

## 再審査報告書

令和 2 年 1 月 7 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①リカルボン錠 1 mg、②リカルボン錠 50 mg ③ボノテオ錠 1 mg、④ボノテオ錠 50 mg
有 効 成 分 名	ミノドロン酸水和物
申 請 者 名	①②小野薬品工業株式会社 ③④アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①③ 通常、成人にはミノドロン酸水和物として 1 mg を 1 日 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。 ②④ 通常、成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を 4 週に 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。
承 認 年 月 日	①③ 平成 21 年 1 月 21 日 ②④ 平成 23 年 7 月 1 日
再 審 査 期 間	①③ : 8 年 ②④ : 残余期間（平成 23 年 7 月 1 日～平成 29 年 1 月 20 日）
承 認 条 件	なし
備 考	製造販売後調査は両社が共同で実施した。

提出された資料から本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リカルボン錠 1 mg、同錠 50 mg 及びボノテオ錠 1 mg、同錠 50 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する調査	
目 的	使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性の検討
重点調査事項	長期使用実態下における副作用の発現状況、本剤使用 3 年間の骨折率の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与された骨粗鬆症患者
実施期間	平成 21 年 11 月～平成 28 年 4 月
目標症例数	5,000 例 [うち 50 mg 錠開始症例 (1 mg 錠から 50 mg 錠への切替症例含む) 2,000 例]
観察期間	3 年間
実施施設数	1,225 施設
収集症例数	7,207 例
安全性解析対象症例数	6,710 例 (1 mg 症例 2,882 例、50 mg 症例 3,340 例、切替症例 488 例)
有効性解析対象症例数	6,686 例 (1 mg 症例 2,867 例、50 mg 症例 3,331 例、切替症例 488 例)
備 考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤はリスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 特定使用成績調査

特定使用成績調査における副作用発現状況は表 2 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 10.1% (676/6,710 例) であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合 17.7% (236/1,336 例) と比較して高くなる傾向は認められず、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

また、男性患者における安全性については、特定使用成績調査の副作用発現割合において、男性 7.7% (34/442 例) と女性 10.2% (642/6,268 例) の間で明らかな差は認められなかった。安全解析対象症例 6,710 例のうち、特に注意すべき副作用の発現状況については、上部消化管障害 4.3%、筋骨格痛 0.5%、腎機能に関する副作用 0.4%、肝機能に関する副作用 0.2%、血中カルシウム減少 0.04%、顎骨壊死・顎骨骨髓炎 0.1%、非定型大腿骨骨折 0.01%、心房細動 0.01% であり、食道癌は認められなかった。以上、承認時の治験副作用発現状況と比べ、特記すべき違いもそれぞれにみられないことから、いずれも臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 2 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	6,710 例					
	1 mg 症例 (2,882 例)		50 mg 症例 (3,340 例)		切替症例 (488 例)	
主な副作用	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
腹部不快感	0	62 (2.15%)	0	21 (0.63%)	0	3 (0.61%)
上腹部痛	0	34 (1.18%)	1 (0.03%)	19 (0.57%)	0	5 (1.02%)
消化不良	0	23 (0.80%)	0	9 (0.27%)	0	1 (0.20%)
悪心	0	23 (0.80%)	0	16 (0.48%)	0	1 (0.20%)
便秘	0	12 (0.42%)	0	9 (0.27%)	0	2 (0.41%)
下痢	0	8 (0.28%)	0	16 (0.48%)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	9 (0.31%)	0	7 (0.21%)	0	4 (0.82%)
脊椎圧迫骨折	3 (0.10%)	0	7 (0.21%)	3 (0.09%)	3 (0.61%)	0

注：症例数（発現割合）  
MedDRA/J version (19.0)

#### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用はリカルボン錠 1,217 例 1,647 件、ボノテオ錠 1,766 例 2,202 件、主な副作用（基本語別でそれぞれ 10 件以上発現したものは表 3-1 及び表 3-2 のとおりであった。いずれも本剤投与との関連を強く示唆する症例は集積していないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。なお、感染症症例報告はなかった。

