

2.6.1 緒言

ミノドロン酸水和物（図 2.6.1-1）はビスホスホン酸骨格（P-C-P 結合）の側鎖にイミダゾピリジン基を有する第 3 世代のビスホスホネートである。

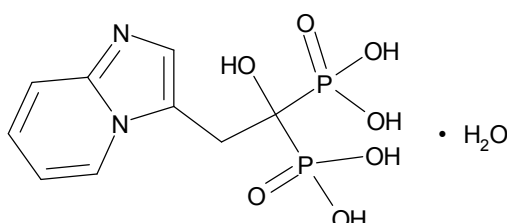


図 2.6.1-1 ミノドロン酸水和物の構造式

ミノドロン酸水和物を成分とする 1 日 1 回経口剤は、「リカルボン錠 1mg」及び「ボノテオ錠 1mg」の販売名で 2009 年 1 月に製造販売承認を取得し、骨粗鬆症治療剤として使用されている。

ミノドロン酸は破骨細胞のファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害することにより、破骨細胞の波状縁形成を抑制する結果、骨吸収能を抑える薬物であるが、骨に高い親和性を示すため、体内では骨に集積し、その後、骨から徐々に放出される特性を有している。この性質を利用し、本薬の 1 回投与量を増量して間歇投与する製剤が、安全でかつ 1 日 1 回経口剤と同様の有効性を示せば、投薬回数が減る事で服薬率の改善が期待される。そこで今回、「リカルボン錠 50mg」及び「ボノテオ錠 50mg」を月 1 回の間歇経口投与を可能とする新含量の医薬品として開発するにあたり、本薬を間歇経口投与した場合の薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特徴を明らかにするための追加試験を実施した。

【効能・効果】（案）

「骨粗鬆症」（「リカルボン錠 1mg」及び「ボノテオ錠 1mg」と同じ）

【用量・用法】（案）

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。

目次

2.6.2	薬理試験の概要文	2
2.6.2.1	まとめ	3
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	5
2.6.2.3	副次的薬理試験	10
2.6.2.4	安全性薬理試験	10
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	13
2.6.2.6	考察及び結論	14
2.6.2.7	図表	15

2.6.2 薬理試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.2-1 に示す。

表 2.6.2-1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
C_{max}	最高血漿中濃度
DXA 法	二重エネルギーX線吸収法
HEK293	ヒト胎児腎臓細胞
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
Max. dp/dt	左心室内圧最大立ち上がり速度
$t_{1/2\beta}$	骨内濃度推移を 2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した β 相の半減期
x mg/kg/4W	x mg/kg を 4 週間隔で投与

2.6.2.1 まとめ

骨粗鬆症を適応としたミノドロン酸水和物 1 日 1 回経口剤の薬理試験成績は、医薬品製造販売承認申請資料（製造販売承認：2009 年 1 月「ミノドロン酸水和物 リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mg」）で報告した。本製造販売承認申請のミノドロン酸水和物月 1 回経口剤を開発するにあたり、効力を裏付ける試験として、ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルを用い、本薬の間歇経口投与での有効性を評価するための試験を新たに実施した。また、安全性薬理の評価では、新たな試験は実施せず、既に実施された安全性薬理試験から本薬の間歇剤の用量（50 mg）での生理機能への影響を考察した。これは、既報告の安全性薬理試験で十分な投与量あるいは曝露量が確保されていると判断したためである。以下にその成績をまとめる。

効力を裏付ける試験

ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにミノドロン酸水和物を卵巣摘出後 12 週から治療的に 4 週に 1 回 52 週間計 13 回間歇経口投与し（間歇投与）、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。本試験では間歇投与群（0.2, 1 及び 5 mg/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連日投与群（0.006, 0.03 及び 0.15 mg/kg/day）も併せて検討した。

その結果、本薬は間歇投与あるいは連日投与により、大腿骨及び腰椎の骨密度、大腿骨強度及び腰椎椎体圧迫強度の低下を用量に応じて回復させた。間歇投与群及び連日投与群のいずれにおいても大腿骨及び腰椎の骨密度と骨強度には正の相関がみられた。また、本薬は間歇及び連日投与のいずれにおいても、用量に応じて骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン濃度の増加を持続的に抑制し、骨形成マーカーである血清中オステオカルシン濃度を低下させた。更に、腰椎椎体海綿骨の骨形態計測の結果、本薬は間歇及び連日投与のいずれにおいても、用量に応じて、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改善した。

