

貯法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	販売開始
22300AMX00874000	2013年12月

骨粗鬆症治療剤
日本薬局方 **アレンドロン酸ナトリウム錠**
アレンドロン酸錠5mg「JG」

Alendronate Tablets

劇薬、処方箋医薬品^注

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分 (1錠中)	添加剤
アレンドロン酸錠 5mg「JG」	日局 アレンドロン酸ナトリウム水和物 6.53mg (アレンドロン酸として 5mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形・大きさ・重量			識別コード
		表面	裏面	側面	
アレンドロン酸錠 5mg「JG」	白色の 素錠				JG F07
		直径 8.0mm	厚さ 3.0mm	重量 190mg	

4. 効能又は効果

骨粗鬆症

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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアレンドロン酸として5mgを1日1回、毎朝起床時に水約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。

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。

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・顎骨骨髄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。 [11.1.8 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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

(1) 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。

(2) 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）で、腎機能が正常の患者と比較して低カルシウム血症（補正血清カルシウム値が8mg/dL未満）のリスクが増加したとの報告がある¹⁾。[11.1.4 参照]

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。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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。

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5mg製剤（5mg/日）の臨床試験及び特定使用成績調査の合計より算出した。

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（0.04%）、食道炎（0.2%）、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（0.4%）、出血性胃炎（0.02%）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（0.2%）

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、9.2.1 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・顎骨骨髓炎（頻度不明）

[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]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	嘔気、胃痛・心窩部痛、胃不快感・胃重感・腹部不快感	口内乾燥、腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、嚥下困難、胃酸逆流、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび、便秘、下痢、胃炎、消化不良	鼓腸放屁、歯肉腫脹
皮膚・皮膚付属器		発疹、かゆみ、脱毛、湿疹、蕁麻疹	紅斑
血液		血小板数減少、貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン低下等）、白血球数減少	
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、回転性めまい、知覚減退、頭痛	
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			ぶどう膜炎、眼症状（かすみ、異和感等）、強膜炎、上強膜炎
その他		総コレステロール値上昇、胸痛、倦怠（感）、味覚倒錯、血清アルブミン低下、末梢性浮腫、下肢痛、顔面浮腫、動悸、脱力（感）、発熱、気分不良、LDH上昇、CK上昇、血圧上昇	血管浮腫、ほてり（顔面紅潮、熱感等）

注）投与初日から数ヶ月後に、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。

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

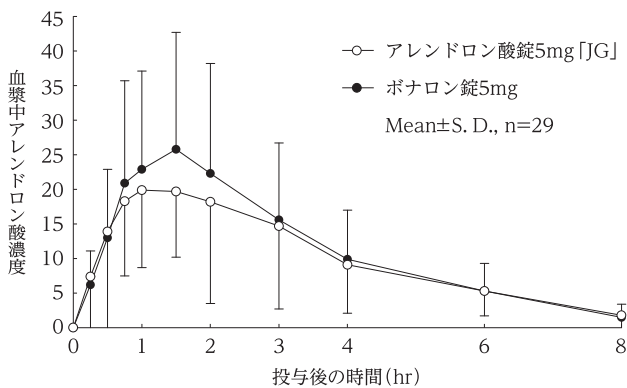
16.1.1 健康成人男子にアレンドロン酸として 5、10、20 及び 40mg を含有する錠剤を、朝食の 2 時間前に単回経口投与したとき (各群 n=5~6) の血清中アレンドロン酸濃度は、5 及び 10mg 投与群では全例で定量限界 (11.5ng/mL) 未満であった。20mg では 6 例中 2 例 (13.1、18.3ng/mL) で、40mg では 6 例中 4 例 (13.8~79.3ng/mL) で投与 2 時間後にわずかに検出された²⁾。

16.1.2 健康成人男子 (n=6) に、アレンドロン酸として 20mg を含有する錠剤を、朝食の 2 時間前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血清中アレンドロン酸濃度は 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⁾。

