

## 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 に準拠して作成

骨粗鬆症治療薬

日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム

**フォサマック<sup>®</sup>錠35mg**

FOSAMAC<sup>®</sup> Tablets 35mg

剤形	裸錠
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錠中アレンドロン酸 35mg（アレンドロン酸ナトリウム水和物として 45.68mg）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（INN）
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：2006年7月26日 薬価基準収載年月日：2006年9月15日 販売開始年月日：2006年9月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.organonconnect.jp/">http://www.organonconnect.jp/</a>

本 IF は 2021 年 8 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ください。

# 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—

## 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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 と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績.....	11
6. RMP の概要.....	2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>18</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	18
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用.....	18
2. 一般名.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>24</b>
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移.....	24
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	25
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	4. 吸収.....	25
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	5. 分布.....	26
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	7. 排泄.....	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	8. トランスポーターに関する情報.....	30
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	9. 透析等による除去率.....	30
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者.....	30
2. 製剤の組成.....	7	11. その他.....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>31</b>
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由.....	31
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	2. 禁忌内容とその理由.....	31
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	31
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	32
9. 溶出性.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	33
10. 容器・包装.....	9	7. 相互作用.....	35
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用.....	36
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	46
		10. 過量投与.....	46

11. 適用上の注意.....	47	<b>XI. 文献.....</b>	<b>60</b>
12. その他の注意.....	47	1. 引用文献.....	60
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>48</b>	2. その他の参考文献.....	61
1. 薬理試験.....	48	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>62</b>
2. 毒性試験.....	50	1. 主な外国での発売状況.....	62
<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>58</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	64
1. 規制区分.....	58	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>65</b>
2. 有効期間.....	58	その他の関連資料.....	65
3. 包装状態での貯法.....	58		
4. 取扱い上の注意.....	58		
5. 患者向け資材.....	58		
6. 同一成分・同効薬.....	58		
7. 国際誕生年月日.....	58		
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.....	58		
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.....	58		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	59		
11. 再審査期間.....	59		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	59		
13. 各種コード.....	59		
14. 保険給付上の注意.....	59		

---

# 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水和物（以下「アレンドロネート」と記載）はビスホスホネート系製剤の一つとして1978年に初めて合成された。Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.はその骨吸収抑制作用に注目し、1日1回処方の経口骨粗鬆症治療薬としての開発を進め、骨粗鬆症をはじめとする代謝性骨疾患における有効性と安全性を確認した。1993年の発売以降、全世界95ヶ国以上で承認されている。

国内における1日1回処方製剤の臨床開発は、万有製薬株式会社（現 MSD株式会社）が1990年より第Ⅰ相試験を開始し、続く第Ⅱ相試験より帝人ファーマ株式会社が共同開発パートナーとして参画した。その後の第Ⅲ相試験（エンドポイント：骨密度、骨折）の結果から、1日1回処方製剤の有効性と安全性が認められ、2001年6月20日に製造承認を取得した。

ビスホスホネート系製剤の薬物動態の特徴として、生体内に吸収された後、その約50%が骨組織に特異的に分布し、骨吸収面に比較的長期間滞留することが知られている。この事実から、1週間あたりの累積投与量が同じであれば、1日1回投与と週1回投与における薬効は理論上同等と考えられる。海外で実施した第Ⅲ相二重盲検比較試験において、アレンドロネート1日1回錠（10mg）と週1回錠（70mg）では同等の有効性と安全性が確認された。2006年の時点で、欧米においては週1回投与製剤の処方比率は約90%である。

我が国においても週1回錠（35mg）と5mg1日1回錠（5mg）との間で同等の有効性と安全性が確認され、2006年7月にフォサマック®錠35mgが週1回投与の骨粗鬆症治療薬として承認を受けた。2021年8月、MSD株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

注）5mg製剤：2021年5月販売中止

## 2. 製品の治療学的特性

(1) アレンドロン酸は骨のヒドロキシアパタイトに強い親和性を持ち、ラットでは破骨細胞が存在する骨表面に選択的に分布した。アレンドロン酸は破骨細胞に取り込まれた後その活性を抑制することにより、骨吸収を減少させた<sup>1)、2)</sup>。卵巣摘出ヒヒの骨代謝亢進が抑制され、海綿骨量を骨石灰化を障害せずに増加させ、皮質骨の粗鬆性の亢進を防止した<sup>3)</sup>。また、骨折イヌの治癒過程に対し影響を与えないことが示された<sup>4)</sup>。

(2) 退行期骨粗鬆症患者を対象とした52週間の二重盲検試験で、本剤（35mg/週）投与の腰椎骨密度増加率は6.3%であり<sup>5)</sup>、退行期骨粗鬆症患者を対象とした96週間の長期投与試験で服用した5mg1日1回製剤での腰椎骨密度の増加率は8.7%であった<sup>6)</sup>。また、海外で閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施された1日1回製剤での3年間のプラセボ対照二重盲検比較試験で、脊椎圧迫骨折及び大腿骨近位部骨折の発生頻度を抑制した<sup>7)</sup>。

(3) 国内における本剤（35mg/週）投与と5mg（5mg/日）投与との二重盲検比較試験の結果、本剤（35mg/週）投与の安全性評価対象168例中22例（13.1%）に28件の副作用が認められ、対照薬（5mg/日）投与では安全性評価対象156例中28例（17.9%）に34件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害であり、本剤（35mg/週）では24件（上腹部痛4件（2.4%）、胃不快感4件（2.4%）、胃潰瘍3件（1.8%）、胃炎3件（1.8%）等）、対照薬（5mg/日）では25件（胃不快感5件（3.2%）、便秘3件（1.9%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は本剤（35mg/週）では168例中6例（3.6%）に10件認められ、対照薬（5mg/日）では

## I. 概要に関する項目

---

156 例中 6 例 (3.8%) に 7 件認められた。主なものは本剤 (35mg/週) では  $\gamma$ -GTP 上昇 4 件 (2.4%)、AST (GOT) 上昇 2 件 (1.2%)、ALT (GPT) 上昇 2 件 (1.2%) であり、対照薬 (5mg/日) では  $\gamma$ -GTP 上昇 2 件 (1.3%) であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められておらず、本剤 (35mg/週) 投与と対照薬 (5mg/日) 投与との副作用発現率は同程度であった。

注) 5mg 製剤 : 2021 年 5 月販売中止

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

特になし

#### (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

フォサマック<sup>®</sup>錠 35mg

#### (2) 洋名

Fosamac<sup>®</sup> Tablets 35mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 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）

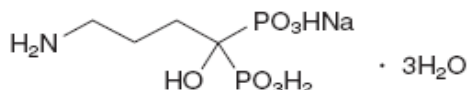
Alendronic Acid（r-INN）

#### (3) ステム（stem）

カルシウム（骨）代謝改善薬 calcium metabolism regulator, pharmaceutical aid

: -dronic acid

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O

分子量：325.12

### 5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium trihydrogen 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-diyldiphosphona 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

略号：AHBuBP、ABDP

治験番号：MK-217（万有製薬）

GTH-42W（帝人）



## 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、においはない。

#### (2) 溶解性

##### 1) 各種溶媒における溶解度

表・アレンドロン酸ナトリウム水和物の溶解度

測定温度：20±5℃

溶媒	1gを溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局による表現
水	36.1~39.0	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	$1.36 \times 10^6 \sim 4.54 \times 10^6$	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	$0.91 \times 10^7 \sim 1.57 \times 10^7$	ほとんど溶けない

5ロットの最小値と最大値

0.1mol/L クエン酸三ナトリウム試液に溶ける。

##### 2) 各種 pH に対する溶解度

表・アレンドロン酸ナトリウム水和物の各種 pH に対する溶解度

測定温度：20±5℃

pH	1gを溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局による表現
2.0	21.6	やや溶けやすい
4.0	33.4	やや溶けにくい
6.0	39.1	やや溶けにくい
8.0	32.5	やや溶けにくい
10.0	29.8	やや溶けやすい

5ロットの平均値

#### (3) 吸湿性

本品を室温下、相対湿度 32%から 100%の条件下に 41 日間保存し、試料の重量変化を測定したところ、いずれの条件でも重量変化は認められなかった。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 252℃（分解、ただし乾燥後）

#### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} < 2$ 、 $pK_{a2} < 2$ 、 $pK_{a3} = 6.2$ 、 $pK_{a4} = 9.9$ 、 $pK_{a5} = 10.2$

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

表・アレンドロン酸ナトリウム水和物の分配係数

温度：室温

溶媒系	分配係数
1-オクタノール／0.1mol/L 塩酸	$1 \times 10^{-4}$ 以下
1-オクタノール／pH4 緩衝液	同上
1-オクタノール／pH7 緩衝液	同上
1-オクタノール／pH10 緩衝液	同上
1-オクタノール／0.1mol/L 水酸化ナトリウム	同上

(7) その他の主な示性値

本品の新たに煮沸して冷却した水溶液（1→100）の pH は 4.1～4.7 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃	36 ヶ月	二重ポリエチレン袋入り ファイバードラム（密閉）	変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	二重ポリエチレン袋入り ファイバードラム（密閉）	変化なし	
苛酷試験	加温条件下	80℃	12 週間	共栓付透明ガラス 試験管（閉栓）	4 週間後に乾燥 減量が 1%以下 に減少
	加湿条件下	25℃ 85%RH	4 週間	褐色ガラス瓶（開栓）	変化なし
		25℃ 11%RH			
光照射	室温 白色蛍光灯 (2000lux)	600 時間	透明ガラス瓶（開栓）	変化なし	

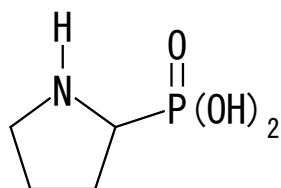
### Ⅲ. 有効成分に関する項目

試験項目：

		長期保存試験 加速試験	苛酷試験
性状	色 外観	○ —	— ○
pH		○	○
IR スペクトル		○	○
溶状		—	○
水分測定	熱重量分析	○	—
	乾燥減量	—	○
純度試験	原薬の純度	○	—
	類縁物質	—	○
定量		○	○
溶液の吸光度		○	○
濁度		○	○

#### (2) 強制分解による生成物

本品を強制熱分解（245℃、1 時間）するとき、2-Phosphonopyrrolidine が主分解生成物として同定された。



2-Phosphonopyrrolidine

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) ニンヒドリンによる呈色反応
- (2) リン酸塩の定性反応
- (3) ナトリウム塩の定性反応
- (4) 赤外吸収スペクトル

定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

白色楕円形裸錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	フォサマック®錠 35mg	
剤形・色調	楕円形・裸錠・白色	
外形と大きさ	表面	 長径：10.3mm、短径：5.6mm
	裏面	
	側面	 厚さ：3.6mm
重量	約 175mg	

#### (3) 識別コード

表示部位：表面

表示内容：77

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	分量（1錠中）	添加剤
フォサマック®錠 35mg	日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸として 35mg	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

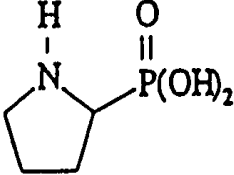
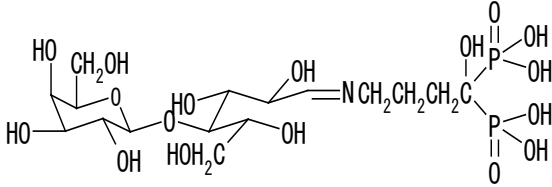
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物として生成する可能性のある化合物は下表の通りであるが、製造工程中に 2) は生成しないことを確認している。

物質名 (略名)	構造式
1) 2-Phosphonopyrrolidine	
2) アレンドロネートラクトース縮合物	

#### 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

試験項目：性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、定量、水分、硬度。

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	60℃	環境湿度	暗所	シャーレ (開放)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	85%RH	暗所	PTP	6ヵ月	変化なし
				暗所	シャーレ (開放)	6ヵ月	変化なし
		40℃	75%RH	暗所	シャーレ (開放)	6ヵ月	変化なし
	光	25℃	環境湿度	D65 蛍光灯 2000lux	シャーレ (ポリ塩化 ビニリデン 製フィルム でカバーす る) 及び対 照品 (アル ミホイル遮 光)	600時間	変化なし
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP 包装	36ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP 包装	6ヵ月	変化なし	

##### 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）

該当しない

##### 9. 溶出性

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）による。

条件：回転数 50rpm 試験液 水 900mL

（結果）試験開始 15 分後に 94.3%～101.3%の範囲で溶出した。

本品は溶出試験規格（15 分間の溶出率が 85%以上）に適合する。

##### 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

20錠 [2錠シート（患者さん用パッケージ付き PTP）×10]

40錠 [2錠シート（患者さん用パッケージ付き PTP）×20]

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

PTP：環状ポリオレフィンコポリマーとポリプロピレンの3層フィルム及びアルミニウム箔

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

錠剤が粉碎された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

## 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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

後期第Ⅱ相試験：用量設定試験により「5mg を 1 日 1 回」と設定した。

フォサマックは食事や飲み物の影響を受け吸収効率が低下すること、また、胃内への到達を速やかに  
行い食道での副作用発現の低減を考慮し、「朝起床時に水約 180mL とともに経口投与」と設定した。

服用 30 分経過後食事を摂らずに横になると、一度胃の中に入った薬（または薬と胃酸の混合物）が食道に逆流し炎症を起こしてしまうおそれがあるため、また、大変吸収が悪く服用後 30 分以内の飲食や他の薬剤の経口摂取によりフォサマックの吸収が妨げられるおそれがあることから、「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。」と設定した。

### 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

7.1 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。

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。[2.2、8.1 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・就寝時又は起床前に服用しないこと。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない



## (2) 臨床薬理試験

### 1) 国内第 I 相単回投与試験成績<sup>8)</sup>

閉経後女性 24 名（解析対象 23 名）に 2 期クロスオーバー法でアレンドロネート 5mg 錠または 35mg 錠を朝食 2 時間前に単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率の幾何平均値は、それぞれ 0.47% 及び 0.48% であった。両製剤間の尿中排泄率の幾何平均値比（35mg 錠/5mg 錠）は 1.02 で、相対的バイオアベイラビリティに差は認められなかった。またアレンドロネートの忍容性は良好であった。

