FujiPharma

※※2023年１月改訂（第６版）
※2021年７月改訂

日本標準商品分類番号
873999

貯法
室温保存、密閉容器

使用期限
外箱に表示（３年）

骨粗鬆症治療剤
劇薬・処方箋医薬品[注)]

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「F」
ALENDRONATE tablets

承認番号	22300AMX01107
薬価収載	2011年11月
販売開始	2012年２月

注）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**（「２．重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

販売名		アレンドロン酸錠５mg「F」
有効成分		日局　アレンドロン酸ナトリウム水和物
含量（１錠中）		6.53mg （アレンドロン酸として5.00mg）
添加物		結晶セルロース、D-マンニトール、カルメロース、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
色・剤形		白色の素錠
外形		FJ 58　5
大きさ	直径	7.0mm
	厚さ	3.9mm
	質量	150mg
識別コード		FJ58

【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、本剤を噛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/1.73m^{2}未満）で、腎機能が正常の患者と比較して低カルシウム血症（補正血清カルシウム値が8mg/dL未満）のリスクが増加したとの報告がある。[1)]］
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ので、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・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。
また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。（「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）

1）**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。

2）**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。

3）**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。

4）**低カルシウム血症**：けいれん、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。

5）**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・顎骨骨髄炎**：顎骨壊死・顎骨骨髄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	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、じん麻疹、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（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]、筋けいれん
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、けん怠（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、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たすような激しい痛みを生じることが報告されている。なお、ほとんどが投与中止により軽快している。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。（使用経験がない。）

（2）ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある女性へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。］

（3）授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。］

6．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

7．過量投与

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

処置：アレンドロン酸と結合させるために、ミルクあるいは制酸剤等の投与を考慮する。

食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず、患者を立たせるか、上体を起こして座らせること。

8．適用上の注意

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

【薬物動態】

1．生物学的同等性試験

アレンドロン酸錠５mg「F」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ１錠（アレンドロン酸として５mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して尿中未変化体濃度を測定し、得られた尿中の薬物動態パラメータ（Aet、Umax）について統計解析を行った結果、Aet及びUmaxの薬剤間差はlog(0.90)～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。[2)]

2．溶出挙動

アレンドロン酸錠５mg「F」は日本薬局方医薬品各条に定められたアレンドロン酸ナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。[3)]

【薬効薬理】

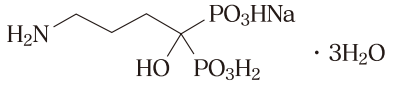
アレンドロン酸ナトリウム水和物は、骨粗鬆症治療薬である。破骨細胞による骨吸収を抑制して骨量の減少を抑制する。骨吸収抑制作用により海綿骨骨梁の連続性を維持して骨の質を保つことにより骨強度を維持する。ヒドロキシアパタイトに高い親和性を示し、リン酸カルシウムからのヒドロキシアパタイト結晶の形成過程を抑制して、異所性骨化の進展を阻止する。[4)]

【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-diyldiphosphonate trihydrate

構造式：



分子式：$C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$

分子量：325.12

性　状：白色の結晶性の粉末である。
水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
0.1mol/Lクエン酸三ナトリウム試液に溶ける。
融点：約252℃（分解、ただし乾燥後）

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40±１℃、相対湿度75±５％、６ヵ月）の結果、アレンドロン酸錠５mg「F」は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。[5)]

※【包　装】

PTP：100錠（10錠×10）

【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）富士製薬工業株式会社　社内資料（生物学的同等性試験）

3）富士製薬工業株式会社　社内資料（溶出挙動）

4）第十六改正日本薬局方解説書（廣川書店）　C-390 (2011)

5）富士製薬工業株式会社　社内資料（安定性試験）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士製薬工業株式会社　富山工場　学術情報課

〒939-3515　富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

※（TEL）0120-956-792

（FAX）076-478-0336

製造販売元
富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

7 2 3 0 1

003
PAA202865