間歇投与群と連日投与群で本薬の総投与量がおおむね同じ場合には、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、大腿骨及び腰椎における骨密度並びに大腿骨 3 点折り曲げ強度はいずれの用量でも、腰椎圧迫強度は中用量及び高用量で同程度の値を示した。

これらの結果から、本薬の骨粗鬆症病態に対する有効性は、間歇投与においても用量に応じて発揮され、1 mg/kg/4W 以上の用量において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示された。

副次的薬理試験

該当資料なし。

安全性薬理試験

既報の試験結果（リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mgCTD 2.6.2.4 安全性薬理試験）を引用して以下に記載する。

コアバッテリー試験

ミノドロン酸水和物は、30 mg/kg の単回経口投与において中枢神経系（ラット）、心血管系及び呼吸器系（無麻酔イヌ）に影響を及ぼさなかった。また、本薬は、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャンネルを介するカリウム電流に対して 30 µmol/L で 15.8%抑制したが、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して 30 µmol/L においても影響を及ぼさなかった。

胃粘膜及び消化管機能に対する作用

正常ラットの胃粘膜に対し、本薬（3, 10, 30, 100 及び 300 mg/kg）は 300 mg/kg で、アレンドロネート（3, 10, 30, 100 及び 300 mg/kg）は 100 mg/kg 以上で、いずれも単回経口投与後 3 日に胃粘膜障害スコアを増加させた。また、本薬（30 及び 100 mg/kg）は 100 mg/kg、アレンドロネート（300 及び 600 mg/kg）は 600 mg/kg の単回経口投与において投与後 4 時間で胃粘膜の出血性損傷面積を増加させた。ラットのインドメタシン胃損傷に対しては、本薬（3, 10 及び 30 mg/kg）及びアレンドロネート（30, 100 及び 300 mg/kg）は、いずれの用量においても単回経口投与で影響を及ぼさなかった。ラットの酢酸胃潰瘍に対して、1 日 1 回 1 週間の反復経口投与により本薬（1, 3 及び 10 mg/kg/day）は 3 mg/kg/day 以上、アレンドロネート（3, 10 及び 30 mg/kg/day）は 30 mg/kg/day で治癒を遅延させた。チャンバーにラットの胃を固定した *ex vivo* 試験において、胃内に本薬を投与した結果、本薬（10, 30 及び 100 mg/kg）は 30 mg/kg 以上で胃粘膜電位差を低下させるとともに胃管腔内からの酸の消失（酸の逆拡散）を亢進させた。また、100 mg/kg では胃粘膜血流量を増加させ、投与後 90 分に出血性損傷面積を増加させた。一方、アレンドロネート（30, 100 及び 300 mg/kg）は、30 mg/kg 以上で胃粘膜電位差を低下させた。また、100 mg/kg 以上で胃管腔内からの酸の消失（酸の逆拡散）を亢進させるとともに胃粘膜血流量を増加させ、投与後 90 分に出血性損傷面積を増加させた。また、消化管機能として実施した腸管内水分量及び胃排泄能に対して、本薬（20, 50 及び 100 mg/kg）はラットへの 100 mg/kg の単回経口投与で、腸管内水分量増加作用及び胃排泄能抑制作用を示し、アレンドロネート（20, 50 及び 100 mg/kg）は 20 mg/kg 以上で腸管内水分量増加作用を示し、100 mg/kg では、投与液量の減量に応じて増強する胃排泄能抑制作用を示した。

泌尿器系に対する作用

本薬（1, 10 及び 30 mg/kg）は 30 mg/kg の単回経口投与において、ラットの尿量、尿中電解質排泄量及び尿 pH に対し、影響を及ぼさなかった。一方、一般薬理試験において、本薬（1, 10 及び 30 mg/kg）をラットに単回経口投与した結果、10 mg/kg 以上の用量で尿 pH の上昇又は低下、尿中カリウム排泄量の増加又は減少、尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中クロライド排泄量の

減少が認められた。また、ラットへの単回静脈内投与の結果、本薬（0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）は、0.1 mg/kg で尿 pH の低下、1 mg/kg で尿中クロライド排泄量の減少が認められた。これら尿排泄に対する作用には、用量依存性が認められないか、あるいは用量依存性が認められた場合でも一過性の変化であった。

一般薬理試験

モルモット摘出回腸において、本薬（0.01, 0.1, 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）はアセチルコリンによる収縮に対し 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上、塩化バリウムによる収縮に対し 0.1 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ増強作用が認められたが、いずれも軽度の変動であり用量依存性も認められなかった。マウスに本薬（0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）を単回静脈内投与した結果、0.1 mg/kg でマウスの体温を一過性に低下させたが、軽度の変動であり用量依存性も認められなかった。そのほかの中樞神経系、呼吸循環器系、自律神経系及び血液凝固系に対して本薬は影響を及ぼさなかった。

薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける 4 週に 1 回の間歇経口投与での骨吸収抑制作用……………添付資料 4.2.1.1-1

卵巣摘出ラットの骨密度、骨強度、骨代謝マーカー及び骨形態に対するミノドロン酸水和物の 4 週に 1 回投与（間歇投与）あるいは、1 日 1 回投与（連日投与）の作用を検討した。

ミノドロン酸水和物を卵巣摘出後 12 週から 52 週間、間歇投与群には 4 週に 1 回、0.2, 1 及び 5 mg/kg/4W の用量で計 13 回間歇経口投与を、連日投与群には 1 日 1 回、0.006, 0.03 及び 0.15 mg/kg/day の用量で反復経口投与を行なった。偽手術群及び対照群には、1.5 w/v%メチルセルロース水溶液（溶媒）を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与した。投与前及び投与期間中に骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン濃度を経時的に測定した。投与期間終了時点において、右大腿骨、第 3～6 腰椎を摘出するとともに血清を採取した。右大腿骨及び第 3～5 腰椎の骨密度は DXA 法にて、右大腿骨及び第 5 腰椎の骨強度はそれぞれ 3 点折り曲げ法及び圧迫強度試験にて測定した。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。第 6 腰椎は腰椎骨内薬物濃度の測定に用いた。血清は骨形成マーカーであるオステオカルシン濃度測定に用いた。更に、投与開始時に試料採取する群を設け、これらの指標を測定した。

投与開始時点において、対照群では偽手術群に比べ第 3～5 腰椎及び右大腿骨の骨密度、並びに第 5 腰椎椎体の圧迫強度が低下したが、右大腿骨骨幹部の 3 点折り曲げ強度に有意な差はなかった（表 2.6.2-2, -3）。第 4 腰椎椎体海綿骨領域の骨形態計測の結果、対照群では偽手術群に比べて骨量及び骨梁数の減少、骨吸収の指標である破骨細胞面及び破骨細胞数の増加、並びに骨形成の

指標である骨形成速度及び骨石灰化速度の増加が認められた（表 2.6.2-4）。対照群の尿中デオキシピリジノリン濃度は偽手術群に比べ上昇した（表 2.6.2-5）。

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間歇投与はいずれの用量においても骨密度を回復させた（表 2.6.2-2）。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は間歇投与でこれらの低下を用量に応じて回復させた（表 2.6.2-3）。連日投与群においても、第 3～5 腰椎及び右大腿骨の骨密度の低下、第 5 腰椎椎体の圧迫強度並びに右大腿骨骨幹部の 3 点折り曲げ強度の低下を用量に応じて回復させた。間歇、連日いずれの投与においても、第 3～5 腰椎の骨密度と第 5 腰椎椎体の骨強度、及び右大腿骨骨幹部の骨密度と骨強度はいずれも正の相関を示した（表 2.6.2-6）。

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（表 2.6.2-4）。これに対し、ミノドロン酸水和物は間歇投与により、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。更に、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、連日投与においても、ミノドロン酸水和物は骨量、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。

ミノドロン酸水和物の投与終了時点で、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（投与開始日を投与開始後 1 日と定義）の時点で偽手術群に比べ上昇した（表 2.6.2-5）。ミノドロン酸水和物は間歇投与、連日投与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は間歇投与、連日投与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。

間歇投与群と連日投与群で総投与量がおおむね同じ場合には、大腿骨及び腰椎における骨密度並びに大腿骨 3 点折り曲げ強度、尿中デオキシピリジノリン濃度、血清中オステオカルシン濃度は同程度の値を示した。腰椎圧迫強度は中用量及び高用量をそれぞれ比較した場合には同程度の値を示した。骨梁構造に関しては、卵巣摘出による骨梁幅の減少を連日投与群では 0.006 mg/kg/day 以上で増加させたのに対し、間歇投与群では 5 mg/kg/4W で増加させた。腰椎骨強度及びいくつかの骨形態指標に関して、低用量群の比較では同程度の作用を示さなかったが、中用量群及び高用量群同士を比較した場合には、すべての指標で同程度の作用を示した。

第 6 腰椎骨内の薬物濃度を測定した結果、ミノドロン酸水和物 0.2, 1 及び 5 mg/kg/4W の間歇投与群でそれぞれ 16.92, 83.45 及び 469.8 ng/g, 0.006, 0.03 及び 0.15 mg/kg/day の連日投与群でそれぞれ 20.85, 96.57 及び 571.9 ng/g であった。

