

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(2019年更新版)に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤
アレンドロン酸ナトリウム水和物注射液
ボナロン®点滴静注バッグ900 μ g
Bonalon® Bag for I.V. Infusion 900 μ g

剤形	注射剤(バッグ)	
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	100mL 中 アレンドロン酸ナトリウム水和物 1,175 μ g (アレンドロン酸として 900 μ g)	
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	製造販売承認年月日	2012年1月18日
薬価基準収載	薬価基準収載年月日	2012年4月17日
販売開始年月日	販売開始年月日	2012年5月10日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元 : 帝人ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 FAX:03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/	

本IFは2021年7月改訂(第2版)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。

商標 ボナロン®/Bonalon®: Registered Trademark of NV Organon.

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)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)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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)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)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	3
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
6. RMPの概要	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	6
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	10
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15

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	23
2. 薬理作用	23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	30
2. 薬物速度論的パラメータ	31
3. 母集団(ポピュレーション)解析	31
4. 吸収	32
5. 分布	32
6. 代謝	35
7. 排泄	36
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37

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	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	42
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
10. 過量投与	53
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	54

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験55
2. 毒性試験57

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分65
2. 有効期間65
3. 包装状態での貯法65
4. 取扱い上の注意65
5. 患者向け資材65
6. 同一成分・同効薬65
7. 国際誕生年月日65
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65
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66
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容66
11. 再審査期間66
12. 投薬期間制限に関する情報66
13. 各種コード66
14. 保険給付上の注意66

XI. 文献

1. 引用文献67
2. その他の参考文献68

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況69
2. 海外における臨床支援情報72

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報75
2. その他の関連資料75

略 語 表

略語	略語内容
Al-p	アルカリ性ホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	全身性アナフィラキシー
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	(血清濃度・時間) 曲線下面積
AUC _{0-2h}	投与後 0 から 2 時間までの (血清濃度・時間) 曲線下面積
AUC _{inf}	投与後 0 から無限大時間までの (血清濃度・時間) 曲線下面積
AUC _t	投与後 0 から最終測定可能時点までの (血清濃度・時間) 曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ
CL	全身クリアランス
CL _{nr}	腎外クリアランス
CL _r	腎クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CTX	I型コラーゲン C 末端テロペプチド断片
CV%	幾何平均値
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450(チトクローム P450)
DAMPP	ジメチルアリル 2 リン酸
ECG	心電図
eGFR	推定濾過量
FPP	ファルネシル 2 リン酸
GGOH	ゲラニルゲラニオール
GGPP	ゲラニルゲラニル 2 リン酸
GTP	グアノシン 5'-三リン酸
HMG-CoA	β ヒドロキシ β メチルグルタリル CoA
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50%阻害濃度

IPP	イソペンテニル 2 リン酸
IR	赤外吸収
LDH	乳酸脱水素酵素
Mst1	Mammalian sterile 20-like kinase 1
N.D.	検出限界未満
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
PHA	受身赤血球凝集
pK _a	酸解離定数
PT	プロトロンビン時間
PTH-rP	副甲状腺ホルモン関連ペプチド
QOL	生命の質、人生の質
QT	QT 時間
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画
S.D.	標準偏差
SRBC	ヒツジ赤血球
T4	サイロキシン
uDPD	尿中デオキシピリジノリン
uNTx	尿 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
Z-VAD-FMK	Z-Val-Ala-Asp-fluoromethylketon

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 高齢社会における骨粗鬆症の現状

骨粗鬆症は、加齢等に伴い骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、相対的に骨吸収が優位になったために骨量の減少が起こり、更に骨の微細構造の変化により骨の強度が低下することで、骨折が起こりやすくなる疾患である。進行すると脊椎が圧迫骨折を起こしたり、転倒等の外力で容易に大腿骨近位部などを骨折する場合もあり、骨折部位によっては寝たきりの原因となり患者の QOL 低下につながる。また、脊椎の圧迫骨折が何度も起こった場合には、胸腹腔内容積が縮小してその内部にある臓器が圧迫され、呼吸器障害、消化器障害など内科系障害の遠因にもなり得る。急速に進行している高齢社会において患者数の増加が懸念されている。

(2) 骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート化合物ーアレンドロネートの開発経緯ー

ビスホスホネート系化合物は骨組織において破骨細胞に作用し、骨吸収を抑制する薬物である¹⁾。この骨吸収抑制作用により骨量を増加させ骨の強度を高めることで、骨粗鬆症患者の骨折リスクを減少させることが期待され、数多くの誘導体が合成されている。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)は強力な骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系化合物のひとつであり²⁾、1978年に合成法が報告された後、Gentili社(イタリア)が骨吸収抑制剤として用途特許を取得した。

(3) 本邦における骨粗鬆症治療剤「ボナロン®」の開発経緯

1) 1日1回経口錠剤「ボナロン®錠 5mg」

帝人(現 帝人ファーマ)は、1986年にGentili社と日本における独占的なアレンドロネートの研究開発に関する覚書を締結し、基礎研究に着手した。

1988年、Gentili社はメルク社(米国)に対してイタリアと日本を除く世界での開発権利をライセンスした。その後、日本においてメルク社の関連会社である万有製薬(現 MSD)が開発を希望したため、1990年に、帝人、万有製薬、メルク社の間で3社共同開発契約が締結された。帝人と万有製薬は、注射剤、経口錠の第I相臨床試験を分担し、1990年9月より帝人が悪性腫瘍による高カルシウム血症を対象に注射剤の第I相臨床試験を開始、1990年10月より万有製薬が骨粗鬆症を対象に経口錠の第I相臨床試験を開始した。第II相臨床試験以降は帝人と万有製薬が担当施設を分担する形で共同開発を実施し、1997年4月に悪性腫瘍による高カルシウム血症を適応症とする注射剤の製造承認を取得した。骨粗鬆症に対する経口錠については、2001年6月に5mg錠剤の製造承認を取得し、「ボナロン®錠 5mg」として同年8月発売に至った。なお、1997年にメルク社がGentili社を買収したため、帝人とメルク社との間で新たなライセンス契約が締結された。

アレンドロネート経口錠は1993年のイタリアにおける製造承認取得を皮切りに、世界各国で使用されている。米国においては、欧米にて実施された数々の大規模臨床試験の科学的データを根拠に、1995年9月にビスホスホネート系化合物として初めて骨粗鬆症治療剤として承認された。

なお、2020年11月、メルク社の分社化に伴い、「ボナロン®」に関するメルク社のライセンス契約は、オルガノン社に承継されている。

2) 週 1 回経口製剤「ボナロン®錠 35mg」

1 日 1 回服用する「ボナロン®錠 5mg」は、毎朝起床時にコップ 1 杯の水で飲み、その後 30 分間は横にならないという服用方法であったことから、患者によっては服薬を継続できず、治療を中断するケースが認められた。そこで、薬剤の効果を減じることなく服薬回数を減らすことができれば、患者の服薬利便性とアドヒアランスが向上し、より良い治療効果につながることに、さらには、患者のみならず、服薬を遵守するためにサポートをしている家族、医療スタッフの負担が軽減される社会的メリットにもつながるものと期待された。

海外においてメルク社はアレンドロネート 10mg の 1 日 1 回経口錠とその 7 倍量である 70mg の週 1 回経口錠の第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施し、服用後 12 ヶ月時点における腰椎の骨密度の変化率が同等であり、安全性についても同程度であることを明らかにした。週 1 回経口錠は、2000 年のメキシコにおける承認をはじめとして、現在、世界 95 ヶ国以上の国と地域で承認、販売されている。

本邦においても既承認用量である 1 日 1 回 5mg の 7 倍量となる 35mg を含有する錠剤を週 1 回製剤として開発し、2006 年 7 月に製造販売承認を取得し、同年 9 月「ボナロン®錠 35mg」の発売に至った。

3) 4 週 1 回点滴静脈内投与製剤「ボナロン®点滴静注バッグ 900µg」

服薬回数が週 1 回となった「ボナロン®錠 35mg」は、発売以降、服薬の簡便さから骨粗鬆症治療において広く浸透し、骨粗鬆症患者の服薬アドヒアランスは向上した。しかしながら、「ボナロン®錠 35mg」も経口服用であるため、食道狭窄、アカラシア等の食道通過を遅延させる障害を有する骨粗鬆症患者や服薬後 30 分以上、上体を起こしていることや立位を保つことのできない骨粗鬆症患者では禁忌であることに加えて、その服薬方法を遵守できない骨粗鬆症患者や消化管障害を経験した骨粗鬆症患者では、骨折リスクが高くても治療は困難であった。

そこで帝人ファーマは、ビスホスホネートの経口服用が困難、または経口服用が禁忌に該当する骨粗鬆症患者への投与を可能とすることが骨粗鬆症治療の新たな選択肢となると考え、また、医療者の服薬管理による確実な骨粗鬆症治療の実現も期待し、アレンドロネート点滴静注バッグ剤の開発を進めた。注射剤としては、経口剤で広く浸透している週 1 回の投与よりも投与間隔の長い用法の方が利便性があると考え、世界で初めて 4 週に 1 回のアレンドロネート点滴静脈内投与製剤として開発した。アレンドロネート 4 週 1 回点滴静注剤は、35mg 錠週 1 回経口剤との非劣性が検証された第Ⅲ相試験において、その有効性及び安全性が確認され³⁾、「ボナロン®点滴静注バッグ 900µg」として 2012 年 1 月に製造販売承認を取得した。

「ボナロン®点滴静注バッグ 900µg」について特定使用成績調査を実施し、2018 年 3 月医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) のいずれも該当しないとの再審査結果を得た。

I. 概要に関する項目

4) 週1回経口ゼリー剤「ボナロン®経口ゼリー35mg」

アレンドロネートを含む多くのビスホスホネート経口剤は、食事の影響による吸収低下と消化管刺激性に起因した食道への逆流を避けるため、朝起床時に服用し、服用後30分は横にならず水以外の飲食や他の薬剤の経口摂取を避けるという服用方法が定められている。そのため、複数の経口剤を服用している患者は、ビスホスホネート経口剤を他の薬剤と識別した上で正しく服用する必要がある。一方、加齢による嚥下機能の低下に伴い、高齢患者は錠剤を服用しにくくなることが問題となっている⁴⁾。そこで、帝人ファーマは、他剤との識別性の向上と、服用のしやすさを目指し、本邦で初めてアレンドロネートを有効成分とする経口ゼリー剤を開発した。「ボナロン®経口ゼリー35mg」は「ボナロン®錠35mg」との生物学的同等性が認められ、剤形追加に係る医薬品として2012年8月に製造販売承認を取得した。

(注) 本紙においてはアレンドロン酸ナトリウム水和物の慣用名として「アレンドロネート」と表記するが、これに用量を付記する場合はアレンドロン酸としての含量を示す。「アレンドロネート900μg」は「アレンドロン酸として900μgを含有するアレンドロン酸ナトリウム水和物」を意味し、「アレンドロネート点滴静注バッグ900μg」は「アレンドロン酸として900μgを含有するアレンドロン酸ナトリウム水和物の点滴静注バッグ」を意味する。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 4週に1回点滴静脈内投与する骨粗鬆症治療剤である³⁾。

「V.5. (4) 1) ②国内における第III相実薬対照試験(骨密度)」の項参照

- (2) 腰椎および大腿骨の骨密度を増加させる³⁾。

4週に1回の点滴静脈内投与は、週1回服用のボナロン®錠35mgとの比較で非劣性が示された。

「V.5. (4) 1) ②国内における第III相実薬対照試験(骨密度)」の項参照

- (3) 骨粗鬆症による骨折の発生頻度を減少させる^{5~7)}。

- (4) 承認時の安全性評価対象331例中57例(17.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。内訳は自他覚的副作用が51例(15.4%)、臨床検査値異常が7例(2.1%)であった。主なものは背部痛8例(2.4%)、筋肉痛5例(1.5%)等であった。

重大な副作用として、肝機能障害^{注1)}、黄疸^{注1)}、低カルシウム血症(0.09%)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)^{注1)}、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)^{注1)}、顎骨壊死・顎骨髄炎(0.03%)、外耳道骨壊死^{注1)}、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^{注1)}があらわれることがある。

「VIII.8. 副作用」の項参照

注1) 自発報告、海外(経口剤)で認められている副作用、5mg錠(5mg/日)の臨床試験又は特定使用成績調査のみで認められた副作用については頻度不明とした。

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料, 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料	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

ボナロン[®]点滴静注バッグ 900μg

(2) 洋名

Bonalon[®] Bag for I.V. Infusion 900μg

(3) 名称の由来

骨粗鬆症治療薬の標的組織である骨(Bone)と、テトロン、ベニロン等、帝人製品に以前より用いられている接尾語(~ロン)を組み合わせた。

ボナロン[®]/Bonalon[®]: Registered Trademark of NV Organon.

