

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
日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム錠
ボナロン®錠 5mg
ボナロン®錠 35mg
Bonalon®Tablet 5mg, 35mg
アレンドロン酸ナトリウム水和物経口ゼリー剤
ボナロン®経口ゼリー 35mg
Bonalon®Oral Jelly 35mg

剤形	錠剤	経口ゼリー剤		
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	ボナロン®錠 5mg 1錠中 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) ボナロン®錠 35mg 1錠中 アレンドロン酸ナトリウム水和物 45.68mg(アレンドロン酸として35mg) ボナロン®経口ゼリー 35mg 1包(2g)中アレンドロン酸ナトリウム水和物 45.68mg(アレンドロン酸として35mg)			
一般名	和名：アレンドロン酸ナトリウム水和物(JAN) 洋名：Alendronate Sodium Hydrate(JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	ボナロン®錠 5mg	2001年6月20日	2001年8月31日	2001年8月31日
	ボナロン®錠 35mg	2006年7月26日	2006年9月15日	2006年9月15日
	ボナロン®経口ゼリー 35mg	2012年8月15日	2012年12月14日	2013年3月12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 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/			

本IFは2023年1月改訂(第3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 を利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	5

II. 名称に関する項目

1. 販売名	6
2. 一般名	6
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	6
5. 化学名(命名法)又は本質	7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	11
2. 製剤の組成	12
3. 添付溶解液の組成及び容量	12
4. 力価	12
5. 混入する可能性のある夾雑物	13
6. 製剤の各種条件下における安定性	13
7. 調製法及び溶解後の安定性	15
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	15
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	16
11. 別途提供される資材類	16
12. その他	16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	17
2. 効能又は効果に関連する注意	17
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	37
2. 薬物速度論的パラメータ	38
3. 母集団(ポピュレーション)解析	39
4. 吸収	39
5. 分布	39
6. 代謝	42
7. 排泄	43
8. トランスポーターに関する情報	45
9. 透析等による除去率	45
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	45

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	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
7. 相互作用	51
8. 副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
10. 過量投与	73
11. 適用上の注意	74
12. その他の注意	74

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験75
2. 毒性試験77

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分87
2. 有効期間87
3. 包装状態での貯法87
4. 取扱い上の注意87
5. 患者向け資材87
6. 同一成分・同効薬88
7. 国際誕生年月日88
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88
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88
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容88
11. 再審査期間89
12. 投薬期間制限に関する情報89
13. 各種コード89
14. 保険給付上の注意89

XI. 文献

1. 引用文献90
2. その他の参考文献91

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況92
2. 海外における臨床支援情報95

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98
2. その他の関連資料98

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
AST	GOT, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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	クレアチンキナーゼ
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
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450(チトクローム P450)
ECG	心電図
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
GPT	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
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LLT	逆流性食道炎
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
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
SD	標準偏差
SE	標準誤差

SOC	器官別大分類
SRBC	ヒツジ赤血球
$t_{1/2}$	消失半減期
T4	サイロキシシン
TLC	薄層クロマトグラフィー
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れ、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、骨折が起これ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れたり、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れた場合には、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。

I. 概要に関する項目

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、オルガンソン社に承継されている。

2) 週1回経口製剤「ボナロン[®]錠 35 mg」

1日1回服用するボナロン[®]錠 5 mg 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で、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 10 mg の1日1回経口錠とその7倍量である70 mg 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ヵ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ヵ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5 mg の7倍量となる35 mg 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 35 mg」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 900 µg」

服薬回数が週1回となったボナロン[®]錠 35 mg 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 35 mg」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、又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、35 mg 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 900 µg」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 900 µg 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35 mg」

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35 mg」は「ボナロン®錠 35 mg」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900 µg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900 µg」は「アレンドロン酸として900 µg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) ボナロン®錠 5 mg、ボナロン®錠 35 mg、ボナロン®経口ゼリー35 mg は、骨吸収抑制と骨石灰化抑制の 2 つの作用が分離された、ビスホスホネート製剤である^{5~7)}。

ボナロン®錠 5 mg の骨吸収抑制作用は骨石灰化抑制作用発現量の約 6,000 分の 1 であり、連日服用が可能な製剤である。2~3 年間連日服用した人から 133 検体の骨生検を実施し骨組織学的解析を行った結果、骨質の劣化を認めなかった。

また、イヌの骨折治癒モデルにおいて、常用量の 20 倍量投与しても骨折治癒の遅延は認められなかった。

(2) 本剤は起床時(朝食の 30 分以上前)に服用する製剤である。

本剤の服用においては、毎朝起床時にコップ 1 杯の水(約 180mL)とともに服用し、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。

(3) ボナロン®錠 35 mg 錠は、週 1 回服用する骨粗鬆症治療剤である⁸⁾。

「V.5.(3) 用量反応探索的試験」の項参照
週 1 回 1 錠の服用で、毎日服用するボナロン®錠 5 mg と同等の有用性を示した。

「V.5.(4)1)② 比較試験」の項参照

I. 概要に関する項目

(4) 骨吸収抑制作用により、骨粗鬆症患者の腰椎骨密度を有意に増加させる^{9,10)}。

本剤は骨組織において破骨細胞の骨吸収作用を特異的に抑制する。ボナロン[®]錠 5 mg の 2 年間連日服用により、腰椎骨密度が 8.7 % 増加した。

「V.5.(4)1)②比較試験」の項参照

(5) 骨粗鬆症による骨折の発生頻度を減少させる^{9,11~16)}。

<参考>

海外における錠剤 1 日 1 回 (5 mg/日及び 10 mg/日) 投与、国内における錠剤 1 日 1 回 (5 mg/日) による成績)

「V.5.(4)1)② 比較試験」の項参照

(6) ボナロン[®]経口ゼリー 35 mg は、週 1 回服用する経口ゼリーの骨粗鬆症治療剤である。

本剤は、ボナロン[®]錠 35 mg (1 回/週) との生物学的同等性が確認された¹⁷⁾。

「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 重大な副作用として、食道障害 (食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、食道炎、食道びらん)、口腔内潰瘍、胃・十二指腸潰瘍、出血性胃炎、肝機能障害、黄疸、低カルシウム血症、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、顎骨壊死・顎骨骨髄炎、外耳道骨壊死、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認められている。

「VIII.8. 副作用」の項参照

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

I. 概要に関する項目

(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[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

(2) 洋名

Bonalon[®] Tablet 5 mg、Bonalon[®] Tablet 35 mg、Bonalon[®] Oral Jelly 35 mg

(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)

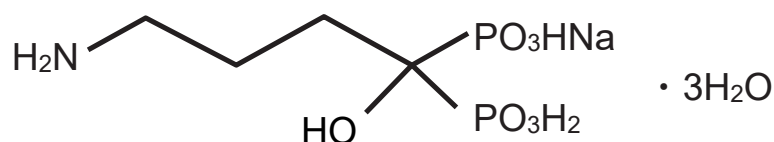
Alendronic acid (INN)

(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

II.名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

Monosodium trihydrogen 4-amino-1-hydroxybutane-1, 1-diyldiphosphonate 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 :

販売名	ボナロン [®] 錠 5mg	ボナロン [®] 錠 35mg	ボナロン [®] 経口ゼリー 35mg
治験番号	GTH-42(帝人) MK-217(万有製薬)	GTH-42W(帝人) MK-217(万有製薬)	GTH-42J(帝人ファーマ)

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。
0.1 mol/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

測定速度 : 20±5℃

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。

測定速度 : 20±5℃

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) 吸湿性

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)、沸点、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。

(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。

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

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

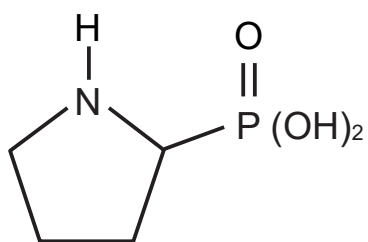
試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃	36 ヶ月	二重ポリエチレン袋入り ファイバードラム (密閉)	規格内
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	二重ポリエチレン袋入り ファイバードラム (密閉)	規格内
苛酷試験	温度 80℃	12 週間	共栓付透明ガラス試験管 (閉栓)	4 週間後に 乾燥減量が 1%以下に減少
	湿度 25℃、85 %RH 25℃、11 %RH	4 週間	褐色ガラス瓶 (開栓)	規格内

<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。



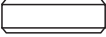



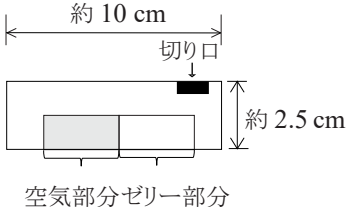
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- ボナロン[®]錠 5 mg : 錠(素錠)
 ボナロン[®]錠 35 mg : 錠(素錠)
 ボナロン[®]経口ゼリー35 mg : 経口ゼリー剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外観			色調・形状
ボナロン [®] 錠 5 mg	表面	裏面	側面	白色 円形
				
直径:約 7.9 mm 厚さ:約 3.0 mm 質量:約 200 mg				
ボナロン [®] 錠 35 mg	表面	裏面	側面	白色 楕円形
				
長径:10.3 mm 短径:5.6 mm 厚さ:3.6 mm 質量:約 175 mg				
ボナロン [®] 経口ゼリー35 mg	多層フィルム製容器 			無色～微黄色の透明なゼリー剤。白色の微粒子 ^{注)} を認めることがある。

注) 本剤は添加物由来の多価の陽イオン(Mg 等)と不溶性塩を形成し、白色の微粒子として認める可能性がある。

(3) 識別コード

販売名	表示部位	表示内容
ボナロン [®] 錠 5 mg	表面／裏面	TJN BNT／5
ボナロン [®] 錠 35 mg	表面／裏面	TJN／35
ボナロン [®] 経口ゼリー35 mg	該当しない	

IV. 製剤に関する項目

(4) 製剤の物性

ボナロン[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg

該当資料なし

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

pH : 5.0~6.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		ボナロン [®] 錠 5 mg	ボナロン [®] 錠 35 mg	ボナロン [®] 経口ゼリー35 mg
有効成分	名称	日局 アレンドロン酸ナトリウム水和物		
	含量	1錠中 6.53 mg (アレンドロン酸として5mg)	1錠中 45.68 mg (アレンドロン酸として35mg)	1包(2g)中 45.68 mg (アレンドロン酸として35mg)
添加剤		無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	カラギーナン、カロブベーンガム、ポリアクリル酸ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、クエン酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

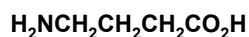
該当しない

IV. 製剤に関する項目

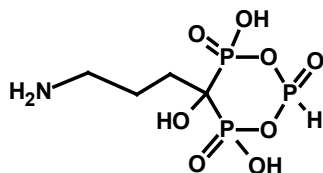
5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程由来類縁物質及び製剤由来類縁物質である。

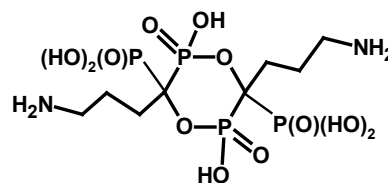
■有効成分の製造工程由来



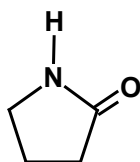
4-Aminobutyric acid
(GABA)



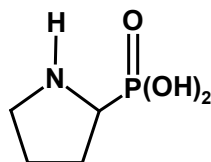
Cyclic pyrophosphate



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



2-Pyrrolidinone

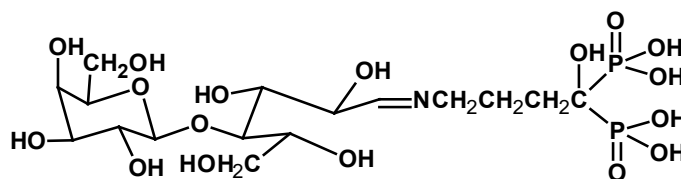


2-Phosphonopyrrolidine

■製剤由来類縁物質

ボナロン®錠 5 mg、ボナロン®錠 35 mg

アレンドロネートラクトース縮合体



ボナロン®経口ゼリー35 mg

製剤特有の分解生成物は認められていない。

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

ボナロン®錠 5 mg

試験		温度	湿度	光	包装形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60 °C	環境湿度	暗所	無包装	3 ヶ月	規格内
	湿度	25 °C	84%RH	暗所	無包装	3 ヶ月	規格内
	光	環境温度	環境湿度	白色蛍光灯 (1,000 lx)	無包装	50 日 (120 万 lx·hr)	規格内
		環境温度	環境湿度	近紫外線 蛍光灯	無包装	24 時間	規格内
長期保存試験	25°C	環境湿度	暗所	PTP 包装	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	暗所	PTP 包装 HDPE 瓶*	6 ヶ月	規格内	

*: 高密度ポリエチレン瓶

<試験項目>

性状（外観）、確認試験（TLC）、溶出試験、類縁物質、定量、重量変化試験、硬度、摩損度

ボナロン®錠 35 mg

試験		温度	湿度	光	包装形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60 °C	環境湿度	暗所	シャーレ（開放）	3 ヶ月	規格内
	湿度	25 °C	85 %RH	暗所	PTP	6 ヶ月	規格内
				暗所	シャーレ（開放）	6 ヶ月	規格内
		40 °C	75 %RH	暗所	シャーレ（開放）	6 ヶ月	規格内
	光	25 °C	環境湿度	D65 蛍光灯 2,000 lx	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フ ィルムでカバーする) 及 び対照品 (アルミホイル 遮光)	600 時間	規格内
長期保存試験	25 °C	60 %RH	暗所	PTP	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40 °C	75 %RH	暗所	PTP	6 ヶ月	規格内	

