

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 2013 に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム錠 アレンドロン酸錠 35mg 「トローワ」

ALENDRONIC ACID TABLETS 35 mg “TOWA”

剤形	錠剤(素錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 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 日局 アレンドロン酸ナトリウム水和物 45.68mg (アレンドロン酸として 35mg)含有
一般名	和名：アレンドロン酸ナトリウム水和物(JAN) 洋名：Alendronate Sodium Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年7月15日 薬価基準収載年月日：2011年11月28日 販売開始年月日：2011年11月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター(24時間受付対応)  0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff

本 IF は 2016 年 5 月改訂(第 6 版、重要な基本的注意の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	18
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	23
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	6. 包装	25
11. 力価	10	7. 容器の材質	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	11	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能・効果	11	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	26
2. 用法・用量	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
3. 臨床成績	11	14. 再審査期間	26
VI. 薬効薬理に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13	16. 各種コード	26
2. 薬理作用	13	17. 保険給付上の注意	26
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文 献	27
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	27
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の参考文献	27
3. 吸収	16	XII. 参考資料	27
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	27
5. 代謝	17	2. 海外における臨床支援情報	27
6. 排泄	17	XIII. 備 考	27
7. トランスポーターに関する情報	17	その他の関連資料	27
8. 透析等による除去率	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレンドロン酸ナトリウム錠は骨粗鬆症治療剤であり、本邦では 2006 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、アレンドロン酸錠 35mg「トーワ」の開発を 2008 年 9 月より企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 7 月に承認を取得、2011 年 11 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：アレンドロン酸錠 35mg「トーワ」は、骨粗鬆症に対して、通常、成人にはアレンドロン酸として 35mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180mL とともに経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、嘔気、便秘、下痢、胃痛・心窩部痛、胃炎、胃不快感、消化不良、貧血(赤血球数減少、ヘモグロビン低下等)、白血球数減少、肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇等)、頭痛、LDH 上昇、CK(CPK)上昇等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、食道・口腔内障害、胃・十二指腸障害、肝機能障害、黄疸、低カルシウム血症、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アレンドロン酸錠 35 mg 「トーワ」

(2) 洋名

ALENDRONIC ACID TABLETS 35 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アレンドロン酸ナトリウム水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)

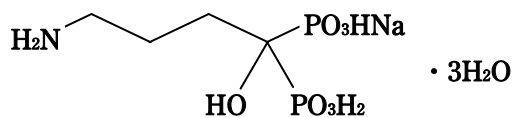
Alendronate Sodium Hydrate (JAN)

Alendronic acid (INN)

(3) ステム

-dronic acid : カルシウム(骨)代謝改善薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_7\text{P}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

分子量 : 325.12

5. 化学名(命名法)

Monosodium trihydrogen 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-diyldiphosphonate trihydrate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：アレンドロネート

7. CAS登録番号

121268-17-5(Na 塩)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
水	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	10000mL 以上	ほとんど溶けない

本品は 0.1mol/L クエン酸三ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

約 252°C(分解、ただし乾燥後)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶かした液の pH は 4.0～5.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) ニンヒドリン試液による呈色反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) リン酸塩の定性反応
- (4) ナトリウム塩の定性反応




4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

剤形の区別		錠剤(素錠)		
性状		白色の楕円形の素錠		
識別コード	本体	Tw162		
	包装			
外形		表 	裏 	側面 
錠径(mm)		長径：10.3 短径：5.6		
厚さ(mm)		3.7		
質量(mg)		175		

(2) 製剤の物性

硬度	133.3N(13.6kg 重)
----	------------------

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中 日局 アレンドロン酸ナトリウム水和物 45.68mg(アレンドロン酸として 35mg)を含有する。

(2) 添加物

使用目的	添加物
賦形剤	D-マンニトール、結晶セルロース
崩壊剤	クロスカルメロース Na
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

包装形態：PTP包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	89.3~103.3	92.4~101.2
含量(%)	99.2~102.3	98.9~100.8

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、アレンドロン酸錠 35mg 「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性⁴⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)*	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

* : 133.3N(13.6kg 重)→49.3N(5.0kg 重、1 箇月)、45.0N(4.6kg 重、3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

<参考> 日本病院薬剤師会の評価基準

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり (規格内)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上
変化あり (規格外)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法³⁾

アレンドロン酸錠 35mg「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアレンドロン酸ナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

