

日本標準商品分類番号

873999

2021年7月改訂(第14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50mg

Bonoteo[®] Tablets 50mg

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 50mg 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：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 販売開始年月日：2011年9月16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2021年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<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	18
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	18
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	18
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	32
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.....	32
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.....	34
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	35
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	35
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	38
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	38
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.....	39
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	39
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.....	39
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	39
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	40
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.....	40
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.....	40
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.....	40
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	40
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	41
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.....	42
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	44
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	44
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.....	50
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	50
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	50
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	50
10. 容器・包装.....	7	IX. 非臨床試験に関する項目	51
11. 別途提供される資材類.....	7	1. 薬理試験.....	51
12. その他.....	7	2. 毒性試験.....	54
V. 治療に関する項目	8	X. 管理的事項に関する項目	57
1. 効能又は効果.....	8	1. 規制区分.....	57
2. 効能又は効果に関連する注意.....	8	2. 有効期間.....	57
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	57
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	57
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	57
		6. 同一成分・同効薬.....	57
		7. 国際誕生年月日.....	57

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	57
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	57
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	57
11.	再審査期間	57
12.	投薬期間制限に関する情報	58
13.	各種コード	58
14.	保険給付上の注意	58
X I.	文献	59
1.	引用文献	59
2.	その他の参考文献	60
X II.	参考資料	61
1.	主な外国での発売状況	61
2.	海外における臨床支援情報	61
X III.	備考	62
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	62
2.	その他の関連資料	62

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)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)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、1日1回製剤販売名「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)日本初の4週に1回投与の経口骨粗鬆症治療薬である。

(2)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。

(3)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. (4) 1) ③骨折試験」の項参照)

(4)優れた骨密度増加効果を示す。(「V. 5. (4) 1) ②比較試験 第II/III相試験」の項参照)

(5)早期から強力な骨吸収マーカー低下作用を示す。(「V. 5. (4) 1) ②比較試験 第II/III相試験」の項参照)

(6)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)

(7)臨床検査値異常を含む副作用の発現率は13.2%(30/228例)であった。主なものは胃・腹部不快感5例(2.2%)、腹痛3例(1.3%)、胃炎3例(1.3%)及びアルカリホスファターゼ減少3例(1.3%)等であった。

(承認時：2011年7月)

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 50mg

(2) 洋名

Bonoteo Tablets 50mg

(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)

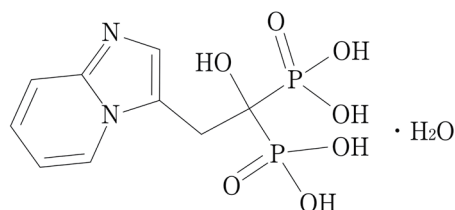
(2) 洋名 (命名法)

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、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℃、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℃、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℃(暗所)	プラスチックボトル(開放)	6 箇月	
	60℃(暗所)			
	40℃、75%RH (暗所)			
	25℃、60%RH D65 ランプ (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	ごくうすい 赤色				長径 約 13.1 短径 約 7.0	約 4.1	約 0.309

(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 50mg 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。

D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

(2) 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	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	規格内	
* 苛 酷 試 験	温度	50°C(暗所)	プラボトル (開放)	3 箇月	規格内
	湿度	25°C、75%RH (暗所)	プラボトル (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
	光	D65 ランプ (1000lx)	シャーレ (開放)	2 箇月	規格内
無包装状態 試験(湿度)*	30°C、75%RH (暗所)	シャーレ	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	

*：(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)」に記載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）

該当資料なし

9. 溶出性

ボノテオ錠 50mg

方 法：日局 溶出試験法第 1 法(回転バスケット法)

条 件：回転数 100rpm

試験液：日局溶出試験液第 1 液 900mL

溶出率：30 分間の Q 値は 80%

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

患者さん用パッケージ付き PTP：3 錠(1 錠×3)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム

患者さん用パッケージ箱：紙

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 1X	1.040±0.136 1.084±0.129	0.832 0.867	0.728 0.758
大腿骨頸部	QDR*	0.790±0.090	0.632	0.565
	DPX*	0.939±0.114	0.751	0.654
	DCS-900*	0.961±0.114	0.769	0.676
Total hip	QDR*	0.875±0.100	0.700	0.625
	DPX*	0.961±0.130	0.769	0.636
	DCS-900*	0.960±0.114	0.768	0.675
橈 骨	DCS-600	0.646±0.052	0.517	0.452
	XCT-960(注3)	405.36±61.68	324.29	283.75
	pDXA	0.753±0.066	0.602	0.527
	DTX-200	0.476±0.054	0.381	0.333
第二中手骨	CXD(注4)	2.741±0.232	2.193	1.919
	DIP(注4)	2.864±0.247	2.291	2.005

男 性

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

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

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

注3 XCT-960 : mg/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50mgを4週に1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。

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

(解説)

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ミノドロン酸水和物の間歇投与による作用は、非臨床試験の結果から、総投与量がおおむね同じとなる連日投与と同程度であることが確認されており、第I相試験[529-CL-026]の結果より、1日1回1mg連日投与時と同様の持続的な骨吸収抑制効果が期待された30mg及び50mgを月1回の投与量として設定し、1日1回1mg投与を対照とした非劣性検証試験(第II/III相試験[ONO-5920-05/529-CL-028])で検討した。その結果、有効性において本剤の1mg錠に対する非劣性が検証され、安全性についても、本剤群と1mg錠群に特に差は認められなかったことから、本剤の用法及び用量を「50mgを4週に1回」と設定した。

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ため、本剤を嚥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。
- 7.3 本剤は4週に1回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用すること。

(解説)

- 7.1 本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、これらを含む飲料、食物及び薬剤と一緒に服用すると本剤の吸収率が低下するおそれがある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。
- 7.3 本剤は経口ビスホスホネート系薬剤として日本初の「4週に1回服用」の製剤であるため、特に飲み忘れに対する注意を喚起した。また、飲み忘れた場合には、気づいた日の翌朝に1錠服用するように患者へ指導すること。

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	試験番号	デザイン、対象、用法・用量	投与期間
臨床薬理試験	529-CL-027	閉経後女性を対象に 2×2 クロスオーバー法にてミノドロン酸水和物 30mg 及び 50mg 間歇経口剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。併せて、安全性を検討した。	単回
第 I 相試験	529-CL-026	閉経後女性を対象とし、ミノドロン酸水和物を単回経口投与又は反復経口投与したときの安全性、薬物動態(食事の影響の検討を含む)及び薬力学について検討した。	単回又は 4 週間ごとに 3 回
第 II/III 相試験	ONO-5920-05/ 529-CL-028	退行期骨粗鬆症患者を対象とし、ミノドロン酸水和物月 1 回(4 週±7 日に 1 回)投与製剤の有効性及び安全性を、ミノドロン酸水和物 1 日 1 回 1mg 投与製剤を対照として多施設共同二重盲検群間比較試験により検討した。 有効性の主要評価項目を最終評価時の DXA 法による腰椎平均骨密度(L ₂₋₄ BMD)変化率とし、対照群に対する非劣性を検証した。	52 週間 月に 1 回 (4 週±7 日に 1 回)

1 日 1 回 1mg 投与製剤での臨床試験

評価資料

試験	試験番号	デザイン、対象、用法・用量	投与期間
第 III 相骨折試験	ONO-5920-02	ミノドロン酸水和物(1 日 1 回 1mg 投与製剤)の臨床使用量の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性について、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討した。 有効性の主評価項目を脆弱性の椎体骨折発生頻度として、対照群に対する優越性を検証した。	104 週間
第 III 相骨折継続試験	ONO-5920-04	ミノドロン酸水和物(1 日 1 回 1mg 投与製剤)の第 III 相骨折試験に引き続き、さらに 1 年間の実薬による継続投与を行い、臨床使用量の有効性及び安全性について非盲検下で検討した。	上記「第 III 相骨折試験」に 52 週間を追加

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

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験⁸⁾ [529-CL-026]

閉経後女性にミノドロン酸水和物 14、28、42 及び 56mg を空腹時に単回経口投与し(1 ステップあたり 8 例、ミノドロン酸水和物群 6 例、プラセボ群 2 例)、安全性、薬物動態及び薬力学について検討した。その結果、閉経後女性に対する本剤の単回投与(14、28、42 及び 56mg)の忍容性に問題はみられなかった。

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

2) 反復投与試験⁸⁾ [529-CL-026]

閉経後女性各 12 例にミノドロン酸水和物 28、42、56mg を食前 30 分又は 56mg を食前 60 分に 4 週ごとに 3 回反復投与したとき、血漿中未変化体濃度が反復投与により上昇する傾向はなく、忍容性に問題はみられなかった。

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

(3) 用量反応探索試験

ミノドロン酸水和物間歇投与において用量反応試験は実施されていない。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

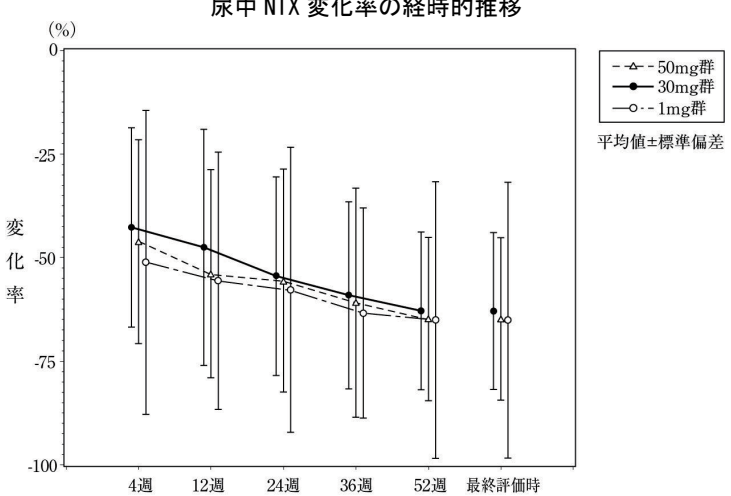
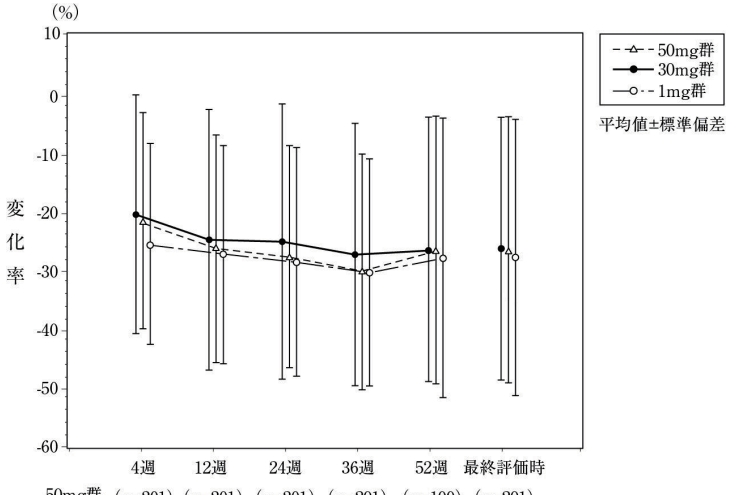
① 無作為化並行用量反応試験