<試験項目>

性状（外観）、確認試験（TLC）、溶出試験、類縁物質、定量、水分、硬度

IV. 製剤に関する項目

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

試験	温度	湿度	光	包装形態*	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	50 °C	—	—	一次包装	3 ヶ月	防腐剤含量の低下、水分蒸散による内容物質量、含量等の変化が認められた。
					二次包装	3 ヶ月	防腐剤含量の低下等の変化が認められた。
	低温**	5 °C	—	—	二次包装	3 ヶ月	規格内
		-20 °C	—	—	二次包装	3 ヶ月	原薬結晶の析出が認められた。
	湿度	25 °C	40%RH	—	一次包装	6 ヶ月	規格内
	光	25 °C	—	D65 蛍光灯 2,500lx	一次包装	総照度： 120 万 lx·hr 以上 総近紫外放射エネルギー： 200 W·hr/m ² 以上	規格内
二次包装					規格内		
長期保存試験	25 °C	60 %RH	—	二次包装	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40 °C	75 %RH	—	二次包装	6 ヶ月	規格内	

* : 一次包装:多層フィルム製容器

二次包装:多層フィルム製容器をアルミ袋に入れた状態

** : 「X.4. 取扱い上の注意」の項参照

<試験項目>

性状、確認試験、pH、溶出性、内容物質量、防腐剤含量、含量(定量法)、純度試験、微生物限度試験(苛酷試験は確認試験、微生物限度試験を除く)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(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

■方法 : 日局溶出試験法第 2 法(パドル法)

<条件> 回転数 50 rpm、試験液 水 900 mL

■結果 : 15 分間の溶出率は 85 %以上に適合する。

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

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

(2) 包装

ボナロン®錠 5 mg

PTP : 100 錠 (10 錠×10)

ボナロン®錠 35 mg

PTP : 20 錠 (2 錠シート×10 枚)、50 錠 (2 錠シート×25 枚)

ボナロン®経口ゼリー35 mg

2 g × 20 包 (4 包入りアルミ包装×5)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボナロン®錠 5 mg、ボナロン®錠 35 mg

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

ボナロン®経口ゼリー35 mg

一次包装 (多層フィルム製容器) : ポリエチレン・シリカ蒸着ポリエチレンテレフタレート・
ポリエチレンテレフタレート

二次包装 (アルミ袋) : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

錠剤及びゼリー剤を粉砕して投与した場合のヒトでの薬物動態及び臨床試験を実施していないため、有効性、安全性に関するデータがないことから、本剤の粉砕投与を推奨しない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ボナロン[®]錠 5 mg

通常、成人にはアレンドロン酸として 5 mg を 1 日 1 回、毎朝起床時に水約 180 mL 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。

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

通常、成人にはアレンドロン酸として 35 mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180 mL とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ボナロン[®]錠 5 mg

ボナロン[®]錠 5 mg 後期第II相試験の用量設定試験により「5 mg を 1 日 1 回」と設定した。また、水以外の飲み物や、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事や、食道及び局所への副作用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事から、「朝起床時に水約 180 mL とともに経口投与する。」、「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。

ボナロン[®]錠 35 mg

ボナロン[®]錠 35 mg は閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施された海外臨床試験の結果、骨表面の活性部位に存在する本剤の半減期は数週間であり、累積投与量が同じであれば、週 1 回投与と 1 日 1 回投与で骨量と骨強度に対する作用は同程度になると考えられたことから¹²⁾、ボナロン[®]錠「35 mg を 1 週間に 1 回」と設定した。

V. 治療に関する項目

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg はボナロン[®]錠 35 mg と生物学的同等性が確認されたため、ボナロン[®]錠 35 mg と同様の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

ボナロン[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg

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 180 mL)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。

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

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 180 mL)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。もし嚙んでしまった場合はゼリー片が口腔内に残るのを防ぐため、本剤を水で飲んだ後、さらに口腔内をすすぐこと。
 - 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。

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

ボナロン[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg

該当しない

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験名	試験デザイン	対象
「GTH-42J」(アレンドロネート経口ゼリー35 mg)のアレンドロネート錠 35 mg に対する生物学的同等性試験	アレンドロネート経口錠 35 mg 対照 非盲検無作為化 2 剤 2 期クロスオーバー単回投与試験	日本人健康成人男性

(2) 臨床薬理試験

ボナロン[®]錠 5 mg

■ 国内第 I 相試験^{18,19)}

海外での臨床試験において、閉経後女性に対する 5~80 mg 単回投与時の安全性が確認されていたことより、本邦での単回投与試験の用量範囲は 5~40 mg と設定した。

- 1) 健康成人男性を対象として本剤 5、10、20 及び 40 mg (各群 n=5~6) を単回投与して順次安全性を確認しながら低用量から高用量へと段階的に検討を進めた。その結果、5 mg 群で本剤との関連性が不明な ALT (GPT) の上昇を 1 例に認めしたが、他に临床上問題となる異常はみられなかった。

引き続き、20 mg を 1 日 1 回 7 日間の連続投与試験を実施した (n=6)。1 例に AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 及び Al-p の上昇と血清 P の低下、他の 1 例に ALT (GPT) 及び Al-p の上昇、また別の 1 例に血清 Ca の低下がみられた。なお、この試験中 CK (CPK) の上昇が 3 例に見られたが、アイソザイム測定を行ったところ筋肉由来であり、試験中の運動不足による ALT (GPT) の上昇を懸念して実施した運動によるものと判断された。

上述の連続投与試験で観察された肝機能検査値の異常変動が薬剤によるものか、あるいは入院による長期拘束の影響によるものかを検討するため、更に 20 mg を 1 日 1 回 14 日間の連続投与試験を実施した (n=9)。本試験は入院期間を最小限に抑え、可能な限り被験者の普段の生活に近い状態が維持できるように配慮した。その結果、本試験では肝機能検査値の異常変動はみられず、また、自他覚症状も発現しなかったことから安全性に問題はないと考えられた。

V. 治療に関する項目

- 2) 本剤は閉経後女性に用いられる可能性が高いことから、閉経後 1 年以上経過した 50～75 歳の女性を対象に、本剤 10 mg の単回及び 7 日間連続投与試験を実施した (n=5)。その結果、臨床検査値においては、血液一般検査及び尿検査につき本剤との関連性があると考えられる変化は認められなかったが、血液生化学検査では本剤との関連性が不明と判定された Al-p の上昇が 7 日間連続投与試験において 1 例見られた以外に異常変動及び副作用が認められなかったことより、閉経後女性への使用についても安全性に問題はないと考えられた。

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

ボナロン[®]錠 35 mg

■ 国内第 I 相単回投与試験成績²⁰⁾

閉経後女性 23 例に、2 期クロスオーバー法で朝食 2 時間前の空腹時にアレンドロネート 5mg 錠又は 35mg 錠 1 錠を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの未変化体の平均尿中排泄率の幾何平均値は、それぞれ 0.47%[90%信頼区間 (0.36, 0.61)] 及び 0.48%[90%信頼区間 (0.39, 0.62)] であった。両製剤間の尿中排泄率はほぼ等しく、相対生物学的利用率に差は認められなかった。また副作用は頭痛圧迫 1 例のみでアレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。

<参考>

海外第 I 相単回投与試験成績

閉経後女性 37 例に、クロスオーバー法にて朝食 2 時間前の空腹時にアレンドロネート 35 mg 錠又は 70 mg 錠 1 錠を単回経口投与、あるいはアレンドロネート 0.25 mg 含有注射液を 2 時間かけて定速静脈内投与したとき、投与 36 時間後までの未変化体の平均尿中排泄率の幾何平均値は、それぞれ 0.27%、0.25% 及び 45.1% であった。これらの尿中排泄率の比から求めた生物学的利用率の幾何平均は、用量 35 mg で 0.61%[90%信頼区間 (0.47, 0.79)]、用量 70 mg で 0.57%[90%信頼区間 (0.44, 0.73)] であり、用量間に類似性を認めた。またアレンドロネートの忍容性に問題は認められなかった。

ボナロン[®]経口ゼリー 35 mg

該当しない

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

ボナロン[®]錠 5 mg

■ 国内前期第Ⅱ相試験²¹⁾

退行期骨粗鬆症の女性及び閉経後骨減少又は人工閉経後の女性を対象に、プラセボを対照として本剤 2.5 mg 及び 10 mg の 1 日 1 回 36 週間連続投与を行い、安全性及び有効性を検討した。その結果、投与前値に対する腰椎骨密度の変化率は、プラセボ群が -1.25 ± 2.27 % (n = 21)、2.5mg 群が 5.49 ± 3.65 % (n=19)、10mg 群が 5.74 ± 3.49 % (n=19)と、2.5 mg 群及び 10 mg 群はプラセボ群に比し有意 ($p < 0.001$; Fisher's 制限付最小有意差検定) に高値であった。

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

また、骨吸収の指標である尿中ピリジノリン (LP/Cr, HP/Cr) は用量依存的に減少し、10 mg 群では骨代謝回転を必要以上に抑制していることが懸念されたことから、本剤の至適用量は 2.5 mg 付近にあると考えられた。なお、概括安全度の評価では、「安全性に問題なし」の割合はプラセボ群 90.9 % (30/33 例)、2.5 mg 群 88.2 % (30/34 例)、10 mg 群 81.8 % (27/33 例) であった。

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

ボナロン[®]錠 35 mg

該当資料なし

<参考>

アレンドロネートは吸収されると、その 40~60 % が薬効発現部位である骨に分布し、残りは代謝されずに尿中に排泄される。この骨組織への分布の割合は投与量によって変わらないと考えられている²²⁾。したがって、尿中に排泄されるアレンドロネートの量は、薬効発現部位である骨への分布量とほぼ同程度と考えられる²²⁾。

アレンドロネートの尿中排泄率は投与量が違ってもほぼ一定であった。すなわち、国内では 5 mg 錠投与時と 35 mg 錠投与時の尿中排泄率が一定であり²⁰⁾、また海外では 5~80 mg 投与時の尿中排泄率が一定であった²²⁾。したがって、いずれの地域でも、週 1 回投与製剤の服用時には、それぞれの地域の既承認用量の 1 日 1 回投与製剤を服用時の約 7 倍のアレンドロネートが吸収され、薬効発現部位に到達すると考えられる。すなわち、週 1 回投与製剤の用量が 1 日 1 回投与製剤の用量の 7 倍であるとき、骨に到達するアレンドロネートの累積量は 1 日 1 回投与と週 1 回投与で同じになると考えられる。既に海外では、1 日 1 回投与製剤の 7 倍用量である週 1 回投与製剤が認可・販売されている。

以上より、国内での週 1 回投与製剤として、アレンドロネート 35 mg 錠を用いて第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施することとした。

ボナロン[®]経口ゼリー 35 mg

該当資料なし

(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

ボナロン[®]錠 5 mg

■ 国内後期第Ⅱ相試験²³⁾

退行期骨粗鬆症の女性及び閉経後骨減少又は人工閉経後の女性を対象に、プラセボ、1、2.5 及び 5mg の 1 日 1 回 24 週間投与、多施設共同二重盲検法による後期第Ⅱ相試験を実施した。

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

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

以上のことから、本剤の至適用量は「5 mg/日」であるとされた。

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

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー 35 mg

該当資料なし

V. 治療に関する項目

②比較試験

ボナロン[®]錠 5 mg

a) 骨密度試験

■ 国内第Ⅲ相比較試験(骨密度)

退行期骨粗鬆症患者 207 例を対象に、アルファカルシドール群(1 µg/日)を対照薬とした 48 週間の無作為化二重盲検試験を実施した。主要評価項目である腰椎骨密度の増加率は投与 48 週後、本剤投与群(5 mg/日)で 6.2%、対照群で 1.4 %であり、対照薬に比して統計的に有意な骨密度増加効果を示した($p < 0.001$: unpaired t-test)⁹⁾。また、投与開始 12 週間後には本剤投与群(5 mg/日)で 3.5 %の骨密度増加を示し、対照群の 1.5 %に比して統計的に有意な骨密度増加効果が認められた($p < 0.05$: unpaired t-test)⁹⁾。

本試験における本剤投与群(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。アルファカルシドール群の副作用の発現頻度は 25.0% (25/100 例)であった。アルファカルシドール群の主な副作用は、胃不快感 5.0 % (5/100 例)、食欲不振 3.0% (3/100 例)、嘔気 3.0 % (3/100 例)、頭痛 4.0 % (4/100 例)であった。アルファカルシドール群の臨床検査値異常変動発現率は 11.3% (11/97 例)であり、主な因果関係のある臨床検査値異常変動は、 γ -GTP 上昇 2/97 例、Al-p 上昇 3/97 例であった。副作用発現のため中止した被験者数は、本剤投与群(5mg/日) 9/102 例、アルファカルシドール群 15/100 例であった。なお、投与中止に至った副作用の事象名の記載はなかった。重篤な副作用は、評価していない。

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腰椎骨密度を主要評価項目とする多施設共同オープン試験を行った。結果、本剤投与群(5mg/日)の投与 96 週後の腰椎骨密度の増加率は 8.7%であり投与開始時と比較して統計学的に有意な増加を認めた($p < 0.05$: t 検定)¹⁰⁾。

