

ボンビバ静注1 mgシリンジ
ボンビバ錠100 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は中外製薬株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

**ボンビバ静注 1 mg シリンジ、ボンビバ錠 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

| | | | |
|--------|---------------------------------|--------|-----------------|
| 販売名 | ボンビバ静注1 mg シリンジ、 ボンビバ錠100 mg | 有効成分 | イバンドロン酸ナトリウム水和物 |
| 製造販売業者 | 中外製薬株式会社 | 薬効分類 | 873999 |
| 提出年月 | | 令和3年9月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|---|---|-----------------------|----|-------------------------------|-----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 顎骨壊死・外耳道骨壊死 | 3 | 腎機能障害 | 9 | 腎機能障害患者への投与時の | 11 |
| 急性期反応 | 4 | 心房細動 | 10 | 安全性 | |
| 低カルシウム血症 | 5 | | | 男性患者への投与時の安全性 | 12 |
| アナフィラキシーショック、 アナフィラキシー反応 | 6 | | | | |
| 上部消化管障害〔経口剤〕 | 7 | | | | |
| 大腿骨、尺骨等の非定型骨折 | 8 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 本薬の使用実態下における骨折、骨代謝マーカー及び骨密度 (BMD) を指標とした有効性 | | | | | 13頁 |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|-------------------------------------|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 14 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| ボンビバ錠 100 mg 使用成績調査 | 14 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| ボンビバ錠 100 mg 使用成績調査 | 15 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 | 頁 |
|---|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 16 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 患者向け資材（患者カード「<u>歯科・口腔外科を受診する場合はこのカードをご提示ください</u>」） | 16 |
| 経口剤の患者向け資材（<u>ボンビバ錠 100mg による骨粗しょう症治療を受けられる患者さんへ</u>） | 16 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 3年 9月 3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

氏名：中外製薬株式会社

代表取締役社長 奥田 修 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|--|
| 承認年月日 | ① 平成25年6月28日 ② 平成28年1月22日 | 薬効分類 | 873999 |
| 再審査期間 | ① 8年 ② 6年 | 承認番号 | ① 22500AMX01004000 ② 22800AMX00021000 |
| 国際誕生日 | 1996年6月25日 | | |
| 販売名 | ① ボンビバ®静注1 mg シリンジ ② ボンビバ®錠100 mg | | |
| 有効成分 | イバンドロン酸ナトリウム水和物 | | |
| 含量及び剤型 | ① 1シリンジ (1 mL) 中にイバンドロン酸として1 mg を含有する注射剤 ② 1錠中にイバンドロン酸として100 mg を含有する錠剤 | | |
| 用法及び用量 | ① 通常、成人にはイバンドロン酸として1 mg を1カ月に1回、静脈内投与する。 ② 通常、成人にはイバンドロン酸として100 mg を1カ月に1回、起床時に十分量 (約180 mL) の水とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも60分は横にならず、飲食 (水を除く) 及び他の薬剤の経口摂取を避けること。 | | |
| 効能又は効果 | 骨粗鬆症 | | |
| 承認条件 | ② 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 | | |
| 備考 | 本文書の作成においては、以下のとおり記載している。 ● 本薬 (イバンドロン酸ナトリウム水和物) は注射剤と経口剤の2剤型を有していることから、本医薬品リスク管理計画書において、両剤型が対象の場合は「本薬」、注射剤が対象の場合は「注射剤」、経口剤が対象の場合は「経口剤」と記載した。また、各検討事項及び活動の対象の記載においては、注射剤又は経口剤の単剤型を対象としている場合のみ各々の剤型を記載した。 | | |

変更の履歴

前回提出日：
2020年10月21日

変更内容の概要：

1. 重要な潜在的リスクである「非定型大腿骨骨折」について、項目名を「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」へ変更し、リスク区分を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクへと変更。
2. 「1.1 安全性検討事項」のリスク最小化活動の内容及びその選択理由の項目番号を追記。