### 2) 海外第 I 相単回投与試験成績 [参考]

閉経後女性 37 例に、クロスオーバー法にて朝食 2 時間前の空腹時にアレンドロネート 35mg 錠または 70mg 錠 1 錠を単回経口投与、あるいはアレンドロネート 0.25mg 含有注射液を 2 時間かけて定速静脈内投与したとき、投与 36 時間後までの未変化体の平均尿中排泄率は、それぞれ 0.27%、0.25% 及び 45.1% であった。これらの尿中排泄率の比から求めたバイオアベイラビリティの幾何平均は、用量 35mg で 0.61%、用量 70mg で 0.57% であり、用量間に類似性を認めた。またアレンドロネートの忍容性は良好であった。

#### [参考：1 日 1 回投与製剤における第 I 相臨床試験成績]

1) 健康成人男子を対象としてアレンドロネート 5、10、20 及び 40mg（各群 n=5~6）を単回投与して順次安全性を確認しながら低用量から高用量へと段階的に検討を進めた。その結果、5mg 群でアレンドロネートとの関連性が不明な ALT（GPT）の上昇を 1 例に認めたが、他に臨床問題となる異常はみられなかった<sup>9)</sup>。

また、20mg を 1 日 1 回 14 日間の連続投与試験を実施した（n=9）。その結果、肝機能検査値の異常変動はみられず、また、自覚症状も発現しなかった<sup>9)</sup>。

2) アレンドロネートは閉経後女性に用いられる可能性が高いことから、閉経後 1 年以上経過した 50~75 歳の女性を対象に、アレンドロネート 10mg の単回及び 7 日間連続投与試験を実施した（n=5）。血液一般検査及び尿検査の結果からは、アレンドロネートとの関連性があると考えられる変化は認められなかった<sup>10)</sup>。

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回投与である。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### [参考：週1回投与製剤による用量反応探索試験]

アレンドロネートの生体内での分布割合は投与量による影響を受けないとされている。消化管より吸収されたアレンドロネートはその40～60%が骨組織に蓄積し<sup>11)</sup>、残りはほとんどが代謝されることなく尿中に排泄される。したがって、尿中排泄率の解析から間接的にアレンドロネートの骨組織への蓄積量を推定することが可能である。

国内での35mg週1回投与と5mg1日1回投与の比較では、尿中排泄率に差は認められなかった<sup>8)</sup>。また、海外での研究結果でも1週間の投与量が同じである限り、尿中排泄率には差がないことが示されている。以上の事実は、1週間の投与量が同じであれば、骨組織に蓄積されるアレンドロネートの総量にも差が無いことを間接的に証明するものである。

また、海外ではアレンドロネート70mg週1回製剤は、10mg1日1回製剤と同等の有効性および安全性が立証されており、既に世界80カ国以上で承認、発売されている。

以上より、国内での週1回投与製剤として、複数の用量による用量反応探索試験は行わず、アレンドロネート35mg錠を用いて第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施することとした。

#### [参考：1日1回投与製剤における前期第Ⅱ相臨床試験成績]<sup>12)</sup>

更年期骨粗鬆症の女性及び閉経後骨減少または人工閉経後の女性を対象に、プラセボを対照としたアレンドロネートの2.5mg及び10mg、1日1回、36週間連続投与における安全性及び有効性を検討した。その結果、投与前値に対する腰椎骨密度の変化率は、プラセボ群が $-1.25 \pm 2.27\%$  (n=21)、2.5mg群が $5.49 \pm 3.65\%$  (n=19)、10mg群が $5.74 \pm 3.49\%$  (n=19)と、2.5mg群及び10mg群はプラセボ群に比し有意 ( $p < 0.001$ ; Fisher's 制限付最小有意差検定) に高値であった。

安全性に関する評価では、関連性を否定し得ない副作用発現率はプラセボ群が6.1% (2/33例)、2.5mg群が14.7% (5/34例)、10mg群が18.2% (6/33例)であり、関連性を否定し得ない臨床検査値の異常変動発現率は、2.5mg群が17.9% (5/28例)、10mg群が14.3% (4/28例)であり、プラセボ群において異常変動はみられなかった。

また、骨吸収の指標である尿中ピリジノリン (LP/Cr、HP/Cr) の評価から、10mg群では骨代謝を必要以上に抑制していることが懸念された。以上のことから、アレンドロネートの至適用量は2.5mg付近にあると考えられた。なお、概括安全度の評価では、「安全性に問題なし」の割合はプラセボ群が90.9% (30/33例)、2.5mg群が88.2% (30/34例)、10mg群が81.8% (27/33例)であり、群間には有意差は認められなかった。

### (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

該当資料なし

注) 本邦におけるアレンドロネート35mg錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は35mg、週1回投与である。

## V. 治療に関する項目

【参考：1日1回投与製剤における後期第Ⅱ相臨床試験成績】<sup>13)</sup>

退行期骨粗鬆症及び閉経後骨減少または人工閉経後の女性を対象に、プラセボを対照としたアレンドロネートの1、2.5、5mg、1日1回、24週間連続投与における多施設共同二重盲検法により後期第Ⅱ相試験を実施した。

その結果、12週以降の最終測定時点での腰椎骨密度は5mg群のみでプラセボ群に比し有意 ( $p=0.001$ ; Rankit 変換後の Dunnett's 検定) な増加を示した。その増加率はプラセボ群が  $1.09 \pm 3.24\%$  ( $n=52$ )、5mg群  $3.75 \pm 3.79\%$  ( $n=51$ ) であった。安全性に関する評価では、関連性を否定し得ない副作用発現率はプラセボ群が 22.0% (18/82 例)、1mg群が 23.3% (20/86 例)、2.5mg群が 15.2% (12/79 例)、5mg群が 15.2% (12/79 例) であり、群間に有意差はみられなかった。関連性を否定し得ない臨床検査値の異常変動発現率は、プラセボ群が 12.2% (10/82 例)、1mg群が 17.6% (15/85 例)、2.5mg群が 10.3% (8/78 例)、5mg群が 21.8% (17/78 例) であり、群間に有意差はみられなかった。

副作用発現並びに臨床検査値異常変動を総合判定した概括安全度評価では、「安全性に問題なし」の割合はプラセボ群が 76.9% (60/78 例)、1mg群が 75.6% (62/82 例)、2.5mg群が 79.5% (58/73 例)、5mg群が 73.3% (55/75 例) であり群間に有意差はみられなかった。

以上のことから、アレンドロネートの至適用量は5mg/日であるとされた

### ②比較試験

#### a) 国内における第Ⅲ相比較試験（骨密度）<sup>5)</sup>

退行期骨粗鬆症患者 328 例を対象に、アレンドロネート 35mg を週 1 回 52 週間経口投与した際の有効性及び安全性を、1日1回5mgの経口投与と二重盲検法により比較検討した。主要評価項目は腰椎 (L1-L4) 骨密度の変化率とした。

その結果、有効性解析対象 297 例における投与 52 週後の腰椎骨密度の増加率は、35mg 週 1 回投与群で 6.3%、5mg 1 日 1 回投与群で 5.8% であり、両群とも同等の骨密度増加作用を示した (図: ANOVA,  $p<0.001$ )。更に、各群とも投与開始時に比べて投与 12 週から投与 52 週まで有意な増加を示した。

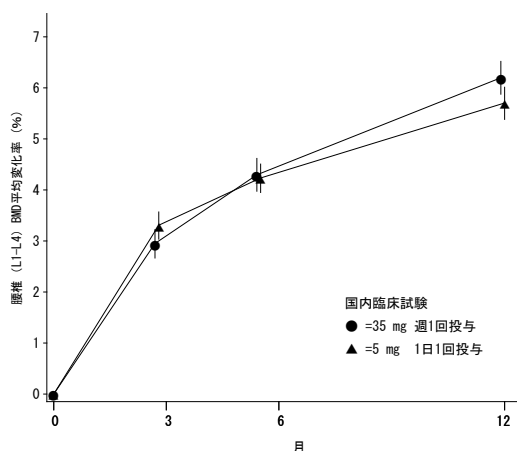
また、副次的評価項目である大腿骨 (Total) 骨密度および骨代謝マーカー (DPD、NTX、BAP) の変化率においても、両群の効果は同程度であった。

安全性解析対象 324 例における副作用の発現率は、35mg 週 1 回投与群で 13.1% (22/168 例)、5mg 1 日 1 回投与群で 17.9% (28/156 例) であり、両群に差は認められなかった。

35mg 週 1 回投与群では 28 件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害であり、24 件 [上腹部痛 4 件 (2.4%)、胃不快感 4 件 (2.4%)、胃潰瘍 3 件 (1.8%)、胃炎 3 件 (1.8%) 等] であった。また、臨床検査値異常変動は 168 例中 6 例 (3.6%) に 10 件認められた。主なものは  $\gamma$ -GTP 上昇 4 件 (2.4%)、AST 上昇 2 件 (1.2%)、ALT 上昇 2 件 (1.2%) であった。なお、5% を超える頻度の副作用は認められなかった。

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回投与である。

図. 腰椎 (L1-L4) 骨密度の増加率 (平均値±標準誤差)



b) 海外における第Ⅲ相比較試験 (骨密度) <sup>14)</sup>

閉経後骨粗鬆症患者 1,258 例を対象に、アレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与と 10mg1 日 1 回投与の有効性及び安全性を 1 年間の二重盲検比較試験により比較検討した。主要評価項目は腰椎骨 (L1-L4) の密度の変化率とした。

その結果、有効性解析対象 1,086 例における投与 12 ヶ月後の腰椎骨密度の増加率は、10mg1 日 1 回投与群で 5.4%、35mg 週 2 回投与群で 5.2%、70mg 週 1 回投与群で 5.1%であり、各群の有効性は同等であった。また、副次的評価項目である大腿骨 (12 ヶ月後)、大腿骨頸部、転子部及び全身骨の骨密度変化率、骨代謝マーカー (NTX、BSAP、血清カルシウム及び血清リン) の変化率においても、各群の効果は同程度であった。大腿骨骨密度 (12 ヶ月後) においては、70mg 週 1 回投与群で 2.9%、10mg1 日 1 回投与群で 3.1%と同程度の骨密度増加効果を示した。

安全性解析対象 1,258 例における副作用の発現率は、10mg1 日 1 回投与群で 19.5% (72/370 例)、35mg 週 2 回投与群で 19.0% (70/369 例)、70mg 週 1 回投与群で 16.6% (86/519 例) と各群とも同程度であり、用法・用量の違いによる差は認められなかった。

[参考 : 1 日 1 回投与製剤における比較試験成績]

a) 国内における第Ⅲ相比較試験 (骨折)

退行期骨粗鬆症患者 (n=365) を対象とした 2 年間の二重盲検比較試験により、アレンドロネート 5mg 製剤 (5mg/日) と対照薬 (アルファカルシドール) 1µg/日の骨折抑制効果を比較検討した。胸腰椎の新規骨折発生率は 5mg 製剤 (5mg/日) 投与で 12.2%、対照薬 (1µg/日) で 16.7%であり、対照薬に対する 5mg 製剤 (5mg/日) の非劣性が検証された。投与後 6 ヶ月から調査終了時まで発生した胸腰椎の新規骨折発生率はそれぞれ 4.3%、12.7%と、5mg 製剤 (5mg/日) 投与では対照薬に比して 8.4%低く統計的に有意差を認めた (相対危険減少率 66%) <sup>15)</sup>。さらに、同試験の参加者の中で延長試験に同意したものを対象として 1 年間の延長試験を行った (n=170)。その結果、投与開始後 3 年における胸腰椎の新規骨折発生率はそれぞれ 7.8%、18.8% (相対危険減少率 59%) であり、5mg 製剤 (5mg/日) の有意な椎体骨折抑制効果が 3 年間にわたり確認された <sup>16)</sup>。

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回投与である。

## V. 治療に関する項目

### b) 海外における第Ⅲ相比較試験（骨折）

閉経後骨粗鬆症患者 2,027 例における 3 年間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、5mg 製剤を 3 年間（最初の 2 年間は 5mg/日、3 年目は 10mg/1 日 1 回）投与した結果は下表の通りである<sup>7)</sup>。

骨折の種類	骨折抑制率 (%)
胸腰椎の新規骨折*	47%
2 個以上の胸腰椎の新規骨折*	90%
新規大腿骨近位部骨折	51%

\* : X 線像による判定

なお、5mg 製剤（5mg/日）投与後の平均腰椎骨密度増加率は、海外における 10mg/日投与 12 カ月後の値と国内における 5mg/日投与 48 週後の値に類似性が認められた<sup>17),18)</sup>。また、骨密度増加効果と骨折抑制効果は相関することが確認されている<sup>19)</sup>。

## 2) 安全性試験

該当資料なし（アレンドロネート 35mg 錠の長期投与試験は実施していない。）

[参考：海外における比較試験成績（2 年間）]<sup>20)</sup>

閉経後骨粗鬆症患者 1,258 例を対象に、アレンドロネート 70mg 週 1 回投与及び 35mg 週 2 回投与と 10mg/1 日 1 回投与の有効性及び安全性を 2 年間の二重盲検比較試験により比較検討した。主要評価項目は腰椎骨密度の変化率とした。

その結果、投与 24 カ月後の腰椎骨密度の増加率は、10mg/1 日 1 回投与群で 7.4%、35mg 週 2 回投与群で 7.0%、70mg 週 1 回投与群で 6.8%であり、各群の有効性は同等であった。また、副次的評価項目である大腿骨（Total）、大腿骨頸部、転子部及び全身骨の骨密度変化率、骨代謝マーカー（NTX、BSAP）の変化率においても、各群の効果は同程度であった。各群の副作用発現率は同程度であり、忍容性は良好であった。

[参考：1 日 1 回投与製剤における長期投与試験成績]

### ①国内における長期投与試験<sup>6)</sup>

退行期骨粗鬆症患者を対象とし、アレンドロネート 2.5 及び 5mg/1 日 1 回、96 週間（2 年間）の長期投与試験を実施した。本試験中、後期第Ⅱ相試験結果より至適用量が 5mg に決定されたため、2.5mg の症例については 5mg への用量変更をするか、または 2.5mg のまま継続投与をするかを治験担当医師が判断し、それに従い用量の変更を実施した。