本試験における本剤投与群(5 mg/日)の副作用の発現頻度は 23.0 % (14/61 例)で、主な副作用は嘔気 4.9 % (3/61 例)、頭痛 3.3% (2/61 例)、腹部不快感 3.3 % (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 5.2 % (3/58 例)、CK 上昇 3.4 % (2/58 例)であった。中止・脱落は 5 mg 群 26/64 例、2.5 mg 群 16/25 例、用量変更群 3/31 例であった。そのうち、副作用発現のため中止した被験者数は、本剤投与群(5 mg/日) 9/64 例、2.5 mg 群 5/25 例、用量変更群 1/31 例であった。なお、投与中止に至った副作用の事象名の記載はなかった。因果関係が否定できない副作用の発現頻度は 2.5 mg 群 21.7 % (5/23 例)、5 mg 群 23.0 % (14/61 例)、用量変更群 9.7 % (3/31 例)であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現率は、2.5 mg 群 16.7% (3/18 例)、5 mg 群 8.6 % (5/58 例)、用量変更群 19.4 % (6/31 例)であった。重篤な副作用は、評価していない。

b) 骨折試験

■ 国内第III相比較試験(骨折)

退行期骨粗鬆症患者(65歳以上)365例に、本剤(5 mg/日)あるいは対照薬としてアルファカルシドール(1 µg/日)を2年間投与し、前向き無作為化二重盲検実薬対照比較試験により骨折抑制効果を比較検討した。

その結果、2年間の胸腰椎の新規骨折発生率は本剤投与群(5 mg/日)で12.2%(20/164例)、アルファカルシドール投与群(1 µg/日)で16.7%(25/150例)であり、本剤の非劣性が検証された。この試験の主要評価項目である投与6ヵ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は本剤投与群(5 mg/日)では4.3%(7/164例)であり、対照薬群の12.7%(19/150例)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本剤投与群(5 mg/日)では対照薬群に比して4.9%低かった(相対危険減少率67%)¹³⁾。

さらに、延長試験として170例における3年間の追跡結果において、6ヵ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は、本剤投与群(5 mg/日)で7.8%(7/90例)、対照薬群で18.8%(15/80例)であった(相対危険減少率58%)。また、複数の新規骨折発生率は、本剤投与群で1.1%(1/90例)、対照薬群で7.5%(6/80例)であり(相対危険減少率85%)、本剤の有意な椎体骨折抑制効果が3年間に亘り確認された¹⁵⁾。

本試験における本剤投与群(5 mg/日)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。対照薬(アルファカルシドール)の副作用は、21.7%(38/175例)であった。アルファカルシドールの主な副作用は、便秘3.4%(6/175例)、胃部不快感3.4%(6/175例)、胸やけ2.9%(5/175例)、胃痛2.4%(4/175例)、そう痒2.4%(4/175例)であった。アルファカルシドール群の臨床検査値異常変動発現率は19.2%(30/156例)であり、主な因果関係のある臨床検査値異常変動はヘマトクリット低下5/156例、LDH上昇6/156例であった。中止例は本剤(5 mg/日)群63/190例、アルファカルシドール群60/175例、そのうち副作用による中止例は本剤(5 mg/日)群17/190例、アルファカルシドール群9/175例、いずれも消化管障害であった。重篤な副作用は評価していない。

V. 治療に関する項目

<参考>

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 10 mg/日投与した結果は下表のとおりである¹⁶⁾

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、腰椎骨密度増加は、国内における本剤 5 mg/日投与時と海外における 10 mg/日投与時で類似することが示されている^{9,11)}。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¹⁴⁾。

(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 35 mg、あるいは、1 日 1 回 5 mg である。

ボナロン[®]錠 35 mg

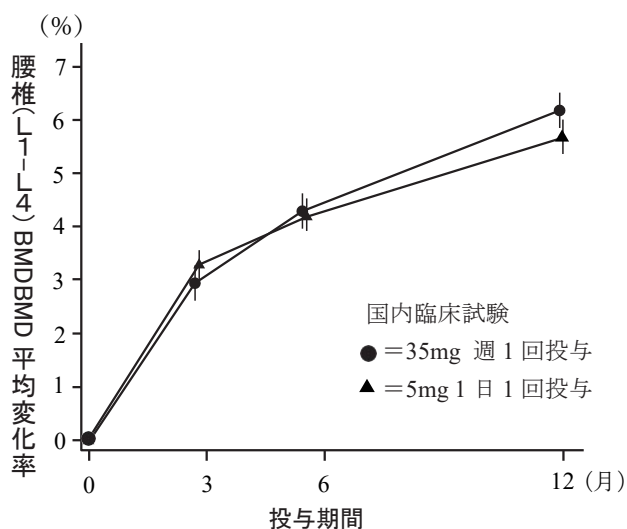
■国内における第III相比較試験(骨密度)⁸⁾

退行期骨粗鬆症患者(有効性評価対象 297 例)を対象として、35 mg 製剤(35 mg/週)の有効性及び安全性を、対照薬として 5 mg 製剤(5 mg/日)を設定し 52 週間の二重盲検無作為化多施設試験により比較検討した。主要評価項目は治療開始時から 52 週までの腰椎(L1-L4)骨密度の変化率とした。

その結果、治療開始時から 52 週までの腰椎(L1-L4)骨密度の変化率は 35 mg 製剤投与群(35 mg/週)で 6.3%であり、対照薬の 5 mg 製剤投与群(5 mg/日)投与の 5.8%と骨密度増加効果は同等であった(図, ANOVA モデル)。また、投与 52 週後の大腿骨骨密度においても、それぞれ 3.0%(35 mg/週)及び 2.8%(5 mg/日)と同程度の骨密度増加効果を示した(ANOVA モデル)。なお、安全性において、35 mg 製剤投与群(35 mg/週)の副作用発現率は、5 mg 製剤投与群(5 mg/日)と同程度であった(Fisher の正確確率検定)。

本試験における 35 mg 製剤投与群(35 mg/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。また、臨床的な薬剤関連有害事象による治療中止率は 35mg 製剤投与群(35 mg/週)で 168 例中 9 例(5.4%)であった。対照薬(本剤 5mg/日)群の副作用は、17.9%(28/156 例)であった。本剤 5mg/日の主な副作用は、便秘 1.9%(3 件/156 例)、胃不快感 3.2%(5 件/156 例)であった。本剤 5mg/日の臨床検査値異常変動発現率は 3.9%(6/156 例)であり、主な因果関係のある臨床検査値異常変動は γ -GTP 上昇 1.3%(2 件/156 例)であった。中止例は本剤(35 mg/日)群 27/168 例、本剤 5 mg/日群 24/160 例、そのうち有害事象による中止例は本剤 35mg/日群 19/168 例、本剤 5mg/日群 18/160 例であった。重篤な副作用は本剤(35 mg/日)群 0/168 例、本剤 5 mg/日群 2/160 例、その内訳は本剤 5 mg/日群逆流性食道炎、過敏性腸症候群各 1/156 例であった。

図 腰椎(L1-L4)骨密度の増加率(平均値±SE)



V. 治療に関する項目

<参考>

海外における第III相比較試験²⁴⁾

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

その結果、有効性解析対象 1,086 例における投与 12 ヶ月後の腰椎骨密度の増加率は、10 mg 1 日 1 回投与群で 5.4 %、35 mg 週 2 回投与群で 5.2%、70 mg 週 1 回投与群で 5.1%であり、70 mg/週群と 10 mg/日群の差の 90 %信頼区間は、[-0.70, 0.09]、35 mg/2 回/週群と 10mg/日群では、[-0.57, 0.28]と、事前に定めた同等性の基準である±1.5 %の範囲内であったことから、10 mg/日群と 70 mg/週群及び 35 mg/2 回/週群の同等性が検証された(12 ヶ月後の投与群間の平均変化率に対する信頼区間を用いて、stepwise 法により比較)。

安全性解析対象 1,258 例における副作用の発現率は、10 mg 1 日 1 回投与群で 19.5 % (72/370 例)、35 mg 週 2 回投与群で 19.0 % (70/369 例)、70 mg 週 1 回投与群で 16.6 % (86/519 例)と各群とも同程度であり、用法・用量の違いによる差は認められなかった。主な副作用は、腹痛、胃酸逆流、消化不良、悪心であった。死亡は認められなかった。10 mg/日群の 3 例(上部消化管)に重篤な副作用が認められた。

(注) 本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 35 mg である。

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

該当資料なし

2) 安全性試験

ボナロン[®]錠 5 mg

96 週間の長期投与試験の結果については、「V.5.(4)1)② 比較試験」の項を参照すること。

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

ボナロン[®]錠 5mg

■ 国内臨床薬理試験²⁵⁾

本剤は骨粗鬆症患者を対象としており、対象となる患者の多くが女性でかつ高齢者であることが予想されるため、本試験を実施した。

65 歳以上の高齢者女性及び 60 歳未満の非高齢者女性(いずれも閉経後)各 8 名を対象に、アレンドロネート錠 5 mg の経口投与とアレンドロネート 0.1 mg の静脈内持続注入による 2 期クロスオーバー試験を計画し、薬物動態比較試験を実施した。

その結果、経口剤の 48 時間累積尿中薬物排泄率は、高齢者で 1.25%、非高齢者で 1.11 %であった。また、生物学的利用率は、高齢者及び非高齢者でそれぞれ 2.83 %及び 2.49 %であり、両者間に有意差は認められなかった($p>0.05$:対数変換値の t 検定)。

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

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー 35 mg

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ボナロン[®]錠 5mg

■ 特定使用成績調査

安全性評価対象 4,079 例中 523 例(12.8%)に 643 件(臨床検査値異常変動を含む)の副作用が認められた。副作用発現頻度は、高齢者女性に関する調査(観察期間 26 週間)14.9 % (58/390 例)、男性に関する調査(観察期間 52 週間)9.6 % (14/146 例)、腎機能障害・肝機能障害患者に関する調査(観察期間 26 週間、対象は全ての骨粗鬆症患者)12.7%(451/3,543 例)であった。また、腎機能障害・肝機能障害患者に関する調査における腎機能障害患者での副作用発現頻度は 12.7 % (13/102 例)、肝機能障害患者での副作用発現頻度は 15.3% (23/150 例)であった。

安全性評価対象 4,079 例における主な副作用は胃不快感 101 件(2.5 %)、胃痛・心窩部痛 55 件(1.3%)、消化不良 46 件(1.1 %)、嘔気 33 件(0.8%)、下痢 31 件(0.8%)、便秘 23 件(0.6%)、胃炎 21 件(0.5 %)であった。〔再審査終了時〕

V. 治療に関する項目

ボナロン[®]錠 35 mg

■ 特定使用成績調査

安全性評価対象 3,162 例中 247 例(7.8 %)に 300 件(臨床検査値異常変動を含む)の副作用が認められた。副作用発現頻度は、安全性に関する調査(観察期間 1 年 6 ヶ月)7.7 % (207/2,702 例)、有効性・安全性に関する調査(観察期間 3 年間)8.7 %(40/460 例)であった。安全性評価対象 3,162 例における主な副作用は腹部不快感 34 件(1.1 %)、上腹部痛 33 件(1.0%)、悪心 25 件(0.8 %)、消化不良 16 件(0.5 %)、下痢 16 件(0.5 %)であった。[再審査終了時]

ボナロン[®]経口ゼリー35mg

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・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(又は処理濃度)とはアレンドロン酸としての含量を示す。

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、イバン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)²⁶⁾

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 µmol/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pH 7.0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、pH 3.0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

① 破骨細胞の Na⁺非依存性 H⁺放出能に対する作用 (*in vitro*)²⁸⁾

アレンドロネート(0.022~220 pmol/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 0.022 pmol/mm²であった。

② 破骨細胞の形態に対する作用(ラット)²⁹⁾

SD 系ラットにアレンドロネート 0.31 mg/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 30.6 µg/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、1.5 µg/kg 以上のアレンドロネートは海綿骨の吸収を抑制した。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 0.004~24.1 mg/kg を 10 日間皮下投与後、脛骨骨端部の組織学的解析を行った。骨吸収抑制の指標である脛骨骨端部の海綿骨量は 0.004 mg/kg 以上で増加したが、骨石灰化の指標である骨端板幅及び類骨の厚さには 4.0 mg/kg でも影響は認められず、24.1 mg/kg で骨端板幅が増加した。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*)³⁰⁾

ウサギ培養破骨細胞において、アレンドロネート(15 又は 60 µmol/L)あるいは HMG-CoA 還元酵素阻害剤ロバスタチン(10 µmol/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(10 µmol/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*)³¹⁾

- a) アレンドロネート(10 µg/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 340 nmol/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 18 kDa 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*)²⁷⁾

精製したマウス破骨細胞をアレンドロネート(30 µmol/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*)³²⁾

ウサギ破骨細胞をアレンドロネート(0.06~6 nmol/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。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑨ 破骨細胞のメバロン酸経路に対する作用(ラット)³³⁾

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

(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5.0 mg/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、1.0 mg/kg以上の投与量で有意に抑制した(Dunnett's two-tailed test $p < 0.05$)³⁴⁾。

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0.5 mg/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0.5 mg/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 µg/kg)を1週間に2回、1年間皮下投与した。その結果、アレンドロネート投与により用量依存的に腰椎の骨量が増加した。

② 卵巣摘出ヒビに対する作用^{35,36)}

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0.19 mg/kg)を2週に1回、2年間静脈内投与した。その結果、0.04 mg/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、骨石灰化を障害せずに海綿骨量を増加させ、皮質骨の粗鬆化を抑制した。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³⁷⁾

