目次

2.5 臨床に関する概括評価 2
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.5 安全性の概括評価 15
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 19
2.5.7 参考文献 26

2.5　臨床に関する概括評価

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限大まで外挿した AUC
BA	バイオアベイラビリティ
BMD	骨密度
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DPD	デオキシピリジノリン
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法
NTX	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	オステオカルシン
QTc	補正 QT 間隔
YAM	若年成人平均値

2.5.1　製品開発の根拠

ミノドロン酸水和物（以下，本薬）は側鎖にイミダゾピリジン基を有するビスホスホネート化合物であり，本邦において本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg が 2009 年 1 月に骨粗鬆症を効能・効果として製造販売承認を取得し，2009 年 4 月よりリカルボン錠 1 mg（小野薬品工業株式会社）及びボノテオ錠 1 mg（アステラス製薬株式会社）の販売名で臨床使用されている。

2.5.1.1　ミノドロン酸水和物の薬理学的分類

ビスホスホネートは化学構造的に骨組織の構成成分であるハイドロキシアパタイトに強い親和性を示し[1]，全身性に投与されたビスホスホネートは骨に集積することが知られている[1,2]。そのため，破骨細胞が骨を溶解すると，ビスホスホネートが骨から遊離して破骨細胞に取り込まれ[1,3]，その骨吸収能を抑制するものと考えられている。側鎖に窒素原子を含有するビスホスホネート（以下，窒素含有ビスホスホネート）は，破骨細胞内のメバロン酸代謝系酵素を阻害し，破骨細胞の機能抑制や細胞死を誘導することにより骨吸収を抑制し[4,5,6,7]，骨量や骨強度の増加をもたらす。本薬も窒素含有ビスホスホネートであり，非臨床試験の *in vitro* における検討結果から同様の作用機序により骨吸収を抑制することが示唆されている[8]。本薬は非臨床試験において既存のビスホスホネートより低用量で骨吸収抑制活性，骨密度及び骨強度の低下に対する抑制効果を示したことから[8,9]，骨吸収抑制作用が最も強力なビスホスホネートの 1 つに位置付けられている。

2.5.1.2　骨粗鬆症の臨床的／病態生理学的側面

骨粗鬆症は 2000 年の米国の国立衛生研究所で開かれたコンセンサス会議において「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」と新たに定義され[10]，これが現在の一般的な骨粗鬆症の定義とされている。

本邦における骨粗鬆症の患者数は，約 780 万～1100 万人と推定されており，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ものと予想されている[11]。骨粗鬆症の主症状の一つである骨折は，脊椎（椎体），大腿骨頸部，橈骨遠位端等に多く発生する[12]。椎体骨折は骨粗鬆症に関連する骨折の中で最も頻度が高く，椎体骨折を有する患者は椎体骨折を有さない患者と比較して骨折リスクが高まる[13]等の悪循環をもたらし，更には椎体骨折による椎体変形により円背となり，内臓の機能異常[14]や，死亡率増加[15,16]の原因となることが報告されている。また，長寿科学骨粗鬆症研究班による調査では，大腿骨頸部骨折患者の年間発生数に関して 1987 年の 53000 人が 2007 年には 148100 人と推計されており，20 年間で約 2.8 倍に増加している[17]。

一方，骨粗鬆症患者は骨折が生じるまで症状を有さない患者が多く，医療機関を受診していない患者も多数いることが考えられる。骨折予防を目指した骨粗鬆症診療において，骨折発生リスクを把握することが大変有用と考えられ[18]，世界保健機構（WHO）のワーキンググループは，骨粗鬆症の治療開始基準を骨密度のみで評価するのではなく，臨床的危険因子を用いて骨折リスク

の高い人を効率的に判別する Fracture Risk Assessment Tool（FRAX）[19]を発表した。本邦においても，2006 年に臨床的危険因子を考慮したガイドラインが発表され，薬物治療開始基準が設定され[11]，FRAX の日本人への応用についても検討が行われている[20]。

椎体あるいは大腿骨頸部等の骨折は，運動機能の低下から要介助の原因となり，生活の質の低下や医療費の増加等の問題を生じている。骨粗鬆症患者の薬物治療による医療経済効果に関する研究において，確実な骨折防止効果が発揮される薬剤では，十分な費用対効果が得られるとの報告もなされている[21]。骨粗鬆症患者は今後も高齢化社会の進展とともにさらなる増加が予想されており，骨折は生活の質を低下させる重要な要因であることより，骨粗鬆症並びに骨粗鬆症による骨折の予防対策の啓発が社会的な急務となっている[22,23]。

2.5.1.3　骨粗鬆症の既存治療

骨粗鬆症の予防・治療の目標は骨折の防止である。骨粗鬆症の予防・治療は基礎治療として食事療法や運動療法が行われ，その上で積極的な治療として薬剤による治療が行われる。骨粗鬆症治療薬の作用機序は多岐にわたり，本邦で現在用いられている主な骨粗鬆症治療薬としては，カルシウム製剤，活性型ビタミン D_3 製剤，カルシトニン製剤，エストロゲン製剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM），ビスホスホネート製剤がある[11]。また，ビスホスホネート製剤としては 1 日 1 回連日経口剤の本薬，周期的間歇経口剤（1 日 1 回，2 週間連日投与，再投与まで 10～12 週間休薬を繰り返す周期的投与）のエチドロン酸二ナトリウム（以下，エチドロネート），1 日 1 回連日及び週 1 回間歇経口剤のアレンドロン酸ナトリウム水和物（以下，アレンドロネート）及び 1 日 1 回連日及び週 1 回間歇経口剤のリセドロン酸ナトリウム水和物（以下，リセドロネート）がある。本邦では骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版において，窒素含有ビスホスホネート製剤及び SERM が骨粗鬆症治療薬として最も高く推奨されている[11]。

ビスホスホネート製剤は骨粗鬆症患者に対する有用性が評価されてきた一方で，経口ビスホスホネート製剤の 6 カ月間の治療継続率は 52.0%との報告[24]があり，ビスホスホネートの本来の効果が得られる以前に約半数の患者が治療を中止していることから，治療継続率の向上が課題となっている。ビスホスホネート製剤による治療が中止される主な理由として,「患者の自己中止」,「服用困難による中止」,「副作用中止」の 3 つが考えられる[25]。「患者の自己中止」の主な原因は，自覚症状である腰背部痛が軽減したことにより通院を中止すること，あるいは骨粗鬆症の多くが自覚症状を有さない疾患であるが故に，骨粗鬆症に対する治療意欲あるいは治療効果の実感を持てず，治療継続意思が低下して中止に至ることが考えられる。「服用困難による中止」の主な原因は，経口ビスホスホネート製剤は食事の影響を受けやすいことから空腹時投与が基本であり，消化管への直接刺激による胃腸障害が知られていることから十分量の水と同時に服用し，服用後の臥位にも制限を課していることより，患者が服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感を感じることが考えられる。「副作用中止」の主な原因は，胃腸障害によるものと考えられる[25]。

経口ビスホスホネート製剤の服用方法に関しては, 本邦においても学会等で議論されてきた[26,27]。低頻度での投与方法は活発に検討されており[28,29,30,31,32,33]，本邦においても週 1 回間歇経口剤が既