その結果、投与前値に対する投与開始 96 週後の腰椎骨密度の変化率は 2.5mg 群で 0.99%（n=1）、5mg 群で 8.68%（n=24）、用量変更群で 6.76%（n=13）であり、5mg 群と用量変更群で有意（ $p<0.05$  ; t 検定）な増加を認めた。

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回投与である。

## V. 治療に関する項目

安全性の評価では、関連性を否定し得ない副作用発現率は全体で 19.1% (22/115 例) であり、主なものは消化管障害であった。発現症状の 83.3% (35/42 件) は投与開始後 12 週以内に観察された。関連性を否定し得ない臨床検査値の異常変動発現率は 13.1% (14/107 例) であった。また、安全性の総合評価である概括安全度で「安全性に問題なし」と評価された割合は、73.9% (82/111 例) であった。

### ②海外における長期投与試験<sup>21)</sup>

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲験比較試験に参加した閉経後骨粗鬆症女性 994 例のうち 10 年の試験期間全てに参加した 247 例に対する治療成績について検討した。その結果、アレンドロネート投与群 (10mg/1 日 1 回) の腰椎骨密度の増加率は、13.7%と試験開始時に比して統計的に有意に増加し ( $p<0.001$ )、その効果は投与期間中増加し続けることが確認された。また、大腿骨近位部骨密度も同様に、6.7%増加していた ( $p<0.001$ )。骨代謝回転についても閉経前の正常レベルにまで速やかに回復させ、その効果は 10 年間の長期投与後にも維持されている。アレンドロネート投与 8~10 年目における上部消化管障害発現率は 27.9%であり、このうち重篤な症例はみられなかった。また、試験期間中において特異的な副作用は認められなかった。

### (5) 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 (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

安全性評価対象 3,162 例中 247 例 (7.8%) に 300 件 (臨床検査値異常変動を含む) の副作用が認められた。副作用発現頻度は、安全性に関する調査 (観察期間 1 年 6 ヶ月) 7.7% (207 例/2,702 例)、有効性・安全性に関する調査 (観察期間 3 年間) 8.7% (40 例/460 例) であった。

安全性評価対象 3,162 例における主な副作用は腹部不快感 34 件 (1.1%)、上腹部痛 33 件 (1.0%)、悪心 25 件 (0.8%)、消化不良 16 件 (0.5%)、下痢 16 件 (0.5%) であった。

[再審査終了時]

#### 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

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回投与である。

## 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（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、パミドロン酸二ナトリウム、ゾレドロン酸水和物）

注意：関連のある化合物の効能・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

骨は、コラーゲンが主体のマトリックスにハイドロキシアパタイトが沈着したものであり、軟組織を機械的に支持する機能に加えて、カルシウムや他の陽イオンを細胞外液に放出する機能を併せ持っている。これらの機能を維持するために、骨吸収能を持つ破骨細胞と骨形成能を持つ骨芽細胞により、骨の微小単位が常に新しいものと置換されている。この過程は骨リモデリングと呼ばれ、骨吸収期及び骨形成期から成る。

骨吸収の主体である破骨細胞は、骨吸収面に接着した後、組織学的に明帯と呼ばれる領域を作り、その内部に周囲から閉鎖された環境を形成する。破骨細胞は、骨側の細胞膜を波状縁という特異な構造に変化させ、波状縁を介して各種蛋白分解酵素とともに水素イオンを放出する。このため酸性となった閉鎖環境において骨のハイドロキシアパタイトの溶解及び骨有機基質の分解が起こり、破骨細胞に吸収される。

アレンドロネートは、破骨細胞下の骨吸収面に特異的な分布を示し、中性条件下ではハイドロキシアパタイトに強く結合しているが、破骨細胞により作られる酸性の閉鎖環境下で遊離し、破骨細胞に選択的に作用するものと考えられている。

##### ①骨における分布 (*in vivo*)<sup>1)</sup>

幼若ラットに骨吸収抑制作用発現量である 0.12 $\mu$ mol/kg の <sup>3</sup>H-アレンドロネートを皮下投与し、12～15 時間後における骨表面での分布を調べたところ、骨芽細胞面に比べ破骨細胞面に約 8 倍多く分布していた。

##### ②pH の違いによるハイドロキシアパタイトとの結合能 (*in vitro*)

<sup>14</sup>C-アレンドロネートをウシ骨粉に結合させる系により、pH によるハイドロキシアパタイトとの結合量の変化を検討した。その結果、アレンドロネートは中性条件下でハイドロキシアパタイトに強く結合するが、酸性条件にすると pH 依存的に遊離し、pH3.0 では結合した量の約 95%が遊離した。破骨細胞が骨表面に付着すると、骨表面との間に形成される閉鎖環境内を酸性とし、骨のハイドロキシアパタイトを溶解する。よって、この実験結果から破骨細胞による骨吸収に伴いアレンドロネートが骨組織から遊離することが示唆された。

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

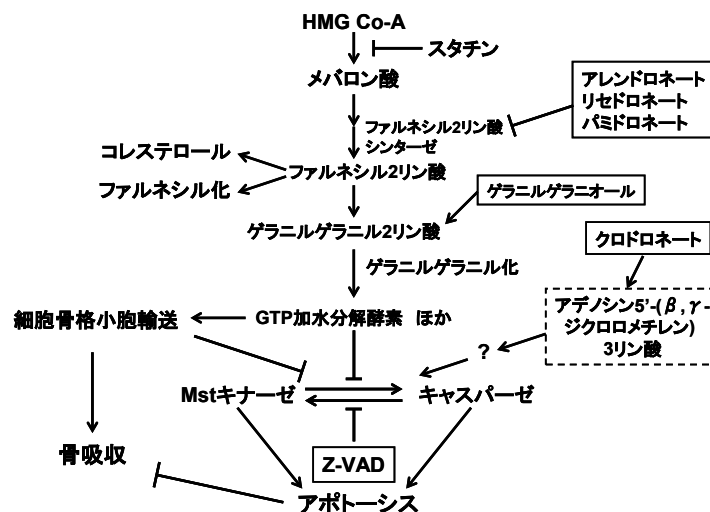
### 2) 作用機序

アレンドロネートは破骨細胞が付着する骨石灰化面に選択的に分布し、破骨細胞の作り出す酸性の閉塞環境下で遊離されて破骨細胞に取り込まれ、骨吸収活性を抑制する。

破骨細胞に取り込まれたアレンドロネートの最も有力な分子作用点は、他の窒素原子含有ビスホスホネートと同様に、メバロン酸/コレステロール生合成経路上のファルネシル 2 リン酸 (FPP) シンターゼである。本酵素の阻害は、ゲラニルゲラニル 2 リン酸 (GGPP) の生成抑制を介し、細胞骨格の再構成や細胞内小移動を制御する Rho、Rac、Cdc42、Rab 等の GTP 結合蛋白のプレニル化を抑制し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制するものと考えられている (図) <sup>22)</sup>。

本薬を含む窒素原子含有ビスホスホネートでは、破骨細胞のアポトーシス誘導作用、および破骨細胞の骨吸収能の直接的抑制作用により、骨吸収を抑制するものとされる <sup>23)</sup>。

図：ビスホスホネートの破骨細胞における想定される作用部位



#### ①破骨細胞の Na<sup>+</sup>非依存的 H<sup>+</sup>放出能に対する作用 (*in vitro*) <sup>24)</sup>

アレンドロネート (0.022~220pmol/mm<sup>2</sup>) を前処理した骨スライスに、ラット長管骨より調製した培養破骨細胞、又はマウス骨髄細胞由来の破骨細胞を付着させ、破骨細胞の H<sup>+</sup>放出能を調べたところ、アレンドロネートは濃度依存的に破骨細胞の H<sup>+</sup>放出能を抑制し、その IC<sub>50</sub> は約 0.022pmol/mm<sup>2</sup>であった。

#### ②破骨細胞の形態に対する作用 <sup>2)</sup>

ラットにアレンドロネート 0.31mg/kg を皮下投与後、ヒト PTHrP を持続注入し、頸骨骨端部での破骨細胞の形態を透過型顕微鏡で検討した結果、活性化破骨細胞の特徴である波状縁が消失した像が認められた。

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。



## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### ③骨形成と骨吸収に対する作用

脛骨骨髓除去モデルラットに対し、アレンドロネート 0.8, 1.5, 6.1, 30.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 6 日間連続皮下投与した後、髓腔内に形成された海綿骨量を骨髓除去後 7 日目に解析した。その結果、形成された海綿骨量はいずれの用量においても差が認められなかった。また、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の用量において、新たに形成された海綿骨の吸収が抑制された。このことから、アレンドロネートは骨吸収を抑制する用量においても、骨形成には直接の影響を与えないことが示唆された。

### ④骨吸収と骨石灰化に対する作用

成長過程のラット (Schenk 評価系) にアレンドロネート 0.004~24.1 mg/kg を 10 日間皮下投与後、脛骨骨端部の組織学的解析を行った。骨吸収抑制の指標である脛骨骨端部の海綿骨量は 0.004 mg/kg 以上で増加したが、骨石灰化の指標である骨端板巾及び類骨の厚さには 4.0 mg/kg でも影響は認められず、24.1mg/kg で骨端板巾が増加した。本結果から、骨吸収と骨石灰化それぞれを抑制するのに必要な有効用量には 6,000 倍の差があることが示された。

### ⑤破骨細胞のメバロン酸経路に対する作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

アレンドロネートの作用がメバロン酸経路の阻害によるものかどうかを検討した。マウス培養破骨細胞において、アレンドロネート (10、15 または 60 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) は破骨細胞形成を抑制した。アレンドロネートの作用はメバロン酸(1mmol/L)により部分的に拮抗され、細胞内でガラニルガラニル 2 リン酸 (メバロン酸経路の中間体) に変換されるガラニルガラニオール (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) により強く拮抗された。

ウサギ培養破骨細胞においても、アレンドロネート (15 または 60 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) は骨吸収を抑制した。アレンドロネートの作用はガラニルガラニオール(10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) により拮抗された。

これらの結果から、アレンドロネートは、破骨細胞においてその機能に必須のメバロン酸経路を阻害することが示唆された。

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑥ファルネシル 2 リン酸シターゼに対する作用 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

- 1) アレンドロネートがメバロン酸経路のどの部分を阻害するのかについて検討するため、アレンドロネート (10 $\mu$ g/mL) 存在下に放射性ラベルされたメバロン酸をラット肝臓サイトゾルとインキュベートし、メバロン酸経路の中間体を HPLC 分析した。その結果、イソペンテニル 2 リン酸 (IPP) からファルネシル 2 リン酸 (FPP) への生合成に関する酵素である IPP イソメラーゼあるいは FPP シターゼが、アレンドロネートによる阻害の標的酵素であると考えられた。アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。
- 2) アレンドロネートはヒト遺伝子組換え型の FPP シターゼを濃度依存的に阻害し、その IC<sub>50</sub> は 340nmol/L であった。アレンドロネートは肝臓サイトゾルから部分精製した IPP イソメラーゼ及び GGPP シターゼを阻害しなかった。
- 3) 破骨細胞において、アレンドロネートは <sup>3</sup>H-メバロノラク톤の蛋白への結合を 18kDa の蛋白を除き抑制した。加えて、ステロールを含む不飽和性脂質への結合も抑制した。これらのことから、アレンドロネートは破骨細胞において蛋白のプレニル化とステロール合成を抑制することが示された。

### ⑦破骨細胞のアポトーシスに関する作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

マウス破骨細胞をアレンドロネート (30 $\mu$ mol/L) で処理することにより、アポトーシス制御に関連するシグナル伝達キナーゼである Mst1 (Mammalian sterile 20-like kinase 1) の活性化が観察された<sup>22)</sup>。このことより、アレンドロネートによる骨吸収抑制作用には、破骨細胞に対するアポトーシスの誘導が関与することが示唆されている。

### ⑧破骨細胞のアポトーシスと骨吸収抑制との関係 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

ウサギ破骨細胞をアレンドロネート (0.06~6nmol/slice) で 72 時間インキュベートし、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド断片 (CTX) の放出量測定による骨吸収活性と、破骨細胞数に対する用量反応性を検討した。その結果、破骨細胞数を減少させる濃度の 10 分の 1 以下の濃度で骨吸収の抑制が認められた。また、この骨吸収抑制作用はキヤスパーゼ阻害剤で拮抗されなかった。したがって、アレンドロネートによる骨吸収抑制作用は、破骨細胞のアポトーシス誘発作用のみに依存するものではないことが示された。

### ⑨破骨細胞のメバロン酸経路に対する作用 (*in vivo*)<sup>27)</sup>

ラットにアレンドロネート 0.5mg/kg/日を皮下投与後、脛骨を抗 HMG-CoA 還元酵素抗体とヘマトキシリンにより染色し、脛骨の破骨細胞における HMG-CoA 還元酵素の *in vivo* での発現を検討した。その結果、アレンドロネートは HMG-CoA 還元酵素の発現を 76%抑制した。また、HMG-CoA 還元酵素の阻害剤であるシンバスタチンは、アレンドロネートによる HMG-CoA 還元酵素発現の抑制作用に拮抗した。これらの結果は、*in vivo* においてもアレンドロネートが破骨細胞のメバロン酸経路に対して作用していることを示しており、実際に生体内においてもメバロン酸経路の酵素阻害がアレンドロネートの分子作用点である可能性が示唆された。

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 骨量減少に対する作用

#### ① 卵巣摘出ラットにおける作用

[1] SD系雌ラットの両側卵巣を摘出し、その翌日よりアレンドロネート（0.04、0.2、1.0及び5.0mg/kg）を1日1回2ヵ月間経口投与した。その結果、1.0mg/kg以上の投与量で大腿骨遠位部の骨密度減少を抑え、骨石灰化の障害も認められなかった<sup>28)</sup>。

[2] SD系雌ラットの両側卵巣を摘出し、その翌日よりアレンドロネート0.1又は0.5mg/kgを1日1回1年間経口投与した。その結果、いずれの投与量においても腰椎・大腿骨の骨密度および骨強度の減少を抑制した。

[3] SD系雌ラットの両側卵巣を摘出し、その6ヵ月後よりアレンドロネート1.4及び14µg/kgを1週間に2回、1年間皮下投与した。その結果、アレンドロネートは用量依存的に腰椎の骨量を増加させた。

