astellas

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方せん医薬品
骨粗鬆症治療剤

ボノテオ®錠1mg
ボノテオ®錠50mg

（一般名：ミノドロン酸水和物）
注意－医師等の処方せんにより使用すること

2014年２月
アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂し、同時に「臨床成績」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】

１.「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」を追記（薬食安通知）するとともに、「重大な副作用（類薬）」の項の「肝機能障害、黄疸」を削除（自主改訂）しました。

２.「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の男性患者での安全性及び有効性に関する記載を「その他の注意」の項に「男性患者に対する使用経験は少ない。（「臨床成績」の項参照）」と改め、「臨床成績」の項に男性における使用症例数を追記しました。（自主改訂）

次頁以降に改訂内容があります。
５～８頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂内容】

＜ボノテオ錠１mg、ボノテオ錠50mg共通＞

改 訂 後（下線部改訂）	改 訂 前（点線部削除）
4.副作用 ⑴重大な副作用 1)～3)（省略：現行のとおり） 4)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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。 ⑵重大な副作用（類薬） 低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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との報告があるので、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.副作用 ⑴重大な副作用 1)～3)　（省略） ⑵重大な副作用（類薬） 1)低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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との報告があるので、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。 2)肝機能障害、黄疸：他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、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。

【改訂理由】

「重大な副作用（類薬）」の項に「肝機能障害、黄疸」を記載していましたが、本剤の市販後において、肝機能障害等の症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」を追記して注意喚起することとしました。

本剤で報告されている肝機能障害の症例の概要を４頁に示します。

【改訂内容】

＜ボノテオ錠１mg、ボノテオ錠50mg共通＞

改 訂 後（下線部改訂）	改 訂 前（点線部削除）
〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 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。	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 ⑴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。 ⑵男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
9.その他の注意 男性患者に対する使用経験は少ない。(「臨床成績」の項参照)	（該当の項なし）

＜ボノテオ錠１mg＞

改 訂 後（下線部改訂）	改 訂 前
【臨 床 成 績】 1.骨密度試験 （省略：現行のとおり） 2.骨折試験 （省略：現行のとおり） 臨床試験において本剤を投与された男性患者は、前期第Ⅱ相試験の１例（1.5mg投与群）であった。 （注）本剤の承認された用量は「１mgを１日１回、経口投与する。」である。	【臨 床 成 績】 1.骨密度試験 （省略） 2.骨折試験 （省略）

＜ボノテオ錠50mg＞

改 訂 後（下線部改訂）	改 訂 前
【臨 床 成 績】 1.骨密度試験 （省略：現行のとおり） 投与期間：腰椎平均骨密度［変化率］±標準偏差 4週に１回50mg投与群 / １日１回１mg投与群 （省略：現行のとおり） 最終評価時※2)：6.461±3.6467%（201例※3)） / 6.730±3.9890%（204例※4)） ※1)～※2)　（省略：現行のとおり） ※3)このうち男性患者は３例であった ※4)このうち男性患者は２例であった 2.骨折試験 （省略：現行のとおり） ※5)～※9)　（省略：現行※3)～※7)のとおり）	【臨 床 成 績】 1.骨密度試験 （省略） 投与期間：腰椎平均骨密度［変化率］±標準偏差 4週に１回50mg投与群 / １日１回１mg投与群 （省略） 最終評価時※2)：6.461±3.6467%（201例） / 6.730±3.9890%（204例） ※1)～※2)　（省略） 2.骨折試験 （省略） ※3)～※7)　（省略）

【改訂理由】

臨床試験において男性に対する本剤の使用症例数が女性と比べ少数であったことから、男性患者に対する安全性及び有効性について結論付けることは困難であるものの、臨床試験成績からは性差による明確な違いを示す情報は得られていないことから、関連会社及び当局と相談した結果、先ごろ承認された骨粗鬆症治療薬の記載に倣い、「効能・効果に関連する使用上の注意」に設定していた『男性患者での安全性及び有効性は確立していない。』を「その他の注意」に『男性患者に対する使用経験は少ない。（「臨床成績」の項参照）』と改め、「臨床成績」に男性における使用症例数を追記致しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE（DSU）医薬品安全対策情報　No.227（2014年３月発行予定）」に掲載されます。
「医薬品医療機器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DSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、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しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ―Astellas Medical Net」（http://med.astellas.jp/）にてご覧いただけます。

肝機能障害　症例の概要

患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
女・70代	骨粗鬆症（脂質代謝異常、逆流性食道炎）	1 mg 3 日間	急性肝機能障害 投与約 8 年前　脂質代謝異常のためプラバスタチンナトリウム10mg/日、逆流性食道炎のためランソプラゾール15mg/日、骨粗鬆症のためL-アスパラギン酸カルシウム水和物400mg/日、アルファカルシドール1.0μg/日投与開始。 投与273日前　AST 23IU/L、ALT 23IU/L、γ-GTP 21IU/L。 投与35日前　骨塩定量DIP法（digital image processing）にてΣGS/D：2.17mmAl、YAM（若年成人平均値）76%。 投与開始日　骨粗鬆症のため、本剤 1 mg/日投与開始。 投与 3 日目（投与中止日）　食後、胃がムカムカして脂汗がでたため本剤中止。（本剤 3 日間のみの服用）。 中止 7 日後　眼球結膜、軽度黄染あり。全身倦怠感、茶色調の尿がでるとの事でA院受診。採血の結果、急性肝機能障害の発現を確認。AST 750IU/L、ALT 1430IU/L、ALP 553IU/L、γ-GTP 160IU/L、総ビリルビン 4.2mg/dL。 中止 9 日後　B院消化器内科へ紹介入院。 中止13日後　B院から退院。 中止35日後　転帰回復。AST 35IU/L、ALT 49IU/L、ALP 284IU/L、LDH 218IU/L、γ-GTP 57IU/L、総ビリルビン 1.3mg/dL。	回復

