

## 再審査報告書

平成 23 年 12 月 26 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①フォサマック錠 35mg ②ボナロン錠 35mg
有効成分名	アレンドロン酸ナトリウム水和物
申 請 者 名	①MSD 株式会社 ②帝人ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアレンドロン酸として 35mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180mL とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。
承 認 年 月 日	平成 18 年 7 月 26 日
再 審 査 期 間	4 年

## 1. 製造販売後調査等全般

申請者は、特定使用成績調査 2 件を実施した。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

その他の特定使用成績調査1 (安全性)					
目的	本剤の使用実態下における服薬方法遵守状況及び上部消化管障害をはじめとする副作用発現との関連に焦点をあてた調査を実施し、本剤の安全性、その他の適正使用情報の把握及び男性を対象として安全性の検討を行った。				
調査方式	プロスペクティブな連続調査方式	調査期間	2007年1月～2010年4月 (ボナロン錠) 2007年1月～2010年6月 (フォサマック錠)	標準的観察期間	78週間
調査予定症例数	2,500例	回収	2,806例		
登録症例数	2,874例		安全性解析対象：2,702例、有効性解析対象：該当なし		
その他の特定使用成績調査2 (有効性・安全性)					
目的	本剤の使用実態下における新規骨折発生頻度を主たる評価項目とした有効性、安全性及びその他の適正使用情報の把握を行っている。				
調査方式	プロスペクティブな連続調査方式	調査期間	2007年4月～2011年10月	観察期間	3年間
調査予定症例数	500例	回収	482例		
登録症例数	491例		安全性解析対象：460例、有効性解析対象：366例		

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1. その他の特定使用成績調査 1 (安全性)

調査票収集症例 2,806 例中計 104 例 (初回のみ来院 83 例、登録期間外投与開始 11 例、本剤未投与 5 例等) を除外し、2,702 例が安全性解析対象症例とされた。

評価対象症例 2,702 例中 202 例 246 件の副作用が発現し、副作用発現症例率は 7.5% (202/2,702 例) であった。患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの発現症例率 13.1% (22/168 例) を上回ることはなかった。

副作用の器官別大分類では“胃腸障害”に分類されるものが最も多く、全体の件数の 65.0% (160/246 件) を占めていたが、承認時までに発現した副作用に占める“胃腸障害”の構成比は 82.8% (24/29 件) であった。“胃腸障害”に分類される副作用発現症例率は 5.3% (142/2,702 例) であった。その他、“神経系障害”が 16 例 18 件、“皮膚および皮下組織障害”が 16 例 16 件、“全身障害および投与局所様態 12 例 13 件”等であった。

アレンドロン酸ナトリウム水和物 (以下「アレンドロネート」という。) 5 mg 製剤 (1 日 1 回投与製剤) の特定使用成績調査 (腎機能障害・肝機能障害) における副作用発現症例率は 11.3% (402/3,543 例) であり、副作用の器官別大分類では“胃腸障害”に分類されるものが最も多く、全体の件数の 70.7% (342/484 件) を占めており、“胃腸障害”に分類される副作用発現症例率は 8.6% (304/3,543 例) であった。本剤及び 5 mg 製剤共に“胃腸障害”が最も多く、副作用全体での構成比も同様であり、“胃腸障害”に分類される副作用の発現傾向に差はないと申請者は考察した。

また、評価対象症例 2,702 例のうち医師が副作用と判断した臨床検査値の異常が 5 例 8 件発現した。副作用発現症例率は 0.2% (5/2,702 例) であり、承認時までの臨床試験における発現症例率 3.6% (6/168 例) を上回ることはなかった。承認時までの臨床試験において軽度な血中クレアチニンホスホキナーゼ (CPK) の不可逆的な上昇が 1 例に認められており、製造販売後調査においても注意が必要と本剤の承認時の審査報告書には記載されていたが、本調査において CPK 上昇の症例は認められなかった。

なお、評価対象除外症例に 2 例 2 件の非重篤な副作用 (上腹部痛、消化不良) が発現し、転帰はいずれも回復であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる患者背景別要因を検討した結果、統計学的に有意な差が認められた要因はなかった。なお、使用期間別の副作用発現症例率は使用期間が短い程高くなる傾向が認められ、78 週未満の使用期間の症例における副作用発現症例率は 14.6% (182/1,247 例) であり、78 週以上の症例における発現症例率 1.7% (25/1,452 例) より高かった (他に使用期間が不明・未記載 3 例あり、副作用は発現していない)。副作用の発現等の理由により本剤の使用を中止した症例が一部に認められたものと推察される。