以上、卵巣摘出骨粗鬆症ラットを用いて検討した結果、ミノドロン酸水和物は1 mg/kg/4W 以上の用量では、総投与量がおおむね同じとなる連日投与とほぼ同様に、骨粗鬆症に類似した病態に対する有効性及び骨代謝マーカーに対する作用を示すことが明らかとなった。

表 2.6.2-2 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	反復投与開始時		反復投与終了時							
	非投与		溶媒投与		ミノドロン酸水和物 間歇投与 (mg/kg/4W po)			ミノドロン酸水和物 連日投与 (mg/kg/day po)		
	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 *

表中の値は表中に示す例数 (13～15 例) の平均値±標準誤差を示す。

+: 反復投与開始時偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

#: 偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

*: 対照群に対する有意差を示す (p<0.05, Williams の多重比較検定)。

(添付資料 4.2.1.1-1: 卵巣摘出 F344/DuCrjCrlj ラット, 雌, 表 6-2 を改変)

表 2.6.2-3 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	反復投与開始時		反復投与終了時							
	非投与		溶媒投与		ミノドロン酸水和物 間歇投与 (mg/kg/4W po)			ミノドロン酸水和物 連日投与 (mg/kg/day po)		
	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 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 *

表中の値は表中に示す例数 (13～15 例, ' & ' は 12 例) の平均値±標準誤差を示す。

+: 反復投与開始時偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

#: 偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

*: 対照群に対する有意差を示す (p<0.05, Williams の多重比較検定)。

(添付資料 4.2.1.1-1: 卵巣摘出 F344/DuCrjCrlj ラット, 雌, 表 8-1, 8-3 を改変)

表 2.6.2-4 ラット卵巢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	反復投与開始時		反復投与終了時							
	非投与		溶媒投与		ミノドロン酸水和物 間歇投与 (mg/kg/4W po)			ミノドロン酸水和物 連日投与 (mg/kg/day po)		
	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	69.255 ± 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 *

表中の値は表中に示す例数 (13~15 例) の平均値±標準誤差を示す。

+: 反復投与開始時偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

#: 偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

*: 対照群に対する有意差を示す (p<0.05, Williams の多重比較検定)。

(添付資料 4.2.1.1-1: 卵巢摘出 F344/DuCrIj ラット, 雌, 表 9-1, 9-2 及び 9-3 を改変)

表 2.6.2-5 ラット卵巢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	非投与		溶媒投与		ミノドロン酸水和物 間歇投与 (mg/kg/4W po)			ミノドロン酸水和物 連日投与 (mg/kg/day po)			
		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)	反復投与 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	
	反復投与 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)	反復投与 開始時	12.6± 0.6	13.8± 0.5	---	---	---	---	---	---	---	---	
	反復投与 終了時	---	---	10.1±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 *	

表中の値は表中に示す例数 (13~15 例) の平均値±標準誤差を示す。

+ : 反復投与開始時の非投与偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

: 溶媒投与偽手術群に対する有意差を示す (p<0.05, Student の t 検定)。

* : 対照群に対する有意差を示す (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。

(添付資料 4.2.1.1-1 : 卵巢摘出 F344/DuCrIrlj ラット, 雌, 表 4-1 及び 4-2 を改変)

表 2.6.2-6 ラット卵巢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 間歇投与群	偽手術群, 対照群 及びミノドロン酸 水和物間歇投与群	対照群及び ミノドロン酸水和物 連日投与群	偽手術群, 対照群 及びミノドロン酸 水和物連日投与群
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 *

表中の値は Pearson の相関係数を示す。偽手術群 (反復投与終了時) 15 例, 対照群 (反復投与終了時) 13 例 ('&' は 12 例), ミノドロン酸水和物間歇投与群 45 例, ミノドロン酸水和物連日投与群 44 例。

* : 有意な相関を示す (p<0.05, 無相関検定)。

(添付資料 4.2.1.1-1 : 卵巢摘出 F344/DuCrIrlj ラット, 雌, 表 10 を改変)

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

ミノドロン酸水和物の安全性薬理に関しては、骨粗鬆症を適応とした連日剤（製造販売承認：2009年1月）の医薬品製造販売承認申請資料（リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mgCTD 2.6.2 薬理試験の概要文及び 2.6.3 薬理試験概要表）において、コアバッテリー試験、胃粘膜及び消化管機能に対する作用、泌尿器系に対する作用及び一般薬理試験に関して報告している。これらの安全性薬理試験では、本薬の間歇剤の用量を上回る投与量あるいは曝露量での評価が実施されていることから、当該用量での生理機能に対する影響は評価可能と判断し、新たな試験は実施しなかった。以下に既報告の試験結果（リカルボン錠 1mg/ボノテオ錠 1mgCTD 2.6.2.4 安全性薬理試験）の概略を示す。

