

○ボナロン錠, ◎フォサマック錠 [内]・○ボナロン点滴静注バッグ [注]

【重要度】★★ 【一般製剤名】アレンドロン酸ナトリウム水和物 (U) Alendronate Sodium Hydrate 【分類】骨代謝改善剤 [ビスホスホネート]

【単位】○5mg/錠, ◎35mg/錠 [フォサマック 1週間製剤], ○900 μ g/100mL [ボナロン]

【常用量】■経口: 5mg/日, 35mg/週

■注射: ボナロン: 900 μ g/4週 [30min以上かけて点滴静注]

【用法】起床時に水約180mlとともに経口投与

【注意】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, 吸収が低下するおそれがある。口腔咽頭部に潰瘍を生じるおそれがあるため, 嚙んだり, 口中で溶かしたりしない。服用後少なくとも30分たつてからのその日初めての食事を摂り, 食事を終えるまで横にならない。

【透析患者への投与方法】重篤な腎障害のある患者では使用経験が少なく安全性は確立していない。排泄が阻害され, 血中濃度が持続することにより低Ca血症等の副作用が発現する可能性がある (1)

【その他の報告】二次性副甲状腺機能亢進症患者にアレンドロネート10mgを副甲状腺摘出術前に単回静注投与することにより副甲状腺摘出術直後の低Ca血症は認められなかった (Ikeda K, et al: Nephron 83: 186-8, 1999) 35mg/週の1年間投与により骨代謝を改善する可能性がある (大野卓志, 他: 透析会誌 45: S572, 2012) 35mg/週投与後1か月間観察したが低Ca血症は認めなかった (梅本裕美, 他: 透析会誌 44: S808, 2011)

Bisが透析患者の骨折予防に有用であることのエビデンスがない (Vouri SM, et al: Consult Pharm 2013 PMID: 24217193)

【保存期 CKD患者への投与方法】慎重投与 (1)

【その他の報告】減量の必要はないが, Ccr 35mL/min未満では使用経験が限られている (17) 骨代謝マーカーへの影響は腎障害の有無に関わらず同様に存在するが, 骨折リスクの軽減が同様に得られるかは不明 (Iwamoto J, et al: Drugs Aging 29: 133-42, 2012)

腎障害患者でも骨密度や骨折リスクへのメリットはあり, 副作用発現率が上昇する傾向はみられないが, 腎障害が進行した症例報告はある (Sadowski CA, et al: Can J Hosp Pharm 64: 36-41, 2011)

70mg/週の18か月間投与を行ったCKD G3~4の患者で血管石灰化への良好な効果は認められないが, 腎障害の進行には関連しなかった (Toussaint ND, et al: Am J Kidney Dis 56: 57-68, 2010)

75mg/週の12か月投与でも腎機能は低下しなかった (Yanik B, et al: Ren Fail 29: 471-6, 2007)

腎機能低下の有無に関わらず骨密度の増加と骨折リスクの軽減に効果があり, 副作用発現率の上昇は認めない [女性] (Jamal SA, et al: J Bone Miner Res 22: 503-8, 2007 PMID: 17243862)

高齢者への使用はAKIの発症に関連していない (Shih AWY, et al: Kidney Int 82: 903-8, 2012) J

Ccr 15~30mL/minの腎障害患者では腎機能正常者と比べてAUCが1.4倍に増大するが, 骨吸収抑制作用が過度に発現する現象はみられず, 減量せずに適用できる (蓮沼智子, 他: Jpn J Clin Pharmacol Ther 43: 365-73, 2012)

無形成骨の成立に関連する可能性があり使用を勧めない (Amerling R, et al: Blood Purif 2010 PMID: 20090316)

CKDG4以上でのBisは低骨回転, 無形成骨のリスクがあり, 血管石灰化予防効果は証明されていない (Liu WC, et al: Scientific World Journal 2013 PMID: 24501586)

【特徴】ビスホスホネート系化合物は骨吸収抑制作用と異所性石灰化障害作用を有するが, 本剤は初期のビスホスホネート系化合物よりはるかに強力な骨吸収作用を有する。この2つの作用用量には約6000倍の乖離が存在するため, 骨石灰化抑制作用に起因する骨軟化を懸念せずに骨粗鬆症患者が長期間連続服用することが可能である。作用機序は, アレンドロネートが骨吸収面に選択的に分布した後, 骨吸収過程で破骨細胞下に形成される酸性環境で骨面から遊離して破骨細胞に選択的に作用し, 骨吸収に関与する反応を阻害することによって骨吸収を抑制する。ステロイド骨粗鬆症に対する骨折ハイリスク群への第一選択薬 (ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2014)

【主な副作用・毒性】食道・口腔内障害, 胃・十二指腸潰瘍, 肝機能障害, 黄疸, 嚥下困難, 胃酸逆流, 嘔気, 消化器症状, 過敏症, 頭痛, 骨痛, 血管浮腫, 脱毛, 血小板減少, めまい, 関節痛, 筋肉痛, 不眠など。