#### ② 卵巣摘出ヒヒにおける作用<sup>3)</sup>

成熟ヒヒの両側卵巣を摘出し、アレンドロネート0.04及び0.19mg/kgを2週に1回、2年間静脈内投与した。その結果、いずれの投与量でも亢進した骨代謝回転亢進が卵巣非摘出群レベルにまで回復させることが生化学的マーカー及び骨形態により示された。骨における石灰化障害は認められず、特に海綿骨の骨量を増加させ、皮質骨の粗鬆性の亢進を防止した。また、力学的な解析によると、アレンドロネート投与による腰椎海綿骨の骨量増加は、骨強度と強い正の相関を示した。

#### ③ 不動化ラットにおける作用<sup>29)</sup>

SD系雄ラットの一方の坐骨神経を切除することにより、片側の後肢を不動化した。不動化手術前にアレンドロネート0.04、0.4及び4mg/kgを2日間皮下投与した。アレンドロネートを前処置することにより、骨石灰化に影響を与えることなく、不動化による骨量減少が0.04mg/kg以上の投与量で抑制された。

#### ④ 甲状腺ホルモン誘発ラットモデルにおける作用<sup>30)</sup>

SD系雄ラットにサイロキシシン（T<sub>4</sub>）250µg/kgを1週間に6回皮下投与すると同時に、アレンドロネート1.34mg/kgを週に2回、3週間経口投与した。その結果、アレンドロネートは骨吸収を抑制することにより、骨石灰化に影響を与えることなく、甲状腺ホルモン刺激による骨代謝回転亢進を介した骨量減少を抑制した。

### 2) 正常動物の骨に対する影響<sup>31),32)</sup>

成熟ビーグル犬にアレンドロネート（0.25、0.5及び1.0mg/kg/日）を1日1回3年間経口投与した。予定臨床使用量（5mg/man/日：約0.1mg/kg/日）の約10倍量のアレンドロネートを3年間投与しても、骨強度に対する影響、皮質骨の異常所見、微小骨折、骨軟化症は認められなかった。

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 3) 骨折修復に対する影響<sup>4)</sup>

イヌ骨折モデルにおいて骨折作成前後合わせて 25 週間、予定臨床使用量（5mg/man/日：約 0.1mg/kg/日）の約 20 倍量のアレンドロネートを経口投与しても、骨折部位の治癒程度、強度、皮質骨の骨石灰化速度に影響は認められなかった。

### 4) 投与頻度と骨量減少抑制作用

#### ①卵巣摘出ラットにおける作用<sup>33)</sup>

SD 系雌ラットの両側卵巣を摘出し、アレンドロネートが含有するリン量換算で、1 ヶ月あたり 0.00、0.056、0.28、1.40 及び 7.00mg P/kg の用量を、月 8 回（週 2 回）、4 回（週 1 回）又は 2 回（2 週に 1 回）に分割して 3 ヶ月間皮下投与し、大腿骨および脛骨海面骨量の増加作用を比較した。低用量域では週 2 回投与の方が 2 週 1 回投与よりも大きな増加を示したが、中等量～高用量域では同等であった。

#### ②二次性副甲状腺機能亢進症ラットにおける作用

カルシウム欠乏食による二次性副甲状腺機能亢進症ラットに、アレンドロネートの 28 日分の総投与量（アレンドロネートが含有するリン量換算として 0.028、0.28、2.8mg P/kg）を 1 日 1 回、2 日に 1 回、週 2 回、週 1 回に分割し、あるいは単回 24 時間持続注入で、皮下投与した。28 日間の投与終了後、大腿骨の骨塩量を測定した。わずかな骨量減少の抑制しか示さない最低投与量を除いて、アレンドロネートの総投与量が同じ 1 日 1 回投与と週 1 回投与の比較では、骨量減少抑制作用に差は認められなかった。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

---

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

フォサマック®錠 5 の申請後、新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、経口投与後のアレンドロネートは血清中濃度が低く、薬物吸収の評価ができないため、唯一の消失経路である尿中排泄を吸収の指標とした。

### 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<sup>注)</sup>

##### a) 単回経口投与時の血清中濃度<sup>9)</sup>

健康成人男子にアレンドロネート 5、10、20 及び 40mg 含有する錠剤を各 1 錠、朝食の 2 時間前に単回経口投与したとき（各群 n=5~6）の血清中アレンドロン酸濃度は、5 及び 10mg 投与群では全例で定量限界（11.5ng/mL）未満であった。20mg では 6 例中 2 例（13.1、18.3ng/mL）で、40mg では、6 例中 4 例（13.8~79.3ng/mL）で投与後 2 時間後にわずかに検出された。

##### b) 連続経口投与時の血清中濃度<sup>9)</sup>

(1) 健康成人男子（n=6）に、アレンドロネート 20mg 含有する錠剤 1 錠を、朝食の 2 時間前に 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した。6 例中の 1 例で投与 4 日目（27.0ng/mL）と 7 日目（19.0ng/mL）に、別の 1 例で 7 日目（11.7ng/mL）に、それぞれわずかに検出された他、すべて定量限界（11.5ng/mL）未満であった。

(2) 健康成人男子（n=6）に、アレンドロネート 20mg 含有する錠剤を、朝食の 3 時間後に 1 日 1 回 14 日間連続経口投与した。6 例中 1 例で投与初日の投与 1 時間後に（40.9ng/mL）検出された他、すべて定量限界（11.5ng/mL）未満であった。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

『Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 7.相互作用』の項を参照のこと

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回投与である。

## 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) 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

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 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

本剤は経口吸収率が低く、血中濃度はほとんどが定量限界未満であることから、尿中濃度を測定することにより薬物動態を検討した。具体的には、経口投与後吸収された薬物の尿中排泄率が静脈内投与後の尿中排泄率と同じであると仮定して、本剤のバイオアベイラビリティを求めた。

[参考]の項に示した通り、すでに連日投与製剤でバイオアベイラビリティに関するデータが得られているため、尿中排泄率を連日投与製剤と比較した。

閉経後女性 24 例（54～75 歳、解析対象 23 例）に、2 期クロスオーバー法にてアレンドロネート 5mg または、35mg を朝食 2 時間前に単回経口投与し、尿中排泄を評価したとき、アレンドロネート 5mg、35mg 製剤間での尿中排泄率の幾何平均値比（35mg 錠/5mg 錠）は 1.02 で、バイオアベイラビリティには差がないと判断された<sup>8)</sup>。

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

投与量	尿中排泄率* (%) (90%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)
5mg 錠	0.47 (0.36, 0.61)	1.02 (0.79, 1.32)
35mg 錠	0.48 (0.37, 0.62)	

\* : 幾何平均

[参考] アレンドロネート連日投与製剤のバイオアベイラビリティ<sup>34)</sup>

閉経後 60 歳未満 (非高齢者、n=8) 及び 65 歳以上の高齢女性 (高齢者、n=8) に 2 期クロスオーバー法でアレンドロネートを経口 (5mg) 及び静脈内 (0.1mg) 投与し、投与後 48 時間までの尿中排泄量を測定したとき、下記の結果が得られている。

対象	尿中排泄率* (%)		バイオアベイラビリティ* (%)
	静脈内投与	経口投与	
非高齢者	44.7	1.11	2.49
高齢者	44.1	1.25	2.83

\* : 幾何平均

(2) 単回経口投与時<sup>35)</sup>

[参考]

SD 系ラットに <sup>14</sup>C-アレンドロネート 3.8mg/kg を絶食下で経口投与した時、投与後 30 分の血漿中放射能濃度は雄で 25ng eq./mL、雌で 32ng eq./mL であった。その後の消失は比較的速やかであり、投与後 4 時間の血漿中放射能濃度は、雌雄ともに 4 例中の 2 例がすでに検出限界未満であった。このため、血漿中濃度からは信頼性のある速度論的パラメータを算出することができなかった。血漿中放射能濃度の推移に、顕著な性差は認められなかった。

(3) 連続経口投与時<sup>35)</sup>

[参考]

SD 系ラットに <sup>14</sup>C-アレンドロネート 3.8mg/kg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した場合の血漿中放射能濃度は、単回投与時とほぼ同様の推移を示した。なお、投与期間中は夜間に絶食し、毎朝投与 2 時間後に給餌した。

5. 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<sup>36)</sup>

[参考]

胎児移行性を調べるため、妊娠 19 日齢のラットに <sup>14</sup>C-アレンドロネート 0.038mg/kg を単回静脈内投与した。投与後 24 時間後の放射線濃度は胎盤で 13.31±1.48ng eq./g であったが、母体血漿・および胎児では検出限界以下であり、胎児への移行性は低いと考えられた。

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回経口投与である。

**(3) 乳汁への移行性**

[参考]

産後 14 日のラットに <sup>14</sup>C-アレンドロネート 0.038mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度の平均値は投与後 2 時間で最高の 13.80ng eq./mL となり、投与後 48 時間では検出限界以下となった。

**(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**

1) 単回経口投与時<sup>35)</sup>

[参考]

SD 系ラットに <sup>14</sup>C-アレンドロネート 3.8mg/kg を絶食下で経口投与した時、投与後 30 分の血漿中放射能濃度は雄で 25ng eq./mL、雌で 32ng eq./mL であった。その後の消失は比較的速やかであり、投与後 4 時間の血漿中放射能濃度は、雌雄ともに 4 例中の 2 例がすでに検出限界未満であった。このため、血漿中濃度からは信頼性のある速度論的パラメータを算出することができなかった。血漿中放射能濃度の推移に、顕著な性差は認められなかった。

2) 連続経口投与時<sup>35)</sup>

[参考]

SD 系ラットに <sup>14</sup>C-アレンドロネート 3.8mg/kg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した場合の血漿中放射能濃度は、単回投与時とほぼ同様の推移を示した。なお、投与期間中は夜間に絶食し、毎朝投与 2 時間後に給餌した。

**(6) 血漿蛋白結合率**

ヒトにおける血漿蛋白結合率は 85.6%であった。(in vitro)

**6. 代謝**

**(1) 代謝部位及び代謝経路**

[参考]

ラットおよびイヌに <sup>14</sup>C-アレンドロネートを静脈内投与したところ、代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄された。

**(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率**

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

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。  
注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回経口投与である。



(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

(1) 排泄部位及び経路

主として腎から排泄される。

(2) 排泄率<sup>注)</sup>

1) 健康成人男子にアレンドロネート 5、10、20 及び 40mg 含有する錠剤を、朝食の 2 時間前に単回経口投与したとき（各群 n=5~6）の投与後 48 時間までの尿中排泄率（平均±SD）は、投与量のそれぞれ 0.78±0.29%、0.78±0.60%、0.99±0.49% および 1.90±1.65%（幾何平均：0.65~1.41%）であり、投与量による有意な差は認められなかった。そのほとんどは投与後 6 時間までに排泄された。また、健康成人男子（n=6）にアレンドロネート 20mg を朝食の 2 時間前に 1 日 1 回 7 日間連続経口投与したときの尿中排泄率（平均±SD）は以下の通りである<sup>9)</sup>。

投与日	尿中排泄率（% of dose）
第 1 日	0.89±0.31
第 4 日	1.83±1.45
第 7 日	1.26±0.91

2) 閉経後の女性（n=5）にアレンドロネート 10mg を朝食の 2 時間前に単回経口投与した時の尿中排泄率（平均±SD）は、投与量の 0.96±0.43%であった。1 週間の休薬の後、引き続いて 1 日 1 回 7 日間の連続経口投与を朝食の 30 分前に行った時の尿中排泄率（平均±SD）は以下の通りである<sup>10)</sup>。

投与日	尿中排泄率（% of dose）
第 1 日	0.38±0.14
第 4 日	0.71±0.31
第 7 日	0.55±0.19

3) 閉経後 60 歳未満（非高齢者、n=8）及び 65 歳以上の高齢女性（高齢者、n=8）に 2 期クロスオーバー法でアレンドロネートを経口（5mg）及び静脈内（0.1mg）投与し、投与後 48 時間までの尿中排泄量を測定したとき、下記の結果が得られている<sup>34)</sup>。

対象	尿中排泄率*（% of dose）	
	静脈内投与	経口投与
非高齢者	44.7	1.11
高齢者	44.1	1.25

\*：幾何平均

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回経口投与である。

## VII. 薬物動態に関する項目

4) 閉経後女性 24 例 (54~75 歳、解析対象 23 例) に、2 期クロスオーバー法にてアレンドロネート 5mg または、35mg を朝食 2 時間前に単回経口投与し、尿中排泄を評価したとき、アレンドロネート 5mg、35mg 製剤間での尿中排泄率の幾何平均値比 (35mg 錠/5mg 錠) は 1.02 で、バイオアベイラビリティには差がないと判断された<sup>8)</sup>。

投与量	尿中排泄率* (%) (90%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)
5mg 錠	0.47 (0.36、0.61)	1.02 (0.79、1.32)
35mg 錠	0.48 (0.37、0.62)	

\* : 幾何平均

5) 海外で行われた試験において、閉経後女性にアレンドロン酸として 10 mg を含有する錠剤を、単回経口投与 (朝食の 2、1、0.5 時間前、直後及び 2 時間後の 5 期クロスオーバー法) したとき (n=49) の投与後 36 時間までの尿中排泄量 (幾何平均値) は、朝食 2、1 及び 0.5 時間前の投与ではそれぞれ 12.68 µg、8.88 µg 及び 6.78 µg であり、朝食 2 時間前に投与した場合が最も多かった。一方、朝食直後及び 2 時間後の投与では多くが定量限界 (1 ng/mL) 未満であった。

### 6) [参考] 吸収に及ぼす飲食の影響<sup>38)</sup>

海外で行われた試験において、閉経後女性にアレンドロン酸として 10mg を含有する錠剤を、水、コーヒー又はオレンジジュースと同時に単回経口投与 (3 期クロスオーバー法) したとき (n=40) の投与後 24 時間までの尿中排泄量はそれぞれ 19.2µg、7.43µg、6.77µg であり、コーヒー・オレンジジュースでは水と比較して約 60%の低下を示した。

(解説)

アレンドロネートを含むビスホスホネート系薬剤は  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 等の多価陽イオンとキレートを形成し吸収が抑制される。

同様に、コーヒーやオレンジジュースも  $\text{Ca}^{2+}$ あるいは  $\text{Mg}^{2+}$ が含まれているため、吸収抑制のメカニズムの一つとして、アレンドロネートとキレートを形成することが考えられる。