2.6.2.4.1 コアバッテリー試験

2.6.2.4.1.1 ラットの中樞神経系に対する作用

ミノドロン酸水和物のラット中樞神経系に対する作用を Irwin の方法に準じて検討した。その結果、ミノドロン酸水和物（0.3, 3 及び 30 mg/kg）は単回経口投与で投与後 48 時間までのラットの一般症状及び行動に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.2 hERG チャネルを介するカリウム電流に対する作用

ヒト胎児腎臓細胞由来 HEK293 に発現させた hERG チャネルを介するカリウム電流に対するミノドロン酸水和物（0.3, 3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ ）の作用を検討した。その結果、各濃度における抑制率を対照群における抑制率で補正すると、その値は 0.3, 3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ-0.2%, 8.6% 及び 15.8%であった。

2.6.2.4.1.3 モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用

ミノドロン酸水和物（0.3, 3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ ）は、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.4 無麻酔イヌの心血管系及び呼吸器系に対する作用

テレメータを用いて無麻酔イヌの心血管系及び呼吸器系に対する作用を検討した。その結果、ミノドロン酸水和物（0.3, 3 及び 30 mg/kg）は単回経口投与で投与後 48 時間まで、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）に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2 胃粘膜及び消化管機能に対する作用

2.6.2.4.2.1 正常動物における胃粘膜に対する作用 (*In vivo*)

ラットにミノドロン酸水和物を単回静脈内投与 (0.001, 0.01, 0.1 及び 1 mg/kg) あるいは単回経口投与 (0.3, 1, 3, 10 及び 30 mg/kg) し、投与後 4 時間, 1, 3 及び 7 日に胃を摘出し、胃粘膜出血の有無を肉眼で評価した。その結果、ミノドロン酸水和物は、単回静脈内投与でラット胃粘膜に影響を及ぼさなかったが、単回経口投与では 10 及び 30 mg/kg の投与後 3 日でそれぞれ 5 例中 1 例及び 5 例中 3 例に出血が認められた。投与後 7 日ではいずれの用量においても出血は認められなかった。

ラットにミノドロン酸水和物 (3, 10, 30, 100 及び 300 mg/kg) あるいはアレンドロネート (3, 10, 30, 100 及び 300 mg/kg) を単回経口投与し、投与後 3 日に胃を摘出し、胃粘膜を肉眼で観察して障害の程度をスコア化した。その結果、ミノドロン酸水和物は用量依存的に胃粘膜障害スコアを増加させ、その作用は 300 mg/kg で有意であった。アレンドロネートは 100 mg/kg 以上で胃粘膜障害スコアを増加させた。

ラットにミノドロン酸水和物 (30 及び 100 mg/kg) あるいはアレンドロネート (300 及び 600 mg/kg) を単回経口投与し、投与後 4 時間に胃を摘出し、顕微鏡下で胃粘膜の出血性損傷の面積を測定した。その結果、ミノドロン酸水和物は 100 mg/kg で出血性損傷面積を増加させた。アレンドロネートは 600 mg/kg で出血性損傷面積を増加させた。

2.6.2.4.2.2 胃粘膜障害モデルにおける作用 (*In vivo*)

ラットにインドメタシン 30 mg/kg を皮下投与し、直後にミノドロン酸水和物 (3, 10 及び 30 mg/kg) あるいはアレンドロネート (30, 100 及び 300 mg/kg) を単回経口投与した。投与後 4 時間に胃を摘出し、顕微鏡下で胃粘膜の出血性損傷の面積を測定した。その結果、ミノドロン酸水和物及びアレンドロネートはインドメタシン胃損傷に対し、いずれの用量においても影響を及ぼさなかった。

ラットの胃に酢酸を塗布して潰瘍を惹起させ、酢酸塗布後 3 日からミノドロン酸水和物 (1, 3 及び 10 mg/kg/day) あるいはアレンドロネート (3, 10 及び 30 mg/kg/day) を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与した。最終投与翌日に胃を摘出し、出血性損傷の面積を測定した。その結果、ミノドロン酸水和物は 3 mg/kg/day 以上の用量で酢酸胃潰瘍の治癒を遅延させた。アレンドロネートは 30 mg/kg/day で治癒を遅延させた

2.6.2.4.2.3 胃粘膜に対する作用 (*Ex vivo*)

