

劇薬

処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により  
使用すること

骨吸収抑制剤  
日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム注射液

**テイロック®注射液5mg**  
**テイロック®注射液10mg**  
**Teiroc® Injection 5mg, 10mg**

承認番号	5mg	21800AMX10384000
	10mg	21800AMX10385000
薬価収載	2006年 6月	
販売開始	1997年 7月	
再審査結果	2006年 3月	

【貯 法】 室温保存

【使用期限】 製造後 3年（外箱に表示）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤あるいは他のビスホスホン酸塩に対し、過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	テイロック注射液 5mg	テイロック注射液10mg
剤形	アンプル剤	
有効成分	名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物
	含量	6.53mg (アレンドロン酸として5mg)
容量	2 mL	4 mL
添加物	塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム 無水クエン酸	
pH	4.6~5.6	
浸透圧比	0.9~1.1 (0.9%生理食塩液に対する比)	
色調・性状	無色澄明、水性注射剤	

【効能・効果】

悪性腫瘍による高カルシウム血症

【用法・用量】

通常、成人にはアレンドロン酸として10mgを日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」500mLに混和し、約4時間かけて、単回点滴静脈内投与する。

なお、症状により用量を適宜増減する。ただし、アレンドロン酸として20mgを上限とする。

再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。

【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) 重篤な腎障害のある患者 [使用経験が少なく、また動物実験（ラット）で腎への影響が認められている。]
- (2) 重篤な肝障害のある患者 [使用経験は少ないが、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を呈した症例が報告されている。]
- (3) 全身状態が極めて不良である患者
- (4) 心疾患のある患者（特に高齢者）  
混和する生理食塩液等の液量を減らすなど慎重に投与すること。[生理食塩液等の過量負荷により、うっ血性心不全を起こすおそれがある。また、本剤投与後通常1~2日に発熱がみられることがあるが、これも心疾患の悪化に関与するおそれがある。]

※2. 重要な基本的注意

- (1) 高カルシウム血症の再発に応じて再投与できるが、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。
- (2) 使用経験がないので、1回20mgを超える投与は行わないこと。
- (3) 本剤投与後は、高カルシウム血症と関連した血清カルシウム、リン、マグネシウムやカリウム等の変動に注意すること。  
本剤投与により低カルシウム血症が投与後3~10日目頃に出現することがあるので、血清カルシウムについては特に注意すること。特に、高カルシウム血症に対する他の治療（カルシトニン、ステロイド、利尿剤、補液等）あるいは原疾患の治療（抗悪性腫瘍剤、放射線照射等）を併せて行う場合は、本剤の単独投与に比べて低カルシウム血症が発現しやすいので注意すること。（「相互作用」の項参照）
- (4) 臨床症状（テタニー、しびれ等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与などを考慮すること。
- (5) 本剤投与後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。
- (6) 本剤投与後は血圧・心拍数の変動に注意すること。
- (7) 悪性腫瘍以外の原因による高カルシウム血症（副甲状腺機能亢進症等）治療における本剤の有用性は確立していない。
- (8) 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。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。  
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）
- (9) 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）

### 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
カルシウム製剤 エルカトニン カルシトニン サケカルシトニン (合成)	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 臨床症状（テタニー、しびれ等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合には、カルシウム剤の点滴投与などを考慮すること。	本剤の血清カルシウム低下作用と、カルシトニン製剤の血清カルシウム低下作用とが相まって、血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。

### 4. 副作用

#### 臨床試験（治験）

承認時の安全性評価対象241例中34例（14.1%）に37件の副作用が認められた。

主な症状は、発熱18件（7.5%）、下痢6件（2.5%）等で、副作用とされた臨床検査値の変動は、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇2件（0.8%）、低カルシウム血症2件（0.8%）等であった。

#### 使用成績調査（再審査終了時）

総症例801例中102例（12.7%）に175件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは低リン血症34件（4.2%）、ALT（GPT）上昇13件（1.6%）、AST（GOT）上昇11件（1.4%）、肝機能異常11件（1.4%）、発熱10件（1.2%）、低カリウム血症8件（1.0%）であった。