表 3-1 リカルボン錠 1 mg、同錠 50 mg における「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,217	1,647	117	174	1,117	1,473
感染症および寄生虫症	111	118	8	10	103	108
鼻咽頭炎	27	27	0	0	27	27
歯肉炎	26	26	0	0	26	26
歯周炎	14	14	0	0	14	14
歯膿瘍	10	10	1	1	9	9
精神障害	30	30	0	0	30	30
不眠症	11	11	0	0	11	11
神経系障害	94	97	14	15	80	82
味覚異常	24	24	0	0	24	24
傾眠	14	14	0	0	14	14
眼障害	36	42	2	2	34	40
霧視	10	10	0	0	10	10
心臓障害	33	35	7	8	27	27
動悸	14	14	0	0	14	14
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69	79	7	8	63	71
咳嗽	12	12	0	0	12	12
胃腸障害	355	399	12	15	343	384
歯痛	65	65	0	0	65	65
歯肉腫脹	54	54	0	0	54	54
弛緩歯	46	46	0	0	46	46
齲歯	18	18	0	0	18	18

おくび	17	17	0	0	17	17
歯周病	14	14	0	0	14	14
歯肉出血	12	12	0	0	12	12
筋骨格系および結合組織障害	148	163	17	20	131	143
顎痛	23	23	0	0	23	23
筋骨格硬直	21	21	1	1	20	20
筋痙縮	13	13	0	0	13	13
顎関節症候群	12	12	0	0	12	12
筋力低下	10	10	0	0	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	222	237	17	20	206	217
無力症	45	45	2	2	43	43
異物感	36	36	0	0	36	36
胸部不快感	20	20	0	0	20	20
異常感	16	16	0	0	16	16
悪寒	15	15	1	1	14	14
末梢腫脹	14	14	0	0	14	14
末梢性浮腫	13	13	0	0	13	13
歩行障害	13	13	1	1	12	12
臨床検査	87	96	6	8	81	88
体重減少	21	21	0	0	21	21
骨密度減少	11	11	0	0	11	11
傷害、中毒および処置合併症	90	100	16	18	74	82
歯牙破折	29	29	0	0	29	29
転倒	10	10	2	2	8	8
製品の問題	23	23	0	0	23	23
医療機器不具合	23	23	0	0	23	23

MedDRA/J version (19.1)

表 3-2 ボノテオ錠 1 mg、同錠 50 mg における「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,766	2,202	596	782	1,212	1,420
感染症および寄生虫症	78	79	31	32	47	47
歯肉炎	24	24	8	8	16	16
鼻咽頭炎	17	17	1	1	16	16
歯周炎	10	10	4	4	6	6
精神障害	11	11	1	1	10	10
不眠症	11	11	1	1	10	10
神経系障害	95	98	36	39	59	59
味覚異常	23	23	1	1	22	22
傾眠	17	17	0	0	17	17
脳梗塞	10	10	10	10	0	0
振戦	10	10	1	1	9	9
心臓障害	20	20	4	4	16	16
動悸	17	17	1	1	16	16
血管障害	22	22	1	1	21	21
ほてり	15	15	1	1	14	14
胃腸障害	353	383	70	87	285	296
歯痛	62	62	4	4	58	58
嚥下障害	49	49	9	9	40	40

歯肉障害	42	43	13	14	29	29
歯肉腫脹	33	33	5	5	28	28
歯の障害	29	29	8	8	21	21
齲歯	24	24	7	7	17	17
歯の脱落	16	16	4	4	12	12
胃腸障害	15	15	1	1	14	14
嘔吐	11	11	11	11	0	0
変色便	11	11	0	0	11	11
皮膚および皮下組織障害	38	38	4	4	34	34
多汗症	11	11	0	0	11	11
筋骨格系および結合組織障害	203	227	65	80	139	147
顎痛	31	31	0	0	31	31
筋骨格硬直	29	31	1	1	28	30
筋痙縮	20	20	0	0	20	20
背部痛	18	20	18	20	0	0
顎関節症候群	16	16	0	0	16	16
筋骨格不快感	14	15	0	0	14	15
関節痛	13	13	13	13	0	0
筋力低下	13	13	2	2	11	11
筋肉痛	12	12	11	11	1	1
関節腫脹	10	10	2	2	8	8
腎および尿路障害	50	50	9	9	41	41
着色尿	14	14	0	0	14	14
頻尿	11	11	0	0	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	226	243	57	63	171	180
無力症	38	38	5	5	33	33
異常感	30	30	0	0	30	30
末梢性浮腫	16	16	0	0	16	16
悪寒	15	15	1	1	14	14
発熱	15	15	15	15	0	0
インフルエンザ様疾患	13	13	1	1	12	12
疼痛	14	14	12	12	2	2
末梢腫脹	12	12	1	1	11	11
異物感	12	12	0	0	12	12
歩行障害	10	10	1	1	9	9
臨床検査	51	52	28	29	23	23
血小板数減少	10	10	10	10	0	0
傷害、中毒および処置合併症	115	128	93	105	22	23
歯牙破折	30	30	16	16	14	14
転倒	21	21	16	16	5	5
骨折	19	19	19	19	0	0
脊椎圧迫骨折	13	13	12	12	1	1
圧迫骨折	11	11	8	8	3	3
外科および内科処置	105	107	57	57	48	50
抜歯	58	60	24	24	34	36
入院	26	26	26	26	0	0
デンタルケア	14	14	0	0	14	14