【安全性に関する情報】ネフローゼ症候群の症例報告あり [中止して改善] (Yilmaz M, et al: Osteoporos Int 23: 2059-62, 2012) ビスホスホネートによる顎骨壊死にはCYP2C8の多型が関連 (Sarasquete ME, et al: Blood 112: 2709-12, 2008) 外耳道骨壊死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 (1) eGFR 30mL/min/1.73m²未満でビスホスホネートによる低カルシウム血症のリスクが増加 (1)

ビスホスホネート使用はCKD進行を15%上昇させる解析 (Robinson DE, et al: J Bone Miner Res 2021 PMID: 33373491)

【モニターすべき項目】骨粗鬆症: 骨密度, 血清Ca, 血清クレアチニン; Paget's disease: 血清ALP・Ca, 尿中ヒドロキシプロリン・N-telopeptide of type 1 collagen

【吸収】投与量に関わらず経口吸収率が低いが, 60~70%が1時間以内に吸収される。食物と同時に摂取で吸収率は80~90%低下し, コーヒーやオレンジジュースとの摂取でも60%低下する。またカルシウム剤などのカチオン剤との併用も吸収を低下させる。胃内pH6以上では吸収率は2倍に上昇する (Gertz BJ, et al: Clin Pharmacol Ther 58: 288-298, 1995) 食事2時間前には比し食事30min~1hr前に投与すると閉経後の女性ではFが40%低下する (U)

【F】2.49~2.83% (1) 男性で0.59%, 女性で0.76% (11, Gertz BJ, et al: Clin Pharmacol Ther 58: 288-298, 1995) 0.7%以下で食物と一緒に摂取すると低下する (13, U)

【Cmax】10mgを2時間点滴で275ng/mL以下, 10mgを3年以上経口投与したときのCmaxは310~340ng/mL (13)

【代謝】代謝されない (11, U)

【排泄】尿中未変化体排泄率44.9% (13) 1%以下 [po] (1) 50% [iv, 72hrまで] (U) 尿中回収率は吸収量40% [8hrまで], 45% [64hrまで] (11) 尿中排泄率はGFRに相関し胆汁排泄は無視でき糞便中排泄量は投与量の2%以下 (11) ほとんど糞便中には排泄されない (U)

【CL】 静注後の腎 CL 71mL/min, 総クリアランスは200mL/min を超えない (U) 1.11mL/min/kg (13) 9.3L/hr [iv] (1)

【t1/2】 23.1~27.2hr (1) 1hr 以下、ただし骨からの遊離による t1/2 は11.9年以下 (13) 26.3hr (1) 10.9年 (Gerts BJ et al: Osteoporosis Int 3: S13-16,1993) 骨に分布したビスフォスフォネート剤の半減期は1~10年と長く、骨の代謝回転速度に依存している (Lin JH: Bone 18: 75-85,1996) 静注投与すると6時間以内に血清濃度は95%低下する (U)

【蛋白結合率】 78% (13,U) 85.6% (1) 蛋白結合率は薬物濃度、pH、血漿 Ca 濃度によって変化し、アレンドロネート濃度の低下、pH の上昇、Ca 濃度の上昇は蛋白結合率の上昇をもたらす。pH7.4 で Ca 濃度が10mg/dL でアレンドロネート濃度が1 μg/mL の時の蛋白結合率は78% (11)

【Vd】 最低でも28L/man (U) 0.44L/kg (13)

【分布】 吸収されたアレンドロネートは一時的に軟部組織に分布し (投与5分後に吸収されたうちの60%が軟部組織に分布) その後、吸収されたうちの60%が急速に骨に分布し、40%が腎排泄される (11)

【MW】 325.12

【透析性】 血中に遊離型で存在するのはわずかと考えられ、透析性は低いと思われる (5) 資料なし (1)

【TDM のポイント】 TDM の対象にはならない

【O/W 係数】 ほとんどが水相に分配 (1) 【pKa】 6.2, 9.9, 10.2 (1)

【主な臨床報告】 3~5年使用して、骨折リスクの高くない女性では、2~3年休薬を勧める (Adler RA, et al: J Bone Miner Res 2016 PMID: 26350171)

Bis による骨折治癒への悪影響は観察されていない (Shin YH, et al: J Bone Metab. 2020 PMID: 32190605)

経口 Bis により血清 Ca 濃度が低下するが、eGFR 35以上、未満でも低下度には差がない[1年間] (Vouri SM, et al: Am J Geriatr Pharmacother 2012 PMID: 22542895)

経口 Bis は AKI の発現と関連していない (Shih AW, et al: Kidney Int 2012 PMID: 22695327)

単独あるいはサイアザイド併用で Ca 性尿路結石の再発予防効果がある (Arrabal-Polo MA, et al: Urology 2013 PMID: 23375914)

女性の CKD 患者におけるビスホスホネート使用は死亡リスク低下と関連が示されたものの、CV イベントリスクは軽減していなかった (Hartle JE, et al: Am J Kidney Dis 2012 PMID: 22244796)

アドヒアランス良好で5年以上継続された後に休薬しても hip fracture 後の死亡リスクは増加しなかった (Leung MTY, et al: J Clin Endocrinol Metab 2024 PMID: 38630464)

【効果持続時間】 5mg 静注投与で骨粗鬆症で6週間、Paget's disease で6ヶ月 (U)

【禁忌】 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。30分以上状態を起こしていることや立っていることのできない患者。

【更新日】 20240420

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。