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4 mg/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0.04 mg/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³⁸⁾

SD系雄ラットにサイロキシン(T4)250 µg/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1.34 mg/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³⁹⁾

成熟ビーグル犬にアレンドロネート(0.25、0.5及び1.0 mg/kg/day)を1日1回3年間経口投与した。その結果、臨床使用量(5 mg/ヒト/day:約0.1 mg/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⁷⁾

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、臨床使用量(5 mg/ヒト/day:約0.1 mg/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⁴⁰⁾

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0.224、1.12、5.6及び28 mg/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。その結果、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。

VI. 薬効薬理に関する項目

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11.2 mg/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。

(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(又は処置濃度)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

ポナロン[®]錠 5 mg、ポナロン[®]錠 35 mg

1) 単回経口投与時の血清中濃度¹⁸⁾

健康成人男性にアレンドロネート 5、10、20 及び 40 mg 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)の血清中のアレンドロン酸濃度は、5 及び 10 mg 投与群では全例で定量限界(11.5 ng/mL)未満であった。20 mg 投与群では 6 例中 2 例(13.1、18.3 ng/mL)で、40 mg 投与群では、6 例中 4 例(13.8~79.3 ng/mL)で投与 2 時間後にわずかに検出された。

2) 連続経口投与時の血清中濃度¹⁸⁾

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

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

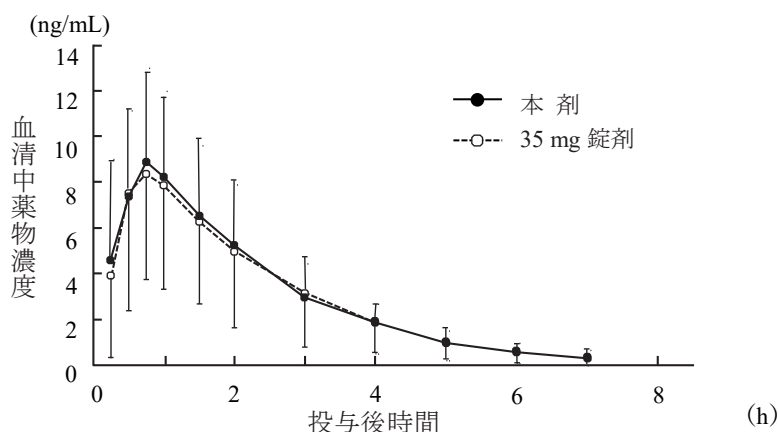
(注) 本剤の承認された用法・用量はアレンドロン酸として 1 日 1 回 5 mg 又は週 1 回 35 mg である。

VII. 薬物動態に関する項目

ボナロン®経口ゼリー35 mg

健康成人男性 (n=32) に本剤及び 35 mg 錠剤を、非盲検無作為化 2 剤 2 期クロスオーバー法によりそれぞれ絶食単回経口投与した。血清中アレンドロン酸濃度を測定し、薬物動態パラメータ (AUC_t 、 C_{max}) について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ溶出試験で溶出挙動が類似していると判定されたことから両剤の生物学的同等性が確認された¹⁷⁾。

図 血清中アレンドロン酸濃度(平均値±SD、n=32)



血清中アレンドロン酸濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	AUC_t # (ng·hr/mL)	C_{max} # (ng/mL)	t_{max} * (hr)	$t_{1/2}$ # (hr)
本剤	19.1	8.4	0.8	1.5
35 mg 錠剤	18.2	8.0	0.8	1.4

#: 幾何平均、*: 中央値 (n=32、 $t_{1/2}$ のみ n=31)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「V.3. 用法及び用量」の項及び「VIII.7.相互作用」の項を参照すること。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

アレンドロネートは経口吸収率が低く、ボナロン[®]錠 5 mg 投与時の血中濃度はほとんどが定量限界未満であったことから、ボナロン[®]錠 5 mg 及びボナロン[®]錠 35 mg の申請では尿中濃度を測定することにより薬物動態を検討した。なお、経口投与後吸収された薬物の尿中排泄率が静脈内投与後の尿中排泄率と同じであると仮定して、本剤のバイオアベイラビリティを求めた。

ボナロン[®]錠 5 mg

閉経後の 60 歳未満(非高齢者)及び 65 歳以上(高齢者)の女性(各群 n=8)に 2 期クロスオーバー法でアレンドロネートを経口(5 mg)及び静脈内(0.1 mg)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²⁵⁾。

対象	尿中排泄率*(% of dose)		生物学的利用率*(%)
	静脈内投与	経口投与	
非高齢者(n=8)	44.7	1.11	2.49
高齢者(n=8)	44.1	1.25	2.83

*:幾何平均

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

VII. 薬物動態に関する項目

ボナロン®錠 35 mg

1) 閉経後女性に対する第 I 相薬物動態試験⁴¹⁾

閉経後女性 24 例(有効性評価対象 23 例)に、35 mg 錠剤(35 mg/週)単回経口投与及び 200 µg 単回持続静脈内投与を 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、経口投与時の生物学的利用率を算出した。

35 mg 錠群及び 200 µg 点滴静注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、103.6 µg 及び 98.6 µg であり、類似した値を示した。いずれの群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、35 mg 錠群で 0.30%、200 µg 点滴静注群で 49.3%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(35 mg 錠/200 µg 点滴静注)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。

2) 閉経後女性におけるアレンドロネート 5mg 錠との比較²⁰⁾

閉経後女性(n=23)に 2 期クロスオーバー法で、アレンドロネート 5 mg 錠及び 35 mg 錠を朝食の 2 時間前に単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中排泄率の幾何平均値比(35 mg 錠/5 mg 錠)は 1.02 で、生物学的利用率には差がないと判断された。

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

*:幾何平均

(注)本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 35 mg である。

ボナロン®経口ゼリー 35 mg

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 単回投与時⁴²⁾

<参考>

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

(3) 連続経口投与時⁴²⁾

<参考>

SD系雌ラットに¹⁴C-アレンドロネート3.8 mg/kgを1日1回7日間連続経口投与後の血漿中放射能濃度は、単回投与時とほぼ同様の推移を示した。なお、投与期間中は夜間に絶食し、毎朝投与2時間後より給餌を行った。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットに¹⁴C-アレンドロネート0.038 mg/kgを単回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^{43,44)}。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠19日齢のラットに¹⁴C-アレンドロネート0.038 mg/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 ± 1.48 ng eq./g(平均値±SD)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⁴³⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

出産14日のラットに¹⁴C-アレンドロネート0.05 mg/kgを静脈内投与したのち、15、30分、1、2、4、8、24時間及び48時間に軽いエーテル麻酔下で眼窩静脈から血液を採取するとともに乳汁を採取した。血漿中放射能濃度が検出限界値以下になった。2時間以降も乳汁中の放射能は検出され、投与4時間に最高値(28.4 ng eq./ml)を示した⁴³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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) 単回経口投与⁴²⁾

SD系雌雄ラットに¹⁴C-アレンドロネート 3.8 mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、投与後 30分において血漿よりも3~6倍高い放射能が骨、腎臓及び気管に移行し、骨及び気管については投与後 4時間まで放射能濃度が上昇した。また、消化管でも高い放射能が検出されたが、その消失は速やかなことから、未吸収の薬物の影響と考えられた。その他の臓器・組織の放射能濃度は血漿と同程度で、投与後 24時間には検出限界付近にまで減衰した。ラットの組織内分布に顕著な性差は認められなかった。骨及び気管の放射能濃度は投与後 24時間でも高値を示した。

2) 連続経口投与⁴²⁾

SD系雌ラットに¹⁴C-アレンドロネート 3.8 mg/kgを1日1回7日間連続経口投与したとき、気管及び骨の放射能濃度は単回投与に比べ7倍以上に増加した。腎臓及び肝臓では単回投与に比べ放射能濃度が若干増加したが、その他に蓄積性を示す組織は認められなかった。

(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⁴⁵⁾。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎より排泄される。

(2) 排泄率

ポナロン[®]錠 5 mg、ポナロン[®]錠 35 mg

1) 健康成人男性における検討¹⁸⁾

健康成人男性に 5、10、20 及び 40 mg アレンドロネート錠を各 1 錠、朝食の 2 時間前に単回経口投与(各群 n=5~6)したときの投与後 48 時間後までの尿中排泄率(平均±SD)は投与量のそれぞれ 0.78±0.29%、0.78±0.60%、0.99±0.49%及び 1.90±1.65%(参考:幾何平均 0.65~1.41%)であり、投与量による有意な差は認められなかった。そのほとんどは投与後 6 時間までに排泄された。

また、20 mg アレンドロネート錠 1 錠を朝食の 2 時間前に 1 日 1 回 7 日間連続経口投与(n=6)したときの尿中排泄率は以下のとおりである。

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

2) 閉経後の女性における検討

① 閉経後の女性(n=5)に 10 mg アレンドロネート錠 1 錠を最初に朝食の 2 時間前に単回経口投与し、1 週間の休薬の後、引き続いて 1 日 1 回 7 日間の連続経口投与を朝食の 30 分前に行った。その結果、単回投与時の尿中排泄率(平均±SD)は 0.96±0.43%であった。また、連続投与時の尿中排泄率は以下のとおりである¹⁹⁾。

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- ② 閉経後女性(n=23)に2期クロスオーバー法で、アレンドロネート5 mg錠及び35 mg錠を朝食の2時間前に単回経口投与したとき、投与後48時間までの尿中排泄率の幾何平均値比(35 mg錠/5 mg錠)は1.02で、生物学的利用率には差がないと判断された²⁰⁾。

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

*:幾何平均

3) 高齢者における検討²⁵⁾

閉経の確認された60歳未満の女性(非高齢者群、n=8)及び65歳以上の女性(高齢者群、n=8)それぞれに、2剤2期クロスオーバー法でアレンドロネートを経口(5 mg)及び静脈内(0.1 mg)投与した。投与後48時間までの尿中排泄率の幾何平均値は以下のとおりであり、解析の結果、高齢者と非高齢者の間に有意な差は認められなかった(二元配置分散分析(有意水準0.05))。

対象	尿中排泄率* (% of dose)	
	経口投与	静脈内投与
非高齢者(<60歳)	1.11[0.80-1.55]	44.7[38.6-51.9]
高齢者(≥65歳)	1.25[0.90-1.72]	44.1[39.8-48.7]

*:幾何平均 [90%信頼区間] n=8

<参考>

飲食の影響⁴⁶⁾

- ① 海外で行われた試験において、閉経後女性にアレンドロン酸として10 mgを含有する錠剤を、単回経口投与(朝食の2、1、0.5時間前、直後及び2時間後の5期クロスオーバー法)したとき(n=49)の投与後36時間までの尿中排泄量(幾何平均値)は、朝食2、1及び0.5時間前の投与ではそれぞれ12.68 µg、8.88 µg及び6.78 µgであり、朝食2時間前に投与した場合が最も多かった。一方、朝食直後及び2時間後の投与では多くが定量限界(1 ng/mL)未満であった。
- ② 海外で行われた試験において、閉経後女性にアレンドロン酸として10 mgを含有する錠剤を、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(19.20 µg)を同時に摂取した場合と比べ、コーヒー(7.43 µg)、オレンジジュース(6.77 µg)では約60%減少した。

(解説)

アレンドロネートを含むビスホスホネート系薬剤はCa²⁺、Mg²⁺、Al³⁺等の多価陽イオンと不溶性の塩を形成し吸収が抑制される。

同様に、コーヒーやオレンジジュースもCa²⁺あるいはMg²⁺が含まれているため、吸収抑制のメカニズムの一つとして、アレンドロネートと不溶性の塩を形成することが考えられる。

(注)本剤の承認された用法・用量はアレンドロン酸として1日1回5 mg又は週1回35 mgである。

VII. 薬物動態に関する項目

ボナロン®経口ゼリー35 mg

■ 健康成人男性における検討¹⁷⁾

健康成人男性(n=32)に本剤及び35 mg 錠剤を非盲検無作為化2剤2期クロスオーバー法によりそれぞれ絶食単回経口投与したとき、投与後48時間までの尿中排泄率(幾何平均)は、それぞれ0.38%及び0.36%であった。

	累積尿中薬物排泄量(μg)	累積尿中薬物排泄率(%)
本剤	131.44	0.38
アレンドロネート錠 35 mg	126.36	0.36

(幾何平均、n=32)

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

<参考>

腎機能障害患者

ボナロン®点滴静注バッグ 900 μg では、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 μg を含有する注射剤を単回投与したときの累積尿中排泄率は以下のとおりであった⁴⁷⁾。

対象	尿中排泄率*(%)
正常(n=7)	47.08(18.5)
軽度(n=8)	49.53(17.2)
中等度(n=7)	33.11(29.2)
高度(n=4)	17.15(25.9)

*:幾何平均(変動係数)

11. その他

該当資料なし

(注)「VII. 薬物動態に関する項目」では、アレンドロネートの投与量(又は処置濃度)とはアレンドロン酸としての含量を示す。

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 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者[本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。]
- 2.2 30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者[7.2 参照]
- 2.3 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 低カルシウム血症の患者[8.4、11.1.4 参照]

(解説)

