

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アレンドロネート錠週1回投与製剤（35mg錠及び70mg錠）は、2006年1月現在、80カ国以上で登録・承認され、推定使用患者数は287万人・年以上（調査期間：2005年7月～2006年1月）である。主要国におけるアレンドロネート錠週1回投与製剤の登録・承認状況は表1.6 #1に示すとおりであり、外国の代表的な添付文書として、米国及びEU諸国17カ国（アイスランド及びノルウェーを含む）で ██████████ 承認された添付文書の概要を表1.6 #2、#3に示すとともに米国及びEUの添付文書の原文を添付した [1.6.1、1.6.2]。

なお、アレンドロネート錠1日1回投与製剤（5mg錠、10mg錠及び40mg錠）は、2006年1月現在、90カ国以上において登録・承認され、推定使用患者数は17万人・年以上（調査期間：2005年7月～2006年1月）である。

表 1.6 #1 主要国におけるアレンドロネート錠週1回製剤の登録・承認状況
(2006年1月現在)

国名	販売名	許可年月日	剤型	含量	効能・効果	用法・用量	
米国	FOSAMAX	2000年10月20日 (閉経後骨粗鬆症の予防) 2000年10月20日 (閉経後骨粗鬆症) 2001年1月31日 (男性骨粗鬆症)	錠剤	35mg 70mg	閉経後骨粗鬆症の予防 閉経後骨粗鬆症 男性骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症の予防：35mg/週 閉経後骨粗鬆症：70mg/週 男性骨粗鬆症：70mg/週	
欧州	英国	FOSAMAX	錠剤	70mg	閉経後骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症：70mg/週	
	ドイツ	FOSAMAX einmal wöchentlich 70mg Tabletten					2001年6月29日 (閉経後骨粗鬆症)
	イタリア	FOSAMAX					2001年12月24日 (閉経後骨粗鬆症)
	フランス	FOSAMAX					2002年6月17日 (閉経後骨粗鬆症)
カナダ	FOSAMAX	2002年2月4日 (閉経後骨粗鬆症) (男性骨粗鬆症)	錠剤	70mg	閉経後骨粗鬆症 男性骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症：70mg/週 男性骨粗鬆症：70mg/週	
スイス	FOSAMAX	2000年11月28日 (閉経後骨粗鬆症) 2003年11月20日 (男性骨粗鬆症)	錠剤	70mg	閉経後骨粗鬆症 男性骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症：70mg/週 男性骨粗鬆症：70mg/週	
オーストラリア	FOSAMAX	2001年2月7日 (閉経後骨粗鬆症) 2001年10月23日 (男性骨粗鬆症)	錠剤	70mg	閉経後骨粗鬆症 男性骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症：70mg/週 男性骨粗鬆症：70mg/週	

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その1）

国名	米国
販売名	FOSAMAX
会社名	米国メルク社（Merck & Co., Inc.）
剤型・含量	<p>アレンドロン酸ナトリウムは、白色の結晶性の非吸湿性の粉末であり、水に溶けやすく、アルコールにごくわずかに溶け、クロロホルムにほとんど溶けない。FOSAMAX 錠は、アレンドロン酸ナトリウム塩三水和物を 6.53mg、13.05mg、45.68mg、52.21mg 又は 91.37mg を含み、遊離の酸としてはそれぞれ 5mg、10mg、35mg、40mg 及び 70mg に相当する。また、以下の添加物を含有する：微結晶性セルロース、無水ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、ステリアリン酸マグネシウム。FOSAMAX 錠 10mg は、カルナウバロウも含有する。FOSAMAX 経口液剤の各ボトルは、遊離酸の 70mg に相当するアレンドロン酸ナトリウム塩三水和物 91.35mg を含有する。各ボトルには以下の添加物を含有する：緩衝剤としてのクエン酸ナトリウム二水和物及び無水クエン酸、また、サッカリンナトリウム、人工ラズベリー香料及び精製水。防腐剤として、プロピルパラベンナトリウム 0.0225% 及びブチルパラベンナトリウム 0.0075% が添加されている。</p>
効能・効果	<p><i>閉経後の女性における骨粗鬆症の治療及び予防</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 骨粗鬆症の治療；FOSAMAX は骨量を増加させ、大腿骨及び脊椎（椎骨圧迫骨折）の骨折発症頻度を減少させる。 骨粗鬆症は低骨量（例えば、閉経前の平均より、少なくとも標準偏差値の2倍以上低下）又は骨粗鬆症関連骨折若しくはその既往歴によって確認する。 骨粗鬆症の予防；骨粗鬆症発症のリスクを有する閉経後女性、及び骨量を維持し、将来の骨折のリスクの軽減が望まれる閉経後女性を対象。骨量の減少は、特に 60 歳未満の閉経後の女性において急速に進行する。閉経後の骨粗鬆症を進行させるリスク因子としては、以下のものが掲げられる；早期の閉経、中等度の低骨量（例えば、健常成人女性の平均値の少なくとも標準偏差値以上低下）、痩身、白色人種、アジア人種、骨粗鬆症の家族歴などがある。これらのリスク因子は、骨粗鬆症の予防のために FOSAMAX の使用を考える際に重要である。 <p><i>男性骨粗鬆症における骨量増加のための治療</i></p> <p>グルココルチコイドをプレドニゾロン換算で 1 日量として 7.5mg 以上を服用し、骨密度の低い男性及び女性のグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療（「使用上の注意、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症」の項を参照）グルココルチコイドを服用している患者は、適切な量のカルシウム及びビタミン D を服用すること。</p> <p><i>男性及び女性の骨 Paget 病の治療</i></p> <p>アルカリホスファターゼが少なくとも正常上限の 2 倍の患者、症状のある患者又は将来この疾患による合併症のリスクのある骨 Paget 病の患者の治療に使用すること。</p>
用法・用量	<p>FOSAMAX は、その日の最初の飲食物を摂取又は薬剤を服用する少なくとも 30 分前に、水のみで服用すること。他の飲料（ミネラルウォーターを含む）、食物及びいくつかの薬剤は、FOSAMAX の吸収を抑制すると考えられる（「薬物相互作用」の項を参照）。FOSAMAX 服用後 30 分待たずに又は同時に、食</p>