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)

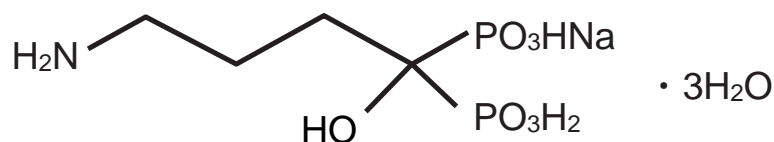
Alendronic acid (INN)

(3) ステム

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

分子量 : 325.12

5. 化学名(命名法)又は本質

Monosodium trihydrogen 4-amino-1-hydroxybutane-1, 1-diylidiphosphonate trihydrate (IUPAC)

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 : GTH-42V

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。水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
0.1mol/L クエン酸三ナトリウム試液に溶ける。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

測定温度：20±5°C

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)*	日本薬局方での溶解性表現
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

2) 各種 pH 溶液に対する溶解度

本品の溶解性は中性付近で最も溶解度が小さく、酸性側及び塩基性側になるに従って溶解度が増大した。

測定温度：20±5°C

溶液 pH	1gを溶かすのに要する溶液量(mL)**	日本薬局方での溶解性表現
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) 吸収性

本品を室温、相対湿度 32~100%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)、融点、凝固点

融点：約 252°C(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

本品のほとんどが水層に分配した。

温度：室温

溶媒系	分配係数
1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸	1×10^{-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 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

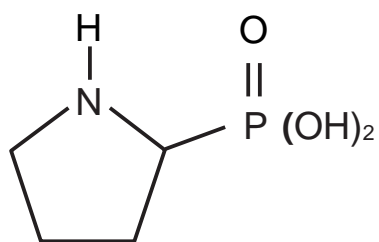
(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C	36 ヶ月	二重ポリエチレン袋入り ファイバードラム (密閉)	規定内	
加速試験	40°C、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)	規定内	
苛酷試験	温度	80°C	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
	湿度	25°C、85%RH	4 週間	褐色ガラス瓶 (開栓)	規定内
		25°C、11%RH			
光	室温 白色蛍光灯 (2,000lx)	600 時間 (120 万 lx·hr (積算照射量))	透明ガラス瓶 (開栓)	規定内	

試験項目：性状、pH、IR スペクトル、溶状(苛酷試験のみ実施)、純度試験、水分測定、定量、溶液の吸光度、濁度

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2) 強制分解による生成物



2-phosphonopyrrolidine

本品を 245℃で 1 時間強熱するとき、主分解生成物として 2-phosphonopyrrolidine が同定された。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法 : 日本薬局方「アレンドロン酸ナトリウム水和物」による。

定量法 : 日本薬局方「アレンドロン酸ナトリウム水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(バッグ)

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、水性注射剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	5.5～6.5
浸透圧比	0.9～1.1(0.9%生理食塩水に対する比)
粘度	該当資料なし
比重	1.0076
安全なpH域	該当資料なし

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無:無

無菌の有無 : 本剤は無菌製剤であり、日局無菌試験法のメンブランフィルター法により試験するとき、これに適合する。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名	ボナロン®点滴静注バッグ 900µg
有効成分	100mL 中 日局 アレンドロン酸ナトリウム水和物 1,175µg (アレンドロン酸として 900µg)
添加剤	塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

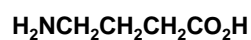
該当しない

4. 力価

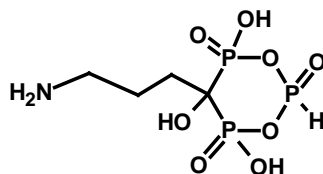
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

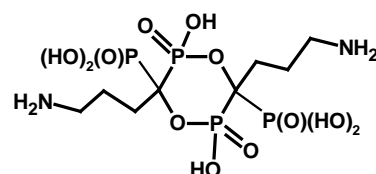
合成工程で混入する可能性のある物質は次の通りである。



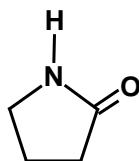
4-Aminobutyric acid
(GABA)



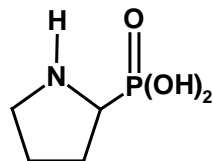
Cyclic pyrophosphate



Dimetric anhydride of (4-amino-1-hydroxybutylidene) bisphosphonic acid
(Dimer)



2-Pyrrolidinone



2-Phosphonopyrrolidine

また、すべての安定性試験において、分解生成物は認められなかった。

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	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、 40%RH	プラスチック製バッグ ^{a)} 外袋 ^{b)}	36 ヶ月	安定	
加速試験	40°C、 25%RH 以下	プラスチック製バッグ ^{a)} 外袋 ^{b)}	6 ヶ月	安定	
過酷試験	温度	50°C	プラスチック製バッグ ^{a)} 、 外袋 ^{b)}	3 ヶ月	安定
		60°C			含量増加が認められた。また、浸透圧比の増加、採取容量の減量が認められたが規格内の変化であった。
	光	D65 ランプ	プラスチック製バッグ ^{a)} 外袋 ^{b)}	総照度 : 120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー : 200W・hr/m ² 以上	安定
一次包装での安定性	25°C、 40%RH	プラスチック製バッグ ^{a)}	6 ヶ月	安定	
	40°C、 25%RH 以下	プラスチック製バッグ ^{a)}		含量増加、採取容量の減量が認められた。また、浸透圧比の増加が認められたが規格内の変化であった。	

a) ポリプロピレン製バッグ(一次包装)

b) 水蒸気遮断性フィルム(二次包装)

試験項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量(定量法)、純度試験 等

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(物理化学的変化)

カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して不溶性沈殿物を形成することがあるので、カルシウム又はマグネシウムを含有する点滴溶液とは混和しないこと。

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

100mL×1 袋

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装 : ポリプロピレン製バッグ、ゴム栓付きポリプロピレン製栓体

二次包装 : 水蒸気遮断性フィルム

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

特になし

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4週に1回アレンドロン酸として900 μ gを30分以上かけて点滴静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第II相用量設定試験(GTH-42V-003 試験)における本剤 450 μ g/2週、900 μ g/4週、1200 μ g/4週群と35mg錠群の投与12週後の腰椎(L2-L4)骨密度変化率(主要評価項目)が同程度であったことから、より少ない用量で投与間隔が長い900 μ g/4週を本剤の至適用法・用量として選択した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下の通りである。

試験区分	試験名	試験デザイン	対象
第I相	単回投与試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	日本人閉経後女性 60 例
第I相	薬物動態試験	アレンドロネート 35mg 錠対照 2 パネル 2 期によるクロスオーバー オープン試験	日本人閉経後女性 24 例
第II相	用量設定試験	アレンドロネート 35mg 錠対照 二重盲検比較試験	日本人退行期骨粗鬆症女性患者 225 例
第III相	実薬対照試験	アレンドロネート 35mg 錠対照 二重盲検比較試験	日本人退行期骨粗鬆症患者 325 例
第I相	臨床薬理試験	オープン試験	日本人閉経後女性で、腎機能正常者および腎機能低下患者(軽度、中等度、高度) 26 例

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第I相単回投与試験成績⁸⁾

閉経後女性 60 例(有効性評価対象 59 例)に、本剤 100、200、400、800、1,600 及び 2,000 μ g を 30 分かけて単回点滴静脈内投与をプラセボ対照二重盲検比較試験にて行い、安全性及び忍容性、至適用量について検討した。血清薬物濃度は、全投与群において t_{max} が投与開始後 30 分(持続投与終了時)に認められた。 C_{max} 及び AUC に用量相関性が認められた。

投与開始後 48 時間までの累積尿中薬物排泄量及び排泄率を評価した結果、投与開始時から 48 時間まで(2,000 μ g 群は 36 時間まで)に投与量の 50%前後が排泄された。また投与開始後 48 時間まで(2,000 μ g 群は 36 時間まで)の薬物排泄量の 90%前後が、投与開始後 8 時間までに排泄された。

投与後 28 日に骨吸収マーカー(uDPD 及び uNTx)の変化を検討したところ、uDPD の変化率は、100 μ g 群、200 μ g 群、400 μ g 群、800 μ g 群、1,600 μ g 群、及び 2,000 μ g 群でそれぞれ-9.7、-9.7、-21.6、-16.4、-38.1 及び-35.3%であった。また、uNTx の変化率は、100 μ g 群、200 μ g 群、400 μ g 群、800 μ g 群、1,600 μ g 群、及び 2,000 μ g 群でそれぞれ-10.0、-13.3、-17.2、-43.2、-50.9 及び-33.7%であった。35mg 錠(35mg/週)を週 1 回、4 週間投与した際に得られる uDPD 及び uNTx の減少率と今回の結果を照合した結果、1,600 μ g 群における uDPD 変化率(-38.1%)と 800 μ g 群における uNTx 変化率(-43.2%)が、35mg 錠(35mg/週)投与の uDPD 変化率(-38.4%)と uNTx 変化率(-39.9%)⁹⁾とほぼ同じであることが明らかになった。

本剤を投与された 60 例のうち、49 例に 132 件の有害事象が発現した。このうち 32 例 43 件が、本剤との因果関係が否定できない副作用と判断された。副作用発現率は、100 μ g 群、200 μ g 群、

V. 治療に関する項目

400 μ g 群、800 μ g 群、1,600 μ g 群、及び 2,000 μ g 群でそれぞれ 37.5 (3/8 例)、62.5 (5/8 例)、50.0 (4/8 例)、50.0 (4/8 例)、50.0 (4/8 例)、及び 75.0 (6/8 例) %であった。プラセボ群では 50.0 (6/12 例) %であった。有害事象及び副作用の発現率と投与量との間には明確な関係は認められなかった。

社内報告:閉経後女性, 単回 2007.

(注)本剤の承認された用法・用量は4週に1回アレンドロン酸として900 μ g 点滴静脈内投与である。

2)国内第I相薬物動態試験¹⁰⁾

閉経後女性 24 例(有効性評価対象 23 例)に、本剤 200 μ g 単回持続静脈内投与及び 35mg 錠 (35mg/週)単回経口投与を2パネル2期によるクロスオーバー法にて行い、単回経口投与後 30 分に食事を摂った際の累積尿中排泄量及び排泄率を評価した。また算出された経口投与時の生物学的利用率から本剤の臨床用量を推定した。

本剤 200 μ g 群及び 35mg 錠 (35mg/週)群における投与開始時から開始後 48 時間までの累積尿中排泄量の幾何平均値は、98.6 μ g 及び 103.6 μ g であり、類似した値を示した。本剤 200 μ g 群及び 35mg 錠 (35mg/週)群のいずれにおいても投与開始後 8 時間までに 48 時間までの排泄量の 80%以上が排泄されることが確認された。投与開始後 48 時間までの累積尿中排泄率の幾何平均値は、本剤 200 μ g 群で 49.3%、アレンドロネート 35mg 錠群で 0.30%であった。

投与開始時から開始後 48 時間までのアレンドロン酸の尿中排泄率について、両剤形の比 (35mg 錠/本剤 200 μ g)を用いて求めた被験者ごとの生物学的利用率の幾何平均値は 0.60%であった。35mg 錠 (35mg/週)の生物学的利用率の幾何平均値から算出された本剤 200 μ g の 2 週間臨床推定用量は 420.5 μ g であった。同じく、4 週間相当量の臨床用量推定値は 840.9 μ g であった。本試験中に発現した有害事象は、静脈内投与後が 23 例中 12 例(有害事象発現率 52.2%)16件、経口投与後が 24 例中 12 例(有害事象発現率 50.0%)18 件であった。死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象はなく、有害事象による中止もなかった。

降旗謙一ほか:新薬と臨牀 2013; 62(1): 3-11.

(注)本剤の承認された用法・用量は4週に1回アレンドロン酸として900 μ g 点滴静脈内投与である。

3)国内腎機能低下患者における臨床薬理試験¹¹⁾

閉経後の腎機能正常者および腎機能低下患者 26 例(有効性評価対象 25 例:腎機能正常群^{*1}6 例、軽度低下群^{*2}8 例、中等度低下群^{*3}7 例、高度低下群^{*4}4 例)に、本剤 900 μ g を単回静脈内投与し、薬物動態及び安全性、薬力学をオープン試験により検討した。

各種薬物動態パラメータの幾何平均値は下表に示す通りである。C_{max} 及び腎外クリアランス (CL_{nr})は各群でほぼ同様の値を示した。AUC_t 及び AUC_{inf} は腎機能の低下に応じて増加した。全身クリアランス (CL) 及び腎クリアランス (CL_r)は腎機能の低下に応じて低下した。投与開始後

V. 治療に関する項目

48 時間までの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率は、中等度及び高度腎機能低下群において腎機能正常群より低下した。

薬物動態パラメータと eGFR を直線に回帰したとき、 AUC_t 及び AUC_{inf} は eGFR の低下に応じて増加し、 CLr は eGFR の低下に応じて低下した。一方、 C_{max} 及び $CLnr$ は eGFR との相関は認められなかった。

本剤が投与された 26 例のうち、23 例に 52 件の有害事象が認められた。その内訳は、腎機能正常群で 7 例中 5 例(71.4%) 11 件、軽度、中等度及び高度腎機能低下群でそれぞれ 8 例中 8 例(100.0%) 20 件、7 例中 6 例(85.7%) 10 件、4 例中 4 例(100.0%) 11 件であった。本試験では重篤な有害事象や中止に至るような有害事象は認められなかった。

※1 腎機能正常群: $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR}$

※2 軽度腎機能低下群: $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR} < 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

※3 中等度腎機能低下群: $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR} < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

※4 高度腎機能低下群: $15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR} < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

各種薬物動態パラメータの幾何平均値

パラメータ	腎機能正常群	軽度腎機能低下群	中等度腎機能低下群	高度腎機能低下群
C_{max} (ng/mL)	70.9	74.7	76.0	74.2
AUC_t (ng·h/mL)	93.3	100.4	112.7	122.5
AUC_{inf} (ng·h/mL)	96.3	104.6	118.3	133.3
CL (L/h)	9.3	8.6	7.6	6.7
累積尿中排泄量 (µg)	423.7	445.7	298.0	154.5
累積尿中排泄率 (%)	47.1	49.5	33.1	17.2
CLr (L/h)	4.4	4.4	2.5	1.2
$CLnr$ (L/h)	4.8	4.4	4.9	5.6

蓮沼智子ほか: 臨床薬理 2012; 43(6): 365-373.

