

令和5年6月22日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

再審査報告書の修正表

[販売名] ボンビバ錠 100 mg  
[一般名] イバンドロン酸ナトリウム水和物  
[申請者] 大正製薬株式会社  
[申請年月日] 令和4年4月13日

令和5年6月12日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による再審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
フッター		ボンビバ錠_大正製薬株式会社_再審査報告書	ボンビバ錠_中外製薬株式会社_再審査報告書

(下線部変更)

以上

## 再審査報告書

令和 5 年 6 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ボンビバ錠 100 mg
有 効 成 分 名	イバンドロン酸ナトリウム水和物
申 請 者 名	大正製薬株式会社*
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。
承 認 年 月 日	平成 28 年 1 月 22 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	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	* 再審査期間終了後の令和 5 年 4 月 3 日付けで中外製薬株式会社から大正製薬株式会社に 承継された。

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ボンビバ錠 100 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書<sup>1)</sup>において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、外耳道骨壊死が重要な特定されたリスクとして新たに追加され、項目名が顎骨壊死から顎骨壊死・外耳道骨壊死に変更された。重要な潜在的リスクとされた非定型大腿骨骨折は、項目名を大腿骨、尺骨等の非定型骨折として、重要な特定されたリスクに変更された。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>顎骨壊死・外耳道骨壊死</li> <li>急性期反応</li> <li>低カルシウム血症</li> <li>アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応</li> <li>上部消化管障害〔経口剤〕</li> <li>大腿骨、尺骨等の非定型骨折</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害</li> <li>心房細動</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>男性患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査 (注射剤)</li> <li>特定使用成績調査 (注射剤)</li> <li>使用成績調査 (経口剤)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査 (注射剤)</li> <li>特定使用成績調査 (注射剤)</li> <li>使用成績調査 (経口剤)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者向け資材 (患者カード) (注射剤、経口剤)</li> <li>患者向け資材 (経口剤)</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の 1) 副作用 (急性期反応等) の発現状況、2) 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。
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、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 重要な潜在的リスク： 腎機能障害、非定型大腿骨骨折 <sup>*</sup> 、心房細動 重要な不足情報： 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
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

<sup>1)</sup> 本医薬品リスク管理計画書は、本剤と同一有効成分を含有する平成 25 年 6 月 28 日付承認のボンビバ静注 1 mg シリンジと共通の計画書となっており、特定の剤形を対象とする場合はそれぞれ (注射剤) 又は (経口剤) としている。

調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査契約締結施設において、初めて本剤を使用予定の骨粗鬆症患者
実施期間	平成 28 年 9 月から令和 3 年 5 月
目標症例数	1,500 例
観察期間	本剤投与開始日より 36 カ月間
実施施設数	209 施設
収集症例数	1,739 例
安全性解析対象症例数	1,554 例（うち、男性患者 136 例）
有効性解析対象症例数	1,554 例（うち、男性患者 136 例）
備考	※ 非定型大腿骨骨折について、本調査開始時の医薬品リスク管理計画書に基づいて設定しており、本調査完了後に大腿骨、尺骨等の非定型骨折として、重要な特定されたリスクに変更されている。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材（患者カード）の概要

患者向け資材（患者カード）	
目的	ビスホスホネート系（以下、「BP」）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ことから、患者に対して、本薬による骨粗鬆症の治療、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ため。
安全性検討事項	顎骨壊死
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療関係者へ提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 4 月 25 日より継続中
備考	

表 5 経口剤の患者向け資材の概要

経口剤の患者向け資材	
目的	経口 BP 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発現することが報告されていることから、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ため。
安全性検討事項	上部消化管障害
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。
実施期間	平成 28 年 3 月 7 日より継続中
備考	

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであり、承認時までの国内臨床試験<sup>2)</sup>と比較して、本調査では顎骨壊死・外耳道骨壊死、低カルシウム血症、腎機能障害、非定型大腿骨骨折の発現割合が高かった（承認時までのそれぞれの事象の発現割合はすべて 0%、評価対象症例 434

<sup>2)</sup> 原発性骨粗鬆症患者に対する前期第 II 相試験 (JP18499) 及び原発性骨粗鬆症を対象とした第 III 相試験 (JA28382)