- 2.1 本剤は食道に滞留することにより食道粘膜に対し刺激作用を示すおそれがあるため、速やかに胃内へ到達させなければならないので、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には投与しないこと。
- 2.2 30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者に本剤を投与した場合、本剤が食道で滞留したり、本剤と胃酸との混合物が食道へ逆流したりする危険性が高くなり、副作用の発現が増大する可能性があるため、これらの患者には投与しないこと。
- 2.3 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため、これらの患者には投与しないこと。
- 2.4 本剤の骨吸収抑制作用により、血清カルシウムの低下が起こることがあるので、低カルシウム血症の患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるため、服用法について患者を十分指導し、理解させること。[7.2、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により、上部消化管に関する副作用が報告されているため、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]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- 8.4 低カルシウム血症がある場合には、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミン D 欠乏症又はビタミン D 代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。[2.4、11.1.4 参照]
- 8.5 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。[11.1.6 参照]
- 8.6 ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。[11.1.7 参照]
- 8.7 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、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]

(解説)

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

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- 8.3 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。従って、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。
- 8.4 本剤の骨吸収抑制作用の結果、血清カルシウムやリン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(「VII. 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おこしたり、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。
- 8.5 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⁴⁸⁾。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。
- 8.6 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。
- 8.7 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者

上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。[11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

本剤は上部消化管粘膜に対し刺激作用を示すおそれがあり、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害の基礎疾患を悪化させる可能性があるため、これらの基礎疾患がある患者には慎重に投与すること。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(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

- (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30 mL/min/1.73 m²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8 mg/dL未満)のリスクが増加したとの報告がある。

[11.1.4 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。

腎機能障害患者に対するビスホスホネート系薬剤投与時の安全性に関する情報を充足させることを目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により MID-NET[®]^{注1)}を用いた調査が実施された。その結果、腎機能障害を合併する骨粗鬆症患者にビスホスホネート系薬剤を使用した際に、特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性があることが示唆された^{注2)}。

上記を踏まえ、腎機能障害患者における本剤投与時の低カルシウム血症のリスクについて情報提供するため、本項に記載した。

注1) MID-NET[®] については以下のホームページをご参照ください。

<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>

注2) 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>

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(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曝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(10 mg/kg/日及び 25 mg/kg/日)において化骨遅延が認められた。

「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照

(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 0.038 mg/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 ± 1.48 ngeq./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⁴³⁾。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験(ラット)でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

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

<参考>

産後 14 日のラットに ^{14}C -アレンドロネート 0.038 mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度の平均値は投与後 2 時間で最高の 13.80 ngeq./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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等	本剤の服用後少なくとも 30 分経ってから服用すること。	本剤は多価の陽イオン(Ca、Mg 等)とキレートを形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(解説)

本剤は極性が高く負に帯電した分子であるため、マグネシウムイオンやカルシウムイオンなどの多価陽イオンとキレートを形成することがある。

そのようなキレートは胃腸粘膜から吸収されにくく、本剤のバイオアベイラビリティの低下(臨床試験において食事、飲料等によりバイオアベイラビリティが低下するという報告がある⁴⁶⁾)につながり、そのため十分な治療効果が得られなくなるので注意すること。

8. 副作用

ボナロン[®]錠 5 mg

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5 mg 製剤(5 mg/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。

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

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35 mg 製剤(35 mg/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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

ボナロン[®]錠 5 mg

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]

(解説)

- 11.1.1 本剤(5 mg/日)の承認時の国内臨床試験で、食道炎が3件/718例(発現率:0.42%)報告されたが、その程度はいずれも軽度であり服薬中止等には至らなかった。しかしながら、海外及び本剤(5 mg/日)の国内の特定使用成績調査で食道・口腔内に関する重篤な副作用が報告されていることから記載した。
- 一般に、食道・口腔内障害は初期症状として胸やけ、飲み込みにくい、飲み込む時の痛み、胸の痛みなどを認めることがある。食道・口腔内障害が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- 11.1.2** 本剤(5 mg/日)の承認時の国内臨床試験で、胃潰瘍が6件/718例(発現率:0.8%)報告されたが、そのうち3件が重度と診断され、本剤の投与が中止された。合わせて海外で発現している「十二指腸潰瘍」に関する注意を促すために記載した。また、国内市販後において出血を伴う胃・十二指腸潰瘍が報告されたことから「出血性胃炎」を追記した。
一般に、胃・十二指腸障害は初期症状としてみぞおちの痛み、腹痛、圧痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘などを認めることがある。胃・十二指腸障害が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- 11.1.3** 本剤(5 mg/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、海外及び本剤(5 mg/日)の国内の市販後で重篤な肝機能障害の報告があり、症状として黄疸を発現した症例があったことから記載した。
一般に、肝機能障害は初期症状として全身倦怠感、食欲不振、吐き気、嘔吐などを認めることがある。また、黄疸は初期症状として皮膚や結膜などの黄染(黄色くなる)を認めることがある。肝機能障害、黄疸が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- 11.1.4** 本剤(5 mg/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、海外及び本剤(5 mg/日)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。
一般に、低カルシウム血症は初期症状として血清カルシウムの低下(補正值が8.0 mg/dL以下)、筋肉の脱力感、筋力の減退、しびれ、手足の震えなどを認めることがある。低カルシウム血症が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
また、腎機能障害患者に対するビスホスホネート系薬剤投与時の安全性に関する情報を充足させることを目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構によりMID-NET®を用いた調査が実施された。その結果、腎機能障害を合併する骨粗鬆症患者にビスホスホネート系薬剤を使用した際に、特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性があることが示唆された。
- 11.1.5** 本剤(5 mg/日)及びアレンドロネート週1回投与製剤35 mg錠の承認時の国内臨床試験で中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の報告はない。しかしながら、海外及び本剤(5 mg/日)の国内の市販後で中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の報告があることから記載した。
一般に、中毒性表皮壊死融解症(TEN)は初期症状として広範囲に紅斑、水疱を生じ、水疱は破れやすく(ニコルスキー現象)、びらん(赤肌)となり、痛みを伴う。発熱、食欲不振、全身倦怠感、関節痛、時に意識障害などを認めることがある。また、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)は初期症状として発熱、食欲不振、全身倦怠感、中央に浮腫を伴った紅斑(赤い発疹)、眼球結膜の充血、口腔粘膜などの痛みを伴った粘膜疹などを認めることがある。また、中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- 11.1.6** 本剤(5 mg/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、海外及び本剤(5 mg/日)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。
- 一般に、顎骨壊死・顎骨骨髓炎は顎の痛み、歯の緩み、歯茎の腫れなどを認めることがある。顎骨壊死・顎骨骨髓炎が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- 11.1.7** 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。
- 11.1.8** 国内及び海外において副作用報告が集積されたことから、注意喚起のため記載した。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

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

11.1 重大な副作用

11.1.1 食道・口腔内障害

食道障害[食道穿孔(頻度不明)、食道狭窄(頻度不明)、食道潰瘍(頻度不明)、食道炎(0.3%)、食道びらん(頻度不明)があらわれ、出血を伴う場合がある。]、口腔内潰瘍(頻度不明)があらわれることがある。徴候又は症状(吐血、下血、貧血、嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛、胸やけ、口腔内異和感、口内痛の発現・悪化等)に注意すること。

[8.1、8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 胃・十二指腸障害

(出血性)胃・十二指腸潰瘍(0.3%)、出血性胃炎(0.2%)があらわれることがある。徴候又は症状(吐血、下血、貧血、上腹部痛、心窩部痛、上腹部不快感の発現・悪化等)に注意すること。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALTの上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 低カルシウム血症(0.09%)

痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれることがある。異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。[2.4、8.3、8.4、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(0.03%)

[8.5 参照]

11.1.7 外耳道骨壊死(頻度不明)

[8.6 参照]

11.1.8 大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折(頻度不明)

[8.7 参照]

(解説)

11.1.1 35 mg 製剤(35 mg/週)の国内臨床試験で食道・口腔内に関する重篤な副作用の報告はない。しかしながら、海外及びアレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5 mg 錠の国内の市販後で食道・口腔内に関する重篤な副作用が報告されていることから記載した。

一般に、食道・口腔内障害は初期症状として胸やけ、飲み込みにくい、飲み込む時の痛み、胸の痛みなどを認めることがある。食道・口腔内障害が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- 11.1.2** 35 mg 製剤(35 mg/週)の国内臨床試験で胃潰瘍 3 件/168 例(発現率:1.8 %)報告されたが、重篤な副作用は認められなかった。また、アレンドロネート 1 日 1 回投与製剤 5 mg 錠の国内の市販後でも出血を伴う胃・十二指腸潰瘍及び出血性胃炎の報告があることから記載した。
- 一般に、胃・十二指腸障害は初期症状としてみぞおちの痛み、腹痛、圧痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘などを認めることがある。胃・十二指腸障害が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- 11.1.3** 35 mg 製剤(35 mg/週)の国内の市販後で重篤な肝機能障害の報告があり、症状として黄疸を発現した症例があったことから記載した。
- 一般に、肝機能障害は初期症状として全身倦怠感、食欲不振、吐き気、嘔吐などを認めることがある。
- また、黄疸は初期症状として皮膚や結膜などの黄染(黄色くなる)を認めることがある。肝機能障害、黄疸が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- 11.1.4** 35 mg 製剤(35 mg/週)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 1 日 1 回投与製剤 5 mg 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。
- 一般に、低カルシウム血症は初期症状として血清カルシウムの低下(補正值が 8.0 mg/dL 以下)、筋肉の脱力感、筋力の減退、しびれ、手足の震えなどを認めることがある。低カルシウム血症が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- また、腎機能障害患者に対するビスホスホネート系薬剤投与時の安全性に関する情報を充足させることを目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により MID-NET®を用いた調査が実施された。その結果、腎機能障害を合併する骨粗鬆症患者にビスホスホネート系薬剤を使用した際に、特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性があることが示唆された。
- 11.1.5** 35 mg 製剤(35 mg/週)の承認時の国内臨床試験で中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の報告はない。しかしながら、海外及びアレンドロネート 1 日回投与製剤 5 mg 錠の国内の市販後で中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の報告があることから記載した。
- 一般に、中毒性表皮壊死融解症(TEN)は初期症状として広範囲に紅斑、水疱を生じ、水疱は破れやすく(ニコルスキー現象)、びらん(赤肌)となり、痛みを伴う。発熱、食欲不振、全身倦怠感、関節痛、時に意識障害などを認めることがある。また、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)は初期症状として発熱、食欲不振、全身倦怠感、中央に浮腫を伴った紅斑(赤い発疹)、眼球結膜の充血、口腔粘膜などの痛みを伴った粘膜疹などを認めることがある。また、中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- 11.1.6** 35 mg 製剤(35 mg/週)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。しかながら、海外及びアレンドロネート1日1回投与製剤5 mg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。
- 一般に、顎骨壊死・顎骨骨髓炎は顎の痛み、歯の緩み、歯茎の腫れなどを認めることがある。顎骨壊死・顎骨骨髓炎が疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。
- 11.1.7** 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。
- 11.1.8** 国内及び海外において副作用報告が集積されたことから、注意喚起のため記載した。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

ボナロン[®]錠 5mg

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	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) 投与初日から数ヵ月後に、まれに、日常生活に支障を来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

＜参考＞国内における5 mg 製剤(5 mg/日)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(1)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	5 mg 承認時 ¹⁾	35 mg錠 承認時 ²⁾ の 比較対照5 mg錠	5 mg 特定使用成績調査			5 mg 基本語別 合計	(参考) 35 mg錠 基本語別 合計
				高齢者	男性	肝腎		
症例数		718/676	156	390	146	3543	4953	3330
副作用発現例数		140/102	28/6	58	14	451	771	274
副作用発現件数		217/194	34/7	68	17	558	1095	339
副作用発現症例率(%)		19.5/15.1	17.6/3.8	14.9	9.6	12.7	15.6	8.2
感染症及び 寄生虫症	喉頭炎	1					1	0
	上気道感染	1					1	0
	骨髄炎						0	1
	肺炎					1	1	1
	鼻咽頭炎					1	1	0
	歯感染						0	1
良性、悪性及び詳細不明の 新生物(嚢胞及びポリープを含む)	胃癌			1			1	0
血液及びリンパ系障害	血小板減少症					1	1	0
	白血球減少症					1	1	0
	汎血球減少症					1	1	0
	貧血	2				4	6	0
代謝及び栄養障害	食欲減退	4		6	2	9	21	7
	低カルシウム血症					5	5	2
	高脂血症						0	1
精神障害	気分動揺	1					1	0
	不眠症	2				1	3	0
神経系障害	感覚鈍麻	3				2	5	0
	記憶障害	1					1	0
	筋痙直	1					1	0
	傾眠	1	1			1	3	0
	錯感覚	1					1	0
	振戦	1					1	1
	頭痛	9				4	13	6
	頭部不快感					1	1	0
	認知症					1	1	0
	脳梗塞					1	1	2
	浮動性めまい	3				14	17	6
	味覚異常	4		1		3	8	2
	脳出血						0	1
ジスキネジー						0	1	

