

## 再審査報告書

平成 29 年 12 月 22 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名	ボナロン点滴静注バッグ 900 µg
有効成分名	アレンドロン酸ナトリウム水和物
申請者名	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 4 週に 1 回アレンドロン酸として 900 µg を 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。
承認年月日	平成 24 年 1 月 18 日
再審査期間	4 年
備考	

### 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（長期使用）として、ボナロン点滴静注バッグ 900 µg（以下、「本剤」）の使用実態下における長期使用時の安全性及び適正使用情報の把握を目的に、観察期間 52 週（1 年）以上、予定症例数を 2,500 例とし、平成 24 年 7 月 17 日から平成 27 年 10 月 22 日までの間にプロスペクティブな中央登録方式にて実施され、国内 539 施設から 2,800 例の症例が収集された。

また、その他の特定使用成績調査（長期使用時の有効性）として、本剤の使用実態下における有効性、安全性及びその他の適正使用情報の把握を目的に、観察期間 156 週（3 年間）、予定症例数を 500 例とし、平成 24 年 9 月 25 日から再審査期間終了後の平成 29 年 6 月 16 日まで実施され、国内 52 施設から 712 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

### 2. 特定使用成績調査（長期使用）の概要

#### 2-1 安全性

安全性については、収集された 2,800 例から、計 656 例（XXXXXXXXXX、初回以降来院なし 91 例等）を除外した 2,144 例が解析対象とされた。臨床検査値異常を除く副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）及び臨床検査値異常の副作用発現率は、それぞれ 4.6%（98/2,144 例）及び 0.2%（5/2,144 例）であった。投与期間、患者背景、検査頻度等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の臨床検査値を除く副作用発現率 15.4%（51/331 例）及び臨床検査値の副作用発現率 2.1%（7/331 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、一般・全身障害および投与部位の状態 1.2%（26 例）、筋骨格系および結合組織障害、傷害、中毒および処置合併症が各 0.7%（16 例）で、発現した主な副作用は、脊椎圧迫骨折（10 件）、悪心及び倦怠感（各 6 件）、筋肉痛、腎機能障害、末梢性浮腫及び肋骨骨折（各 4 件）であった。脊椎圧迫骨折、腎機能障害、末梢性浮腫及び肋骨骨折は未知の事象であるが、申請者は、原疾患や合併症が要因と考えられる、又は情報が不十分で評価困難な事象であり、本剤との関連

性は明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考えると説明した。なお、安全性解析対象除外例における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は4.1%（27/656例）で、発現した主な副作用は、腎機能障害（4件）、慢性腎臓病、倦怠感及び脊椎圧迫骨折（各3件）であった。このうち慢性腎臓病は安全性解析対象除外例のみに認められたが、3件いずれも合併症の慢性腎不全が要因と考えられ、その他の副作用についても安全性解析対象除外例に特筆するような副作用の発現傾向はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、閉経前後、高齢者、入院・外来、使用理由、合併症の有無、合併症（心血管系疾患）の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（糖尿病）の有無、合併症（悪性腫瘍）の有無、合併症（その他）の有無、喫煙の有無、飲酒の有無、寝たきり度・介護状況・ランク、寝たきり度・介護状況・要介護認定の有無、歯科治療の有無、既往歴の有無、副作用（アレルギー歴）の有無、投与量、投与時間、前治療薬剤の有無、併用薬剤の有無及び併用療法の有無について検討された。その結果、合併症（悪性腫瘍）の有無、既往歴の有無及び副作用（アレルギー歴）の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

合併症（悪性腫瘍）の有無別の副作用発現率は、それぞれ12.7%（8/63例）及び4.4%（86/1,956例）で、合併症（悪性腫瘍）を有する症例で高かった（不明・未記載125例を除く）。合併症（悪性腫瘍）を有する症例で発現した重篤な副作用は3例3件（死亡2件及び带状疱疹1件）で、带状疱疹の転帰は未回復であった。また、合併症（悪性腫瘍）を有する症例のみで発現した副作用はいずれも1件であり、特段の副作用の発現傾向はなく、合併症（悪性腫瘍）を有する症例で副作用発現率が高かった要因は認められなかったが、患者の全身状態が悪かったことが寄与している可能性も考えられた。

既往歴の有無別の副作用発現率は、それぞれ7.3%（41/558例）及び3.3%（43/1,295例）で、既往歴を有する症例で高かった（不明・未記載291例を除く）。既往歴を有する症例で発現した主な副作用は、脊椎圧迫骨折（8件）であった。既往歴を有する症例の主な既往歴は、胃癌（53例）、脊椎圧迫骨折（52例）、子宮平滑筋腫（39例）、脳梗塞（32例）であったが、各既往歴を有する症例で発現した副作用に特段の発現傾向はなく、本剤と既往歴を有する症例の副作用発現に関連する特定の要因は認められなかった。

