

再審査報告書

平成 29 年 2 月 20 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 ^{*1}	① アレディア点滴静注用 15 mg ② アレディア点滴静注用 30 mg
有 効 成 分 名	パミドロン酸二ナトリウム
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承認の 効能・効果 ^{*2}	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 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）
承認の 用法・用量 ^{*2}	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 30～45 mg を 4 時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔を置くこと。 2. 乳癌の溶骨性骨転移 通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 90 mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 6 年 4 月 1 日 2. 平成 16 年 11 月 29 日
再 審 査 期 間	4 年
備 考	*1：医療事故防止に係る対応として、販売名を「アレディア注 15 mg」及び「アレディア注 30 mg」からそれぞれ「アレディア点滴静注用 15 mg」及び「アレディア点滴静注用 30 mg」に変更する販売名変更代替新規承認申請が行われ、平成 20 年 5 月 15 日に承認された。 *2：再審査申請後、平成 26 年 5 月 23 日に、骨形成不全症に係る効能・効果及び用法・用量の追加が承認された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

アレディア点滴静注用 15 mg、同点滴静注用 30 mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、乳癌の溶骨性骨転移患者を対象に使用成績調査 1 件及び特定使用成績調査（長期投与に係る調査）1 件が実施された。

本剤の乳癌の溶骨性骨転移に係る効能・効果及び用法・用量の追加の承認事項一部変更承認（以下、「一変承認」）時の審査の過程において、既承認の効能・効果である悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する本剤投与時と比較して、乳癌の溶骨性骨転移に対する本剤投与時には、高カルシウム血症に罹患していない場合にも使用される可能性もあることから、低カルシウム血症の発現の増加に特に注意する必要があると判断された。また、悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する本剤投与時と比較して、乳癌の溶骨性骨転移に対する本剤投与時には、投与回数又は総投与量が増加することに伴い特定の有害事象（腎機能障害及び血小板減少）の発現の増加にも特に注意する必要があると判断された。以上から、市販後調査において、低カルシウム血症、腎機能障害及び血小板減少の副作用発現を重点項目として調査を実施することが指示事項とされた。

また、当該一変承認時の審査の過程において、2 年を超えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、2 年を超えて継続投与した際の安全性情報について収集をはかることが指示事項とされた。

上記の各指示事項に対する対応として、乳癌の溶骨性骨転移患者を対象とする使用成績調査及び特定使用成績調査（長期投与に係る調査）が実施された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査

乳癌の溶骨性骨転移患者を対象に、低カルシウム血症、腎機能障害及び血小板減少について重点的に情報収集を行い、本剤の使用実態下における安全性等を検討することを目的とした使用成績調査（以下、「本調査」）が平成 17 年 1 月から平成 18 年 6 月までに、全国 37 施設で実施された。本調査の目標症例数は 100 例、観察期間は 6 カ月間と設定された。

2-1. 安全性

登録された 170 例のうち、医師の都合により調査票の収集が不能であった 7 例を除く 163 例で調査票が収集された。調査票が収集された 163 例のうち、乳癌の溶骨性骨転移に係る効能・効果及び用法・用量の追加の一変承認日（平成 16 年 11 月 29 日）以前に投与開始された 1 例を除外した 162 例が安全性解析対象とされた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、13 例 23 件に認められ、重篤な副作用は認められなかった。認められた副作用の内訳は、発熱 4.3%（7/162 例）、低カルシウム血症・血中カルシウム減少 3.7%（6/162 例）、骨痛 1.9%（3/162 例）、並びに悪心、嘔吐、肝障害、関節痛、C-反応性蛋白増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少が各 0.6%（1/162 例）であった。なお、安全性解析対象から除外された 1 例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす因子として、年齢、入院・外来の別、乳癌確定診断日から本剤投与開始までの期間、初回骨転移確認日から本剤投与開始までの期間、骨関連事象の合併症・既往歴の有無、骨以外の他臓器転移の有無、骨関連事象以外の合併症の有無、骨関連事象以外の既往歴の有無、本剤投与開始直前の鎮痛剤投与の有無、本剤投与開始直前の高カルシウム血症治療薬投与の有無、抗悪性腫瘍剤による前治療の有無、最大 1 回投与量、最小希釈液量、最小投与間隔、最小点滴時間、投与期間、併用薬剤投与の有無、抗悪性腫瘍剤併用投与の有無が検討された（有意水準：両側 0.05、検定方法：Fisher 直接確率検定又は Mann-Whitney 検定）。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められた因子は、年齢であった（発現率：高齢者（65 歳以上）0%（0/41 例）、非高齢者 10.7%（13/121 例）、 $p=0.039$ ；Fisher 直接確率検定）。