ミノドロン酸水和物間歇投与において無作為化並行用量反応試験は実施されていない。

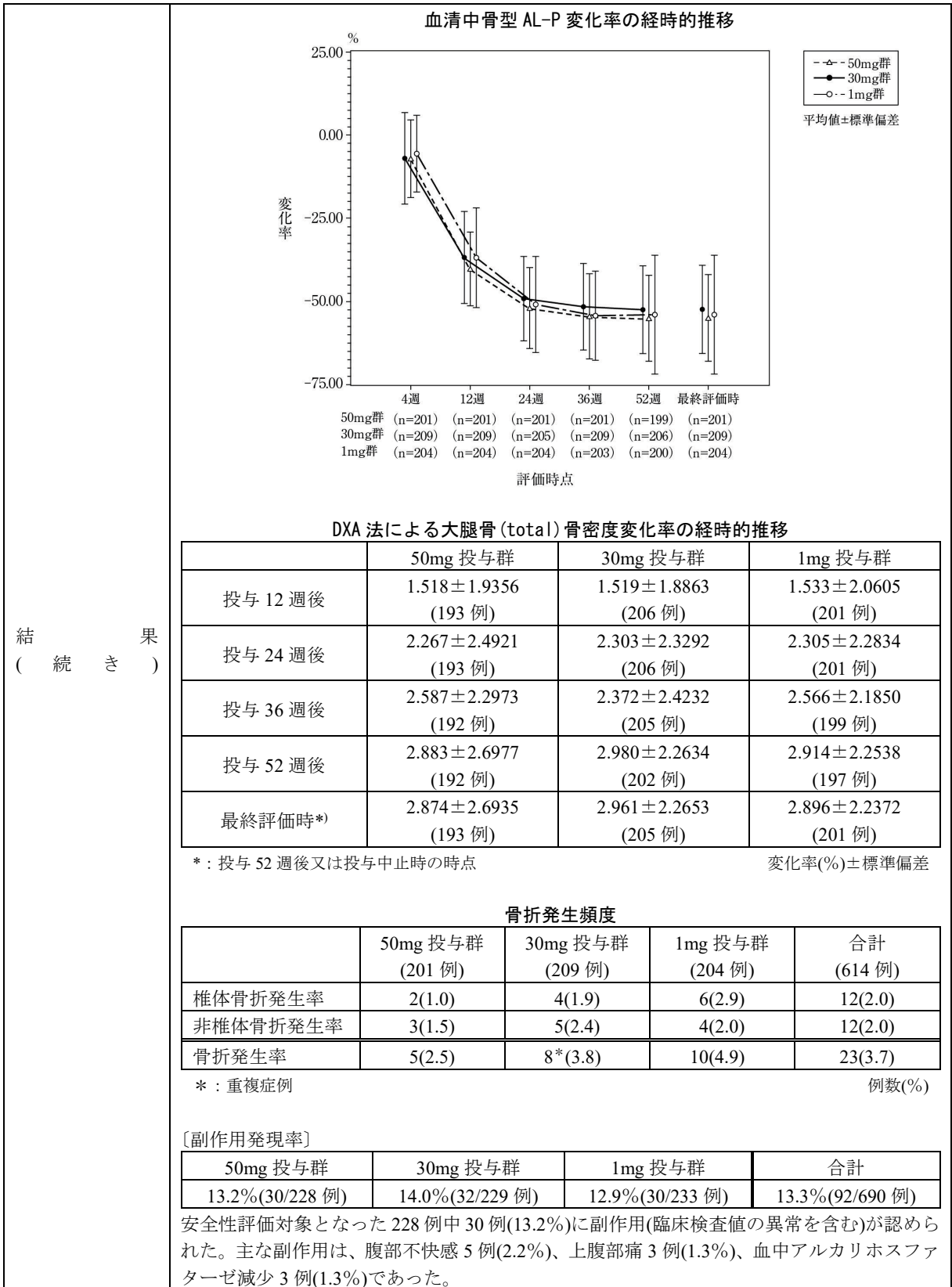
② 比較試験

試験名	第Ⅱ/Ⅲ相試験 ^{9~11)} [ONO-5920-05/529-CL-028]			
試験デザイン	1日1回1mg製剤対照・二重盲検			
対象	退行期骨粗鬆症患者 692例			
主な登録基準	性別によらず、観察期開始時(仮登録日の6週間前～仮登録日)に測定されたL ₂₋₄ BMDが若年成人平均値(YAM)の70%未満の患者、又はL ₂₋₄ BMDがYAMの80%未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者等 なお、男性においては、大腿骨(Total)の骨密度がYAMの70%未満の場合も組み入れ可能とした。			
主な除外基準	1.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 2.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	退行期骨粗鬆症患者を対象として、ミノドロン酸水和物30mg又は50mgを月1回(4週±7日に1回)、又は1mgを1日1回、52週間投与した。また、沈降炭酸カルシウム1525mg(カルシウムとして610mg)、炭酸マグネシウム118.4mg(マグネシウムとして30mg)、コレカルシフェノール(ビタミンD ₃)400IU等を1日1回、夕食後に経口投与した。			
目的	ミノドロン酸水和物月1回(4週±7日に1回)製剤の有効性及び安全性を、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与製剤を対照として多施設共同二重盲検群間比較試験により検討した。有効性の主要評価項目を最終評価時のDXA法による腰椎平均骨密度(L ₂₋₄ BMD)変化率とし、対照群に対する非劣性を検証した。			
主要評価項目	DXA法による腰椎平均骨密度(L ₂₋₄ BMD)の変化率			
副次的評価項目	骨代謝マーカー変化率の経時的推移、DXA法による大腿骨(total)骨密度変化率の経時的推移、骨折発生頻度			
結果	〔主要評価項目〕 DXA法による最終評価時*)の腰椎平均骨密度変化率の平均値±標準偏差は、1mg投与群6.730±3.9890%、30mg投与群5.955±3.7906%、50mg投与群6.461±3.6467%であった。 Dunnett型で調整を行った30mg投与群と1mg投与群の最終評価時*)の腰椎平均骨密度の変化率の差(差の95%信頼区間)は-0.776(-1.6075~0.0562)であり、50mg投与群と1mg投与群では-0.269(-1.1093~0.5706)であった。30mg投与群及び50mg投与群と1mg投与群の差の95%信頼区間は、ともに設定した非劣性マージンの1.9%を上回り、30mg投与群及び50mg投与群において、1mg投与群に対する非劣性が検証された(P=0.005、P<0.001)。50mg投与群の腰椎平均骨密度及び大腿骨平均骨密度の経時的推移は、30mg投与群に比べ、1mg投与群の経時的推移により近似していた。			
	DXA法による腰椎平均骨密度			
		50mg投与群	30mg投与群	1mg投与群
	投与12週後	3.308±3.3502 (201例)	3.106±3.1285 (209例)	3.777±3.3070 (204例)
	投与24週後	4.731±3.9057 (201例)	4.365±3.5239 (209例)	5.152±3.8511 (204例)
	投与36週後	5.612±3.8303 (201例)	5.334±3.7185 (209例)	5.945±3.3789 (204例)
	投与52週後	6.462±3.6558 (200例)	5.884±3.7565 (206例)	6.767±3.9733 (200例)
最終評価時*)	6.461±3.6467 (201例) ^{a)}	5.955±3.7906 (209例)	6.730±3.9890 (204例) ^{b)}	
			変化率(%)±標準偏差	
* : 投与52週後又は投与中止時の時点				
a) : このうち男性患者は3例であった				
b) : このうち男性患者は2例であった				