例)。顎骨壊死・外耳道骨壊死、低カルシウム血症、非定型大腿骨骨折については「使用上の注意」で既に注意喚起を実施していること、腎機能障害については、5例いずれもが、本剤以外の要因（慢性腎臓病等）による影響が考えられる症例であることから、現時点では新たな対応は不要と判断した。

表 6 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,554 例			
安全性検討事項	重篤		非重篤	
	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク*	—		—	
顎骨壊死・外耳道骨壊死	7	(0.5)	3	(0.2)
急性期反応	0	(0)	35	(2.3)
低カルシウム血症	0	(0)	2	(0.1)
アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応	0	(0)	0	(0)
上部消化管障害	0	(0)	30	(1.9)
重要な潜在的リスク*	—		—	
腎機能障害	5	(0.3)	0	(0)
非定型大腿骨骨折	1	(0.1)	0	(0)
心房細動	2	(0.1)	0	(0)

\* 各リスクの定義は別添参照

MedDRA/J version 24.0

重要な不足情報について、対象とされた集団それぞれにおける副作用発現状況は表 7 のとおりであった。腎機能障害ありの患者における副作用発現割合が高かったが、その原因として、顎痛、顎障害、顎骨壊死を集計した「顎骨壊死・外耳道骨壊死」3.4%（3/87 例）、及び腎機能障害、慢性腎臓病、血中クレアチニン増加を集計した腎機能障害 3.4%（3/87 例）の副作用発現症例割合が腎機能障害なしと比較して高い（腎機能障害なしでは、それぞれ、0.5%（7/1,456 例）及び 0.1%（2/1,456 例））ことが影響したと考えた。また、顎骨壊死・外耳道骨壊死については、本剤以外の要因として、患者背景〔合併症（糖尿病、歯周病）、癌の既往歴、前治療薬（BP 剤）の投与、ステロイドの併用〕が影響した可能性があると考えた。なお、本剤の主消失経路が尿中排泄であるため、腎機能障害患者では、本剤の尿中排泄の低下に伴って曝露量が増加した可能性もあると考える。本調査における腎機能障害患者の症例数が少ないため比較は困難であったが、本剤の「使用上の注意」において、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注意喚起していることから、現時点では新たな対応は不要と判断した。

男性患者における副作用発現割合は、女性患者の副作用発現割合を上回るものではなかった。

表 7 重要な不足情報に関する副作用の発現状況の比較

重要な不足情報	使用成績調査		
	発現症例数	対象症例数	発現割合%
腎機能障害あり*	12	87	13.8
腎機能障害なし	91	1,465	6.2
男性患者	7	136	5.1
女性患者	97	1,418	6.8

\* 腎機能障害ありは、合併症として、腎疾患による浮腫、腎移植、腎性貧血、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、緊張性膀胱、腎機能障害、腎障害、腎嚢胞、腎不全、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、慢性腎臓病、腎細胞癌又は血中クレアチニン増加を有する症例と定義した。

## 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用に関する症例報告のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 60 例 64 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 106 例 139 件、未知の非重篤な副作用は 512 例 630 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれの副作用に関しても、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる症例の報告や、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、また、本剤との関連性が明確な症例の報告が集積している副作用事象は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	599	769	106	139	512	630
感染症および寄生虫症	25	27	10	11	16	16
歯肉炎	6	6	1	1	5	5
骨髓炎	5	5	5	5	0	0
代謝および栄養障害	18	23	5	8	13	15
高カルシウム血症	6	6	1	1	5	5
神経系障害	29	32	8	9	21	23
傾眠	5	6	0	0	5	6
味覚障害	5	5	0	0	5	5
耳および迷路障害	15	15	1	1	14	14
耳鳴	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	26	1	1	22	25
口腔咽頭不快感	6	6	0	0	6	6
胃腸障害	177	207	6	7	171	200
腹部膨満	6	7	0	0	6	7
齲歯	6	6	0	0	6	6
変色便	5	5	0	0	5	5
胃食道逆流性疾患	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	43	43	1	1	42	42
歯肉痛	6	7	0	0	6	7
歯肉腫脹	10	12	1	1	9	11
口内炎	12	12	0	0	12	12
歯痛	20	20	0	0	20	20
歯不快感	8	9	0	0	8	9
口の感覚鈍麻	7	7	0	0	7	7
歯状態不良	6	6	0	0	6	6
皮膚および皮下組織障害	43	51	2	2	41	49
脱毛症	9	9	0	0	9	9
そう痒症	19	19	0	0	19	19
筋骨格系および結合組織障害	45	52	11	14	34	38
筋痙縮	6	6	0	0	6	6
腎および尿路障害	26	26	13	13	13	13
腎機能障害	9	9	9	9	0	0