本調査の重点調査項目については、低カルシウム血症、腎機能障害及び血小板減少（血小板減少症・血小板数減少）が設定された。本調査において、腎機能障害及び血小板減少症・血小板数減少は認められなかった。本調査における低カルシウム血症・血中カルシウム減少の発現率は 3.7%（6/162 例）であり、当該発現率は、既承認の効能・効果（悪性腫瘍による高カルシウム血症）の承認後に実施された、悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした本剤の使用成績調査における当該事象の発現率（0.34%（2/585 例））と比較して高かった。本調査において、低カルシウム血症・血中カルシウム減少が認められた 6 例のうち、低カルシウム血症発現と判断された日の血清アルブミン値が不明であった 1 例を除く 5 例においては、いずれも Grade 1（Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下、「CTCAE」）ver. 3.0 に従い血清補正カルシウム値に換算）であり、かつ非重篤であった。また、低カルシウム血症発現と判断された日の血清アルブミン値が不明であった 1 例については、血清カルシウム実測値に基づき検討を行った結果、Grade 1（CTCAE ver. 3.0）であり、かつ非重篤であった。なお、当該 6 例のうち 3 例（低カルシウム血症 2 例及び血中カルシウム減少 1 例）については、無処置で回復した。未回復の 3 例（低カルシウム血症 3 例）のうち 1 例は、当該副作用の発現前に本剤の投与を中止しており、当該副作用の発現から 1 カ月後に原疾患進行により死亡に至った。別の 2 例（未回復）については、本剤に対する処置（中止、休薬又は減量）は行われずに投与が継続され（うち 1 例については、アルファカルシドール及び L-アスパラギン酸カルシウム水和物の投与による処置が行われた）、観察期間終了時の当該副作用の転帰は未回復であったものの、重篤化は認められなかった。

申請者は、本調査結果を基に、本剤の安全性について、以下のように説明している。

本調査において認められた副作用は、C-反応性蛋白増加を除き、いずれも添付文書において既に注意喚起している事象であった。C-反応性蛋白増加（1/162例）については、当該事象の発現例は無処置で軽快していること、及び原疾患の影響も考えられたことから、現時点で当該事象に対する新たな安全対策を講じる必要性はないと考える。重点調査項目に設定した事象については、悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした本剤の使用成績調査における発現状況と比較して、低カルシウム血症・血中カルシウム減少の副作用発現率が高かったものの、当該事象について、乳癌の溶骨性骨転移患者において重症度が高くなる又は重篤化する傾向等は認められなかった。また、安全性に影響を及ぼす因子別の副作用発現率を検討した結果、統計学的に有意差が認められた年齢については、他の患者背景因子との関連性について検討を行ったものの、安全性に重大な影響を及ぼす新たな因子は特定されなかった。以上より、本調査結果を基に、現時点で新たな注意喚起等の追加の安全対策を講じる必要性はないと考える。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 162 例から調査票に高カルシウム血症の発現の有無について不明と記載されていた 1 例を除く 161 例が有効性解析対象とされた。

本調査では、有効性の評価項目として、本剤投与後における骨関連事象の発現の有無が設定され、①骨関連事象としての脊髄圧迫の発現、②骨病変への放射線療法の必要性、③骨病変への外科的手術の必要性及び④高カルシウム血症の発現が評価された。本調査における本剤投与開始から 6 カ月時点での骨関連事象の発現状況は下表のとおりであった。なお、調査票に高カルシウム血症の発現の有無について不明と記載されていた 1 例については、上記④を除いた①～③について評価され、①については本剤投与開始前から認められており、②及び③については認められなかった。