服薬方法遵守状況の全ての観察日において、全ての服薬方法遵守状況の項目を遵守した症例 (「はい」を選択) を「遵守症例」、いずれかの項目を遵守しなかった症例 (「いいえ」若しくは

「不明」を選択)を「非遵守症例」とし、器官別大分類が「胃腸障害」に分類される副作用の発現と服薬方法の遵守状況の関連について検討された。評価対象症例 2,702 例のうち「遵守症例」は 2,439 例、「非遵守症例」は 67 例、遵守状況について未観察・未記載症例が 196 例であった。「遵守症例」の「胃腸障害」発現症例率 5.0% (122/2,439 例)に対して、「非遵守症例」の「胃腸障害」発現症例率は 7.5% (5/67 例)であった。上部消化管障害と服薬方法遵守状況の検討から、服薬方法は約 90%で遵守され概ねコンプライアンスは良好といえたが、引き続き本剤服用にあたっては適切な服薬方法を注意喚起する必要があると申請者は考察した。

## 2-2. その他の特定使用成績調査 2 (有効性及び安全性)

本調査の各症例の観察期間は 3 年間であるため、調査票は 1 症例につき投与開始時 (有害事象等の情報の記載項目なし)、1 年次、2 年次、3 年次の 4 分冊からなり、全般改善度は 3 年次調査票で確認することとされている。本報告書では、2011 年 5 月 31 日時点での入手情報 (2 年次までの情報の他に一部 3 年次調査票の情報を含む) に基づく安全性、及び 2 年次調査票までのデータに基づく有効性 (胸腰椎体の新規骨折) の成績を以下に記載する。

### 2-2-1. 安全性

調査票収集症例 482 例中計 22 例 (初回のみ来院 15 例、登録期間外投与開始 7 例) を除外し、460 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は 8.9% (41/460 例) であった。副作用の器官別大分類では“胃腸障害”に分類されるものが最も多く、全体の件数の 76.1% (35/46 件) を占めていた。また、評価対象症例 460 例のうち医師が副作用と判断した臨床検査値の異常は非重篤な“体重減少”の 1 例 1 件のみであった。なお、評価対象除外症例に副作用の発現はなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる患者背景別要因について検討した結果、統計学的に有意な差が認められた要因は「合併症 (その他)」であった。「合併症 (その他)」「あり」症例における副作用発現症例率は 12.3% (32/261 例) であり、「なし」症例の発現症例率 3.6% (6/166 例) より高かった。「合併症 (その他)」「あり」症例に認められた副作用の器官別大分類では“胃腸障害”に分類されるものが最も多く 72.2% (26/36 件) であった。その他の合併症の内容と副作用発現内容について検討されたが、特有の合併症との関連性については明確にならなかった。

なお、本調査においても、上部消化管障害の発現と服薬方法遵守状況の関連について検討したところ、評価対象症例 460 例のうち、「遵守症例」は 405 例、「非遵守症例」は 21 例、遵守状況について未観察・未記載症例が 34 例であった。「遵守症例」の“胃腸障害”発現症例率は 6.7% (27/405 例) に対して、「非遵守症例」の“胃腸障害”発現症例率は 19.0% (4/21 例) であった。上部消化管障害と服薬方法遵守状況の検討から、概ね服薬方法は遵守されているが、本剤服用にあたっては引き続き適切な服薬方法を注意喚起する必要があると申請者は考察した。

### 2-2-2. 有効性

有効性解析対象症例 366 例中、投与前後の胸腰椎体の X 線写真による骨折判定データ (以下「X-p 判定データ」という。) の値のある症例 (骨折評価採用症例) は 249 例であった。