V. 治療に関する項目

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>[副次的評価項目] 骨代謝マーカー(尿中 NTX、尿中総 DPD、血清中骨型 AL-P 及び血清中オステオカルシン)における経時的推移を 1mg 投与群と総合的に勘案すると、50mg 投与群の推移は 1mg 投与群の推移により近似していると考えられた。 有害事象、副作用の発現状況も、30mg 投与群、50mg 投与群ともにほぼ同等であり、明確な用量作用関係は認められなかった。50mg 投与群は、1mg 投与群の腰椎平均骨密度及び骨代謝マーカーの推移により近いと考えられ、1mg 投与群と同様の椎体骨折防止効果を有すると考えられた。</p> <p style="text-align: center;">尿中 NTX 変化率の経時的推移</p>  <p style="text-align: center;">評価時点</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>50mg群</td> <td>(n=199)</td> <td>(n=199)</td> <td>(n=199)</td> <td>(n=199)</td> <td>(n=197)</td> <td>(n=199)</td> </tr> <tr> <td>30mg群</td> <td>(n=208)</td> <td>(n=208)</td> <td>(n=208)</td> <td>(n=208)</td> <td>(n=205)</td> <td>(n=208)</td> </tr> <tr> <td>1mg群</td> <td>(n=204)</td> <td>(n=204)</td> <td>(n=204)</td> <td>(n=203)</td> <td>(n=200)</td> <td>(n=204)</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">尿中総 DPD 変化率の経時的推移</p>  <p style="text-align: center;">評価時点</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>50mg群</td> <td>(n=201)</td> <td>(n=201)</td> <td>(n=201)</td> <td>(n=201)</td> <td>(n=199)</td> <td>(n=201)</td> </tr> <tr> <td>30mg群</td> <td>(n=209)</td> <td>(n=209)</td> <td>(n=209)</td> <td>(n=209)</td> <td>(n=206)</td> <td>(n=209)</td> </tr> <tr> <td>1mg群</td> <td>(n=204)</td> <td>(n=204)</td> <td>(n=204)</td> <td>(n=203)</td> <td>(n=200)</td> <td>(n=204)</td> </tr> </table>	50mg群	(n=199)	(n=199)	(n=199)	(n=199)	(n=197)	(n=199)	30mg群	(n=208)	(n=208)	(n=208)	(n=208)	(n=205)	(n=208)	1mg群	(n=204)	(n=204)	(n=204)	(n=203)	(n=200)	(n=204)	50mg群	(n=201)	(n=201)	(n=201)	(n=201)	(n=199)	(n=201)	30mg群	(n=209)	(n=209)	(n=209)	(n=209)	(n=206)	(n=209)	1mg群	(n=204)	(n=204)	(n=204)	(n=203)	(n=200)	(n=204)
50mg群	(n=199)	(n=199)	(n=199)	(n=199)	(n=197)	(n=199)																																					
30mg群	(n=208)	(n=208)	(n=208)	(n=208)	(n=205)	(n=208)																																					
1mg群	(n=204)	(n=204)	(n=204)	(n=203)	(n=200)	(n=204)																																					
50mg群	(n=201)	(n=201)	(n=201)	(n=201)	(n=199)	(n=201)																																					
30mg群	(n=209)	(n=209)	(n=209)	(n=209)	(n=206)	(n=209)																																					
1mg群	(n=204)	(n=204)	(n=204)	(n=203)	(n=200)	(n=204)																																					

V. 治療に関する項目



結 果
(続 き)

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

V. 治療に関する項目

③ 骨折試験 [ON0-5920-02] [ON0-5920-04]

ミノドロン酸水和物間歇投与において第Ⅲ相骨折試験は実施されていない。

以下、参考としてミノドロン酸水和物 1 日 1 回 1mg 製剤 第Ⅲ相骨折試験の概要を記載する。

退行期骨粗鬆症患者を対象とした 2 年間の第Ⅲ相二重盲検試験^{a)}(骨折試験)において、ミノドロン酸水和物 1 日 1 回 1mg 投与群(1mg 製剤群)及びプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ 10.4%、24.0% であり(相対リスク減少率 59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(Log-rank 検定: $p < 0.0001$)^{12,13)}。

	1mg 製剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積) ^{b)}	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積) ^{c)}	7.8%	18.5%
投与 24 週後以降の椎体骨折発生率(累積) ^{b)}	4.7%	16.6%

a) : 基礎治療薬として 1 日 1 回夕食後にカルシウムとして 600mg 及びビタミン D₃として 200IU を経口投与

b) : 新規骨折+既存椎体骨折の増悪

c) : 新規骨折のみ

また、2 年間投与による 1mg 製剤群(83 例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は 8.267±5.3360%(最終評価時*)で、プラセボに対して有意に大きかった(t 検定: $p < 0.0001$)^{12,13)}。

安全性評価対象となった 354 例中 57 例(16.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、胃不快感 14 例(4.0%)、上腹部痛 8 例(2.3%)、胃炎 7 例(2.0%)であった。

* : 投与 104 週後又は投与中止時の時点

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

[長期投与試験] ^{14,15)} [ONO-5920-04]

ミノドロン酸水和物間歇投与において長期投与試験は実施されていない。

以下、参考としてミノドロン酸水和物 1日1回 1mg 製剤 第Ⅲ相骨折継続試験を記載する。

(第Ⅲ相骨折試験の結果については「1)③骨折試験」の項参照)

試験名	1日1回 1mg 製剤 第Ⅲ相骨折継続試験
試験デザイン	非対照試験、非盲検
対象	退行期骨粗鬆症患者 444 例
主な登録基準	「ミノドロン酸水和物第Ⅲ相試験 椎体骨折発生頻度に関する検証試験(第Ⅲ相骨折試験)」において選択基準及び除外基準に従い組み入れられた症例のうち、2年間の投与を完了した患者。ただし、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こと。 <参考：第Ⅲ相骨折試験> 1.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 2.X 線上、第 4 胸椎(Th4)～第 4 腰椎(L4)に 1～5 個の骨折を有する患者 等
主な除外基準	1)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 2)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	ミノドロン酸水和物 1mg を、1 回 1 錠、1 日 1 回起床時に 52 週間(1 年間)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。 <参考：第Ⅲ相骨折試験> ミノドロン酸水和物 1mg 又はプラセボ錠を、1 日 1 回、起床時に 104 週間(2 年間)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。
目的	ミノドロン酸水和物 1日1回 1mg 投与製剤(1mg 製剤)第Ⅲ相試験(退行期骨粗鬆症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験(椎体骨折発生頻度に関する検証試験))に引き続き、さらに 1 年間の実薬による継続投与を行い、臨床使用量の有効性及び安全性について非盲検下で検討した。
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
結果	[主要評価項目] 3 年間投与による 1mg 製剤群(194 例)の椎体骨折発生率(累積)は、12.4%であった。3 年間投与時の 1 年毎の椎体骨折発生率(累積)は 1 年目 6.7%、2 年目 3.6%、3 年目 3.2%であった。 [副次的評価項目] 本剤 1mg 製剤群の 3 年間投与による腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は 10.271±5.9692% (最終評価時*)であった。 *：投与 156 週後又は投与中止時の時点
	[副作用発現率] 骨折試験開始から継続投与試験終了までの 3 年間における副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現率は 11.9%(26/219 例)であり、1 年ごとの副作用の発現率は 1 年目 6.4%(14/219 例)、2 年目 3.7%(8/219 例)、3 年目 4.1%(9/219 例)であった。主な副作用は、胃炎 6 例(2.7%)、胃不快感 5 例(2.3%)、上腹部痛 4 例(1.8%)であった。

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

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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¹⁶⁾

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・顎骨骨髄炎 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

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、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

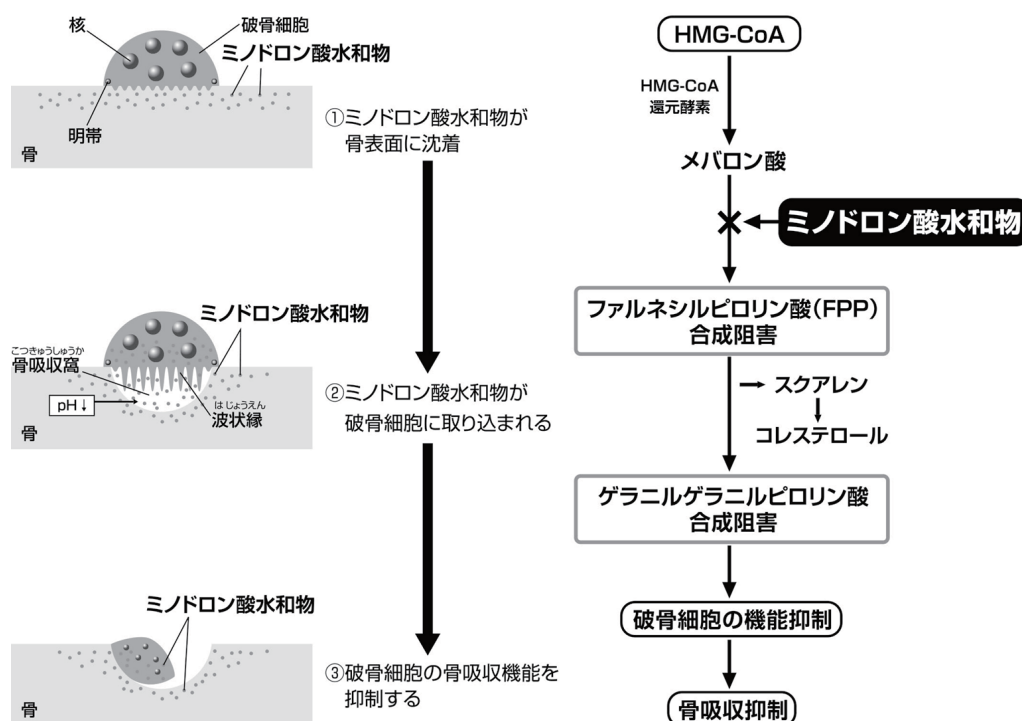
(1) 作用部位・作用機序

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）¹⁷⁾

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*)¹⁷⁾

^{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*)¹⁷⁾

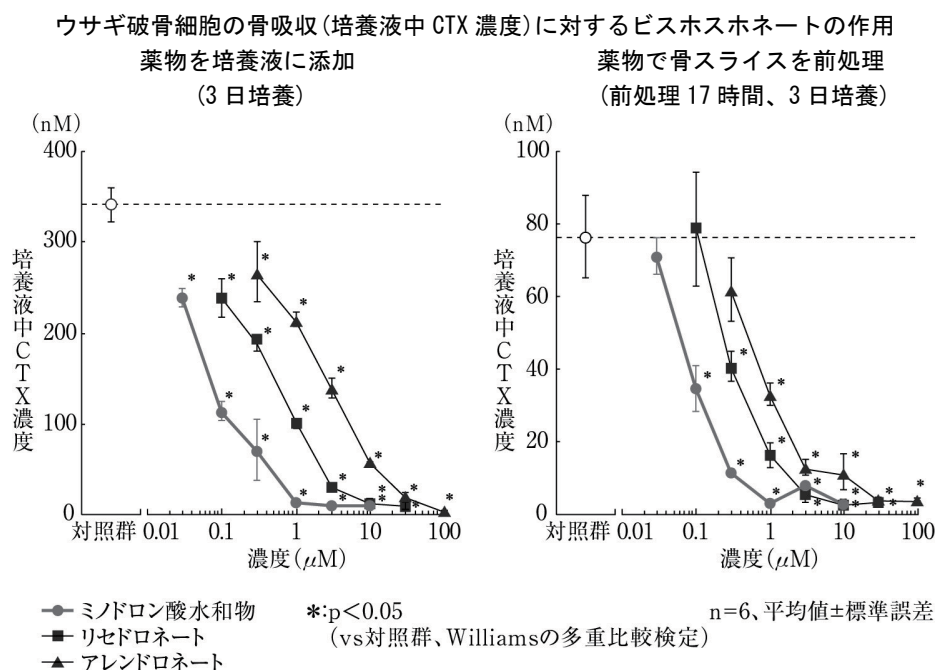
メバロン酸代謝経路の酵素の一つである FPP 合成酵素をカニクイザル肝臓から調製し、ミノドロン酸水和物の FPP 合成酵素阻害作用を検討したところ、ミノドロン酸水和物は FPP 合成酵素を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 0.0081μM であった。