16.1.3 生物学的同源性試験

アレンドロン酸錠 5mg [JG] とボナロン錠 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 7 錠 (アレンドロン酸として 35mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同源性が確認された³⁾。

(ng/mL)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アレンドロン酸錠 5mg [JG]	81.6±41.4	32.0±18.5	1.6±0.9	2.1±0.8
ボナロン錠 5mg	90.7±50.4	32.1±17.3	1.3±0.6	1.8±0.8

(Mean±S.D., n=29)

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

16.2 吸収

経口投与後のアレンドロン酸は血清中濃度が低く、薬物吸収の評価ができないため、尿中排泄を吸収の指標とした。[16.5.1-16.5.4 参照] 生物学的利用率の幾何平均値は、非高齢者及び高齢者でそれぞれ 2.49% 及び 2.83% であった⁴⁾。

16.4 代謝

アレンドロン酸ナトリウム水和物投与により、動物又はヒトで代謝物は認められていない^{5),6)}。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男子にアレンドロン酸として 5、10、20 及び 40mg を含有する錠剤を、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は 0.65~1.41% (幾何平均値) 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⁶⁾。

16.5.2 非高齢女性 (閉経後 60 歳未満、n=8) 及び高齢女性 (閉経後 65 歳以上、n=8) に 2 期クロスオーバー法でアレンドロン酸ナトリウム水和物を経口 (アレンドロン酸として 5mg) 及び静脈内点滴 (アレンドロン酸として 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⁴⁾。

対象	尿中排泄率 ⁴⁾ (%)	
	静脈内投与	経口投与
非高齢者	44.7	1.11
高齢者	44.1	1.25

注) 幾何平均

16.5.3 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、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 12.68µg、8.88µg 及び 6.78µg 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 (1ng/mL) 未満であった⁷⁾。

16.5.4 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 (幾何平均値) は、水 (19.20µg) を同時に摂取した場合と比べ、コーヒー (7.43µg)、オレンジジュース (6.77µg) では約 60%減少した⁸⁾。

(注) 本剤の承認された用法及び用量はアレンドロン酸として 1 日 1 回 5mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 骨密度試験

(1) 国内第Ⅲ相試験

退行期骨粗鬆症患者 207 例における 48 週間の二重盲検試験 (骨密度) において、アレンドロン酸ナトリウム水和物投与群 (アレンドロン酸として 5mg/日) の腰椎骨密度の増加率 (投与 48 週後) は 6.2% であり、対照薬に比して統計的に有意 (unpaired t-test) な骨密度増加効果を示した。また、投与開始 12 週間後には 3.5% の骨密度増加を示し、対照薬に比して統計的に有意 (unpaired t-test) な骨密度増加効果が認められた^{9),10)}。本試験におけるアレンドロン酸ナトリウム水和物投与群 (アレンドロン酸として 5mg/日) の副作用の発現頻度は 18.6% (19/102 例) で、主な副作用は胃不快感 2.9% (3/102 例)、胃痛 2.9% (3/102 例)、軟便 2.0% (2/102 例)、めまい 2.0% (2/102 例)、背部痛 2.0% (2/102 例) であった。臨床検査値異常変動の発現頻度は 15.2% (15/99 例) で、主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 (5/99 例)、CK 上昇 (4/99 例) であった。退行期骨粗鬆症患者 120 例における 96 週間の長期投与試験において、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 5mg/日) 投与群の腰椎骨密度の増加率 (投与 96 週後) は 8.7% であった¹¹⁾。本試験における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 5mg/日) 投与群の副作用の発現頻度は 23.0% (14/61 例) で、主な副作用は嘔気 (3/61 例)、頭痛 (2/61 例)、腹部不快感 (2/61 例) であった。臨床検査値異常変動の発現頻度は 8.6% (5/58 例) で、主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 (3/58 例)、CK 上昇 (2/58 例) であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (参考)

