

## 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<sup>®</sup>錠1mg**  
**ボノテオ<sup>®</sup>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

2011年11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「使用上の注意」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. 「重要な基本的注意」の項の「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」に関する注意を一部変更しました。(薬食安通知)
2. 「重要な基本的注意」の項の「大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折」に関する注意を一部変更しました。(薬食安通知)
3. 「重大な副作用」の項に「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」を追記し(薬食安通知)、「重大な副作用(類薬)」から「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」を削除しました。(自主改訂)
4. 「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」を追記しました。(薬食安通知)
5. 「その他の副作用」の項の「消化器」に「口渇」を、「精神神経系」に「頭痛」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。

8～11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 1 mg、ボノテオ錠50mg 共通〉

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) (省略：現行のとおり)</p> <p>(4) <u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>また、口腔内を清潔に保つこと、<u>定期的な歯科検査を受けること</u>、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<u>指導すること</u>。</p> <p>(5) <u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) (省略)</p> <p>(4) <u>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。</u></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、<u>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。</u>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。</p> <p>(5) <u>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、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。</u></p>

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）																																
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>2) <u>顎骨壊死・顎骨髄炎：顎骨壊死・顎骨髄炎（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。</u></p> <p>3) <u>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。</u></p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>1)～2) （省略：現行のとおり）</p> <p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1～5%未満</th> <th style="text-align: center;">1%未満</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">消化器</td> <td style="text-align: center;">胃・腹部不快感、腹痛、胃炎</td> <td style="text-align: center;">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</td> <td style="text-align: center;"><u>口渇</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td></td> <td style="text-align: center;">しびれ、坐骨神経痛、めまい</td> <td style="text-align: center;"><u>頭痛</u></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（他の項 省略：現行のとおり）</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	1%未満	頻度不明	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	<u>口渇</u>	精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい	<u>頭痛</u>	（他の項 省略：現行のとおり）				<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>1)～2) （省略）</p> <p>3) <u>顎骨壊死・顎骨髄炎：他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることが報告されているので、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>(3) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1～5%未満</th> <th style="text-align: center;">1%未満</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">消化器</td> <td style="text-align: center;">胃・腹部不快感、腹痛、胃炎</td> <td style="text-align: center;">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</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td></td> <td style="text-align: center;">しびれ、坐骨神経痛、めまい</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（他の項 省略）</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	1%未満	頻度不明	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		精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい		（他の項 省略）			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明																														
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	<u>口渇</u>																														
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい	<u>頭痛</u>																														
（他の項 省略：現行のとおり）																																	
	1～5%未満	1%未満	頻度不明																														
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																															
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい																															
（他の項 省略）																																	

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）																																
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 上部消化管障害：十二指腸潰瘍（0.4%）、胃潰瘍（頻度不明）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。</p> <p>2) <u>顎骨壊死・顎骨髄炎：顎骨壊死・顎骨髄炎（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。</u></p> <p>3) <u>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。</u></p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>1)～2) （省略：現行のとおり）</p> <p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1～5%未満</th> <th style="text-align: center;">1%未満</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">消化器</td> <td>胃・腹部不快感、腹痛、胃炎</td> <td>逆流性食道炎、悪心</td> <td>嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎、<u>口渇</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>しびれ、坐骨神経痛、めまい、<u>頭痛</u></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（他の項 省略：現行のとおり）</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	1%未満	頻度不明	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、 <u>口渇</u>	精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい、 <u>頭痛</u>	（他の項 省略：現行のとおり）				<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>上部消化管障害：十二指腸潰瘍（0.4%）、胃潰瘍（頻度不明）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。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>1)～2) （省略）</p> <p>3) <u>顎骨壊死・顎骨髄炎：他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることが報告されているので、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>(3) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1～5%未満</th> <th style="text-align: center;">1%未満</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">消化器</td> <td>胃・腹部不快感、腹痛、胃炎</td> <td>逆流性食道炎、悪心</td> <td>嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>しびれ、坐骨神経痛、めまい</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（他の項 省略）</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	1%未満	頻度不明	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	精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい	（他の項 省略）			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明																														
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、 <u>口渇</u>																														
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい、 <u>頭痛</u>																														
（他の項 省略：現行のとおり）																																	
	1～5%未満	1%未満	頻度不明																														
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																														
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい																														
（他の項 省略）																																	