#### ※(1) 重大な副作用

- 1) **低カルシウム血症**（0.8%）：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。
- 2) **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）：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。
- 3) **顎骨壊死・顎骨髄炎**（頻度不明）：顎骨壊死・顎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。
- 4) **外耳道骨壊死**（頻度不明）：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。

#### (2) 重大な副作用（類薬）

**急性腎不全**：類薬（パミドロン酸二ナトリウム）で、まれに急性腎不全（0.1%未満）があらわれたとの報告があるので、症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

#### (3) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明	1～5%未満	1%未満
消化器				下痢、嘔吐、悪心、食欲不振
皮膚・皮膚付属器		蕁麻疹、紅斑、かゆみ		発疹
肝臓			肝機能異常〔AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等〕	

種類	頻度	頻度不明	1～5%未満	1%未満
中枢・末梢神経系		頭痛、浮動性めまい、回転性めまい		
筋・骨格系		関節痛 <sup>注)</sup> 、筋肉痛 <sup>注)</sup>		骨痛 <sup>注)</sup>
電解質代謝			低リン血症	低カリウム血症、低リン尿症
眼		ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎		
その他		血管浮腫、末梢性浮腫、倦怠感、脱力（感）	発熱	CK（CPK）上昇

注) 投与初日から数ヶ月後に、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. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で本剤を器官形成期又は器官形成期以降の母体に静脈内投与した場合、妊娠末期の血中カルシウム濃度の低下に起因すると考えられる母体の死亡が分娩前後に認められている<sup>1),2)</sup>。〕
- (2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕
- (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験はないが、骨成長に影響を与える可能性がある。〕

### 8. 適用上の注意

#### (1) 調製方法

- 1) 日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」500mLに混和すること。
- 2) カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して不溶性沈殿物を形成することがあるので、カルシウム又はマグネシウムを含有する点滴溶液と混合しないこと。
- 3) 調製後は、すみやかに使用すること。

#### (2) 投与方法

本剤は点滴静注にのみ使用し、約4時間かけてゆっくり投与すること。

#### (3) アンブルカット時

本剤はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

### 【薬物動態】

#### 1. 血清中濃度

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者（n=14）にアレンドロン酸ナトリウム水和物13.05mg（アレンドロン酸として10mg）を500mLの生理食塩液（又は5%ブドウ

糖注射液)に混和し、4時間かけて単回点滴静脈内投与したとき、下記のデータが得られている<sup>3)</sup>。

対象	血清中薬物濃度 (ng/mL)		血中半減期 (時間)
	投与終了時	2時間後	
悪性腫瘍による高カルシウム血症患者14例	187.9±24.7	52.1±6.5	1.08

## 2. 代謝・排泄

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者 (n=13) にアレンドロン酸ナトリウム水和物13.05mg (アレンドロン酸として10mg) を500mLの生理食塩液 (又は5%ブドウ糖注射液)に混和し、4時間かけて単回点滴静脈内投与したとき、投与終了後24時間までに投与量の22.3%が未変化体として尿中に排泄され、投与終了後72時間までの累積排泄率は27.2%であった<sup>3)</sup>。

### (参考)

### 1. 分布

ラットに<sup>14</sup>C-アレンドロン酸ナトリウム水和物を単回静脈内投与したとき、血中及び軟組織に比べて骨組織に高い放射能の分布が認められ、投与後6カ月でも骨組織中に放射能が認められた。血中及び軟組織中の放射能濃度は速やかに減少し、投与後24時間では腎臓以外ではほとんど放射能は認められなかった<sup>4)</sup>。

### 2. 代謝

アレンドロン酸ナトリウム水和物は生体内で代謝を受けにくく、ラット及びイヌに静脈内投与したとき、血漿、骨及び尿中に代謝物は認められなかった。

### 3. 排泄

ラットに<sup>14</sup>C-アレンドロン酸ナトリウム水和物を静脈内投与したとき、放射能は主に尿中に排泄され、胆汁中への排泄はほとんど認められなかった<sup>4)</sup>。

