

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 272

目次

1. ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎に係る
安全対策に至る検討状況と対策について..... 3
2. 使用上の注意の改訂について（その219）
アミトリプチリン塩酸塩他（16件）..... 11
3. 市販直後調査の対象品目一覧 16

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成22年（2010年）9月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2750, 2751
（Fax）03-3508-4364

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No.272

厚生労働省医薬食品局

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎に係る安全対策に至る検討状況と対策について	④ ⑤	骨粗鬆症等の治療（経口剤）や悪性腫瘍時の高カルシウム血症等の治療（注射剤）に用いられる薬であるビスホスホネート系薬剤（以下「BP製剤」という。）は、投与時の顎骨壊死・顎骨骨髓炎について知られており、特にリスクが高いと考えられる注射剤について、平成18年10月に使用上の注意の改訂指示を行って、注意喚起を図ってきたところである。その後、経口剤の使用量とともに経口剤の当該事象に関する国内副作用報告が集積していること、また近年、経口剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎についても様々な疫学調査等の研究結果が報告されていることを踏まえ、今般、経口剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎についても注射剤と同等に注意喚起を行う必要があると判断された。このため、患者における顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発症に関連するリスク因子を踏まえ、必要に応じて、抜歯等の侵襲的な歯科処置はBP製剤の投与前に済ませ、BP製剤投与中には、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医師から患者に説明する等の使用上の注意を追加すること等について、関係企業に対し、平成22年6月1日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。	3
2	アミトリプチリン塩酸塩他(16件)		使用上の注意の改訂について（その219）	11
3	市販直後調査対象品目		平成22年9月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	16

㊦：緊急安全性情報の配布 ㊧：使用上の注意の改訂 ㊨：症例の紹介

医薬品・医療機器安全管理責任者の皆様へ — 情報配信サービスをご利用ください —

緊急安全性情報、使用上の注意の改訂指示等、医薬品や医療機器の安全性に関する特に重要な情報が発出された際に、電子メールによりお知らせする「医薬品医療機器情報配信サービス」(<http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>)が(独)医薬品医療機器総合機構より提供されていますので、是非、ご登録の上、ご利用ください。

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品や医療機器による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として、副作用等を報告することが求められています。

1

ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎に係る安全対策に至る検討状況と対策について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①アレンドロン酸ナトリウム水和物 ②インカドロン酸二ナトリウム水和物 ③エチドロン酸二ナトリウム ④ゾレドロン酸水和物 ⑤パミドロン酸二ナトリウム水和物 ⑥ミノドロン酸水和物 ⑦リセドロン酸ナトリウム水和物	①ボナロン錠5mg, 同錠35mg, テイロック注射液5mg, 同注射液10mg（帝人ファーマ）, フォサマック錠5, 同錠35mg（萬有製薬）他 ②ビスフォナール注射液10mg（アステラス製薬） ③ダイドロネル錠200（大日本住友製薬） ④ゾメタ点滴静注用4mg（ノバルティスファーマ） ⑤アレディア点滴静注用15mg, 同点滴静注用30mg（ノバルティスファーマ）他 ⑥ボノテオ錠1mg（アステラス製薬） リカルボン錠1mg（小野薬品工業） ⑦アクトネル錠2.5mg, 同錠17.5mg（味の素製薬） ベネット錠2.5mg, 同錠17.5mg（武田薬品工業）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
効能・効果	①アレンドロン酸ナトリウム水和物 ・骨粗鬆症（経口剤） ・悪性腫瘍による高カルシウム血症（注射剤） ②インカドロン酸二ナトリウム水和物 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症 ③エチドロン酸二ナトリウム ・骨粗鬆症 ・下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制 脊髄損傷後、股関節形成術後 ・骨ページェット病 ④ゾレドロン酸水和物 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症 ・多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 ⑤パミドロン酸二ナトリウム水和物 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症 ・乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること） ⑥ミノドロン酸水和物 ・骨粗鬆症 ⑦リセドロン酸ナトリウム水和物 ・骨粗鬆症 ・骨ページェット病（アクトネル錠17.5mg, ベネット錠17.5mgのみ）	