副作用（アレルギー歴）の有無別の副作用発現率は、それぞれ10.9%（14/128例）及び3.9%（68/1,722例）で、副作用（アレルギー歴）を有する症例で高かった（不明・未記載294例を除く）。副作用（アレルギー歴）を有する症例で発現した副作用はいずれも1～2件であり、発現した副作用に特段の発現傾向はなく、本剤と副作用（アレルギー歴）を有する症例の副作用発現に関連する特定の要因は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

本調査において、有効性の検討は行われていない（有効性については、「3. その他の特定使用成績調査（長期使用時の有効性）の概要」を参照）。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、高齢者、男性症例、経口投与禁忌の患者\*）については、特定使用成績調査（長期使用）として収集された症例より抽出され、安全性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例及び妊産婦症例は収集されなかった。

\*：1) 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

2) 30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者

（これらの患者は、本剤の第Ⅲ相実薬対照試験（GHT-42V-004 試験）において除外されていることから、当該患者についての情報を収集するために設定された）

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 180 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 6.7%（12/180 例）及び 4.4%（80/1,832 例）で大きな差はなかった（不明・未記載 132 例を除く）。腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、いずれも 1～2 件であり、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 98 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 7.1%（7/98 例）及び 4.5%（87/1,921 例）で大きな差はなかった（不明・未記載 125 例を除く）。肝機能障害を有する患者で発現した副作用は、いずれも 1～2 件であり、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象症例として 1,994 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 4.7%（94/1,994 例）であり、非高齢者の副作用発現率 5.3%（8/150 例）と同程度であった。申請者は、高齢者において発現した主な副作用は、脊椎圧迫骨折（10 件）、悪心及び倦怠感（各 6 件）、末梢性浮腫及び肋骨骨折（各 4 件）で、骨折関連の副作用が高齢者で多かったこと以外は高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められず、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。説明した。

**男性症例：**安全性解析対象症例として 189 例が収集された。男性症例での副作用発現率は、4.8%（9/189 例）で、女性症例の副作用発現率 4.8%（93/1,955 例）と同程度であった。男性症例で発現した副作用は、いずれも 1 件であり、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

**経口投与禁忌の患者：**安全性解析対象症例として 214 例が収集され、2 例 2 件（高窒素血症、下痢）の副作用が認められたが、いずれも非重篤であり、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、高齢者、男性症例及び経口投与禁忌の患者）について、安全性におい

て現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3. その他の特定使用成績調査（長期使用時の有効性）の概要

#### 3-1 安全性

安全性については、収集された 712 例から、計 61 例（XXXXXXXXXX、初回以降来院なし 27 例等）を除外した 651 例が解析対象とされた。臨床検査値異常を除く副作用発現率及び臨床検査値異常の副作用発現率は、それぞれ 8.9%（58/651 例）及び 0.6%（4/651 例）であった。投与期間、患者背景、検査頻度等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の臨床検査値異常を除く副作用発現率 15.4%（51/331 例）及び臨床検査値異常の副作用発現率 2.1%（7/331 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査で発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、筋骨格系および結合組織障害 2.8%（18 例）、胃腸障害 1.5%（10 例）で、発現した主な副作用は、背部痛（5 件）、便秘及び四肢痛（各 4 件）であった。未知の副作用として、背部痛、四肢痛、肺炎、高血圧及び血中クレアチニン増加が認められたが、申請者は、原疾患や合併症が要因と考えられる、又は情報が不十分で評価困難な事象であり、本剤との関連性は明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考えると説明した。なお、安全性解析対象除外例 61 例において、1 例 1 件（歯不快感）の副作用が認められたが、非重篤な副作用で転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、特定使用成績調査（長期使用）と同様に検討され、その結果、飲酒の有無、歯科治療の有無及び併用療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

飲酒の有無別の副作用発現率は、それぞれ 17.5%（11/63 例）及び 8.4%（34/407 例）で、飲酒「あり」の症例で高かった（不明・未記載 181 例を除く）。飲酒「あり」の症例で発現した副作用は、背部痛及び四肢痛（各 2 件）等で、飲酒によって影響を受けやすいと考えられる肝臓に関連した副作用はなく、飲酒「あり」症例で特有な副作用の発現は認められなかった。