有効性解析対象症例の背景は、94.4% (235 例) が女性患者であり、全例が 65 歳以上であり、外来での投与が 92.8% (231 例) であった。本剤の使用理由は原発性骨粗鬆症が 92.0% (229 例)、罹病期間は 1 ヶ月以内が 12.9% (32 例)、1 ヶ月超が 25.7% (64 例)、不明・未記載 61.4% (153 例) であった。投与開始時の骨折数は 1 個が 52.2% (130 例)、2~4 個が 47.8% (119 例) で平均 1.8 個であった。ビスホスホネート製剤の前治療歴を有する患者は 25.3% (63 例) であり、ビスホスホネート製剤以外の骨代謝に影響する薬剤の前治療歴を有する患者は 9.6% (24 例) であった。1 週平均投与量は全ての症例で 35 mg 以下であった。また、84.3% (210 例) の患者で併用薬が投与されていたが、85.5% (213 例) の患者で併用療法はされていなかった。服薬方法は 90.0% (224 例) の患者で遵守されていた。

胸椎・腰椎 T4-L4 の新規骨折発生頻度について、各症例の「投与開始時」を前値として、1 年次、2 年次調査票の最新 (投与開始から最も経過した) の「X-p 判定データ」を後値として算出した胸椎・腰椎 T4-L4 の新規骨折発生頻度は、14.5% (36/249 例) であった。観察期間の平均値は 533 日であり、休薬期間を考慮すると本剤の使用期間の平均値は 519 日であった。期間

別の初回新規骨折発生頻度は、期間を追うほど高くなった（表 1）。頻度は、分子を新規骨折症例数、分母を継続投与症例数（前期間に新規に骨折した症例を除く）として算出した。

なお、国内臨床試験（アレンドロネート 5mg/日製剤のアルファカルシドール 1μg/日製剤を対照薬とした退行期骨粗鬆症患者 365 例における 2 年間の二重盲検比較試験）において、胸・腰椎の新規骨折発生頻度はプロトコル遵守例では 14.4%（18/125 例）、Full analysis set では 12.2%（20/164 例）であった。本調査の結果と上記臨床試験の結果とを直接比較はできないものの、本調査の新規骨折発生頻度はアレンドロネートの新規骨折発生抑制効果を否定する結果ではないと申請者は考察した。

男性症例における胸椎・腰椎 T4-L4 の新規骨折発生頻度は 42.9%（6/14 例）であり、女性症例での新規骨折発生頻度は 12.8%（30/235 例）であった。男性症例数が少ないことから、男性症例における新規骨折発生頻度が女性症例より高いとは結論できないと申請者は考察した。

表 1 期間別の初回新規骨折発生比率

	半年未満 (1-179 日)	1 年 (180-539 日)	2 年 (540-899 日)	2 年半以上 (900 日以上)
新規骨折症例数	6	18	12	0
継続投与症例数	249	209	124	2
新規骨折発生比率 (%)	2.41	8.61	9.68	0.00

### 2-3. 特別な背景を有する患者

その他の特定使用成績調査 2 件において収集された患者のうち、特別な背景を有する患者（高齢者、男性患者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）に該当する症例を抽出し、安全性が検討された。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦への投与例はなかった。

- **高齢者（65 歳以上）**：「その他の特定使用成績調査 1」における高齢者の副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例率は 7.6%（166/2,171 例）であり、非高齢の発現症例率 7.7%（41/531 例）と比較して統計学的に有意な差はなかった。また、2011 年 5 月 31 日時点での「その他の特定使用成績調査 2」における高齢者の副作用発現症例率は 9.0%（41/454 例）であった。非高齢 6 例に副作用発現症例はなかった。
- **男性患者**：「その他の特定使用成績調査 1」における男性症例の副作用発現症例率は 5.1%（11/217 例）であり、女性症例の発現症例率 7.9%（196/2,485 例）と比較して統計学的に有意な差はなかった。男性症例と女性症例に発現した副作用の種類に特異なものはなかった。また、2011 年 5 月 31 日時点での「その他の特定使用成績調査 2」における男性症例の副作用発現症例率は 6.5%（2/31 例）であり、女性症例の発現症例率 9.1%（39/429 例）と比較して統計学的に有意な差はなかった。
- **腎機能障害を有する患者**：「その他の特定使用成績調査 1」における腎機能障害を有する症例における臨床検査値異常を含めた副作用発現症例率は 14.3%（8/56 例）であり、「なし」症例の発現症例率 7.3%（181/2,472 例）より高い傾向を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった。なお、発現した副作用の傾向及び内容等に特段の問題点は認められないと申請者は考察した。また、2011 年 5 月 31 日時点での「その他の特定使用成績調査 2」における「あり」症例 7 例中 2 例に副作用が発現した。「なし」症例の発現症例率は 9.0%（38/420 例）であった。
- **肝機能障害を有する患者**：「その他の特定使用成績調査 1」における肝機能障害を有する症例における臨床検査値異常を含めた副作用発現症例率は 10.2%（9/88 例）であり、「なし」症例の発現症例率 7.5%（183/2,446 例）より高い傾向を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった。なお、発現した副作用の傾向及び内容等に特段の問題点は認められないと申請者は考察した。また、2011 年 5 月 31 日時点での「その他の特定使用成績調査 2」における「あり」症例 15 例中 3 例（20.0%）に副作用が発現した。「なし」症例の発現症例率は 9.1%（37/407 例）であった。

