

添付文書（案）

日本標準商品分類番号

873999

劇薬

指定医薬品

処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより

使用すること

骨粗鬆症治療剤
ボナロン[®]錠 35mg

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

アレンドロン酸ナトリウム 水和物 錠
Bonalon[®] Tablet 35mg


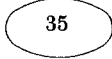

【貯法】 室温保存

【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）】

- (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〕

【組成・性状】

販売名	ボナロン [®] 錠 35mg		
剤形	錠剤		
有効成分・含量	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)		
添加物	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		
色調・性状	白色楕円形の裸錠		
外形	表面	裏面	側面
			
	長径：10.3mm 短径：5.6mm		厚さ：3.6mm
	質量 約175mg		
識別コード	TJN 35		

【効能・効果】

骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 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。
- (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはアレンドロン酸として35mgを1週間に1回、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〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

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ため、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。

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

臨床試験（治験）

・国内における本剤（35mg/週）投与と5mg（5mg/日）投与との二重盲検比較試験結果

本剤（35mg/週）投与の安全性評価対象168例中22例（13.1%）に28件の副作用が認められ、対照薬（5mg/日）投与では安全性評価対象156例中28例（17.9%）に34件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害であり、本剤（35mg/週）では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）、対照薬（5mg/日）では25件（胃不快感5件（3.2%）、便秘3件（1.9%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は本剤（35mg/週）では168例中6例（3.6%）に10件認められ、対照薬（5mg/日）では156例中6例（3.8%）に7件認められた。主なものは本剤（35mg/週）では γ -GTP上昇4件（2.4%）、AST(GOT)上昇2件（1.2%）、ALT(GPT)上昇2件（1.2%）であり、対照薬（5mg/日）では γ -GTP上昇2件（1.3%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められておらず、本剤（35mg/週）投与と対照薬（5mg/日）投与との副作用発現率は同程度であった。

・国内における5mg製剤（5mg/日）の臨床試験結果（参考）

承認時の安全性評価対象718例中140例（19.5%）に218件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害126件（嘔気18件（2.5%）、便秘14件（1.9%）、下痢13件（1.8%）、胃炎10件（1.4%）、胃痛10件（1.4%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は676例中102例（15.1%）に194件認められ、主なものはLDH上昇（3.4%）、CK（CPK）上昇（2.6%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められていない。

(1) 重大な副作用

- 1) **食道・口腔内障害**:食道障害（食道穿孔（頻度不明）^{注1)}、食道狭窄（頻度不明）^{注1)}、食道潰瘍（頻度不明）^{注1)}、食道炎（0.4%）^{注2)}、食道びらん（頻度不明）^{注1)}）があらわれ、出血を伴う場合がある。）、**口腔内潰瘍**（頻度不明）^{注1)}）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**（いずれも頻度不明）^{注1)}、**出血性胃炎**（頻度不明）^{注1)}）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**（いずれも頻度不明）^{注1)}: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**（頻度不明）^{注1)}: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。

5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (いずれも頻度不明)^{注1)}: 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 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適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告あるいは海外において認められている。

注2) 国内における 5mg 製剤 (5mg/日) の頻度。

(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。

種類/頻度	頻度不明 ^{注1)}	1~5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注2)}
消化器	嚥下困難、胃酸逆流、鼓腸放屁、咽喉頭痛、咽喉頭不快感	嘔気、便秘、下痢、胃痛、胃炎、胃不快感、消化不良	口内乾燥、腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、腹部不快感、口内炎、心窩部痛、胃重感
皮膚・皮膚付属器	紅斑、蕁麻疹		発疹、かゆみ、脱毛、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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等]	
腎臓	頻尿		BUN 上昇
中枢・末梢神経系		頭痛	めまい、知覚減退
筋・骨格系	骨痛 ^{注3)} 、顎の骨壊死・骨髄炎 ^{注4)}		関節痛 ^{注3)} 、背(部)痛 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注3)}
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)、動悸、脱力 (感)、発熱	LDH 上昇、CK (CPK) 上昇	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