1. はじめに

ビスホスホネート系薬剤（以下「BP薬剤」という。）は、カルシウムイオンの代謝系に作用し、骨粗鬆症等の治療（経口剤）や悪性腫瘍時の高カルシウム血症、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変、乳癌の溶骨性骨転移等の治療（注射剤）に用いられる薬である。また、顎骨壊死とは、あごの骨の組織や細胞が局所的に死滅した状態になることであり、あごの痛み、腫れ、膿が出るなどの症状が出現する¹⁾。顎骨壊死のリスク因子としては、BP薬剤の投与、化学療法、ステロイドの投与、悪性腫瘍、放射線療法、口腔の不衛生、抜歯などの歯科処置の既往等が知られている^{1, 2)}。

BP薬剤投与例における顎骨壊死については、これまで、特にリスクが高いと考えられる注射剤について^{3, 4)}、平成18年10月に使用上の注意の改訂を行って、注意喚起を図ってきたところである。

一方、経口のBP薬剤の使用量とともに国内副作用報告数が集積している。また、近年、経口投与時の顎骨壊死についても様々な疫学調査等の研究結果が報告されている^{5, 6)}。

これらの最近の情報を踏まえて、発症した個々の患者にとって予後が悪くかつ、治療上も障害となりうる副作用を可能な限り予防し、BP薬剤の有用性を確保する観点から、今般、経口のBP薬剤による顎骨壊死についても、関連する医療従事者の連携により、より予防的な注意喚起を行う必要があると判断された。このため、患者における顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発症に関連するリスク因子を踏まえ、必要に応じて、抜歯等の侵襲的な歯科処置はBP薬剤の投与前に済ませ、BP薬剤投与中には、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医師から患者に説明するよう、注意喚起を行うこととした。関係企業に対し、平成22年6月1日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

2. 顎骨壊死・顎骨骨髄炎の副作用報告状況等について

（1）顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生頻度に関するこれまでの知見について

豪州における報告では、経口のBP薬剤を使用した症例の0.01～0.04%で顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現し、抜歯された症例での発生頻度は0.09～0.34%であったとされている⁴⁾。また、この報告では、注射剤を使用した悪性腫瘍症例の0.88～1.15%で顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現し、抜歯された症例での発生頻度は6.67～9.1%であったとされている⁴⁾。注射剤による顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生頻度に関する知見としては、1,338人の乳がん患者のうち16人（1.2%）が、548人の多発性骨髄腫患者のうち13人（2.4%）が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現したことが報告されている⁷⁾。また80人のがん患者のうち、22人（28%）が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現したとの報告もある⁸⁾。最近の調査では、発生頻度が、多発性骨髄腫患者で8.5%、乳がん患者で3.1%、前立腺がん患者で4.9%であったとされている⁹⁾。

（2）近年報告された経口のBP薬剤に関する疫学調査結果について

Sedghizadehら⁵⁾は、南カリフォルニア大学歯学部電子診療記録データベースから、患者（n=13,730）のアレンドロン酸使用例、抜歯歴、顎骨壊死・顎骨骨髄炎の治療状況を調査した。その結果、アレンドロン酸を使用している患者の208人のうち9人（約4%）が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現していた。一方、アレンドロン酸使用歴のない患者13,522人においては、顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現した患者はいなかった。

Loら⁶⁾が実施した米国における経口のBP薬剤服用者を対象とした調査では、顎骨壊死・顎骨骨髄炎

の発生頻度が952～1,537人のうち1人であった。

また、日本口腔外科学会が国内248施設を対象として、約2年間にわたりBP製剤服用後に顎骨壊死・顎骨骨髓炎を発現した症例を調査したところ、263例（うち、経口剤投与例は111例）が米国口腔外科学会の提唱する顎骨壊死・顎骨骨髓炎の診断基準に合致したとされ、国内における経口のBP製剤投与による顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生頻度は0.01～0.02%程度と見積もられた¹⁰⁾。

上記のとおり、近年、経口のBP製剤投与においても顎骨壊死・顎骨骨髓炎が、これまでよりも高頻度で発生するという報告もあるものの、これらの学術論文のみから、経口投与時の顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生リスクと静脈内投与時のリスクを比較することは困難であり、また、これまでの調査研究からは総じて注射剤によるリスクは経口剤を上回ると考えられる。

（３）国内副作用報告の状況

一方BP製剤について、各医薬品の過去3年間の顎骨壊死・顎骨骨髓炎関連の副作用報告の状況を調査したところ、下表のとおりであった。なお副作用報告名は、顎骨壊死、顎骨髄炎（ICH国際医薬用語集（MedDRA）日本語版）を抽出した。

