

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2011年11月

骨粗鬆症治療剤

東和薬品株式会社

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「トーフ」**

**アレンドロン酸錠35mg「トーフ」**

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。  
なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要する場合がございますので、  
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂内容

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)～5)（省略：現行のとおり）</p> <p>6)本剤を含む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、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。</p> <p>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業等を考慮すること。</p> <p>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等を患者に十分に説明し、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）</p> <p>7)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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径部等におい</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)～5)（省略）</p> <p>6)本剤を含む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、投与経路によらず顎骨壊死・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、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。</p> <p>本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、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注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>7)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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、</p>

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p><u>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。</u>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は、<u>反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。</u>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。（「<u>重大な副作用</u>」の項参照）</p>	<p>X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には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、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。</p>
<p><b>4. 副作用</b> 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。</p> <p>1) <b>重大な副作用（頻度不明）</b> (1)～(4)（省略：現行のとおり） (5) <b>中毒性表皮壊死融解症（<u>Toxic Epidermal Necrolysis</u>：TEN）</b>、<b>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）</b>：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<u>直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>(6)（省略：現行のとおり） (7) <b>大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折</b>：<u>大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の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。</u></p> <p>2) <b>その他の副作用</b> （省略：現行のとおり）</p>	<p><b>4. 副作用</b> 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。</p> <p>1) <b>重大な副作用（頻度不明）</b> (1)～(4)（省略） (5) <b>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）</b>、<b>中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）</b>：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<u>直ちに適切な処置を行うこと。</u></p> <p>(6)（省略） （記載なし）</p> <p>2) <b>その他の副作用</b> （省略）</p>

3 ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。

## 2. 改訂理由

「**重要な基本的注意**」の項（平成 23 年 11 月 8 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂）

「顎骨壊死・顎骨髄炎」のリスク因子として口腔の不衛生などが知られていることから、「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。」等を追記しました。

また、従来「ストレス骨折」として記載していた内容を、「非定型骨折」としての記載に改めました。

## 「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項（平成23年11月8日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂及び自主改訂）

従来より「大腿骨骨折」については「重要な基本的注意」の項で注意喚起しておりましたが、アレンドロン酸ナトリウム水和物製剤で副作用報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折」を追記し、注意喚起することにいたしました。

また、「中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)」という表現を「中毒性表皮壊死融解症(TEN)」に記載整備しました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報(DSU) No. 205 (2011年12月)に掲載される予定です。

### ■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

現行のとおり

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

現行のとおり

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

現行のとおり

#### 【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）

現行のとおり

##### 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) アレンドロン酸ナトリウム水和物製剤の投与により、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。

6) 本剤を含む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、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等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長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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ヶ月前に大腿部や鼠径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

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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

現行のとおり

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**：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) **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) **大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折**：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の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、嘔気、便秘、下痢、胃痛・心窩部痛、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・胃重感、口内炎、嚥下困難、胃酸逆流、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび
皮膚・皮膚付属器	紅斑、発疹、かゆみ、脱毛、湿疹、蕁麻疹
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	BUN上昇、頻尿
中枢・末梢神経系	頭痛、浮動性めまい、回転性めまい、知覚減退
筋・骨格系	関節痛 <sup>注2)</sup> 、背(部)痛 <sup>注2)</sup> 、筋肉痛 <sup>注2)</sup> 、骨痛 <sup>注2)</sup> 、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）、LDH上昇、CK(CPK)上昇、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

注2) 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

現行のとおり

6. 小児等への投与

現行のとおり

7. 過量投与

現行のとおり

8. 適用上の注意

現行のとおり