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した閉経後骨粗鬆症女性に対し 10 年間の治療効果について検討した。その結果、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 10mg/日) 投与の腰椎骨密度は、アレンドロン酸ナトリウム水和物投与期間中増加し続けることが確認され、試験開始時と比較して 10 年終了時の腰椎骨密度は 13.7% 増加した。同様に、大腿骨近位部骨密度は 6.7% 増加した¹²⁾。なお、腰椎骨密度増加は、国内における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 5mg/日) 投与時と海外におけるアレンドロン酸として 10mg/日投与時で類似することが示されている^{9),13)}。

17.1.2 骨折試験

(1) 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 5mg/日) 投与で 12.2%、対照薬 (アルファカルシドール、1µg/日) で 16.7% であり、対照薬に対するアレンドロン酸ナトリウム水和物の非劣性が検証された。この試験において、投与 6 ヶ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は、アレンドロン酸ナトリウム水和物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アレンドロン酸ナトリウム水和物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%)^{14),15)}。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 ヶ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は、アレンドロン酸ナトリウム水和物投与 (アレンドロン酸として 5mg/日) 投与で 7.8%、対照薬で 18.8% であり、アレンドロン酸ナトリウム水和物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¹⁶⁾。

本試験における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 5mg/日) 投与の副作用の発現頻度は 23.2% (44/190 例) で、主な副作用は胃炎 5.3% (10/190 例)、便秘 2.6% (5/190 例)、胃潰瘍 2.1% (4/190 例) であった。臨床検査値異常変動の発現頻度は 14.5% (25/173 例) で、主な臨床検査値異常変動はヘモグロビン低下 (6/173 例)、ヘマトクリット低下 (5/173 例)、γ-GTP 上昇 (5/173 例) であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (参考)

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、最初の 2 年間はアレンドロン酸として 5mg/日、3 年目は 10mg/日投与した結果は下表のとおりである¹⁷⁾。

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

注) X 線像による判定

なお、アレンドロン酸ナトリウム水和物投与後の平均腰椎骨密度増加率は、海外におけるアレンドロン酸として 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^{9),13)}。また、アレンドロン酸ナトリウム水和物の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¹⁸⁾。

(注) 本剤の承認された用法及び用量はアレンドロン酸として 1 日 1 回 5mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アレンドロン酸は骨のハイ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、骨吸収を減少させる¹⁹⁾⁻²¹⁾。

18.2 骨量減少に対する作用

動物種	方法	結果
卵巣摘出ラット ²²⁾	アレンドロン酸として 0.04~5mg/kg/日を卵巣摘出の翌日から 2 ヶ月間経口投与	卵巣摘出による骨量減少をアレンドロン酸として 1mg/kg/日以上の投与量で骨石灰化に障害を与えずに抑制した。
卵巣摘出ラット ²³⁾	アレンドロン酸として 0.1、0.5mg/kg/日を卵巣摘出の翌日から 12 ヶ月間経口投与	アレンドロン酸として 0.5mg/kg/日の 1 年間の経口投与により、卵巣摘出による腰椎の骨量の減少を抑制し、卵巣非摘出ラットと同様の骨強度を維持した。
卵巣摘出ヒビ ^{24),25)}	アレンドロン酸として 0.04、0.19mg/kg を、卵巣摘出後 2 週に 1 回、2 年間静脈内投与	アレンドロン酸として 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、生化学的マーカー及び骨形態により示された。また、海綿骨量を骨石灰化を障害せず増加させ、皮質骨の粗鬆性の亢進を防止した。腰椎の海綿骨の強度はアレンドロン酸ナトリウム水和物投与により増加し、骨量と骨強度には正の相関が認められた。