一般・全身障害および投与部位の状態	73	75	12	12	61	63
無力症	5	5	0	0	5	5
悪寒	5	5	0	0	5	5
冷感	10	10	0	0	10	10
口渇	11	11	0	0	11	11
末梢腫脹	5	5	0	0	5	5
急性期反応	8	8	8	8	0	0
体調不良	8	8	1	1	7	7
臨床検査	36	41	8	9	28	32
血中カルシウム増加	4	5	0	0	4	5
骨密度減少	5	5	0	0	5	5
傷害、中毒および処置合併症	51	60	30	33	23	27
転倒	16	17	2	3	14	14
骨折	5	5	4	4	1	1
歯牙破折	5	5	0	0	5	5
外科および内科処置	89	89	8	8	81	81
入院	5	5	5	5	0	0
デンタルケア	24	24	0	0	24	24
抜歯	56	56	1	1	55	55

MedDRA/J version 24.1

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象 1,554 例における骨密度変化率（DXA 法）、骨代謝マーカーの変化率の推移は表 9 及び表 10 のとおりであった。また、Kaplan-Meier 法による非外傷性椎体・非椎体骨折の累積発症率（%、[95%信頼区間]、以下同様）は 12 カ月時点で 1.64% [1.06, 2.54]、24 カ月時点で 2.10% [1.40, 3.13]、36 カ月時点で 4.22% [3.06, 5.80] であった。承認時までの国内第 III 相試験における 12 カ月時点の骨密度変化率は、腰椎（L2-L4、183 例）で  $5.22 \pm 3.94\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）、大腿骨頸部（181 例）で  $2.58\% \pm 4.83\%$  であり、本調査と患者背景、解析方法等が異なるため、直接比較はできないものの、骨密度変化率は類似していると考え、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 9 骨密度変化率（DXA 法）の推移

評価時期	骨密度変化率			
	腰椎（L2-L4）		大腿骨 Total	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6 カ月	377	3.26 [2.77, 3.75]	227	1.79 [1.19, 2.39]
12 カ月	437	4.65 [3.96, 5.34]	282	2.29 [1.36, 3.22]
24 カ月	272	7.18 [6.28, 8.07]	168	3.07 [2.11, 4.04]
36 カ月	188	8.54 [7.41, 9.67]	114	3.16 [1.91, 4.41]
最終評価時	590	6.56 [5.83, 7.28]	362	2.33 [1.54, 3.42]
	大腿骨頸部		橈骨	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6 カ月	382	1.99 [1.30, 2.68]	46	3.69 [-1.16, 8.54]
12 カ月	424	2.21 [1.56, 2.86]	66	1.80 [0.67, 2.94]
24 カ月	268	2.03 [1.11, 2.95]	49	3.09 [2.01, 4.17]
36 カ月	177	2.56 [1.53, 3.59]	44	2.94 [1.49, 4.39]
最終評価時	575	2.54 [1.83, 3.24]	80	2.81 [1.63, 3.99]