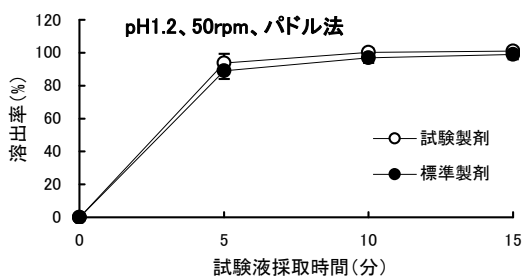
(2) 生物学的同等性試験⁴⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

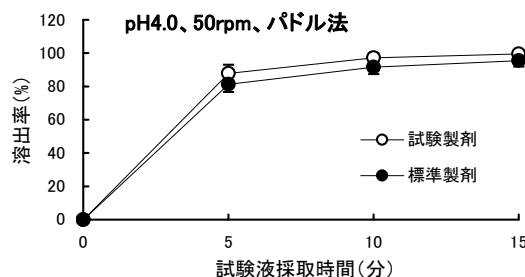
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : アレンドロン酸錠35mg「トーワ」

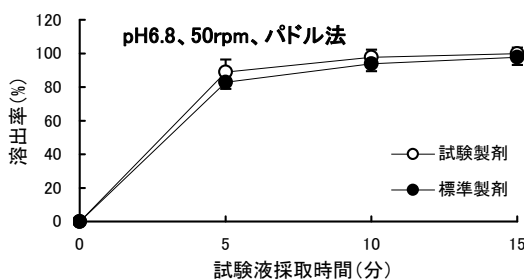
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 錠剤、35mg



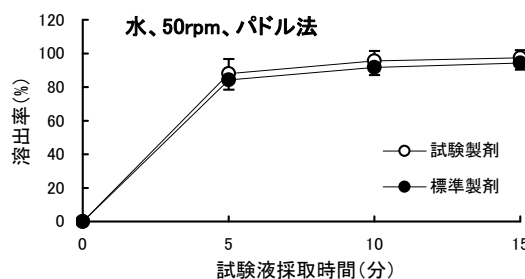
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	93.8	100.3	101.1
標準偏差	0	5.6	2.4	1.6
標準製剤	0	89.1	97.0	99.0
標準偏差	0	5.0	3.1	2.9



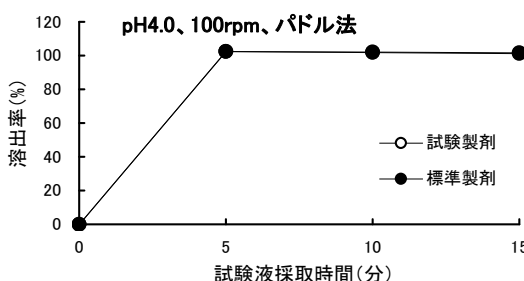
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	87.9	97.2	99.6
標準偏差	0	5.1	2.8	2.2
標準製剤	0	81.4	91.6	95.6
標準偏差	0	4.7	4.2	3.6



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	89.0	97.7	100.0
標準偏差	0	7.4	4.5	3.4
標準製剤	0	83.0	93.9	97.8
標準偏差	0	4.1	4.5	4.6



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	88.1	95.6	97.5
標準偏差	0	8.6	5.9	4.4
標準製剤	0	84.3	91.8	94.3
標準偏差	0	5.9	4.7	4.0



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	102.5	102.1	101.7
標準偏差	0	1.3	1.3	1.6
標準製剤	0	102.5	101.8	101.2
標準偏差	0	1.1	1.4	0.9

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率 (%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤、35mg)	アレンドロン酸錠 35mg「トーワ」		
50rpm	pH1.2	15分	99.0	101.1	2.1	適
	pH4.0		95.6	99.6	4.0	適
	pH6.8		97.8	100.0	2.2	適
	水		94.3	97.5	3.2	適
100rpm	pH4.0		101.2	101.7	0.5	適

(n=12)

判定基準

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、アレンドロン酸錠35mg「トーワ」と、標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

骨粗鬆症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

2. 用法・用量

通常、成人にはアレンドロン酸として 35 mgを1週間に1回、朝起床時に水約 180mL 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物（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、吸収を抑制するおそれがある。
- 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。
 - (1) 起床してすぐにコップ1杯の水（約 180mL）とともに服用すること。
 - (2) 口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - (3) 本剤を服用後、少なくとも 30 分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。
 - (4) 就寝時又は起床前に服用しないこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム、ミノドロン酸水和物、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、メナテトレノン、エストリオール、エストラジオール、イプリフラボン、塩酸ラロキシフェン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