注1) 自発報告あるいは海外において認められている。

注2) 国内における 5mg 製剤 (5mg/日) の頻度。

注3) 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。

注4) 抜歯又は局所感染に関連して発現し、治癒の遷延を伴ったとの報告がある。

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。]

(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) 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

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報告されている。]

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 健康成人男子にアレンドロン酸として5、10、20及び40mg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)の血清中アレンドロン酸濃度は、5及び10mg投与群では全例で定量限界(11.5ng/mL)未満であった。20mgでは6例中2例(13.1、18.3ng/mL)で、40mgでは6例中4例(13.8~79.3ng/mL)で投与2時間後にわずかに検出された。¹⁾

(2) 健康成人男子(n=6)に、アレンドロン酸として20mgを含有する錠剤を、朝食の2時間前に1日1回7日間反復経口投与したとき、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(27.0ng/mL)と7日目(19.0ng/mL)に、別の1例で7日目(11.7ng/mL)に、それぞれわずかに検出された他、すべて定量限界(11.5ng/mL)未満であった。¹⁾

2. 吸収・代謝・排泄

アレンドロン酸ナトリウム水和物投与により、動物又はヒトで代謝物は認められていない。経口投与後のアレンドロン酸は血清中濃度が低く、薬物吸収の評価ができないため、唯一の消失経路である尿中排泄を吸収の指標とした。

(1) 健康成人男子にアレンドロン酸として5、10、20及び40mg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)の投与後48時間までの尿中排泄率は0.65~1.41%(幾何平均値)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。

(2) 非高齢女性(閉経後60歳未満、n=8)及び高齢女性(閉経後65歳以上、n=8)に2期クロスオーバー法でアレンドロン酸ナトリウム水和物を経口(アレンドロン酸として5mg)及び静脈内点滴(アレンドロン酸として0.1mg)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。²⁾

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

#：幾何平均

- (3) 閉経後女性 (n=23) に 2 期クロスオーバー法で、アレンドロン酸として 5 及び 35mg 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、投与後 48 時間までの尿中排泄率の幾何平均値比 (35mg 錠/5mg 錠) は 1.02 であった。³⁾

投与量 (mg)	尿中排泄率# (%)	幾何平均比	
		比	90%信頼区間
5	0.47	1.02	0.79~1.32
35	0.48		

: 幾何平均

- (4) 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 10mg 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 μ g、8.88 μ g 及び 6.78 μ g 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 (1ng/mL) 未満であった。
- (5) 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 10mg 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 μ g) を同時に摂取した場合と比べ、コーヒー (7.43 μ g)、オレンジジュース (6.77 μ g) では約 60%減少した。⁴⁾
- (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 35mg である。

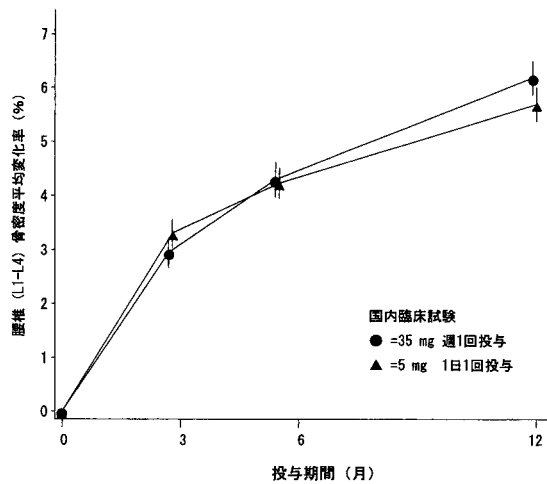
【臨床成績】

1. 骨密度試験

(1) 国内における臨床成績

退行期骨粗鬆症患者（有効性評価対象297例）における52週間の二重盲検試験において、本剤（35mg/週）投与の腰椎（L1-L4）骨密度の増加率（投与52週後）は6.3%であり、対照薬の5mg（5mg/日）投与の5.8%と比較して骨密度増加効果は同等であった（図）。また、大腿骨骨密度（投与52週後）においても、それぞれ3.0%（35mg/週）及び2.8%（5mg/日）と同程度の骨密度増加効果を示した。なお、安全性において、本剤（35mg/週）投与の副作用発現率は、5mg（5mg/日）投与と同程度であった。⁵⁾ [「副作用」の項参照]