また、BP製剤の使用開始から副作用発生までの日数も報告件数と併せて整理した。

<経口剤>

医薬品名（一般的名称）	副作用報告例数 (件数)			
	平成19年度	平成20年度	平成21年度	合計*
アレンドロン酸ナトリウム水和物	53例 (69件)	74例 (84件)	70例 (85件)	197例 (238件) (736日：6-3312日)
エチドロン酸二ナトリウム	6例 (7件)	0例 (0件)	1例 (1件)	7例 (8件) (1709日：309-4038日)
ミノドロン酸水和物**	—	—	0例 (0件)	0例 (0件)
リセドロン酸ナトリウム水和物	21例 (22件)	27例 (29件)	13例 (13件)	61例 (64件) (818日：41-4121日)
合計	80例 (98件)	101例 (113件)	84例 (99件)	265例 (310件) (736日：6-4121日)

* 使用開始から副作用発生までの日数として、下段の括弧内に（中央値：最小値-最大値）を示した。

** 販売開始は、平成21年4月7日。

<注射剤>

医薬品名（一般的名称）	副作用報告例数 (件数)			
	平成19年度	平成20年度	平成21年度	合計*
アレンドロン酸ナトリウム水和物	0例 (0件)	1例 (1件)	0例 (0件)	1例 (1件) (365日)
インカドロン酸二ナトリウム水和物	10例 (10件)	3例 (3件)	5例 (5件)	18例 (18件) (1095日：30-3044日)
ゾレドロン酸水和物	69例 (80件)	94例 (105件)	127例 (132件)	290例 (317件) (592日：52-2580日)
パミドロン酸二ナトリウム水和物	27例 (32件)	7例 (10件)	7例 (8件)	41例 (50件) (867日：90-2024日)
合計	106例 (122件)	105例 (119件)	139例 (145件)	350例 (386件) (635日：23-3044日)

* 使用開始から副作用発生までの日数として、下段の括弧内に（中央値：最小値-最大値）を示した。

上表の集計した副作用報告は、必ずしもBP製剤と顎骨壊死・顎骨骨髓炎との因果関係が明らかになったものではないが、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用件数は、経口のBP製剤においても年間80～100例程度報告されてきている。なお、経口のBP製剤に関して顎骨壊死・顎骨骨髓炎の転帰をたどった報告内容を精査したところ、BP製剤の投与中に歯科医師がBP製剤の投与を受けていることを知らずに抜歯等の歯科処置等を行った症例、投与中に口腔の衛生管理を怠ったと考えられる症例が見られた（4. 主な症例の概要を参照）。

上表に示す副作用件数から発生頻度を計算することは困難であるが、本邦における顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生状況を類推する上で、BP製剤の推定使用患者数に関する情報が有益であると考えられることから、BP製剤の推定使用患者数を日本医療データセンターベースのレセプトデータ（n=約35万人：平成19～20年）及び製造販売業者が保有する販売数量に基づき算出し、下表に示す。

BP製剤の剤型	推定使用患者数 計算のための情報源	BP製剤の推定使用患者数	
		平成19年	平成20年
経口剤	レセプトデータ *	2,082,928人	2,470,979人
	販売数量 **	1,543,198人	1,656,317人
注射剤	レセプトデータ *	31,393人	47,455人
	販売数量 †	41,290人	46,974人

* レセプトデータによる推定使用患者数計算方法：レセプトデータより処方者数を求め、それを母集団（日本医療データセンター契約の健康保険組合の組合員総数）で割ることで処方割合を算出し、その処方割合と総務省統計局人口推計（10月1日現在）による人口を用いて推計値を算出した。推計値は年齢別、性別に算出した上で総数を求めた。

** 販売数量による推定使用患者数計算方法（経口剤）：平均投与期間を1年以上と仮定し、年間出荷錠数を用法・用量に規定された錠数の1年間の総計（例えば、1週間に1錠投与する製剤であれば52錠）で割った値とした。

† 販売数量による推定使用患者数計算方法（注射剤）：年間出荷量を使用成績調査に基づく患者1人あたりの平均投与量で割った値とした。

前述の経口のBP製剤に関する疫学調査結果^{5, 6)}及び国内副作用報告の状況を踏まえ、従前、注射剤を主に注意喚起されてきたBP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎について、経口剤についても注意喚起を行う必要があると考えられた。更に国内副作用報告の状況において、BP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎等の発生時期（中央値）が1.7～2.0年であったことを踏まえると、比較的短期間のBP製剤の投与においても顎骨壊死・顎骨骨髓炎等の発生があることにも注意を要すると考える。