に上市されている。また，投与頻度に関する嗜好性についても検討されており，海外ではより低頻度の月 1 回間歇経口投与を選択する患者が多いことも報告されている[34,35]。骨粗鬆症患者において，骨粗鬆症治療薬の服薬率が高い患者は服薬率が低い患者に比べ骨折発生率が低いとの報告があり[36]，骨粗鬆症による骨折の予防対策の更なる啓発を行っていくうえで，治療継続率及び服薬率を向上させ，より高い骨折防止効果が期待できる新たな服用方法の薬剤が望まれている。これまでは服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等により経口ビスホスホネート製剤による治療が中止された骨粗鬆症患者においても，より低頻度の月 1 回間歇経口投与するビスホスホネート製剤は，服用頻度が減少することにより患者の負担が軽減され，治療継続率及び服薬率の向上に繋がる可能性があると考えられる。骨粗鬆症患者の服用方法の選択肢を広げ，患者が個々に適切な製剤を選択することより，骨粗鬆症患者全体の治療継続率及び服薬率の向上に貢献できると考えられ，本薬の月 1 回間歇経口剤の開発を行った。

2.5.1.4　臨床試験実施に関する科学的背景

本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg は既に 2 年間の第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］により，骨粗鬆症患者における強い骨折防止効果が検証されている[37]。また，第 III 相骨折試験で 2 年間の投与を完了した患者を対象に 1 年間の継続投与を行う第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］を実施し，骨折防止効果が 2 年目以降も減弱することなく，3 年間維持されることが確認されている。

骨粗鬆症の治療の目的は骨折発生の予防である。骨粗鬆症の定義[10]で述べられている骨強度は骨密度と骨質の二つの要因からなり，骨密度が骨強度のほぼ 70%を説明し，残りの 30%を骨質という用語が集約して説明しているとされている。骨質の内容の一つとして骨代謝回転が挙げられ[10]，骨代謝マーカーの測定により骨代謝回転の状態を評価することができる。本薬の月 1 回間歇経口剤（以下，本剤）は 1 日 1 回連日経口剤 1 mg からの用法・用量の変更であり，本剤の本薬 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に劣らない骨密度増加効果が検証され，類似した骨代謝マーカーの推移が確認された際には，本剤は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様の骨折防止効果を有すると考えられた。

非臨床試験において，本薬の間歇投与による作用は，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明らかとなった（2.6.2.2 効力を裏付ける試験）。

臨床試験においては，第 I 相試験［529-CL-026］にて本薬の 56 mg までの経口投与において忍容性に問題は認められず，28 mg から 56 mg の用量幅において，月 1 回間歇経口投与することより 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 投与時と同様の持続的な骨吸収抑制効果を示すことが期待された。

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］は，本剤の投与量を 30 mg 及び 50 mg とし，主要評価項目として最終評価時の腰椎平均骨密度変化率，副次評価項目として骨代謝マーカー変化率等を設定し，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg を対照薬として試験を実施した。

2.5.1.5　臨床開発計画の簡潔的記述

[redacted]の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]について治験相談を行い，得られた助言を踏まえて臨床試験を実施した。本相談は，[redacted]として実施された。本剤に関する相談事項を下記に示す。なお，議事録を添付資料 1.13.2 として添付した。

「[redacted]」について相談を行った。

本相談について，「[redacted]，また[redacted]。」，及び「[redacted]。」との助言を得た。

上記助言を参考とし，臨床開発計画を立案した。

本製造販売承認申請における臨床データパッケージの評価資料及び参考資料を表 2.5-2 に示す。

臨床試験は，ヘルシンキ宣言及び平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」に基づき実施した。試験デザインは平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」[38] を参考に立案した。なお，海外での開発は実施していない。

閉経後女性を対象として，本薬を単回経口投与又は 4 週毎に 3 回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）及び薬力学を検討することを目的に第 I 相試験［529-CL-026］を実施した。

第 I 相試験にて本薬の忍容性を確認した後，検証試験として骨粗鬆症患者を対象とした第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］を実施した。対象は，原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）[39] に基づいて診断された退行期骨粗鬆症患者とした。男性においては，本診断基準に「大腿骨頸部 BMD の方が，腰椎 BMD より骨折の判別に有用であり，骨折の有無を判別する cut off 値の設定も大腿骨頸部 BMD を用いて行うべきと考えられる。」と記載されていることより，大腿骨骨密度が YAM の 70%未満の場合は組み入れ可とした。

退行期骨粗鬆症患者を対象に本剤を月 1 回，52 週間間歇経口投与したときの有効性及び安全性について，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg を対照とした多施設共同二重盲検並行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変化率とし，対照群に対する本剤群の非劣性を検証した。

主要評価項目の解析は，最終評価時の変化率について，対照群に対する本剤群の非劣性をDunnett型多重比較を用いて検証した。非劣性マージンは1.9%とし，有意水準は片側0.025とした。非劣性マージンの設定には本薬の1日1回連日経口剤の後期第II相試験の結果を用いた（リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mg CTD 2.7.6-12 後期第II相試験［ONO-5920-01］）。本薬の1日1回連日経口剤の後期第II相試験における本薬の1 mg群及びプラセボ群の最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の平均±標準偏差（被験者数）は，106.42±3.73%（86名）及び100.72±3.92%（49名）であった。本薬の1日1回連日経口剤1 mg群とプラセボ群の最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の点推定値の差を算出したところ，5.70%であった。したがって，本試験では本薬の1日1回連日経口剤1 mg群とプラセボ群の点推定値の差の1/3相当として1.9%を非劣性マージンとして設定した。また，本薬の1日1回連日経口剤1 mg群とプラセボ群の最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の差の両側95%信頼区間の下限を算出したところ4.37%であった。1.9%は1日1回連日経口剤1 mg群とプラセボ群の差の両側95%信頼区間の下限の1/2以下であり，非劣性マージンとして採択するのに妥当であると考えられた。

また，閉経後女性を対象として，本剤の最終製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的に臨床薬理試験［529-CL-027］を実施した。

本製造販売承認申請において，上記3試験に本薬の骨折防止効果を確認した1日1回連日経口剤1 mgの第III相骨折試験［ONO-5920-02］及び第III相骨折継続試験［ONO-5920-04］の2試験を加え，全5試験を臨床データパッケージの評価資料とした。また，本剤の安全性評価を補足する上で，本薬の注射剤の第I相試験［E5291/ASA1］を参考資料として本製造販売承認申請における臨床データパッケージに含めることとした。

以上の骨粗鬆症患者，閉経後女性及び健康成人を対象とした試験結果より，本剤50 mgの有効性及び安全性は十分検証できたものと判断し，本邦における製造販売承認申請が可能であると判断した。

表 2.5-2　本製造販売承認申請における臨床データパッケージの評価資料及び参考資料

試験番号	試験の種類	デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数	添付資料箇所
529-CL-026	第 I 相試験	プラセボ対照単盲検	プラセボ，14，28，42，56 mg 経口投与/空腹時（食前 4 時間）	単回	32	5.3.4.2-1
		非対照非盲検	42 mg 経口投与/食前 30 分，食前 60 分，空腹時（食前 4 時間）	単回	12	
		実薬対照単盲検	1mg 経口投与/1 日 1 回食前空腹時 28，42，56 mg 経口投与/月 1 回食前 30 分，月 1 回食前 60 分	12 週	64	
529-CL-027	臨床薬理試験（食事の影響）	非対照非盲検	30，50 mg 経口投与 空腹時（食前 4 時間），食前 30 分	単回	48	5.3.1.1-1
ONO-5920-05/529-CL-028	第 II/III 相試験	実薬対照二重盲検	1mg 経口投与/1 日 1 回食前空腹時 30，50 mg 経口投与/月 1 回食前空腹時	52 週	692	5.3.5.1-1
ONO-5920-02	第 III 相骨折試験	プラセボ対照二重盲検	プラセボ，1 mg 経口投与 1 日 1 回食前空腹時	104 週	704	5.3.5.1-2
ONO-5920-04	第 III 相骨折継続試験	非対照非盲検	1 mg 経口投与 1 日 1 回食前空腹時	52 週	444	5.3.5.2-1
E5291/ASA1（参考資料）	第 I 相試験	プラセボ対照二重盲検	プラセボ，0.03，0.1，0.3，0.6，1.0，1.5 mg 静脈内ボーラス投与	単回	72	5.3.3.1-1