18.3 骨石灰化に対する影響

アレンドロン酸ナトリウム水和物は、上記の骨量減少モデルにおいて 1 年以上の投与 (ラット:1 年、ヒビ:2 年) を行ったとき、骨量減少を抑制する投与量では骨石灰化障害を示唆する結果が得られていない^{24),26)}。成長過程のラット (Schenk 評価系) において、骨吸収を抑制する投与量は骨石灰化を障害する投与量の約 1/6000 であり、広い安全域が示されている²⁶⁾。

18.4 骨強度、骨折治癒過程に対する影響

動物種	方法	結果
正常イヌ ^{27),28)}	アレンドロン酸として 0.25~1mg/kg を 1 日 1 回、3 年間経口投与	正常イヌに臨床用量の約 10 倍量に相当するアレンドロン酸ナトリウム水和物を 3 年間経口投与したところ、骨強度に対する影響、微小骨折、骨軟化症を示す所見は認められなかった。
骨折イヌ ²⁹⁾	アレンドロン酸として 2mg/kg を 1 日 1 回、骨折前 9 週間、骨折後 16 週間経口投与	臨床用量の約 20 倍量に相当する投与によっても、骨折修復部位の骨強度に変化は認められず、骨折の治癒過程に対し影響を与えないことが示された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: アレンドロン酸ナトリウム水和物 (Alendronate Sodium Hydrate)

化学名: Monosodium trihydrogen 4-amino-1-hydroxybutane-1, 1-diylidiphosphonate trihydrate

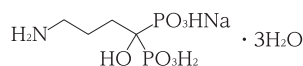
分子式: C₄H₁₂NNaO₇P₂ · 3H₂O

分子量: 325.12

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。

構造式:



融点: 約 252℃ (分解、ただし乾燥後)

22. 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献


- MID-NET®を用いた調査結果の概要 (MID-NET®を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査): <https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>
- 中島光好 他: 臨床薬理 1995; 26: 475-489
- 社内資料: 生物学的同等性試験
- 坪井實 他: 診療と新薬 1998; 35: 43-49
- 動物における成績 代謝 (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ 2. (3))
- 健康成人男子に対する単回投与試験 (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ 3. (1) 1))
- 吸収に及ぼす食事の影響 (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ 3. (4) 2))
- Gertz, B.J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1995; 58: 288-298
- Shiraki, M. et al.: Osteoporos. Int. 1999; 10: 183-192
- 第Ⅲ相試験 (骨量) (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト 1. (4) 1))
- 岸本英彰 他: 診療と新薬 1998; 35: 19-41
- Bone, H.G. et al.: N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1189-1199
- Lieberman, U.A. et al.: N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1437-1443
- Kushida, K. et al.: Curr. Ther. Res. 2002; 63: 606-620
- 第Ⅲ相比較試験 (骨折) (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト 1. (4) 4))
- Kushida, K. et al.: J. Bone Miner. Metab. 2004; 22: 462-468
- Black, D.M. et al.: Lancet. 1996; 348: 1535-1541
- Hochberg, M.C. et al.: Arthritis Rheum. 1999; 42: 1246-1254
- Masarachia, P. et al.: Bone. 1996; 19: 281-290
- Sato, M. et al.: J. Clin. Invest. 1991; 88: 2095-2105
- 作用機序 (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ 1.)
- Azuma, Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998; 286: 128-135
- 骨量減少及び骨強度に対する作用 (卵巣摘出ラット) (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ 1. (2) 1))
- Balena, R. et al.: J. Clin. Invest. 1993; 92: 2577-2586
- 骨量減少及び骨強度に対する作用 (卵巣摘出ヒビ) (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ 1. (2) 2))
- 骨石灰化と骨折治療に対する影響 (ボナロン錠 5mg: 2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ 1.)
- Peter, C.P. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 276: 271-276
- Balena, R. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 276: 277-283
- Peter, C.P. et al.: J. Orthop. Res. 1996; 14: 74-79

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒108-0014 東京都港区芝五丁目 33 番 11 号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

*** 26.1 製造販売元**

 **日本ジェネリック株式会社**
東京都港区芝五丁目 33 番 11 号