(3) 用量反応探索試験

国内第II相用量設定試験¹²⁾

退行期骨粗鬆症女性患者(有効性評価対象 224 例)を対象に、本剤 450µg/2 週、900µg/4 週、1,200µg/4 週を点滴静脈内投与し、投与 12 週後の有効性及び安全性について、35mg 錠(35mg/週)を対照として、多施設共同二重盲検法により比較検討した。

投与 12 週後の腰椎(L2-L4)の骨密度変化率は、本剤 450µg/2 週、900µg/4 週、1,200µg/4 週及び 35mg 錠(35mg/週)群において、最小二乗平均値でそれぞれ 3.4、3.0、2.8 及び 2.6%であり、各投与群で投与開始前と比較して有意な骨密度の増加を示した(共分散分析 $p < 0.001$)。35mg 錠(35mg/週)群に対する本剤群との群間差では、有意な差は認められなかった(共分散分析)。また、本剤 900µg/4 週群と本剤 1,200µg/4 週群の比較では、35mg 錠(35mg/週)群に対する群間

V. 治療に関する項目

差の増加は認められなかった。

骨代謝マーカー、骨吸収マーカー、骨形成マーカーは、各投与群間で同程度に低下した。また、安全性については、224 例(450 μ g/2 週群 54 例、900 μ g/4 週群 57 例、1,200 μ g/4 週群 58 例、35mg 錠(35mg/週)群 55 例)を対象に解析を実施し、有害事象の発現率は、450 μ g/2 週、900 μ g/4 週、1,200 μ g/4 週及び 35mg 錠(35mg/週)群で、それぞれ 64.8、66.7、62.1 及び 72.7%であった。以上より、骨密度増加及び骨吸収抑制作用は、450 μ g/2 週群、900 μ g/4 週群及び 1,200 μ g/4 週群のいずれの投与群においても、35mg 錠(35mg/週)週 1 回投与時と同程度であることが示され、本剤の至適用法用量は、より少ない用量で投与間隔が長く患者の利便性が向上すると考えられた 900 μ g/4 週と結論される。

社内報告:アレンドロネート 35mg 対照用量設定試験(退行期骨粗鬆症患者) 2008.

(注)本剤の承認された用法・用量は 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 μ g 点滴静脈内投与である。

(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

②比較試験

a)骨密度試験

■国内における第Ⅲ相実薬対照試験³⁾

退行期骨粗鬆症患者(有効性評価対象 325 例、うち男性患者は、本剤(900 μ g/4 週)7/162 例、対照薬 35mg 錠(35mg/週)12/163 例)における 52 週間の二重盲検試験において、腰椎(L2-L4)骨密度増加率の経時推移を図 1 に示した。投与 52 週後における腰椎(L2-L4)骨密度増加率の最小二乗平均値±標準誤差は、本剤(900 μ g/4 週)投与 6.1±0.3%、対照薬の 35mg 錠(35mg/週)投与 5.5±0.3%であった。本剤(900 μ g/4 週)投与と 35mg 錠(35mg/週)投与の腰椎(L2-L4)骨密度増加率(投与 52 週後)の最小二乗平均値の差(差の 95%信頼区間)は 0.60(-0.22~1.42)であり、本剤(900 μ g/4 週)投与は 35mg 錠(35mg/週)投与に劣らないことが検証された。また、大腿骨骨密度増加率の経時推移を図 2 に示した。投与 52 週後における大腿骨骨密度増加率の最小二乗平均値±標準誤差は、それぞれ 2.4±0.2% (900 μ g/4 週)及び 2.0±0.2% (35mg/週)であった。本剤(900 μ g/4 週)投与と 35mg 錠(35mg/週)投与の大腿骨骨密度増加率(投与 52 週後)の最小二乗平均値の差(差の 95%信頼区間)は 0.48(-0.03~0.99)であり、同程度の骨密度増加効果を示した。

本試験における本剤投与群(900 μ g/4 週)の安全性評価対象 162 例中 28 例(17.3%)に 44 件の副作用が認められた。主な副作用は、背部痛 8 件(4.9%)、筋肉痛 3 件(1.9%)、発熱 3 件(1.9%)、白血球数減少 2 件(1.2%)であった。なお、安全性において、本剤(900 μ g/4 週)投与の副作用発現率は、35mg 錠(35mg/週)投与と同程度であった。

V. 治療に関する項目

図1 腰椎(L2-L4)骨密度の経時推移(平均値±標準誤差)

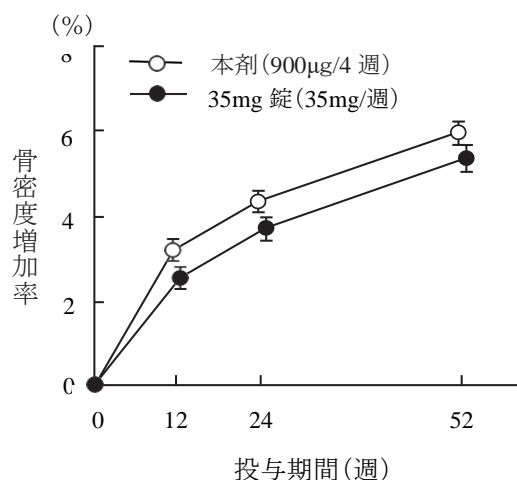
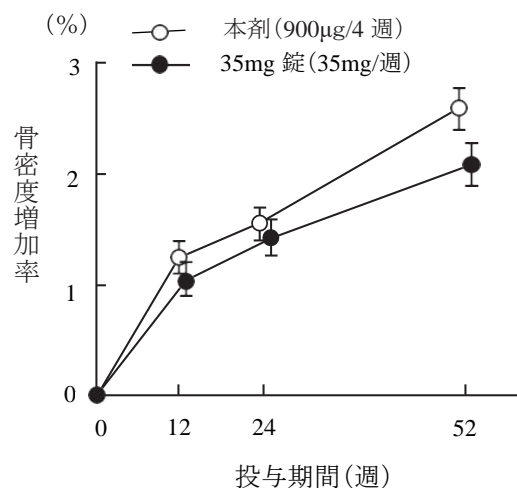


図2 大腿骨骨密度の経時推移(平均値±標準誤差)



社内報告:アレンドロネート 35mg 錠対照無作為化二重盲検比較試験(退行期骨粗鬆症患者)2010.

■国内第Ⅲ相試験(参考)

退行期骨粗鬆症患者(有効性評価対象297例)における52週間の二重盲検試験において、腰椎(L1-L4)骨密度増加率(投与 52 週後)の最小二乗平均値±標準誤差は、35mg 錠(35mg/週)投与 6.3±0.4%、対照薬の 5mg 錠(5mg/日)投与 5.8±0.4%であった。35mg 錠投与と5mg 錠投与の腰椎(L1-L4)骨密度増加率(投与 52 週後)の最小二乗平均値の差(差の95%信頼区間)は0.58(-0.31~1.48)であり、骨密度増加効果は同等であった。また、大腿骨骨密度(投与 52 週)においても、それぞれ 3.0±0.4%(35mg/週)及び 2.8±0.4%(5mg/日)であり、同程度の骨密度増加効果を示した。35mg 錠投与と 5mg 錠投与の大腿骨骨密度増加率(投与 52 週後)の最小二乗平均値の差(差の95%信頼区間)は0.15(-0.65~0.95)であ

V. 治療に関する項目

った。なお、安全性において、35mg 錠(35mg/週)投与の副作用発現率は、5mg 錠(5mg/日)投与と同程度であった⁹⁾。

本試験における35mg 錠(35mg/週)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 γ -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。

Uchida S, et al: J Bone Miner Metab 2005; 23(5): 382-388.

b) 骨折試験(参考)

■ 国内第Ⅲ相試験

退行期骨粗鬆症患者365例における2年間の二重盲検比較試験(骨折発生頻度)において、胸腰椎の新規骨折発生率は5mg 錠(5mg/日)投与で12.2%、対照薬(アルファカルシドール、1 μ g/日)で16.7%であり、対照薬に対する5mg 錠(5mg/日)の非劣性が検証された。この試験において、投与6ヵ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は、5mg 錠(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%)。また、2年間における胸腰椎での複数の新規骨折発生率は5mg 錠(5mg/日)投与では対照薬に比して4.9%低かった(相対危険減少率67%)⁵⁾。さらに、延長試験として実施された3年間の成績においても投与6ヵ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は、5mg 錠(5mg/日)投与で7.8%、対照薬で18.8%であり、5mg 錠(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⁶⁾。

Kushida K, et al.: Curr Ther Res. 2002; 63(9): 606-20.

Kushida K, et al.: J Bone Miner Metab. 2004; 22(5):462-8.

V. 治療に関する項目

■海外第Ⅲ相試験

閉経後骨粗鬆症患者 2,027 例における錠剤 3 年間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、最初の 2 年間は 5mg/日、3 年目は 10mg/日投与した結果は下表のとおりである⁷⁾。

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 錠(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 ヶ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^{13,14)}。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¹⁵⁾。

Black DM, et al: Lancet 1996; 348 (9041): 1535-1541.

Shiraki M, et al: Osteoporos Int 1999; 10(3): 183-192.

Liberman UA, et al: N Engl J Med 1995; 333 (22): 1437-1443.

Hochberg MC, et al: Arthritis Rheum 1999; 42(6): 1246-1254.

(注) 国内における錠剤の承認された用法・用量はアレンドロン酸として週 1 回 35mg、あるいは 1 日 1 回 5mg である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

① 特定使用成績調査(長期使用)	
調査目的	本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び適正使用情報の把握
観察期間	52週(1年)以上
収集症例数	国内 539 施設から 2,800 例
調査期間	2012年7月17日～2015年10月22日
主な試験結果	安全性 安全性解析対象 2,144 例中、臨床検査値異常を除く副作用発現率及び臨床検査値異常の副作用発現率は、それぞれ 4.6% (98/2,144 例) 及び 0.2% (5/2,144 例) であった。主な副作用は、脊椎圧迫骨折(10 件)、悪心及び倦怠感(各 6 件)、筋肉痛、腎機能障害、末梢性浮腫及び肋骨骨折(各 4 件)であった。

② その他の特定使用成績調査(長期使用時の有効性)	
調査目的	本剤の使用実態下における有効性、安全性及びその他の適正使用情報の把握
観察期間	156週(3年間)
収集症例数	国内 52 施設から 712 例
調査期間	2012年9月25日～2017年6月16日
主な試験結果	<安全性> 安全性解析対象 651 例中、臨床検査値異常を除く副作用発現率及び臨床検査値異常の副作用発現率は、それぞれ 8.9% (58/651 例) 及び 0.6% (4/651 例) であった。主な副作用は、背部痛(5 件)、便秘及び四肢痛(各 4 件)であった。

2018年3月29日付で本剤の再審査結果が公示され、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(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとされた。

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

(注)「V. 治療に関する項目」では、アレンドロネートの投与量とはアレンドロン酸としての含量を示す。すなわち、「本剤 900µg」は「アレンドロン酸として 900µg を含有する本剤」を意味する。

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水和物、ミドロン酸水和物、イバドロン酸ナトリウム水和物、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合わせ持っている。これらの機能を維持するために、骨吸収能を有する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(骨代謝回転)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、骨は吸収される。

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(pH7.0)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(ラット)¹⁶⁾

幼若ラット(8日齢)に³H-アレンドロネートを骨吸収抑制作用発現量である0.12 μ mol/kg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。

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

¹⁴C-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結果、アレンドロネートはpH7.0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条件とし、骨のハイドロキシアパタイトを溶解する。よって、この試験成績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。