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その2）

<p>用法・用量 (続き)</p>	<p>物、飲料（水以外のもの）、他の薬剤を服用すると、FOSAMAX の吸収が抑制され、効果が減弱する。</p> <p>FOSAMAX は起床後に服用すること。服薬後速やかに胃内へ到達させ、食道への刺激を少なくするために、FOSAMAX 錠は、コップ 1 杯の水（6～8 オンス）とともに飲み込むこと。胃内容物の排泄を促進するため、FOSAMAX 経口液剤は少なくとも 2 オンス（カップの 1/4）の水とともに飲むこと。患者は少なくとも服薬後 30 分間、かつ、その日の最初の食事を終えるまでは横にならないこと。FOSAMAX は就寝時又は起床前に服用してはならない。これらの注意事項が守られない場合には食道の有害事象の危険が増加するおそれがある（「警告」、「使用上の注意」の項を参照）。</p> <p>患者は、カルシウム及びビタミン D の食事からの摂取量が不十分な場合には、補充を行うこと（「使用上の注意、全般」の項を参照）。</p> <p>高齢者又は軽度から中等度の腎機能不全患者（クレアチニンクリアランス 35～60mL/min）においては、用量の調整は必要でない。FOSAMAX は、より重度の腎不全患者（クレアチニンクリアランス<35mL/min）に対しては使用経験が少ないため、投与は推奨しない。</p> <p><i>閉経後の女性における骨粗鬆症の治療（「効能・効果」の項を参照）</i> 推奨投与量は、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 70mg 錠 1 錠を週 1 回 又は ・ 70mg 経口液剤 1 本を週 1 回 又は ・ 10mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 <p><i>男性骨粗鬆症における骨量増加のための治療</i> 推奨投与量は、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 70mg 錠 1 錠を週 1 回 又は ・ 70mg 経口液剤 1 本を週 1 回 又は ・ 10mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 <p><i>閉経後の女性における骨粗鬆症の予防（「効能・効果」の項を参照）</i> 推奨投与量は、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 35mg 錠 1 錠を週 1 回 又は ・ 5mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 <p>FOSAMAX による骨粗鬆症の治療及び予防における安全性は、過去 7 年間にわたり研究されている。</p> <p><i>男性及び女性のグルコルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療</i> 閉経後の女性でエストロゲン投与を受けていない患者の推奨投与量は 10mg 錠 1 錠 1 日 1 回であり、それ以外の患者の推奨投与量は 5mg 錠 1 錠 1 日 1 回である。</p> <p><i>男性及び女性の骨 Paget 病の治療</i> 推奨される治療法は、40mg 1日1回の6ヵ月間投与である。</p>
-----------------------	--

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 3）

<p>用法・用量 (続き)</p>	<p>Paget 病の再治療</p> <p>6 ヶ月ごとに調査した臨床試験において、FOSAMAX が有効であった患者の 9% (32 例中 3 例) で治療後 12 ヶ月以内に再発した。FOSAMAX の効果はビスホスホネート治療歴の有無に関わらず同様であったが、再投与した場合の個々の情報はない。6 ヶ月間の治療後評価期間の後、血清アルカリホスファターゼ値増加に基づき再発と診断された患者に対し、FOSAMAX の再投与を考慮しても良い。同様に、血清アルカリホスファターゼが正常化されなかった患者に対しても FOSAMAX の再投与を考慮してよい。</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>(禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食道狭窄又はアカラシアなど食道からの通過を遅延させる食道異常 ・立位又は上体を起こした状態での坐位が少なくとも 30 分間とれない場合 ・誤嚥のリスクが高い患者は、FOSAMAX 経口液剤を服用しないこと ・本剤の何れかの成分に対する過敏症 ・低カルシウム血症（「使用上の注意、全般」の項を参照） <p>(警告)</p> <p>FOSAMAX は、他のビスホスホネート製剤と同様、上部消化管粘膜に対する局所の刺激を引き起こす場合がある。</p> <p>FOSAMAX を投与した患者において、食道炎、食道潰瘍、食道びらんなど、時に出血を伴い、まれに食道狭窄又は食道穿孔につながる食道に関する有害事象が報告されている。一部の症例において、これらの症状は重篤であり、入院を要した。そのため、医師は食道の副作用を示すいかなる徴候又は症状にも注意すべきであり、患者に対して、嚥下障害、嚥下痛、胸骨下痛又は胸やけの新たな発現・悪化がみられた場合は、FOSAMAX の服用を中止して診察を受けるように指導すること。</p> <p>患者が FOSAMAX 服用後に横になったり、推奨量の水の服用を怠る及び／又は食道刺激を示す症状発現後も FOSAMAX 服用を継続したりすると、食道に関する重度な有害事象の危険性の増加がみられる。そのため、患者に対し、用法に関する完全な指導を行い、理解させることが非常に重要である（「用法・用量」の項を参照）。精神的障害のため、用法に関する指導に従うことができない患者においては、適切な管理のもと、FOSAMAX の投与を行うべきである。</p> <p>進行中の上部消化管疾患（嚥下障害、食道疾患、胃炎、十二指腸炎又は潰瘍）がある患者に FOSAMAX を投与する場合は、FOSAMAX による上部消化管粘膜への刺激作用及び基礎疾患悪化の可能性があるため、注意が必要である。臨床試験ではこのような危険性の増大は認められなかったが、ときに重度で合併症を伴う胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の市販後報告がある。</p> <p>(使用上の注意)</p> <p>全般</p> <p>エストロゲン欠乏、加齢及びグルココルチコイド使用以外の骨粗鬆症の原因を考慮すること。</p> <p>FOSAMAX による治療開始の前に、低カルシウム血症を治療すること（「禁忌」の項を参照）。ミネラル代謝に影響を及ぼすような他の疾患（ビタミン D 欠乏症など）に対しても、同じく効果的治療を行うこと。このような状態の患者では、FOSAMAX 投与中、血清カルシウム濃度及び低カルシウム血症の症状を観察すること。</p> <p>特に治療前の骨代謝回転速度が極めて速い Paget 病患者、並びにカルシウム</p>