ラットの胃をチャンバーで固定し、胃内にミノドロン酸水和物 (10, 30 及び 100 mg/kg) あるいはアレンドロネート (30, 100 及び 300 mg/kg) を投与した。その結果、ミノドロン酸水和物は 30 mg/kg 以上の用量で胃粘膜電位差を低下させるとともに胃管腔内からの酸の消失 (酸の逆拡散)

を亢進させた。また、100 mg/kg では胃粘膜血流量を増加させ、投与後 90 分に出血性損傷面積を増加させた。一方、アレンドロネートは、30 mg/kg 以上で胃粘膜電位差が低下し、100 mg/kg 以上で胃管腔内からの酸の消失（酸の逆拡散）を亢進させるとともに胃粘膜血流量が増加し、投与後 90 分に出血性損傷面積を増加させた。

2.6.2.4.3 腸管内水分量に対する作用

ラットにミノドロン酸水和物（20, 50 及び 100 mg/kg）あるいはアレンドロネート（20, 50 及び 100 mg/kg）を単回経口投与し、投与後 1 時間の腸管内水分量に対する作用を検討した。その結果、ミノドロン酸水和物は 100 mg/kg でのみ水分量を増加させた。アレンドロネートは 20 mg/kg 以上で腸管内水分量増加作用を示した。

2.6.2.4.4 胃排泄能に対する作用

ラットにミノドロン酸水和物（20, 50 及び 100 mg/kg）あるいはアレンドロネート（20, 50 及び 100 mg/kg）を単回経口投与し、胃排泄能に対する作用を検討した。胃排泄能は、ミノドロン酸水和物あるいはアレンドロネートの投与後 1 時間に 0.05 w/v% フェノールレッド溶液を経口投与し、その後 30 分の胃内の残存フェノールレッド量を指標に評価した。その結果、ミノドロン酸水和物は 100 mg/kg でのみ胃排泄率を低下させた。また、ミノドロン酸水和物はいずれの投与量においても同一用量における投与液量間（1, 5 及び 10 mL/kg）で胃排泄率に差を認めなかった。アレンドロネートは 100 mg/kg で投与液量の減量に応じて増強する胃排泄能抑制作用を示した。

2.6.2.4.5 泌尿器系に対する作用

ラットにミノドロン酸水和物（1, 10 及び 30 mg/kg）を単回経口投与し、生理食塩液負荷ラットの尿量、尿中電解質排泄量及び尿 pH に対するミノドロン酸水和物の作用を検討した。その結果、ミノドロン酸水和物は 1 mg/kg 投与後 6～24 時間において尿中クロライド排泄量を減少させ、10 mg/kg 投与後 7 日における 3～6 時間の尿中カリウム排泄量を減少させた。30 mg/kg では影響は認められなかった。

また、一般薬理試験として実施した生理食塩液負荷ラットの尿量、尿中電解質排泄量及び尿 pH に対して、ミノドロン酸水和物は単回経口投与（1, 10 及び 30 mg/kg）において、1 mg/kg では影響を及ぼさなかったが、10 mg/kg では、投与後 3 日の 6～24 時間尿の pH を低下させ、投与後 7 日の 3～6 時間尿における尿量及び尿中ナトリウム排泄量、カリウム排泄量、クロライド排泄量を減少させた。30 mg/kg では、投与後 6～24 時間尿の pH を上昇させるとともに、投与後 3 日の 0～3 時間尿の尿量及び尿中クロライド排泄量を減少させ、6～24 時間尿の尿中カリウム排泄量を増加させた。一方、ラットの単回静脈内投与（0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）において、0.1 mg/kg で投与

後 6～24 時間尿の pH を低下させ、1 mg/kg では投与後 6～24 時間尿の尿中クロライド排泄量を減少させた。

2.6.2.4.6 一般薬理試験

2.6.2.4.6.1 中枢神経系

ミノドロン酸水和物は単回静脈内投与（0.001, 0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）でマウスの一般症状に影響を及ぼさなかった。一方、単回経口投与（1, 3, 10, 30 及び 100 mg/kg）の 100 mg/kg で投与後 6 日に 6 例中 1 例の死亡が認められたが、30 mg/kg 以下では一般症状に影響は認められなかった。その他の中枢神経系に対して、ミノドロン酸水和物は、0.1 mg/kg の静脈内投与で投与後 30 分に体温を媒体対照群と比較して 0.5°C 低下した以外、自発運動量、麻酔及び痙攣誘発作用、睡眠時間、抗痙攣作用及び疼痛反応の各項目において、単回経口投与（1, 10 及び 30 mg/kg）及び単回静脈内投与（0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）で影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.6.2 呼吸循環器系