表 10 骨代謝マーカーの変化率の推移

評価時期	骨代謝マーカーの変化率			
	BAP <sup>3)</sup>		PINP <sup>4)</sup>	
症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]	
6 カ月	31	-29.1 [-36.3, -22.0]	58	-40.6 [-51.4, -29.8]
12 カ月	47	-29.3 [-39.0, -19.6]	82	-42.7 [-52.2, -33.2]
24 カ月	26	-29.9 [-37.9, -21.8]	46	-49.4 [-58.7, -40.0]
36 カ月	17	-33.5 [-42.6, -24.3]	27	-53.8 [-63.1, -44.5]
最終評価時	67	-35.7 [-40.7, -30.7]	128	-44.2 [-51.1, -37.3]
評価時期	TRACP-5b <sup>5)</sup>		血清 NTX <sup>6)</sup>	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6 カ月	136	-40.9 [-45.9, -35.9]	18	-15.7 [-27.0, -4.4]
12 カ月	133	-87.4 [-42.8, -32.1]	23	-23.9 [-34.4, -13.5]
24 カ月	76	-42.6 [-48.5, -36.6]	14	-16.0 [-35.2, -3.1]
36 カ月	42	-39.0 [-46.1, -31.9]	6	5.2 [-33.4, 73.8]
最終評価時	246	-41.8 [-45.5, -38.2]	42	-17.8 [-26.5, -9.0]

男性患者（部分集団）における骨密度変化率（DXA 法）及び骨代謝マーカーの変化率の推移は表 11 及び表 12 のとおりであった。骨密度変化率については、本調査の全体集団の結果（表 9 及び表 10）と比較して変化率が小さい傾向があったものの、投与開始時点の男性患者の骨密度（実測値）の平均値はいずれも女性患者より高かったために（投与開始時点の骨密度は男性患者及び女性患者の順で、腰椎（L2-L4）0.92, 0.81、大腿骨 Total 0.74, 0.66、大腿骨頸部 0.62, 0.57、橈骨 0.50, 0.40）骨密度変化率の平均値が低くなった可能性があると考えた。男性患者の症例数が少なく、ばらつきが大きいため、評価には限界があるものの、骨密度変化率及び骨代謝マーカーの結果全体として男性患者においても本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 11 男性患者における骨密度変化率（DXA 法）の推移

評価時期	骨密度変化率			
	腰椎（L2-L4）		大腿骨 Total	
症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]	
6 カ月	18	1.76 [-0.17, 3.68]	15	-0.82 [-2.72, 1.07]
12 カ月	28	2.54 [0.38, 4.70]	23	-3.05 [-11.25, 5.15]
24 カ月	15	7.22 [2.98, 11.45]	14	0.92 [-0.57, 2.41]
36 カ月	10	7.26 [2.88, 11.65]	10	0.19 [-2.47, 2.85]
最終評価時	39	5.56 [3.00, 8.11]	32	-2.73 [-8.52, 3.07]
評価時期	大腿骨頸部		橈骨	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6 カ月	22	0.75 [-0.91, 2.41]	3	0.66 [-1.10, 2.42]
12 カ月	31	0.08 [-1.48, 1.65]	8	1.53 [0.35, 2.70]
24 カ月	17	-1.22 [-3.21, 0.77]	8	1.57 [-0.79, 3.94]
36 カ月	11	-0.75 [-4.57, 3.07]	6	1.39 [-1.93, 4.71]
最終評価時	42	0.94 [-1.36, 3.24]	9	1.55 [-0.48, 3.58]

<sup>3)</sup> Bone specific alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）

<sup>4)</sup> Type I procollagen-N-propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）

<sup>5)</sup> Tartrate-resistant acid phosphatase 5b（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b）

<sup>6)</sup> Type I collagen cross-linked N-telopeptides（I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）



表 12 男性患者における骨代謝マーカーの変化率の推移

評価時期	骨代謝マーカーの変化率*			
	BAP		PINP	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6 カ月	2	—	6	-22.3 [-61.5, 16.9]
12 カ月	3	-25.8 [-74.3, -22.8]	8	-36.8 [-70.1, -3.5]
24 カ月	1	—	3	-43.3 [-144.5, 58.0]
36 カ月	1	—	2	—
最終評価時	5	-26.4 [-49.8, -2.9]	11	-36.6 [-56.8, -16.4]
評価時期	TRACP-5b		血清 NTX	
	症例数	変化率 [95%信頼区間]	症例数	変化率 [95%信頼区間]
6 カ月	10	-39.9 [-61.2, -18.6]	2	—
12 カ月	11	-25.8 [-48.5, -3.1]	2	—
24 カ月	6	-45.0 [-67.7, -22.2]	1	—
36 カ月	4	-51.1 [-74.9, -27.2]	1	—
最終評価時	18	-37.1 [-53.3, -20.9]	4	8.9 [-23.0, 40.8]