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 4）

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>吸収が低下しているグルココルチコイド投与患者では、おそらくFOSAMAXの骨塩量増加効果によると考えられる軽度の無症候性の血清カルシウム及びリン酸塩濃度の低下が起こることがある。</p> <p>十分量のカルシウム及びビタミンDを栄養摂取することは、骨Paget病患者及びグルココルチコイドの治療を受けている患者にとって特に重要である。</p> <p>筋骨格痛</p> <p>市販後の経験から、骨粗鬆症の予防及び治療のためにビスホスホネートを服用している患者で、骨、関節、筋肉において日常生活に支障を来すような激しい痛みを生じることが報告されている（「副作用」の項を参照）。しかしそのような報告はまれである。このカテゴリーの薬剤にはFOSAMAX (alendronate) も含まれる。大部分の患者は閉経後の女性であった。症状発現までの時間は服用開始の初日から数ヵ月まで様々であった。ほとんどの場合、服用中止により症状は軽快した。一部の患者では同じ薬剤、もしくは別のビスホスホネートの再投与により症状の再発が認められた。</p> <p>プラセボ対照のFOSAMAXの臨床試験において、このような症状を発現した患者の割合はFOSAMAX投与群とプラセボ投与群とで同等であった。</p> <p>歯</p> <p>一般に抜歯又は局所感染と関連して発現し、治癒の遷延を伴った顎の骨壊死 (ONJ : osteonecrosis of the jaw) がビスホスホネートの使用患者で報告されている。ビスホスホネートと関連ありと判断された骨壊死の報告の多くは、がん患者であり、ビスホスホネートの静脈内投与を受けているケースであった。しかし閉経後の骨粗鬆患者でも何件か発生している。顎の骨壊死のリスク因子として、がん、併用療法（化学療法、放射線療法、コルチコステロイド療法等）、口腔内不衛生及び合併症（歯科疾患、貧血、凝固障害、感染等）が知られている。</p> <p>ビスホスホネートの治療を受けている間に顎の骨壊死が発現した患者は口腔外科医の治療を受けること。歯の手術は状態を悪化させる可能性がある。歯科処置を必要とする患者において、ビスホスホネート投与を中止することでONJのリスクを低減させることを示したデータはない。</p> <p>治療を行なう医師は臨床的に判断し、個々の利益とリスクに基づいて各患者の管理方法を指導すること。</p> <p>腎機能不全患者</p> <p>腎機能不全患者（クレアチンクリアランス<35mL/min）の患者に対する本剤の使用は望ましくない（「用法・用量」の項を参照）。</p> <p>グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症</p> <p>プレドニゾン7.5mg/日未満又はそれに相当するグルココルチコイドの投与を受けている患者において、FOSAMAX投与のリスクベネフィットの評価は検討されていない（「効能・効果」の項を参照）。投与開始前に、男女ともホルモン状態を確認し、適切な補充をすること。</p> <p>FOSAMAX 及びグルココルチコイド併用投与時は、投与開始時及び投与後 6～12ヵ月に骨密度を繰り返し測定すること。</p> <p>骨密度の中央値が健常若年成人の平均より標準偏差の1.2倍低い患者において、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療における FOSAMAX の有効性が認められた。</p> <p>2年間にわたる試験において、FOSAMAX の有効性は確立されている。最初</p>
------------------------	---

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要 (その 5)

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>の 1 年間に骨密度は著しく増加し、次の 1 年間は維持されるか、又はわずかに増加した。2 年を超える FOSAMAX 投与の有効性は検討されていない。脊椎骨折の骨折予防に関する FOSAMAX の有効性が認められた。しかし、この所見は主に閉経後女性において発現した非常に少数の骨折に基づくものであった。脊椎以外の骨折予防の有効性は証明されていない。</p> <p>(薬物相互作用)</p> <p>エストロゲン／ホルモン補充療法 (HRT) 閉経後の骨粗鬆症の女性を対象とした 1 年又は 2 年間にわたる 2 つの臨床試験において、HRT (エストロゲン±プロゲステロン) 及び FOSAMAX の併用投与を評価した。これらの試験において、併用投与の安全性及び忍容性プロファイルは、それぞれの単独投与の場合と同様であった。しかし、骨代謝抑制の度合い (表面の骨石灰化による評価) は、各単独投与の場合よりも、併用投与により有意に増加した。骨折に対する FOSAMAX と HRT との長期併用時の効果は検討されていない。</p> <p>カルシウム剤／制酸剤 カルシウム剤、制酸剤及び一部の経口薬は、FOSAMAX の吸収を阻害すると考えられる。そのため、患者は FOSAMAX 服用後少なくとも 30 分は、他の経口薬を服用してはならない。</p> <p>アスピリン 臨床試験において、1 日 10mg を超える FOSAMAX とアスピリン含有製剤を併用投与した患者では、上部消化管に関する有害事象の発現率が増加した。</p> <p>非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) FOSAMAX は、NSAIDs を服用している患者への投与が可能である。3 年間にわたる臨床比較試験 (n=2,027) において、患者の大半は NSAIDs を併用していたが、上部消化管に関する有害事象の発現率は、FOSAMAX 5mg 又は 10mg/日投与群とプラセボ投与群において同様であった。しかし、NSAIDs の使用は、消化管刺激をもたらすため、FOSAMAX 使用中は注意が必要である。</p> <p>(妊婦への投与) 妊婦を対象とした試験は行われていない。妊婦への FOSAMAX の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ行うこと。</p> <p>(授乳婦への投与) アレンドロネートがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤がヒト母乳中に移行するため、FOSAMAX を授乳婦に投与する場合は注意すること。</p> <p>(小児への投与) 139 人の重度の小児骨形成不全症患者 (4-18 歳) を対象とした 2 年間にわたるプラセボ対照二重盲検比較試験において、FOSAMAX の有効性と安全性を検討した。109 人の患者が FOSAMAX 5mg/日 (体重 40kg 未満) 又は 10mg/日 (体重 40kg 以上) 群、30 人の患者がプラセボ群に、無作為に割り付けられた。患者の平均ベースライン腰椎 BMD Z-値は、-4.5 であった。ベースラインから 24 ヶ月後の腰椎 BMD Z-値の平均変化は、FOSAMAX 投与群で 1.3、プラセボ</p>
------------------------	---