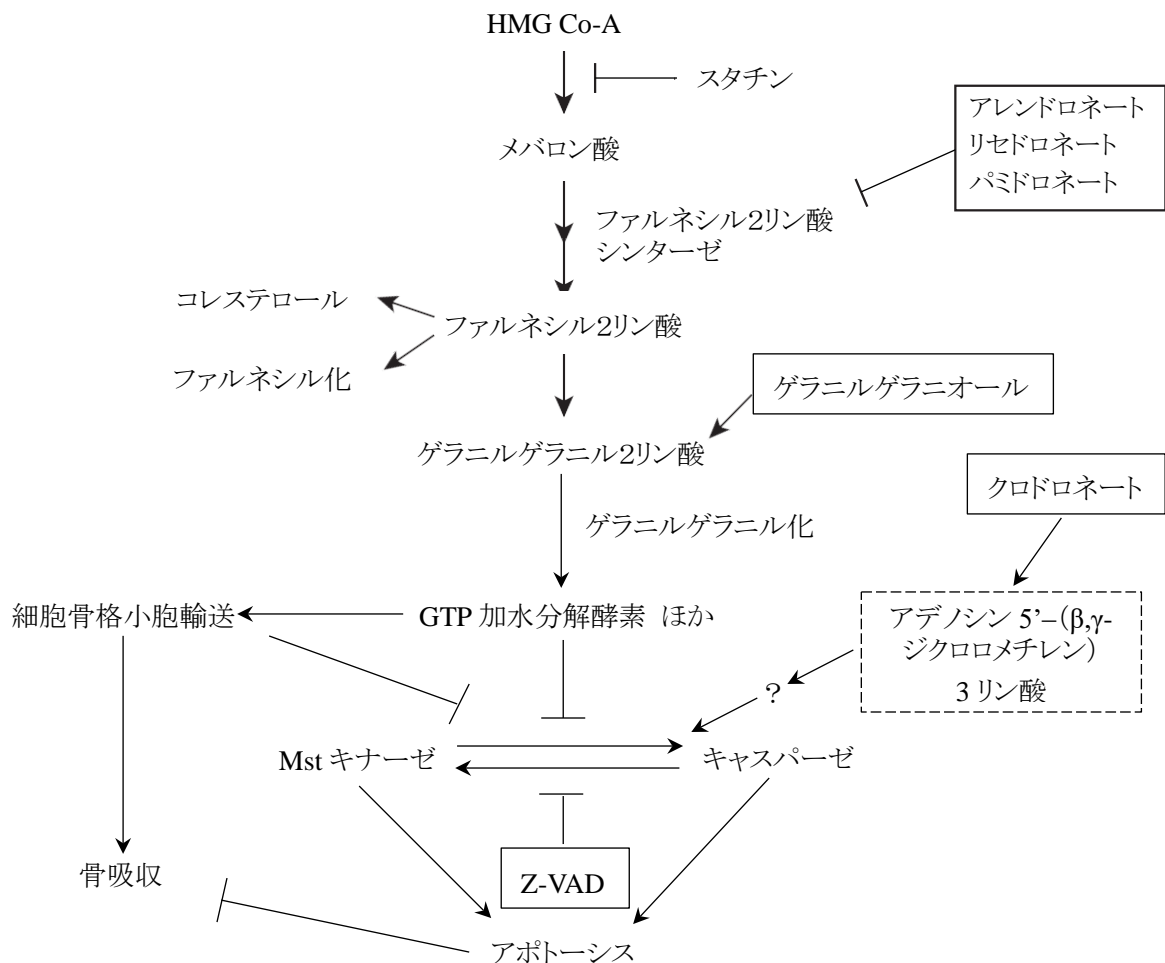
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 作用機序

アレンドロネートは骨吸収面に特異的に分布し、破骨細胞により形成される酸性条件下で閉鎖環境に遊離することで、破骨細胞に選択的に作用し、水素イオン放出の抑制や波状縁を消失させることで、破骨細胞の骨吸収活性を抑制する。これらの破骨細胞抑制機構の一つとして、破骨細胞に取り込まれたアレンドロネートが、骨吸収活性に必須の酵素活性を抑制することが考えられる。更に、アレンドロネートは骨形成には直接影響せず、アレンドロネートが分布した骨面の上に新たに骨が形成されるものと考えられた。

また、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) シンターゼと考えられた。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、アポトーシスに依存せず破骨細胞の骨吸収機能を抑制するものと考えられた (下図)¹⁷⁾。

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



VI. 薬効薬理に関する項目

① 破骨細胞の Na⁺非依存性 H⁺放出能に対する作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

アレンドロネート(0.022~220pmol/mm²)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⁺放出能を調べたところ、本剤は濃度依存的に破骨細胞の H⁺放出能を抑制し、その IC₅₀ は約 0.022pmol/mm²であった。

② 破骨細胞の形態に対する作用(ラット)¹⁹⁾

SD 系ラットにアレンドロネート 0.31mg/kg を皮下投与後、ヒト PTH-rP を持続注入し、脛骨骨端部での破骨細胞の形態を透過型電子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(機能抑制)した像が認められた。

③ 骨形成と骨吸収に対する作用(ラット)

SD 系雄ラットの右脛骨骨髄を機械的に取り除き、その後アレンドロネート(0.8、1.5、6.1 及び 30.6µg/kg)を 6 日間連続皮下投与した。ラットを経時的に屠殺し、右脛骨骨髄腔内に生成した海綿骨量を、組織形態計測により計測した。その結果、骨髄除去後 7 日目において、アレンドロネートはいずれの用量においても骨髄除去により新生した海綿骨量に影響を与えなかった。その後、この新生海綿骨はいずれの投与群でも徐々に吸収されたが、1.5µg/kg 以上のアレンドロネートは海綿骨の吸収を有意に抑制した。よって、この試験成績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、骨形成に直接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(ラット)

SD 系ラットにアレンドロネート 0.004~24.1mg/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 0.004mg/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 4.0mg/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、アレンドロネートの骨吸収と骨石灰化を抑制する投与量には約 6,000 倍の違いが認められた。

⑤ 破骨細胞のメバロン酸経路に対する作用 (*in vitro*)²⁰⁾

ウサギ培養破骨細胞において、アレンドロネート(15 または 60µmol/L)あるいは HMG-CoA 還元酵素阻害剤ロバスタチン(10µmol/L)は骨吸収を抑制した。ロバスタチンの作用はメバロン酸と細胞内でゲラニルゲラニル 2 リン酸(メバロン酸経路の中間体)に変換されるゲラニルゲラニオール(10µmol/L)により拮抗され、アレンドロネートの作用はゲラニルゲラニオールにより拮抗された。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。

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*)²¹⁾

- a) アレンドロネート(10 μ g/mL)の存在下で、放射性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たときのメバロン酸経路の中間体を HPLC を用いて分析した。その結果、メバロン酸の減少、イソペンテニル 2 リン酸 (IPP)/ジメチルアリル 2 リン酸 (DAMPP) の増加とファルネシル 2 リン酸 (FPP) の減少が認められたことから、IPP から FPP への生合成酵素である 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。
- b) 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 IC₅₀ 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。
- c) 破骨細胞において、アレンドロネートは [³H]メバロラクトンの蛋白への結合を 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*)¹⁷⁾

精製したマウス破骨細胞をアレンドロネート(30 μ mol/L)で処置することにより、アポトーシスの制御に関連したシグナル伝達キナーゼの Mst1 (Mammalian sterile 20-like kinase 1) の活性化が観察された。アポトーシスの過程において、Mst1 はキャスパーゼ (Caspase) により切断されて活性化されるが、この切断も GGOH 及びキャスパーゼ阻害剤の Z-VAD-FMK (Z-Val-Ala-Asp-fluoromethylketon) により抑制された。したがって、アレンドロネートは、直接的に破骨細胞のアポトーシスを誘発し、キャスパーゼによる Mst1 キナーゼの切断が、アポトーシスの過程の一部であることが示唆された。

⑧ 破骨細胞のアポトーシスと骨吸収抑制との関係 (*in vitro*)²²⁾

ウサギ破骨細胞をアレンドロネート(0.06~6nmol/slice)と 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ャ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には、アポトーシス誘発作用の関与は低いことが示唆された。

⑨ 破骨細胞のメバロン酸経路に対する作用(ラット)²³⁾

SD 系雄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

VI. 薬効薬理に関する項目

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。

(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

a) 予防効果(2ヵ月間経口投与試験)

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、アレンドロネートは卵巣摘出により引き起こされた大腿骨遠位部の骨密度減少を骨石灰化に障害を与えることなく、1.0mg/kg以上の投与量で有意に抑制した²⁴⁾ (Dunnett's two-tailed test $p < 0.05$)。

b) 予防効果(1年間経口投与試験)

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及び0.5mg/kg)を1日1回、12ヵ月間経口投与した。その結果、アレンドロネートは、卵巣摘出により引き起こされた腰椎の骨量と骨強度の減少を0.5mg/kgの投与量で抑制した。また、大腿骨においても骨強度に影響を与えることなく、骨密度の減少を抑制した。

c) 治療効果(1年間皮下投与試験)

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14 μ g/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した。

② 卵巣摘出ヒビに対する作用^{25,26)}

成熟ヒビ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、0.04mg/kg以上で骨代謝回転亢進が卵巣非摘出群レベルまで抑制されることが、骨代謝の生化学的マーカー及び骨形態計測パラメータにより示された。また、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。海綿骨の強度はアレンドロネート投与により増加し、骨量と骨強度には正の相関が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ 不動化ラットに対する作用²⁷⁾

SD系雄ラットの一方の坐骨神経を切断することにより、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。その結果、アレンドロネート前処置は、骨代謝回転を抑制し、また、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を0.04mg/kg以上の投与量で抑制した。

④ 甲状腺ホルモン誘発ラットモデルに対する作用²⁸⁾

SD系雄ラットにサイロキシシン(T4)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、甲状腺ホルモンによる骨代謝回転増加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²⁹⁾

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/day)を1日1回3年間経口投与した。その結果、予定臨床使用量(5mg/ヒト/day:約0.1mg/kg/day)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。

3) 骨折修復に対する影響³⁰⁾

イヌ骨折モデルにおいて、骨折前9週間及び骨折後16週間、予定臨床使用量(5mg/ヒト/day:約0.1mg/kg/day)の約20倍量のアレンドロネートを経口投与したが、骨折部位の治癒程度、骨強度、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³¹⁾

SD系雌ラットの両側卵巣を摘出し、アレンドロネートを、1ヵ月あたり0.00、0.224、1.12、5.6及び28mg/kgの用量で、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ヵ月間皮下投与した場合、骨量への最大効果が認められない用量において、週2回分割投与の脛骨海綿骨量に対する増加効果は、2週に1回の投与に比して優れていたが、より高用量域においては同程度であり、また大腿骨の骨塩量の増加についても同様であった。

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0.112、1.12及び11.2mg/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、同程度の骨量減少抑制作用がみられた。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

(注)「VI. 薬効薬理に関する項目」では、アレンドロネートの投与量(または処置濃度)はアレンドロン酸換算値として表記した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

<参考>

本剤は骨に特異的に分布し骨において作用する。 「Ⅶ.-5. 分布」の項参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の血清中濃度

- ① 閉経後の女性にアレンドロン酸として 100、200、400、800、1,600 及び 2,000 μ g を含有する注射剤を 30 分間かけて単回持続点滴静脈内投与したとき、 t_{max} は持続投与終了時である投与開始後 0.5 時間であった。 C_{max} 、 AUC_t 、血中消失半減期の幾何平均値(CV%)は、以下の通りであった⁸⁾。

投与量(μ g)	C_{max} * (ng/mL)	AUC_t * (ng·h/mL)	血中消失半減期*(h)
100 (n=7)	8.89 (8.3)	8.53 (8.9)	0.650 (3.6)
200 (n=7)	16.28 (7.0)	16.04 (6.4)	0.649 (9.5)
400 (n=7)	35.32 (13.4)	34.62 (12.4)	0.632 (5.9)
800 (n=7)	70.32 (10.3)	68.28 (10.3)	0.642 (9.0)
1,600 (n=7)	141.18 (8.0)	137.69 (6.0)	0.645 (5.6)
2,000 (n=8)	170.86 (11.9)	163.64 (12.0)	0.626 (4.7)

*:幾何平均値(CV%)

- ② 閉経後の女性に 2 パネル 2 期クロスオーバー法によるオープン試験にて、アレンドロン酸として 200 μ g の単回点滴静脈内投与 (n=23) 及びアレンドロン酸として 35mg の単回経口投与 (n=24) を行ったとき、 C_{max} の幾何平均値(CV%)はそれぞれ 17.28 (16.6) 及び 10.25 (142.4) ng/mL であった。 AUC_t の幾何平均値(CV%)はそれぞれ 16.35 (15.8) 及び 16.29 (149.7) ng·h/mL であり、 AUC_{inf} の幾何平均値(CV%)はそれぞれ 18.59 (14.6) 及び 26.59 (126.1) ng·h/mL であった¹⁰⁾。
- ③ 閉経後女性の腎機能正常者 (n=7) 及び軽度 (n=8)・中等度 (n=7)・高度 (n=4) の腎機能低下患者にアレンドロン酸として 900 μ g を含有する注射剤を単回投与したとき、各群の腎機能正常者に対する C_{max} の幾何平均値の比率は、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 1.1、1.1、1.0 であった。 AUC_t の幾何平均値の比率は、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 1.1、1.2、1.3 であった。また、血中消失半減期の幾何平均値(CV%)は、腎機能正常者群、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 1.224 (5.3)、1.381 (7.2)、1.342 (13.5)、1.692 (6.8) h であった¹¹⁾。

(注)本剤の承認された用法・用量は 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 μ g 点滴静脈内投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

閉経後女性の腎機能正常者 (n=7) にアレンドロン酸として 900 μ g を含有する注射剤を単回投与したとき、CL の幾何平均値(平均値 \pm 標準偏差)は 9.3(9.4 \pm 1.1)L/h であった¹¹⁾。

(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

該当しない

(2) 吸収部位

該当しない

(3) 吸収率

該当しない

(4) 腸肝循環

該当しない

<参考>

ラットに ^{14}C -アレンドロネートを 0.038~11.5mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、 $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ は、用量に応じて増加し、いずれの用量においても血漿から放射能は速やかに消失した。また、0.038mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、反復投与終了後の $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ は 30ng·h/mL であり、単回投与の $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ (21ng·h/mL) と大きな違いはなかった^{32,33)}。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットに ^{14}C -アレンドロネート 0.038mg/kg を単回反復静脈内投与あるいは 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、ほとんどの測定点で脳中に放射能は検出されなかったことから、脳へはほとんど移行しないと考えられた^{32,33)}。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠 19 日齢のラットに ^{14}C -アレンドロネート 0.038mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎盤内放射能濃度は血漿中放射能が検出限界未満となった投与後 24 時間においても $13.31 \pm 1.48 \text{ ng eq./g}$ (平均値 \pm 標準偏差)を示したが、胎児中ではほとんどの測定点で検出限界未満であり、胎児への移行性は少なかった³²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

