌ 静脈内投与時の代謝 (2009年1月21日承認 CTD 2.6.4.5.2) (DIR190258)
- 44) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S151-161 (BON-00011)
- 45) 社内報告書 : 排泄 (2009年1月21日承認 CTD2.6.4.6) (DIR190259)

X I. 文献

- 46) 社内報告書：ラット 母体死亡に対するカルシウムの補給効果 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.8.2.3) (DIR090020)
- 47) MID-NET[®]を用いた調査結果の概要 (MID-NET[®]を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査) : <https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>
- 48) 社内報告書：ボノテオ錠1mg・50mg再審査申請資料概要 (特定使用成績調査抜粋) (DIR200080)
- 49) 社内報告書：ボノテオ1mg申請資料概要：骨粗鬆症患者の安全性評価試験一覧 (2009年1月21日承認 CTD2.7.4.1.1、CTD2.7.4.1.1-1、CTD2.7.4.1.2-1) (DIR200071)
- 50) 社内報告書：マウス 中枢神経系に対する作用 (2009年1月21日承認 CTD2.6.2.4.5.1) (DIR090025)
- 51) 社内報告書：マウス 中枢神経系(体温)に対する作用(DIR090026)
- 52) 社内報告書：泌尿器系に対する作用 (2009年1月21日承認 CTD2.6.2.4.4) (DIR090011)
- 53) 社内報告書：胃粘膜及び消化管機能に対する作用 (2009年1月21日承認 CTD2.6.2.4.2) (DIR090027)
- 54) 社内報告書：単回投与毒性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.2) (DIR090012)
- 55) 社内報告書：ラット 反復投与毒性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.3.1-2.6.6.3.6) (DIR090013)
- 56) 社内報告書：イヌ 反復投与毒性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.3.7-2.6.6.3.11) (DIR090023)
- 57) 社内報告書：毒性試験のまとめ (2009年1月21日承認 CTD 2.6.6.1) (DIR190260)
- 58) 社内報告書：イヌにみられた脳における空胞形成について (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.9.3) (DIR190261)
- 59) 社内報告書：サル 反復投与毒性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.3.12) (DIR090024)
- 60) 社内報告書：遺伝毒性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.4) (DIR090015)
- 61) 社内報告書：がん原性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.5) (DIR090016)
- 62) 社内報告書：生殖発生毒性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.6) (DIR090014)
- 63) 社内報告書：局所刺激性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.7.1) (DIR090018)
- 64) 社内報告書：抗原性試験 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.8.1) (DIR090017)
- 65) 社内報告書：マウス 小脳組織培養系に及ぼす影響 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.8.2.1) (DIR090029)
- 66) 社内報告書：イヌ 空胞形成に及ぼすカルシウム補給の影響 (2009年1月21日承認 CTD2.6.6.8.2.2) (DIR090019)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は日本以外のいずれの国においても未承認である。(2021年7月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・患者カード(患者向け歯科医提示用カード)
- ・リーフ「ボノテオ錠 1mg の「飲み方」」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

ボノテオ錠 1mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/bon/index_bon-1

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号