## 【改訂理由】

### 1. 「重要な基本的注意」の項の「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」に関する注意を一部変更

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。本剤投与開始前に、以下の状況をご確認の上、必要に応じて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、ご指導をお願い致します。

- ① 口腔清掃（ブラッシング）は適切に行われているか
- ② 定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか
- ③ 現在歯科治療を受けているか

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するとともに、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。

参考文献：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（R-05667）  
Yoneda, T. et al. : J. Bone Miner. Metab. **28** : 365, 2010（R-05680）

### 2. 「重要な基本的注意」の項の「大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折」に関する注意を一部変更

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。

### 3. 「重大な副作用」の項に「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」を追記し、「重大な副作用（類薬）」から「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」を削除

ミノドロン酸水和物錠（ボノテオ錠、リカルボン錠）の市販後において「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」の発現症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、「重大な副作用（類薬）」から削除することとしました。

なお、ミノドロン酸水和物錠で報告されている「顎骨骨髓炎」の症例の概要を7頁に示します。

### 4. 「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

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おりましたが、大腿骨骨折関連の副作用報告状況が当局によって検討された結果、ビスホスホネート系薬剤全般での注意喚起が必要と判断されたことから、「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、注意喚起することとしました。

5. 「その他の副作用」の項の「消化器」に「口渇」を、「精神神経系」に「頭痛」を追記

ミノドロン酸水和物錠（ボノテオ錠、リカルボン錠）の市販後において「口渇」及び「頭痛」の発現症例が集積されたことから、「その他の副作用」の項に追記することとしました。

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.205 (2011年12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。

## 顎骨骨髓炎 症例の概要

患 者		1日投与量 投与期間	副 作 用		転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 ・ 80代	骨粗鬆症 (関節リウマチ、 高尿酸血症)	1 mg  685日間	顎骨骨髓炎		軽快
			投与開始日	ステロイド誘発性骨粗鬆症の予防として本剤 1 mg/day、 関節リウマチに対しプレドニゾロン 5 mg/day、高尿酸 血症に対しアロプリノール投与開始。	
			投与652日目	A院（処方医）外来受診時、右顎関節痛（+）。慢性炎症 にて歯科加療中（抜歯なし）。	
			投与669日目	A院外来受診時、開口障害出現。	
			投与685日目 (投与中止日)	近医歯科より右下顎骨骨髓炎疑いでB院（顎口腔科）紹介 受診。 B院にて右下顎骨骨髓炎（ビスホスホネート製剤関連 疑い）の診断。本剤投与中止。シタフロキサシン水和 物100mg/day投与。	
			中止 7 日後	シタフロキサシン水和物の効果が十分ではなかったため、 200mg/dayに増量。	
			中止14日後	右下顎骨骨髓炎の症状が軽快したため、シタフロキサ シン水和物を100mg/dayに減量。	
			中止15日後	A院外来受診時、顎関節痛消失し、開口障害（-）とな る。	
			中止28日後	排膿（-）となり、開口障害も（-）。アズレンスルホン 酸ナトリウム水和物うがい液と清掃指導のみで加療。 転帰軽快。	
			中止54日後	再発認めず。歯根破折しているため、約 1 カ月後に抜歯 及び腐骨除去を予定している。	
併用薬：プレドニゾロン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ブシラミン					

【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)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
- (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〔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。〕
- (5)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〉

- (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〉

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1)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。
- (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)口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙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)

- (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

- (1)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。

(2)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。

(3)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)

(4)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。

(5)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）

## (1) 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・顎骨骨髓炎：顎骨壊死・顎骨骨髓炎（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。

## (2) 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。

## (3) 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
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、 $\gamma$ -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	

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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	
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

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## (1) 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。]

(2) 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。]

【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)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
- (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[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。]
- (5)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〉

- (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〉

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1)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。
- (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)口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙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。
- (3)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)

- (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

- (1)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。

(2)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。

(3)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)

(4)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。

(5)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)

(1) 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<sup>注)</sup>)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・顎骨髄炎: 顎骨壊死・顎骨髄炎(頻度不明<sup>注)</sup>)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<sup>注)</sup>)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) 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。

(3) 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 <sup>注)</sup>
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
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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
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
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

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

(1) 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。]

(2) 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。]

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