図 腰椎(L1-L4)骨密度の増加率
(平均値±標準誤差)



(2) 海外における臨床成績（参考）

閉経後骨粗鬆症患者1,258例における12ヵ月間の二重盲検比較試験において、70mg/週投与による腰椎（L1-L4）の骨密度の増加率は5.1%であり、10mg/日投与の5.4%と同等性を示した。また、大腿骨骨密度（12ヵ月後）においても、それぞれ2.9%（70mg/週）及び3.1%（10mg/日）と同程度の骨密度増加効果を示した。なお、安全性において、それぞれの投与方法における副作用発現率は同程度であった。⁶⁾

2. 骨折試験（参考）

(1) 国内における臨床成績

退行期骨粗鬆症患者365例における2年間の二重盲検比較試験（骨折発生頻度）において、胸腰椎の新規骨折発生率は5mg製剤（5mg/日）投与で12.2%、対照薬（アルファカルシドール、1μg/日）で16.7%であり、対照薬に対する5mg製剤（5mg/日）の非劣性が検証された。この試験において、投与6ヵ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は、5mg製剤（5mg/日）投与では対照薬に比して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5mg製剤（5mg/日）投与では対照薬に比して4.9%低かった（相対危険減少率67%）。⁷⁾さらに、延長試験として実施された3年間の成績においても投与6ヵ月以降に発生した胸腰椎の新規骨折発生率は、5mg製剤（5mg/日）投与で7.8%、対照薬で18.8%であり、5mg製剤（5mg/日）の有意な椎体骨折抑制効果が3年間に亘り確認された。⁸⁾

(2) 海外における臨床成績

閉経後骨粗鬆症患者 2,027 例における 3 年間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、5mg 製剤を 3 年間（最初の 2 年間は 5mg/日、3 年目は 10mg/日）投与した結果は下表のとおりである。⁹⁾

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、5mg 製剤 (5mg/日) 投与後の平均腰椎骨密度増加率は、海外における 10mg/日投与 12 カ月後の値と国内における 5mg/日投与 48 週後の値に類似性が認められた。^{10)、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。¹²⁾

(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 35mg である。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アレンドロン酸は骨のハイドロキシアパタイトに強い親和性を持ち、ラットでは破骨細胞が存在する骨表面に選択的に分布した。アレンドロン酸は破骨細胞に取り込まれた後その活性を抑制することにより、骨吸収を減少させる。^{13)、14)}

2. 骨量減少に対する作用

動物種	方法	結果
卵巣摘出ラット ¹⁵⁾	アレンドロン酸として 0.04~5mg/kg/日を卵巣摘出の翌日から 2 カ月間経口投与	卵巣摘出による骨量減少をアレンドロン酸として 1mg/kg/日以上での投与量で骨石灰化に障害を与えずに抑制した。
卵巣摘出ラット	アレンドロン酸として 0.1、0.5mg/kg/日を卵巣摘出の翌日から 12 カ月間経口投与	アレンドロン酸として 0.5mg/kg/日の 1 年間の経口投与により、卵巣摘出による腰椎の骨量の減少を抑制し、卵巣非摘出ラットと同様の骨強度を維持した。
卵巣摘出ヒヒ ¹⁶⁾	アレンドロン酸として 0.04、0.19mg/kg を、卵巣摘出後 2 週に 1 回、2 年間静脈内投与	アレンドロン酸として 0.04mg/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、生化学的マーカー及び骨形態により示された。また、海綿骨量を骨石灰化を障害せずに増加させ、皮質骨の粗鬆性の亢進を防止した。腰椎の海綿骨の強度はアレンドロン酸ナトリウム水和物投与により増加し、骨量と骨強度には正の相関が認められた。