破骨細胞による骨吸収を抑制して骨量の減少を抑制する。骨吸収抑制作用により海綿骨骨梁の連続性を維持して骨の質を保つことにより骨強度を維持する。ヒドロキシアパタイトに高い親和性を示し、リン酸カルシウムからのヒドロキシアパタイト結晶の形成過程を抑制して、異所性骨化の進展を阻止する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

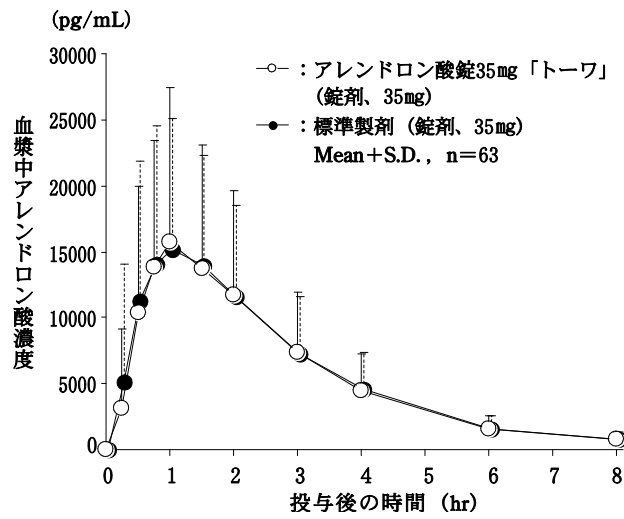
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁵⁾

アレンドロン酸錠 35 mg「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アレンドロン酸として 35 mg）健康成人男子（n=63）に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

試験方法

被験者数	健康成人男子 64 名を一群 32 名に無作為に割り付けた 2 剤 2 期クロスオーバー法(1 名の脱落により、解析対象は 63 名)
投与方法	前日より 10 時間以上絶食とし、翌朝アレンドロン酸錠 35mg「トーワ」、標準製剤共に 1 錠を 180mL の水(Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターは避ける)と共に単回経口投与
投与量	1 錠(アレンドロン酸として 35mg)
採血時間	投与前、投与後 0.25 時間、0.5 時間、0.75 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間(合計 11 時点)
休薬期間	第 I 期最終採血より 13 日間
分析法	血漿中アレンドロン酸(未変化体)濃度を液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー(LC/MS/MS)で測定
食事	第 I 期、第 II 期は同一献立



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₈ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アレンドロン酸錠 35mg 「トーフ」 (錠剤、35mg)	46401 ± 29251	17589.3 ± 12010.4	0.976 ± 0.408	1.515 ± 0.170
標準製剤 (錠剤、35mg)	46952 ± 28060	17509.1 ± 11524.0	1.036 ± 0.458	1.547 ± 0.165

(Mean ± S.D., n=63)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

V. 2. 用法及び用量の項、VIII. 7. 相互作用の項 2)を参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁵⁾

kel : $0.4607 \pm 0.0496 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 3)を参照

(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

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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) 30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 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
- 4) 低カルシウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

V. 1. 効能・効果の項を参照

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

V. 2. 用法・用量の項を参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 2) 重篤な腎機能障害のある患者 [使用経験が少なく安全性が確立していない。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるため、服用法について患者を十分指導し、理解させること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 2) アレンドロン酸ナトリウム水和物製剤の投与により、上部消化管に関する副作用が報告されているので、観察を十分に行い、副作用の徴候又は症状(嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現又は胸やけの発現・悪化等)に注意し、患者に対して、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。(「重大な副作用」の項参照)
- 3) 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ため、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- 4) 患者には、食事等から十分なカルシウムを摂取させること。
- 5) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミンD欠乏症又はビタミンD代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あ

らかじめ治療を行うこと。

- 6) 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等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。
〔「重大な副作用」の項参照〕

- 7) 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。
〔「重大な副作用」の項参照〕

- 8) 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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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ヶ月前に大腿部や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。
〔「重大な副作用」の項参照〕