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発過程の概観

ミノドロン酸水和物錠 50 mg（以下，本剤）は，一般に国内で広く用いられている経口投与剤型である即放性錠剤として開発した。

臨床試験に使用した製剤の概観を図 2.5-1 に示す。第 I 相試験［529-CL-026］にはミノドロン酸水和物錠 7 mg を用い，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］にはミノドロン酸水和物錠 30 mg 及び本剤をそれぞれ用いた。

臨床試験に用いたすべての 50 mg 錠の処方は，申請する 50 mg 錠と同一である。第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］に用いたミノドロン酸水和物錠 30 mg 及び本剤は，第 I 相試験［529-CL-026］に用いたミノドロン酸水和物錠 7 mg と比較し高用量製剤になるため，別途処方検討を行い，標準的な処方のフィルムコーティング錠とした。両製剤は内核が比例処方である（2.3.P.2.2.1 製剤設計）。

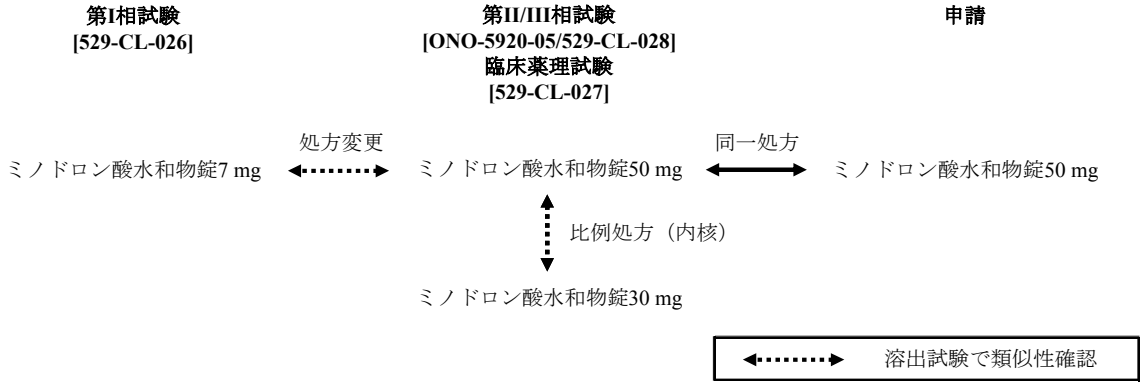

図 2.5-1　臨床試験製剤の概観

2.5.2.2　製剤処方及び含量の違いが及ぼす影響

種々の溶出試験条件におけるミノドロン酸水和物錠 7 mg，30 mg 及び本剤の溶出挙動の類似性を検討した。いずれの条件においても製剤間（ミノドロン酸水和物錠 7 mg 及び本剤並びにミノドロン酸水和物錠 30 mg 及び本剤）の溶出挙動は類似していたことから，製剤処方及び含量の違いが薬物動態に及ぼす影響は小さいものと考えられた。

2.5.2.3　食事の影響

閉経後女性に申請製剤であるミノドロン酸水和物錠 50 mg を空腹時及び食前 30 分に経口投与し，薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。その結果，空腹時投与に対する食前 30 分投与時の C_{max}

及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.583（0.464～0.734）及び 0.422（0.343～0.518）であり，食事の影響によりともに低下した。また，同様にミノドロン酸水和物錠 30 mg でも食前 30 分投与により曝露量が低下した（2.7.1.2.2.2 臨床薬理試験［529-CL-027］）。さらに，第 I 相試験［529-CL-026］の食事の影響検討パート（コホート 2）において，空腹時投与と比較したとき，食前 60 分投与より食前 30 分投与の方が低下の程度は大きかった（2.7.1.2.2.1 第 I 相試験［529-CL-026］）。

2.5.2.4　生物薬剤学に関する概括

臨床試験に用いたすべての 50 mg 錠は，申請するミノドロン酸水和物錠 50 mg と同一の処方であるため，比較 BA 試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

申請製剤であるミノドロン酸水和物錠 50 mg を用いて空腹時及び食前 30 分投与時の曝露量を比較した結果, 空腹時投与に対する食前 30 分投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比はそれぞれ 0.583 及び 0.422 となり，ともに低下した。ビスホスホネート系薬剤は，多価陽イオンとキレートを形成することが知られている。食事による血漿中未変化体濃度の低下の原因として，食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成及び食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられた。なお, 既承認のミノドロン酸水和物錠 1 mg でも同様に食事の影響が認められている（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.1.3-2 食事の影響）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本薬の体内動態については，1 mg 錠の申請・承認時に下記のプロファイルが明らかにされている（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.2 臨床薬理の概要）。

①加齢の影響

高齢者では非高齢者に比べて C_{max} 及び AUC が上昇し，加齢による血漿中未変化体濃度の上昇が認められた。一般に，高齢者では胃液の分泌量の減少により胃内 pH が上昇していることが知られており，このことが高齢者で高い血漿中濃度を示した一因と考えられた。

②性差の影響

ミノドロン酸水和物の薬物動態に性差は認められなかった。

③胃酸分泌抑制剤の影響

胃酸分泌抑制剤（ファモチジン）の併用により C_{max} 及び AUC がいずれも約 1.6 倍に上昇した。

④ヒト生体試料を用いた検討

ヒト血漿蛋白結合率は 61.2～61.9%であった。ヒト肝及び小腸ミクロソームによる代謝を受けず，CYP 主要 5 分子種に対してほとんど阻害作用を示さなかった。また，検討した有機アニオン及びカチオントランスポーターや P-糖蛋白質を介した輸送系に対して，ほとんど阻害作用を示さなかった。

2.5.3.1　閉経後女性における薬物動態

閉経後女性にミノドロン酸水和物を 14～56 mg の用量で空腹時に単回経口投与したとき，血漿中未変化体濃度は投与後 0.9～2.4 時間に C_{max} に達し, その後 7.9～41.1 時間の半減期で減少した。投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は 0.25～0.45%であった。また，ミノドロン酸水和物を 28～56 mg の用量で 4 週ごとに 3 回，食前 30 分に反復経口投与したとき，血漿中濃度推移はほとんど変化せず，明らかな蓄積性は認められなかった（2.7.2.2.1 第 I 相試験［529-CL-026］）。

2.5.3.2　用量依存性

閉経後女性にミノドロン酸水和物を 14～56 mg の用量で空腹時に単回経口投与したときの曝露量の用量依存性を検討した結果, 曝露量は用量比ほどには上昇しない傾向が見られた（2.7.2.3.1 用量依存性）。

2.5.3.3　濃度-応答性

第 I 相試験［529-CL-026］で閉経後女性を対象にミノドロン酸水和物の AUC と薬理作用パラメータの変化率との相関を探索的に検討した。AUC と骨吸収マーカー（尿中 NTX 変化率，尿中 DPD 変化率）の間に明確ではないが負の相関傾向が認められ，曝露量依存的な薬理作用パラメータの変動が認められた（2.7.2.3.4.1 濃度−有効性）。

2.5.4　有効性の概括評価

骨粗鬆症患者に対する本薬の月 1 回間歇経口剤（以下，本剤）の有効性評価は，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］成績から行った。

本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg は既に 2 年間の第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］により，骨粗鬆症患者における強い骨折防止効果が検証されている [37]。また，第 III 相骨折試験で 2 年間の投与を完了した患者を対象に 1 年間の継続投与を行う第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］を実施し，骨折防止効果が 2 年目以降も減弱することなく，3 年間維持されることが確認されている。