3. 骨石灰化に対する影響

アレンドロン酸ナトリウム水和物は、上記の骨量減少モデルにおいて 1 年以上の投与 (ラット: 1 年、ヒヒ: 2 年) を行ったとき、骨量減少を抑制する投与量では骨石灰化障害を示唆する結果が得られていない。¹⁶⁾ 成長過程のラット (Schenk 評価系) において、骨吸収を抑制する投与量は骨石灰化を障害する投与量の約 1/6000 であり、広い安全域が示されている。

4. 骨強度、骨折治癒過程に対する影響

動物種	方法	結果
正常イヌ ^{17)、18)}	アレンドロン酸として 0.25~1mg/kgを1日1回、 3年間経口投与	正常イヌに臨床用量の約10倍量に相当するアレンドロン酸ナトリウム水和物を3年間経口投与したところ、骨強度に対する影響、微小骨折、骨軟化症を示す所見は認められなかった。
骨折イヌ ¹⁹⁾	アレンドロン酸として2mg/kgを1日1回、骨折前9週間、骨折後16週間経口投与	臨床用量の約20倍量に相当する投与によっても、骨折修復部位の骨強度に変化は認められず、骨折の治癒過程に対し影響を与えないことが示された。

【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 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-diphosphonate trihydrate

分子式：C₄H₁₂NNaO₇P₂・3H₂O

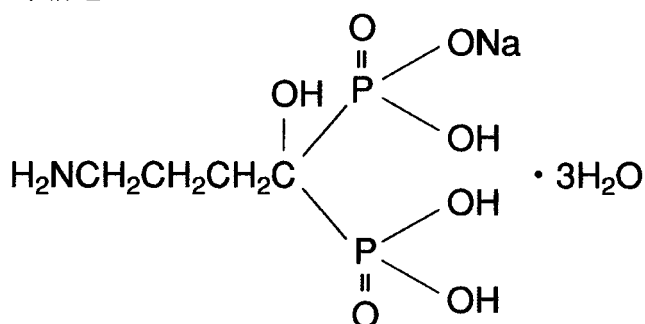
分子量：325.12

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、においはない。

水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



【包装】 PTP：20錠 (2錠シート×10枚)
50錠 (2錠シート×25枚)

【主要文献】

- 1) 中島光好 ほか：臨床薬理, 26(2)475, 1995
- 2) 坪井 實 ほか：診療と新薬, 35(1)43, 1998
- 3) 成瀬信次 ほか：臨床医薬, 20(12)1227, 2004
- 4) Gertz, B. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58(3)288, 1995
- 5) Uchida, S. et al. : J. Bone. Miner. Metab., 23(5)382, 2005
- 6) Schnitzer, T. et al. : Aging Clin. Exp. Res., 12(1)1, 2000
- 7) Kushida, K. et al. : Curr. Ther. Res., 63(9)606, 2002
- 8) Kushida, K. et al. : J. Bone. Miner. Metab., 22(5)462, 2004
- 9) Black, D. M., et al. : Lancet, 348(9041)1535, 1996
- 10) Shiraki, M., et al. : Osteoporosis. Int., 10(3)183, 1999
- 11) Liberman, U. A., et al. : N. Engl. J. Med., 333(22)1437, 1995
- 12) Hochberg, M. C., et al. : Arthritis Rheum., 42(6)1246, 1999
- 13) Masarachia, P. et al. : Bone, 19(3)281, 1996
- 14) Sato, M. et al. : J. Clin. Invest., 88(6)2095, 1991

- 15)Azuma, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **286**(1)128, 1998
16)Balena, R. et al. : J. Clin. Invest., **92**(6)2577, 1993
17)Peter, C. P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **276**(1)271, 1996
18)Balena, R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **276**(1)277, 1996
19)Peter, C. P. et al. : J. Orthop. Res., **14**(1)74, 1996

【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社 学術情報部
〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
☎ 03-3506-4053

製造販売元

帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
商標

ボナロン®/Bonalon® is the registered trademark of Merck & Co.,Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.