1) 5 mg 承認時の症例数、副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

2) 35 mg 承認時の副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>国内における5 mg 製剤(5 mg/日)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(2)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	5 mg 承認時 ¹⁾	35 mg錠 承認時 ²⁾ の 比較対照5 mg錠	5 mg 特定使用成績調査			5 mg 基本語別 合計	(参考) 35 mg錠 基本語別 合計
				高齢者	男性	肝腎		
眼障害	眼精疲労	1				1	2	0
	眼瞼色素沈着	1					1	0
	結膜出血						0	1
	眼充血						0	1
	強膜炎						0	1
	眼の異物感						0	1
耳及び迷路障害	回転性めまい	1					1	0
	耳痛					1	1	0
	耳鳴	1					1	0
心臓障害	動悸	1				2	3	1
	不整脈	1	1				2	0
	うっ血性心不全						0	1
血管障害	高血圧					1	1	1
	動脈閉塞性疾患					1	1	0
	末梢血管障害	1					1	0
	低血圧						0	1
呼吸器、胸郭 及び 縦隔障害	咽喉乾燥			1			1	0
	咽喉刺激感					1	1	0
	口腔咽頭不快感			1		2	3	1
	口腔咽頭痛					1	1	1
	咳嗽					2	2	0
	呼吸困難					1	1	0
	息詰まり感	1					1	0
	痰貯留					1	1	0
	鼻出血						0	2
胃腸障害	おくび					1	1	2
	びらん性胃炎			1			1	4
	レッチング	6					6	0
	悪心	12		3	1	29	45	25
	胃ポリープ	1				1	2	0
	胃炎	10	2		1	20	33	12
	胃十二指腸潰瘍					1	1	0
	胃食道逆流性疾患 (LLT;逆流性食道炎)	2	1	1		6	10	9
	胃食道逆流性疾患 (LLT;胃酸逆流、 食道逆流)			1			1	2
	胃腸障害			1		1	2	2
	胃潰瘍	6		1		9	16	6
	下痢	12	1	3	1	27	44	16
	口の錯感覚		1			1	2	2
	口唇乾燥	1					1	0
	口内炎	3	1			14	18	4

1) 5 mg 承認時の症例数、副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

2) 35 mg 承認時の副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

＜参考＞国内における5 mg 製剤(5 mg/日)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における 副作用発現状況一覧表(3)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	5 mg 承認時 ¹⁾	35 mg錠 承認時 ²⁾ の 比較対照 5 mg錠	5 mg 特定使用成績調査			5 mg 基本語別 合計	(参考) 35 mg錠 基本語別 合計
				高齢者	男性	肝腎		
胃腸障害	口内乾燥	2		1			3	0
	硬便				1		1	0
	歯肉出血	1					1	0
	十二指腸潰瘍					1	1	0
	出血性胃潰瘍					1	1	4
	消化不良		1	4		42	47	17
	上腹部痛	12	2	5	2	48	69	37
	食道炎	1				1	2	0
	食道潰瘍					2	2	0
	心窩部不快感			2		3	5	1
	舌障害	1				2	3	0
	腹痛	5			2	4	11	3
	腹部不快感 (LLT;胃不快感、胃 重感を含む)	23	7	11		94	135	39
	腹部膨満	4	1			7	12	5
	便秘	14	3	4		19	40	8
	嘔吐	4		1	1	7	13	9
	嚥下障害				1	1	2	0
	バレット食道						0	1
	結腸ポリープ		1				1	1
	歯不快感						0	1
	胃粘膜病変						0	1
	下腹部痛						0	1
	口唇炎		1				1	2
	萎縮性胃炎						0	1
	出血性胃炎						0	1
	歯肉炎						0	1
	大腸潰瘍						0	1
	胃腸粘膜障害						0	1
	過敏性腸症候群		1				1	0
	食道痛		2				2	0
肛門直腸不快感		1				1	0	
肝胆道系障害	肝機能異常			1		13	14	3
	脂肪肝						0	1

1) 5 mg 承認時の症例数、副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

2) 35 mg 承認時の副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>国内における5 mg 製剤(5 mg/日)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(4)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	5 mg 承認時 ¹⁾	35 mg錠 承認時 ²⁾ の 比較対照 5 mg錠	5 mg 特定使用成績調査			5 mg 基本語別 合計	(参考) 35 mg錠 基本語別 合計
				高齢者	男性	肝腎		
皮膚及び皮下組織 障害	そう痒症	3		3		4	10	4
	顔面腫脹	1					1	0
	湿疹	2					2	0
	全身性そう痒症			1		1	2	0
	脱毛症	2				1	3	5
	爪の障害	1					1	0
	発疹	6	2			5	13	5
	皮膚乾燥	1					1	0
	皮膚潰瘍					1	1	0
	皮膚疼痛	1					1	0
	薬疹					2	2	0
	蕁麻疹	1	1			5	7	3
アレルギー性皮膚炎						0	1	
筋骨格系及び結合 組織障害	関節痛	5	1			1	7	3
	筋骨格系胸痛	4					4	1
	筋骨格硬直	1					1	0
	筋骨格痛	1				1	2	2
	筋肉痛	1			1	1	3	1
	筋肉疲労	1					1	0
	筋力低下					1	1	0
	筋痙縮					1	1	1
	頸部痛	1					1	1
	骨痛				1		1	1
	四肢痛	1					1	0
	四肢不快感	1					1	0
	椎間板突出					1	1	0
	背部痛	3		4		3	10	1
	兪径部痛	1					1	0
顎痛						0	1	
関節周囲炎						0	1	
腎及び尿路障害	ネフローゼ症候群	1					1	0
	腎機能障害					3	3	3
	排尿困難	1					1	0
	頻尿	1			1	1	3	0
	乏尿					1	1	0
腎不全						0	1	

1) 5 mg 承認時の症例数、副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

2) 35 mg 承認時の副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

＜参考＞国内における5 mg 製剤(5 mg/日)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における 副作用発現状況一覧表(5)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	5 mg 承認時 ¹⁾	35 mg錠 承認時 ²⁾ の 比較対照5 mg錠	5 mg 特定使用成績調査			5 mg 基本語別 合計	(参考) 35 mg錠 基本語別 合計
				高齢者	男性	肝腎		
先天性、家族性 及び遺伝性障害	シェーグレン・ラッソ ン症候群	1					1	0
一般・全身障害 及び投与部位の状 態	異常感					6	6	5
	異物感					1	1	0
	顔面浮腫					2	2	1
	胸痛			1	1	4	6	0
	胸部不快感					6	6	0
	倦怠感	4		1			5	2
	口渇	2				4	6	1
	腫脹					1	1	1
	発熱					2	2	2
	疲労			1			1	0
	不快感	1					1	0
	浮腫		1			1	2	0
	末梢性浮腫	3	1			3	7	1
	末梢冷感			1			1	0
	無力症					1	1	1
	多臓器不全						0	1
	熱感						0	1
圧迫感						0	1	
臨床検査	C-反応性蛋白増加	1					1	0
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	10	2			6	18	4
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ減少					1	1	0
	アスパラギン酸 アミノトランスフェラー ゼ増加	10		1		6	17	3
	アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	13				3	16	3
	ヘマトクリット増加	10					10	0
	ヘマトクリット減少	10		1		5	16	0
	ヘモグロビン増加	10					10	0
	ヘモグロビン減少	11		1		5	17	0
	肝機能検査異常					2	2	0
	血圧上昇					1	1	0
	血小板数減少	4		1		6	11	0
	血中アルカリ ホスファターゼ増加	4				1	5	0
	血中アルカリ ホスファターゼ減少	3					3	1
血中カルシウム増加	3					3	0	

1) 5 mg 承認時の症例数、副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

2) 35 mg 承認時の副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>国内における5 mg 製剤(5 mg/日)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(6)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	5 mg 承認時 ¹⁾	35 mg錠 承認時 ²⁾ の 比較対照5 mg錠	5 mg 特定使用成績調査			5 mg 基本語別 合計	(参考) 35 mg錠 基本語別 合計
				高齢者	男性	肝腎		
臨床検査	血中カルシウム減少	4				1	5	1
	血中クレアチニン増加	1	1			2	4	1
	血中トリグリセリド増加					1	1	0
	血中リン減少	4	1		1	4	10	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	21		1		16	38	0
	血中尿素増加	6	1			8	15	1
	血沈亢進	1					1	0
	赤血球数増加	10					10	0
	赤血球数減少	9				1	10	0
	体重減少					1	1	1
	尿中蛋白陽性	5	1			1	7	0
	白血球数増加	1					1	0
	白血球数減少	7		1		2	10	0
	臨床検査異常					1	1	0
	血中クロール減少	1					1	0
	血中カリウム増加	4					4	0
	血中カリウム減少	1					1	0
	血中コレステロール増加	6					6	0
	血中コレステロール減少	1					1	0
	血中ビリルビン増加	2					2	0
	尿中ブドウ糖陽性	2					2	1
	血中アルブミン減少	4					4	0
	尿中ウロビリノーゲン増加	1					1	0
	単球数増加	1					1	0
	単球数減少	1					1	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14					14	1
	骨密度減少						0	2
好酸球数増加			1			1	0	
傷害、中毒及び処置合併症	脊椎圧迫骨折						0	1

1) 5 mg 承認時の症例数、副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

2) 35 mg 承認時の副作用発現例数、件数、症例率(%)は、「副作用」/「臨床検査値異常」の順で表記している

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	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

ボナロン[®]錠 35 mg

〈参考〉国内における 35 mg 製剤(35 mg/週)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(1)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	35 mg錠 承認時 ¹⁾	35 mg錠 特定使用成績 調査		35 mg錠 基本語別 合計	(参考) 5 mg 基本語別 合計
			有用性	安全性		
症例数		168	460	2702	3330	4953
副作用発現例数		22/6	40	207	274	771
副作用発現件数		29/10	46	254	339	1095
副作用発現症例率(%)		13.1/3.6	8.7	7.7	8.2	15.6
感染症及び寄生虫症	喉頭炎				0	1
	上気道感染				0	1
	骨髄炎		1		1	0
	肺炎		1		1	1
	鼻咽頭炎				0	1
良性、悪性及び詳細不明の 新生物(嚢胞及びポリープを含む) 血液及びリンパ系障害	歯感染			1	1	0
	胃癌				0	1
	血小板減少症				0	1
代謝及び栄養障害	白血球減少症				0	1
	汎血球減少症				0	1
	貧血				0	6
精神障害	食欲減退		2	5	7	21
	低カルシウム血症			2	2	5
	高脂血症			1	1	0
神経系障害	気分動揺				0	1
	不眠症				0	3
	感覚鈍麻				0	5
	記憶障害				0	1
	筋痙直				0	1
	傾眠				0	3
	錯感覚				0	1
	振戦			1	1	1
	頭痛			6	6	13
	頭部不快感				0	1
	認知症				0	1
	脳梗塞			2	2	1
	浮動性めまい		1	5	6	17
味覚異常			2	2	8	
眼障害	脳出血			1	1	0
	ジスキネジー			1	1	0
	眼精疲労				0	2
	眼瞼色素沈着				0	1
	結膜出血	1			1	0
	眼充血			1	1	0
	強膜炎			1	1	0
眼の異物感			1	1	0	

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

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>国内における35 mg 錠剤(35 mg/週)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(2)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	35 mg錠 承認時 ¹⁾	35 mg錠 特定使用成績 調査		35 mg錠 基本語別 合計	(参考) 5 mg 基本語別 合計
			有用性	安全性		
耳及び迷路障害	回転性めまい				0	1
	耳痛				0	1
	耳鳴				0	1
心臓障害	動悸			1	1	3
	不整脈				0	2
	うっ血性心不全			1	1	0
血管障害	高血圧			1	1	1
	動脈閉塞性疾患				0	1
	末梢血管障害				0	1
	低血圧			1	1	0
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	咽喉乾燥				0	1
	咽喉刺激感				0	1
	口腔咽頭不快感			1	1	3
	口腔咽頭痛			1	1	1
	咳嗽				0	2
	呼吸困難				0	1
	息詰まり感				0	1
	痰貯留				0	1
	鼻出血			2	2	0
胃腸障害	おくび			2	2	1
	びらん性胃炎	1	2	1	4	1
	レッチング				0	6
	悪心		8	17	25	45
	胃ポリープ				0	2
	胃炎	3		9	12	33
	胃十二指腸潰瘍				0	1
	胃食道逆流性疾患 (LLT;逆流性食道炎)	1	1	7	9	10
	胃食道逆流性疾患 (LLT;胃酸逆流、食道逆流)			2	2	1
	胃腸障害			2	2	2
	胃潰瘍	3		3	6	16
	下痢		2	14	16	44
	口の錯感覚		1	1	2	2
	口唇乾燥				0	1
	口内炎			4	4	18
口内乾燥				0	3	

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>国内における35 mg 製剤(35 mg/週)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(3)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	35 mg錠 承認時 ¹⁾	35 mg錠 特定使用成績 調査		35 mg錠 基本語別 合計	(参考) 5 mg 基本語別 合計
			有用性	安全性		
胃腸障害	硬便				0	1
	歯肉出血				0	1
	十二指腸潰瘍				0	1
	出血性胃潰瘍		1	3	4	1
	消化不良	1	5	11	17	47
	上腹部痛	4	4	29	37	69
	食道炎				0	2
	食道潰瘍				0	2
	心窩部不快感			1	1	5
	舌障害				0	3
	腹痛	1	1	1	3	11
	腹部不快感 (LLT;胃不快感、胃重感 を含む)	5	2	32	39	135
	腹部膨満			5	5	12
	便秘	2	3	3	8	40
	嘔吐	1	3	5	9	13
	嚥下障害				0	2
	バレット食道	1			1	0
	結腸ポリープ		1		1	1
	歯不快感		1		1	0
	胃粘膜病変	1			1	0
	下腹部痛			1	1	0
	口唇炎			2	2	1
	萎縮性胃炎			1	1	0
	出血性胃炎			1	1	0
	歯肉炎			1	1	0
	大腸潰瘍			1	1	0
	胃腸粘膜障害			1	1	0
	過敏性腸症候群				0	1
	食道痛				0	2
	肛門直腸不快感				0	1
	肝胆道系障害	肝機能異常		3	3	14
脂肪肝			1	1	0	