本剤投与開始から 6 カ月の時点での骨関連事象の発現状況	
	例数 (%)
有効性解析対象	161 例
一つ以上の骨関連事象（骨合併症）の発現	25 (15.5)
各骨関連事象（骨合併症）の発現	
①骨関連事象としての脊髄圧迫の発現	5 (3.1)
②骨病変への放射線療法の必要性	19 (11.8)
③骨病変への外科的手術の必要性	1 (0.6)
④高カルシウム血症の発現	7 (4.3)

本調査で認められた骨関連事象（上記①～④）の発現状況を検討した結果、乳癌の溶骨性骨転移患者を対象とした本剤の海外臨床試験（J Clin Oncol 1999; 17: 846-54、N Engl J Med 1996; 335: 1785-91 及び J Clin Oncol 1998; 16: 2038-44）における当該事象の発現状況と比較して、発現率の明確な増加等が懸念される事象はないと考えることから、本剤の有効性に係る新たな対応は不要と考える旨を申請者は説明している。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性が検討された。

高齢者の副作用発現率（0%（0/41 例））は、非高齢者（10.7%（13/121 例））と比べ統計学的に有意に低かった（「2-1. 安全性」の項参照）。腎機能障害の合併例が 1 例に認められ、当該患者で副作用は認められなかった。肝機能障害の合併の有無別での副作用発現率は、

それぞれ 11.1% (1/9 例) 及び 7.8% (12/153 例) であり、副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者集団に対して、追加の安全対策を講じる必要性は低いと考える旨を申請者は説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以下のように判断した。

本調査結果に基づく、本剤の安全性に関する申請者の説明を了承した。

有効性については、本調査の結果から本剤の有効性を否定する情報は得られていないと考え、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。また、特別な背景を有する患者について、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者数は限られていたものの、得られた情報に基づき、現行の添付文書における注意喚起の内容に加え、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

3. 特定使用成績調査

乳癌の溶骨性骨転移患者を対象に、2年を超えて継続投与した際の本剤の安全性情報を把握することを目的とした特定使用成績調査（長期投与に係る調査）（以下、「本特定調査」）が実施された。本特定調査は、平成 19 年 5 月から平成 19 年 11 月までを実施期間として、平成 16 年 11 月 29 日から平成 19 年 11 月 30 日までの期間に本剤が 2 年を超えて継続投与された患者を対象とするレトロスペクティブ調査（目標症例数：50 例）として実施された。対象患者が確認され本特定調査を依頼した 67 例（40 施設）のうち、契約不可であった 49 例を除く 18 例から調査票が収集された。

3-1. 安全性

調査票が収集された 18 例のうち、2 例（調査票の記載内容から投与期間が 2 年未満（578 日）と確認された 1 例、及び調査票の記載内容から投与期間が不明と判断することが適切であった 1 例*）を除く 16 例については、本剤が 2 年を超えて継続投与された症例であることが確認された。当該 16 例のうち、乳癌の溶骨性骨転移に係る効能・効果及び用法・用量の追加の一変承認日以降に本剤が投与開始された症例は 7 例であった。症例数が極めて限られていることを踏まえて、本特定調査の目的も考慮され、本剤が 2 年を超えて継続投与されていたものの、当該一変承認日以前に投与開始された症例 9 例も含めた計 16 例が安全性解析対象とされた。

*: 調査票において投与開始日及び終了日が不明と記載されている期間が一部あり、全体での投与期間（日数）の算出が不可能であったことから、投与期間が不明と判断することが適切とされた。

本特定調査において、副作用は 2 例 4 件に認められ、重篤な副作用は認められなかった。認められた副作用の内訳は、血中クレアチニン増加 12.5% (2/16 例)、並びに血中尿素増加及び血小板数減少が各 6.3% (1/16 例) であった。なお、安全性解析対象から除外された 2 例のうち、投与期間が 2 年未満と確認された 1 例において、重篤な副作用として顎骨壊死が認められた（発現時期：本剤投与開始から 120 日目、転帰：未回復）。また、投与期間が不明と判断することが適切であった 1 例においては、副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす因子として、年齢、入院・外来の別、乳癌確定診断日から本剤投与開始までの期間、初回骨転移確認日から本剤投与開始までの期間、骨関連事象の合併症・既往歴の有無、骨以外の他臓器転移の有無、骨関連事象以外の合併症の有無、骨関連事象以外の既往歴の有無、本剤投与開始直前の鎮痛剤投与の有無、本剤投与開始直前的高カルシウム血症治療薬投与の有無、投与前ビスホスホネート使用歴の有無、原疾患に対する化学療法の有無、原疾患に対する放射線療法の有無、最大 1 回投与量、最小投与間隔、併用薬剤投与の有無、抗悪性腫瘍剤併用の有無が検討された。その結果、骨関連事象の合併症・既往歴有り