歯科治療の有無別の副作用発現率は、それぞれ 28.0%（7/25 例）及び 8.4%（36/430 例）で、歯科治療「あり」症例で高かった（不明・未記載 196 例を除く）。歯科治療「あり」症例で発現した副作用は、背部痛（2 件）、他の副作用は各 1 件であり、顎骨壊死、顎骨骨髓炎の発現はなく、歯科治療「あり」症例で特有の副作用の発現は認められなかった。

併用療法の有無別の副作用発現率は、それぞれ 16.5%（17/103 例）及び 6.9%（36/522 例）で、併用療法「あり」の症例で高かった（不明・未記載 26 例を除く）。併用療法「あり」の症例で発現した副作用は、背部痛及び四肢痛（各 3 件）、橈骨骨折（2 件）等で、併用療法としては、歯科治療、運動療法、理学療法、ギブス固定、消炎処置等であったが、特に副作用発現件数が多い併用療法は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 3-2 有効性

有効性解析対象症例 651 例において、下記集団ごとに有効性について検討された。

- ① X線による骨所見解析集団 (408 例)
- ② 骨密度 (Bone Mineral Density、以下、「BMD」) 解析集団 (359 例)
- ③ 骨代謝マーカー解析集団 (242 例)
- ④ 全般改善度解析集団 (449 例)

**有効性解析集団①における評価結果：**胸椎及び腰椎における椎体骨折を有する割合は、本剤投与開始前では 61.5% (251/408 例) 及び 50.5% (206/408 例)、本剤投与 6 カ月未満では 58.6% (41/70 例) 及び 55.7% (39/70 例)、本剤投与 1 年次では 62.4% (237/380 例) 及び 52.1% (198/380 例)、本剤投与 2 年次では 64.5% (171/265 例) 及び 53.6% (142/265 例)、本剤投与 3 年次では 64.9% (126/194 例) 及び 52.1% (101/194 例) であった。また、胸椎及び腰椎の骨折数の平均 ( $\pm$ 標準偏差) は、本剤投与前では  $2.2 \pm 1.4$  及び  $1.7 \pm 0.9$ 、本剤投与 6 カ月未満では  $2.3 \pm 1.6$  及び  $1.8 \pm 0.9$ 、本剤投与 1 年次では  $2.3 \pm 1.4$  及び  $1.7 \pm 0.9$ 、本剤投与 2 年次では  $2.3 \pm 1.4$  及び  $1.8 \pm 1.0$ 、本剤投与 3 年次では  $2.5 \pm 1.5$  及び  $1.8 \pm 1.1$  であり、椎体骨折を有する症例の割合及び骨折数の平均は、本剤投与開始前と比較してほぼ変化なく推移した。

ボナロン錠 35 mg (以下、「錠剤」) の「その他の特定使用成績調査」における期間別の胸腰椎の初回新規骨折発生率は、錠剤投与 6 カ月未満では 2.3% (6/261 例)、錠剤投与 1 年次では 8.0% (18/225 例)、錠剤投与 2 年次では 7.1% (11/155 例)、錠剤投与 3 年次では 9.6% (11/114 例) 及び錠剤投与 3 年 6 カ月以上では 25.0% (3/12 例) であった。本調査の成績と比較するため、有効性解析対象集団①のうち、以下のすべての条件\*\*を満たす症例が錠剤との比較集団とされ検討された。その結果、本調査における本剤投与後の胸腰椎の初回新規骨折発生率は、本剤投与 6 カ月未満では 6.9% (2/29 例)、本剤投与 1 年次では 0.6% (1/177 例)、本剤投与 2 年次では 15.0% (20/133 例)、本剤投与 3 年次では 7.7% (5/65 例) 及び本剤投与 3 年 6 カ月以上では 0.0% (0/1 例) であり、投与期間の経過に伴う増加傾向は認められなかった。また、本剤及び錠剤の胸腰椎の初回新規骨折発生率 (各評価時の初回新規骨折症例数の合計/症例数) は、それぞれ 13.3% (28/211 例) 及び 18.8% (49/261 例) であり、大きな差はなかった。

- \*\* : 1) 投与開始時に胸腰椎体 T4~L4 において既に 1~4 個の骨折を有する患者  
2) 65 歳以上  
3) 本剤投与開始前 2 カ月以内に X 線写真により胸腰椎の骨所見のデータがある患者