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 (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*)¹⁸⁾

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¹⁷⁾

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¹⁹⁾

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後12週から52週間計13回を経口投与し、骨密度、骨強度、骨代謝マーカー及び骨形態に及ぼす影響を検討した。本試験では4週に1回投与群(0.2、1及び5mg/kg/4W)と総投与量がほぼ等しくなるように投与量を設定し、1日1回52週間反復経口投与した1日1回投与群(0.006、0.03及び0.15mg/kg/day)も併せて検討した。

i) 骨密度¹⁹⁾

投与終了時点において、対照群の第3~5腰椎及び右大腿骨の骨密度は偽手術群に比べ低下したが、ミノドロン酸水和物の4週に1回投与群はいずれの用量においても骨密度を回復させた。1日1回投与群においても、同様に骨密度を回復させた。

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	開始時		終了時							
			溶媒投与群		ミノドロン酸水和物 4週に1回投与群 (mg/kg/4W)			ミノドロン酸水和物 1日1回投与群 (mg/kg/day)		
	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=13)	0.2 (n=15)	1 (n=15)	5 (n=15)	0.006 (n=15)	0.03 (n=14)	0.15 (n=15)
第3~5 腰椎骨密度 (mg/cm ²)	229.7 ±1.3	209.9 ±1.9 ⁺	254.6 ±3.4	211.3 ±1.0 [#]	224.5 ±1.2 [*]	235.8 ±1.3 [*]	246.0 ±1.9 [*]	224.7 ±1.0 [*]	236.6 ±2.0 [*]	245.5 ±1.3 [*]
右大腿骨 総骨密度 (mg/cm ²)	207.2 ±1.6	190.1 ±1.4 ⁺	234.3 ±4.0	193.5 ±1.0 [#]	204.4 ±1.1 [*]	215.1 ±1.5 [*]	226.8 ±1.8 [*]	205.5 ±1.5 [*]	217.6 ±1.7 [*]	227.1 ±1.1 [*]

+ : p<0.05(vs. 開始時偽手術群、Studentのt検定)

: 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)

n=13~15

平均値±標準誤差

VI. 薬効薬理に関する項目

ii) 骨強度¹⁹⁾

対照群の第5腰椎椎体の圧迫強度及び右大腿骨骨幹部の3点折り曲げ強度は低下したが、ミノドロン酸水和物の4週に1回投与群はこれらの低下を用量に応じて回復させた。1日1回投与群においても、同様に骨強度を回復させた。

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の骨強度に対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	開始時		終了時							
			溶媒投与群		ミノドロン酸水和物 4週に1回投与群 (mg/kg/4W)			ミノドロン酸水和物 1日1回投与群 (mg/kg/day)		
	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=13)	0.2 (n=15)	1 (n=15)	5 (n=15)	0.006 (n=15)	0.03 (n=14)	0.15 (n=15)
第5腰椎 骨強度 (N)	230.11 ±12.42	170.06 ±9.58 ⁺	214.83 ±12.04	162.37 ±9.31 ^{#&}	168.41 ±7.86	186.88 ±12.46	198.08 ±10.51 [*]	197.16 ±7.28 [*]	202.16 ±9.11 [*]	208.65 ±9.94 [*]
右大腿骨 総骨強度 (N)	118.08 ±2.54	116.27 ±1.66	146.01 ±3.15	124.35 ±2.74 [#]	138.32 ±2.38 [*]	151.96 ±3.35 [*]	160.67 ±2.59 [*]	142.44 ±2.55 [*]	153.36 ±2.30 [*]	159.91 ±2.24 [*]

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

: 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)

n=13~15、

'&'は n=12

平均値±標準誤差

iii) 骨密度と骨強度の相関¹⁹⁾

骨密度と骨強度の相関を検討した結果、4週に1回投与群、1日1回投与群いずれの投与においても、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

	偽手術群及び 対照群	対照群及び ミノドロン酸 水和物4週に 1回投与群	偽手術群、対照群 及びミノドロン酸 水和物4週に 1回投与群	対照群及び ミノドロン酸 水和物1日1回 投与群	偽手術群、対照群 及びミノドロン酸 水和物1日1回 投与群
腰椎	0.7338 ^{*&}	0.3965 ^{*&}	0.5534 ^{*&}	0.4299 ^{*&}	0.5233 ^{*&}
右大腿骨 骨幹部	0.6491 [*]	0.7990 [*]	0.7166 [*]	0.8230 [*]	0.7275 [*]

* : p<0.05、無相関検定

偽手術群(反復投与終了時) : n=15

対照群(反復投与終了時) : n=13('&'は n=12)

ミノドロン酸水和物4週に1回投与群 : n=45

ミノドロン酸水和物1日1回投与群 : n=44

Pearson の相関係数

VI. 薬効薬理に関する項目

iv) 骨代謝マーカー¹⁹⁾

対照群の尿中デオキシピリジノリン濃度は、投与開始時、反復投与開始後 28、84、168 及び 336 日目の時点で偽手術群に比べ上昇したが、ミノドロン酸水和物の 4 週に 1 回投与群、1 日 1 回投与群のいずれの用量でも反復投与開始後の尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇をいずれの時点においても抑制した。また、ミノドロン酸水和物の 4 週に 1 回投与群、1 日 1 回投与群のいずれの用量でも血清中オステオカルシン濃度を低下させた。

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及び血清中オステオカルシ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	開始時		溶媒投与群		ミノドロン酸水和物 4 週に 1 回投与群 (mg/kg/4W)			ミノドロン酸水和物 1 日 1 回投与群 (mg/kg/day)			
		偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=13)	0.2 (n=15)	1 (n=15)	5 (n=15)	0.006 (n=15)	0.03 (n=14)	0.15 (n=15)	
尿中デオキシ ピリジノリン 濃度 (pmol/μmol クレアチニン)	開始時	118.3 ±7.5	280.5 ±9.8 ⁺	112.2 ±5.8	282.4 ±12.1 [#]	269.9 ±10.1	274.3 ±8.6	285.8 ±12.6	284.6 ±11.3	256.7 ±10.6	277.7 ±16.0	
	開始 後	28 日	—	—	60.3 ±2.3	144.7 ±6.5 [#]	104.5 ±5.8 [*]	76.6 ±5.6 [*]	41.8 ±1.5 [*]	103.5 ±3.0 [*]	68.0 ±3.5 [*]	45.8 ±2.0 [*]
		84 日	—	—	48.5 ±1.3	106.0 ±2.8 [#]	77.1 ±3.5 [*]	46.4 ±1.9 [*]	26.9 ±1.5 [*]	70.1 ±3.2 [*]	39.3 ±1.7 [*]	27.4 ±0.8 [*]
		168 日	—	—	55.2 ±4.0	116.1 ±6.5 [#]	68.7 ±3.2 [*]	40.5 ±2.7 [*]	22.5 ±1.3 [*]	59.6 ±3.1 [*]	35.1 ±1.8 [*]	23.3 ±1.5 [*]
		336 日	—	—	48.8 ±2.5	82.5 ±7.3 [#]	46.3 ±1.8 [*]	27.9 ±1.4 [*]	16.9 ±1.1 [*]	47.2 ±2.2 [*]	25.4 ±1.2 [*]	17.9 ±0.9 [*]
血清中 オステオカルシン 濃度(ng/mL)	開始時	12.6 ±0.6	13.8 ±0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	
	終了時	—	—	101.1 ±0.4	11.0 ±0.6	9.1 ±0.3 [*]	7.7 ±0.3 [*]	6.1 ±0.2 [*]	9.2 ±0.4 [*]	7.4 ±0.5 [*]	6.1 ±0.3 [*]	

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

: p<0.05(vs. 偽手術群、Student の t 検定)

* : p<0.05 (vs. 対照群、p<0.05、
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
血清中オステオカルシン濃度については Williams の多重比較検定)

— : 測定せず。

n=13~15

平均値±標準誤差

VI. 薬効薬理に関する項目

v) 骨形態に及ぼす影響¹⁹⁾

同時点に採取した第4腰椎の骨形態計測の結果、対照群では偽手術群に比べ骨量、骨梁幅及び骨梁数が減少したが、ミノドロン酸水和物の4週に1回投与群は、用量に応じて骨量、骨梁幅及び骨梁数の減少を回復させた。また、対照群で認められた破骨細胞面及び破骨細胞数並びに骨形成速度の増加に対して、ミノドロン酸水和物は用量に応じた抑制作用を示した。さらに、対照群では偽手術群に比べ、骨石灰化速度の上昇及び骨当たりの類骨量が増加したが、ミノドロン酸水和物は骨石灰化速度及び骨当たりの類骨量の増加を抑制した。なお、ミノドロン酸水和物の1日1回投与群においても、骨量、骨梁幅及び骨梁数の減少、並びに破骨細胞面、破骨細胞数、骨形成速度、骨石灰化速度及び類骨量の増加を用量に応じて抑制した。

