

使用上の注意改訂のお知らせ

平成23年12月 (No.23-8)

株式会社 三和化学研究所

骨粗鬆症治療薬
●劇薬、処方せん医薬品

アレンドロン酸錠 35mg「マイラン」

ALENDRONATE

(日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム錠)

この度、標記製品の「使用上の注意」を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。つきましては改訂箇所を一覧に致しましたので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容(下線 部:平成23年11月8日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発1108第1号)
(下線 部:自主改訂)

改 訂 後	改 訂 前
<p>2.重要な基本的注意</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薬等を考慮すること。</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。(「4.副作用(1)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。(「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照)</p>	<p>2.重要な基本的注意</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受けるとともに、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。(「4.副作用(1)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骨折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、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ヶ月前に、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>

改 訂 後	改 訂 前
<p>4.副作用 (1)重大な副作用(頻度不明)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>4.副作用 (1)重大な副作用(頻度不明)</p> <p>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):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。</p> <p style="text-align: center;">該当の記載なし</p>

2. 改訂理由

平成23年11月8日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発1108第1号に基づき、ビスホスホネート系薬剤において[重要な基本的注意]、[副作用]の[重大な副作用]の改訂を行いました。

また、併せて[副作用]の[重大な副作用]の自主改訂を行いました。

重要な基本的注意

顎骨壊死・顎骨骨髓炎に関する記載の改訂

本剤投与開始にあたり、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の局所的なリスク因子(口腔の不衛生等)を把握することが重要であることから、「口腔内の管理状態を確認し」を追記しました。

また、本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合の対処方法について追記しました。

他の記載についても、より予防的な注意喚起となるよう見直しました。(薬食安)

＜参考＞ ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会によるポジションペーパー
Yoneda T, et al: J Bone Miner Metab 28:365, 2010

大腿骨骨折に関する記載の改訂

従来、記載していた「ストレス骨折」を文献等でビスホスホネート系薬剤に関連する骨折の特徴が適切に表現されている「非定型骨折」に変更し、「前駆痛」については「大腿部や鼠径部等」と、より具体的に記載するとともに、X線検査の実施時期を明確にしました。

また、片側で非定型骨折が起きた場合における反対側の大腿骨の確認方法について、X線検査に限定することなく大腿骨の症状等を評価するよう記載を変更しました。(薬食安)

副作用 (1)重大な副作用

中毒性表皮壊死融解症に関する記載の改訂

「中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)」をより一般的な名称である「中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)」に変更すると共に重症度の高い用語順に記載順を変更し、異常が認められた場合の対応として一般的な「投与を中止し」を追記する記載整備をしました。(自主改訂)

大腿骨骨折に関する記載の改訂

従来、「重要な基本的注意」の項に大腿骨骨折を記載して注意喚起していましたが、国内及び海外においてビスホスホネート系薬剤による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」を記載し、注意喚起しました。(薬食安)

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。あわせてご利用ください。

〔アレンドロン酸錠35mg「マイラン」の改訂後の使用上の注意〕(全文)

(下線部:今回改訂箇所)

【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)

〈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。(〔4.副作用(1)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)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、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指導すること。(〔4.副作用(1)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。(〔4.副作用(1)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: 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

次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
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 ^{注)} 、背(部)痛 ^{注)} 、筋肉痛 ^{注)} 、骨痛 ^{注)} 、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

種類	頻度	頻度不明
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、倦怠(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)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

- (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へ刺入し、更には穿孔をお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。]