本剤は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg からの用法・用量の変更であり，本剤の本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に劣らない骨密度増加効果が検証され, 類似した骨代謝マーカーの推移が確認された際には, 本剤は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様の骨折防止効果を有すると考えられる。したがって，本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］は，主要評価項目として最終評価時の腰椎平均骨密度変化率，副次評価項目として骨代謝マーカー変化率等を設定し，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg を対照薬として試験を実施した。

2.5.4.1　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］のデザイン

試験デザインは平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」[38] を参考に立案し，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］は，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変化率とし，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に対する本剤の非劣性を検証することを主たる目的とした。骨密度の測定方法は非侵襲的に精度よく測定できる DXA 法を採用し，測定部位は薬剤による骨量の反応性を最も感度良く検出できる腰椎とし，測定する腰椎は標準的に用いられる第 2～第 4 腰椎（$L_{2\text{-}4}$）[40] とした。また，測定機種は QDR シリーズに限定して実施した。

対象は，原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）[39] に基づいて診断された退行期骨粗鬆症患者とした。男性においては，本診断基準に「大腿骨頸部 BMD の方が，腰椎 BMD より骨折の判別に有用であり，骨折の有無を判別する cut off 値の設定も大腿骨頸部 BMD を用いて行うべきと考えられる。」と記載されていることより，大腿骨骨密度が YAM の 70%未満の場合は組み入れ可とした。

試験期間は，主要評価項目である腰椎平均骨密度変化率を評価するために必要な投与期間として，本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］と同様の主要評価項目を設定して実施したアレンドロネートの週 1 回間歇経口剤の第 III 相試験 [29] の投与期間を考慮し，52 週を設定した。

本剤の用量は，第 I 相試験［529-CL-026］より，1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様の持続的な骨吸収抑制効果が期待された 30 mg 及び 50 mg を設定した（2.7.6.3 第 I 相試験［529-CL-026］）。

投与方法は，第 I 相試験［529-CL-026］より経口投与後の体内への吸収過程において，本薬 42 mg を投与した際に本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に食事の影響を受ける結果が得られており，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に起床してから最初の食事までに経口投与することとした。

基礎治療薬として，カルシウム 610 mg 及びビタミン D_3 400 IU 等を 2 錠中に含有する新カルシチュウ D_3 を試験期間を通じて服用した。カルシウム及びビタミン D 摂取は骨粗鬆症患者では重要であることが知られており，カルシウム及びビタミン D の食事等からの摂取量の個体差が有効性評価に及ぼす影響を考慮し，本基礎治療薬を設定した。

主要評価項目の解析は，最終評価時の腰椎平均骨密度変化率について，対照群に対する本剤群の非劣性を Dunnett 型多重比較を用いて検証した。非劣性マージンは 1.9%とし，有意水準は片側 0.025 とした。非劣性マージンの設定には本薬の 1 日 1 回連日経口剤の後期第 II 相試験の結果を用いた（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.6-12 後期第 II 相試験［ONO-5920-01］）。本薬の 1 日 1 回連日経口剤の後期第 II 相試験における本薬の 1 mg 群及びプラセボ群の最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の平均値±標準偏差（被験者数）は，106.42±3.73%（86 名）及び 100.72±3.92%（49 名）であった。本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群とプラセボ群の最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の点推定値の差を算出したところ，5.70%であった。したがって，本試験では本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群とプラセボ群の点推定値の差の 1/3 相当として 1.9%を非劣性マージンとして設定した。また，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群とプラセボ群の最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の差の両側 95%信頼区間の下限を算出したところ 4.37%であった。1.9%は 1 日 1 回連

日経口剤 1 mg 群とプラセボ群の差の両側 95%信頼区間の下限の 1/2 以下であり，非劣性マージンとして採択するのに妥当であると考えられた。

2.5.4.2　第 II/III 相試験[ONO-5920-05/529-CL-028]の有効性成績について

退行期骨粗鬆症患者 692 名（本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 投与 234 名，本剤 30 mg 投与 229 名，本剤 50 mg 投与 229 名）を対象に，最終評価時の腰椎平均骨密度変化率を主評価項目とし，本剤 30 mg 及び 50 mg の本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に対する非劣性を検証した。

最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の平均値±標準偏差（被験者数）は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg は 6.730±3.9890%（204 名），本剤 30 mg は 5.955±3.7906%（209 名）及び本剤 50 mg は 6.461±3.6467%（201 名）であった。Dunnett 型で調整を行った本剤 30 mg 及び 50 mg と本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg の差の 95%信頼区間は, 本剤 30 mg 群－本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は［−1.6075, 0.0562］，本剤 50mg 群－本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は［−1.1093, 0.5706］であり，差の 95%信頼下限が非劣性マージンとして設定した−1.9%を上回り，本剤 30 mg 群及び 50 mg 群の本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された（P=0.005，P<0.001）。

本剤 50 mg 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，本剤 30 mg 群に比べ本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg の経時的推移により近似しており，骨代謝マーカー（尿中 NTX，尿中 DPD，血清中骨型 ALP 及び血清中 OC）の経時的推移に関しても，本剤 50 mg 群の推移は本剤 30 mg 群に比べ本薬の 1 日 1 回連日経口剤の推移に総合的に近似していると考えられた。骨折発生頻度については，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 4.9%，本剤 30 mg 群は 3.8%及び本剤 50 mg 群は 2.5%であった。

2.5.4.3　部分集団における結果の比較

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］の腰椎平均骨密度変化率について，被験者背景因子別に検討した。被験者背景因子として，性別，年齢，BMI，腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%），血清中骨型 ALP，血清中 OC，血清中 Intact-PTH，血清中 25(OH)D，尿中 Ca/Cre，尿中 NTX/Cre，尿中 DPD/Cre，既存骨折の有無，既存骨折の個数及び両側卵巣摘出手術の有無の計 14 因子に関し検討を行った（2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較）。

各因子毎の部分集団において, 腰椎平均骨密度変化率は各投与群間に一定の傾向は認められず，これらの因子に大きく影響されることはないと考えられた。

2.5.4.4　対象となった患者集団と市販後に予想される患者集団

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］は，原発性骨粗鬆症の診断基準[39]に準じて診断された退行期骨粗鬆症患者を対象に臨床試験を実施した。試験対象とした患者集団と市販後に予想される患者集団について大きな違いは生じないと考えられるが，本薬の 1 日 1 回連日経口剤

1 mg と同様に添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「(1)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。」，使用上の注意の「2.重要な基本的注意」の項に「(2)骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏，加齢以外の要因が関与していることもあるので，治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。」を記載した上で，本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とした。ただし，本剤の男性患者への使用経験が少数例であったことから，添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「(2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」を記載し，注意喚起することとした。

なお，妊婦，産婦，授乳婦での使用経験はなく，安全性が確立しておらず，更に，ラットでの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及び母動物（ラット）へ本薬を投与した場合，乳汁中への移行が認められていることから，妊婦，産婦，授乳婦等への投与について，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に添付文書（案）の使用上の注意の「5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に，「(1)妊婦等：1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［他のビスホスホネート系薬剤と同様，生殖試験（ラット）において，低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。］，2)ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので，妊娠する可能性のある婦人へは，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量･期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。］」，「(2)授乳婦：授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を中止させること。［母動物（ラット）へ投与した場合，乳汁中に移行することが示されている。］」を記載し，注意喚起することとした。

また，低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対しても使用経験はなく，安全性は確立していないことから，小児等への投与について，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に添付文書（案）の使用上の注意の「6.小児等への投与」の項に，「低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）」を記載し，注意喚起することとした。

2.5.4.5　有効性のまとめ

退行期骨粗鬆症患者を対象に，最終評価時の腰椎平均骨密度変化率を主評価項目とし，本剤 30 mg 及び 50 mg の本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に対する非劣性を検証した。