ミノドロン酸水和物（0.001, 0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）は単回静脈内投与で、麻酔イヌの呼吸数、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、大腿動脈血流量及び心電図に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.6.3 自律神経系

ミノドロン酸水和物（0.01, 0.1, 1, 10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）はヒスタミン及びセロトニンによるモルモット摘出回腸の収縮に対して影響を及ぼさなかった。一方、アセチルコリンによる収縮に対し 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で、塩化バリウムによる収縮に対し 0.1 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ増強作用が認められたが、いずれも 10% 程度の変動であり用量依存性は認められなかった。

2.6.2.4.6.4 消化器系

ミノドロン酸水和物は単回経口投与（1, 10 及び 30 mg/kg）及び単回静脈内投与（0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）でマウス消化管輸送能に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.6.5 血液凝固系

ミノドロン酸水和物（0.01, 0.1 及び 1 mg/kg）は単回静脈内投与でラットの全血凝固時間、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に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

骨吸収抑制作用

ミノドロン酸水和物は、ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルに4週に1回の頻度で間歇投与することにより、低下した腰椎及び大腿骨の骨密度並びに骨強度を用量に応じて回復させた。この結果は、腰椎の骨形態計測において、骨量及び骨梁幅、骨梁数の減少を回復させたこと、また骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制したことからも支持される。

本薬が4週に1回の間歇投与で作用を発揮したことについては以下のように考えられる。全身性に投与されたビスホスホネートは骨に集積し、破骨細胞が骨を溶解する際に骨から遊離して破骨細胞に取り込まれ骨吸収能を抑制するが、ビスホスホネートは骨からの消失が極めて緩徐であるため、骨吸収を長期間持続的に抑制できると考えられている¹。実際、本薬をラットに静脈内投与したときの骨内濃度の最終半減期は471日(2.6.4.1 まとめ 分布：ラットに静脈内投与したときの骨内未変化体濃度の $t_{1/2\beta}$)であり、間歇投与時の投薬間隔に比べ著しく長いことから、これらの投与間隔の違いが定常状態における骨内ミノドロン酸濃度に影響を及ぼすことはないと考えられた。すなわち、このビスホスホネート特有の薬物動態によって、本薬は間歇投与において、骨吸収を持続的に抑制し、骨密度及び骨強度を回復させたものと考えられた。そのため、本薬の間歇投与と連日投与の薬効を比較すると、1 mg/kg/4W以上の用量では、総投与量がおおむね同じとなる1日1回の連日投与の0.03 mg/kg/day以上とほぼ同程度であると考えられた。

一般にビスホスホネートは、骨吸収を抑制するとともに骨形成にも影響を与え、さらには一部のビスホスホネートは骨石灰化障害を起こすことが知られている²。本薬を間歇投与したラットから得られた腰椎の骨形態計測の結果、骨形成速度及び骨石灰化速度が低下していた。しかし、骨当たりの類骨量は増加していなかったことから、本薬は間歇投与において石灰化抑制を示さないものと考えられた。また、第3～5腰椎の骨密度と第5腰椎椎体の骨強度、及び右大腿骨骨幹部の骨密度と骨強度はいずれも正の相関を示した。これらの結果より、本薬は間歇投与においても骨質を劣化させることなく、骨強度の低下を改善しようと考えられた。

以上、本薬は4週に1回の間歇投与において卵巣摘出により亢進した骨代謝回転を抑制し、骨梁構造の劣化を抑制するとともに、低下した骨密度及び骨強度を回復させることが明らかとなった。また、これら本薬の骨吸収抑制作用に基づく骨粗鬆症病態の改善は、1 mg/kg/4W以上の用量では、投与の間隔に関わらず総投与量が同じ連日投与と同程度であると考えられた。

安全性薬理試験

安全性薬理試験のコアバッテリー試験において、hERGチャンネルを介するカリウム電流をミノドロン酸水和物は30 µmol/L(約10200 ng/mL)で15.8%抑制したが、この濃度は臨床試験で得られた C_{max} である16.759 ng/mL(2.7.1.2.2.2 臨床薬理試験(最終製剤食事の影響試験)[529-CL-027]:閉経後女性に本剤50 mgを空腹時投与した24例の平均値)の600倍以上高いものであった。また、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対しては30 µmol/Lで影響を及ぼさず、無麻酔イヌの心電図

に対しても 30 mg/kg の経口投与 (C_{max} : 28.38~261.90 ng/mL) で影響を及ぼさなかったことから、本薬の間歇剤が臨床で使用された際に心電図の QT 間隔を延長する可能性は低いと考えられた。