<参考>

産後 14 日のラットに ^{14}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 $13.8 \pm 4.13 \text{ ng eq./mL}$ (平均値 \pm 標準偏差) となり、投与後 48 時間では検出限界未満となった。

(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

<参考>

1) 単回静脈内投与

7 週齢の雄性ラットに ^{14}C -アレンドロネート 0.038mg/kg を単回静脈内投与したとき、血中及び軟組織に比べて骨組織に高い放射能の分布が認められ、骨組織中からの消失は緩やかであった(放射能半減期: 180~240 日)。

血中及び軟組織中の放射能濃度は速やかに減少し、投与後 24 時間では腎臓及び気管(軟骨部分)以外ではほとんど認められなかった³³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-アレンドロネートの7週齢ラット単回静脈内投与時の軟組織中放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度(アレンドロネート換算: ng eq./g or mL)						
	30分	2時間	8時間	24時間	72時間	30日	60日
血液	16.84±5.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
血漿	32.81±10.50	0.66± 0.10	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	6.00± 0.71	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	3.22(n=2)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	7.18± 1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
肺	11.65± 2.19	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
肝臓	6.25± 1.59	2.32± 0.34	1.78± 0.11	1.22± 0.06	1.24(n=2)	N.D.	N.D.
腎臓	85.73±12.02	18.27± 3.54	14.13± 6.25	11.19± 0.77	3.91± 0.15	N.D.	N.D.
脾臓	6.03± 0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
膵臓	5.83(n=2)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精巣	2.94± 0.55	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
筋肉	2.38± 0.46	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脂肪	3.86± 1.62	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精巣上部	10.97± 1.00	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脳下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	10.65± 2.79	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺リンパ	7.56± 1.89	1.86± 0.56	2.37± 1.05	1.41(n=2)	1.27(n=2)	N.D.	N.D.
腸胃膜リンパ	7.61± 1.25	1.57(n=2)	3.37(n=2)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	2.70± 0.39	1.12± 0.21	0.98(n=2)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
副腎	6.50± 1.88	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
気管*	85.96± 6.41	70.18±23.97	33.46± 0.68	34.88±10.72	25.11± 3.73	17.09± 8.20	12.23± 2.87
前立腺	5.21± 2.84	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
褐色脂肪	6.42± 1.52	1.87(n=2)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胃	0.22± 0.07	0.10± 0.02	0.05± 0.01	0.06± 0.02	0.21± 0.19	N.D.	N.D.
小腸	0.40± 0.14	1.47± 1.13	0.57± 0.56	0.14± 0.03	0.14± 0.03	N.D.	N.D.
大腸	0.21± 0.04	N.D.	0.84± 0.23	0.39± 0.06	0.49± 0.11	N.D.	N.D.

各値は平均値±S.D. (n=3)を示す

N.D.: 検出限界未満

胃、小腸及び大腸の値は、投与量に対する%として表記した

*: 気管中の軟骨部分

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-アレンドロネートの7週齢ラット単回静脈内投与時の骨組織中放射能濃度

骨組織	放射能濃度(アレンドロネート換算:ng eq./g)						
	30分	2時間	8時間	24時間	72時間	30日	180日
大腿骨	724.1±124.2	817.2±173.3	937.5±95.7	878.0±45.3	870.5±94.8	372.6±50.1	156.9±14.0
脛骨	562.0±98.2	663.8±117.7	828.6±38.3	738.4±25.5	783.0±40.9	353.3±39.1	146.6±4.3
上腕骨	560.0±67.6	665.9±105.2	719.5±43.8	764.2±32.9	717.7±56.4	329.2±31.2	134.7±3.2
頭蓋冠	208.8±28.5	244.8±30.7	260.2±37.9	253.1±24.6	249.8±30.3	185.1±5.6	78.6±6.6
椎骨	917.3±144.2	1116.1±158.4	1167.1±84.8	1218.5±60.1	971.6±118.2	447.9±27.3	152.2±28.3

2) 反復静脈内投与³²⁾

7週齢の雄性ラットに¹⁴C-アレンドロネート0.038mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与したときの放射能の分布傾向は単回投与時とほぼ同様であった。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿に¹⁴C-アレンドロネートを添加したときの血漿蛋白結合率は85.6%であった(*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

雄性ラット及び雄性イヌに¹⁴C-アレンドロネートを単回静脈内投与したとき、本剤は体内で代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄された。また、骨中に蓄積される放射能は未変化体によるものであることが確認されている³⁴⁾。

(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

(4) 代謝物の活性の有無及びその結合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎より排泄される。

(2) 排泄率

- 1) 閉経後の女性にアレンドロン酸として 100、200、400、800、1,600 及び 2,000 μg を含有する注射剤を、30 分間かけて単回持続点滴静脈内投与したとき、投与開始から 48 時間まで (2,000 μg 群は投与開始から 36 時間まで) のアレンドロン酸の累積尿中排泄量の幾何平均値 (CV%) は、以下の通りであった。

投与量 (μg)	累積尿中排泄量* (μg)
100 (n=8)	46.19 (17.6)
200 (n=7)	106.27 (6.0)
400 (n=8)	186.27 (17.5)
800 (n=8)	384.21 (10.6)
1,600 (n=8)	855.10 (7.6)
2,000 (n=8)	962.27 (7.3)

*: 幾何平均 (CV%)

以上より累積尿中排泄量は、用量に依存して増加した。そのほとんどは投与後 8 時間までに排泄された⁸⁾。

- 2) 閉経後の女性に 2 パネル 2 期クロスオーバー法によるオープン試験にて、朝食 30 分前にアレンドロン酸として 200 μg の単回点滴静脈内投与 (n=23) 及びアレンドロン酸として 35mg の単回経口投与 (n=24) を行ったとき、投与開始時から 48 時間までの累積尿中排泄量の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ 98.55 (12.5) μg 及び 103.59 (124.3) μg であった。累積尿中排泄率及び生物学的利用率は下記の結果が得られた¹⁰⁾。

対象	尿中排泄率* (%)		生物学的利用率* (%)
	静脈内投与	経口投与	
閉経後女性	49.28 (12.5)	0.30 (124.3)	0.60 (122.1)

*: 幾何平均 (CV%) ; n=23

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 閉経後女性の腎機能正常者 (n=7) 及び軽度 (n=8)・中等度 (n=7)・高度 (n=4) の腎機能低下患者にアレンドロン酸として 900 μ g 含有する注射剤を単回投与したとき、投与開始から 48 時間までのアレンドロン酸の累積尿中排泄量の幾何平均値 (CV%) は、正常者群、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 423.69 (18.5)、445.73 (17.2)、298.02 (29.2)、154.47 (25.8) μ g であった。また投与後 48 時間までの累積尿中排泄率の幾何平均値 (CV%) は、正常者群、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 47.08 (18.5)、49.53 (17.2)、33.11 (29.2)、17.15 (25.9) % であった¹¹⁾。

(注) 本剤の承認された用法及び用量は 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 μ g 点滴静脈内投与である。

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

■腎機能障害患者

閉経後女性の腎機能正常者 (n=7) 及び軽度 (n=8)・中等度 (n=7)・高度 (n=4) の腎機能低下患者にアレンドロン酸として 900 μ g を含有する注射剤を単回投与したとき、各群の腎機能正常者に対する C_{max} の幾何平均値の比率は、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 1.1、1.1、1.0 であった。AUC_t の幾何平均値の比率は、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 1.1、1.2、1.3 であった。また、血中消失半減期の幾何平均値 (CV%) は、腎機能正常者群、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 1.224 (5.3)、1.381 (7.2)、1.342 (13.5)、1.692 (6.8) h であった。また、投与開始から 48 時間までのアレンドロン酸の累積尿中排泄量の幾何平均値 (CV%) は、正常者群、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 423.69 (18.5)、445.73 (17.2)、298.02 (29.2)、154.47 (25.8) μ g であった。投与後 48 時間までの累積尿中排泄率の幾何平均値 (CV%) は、正常者群、軽度群、中等度群、高度群でそれぞれ 47.08 (18.5)、49.53 (17.2)、33.11 (29.2)、17.15 (25.9) % であった¹¹⁾。

(注) 本剤の承認された用法及び用量は 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 μ g 点滴静脈内投与である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意)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 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
- 2.2 低カルシウム血症の患者[8.2、11.1.2 参照]

(解説)

- 2.1 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ので投与しないこと。
- 2.2 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 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。[11.1.2 参照]
- 8.2 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。[2.2、11.1.2 参照]
- 8.3 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。
[11.1.4 参照]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- 8.4** 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。[11.1.5 参照]
- 8.5** 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ヵ月前に大腿部、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。[11.1.6 参照]

(解説)

- 8.1** 骨粗鬆症の予防と治療に適当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、補給しなければならない。したがって、食事等から十分なカルシウムを摂取するよう指導すること。
- 8.2** 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。

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項参照

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起こしたり、本剤の治療効果が十分に得られないことが考えられるので、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。

- 8.3** 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、顎骨壊死があらわれることがあるため、顎骨壊死発現のリスク因子、患者に対する注意等を記載し、注意喚起することとした³⁵⁾。本剤投与開始にあたり、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の局所的なリスク因子(口腔の不衛生等)を把握することが重要であることから、本剤投与開始前に、以下の状況(口腔内の管理状態)を確認の上、必要に応じて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。

- ① 口腔清掃(ブラッシング)は適切に行われているか
- ② 定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか
- ③ 現在歯科治療を受けているか

また、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。

- 8.4** 海外文献等で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の副作用報告が集積されたことから、注意喚起のため記載した。
- 8.5** 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の報告があるため、発現時の所見及び両側性の骨折のリスクを記載し、注意喚起することとした。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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

設定されていない

(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。[16.6.1 参照]

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤である。重篤な腎機能障害のある患者に投与した場合、排泄が阻害され血中濃度が持続して低カルシウム血症等の副作用が発現する可能性があるため、重篤な腎機能障害のある患者に投与する際は注意すること。

(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共通のリスクとして記載した。

<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。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(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注意を設定した。

<参考>

妊娠 19 日齢のラットに ^{14}C -アレンドロネート 0.038mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎盤中放射能濃度は血漿中放射能が検出限界未満となった投与後 24 時間においても $13.31 \pm 1.48\text{ng eq./g}$ を示したが、胎児中ではほとんどの測定点で検出限界未満であり、胎児への移行性は少なかった³²⁾。

(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注意を設定した。

<参考>

産後 14 日のラットに ^{14}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、その後血漿中放射能濃度より高値を示しながら消失し、投与後 48 時間では検出限界未満となった。

(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

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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

設定されていない

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 錠(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 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。

11.1.2 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。[2.2、8.1、8.2 参照]

11.1.3 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)

11.1.4 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(0.03%)

[8.3 参照]

11.1.5 外耳道骨壊死(頻度不明)

[8.4 参照]

11.1.6 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)

[8.5 参照]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(解説)

- 11.1.1** 本剤及びアレンドロネート錠(35mg/週、5mg/日)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。
- 11.1.2** 本剤及びアレンドロネート錠(35mg/週、5mg/日)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、海外及びアレンドロネート 5mg 錠の国内の市販後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。
なお、「血中カルシウム減少」は第 I 相試験(第 I 相単回投与試験 10 例、第 I 相薬物動態試験 2 例、第 I 相臨床薬理試験 2 例)で報告されている。いずれも非重篤であり、低カルシウム血症に伴う臨床症状である痙攣、テタニー、しびれ等の症状はみられず、投与 14 日後までに基準値内に回復している。
- 11.1.3** 本剤及びアレンドロネート錠(35mg/週、5mg/日)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錠の国内の市販後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)の報告があることから記載した。
- 11.1.4** 本剤及びアレンドロネート錠(35mg/週、5mg/日)の承認時の国内臨床試験で顎骨壊死・顎骨骨髓炎の報告はない。しかしながら、海外及びアレンドロネート錠の国内の市販後で顎骨壊死・顎骨骨髓炎の報告があることから記載した。
- 11.1.5** 海外文献等で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の副作用報告が集積されたことから、注意喚起のため記載した。
- 11.1.6** 国内および海外において副作用報告が集積されたことから、注意喚起のため記載した。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ことがあるので、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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

頻度 種類	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、 γ -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 ^{注)} 、背(部)痛 ^{注)} 、筋肉痛 ^{注)} 、骨痛 ^{注)} 、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)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

臨床試験(第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相実薬対照試験を合算)

安全性評価対象例数	331 例
副作用発現例数 (%)	57 例 (17.2%)