以上より、特別な背景を有する患者について、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。有効性について、本調査では、骨折頻度に関するデータは比較対照群が設定されておらず、本剤投与による骨折抑制効果の有無につ

いては明確ではないが、1日1回投与製剤と比較して骨折頻度に大きな差異はなく、有効性について現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。なお、有効性については、本調査成績の最終報告を待って、再度検討することとした。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した8,284件の副作用のうち、重篤な副作用は364例499件であり、これは全副作用収集件数のうちの6.0% (499/8,284件)であった。また、重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は160例193件であり、これは重篤な副作用収集件数のうちの38.7% (193/499件)であった。収集件数の多い主な重篤な副作用は、“顎骨壊死”93件・“骨壊死”1件、“骨髄炎”68件、“大腿骨骨折”11件、“背部痛”10件であった。

「5 mg 製剤」の副作用情報収集期間中(2001年1月～2010年7月)に収集された4,993例6,737件の副作用のうち、重篤な副作用は478例635件であった。これは「5 mg 製剤」の全副作用件数のうちの9.4% (635/6,737件)であった。一方、本剤は6.0% (499/8,284件)であり、全副作用収集件数に対する重篤な副作用の比率は本剤の方が低かった。「5 mg 製剤」で収集件数が10件以上であった“出血性胃潰瘍”、“胃潰瘍”、“食道潰瘍”、“肝機能異常”、“肝障害”の収集件数は本剤では少なかった。その理由として、上部消化管関連及び肝臓関連の副作用については2002年6月に「5 mg 製剤」の添付文書改訂を行っており、発売時に比較し上部消化管関連及び肝臓関連の副作用に対する適正使用情報の周知がされたためと申請者は考察した。本剤の重篤な副作用の収集傾向は、「5 mg 製剤」と比較し問題とするべき差は認められなかった。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用のうち、報告件数の多い“大腿骨骨折”11例、“骨炎”5例、“間質性肺炎”4例、及び“血圧上昇”4例について申請者は検討した。“大腿骨骨折”については、ビスホスホネート製剤を長期投与された患者において、薬剤との因果関係は明確ではないが、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨幹部のストレス骨折が報告されたことから、発現時の所見及び両側性の骨折のリスクを記載し、注意喚起を追記した(2010年6月)。他の副作用については、情報が不足しており本剤との関連は明確ではない症例がほとんどであり、現時点で更なる注意喚起は不要と申請者は考察した。なお、添付文書の「重大な副作用」として“顎骨壊死・顎骨骨髄炎”を記載済みである。

「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用のうち、報告件数の多い“骨髄炎”68例、“顎骨壊死・骨壊死”93例、及び“肝臓”関連の副作用18例について申請者は検討した。“骨髄炎”及び“顎骨壊死・骨壊死”については、発現傾向、臨床像及び特定の患者層で認められるなどのリスク因子について変化はないものと申請者は考察した。“肝臓”関連の副作用については、他の併用被疑薬と共に報告されている症例も多く、本剤及び他の併用被疑薬投与中止により速やかに改善しており、重症度は高くないと申請者は考察した。

再審査期間中に転帰が死亡の副作用が7例(無顆粒球症、汎血球減少症、脳出血・脳梗塞、脳梗塞、心タンポナーデ、死亡、多臓器不全)収集された。いずれの症例も本剤との関連が明確ではなく、これらの症例を以て「使用上の注意」の改訂は不要と申請者は考察した。