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骨形態に
対するミノドロン酸水和物の作用

測定項目	開始時		終了時							
			溶媒投与群		ミノドロン酸水和物 4週に1回投与群 (mg/kg/4W)			ミノドロン酸水和物 1日1回投与群 (mg/kg/day)		
	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=15)	偽手術群 (n=15)	対照群 (n=13)	0.2 (n=15)	1 (n=15)	5 (n=15)	0.006 (n=15)	0.03 (n=14)	0.15 (n=15)
骨量 BV/TV(%)	38.152 ±1.211	28.880 ±2.165 ⁺	44.710 ±2.902	16.009 ±1.312 [#]	25.438 ±1.154 [*]	25.326 ±1.283 [*]	27.795 ±1.845 [*]	26.979 ±1.304 [*]	27.134 ±1.741 [*]	29.303 ±1.402 [*]
骨梁幅 Tb. Th(μm)	95.699 ±3.367	85.812 ±4.546	116.879 ±9.882	69.225 ±3.216 [#]	76.704 ±1.946	77.184 ±2.372	89.811 ±4.182 [*]	86.342 ±2.884 [*]	87.536 ±4.117 [*]	95.656 ±4.175 [*]
骨梁数 Tb.N(N/mm)	4.001 ±0.069	3.328 ±0.105 ⁺	3.882 ±0.086	2.291 ±0.154 [#]	3.317 ±0.123 [*]	3.267 ±0.101 [*]	3.080 ±0.144 [*]	3.104 ±0.072 [*]	3.084 ±0.104 [*]	3.065 ±0.069 [*]
破骨細胞面 Oc. S/BS(%)	5.331 ±0.351	8.120 ±0.582 ⁺	8.002 ±0.340	11.588 ±0.671 [#]	7.434 ±0.536 [*]	6.026 ±0.398 [*]	6.243 ±0.452 [*]	5.975 ±0.431 [*]	6.132 ±0.357 [*]	6.091 ±0.501 [*]
破骨細胞数 N. Oc/BS (N/mm)	2.953 ±0.188	4.333 ±0.295 ⁺	3.947 ±0.163	5.390 ±0.323 [#]	3.626 ±0.262 [*]	2.981 ±0.182 [*]	3.011 ±0.212 [*]	2.861 ±0.229 [*]	3.046 ±0.200 [*]	2.969 ±0.224 [*]
骨形成速度 (骨面)BFR/BS (μm ³ /μm ² /year)	24.929 ±3.581	77.200 ±7.115 ⁺	33.227 ±3.214	72.967 ±7.682 [#]	21.926 ±4.120 [*]	10.161 ±1.573 [*]	7.833 ±1.201 [*]	22.364 ±2.180 [*]	9.819 ±1.502 [*]	5.094 ±0.619 [*]
骨石灰化速度 MAR(μm/day)	0.554 ±0.034	0.897 ±0.038 ⁺	0.640 ±0.037	0.753 ±0.034 [#]	0.528 ±0.034 [*]	0.392 ±0.038 [*]	0.337 ±0.017 [*]	0.486 ±0.023 [*]	0.366 ±0.025 [*]	0.313 ±0.023 [*]
骨当たりの 類骨量 OV/BV(%)	0.011 ±0.003	0.022 ±0.009	0.124 ±0.038	0.258 ±0.041 [#]	0.140 ±0.061	0.045 ±0.010 [*]	0.065 ±0.039 [*]	0.079 ±0.026 [*]	0.032 ±0.005 [*]	0.043 ±0.007 [*]

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

: 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)

n=13~15

平均値±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、ミノドロン酸水和物を卵巣摘出後12週から52週間、4週に1回投与群には4週に1回、0.2、1及び5mg/kg/4Wの用量で計13回、1日1回投与群には1日1回0.006、0.03及び0.15mg/kg/dayの用量で反復経口投与を行った。偽手術群及び対照群にはメチルセルロース水溶液を1日1回反復経口投与した。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、第4腰椎については海綿骨領域の骨形態計測を実施した。また、骨代謝マーカーを測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

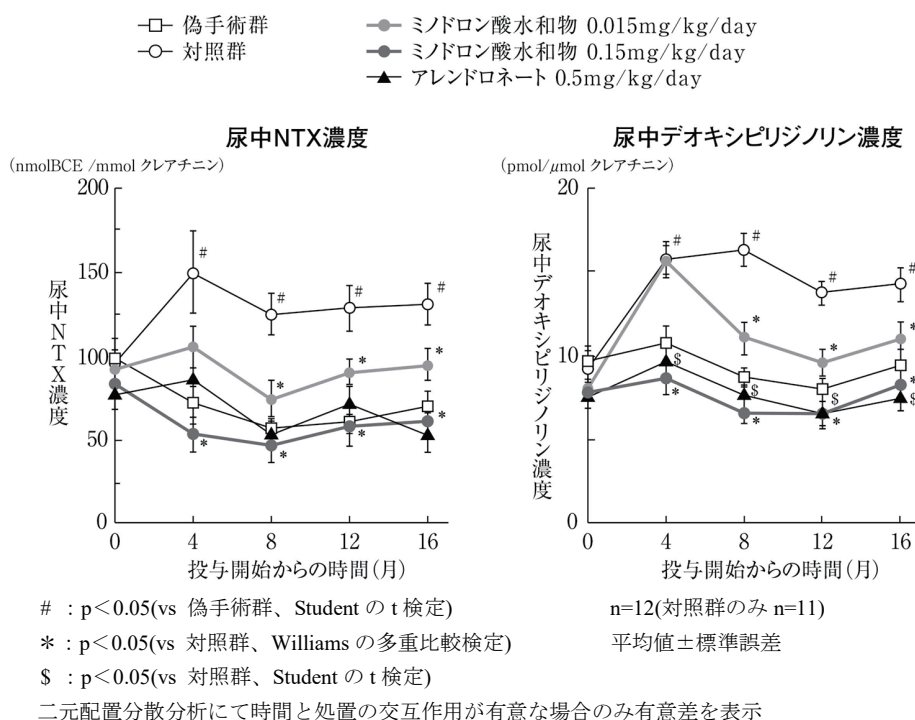
② 卵巣摘出カニクイザルにおける検討^{20, 21)}

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 ヶ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^{20, 21)}

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 ヶ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

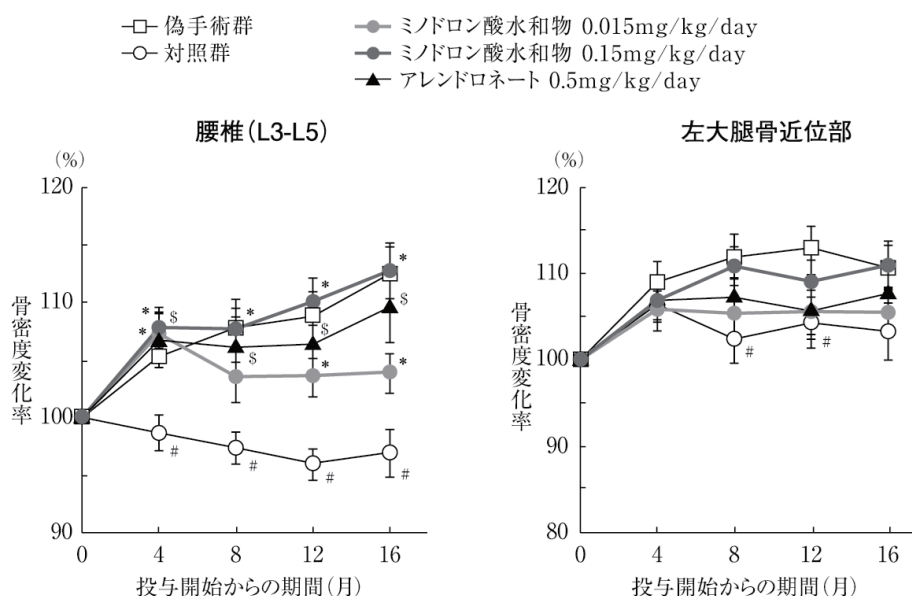


VI. 薬効薬理に関する項目

ii) 骨密度^{20, 21)}

骨密度を測定した結果、対照群では第3～5腰椎骨密度が低下したが、腰椎骨密度の低下はミノドロン酸水和物で抑制された。なお、投与開始後16ヵ月における左大腿骨近位部の骨密度はミノドロン酸水和物0.15mg/kg/day投与群と偽手術群で同程度であった。

カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける
第3～5腰椎及び左大腿骨近位部の生体位骨密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) n=12(対照群のみ n=11)
* : 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)
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

iii) 骨強度^{20, 21)}

骨強度について検討した結果、第4腰椎椎体及び左大腿骨頸部の圧迫強度は対照群で低下したが、ミノドロン酸水和物はこれら圧迫強度の低下を0.15mg/kg/dayの用量で抑制した。一方、左大腿骨骨幹部3点折り曲げ強度に関しては対照群で明らかな変化がなく、ミノドロン酸水和物は影響を及ぼさなかった。

カニクイザル卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける
第4腰椎椎体、左大腿骨頸部及び左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	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4腰椎椎体 絶対負荷(N)	3383±139	2527±143 [#]	2771±148	3042±166 [*]	3296±167 ^{\$}	
左 大 腿 骨	頸部 絶対負荷(N)	1507±66	1325±56 [#]	1440±38	1485±60 [*]	1495±68
	骨幹部 絶対負荷(N)	1228±53	1123±69	1169±52	1220±58	1207±65

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

VI. 薬効薬理に関する項目

iv) 骨密度と骨強度の相関^{20,21)}

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

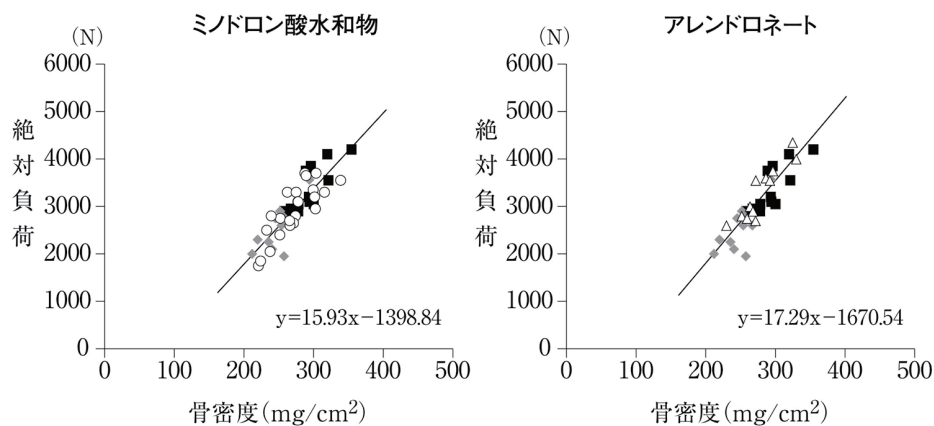
対照群 n=11

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^{22, 23)}

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²²⁾

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 ^{\$}
アレンドロネート	1mg/kg 群	79.7±4.8 ^{\$}