副作用の種類	症例数	発現症例率(%)	件数	副作用の種類	症例数	発現症例率(%)	件数	
感染症および寄生虫症				筋骨格系および結合組織障害				
気管支炎	1	0.3	1	関節痛	2	0.6	2	
膀胱炎	1	0.3	1	背部痛	8	2.4	8	
免疫系障害				骨痛	1	0.3	1	
季節性アレルギー	1	0.3	1	関節腫脹				
神経系障害				筋肉痛	5	1.5	5	
浮動性めまい	1	0.3	1	四肢痛	1	0.3	1	
頭痛	2	0.6	4	筋緊張	1	0.3	1	
感覚鈍麻	3	0.9	3	筋骨格硬直				
眼障害				1	0.3	1	腎および尿路障害	
上強膜炎	1	0.3	1	血尿	1	0.3	1	
耳および迷路障害				頻尿	1	0.3	1	
回転性めまい	1	0.3	1	腎嚢胞				
心臓障害				1	0.3	1	一般・全身障害および投与部位の状態	
動悸	1	0.3	1	胸部不快感				
血管障害				1	0.3	1	胸痛	
高血圧	1	0.3	1	2	0.6	2	倦怠感	
血管炎	1	0.3	1	2	0.6	2	疼痛	
胃腸障害				1	0.3	1	発熱	
腹部不快感	3	0.9	4	臨床検査				
腹部膨満	1	0.3	1	血中クレアチン				
上部腹痛	1	0.3	1	ホスホキナーゼ増加				
結腸ポリープ	1	0.3	1	血中カリウム増加				
便秘	3	0.9	3	血中尿素増加				
下痢	1	0.3	1	体重増加				
消化不良	1	0.3	1	白血球数減少				
硬便	2	0.6	2	2				
胃炎	2	0.6	2	2				
口内炎	1	0.3	1	本副作用一覧は下記の通り用法用量及び投与期間が異なる症例を合算したものです。 ■第Ⅱ相用量設定試験 2週間に1回450μg(450μg/2週群、n=54)、 4週間に1回900μg(900μg/4週群、n=57)、 4週間に1回1,200μg(1200μg/4週群、n=58)を点滴静脈内投与。 投与期間は12週間。 ■第Ⅲ相実薬対照試験 4週間に1回900μgを点滴静脈内投与(n=162)。 投与期間は52週間。				
心窩部不快感	1	0.3	1					
肝胆道系障害								
胆石症	1	0.3	1					
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	1	0.3	1					
そう痒症	1	0.3	1					
発疹	1	0.3	1					
蕁麻疹	1	0.3	1					

(注)本剤の承認された用法・用量は4週に1回アレンドロン酸と

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

特定使用成績調査(長期使用)

(MedDRA/J version(18.1)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
調査症例数	331	2,144
副作用等の発現症例数	51/7	98/5
副作用等の発現件数	68/7	132/7
副作用等の発現症例率(%)	15.41/2.11	4.57/0.23
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	2(0.60)	5(0.23)
* 気管支炎	1(0.30)	
* 膀胱炎	1(0.30)	
* 歯肉炎		2(0.09)
* 帯状疱疹		2(0.09)
* 敗血症性ショック		1(0.05)
* 尿路感染		1(0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		1(0.05)
* 直腸癌		1(0.05)
免疫系障害	1(0.30)	
季節性アレルギー	1(0.30)	
代謝および栄養障害		2(0.09)
* 高コレステロール血症		1(0.05)
低カルシウム血症		1(0.05)
精神障害		1(0.05)
不眠症		1(0.05)
神経系障害	6(1.81)	10(0.47)
* 脳梗塞		1(0.05)
* 認知症		1(0.05)
浮動性めまい	1(0.30)	3(0.14)
頭痛	2(0.60)	3(0.14)
感覚鈍麻	3(0.91)	1(0.05)
* 顔面部神経痛		1(0.05)
眼障害	1(0.30)	1(0.05)
上強膜炎	1(0.30)	
霧視		1(0.05)
耳および迷路障害	1(0.30)	2(0.09)
* 耳鳴		1(0.05)
回転性めまい	1(0.30)	1(0.05)

1) 副作用等の発現症例数、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。

*: 使用上の注意から予測できない副作用

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(MedDRA/J version(18.1)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
心臓障害	1(0.30)	3(0.14)
*心不全		1(0.05)
*慢性心不全		1(0.05)
動悸	1(0.30)	1(0.05)
血管障害	2(0.60)	3(0.14)
潮紅		1(0.05)
*高血圧	1(0.30)	2(0.09)
*血管炎	1(0.30)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2(0.09)
*間質性肺疾患		1(0.05)
*気胸		1(0.05)
*喘鳴		1(0.05)
胃腸障害	15(4.53)	14(0.65)
腹部不快感	3(0.91)	
腹部膨満	1(0.30)	
腹痛		1(0.05)
上腹部痛	1(0.30)	
慢性胃炎		1(0.05)
便秘	3(0.91)	
下痢	1(0.30)	3(0.14)
消化不良	1(0.30)	
*硬便	2(0.60)	
胃炎	2(0.60)	1(0.05)
*歯肉痛		2(0.09)
歯肉腫脹		1(0.05)
*口唇腫脹		1(0.05)
悪心		6(0.28)
口内炎	1(0.30)	
*大腸ポリープ	1(0.30)	
心窩部不快感	1(0.30)	
軟便		1(0.05)
肝胆道系障害	1(0.30)	4(0.19)
*急性胆嚢炎		1(0.05)
*胆石症	1(0.30)	
肝機能異常		3(0.14)

1) 副作用等の発現症例数、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。

*: 使用上の注意から予測できない副作用

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(MedDRA/J version(18.1)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
皮膚および皮下組織障害	3(0.91)	10(0.47)
*皮膚炎		1(0.05)
薬疹		1(0.05)
湿疹	1(0.30)	1(0.05)
紅斑		2(0.09)
*皮下出血		1(0.05)
*多汗症		1(0.05)
そう痒症	1(0.30)	2(0.09)
*紫斑		1(0.05)
発疹	1(0.30)	2(0.09)
蕁麻疹	1(0.30)	
筋骨格系および結合組織障害	19(5.74)	16(0.75)
関節痛	2(0.60)	3(0.14)
*関節炎		1(0.05)
背部痛	8(2.42)	2(0.09)
骨痛	1(0.30)	1(0.05)
*ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症		1(0.05)
*関節腫脹	1(0.30)	
筋痙縮		1(0.05)
筋肉痛	5(1.51)	4(0.19)
*頸部痛		1(0.05)
四肢痛	1(0.30)	1(0.05)
*顎痛		1(0.05)
*腱炎		1(0.05)
*筋緊張	1(0.30)	
*筋骨格硬直	1(0.30)	
腎および尿路障害	3(0.91)	6(0.28)
*高窒素血症		1(0.05)
*尿路結石		1(0.05)
*血尿	1(0.30)	
頻尿	1(0.30)	
*腎嚢胞	1(0.30)	
*腎機能障害		4(0.19)

1) 副作用等の発現症例数、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。

*: 使用上の注意から予測できない副作用

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(MedDRA/J version(18.1)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	9(2.72)	26(1.21)
無力症		2(0.09)
胸部不快感	1(0.30)	
胸痛	2(0.60)	2(0.09)
*死亡		3(0.14)
異常感		3(0.14)
熱感		1(0.05)
倦怠感	2(0.60)	6(0.28)
末梢性浮腫		3(0.14)
*末梢性浮腫		1(0.05)
疼痛	1(0.30)	
*疼痛		1(0.05)
発熱	3(0.91)	1(0.05)
*発熱		1(0.05)
口渇		1(0.05)
末梢腫脹		1(0.05)
*注入部位内出血		1(0.05)
*滴下投与部位出血		1(0.05)
傷害、中毒および処置合併症		16(0.75)
*大腿骨頸部骨折		1(0.05)
*大腿骨骨折		1(0.05)
*肋骨骨折		4(0.19)
*脊椎圧迫骨折		10(0.47)
臨床検査	7(2.11)	5(0.23)
血中カルシウム減少		2(0.09)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.30)	
*血中クレアチニン増加		2(0.09)
血中カリウム増加	1(0.30)	
血中尿素増加	2(0.60)	2(0.09)
*体重増加	1(0.30)	
白血球数減少	2(0.60)	
*N-テロペプチド		1(0.05)

1) 副作用等の発現症例数、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。

*: 使用上の注意から予測できない副作用

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

その他の特定使用成績調査(有効性)

(MedDRA/J version (20.0)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
調査症例数	331	651
副作用等の発現症例数	51/7	58/4
副作用等の発現件数	68/7	92/4
副作用等の発現症例率(%)	15.41/2.11	8.91/0.61
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)	
感染症および寄生虫症	2 (0.60)	6 (0.92)
* 気管支炎	1 (0.30)	1 (0.15)
* 膀胱炎	1 (0.30)	1 (0.15)
* 肺炎		3 (0.46)
* 扁桃炎		1 (0.15)
* 歯膿瘍		1 (0.15)
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		2 (0.31)
* 結腸癌		1 (0.15)
* 肺の悪性新生物		1 (0.15)
血液およびリンパ系障害		1 (0.15)
* 貧血		1 (0.15)
免疫系障害	1 (0.30)	
* 季節性アレルギー	1 (0.30)	
内分泌障害		1 (0.15)
* 甲状腺機能低下症		1 (0.15)
代謝および栄養障害		4 (0.61)
* 葉酸欠乏		1 (0.15)
* 高尿酸血症		1 (0.15)
* 鉄欠乏		1 (0.15)
食欲減退		1 (0.15)
精神障害		2 (0.31)
不眠症		2 (0.31)
神経系障害	6 (1.81)	7 (1.08)
* 健忘		1 (0.15)
浮動性めまい	1 (0.30)	2 (0.31)
頭痛	2 (0.60)	2 (0.31)
感覚鈍麻	3 (0.91)	1 (0.15)
片頭痛		1 (0.15)
* おとがしいびれ症候群		1 (0.15)
眼障害	1 (0.30)	
上強膜炎	1 (0.30)	

1) 副作用等の発現症例数、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。

*: 使用上の注意から予測できない副作用

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(MedDRA/J version (20.0)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)	
耳および迷路障害	1(0.30)	
回転性めまい	1(0.30)	
心臓障害	1(0.30)	
動悸	1(0.30)	
血管障害	2(0.60)	3(0.46)
* 高血圧	1(0.30)	3(0.46)
* 血管炎	1(0.30)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3(0.46)
* 咳嗽		1(0.15)
* アレルギー性鼻炎		2(0.31)
胃腸障害	15(4.53)	10(1.54)
腹部不快感	3(0.91)	
腹部膨満	1(0.30)	
上腹部痛	1(0.30)	
便秘	3(0.91)	4(0.61)
* 齲歯		1(0.15)
下痢	1(0.30)	
消化不良	1(0.30)	
* 硬便	2(0.60)	
胃炎	2(0.60)	1(0.15)
胃食道逆流性疾患		2(0.31)
悪心		3(0.46)
口内炎	1(0.30)	1(0.15)
* 大腸ポリープ	1(0.30)	
心窩部不快感	1(0.30)	
肝胆道系障害	1(0.30)	1(0.15)
* 胆石症	1(0.30)	
肝機能異常		1(0.15)
皮膚および皮下組織障害	3(0.91)	5(0.77)
* 皮膚炎		1(0.15)
湿疹	1(0.30)	1(0.15)
そう痒症	1(0.30)	1(0.15)
発疹	1(0.30)	1(0.15)
蕁麻疹	1(0.30)	
* 全身そう痒症		1(0.15)

1) 副作用等の発現症例数、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。

*: 使用上の注意から予測できない副作用

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(MedDRA/J version (20.0)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)	
筋骨格系および結合組織障害	19(5.74)	18(2.76)
関節痛	2(0.60)	
背部痛	8(2.42)	4(0.61)
* 背部痛		1(0.15)
骨痛	1(0.30)	
* 肩径部痛		1(0.15)
* 関節腫脹	1(0.30)	
* 腰部脊椎間狭窄症		2(0.31)
筋痙縮		3(0.46)
筋肉痛	5(1.51)	1(0.15)
* 変形性関節症		1(0.15)
四肢痛	1(0.30)	3(0.46)
* 四肢痛		1(0.15)
* 顎痛		1(0.15)
* 肩回旋筋腱板症候群		1(0.15)
* 変形性脊椎症		1(0.15)
* 腱炎		1(0.15)
* 腱鞘炎		1(0.15)
* 筋緊張	1(0.30)	
* 椎間板突出		1(0.15)
筋骨格系胸痛		1(0.15)
* 筋骨格硬直	1(0.30)	1(0.15)
腎および尿路障害	3(0.91)	3(0.46)
* 血尿	1(0.30)	
* 緊張性膀胱		1(0.15)
頻尿	1(0.30)	
* 腎嚢胞	1(0.30)	
* 腎不全		1(0.15)
* 腎機能障害		1(0.15)

1) 副作用等の発現症例数、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。

* : 使用上の注意から予測できない副作用

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(MedDRA/J version (20.0)で集計)

	承認時迄の状況 ¹⁾	特定使用成績調査 ¹⁾
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.72)	6 (0.92)
胸部不快感	1 (0.30)	
胸痛	2 (0.60)	1 (0.15)
* 悪寒		1 (0.15)
* 状態悪化		1 (0.15)
* 死亡		1 (0.15)
倦怠感	2 (0.60)	
疼痛	1 (0.30)	
* 疼痛		1 (0.15)
発熱	3 (0.91)	
* 穿刺部位疼痛		1 (0.15)
* 穿刺部位腫脹		1 (0.15)
傷害、中毒および処置合併症		7 (1.08)
* 大腿骨頸部骨折		1 (0.15)
大腿骨骨折		1 (0.15)
* 足骨折		1 (0.15)
* 橈骨骨折		2 (0.31)
* 脊椎圧迫骨折		2 (0.31)
* 骨盤骨折		1 (0.15)
臨床検査	7 (2.11)	4 (0.61)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.30)	
* 血中クレアチニン増加		3 (0.46)
血中カリウム増加	1 (0.30)	
血中尿素増加	2 (0.60)	1 (0.15)
* 体重増加	1 (0.30)	
白血球数減少	2 (0.60)	