変更理由：

1. 非定型骨折に関する改訂指示通知に伴う更新のため。
2. 添付文書新記載要領に基づく添付文書改訂に伴う修正及び記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| 顎骨壊死・外耳道骨壊死 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビスホスホネート系製剤投与患者において、まれではあるが顎骨壊死が発現することが報告されている。本薬による顎骨壊死の発現は、国内外の本薬臨床試験では認められなかった。国内の注射剤製造販売後では、顎骨壊死の重篤副作用が報告されている。海外の本薬製造販売後における顎骨壊死の推定発現頻度は、注射剤では約4.2例/100,000例、経口剤では約1.6例/100,000例であった。</p> <p>また、ビスホスホネート系製剤投与患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。本薬による外耳道骨壊死の発現は、国内外の本薬臨床試験では認められなかった。海外の文献では、本薬投与歴のある患者において外耳道骨壊死が1例報告されている。顎骨壊死・外耳道骨壊死の発現機序は明らかではないが、顎骨壊死については国内の注射剤製造販売後及び海外の本薬製造販売後、外耳道骨壊死については海外のビスホスホネート系製剤の製造販売後における報告状況を踏まえ、特定されたリスクとした。</p> <p>顎骨壊死・外耳道骨壊死は骨露出や骨壊死を伴う重篤な疾患である。顎骨壊死・外耳道骨壊死の発現は、本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な特定されたリスクとした。</p> <p>引用文献 1) Thorsteinnsson AL, et al.: J Clin Med Case Reports, 2 (1): 3 (2015)</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>8. 重要な基本的注意</u>」, 「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項に、本薬を含むビスホスホネート系製剤において顎骨壊死、外耳道骨壊死が発現する可能性がある旨を記載し注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。• 追加のリスク最小化活動 患者向け資材（患者カード「<u>歯科・口腔外科を受診する場合はこのカードをご提示ください</u>」） <p>【選択理由】</p> <p>患者に本薬による顎骨壊死発生のリスクを正しく理解させ、早期発見、早期受診を促すため選択した。</p> |

急性期反応

重要な特定されたリスクとした理由：

本薬を含むすべての窒素含有ビスホスホネート系製剤の間欠投与開始後に、一部の患者において疲労、発熱、悪寒、筋肉痛、関節痛等の一過性の症状が発現することがあり、集合的に急性期反応又はインフルエンザ様症状と呼ばれている。

本薬による急性期反応の発現は、国内臨床試験では、投与後3日以内に発現し、発現期間（回復までの期間）が7日以内の事象を急性期反応様症状と定義し評価している。急性期反応様症状の発現は、注射剤国内第Ⅱ相臨床試験では、プラセボ群3.6%（2/55例）及び注射剤1 mg 群14.3%（8/56例）であり、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、対照薬群3.0%（12/406例）及び注射剤1 mg 群7.1%（29/411例）であった。経口剤国内第Ⅱ相臨床試験では、プラセボ群3.6%（1/28例）、経口剤100 mg 群11.5%（3/26例）であり、第Ⅲ相臨床試験では、経口剤100 mg 群10.7%（22/205例）及び注射剤1 mg 群10.3%（21/203例）であった。急性期反応様症状のほとんどは軽度であり、治験薬の投与中止に至った急性期反応様症状は、経口剤第Ⅲ相臨床試験において経口剤100 mg 群及び注射剤1 mg 群でそれぞれ1例認められた。本薬の国内臨床試験では、重篤な急性期反応様症状は認められなかった。なお、国内の注射剤製造販売後では、急性期反応の重篤副作用が報告されている。急性期反応は、国内臨床試験においてプラセボ群又は比較対照群より本薬投与群において発現頻度が高いことから、国内の注射剤製造販売後における報告状況を踏まえ、特定されたリスクとした。

急性期反応の発現により、本薬の投与中止や重篤な事象に至るおそれがあり、本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項の注釈に、本薬における急性期反応の発現を記載して注意喚起を行う。

【選択理由】

当該副作用について確実に情報提供を行い、副作用等の被害を最小化するため選択した。

低カルシウム血症

重要な特定されたリスクとした理由：

本薬による低カルシウム血症の発現は、注射剤国内臨床試験（安全性評価対象 979 例）及び経口剤国内臨床試験（安全性評価対象 311 例）では認められていないが、臨床検査値異常変動として、一過性で随伴症状を伴わない補正カルシウム値減少が注射剤国内臨床試験で 1 例認められている。国内の注射剤製造販売後では、腎機能障害合併例において重篤な低カルシウム血症が報告されており、本薬の排泄が遅延して低カルシウム血症の発現に寄与した可能性も考えられた。海外の本薬製造販売後における低カルシウム血症の推定発現頻度は、注射剤では約 1.5 例/100,000 例、経口剤では約 0.2 例/100,000 例であった。

ビスホスホネート系製剤である本薬の骨吸収抑制作用により低カルシウム血症が発現する可能性は否定できないため、国内の注射剤製造販売後及び海外の本薬製造販売後における報告状況を踏まえ、特定されたリスクとした。

低カルシウム血症の発現により、痙攣、しびれ、失見当識などの症状があらわれることがある。低カルシウム血症の発現は、本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に、低カルシウム血症の患者に投与しないこと、本薬投与前にあらかじめ治療すること、本薬投与中は必要に応じてカルシウム等を補給すること及び本薬投与後は血清カルシウム値には注意すること、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があることを記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