最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の平均値±標準偏差（被験者数）は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg は 6.730±3.9890%（204 名），本剤 30 mg は 5.955±3.7906%（209 名）及び本剤 50 mg は 6.461±3.6467%（201 名）であった。Dunnett 型で調整を行った本剤 30 mg 及び 50 mg と本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg の差の 95%信頼区間は, 本剤 30 mg 群－本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は［−1.6075, 0.0562］，本剤 50mg 群－本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は［−1.1093, 0.5706］

であり，差の 95%信頼下限が非劣性マージンとして設定した−1.9%を上回り，本剤 30 mg 群及び 50 mg 群の本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された（P=0.005，P<0.001）。

本剤 50 mg 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，本剤 30 mg 群に比べ本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg の経時的推移により近似しており，骨代謝マーカー（尿中 NTX，尿中 DPD，血清中骨型 ALP 及び血清中 OC）の経時的推移に関しても，本剤 50 mg 群の推移は本剤 30 mg 群に比べ本薬の 1 日 1 回連日経口剤の推移に総合的に近似していると考えられた。骨折発生頻度については，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 4.9%，本剤 30 mg 群は 3.8%及び本剤 50 mg 群は 2.5%であった。

以上のことより, 本剤 50 mg の本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に劣らない骨密度増加効果が検証され，類似した骨代謝マーカーの推移が確認されたことより，本剤 50 mg は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様の骨折防止効果を有すると考えられ, 本剤 50 mg は骨粗鬆症治療薬として有効であると判断した。

2.5.5　安全性の概括評価

骨粗鬆症患者に対する本剤の安全性評価は，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］成績から行った。閉経後女性における安全性は, 第 I 相試験［529-CL-026］及び臨床薬理試験［529-CL-027］）の計 2 試験の成績から評価を行った。

2.5.5.1　骨粗鬆症患者における安全性の評価

2.5.5.1.1　対象となった患者集団の特性

骨粗鬆症患者における安全性の評価は，本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における 690 名（本薬の 1 日 1 回 1 mg 投与 233 名，本剤 30 mg 投与 229 名，本剤 50 mg 投与 228 名）を対象として実施した。対象となった患者集団の特性については，2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性に示した。

2.5.5.1.2　本剤の投与状況

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群，本剤 30 mg 群及び本剤 50 mg 群の平均服薬日数±標準偏差は，それぞれ 335.1±81.55 日，343.0±73.31 日及び 336.3±84.37 日であった。また，52 週の投与期間を満了した被験者数は，それぞれ 203 名，209 名及び 204 名であった（2.7.4.1.2.2 骨粗鬆症患者を対象とした間歇投与）。

2.5.5.1.3　有害事象

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における有害事象発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 81.5%，本剤 30 mg 群は 82.5%及び本剤 50 mg 群は 82.0%であった。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は，便秘，齲歯，膀胱炎，鼻咽頭炎，挫傷，C-反応性蛋白増加，背部痛，変形性関節症及び関節周囲炎の 9 事象であり，最も頻度が高かった鼻咽頭炎の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 29.6%，本剤 30 mg 群は 32.8%及び本剤 50 mg 群は 35.5%であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 12.9%，本剤 30 mg 群は 14.0%及び本剤 50 mg 群は 13.2%であり，最も頻度が高かった胃腸障害の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 9.4%，本剤 30 mg 群は 7.0%及び本剤 50 mg 群は 7.5%であった。

いずれも群間に大きな差は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1 発現頻度が高く認められた有害事象）。

2.5.5.1.4　重篤な有害事象

2.5.5.1.4.1　死亡

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.2 死亡）。

2.5.5.1.4.2　その他の重篤な有害事象

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における重篤な有害事象の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 4.3%，本剤 30 mg 群は 5.7%及び本剤 50 mg 群は 4.8%であり，群間に大きな差は認められなかった。

治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は本剤 30 mg 群で認められた乳癌 1 件のみであり，その他の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定できると判断された（2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象）。

2.5.5.1.5　治験中止に至った有害事象

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における投与中止に至った有害事象の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 0.9%，本剤 30 mg 群は 1.3%及び本剤 50 mg 群は 3.1%であり，その発現様態に関し，群間に偏りは認められなかった（2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象）。

2.5.5.1.6　有害事象の発現時期

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における時期毎の有害事象発現状況は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg，本剤 30 mg 及び本剤 50 mg のいずれの投与群においても，ほぼ同様に推移した。いずれの投与群においても投与開始 28 日後までに被験者の約 30%（27.0－31.9%）に有害事象が認められた（2.7.4.2.1.1.2 有害事象の発現時期）。

2.5.5.1.7　有害事象と背景因子

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における有害事象発現率について，被験者背景因子別に検討した。被験者背景因子として，性別及び年齢の 2 因子に関し検討を行った。

性別については，男性被験者数が女性被験者数に比べて極めて少数であったことより，本因子による有害事象の発現様態に関して知見を得ることはできなかった。年齢については，65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上に分類し，有害事象の発現様態を検討した。その発現様態に関し，群間に大きな差は認められなかった（2.7.4.5.1 内因性因子）。

2.5.5.2　閉経後女性における安全性の評価

第 I 相試験［529-CL-026］及び臨床薬理試験［529-CL-027］において，閉経後女性に対する安全性を検討した。

第 I 相試験［529-CL-026］では，本薬 14～56 mg が計 108 名に経口投与された。

空腹時（食前 4 時間）に本薬 14，28，42 及び 56 mg を単回経口投与を行った結果，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象に関しては，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 開発時と比べ特記すべき事象は認められず，本薬 56 mg までの単回投与時の閉経後女性に対する忍容性に問題は認められなかった。

食前 30 分，食前 60 分及び空腹時（食前 4 時間）に本薬 42 mg を 4 週毎に 3 回反復経口投与を行った結果，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象に関しては，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 開発時と比べ特記すべき事象は認められず，いずれの投与条件においても閉経後女性に対する忍容性に問題は認められなかった。

食前 30 分に本薬 28 mg，42 mg，56 mg 及び食前 60 分に本薬 56 mg を 4 週毎に 3 回反復経口投与を行った結果，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象に関しては，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 開発時と比べ特記すべき事象は認められず，いずれの投与条件においても閉経後女性に対する忍容性に問題は認められなかった。

臨床薬理試験［529-CL-027］では，本剤 30 mg あるいは 50 mg がそれぞれ 24 名に経口投与された。

食前 30 分及び空腹時（食前 4 時間）に本剤 30 mg あるいは 50 mg を 4 週毎に 2 回経口投与を行った結果，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象に関しては，本薬の 1 日 1 回連

日経口剤 1 mg 開発時と比べ特記すべき事象は認められず, いずれの投与条件においても閉経後女性に対する忍容性に問題は認められなかった。

2.5.5.3　市販後データ

本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg の市販直後調査を含む自発報告及び製造販売後調査（出荷錠数；43,780,660 錠，調査時期；2009 年 1 月 21 日～2011 年 1 月 20 日）により，調査期間中に未知の重篤副作用として剥脱性皮膚炎，気管支炎，胸水，胃穿孔，食道アカラシア，顎骨壊死，四肢痛，疼痛，身長減少，多発骨折，橈骨骨折，肋骨骨折，脊椎圧迫骨折，無嗅覚，突然死，転倒，唾液腺の良性新生物，血小板減少性紫斑病が報告された。また，添付文書の「使用上の注意」の一部を 2010 年 6 月に改訂し，「その他の副作用」の項に「顔面浮腫」を追記した（2.7.4.6 市販後データ）。