\* 症例数が 2 例以下については、変化率を記載していない。

本調査 (1,554 例) では、男性患者 136 名の情報が収集され、男性患者に対する使用に関して一定程度の情報が得られ、男性患者における安全性及び有効性に特段の問題はなかったことから、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「その他の注意」の項における「男性患者に対する使用経験は少ない。」の記載を削除することは可能と考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告は 3 件であった。その概要は表 11 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 欧州製品概要に外耳道骨壊死が追記された (平成 28 年 5 月)。</li> <li>② 米国添付文書に外耳道を含む口腔顔面の記載が追記された (平成 28 年 12 月)。</li> <li>③ カナダの製品モノグラフに顎骨壊死のリスクに関する情報が追記された (平成 29 年 8 月)。</li> <li>④ ニュージーランド当局から発刊されている Prescriber Update に骨壊死に関する医療専門家向けメッセージが追記された (平成 29 年 9 月)。</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 窒素含有 BP 製剤によるうっ血性心不全及び心房細動のリスクに関する報告 (平成 28 年 8 月)。</li> <li>② 北米のデータベースを用いた解析による経口 BP 製剤の継続的な使用患者における湿性加齢黄斑変性の発症リスクに関する報告 (平成 28 年 9 月)。</li> <li>③ BP 製剤の長期服用による高齢女性の骨折リスクに関する報告 (平成 29 年 11 月)。</li> </ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「その他の注意」の項の「男性患者に対する使用経験は少ない。」との記載を削除することは差し支えないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