MedDRA/J version (19.1)

## 5. 有効性

本剤の有効性については、申請者は以下のように説明した。

本剤 1 mg 症例、50 mg 症例又はその切替症例における有効性について、本剤投与開始前と開始後の腰椎・大腿骨の骨密度の変化率、椎体・非椎体の累積骨折発生率、骨代謝マーカールの変化率及び腰背部痛の程度の変化を検討した（表 4-1、表 4-2、表 5-1、表 5-2、表 6、表 7）。また、このうち男性については本剤使用開始 1 年後 69 例における骨密度変化率の平均値は 2.61%、使用開始 2 年後 48 例では 4.87%、使用開始 3 年後 35 例では 4.20% であり、椎体の累積骨折発生率は、使用開始時 349 例に対し、1 年時が 2.78%（8 例）、2 年時が 5.01%（12 例）、3 年時が 10.98%（19 例）であった。また、非椎体の累積骨折発生率は、使用開始時 433 例に対し、1 年時が 3.09%（10 例）、2 年時が 3.95%（12 例）、3 年時が 4.60%（13 例）であり、いずれも全体の成績と大きく異なることはなかった。

骨密度については、腰椎骨密度について切替症例での本剤投与開始 1 年後と 3 年後の時点及び大腿骨骨密度について切替症例での本剤投与開始 3 年後の時点を除き、腰椎及び大腿骨のいずれにおいても増加が認められた。累積骨折発生率については、第 III 相試験でのミノドロロン酸 1 mg 錠投与 2 年時の脆弱性の累積椎体骨折発生率が 10.4% であるところ、本剤投与例全体、1 mg 症例、50 mg 症例及び切替症例での本剤使用開始 2 年時の累積骨折発生率がそれぞれ 4.82%、6.49%、4.14%、3.34% といずれも第 III 相試験結果よりも高くはなかった。骨代謝マーカールについては、本剤投与例全体において本剤使用開始 1 年後の値は使用開始時からの低下が認められ、血清 ucOC を除いて有意な低下が認められた。腰背部痛については、「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の 4 段階での評価において、使用開始前及び本剤使用開始 1 年後にて 1 段階以上改善した症例が 42.6%（1,243/2,920 例）、不変は 55.8%（1,629/2,920 例）であり、本剤使用開始 3 年後にてそれぞれ 50.1%（858/1,712 例）、45.4%（777/1,712 例）と 1 段階以上改善した症例の割合の経時的増加が認められた。以上のことから、臨床上的懸念となる事項は認められなかった。

表 4-1 腰椎骨密度の変化率

投与期間	全体		1 mg 症例		50 mg 症例		切替症例	
	症例数	平均値(%)	症例数	平均値(%)	症例数	平均値(%)	症例数	平均値(%)
1 年後	234	3.17	59	1.43	160	3.94	15	1.84
2 年後	159	4.34	37	3.72	107	4.61	15	3.90
3 年後	107	5.18	28	5.70	69	5.05	10	4.68

表 4-2 大腿骨骨密度の変化率

投与期間	全体		1 mg 症例		50 mg 症例		切替症例	
	症例数	平均値(%)	症例数	平均値(%)	症例数	平均値(%)	症例数	平均値(%)
1 年後	115	2.60	34	3.45	73	2.04	8	4.14
2 年後	75	3.11	20	6.06	48	1.50	7	5.67
3 年後	42	3.24	12	7.38	25	0.81	5	5.47

表 5-1 椎体の累積骨折発生率

	測定時期	リスク集団の数	有効症例数	累積骨折発生症例数	累積骨折発生率(%)
全体	投与開始時	4,930	4,930	—	—
	1 年時 (365 日)	3,334	3,307	105	2.57

	2年時 (730日)	2,294	2,275	170	4.82
	3年時 (1095日)	669	574	218	7.29
1mg 症例	投与開始時	1,928	1,928	—	—
	1年時 (365日)	1,074	1,057	48	3.30
	2年時 (730日)	649	644	76	6.49
	3年時 (1095日)	244	222	98	10.41
50mg 症例	投与開始時	2,552	2,552	—	—
	1年時 (365日)	1,836	1,827	49	2.23
	2年時 (730日)	1,286	1,272	80	4.14
	3年時 (1095日)	312	244	97	5.71
切替 症例	投与開始時	450	450	—	—
	1年時 (365日)	424	423	8	1.82
	2年時 (730日)	359	359	14	3.34
	3年時 (1095日)	113	108	23	6.40