**有効性解析集団②における評価結果：**腰椎 BMD の本剤投与開始前に対する変化率は、本剤投与 6 カ月未満では  $2.37 \pm 5.17\%$ 、本剤投与 1 年次では  $3.69 \pm 6.68\%$ 、本剤投与 2 年次では  $5.19 \pm 9.18\%$ 、本剤投与 3 年次では  $5.95 \pm 10.66\%$  であった。また、大腿骨近位部 BMD の本剤投与開始前に対する変化率は、本剤投与 6 カ月未満では  $0.40 \pm 5.61\%$ 、本剤投与 1 年次では  $2.62 \pm 7.40\%$ 、本剤投与 2 年次では  $4.89 \pm 14.83\%$ 、本剤投与 3 年次では  $3.92 \pm 11.69\%$  であり、本剤投与開始前に対する腰椎及び大腿骨近位部 BMD の変化率は、すべての期間において減少する傾向は認められなかった。

**有効性解析集団③における評価結果：**骨吸収マーカーである sNTx、uNTx 及び sTRACP-5b、骨

形成マーカーである sBAP の本剤投与前に対する変化率は、すべての期間において上昇する傾向は認められなかった。なお、sCTx、uCTx 及び uDPD については、本剤投与開始後の測定値を得ることができなかった。

**有効性解析集団④における評価結果：**全般改善度は、担当医師が本剤の有効性について、本剤投与前と観察時点の骨所見、骨密度、骨代謝マーカー及び臨床症状から総合的に判断し、3 区分（有効、無効、判定不能）で評価された。全般改善度で「有効」と評価された症例割合は、本剤投与 1 年次では 88.9%（339/449 例）、本剤投与 2 年次では 83.7%（278/332 例）、本剤投与 3 年次では 89.1%（197/221 例）であった。

機構は、本調査からは本剤の有効性を否定する結果は得られておらず、本剤の有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、高齢者、男性症例、経口投与禁忌の患者）については、その他の特定使用成績調査（長期使用時の有効性）として収集された症例より抽出され、安全性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例及び妊産婦症例は収集されなかった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 35 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 14.3%（5/35 例）及び 9.0%（53/588 例）で大きな差はなかった（不明・未記載 28 例を除く）。腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、肺炎（2 件）、他の副作用は各 1 件であり、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 11 例が収集され、1 例 2 件（状態悪化、肺炎）の副作用が認められたが、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象症例として 606 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 9.7%（59/606 例）であり、非高齢者の副作用発現率 4.5%（2/44 例）と大きな差はなかった（不明・未記載 1 例を除く）。高齢者において発現した主な副作用は、背部痛（5 件）、便秘及び四肢痛（各 4 件）であった（3-1 「安全性」の項参照）。

**男性症例：**安全性解析対象症例として 83 例が収集された。男性症例での副作用発現率は、10.8%（9/83 例）で、女性症例の副作用発現率 9.2%（52/568 例）と同程度であった。男性症例で発現した副作用は、いずれも 1 件であり、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

**経口投与禁忌の患者：**安全性解析対象症例として 84 例が収集された。経口投与禁忌の患者における副作用発現率は 13.1%（11/84 例）で、安全性解析対象症例全体の副作用発現率 9.4%（61/651 例）と大きな差はなかった。経口投与禁忌の患者で発現した副作用は、便秘及び筋痙縮（各 2 件）、その他の副作用はいずれも 1 件であり、発現した副作用の発現傾向及び内容等に特段の問題は認められなかった。

機構は、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、高齢者、男性症例及び経口投与禁忌の患者）について、安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、69例100件（自発報告：39件、特定使用成績調査：59件、その他：2件）であった。このうち、重篤で集積が多かった副作用は、脊椎圧迫骨折（8件）、大腿骨骨折・大腿骨頸部骨折（7件）、腎臓関連の副作用（9件：腎機能障害（5件）、慢性腎臓病（3件）及び腎不全（1件））、発熱（5件）であった。これらの副作用について申請者は以下のように説明した。

脊椎圧迫骨折（8件）の転帰は、軽快又は回復5件、不明2件及び未回復1件、大腿骨骨折・大腿骨頸部骨折（7件）の転帰は、軽快又は回復6件及び不明1件であったが、本剤以外の要因（原疾患の骨粗鬆症等）の影響が考えられた症例や情報不足の症例であった。なお、現行の添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において、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の注意喚起を行っている。

腎臓関連の副作用に関して、腎不全（1件）の症例は合併症に腎不全を有しており、合併症や併用薬剤の影響が考えられた（転帰は軽快）。その他の症例についても、合併症（糖尿病性腎症等）や併用薬剤の影響が考えられることから、原因を本剤に特定することは困難であると考えられた。なお、転帰死亡症例はなかった。