当該副作用について確実に情報提供を行い、副作用等の被害を最小化するため選択した。

| アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応 | |
|-------------------------|---|
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本薬によるアナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応の発現は，国内外の本薬臨床試験では認められなかった。国内の注射剤製造販売後では，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応の重篤副作用が報告されている。海外の本薬製造販売後におけるアナフィラキシーの推定発現頻度は，注射剤では約1.8例/100,000例，経口剤では約0.02例/100,000例であった。</p> <p>アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応は，国内の注射剤製造販売後及び海外の本薬製造販売後における報告状況を踏まえ，特定されたリスクとした。</p> <p>アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応は，重症で致命的な全身に及ぶ過敏症反応である。アナフィラキシーの発現は，本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な特定されたリスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項に，本薬においてアナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応が発現する可能性があることを記載して注意喚起を行う。また，患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>当該副作用について確実に情報提供を行い，副作用等の被害を最小化するため選択した。</p> |

上部消化管障害〔経口剤〕

重要な特定されたリスクとした理由：

経口ビスホスホネート系製剤投与患者において、食道刺激症状（食道炎、食道潰瘍、食道びらん、食道狭窄、食道穿孔等）を含む上部消化管障害が現れることがある。

本薬による上部消化管障害の有害事象の発現は、経口剤国内第Ⅱ相臨床試験では、プラセボ群14.3%（4/28例）、経口剤100 mg 群26.9%（7/26例）であり、経口剤第Ⅲ相臨床試験では、経口剤100 mg 群12.2%（25/205例）及び注射剤1 mg 群9.9%（20/203例）であった。また、本薬による食道刺激症状の有害事象の発現は、経口剤国内第Ⅱ相臨床試験では認められず、第Ⅲ相臨床試験では、経口剤100 mg 群1.0%（2/205例）及び注射剤1 mg 群2.5%（5/203例）であった。海外の本薬製造販売後における食道刺激症状の推定発現頻度は、注射剤では約3.4例/100,000例、経口剤では約3.8例/100,000例であった。

経口剤の国内臨床試験及び海外の本薬製造販売後において、上部消化管障害又は食道刺激症状の発現頻度に注射剤と経口剤で明らかな違いはなかったが、経口剤の直接的な刺激作用により食道粘膜が傷害されるおそれがあり、特に、経口剤をかんだり口中で溶かしたりした場合には食道刺激症状のリスクが高まるおそれがあることから、食道刺激症状を含む上部消化管障害を経口剤における特定されたリスクとした。

上部消化管障害の発現のうち、特に重度の食道刺激症状の発現により本薬の投与中止や重篤な事象に至るおそれがあり、経口剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、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は「2. 禁忌」とし、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、潰瘍等の上部消化管障害のある患者は「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し注意喚起を行う。また、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に、食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、経口剤をかんだり、口中で溶かしたりしないこと、上体を起こした状態で十分量（約180 mL）の水とともに服用し、服用後60分は横にならないことなどを記載する。更に「8. 重要な基本的注意」及び「11.1. 重大な副作用」の項に、経口剤において上部消化管障害が発現する可能性があることを記載して注意喚起を行う。また、経口剤の患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動
経口剤の患者向け資材（ボンピバ錠100mgによる骨粗しょう症治療を受けられる患者さんへ）

【選択理由】

患者に経口剤による治療を正しく理解させ、当該副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。

大腿骨，尺骨等の非定型骨折

重要な特定されたリスクとした理由：

ビスホスホネート系製剤を長期使用している患者において，非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下，近位大腿骨骨幹部，近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現することが報告されている。

ビスホスホネート系製剤である本薬の骨代謝回転阻害作用により非定型骨折が発生する可能性が否定できないこと²⁾，非定型骨折の発現は，患者のQOLに大きな影響を与えるおそれがあり，本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうること，及び国内外の製造販売後における報告状況を踏まえ，重要な特定されたリスクとした。

引用文献

2) J Bone Miner Res. 2010; 25(11): 2267-94

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に，本薬において非定型骨折が発現する可能性がある旨を記載し，注意喚起を行う。また，患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

当該副作用について確実に情報提供を行い，副作用等の被害を最小化するため選択した。

重要な潜在的リスク

腎機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

非臨床毒性試験において、推奨臨床用量投与時（注射剤）より高い曝露量（およそ5～6倍）で腎臓の尿細管拡張，変性，壊死などが認められている。

本薬による腎機能障害の発現は，経口剤国内臨床試験（安全性評価対象311例）では認められず，注射剤国内臨床試験（安全性評価対象979例）では腎機能障害及び尿中蛋白陽性が各1例（いずれも軽度）認められた。