臨床検査値

	投与273日前	中止 7 日後	中止 9 日後	中止11日後	中止13日後	中止35日後
AST（GOT）(IU/L)	23	750	380	164	147	35
ALT（GPT）(IU/L)	23	1430	1077	584	495	49
ALP（IU/L）	−	553	522	426	428	284
LDH（IU/L）	−	−	284	233	307	218
γ-GTP（IU/L）	21	160	144	109	106	57
総ビリルビン（mg/dL）	−	4.2	4.6	2.8	2.6	1.3

併用薬：プラバスタチンナトリウム、ランソプラゾール、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、アルファカルシドール

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
⑴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。］
⑵服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
⑶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
⑷低カルシウム血症の患者［血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。］
⑸妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
投与にあたっては次の点を患者に指導すること。
⑴本剤は水（又はぬるま湯）で服用すること。水以外の飲料（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、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
⑵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）口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を噛んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
2）十分量（約180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
3）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）
⑴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。］
⑵重篤な腎障害のある患者［排泄が遅延するおそれがある。］
2.重要な基本的注意
⑴上部消化管に関する副作用が報告されているので、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。
⑵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。
⑶患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照）
⑷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に指導すること。
⑸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カ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。
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
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体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
承認時までの臨床試験における1,108例中206例（18.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは胃・腹部不快感35例（3.2%）、腹痛27例（2.4%）、血中カルシウム減少22例（2.0%）及び胃炎15例（1.4%）等であった。　（承認時：2009年１月）
⑴重大な副作用
1）上部消化管障害：十二指腸潰瘍（0.3%）、胃潰瘍（0.1%）等の上部消化管障害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）顎骨壊死・顎骨骨髄炎：顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明）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。

3）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（頻度不明）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。

4）肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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。

⑵重大な副作用（類薬）

低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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との報告があるので、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。

⑶その他の副作用

次の副作用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投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	1～5％未満	1％未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎	口渇、歯肉痛、口の錯感覚
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加	
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇	
腎臓		BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇	
筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK（CPK）上昇	筋・骨格痛（関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等）
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい	頭痛
その他		胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少	顔面浮腫、発熱

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦等：

1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。］

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。］

⑵授乳婦：授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。［母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。］

6.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。（使用経験がない。）

7.過量投与

症状：低カルシウム血症、上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等）が発現する可能性がある。

処置：吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

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。］

9.その他の注意

男性患者に対する使用経験は少ない。（「臨床成績」の項参照）

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
⑴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。］
⑵服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
⑶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
⑷低カルシウム血症の患者［血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。］
⑸妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
投与にあたっては次の点を患者に指導すること。
⑴本剤は水（又はぬるま湯）で服用すること。水以外の飲料（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、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
⑵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）口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を噛んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
2）十分量（約180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
3）就寝時又は起床前に服用しないこと。
⑶本剤は４週に１回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に１錠服用すること。

【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）
⑴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。］
⑵重篤な腎障害のある患者［排泄が遅延するおそれがある。］
2.重要な基本的注意
⑴上部消化管に関する副作用が報告されているので、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。
⑵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。
⑶本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照）
⑷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に指導すること。
⑸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カ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。
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
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体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
承認時までの臨床試験における228例中30例（13.2%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは胃・腹部不快感５例（2.2%）、腹痛３例（1.3%）、胃炎３例（1.3%）及びアルカリホスファターゼ減少３例（1.3%）等であった。（承認時：2011年７月）
⑴重大な副作用
1）上部消化管障害：十二指腸潰瘍（0.4%）、胃潰瘍（頻度

不明注）等の上部消化管障害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）顎骨壊死・顎骨骨髄炎：顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明注）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。

3）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（頻度不明注）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。

4）肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明注）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。

⑵重大な副作用（類薬）

低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、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との報告があるので、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。

⑶その他の副作用

次の副作用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投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	1～5％未満	1％未満	頻度不明注）
過敏症			発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心	嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎、口渇、歯肉痛、口の錯感覚
血液			白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓			AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇
腎臓			BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK（CPK）上昇、筋・骨格痛（関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、疼痛、骨痛等）
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい、頭痛
その他			胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫、発熱

注）1mg製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦等：

1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。］

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。］

⑵授乳婦：授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。［母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。］

6.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。（使用経験がない。）

7.過量投与

症状：低カルシウム血症、上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等）が発現する可能性がある。

処置：吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

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。］

9.その他の注意

男性患者に対する使用経験は少ない。（「臨床成績」の項参照）

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号