: 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

\$: p<0.05(vs 対照群、Student の t 検定)

ii) 骨密度^{22, 23)}

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 ^{\$}	113.6 ±1.1 ^{\$}
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 ^{\$}	105.0 ±1.5 ^{\$}

: 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

\$: 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^{22, 23)}

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)			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²²⁾

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）²⁴⁾

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、 μ CT 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²⁵⁾

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		偽手術群 (n=15)	対照群 (n=12)	ミノドロン酸水和物 (mg/kg/day)		
	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^{20, 21)}

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^{24, 26)}

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

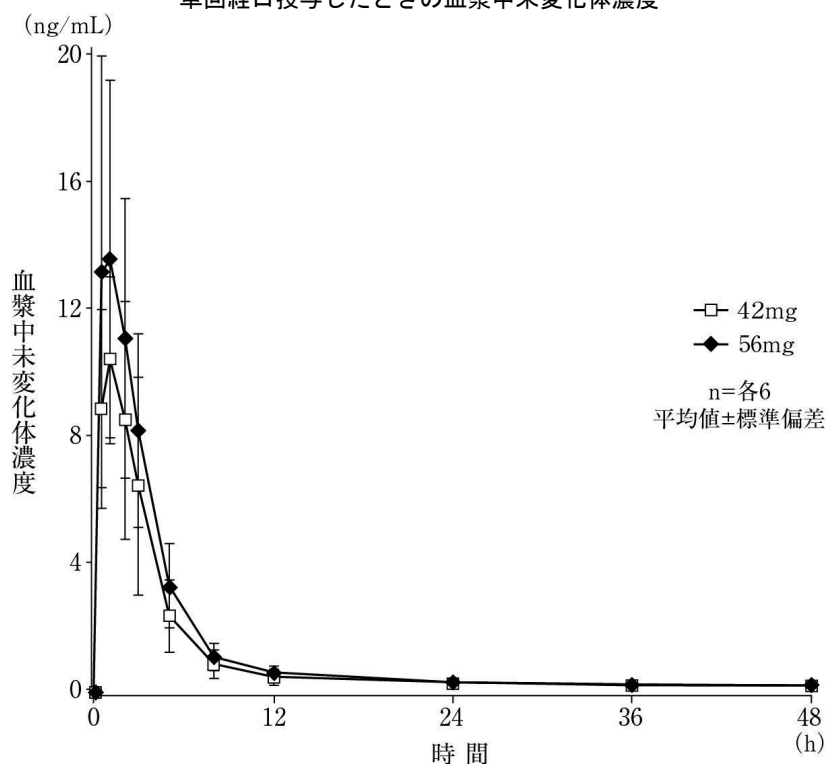
(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁸⁾

閉経後女性各 6 例にミノドロン酸水和物 42mg 又は 56mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータ及び投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は以下のとおりである。

閉経後女性にミノドロン酸水和物 42、56mg を
単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度



閉経後女性にミノドロン酸水和物 42、56mg を
単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)	尿中排泄率 (%)
42mg	1.0 ± 0.5	10.9901 ± 2.8488	52.87 ± 17.51	41.1 ± 38.0	0.25 ± 0.09
56mg	0.9 ± 0.6	15.4114 ± 4.9493	69.33 ± 21.12	34.3 ± 8.7	0.27 ± 0.17

平均値 ± 標準偏差

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与^{8, 27)}

閉経後女性各 12 例にミノドロン酸水和物 42mg 又は 56mg を食前 30 分に 4 週ごとに 3 回反復投与したとき、反復投与後の Cmax 及び AUC は投与初日と比較してミノドロン酸水和物 42mg で 0.990 倍及び 0.998 倍、ミノドロン酸水和物 56mg で 0.962 倍及び 0.863 倍であった。血漿中未変化体濃度が反復投与により上昇する傾向はなく、明らかな蓄積性は認められなかった。

閉経後女性にミノドロン酸水和物 42、56mg を反復投与したときの血漿中未変化体濃度

	投与群	第 1 日	第 29 日	第 57 日
Tmax (h)	42mg	0.9±0.3	0.8±0.3	0.8±0.3
	56mg	0.8±0.4	0.8±0.3*	0.9±0.2*
Cmax (ng/mL)	42mg	5.4837±2.6434	6.7641±2.8867	5.4930±2.9266
	56mg	7.5508±2.8361	7.9465±4.2482*	7.8423±3.6696*
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	42mg	12.40±5.29	16.37±9.81	13.94±10.32
	56mg	21.38±8.63	20.87±13.17*	20.24±10.40*
t _{1/2} (h)	42mg	4.3±3.4	6.8±10.8	9.3±18.9
	56mg	17.6±14.7	12.8±17.5*	9.6±7.6*
CL/F (L/h)	42mg	4117.03±1970.70	3110.89±1119.82	4550.17±3080.09
	56mg	3148.63±1562.82	3714.82±1970.98*	4331.46±4240.47*

*11 例

平均値±標準偏差

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

(3) 中毒域

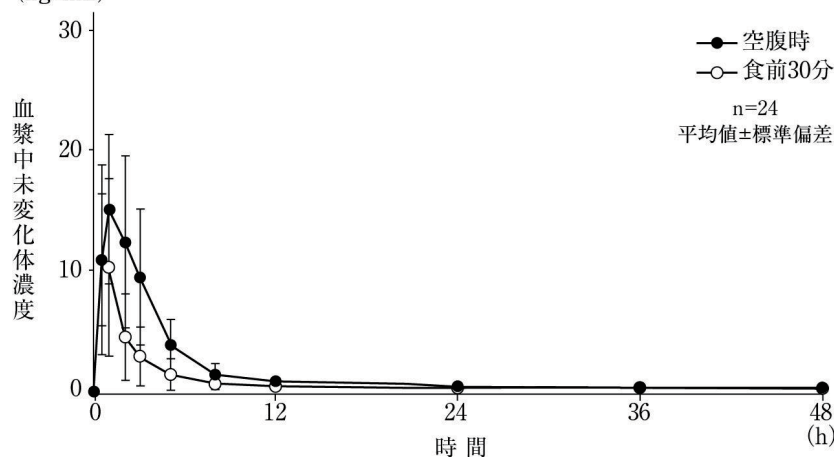
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁸⁾

閉経後女性 24 例にミノドロン酸水和物 50mg を単回経口投与したとき、食前 30 分投与では空腹時投与に比べ、Cmax は約 0.6 倍、AUC は約 0.4 倍に低下した(クロスオーバー法)。

閉経後女性にミノドロン酸水和物 50mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度 (ng/mL)



閉経後女性にミノドロン酸水和物 50mg を単回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	1.1±0.6	16.759±7.185	77.88±35.52	31.9±8.6
食前 30 分	0.7±0.3	11.935±8.363	38.68±27.90	35.0±13.6

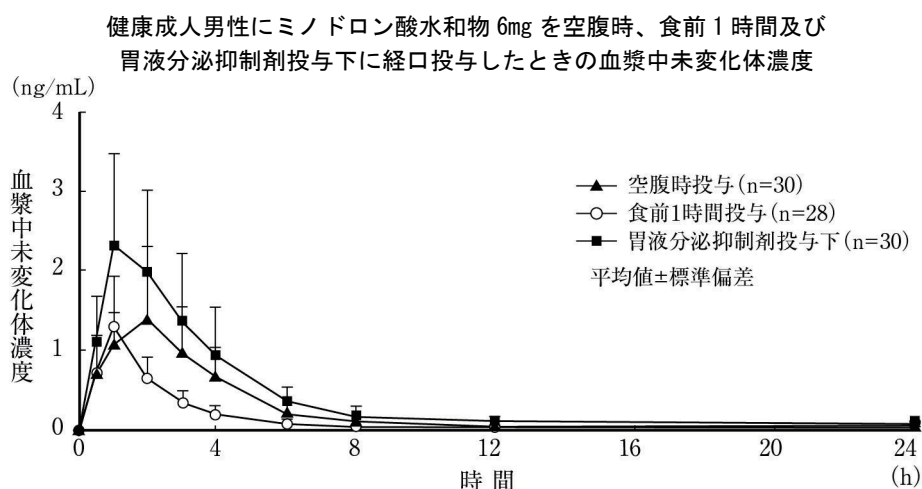
平均値±標準偏差

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 胃液分泌抑制剤の影響²⁹⁾

健康成人男性 30 例にミノドロン酸水和物 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 をミノドロン酸水和物投与前 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。ミノドロン酸水和物の溶解性は pH の上昇に伴い上昇することから(局方 1 液(pH1.2) : 2.8×10^{-1} mg/mL、局方 2 液(pH6.8) : 8.0 mg/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、吸収率が増加することが推察された。



(注)本剤の承認された用法及び用量は「50mg を 4 週に 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

該当資料なし

<参考：ミノドロン酸水和物 1mg 錠データ³⁰⁾>

健康高齢男女各 10 例(65~79 歳)にミノドロン酸水和物 1mg 錠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。

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³¹⁾。

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

該当資料なし

<参考: ミノドロン酸水和物 1mg 錠データ>³²⁾

健康成人男性を対象としたミノドロン酸水和物 1mg 錠の第 I 相試験 5 試験の薬物動態解析結果を併合し、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。

(2) 吸収部位(ラット)³³⁾

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

「(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)³⁴⁾

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)³⁴⁾

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)³³⁾

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、骨髄、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、骨髄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 髄	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)³⁵⁾。

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*)³⁵⁾。

(ラット^{34,36)}、イヌ³⁶⁾)