1) 副作用等の発現症例数、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。

* : 使用上の注意から予測できない副作用

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

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

11. 適用上の注意

14.1 適用投与時の注意

- 14.1.1 本剤は点滴静脈内投与にのみ使用し、30分以上かけてゆっくり投与すること。
- 14.1.2 カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して不溶性沈殿物を形成することがあるので、カルシウム又はマグネシウムを含有する点滴溶液とは混和しないこと。

(解説)

- 14.1.1 点滴静注以外の用法での使用経験がないため記載した。
本剤を急速に注射すると、本剤の高濃度による局所刺激の他、腎の尿細管を障害し、腎不全を来す可能性が考えられる。
- 14.1.2 一般にビスホスホネート系薬剤は、カルシウム又はマグネシウムと錯体を形成することが知られており、これらを含有する点滴溶液と混合すると白濁ないし沈殿を生じる可能性がある。

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・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、血液系及び免疫系に及ぼす影響を検討し^{36~38)}、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	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分にgrip strengthの有意味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。
	マウス	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、血流量、心拍数及び心電図に対して影響なし。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

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	$3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ (<i>in vitro</i>)	1) 各種収縮薬に対する作用 $1 \times 10^{-4} \text{M}$ 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する作用なし。 2) 自動運動に対する作用 $1 \times 10^{-4} \text{M}$ まで、回腸の静止時筋収縮に対する作用なし。
腸管内輸送能	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 24 時間後の観察で、3.8mg 投与群の 1/5 例のみに中等度の炎症。

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	0.15, 0.8, 3.8, i.v.	APTT 及び PT に作用なし。
		$3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ (<i>in vitro</i>)	$1 \times 10^{-4} \text{M}$ の高濃度で軽度の APTT 延長が認められたが、PT は変化なし。
溶血作用	ウサギ	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。
		$3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ (<i>in vitro</i>)	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、赤血球数、血小板数、白血球数に対して作用なし。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

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 抗体産生に対するの著明な影響なし。
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対して著明な影響なし。

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

(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	投与量(mg/kg)	成績概要*
ラット	0、8.8、13.3、20、30 [0、6.7、10.2、15.3、23.0] 静脈内投与、 雌雄 1 群各 5 匹	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与に関連した死亡を 30mg/kg の雌雄各 1 例において認め、最小致死量は雌雄ともに 30mg/kg と考えられた。 ・ 30mg/kg では粗毛、自発運動の低下、閉眼がみられた。 ・ 20mg/kg 以上の生存例では、胃粘膜の赤色変化および潰瘍、腎臓の肥大および皮質部の退色、胸腺の萎縮などが認められた。
イヌ	0、5、10、20 [0、3.8、7.6、15.3] 静脈内投与 雄、1 群各 2 頭	<ul style="list-style-type: none"> ・ 10 mg/kg で 1 例、20 mg/kg で 1 例が死亡したことから、最小致死量は 10 mg/kg と考えられた。 ・ 死亡例では自発運動の低下、歩行失調、削瘦、震え、体温の低下、皮質部尿細管の拡張および水腫変性がみられた。 ・ 生存例では腎臓の皮質部尿細管の壊死、再生性変化、拡張および炎症性細胞の浸潤がみられた。 ・ 5 mg/kg 以上で BUN および血中クレアチニン濃度の増加が認められ、特に死亡例では顕著であった。

(注) 表中の[]内にアレンドロン酸換算値を示した。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 0.001～1mg/kg/日 (0.0008～0.8mg/kg/日)、イヌに 0.0025～1mg/kg/日 (0.0019～0.8mg/kg/日)を1日1回13週間連日静脈内投与した結果、認められた主な変化は1)の通りであるが、これらの大部分は本剤の主薬理作用である骨吸収抑制作用に基づくものと考えられた。また、回復試験の成績は2)に示した。

なお、無毒性量はラットでは 0.01mg/kg/日 (0.008mg/kg/日)、イヌでは 0.05mg/kg/日 (0.038mg/kg/日)であった^{39,40)}。

1) 毒性学的変化

動物種	ラット	イヌ
主薬理作用(骨吸収抑制作用)によると考えられる変化	<ul style="list-style-type: none"> 血清 Al-p 活性の低下 血清カルシウム濃度の減少 一次海綿骨の増加 切歯の低形成(ラットのみ) 	
切歯の低形成とそれによる摂餌量減少に基づく変化	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 ヘモグロビン濃度減少 赤血球数減少 低張尿 顎下腺の重量増加 	—
その他	<ul style="list-style-type: none"> 近位尿細管の軽度な好塩基性変化 CK (CPK) 活性の軽度な増加 	<ul style="list-style-type: none"> 胃粘膜における軽度な石灰沈着

Ⅸ. 非臨床に関する項目

2) 回復試験の成績

ラットでは、1)に示した毒性学的変化に回復性が認められた。

一方、イヌでは大腿骨と脛骨における一次海綿骨の増加を除いて回復性が認められた。

(注)()内にアレンドロン酸としての量を示した。

<参考>

■ラットの14週間及び53週間の反復経口投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	成績概要
ラット	4週間 1群雌雄各15匹	0、1.25、2.5、5	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量及び摂餌量減少 雌:5mg/kg/day ・投与に関連した死亡なし ・一般状態、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 雄:5mg/kg/day 以上 雌:2.5mg/kg/day (体重増加量と摂餌量低下)
	3週間 ⁴¹⁾ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・一般状態 鼻息音 雌雄:5mg/kg/day 呼吸困難様症状 雌:5mg/kg/day 体重増加量の減少 雌:5mg/kg/day 以上 摂餌量の減少 雌:5mg/kg/day ・血液学的検査 赤血球数減少 雄:5mg/kg/day 雌:2.5mg/kg/day 以上 ・病理組織検査 脾臓の髄外造血亢進 雄:5mg/kg/day 雌:0.5mg/kg/day 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 雄:2.5mg/kg/day (鼻息音、赤血球数減少、脾臓の髄外造血の亢進) 雌:0.5mg/kg/day 未満 (脾臓の髄外造血亢進) <p>[本剤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髄外造血の亢進はそれに伴う二次的変化と考えられる。]</p>

*:本剤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

Ⅸ. 非臨床に関する項目

■イヌの 14 週間、27 週間及び 53 週間の反復経口投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	成績概要
イヌ	14 週間 1 群、雌雄各 4 頭	0、2、4、8	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病理組織学的検査 <ul style="list-style-type: none"> <腎臓> ごく軽度または軽度の尿細管変性及び皮質鉍質沈着(4mg/kg/day 以上の少数例) ・ 投与に関連した死亡なし ・ 一般状態、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 <ul style="list-style-type: none"> 雌雄: 2mg/kg/day (尿細管変性及び腎皮質鉍質沈着)
	27 週間 1 群、雌雄各 4 頭	0、0.5、2、8	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与に関連した死亡なし ・ 一般状態、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 <ul style="list-style-type: none"> 雌雄: 8mg/kg/day 以上
	53 週間 ⁴²⁾ 1 群、雌雄各 4 頭	0、0.5、2、8、 8*(休薬群)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加量減少 <ul style="list-style-type: none"> 雌: 8mg/kg/day ・ 病理組織学的検査 <ul style="list-style-type: none"> <腎臓> ごく軽度から中等度の慢性限局性腎炎及び腎乳頭鉍質沈着 <ul style="list-style-type: none"> 雌 1 例及び休薬群の雄 1 例 (8mg/kg/day) ・ 投与に関連した死亡なし ・ 一般状態、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 <ul style="list-style-type: none"> 雄: 8mg/kg/day 以上 雌: 2mg/kg/day (体重増加量減少、腎臓の組織変化)

*: 本剤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

※: 8mg/kg/day を 13 週間投与し、その後 40 週間休薬

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

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
<i>In vitro</i> ラット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

*: 統計学的には有意な増加が認められたが、これは高濃度における極めて軽度な増加(陰性対照背景データの範囲内)であり、これらの濃度では細胞数の減少と共に、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た。

(4) がん原性試験

マウスおよびラットともに、経口投与による試験を実施した。

動物種(投与期間)	投与量(mg/kg/day)	結果
マウス(92 週間) 1 群、雌雄各 50 匹	雄: 1、3、10 雌: 1、2、5/10 ^{a)}	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 ^{b)}	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 週に 10mg/kg に増加した。

b) 7.5mg/kg 群は一般状態の悪化(体重増加抑制、呼吸困難、腹部膨張)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 に投与量を下げた。しかしながら更に死亡数が増加したため第 43 週にすべての動物を安楽死処分した。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁴³⁾

ラットに 0.001~0.5mg/kg/日(0.0008~0.38mg/kg/日)を連日静脈内投与した結果、最高用量群で軽度な黄体数の減少がみられ、それに伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められた。雌雄親動物の交尾率、受胎率及び胎児の発育には影響は認められなかった。親動物の生殖に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日(0.08mg/kg/日)、胎児に対する無毒性量は 0.5mg/kg/日(0.38mg/kg/日)であった。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

2) 胎児の器官形成期投与試験^{44,45)}

ラットに 0.1～2.5mg/kg/日 (0.08～1.9mg/kg/日)、また、ウサギに 0.005～0.5mg/kg/日 (0.004～0.38mg/kg/日)を連日静脈内投与した試験で催奇形性は認められていない。母動物の妊娠維持・分娩・哺育に対する無毒性量はラットで 0.1mg/kg/日 (0.08mg/kg/日)、ウサギで 0.5mg/kg/日 (0.38mg/kg/日)であった。また、胎児に対する無毒性量はラットで 2.5mg/kg/日 (1.9mg/kg/日)、ウサギで 0.5mg/kg/日 (0.38mg/kg/日)であり、ラット出生児に対する無毒性量は 0.5mg/kg/日 (0.38mg/kg/日)であった。

なお、ラットにおける 0.5mg/kg/日 (0.38mg/kg/日)以上の投与群で本剤の薬理作用に基づく血清カルシウム濃度の低下に起因すると考えられる母動物の死亡が分娩中あるいは分娩後にみられた。

また、2.5mg/kg/日 (1.9mg/kg/日)投与群で出生児の切歯の萌出遅延、萌出方向の異常及び変形が認められた。

3) 周産期および授乳期投与試験⁴⁶⁾

ラットに 0.01～1mg/kg/日 (0.008～0.8mg/kg/日)を連日静脈内投与した試験において、0.1mg/kg/日 (0.08mg/kg/日)以上で本剤の薬理作用に基づく血清カルシウム濃度の低下に起因すると考えられる母動物の死亡が分娩前及び分娩後にみられた。また、1mg/kg/日 (0.8mg/kg/日)投与群で出生児の切歯の萌出遅延、萌出方向の異常及び変形がみられた。母動物の分娩に対する無毒性量は 0.01mg/kg/日 (0.008mg/kg/日)、出生児に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日 (0.08mg/kg/日)であった。

(注) ()内にアレンドロン酸としての量を示した。

(6) 局所刺激性試験

動物種	試験項目	投与量	結果
ウサギ(14週齢) 1群雌各6匹	筋肉刺激性試験	0.0013%、0.0065%溶液 の1mLを単回投与	陰性対照(生理食塩液) と同等
ウサギ(13～14週齢) 1群雌各3匹	血管刺激性試験	0.0013%、0.0065%溶液 の0.05mLを1日2回、 3日間、貯留法により連続投与	陰性対照(生理食塩液) と同等

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(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

Ⅸ. 非臨床に関する項目

2) 骨に対する影響

動物種(投与期間)	投与量(mg/kg/day)	成績概要
成熟イヌ(14 週間) 1 群、雌雄各 4 頭	0、2、4、8	<ul style="list-style-type: none"> ・投与に関連した死亡なし ・一般状態、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 ・生体力学的検査に変化なし ・無毒性量 雌雄:8mg/kg/day 以上 <p>[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。]</p>
成熟イヌ(157 週間) 1 群、雌雄各 4 頭	0、0.25、0.5、1	<ul style="list-style-type: none"> ・投与に関連した死亡なし ・一般状態、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:1mg/kg/day 以上 <p>[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。]</p>
イヌの骨リモデリングに関する骨折修復試験 ³⁰⁾ (25 週間) 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 (溶媒または本剤を投与)	<ul style="list-style-type: none"> ・投与に関連した死亡なし ・一般状態、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 鋳質沈着率に変化なし ・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 <p>[骨折修復中に本剤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剤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、骨強度に本剤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剤投与による骨形成または鋳質沈着の阻害は認められなかった。]</p>

*: 本剤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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : ボナロン®点滴静注バッグ 900µg
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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

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

20. 取扱い上の注意

- 20.1 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
また、開封後は速やかに使用すること。
- 20.2 包装内に水滴が認められるものや内容液が着色又は混濁しているものは使用しないこと。
- 20.3 容器の液目盛りは、およその目安として使用すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

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®経口ゼリー35mg、
フォサマック®錠 5mg、フォサマック®錠 35mg など

®: 登録商標

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水和物、ミノドロン酸水和物、
イバンドロン酸ナトリウム水和物、アルファカルシドール、カルシトリオール、
エルデカルシトール、エルカトニン、メナテレノン、エストリオール、エストラジオール、
イブリフラボン、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、
デノスマブなど

7. 国際誕生年月日

1993年7月16日

X. 管理的事項に関する項目

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

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
2012年1月18日	22400AMX00034000	2012年4月17日	2012年5月