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 6）

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>投与群では 0.1 であった。FOSAMAX による治療は、骨折のリスクを減少させなかった。FOSAMAX 投与群において、12 ヶ月時までに放射線学的に骨折を確認した患者のうち 16%は、24 ヶ月時の X線撮影では、治癒が遅れるか（カルスリモデリング）、骨折が癒合していなかった。プラセボ投与群において同様の患者は 9%であった。FOSAMAX 投与群における 24 ヶ月時の骨組織形態計測データでは、骨代謝回転の減少と石灰化時間の遅延がみられたが、石灰化異常はみられなかった。また、骨痛の減少については、FOSAMAX 投与群とプラセボ投与群で、統計学的に有意な差は認められなかった。</p> <p>FOSAMAX は、小児における適応はない。 (小児における臨床的な有害事象については、「副作用、臨床試験、骨形成不全症」の項を参照)</p> <p>(高齢者への投与) 骨折介入試験 (FIT) において、FOSAMAX 投与群の 71% (n=2,302) は 65 歳以上であり、17% (n=550) は 75 歳以上であった。女性を対象とした米国及び国際共同の骨粗鬆症治療試験、男性を対象とした骨粗鬆症治療試験、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症治療試験及び Paget 病試験において、FOSAMAX 投与群の患者のそれぞれ 45%、50%、37%及び 70%は 65 歳以上であった。高齢患者と若年患者の間で、有効性又は安全性に関する大きな差はみられていないが、一部の高齢者における感受性の増加は除外できない。</p> <p>(副作用) 臨床試験 最長 5 年間にわたる臨床試験において FOSAMAX に関連した有害事象は軽度であり、概して、治療の中止を必要とするようなものはなかった。 FOSAMAX の安全性については、約 8,000 例の閉経後女性を対象とした臨床試験において評価されている。</p> <p>骨粗鬆症治療 閉経後女性 3 年間にわたる同一デザインの多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験の 2 試験（米国及び国際共同試験；n=994）において、臨床的な有害事象の発現により投与が中止された患者は、FOSAMAX 10mg/日投与群 196 例のうち 4.1%、プラセボ投与群 397 例のうち 6.0%であった。骨折介入試験 (n=6,459) において、臨床的な有害事象の発現により投与が中止された患者は、FOSAMAX 投与群 (5mg/日を 2 年間投与した後、さらに 10mg/日を 1 年又は 2 年投与した) 3,236 例のうち 9.1%、プラセボ投与群 3,223 例のうち 10.1%であった。上部消化管に関連した有害事象の発現による中止は、FOSAMAX 投与群で 3.2%、プラセボ投与群で 2.7%であった。これらの試験集団において、49~54%の患者はベースラインにおいて消化管疾患の既往歴があり、54~89%の患者は試験期間中に非ステロイド性抗炎症薬又はアスピリンを服用していた。これらの試験で、治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、FOSAMAX 投与群又はプラセボ投与群における発現率が 1%以上の有害事象を以下の表に示す。</p>
------------------------	--

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 7）

使用上の注意 (続き)		閉経女性を対象とした骨粗鬆症治療試験			
		治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、1%以上の患者に報告された有害事象			
		米国/国際共同試験		骨折介入試験	
		FOSAMAX* (%,n=196)	プラセボ (%,n=397)	FOSAMAX** (%,n=3,236)	プラセボ (%,n=3,223)
消化器系	腹痛	6.6	4.8	1.5	1.5
	悪心	3.6	4.0	1.1	1.5
	消化不良	3.6	3.5	1.1	1.2
	便秘	3.1	1.8	0.0	0.2
	下痢	3.1	1.8	0.6	0.3
	鼓腸	2.6	0.5	0.2	0.3
	胃酸逆流	2.0	4.3	1.1	0.9
	食道潰瘍	1.5	0.0	0.1	0.1
	嘔吐	1.0	1.5	0.2	0.3
	嚥下障害	1.0	0.0	0.1	0.1
	腹部膨満	1.0	0.8	0.0	0.0
	胃炎	0.5	1.3	0.6	0.7
筋骨格系	筋骨格痛(骨、 筋肉又は関節)	4.1	2.5	0.4	0.3
	筋痙攣	0.0	1.0	0.2	0.1
精神・神経系	頭痛	2.6	1.5	0.2	0.2
	めまい	0.0	1.0	0.0	0.1
感覚器系	味覚倒錯	0.5	1.0	0.1	0.0

* 3年間：10mg/日
** 2年間：5mg/日、1年又は2年の延長期間：10mg/日

まれに発疹、紅斑が発現した。
消化性潰瘍疾患及び胃切除の既往歴があり、アスピリンを併用服用していた FOSAMAX (10mg/日) 投与群の 1 症例において、軽度の出血を伴う吻合部潰瘍を発現し、薬剤と関連が「あり」と判断された。アスピリンと FOSAMAX の投与が中止され、患者は回復した。
米国及び国際共同の試験において、FOSAMAX 5mg 又は 20mg を投与した患者 401 例における有害事象プロファイルは類似していた。これらの試験の 2 年間にわたる延長期間中（投与期間 4 年及び 5 年）、FOSAMAX の 5mg 又は 10mg 投与を継続した患者 296 例における有害事象のプロファイルは、3 年間のプラセボを対照とした比較試験でみられたものと類似していた。延長期間中、FOSAMAX 10mg/日投与群の患者 151 例において、臨床的な有害事象発現のため投与を中止した患者の割合は、試験の最初の 3 年間に類似していた。
1 年間にわたる多施設共同二重盲検比較試験において、FOSAMAX 70mg/週投与群及び FOSAMAX 10mg/日投与群の全般的な安全性及び忍容性のプロファイルは類似していた。治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、FOSAMAX 70mg/週投与群又は FOSAMAX 10mg/日投与群における発現率が 1%以上の有害事象を以下の表に示す。