に該当する部分集団において、副作用発現率が高くなる傾向が示唆された（骨関連事象の合併症・既往歴無し：0/12例、骨関連事象の合併症・既往歴有り：2/4例）。

骨関連事象の合併症・既往歴有りの患者で副作用が認められた2例のうち1例については、血小板数減少及び血中クレアチニン増加が各1件（いずれも非重篤）発現し、うち血小板数減少については、無処置で回復した。血中クレアチニン増加については、無処置で投与は継続され、当該副作用の転帰は未回復であったものの、重篤化は認められなかった。また、別の1例については、血中尿素増加及び血中クレアチニン増加が各1件（いずれも非重篤）発現し、いずれの副作用に対しても無処置で投与は継続され、当該各副作用の転帰は未回復であったものの、重篤化は認められなかった。

本特定調査の重点調査項目については、使用成績調査と同様に、低カルシウム血症、腎機能障害及び血小板減少（血小板減少症・血小板数減少）が設定された。また、海外において、本剤投与による顎骨壊死の発現が、投与期間が1年以上の患者においても認められていることから、顎骨壊死の発現状況についても重点調査項目として設定された。本特定調査において、腎機能障害の副作用発現率は12.5%（2/16例）（血中クレアチニン増加12.5%（2/16例）及び血中尿素増加6.3%（1/16例））であり、重篤な副作用は認められなかった。血小板減少の副作用発現率は6.3%（1/16例）（血小板数減少1例）であり、重篤な副作用は認められなかった。低カルシウム血症・血中カルシウム減少及び顎骨壊死の発現は認められなかった。なお、安全性解析対象から除外された2例のうち、投与期間が2年未満と確認された1例において、顎骨壊死が重篤な副作用として認められた。

申請者は、本特定調査結果を基に、本剤の安全性について、以下のように説明している。

安全性解析対象症例数は限られているものの、本特定調査の結果から、重点調査項目に設定した事象も含めて、本剤の長期投与に伴い発現率が明確に増加する、重篤化する等の傾向を示した事象は認められないと考える。また、安全性に影響を及ぼす因子別に副作用発現率を検討した結果、骨関連事象の合併症・既往歴有りに該当する部分集団において、副作用発現率が高くなる傾向が示唆されたものの、当該部分集団において副作用が重篤化する傾向等は認められなかった。以上より、本特定調査の結果から、本剤の長期投与時における新たな安全性上の懸念は認められず、現時点で追加の安全対策を講じる必要性はないと考える。

機構は、以下のように判断した。

2年を超えて本剤を継続投与した際の安全性が評価可能な症例数は極めて限られていたものの、得られた情報に基づき、現行の添付文書における注意喚起の内容に加え、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、223例438件（使用成績調査1例1件、特定使用成績調査1例1件、自発報告221例436件）であった。うち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知の」）副作用は63例126件、使用上の注意から予測できる（以下、「既知の」）副作用は199例312件であった。また、死亡に至った副作用は35例52件であり、うち、未知の副作用は8例18件（脳出血2件、死亡、多臓器不全、肺炎球菌感染、肝不全、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、呼吸困難、喘鳴、肺塞栓症、肺水腫、硬膜下出血、うっ血性心不全、急性心不全、白質脳症、慢性腎不全、高カリウム血症各1件）であった。

未知の重篤な副作用のうち、3件以上集積された副作用は、骨折8件（大腿骨骨折2件、橈骨骨折、脛骨骨折、上肢骨折、下肢骨折、病的骨折、骨折各1件）、呼吸障害7件（呼吸障害4件、呼吸困難2件、無呼吸1件）、肝障害6件（肝機能異常2件、肝障害3件、肝不全1件）、意識障害4件、間質性肺炎3件であった。なお、肝障害につい