これらの検討結果を踏まえ、次の項に記すとおり、関係企業に対し、使用上の注意改訂の指示を行っている。

3. 安全対策の内容と対応について

経口剤及び注射剤ともにBP製剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項を改訂し、以下の注意を追記することとした。

- ① BP製剤では、注射剤でより高率であると考えられるものの、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスクがあること
- ② 医師から患者に対して、「投与にあたって、適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の侵襲的な歯科処置はBP製剤の投与前に済ませ、BP製剤投与中には、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。」ことを説明する必要があること

この使用上の注意においては、「投与にあたって、適切な歯科検査を受け」としているが、処方に際し、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、抜歯などの歯科処置の既往、歯周病（いわゆる歯槽膿漏などの炎症疾患の既往）等）を把握するため、例えば、患者が定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか、現在歯科治療を受けているか等の口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて歯科検査の受診を勧奨するなどの可能な限りの適切な対応をお願いするものである。また、主治医が治療開始前にこれらの対応を全て済ませる時間的余裕がないと判断した状況においては、投与開始と歯科処置が並行する場合もありうると考えられる。

また、必要に応じて事前に抜歯等の歯科処置を済ませること、口腔内管理を定期的に受けること、投与中の抜歯等の歯科処置はできる限り避けることを患者に伝達するよう医療関係者にお願いするものである。事前の歯科処置の必要性については、患者毎に、顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスク因子を考慮した対応をお願いするものであり、日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会及び日本口腔外科学会のビスホスホ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¹⁰⁾を参考とするなどの対応が考えられる。

以上のように、BP製剤投与による顎骨壊死・顎骨骨髓炎を可能な限り防止していくためにも、医科、歯科・口腔外科の関連する医療従事者の連携した対応がなされるよう協力をお願いしたいと考えている。併せて、これらの注意点を患者に伝えることや、服用中に歯科・口腔外科を受診した際に、BP製剤の投与を受けていることが伝わることを補助する資料として関係企業から、BP製剤の患者カードを配布することとしたので、臨床において活用されることが期待される。

顎骨壊死・顎骨骨髓炎はその発生機序が必ずしも明らかになっているものではないが、今後とも、関係企業、関係団体等の協力を得て、当該事象に関する最新の知見を収集・評価し、診療や患者等に対する適切かつ効果的な措置を講じていくため、BP製剤の使用上の注意においても必要な見直しを行っていくこととしている。

BP製剤の使用上の注意改訂については、以下のとおりである（下線部改訂部分）。

アレンドロン酸ナトリウム水和物（経口剤）

エチドロン酸ナトリウム

リセドロン酸ナトリウム水和物

[重要な基本的注意]

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。

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・口腔外科に受診するよう注意すること。

アレンドロン酸ナトリウム水和物（注射剤）

インカドロン酸二ナトリウム水和物

ゾレドロン酸水和物

パミドロン酸二ナトリウム水和物

[重要な基本的注意]

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。

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・口腔外科に受診するよう注意すること。

ミノドロン酸水和物

[重要な基本的注意]

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。

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・口腔外科に受診するよう注意すること。

4. 主な症例の概要

〈アレンドロン酸ナトリウム水和物〉

No.	患者		1 週投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 80代	骨粗鬆症 (高血圧)	35mg 2 年 2 ヶ月 間	顎骨壊死・顎骨骨髓炎 副作用歴なし。歯の定期検診は未受診、口腔衛生は不良。 総入れ歯。コルチコステロイドの投与歴なし。 投与2ヵ月前 リセドロン酸ナトリウム水和物投与開始。 投与17日前 リセドロン酸ナトリウム水和物投与中止。 投与開始日 本剤投与開始。 投与1年6ヵ月目 歯科治療、抜糸治療を行う。(残存歯根あり)

			投与1年8ヵ月目 整形外科に外来受診開始。 投与1年9ヵ月目 左大腿骨頸部骨折で整形外科に入院。 日付不明 手術後、退院。 投与2年1ヵ月目 本剤投与中止。13日後投与再開。 投与2年2ヵ月目 左下顎部腫脹、疼痛、口腔内潰瘍出現。歯科受診。同日、 (投与中止日) 点滴加療目的にて入院。レントゲン上歯根残存あり、同部位顎骨溶解像あり。抗生物質（セファゾリン）点滴開始。本剤投与中止。口腔内消毒処置開始。 中止2日後 口腔内消毒処置終了。 中止4日後 点滴終了。 中止5日後 抗生剤内服開始（セフカペンピボキシル塩酸塩100mg×3）。 中止9日後 内服終了。左下顎部腫脹、疼痛軽快。 中止10日後 退院。顎骨骨髓炎・顎骨壊死は軽快。
併用薬：なし			