## 【臨床成績】

### 臨床効果

(1)比較試験を含む臨床試験において、効果判定が行われた154例についての成績の概要は次のとおりであった<sup>3),5)~7)</sup>。

血清補正カルシウム値改善度		全般改善度	
著明改善	改善以上	著明改善	中等度改善以上
93.5% (144/154)	98.1% (151/154)	62.3% (96/154)	94.2% (145/154)

なお、比較試験において悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する本剤の有用性が確認された。

(2)悪性腫瘍による高カルシウム血症患者にアレンドロン酸ナトリウム水和物をアレンドロン酸として10mg単回点滴静脈内投与したとき、投与2~3日後より血清補正カルシウム値を有意に低下させ、その効果は投与14日後にも認められた<sup>6)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1. 血清カルシウム低下作用

アレンドロン酸ナトリウム水和物は、PTHあるいは活性型ビタミンD<sub>3</sub>(1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>)により誘発された高カルシウム血症病態ラットにおいて、単回静脈内投与で血清カルシウム濃度上昇を用量依存的に抑制した<sup>8)</sup>。

また、正常ラットにおいても血清カルシウム濃度を低下させたが、その作用は高カルシウム血症病態ラットの作用発現用量に比較して、高用量で発現した<sup>9)</sup>。

### 2. 骨吸収抑制作用

アレンドロン酸は、マウスの骨組織培養系において、PTH添加により促進された骨組織からのカルシウム遊離を抑制した<sup>8)</sup>。

また、アレンドロン酸はマウスの破骨細胞培養系において、破骨細胞によって骨片上に形成される骨吸収窩の数を減少させた<sup>8)</sup>。

さらに骨片をアレンドロン酸ナトリウム水和物で前処理した場合にも骨吸収窩の数を減少させた<sup>8)</sup>。

また、マウス膀胱腫瘍細胞あるいはヒト前立腺腫瘍細胞をマウス頭蓋骨に移植したとき、アレンドロン酸は移植により生じる骨吸収の面積を減少させた<sup>10),11)</sup>。

## 3. 破骨細胞に対する作用

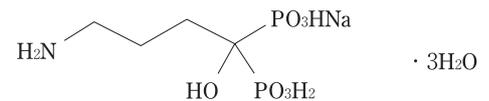
アレンドロン酸ナトリウム水和物をラットに投与したとき、骨組織の中でも特に骨吸収面に多く分布する像が認められ、活性化破骨細胞の特徴である波状縁を消失している破骨細胞の電子顕微鏡像が観察された<sup>12)</sup>。

## 【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

化学構造式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O

分子量：325.12

融点：約252°C (分解、ただし乾燥後)

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。

## 【包装】

テイロック注射液 5 mg (2 mL)：1 アンプル

テイロック注射液10mg (4 mL)：1 アンプル

## 【主要文献】

- 1) 菅原茂樹ほか：基礎と臨床, 28(11)3339, 1994
- 2) 菅原茂樹ほか：基礎と臨床, 28(11)3373, 1994
- 3) 大磯ユタカほか：Prog. Med., 14(11)2860, 1994
- 4) 望月 勉ほか：薬物動態, 10(2)161, 1995
- 5) 佐藤幹二ほか：Prog. Med., 14(11)2883, 1994
- 6) 江藤澄哉ほか：Prog. Med., 14(11)2869, 1994
- 7) 佐藤幹二ほか：臨床医薬, 10(12)2667, 1994
- 8) Azuma, Y. et al. : Bone, 16(2)235, 1995
- 9) Azuma, Y. et al. : Endocrinology, 137(6)2586, 1996
- 10) Nemoto, R. et al. : Cancer, 67(3)643, 1991
- 11) Nemoto, R. et al. : J. Urol., 144(3)770, 1990
- 12) Sato, M. et al. : J. Clin. Invest., 88(6)2095, 1991

## 【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報部  
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号  
フリーダイヤル 0120-189-315

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

商標

テイロック®/Teiroc® is the registered trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.