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 8）

使用上の注意 (続き)		閉経女性を対象とした骨粗鬆症治療試験 治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、1%以上の患者に報告された有害事象			
			FOSAMAX 70mg/週 (%、n=519)	FOSAMAX 10mg/日 (%、n=370)	
消化器系	腹痛	3.7		3.0	
	消化不良	2.7		2.2	
	胃酸逆流	1.9		2.4	
	悪心	1.9		2.4	
	腹部膨満	1.0		1.4	
	便秘	0.8		1.6	
	鼓腸	0.4		1.6	
	胃炎	0.2		1.1	
	胃潰瘍	0.0		1.1	
筋骨格系	筋骨格痛（骨、筋肉又は関節）	2.9		3.2	
	筋痙攣	0.2		1.1	
男性 男性での 2 年間にわたる多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験（FOSAMAX 10mg/日での 2 年間の試験と、FOSAMAX 70mg/週での 1 年間の試験）において、臨床的な有害事象の発現により投与が中止された患者は、2 年間試験では FOSAMAX 10mg/日投与群の 2.7%、プラセボ投与群の 10.5% であり、1 年間試験では FOSAMAX 70mg/週投与群の 6.4%、プラセボ投与群の 8.6% であった。治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、FOSAMAX 投与群又はプラセボ投与群における発現率が 2%以上の有害事象を以下の表に示す。					
男性を対象とした骨粗鬆症治療試験 治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、2%以上の患者に報告された有害事象					
		2 年間試験		1 年間試験	
		FOSAMAX 10mg/日 (%、n=146)	プラセボ (%、n=95)	FOSAMAX 70mg/週 (%、n=109)	プラセボ (%、n=58)
消化器系	胃酸逆流	4.1	3.2	0.0	0.0
	鼓腸	4.1	1.1	0.0	0.0
	胃食道逆流性疾患	0.7	3.2	2.8	0.0
	消化不良	3.4	0.0	2.8	1.7
	下痢	1.4	1.1	2.8	0.0
	腹痛	2.1	1.1	0.9	3.4
	悪心	2.1	0.0	0.0	0.0
閉経後の女性における骨粗鬆症の予防 プラセボ対照二重盲検比較試験の 3 試験において、1,400 例以上の患者に FOSAMAX を無作為に 2 年間又は 3 年間投与し、40~60 歳の閉経後の女性における FOSAMAX 5mg/日の安全性を評価した。 これらの試験において、FOSAMAX 5mg/日投与群とプラセボ投与群の全般的な安全性プロファイルは類似していた。					

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 9）

使用上の注意 （続き）	<p>臨床的な有害事象の発現により投与が中止された患者は、FOSAMAX 5mg/日投与群 642 例のうち 7.5%、プラセボ投与群 648 例のうち 5.7%であった。1 年間にわたる多施設共同二重盲検比較試験において、FOSAMAX 35mg/週投与群と FOSAMAX 5mg/日投与群の全般的な安全性及び忍容性プロファイルは類似していた。</p> <p>治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、FOSAMAX 35mg/週投与群、FOSAMAX 5mg/日投与群又はプラセボ投与群における発現率が 1%以上有害事象を以下の表に示す。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="6" style="text-align: center;">閉経女性を対象とした骨粗鬆症予防試験</th> </tr> <tr> <th colspan="6" style="text-align: center;">治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、1%以上の患者に報告された有害事象</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">2/3 年間試験</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">1 年間試験</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">FOSAMAX 5mg/日 (%,n=642)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ (%,n=648)</th> <th style="text-align: center;">FOSAMAX 5mg/日 (%,n=361)</th> <th style="text-align: center;">FASAMAX 35mg/週 (%,n=362)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7" style="vertical-align: top;">消化器系</td> <td>消化不良</td> <td style="text-align: center;">1.9</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> <td style="text-align: center;">2.2</td> <td style="text-align: center;">1.7</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td style="text-align: center;">1.7</td> <td style="text-align: center;">3.4</td> <td style="text-align: center;">4.2</td> <td style="text-align: center;">2.2</td> </tr> <tr> <td>胃酸逆流</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">4.2</td> <td style="text-align: center;">4.7</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td style="text-align: center;">1.1</td> <td style="text-align: center;">1.7</td> <td style="text-align: center;">1.1</td> <td style="text-align: center;">0.6</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td style="text-align: center;">0.9</td> <td style="text-align: center;">0.5</td> <td style="text-align: center;">1.7</td> <td style="text-align: center;">0.3</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td style="text-align: center;">0.2</td> <td style="text-align: center;">0.3</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> <td style="text-align: center;">1.1</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td>筋骨格痛（骨、筋肉又は関節）</td> <td style="text-align: center;">0.8</td> <td style="text-align: center;">0.9</td> <td style="text-align: center;">1.9</td> <td style="text-align: center;">2.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>エストロゲン／ホルモン補充療法の併用投与</p> <p>閉経後の骨粗鬆症の女性（合計：n=853）を対象とした 2 試験（期間 1 年及び 2 年）において、FOSAMAX 10mg/日投与群とエストロゲン±プロゲステロン（n=354）併用投与群の安全性及び忍容性プロファイルは、それぞれ単独の投与の場合と一致した。</p> <p>グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療</p> <p>グルココルチコイドの投与を受けている患者を対象とした、1 年間にわたる多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験の 2 試験において、FOSAMAX 5mg/日投与群及び 10mg/日投与群の全般的な安全性及び忍容性プロファイルは、プラセボ投与群とほぼ類似していた。治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、FOSAMAX 5mg/日投与群、10mg/日投与群又はプラセボ投与群における発現率が 1%以上の有害事象を以下の表に示す。</p>	閉経女性を対象とした骨粗鬆症予防試験						治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、1%以上の患者に報告された有害事象								2/3 年間試験		1 年間試験				FOSAMAX 5mg/日 (%,n=642)	プラセボ (%,n=648)	FOSAMAX 5mg/日 (%,n=361)	FASAMAX 35mg/週 (%,n=362)	消化器系	消化不良	1.9	1.4	2.2	1.7	腹痛	1.7	3.4	4.2	2.2	胃酸逆流	1.4	2.5	4.2	4.7	悪心	1.4	1.4	2.5	1.4	下痢	1.1	1.7	1.1	0.6	便秘	0.9	0.5	1.7	0.3	腹部膨満	0.2	0.3	1.4	1.1	筋骨格系	筋骨格痛（骨、筋肉又は関節）	0.8	0.9	1.9	2.2
閉経女性を対象とした骨粗鬆症予防試験																																																																			
治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、1%以上の患者に報告された有害事象																																																																			
		2/3 年間試験		1 年間試験																																																															
		FOSAMAX 5mg/日 (%,n=642)	プラセボ (%,n=648)	FOSAMAX 5mg/日 (%,n=361)	FASAMAX 35mg/週 (%,n=362)																																																														
消化器系	消化不良	1.9	1.4	2.2	1.7																																																														
	腹痛	1.7	3.4	4.2	2.2																																																														
	胃酸逆流	1.4	2.5	4.2	4.7																																																														
	悪心	1.4	1.4	2.5	1.4																																																														
	下痢	1.1	1.7	1.1	0.6																																																														
	便秘	0.9	0.5	1.7	0.3																																																														
	腹部膨満	0.2	0.3	1.4	1.1																																																														
筋骨格系	筋骨格痛（骨、筋肉又は関節）	0.8	0.9	1.9	2.2																																																														