再審査期間中に収集された非重篤な症例も含めた「使用上の注意」から予測できない副作用は2,041例2,586件であった。このうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は160例193件、「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は1,896例2,399件であった。10件以上発現した「使用上の注意」から予測できない副作用のうち主な事象である、“胃腸障害”の“歯”関連副作用、“皮膚および皮下組織障害”の“爪”関連副作用、“筋骨格系および結合組織障害”の“顎”関連副作用、“筋骨格系および結合組織障害”の“顎”関連以外の“筋骨格系”関連副作用、及び“全身障害および投与局所様態”の“治癒不良”について申請者は検討した。これらの事象は詳しい解析が困難であり、本剤との因果関係が明確でないことから、これらの症例を以て「使用上の注意」の改訂は不要と申請者は考察した。

なお、クラスラベリングとして、“顎骨壊死”及び“非定型骨折”に関する重要な基本的注意の項を改訂し、“非定型骨折”に関する重大な副作用の項を新設した(2011年11月8日)。

機構は、申請者の説明を了承した。

また、申請者は、特定使用成績調査の結果から、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の「男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」旨の記載を削除したいと要望した。

機構は、男性患者に対する本剤の有効性に関するエビデンスについて、国内外の研究報告等を含めて説明を求めた。

申請者は、以下の根拠より週1回投与製剤の男性患者における有効性は確立していると考えたと回答した。

アレンドロネートは米国医薬品局から「男性骨粗鬆症」の承認を、閉経後女性と同投与量で2000年に取得しており、科学的に有効性が確認されている。文献報告でも男性に投与された報告はあり、破骨細胞による骨吸収を抑制するという作用機序からも、男性骨粗鬆症患者への効果は期待できると考えている。

1日1回投与製剤については、海外において経口投与時の生物学的利用性の性差はないとの報告がある（*Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 288-298）。また、本邦においても体内動態データでの男性と女性との間に差はないとの報告がある（*臨床薬理* 1995; 26: 475-489、*臨床薬理* 1995; 26: 727-736）。これらより国内外において本剤の体内動態は男女間の差がないと考えられる。

本邦の男性骨粗鬆症患者に対するアレンドロネートの有効性に関する報告は少ないが、1日1回投与製剤を用いて、原発性或いは続発性骨粗鬆症の60人の男性と閉経後骨粗鬆症の318人の女性を対象としてアレンドロネートを12ヶ月使用した報告がある（*Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 161-167）。当該報告では、血清アルカリホスファターゼはそれぞれ17.8%と21.0%減少し、腰椎骨密度は男性と閉経後女性でそれぞれ5.8%、7.6%増加、脊椎と非脊椎骨折の発生は、男性でそれぞれ10.6%と8.5%で、閉経後女性でそれぞれ8.3%及び7.5%であった（両者間で統計学的有意差なし）ことより、男性と女性で有効性に差がないことが示されている。また、本邦におけるアレンドロネート製剤使用の男性患者数は4～5万人（週1回投与製剤を含む）と推定される。更には「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」には、「現在、世界で使用されている骨粗鬆症治療薬のなかで、効果の再現性と定量性という意味ではアレンドロネートの臨床データが最も充実している。また、アレンドロネートは閉経後骨粗鬆症のみならず、男性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症においても骨密度増加効果、椎骨骨折予防効果が確認されている。」と記載されている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版抜粋）。

アレンドロネート投与による新規骨折発現抑制効果は、1日1回投与製剤について実施されており、週1回投与製剤は1日1回投与製剤と骨密度の増加率が同等であることを臨床試験において立証したことにより国内外で承認されている。

以上より、アレンドロネートの1日1回投与製剤については海外において既に男女ともに有効性が証明されていること、週1回投与製剤と1日1回投与製剤は有効性が同等であることが臨床試験によって確認されていることから、週1回投与製剤による男性患者の有効性は確立されていると考えられる。

#### 【機構の判断】

以下の理由より、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の「男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」の記載は削除して良いと判断した。