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

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>国内における35 mg 製剤(35 mg/週)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(4)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	35 mg錠 承認時 ¹⁾	35 mg錠 特定使用成績 調査		35 mg錠 基本語別 合計	(参考) 5 mg 基本語別 合計
			有用性	安全性		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症		1	3	4	10
	顔面腫脹				0	1
	湿疹				0	2
	全身性そう痒症				0	2
	脱毛症			5	5	3
	爪の障害				0	1
	発疹	1		4	5	13
	皮膚乾燥				0	1
	皮膚潰瘍				0	1
	皮膚疼痛				0	1
	薬疹				0	2
	蕁麻疹			3	3	7
	アレルギー性皮膚炎			1	1	0
筋骨格系及び結合組織 障害	関節痛	1		2	3	7
	筋骨格系胸痛			1	1	4
	筋骨格硬直				0	1
	筋骨格痛	1		1	2	2
	筋肉痛			1	1	3
	筋肉疲労				0	1
	筋力低下				0	1
	筋痙縮			1	1	1
	頸部痛			1	1	1
	骨痛			1	1	1
	四肢痛				0	1
	四肢不快感				0	1
	椎間板突出				0	1
	背部痛			1	1	10
	肩胛部痛				0	1
	顎痛			1	1	0
	関節周囲炎			1	1	0
腎及び尿路障害	ネフローゼ症候群				0	1
	腎機能障害			3	3	3
	排尿困難				0	1
	頻尿				0	3
	乏尿				0	1
	腎不全			1	1	0

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>国内における35 mg 製剤(35 mg/週)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表(5)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	35 mg錠 承認時 ¹⁾	35 mg錠 特定使用成績 調査		35 mg錠 基本語別 合計	(参考) 5 mg 基本語別 合計
			有用性	安全性		
先天性、家族性及び遺伝性障害	シェーグレン・ラルソン症候群				0	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	異常感		1	4	5	6
	異物感				0	1
	顔面浮腫			1	1	2
	胸痛				0	6
	胸部不快感				0	6
	倦怠感		1	1	2	5
	口渇			1	1	6
	腫脹	1			1	1
	発熱			2	2	2
	疲労				0	1
	不快感				0	1
	浮腫				0	2
	末梢性浮腫			1	1	7
	末梢冷感				0	1
	無力症			1	1	1
	多臓器不全		1		1	0
	熱感			1	1	0
	圧迫感			1	1	0
臨床検査	C-反応性蛋白増加				0	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4			4	18
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少				0	1
	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	2		1	3	17
	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	2		1	3	16
	ヘマトクリット増加				0	10
	ヘマトクリット減少				0	16
	ヘモグロビン増加				0	10
	ヘモグロビン減少				0	17
	肝機能検査異常				0	2
	血圧上昇				0	1
	血小板数減少				0	11
	血中アルカリホスファターゼ増加				0	5
	血中アルカリホスファターゼ減少			1	1	3
	血中カルシウム増加				0	3

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

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

＜参考＞国内における 35 mg 製剤(35 mg/週)の臨床試験(治験)及び特定使用成績調査における
副作用発現状況一覧表(6)

(MedDRA/J ver.14.1 で集計)

器官別大分類 (SOC)名称	基本語(PT)名称	35 mg錠 承認時 ¹⁾	35 mg錠 特定使用成績 調査		35 mg錠 基本語別 合計	(参考) 5 mg 基本語別 合計	
			有用性	安全性			
臨床検査	血中カルシウム減少			1	1	5	
	血中クレアチニン増加			1	1	4	
	血中トリグリセリド増加				0	1	
	血中リン減少				0	10	
	血中乳酸脱水素酵素増加				0	38	
	血中尿素増加			1	1	15	
	血沈亢進				0	1	
	赤血球数増加				0	10	
	赤血球数減少				0	10	
	体重減少			1		1	
	尿中蛋白陽性				0	7	
	白血球数増加				0	1	
	白血球数減少				0	10	
	臨床検査異常				0	1	
	血中クロール減少				0	1	
	血中カリウム増加				0	4	
	血中カリウム減少				0	1	
	血中コレステロール増加				0	6	
	血中コレステロール減少				0	1	
	血中ビリルビン増加				0	2	
	尿中ブドウ糖陽性	1			1	2	
	血中アルブミン減少				0	4	
	尿中ウロビリノーゲン増加				0	1	
	単球数増加				0	1	
	単球数減少				0	1	
	血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	1			1	14	
	骨密度減少				2	2	
	好酸球数増加				0	1	
	傷害、中毒及び処置合 併症	脊椎圧迫骨折		1		1	0

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

低カルシウム血症、低リン酸血症、並びに上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は潰瘍等)が発現することがある。

13.2 処置

アレンドロン酸と結合させるために、ミルクあるいは制酸剤等の投与を考慮する。
食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず、患者を立たせるか、上体を起こして座らせること。

(解説)

- 13.1 ミルクあるいは制酸剤等に含まれているカルシウムやマグネシウムイオンとアレンドロン酸とのキレート形成を促し、胃腸粘膜からの吸収を低下させる。

<参考>

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

出典:ボナロン[®]錠 35mg 審査報告書

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

11. 適用上の注意

ボナロン[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg

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。

ボナロン[®]経口ゼリー 35 mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 内服用にのみ使用すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 包装のまま服用しないよう指導すること。

14.2.2 開封後は速やかに服用し、残分は廃棄するよう指導すること。

14.2.3 結晶が析出した製品は服用しないよう指導すること。[20.4 参照]

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^{49~51)}、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3.8 mg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、ペンテトラゼ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(又は処置濃度)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

マウス、ラット及びイヌの単回経口投与による成績は下表のとおりである。

動物種		LD ₅₀ (mg/kg)	一般症状
マウス	(雄)	1,280	眼瞼下垂、粗毛(1,690 mg/kg)
	(雌)	966	著変なし
ラット	(雄)	626	活動性減少 (500 mg/kg 以上) 運動失調 (1,428 mg/kg 以上) 振せん (1,428 mg/kg 以上)
	(雌)	552	活動性減少 (500 mg/kg 以上) 運動失調 (1,428 mg/kg 以上) 体重減少 (投与2週間目に回復)
イヌ	(雄)	200 以上	嘔吐、下痢

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

■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	14 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: 5 mg/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: 5 mg/kg/day 以上 雌: 2.5 mg/kg/day (体重増加量と摂餌量低下)
	53 週間 ⁵²⁾ 1 群、雌雄各 30 匹 (27 週目に 1 群雌雄各 10 又は 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: 5 mg/kg/day 呼吸困難様症状 雌: 5 mg/kg/day 体重増加量の減少 雌: 2.5 mg/kg/day 以上 摂餌量の減少 雌: 5 mg/kg/day • 血液学的検査 赤血球数減少 雄: 5 mg/kg/day 雌: 2.5 mg/kg/day 以上 • 病理組織検査 脾臓の髄外造血亢進 雄: 5 mg/kg/day 雌: 0.5 mg/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: 2.5 mg/kg/day (鼻息音、赤血球数減少、脾臓の髄外造血の亢進) 雌: 0.5 mg/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变化と考えられる。]</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 <腎臓> ごく軽度又は軽度の尿細管変性及び皮質鉍質沈着 (4 mg/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 雌雄: 2 mg/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 雌雄: 8 mg/kg/day 以上
	53 週間 ⁵³⁾ 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 雌: 8 mg/kg/day ・ 病理組織学的検査 <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; 雌 1 例及び休薬群の雄 1 例 (8 mg/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 雄: 8 mg/kg/day 以上 雌: 2 mg/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

※: 8 mg/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

マウス及びラットともに、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) 5 mg/kg では毒性症状がみられなかったため第 30 週に 10 mg/kg に増加した。

b) 7.5 mg/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為に雌は第 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。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

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

1) 雌繁殖能経口投与試験

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

2) 雄繁殖能経口投与試験

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

Ⅸ. 非臨床に関する項目

3) 胎児の器官形成期経口投与試験

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

Ⅸ. 非臨床に関する項目

4) 周産期及び授乳期経口投与試験

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

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(6) 局所刺激性試験

■ 食道刺激性試験⁵⁴⁾

動物種、系統、月齢、性、体重		ビーグル犬、約 9~12 ヶ月齢、♂♀:7~13 kg	
投与経路		食道内 30 分間持続注入	
投与回数		1 日 1 回、5 日間	
試験の種類	被験物質(溶媒)	匹数	刺激性
5 日間食道刺激性	対照 (脱イオン水:pH~5.0)	2	なし
	アレンドロネート 0.2 mg/mL (脱イオン水:pH~5.0)	4	なし
	対照 (希塩酸液:pH 3.5)	2	なし
	アレンドロネート 0.2 mg/mL (希塩酸液:pH 3.5)	4	なし
	対照 (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	2	剖検:変化なし 組織:2/2 例に粘膜下織の軽度の細胞浸潤
	アレンドロネート 0.2 mg/mL (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	4	剖検:変化なし 組織:3/4 例に潰瘍又は著明な潰瘍性食道炎
	対照 (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	6	剖検:変化なし 組織:4/6 例に粘膜下織の軽度の細胞浸潤
	リセドロネート 0.2 mg/mL (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	8	剖検:4/8 例に食道刺激性(粘膜の退色あるいは肥厚) 組織:8/8 例にびらん又は著明な潰瘍性食道炎
10 日間食道刺激性	ペプシン含有人工胃液(pH2.0)を連日 5 日間注入して前処置後、被験物質による 5 日間投与		
	対照 (脱イオン水:pH~5.0)	2	なし
	アレンドロネート 0.2 mg/mL (脱イオン水:pH~5.0)	3	剖検:変化なし 組織:2/3 例に刺激性、1 例は食道後部で中等度のびらん性食道炎、別の 1 例はごく軽度の剥離及び有棘層の菲薄化を特徴とする粘膜のびらん

<考察>

アレンドロネート溶液(0.2 mg/mL)は、薬物が塩として存在する pH 条件(≥ 3.5)では食道粘膜に刺激性は認められなかったが、薬剤が遊離酸として存在する pH 条件下(≤ 2.0)では刺激性を生じた。しかし、同系のビスホスホネート系薬物であるリセドロネートでも同様の刺激性を示したことから、アレンドロネートに特異的なものではなく、これら薬物に共通する変化と考えられた。なお、ペプシン含有の人工胃液により食道刺激を誘発させた後、pH~5.0 の脱イオン水に溶解したアレンドロネートを注入した場合には食道刺激性が認められたことから、刺激性病変が既に

Ⅸ. 非臨床に関する項目

ある場合は、アレンドロネート錠剤又は溶解液が食道に付着することでも刺激性を示すことが考えられた。したがって、食道に対する副作用の発生を防止し、軽減するためには、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」に記載された胃内への本剤の送達を確実にするための服用方法を厳守することが重要である。

ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

動物種、系統、月齢、性、体重	ビーグル犬、約 10～22 ヶ月齢、♂♀:7～14 kg		
投与方法	食道内 30 分間持続注入、50 mL/dog		
試験の種類	被験物質 (溶媒)	匹数	刺激性
週 2 回、 4 週間投与	対照 (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	2	なし
	アレンドロネート 0.4 mg/mL (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	6	剖検:5/6 例に灰赤色から赤色の色調変化 組織:6 例全例で著しい刺激性(主に、中等度から重度のびらん性又は潰瘍性食道炎)
週 1 回、 4 週間投与	対照 (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	2	なし
	アレンドロネート 0.8 mg/mL (ペプシン含有人工胃液:pH2.0)	6	なし

<考察>

0.4 mg/mL (pH2.0) のアレンドロネート溶液の週 2 回、4 週間反復投与では、中等度から重度のびらん性又は潰瘍性食道炎を伴う著しい食道刺激性が認められたが、その倍の高濃度溶液(0.8 mg/mL、pH2.0)の週 1 回、4 週間反復投与では食道刺激性は認められなかった。したがって、投与期間中の総投与量が同じ場合には、アレンドロネートの投与間隔をあけることで、その食道刺激性は減弱することが示唆された。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

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

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: 8 mg/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: 1 mg/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 ⁷⁾ (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 (溶媒又は本剤を投与)	<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 鉍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、骨癒合又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又は鉍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

(注)「IX. 非臨床試験に関する項目」ではアレンドロネートの投与量(又は処置濃度)はアレンドロン酸換算値で表記した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : ボナロン[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg、ボナロン[®]経口ゼリー35 mg
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

ボナロン[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg

有効期間 : 3年

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

有効期間 : 2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

ボナロン[®]錠 5 mg、ボナロン[®]錠 35 mg

該当しない

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg

20. 取扱い上の注意

20.1 誤用を避けるため、他の容器に移しかえて保存しないこと。

20.2 小児の手の届かないところに保存すること。

20.3 高温を避けて保存すること。

20.4 低温では有効成分の結晶が析出しやすくなるので、低温・凍結(冷蔵庫、冷凍庫等)を避けて保存すること。[14.2.3 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資料 : ボナロン[®]錠 5 mg ののみ方
ボナロン[®]錠 35 mg お薬のしおり
ボナロン[®]経口ゼリー35 mg ののみ方
ボナロン[®]経口ゼリー35 mg お薬のしおり