〈アレンドロン酸ナトリウム水和物〉

No.	患者		1週投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 80代	骨粗鬆症 (なし)	35mg 1年9ヵ月間	顎骨壊死 投与1年7ヵ月目 近歯科にて右下7, 8番抜歯。本剤服用の申告なし。その後、同部よりの排膿、疼痛、腫脹を伴う治癒不全が続いた。 投与1年8ヵ月目 報告医を初診。口内腫脹、右下8, 7番瘻孔よりpus dischargeあり。パノラマX線にて右下8, 7番に皿状に骨壊死、腐骨形成を認めた。臨床、画像所見からビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死と診断。患者の残存歯は18-21本、前歯科医への定期的な通院あり。歯周ポケットの有無は未検査。コルチコステロイドの投与なし。治療として、口内洗浄、鎮痛剤投与、マクロライド系抗菌剤の長期投与を施行。 投与1年9ヵ月目 本剤の投与を中止。再投与なし。 (投与中止日) 顎骨MRIにて骨髓炎の像を呈しており、骨髓炎と診断。 日付不明 マクロライド系抗菌剤の長期投与施行。口腔内から持続的排膿あり。 中止1ヵ月後 変化を認めず。 中止2ヵ月後 排膿が消失。 中止3ヵ月後 外来を受診。変化を認めず。症状は落ち着いており、予定していた手術は不要となった。 中止5ヵ月後 パノラマX線に著変なし。顎骨壊死は軽快。
併用薬：なし				

〈リセドロン酸ナトリウム水和物〉

No.	患者		1週投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	女 80代	骨粗鬆症 (高血圧)	17.5mg 2ヵ月間	下顎骨骨髓炎 投与21ヵ月前 アレンドロン酸ナトリウム水和物投与開始。 投与開始日 本剤投与開始。 投与17日目 A歯科で抜歯。 投与62日目 排膿を繰り返すためB口腔外科を受診。下顎骨骨髓炎と診断され入院加療（抗生剤点滴）。

				骨シンチ及びCTにより腐骨を確認。細菌検査は3回実施したが、口腔内常在菌しか検出されていない。
			投与94日目	腐骨除去術施行。
			投与99日目	排膿止まり、骨露出なく上皮化し、また痛みもない。
			投与101日目	退院。
併用薬：ベタヒスチンメシル酸塩、セフテラムピボキシル、オルメサルタンメドキシミル、アトルバスタチンカルシウム水和物、ベニジピン塩酸塩、フルルビプロフェン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤、ジクロフェナクナトリウム、モサプリドクエン酸塩				

〈参考文献〉

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル（ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死）
- 2) ビスホスホネート系製剤国内添付文書
- 3) American Dental Association Council on Scientific affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy : expert panel recommendations. J Am Dent Assoc. 2006 ; 137 : 1144-50
- 4) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 2007 ; 65 : 415-23
- 5) Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligluri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw : an institutional inquiry. J Am Dent Assoc. 2009 ; 140 : 61-66
- 6) Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010 ; 68 : 243-53
- 7) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008 ; 23 : 826-36
- 8) Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008 ; 44 : 857-69
- 9) Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 5356-62
- 10) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab. 2010 ; 28 : 365-83

2

使用上の注意の改訂について (その219)

平成22年8月10日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

- 1 〈精神神経用剤〉
- アミトリプチリン塩酸塩
 - アモキサピン
 - イミプラミン塩酸塩
 - クロミプラミン塩酸塩
 - セチプチリンマレイン酸塩
 - デュロキセチン塩酸塩
 - ドスレピン塩酸塩
 - トラゾドン塩酸塩
 - トリミプラミンマレイン酸塩
 - ノルトリプチリン塩酸塩
 - マプロチリン塩酸塩
 - ミアンセリン塩酸塩
 - ミルタザピン
 - ミルナシبران塩酸塩
 - ロフェプラミン塩酸塩