なお，本薬の 1 日 1 回経口剤 1 mg は日本以外のいずれの国においても未承認であり，臨床使用されていない。

2.5.5.4　安全性のまとめ

退行期骨粗鬆症患者を対象に実施した第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，有害事象発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 81.5%，本剤 30 mg 群は 82.5%及び本剤 50 mg 群は 82.0%であり，群間に大きな差は認められなかった。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は，便秘，齲歯，膀胱炎，鼻咽頭炎，挫傷，C-反応性蛋白増加，背部痛，変形性関節症及び関節周囲炎の 9 事象であった。最も頻度が高かった鼻咽頭炎の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 29.6%, 本剤 30 mg 群は 32.8%及び本剤 50 mg 群は 35.5%であった。重篤な有害事象の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 4.3%，本剤 30 mg 群は 5.7%及び本剤 50 mg 群は 4.8%であり，群間に大きな差は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 0.9%，本剤 30 mg 群は 1.3%及び本剤 50 mg 群は 3.1%であり，その発現様態に関し，群間に偏りは認められなかった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率は, 本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 12.9%, 本剤 30 mg 群は 14.0%及び本剤 50 mg 群は 13.2%であり，群間に大きな差は認められなかった。また，最も頻度が高かった胃腸障害の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 9.4%，本剤 30 mg 群は 7.0%及び本剤 50 mg 群は 7.5%であり，群間に大きな差は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は本剤 30 mg 群で認められた乳癌 1 件のみであり，その他の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定できると判断された。

閉経後女性を対象とした第 I 相試験［529-CL-026］及び臨床薬理試験［529-CL-027］において，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象に関しては，本薬の 1 日 1 回経口剤連日経口剤 1 mg 開発時と比べ特記すべき事象は認められなかった。

市販後データは添付文書の「使用上の注意」の一部を 2010 年 6 月に改定したが，本改定以外は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg の製造販売承認取得時までに得られた成績と比較して，問題は認められなかった。

以上より，本剤 50 mg の安全性は本薬の 1 日 1 回連日剤 1 mg と比べ大きな差は認められず，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に，骨粗鬆症患者に対して安全性を有する薬剤であると判断された。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 ㎎ と同様に，強い有効性を有する薬剤に位置付けられる。

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，本剤 50 mg の本薬 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に劣らない骨密度増加効果が検証され，類似した骨代謝マーカーの推移が確認されたことより，本剤 50 mg は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様の骨折防止効果を有すると考えられる。

骨粗鬆症の治療の目的は骨折発生の予防である。骨粗鬆症患者における本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg の骨折防止効果については，第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］において，主要評価項目の脆弱性の椎体骨折発生率に関し，104 週間（2 年間）投与時のプラセボに対する優越性を検証した。その結果，脆弱性の累積椎体骨折発生頻度は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群 10.4%，プラセボ群 24.0%であり，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg が有意に骨折率を抑制することが検証されている（Log-rank 検定：$p<0.0001$）。プラセボに対する 2 年間の相対リスク減少率は 59%であった。また，本第 III 相骨折試験で 2 年間の投与を完了した患者を対象に 52 週間（1 年間）継続投与を行う第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］を実施し，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg を 3 年間投与することにより，骨吸収抑制作用と骨密度増加効果が 3 年間に亘って持続し，椎体骨折抑制効果が 2 年目以降も減弱することなく，3 年間維持されることが確認された。

骨粗鬆症の定義[10]で述べられている骨強度は骨密度と骨質の二つの要因からなり，骨密度が骨強度のほぼ 70%を説明し，残りの 30%を骨質という用語が集約して説明しているとされている。骨質の内容の一つとして骨代謝回転が挙げられ[10]，骨代謝マーカーの測定により骨代謝回転の状態を評価することができる。上述のとおり，本剤 50 mg は第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］にて，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg に劣らない骨密度増加効果が検証され，類似した骨代謝マーカーの推移が確認されたことより，本剤 50 mg は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様の骨折防止効果を有すると考えられる。

以上のことより，本剤 50 mg は，本薬の 1 日 1 回経口剤 1 mg と同様に，骨粗鬆症患者において強い有効性を有すると考えられる。

月 1 回間歇経口投与する服用方法により，治療継続率及び服薬率が向上し，高い骨折防止効果が期待できる薬剤である。

ビスホスホネート製剤は骨粗鬆症患者に対する有用性が評価されてきた一方で，経口ビスホスホネート製剤の 6 カ月間の治療継続率は 52.0%との報告[24]があり，ビスホスホネートの本来の効果が得られる以前に約半数の患者が治療を中止していることから，治療継続率の向上が課題となっている。経口ビスホスホネート製剤による治療が中止される主な理由として，「患者の自己中止」，「服用困難による中止」，「副作用中止」の 3 つが考えられる[25]。「患者の自己中止」については，自覚症状である腰背部痛が軽減したことにより通院を中止する場合，あるいは骨粗鬆症の多くが自覚症状を有さない疾患であることに起因し，骨粗鬆症に対する治療意欲あるいは治療効果の実感を持てず，治療継続意思が低下して中止に至る場合が考えられる。「服用困難による中止」は，経口ビスホスホネート製剤は食事の影響を受けやすいことから空腹時投与が基本であり，消化管への直接刺激による胃腸障害が知られていることから十分量の水と同時に服用し，服用後の臥位にも制限を課していることより，患者が服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感を感じることが主な原因と考えられる。「副作用中止」は，主に胃腸障害によるものと考えられる[25]。

経口投与するビスホスホネート製剤の服用方法に関しては，本邦においても学会等で議論されてきた[26,27]。低頻度での投与方法は盛んに検討されており[28,29,30,31,32,33]，本邦においても週 1 回間歇経口剤が既に上市されている。また，投与頻度に関する嗜好性についても検討されており，海外ではより低頻度の月に 1 回間歇経口投与を選択する患者が多いことも報告されている[34,35]。骨粗鬆患者において，骨粗鬆症治療薬の服薬率が高い患者は服薬率が低い患者に比べ骨折発生率が低いとの報告があり[36]，骨粗鬆症による骨折の予防対策の更なる啓発を行っていくうえで，治療継続率及び服薬率を向上させ，より高い骨折防止効果が期待できる新たな服用方法の製剤が望まれている。

本剤 50 mg は月 1 回間歇経口剤であることより，現在，国内で臨床使用されている経口ビスホスホネート製剤の中で，最も低頻度での投与が可能となる。この新たな服用方法により，これまでは服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等により経口ビスホスホネート製剤による治療が中止された骨粗鬆症患者においても治療継続率及び服薬率の向上が期待できる製剤であると考えられる。

医療現場において，骨粗鬆症患者の服用方法の選択肢を広げ，治療継続率及び服薬率が向上することが期待できる薬剤である。

経口ビスホスホネート製剤の服薬率を改善するために，本邦でも既にアレンドロネート及びリセドロネートの週 1 回間歇経口剤が臨床使用されている。1 日 1 回経口剤から週 1 回間歇経口剤へ薬剤変更した患者を対象に実施した薬剤に対する嗜好調査において，1 日 1 回経口剤を希望する患者は 19.5%であり, 週 1 回間歇経口剤を希望する患者は 58.6%であったことが報告されている[41]。一方，海外における月 1 回間歇経口剤と週 1 回間歇経口剤を比較した嗜好調査において，月 1 回間歇経口剤を希望する患者は 65.7%, 週 1 回間歇経口剤を希望する患者は 27.4%との報告があり

[34]，また，別の調査において，月 1 回間歇経口剤を希望する患者は 76%，週 1 回間歇経口剤を希望する患者は 22%，1 日 1 回経口剤を希望する患者は 2%との報告がなされている [35]。これらの報告より，週 1 回間歇経口剤及び 1 日 1 回経口剤を嗜好する患者も存在するが，月 1 回間歇経口剤は患者からの嗜好性が高く治療継続率及び服薬率が向上する可能性が高いと考えられる。

本剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］においても，治験に参加した骨粗鬆患者を対象に規則正しく服用できる用法と長期に亘って服用できる用法のそれぞれの観点より，嗜好調査を実施した。規則正しく服用できる用法については，月 1 回服用する方法が規則正しく服用できると回答した被験者は 22.4%，週 1 回服用する方法が規則正しく服用できると回答した被験者は 24.3%, 1 日 1 回服用する方法が規則正しく服用できると回答した被験者は 43.3%であった。一方，長期に亘って服用できる用法については，月 1 回服用する方法が長期に亘って服用し易いと回答した被験者は 31.0%，週 1 回服用する方法が長期に亘って服用し易いと回答した被験者は 29.1%，1 日 1 回服用する方法が長期に亘って服用し易いと回答した被験者は 31.6%であった。本結果より，骨粗鬆症患者は服用方法に関し，個々に様々な嗜好性を有していると考えられた。

以上のように，本剤 50 mg の月 1 回間歇経口剤は骨粗鬆症患者の服用方法の選択肢を広げ，患者が個々に適切な製剤を選択することより，治療継続率及び服薬率が向上することが期待できる製剤であると考えられる。

2.5.6.2　リスク

異なる用法での服用及び薬剤の取り違えのリスク

月 1 回間歇経口剤 50 mg は服用方法を記載したパッケージ付きの PTP シートとし，異なる用法での服用が生じないための防止策とするとともに，本薬の 1 日 1 回経口剤 1 mg はパッケージなしの PTP シートであることより，月 1 回間歇経口剤 50 mg との識別性を高め，両製剤の取り違え防止策とした。また，外観上の識別も可能とするために，月 1 回間歇経口剤 50 mg はごくうすい赤色のだ円形とし，1 日 1 回経口剤 1 mg の白色の円形とは異なる剤形として，PTP シートより製剤を取り出した後においても両製剤の取り違えが生じないための防止策とした。月 1 回間歇経口剤を連日服用した場合は翌月の服用は行わず，1 カ月あたりの服用量が 50 mg を超えないよう，当初のスケジュールに戻って服用を再開するよう服薬指導の徹底を図る。

多発性骨髄腫を対象とした本薬の第 II/III 相試験［25291/MCT1］及び第 II/III 相継続投与試験［25291/MLN1］において，本薬 9 mg を 1 日 1 回 120 週以上服用した被験者（1 カ月あたりの総服用量は約 270 mg）が 38 名あり，これらの被験者について安全性の懸念は認められなかった（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.4.5.5 過量投与）。また，健康成人男女を対象とした第 I 相試験［E5291/ASA1］において，本薬 1.5 mg を単回静脈内投与した際にも忍容性に問題は認められなかった。本薬 1.5 mg の単回静脈内投与時の曝露量は，本剤 50 mg を空腹時に投与した際の曝露量の約 2～3 倍に相当する。以上のことより，本剤 50 mg を 1 日に 2 錠服用した際，及び誤用により本剤を 2 日間連日服用した場合においても，忍容性に問題は認められないと考えられる。

服用忘れのリスク

本薬の骨吸収抑制作用は，一定期間内の総曝露量に依存して発現すると考えられ，1 カ月あたりの総曝露量が同一であれば同程度の作用が予測される。本剤の服用忘れが生じた際には，翌朝に本剤を服用し，その後は当初のスケジュールに戻って服用することより，本剤の有効性は維持されると考えられ，服薬指導の徹底を図る。本剤の服用について適正使用を喚起するために，添付文書（案）の用法・用量に関する使用上の注意に，「本剤は月 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。」を記載することとした。当初のスケジュールに戻る際に，投与間隔が短くなった場合の安全性についても，前項に記載したとおり，特に問題とはならないと考えられる。

上部消化管障害発現のリスク

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における治験薬との関連性が否定できない胃腸障害の発現率は，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg 群は 9.4%であり，本剤 50 mg 群は 7.5%であり，両群間に大きな差は認められず, 1 回投与量の増加に伴い発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

既存の経口投与するビスホスホネート製剤で認められている消化管に対する刺激性[42]は，非臨床試験において本剤も確認されており，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に，添付文書（案）の使用上の注意の「1.慎重投与」の項に「(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。］」を記載し，慎重投与を促すこととした。また，「2.重要な基本的注意」の項に「(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。」及び「4．副作用」の項に「(1)重大な副作用 上部消化管障害：胃潰瘍（0.3%），十二指腸潰瘍（0.1%）等の上部消化管障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。」を記載することにより，注意喚起を促すこととした。また，添付文書（案）の用法・用量を「通常，成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を月 1 回，起床時に十分量（約 180 mL）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。」とし，用法・用量の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「2)十分量（約 180 mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し，服用後 30 分は横たわらないこと。3）就寝時又は起床前に服用しないこと。」を記載し，〔禁忌〕の項に「(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」を記載することにより，注意喚起を促すこととした。

低カルシウム血症発現のリスク

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，治験薬との関連性が否定できない血中カルシウム減少は認められなかった。

血中カルシウム減少はビスホスホネートの薬理作用である骨吸収抑制作用に基づく変動であり，本薬の 1 日 1 回経口剤 1 mg の添付文書において低カルシウム血症の患者への投与は禁忌としており，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に添付文書（案）の禁忌の項に「(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。］」を記載し，「2.重要な基本的注意」の項に「(3)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。」を記載することにより，慎重投与を促すこととした。

また，ビスホスホネート系薬剤において痙攣，テタニー，しびれ，失見当識，QT 延長等を伴う低カルシウム血症が現れるとの報告があり，本薬の 1 日 1 回経口剤 1 mg の添付文書において，「4. 副作用」の項に「(2)重大な副作用(類薬) 1)低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣，テタニー，しびれ，失見当識，QT 延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。」を記載することにより注意喚起を促すこととしており，本剤の添付文書（案）においても，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に注意喚起を促すこととした。

肝機能障害，黄疸の発現リスク

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，治験薬との関連性が否定できない黄疸は認められず，治験薬との関連性が否定できない重篤な肝機能障害も認められなかった。

ビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害，黄疸が現れるとの報告があり，本薬の 1 日 1 回経口剤 1 mg の添付文書において，「4. 副作用」の項に「(2)重大な副作用(類薬) 2)肝機能障害，黄疸：他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害，黄疸があらわれるとの報告があるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。」を記載することにより注意喚起を促すこととしており，本剤の添付文書（案）においても，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に注意喚起を促すこととした。

顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発現のリスク

ビスホスホネート製剤の投与に起因する顎骨壊死について，その発生メカニズムは明らかとなっておらず，その多くは抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており，また，癌患者に対する静脈内投与のビスホスホネート製剤により認められていた。一方，Ruggiero ら [43] は静脈内投与のビスホスホネート製剤が投与された腫瘍患者の他に，経口ビスホスホネート製剤が投与された骨粗鬆症患者においても同様の顎骨壊死が発生したと報告された。しかしながら，経口ビスホスホネート製剤の顎骨壊死の発生率は静脈内投与のビスホスホネート製剤と比べて極めて低く，本邦におけるアレンドロネートを経口投与した際の顎骨壊死の発生率は 0.85 件/10 万人・年と報告されている [44]。

本薬に関しては，これまでに本薬との関連性が否定できない顎骨壊死が 5 名，顎骨骨髄炎が 1 名報告されている。顎骨壊死の 5 名の中で 4 名は市販後の報告であり，当該症例の概略を以下に示す。

・ミノドロン酸水和物を投与開始して約 7 カ月後の歯科受診時に CT で顎骨壊死と診断されたが，処置は行わずミノドロン酸水和物の投与を中止した。その後の経過等は不明で，報告医は顎骨壊死かどうかはわからない，とコメントした症例であった。本事象は非重篤と判断された。