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 10）

使用上の注意 (続き)		グルココルチコイド治療患者での 1 年間試験 治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、1%以上の患者に報告された有害事象		
			FOSAMAX 10mg/日 (%、n=157)	FOSAMAX 5mg/日 (%、n=161)
消化器系	腹痛 胃酸逆流 便秘 メレナ 悪心 下痢	3.2 2.5 1.3 1.3 0.6 0.0	1.9 1.9 0.6 0.0 1.2 0.0	0.0 1.3 0.0 0.0 0.6 1.3
精神・神経系	頭痛	0.6	0.0	1.3

試験 2 年目も治療を継続したグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の集団 (FOSAMAX : n=147) における全般的な安全性及び忍容性プロファイルは、1 年目のプロファイルと同様であった。

骨 Paget 病

臨床試験（骨粗鬆症及び Paget 病）において、FOSAMAX 40mg/日を 3～12 ヶ月間にわたり投与した患者 175 例で報告された有害事象は、FOSAMAX 10mg/日を投与した閉経後の女性で報告されたものと類似していた。しかし、FOSAMAX 40mg/日投与群の患者において、上部消化管に関する有害事象の発現率の明らかな増加がみられた（FOSAMAX 17.7%対プラセボ 10.2%）。食道炎 1 例及び胃炎 2 例で投与が中止された。

さらに、他のビスホスホネート製剤の投与を受けた Paget 病患者で報告されている筋骨格痛（骨、筋肉又は関節）は、FOSAMAX 40mg/日投与群の患者の約 6%において、治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と報告されたのに対し、プラセボ投与群では約 1%であった。しかし、投与中止に至った例はまれであった。

Paget 病の患者において、FOSAMAX 40mg/日投与群の 6.4%、プラセボ投与群の 2.4%で有害事象の発現により投与が中止された。

骨形成不全症

FOSAMAX は小児における適応はない。

骨形成不全症（Osteogenesis Imperfecta、以下 OI）患者における、FOSAMAX の投与 24 ヶ月までの全体的な安全性プロファイルは、おおむね成人骨粗鬆症に対するものと類似していた。しかし、OI 患者における FOSAMAX 投与群の嘔吐の発生率は、プラセボ投与群と比較して高かった。すなわち、24 ヶ月の治療期間で、109 人の FOSAMAX 投与群のうち 32 人（29.4%）に、30 人のプラセボ投与群のうち 3 人（10%）に嘔吐が認められた。

薬物動態試験において、FOSAMAX 35mg 又は 70mg の単回投与試験を受けた 24 人の小児 OI 患者のうち 6 人は、投与後 24～48 時間以内に、発熱、インフルエンザ様症状及び／又は軽いリンパ球減少症を発現した。これらの事象は 2～3 日継続しアセトアミノフェン投与により改善したが、FOSAMAX を含むビスホスホネート治療を受けている患者で報告された急性期反応と一致していた（「副作用、市販後副作用、全身」の項を参照）。

表 1.6 #2 米国における添付文書の概要（その 11）

<p>臨床検査所見</p> <p>多施設共同二重盲検比較試験において、FOSAMAX 投与群で血清カルシウム及びリン酸塩濃度の無症候性で軽度の一過性の低下が、それぞれ約 18% 及び 10% みられたのに対し、プラセボ投与群では約 12% 及び 3% であった。しかし、血清カルシウム濃度の 8.0mg/dL (2.0mM) 未満及び血清リン酸塩濃度の 2.0mg/dL (0.65mM) 以下の減少の発現率は、両群で類似していた。</p> <p>市販後副作用</p> <p>市販後において、以下の副作用が報告された。</p> <p>全身：蕁麻疹及びまれに血管浮腫などの過敏症反応。他のビスホスホネート製剤と同様に、FOSAMAX 投与群で筋痛、倦怠感及びまれに発熱の一過性症状が、特に投与開始時に報告されている。まれに、一般的に、発症しやすい健康状態と関連して症候性低カルシウム血症が起きる。</p> <p>消化器系：食道炎、食道びらん、食道潰瘍、まれに食道狭窄又は食道穿孔及び口腔咽頭部潰瘍；因果関係が確立されていないが、一部に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、そのなかには重症で合併症を伴っているものがある（「警告」、「使用上の注意」、「用法・用量」の項を参照）。</p> <p>限局性の顎の骨壊死（おおむね抜歯や局所感染に関連し、しばしば治癒の遷延を伴う）がまれに報告されている（「使用上の注意、歯」の項を参照）。</p> <p>筋骨格系：まれに、骨、関節又は筋肉において日常生活に支障を来たすような激しい痛みを生じることが報告されている（「使用上の注意、筋骨格痛」の項を参照）。</p> <p>皮膚：発疹（ときに光線過敏性反応を伴う）、そう痒、まれに Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死融解症を含む重症な皮膚反応。</p> <p>感覚器：まれにブドウ膜炎、強膜炎又は上強膜炎</p> <p>(過量投与)</p> <p>雌ラット及びマウスにそれぞれ 552mg/kg (3,256mg/m²) 及び 966mg/kg (2,898 mg/m²) を単回経口投与後、有意な致死性がみられた。雄ラット及びマウスではこれらの値はわずかに高く、それぞれ 626mg/kg 及び 1,280mg/kg であった。イヌに最高 200mg/kg (4,000mg/m²) を経口投与したところ、死亡例はなかった。</p> <p>FOSAMAX の過量投与に関する詳細な情報は得られていない。経口での過量投与により、低カルシウム血症、低リン酸血症及び胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、潰瘍などの上部消化管に関する副作用が発現する可能性がある。アレンドロン酸と結合させるために、ミルク又は制酸剤の投与を考慮すること。食道に対する刺激のリスクがあるため、嘔吐を誘発してはならず、患者には完全に上体を起こした状態を保たせること。</p> <p>透析は有効ではないと思われる。</p>
--