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)]³⁷⁾。

(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

閉経後女性各 6 例にミノドロン酸水和物 42mg 又は 56mg を空腹時に単回経口投与したときの投与後 48 時間までの平均尿中未変化体排泄率(±標準偏差)は 0.25±0.09% 又は 0.27±0.17% であった⁸⁾。

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

<参考：ミノドロン酸水和物 1mg 錠データ>(健康成人と健康高齢者の比較)

健康高齢・非高齢男女各 10 例にミノドロン酸水和物 1mg 錠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³⁰⁾。

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³⁰⁾。

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^{34,38)}。

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^{33,38)}。

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、「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⁷⁾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⁷⁾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。
- 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。(「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³⁹⁾、「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。(「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 本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。[10.2、11.1.6 参照]
- 8.3 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。
また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。[11.1.2 参照]
- 8.4 ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。[11.1.3 参照]
- 8.5 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。
[11.1.4 参照]

(解説)

- 8.1 本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験の50mg投与群において、十二指腸潰瘍(0.4%、1/228例)、胃炎(1.3%、3/228例)、逆流性食道炎(0.9%、2/228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。(「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。また、本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験においては、基礎治療薬(カルシウム及びビタミンD₃)の投与が全例で行われており、血中カルシウム減少は認められなかった。一方、基礎治療薬が投与されなかった第Ⅰ相試験では、血中カルシウム減少が認められた。したがって、本剤投与後は血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給すること。ただし、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。(「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。(「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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2)定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか

3)現在歯科治療を受けているか

また、本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合の対処方法や他の記載についても、より予防的な注意喚起となるよう記載した。

<参考>

1)顎骨壊死・顎骨髄炎の副作用報告状況等について

医薬品・医療機器等安全性情報 No.272(厚生労働省医薬食品局、2010年9月)

2)BP系薬剤による顎骨壊死について

ビスホスホネート(BP)系薬剤投与患者への対応 Q&A(日本医師会・日本歯科医師会、2010年11月)

3)BP系薬剤投与にあたって

医薬品・医療機器等安全性情報 No.272(厚生労働省医薬食品局、2010年9月)

4)顎骨壊死の治療法について

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016

・顎骨壊死検討委員会

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

8.5 ビスホスホネート(BP)系薬剤の長期使用患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折の副作用報告があることからBP系経口剤全般での注意喚起として記載した。

非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折に関し、前駆症状や片側での発症があった場合に、必要に応じてX線検査等を実施するなど適切に処置をすること。なお、米国骨代謝学会によると、前駆痛は、非定型骨折を生じた227例中158例(70%)に存在し、骨折前数週間から数ヶ月におよび大腿又は鼠径部に認められたとの報告がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

(解説)

本剤は消化管に対して刺激性を有するとの成績が非臨床試験で得られている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

排泄が遅延するおそれがある。

(解説)

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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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³³⁾、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³⁹⁾。(「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³⁴⁾。

(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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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

(解説)

本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、これらを含む飲料、食物及び薬剤との併用は本剤の吸収率を低下させるおそれがある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。

(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(0.4%)、胃潰瘍(頻度不明)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、8.2 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

11.1.1 上部消化管障害

本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験の 50mg 投与群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(1/228 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。(「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.3 外耳道骨壊死

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

11.1.4 大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折

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

11.1.5 肝機能障害、黄疸

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

11.1.6 低カルシウム血症

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

本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験では、基礎治療薬(カルシウム及びビタミン D₃)の投与が全例で行われており、血中カルシウム減少は認められなかったが、基礎治療薬が投与されなかった第Ⅰ相試験では、血中カルシウム減少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。(「2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 ^{注)}	嘔吐 ^{注)} 、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	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK 上昇、筋・骨格痛 ^{注)} (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 ^{注)} 、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫、発熱 ^{注)}

注)急性期反応(本剤投与後3日以内に発現し、通常は数日以内に回復する)に該当する副作用を含む。

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⁴⁰⁾

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査
調査施設数	30	494
調査症例数	228 ^{*1}	3340 ^{*2}
副作用等の発現症例数	30	273
副作用等の発現件数	35	392
副作用等の発現症例率	13.16%	8.17%

	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	—	24(0.72)
気管支炎	—	3(0.09)
爪の皮膚糸状菌症	—	1(0.03)
心内膜炎	—	1(0.03)
毛包炎	—	1(0.03)
歯肉炎	—	1(0.03)
C型肝炎	—	1(0.03)
帯状疱疹	—	3(0.09)
鼻咽頭炎	—	3(0.09)
骨髓炎	—	2(0.06)
歯周炎	—	2(0.06)
咽頭炎	—	4(0.12)
肺炎	—	3(0.09)
尿路感染	—	1(0.03)
耳帯状疱疹	—	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）	—	7(0.21)
乳癌	—	1(0.03)
結腸癌	—	3(0.09)
胃癌	—	1(0.03)
骨髓異形成症候群	—	1(0.03)
膵癌	—	1(0.03)
血液およびリンパ系障害	—	7(0.21)
貧血	—	4(0.12)
鉄欠乏性貧血	—	3(0.09)
代謝および栄養障害	1(0.44)	15(0.45)
糖尿病	—	2(0.06)
高血糖	—	2(0.06)
高尿酸血症	—	2(0.06)
低カルシウム血症	—	1(0.03)
脂質異常症	—	1(0.03)
食欲減退	1(0.44)	7(0.21)
精神障害	1(0.44)	2(0.06)
不眠症	1(0.44)	1(0.03)
易刺激性	—	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(%)	
神経系障害	1(0.44)	22(0.66)
灼熱感	—	1(0.03)
頸動脈狭窄	—	1(0.03)
小脳梗塞	—	1(0.03)
脳出血	—	2(0.06)
脳梗塞	—	3(0.09)
認知症	—	1(0.03)
浮動性めまい	1(0.44)	1(0.03)
頭痛	—	3(0.09)
感覚鈍麻	—	5(0.15)
意識消失	—	1(0.03)
末梢性ニューロパチー	—	1(0.03)
坐骨神経痛	—	1(0.03)
傾眠	—	1(0.03)
くも膜下出血	—	1(0.03)
肋間神経痛	—	1(0.03)
頸髄神経根障害	—	1(0.03)
眼障害	1(0.44)	—
眼乾燥	1(0.44)	—
耳および迷路障害	—	1(0.03)
耳鳴	—	1(0.03)
心臓障害	—	10(0.30)
心房細動	—	1(0.03)
完全房室ブロック	—	1(0.03)
心不全	—	2(0.06)
うっ血性心不全	—	1(0.03)
僧帽弁閉鎖不全症	—	1(0.03)
心筋梗塞	—	2(0.06)
動悸	—	4(0.12)
血管障害	1(0.44)	5(0.15)
高血圧	1(0.44)	4(0.12)
末梢動脈閉塞性疾患	—	1(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	9(0.27)
咳嗽	—	1(0.03)
呼吸困難	—	1(0.03)
低酸素症	—	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		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(%)	
間質性肺疾患	—	1(0.03)	皮膚および皮下組織障害	1(0.44)	15(0.45)
上気道の炎症	—	6(0.18)	皮膚炎	—	1(0.03)
咽頭紅斑	—	1(0.03)	皮膚乾燥	—	1(0.03)
口腔咽頭痛	—	1(0.03)	湿疹	—	1(0.03)
胃腸障害	17(7.46)	125(3.74)	紅斑	—	1(0.03)
腹部不快感	5(2.19)	21(0.63)	過角化	—	1(0.03)
腹部膨満	—	4(0.12)	爪の障害	—	1(0.03)
腹痛	—	4(0.12)	皮膚疼痛	—	1(0.03)
上腹部痛	3(1.32)	20(0.60)	そう痒症	—	4(0.12)
慢性胃炎	1(0.44)	—	発疹	1(0.44)	3(0.09)
便秘	—	9(0.27)	そう痒性皮疹	—	1(0.03)
齲歯	—	1(0.03)	筋骨格系および結合組織障害	—	32(0.96)
下痢	1(0.44)	16(0.48)	関節痛	—	4(0.12)
口内乾燥	—	1(0.03)	関節炎	—	2(0.06)
十二指腸潰瘍	1(0.44)	—	背部痛	—	10(0.30)
消化不良	1(0.44)	9(0.27)	腰部脊柱管狭窄症	—	3(0.09)
嚥下障害	—	1(0.03)	筋痙縮	—	1(0.03)
腸炎	—	2(0.06)	筋骨格痛	—	3(0.09)
胃潰瘍	—	2(0.06)	筋肉痛	—	1(0.03)
出血性胃潰瘍	—	1(0.03)	頸部痛	—	3(0.09)
胃炎	—	4(0.12)	結節性変形性関節症	—	1(0.03)
びらん性胃炎	2(0.88)	—	変形性関節症	—	3(0.09)
胃食道逆流性疾患	2(0.88)	7(0.21)	四肢痛	—	1(0.03)
胃十二指腸潰瘍	—	1(0.03)	関節周囲炎	—	3(0.09)
胃腸障害	—	2(0.06)	強皮症	—	1(0.03)
胃腸出血	—	1(0.03)	変形性脊椎症	—	1(0.03)
歯肉障害	—	1(0.03)	腱鞘炎	—	1(0.03)
歯肉びらん	—	1(0.03)	筋骨格系胸痛	—	1(0.03)
歯肉腫脹	—	3(0.09)	顎骨壊死	—	2(0.06)
悪心	2(0.88)	16(0.48)	腎および尿路障害	—	10(0.30)
食道炎	—	2(0.06)	血尿	—	1(0.03)
歯周病	—	1(0.03)	緊張性膀胱	—	1(0.03)
口内炎	—	1(0.03)	腎結石症	—	1(0.03)
舌変色	—	1(0.03)	腎障害	—	2(0.06)
歯の脱落	—	1(0.03)	腎不全	—	1(0.03)
嘔吐	1(0.44)	5(0.15)	腎機能障害	—	3(0.09)
口唇のひび割れ	—	2(0.06)	慢性腎臓病	—	1(0.03)
口の錯感覚	—	2(0.06)	一般・全身障害および投 与部位の状態	2(0.88)	22(0.66)
肝胆道系障害	1(0.44)	5(0.15)	無力症	—	2(0.06)
胆管結石	—	1(0.03)	胸部不快感	1(0.44)	2(0.06)
胆管炎	—	1(0.03)	胸痛	—	3(0.09)
胆嚢炎	—	1(0.03)	死亡	—	2(0.06)
胆石症	—	1(0.03)	不快感	—	1(0.03)
肝機能異常	—	1(0.03)	異常感	—	4(0.12)
肝障害	1(0.44)	—			