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤 等	本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。	本剤は多価の陽イオン（Ca、Mg等）とキレート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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- (1) 食道・口腔内障害：食道障害（食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、食道炎、食道びらん）があらわれ、出血を伴う場合がある。）、口腔内潰瘍があらわれることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状（吐血、下血、貧血、嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛、胸やけ、口腔内異和感、口内痛の発現・悪化等）に注意し、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。
- (2) 胃・十二指腸障害：（出血性）胃・十二指腸潰瘍、出血性胃炎があらわれることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状（吐血、下血、貧血、上腹部痛、心窩部痛、上腹部不快感の発現・悪化等）に注意し、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。
- (3) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。
- (4) 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があらわれることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。
- (5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の重篤な皮膚症状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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎：顎骨壊死・顎骨骨髓炎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。
- (7) 外耳道骨壊死：外耳道骨壊死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。
- (8) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器	鼓腸放屁、口内乾燥、嚥下困難、歯肉腫脹、胃痛・心窩部痛、胃不快感・胃重感・腹部不快感、腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、胃酸逆流、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび、嘔気、便秘、下痢、胃炎、消化不良
皮膚・皮膚 付属器	紅斑、湿疹、発疹、かゆみ、脱毛、蕁麻疹
血液	貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン低下等）、白血球数減少、血小板数減少
肝臓	肝機能異常（AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇等）
腎臓	頻尿、排尿困難、BUN 上昇

中枢・末梢 神経系	回転性めまい、知覚減退、浮動性めまい、頭痛
筋・骨格系	関節痛 ^{注2)} 、背(部)痛 ^{注2)} 、筋肉痛 ^{注2)} 、骨痛 ^{注2)} 、筋痙攣
精神・神経系	不眠(症)
電解質代謝	血清リン低下、血清カリウム上昇
眼	ぶどう膜炎、上強膜炎、眼症状(かすみ、異和感等)、強膜炎
その他	血管浮腫、LDH上昇、総コレステロール値上昇、血清アルブミン低下、下肢痛、胸痛、けん怠(感)、味覚倒錯、末梢性浮腫、顔面浮腫、動悸、脱力(感)、発熱、気分不良、ほてり(顔面紅潮、熱感等)、CK(CPK)上昇、血圧上昇
注2) 投与初日から数ヵ月後に、まれに、日常生活に支障を来たすような激しい痛みを生じることが報告されている。なお、ほとんどが投与中止により軽快している。	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

添付文書より抜粋

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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

重大な副作用(頻度不明)

- (1) 食道・口腔内障害：食道障害(食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、食道炎、食道びらん)があらわれ、出血を伴う場合がある。)、口腔内潰瘍があらわれることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状(吐血、下血、貧血、嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛、胸やけ、口腔内異和感、口内痛の発現・悪化等)に注意し、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。
- (2) 胃・十二指腸障害：(出血性)胃・十二指腸潰瘍、出血性胃炎があらわれることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状(吐血、下血、貧血、上腹部痛、心窩部痛、上腹部不快感の発現・悪化等)に注意し、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。
- (3) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。
- (4) 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があらわれることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。
- (5) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)：中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重篤な皮膚症状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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (6) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎：顎骨壊死・顎骨骨髓炎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。
- (7) 外耳道骨壊死：外耳道骨壊死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。
- (8) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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。

9. 高齢者への投与
該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[使用経験がない。]
- 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。[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・期間に相關する。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。]
- 3) 授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候、症状：低カルシウム血症、低リン酸血症、並びに上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は潰瘍等）が発現することがある。
処置：アレンドロン酸と結合させるために、ミルクあるいは制酸剤等の投与を考慮する。
食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず、患者を立たせるか、上体を起こして座らせること。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：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に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意
該当しない

16. その他
該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

毒薬：1個中アレンドロン酸として35mg以下を含有する内用剤は劇薬である。

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
PTP包装	20錠(2錠×10) 50錠(2錠×25)

7. 容器の材質

包装形態	材質
PTP包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ボナロン錠 5mg、ボナロン錠 35mg、フォサマック錠 5、フォサマック錠 35mg、
テイロック注射液 5mg、テイロック注射液 10mg、アレンドロン酸錠 5mg「トーフ」
同効薬：エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム、ミノドロン酸水和物、
アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、メナテトレノン、
エストリオール、エストラジオール、イプリフラボン、塩酸ラロキシフェン

9. 国際誕生年月日

1993年7月16日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	承認番号	備考
2011年7月15日	22300AMX00971000	

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日	備考
2011年11月28日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
121107801	3999018F2087	622110701

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験
- 5) 陶 易王ほか：医学と薬学, 66(3),497,2011

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<http://di.towayakuhin.co.jp/towa5/>



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号