では、「その他の副作用」の項で「AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇」として既に注意喚起されている既知の事象ではあるものの、重篤症例であったことから、未知の副作用として報告された。また、呼吸障害のうち 1 件については、原因疾患として間質性肺疾患が疑われた報告であった。

再審査期間終了後から平成 28 年 8 月 3 日までに機構に報告された未知の重篤な副作用は 82 例 141 件であり、うち 3 件以上集積された副作用は、大腿骨骨折、死亡、治癒不良各 9 件、歯周炎 8 件、転倒 7 件、偽関節、胸水、副鼻腔炎各 3 件であった。また、既知の重篤な副作用は 206 例 269 件であった。死亡に至った未知の副作用は 12 例 13 件であり、その内訳は、死亡 9 件、髄膜炎、心不全、肝不全、誤嚥性肺炎各 1 件であった。また、死亡に至った既知の副作用は 1 例 1 件であった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 28 年 8 月 3 日までに感染症報告はなかった。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

未知の重篤な副作用のうち、間質性肺疾患については、平成 24 年 8 月に添付文書を改訂し、間質性肺炎として「重大な副作用」の項で注意喚起を行っている。大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折については、平成 23 年 11 月に添付文書を改訂し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起を行っている。歯周炎については、添付文書の「その他の副作用」の項で既に注意喚起を行っている。意識障害のうち、本剤投与の影響が考えられた事象として急性期反応（風邪様症状）2 件が報告されているが、当該事象については、添付文書の「その他の副作用」の項で既に注意喚起を行っている。治癒不良については、詳細な情報が得られている報告において、①抜歯後の治癒不良（顎骨壊死と同時期に発現している症例）3 件及び②骨形成不全症に対して本剤を使用した患者における骨折の治癒不良 5 件が報告されているが、①については、既に添付文書の「重要な基本的注意」又は「重大な副作用」の項で注意喚起を行っており、②についても、骨形成不全症に係る効能・効果及び用法・用量の追加の一変承認日（平成 26 年 5 月 23 日）から、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を行っている。

その他の未知の重篤な副作用については、集積された症例を検討した結果、本剤以外の要因（原疾患進行、併用薬等）との関連が疑われる症例、又は詳細情報が不足している症例であり、当該各症例により本剤との因果関係を明確にすることが困難であったことから、現時点で新たな注意喚起の実施等の対策を講じる必要性はないと考え、今後とも発現状況に十分留意し、必要に応じて適切に対応することとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に機構に報告された相互作用に関する報告はなかった。再審査期間終了後から平成 28 年 8 月 3 日までに機構に報告された相互作用に関する報告は 5 件（研究報告 2 件、外国措置報告 3 件）であり、いずれも安全性に係る報告であった。研究報告の 2 件は、ビスホスホネート製剤とペバシズマブ（遺伝子組換え）又はスニチニブリンゴ酸塩との併用による顎骨壊死のリスクの増大に関する報告であった。外国措置報告（3 件）のうち 2 件は、ペバシズマブ（遺伝子組換え）又はスニチニブリンゴ酸塩での注意喚起に係る報告であり、当該各薬剤について、ビスホスホネート製剤との併用中の又は過去にビスホスホネート製剤を使用していた患者における顎骨壊死のリスクの増大が注意喚起された。別の外国措置報告 1 件は、本剤の company core data sheet（以下、「CCDS」）改訂に伴う報告であり、顎骨壊死のリスク因子として血管新生阻害薬が追記された。

本剤と血管新生阻害薬との相互作用については、平成 28 年 5 月に添付文書を改訂し、「重要な基本的注意」の項で顎骨壊死のリスク因子として既に注意喚起を行っている旨を申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、英国にて 1989 年 5 月に承認されて以降、平成 29 年 1 月時点において、悪性腫瘍の骨転移に係る効能・効果では、10 カ国で承認されている。

再審査期間中に機構に報告された外国措置報告は 7 件であり、いずれも安全性に関する報告であった。当該報告 7 件の内訳は、CCDS 改訂に伴う報告 2 件、顎骨壊死に関する報告 5 件であった。CCDS 改訂に伴う報告（2 件）の内訳は、カルシウム及びビタミン D の補給に係る注意喚起の追記に関する報告、並びに市販後の使用経験における顎骨壊死の発現状況の追記に関する報告であった。