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

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日:2018年3月29日

内容:医薬品医療機器等法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれも該当しない。

効能・効果、用法・用量の変更なし。

11. 再審査期間

4年間(2012年1月18日～2016年1月17日)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボナロン®点滴 静注バッグ 900µg	3999419G1024	3999419G1024	1214376010101	622143701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Peck WA, et al: Am J Med 1993; 94 (6): 646-650. (PMID: 8506892)
- 2) Fleish H: Bisphosphonates in Bone Disease, ACADEMIC PRESS. San Diego, 2000.
- 3) 社内報告:アレンドロネート 35mg 錠対照無作為化二重盲検比較試験(退行期骨粗鬆症患者)
2010.(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.5)
- 4) 花輪剛久:薬事 2011; 53(4): 79-86
- 5) Kushida K, et al: Curr Ther Res 2002; 63(9): 606-620.
- 6) Kushida K, et al: J Bone Miner Metab 2004; 22(5): 462-468. (PMID: 15316867)
- 7) Black DM, et al: Lancet 1996; 348(9041): 1535-1541. (PMID: 8950879)
- 8) 社内報告:閉経後女性, 単回 2007.
- 9) Uchida S, et al: J Bone Miner Metab 2005; 23(5): 382-388.(PMID: 16133688)
- 10) 降旗謙一ほか:新薬と臨牀 2013; 62(1): 3-11.
- 11) 蓮沼智子ほか:臨床薬理 2012; 43(6): 365-373.
- 12) 社内報告:アレンドロネート 35mg 対照用量設定試験(退行期骨粗鬆症患者) 2008.
- 13) Shiraki M, et al: Osteoporos Int 1999; 10(3): 183-192.(PMID: 10525709)
- 14) Liberman UA, et al: N Engl J Med 1995; 333(22): 1437-1443.(PMID: 7477143)
- 15) Hochberg MC, et al: Arthritis Rheum 1999; 42(6): 1246-1254.(PMID: 10366118)
- 16) Masarachia P, et al: Bone 1996; 19(3): 281-290. (PMID: 8873969)
- 17) Reszka AA, et al: J Biol Chem 1999; 274(49): 34967-34973. (PMID: 10574973)
- 18) Zimolo Z, et al: J Clin Invest 1995; 96(5): 2277-2283. (PMID: 7593614)
- 19) Sato M, et al: J Clin Invest 1991; 88(6): 2095-2105. (PMID: 1661297)
- 20) Fisher JE, et al: Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(1): 133-138. (PMID: 9874784)
- 21) Bergstrom JD, et al: Arch Biochem Biophys 2000; 373(1): 231-241. (PMID: 10620343)
- 22) Halasy-Nagy JM, et al: Bone 2001; 29(6): 553-559. (PMID: 11728926)
- 23) Fisher JE, et al: Endocrinology 2000; 141(12): 4793-4796. (PMID: 11108295)
- 24) Azuma Y, et al: J Pharmacol Exp Ther 1998; 286(1): 128-135. (PMID: 9655851)
- 25) Thompson DD, et al: J Bone Miner Res 1992; 7(8): 951-960. (PMID: 1442209)
- 26) Balena R, et al: J Clin Invest 1993; 92(6): 2577-2586. (PMID: 8254015)
- 27) Thompson DD, et al: J Bone Miner Res 1990; 5(3): 279-286. (PMID: 2333787)
- 28) Yamamoto M, et al: Calcif Tissue Int 1993; 53(4): 278-282. (PMID: 8275357)
- 29) Peter CP, et al: J Pharmacol Exp Ther 1996; 276(1): 271-276. (PMID: 8558442)
- 30) Peter CP, et al: J Orthop Res 1996; 14(1): 74-79. (PMID: 8618170)
- 31) Seeder JG, et al: J Bone Miner Res 1991; 6(4): 339-346. (PMID: 1858520)
- 32) 望月 勉ほか:薬物動態 1995; 10(2): 174-189.
- 33) 望月 勉ほか:薬物動態 1995; 10(2): 161-173.
- 34) Lin JH, et al: Drug Metab Dispos 1991; 19(5): 926-932. (PMID: 1686238)

- 35) Yoneda T, et al: J Bone Miner Metab 2010; 28(4): 365-383. (PMID:20333419)
- 36) 宮城文敬ほか:応用薬理 1995; 49(5): 525-531.
- 37) 高野泰宏ほか:応用薬理 1995; 49(5): 533-539.
- 38) 永田郁雄ほか:応用薬理 1995; 49(5): 541-548.
- 39) 金谷 浩ほか:基礎と臨床 1994; 28(11): 3244-3284.
- 40) 金谷 浩ほか:基礎と臨床 1994; 28(11): 3285-3317.
- 41) 小松哲郎ほか:薬理と臨床 1998; 8(1): 5-37.
- 42) 永見和之ほか:薬理と臨床 1998; 8(1): 39-62.
- 43) 菅原茂樹ほか:基礎と臨床 1994; 28(11): 3319-3337.
- 44) 菅原茂樹ほか:基礎と臨床 1994; 28(11): 3339-3361.
- 45) 池川 直ほか:基礎と臨床 1994; 28(11): 3363-3372.
- 46) 菅原茂樹ほか:基礎と臨床 1994; 28(11): 3373-3392.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ボナロン®の主要国における許認可取得状況(2019年11月現在)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、投与回数・用量は次のとおりである。

ボナロン®点滴静注バッグ 900µg : 4週に1回 900µg

ボナロン®錠 5mg : 1日1回 5mg

ボナロン®錠 35mg : 週1回 35mg

ボナロン®経口ゼリー35mg : 週1回 35mg

ただし、点滴静注用及び経口ゼリー剤の製剤は外国では発売されていない。

ボナロン®/Bonalon®: Registered Trademark of NV Organon.

国名	販売名	許可年月日	剤形	含量	用法・用量
米国	FOSAMAX	1995.9.29 (閉経後骨粗鬆症)(骨 ページェット病)	錠剤	5mg 10mg 35mg	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 骨ページェット病 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。
		1997.4.25 (閉経後骨粗鬆症・骨折 の予防)		40mg 70mg	
		1999.6.16 (グルココルチコイド誘発 性 骨粗鬆症)			
		2000.9.29 (男性骨粗鬆症)			
		2000.10.20 (閉経後骨粗鬆症治療、 用法:70mg 週1回) (閉経後骨粗鬆症予防、 用法:35mg 週1回)			
		2001.1.31 (男性骨粗鬆症、用法: 70mg 週1回)			
		2003.9.13 (閉経後骨粗鬆症)	液剤	70mg	閉経後骨粗鬆症 70 mg/週 1日の最初の飲食物、他の薬 の摂取の30分以上前に服用。 服用後にコップ約1/2杯の 飲水。

注) 米国における40mg錠は、骨ページェット病のみの適応である

XII. 参考資料

国名	販売名	許可年月日	剤形	含量	用法・用量
英国	FOSAMAX	1995.7.28 (閉経後骨粗鬆症) 1999.5.6 (閉経後骨粗鬆症・骨折の予防) 2000.4.7 (グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症) 2000.11.10 (閉経後骨粗鬆症、用法:70mg 週 1 回) 2000.12.11 (男性骨粗鬆症)	錠剤	5mg 10mg 70mg	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	1996.9.11 (閉経後骨粗鬆症) 2001.6.29 (閉経後骨粗鬆症、用法:70mg 週 1 回) 2001.12.23 (男性骨粗鬆症)	錠剤	10mg 70mg	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
イタリア	FOSAMAX ADRONAT DRONAL ALENDROS	1993.7.16 (閉経後骨粗鬆症、用法:5mg/日) 1995.10.18 (用法:10mg/日) 2001.2.23 (男性骨粗鬆症) 2001.12.24 (閉経後骨粗鬆症、用法:70mg 週 1 回)	錠剤	10mg 70mg	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	1996.6.6 (閉経後骨粗鬆症) 1998.8.21 (閉経後骨粗鬆症の予防) 2000.1.24 (グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症) 2002.1.15 (男性骨粗鬆症) 2002.6.17 (閉経後骨粗鬆症、用法:70mg 週 1 回)	錠剤	5mg 10mg 70mg	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。

XII. 参考資料

国名	販売名	許可年月日	剤形	含量	用法・用量
カナダ	FOSAMAX	1995.12.18 (閉経後骨粗鬆症) (骨ペーজেット病) 1997.9.10 (閉経後骨粗鬆症・骨折の予防) 1998.11.1 (グルコルチコイド誘発性骨粗鬆症) 2001.4.9 (男性骨粗鬆症) 2002.2.4 (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)	錠剤	5mg 10mg 40mg 70mg	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 ヶ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、食事前に横になってはならない。
スイス	FOSAMAX	1996.2.27 (閉経後骨粗鬆症) 2000.11.28 (閉経後骨粗鬆症、用法:70mg 週1回) 2001.11.22 (グルコルチコイド誘発性骨粗鬆症) 2001.5.10 (男性骨粗鬆症)	錠剤	5mg 10mg 70mg	閉経後骨粗鬆症 10mg/日、70mg/週 グル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。
オーストラリア	FOSAMAX	1996.7.10 (閉経後骨粗鬆症) (骨ペーজেット病) 1998.11.1 (男性骨粗鬆症) 1999.11.22 (グルコルチコイド誘発性骨粗鬆症) 2001.2.7 (閉経後骨粗鬆症、用法:70mg 週1回) 2001.4.27 (閉経後骨粗鬆症の予防) 2001.10.23 (男性骨粗鬆症、用法:70mg 週1回)	錠剤	5mg 10mg 40mg 70mg	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 ヶ月間 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

注)カナダにおける40mg錠は、骨ペーজেット病のみの適応である。

注)オーストラリアにおける40mg錠は、骨ペーজেット病のみの適応である。

2. 海外における臨床支援情報

内服薬における、妊婦、小児に関する情報は以下のとおりである。

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

ボナロン®点滴静注バッグ 900µg : 4週に1回 900µg

ボナロン®錠 5mg : 1日1回 5mg

ボナロン®錠 35mg : 週1回 35mg

ボナロン®経口ゼリー35mg : 週1回 35mg

ただし、点滴静注用及び経口ゼリー剤の製剤は外国では発売されていない。

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は、以下のとおりであり、オーストラリア分類、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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のみ投与すること。

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。

<参考>

オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XII. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年8月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p>Available data on the use of FOSAMAX in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse maternal or fetal outcomes. Discontinue FOSAMAX when pregnancy is recognized. In animal reproduction studies, daily oral administration of alendronate to rats from before mating through the end of gestation or lactation showed decreased postimplantation survival and decreased pup body weight gain starting at doses equivalent to less than half of the highest recommended 40 mg clinical daily dose (based on body surface area, mg/m²). Oral administration of alendronate to rats during organogenesis resulted in reduced fetal ossification starting at doses 3 times the 40 mg clinical daily dose. No similar fetal effects were observed in pregnant rabbits dosed orally during organogenesis at doses equivalent to approximately 10 times the 40 mg clinical daily dose. Delayed or failed delivery of offspring, protracted parturition, and late pregnancy maternal and fetal deaths due to maternal hypocalcemia occurred in rats at oral doses as low as one tenth the 40 mg clinical daily dose.</p>

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

<参考>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年8月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>FOSAMAX is not indicated for use in pediatric patients. The safety and efficacy of FOSAMAX were examined in a randomized, double-blind, placebo-controlled two-year study of 139 pediatric patients, aged 4-18 years, with severe osteogenesis imperfecta (OI). One-hundredand-nine patients were randomized to 5 mg FOSAMAX daily (weight less than 40 kg) or 10 mg FOSAMAX daily (weight greater than or equal to 40 kg) and 30 patients to placebo. The mean baseline lumbar spine BMD Zscore of the patients was -4.5. The mean change in lumbar spine BMD Zscore from baseline to Month 24 was 1.3 in the FOSAMAX-treated patients and 0.1 in the placebo-treated patients. Treatment with FOSAMAX did not reduce the risk of fracture. Sixteen percent of the FOSAMAX patients who sustained a radiologically-confirmed fracture by Month 12 of the study had delayed fracture healing (callus remodeling) or fracture non-union when assessed radiographically at Month 24 compared with 9% of the placebo-treated patients. In FOSAMAX-treated patients, bone histomorphometry data obtained at Month 24 demonstrated decreased bone turnover and delayed mineralization time; however, there were no mineralization defects. There were no statistically significant differences between the FOSAMAX and placebo groups in reduction of bone pain. The oral bioavailability in children was similar to that observed in adults. The overall safety profile of FOSAMAX in osteogenesis imperfecta patients treated for up to 24 months was generally similar to</p>

XII. 参考資料

<p>that of adults with osteoporosis treated with FOSAMAX. However, there was an increased occurrence of vomiting in osteogenesis imperfecta patients treated with FOSAMAX compared to placebo. During the 24-month treatment period, vomiting was observed in 32 of 109 (29.4%) patients treated with FOSAMAX and 3 of 30 (10%) patients treated with placebo. In a pharmacokinetic study, 6 of 24 pediatric osteogenesis imperfecta patients who received a single oral dose of FOSAMAX 35 or 70 mg developed fever, flu-like symptoms, and/or mild lymphocytopenia within 24 to 48 hours after administration. These events, lasting no more than 2 to 3 days and responding to acetaminophen, are consistent with an acute phase response that has been reported in patients receiving bisphosphonates, including FOSAMAX.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先:メディカル情報グループ ☎0120-189-315

ボナロン®/Bonalon®: Registered Trademark of NV Organon.