### (3) 排泄速度

尿中排泄速度から計算された消失半減期は以下の通りであった<sup>34)</sup>。

投与	パラメータ	非高齢者		高齢者	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差
静脈内 0.1mg	消失半減期 (hr)	23.1	9.2	25.3	14.4
	MRT <sub>0-48</sub> (hr)	4.9	0.5	4.9	1.0
経口 5mg	消失半減期 (hr)	27.2	12.8	26.3	8.2
	MRT <sub>0-48</sub> (hr)	7.0	1.2	6.8	0.5

投与量 : 5mg (経口)、0.1mg (静脈内)、絶食下投与、投与後 4 時間に食事 (n=8)

注) 本邦におけるアレンドロネート 35mg 錠の骨粗鬆症に対して承認されている用法・用量は 35mg、週 1 回経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

---

**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**

**(1) 腹膜透析**

該当資料なし

**(2) 血液透析**

該当資料なし

**(3) 直接血液灌流**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

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

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 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 [7.2 参照]

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 [8.4、11.1.4 参照]

（解説）

2.1 本剤が食道に滞留することにより食道粘膜に対し刺激作用を示すおそれがあるので、本剤を速やかに胃内へ到達させなければならない。したがって、薬剤の食道通過を遅延させる障害のある患者には投与しないこと。

2.2 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では、本剤が食道で滞留したり、あるいは、本剤と胃酸の混合物が食道へ逆流したりする危険性が高くなる。したがって、このような患者では副作用を発現する可能性が増大するため投与しないこと。

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に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため投与しないこと。

2.4 本剤の骨吸収抑制作用の結果、血清カルシウムの低下が起こることがあるので、低カルシウム血症の患者には投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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 本剤は咽喉頭、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。〔7.2、11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤の投与により、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。〔11.1.1、11.1.2 参照〕
- 8.3 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。〔11.1.4 参照〕
- 8.4 低カルシウム血症がある場合には、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。〔2.4、11.1.4 参照〕
- 8.5 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。〔11.1.6 参照〕
- 8.6 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。〔11.1.7 参照〕
- 8.7 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。〔11.1.8 参照〕

（解説）

\*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 8.1 食道、口腔内への副作用の可能性を低下させるためには、本剤を速やかに胃内へ到達させることが重要である。重度の副作用を回避するためにも、患者が服用方法を遵守するように十分な指導をする必要がある。
- 8.2 上部消化管に関する副作用の指標となるような徴候又は症状があらわれた後でも、本剤を服用し続けると副作用が悪化する危険性が高くなるため、このような兆候又は症状が現れた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう患者に十分指導する必要がある。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.3 骨粗鬆症の予防と治療に適切な量のカルシウムの摂取が必要であり、もし不足していれば、食事等から十分なカルシウム補給をしなければならない。

8.4 本剤の骨吸収抑制作用の結果、血清カルシウムの低下が起こることがあるので、低カルシウム血症のある患者に投与する場合は、あらかじめ治療を行うこと。〔「2.禁忌内容とその理由」参照〕

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と、腸管からのカルシウム吸収低下などから低カルシウム血症をおこしたり、本剤の治療効果が十分に得られないことなどが考えられるため、このような疾患がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。

8.5 本剤を含むビスホスホネート系薬剤の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ため、顎骨壊死・顎骨骨髓炎発現のリスク因子、患者に対する注意等を記載し、注意喚起することとした。

また、顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスク因子の一つである抜歯等の歯科処置や口腔の不衛生は、歯科医師との連携が重要であることから、本剤投与前及び投与中の患者に対する具体的な指示事項などを記載した。

8.6 外国の文献等でビスホスホネート系薬剤（注射剤を含む）による報告が集積されたことから、『外耳道骨壊死』を追記した。

8.7 ビスホスホネート系薬剤を長期投与された患者において、薬剤との因果関係は明確ではないが、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報告されたことから、発現時の所見及び両側性の骨折のリスクを記載し、注意喚起を記載した。

## 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、11.1.2 参照〕

（解説）

本剤は上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すおそれがある。そのため、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の基礎疾患を悪化させる可能性があるためこれらの疾患を有する患者に投与する際は注意すること。

**(2) 腎機能障害患者**

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者**

重篤な腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、重篤な腎機能障害のある患者に投与した場合、排泄が阻害される可能性があるため、血中濃度が持続し低カルシウム血症等の副作用発現のおそれがあるので設定した。

**(3) 肝機能障害患者**

設定されていない

**(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。

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、投与を中止した後も継続的に暴露される可能性があるため、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児への影響を否定できないため、ビスホスホネート系薬剤一般に共通するものとして記載した。

[参考]

ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験において、催奇形性は認められなかったが、高用量（10mg/kg/日及び25mg/kg/日）において化骨遅延が認められた。

**(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、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。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので設定した。

[参考]

胎児移行性を調べるため、妊娠 19 日齢のラットに <sup>14</sup>C-アレンドロネート 0.038mg/kg を単回静脈内投与した。投与後 24 時間後の放射線濃度は胎盤で 13.31±1.48ng eq./g であったが、母体血漿・および胎児では検出限界以下であり、胎児への移行性は低いと考えられた<sup>36)</sup>。

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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。  
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。

（解説）

授乳婦への使用経験がなく、また動物実験（ラット）において本剤の乳汁中への移行が確認されているので設定した。

〔参考〕

産後 14 日のラットに  $^{14}\text{C}$ -アレンドロネート 0.038mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度の平均値は投与後 2 時間で最高の 13.80 ng eq. /mL となり、投与後 48 時間では検出限界以下となった。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等の骨粗鬆症を対象とした臨床試験は実施していない。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 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
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。

（解説）

本剤は極性が高く負に帯電した分子であるため、マグネシウムイオンやカルシウムイオンなどのような多価陽イオンとキレートを形成することがある。そのようなキレートは胃腸粘膜から吸収されにくく、本剤のバイオアベイラビリティの低下につながる（臨床試験において食事、飲料等によりバイオアベイラビリティが低下するという報告がある<sup>38)</sup>）。その結果、十分な治療効果が得られなくなるため注意すること。

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。



## 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。副作用の頻度は 35mg 製剤（35mg/週）の臨床試験及び特定使用成績調査の合計より算出した。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 食道・口腔内障害

食道障害〔食道穿孔（頻度不明）、食道狭窄（頻度不明）、食道潰瘍（頻度不明）、食道炎（0.3%）、食道びらん（頻度不明）があらわれ、出血を伴う場合がある。〕、口腔内潰瘍（頻度不明）があらわれることがある。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）に注意すること。〔8.1、8.2、9.1.1 参照〕

###### 11.1.2 胃・十二指腸障害

（出血性）胃・十二指腸潰瘍（0.3%）、出血性胃炎（0.2%）があらわれることがある。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）に注意すること。〔8.2、9.1.1 参照〕

###### 11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

###### 11.1.4 低カルシウム血症（0.09%）

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。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。〔2.4、8.3、8.4 参照〕

###### 11.1.5 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）（いずれも頻度不明）

###### 11.1.6 顎骨壊死・顎骨髄炎（0.03%）

〔8.5 参照〕

###### 11.1.7 外耳道骨壊死（頻度不明）

〔8.6 参照〕

###### 11.1.8 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）

〔8.7 参照〕

（解説）

\*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 11.1.1 本剤（35mg/週）の国内臨床試験で食道・口腔内に関する重篤な副作用の報告はない。また、アレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠の承認時の国内臨床試験では、食道炎が 3 件/718 例（発現率：0.42%）報告されたが、その程度はいずれも軽度であり服薬中止等には至っていない。しかしながら、海外及びアレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠の国内の特定使用成績調査で食道・口腔内に関する重篤な副作用が報告されていることから記載した。一般に、食道・口腔内障害は初期症状として胸やけ、飲み込みにくい、飲み込む時の痛み、胸の痛みなどを認めることがある。食道・口腔内障害が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- 11.1.2 本剤（35mg/週）の国内臨床試験で胃潰瘍が 3 件/168 例（発現率：1.8%）報告されたが、重篤な副作用は認められなかった。また、アレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠の承認時の国内臨床試験で、胃潰瘍が 6 件/718 例（発現率：0.8%）報告されたが、そのうち 3 件が重度と

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

診断され、本剤の投与が中止された。海外及び本剤（35mg/週）、アレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の国内の特定使用成績調査でも出血を伴う胃・十二指腸潰瘍及び出血性胃炎の報告があることから記載した。一般に、胃・十二指腸障害は初期症状としてみぞおちの痛み、腹痛、圧痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘などを認めることがある。胃・十二指腸障害が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

11.1.3 本剤（35mg/週）及びアレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の承認時の国内臨床試験で肝機能障害の報告はない。しかしながら、アレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の国内の市販後で重篤な肝機能障害の報告があり、症状として黄疸を発現した症例があったことから記載した。一般に、肝機能障害は初期症状として全身倦怠感、食欲不振、吐き気、嘔吐などを認めることがある。また、黄疸は初期症状として皮膚や結膜などの黄染（黄色くなる）を認めることがある。肝機能障害、黄疸が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

11.1.4 本剤（35mg/週）及びアレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の承認時の国内臨床試験で低カルシウム血症の報告はない。しかしながら、海外及び本剤（35mg/週）、アレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の国内の特定使用成績調査で臨床症状を伴う低カルシウム血症の報告があることから記載した。一般に、低カルシウム血症は初期症状として血清カルシウムの低下（補正值が 8.0mg/dL 以下）、筋肉の脱力感、筋力の減退、しびれ、手足の震えなどを認めることがある。低カルシウム血症が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

11.1.5 本剤（35mg/週）及びアレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の承認時の国内臨床試験で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）の報告はない。しかしながら、海外及びアレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の国内の市販後で中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の報告があることから記載した。一般に、中毒性表皮壊死融解症（TEN）は初期症状として広範囲に紅斑、水疱を生じ、水疱は破れやすく（ニコルスキー現象）、びらん（赤肌）となり、痛みを伴う。発熱、食欲不振、全身倦怠感、関節痛、時に意識障害などを認めることがある。また、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は初期症状として発熱、食欲不振、全身倦怠感、中央に浮腫を伴った紅斑（赤い発疹）、眼球結膜の充血、口腔粘膜などの痛みを伴った粘膜疹などを認めることがある。中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

11.1.6 本剤（35mg/週）及びアレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の承認時の国内臨床試験で顎骨壊死・顎骨髄炎の報告はない。しかしながら、海外及び本剤（35mg/週）、アレンドロネート 1日1回投与製剤 5mg 錠の国内の市販後に顎骨壊死・顎骨髄炎の報告があることから記載した。一般に、顎骨壊死・顎骨髄炎は顎の痛み、歯の緩み、歯茎の腫れなどを認めることがある。顎骨壊死・顎骨髄炎が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

11.1.7 外国の文献等でビスホスホネート系薬剤（注射剤を含む）による報告が集積されたことから、『外耳道骨壊死』を追記した。

11.1.8 国内及び海外において副作用報告が集積されたことから、注意喚起の為に記載した。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生じる事があるので、十分に観察を行い、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。

注) 5mg 製剤 : 2021 年 5 月販売中止

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
消化器	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	鼓腸放屁、口内乾燥、嚥下困難、歯肉腫脹
皮膚・皮膚付属器		発疹、かゆみ、脱毛、蕁麻疹	紅斑、湿疹
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上昇、ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇等）	
腎臓		BUN上昇	頻尿、排尿困難
中枢・末梢神経系		浮動性めまい、頭痛	回転性めまい、知覚減退
筋・骨格系		関節痛 <sup>注)</sup> 、背（部）痛 <sup>注)</sup> 、筋肉痛 <sup>注)</sup> 、骨痛 <sup>注)</sup> 、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		眼症状（かすみ、異和感等）、強膜炎	ぶどう膜炎、上強膜炎
その他		胸痛、倦怠（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上昇、血圧上昇	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

注) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[国内における本剤(35mg/週)投与と 5mg (5mg/日) 投与との二重盲検比較臨床試験]

1) 副作用

		35mg 週 1 回投与		[参考] 5mg 1 日 1 回投与	
安全性評価例数		168		156	
副作用発現例数 (%)		22 (13.1)		28 (17.9)	
副作用発現件数		28		34	
副作用の種類		発現件数 (%)		発現件数 (%)	
[心臓障害]	不整脈	0	(0.0)	1	(0.6)
[眼障害]	結膜出血	1	(0.6)	0	(0.0)
[胃腸障害]	腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.6)
	腹痛	1	(0.6)	0	(0.0)
	上腹部痛	4	(2.4)	2	(1.3)
	バレット食道	1	(0.6)	0	(0.0)
	口唇炎	0	(0.0)	1	(0.6)
	結腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.6)
	便秘	2	(1.2)	3	(1.9)
	下痢	0	(0.0)	1	(0.6)
	消化不良	1	(0.6)	1	(0.6)
	胃潰瘍	3	(1.8)	0	(0.0)
	胃炎	3	(1.8)	2	(1.3)
	びらん性胃炎	1	(0.6)	0	(0.0)
	消化器不調	1	(0.6)	2	(1.3)
	過敏性腸症候群	0	(0.0)	1	(0.6)
	食道痛	0	(0.0)	2	(1.3)
	逆流性食道炎	1	(0.6)	1	(0.6)
	胃不快感	4	(2.4)	5	(3.2)
	口内炎	0	(0.0)	1	(0.6)
	嘔吐	1	(0.6)	0	(0.0)
	肛門不快感	0	(0.0)	1	(0.6)
胃粘膜病変	1	(0.6)	0	(0.0)	
[全身障害及び投与局所様態]	浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)
	末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)
	腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)
[筋骨格系および結合組織障害]	関節痛	1	(0.6)	1	(0.6)
[神経系障害]	異常感覚	0	(0.0)	1	(0.6)
	傾眠	0	(0.0)	1	(0.6)
[皮膚および皮下組織障害]	発疹	1	(0.6)	2	(1.3)
	蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 臨床検査値異常