[販 売 名] トリプタノール錠10, 同錠25 (萬有製薬) 他
アモキサシカプセル10mg, 同カプセル25mg, 同カプセル50mg, 同細粒10% (ファイザー)
イミドール糖衣錠 (10), 同糖衣錠 (25) (田辺三菱製薬), トフラニール錠10mg, 同錠25mg
(アルフレッサファーマ)
アナフラニール錠10mg, 同錠25mg, 同点滴静注液25mg (アルフレッサファーマ)
テシプール錠1mg (持田製薬) 他
サインバルタカプセル20mg, 同カプセル30mg (塩野義製薬)
プロチアデン錠25 (科研製薬)
デジレル錠25, 同錠50 (ファイザー), レスリン錠25, 同錠50 (シェリング・プラウ) 他
スルモンチール錠10mg, 同錠25mg, 同散10% (塩野義製薬)
ノリトレン錠10mg, 同錠25mg (大日本住友製薬)
ルジオミール錠10mg, 同錠25mg, 同錠50mg (ノバルティスファーマ) 他
テトラミド錠10mg, 同錠30mg (シェリング・プラウ)

リフレックス錠15mg（明治製菓），レメロン錠15mg（シェリング・プラウ）
トレドミン錠12.5mg，同錠15mg，同錠25mg，同錠50mg（旭化成ファーマ）他
アンブリット錠10mg，同錠25mg（第一三共）

[その他の注意] 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において，選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で，骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

2 〈精神神経用剤〉 塩酸セルトラリン パロキセチン塩酸塩水和物

[販 売 名] ジェイゾロフト錠25mg，同錠50mg（ファイザー）
パキシル錠10mg，同錠20mg（グラクソ・スミスクライン）

[その他の注意] 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において，選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で，骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

海外で実施された臨床試験において，本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ，受精率に影響を与える可能性が報告されている。

3 〈精神神経用剤〉 フルボキサミンマレイン酸塩

[販 売 名] デプロメール錠25，同錠50，同錠75（明治製菓），ルボックス錠25，同錠50，同錠75（アボット製薬）

[その他の注意] 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において，選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で，骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

海外で実施された臨床試験において，他の選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ，受精率に影響を与える可能性が報告されている。

4 〈その他のホルモン剤〉 ジェノゲスト

[販 売 名] ディナゲスト錠1mg（持田製薬）

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[副作用
(重大な副作用)] アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状（呼吸困難，血管浮腫，蕁麻疹，そう痒感等）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

5 〈その他の腫瘍用薬〉 クラドリビン

[販 売 名] ロイスタチン注8mg（ヤンセンファーマ）

[副作用
(重大な副作用)] 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。

6 〈主としてカビに作用するもの〉 アムホテリシンB（リポソーム製剤）

[販 売 名]	アムビゾーム点滴静注用50mg（大日本住友製薬）
[副作用 (重大な副作用)]	<u>低カリウム血症</u> ：重篤な低カリウム血症があらわれることがあり，血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈，全身倦怠感，脱力感等が発現するおそれがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 <u>心停止，心不全，不整脈（心室頻拍，心室細動，心房細動等）</u> ：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。

7 〈主としてカビに作用するもの〉 アムホテリシンB〔非リポソーム製剤（注射剤）〕

[販 売 名]	ファンギゾン注射用50mg（ブリストル・マイヤーズ）
[副作用 (重大な副作用)]	<u>心停止，心不全，不整脈（心室頻拍，心室細動，心房細動等）</u> ：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。 <u>低カリウム血症</u> ：重篤な低カリウム血症があらわれることがあり，血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈，全身倦怠感，脱力感等が発現するおそれがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8 〈サルファ剤〉 サラゾスルファピリジン（普通錠，坐剤）

[販 売 名]	サラゾピリン錠500mg，同坐剤500mg（ファイザー）他
[重要な基本的注意]	本剤投与開始前には，必ず血液学的検査（白血球分画を含む血液像），肝機能検査及び腎機能検査を実施すること。 投与中は臨床症状を十分観察するとともに，定期的に（原則として，投与開始後最初の3ヵ月間は2週間に1回，次の3ヵ月間は4週間に1回，その後は3ヵ月ごとに1回），血液学的検査及び肝機能検査を行うこと。また，腎機能検査についても定期的に行うこと。