腎機能障害は，国内の注射剤製造販売後及び海外の本薬製造販売後において報告されているがいずれも少数例であり，国内外の本薬臨床試験において本薬との因果関係は十分に示されていないため，潜在的リスクとした。

腎機能障害が進行すると腎不全に至るおそれがある。腎機能障害の発現は，本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現在，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。

| 心房細動 | |
|------|--|
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本薬による心房細動の発現は，注射剤国内臨床試験（安全性評価対象979例）では上室性頻脈が1例（軽度）認められ，経口剤国内臨床試験（安全性評価対象311例）では心房細動が1例（軽度）認められた。国内の注射剤製造販売後では，心房細動の重篤副作用が報告されている。海外の本薬製造販売後における心房細動関連事象（上室性頻脈性不整脈，出血性脳血管障害，虚血性脳血管障害）の推定発現頻度は，いずれの事象も1例/100,000例以下であった。</p> <p>心房細動は，国内の注射剤製造販売後及び海外の本薬製造販売後において報告されているがいずれも少数例であり，国内外の本薬臨床試験において本薬との因果関係は十分に示されていないため，潜在的リスクとした。</p> <p>心房細動は，脳梗塞の発生に影響する可能性がある。心房細動の発現は，本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な潜在的リスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため選択した。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現在，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p> |

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本薬の国内臨床試験では、腎機能障害患者に対する本薬の使用経験は限られており、特に高度腎機能障害患者に対する本薬の使用経験はない。また、国内の注射剤製造販売後でも高度腎機能障害患者に対する本薬の使用経験は限られている。本薬の主消失経路は尿中排泄であり、腎機能障害患者では腎機能が低下しているため、本薬の尿中排泄の低下に伴って曝露量が増加する可能性がある。

本薬の添付文書において「高度の腎障害のある患者」を慎重投与に設定している（発売時、現行添付文書では特定の背景を有する患者に関する注意）が、実臨床下において高度腎機能障害患者を含めた腎機能障害患者での使用が想定されるため、腎機能障害患者への投与時の安全性を重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該患者集団の副作用発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、高度の腎障害のある患者では排泄が遅延するおそれがある旨を記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

当該副作用について確実に情報提供を行い、副作用等の被害を最小化するため選択した。

| 男性患者への投与時の安全性 | |
|---------------|---|
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本薬の国内臨床試験では，男性患者は女性患者に比べて症例数が限られていた（注射剤1 mg 群：34例，経口剤100 mg 群：7例）。</p> <p>国内臨床試験において，男性患者に本薬を投与した場合の安全性は，女性患者と比較して大きな違いはなかったが，実臨床下において男性患者での使用が想定されるため，男性患者への投与時の安全性を重要な不足情報とした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該患者集団の副作用発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として添付文書の「<u>15.</u> その他の注意」の項に，男性患者に対する使用経験は少ない旨を記載して注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>当該副作用について確実に情報提供を行い，副作用等の被害を最小化するため選択した。</p> |

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|---|---|
| 本薬の使用実態下における骨折、骨代謝マーカー及び骨密度（BMD）を指標とした有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 本薬の使用実態下における有効性及び男性患者の有効性を把握するため、有効性に関する検討事項に設定した。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： ボンビバ錠100 mg 使用成績調査 |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本薬の使用実態下における有効性及び男性患者の有効性の把握を目的とし、使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。内容及び手法の概要並びに選択理由については、後述の2.医薬品安全性監視計画の概要の項に記載した。 |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
|---|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： | |
| (1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告：文献収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| ボンビバ錠100 mg 使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】 顎骨壊死・外耳道骨壊死，急性期反応，低カルシウム血症，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応，上部消化管障害，腎機能障害，非定型大腿骨骨折^{注1)}，心房細動，腎機能障害患者への投与時の安全性，男性患者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 経口剤の使用実態下における副作用（急性期反応等）の発現状況，安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 調査期間：2016年9月～2021年4月30日（4年8カ月間） ● 症例登録期間：2016年9月～2018年1月19日（1年5カ月間） 登録期間中に予定症例数に達した場合，登録受付を終了する ● 観察期間：投与開始日より3年間 ● 予定症例数：1,500例 ● 実施方法：中央登録方式によるプロスペクティブ調査 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 予定症例数及び観察期間の設定根拠 経口剤使用実態下における急性期反応の副作用発現率点推定値が国内第Ⅲ相臨床試験における経口剤群の副作用発現率10.7%と同様と仮定した場合，1350例の収集により，副作用発現率の95%信頼区間幅を3.38%未満とすることが可能である。10%の脱落症例を考慮し，予定症例数を1500例とした。また，3年間投与完了例300例を確保するため，予定症例数1500例全例について観察期間を3年間と設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し，安全性定期報告時にその状況等について報告する。 ● 再審査終了時：再審査終了時に調査結果の最終報告を行う。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 本調査にて得られた情報・分析結果は，経口剤の適正使用並びに安全性確保を遂行していく上で重要な役割を担っていることから，情報提供を行う予定である。</p> |