	35mg 週 1 回投与		[参考] 5mg 1 日 1 回投与	
臨床検査値異常変動評価例数	168		156	
投与前後を有する症例 <sup>a)</sup>	166		155	
臨床検査値異常変動発現例数 <sup>b)</sup> (% [=b/a] )	6	(3.6)	6	(3.8)
臨床検査値異常発現件数	10		7	
項目	発現件数	(%)	発現件数	(%)
ALT (GPT) 増加	2	(1.2)	0	(0.0)
AST (GOT) 増加	2	(1.2)	0	(0.0)
CK (CPK) 増加	1	(0.6)	0	(0.0)
血清クレアチニン 増加	0	(0.0)	1	(0.6)
BUN 増加	0	(0.0)	1	(0.6)
好酸球数 増加	0	(0.0)	1	(0.7)
γ-GTP 増加	4	(2.4)	2	(1.3)
尿中ブドウ糖 陽性	1	(0.6)	0	(0.0)
血清リン 減少	0	(0.0)	1	(0.6)
尿中蛋白 陽性	0	(0.0)	1	(0.7)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(1) MedDRA/J ver.14.1 で集計

器官別大分類 (SOC) 名称	基本語 (PT) 名称	35mg 承認時 <sup>1)</sup> (C301 試験)	35mg 特定使用成績調査		35mg 基本語別 合計	(参考) 5mg 基本語別 合計
			有効性	安全性		
症例数		168	460	2,702	3330	4953
副作用発現例数		22/6	40	207	274	771
副作用発現件数		29/10	46	254	339	1095
副作用発現症例率 (%)		13.1/3.6	8.7	7.7	8.2	15.6
感染症および寄生虫症	喉頭炎				0	1
	上気道感染				0	1
	骨髄炎		1		1	0
	肺炎		1		1	1
	鼻咽頭炎				0	1
	歯感染			1		1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびホリーフを含む）	胃癌				0	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症				0	1
	白血球減少症				0	1
	汎血球減少症				0	1
	貧血				0	6
代謝および栄養障害	食欲減退		2	5	7	21
	低カルシウム血症			2	2	5
	高脂血症			1	1	0
精神障害	気分動揺				0	1
	不眠症				0	3
神経系障害	感覚鈍麻				0	5
	記憶障害				0	1
	筋痙直				0	1
	傾眠				0	3
	錯感覚				0	1
	振戦			1	1	1
	頭痛			6	6	13
	頭部不快感				0	1
	認知症				0	1
	脳梗塞			2	2	1
	浮動性めまい		1	5	6	17
	味覚異常			2	2	8
	脳出血			1	1	0
	ジスキネジー			1	1	0
眼障害	眼精疲労				0	2
	眼瞼色素沈着				0	1
	結膜出血	1			1	0
	眼充血			1	1	0
	強膜炎			1	1	0
	眼の異物感			1	1	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(2) MedDRA/J ver.14.1 で集計

器官別大分類 (SOC) 名称	基本語 (PT) 名称	35mg 承認時 <sup>1)</sup> (C301 試験)	35mg 特定使用成績調査		35mg 基本語別 合計	(参考) 5mg 基本語別 合計
			有効性	安全性		
症例数		168	460	2,702	3330	4953
副作用発現例数		22/6	40	207	274	771
副作用発現件数		29/10	46	254	339	1095
副作用発現症例率 (%)		13.1/3.6	8.7	7.7	8.2	15.6
耳および迷路障害	回転性めまい				0	1
	耳痛				0	1
	耳鳴				0	1
心臓障害	動悸			1	1	3
	不整脈				0	2
	うっ血性心不全			1	1	0
血管障害	高血圧			1	1	1
	動脈閉塞性疾患				0	1
	末梢血管障害				0	1
	低血圧			1	1	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	咽喉乾燥				0	1
	咽喉刺激感				0	1
	口腔咽頭不快感			1	1	3
	口腔咽頭痛			1	1	1
	咳嗽				0	2
	呼吸困難				0	1
	息詰まり感				0	1
	痰貯留				0	1
	鼻出血			2	2	0
	おくび			2	2	1
胃腸障害	びらん性胃炎	1	2	1	4	1
	レッチング				0	6
	悪心		8	17	25	45
	胃ポリープ				0	2
	胃炎	3		9	12	33
	胃十二指腸潰瘍				0	1
	胃食道逆流性疾患 (LLT; 逆流性食道炎)	1	1	7	9	10
	胃食道逆流性疾患 (LLT; 胃酸逆流、 食道逆流)			2	2	1
	胃腸障害			2	2	2
	胃潰瘍	3		3	6	16
	下痢		2	14	16	44
	口の錯感覚		1	1	2	2
	口唇乾燥				0	1
	口内炎			4	4	18
	口内乾燥				0	3
	硬便				0	1
歯肉出血				0	1	
十二指腸潰瘍				0	1	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(3) MedDRA/J ver.14.1 で集計

器官別大分類 (SOC) 名称	基本語 (PT) 名称	35mg 承認時 <sup>1)</sup> (C301 試験)	35mg 特定使用成績調査		35mg 基本語別 合計	(参考) 5mg 基本語別 合計
			有効性	安全性		
症例数		168	460	2,702	3330	4953
副作用発現例数		22/6	40	207	274	771
副作用発現件数		29/10	46	254	339	1095
副作用発現症例率 (%)		13.1/3.6	8.7	7.7	8.2	15.6
胃腸障害	出血性胃潰瘍		1	3	4	1
	消化不良	1	5	11	17	47
	上腹部痛	4	4	29	37	69
	食道炎				0	2
	食道潰瘍				0	2
	心窩部不快感			1	1	5
	舌障害				0	3
	腹痛	1	1	1	3	11
	腹部不快感 (LLT ; 胃不快感、胃重感を含む)	5	2	32	39	135
	腹部膨満			5	5	12
	便秘	2	3	3	8	40
	嘔吐	1	3	5	9	13
	嚥下障害				0	2
	パレット食道	1			1	0
	結腸ポリープ			1	1	1
	歯不快感			1	1	0
	胃粘膜病変	1			1	0
	下腹部痛				1	0
	口唇炎				2	1
	萎縮性胃炎				1	0
	出血性胃炎				1	0
	歯肉炎				1	0
	大腸潰瘍				1	0
	胃腸粘膜障害				1	0
	過敏性腸症候群				0	1
	食道痛				0	2
肛門直腸不快感				0	1	
肝胆道系障害	肝機能異常			3	3	14
	脂肪肝			1	1	0
皮膚および 皮下組織障害	そう痒症		1	3	4	10
	顔面腫脹				0	1
	湿疹				0	2
	全身性そう痒症				0	2
	脱毛症			5	5	3
	爪の障害				0	1
	発疹	1		4	5	13
	皮膚乾燥				0	1
皮膚潰瘍				0	1	



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(4) MedDRA/J ver.14.1 で集計

器官別大分類 (SOC) 名称	基本語 (PT) 名称	35mg 承認時 <sup>1)</sup> (C301 試験)	35mg 特定使用成績調査		35mg 基本語別 合計	(参考) 5mg 基本語別 合計
			有効性	安全性		
症例数		168	460	2,702	3330	4953
副作用発現例数		22/6	40	207	274	771
副作用発現件数		29/10	46	254	339	1095
副作用発現症例率 (%)		13.1/3.6	8.7	7.7	8.2	15.6
皮膚および 皮下組織障害	皮膚疼痛				0	1
	薬疹				0	2
	蕁麻疹			3	3	7
	アレルギー性皮膚炎			1	1	0
筋骨格系および 結合組織障害	関節痛	1		2	3	7
	筋骨格系胸痛			1	1	4
	筋骨格硬直				0	1
	筋骨格痛	1		1	2	2
	筋肉痛			1	1	3
	筋肉疲労				0	1
	筋力低下				0	1
	筋痙縮			1	1	1
	頸部痛			1	1	1
	骨痛			1	1	1
	四肢痛				0	1
	四肢不快感				0	1
	椎間板突出				0	1
	背部痛			1	1	10
	肩胛部痛				0	1
	顎痛			1	1	0
	関節周囲炎			1	1	0
腎および尿路障害	ネフローゼ症候群				0	1
	腎機能障害			3	3	3
	排尿困難				0	1
	頻尿				0	3
	乏尿				0	1
腎不全			1	1	0	
先天性、家族性および 遺伝性障害	シェーグレン・ラル ソン症候群				0	1
一般・全身障害および 投与部位の状態	異常感		1	4	5	6
	異物感				0	1
	顔面浮腫			1	1	2
	胸痛				0	6
	胸部不快感				0	6
	倦怠感		1	1	2	5
	口渇			1	1	6
	腫脹	1			1	1
	発熱			2	2	2
	疲労				0	1
不快感				0	1	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(5) MedDRA/J ver.14.1 で集計

器官別大分類 (SOC) 名称	基本語 (PT) 名称	35mg 承認時 <sup>1)</sup> (C301 試験)	35mg 特定使用成績調査		35mg 基本語別 合計	(参考) 5mg 基本語別 合計
			有効性	安全性		
症例数		168	460	2,702	3330	4953
副作用発現例数		22/6	40	207	274	771
副作用発現件数		29/10	46	254	339	1095
副作用発現症例率 (%)		13.1/3.6	8.7	7.7	8.2	15.6
一般・全身障害および 投与部位の状態	浮腫				0	2
	末梢性浮腫			1	1	7
	末梢冷感				0	1
	無力症			1	1	1
	多臓器不全		1		1	0
	熱感			1	1	0
	圧迫感			1	1	0
臨床検査	C-反応性蛋白増加				0	1
	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ減少				0	1
	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	4			4	18
	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	2		1	3	17
	アラニン・アミノトラ ンスフェラーゼ増加	2		1	3	16
	ヘマトクリット減少				0	16
	ヘモグロビン減少				0	17
	肝機能検査異常				0	2
	血圧上昇				0	1
	血小板数減少				0	11
	血中アルカリホス ファターゼ増加				0	5
	血中カルシウム減少			1	1	5
	血中クレアチニン増加			1	1	4
	血中トリグリセリド増加				0	1
	血中リン減少				0	10
	血中乳酸脱水素酵素 増加				0	38
	血中尿素増加			1	1	15
	血沈亢進				0	1
	赤血球数減少				0	10
	体重減少			1	1	1
	尿中蛋白陽性				0	7
	白血球数減少				0	10
	臨床検査異常				0	1
	血中アルカリホス ファターゼ減少				1	3
	血中カルシウム増加				0	3
	血中クロール減少				0	1
	ヘマトクリット増加				0	10
	血中カリウム増加				0	4
	血中カリウム減少				0	1
	赤血球数増加				0	10
	血中コレステロール 増加				0	6
	血中コレステロール 減少				0	1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(6) MedDRA/J ver.14.1 で集計

器官別大分類 (SOC) 名称	基本語 (PT) 名称	35mg 承認時 <sup>1)</sup> (C301 試験)	35mg 特定使用成績調査		35mg 基本語別 合計	(参考) 5mg 基本語別 合計
			有効性	安全性		
症例数		168	460	2,702	3330	4953
副作用発現例数		22/6	40	207	274	771
副作用発現件数		29/10	46	254	339	1095
副作用発現症例率 (%)		13.1/3.6	8.7	7.7	8.2	15.6
臨床検査	血中ビリルビン増加				0	2
	尿中ブドウ糖陽性	1			1	2
	白血球数増加				0	1
	血中アルブミン減少				0	4
	尿中ウロビリノーゲン増加				0	1
	ヘモグロビン増加				0	10
	単球数増加				0	1
	単球数減少				0	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1			1	14
	骨密度減少			2	2	0
好酸球数増加				0	1	
傷害、中毒および処置合併症	脊椎圧迫骨折		1		1	0

1) 35mg 承認時の副作用発現例数、件数、症例率 (%) は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

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、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。

13.2 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。

(解説)

ミルクあるいは制酸剤等に含まれているカルシウムやマグネシウムイオンとアレンドロネートとのキレート形成を促し、胃腸粘膜からの吸収を低下させる（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」(p11) 及び「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」(p35) の項参照）。

[参考]

市販後での世界的な定期的安全性最新報告（PSUR）において、アレンドロネート 70mg（海外で承認されているが、本邦では過量投与に該当する）を約 45 日間の連日投与によっても副作用は認められなかったとの報告例がある。

## 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ある。

## 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

## IX. 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

安全性薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器、消化器、水及び電解質代謝、血液系、免疫反応に及ぼす影響を検討<sup>39-41)</sup>し、それぞれ下表のような結果を得た。

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	成績
一般症状観察	マウス	0.15、0.8、3.8、i.v.	0.8 及び 3.8mg で雄のみ投与後 180 分での grip strength の有意な低下が認められたが、他の項目に対する作用は認められなかった。
		0.08、0.38、i.v. (5日間)	作用なし。
自発運動量	マウス	0.15、0.8、3.8、i.v.	作用なし。
麻酔作用	マウス	0.15、0.8、3.8、i.v.	麻酔誘発作用及びペントバルビタール誘発麻酔に対する影響なし。
痙攣誘発 抗痙攣作用	マウス	0.15、0.8、3.8、i.v.	電撃、ペンテトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣に対して協力及び拮抗作用なし。
痛覚に対する作用	マウス	0.15、0.8、3.8、i.v.	酢酸 writhing 法で作用なし。
正常体温に対する作用	マウス	0.15、0.8、3.8、i.v.	作用なし。
脳波に対する作用	ウサギ	0.8、3.8、i.v.	自発脳波及び覚醒脳波に対して作用なし。
協調運動に対する作用	マウス	0.15、0.8、3.8、i.v.	ローターロッド法で作用なし。

##### 2) 呼吸、循環器系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	成績
呼吸、血圧、血流量、心拍数及び心電図	イヌ	0.8、3.8、i.v.	ペントバルビタール麻酔下での呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図に対して影響なし。

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3) 消化器系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	成績
摘出回腸	モルモット	$3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ ( <i>in vitro</i> )	各種収縮薬に対する作用： $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ までアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮に対して作用なし。
			自動運動に対する作用： $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ まで回腸の静止時筋収縮に対して作用なし。
腸管輸送能	ラット	0.15、0.8、3.8、i.v.	小腸内の炭末移動に対して作用なし。
胃酸分泌	ラット	0.15、0.8、3.8、i.v.	胃酸量、pH、総酸度、ペプシン活性に対して作用なし。
生体位胃・腸管運動	ウサギ	0.15、0.8、3.8、i.v.	作用なし。
胃粘膜	ラット	0.15、0.8、3.8、i.v.	投与後 5~6 時間では作用なし。投与後 24 時間で 3.8mg 投与の 1/5 例のみに中程度の炎症。