9 〈合成抗菌剤〉 エノキサシン水和物 トスフロキサシントシル酸塩水和物（経口剤） パズフロキサシンメシル酸塩 塩酸ロメフロキサシン（経口剤）

[販 売 名]	フルマーク錠100mg，同錠200mg（大日本住友製薬） オゼックス錠75，同錠150，同細粒小児用15％（富山化学工業），トスキサシン錠75mg，同錠150mg（アボットジャパン）他 パシル点滴静注液300mg，同点滴静注液500mg（富山化学工業），パズクロス注300，同注500（田辺三菱製薬） バレオンカプセル100mg，同錠200mg（アボットジャパン），ロメバクトカプセル100mg（塩野義製薬）
[慎重投与]	<u>重症筋無力症の患者</u>

[重大な副作用
(類薬)]

重症筋無力症の悪化：他のニューキノロン系抗菌剤で重症筋無力症の悪化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し、適切な処置を行うこと。

10 〈合成抗菌剤〉 メシル酸ガレノキサシン水和物

[販 売 名] ジェニナック錠200mg（富山化学工業）

[慎重投与] 重症筋無力症の患者

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎，好酸球性肺炎：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常，好酸球増多等を伴う間質性肺炎，好酸球性肺炎等があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。

11 〈合成抗菌剤〉 シタフロキサシン水和物 ブルリフロキサシン

[販 売 名] グレースビット錠50mg，同細粒10%（第一三共）
スオード錠100（明治製菓）

[慎重投与] 重症筋無力症の患者

[重大な副作用
(類薬)] 重症筋無力症の悪化

12 〈合成抗菌剤〉 シプロフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン

[販 売 名] シプロキササン注200mg，同注300mg（バイエル薬品）他
シプロキササン錠100mg，同錠200mg（バイエル薬品）他

[慎重投与] QT延長を起こすおそれのある患者

[副作用
(重大な副作用)] 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），多形紅斑

QT延長，心室頻拍（Torsades de pointesを含む）：QT延長，心室頻拍（Torsades de pointesを含む）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。

13 〈合成抗菌剤〉 スパルフロキサシン

[販 売 名] スパラ錠100mg（大日本住友製薬）

[慎重投与] 重症筋無力症の患者

[重大な副作用
(類薬)] 重症筋無力症の悪化：他のニューキノロン系抗菌剤で重症筋無力症の悪化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し，適切な処置を行うこと。

14 〈合成抗菌剤〉 ノルフロキサシン（経口剤）

[販 売 名] バクシダール錠100mg, 同錠200mg, 小児用バクシダール錠50mg（杏林製薬）他
[慎重投与] 重症筋無力症の患者

15 〈抗ウイルス剤〉 ジダノシン

[販 売 名] ヴァイデックス錠25, 同錠50, 同錠100, 同ECカプセル125, 同ECカプセル200（ブリ
 ストル・マイヤーズ）
[重要な基本
 的注意] 本剤の投与により、乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝を伴う肝腫、重篤な肝障害、門脈圧亢
進症（非肝硬変性も含む）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十
分にいき、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。なお、
複数の妊婦において本剤とサニルブジンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報
告されているので、妊娠期間中の本剤とサニルブジンの併用投与は、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。
[副作用
 (重大な副作用)] 肝障害、門脈圧亢進症（非肝硬変性も含む）：重度の脂肪肝を伴う肝腫、重篤な肝障害、門
脈圧亢進症（非肝硬変性も含む）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観
察を十分にいき、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。

16 〈抗ウイルス剤〉 ラルテグラビルカリウム

[販 売 名] アイセントレス錠400mg（萬有製薬）
[副作用
 (重大な副作用)] 横紋筋融解症、ミオパチー：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビ
ン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれるこ
とがあるので、観察を十分にいき、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止
すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明なCK
（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

17 〈その他の生物学的製剤〉 トシリズマブ（遺伝子組換え）

[販 売 名] アクテムラ点滴静注用80mg, 同点滴静注用200mg, 同点滴静注用400mg（中外製薬）
[慎重投与] 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者
[副作用
 (重大な副作用)] 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血
小板減少があらわれることがあるので、観察を十分にいき、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。