注 1) 本調査では大腿骨以外の非定型骨折については調査項目としていない。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|--------------------|-------------------------------|
| ボンビバ錠100 mg 使用成績調査 | |
| | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。 |

4. リスク最小化計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書の作成（改訂） 患者向医薬品ガイド | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 患者向け資材（患者カード「歯科・口腔外科を受診する場合はこのカードをご提示ください」） | |
| | <p>【安全性検討事項】 顎骨壊死</p> <p>【目的】 患者に対して、本薬による治療、治療前及び治療中の注意事項、副作用の初期症状と対処等に関する情報等を提供することにより、本薬の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に、情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】 納入時にMRが医療関係者へ提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 評価の予定時期：安全性定期報告時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> |
| 経口剤の患者向け資材（ボンビバ錠100mgによる骨粗しょう症治療を受けられる患者さんへ） | |
| | <p>【安全性検討事項】 上部消化管障害</p> <p>【目的】 患者に対して、経口剤による治療、治療前及び治療中の注意事項、副作用の初期症状と対処等に関する情報等を提供することにより、経口剤による当該副作用の発現を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に、情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】 (1) 納入時にMRが医療関係者へ提供、説明し、資材の活用を依頼する。 (2) 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 評価の予定時期：安全性定期報告時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> |

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|--|--------------------|----------------------|----------|-----------------|
| (1) 個別症例の収集・評価 | | | | |
| (2) 研究報告：文献収集及び評価 | | | | |
| (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 | | | | |
| (4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施 状況 | 報告書の 作成予定日 |
| ボンビバ静注1 mg シリンジ 市販直後調査 | 該当せず | 2014年2月28日 | 終了 | 2014年4月提出済み |
| ボンビバ静注1 mg シリンジ 使用成績調査 | 1074例 (登録症例数) | ・安全性定期報告時 ・再審査終了時 | 終了 | 2019年11月28日提出済み |
| ボンビバ静注1 mg シリンジ 特定使用成績調査 (高度腎機能障害患者) | 87例 (登録症例数) | ・安全性定期報告時 ・再審査終了時 | 終了 | 2020年9月17日提出済み |
| ボンビバ錠100 mg 市販直後調査 | 該当せず | 2016年10月20日 | 終了 | 2016年12月提出済み |
| ボンビバ錠100 mg 使用成績調査 | 1500例 (予定症例数) | ・安全性定期報告時 ・再審査終了時 | 実施中 | 再審査終了時 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|---|------------------|------------------------------|------|---------------------|
| ボンビバ静注1 mg シリ ンジ 使用成績調査 | 1074例 (登録症例数) | ・安全性定期 報告時 ・再審査終了 時 | 終了 | 2019年11月28 日提出済み |
| ボンビバ静注1 mg シリ ンジ 特定使用成績調査 (高度腎機能障害患者) | 87例 (登録症例数) | ・安全性定期 報告時 ・再審査終了 時 | 終了 | 2020年9月17 日提出済み |
| ボンビバ錠100 mg 使 用成績調査 | 1500例 (予定症例数) | ・安全性定期 報告時 ・再審査終了 時 | 実施中 | 再審査終了時 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|---|--------------------------------------|------|
| 添付文書の作成（改訂） 患者向医薬品ガイド | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| ボンビバ静注1 mg シリンジ 市販直後調査による情報提供 | 販売開始より6カ月後 定期的評価及び情報提供（3カ月に1回を目安） | 終了 |
| 患者向け資材（患者カード「歯科・口腔外科を受診する場合はこのカードをご提示ください」） | 該当せず | 実施中 |
| ボンビバ錠100 mg 市販直後調査による情報提供 | 販売開始より6カ月後 定期的評価及び情報提供（3カ月に1回を目安） | 終了 |
| 経口剤の患者向け資材（ボンビバ錠100mg による骨粗しょう症治療を受けられる患者さんへ） | 該当せず | 実施中 |