4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	成績
尿量及び尿中ナトリウム、カリウム、クロライド	ラット	0.15、0.8、3.8、i.v.	作用なし

5) 血液系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	成績
血液凝固	ウサギ	$3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ ( <i>in vitro</i> )	高濃度 ( $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ ) で軽度の APTT 延長、PT は変化なし。
		0.15、0.8、3.8、i.v.	APTT 及び PT に作用なし。
溶血	ウサギ	$3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ ( <i>in vitro</i> )	作用なし
		0.15、0.8、3.8、i.v.	低浸透圧誘導の溶血に対して作用なし。
血液像	ウサギ	0.15、0.8、3.8、i.v.	ヘモグロビン濃度、平均ヘモグロビン濃度 (/細胞)、平均細胞体積、packed cell volume、赤血球沈降速度、血小板数、赤血球数、白血球数に対して作用なし。

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

6) 免疫系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	成績
抗体産生	マウス	0.038、0.38、i.v. (7日間)	抗 SRBC 抗体産生に著明な影響なし。
遅延型アレルギー	マウス	0.038、0.38、i.v. (7日間)	抗 SRBC 遅延型アレルギー反応に著明な影響なし。

(3) 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

動物種		LD <sub>50</sub> (mg/kg)	一般症状
マウス	(雄)	1280	眼瞼下垂、粗毛 (1690mg/kg)
	(雌)	966	著変なし (1690mg/kg まで)
ラット	(雄)	626	活動性減少 (500mg/kg 以上) 運動失調 (1428mg/kg 以上) 振せん (1428mg/kg 以上)
	(雌)	552	活動性減少 (500mg/kg 以上) 運動失調 (1428mg/kg 以上) 体重減少 (投与 2 週間目に回復)
イヌ	(雄)	200 以上	嘔吐、下痢

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットの 14 週間と 53 週間反復経口投与毒性試験

動物種 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	成績概要* 数値：投与量 (mg/kg/日)
ラット (14 週間) 1 群雌雄各 15 匹	0、1.25、 2.5、 5	体重増加量及び摂餌量減少 (雌:5) 投与に関連した死亡なし 一般症状、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査、剖検及び臓器重量に変化なし 無毒性量：(指標) 雄；5 以上 雌；2.5 (体重増加量と摂餌量低下)
ラット (53 週間) <sup>42)</sup> 1 群雌雄各 30 匹 (27 週目に 1 群雌雄各 10 または 11 匹を中間解剖)	0、0.5、2.5、5	一般症状： 鼻息音 (5)、呼吸困難様症状 (雌:5)、体重増加量 (雌:2.5 以上) 及び摂餌量 (雌:5) の減少 血液学的検査：赤血球減少 (雄:5、雌:2.5 以上) 病理組織検査： 脾の髓外造血亢進 (雄:5、雌:0.5 以上) 投与に関連した死亡なし 眼科学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び臓器重量に変化なし 無毒性量：(指標) 雄；2.5 (鼻息音、赤血球数減少、脾臓の髓外造血の亢進) 雌；0.5 未満 (脾臓の髓外造血の亢進) [本薬の骨吸収抑制作用に基づく変化として、一次海綿骨量の増加に伴う骨髓腔の減少が認められているが、赤血球数の減少及び脾臓の髓外造血の亢進はそれに伴う二次的变化と考えられる。]

\*：本薬の薬理作用である骨吸収抑制作用に基づく直接的な変化を除く。

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。



Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) イヌの 14 週間、27 週間及び 53 週間反復経口投与毒性試験

動物種 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	成績概要* 数値：投与量 (mg/kg/日)
イヌ (14 週間) 1 群雌雄各 4 頭	0、2、4、8	病理組織学的検査： 腎臓：ごく軽度または軽度の尿細管変性及び皮質石灰沈着 (4 以上の少数例) 死亡なし 一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び臓器重量に変化なし 無毒性量：(指標) 雌雄；2 (尿細管変性及び腎皮質石灰化)
イヌ (27 週間) 1 群雌雄各 4 頭	0、0.5、2、8	死亡なし 一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査、剖検及び臓器重量に変化なし 無毒性量： 雌雄；8 以上
イヌ (53 週間) <sup>43)</sup> 1 群雌雄各 4 頭	0、0.5、2、8、8**	体重増加抑制 (雌:8) 病理組織検査： 腎：ごく軽度から中等度の慢性限局性腎炎及び腎乳頭石灰沈着 (雌 1 例及び休薬群の雄 1 例：8) 死亡なし 一般症状、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び臓器重量に変化なし 無毒性量：(指標) 雄；8 以上 雌；2 (体重増加量減少、腎の組織変化)

\*：本薬の薬理作用である骨吸収抑制作用に基づく直接的な変化を除く。

\*\*：休薬群：8mg/kg/日を 13 週間投与し、その後 40 週間休薬

(3) 遺伝毒性試験

マウスを用いる染色体損傷検出のための *in vivo* 試験として、マウスを用いる小核試験及び *in vivo* 骨髄細胞染色体異常試験を実施し、その結果、本薬は両試験法において陰性であった。

(4) がん原性試験

動物種 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	結果
マウス (92 週間) 1 群雌雄各 50 匹	雄：1、3、10 雌：1、2、5/10 <sup>a)</sup>	投与に関連した腫瘍の増加なし
ラット (105 週間) 1 群雌雄各 75 匹 対照群は雌雄各 130 匹	1、3.75、7.5/5.0 <sup>b)</sup>	投与に関連した腫瘍の増加なし

a) 5mg/kg では毒性症状がみられなかったため第 30 週より 10mg/kg に増量した。

b) 7.5mg/kg 群は一般状態の悪化 (体重増加抑制、呼吸困難、腹部膨満) 及び死亡がみられたため、雌は第 9 週に、雄は第 13 週に 5mg/kg に減量した。その後さらに死亡数が増加したため、第 43 週に全ての動物を屠殺した。

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

雌雄ラット繁殖能試験、ラット及びウサギを用いた胎児の器官形成期投与試験、及びラット周産期・授乳期投与試験を実施した。

1) 雌繁殖能経口投与試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	成績概要 数値：投与量 (mg/kg/日)
ラット (雌) 1群各 20匹	交配 15 日前 ～妊娠 20 日	0、5、10、15	各薬物投与群 1～4 匹の母動物を妊娠 21～22 日に一般状態不良のため屠殺 (10 及び 15mg 投与群での死亡各 1 匹を含む)。10 及び 15mg 投与群で毒性症状 (振せん、眼瞼下垂、努力性呼吸など) を呈した母動物で遷延分娩、産児死亡及び産児体重の低下がみられた。 各薬物投与群で出生率が低下。 母動物の交尾率、受胎率には薬物投与の影響は認められなかった。 この試験から無毒性量は求められなかった。
ラット (雌) 1群各 23 匹 (追加試験)	交配 15 日前 ～妊娠 20 日	0、0.5、1.25、5	5mg 投与群において母動物 1 匹が妊娠 22 日に死亡。 他の 1 匹を一般症状不良により妊娠 21 日に屠殺。更に別の 1 匹に遷延分娩が見られた。 母動物の交尾率、受胎率及び産児体重には薬物投与の影響は認められなかった。 無毒性量： 親動物；1.25 出生児；1.25

2) 雄繁殖能経口投与試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	成績概要 数値：投与量 (mg/kg/日)
ラット (雄) 1群各 25 匹	交配 71 日前 から交尾成 立まで	0、1、3、9	9mg 投与群において、鼻息音を呈する動物が数匹みられた。 雄動物の交尾率、交尾した雌動物での妊娠率及び胎児発生に薬物投与の影響は認められなかった。 無毒性量： 親動物；毒性：3、繁殖毒性：9 以上 胎児；9 以上

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3) 胎児の器官形成期経口投与試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	成績概要 数値：投与量(mg/kg/日)
ラット (雌) 1群各 24~25 匹	妊娠 6~17 日	0、5、10、25	25mg 投与群において投与期間中の母動物の体重増加量抑制及び摂餌量減少、剖検で 1 例小腸膨満。胎児では体重減少、肋骨の低形成出現頻度の軽度増加及び化骨遅延。 10mg 投与群において投与期間中の母動物の体重増加量抑制及び摂餌量減少。胎児では化骨遅延。 上記の変化以外に本薬投与による影響は認められず、催奇形性を示唆する所見は得られなかった。 無毒性量： 母動物；5 胎児；5
ラット (雌) 1群 31~38 匹 (約半数を妊娠末期解剖、 残りは自然分娩)	交配 15 日前 ~妊娠 19 日 あるいは分娩後 20 日	0、1、2、5	5mg 投与群において母動物 2 匹が分娩時に死亡。この原因は、主薬理作用に基づく低 Ca 血症によると考えられた。 他に雌ラットの繁殖能、胎児及び出生児に薬物投与の影響はみられなかった。 無毒性量： 母動物；2 胎児；5 出生児；2
ウサギ (雌) 1群各 11~18 匹	妊娠 6~18 日	0、3.5、10、35	35mg 投与群において母動物 1 匹を瀕死期屠殺、1 匹は 6 回投与後に死亡。 投与期間中の母動物の体重増加量抑制及び摂餌量減少。 上記の変化以外に薬物投与の影響は認められず、胎児毒性及び催奇形性を示唆する所見は得られなかった。 無毒性量： 母動物；10 胎児；35 以上

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

4) 周産期および授乳期経口投与試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	成績概要 数値：投与量 (mg/kg/日)
ラット (雌) 1群各 20匹	妊娠 15日～ 分娩後 20日	0、1、2、5	5mg 投与群において、母動物 1匹が分娩直前に死亡。その他に母動物には異常は認められなかった。また産児の出生率、3日生存率、離乳率、体重、生後分化、行動、及び繁殖能にも薬物投与に関連した変化は認められなかった。 無毒性量： 母動物；2 胎児；5以上

(6) 局所刺激性試験

食道刺激試験

動物種 (投与期間)	投与量 (mg/mL)	成績概要
イヌ (①脱イオン水 (pH5.0)、②希塩酸液 (pH3.5)、または③ペプシン含有人工胃液 (pH2.0) に本薬を溶解し、③にリセドロネートを溶解し、5日間食道内に 30分間持続注入 (50mL/dog)。対照はそれぞれの溶媒。 <sup>44)</sup> 対照：2から6頭 薬物：4または8頭	0、0.2	脱イオン水 (pH5.0) または希塩酸液 (pH 3.5) に本薬を溶解した液：食道刺激性なし 人工胃液 (pH 2.0) 単独：粘膜下織の軽度細胞浸潤 本薬またはリセドロネートを人工胃液に溶解した液：潰瘍性食道炎  [薬物が塩として存在する pH 条件下 (≥3.5) では食道粘膜に刺激性は認められなかったが、薬物が遊離酸として存在する pH 条件下 (≤2.0) では刺激性を生じた。同系のビスホスホネートであるリセドロネートでも同様の刺激性を示した。本薬と胃酸との混合物が食道に逆流した場合を想定した条件下では刺激性が認められたことから、用法・用量欄の「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。」との服薬時の方法を厳守することが重要である。]
イヌ (ペプシン含有人工胃液 (pH2.0) を連日 5日間食道内に 30分間持続注入して前処置後、脱イオン水に本薬を溶解して 5日間食道内に 30分持続注入 (50mL/dog) <sup>44)</sup> 対照：2頭 薬物：3頭	0、0.2 (pH5.0)	2例で食道刺激性が認められ、1例は中等度の糜爛性食道炎、1例は極く軽度の剥離及び有棘層の菲薄化を特徴とする粘膜の糜爛を示した。  [ペプシン含有の人工胃液により食道刺激を誘発させた後、pH5.0の脱イオン水に溶解した本薬を注入した場合において、食道刺激性が認められたことから、刺激性病変が既にある場合は、本薬の錠剤または溶解液が食道に付着することでも刺激性を示すことが考えられた。]

アレンドロネートの投与量 (又は処置濃度) はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (投与期間)	投与量 (mg/mL)	成績概要
イヌ（ペプシン含有人工胃液（pH2.0）に本薬を溶解して食道内 30 分間持続注入（50mL/dog）、週 2 回、4 週間投与） 対照：2 頭 本薬：6 頭	0、0.4 (pH2.0)	最終投与の 4 日後に剖検し、食道を肉眼的及び病理組織学的に観察した結果、剖検では 5/6 例に灰赤色から赤色の色調変化が、組織学的には 6 例全例で主に中等度から重度の糜爛性又は潰瘍性食道炎を伴う著しい刺激性が認められた。
イヌ（ペプシン含有人工胃液（pH2.0）に本薬を溶解して食道内 30 分間持続注入（50mL/dog）、週 1 回、4 週間投与） 対照：2 頭 本薬：6 頭	0、0.8 (pH2.0)	最終投与の 8 日後に剖検し、食道を肉眼的及び病理組織学的に観察した結果、刺激性を示唆する所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

動物種	試験法	結果
モルモット	全身性アナフィラキシー（ASA）反応試験	陰性
	受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験 （皮膚感作動物：モルモット）	陰性
	Schultz-Dale 反応試験	陰性
	受身赤血球凝集（PHA）反応試験	陰性
マウス	受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験 （皮膚感作動物：ラット）	陰性

2) 変異原性試験

試験項目	結果
細菌を用いる復帰突然変異試験	陰性
哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験	陰性
<i>In vitro</i> 染色体異常試験：チャイニーズハムスター肺由来細胞株 CHL：連続処理法（24 及び 48 時間処理）及び短時間処理法（6 時間処理）	陰性
<i>In vitro</i> 染色体異常試験：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 CHO：短時間処理法（3 時間処理）	陰性*
肝細胞アルカリ溶出試験	陰性
マウスを用いる <i>in vivo</i> 骨髄細胞染色体異常試験	陰性
マウスを用いる小核試験	陰性

\*：高濃度において軽度な増加（陰性対照背景データの範囲内）が認められた。高濃度域では細胞数の減少に伴い細胞の球状化がみられたことから、染色体への直接作用によるものではなく、細胞毒性による変化と考えられた。