・約 5 年半，他のビスホスホネート製剤を投与した後，ミノドロン酸水和物に変薬，約 9 カ月後に歯科にて顎骨壊死と診断された症例であるが，ミノドロン酸水和物投与開始以前から顎骨の露出が認められていたと判明した症例であった。本事象は重篤と判断された。

・約 5 年間他のビスホスホネート製剤を投与した後，ミノドロン酸水和物に変薬し，時期は不明であるが，歯科にて口臭がひどく，歯茎が化膿しているため顎骨壊死ではないかと指摘された症例である。調剤薬局より入手した情報であるが，処方医，歯科医からの情報が得られず，臨床経過のみならず，顎骨壊死との確定診断がなされたか否かも不明であった。本事象は重篤と判断された。

・ミノドロン酸水和物投与約 1 カ月後，数歯の残根からの炎症を発症し，投与開始約 2 カ月後に中止するも，オトガイ部の皮膚瘻孔は残存し，その後 CT にて顎骨壊死が疑われ，高圧酸素療法にて経過は良好とされている（調査中）。本事象は重篤と判断された。

顎骨壊死が認められたもう 1 名は，本薬の多発性骨髄腫患者を対象とした試験（6 mg 連日経口投与）において 32 カ月間の投与を受けた被験者において，投与終了から約 2 年後に「下顎 顎骨壊死」が認められた。本薬の投与終了後，2 年以上経過してからの発症であり，また，その 2 年間に他のビスホスホネート製剤を間歇的に静脈内投与されていた。そのため本薬との因果関係は低いと考えられたが，類薬を経口投与された骨粗鬆症患者においても同様の事象が認められていること並びにビスホスホネート製剤の体内動態を考慮すると，本薬との因果関係は完全には否定できないと考えられた（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.5.6-2 リスク）。

顎骨骨髄炎の 1 名は市販後の報告である。ミノドロン酸水和物投与約 7 カ月目に抜歯し，投与継続するも治癒不全は認められず，投与約 10 カ月後に別の部分に顎骨髄炎が認められ，投与を中止した症例であった。治療医は残根の慢性炎症の存在も発症要因の一つと判断した。本事象は非重篤と判断された。

骨粗鬆症患者を対象とした本薬の臨床試験において顎骨壊死の報告はないが，上記の副作用情報と本薬の 1 日 1 回経口剤 1 mg，及び類似薬の使用上の注意を参考にして，添付文書（案）の使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」の項に「(4)ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において，投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の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，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。本剤の投与にあたっては，患者に対し適切な歯科検査を受け，必要に応じて抜歯等

の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに，本剤投与中は，歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに，抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また，口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど，患者に十分な説明を行い，異常が認められた場合には，直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。」を記載することにより，注意喚起を促すこととした。

腎障害を有する患者に投与する際のリスク

本薬を重篤な腎障害を有する患者に投与した経験はない。しかしながら，本薬は体内からの消失における腎排泄の寄与が高いことから，重篤な腎障害を有する患者では，血漿中未変化体濃度が上昇することが推察される（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.5.6-2 リスク）。したがって，本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に，添付文書（案）の使用上の注意の「1.慎重投与」の項に「(2)重篤な腎障害のある患者［排泄が遅延するおそれがある。］」を記載し，慎重投与を促すこととした。

2.5.7 参考文献

1) Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 4th ed. San Diego(CA): Academic Press; 2000: 27-66.
2) Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 1991; 88: 2095-105.
3) Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999; 25: 97-106.
4) Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 2000; 88: 2961-78.
5) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296: 235-42.
6) van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. Biochem Biophys Res Commun 1999; 264: 108-11.
7) Ito M, Amizuka N, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructural and cytochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. Bone 1999; 25: 447-52.
8) 野﨑一敏，森政道，長野浩治，田中章平，福島慎二，笹又理央　他. ミノドロン酸水和物の作用機序に関する検討. 薬理と臨床 2008; 18(Suppl.1): S7-S18.
9) 森裕史，栢菅亮治，田中真，川澁和一十，野﨑一敏，森政道　他. ミノドロン酸水和物の骨吸収抑制作用－リセドロネートおよびアレンドロネートとの比較－. 薬理と臨床 2008; 18(Suppl.1): S19-S32.
10) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285(6): 785-95.
11) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版, 東京. 2006.
12) 猪飼哲夫. 骨粗鬆症－最新の成因研究と治療動向－　骨粗鬆症の検査・診断　原発性骨粗鬆症の診断基準と分類. 日本臨床 2002; 60: 263-9.
13) Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med 1991; 114: 919-23.
14) Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. Osteoporos Int 1998; 8: 261-7.
15) Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353: 878-82.

16) Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 241-9.
17) Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. Arch Osteoporos 2009; 4: 71-7.
18) 細井孝之. 薬物治療の開始基準と服薬指導. 日本臨床 2009; 67: 909-13.
19) Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporosis Int 2007; 18: 1033-46.
20) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX^{TM}). Osteoporosis Int 2008; 19: 429-35.
21) 中村利孝. 骨粗鬆症の予防・治療における薬物療法の位置づけ. 日本臨床 2009; 67: 903-8.
22) 吉村典子. Ⅰ.骨粗鬆症の概念　3.骨粗鬆症と骨折の医療・社会的影響. 日内会誌 2005; 94: 619-25.
23) 折茂肇. 骨粗鬆症学－基礎・臨床研究の新しいパラダイム－. 日本臨床 2004; 62: 1-6.
24) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. 骨粗鬆症学－基礎 臨床研究の新しいパラダイム－X.骨粗鬆症の治療法 薬物療法 コンプライアンス向上 ビスホスフォネート服用継続率の実態からみた問題点. 日本臨床 2004; 62: 492-5.
25) 松本浩, 坂下裕子, 柳川忠二. 連載・薬剤師による処方支援・10 骨粗鬆症治療における薬剤師の役割－ビスフォスフォネート製剤の服用継続に向けて－. 医薬ジャーナル 2004; 40: 2781-7.
26) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. アレンドロネートの服用継続率の検討. Osteoporosis Japan 2003; 11: 252-5.
27) 田中郁子, 早川克彦, 大島久二. ビスフォスフォネート継続率からみた骨粗鬆症治療の実際. Osteoporosis Japan 2005; 13: 332-6.
28) Schnizer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000; 12: 1-12.
29) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, Kakikawa T, Okuyama K, Okaniwa M, et al. Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study. J Bone Miner Metab 2005; 23: 382-8.
30) Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2002; 71: 103-11.
31) Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, Shiraki M, Itabashi A, Nawata H, et al. Efficacy and

tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. J Bone Miner Metab 2006; 24: 405-13.

32) Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1315-22.
33) Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2008; 42: 36-42.
34) Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II). Joint Bone Spine 2008; 75: 303-10.
35) Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates – How to influence the therapeutic adherence. Biomedicine & Pharmacotherapy 2008; 62: 122-4.
36) Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporosis Int 2004; 15: 1003-8.
37) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporosis Int 2009; 20: 1429-37.
38) 医薬審　第 742 号　骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて　平成 11 年 4 月 15 日発
39) 折茂肇. 原発性骨粗鬆症の診断基準－2000 年度改訂版（概要）－. Osteoporos Jpn 2001; 9: 9-14.
40) 森田陸司　骨粗鬆症　画像診断法と骨塩定量法　画像診断と骨量定量法－その特徴と限界－. 日本臨床　1994; 52: 2312-6.
41) 舟越亮寛. 院内市販後調査体制事例紹介①外来処方薬. 薬事新報 2008; 2532: 683-7.
42) Elliott SN, Mcknight W, Davies NM, MacNaughton WK, Wallace JL. Alendronate induces gastric injury and delays ulcer healing in rodents. Life Sci 1998; 62: 77-91.
43) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62: 527-34.
44) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeous. J Bone Miner Metab 2010; 28: 365-83.