## 安全性検討事項の定義

安全性検討事項	定義（各リスクの定義において、MedDRAを省略し、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。）
顎骨壊死	PT 膿瘍、骨障害、骨侵食、骨病変、骨喪失、骨腫脹、歯組織の壊死、顎骨露出、顎障害、顎の骨折、壊死、骨炎、骨髓炎、骨壊死、顎骨壊死、顎痛、歯周破壊、骨吸収亢進、敗血症性壊死、歯感染、潰瘍のいずれかに該当する事象
外耳道骨壊死	PT 膿瘍、骨障害、骨侵食、骨病変、骨喪失、骨腫脹、壊死、骨炎、骨髓炎、外耳道骨壊死、骨壊死、骨吸収亢進、敗血症性壊死、潰瘍、腐骨、外耳道膿瘍、外耳道びらん、真珠腫、真珠腫除去、外耳炎のいずれかに該当する事象
急性期反応	PT 回転性めまい、悪心、嘔吐、急性期反応、無力症、悪寒、疲労、熱感、冷感、体温変動感、インフルエンザ様疾患、倦怠感、疼痛、発熱、関節痛、背部痛、骨痛、線維筋痛、関節硬直、筋痙攣、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、肋間筋肉痛、頸部痛、四肢痛、浮動性めまい、頭痛、錯感覚、ほてり、注射に伴う反応のいずれかに該当する事象
低カルシウム血症	PT 低カルシウム血症、血中カルシウム減少のいずれかに該当する事象
アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応	SMQ「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（広域）」、SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」のいずれかに該当する事象
上部消化管障害	PT アセトン血性嘔吐症、壊死性食道炎、舟状腹、舌下静脈瘤、アフタ性潰瘍、咳嗽後嘔吐、十二指腸ポリープ、舌嚢胞、アルコール性胃炎、機能的胃腸障害、十二指腸逆流、穿孔性胃腸潰瘍、アレルギー性胃腸炎、偽性アカラシア、十二指腸炎、穿孔性胃潰瘍、アレルギー性口内炎、偽性腸閉塞、十二指腸狭窄、穿孔性十二指腸潰瘍、ウイシュニュースキー斑、逆流性胃炎、十二指腸静脈瘤、穿孔性消化性潰瘍、おくび、急性食道粘膜病変、十二指腸穿孔、穿孔性食道潰瘍、カンナビノイド悪阻症候群、急性腹症、十二指腸潰瘍、穿孔性吻合部潰瘍、グリコーゲンアカンテシス、虚血性胃炎、十二指腸乳頭炎、増殖性化膿性口内炎、クローンカイト・カナダ症候群、空気嚥下、十二指腸閉塞、唾液腺腫、サンディファー症候群、憩室穿孔、十二指腸毛細血管拡張症、苔癬様異形成、ストレス潰瘍、憩室瘻、出血性アルコール胃炎、大動脈食道瘻、ソルデス、経口毒性、出血性びらん性胃炎、大動脈腸管瘻、ニコチン性口内炎、呼吸臭、出血性胃炎、大網壊死、バレット食道、鼓腸、出血性胃腸潰瘍、大網梗塞、びらん性胃炎、後天性食道ウェブ、出血性胃潰瘍、蛋白漏出性胃腸症、びらん性十二指腸炎、口の感覚消失、出血性口内炎、中毒性腸拡張、びらん性食道炎、口の感覚鈍麻、出血性十二指腸炎、腸管アングナ、ファーター乳頭狭窄、口の錯感覚、出血性十二指腸潰瘍、腸管うっ血、ブルネル腺過形成、口蓋ポリープ、出血性消化性潰瘍、腸管ダイアフラモ病、マロリー・ワイス症候群、口蓋腫脹、出血性食道炎、腸管ポリープ、ミオコーシス、口蓋障害、消化管アミロイドーシス、腸管拡張症、リンパ球性食道炎、口蓋垂炎、消化管の前癌病変、腸管虚血、レッチング、口蓋垂腫大、消化管びらん、腸管狭窄、悪心、口蓋潰瘍、消化管マラコブラキア、腸管血管浮腫、悪性消化管閉塞、口蓋粘膜異形成、腸管脂肪症、悪性嚥下障害、口蓋浮腫、消化管運動過剰、腸管腫瘍、異所性胃粘膜、口角口唇炎、消化管運動障害、腸管穿孔、胃アトニー、口腔そう痒症、消化管運動低下、腸管線維症、胃イレウス、口腔血性水疱、消化管壊死、腸管脱、胃ポリープ、口腔灼熱感症候群、消化管刺激症状、腸管粘膜萎縮、胃異形成、口腔腫脹、消化管穿孔、腸管粘膜肥厚、胃運動過剰、口腔障害、消化管粘膜壊死、腸管粘膜裂傷、胃運動低下、口腔上顎洞瘻、消化管粘膜嚢胞、腸管嚢胞、胃炎、口腔苔癬様反応、消化管粘膜変色、腸管皮膚瘻、胃黄色腫、口腔知覚不全、消化管浮腫、腸管平滑筋肥大、胃下垂、口腔内過角化、消化