発熱発現例（5件）について検討を行った。投与開始日から発現までの期間は0～2日であり、すべての症例において初回投与から数日以内に発現していた。転帰はいずれも回復であり、現行の添付文書の「その他の副作用」の項に発熱を記載し注意喚起を行っていること、本剤以外の要因（原疾患、併用薬）が考えられる症例、情報不足にて評価困難な症例の累積であったこと等から、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

また、申請者は、転帰死亡症例について、再審査期間中に転帰が死亡の症例が9例収集されたが（死亡（4例）、状態悪化・肺炎、肺炎・結腸癌、間質性肺疾患、結腸癌及び肺の悪性新生物（各1例））、いずれの症例も合併症の影響等本剤との関連が明確ではなく、これらの症例をもって使用上の注意の改訂の必要はないと考えると説明した。

なお、再審査期間終了後の平成28年5月に、国内外でのビスホスホネート製剤の使用患者における外耳道骨壊死症例の報告等を踏まえ、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に外耳道骨壊死に関する注意喚起が行われた。

再審査期間中に感染症の収集はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 5. 相互作用

再審査期間中に収集された副作用について、相互作用に関連するものはなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

平成 29 年 1 月時点で、アレンドロン酸の錠剤又は経口緩衝液は 72 カ国で承認されているが、注射剤は本邦のみの承認である。

再審査期間中に、国内外において回収、出荷停止等の重大な措置はなかったが、海外における適正使用に係る措置報告が 2 件報告された。

- ① 米国添付文書の改訂：Important Limitations of Use の項に「骨折の低リスク患者では、使用から 3～5 年後、薬剤の休薬を考慮すべきである。休薬した患者に対しては、骨折リスクを定期的に再評価すべきである。」が、Warning and Precautions の項に「顎骨壊死のリスクはビスホスホネート製剤の投与期間により増加する可能性がある。」が追記された。
- ② EMA の勧告：欧州医薬品局（EMA）の欧州医薬品委員会（CHMP）の安全性監視作業部会（PhVWP）は、2010 年 10 月の PhVWP による評価報告書並びにそれに基づいて EMA の相互承認及び非中央審査手続コーディネーション・グループが下した決定を基に、ビスホスホネートを含有する医薬品を食道癌の発現リスクの観点から改めて評価した。その結果、バレット食道を有する患者におけるアレンドロン酸の使用に関して、アレンドロン酸含有医薬品の製品情報の「警告」の項に追記する必要があると勧告された。

申請者は、これらの措置報告について以下のように説明した。

米国添付文書の改訂については、Important Limitations of Use の項に、適切な投与期間は確立していないことも併せて記載されていること、顎骨壊死のリスクについて投与期間に関する記載はないものの、定期的な歯科検査を含む本剤投与時の注意を「重要な基本的注意」の項に記載していることから、現時点での新たな対応は不要と考える。また、バレット食道を有する患者に関する注意喚起については、アレンドロン酸の上部消化管粘膜刺激作用により、バレット食道が悪化する可能性が考えられるが、本剤は注射剤であること、経口剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において、上部消化管を注意喚起していることから、現時点で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、本剤の措置報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、安全性に関する 4 件の研究報告が機構に報告された。

①	英国におけるデータベースを使用したビスホスホネート製剤使用と食道癌発生との関連性の検討	Walker A., et al. World Health Information Science Consultants, LLC(WHISCON) 2012
②	大腿骨骨折又は脊椎骨折を認める 65 歳以上の退役軍人のコホート集団における、ビスホスホネート製剤投与群と非投与群との急性心筋梗塞発症頻度の比較	Pittman Cory B., et al. Mayo Clinic Proceedings 2014; 89(1): 43-51
③	ビスホスホネート製剤の継続使用による非定型大腿骨骨折発生頻度の上昇	Schilcher J., et al. New England Journal of Medicine 2014; 371(10): 974-976

④	アレンドロネート治療による、肺癌、肝癌の発症リスクの増加の可能性	Chen Ling-Xiao, et al. PLoS ONE. 2015 Apr 16; 10(4): e0123080
---	----------------------------------	---

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

①については、他のリスク因子の影響を排除できず、明確なエビデンスは得られていない。②及び③の対照群をおいた比較研究においては、リスクファクターのベースラインの調整ができていない等の限界がある。また、④については、近年のアレンドロネート等のビスホスホネート治療と発癌リスクとの関連に関する研究結果に一貫性はなく、本研究結果の情報のみから結論づけることは困難である。以上より、これらの研究報告の情報をもって使用上の注意の改訂の必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 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