再審査終了後から平成 28 年 8 月 3 日までに報告された外国措置報告は 33 件であり、いずれも安全性に係る報告であった。当該報告 33 件の内訳は、CCDS 又は米国、英国若しくはドイツの添付文書改訂に伴う報告 5 件、大腿骨転子下又は大腿骨骨幹部の非定型骨折に関する報告 12 件、顎骨壊死に関する報告 6 件、食道癌に関する報告 4 件、心房細動に関する報告 2 件、高カルシウム血症患者における痙攣に係る報告、腎機能低下に係る報告、ブドウ膜炎に係る報告、外耳道骨壊死に係る報告が各 1 件であった。CCDS 又は米国、英国若しくはドイツの添付文書改訂に伴う報告（5 件）の概要は、以下のとおりであった。

- CCDS 又は米国、英国若しくはドイツの添付文書における、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折、腎・尿路障害（間質性腎炎、糸球体腎炎及び尿細管障害）、間質性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群等に対する注意喚起の追記に係る報告（4 件）。
- CCDS における顎以外の骨壊死に対する注意喚起の追記及び顎骨壊死のリスク因子としての血管新生阻害薬の追記に係る報告（1 件）。

申請者は、上記の措置報告について、以下のように説明している。

大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折、顎骨壊死並びに腎機能低下については、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で既に注意喚起を行っている。痙攣及びブドウ膜炎については、添付文書の「その他の副作用」の項で既に注意喚起を行っている。

CCDS の改訂により追記されたカルシウム及びビタミン D の補給については、平成 18 年 12 月に添付文書を改訂し、「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行っている。CCDS 又は米国、英国若しくはドイツの添付文書の改訂により追記された事象のうち、間質性肺疾患及び成人呼吸窮迫症候群、並びに間質性腎炎及び尿細管障害については、平成 24 年 8 月に添付文書を改訂し、それぞれ間質性肺炎並びに間質性腎炎として「重大な副作用」の項で注意喚起を行っている。また、糸球体腎炎については、添付文書の「重大な副作用」の項で、ネフローゼ症候群として既に注意喚起を行っている。CCDS の改訂により追記された顎以外の骨壊死のうち、外耳道骨壊死については、平成 28 年 5 月に添付文書を改訂し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起を行っている。また、CCDS の改訂により追記された顎骨壊死のリスク因子としての血管新生阻害薬については、添付文書で既に注意喚起を行っている（「5. 相互作用」の項参照）。

その他の事象については、本剤との因果関係を明確にするためには、更なる発現症例の集積及び当該症例の評価が必要であると考えられたことから、当該各事象の発現状況に引き続き注視していくこととした。

以上の内容から、現時点で、当該報告に基づく新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 8 件であり、いずれも顎骨壊死に関する報告であった。また、再審査期間終了後から平成 28 年 8 月 3 日までに報告された研究報告は 13 件であり、いずれも安全性に関する報告であった。当該報告 13 件の内訳は、顎骨壊死に関する報告 4 件、大腿骨転子下又は大腿骨骨幹部の非定型骨折に関する報告、食道癌に関する報告、心房細動に関する報告が各 2 件、心血管石灰化に関する報告、血栓症に関する報告、骨折に関する報告が各 1 件であった。

申請者は、上記の研究報告について、以下のとおり説明している。

顎骨壊死については、添付文書で既に注意喚起を行っている。また、再審査期間中、本剤の処方医に顎骨壊死のリスクについて広く認知してもらうため、顎骨壊死について平成 18 年 6 月までに得られている知見を纏めた冊子を作成・配布し、情報提供を行った。また、歯科専門医に対しては、全国各都道府県歯科医師会を通じて情報提供を行い、歯科口腔外科関連雑誌（日本歯科医師会雑誌、日本口腔外科学会誌等）に情報を掲載した。

大腿骨転子下及び大腿骨骨幹部の非定型骨折については、添付文書で既に注意喚起を行っている（「4. 副作用及び感染症」の項参照）。

その他の事象については、集積された報告において、本剤との因果関係を明確にするためには、更なる試験、調査等が必要である旨が考察されていたことから、当該各事象に関する発現状況、研究報告等に引き続き注視していくこととした。

以上の内容から、現時点で、当該報告に基づく新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上