表 1.6 #3 EUにおける添付文書の概要（その1）

国名	欧州（英国、ドイツ、イタリア、フランス 等）
販売名	FOSAMAX, FOSAMAX einmal wöchentlich 70mg Tabletten
会社名	Merck Sharp & Dohme Limited（英）, MSD SHARP & DOHME GMBH（独）等
剤型・含量	各錠剤は、アレンドロン酸 70mg に相当するアレンドロン酸ナトリウム塩三水和物 91.37mg を含む。
効能・効果	(適応症) 閉経後の女性における骨粗鬆症の治療 ・ Fosamax は、脊椎及び大腿骨の骨折のリスクを減少させる。
用法・用量	(用法・用量) 推奨用量は、70mg 錠を週 1 回 アレンドロネートの吸収を十分に許容するために： Fosamax は、その日の最初の飲食物又は薬剤を摂取又は服用する少なくとも 30 分前に、水のみで服用すること。他の飲料（ミネラルウォーターを含む）、食物及び他の一部の薬剤は、アレンドロネートの吸収を低下させると考えられる（「他の薬剤との相互作用及び相互作用の種類」の項を参照）。 胃内に速やかに到達させ、食道及び局所への刺激／有害事象の可能性を低下させるために以下のことに注意する（「警告及び使用上の注意」の項を参照）。： <ul style="list-style-type: none"> ・ Fosamaxは起床後にコップ1杯の水（少なくとも200mL又は7オンス）と共に飲み込むこと。 ・ 口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、患者は本錠剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 ・ 錠剤を服用後少なくとも30分間経ってから、その日最初の食事を摂り、その食事を終えるまでは横にならないこと。 ・ Fosamax服用後少なくとも30分間は横にならないこと。 ・ Fosamaxは就寝時又は起床前には服用しないこと。 食事からの摂取が不十分な場合、患者はカルシウム及びビタミンDを補充する（「警告及び使用上の注意」の項を参照）。 (高齢者への投与) 臨床試験では、本剤の有効性又は安全性プロファイルに関して、年齢差は認められなかった。したがって、高齢者における用量の調整は必要ない。 (腎機能不全患者への投与) GFR が 35 mL/min を超える患者における用量の調整は必要ない。GFR が 35 mL/min 未満の患者については使用経験が少ないため、本剤は投与しないことが望ましい。 (小児への投与) 本剤は、小児を対象とした検討がなされていないため、投与しないこと。グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療について、Fosamax 70mg錠週1回投与は検討されていない。

表 1.6 #3 EUにおける添付文書の概要（その2）

<p>使用上の注意</p>	<p>(禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食道狭窄又はアカラシアなど食道からの通過を遅延させる食道異常 ・立位又は上体を起こした状態での坐位が少なくとも30分間とれない場合 ・本剤の何れかの成分に対する過敏症 ・低カルシウム血症 ・「警告及び使用上の注意」の項を参照 <p>(警告及び使用上の注意)</p> <p>アレンドロネートは、上部消化管粘膜の局所刺激を引き起こすことがある。基礎疾患を悪化させる可能性があるため、アレンドロネートを活動性の上部消化管障害患者、すなわち嚥下障害、食道疾患、胃炎、十二指腸炎、潰瘍など又は近況(1年以内に)にて、消化性潰瘍のような消化管疾患、活動性消化管出血又は幽門形成術以外の上部消化器管の外科手術を行った患者に投与する場合には、注意すること（「禁忌」の項を参照）。</p> <p>アレンドロネートの投与を受けた患者において、食道炎、食道潰瘍や食道びらん、まれに食道狭窄や食道反応（重症例や入院も要する例もある）が報告されている。したがって、医師は食道反応の可能性を示唆する徴候や症状に注意し、患者には嚥下障害、嚥下痛、胸骨下痛又は胸やけの新たな発現又は悪化が生じた場合には、アレンドロネートの服用を中止して診察を受けるように指導すること。</p> <p>食道系の重篤な有害事象のリスクは、アレンドロネートを適切に服用しなかった患者や食道刺激を示唆するような症状が発現した後にアレンドロネートを継続した患者に多くみられる。患者に十分な服薬指導を行い、理解してもらうことが非常に重要である（「用法・用量」の項を参照）。患者にはこれらの指示に従わなかった場合には食道の問題が生じるリスクが高くなる可能性があることを説明すること。</p> <p>臨床試験において、リスクの増加は認められなかったが、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者の報告がまれに認められ（市販後調査）、合併症を伴う症例や重症例も報告されている。因果関係は否定できない。</p> <p>患者が1週間に1回投与の服用を忘れた場合、気づいた翌朝に1回投与量を服用するよう説明しておくこと。1日に2回分を服用してはならないが、患者が当初選んだ服用予定日と同じように、1週間に1回投与スケジュールに戻すこと。</p> <p>アレンドロネートは、GFRが35mL/min未満の腎機能不全の患者には勧められない（「用法・用量」の項を参照）。</p> <p>エストロゲン欠乏、加齢以外の骨粗鬆症の原因を考慮すること。</p> <p>アレンドロネート投与開始前に低カルシウム血症を治療すること（「禁忌」の項を参照）。ミネラル代謝に影響を及ぼすような他の疾患（ビタミンD欠乏症、副甲状腺機能低下症など）に対しても適切に治療しておくこと。このような状態の患者においては、Fosamax治療中の血清カルシウム値及び低カルシウム血症の症状について注意すべきである。</p> <p>アレンドロネートの骨塩量増加作用により、血清カルシウム及びリン酸の低</p>
---------------	---

表 1.6 #3 EUにおける添付文書の概要（その3）

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>下が発現することがある。これらは通常軽度で無症候性である。しかしまれに低カルシウム血症の症状の報告があり、これらは時折重篤で、素因となる症状（例えば副甲状腺機能低下症、ビタミン D 欠乏症とカルシウム吸収不良）を有する患者でしばしば発現している。</p> <p>特にグルココルチコイド療法中の患者においては、十分なカルシウム及びビタミン D 摂取量を確保することが重要である。</p> <p><i>賦形剤</i></p> <p>この薬剤はラクトースを含む。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース-ガラクトース吸収不良など、まれな遺伝性疾患を有する患者はこの薬剤を服用してはならない。</p> <p>(他の薬剤との相互作用及び相互作用の種類)</p> <p>食物、飲み物（ミネラルウォーターを含む）、カルシウム剤、制酸剤及び他の経口薬と同時に服用すると、アレンドロネートの吸収が妨げられる可能性がある。したがって、アレンドロネートを服用後、少なくとも 30 分間は他の経口薬を服用してはならない（「用法・用量」の項を参照）。</p> <p>他に臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるとは考えられていない。</p> <p>臨床試験において多くの患者は、アレンドロネートと同時にエストロゲン(膣内、経皮、経口)を併用していた。それらの併用使用に起因する有害事象は認められなかった。</p> <p>特定の相互作用試験は実施しなかったが、臨床試験においてアレンドロネートは、臨床的に有害な相互作用を示す徴候なく、一般に処方される広範囲の医薬品と併用投与された。</p> <p>(妊娠と授乳)</p> <p><i>妊婦への投与</i></p> <p>妊娠中の女性におけるアレンドロネート使用に基づく十分なデータはない。動物試験では、妊娠、胎芽/胎児及び生後の発育にかかわる直接の有害作用の徴候は認められなかった。アレンドロネートを妊娠中のラットに投与したところ、低カルシウム血症と関連した異常分娩を認めた。妊娠中の間は、アレンドロネートは投与しないこと。</p> <p><i>授乳婦への投与</i></p> <p>アレンドロネートがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。授乳中の婦人には、アレンドロネートを投与しないこと。</p> <p>(運転及び機械操作能力に対する影響)</p> <p>運転や機械操作能力に対する影響は観察されていない。</p> <p>(副作用)</p> <p>1 年間にわたる閉経後の骨粗鬆症の女性を対象とした試験において、Fosamax 70mg/週投与 (n=519) 及びアレンドロネート 10mg/日投与 (n=370) の全般的な安全性プロファイルは類似していた。</p> <p>閉経後の女性 (アレンドロネート 10mg:n=196, プラセボ:n=397) を対象とした、ほぼ同一の試験デザインによる 2 試験 (期間 3 年) において、アレンド</p>
------------------------	---

表 1.6 #3 EUにおける添付文書の概要（その4）

使用上の注意 (続き)		ロネート 10mg/日投与及びプラセボ投与の全般的な安全性プロファイルは類似していた。			
		治験責任医師により薬剤との因果関係が「否定できない」「たぶんあり」「あり」と判定され、かつ、1年間試験ではいずれかの投与群における発現率が1%以上の有害事象、3年間試験ではアレンドロネート 10mg/日投与群における発現率が1%以上の有害事象、又はプラセボ投与群よりも発現率が高い有害事象を以下の表に示す。			
		1年間試験		3年間試験	
		Fosamax 70mg/週 (%, n=519)	アレンドロネート 10mg/日 (%, n=370)	アレンドロネート 10mg/日 (%, n=196)	プラセボ (%, n=397)
消化器系	腹痛	3.7	3.0	6.6	4.8
	消化不良	2.7	2.2	3.6	3.5
	胃酸逆流	1.9	2.4	2.0	4.3
	悪心	1.9	2.4	3.6	4.0
	腹部膨満	1.0	1.4	1.0	0.8
	便秘	0.8	1.6	3.1	1.8
	下痢	0.6	0.5	3.1	1.8
	嚥下障害	0.4	0.5	1.0	0.0
	鼓腸	0.4	1.6	2.6	0.5
	胃炎	0.2	1.1	0.5	1.3
	胃潰瘍	0.0	1.1	0.0	0.0
	食道潰瘍	0.0	0.0	1.5	0.0
筋骨格系	筋骨格痛（骨、筋肉又は関節）	2.9	3.2	4.1	2.5
	筋痙攣	0.2	1.1	0.0	1.0
神経系	頭痛	0.4	0.3	2.6	1.5

臨床試験及び／又は市販後において、以下の有害事象が報告された。

Common (1%以上、10%未満)、*Uncommon* (0.1%以上、1%未満)、*Rare* (0.01%以上、0.1%未満)、*Very rare* (0.01%未満、特殊な例を含む)

免疫系障害：
Rare： 蕁麻疹及び血管浮腫を含む過敏性反応

代謝および栄養障害：
Rare： 症候性の低カルシウム血症（しばしば発症しやすい健康状態と関連している）（「警告及び使用上の注意」の項を参照）。

神経系障害：
Common： 頭痛

眼障害：
Rare： ブドウ膜炎、強膜炎、上強膜炎

胃腸障害：
Common： 腹痛、消化不良、便秘、下痢、鼓腸、食道潰瘍*、嚥下障害*、腹部膨満、胃酸逆流

表 1.6 #3 EUにおける添付文書の概要（その5）

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p><i>Uncommon</i> : 悪心、嘔吐、胃炎、食道炎*、食道びらん*、メレナ</p> <p><i>Rare</i> : 食道狭窄*、口腔咽頭部の潰瘍*、上部消化管のPUBs (perforation, ulcers, bleeding : 穿孔、潰瘍、出血) (「警告及び使用上の注意」の項を参照)</p> <p>* : 「用法用量」、「警告及び使用上の注意」の項を参照</p> <p>皮膚および皮下組織障害 :</p> <p><i>Uncommon</i> : 発疹、そう痒症、紅斑</p> <p><i>Rare</i> : 光線過敏性反応による発疹</p> <p><i>Very rare</i>で特殊な症例 : Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む重症な皮膚反応の特殊な症例</p> <p>筋骨格、結合組織、骨障害 :</p> <p><i>Common</i> : 筋骨格痛(骨、筋肉又は関節)</p> <p>全身障害および投与局所様態 :</p> <p><i>Rare</i> : 投与開始に関連した急性期反応(筋痛、倦怠感、まれに発熱)のような一過性症状</p> <p>(臨床検査所見) 臨床試験において、無症候性の軽度で一過性の血清中カルシウム及びリン酸塩の減少が、アレンドロネート 10mg/日投与群でそれぞれ約 18%及び 10%にみられたのに対し、プラセボ投与群ではそれぞれ約 12%及び 3%にみられた。しかし、8mg/dL (2.0mM) 未満の血清中カルシウム濃度の減少と 2.0mg/dL (0.65mM) 以下の血清中リン酸濃度の減少の発現率は、両群間で類似していた。</p> <p>(過量投与) 経口での過量投与により、低カルシウム血症、低リン酸血症及び胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎又は潰瘍などの上部消化管における副作用が発現する場合がある。アレンドロネートの過量投与に関する詳細な情報は得られていない。アレンドロン酸と結合させるために、ミルク又は制酸剤の投与を考慮すること。食道刺激のリスクがあるため、嘔吐を誘発してはならず、患者には完全に上体を起こした状態を保たせること。</p>
------------------------	--

