

1.8 添付文書（案）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

骨粗鬆症

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本邦では、既にアレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠が、「骨粗鬆症」を適応症として市販されている。アレンドロネート週 1 回投与製剤 35mg 錠（以下、本剤）の開発にあたっては、有効性及び安全性確認のため、退行期骨粗鬆症患者を対象に、アレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠を対照として、第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）が実施された。その結果、主要評価項目である投与 52 週後の腰椎骨密度変化率は、本剤及びアレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠でそれぞれ 6.35%及び 5.76%であり、統計学的検討により本剤の 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠に対する同等性が確認された。また、副次評価項目である投与 52 週後の大腿骨骨密度変化率及び骨代謝マーカーにおける効果も本剤及び 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠と同様であることが確認された。また、安全性の評価では、本剤の自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動における有害事象及び副作用の発現率において 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠と同様であり、週 1 回投与方法は 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠と同様に安全性・忍容性に問題ないと考えられた。

C301 試験の対象患者は退行期骨粗鬆症患者であるが、「骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン」では、閉経後骨粗鬆症及び老人性骨粗鬆症を合わせたものがこれに相当する。また、「骨粗鬆症の分類と鑑別診断」では、骨粗鬆症の約 90%が原発性骨粗鬆症に分類され、その大部分が閉経後骨粗鬆症及び老人性骨粗鬆症であるとしており、「骨粗鬆症」は、C301 試験で対象とした退行期骨粗鬆症により代表されると考えられた。一方、C301 試験における男性骨粗鬆症患者については、男性の骨粗鬆症有病率が女性より低いこと等の理由により組み入れ数は少なかったが、部分集団解析の結果より、有効性において性別と投与群間の交互作用は認められず性差はないと考えられ、また、安全性についても特筆すべき事項は認められなかった。更に、海外試験の結果からも、アレンドロネートの男性骨粗鬆症に対する有効性及び安全性は、閉経後女性と同様であると考えられた。

よって、本剤の適応症を「骨粗鬆症」とすることは妥当であると判断した。

以上より、アレンドロネート週 1 回投与製剤 35mg 錠は、1 日 1 回投与製剤 5mg 錠と同様の有効性及び安全性が確認されたため、効能・効果を 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠と同一の「骨粗鬆症」と設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

イヌの胃・食道逆流モデルを用いた動物実験において、アレンドロネート 1 日 1 回食道内投与は食道刺激性を示したが、より高用量でのアレンドロネートの週 1 回投与は食道刺激性を示さなかったことから、1 回当たり 7 倍の投与量であっても、アレンドロネート週 1 回投与方法では良好な安全性が期待される。

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（#118 試験）では、1 週間あたりのアレンドロネートの投与量が同じであれば（10mg 1 日 1 回投与、70mg 週 1 回投与）、アレンドロネートの有効性は投与回数にかかわらず同等であり、安全性においても、処方の違いによる差異は認められなかった。現在、米国やヨーロッパ等ではアレンドロネート週 1 回投与の処方比率が約 90% であり、週 1 回投与の利便性は高く評価されている。

本邦では、日本人の健常閉経後女性を対象に、アレンドロネート 35mg 錠又は 5mg 錠をクロスオーバー法により単回経口投与した第Ⅰ相単回投与試験（C101 試験）において、アレンドロネートの尿中排泄率（吸収率）は用量間に差を認めず、いずれの投与群においても安全性が危惧されるような副作用は認められなかった。また、第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）では、退行期骨粗鬆症患者を対象に、アレンドロネート 35mg 錠週 1 回投与の有効性及び安全性を、国内で既承認のアレンドロネート 5mg 錠 1 日 1 回投与と比較検討した。その結果、投与 52 週後の腰椎骨密度変化率において、本剤の 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠に対する同等性が示された。また 52 週間の投与期間を通して、有害事象の発現率及び副作用の発現率は両投与群で同程度であった。更に、C301 試験における 35mg 週 1 回投与と 5mg 1 日 1 回投与との腰椎骨密度変化率の差の 90% 信頼区間は、[-0.33, 1.07] であり、あらかじめ統計解析計画書において設定した類似性の基準である (-2.85, 2.15) の範囲内に収まり、有効性において本邦試験成績（C301 試験）と海外試験成績（#118 試験）との視覚的及び統計学的な類似性が確認された。また、副作用の発現率等の安全性に関しても、本邦と海外で同様であった。これらの試験成績から、本邦で既承認のアレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠の 7 倍の用量である 35mg を日本人における週 1 回投与製剤の用量とすることは妥当であると判断した。

なお、本剤の服用方法は、既承認医薬品であるアレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5mg 錠に準じて設定した。すなわち、本剤は水以外の飲み物（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、その吸収が抑制される可能性があるため、服用後 30 分は水以外の摂取を避けること、また、食道及び局所への副作用発現の可能性を低下させるために速やかに胃内へと到達させることが重要であるため、十分な量（約 180mL）の

水とともに服用し、服用後少なくとも 30 分は横にならないこととした。

以上より、用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者
〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- (2)30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (3)本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4)低カルシウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1)本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
- (2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物（Ca、Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を抑制するおそれがある。
- (2)食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
 - 1)起床してすぐにコップ 1 杯の水（約 180mL）とともに服用すること。
 - 2)口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - 3)本剤を服用後、少なくとも 30 分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。
 - 4)就寝時又は起床前に服用しないこと。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕
- (2)重篤な腎機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

