

ビスホスホネート系薬剤、デノスマブ（遺伝子組換え）及びロモソズマブ（遺伝子組換え）の「使用上の注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	別紙参照	別紙参照
効能・効果	別紙参照	
改訂の概要	<p>①～⑧</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>「重要な基本的注意」の項に、大腿骨以外の部位（近位尺骨骨幹部等）に非定型骨折が発現したとの報告がある旨を追記する。</li> <li>「重大な副作用」の項の「大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折」を「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」に変更する。</li> </ol> <p>⑨</p> <p>「重要な基本的注意」の項の、ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者における大腿骨非定型骨折に関する注意喚起に、大腿骨以外の部位（近位尺骨骨幹部等）に非定型骨折が発現したとの報告がある旨を追記する。</p>	
改訂の理由及び調査の結果	<p>ビスホスホネート系薬剤（以下、「BP 製剤」）及びデノスマブ（遺伝子組換え）（以下、「デノスマブ」）の投与後に尺骨等での非定型骨折の副作用報告が認められたことから、本邦における添付文書改訂の必要性及び措置範囲を検討した。以下の点を考慮し、専門委員の意見も踏まえ、すべての BP 製剤及びデノスマブについて「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を改訂することが適切と判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BP 製剤又はデノスマブの投与後に発生した大腿骨以外の部位（尺骨、脛骨等）における非定型骨折について、横骨折像及び骨皮質の肥厚を認める、軽微な外力に起因する、両側性に発生する、遷延治癒を認める等、大腿骨非定型骨折と類似した所見が認められたこと。</li> <li>BP 製剤又はデノスマブとの関連性が否定できない大腿骨以外の非定型骨折関連の国内症例が認められたこと。</li> <li>大腿骨非定型骨折の発生には、BP 製剤やデノスマブの長期投与による骨代謝回転阻害作用の関与が示唆されているとの報告（J Bone Miner Res 2010; 25(11): 2267-94 等）があり、外的負荷がかかる部位によっては、大腿骨以外の部位でも非定型骨折が発生する可能性は否定できないこと。</li> </ul> <p>ロモソズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ロモソズマブ」）については、以下の点を考慮し、専門委員の意見も踏まえ、現時点では「重要な基本的注意」の項のみを改訂することが適切と判断した。</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ロモソズマブは骨形成促進作用も有することから、骨代謝回転阻害作用に起因する非定型骨折のリスクは、BP製剤やデノスマブと比較し低いと推察できること。</li> <li>・ ロモソズマブを長期投与した際の安全性に関する情報が現時点では得られていないこと。</li> <li>・ 大腿骨以外の非定型骨折関連の国内症例の集積がないこと。</li> </ul>
<p>直近3年度の国内症例の集積状況 【転帰死亡症例】</p>	<p>大腿骨以外の非定型骨折関連症例</p> <p>① 9例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例9例） 【死亡0例】</p> <p>② 4例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例2例） 【死亡0例】</p> <p>③ 0例</p> <p>④ 2例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例2例） 【死亡0例】</p> <p>なお、販売名毎の症例数の内訳は以下のとおり。</p> <p>① 2例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例2例）</p> <p>② 0例</p> <p>⑤ 0例</p> <p>⑥ 2例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例2例） 【死亡0例】</p> <p>⑦ 6例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例5例） 【死亡0例】</p> <p>⑧ 5例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例3例） 【死亡0例】</p> <p>なお、販売名毎の症例数の内訳は以下のとおり。</p> <p>① 2例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例）</p> <p>② 2例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例）</p> <p>○使用製品不明 1例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例）</p> <p>⑨ 0例（販売開始年月：2019年3月）</p>

本調査に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）の規定により、指名した。

別紙

No.	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果
①	アレンドロン酸ナトリウム	① ボナロン錠 5mg、同錠 35mg、同経口ゼリー35mg、同点滴静注バッグ 900μg ② フォサマック錠 5、同錠 35mg 等	① 帝人ファーマ株式会社 ② MSD 株式会社 等	骨粗鬆症
②	イバンドロン酸ナトリウム水和物	ボンビバ錠 100mg、同静注 1mg シリンジ	中外製薬株式会社	骨粗鬆症
③	エチドロン酸二ナトリウム	ダイドロネル錠 200	大日本住友製薬株式会社	○骨粗鬆症 ○下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制 脊髄損傷後、股関節形成術後 ○骨ペーজেット病
④	ゾレドロン酸水和物	① ゴメタ点滴静注 4mg/5mL、同点滴静注 4mg/100mL 等 ② リクラスト点滴静注液 5mg	① ノバルティスファーマ株式会社 等 ② 旭化成ファーマ株式会社	① ○悪性腫瘍による高カルシウム血症 ○多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 ② 骨粗鬆症
⑤	パミドロン酸二ナトリウム水和物	パミドロン酸二 Na 点滴静注用 15mg「F」、同点滴静注用 30mg「F」 等	富士製薬工業株式会社 等	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） 3. 骨形成不全症

No.	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果
⑥	ミノドロン酸水和物	① ボノテオ錠 1mg、同錠 50mg ② リカルボン錠 1mg、同錠 50mg 等	① アステラス製薬株式会社 ② 小野薬品工業株式会社 等	骨粗鬆症
⑦	リセドロン酸ナトリウム水和物	① アクトネル錠 2.5mg、同錠 17.5mg、同錠 75mg ② ベネット錠 2.5mg、同錠 17.5mg、同錠 75mg 等	① EA ファーマ株式会社 ② 武田薬品工業株式会社 等	・ 2.5mg 錠、75mg 錠 骨粗鬆症 ・ 17.5mg 錠 ○骨粗鬆症 ○骨ペーজেット病
⑧	デノスマブ（遺伝子組換え）	① ランマーク皮下注 120mg ② プラリア皮下注 60mg シリンジ	①、② 第一三共株式会社	① ○多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 ○骨巨細胞腫 ② ○骨粗鬆症 ○関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制
⑨	ロモソズマブ（遺伝子組換え）	イベニティ皮下注 105mg シリンジ	アムジェン株式会社	骨折の危険性の高い骨粗鬆症