管壁異常、腸管瘻、胃拡張、口腔内黒斑症、消化管壁肥厚、腸梗塞、胃狭窄、口腔内紫斑、消化管壁菲薄化、腸上皮化生、胃胸腔瘻、口腔内出血、消化管瘻、潰瘍性胃炎、胃緊張亢進、口腔内色素沈着、消化器痛、潰瘍性十二指腸炎、胃酸過多、口腔内痛、消化性潰瘍、潰瘍性食道炎、胃酸分泌過多再燃、口腔内潰瘍形成、消化不良、鉄欠乏性嚥下障害、胃軸捻転、口腔白斑症、上部消化管出血、吐き戻し、胃腫瘍、口腔内斑、上部消化管穿孔、吐血、胃十二指腸出血、口腔内被膜、上腹部痛、吐糞症、胃十二指腸潰瘍、口腔内不快感、食道アカラシア、糖尿病性胃腸障害、胃出血、口腔内分泌物、食道アトニー、糖尿病性胃腸障害、胃障害、口腔粘膜のあれ、食道ジスキネジア、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道括約筋機能不全、口腔粘膜びらん、食道ステント狭窄、内因子欠乏症、胃食道逆流性疾患、口腔粘膜萎縮、食道ポリープ、肉芽腫性口唇炎、胃静脈瘤、口腔粘膜下線維症、食道圧迫、乳児仙痛、胃静脈瘤出血、口腔粘膜血腫、食道異形成、乳児吐吐、胃石、口腔粘膜紅斑、食道運動障害、乳児嘔吐、胃石症、口腔粘膜疹、食道運動低下、尿毒症性胃腸障害、胃穿孔、口腔粘膜水疱形成、口腔粘膜剥離、口腔粘膜剥離、食道拡張、白色乳頭様所見、胃前庭部毛細血管拡張症、口腔粘膜肥厚、食道狭窄、肥厚性胃炎、胃脱出、口腔粘膜変色、食道胸腔瘻、腹性片頭痛、胃腸の炎症、口腔粘膜痂皮、食道刺激症状、腹痛、胃腸ポリープ、口腔嚢胞、食道腫瘍、腹部コンパートメント症候群、胃腸ポリープ出血、口腔白色水腫、食道縦隔瘻、腹部圧痛、胃腸異形成、口腔浮腫、食道出血、腹部硬直、胃腸異常、口腔扁平苔癬、食道障害、腹部腫瘍、胃腸管狭窄、口腔瘻、食道食物嵌入、腹部症状、胃腸管血管異形成、口唇そう痒症、食道静脈瘤、腹部不快感、胃腸管血管炎、口唇のひび割れ、食道静脈瘤出血、腹部膨満、胃腸管閉塞、口唇びらん、食道穿孔、腹壁反跳痛、胃腸管瘻、口唇炎、食道線維症、嘔吐性嘔吐、胃腸虚血、口唇血腫、食道多発輪状狭窄、噴門痙攣、胃腸管拡張症、口唇紅斑、食道痛、閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍、胃腸血管奇形、口唇腫脹、食道潰瘍、閉塞性胃潰瘍、胃腸血管奇形出血、口唇出血、食道潰瘍出血、閉塞性十二指腸潰瘍、胃腸出血、口唇症、食道粘膜過形成、閉塞性出血性胃潰瘍、胃腸障害、口唇障害、食道粘膜解離、閉塞性消化性潰瘍、胃腸潰瘍、口唇上皮剥離、食道粘膜紅斑、閉塞性穿孔性胃潰瘍、胃腸毒性、口唇色素沈着、食道粘膜水疱、閉塞性穿孔性消化性潰瘍、胃腸粘膜充血、口唇水疱、食道粘膜裂傷、閉塞性吻合部潰瘍、胃腸粘膜障害、口唇痛、食道破裂、変色吐物、胃腸粘膜色素沈着、口唇潰瘍、食道肺癆、頬ポリープ、胃腸粘膜剥離、口唇浮腫、食道白斑症、慢性胃炎、胃潰瘍、口唇変色、食道不快感、慢性胃腸出血、胃腸粘膜紅斑、口唇痂皮、食道浮腫、慢性咬類、胃粘膜石灰沈着症、口内炎、食道閉塞症、無酸症、胃粘膜肥厚、口内丘疹、食道壁内血腫、門脈圧亢進性胃腸障害、胃粘膜病変、口内知覚過敏、食道痙攣、幽門拡張、胃嚢胞、好酸球性胃炎、食道瘻、幽門括約筋機能不全、胃排出不全、好酸球性胃腸炎、心窩部不快感、幽門前部狭窄、胃閉塞、好酸球性食道炎、新生児胃腸出血、幽門痙攣、胃壁内気腫、高ガストリン血症、新生児胃腸障害、輪状咽頭アカラシア、胃瘻、細菌叢異常、新生児腸管拡張、老人性食道、胃脾瘻、酸消化性障害、新生児腸管穿孔、嘔吐、下腹部痛、歯肉ポリープ、水疱性出血性口峡炎、嚥下障害、可視性蠕動不穏、自己免疫性腸症、接触性口内炎、嚥下痛、壊死性胃炎、周期性嘔吐症候群、舌ポリープ、溼状胃、壊死性口内炎、胃腸炎、消化管身体症候群のいずれかに該当する事象
腎機能障害	SMQ「急性腎不全（広域）」、SMQ「腎血管障害（狭域）」又はSMQ「慢性腎臓病（狭域）」のいずれかに該当する事象
非定型大腿骨骨折	PT 非定型大腿骨骨折、非定型骨折、大腿骨骨折、股関節部骨折、病的骨折又はストレス骨折のいずれかに該当する事象
心房細動	SMQ「上室性頻脈性不整脈（広域）」、SMQ「出血性中枢神経系血管障害（狭域）」又はSMQ「虚血性中枢神経系血管障害（狭域）」のいずれかに該当する事象