2.重要な基本的注意

- (1)本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるため、服用法について患者を十分指導し、理解させること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (2)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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3)骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (4)患者には、食事等から十分なカルシウムを摂取させること。
- (5)低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミンD欠乏症又はビタミンD代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。

3.相互作用

〔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。

4.副作用

臨床試験（治験）

- ・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156例中6例（3.9%）に7件認められた。主なものは本剤（35mg/週）では γ -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 γ -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。

・国内における 5mg 製剤 (5mg/日) の臨床試験結果 (参考)

承認時の安全性評価対象 718 例中 140 例 (19.5%) に 218 件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害 126 件 (嘔気 18 件 (2.5%)、便秘 14 件 (1.9%)、下痢 13 件 (1.8%)、胃炎 10 件 (1.4%)、胃痛 10 件 (1.4%) 等) であった。また、臨床検査値異常変動は 676 例中 102 例 (15.1%) に 194 件認められ、主なものは LDH 上昇 (3.4%)、CK (CPK) 上昇 (2.6%) であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められていない。

(1) 重大な副作用

- 1) 食道・口腔内障害: 食道障害 (食道穿孔 (頻度不明)^{注1)}、食道狭窄 (頻度不明)^{注1)}、食道潰瘍 (頻度不明)^{注1)}、食道炎 (0.4%)^{注2)}、食道びらん (頻度不明)^{注1)} があらわれ、出血を伴う場合がある。)、口腔内潰瘍 (頻度不明)^{注1)} があらわれることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状 (吐血、下血、貧血、嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛、胸やけ、口腔内異和感、口内痛の発現・悪化等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 胃・十二指腸障害: (出血性) 胃・十二指腸潰瘍 (いずれも頻度不明)^{注1)}、出血性胃炎 (頻度不明)^{注1)} があらわれることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状 (吐血、下血、貧血、上腹部痛、心窩部痛、上腹部不快感の発現・悪化等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)^{注1)} : AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 低カルシウム血症 (頻度不明)^{注1)} : 痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。
- 5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (いずれも頻度不明)^{注1)} : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

注 1) 自発報告あるいは海外において認められている。

注 2) 国内における 5mg 製剤 (5mg/日) の頻度。

(2) その他の副作用

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

種類／頻度	頻度不明 ^{注1)}	1～5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注2)}
消化器	嚥下困難、胃酸逆流、鼓腸放屁、咽喉頭痛、咽喉頭不快感	嘔気、便秘、下痢、胃痛、胃炎、胃不快感、消化不良	口内乾燥、腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、腹部不快感、口内炎、心窩部痛、胃重感
皮膚・皮膚付属器	紅斑、蕁麻疹		発疹、かゆみ、脱毛、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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇等)	
腎臓	頻尿		BUN 上昇
中枢・末梢神経系		頭痛	めまい、知覚減退
筋・骨格系	骨痛 ^{注3)} 、顎の骨壊死・骨髄炎 ^{注4)}		関節痛 ^{注3)} 、背(部)痛 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注3)}
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	血管浮腫、ほてり(顔面紅潮、熱感等)、動悸、脱力(感)、発熱	LDH 上昇、CK (CPK) 上昇	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

注1) 自発報告あるいは海外において認められている。

注2) 国内における5mg製剤(5mg/日)の頻度。

注3) 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。

注4) 抜歯又は局所感染に関連して発現し、治癒の遷延を伴ったとの報告がある。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔使用経験がない。〕
- (2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。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。〕
- (3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

1.8.3.2 使用上の注意（案）の設定根拠

本申請は新剤型医薬品並びに新用量医薬品に該当するため、本項の設定はフォサマック錠 5（萬有製薬）、ボナロン錠 5mg（帝人ファーマ）の添付文書に準拠した。

4. 副作用について

本新剤型及び新用量取得のために実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験（C301 試験）成績に従い、本試験で認められた自覚症状・他覚所見における副作用一覧（表 2.7.6.3.5 #3）及び臨床検査値異常変動における副作用一覧（表 2.7.6.3.5 #10）に基づき設定した。なお、フォサマック錠 5（萬有製薬）、ボナロン錠 5mg（帝人ファーマ）の添付文書に準じて設定した。

また、フォサマック OW 錠 35mg（萬有製薬）／ボナロン OW 錠 35mg（帝人ファーマ）の添付文書（案）を添付した [1.8.4]。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

1994年（平成6年）3月18日の医薬品名称調査会で以下の如く決定され、同年4月1日付薬新薬第14号により通知された。

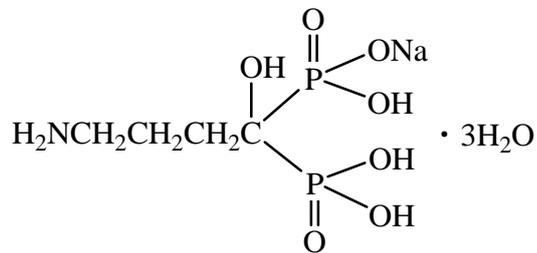
JAN：（日本名）アレンドロン酸ナトリウム 水和物

（英名）alendronate sodium hydrate

化学名：（日本名）4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ジホスホン酸一ナトリウム三水和物

（英名）monosodium 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-diphosphonate trihydrate

化学構造式：



化学式、分子量： $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_7\text{P}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、325.12

1.9.2 INN

アレンドロネートは、下記に示す如く遊離体かつ無水物として、r-INN List 30²（WHO Drug Information Vol.4, No.3, 1990）に記載されている。

r-INN：alendronic acid

化学名：(4-amino-1-hydroxybutylidene) diphosphonic acid