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(%)	
倦怠感	1(0.44)	1(0.03)	血中アルカリホスファ ターゼ増加	1(0.44)	—
浮腫	—	1(0.03)	肝機能検査値上昇	1(0.44)	—
末梢性浮腫	—	2(0.06)	傷害、中毒および処置合併症	—	28(0.84)
発熱	—	1(0.03)	足関節部骨折	—	2(0.06)
口渇	—	3(0.09)	軟骨損傷	—	1(0.03)
臨床検査	7(3.07)	10(0.30)	大腿骨頸部骨折	—	1(0.03)
アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	—	2(0.06)	大腿骨骨折	—	1(0.03)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	—	2(0.06)	上腕骨骨折	—	1(0.03)
血中ビリルビン増加	—	1(0.03)	橈骨骨折	—	1(0.03)
血中カルシウム減少	—	1(0.03)	肋骨骨折	—	5(0.15)
血中副甲状腺ホルモン増加	1(0.44)	—	脊椎圧迫骨折	—	10(0.30)
血圧上昇	—	1(0.03)	腰椎骨折	—	1(0.03)
血中尿素増加	1(0.44)	—	挫傷	—	2(0.06)
糸球体濾過率異常	—	1(0.03)	皮膚損傷	—	1(0.03)
糸球体濾過率減少	—	1(0.03)	歯牙破折	—	1(0.03)
ヘモグロビン異常	—	1(0.03)	創傷汚染	—	1(0.03)
低比重リポ蛋白増加	—	1(0.03)	脊柱損傷	—	1(0.03)
白血球数減少	—	1(0.03)	非定型大腿骨骨折	—	1(0.03)
血中アルカリホスファ ターゼ減少	3(1.32)	—	外科および内科処置	—	2(0.06)
			抜歯	—	2(0.06)

(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 228 例は、第Ⅱ/Ⅲ相試験の安全性解析対象症例 690 例(1mg 症例 233 例、30mg 症例 229 例、50mg 症例 228 例)のうち、50mg 症例 228 例を記載した。(「Ⅴ. 5. (4) 1) ②比較試験」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、50mg 症例 3440 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「50mg を 4 週に 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

Ⅷ. 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 ⁴⁾ (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 ⁴⁾ (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 ⁴²⁾	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 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、左心室内圧、心拍数、左心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 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 尿 器 系	尿量 pH 尿中電解質	ラット ⁴³⁾ (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 ⁴³⁾ (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 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 ⁴⁴⁾	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(mg/kg)
ラット ⁴⁵⁾	雄	経口	200
		静脈内	2.4
	雌	経口	283
		静脈内	1.7
イヌ ⁴⁵⁾	雄	経口	>80
		静脈内	1.0
	雌	経口	>80
		静脈内	>1.0

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与(処置)方法、期間	投与量(mg/kg/4週)	試験結果
ラット ^{46,47)}	4週間隔8回 ^{a)} 経口投与	0、2、10/20 ^{b)} 、 30、100	2mg/kg/4週以上： 腺胃粘膜上皮の単細胞壊死 10/20mg/kg/4週以上： AST(GOT)及びALT(GPT)活性増加、胃の境界縁肥厚、幽門部粘膜上皮の腸上皮化生、幽門部粘膜上皮の肥大/過形成及び腺胃の炎症細胞浸潤、前胃境界縁扁平上皮の過形成/角化亢進、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇 30mg/kg/4週以上： 体重の増加抑制及び摂餌量減少 100mg/kg/4週以上： 白血球数及び尿素窒素増加、腺胃の線維化 無毒性量：2mg/kg/4週未満
イヌ ^{46,47)}	4週間隔13回 ^{c)} 経口投与	0、5、10、20、 40	40mg/kg/4週： 便性状異常(粘液便、軟便、水様便、鮮血便)、雌1例が途中剖検(体重及び摂餌量の持続的減少。剖検時AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P活性及び総ビリルビン増加、総コレステロール、リン脂質及びクレアチニン減少、大脳、小脳及び延髄の海綿状態(空胞形成))。計画解剖例においても雄1例で途中剖検と類似の大脳及び小脳の家綿状態(空胞形成) 無毒性量：20mg/kg/4週

a)26週試験の期間に相当

b)2回目の投与から20mg/kg/4週とした

c)52週試験に相当

(3) 遺伝毒性試験⁴⁸⁾

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験（マウス、ラット）⁴⁹⁾

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）^{50, 51)}

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）⁵⁰⁾

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。

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）⁵⁰⁾

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⁵²⁾

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⁵³⁾

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^{51, 54, 55)}

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つたため、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：0.01～1 μ g/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³⁹⁾

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 50mg：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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ボノテオ錠 1mg(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 5・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 50mg	2011年7月1日	22300AMX00606	2011年9月12日	2011年9月16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

ボノテオ錠 1mg の再審査期間残余期間 2011年7月1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掲示事項等」(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 50mg	3999026F2022	3999026F2022	120931001	622093101

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) 社内報告書 : 閉経後女性・単回及び反復経口投与試験 (2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.3) (DIR110083)
- 9) 社内報告書 : 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.4) (DIR110085)
- 10) Okazaki R. et al. : Osteoporos Int 2012 ; 23(6) : 1737-1745 (PMID : 21932114) (BON-00198)
- 11) 社内報告書 : 第Ⅱ/Ⅲ相試験(開発の経緯) (2011年7月1日承認 CTD 1.5.2.2.2) (DIR190257)
- 12) 社内報告書 : 第Ⅲ相二重盲検骨折試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD 2.7.6.14) (DIR090002)
- 13) Matsumoto T. et al. : Osteoporos Int 2009 ; 20(8) : 1429-1437 (PMID : 19101754) (BON-00074)
- 14) 社内報告書 : 第Ⅲ相骨折継続投与試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD 2.7.6.15) (DIR090003)
- 15) Hagino H. et al. : J Bone Miner Metab 2012 ; 30(4) : 439-446 (PMID : 22134624) (BON-00201)
- 16) 社内報告書 : 再審査報告書2020年1月7日 (DIR200023)
- 17) 野崎 一敏 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S7-18 (BON-00001)
- 18) 社内報告書 : 破骨細胞数減少作用 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD 2.6.2.2.2.3) (DIR090021)
- 19) 社内報告書 : ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデル・薬理作用 (2011年7月1日承認 CTD 2.6.2.2.1) (DIR110086)
- 20) Mori H. et al. : Bone 2008 ; 43(5) : 840-848 (PMID : 18718565) (BON-00055)
- 21) 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 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.2.2.1.3) (DIR090005)
- 22) 森 裕史 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S75-85 (BON-00006)
- 23) 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 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.2.2.1.7) (DIR090028)
- 24) 野崎 一敏 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S65-74 (BON-00005)
- 25) Tanaka M. et al. : Bone 2008 ; 43(5) : 894-900 (PMID : 18687415) (BON-00056)
- 26) 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) (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.2.2.4.3) (DIR090006)
- 27) 社内報告書 : 反復経口投与時の薬物動態 (2011年7月1日承認 CTD2.7.2.3.2) (DIR190109)
- 28) 社内報告書 : 閉経後女性・薬物動態に及ぼす食事の影響(2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.1) (DIR110084)
- 29) 湯地 和歌子 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S263-273 (BON-00019)
- 30) 上里 一雄 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S285-295 (BON-00021)
- 31) 社内報告書 : 第Ⅰ相試験(単回点滴静注) (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.7.2.2.1.2) (DIR090008)
- 32) 社内報告書 : バイオアベイラビリティ試験結果 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.5.2.2) (DIR090007)
- 33) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S175-189 (BON-00013)
- 34) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S191-213 (BON-00014)
- 35) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S215-225 (BON-00015)
- 36) 社内報告書 : ラット、イヌ 静脈内投与時の代謝 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD 2.6.4.5.2) (DIR190258)
- 37) 碓井 孝志 他 : 薬理と臨床 2008 ; 18(Suppl.1) : S151-161 (BON-00011)
- 38) 社内報告書 : 排泄 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.4.6) (DIR190259)
- 39) 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(ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.8.2.3) (DIR090020)
- 40) 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)
- 41) 社内報告書 : マウス 中枢神経系に対する作用 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.2.4.5.1) (DIR090025)
- 42) 社内報告書 : マウス 中枢神経系(体温)に対する作用 (DIR090026)
- 43) 社内報告書 : 泌尿器系に対する作用 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.2.4.4) (DIR090011)

X I. 文献

- 44) 社内報告書：胃粘膜及び消化管機能に対する作用 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.2.4.2) (DIR090027)
- 45) 社内報告書：単回投与毒性試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.2) (DIR090012)
- 46) 社内報告書：ボノテオ承認申請概要：YM529反復毒性試験(間歇投与剤)(2011年7月1日承認 CTD2.6.6.3) (DIR110087)
- 47) 社内報告書：毒性試験のまとめ (50mg) (2011年7月1日承認 CTD 2.6.6.1) (DIR190270)
- 48) 社内報告書：遺伝毒性試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.4) (DIR090015)
- 49) 社内報告書：がん原性試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.5) (DIR090016)
- 50) 社内報告書：生殖発生毒性試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.6) (DIR090014)
- 51) 社内報告書：毒性試験のまとめ (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD 2.6.6.1) (DIR190260)
- 52) 社内報告書：局所刺激性試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.7.1) (DIR090018)
- 53) 社内報告書：抗原性試験 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.8.1) (DIR090017)
- 54) 社内報告書：マウス 小脳組織培養系に及ぼす影響 (ボノテオ錠1mg 2009年1月21日承認 CTD2.6.6.8.2.1) (DIR090029)
- 55) 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 (ボノテオ錠1mg 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

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

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

その他の患者向け資材：患者カード(患者向け歯科医提示用カード)

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