

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2011年11月

骨吸収抑制剤

劇薬、処方せん医薬品  
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

製造販売

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区西麻布4-17-30

**アレディア® 点滴静注用 15mg**

**アレディア® 点滴静注用 30mg**

**Aredia® for i.v. infusion**

注射用パミドロン酸二ナトリウム

このたび、標記製品の「使用上の注意」の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

### ◇改訂内容 (改訂部分抜粋)

改訂後 (2011年11月改訂)	改訂前
<p><b>2. 重要な基本的注意</b> (1)~(7) (略)</p> <p>(8)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。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。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><b>2. 重要な基本的注意</b> (1)~(10) (略)</p> <p>(11)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、<u>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</u>。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。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済ませるよう指示するとともに</u>、本剤投与中は、<u>歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに</u>、<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 (2011年11月改訂)	改訂前
<p>(9)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。</p> <p>(10)～(12) (略)</p> <p><b>4. 副作用</b></p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)～3) (略)</p> <p>4) <b>顎骨壊死・顎骨骨髓炎</b> (頻度不明)：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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>5) <b>大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折</b> (頻度不明)：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)</p>	<p>←追記</p> <p><b>4. 副作用</b></p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)～3) (略)</p> <p>4) <b>顎骨壊死・顎骨骨髓炎</b> (頻度不明)：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。</p> <p>←追記</p>

[下線部( )改訂]

# ◇改訂理由 (薬食安発1108第1号 平成23年11月8日付 及び 自主改訂) 及び 解説

## <薬食安に基づく改訂>

### 1. 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項：“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

国内外において報告があり、また、ゾレドロン酸（ゾメタ）のCCDS<sup>注</sup>に記載されたことから追記いたしました。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ため、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、適切な処置を行って頂きますようご注意ください。

### 《症例の概要》

国内において本剤投与後に発現した大腿骨転子下の非定型骨折の症例の概要を以下に紹介いたします。

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性 年齢	使用理由 (合併症)			
女 50代	乳癌骨転移 (なし)	45mg/2週 735日間 90mg/4週 484日間	<p><b>左大腿骨転子下疲労骨折、右大腿骨転子下疲労骨折</b></p> <p>乳癌骨転移の診断にて、胸筋温存乳房切除を施行した。術後補助化学療法として、FEC療法（5-FU、エピルビシン、シクロホスファミド）を4コース施行後、ホルモン療法として、タモキシフェン1年、エキセメスタン6ヵ月、アナストロゾール5年継続で長期病勢の安定が得られていた。</p> <p>投与開始日： 骨転移に対して、本剤45mg/2週の投与開始。 734日後： 本剤45mg/2週の投与中止。 755日後： 本剤90mg/4週の投与開始。 1,238日後： 本剤の投与中止。 (投与中止日) 1,273日後： ゾレドロン酸（ゾメタ）4mg/4週の投与開始。 1,782日後： 骨密度（腰椎DEXA：Dual Energy X-ray Absorptiometry）117%。 2,351日後： 骨密度（腰椎DEXA）137%。 2,368日後： 靴を履こうとした際、左大腿部痛が発現。大腿骨X線写真で左大腿骨近位の仮骨形成と骨折線を認めた。MRIでは骨転移を示唆する所見を認めず、左大腿骨転子下疲労骨折と診断。 骨塩定量測定では腰椎骨密度の低下は認めなかった。 保存的治療にて、左大腿骨転子下疲労骨折は軽快。 2,473日後： 右大腿骨転子下疲労骨折が発現。 保存的治療、リハビリを施行。 2,477日後： ゾレドロン酸の投与中止。 2,533日後： 右大腿骨転子下疲労骨折は、軽快。</p>	国内 自発報告
被疑薬：ゾレドロン酸（ゾメタ） 併用薬：タモキシフェン、エキセメスタン、アナストロゾール				

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性 年齢	使用理由 (合併症)			
女 60代	乳癌骨転移 (なし)	90mg/月 726日間	<b>両側大腿骨転子下骨折</b> 投与開始日： 乳癌骨転移治療のため、本剤90mg/月の投与開始。 725日後： 本剤の投与中止。 (投与中止日) 753日後： ゴレドロン酸（ゾメタ）4mg/月の投与開始。 骨折を認める1年前より両股関節痛があり、疼痛悪化傾向で当科受診。 1,813日後： ゴレドロン酸投与中止。 1,819日後： 単純X線で、両側大腿骨転子下に外側皮質骨の肥厚及び横骨折を認めた。非外傷性の両側大腿骨転子下骨折にて、整形外科入院。 MRI上骨転移は否定的。骨密度は右股関節がYAM (Young Adult Mean) 74%と骨量の低下を認めたが、血清生化学検査では、内分泌学的検査、骨代謝マーカー、腫瘍マーカーは正常範囲内であった。骨転移による病的骨折も疑ったが、血算生化学検査、骨折の形態、症状の経過からビスホスホネート製剤使用に伴う非定型骨折と考え、保存的に治療を行った。 1,856日後： 両側大腿骨転子下骨折は、軽快。退院。 1,980日後： X線検査：両側大腿骨骨折線は残存。仮骨あり。骨転移巣悪化なし。 2,358日後： X線検査：変わらず。骨転移巣悪化なし。 2,465日後： 転倒し、左大腿骨転子下骨折（先の骨折と同部位であり、本剤との関連なし）。 2,469日後： 骨接合施行。骨折部組織採取し検査するも悪性所見なし。 2,511日後： 左大腿骨転子下骨折は、軽快。	国内 自発報告
被疑薬：ゴレドロン酸（ゾメタ） 併用薬：アナストロゾール、トレミフェン、メドロキシプロゲステロン、ドキシフルリジン、シクロホスファミド				

## 2. 「重要な基本的注意」の項：“顎骨壊死・顎骨骨髓炎”に関する注意<sup>1)</sup>について記載整備

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」を追記いたしました。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、ご指導をお願いいたします。

- 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、本剤投与中に歯科処置が必要になった場合の対処について、これまで「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」と記載していましたが、本剤の投与を受ける患者様は、顎骨壊死のリスク要因（悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療等）を有していることが多いため、予防的な注意喚起となるよう、「できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること」に記載を変更いたしました。

## <自主改訂>

### 1. 「重大な副作用」の項：“（「2. 重要な基本的注意」の項参照）”を追記

“顎骨壊死・顎骨骨髓炎”及び“大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折”の文末に（「2. 重要な基本的注意」の項参照）を追記いたしました。

注) CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはスイス ノバルティス ファーマ社で作成されています。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われています。

## 【参考文献】

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

[ZOMS00252]

☆改訂添付文書も併せてご参照下さい。

《今回の改訂内容につきましては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。》

【資料請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト  
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎ 0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~18:00

[www.aredia.jp](http://www.aredia.jp)