- ・ **男性患者での安全性**：国内で実施された特定使用成績調査において総計248例の安全性解析対象症例を収集しており、承認時までの臨床試験と比較して男性患者に特有の問題点は検出されておらず、男性患者での安全性は確認されたと考える。
- ・ **男性患者での有効性**：
  - ① 1日1回投与製剤については、海外とは1日投与量が異なるものの、海外における男性の原発性骨粗鬆症患者に対する新規椎体骨折の発生抑制効果が立証されている。国内については、投与期間は短いものの、臨床研究により、日本の男性の続発性/原発性骨粗鬆症患者において、投与前値と比較した骨密度の有意な増加が認められており、男性の続発性/原発性骨粗鬆症患者においても女性の閉経後骨粗鬆症患者と同様な有効性が期待できることが示唆される。以上のことから、1日1回投与製剤の再審査時に、添付文書の「効能・効

果に関連する使用上の注意」の項の「男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」の記載を削除してよいと判断した経緯がある。

- ② 週 1 回投与製剤については、国内外に新規椎体骨折の発生抑制効果を立証する臨床試験成績は存在しないが、骨密度の増加率を指標とした臨床試験により 1 日 1 回投与製剤との有効性の同等性は立証されている。
- ③ 特定使用成績調査 2 の結果から、男性症例における新規骨折発生頻度が高い傾向を示しているものの、男性症例数が少ないことから、男性症例における新規骨折発生頻度が女性症例より高いとは結論できないとする申請者の考察は了承できる。
- ④ 以上より、週 1 回投与製剤についても、国内の男性骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に、「ワルファリン」の効果減弱 2 例 2 件、「アルファカルシドール」の濃度低下 1 例 1 件の相互作用に関する症例が収集された。いずれの症例も併用薬の投与状況、事象発現前後の臨床経過及び臨床所見等の情報が少ないことから、原因を特定することは困難であった。これらの症例を以て「使用上の注意」の改訂は不要と申請者は考察した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の相互作用に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

#### 5. 重大な措置、外国からの情報

アレンドロネートを有効成分とする錠剤は 1993 年 7 月 16 日にイタリアで初めて承認された。本邦における効能・効果は「骨粗鬆症」として、5 mg 製剤は 2001 年 6 月 20 日に、35 mg 製剤は 2006 年 7 月 26 日に製造承認された。2010 年 7 月時点において、1 日 1 回投与のアレンドロネート錠 (5mg、10mg、40mg) は 94 カ国で、また週 1 回投与のアレンドロネート錠 (35mg、70mg) は 90 カ国で登録、承認されている。

再審査期間中に国内では、緊急安全性情報の配布など、安全性に関する重大な措置はとられなかったが、外国における 7 報の措置報告を申請者は行った。いずれも、回収、販売中止等の措置ではなく、適正使用等の確保措置（“顎骨壊死”、“筋肉痛、骨痛”、“大腿骨骨折”）であった。なお、これらの措置報告に関連した添付文書の改訂は既に行っている。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

#### 6. 研究報告

再審査期間中に安全性の評価に影響を与えると考えられる 5 報（顎骨壊死、食道癌）の研究報告を申請者は行った。そのうち“顎骨壊死”については、2010 年 6 月 1 日付け事務連絡に基づき改訂済みである。なお、本剤の品質または有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、“食道癌”に関する研究報告 (N. Engl. J. Med., 2009; 360: 89-90) を含む関連文献、承認申請時に提出された非臨床試験結果、及び機構に提出された副作用報告を検討した。その結果、現段階では食道癌発生リスクについて注意喚起を行う根拠は得られていないと判断した。しかしながら、引き続き関連する報告や海外規制当局の対応に注視し、必要に応じて対応を検討することとした。

#### 7. 過量投与

再審査期間中に収集された過量投与の症例は 54 例であった。そのうち、過量投与による副作用の情報は 29 例 34 件で、重篤な副作用は 3 例 5 件（悪心、嘔吐、肝機能異常、肝機能検査異常）、非重篤な副作用は 26 例 29 件、「使用上の注意」から予測できない副作用は 7 例 7 件（傾眠、呼吸困難、胃腸障害、歯痛、舌障害、排便回数増加）であった。症例はいずれも情報が不足しており、本剤との関連は特定できなかった。なお、過量投与の症例で認められた副作用は、概ね、通常用

量で認められる副作用と同じであった。これらの症例をもって「使用上の注意」の改訂は不要と申請者は考察し、今後も同様の情報の収集・評価に努めることとした。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

#### **総合評価**

機構は、以上の安全性および有効性の評価に基づき、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハの何れにも該当しない）と判断した。