3

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成22年 9 月 1 日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
エベロリムス アフィニートール錠5mg	ノバルティスファーマ (株)	平成22年 3 月 8 日
ラスブリカーゼ（遺伝子組換え） ラスリテック点滴静注用1.5mg, 同点滴静注用7.5mg	サノフィ・アベンティス (株)	平成22年 4 月 5 日
オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン レザルタス配合錠LD, 同配合錠HD	第一三共（株）	平成22年 4 月16日
バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩 エックスフォージ配合錠	ノバルティスファーマ (株)	平成22年 4 月16日
ビルダグリプチン エクア錠50mg	ノバルティスファーマ (株)	平成22年 4 月16日
スガマデクスナトリウム ブリディオ静注200mg, 同静注500mg	シュERING・プラウ（株）	平成22年 4 月19日
デュロキセチン塩酸塩 サインバルタカプセル20mg, 同カプセル30mg	塩野義製薬（株）	平成22年 4 月19日
ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩 ザラカム配合点眼液	ファイザー（株）	平成22年 4 月20日
パロノセトロン塩酸塩 アロキシ静注0.75mg	大鵬薬品工業（株）	平成22年 4 月22日
メトホルミン塩酸塩 メトグルコ錠250mg	大日本住友製薬（株）	平成22年 5 月10日
サリドマイド サレドカプセル50	藤本製薬（株）	平成22年 5 月25日
エポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ 後続1] 製剤 エポエチンアルファ BS注750シリンジ「JCR」, 同注1500シ リンジ「JCR」, 同注3000シリンジ「JCR」, 同注750「JCR」, 同注1500「JCR」, 同注3000「JCR」	日本ケミカルリサーチ (株)	平成22年 5 月27日
トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩 デュオトラバ配合点眼液	日本アルコン（株）	平成22年 6 月11日

ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩 コソプト配合点眼液	萬有製薬（株）	平成22年 6 月11日
エクリズマブ（遺伝子組換え） ソリリス点滴静注300mg	アレクシオンファーマ （株）	平成22年 6 月14日
アログリプチン安息香酸塩 ネシーナ錠6.25mg, 同錠12.5mg, 同錠25mg	武田薬品工業（株）	平成22年 6 月15日
カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩 ユニシア配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業（株）	平成22年 6 月15日
パニツムマブ（遺伝子組換え） ベクティビックス点滴静注100mg	武田薬品工業（株）	平成22年 6 月15日
プレガバリン リリカカプセル25mg, 同カプセル75mg, 同カプセル150mg	ファイザー（株）	平成22年 6 月22日
フェンタニルクエン酸塩 フェントステープ1mg, 同テープ2mg, 同テープ4mg, 同テ ープ6mg, 同テープ8mg	久光製薬（株）	平成22年 6 月24日
メトホルミン塩酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩 メタクト配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業（株）	平成22年 7 月 6 日
ラメルテオン ロゼレム錠 8 mg	武田薬品工業（株）	平成22年 7 月 6 日
レナリドミド水和物 レブラミドカプセル 5 mg	セルジーン（株）	平成22年 7 月20日 ^{*1}
		平成22年 8 月20日 ^{*2}
オロパタジン塩酸塩 アレロック錠2.5, 同錠5 ^{*3}	協和発酵キリン（株）	平成22年 7 月23日
パズフロキサシンメシル酸塩 パシル点滴静注液300mg, 同点滴静注液500mg ^{*4}	富山化学工業（株）	平成22年 7 月23日
パズフロキサシンメシル酸塩 パズクロス注300, 同注500 ^{*4}	田辺三菱製薬（株）	平成22年 7 月23日
ブデソニド パルミコート100 μ gタービュヘイラー 112吸入, 同200 μ g タービュヘイラー 56吸入, 同200 μ gタービュヘイラー 112吸 入 ^{*5}	アストラゼネカ（株）	平成22年 7 月23日
ランソプラゾール タケブロンカプセル15, 同OD錠15	武田薬品工業（株）	平成22年 7 月23日 ^{*6}
		平成22年 8 月20日 ^{*7}
ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） ネスブ注射液10 μ g/1mLプラシリンジ, 同注射液15 μ g/1mL プラシリンジ, 同注射液20 μ g/1mLプラシリンジ, 同注射 液30 μ g/1mLプラシリンジ, 同注射液40 μ g/1mLプラシリ ンジ, 同注射液60 μ g/0.6mLプラシリンジ, 同注射液120 μ g/0.6mLプラシリンジ, 同注射液180 μ g/0.9mLプラシリンジ	協和発酵キリン（株）	平成22年 8 月26日

* 1：初めに承認された効能「再発又は難治性の多発性骨髄腫」

* 2：効能追加された「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」

* 3：用法追加された「小児（7 歳以上）」

* 4：効能追加された「〈適応菌種〉肺炎球菌〈適応症〉敗血症」

* 5：用法追加された「小児」

* 6：効能追加された「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」

* 7：効能追加された「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」