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3) 骨に対する影響

動物種 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	成績概要* 数値：投与量 (mg/kg/日)
成熟イヌ (14週間) 1群雌雄各4頭	0、2、4、8	死亡なし 一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査、尿検査、剖検及び臓器重量に変化なし 生体力学的検査：変化なし 無毒性量：雌雄8以上 [骨端軟骨成長板が開いた若齢イヌを用いた14週間試験に比べ、骨端の閉鎖した成熟イヌを用いた本試験では薬理作用に基づく変化は小さかった。]
成熟イヌ (157週間) 1群雌雄各4頭	0.25、0.5、1	死亡なし 一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査、尿検査、剖検及び臓器重量に変化なし 特殊骨強度検査： 生体力学的検査（圧縮試験、3点屈曲法試験）及び組織形態計測に変化なし 無毒性量：雌雄1以上 [3年間にわたる長期試験の結果、自然発生骨折は認められず、骨強度、骨量あるいは構造に変化は認められず、骨軟化症を示唆する所見も認められなかった。]
イヌの骨リモデリングに関する骨折修復試験（25週間） <sup>4)</sup> 1群雌雄各5頭	橈骨の外科的骨折前9週間/骨折後16週間：0/0、2/0、0/2、2/2（溶媒または本薬を投与）	死亡なし 一般症状、体重、摂餌量に変化なし X線検査及び剖検： 骨折後の投与群（0/2群及び2/2群）では仮骨のサイズ大 組織形態計測：石灰沈着率に変化なし 橈骨の生体力学的検査： 曲げモーメント及び弾性率に変化なし [骨折修復中に本薬を投与した群において、仮骨サイズが大きくなったが、骨癒合または骨折治癒に本薬投与による遅延は認められなかった。骨の生体力学的検査において、骨強度に本薬投与の影響は認められず、また、骨の組織形態計測においても本薬投与による骨形成または石灰沈着の阻害は認められなかった。]

\*：本薬の骨吸収抑制作用に基づく直接的な変化を除く。

アレンドロネートの投与量（又は処置濃度）はアレンドロン酸換算値で表記した。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：フォサマック錠®35mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム水和物 毒薬

(アレンドロン酸として 35mg 以下を含有する錠剤は劇薬指定)

### 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

該当しない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ボナロン®錠 5mg、ボナロン®錠 35mg、ボナロン®点滴静注バッグ 900μg

テイロック®注射液 5mg・10mg など

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、ミノドロロン酸水和物、アルファカルシドール、エルデカルシトール、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、ラロキシフェン塩酸塩、バゼドキシフェン酢酸塩、テリパラチド酢酸塩、テリパラチド（遺伝子組換え） など

### 7. 国際誕生年月日

1993年7月16日

### 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
フォサマック®錠 35mg	2006年7月26日	21800AMZ10364000	2006年9月15日	2006年9月15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

X. 管理的事項に関する項目

---

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

- (1)再審査結果通知年月日：2012年3月26日（薬食発 0326 第1号）  
(2)再審査結果の内容：薬事法第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。

**11. 再審査期間**

2006年7月26日～2010年7月25日（終了）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**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
フォサマック <sup>®</sup> 錠 35mg	3999018F2028	3999018F2028	117669802	620004357

**14. 保険給付上の注意**

特になし



---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Masarachia P, et al. Bone. 1996; 19: 281-90.(PMID : 8873969)
- 2) Sato M, et al. J Clin Invest. 1991; 88: 2095-105.(PMID : 1661297)
- 3) Balena R, et al. J Clin Invest. 1993; 92: 2577-86.(PMID : 8254015)
- 4) Peter CP, et al. J Orthop Res. 1996; 14: 74-9.(PMID : 8618170)
- 5) Uchida S, et al. J Bone Miner Metab. 2005; 23: 382-8.(PMID : 16133688)
- 6) 岸本英彰、他. 診療と新薬. 1998; 35: 19-41.
- 7) Black DM, et al. Lancet. 1996; 348: 1535-41.(PMID : 8950879)
- 8) 成瀬信次、他. 臨床医薬. 2004; 20: 1227-34.
- 9) 中島光好、他. 臨床薬理. 1995; 26: 475-89.
- 10) 中島光好、他. 臨床薬理. 1995; 26: 727-36.
- 11) Porras AG, et al. Clin Pharmacokinet. 1999; 36: 315-28.(PMID : 10384857)
- 12) Shiraki M, et al. Endocr J. 1998; 45: 191-201.(PMID : 9700472)
- 13) 中村利孝、他. 診療と新薬. 1998; 35: 3-17.
- 14) Schnitzer T, et al. Aging (Milano). 2000; 12: 1-12.
- 15) Kushida K, et al. Curr Ther Res. 2002; 63: 606-20.
- 16) Kushida K, et al. J Bone Miner Metab. 2004; 22: 462-8.(PMID : 15316867)
- 17) Shiraki M, et al. Osteoporos Int. 1999; 10: 183-92.(PMID : 10525709)
- 18) Liberman UA, et al. N Engl J Med. 1995; 333: 1437-43.(PMID : 7477143)
- 19) Hochberg MC, et al. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1246-54.(PMID : 10366118)
- 20) Rizzoli R, et al. J Bone Miner Res. 2002; 17: 1988-96.(PMID : 12412806)
- 21) Bone HG, et al. N Engl J Med. 2004; 350: 1189-99.(PMID : 15028823)
- 22) Reszka AA, et al. J Biol Chem. 1999; 274: 34967-73.(PMID : 10574973)
- 23) Halasy-Nagy JM, et al. Bone. 2001; 29: 553-9.(PMID : 11728926)
- 24) Zimolo Z, et al. J Clin Invest. 1995; 96: 2277-83.(PMID : 7593614)
- 25) Fisher JE, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96: 133-8.(PMID : 9874784)
- 26) Bergstrom JD, et al. Arch Biochem Biophys. 2000; 373: 231-41.(PMID : 10620343)
- 27) Fisher JE, et al. Endocrinology. 2000; 141: 4793-6.(PMID : 11108295)
- 28) Azuma Y, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1998; 286: 128-35.(PMID : 9655851)
- 29) Thompson DD, et al. J Bone Miner Res. 1990; 5: 279-86.(PMID : 2333787)
- 30) Yamamoto M, et al. Calcif Tissue Int. 1993; 53: 278-82.(PMID : 8275357)
- 31) Peter CP, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1996; 276: 271-6.(PMID : 8558442)
- 32) Balena R, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1996; 276: 277-83.(PMID : 8558443)
- 33) Sedor JG, et al. J Bone Miner Res. 1991; 6: 339-46.(PMID : 1858520)
- 34) 坪井實、他. 診療と新薬. 1998; 35: 43-9.
- 35) 樋坂章博、他. 薬物動態. 1998; 13: 252-8.
- 36) 望月勉、他. 薬物動態. 1995; 10: 174-89.
- 37) Lin JH, et al. Drug Metab Dispos. 1991; 19: 926-32.(PMID : 1686238)
- 38) Gertz BJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58: 288-98.(PMID : 7554702)

## X I . 文献

---

- 39) 宮城文敬、他. 応用薬理. 1995; 49: 525-31.
- 40) 高野泰宏、他. 応用薬理. 1995; 49: 533-9.
- 41) 永田郁雄、他. 応用薬理. 1995; 49: 541-8.
- 42) 小松哲郎、他. 薬理と臨床. 1998; 8: 5-37.
- 43) 永見和之、他. 薬理と臨床. 1998; 8: 39-62.
- 44) Peter CP, et al. Dig Dis Sci. 1998; 43: 1998-2002.(PMID : 9753265)

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

フォサマック®の主要国における許認可取得状況を下表に示す。

なお、日本における適応は骨粗鬆症のみであり、1日投与回数・用量は次の通りである。

フォサマック®錠 5：1日1回 5mg

フォサマック®錠 35mg：週1回 35mg

国名	販売名	許可年月日（適応）	含量（剤形）	用法・用量
米 国	FOSAMAX®	1995年9月29日 （閉経後骨粗鬆症）、 （骨ペーজেット病） 1997年4月25日 （閉経後骨粗鬆症・骨折の 予防） 1999年6月16日 （グルココルチコイド誘発 性骨粗鬆症） 2000年9月29日 （男性骨粗鬆症） 2000年10月20日 （閉経後骨粗鬆症、 用法：70mg 週1回） 2000年10月20日 （閉経後骨粗鬆症の予防、 用法：35mg 週1回） 2001年1月31日 （男性骨粗鬆症、 用法：70mg 週1回）	5mg 10mg 35mg 40mg 70mg （錠剤）	閉経後骨粗鬆症・骨折の予 防：10mg/日、70mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防： 5mg/日、35mg/週 グルココルチコイド誘発性 骨粗鬆症： 5-10mg/日 骨ペーজেット病：40mg/ 日、6ヵ月間 男性骨粗鬆症：10mg/日、 70mg/週  1日の最初の飲食物、他の 薬の摂取の30分以上前に コップ1杯の水で服用。
英 国	FOSAMAX®	1995年7月28日 （閉経後骨粗鬆症） 1999年5月6日 （閉経後骨粗鬆症・骨折の 予防） 2000年4月7日 （グルココルチコイド誘発 性骨粗鬆症） 2000年11月10日 （閉経後骨粗鬆症、 用法：70mg 週1回） 2000年12月11日 （男性骨粗鬆症）	5mg 10mg 70mg （錠剤）	閉経後骨粗鬆症・骨折の予 防：10mg/日、70mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防： 5mg/日 グルココルチコイド誘発性 骨粗鬆症：5-10mg/日 男性骨粗鬆症：10mg/日  1日の最初の飲食物、他の 薬の摂取の30分以上前に コップ1杯の水で服用。
ドイ ツ	FOSAMAX® DRONALEN MAXISANT MAXIVENT	1996年9月11日 （閉経後骨粗鬆症） 2001年6月29日 （閉経後骨粗鬆症、 用法：70mg 週1回） 2001年12月23日 （男性骨粗鬆症）	10mg 70mg （錠剤）	閉経後骨粗鬆症：10mg/ 日、70mg/週 男性骨粗鬆症：10mg/日  1日の最初の飲食物、他の 薬の摂取の30分以上前の 空腹時にコップ1杯の水で 服用。

X II. 参考資料

イタリア	FOSAMAX® ADRONAT DRONAL ALENDROS	1993年7月16日 (閉経後骨粗鬆症、 用法:5mg/1日1回) 1995年10月18日 (閉経後骨粗鬆症、 用法:10mg/1日1回) 2001年2月23日 (男性骨粗鬆症) 2001年12月24日 (閉経後骨粗鬆症、 用法:70mg週1回)	10mg 70mg (錠剤)	閉経後骨粗鬆症:10mg/ 日、70mg/週 男性骨粗鬆症:10mg/日  1日の最初の飲食物、他の 薬の摂取の30分以上前の 起床時に水にて服用。
フランス	FOSAMAX®	1996年6月6日 (閉経後骨粗鬆症) 1998年8月21日 (閉経後骨粗鬆症の予防) 2000年1月24日 (グルココルチコイド誘発 性骨粗鬆症) 2002年1月15日 (男性骨粗鬆症) 2002年6月17日 (閉経後骨粗鬆症、 用法:70mg週1回)	5mg 10mg 70mg (錠剤)	閉経後骨粗鬆症:10mg/ 日、70mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防: 5mg/日 グルココルチコイド誘発性 骨粗鬆症:5-10mg/日 男性骨粗鬆症:10mg/日  1日の最初の食物摂取の30 分以上前に座位または立位 にてコップ1杯の水で服用。
カナダ	FOSAMAX®	1995年12月18日 (閉経後骨粗鬆症)、(骨 ペーজেット病) 1997年9月10日 (閉経後骨粗鬆症・骨折の 予防) 1998年11月1日 (グルココルチコイド誘発 性骨粗鬆症) 2001年4月9日 (男性骨粗鬆症) 2002年2月4日 (閉経後骨粗鬆症、用法: 70mg週1回) (男性骨粗鬆症、用法: 70mg週1回)	5mg 10mg 40mg 70mg (錠剤)	閉経後骨粗鬆症・骨折の予 防:10mg/日、70mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防: 5mg/日 グルココルチコイド誘発性 骨粗鬆症:5-10mg/日 男性骨粗鬆症: 10mg/日、70mg/週 骨ペーজেット病: 40mg/日、6ヵ月間  起床時にコップ1杯の水で 服用。少なくとも30分は その日の最初の食事をして はならず、また、その食事 前に横になってはならない。
スイス	FOSAMAX®	1996年2月27日 (閉経後骨粗鬆症) 2000年11月28日 (閉経後骨粗鬆症、用法: 70mg週1回) 2001年5月10日 (男性骨粗鬆症) 2001年11月22日 (グルココルチコイド誘発 性骨粗鬆症)	5mg 10mg 70mg (錠剤)	閉経後骨粗鬆症:10mg/ 日、70mg/週 グルココルチコイド誘発性 骨粗鬆症:5-10mg/日 男性骨粗鬆症:10mg/日  1日の最初の飲食物、他の 薬の摂取の30分以上前に コップ1杯の水で服用。

X II. 参考資料

オーストラリア	FOSAMAX®	<p>1996年7月10日          (閉経後骨粗鬆症)、(骨          ページェット病)</p> <p>1998年11月1日          (男性骨粗鬆症)</p> <p>1999年11月22日          (グルココルチコイド誘発          性骨粗鬆症)</p> <p>2001年2月7日          (閉経後骨粗鬆症、用法：          70mg 週1回)</p> <p>2001年4月27日          (閉経後骨粗鬆症の予防)</p> <p>2001年10月23日          (男性骨粗鬆症、用法：          70mg 週1回)</p>	<p>5mg          10mg          40mg          70mg          (錠剤)</p>	<p>閉経後骨粗鬆症：10mg/          日、70mg/週</p> <p>閉経後骨粗鬆症の予防：          5mg/日</p> <p>グルココルチコイド誘発性          骨粗鬆症：5-10mg/日</p> <p>男性骨粗鬆症：10mg/日、          70mg/週</p> <p>骨ページェット病：40mg/          日、6ヵ月間</p> <p>1日の最初の飲食物、他の          薬の摂取の30分以上前に          コップ1杯の水で服用。</p>
---------	----------	---	--	--

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

なし

製造販売元

**オルガノン株式会社**  
東京都港区南青山1-24-3

2021年8月改訂