<参照先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/>

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ボナロン[®]点滴静注バッグ 900 µg、フォサマック[®]錠 5 mg、フォサマック[®]錠 35 mg 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、イプリフラボン、ラロキシフェン塩酸塩、バゼドキシフェン酢酸塩、テリパラチド(遺伝子組換え)、テリパラチド酢酸塩、デノスマブなど

7. 国際誕生年月日

1993 年 7 月 16 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボナロン [®] 錠 5 mg	2001 年 6 月 20 日	21300AMZ00488000	2001 年 8 月 31 日	2001 年 8 月 31 日
ボナロン [®] 錠 35 mg	2006 年 7 月 26 日	21800AMZ10368000	2006 年 9 月 15 日	2006 年 9 月 15 日
ボナロン [®] 経口ゼリー 35 mg	2012 年 8 月 15 日	22400AMX01132000	2012 年 12 月 14 日	2013 年 3 月 12 日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

ボナロン[®]錠 5 mg

再審査結果公表年月日: 2009 年 12 月 21 日

内容 : 薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

ボナロン[®]錠 35 mg

再審査結果公表年月日: 2012 年 3 月 26 日

内容 : 薬事法第 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。
効能・効果、用法・用量の変更なし

ボナロン[®]経口ゼリー 35 mg

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

ボナロン[®]錠 5 mg : 6年間(2001年6月20日～2007年6月19日)

ボナロン[®]錠 35 mg : 4年間(2006年7月26日～2010年7月25日)

ボナロン[®]経口ゼリー35 mg : 該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	規格容量	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 [®] 錠 5 mg	5 mg×100	3999018F1030	3999018F1030	1142877010101	610451021
ボナロン [®] 錠 35 mg	35 mg×20	3999018F2036	3999018F2036	1176537010101	620004359
	35 mg×50			1176537010102	
ボナロン [®] 経口ゼリー 35 mg	2 g×20包 (4包入りア ルミ包装×5)	3999018Q1022	3999018Q1022	1222357010101	622223501

14. 保険給付上の注意

該当しない

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) 太田知裕ほか:実験医学 1998; 16 (11): 184.
- 6) Chavassieux PM, et al: J Clin Invest 1997; 100 (6): 1475-1480.(PMID: 9294113)
- 7) Peter CP, et al: J Orthop Res 1996; 14 (1): 74-79. (PMID: 8618170)
- 8) Uchida S, et al: J Bone Miner Metab 2005; 23 (5): 382-388.(PMID: 16133688)
- 9) Shiraki M, et al: Osteoporos Int 1999; 10 (3): 183-192.(PMID: 10525709)
- 10) 岸本英彰ほか:診療と新薬 1998; 35 (1): 19-41.
- 11) Liberman UA, et al: N Engl J Med 1995; 333 (22): 1437-1443.(PMID: 7477143)
- 12) Kahn SA, et al: J Bone Miner Res 1997; 12:1700-7.(PMID: 9333131)
- 13) Kushida K, et al: Curr Ther Res 2002; 63 (9): 606-620.
- 14) Hochberg MC, et al: Arthritis Rheum 1999; 42 (6): 1246-1254.(PMID: 10366118)
- 15) Kushida K, et al: J Bone Miner Metab 2004; 22 (5): 462-468.(PMID: 15316867)
- 16) Black DM, et al: Lancet 1996; 348 (9041): 1535-1541.(PMID: 8950879)
- 17) 深瀬広幸ほか:新薬と臨牀 2012;61(9): 1833-1847.
- 18) 中島光好ほか:臨床薬理 1995; 26 (2): 475-489.
- 19) 中島光好ほか:臨床薬理 1995; 26 (3): 727-736.
- 20) 成瀬信次ほか:臨床医薬 2004; 20 (12): 1227-1234.
- 21) Shiraki M, et al: Endocr J 1998; 45 (2): 191-201.(PMID: 9700472)
- 22) Porras AG, et al: Clin Pharmacokinet 1999; 36 (5): 315-328.(PMID: 10384857)
- 23) 中村利孝ほか:診療と新薬 1998; 35 (1): 3-17.
- 24) Schnitzer T, et al: Aging Clin Exp Res 2000; 12 (1): 1-12.
- 25) 坪井 實ほか:診療と新薬 1998; 35 (1): 43-49.
- 26) Masarachia P, et al: Bone 1996; 19 (3): 281-290.(PMID: 8873969)
- 27) Reszka AA, et al: J Biol Chem 1999; 274 (49): 34967-34973.(PMID: 10574973)
- 28) Zimolo Z, et al: J Clin Invest 1995; 96 (5): 2277-2283. (PMID: 7593614)
- 29) Sato M, et al: J Clin Invest 1991; 88 (6): 2095-2105.(PMID: 1661297)
- 30) Fisher JE, et al: Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96 (1): 133-138.(PMID: 9874784)
- 31) Bergstrom JD, et al: Arch Biochem Biophys 2000; 373 (1): 231-241. (PMID: 10620343)
- 32) Halasy-Nagy JM, et al: Bone 2001; 29 (6): 553-559.(PMID: 11728926)
- 33) Fisher JE, et al: Endocrinology 2000; 141 (12): 4793-4796.(PMID: 11108295)
- 34) Azuma Y, et al: J Pharmacol Exp Ther 1998; 286 (1): 128-135.(PMID: 9655851)

XI. 文献

- 35) Thompson DD, et al: J Bone Miner Res 1992; 7(8): 951-960. (PMID: 1442209)
- 36) Balena R, et al: J Clin Invest 1993; 92(6): 2577-2586. (PMID: 8254015)
- 37) Thompson DD, et al: J Bone Miner Res 1990; 5(3): 279-286. (PMID: 2333787)
- 38) Yamamoto M, et al: Calcif Tissue Int 1993; 53(4): 278-282. (PMID: 8275357)
- 39) Peter CP, et al: J Pharmacol Exp Ther 1996; 276(1): 271-276. (PMID: 8558442)
- 40) Seeder JG, et al: J Bone Miner Res 1991; 6(4): 339-346. (PMID: 1858520)
- 41) 社内報告:閉経後女性、単回 2008.
- 42) 樋坂章博ほか:薬物動態 1998; 13(3): 252-258.
- 43) 望月 勉ほか:薬物動態 1995; 10(2): 174-189.
- 44) 望月 勉ほか:薬物動態 1995; 10(2): 161-173.
- 45) Lin JH, et al: Drug Metab Dispos 1991; 19(5): 926-932. (PMID: 1686238)
- 46) Gertz BJ, et al: Clin Pharmacol Ther 1995; 58(3): 288-298. (PMID: 7554702)
- 47) 蓮沼智子ほか:臨床薬理 2012; 43(6): 365-373.
- 48) Yoneda T, et al: J Bone Miner Metab 2010; 28(4): 365-383. (PMID: 20333419)
- 49) 宮城文敬ほか:応用薬理 1995; 49(5): 525-531.
- 50) 高野泰宏ほか:応用薬理 1995; 49(5): 533-539.
- 51) 永田郁雄ほか:応用薬理 1995; 49(5): 541-548.
- 52) 小松哲郎ほか:薬理と臨床 1998; 8(1): 5-37.
- 53) 永見和之ほか:薬理と臨床 1998; 8(1): 39-62.
- 54) Peter CP, et al: Dig Dis Sci 1998; 43(9): 1998-2002. (PMID: 9753265)

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(2023年3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 900 µg : 4週に1回 900 µg

ボナロン®錠 5 mg : 1日1回 5 mg

ボナロン®錠 35 mg : 週1回 35 mg

ボナロン®経口ゼリー 35 mg : 週1回 35 mg

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	閉経後骨粗鬆症、骨折の予防 10 mg/日、70mg/週
		1997.4.25 (閉経後骨粗鬆症・骨折 の予防)		10mg 35mg 40mg 70mg	
		1999.6.16 (グルココルチコイド誘発 性骨粗鬆症)			グルココルチコイド誘発 性骨粗鬆症 5~10 mg/日
		2000.9.29 (男性骨粗鬆症)			骨ページェット病 40 mg/日、6 ヶ月間
		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)			男性骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 1日の最初 の飲食物、他の薬の摂取の30 分以上前にコップ1杯の水で服 用。
		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。

2023年3月時点

注) 米国における40 mg 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:70 mg 週1回) 2000.12.11 (男性骨粗鬆症)	錠剤	5 mg 10 mg 70 mg	閉経後骨粗鬆症、骨折の予防 10mg/日、70 mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防 5 mg/日 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 5~10 mg/日 男性骨粗鬆症 10 mg/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:70 mg 週1回) 2001.12.23 (男性骨粗鬆症)	錠剤	10 mg 70 mg	閉経後骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 男性骨粗鬆症 10 mg/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:5 mg/日) 1995.10.18 (用法:10 mg/日) 2001.2.23 (男性骨粗鬆症) 2001.12.24 (閉経後骨粗鬆症、用法:70 mg 週1回)	錠剤	10 mg 70 mg	閉経後骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 男性骨粗鬆症 10 mg/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	5 mg 10 mg 70 mg	閉経後骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防 5 mg/日 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 5~10 mg/日 男性骨粗鬆症 10 mg/日 1日の最初の食物摂取の30分以上前に座位又は立位にてコップ1杯の水で服用。

2023年3月時点

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:70 mg 週 1 回) (男性骨粗鬆症、用法:70 mg 週 1 回)	錠剤	5 mg 10 mg 40 mg 70 mg	閉経後骨粗鬆症、骨折の予防 10 mg/日、70 mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防 5 mg/日 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 5~10 mg/日 男性骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 骨ペーজেット病 40 mg/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:70 mg 週 1 回) 2001.11.22 (グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症) 2001.5.10 (男性骨粗鬆症)	錠剤	5 mg 10 mg 70 mg	閉経後骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 5~10 mg/日 男性骨粗鬆症 10 mg/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:70 mg 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:70 mg 週 1 回)	錠剤	5 mg 10 mg 40 mg 70 mg	閉経後骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 閉経後骨粗鬆症の予防 5 mg/日 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 5~10 mg/日 男性骨粗鬆症 10 mg/日、70 mg/週 骨ペーজেット病 40 mg/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

2023 年 3 月時点

注)カナダにおける 40 mg 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 40 mg 錠は、骨ペーজেット病のみの適応である。

XII. 参考資料

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 900 µg : 4週に1回 900 µg

ボナロン®錠 5 mg : 1日1回 5 mg

ボナロン®錠 35 mg : 週1回 35 mg

ボナロン®経口ゼリー35 mg : 週1回 35 mg

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

米国添付文書(2021年6月改訂)の記載

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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 (*see Data*).

Bisphosphonates are incorporated into the bone matrix, from which they are gradually released over a period of years. The amount of bisphosphonate incorporated into adult bone and available for release into the systemic circulation is directly related to the dose and duration of bisphosphonate use.

Consequently, based on the mechanism of action of bisphosphonates, there is a potential risk of fetal harm, predominantly skeletal, if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. The impact of variables such as time between cessation of bisphosphonate therapy to conception, the particular bisphosphonate used, and the route of administration (intravenous versus oral) on the risk has not been studied.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Reproduction studies in rats dosed orally from before mating to the end of gestation or lactation showed decreased postimplantation survival starting at 2 mg/kg/day and decreased body weight gain starting at 1 mg/kg/day, doses equivalent to less than half the 40 mg clinical daily dose based on body surface area, mg/m². Incidence of incomplete fetal ossification in vertebral, skull, and sternebral bones were increased in rats dosed orally during organogenesis starting at 10 mg/kg/day (approximately 3 times the 40 mg clinical daily dose). No similar fetal effects were observed in pregnant rabbits dosed orally during organogenesis at up to 35 mg/kg/day (equivalent to approximately 10 times the 40 mg clinical daily dose).

Both total and ionized calcium decreased in pregnant rats dosed orally with 15 mg/kg/day alendronate (approximately 4 times the 40 mg clinical daily dose) resulting in delays and failures of delivery. Protracted parturition due to maternal hypocalcemia was observed when rats were treated from before

mating through gestation starting at 0.5 mg/kg/day (approximately one tenth the 40 mg clinical daily dose). Maternotoxicity (late pregnancy deaths) also occurred in female rats treated orally with 15 mg/kg/day (approximately 4 times the 40 mg clinical daily dose) for varying gestational time periods. These maternal deaths were lessened but not eliminated by cessation of treatment. Calcium supplementation in the drinking water or by subcutaneous minipump to rats dosed orally with 15 mg/kg/day alendronate could not ameliorate the hypocalcemia or prevent the dystocia-related maternal and neonatal deaths. However, intravenous calcium supplementation prevented maternal, but not neonatal deaths.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether alendronate is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FOSAMAX and any potential adverse effects on the breastfed child from FOSAMAX or from the underlying maternal condition.

(出典:<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=14e931fd-2c5f-4d90-b7db-5980706f4a56&audience=consumer> 2023年2月24日アクセス)

<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.

なお、本剤の本邦における「妊婦及び授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

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。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書(2021年6月改訂)の記載

8.4 Pediatric Use

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-hundred-and-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 Z-score 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 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. [See *Adverse Reactions* (6.2).]

(出典:<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=14e931fd-2c5f-4d90-b7db-5980706f4a56&audience=consumer> 2023年2月24日アクセス)

なお、本剤の本邦における「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。

9.7 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。

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

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号  0120-189-315

文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

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