

「使用上の注意」改訂のお知らせ

平成23年11月

販売元
 日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

製造販売元
 日本薬品工業株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

骨粗鬆症治療剤

劇薬
処方せん医薬品

日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠 リセドロン酸ナトリウム錠2.5mg「ケミファ」

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび平成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に基づき、標記製品の「使用上の注意」の記載内容を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

<改訂内容(2011年11月改訂)>

1. [重要な基本的注意] の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。(該当部分のみ抜粋)

下線部：改訂箇所（ _____：薬食安通知、 _____：削除）

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(3)本剤を含むビスフォスフォ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。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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(3)本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けている患者において、<u>投与経路によらず</u>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<u>抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に</u>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</u>受けるとともに、<u>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<u>注意</u>すること。</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>(4)ビスフォスフォ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<u>非定型骨折</u>が発現したとの報告がある。<u>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。</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<u>非定型骨折</u>が起きた場合には、<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。</p>	<p>(4)ビスフォスフォ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<u>ストレス骨折</u>が発現したとの報告があるので、<u>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。</u>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ヵ月前に、<u>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。</u>また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、<u>他方の大腿骨の画像検査も行うこと。</u></p>

<参考文献>

Yoneda,T.,et al:J.Bone Miner.Metab.2010;28:365-383

2. [副作用] の「**重大な副作用**」の項に以下の記載を追記しました。(該当部分のみ抜粋)

下線部：改訂箇所（ _____：薬食安通知）

改 訂 後	改 訂 前
<p>(1)重大な副作用（頻度不明）</p> <p><u>4)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折</u> <u>大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折</u> <u>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.重要な基本的注意」の項参照）。</u></p>	<p>(1)重大な副作用（頻度不明）</p> <p>左記 記載なし</p>

上記の改訂内容を踏まえ、ご使用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。

以上

※次頁以降に改訂後の「使用上の注意」の全文を掲載致しましたので、併せてご参照ください。

リセドロン酸ナトリウム錠2.5mg「ケミファ」 改訂後の使用上の注意

※2011年11月改訂

●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) 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 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。]
- (4) 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
（「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (6) 高度な腎障害のある患者
[クレアチンクリアランス値が約30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。]

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。

<用法及び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) 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）や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の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) 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。
- (3) 就寝時又は起床前に服用しない。
- (4) 口腔咽頭刺激の可能性があるので嚙まずに、なめずに服用する。
- (5) 食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には主治医に連絡する。

●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) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者
[食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。]
- (2) 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) 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（「3. 相互作用」の項参照）。

- (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) 本剤を含むビスフォスフォ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に指導すること。

- ※(4) ビスフォスフォ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。

3. 相互作用

併用注意

（併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと）

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、乳製品 などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等）含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等	同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも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。	カルシウム等と錯体を形成する。

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) 上部消化管障害

食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管障害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（「禁忌」、<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照）。

2) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの著しい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。

3) 顎骨壊死・顎骨髄炎

顎骨壊死・顎骨髄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。

※ 4) 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. 重要な基本的注意」の項参照）。

(2) その他の副作用

次のような副作用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。

	頻度不明
消化器	胃不快感、悪心、上腹部痛、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感、胃炎、口内炎、口渇、嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、おくび、鼓腸、舌炎、味覚異常、十二指腸炎
過敏症	痒疹症、発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫
肝臓	γ -GTP増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、LDH増加
眼	眼痛、ぶどう膜炎、霧視
血液	好中球数減少、リンパ球数増加、白血球数減少、貧血
精神神経系	めまい、感覚減退（しびれ）、頭痛、耳鳴、傾眠
筋・骨格系	筋・骨格痛（関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等）、血中カルシウム減少
その他	尿潜血陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、浮腫（顔面、四肢等）、ほてり、倦怠感、無力症（疲労、脱力等）、BUN増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中リン減少、血圧上昇、動悸、脱毛、発熱

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。

[他のビスフォスフォ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胎児の骨化遅延等がみられている。]

(2) ビスフォスフォ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フォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスフォスフォ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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

[母動物（ラット）へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。]

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

(1) 徴候・症状

過量投与により血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。

(2) 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。必要に応じ、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。]