(注) 累積骨折発生率は Kaplan-Meier 法を用いて算出

表 5-2 非椎体の累積骨折発生率

	測定時期	リスク集団の 数	有効症例数	累積骨折 発生症例数	累積骨折 発生率(%)
全体	投与開始時	6,576	6,576	—	—
	1年時 (365日)	3,949	3,928	91	1.84
	2年時 (730日)	2,759	2,744	154	3.76
	3年時 (1095日)	1,208	1,092	184	5.04
1mg 症例	投与開始時	2,845	2,845	—	—
	1年時 (365日)	1,315	1,302	44	2.31
	2年時 (730日)	811	805	68	4.66
	3年時 (1095日)	512	480	78	6.09
50mg 症例	投与開始時	3,246	3,246	—	—
	1年時 (365日)	2,161	2,153	40	1.55
	2年時 (730日)	1,526	1,517	68	3.09
	3年時 (1095日)	529	448	83	4.32
切替 症例	投与開始時	485	485	—	—
	1年時 (365日)	473	473	7	1.45
	2年時 (730日)	422	422	18	3.85
	3年時 (1095日)	167	164	23	5.15

(注) 累積骨折発生率は Kaplan-Meier 法を用いて算出

表 6 骨代謝マーカーの変化率 (%) (本剤開始1年後)

骨代謝マーカー		全体		1mg 症例		50mg 症例		切替症例	
		症例数	平均値	症例数	平均値	症例数	平均値	症例数	平均値
骨 吸 収	血清 NTX [nmol BCE/L]	145	-15.54	79	-18.57	48	-10.11	18	-16.73
	血清 TRACP-5b [mU/dL]	68	-41.67	18	-36.73	45	-42.53	5	-51.68
	尿中 DPD [nmol/nmol・Cr]	38	-15.60	11	-15.77	19	-16.87	8	-12.34
	尿中 NTX [nmol BCE/mmol・Cr]	201	-36.02	82	-37.91	89	-35.08	30	-33.64
骨 形 成	血清 BAP [U/L]	59	-27.64	18	-33.63	33	-27.15	8	-16.15
	血清 BAP [µg/L]	57	-31.15	12	-17.99	39	-37.84	6	-14.03
	血清 PINP [µg/L]	9	-54.30	4	-32.01	5	-72.13	0	—
	血清 OC [ng/mL]	15	-41.50	5	-48.37	8	-33.35	2	-56.93
	血清 ucOC [ng/mL]	2	-39.16	0	—	2	-39.16	0	—

NTX : I型コラーゲン架橋-N-テロペプチド、TRACP-5b : 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、  
 DPD : デオキシピリジノリン、BAP : 骨型アルカリフォスファターゼ、  
 PINP : I型プロコラーゲン-N-プロペプチド、OC : オステオカルシン、  
 ucOC : 低カルボキシル化オステオカルシン

表 7 腰背部痛の程度の変化

	時期	症例数	腰背部痛の程度の変化（全体）						
			3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	1段階悪化	2段階悪化	3段階悪化
全体	1年後	2920	40	282	921	1,629	39	9	0
	2年後	2218	46	284	699	1,078	100	11	0
	3年後	1712	35	243	580	777	69	8	0
1 mg 症例	1年後	1006	14	121	334	520	12	5	0
	2年後	667	18	97	214	308	27	3	0
	3年後	499	12	83	163	221	19	1	0
50 mg 症例	1年後	1598	14	129	492	936	23	4	0
	2年後	1204	15	138	391	599	54	7	0
	3年後	919	8	117	331	424	34	5	0
切替 症例	1年後	316	12	32	95	173	4	0	0
	2年後	347	13	49	94	171	19	1	0
	3年後	294	15	43	86	132	16	2	0

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。再審査期間中において、機構に報告した外国の措置報告は、英国、米国、EU、カナダの規制当局における同効薬の大腿骨の非定型骨折リスク増加による、添付文書への注意喚起に関するものであり、リカルボン錠 3 件（追加報告 4 件）、ボノテオ錠 1 件（追加報告 4 件）であった。研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂等の検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。

現時点で新たに対応が必要な事案はない。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。また、使用上の注意の「その他の注意」の項にある「男性患者に対する使用経験は少ない。」の記載については、削除可能と考える。

以上