胃粘膜及び消化管機能に対する作用を検討した結果、本薬は胃粘膜障害を生じさせるなど、消化管機能に対し影響を及ぼした。胃腸管障害は、既存のビスホスホネート共通に認められている作用^{3,4}であり、アレンドロネートも同様の作用を示した。これら胃腸障害に対して本薬は、ラットの胃粘膜障害作用に対して 30 mg/kg で、酢酸胃潰瘍の治癒遅延作用に対して 1 mg/kg/day で、胃粘膜電位差に対して 10 mg/kg で、胃管腔内からの酸の消失（酸の逆拡散）に対して 10 mg/kg で、腸管水分量増加作用及び胃排泄抑制作用に対して 50 mg/kg でそれぞれ影響は認められなかった。これらの胃粘膜及び消化管機能に対するの無影響量は 1~50 mg/kg であり、臨床用量である 50 mg との投与量の比較（骨粗鬆症患者が 50 mg の用量を服用した際の体重を 50 kg として換算した場合、1 mg/kg に相当）において安全域は 1~50 倍であった。また、本薬の第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028]においても、胃腸障害に関連した間歇剤 50 mg の有害事象の発現率及びその有害事象程度別発現例数・発現率は、連日剤 1 mg と比較して大きな差は認められなかった（2.7.6.4 及び 5.3.5.1-1 第 II/III 相試験 [ONO-5920-05/529-CL-028]）。これらのことから、本薬で認められた胃粘膜や消化管に対する作用は臨床使用上問題となる可能性は低いと考えられた。

泌尿器系に対する作用を検討した結果、本薬はラットの尿排泄に影響を及ぼしたが、単回経口投与では用量依存性が認められないか、あるいは用量依存性が認められた場合でも一過性の変化であったことから、これらは問題となる作用ではないと考えられた。また、一般薬理試験については、既報の試験結果から、当該用量での生理機能に対し、影響を及ぼす事項は認められなかった。

以上、ミノドロン酸水和物は、4 週に 1 回の間歇経口投与において骨密度の増加に基づいた骨強度改善作用を有し、安全性薬理面から問題となる作用は認められないことから、ミノドロン酸水和物の月 1 回経口剤は骨粗鬆症治療薬として有用であると考えられる。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

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) Lenehan TM, Balligand M, Nunamaker DM, Wood FE Jr. Effect of EHDP on fracture healing in dogs. J Orthop Res 1985;3:499-507.
- 3) de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 1996;335:1016-21.

- 4) Lanza F, Schwartz H, Sahba B, Malaty HM, Musliner T, Reyes R, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3112-7.


目次

2.6.3	薬理試験の概要表	2
2.6.3.1	薬理試験：一覧表	2
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	3
2.6.3.3	副次的薬理試験	4
2.6.3.4	安全性薬理試験	4
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	4

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：ミノドロン酸水和物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料 番号
<u>効力を裏付ける試験</u> ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける 4 週に 1 回の間歇経口投与での骨吸収抑制作用	卵巣摘出ラット	経口	株式会社 	529-PH-260	4.2.1.1-1

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

試験項目	動物／標本 (例数)	投与経路 (投与期間)	試験成績		添付資料番号
			ミノドロン酸水和物		
			濃度／用量	結果	
ラット卵巢摘出骨粗鬆症モデルにおける4週に1回の間歇経口投与での骨吸収抑制作用	卵巢摘出 F344/DuCr1Cr1j ラット (12~15)	経口 (卵巢摘出後12週から、4週に1回あるいは1日1回、52週間反復)	0.2, 1, 5 mg/kg/4W あるいは 0.006, 0.03, 0.15 mg/kg/day	全ての用量で、腰椎及び大腿骨骨密度の低下を抑制し、大腿骨3点折り曲げ強度の低下を抑制。 5 mg/kg/4W あるいは 0.006 mg/kg/day 以上で腰椎椎体圧迫強度の低下を抑制。 全ての用量で、投与後28日以降、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇抑制、血清中オステオカルシン濃度低下。 骨形態計測において、全ての用量で、骨量及び骨梁数の減少を抑制、破骨細胞面及び破骨細胞数の増加を抑制、骨形成速度及び骨石灰化速度を抑制。 5 mg/kg/4W あるいは 0.006 mg/kg/day 以上で骨梁幅の減少抑制。 1 mg/kg/4W あるいは 0.006 mg/kg/day 以上で骨当たりの類骨量抑制。	4.2.1.1-1

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし