

骨粗鬆症治療剤

劇薬・処方箋医薬品*

日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム錠

アレンドロン酸錠5mg「サイ」

ALENDRONATE

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号

873999

承認番号	22500AMX00289000
薬価収載	2013年6月
販売開始	2013年8月

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

かに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。

- (1)起床してすぐにコップ1杯の水(約180mL)とともに服用すること。
- (2)口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
- (3)本剤を服用後、少なくとも30分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。
- (4)就寝時又は起床前に服用しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕
- **2) 重篤な腎機能障害のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。また、国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)で、腎機能が正常の患者と比較して低カルシウム血症(補正血清カルシウム値が8mg/dL未満)のリスクが増加したとの報告がある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるため、服用法について患者を十分指導し、理解させること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 2) 本剤の投与により、上部消化管に関する副作用が報告されているので、観察を十分に行い、副作用の徴候又は症状(嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現又は胸やけの発現・悪化等)に注意し、患者に対して、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。(「重大な副作用」の項参照)
- 3) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- 4) 患者には、食事等から十分なカルシウムを摂取させること。
- 5) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミンD欠乏症又はビタミンD代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。
- 6) 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

【組成・性状】

・組成

有効成分 〔1錠中〕	日局アレンドロン酸ナトリウム水和物 6.53mg (アレンドロン酸として5mg)
添加剤	クロスカルメロースNa、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、D-マンニトール

・製剤の性状

外形	
剤形	素錠
性状	白色
直径(mm)	8.0
厚さ(mm)	3.1
重量(mg)	約200
識別コード	SW ALD 5

【効能・効果】

骨粗鬆症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・用量】

通常、成人にはアレンドロン酸として5mgを1日1回、毎朝起床時に水約180mLとともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を抑制するおそれがある。
- 2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速や

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。〔「重大な副作用」の項参照〕

7)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。〔「重大な副作用」の項参照〕

*8)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。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

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

Johnson症候群)等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6)**顎骨壊死・顎骨骨髓炎**：顎骨壊死・顎骨骨髓炎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。

(7)**外耳道骨壊死**：外耳道骨壊死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。

*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**：大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等において非定型骨折を生じることがあるので、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。

2) その他の副作用

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

	頻度不明
消化器	鼓腸放屁、歯肉腫脹、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
皮膚・皮膚付属器	紅斑、発疹、かゆみ、脱毛、湿疹、蕁麻疹
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(GOT)上昇、ALT(GPT)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	血管浮腫、ほてり(顔面紅潮、熱感等)、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(CPK)上昇、血圧上昇

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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

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

【薬物動態】

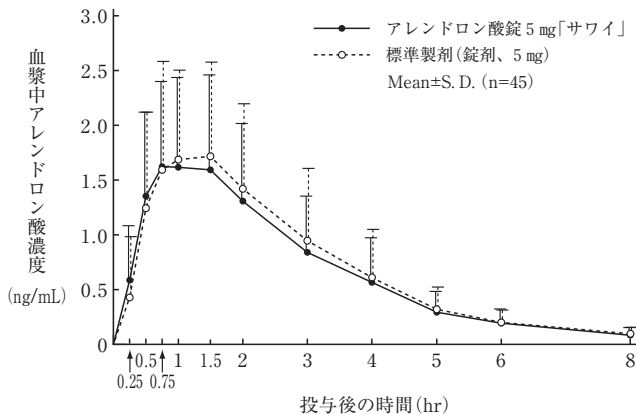
1. 生物学的同等性試験

アレンドロン酸錠5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アレンドロン酸として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アレンドロン酸濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-8hr} (ng・hr/mL)
アレンドロン酸錠5mg「サワイ」	1.98±0.83	1.0±0.5	1.8±0.6	5.35±2.67
標準製剤(錠剤、5mg)	2.13±1.06	1.1±0.5	1.9±1.1	5.65±2.75

(Mean±S.D.)



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

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

アレンドロン酸は、破骨細胞の機能阻害により骨吸収を抑制して、骨代謝回転を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アレンドロン酸ナトリウム水和物

(Alendronate Sodium Hydrate)

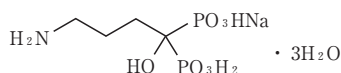
化学名：Monosodium trihydrogen 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-diylidiphosphonate trihydrate

分子式： $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$

分子量：325.12

融点：約252℃(分解、ただし乾燥後)

構造式：



性状：アレンドロン酸ナトリウム水和物は白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。0.1mol/Lクエン酸三ナトリウム試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【包装】

PTP：100錠(10錠×10)

**【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1) 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>

2) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]

3) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL：0120-381-999 FAX：06-7708-8966

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K05 A221205