

## 再審査報告書

平成 21 年 11 月 4 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ダイドロネル錠 200
有 効 成 分 名	エチドロロン酸二ナトリウム
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤の吸収をよくするため、服薬前後 2 時間は食物の摂取を避けること。 ○骨粗鬆症 <u>通常、成人には、エチドロロン酸二ナトリウムとして 200mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。投与期間は 2 週間とする。再投与までの期間は 10～12 週間として、これを 1クールとして周期的間歇投与を行う。</u> <u>なお、重症の場合（骨塩量の減少の程度が強い患者あるいは骨粗鬆症による安静時自発痛および日常生活の運動時痛が非常に強い患者）には 400mg を 1 日 1 回、食間に経口投与することができる。投与期間は 2 週間とする。再投与までの期間は 10～12 週間として、これを 1クールとして周期的間歇投与を行う。</u> <u>なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日 400mg を超えないこと。</u> ○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 通常、成人には、エチドロロン酸二ナトリウムとして 800～1000mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○骨ペーজেット病 通常、成人には、エチドロロン酸二ナトリウムとして 200mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日 1000mg を超えないこと。
承 認 年 月 日	1. 平成 2 年 9 月 28 日 『異所性骨化、骨ペーজেット病』の効能・効果、用法・用量の承認
承 認 事 項 一 部 変 更 年 月 日	2. <u>平成 8 年 7 月 10 日 『骨粗鬆症』の効能・効果、用法・用量の追加</u>
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. <u>10 年</u>

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般

申請者は、以下の調査および製造販売後臨床試験を実施した。

使用成績調査			
目的	本剤の使用実態下での安全性に関する問題点、疑問点等を把握した。		
実施期間	1996年10月～1999年12月		
症例登録方式	連続中央登録方式	標準的観察期間	投与開始後2クール(24～28週間)
目標症例数	3,000例	登録症例数/施設数	3,825例/428施設
安全性解析対象症例数	3,523例	有効性解析対象症例数	該当なし
特定使用成績調査(妊産婦)			
目的	本剤は「妊婦または妊娠している可能性のある婦人」には禁忌であるが、調査対象症例が判明した場合は、本剤を投与されたあるいは投与期間中に妊娠した患者での安全性を確認した。		
実施期間	1996年7月～2006年7月		
症例登録方式	レトロスペクティブ方式	標準的観察期間	妊娠から分娩まで
目標症例数	特に設定せず	登録症例数	1例
安全性解析対象症例数	1例	有効性解析対象症例数	該当なし
製造販売後臨床試験(アルファカルシドールを対照薬とした無作為割付二重検並行群間比較試験)			
目的	骨粗鬆症患者を対象とし、新規脊椎圧迫骨折の発生を有効性の主要評価項目とした、アルファカルシドール投与群に対する本剤200mg/日周期的間歇投与群の優越性を検証した。		
実施期間	1999年8月18日～2004年4月26日		
症例登録方式	中央登録方式	観察期間	3年間
目標症例数	各群100例 計200例	登録症例数/施設数	本剤群：106例 対照群：108例 13施設
安全性解析対象症例数	本剤群：95例 対照群：104例	有効性解析対象症例数(FAS)	本剤群：89例 対照群：101例
製造販売後臨床試験(エチドロン酸二ナトリウム400mg/日による非盲検無対照試験)			
目的	重症の骨粗鬆症を対象とし、新規脊椎圧迫骨折の発生を有効性の主要評価項目とした、本剤400mg/日周期的間歇投与法の安全性と有効性を検討した。		
実施期間	2000年2月29日～2004年6月3日		
症例登録方式	中央登録方式	観察期間	3年間
目標症例数	55例	登録症例数/施設数	56例/1施設
安全性解析対象症例数	55例	有効性解析対象症例数(FAS)	44例

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

調査票収集症例3,710例中計187例(「投与開始日以降来院せず」152例、「調査期間違反」30例等)を除外し、3,523例を安全性解析対象症例とした。なお、本調査において2クール未満で中止・脱落した症例は937例であり、投与中止理由(重複あり)は、服薬コンプライアンス不良163件、来院せず464件、副作用発現155件、その他180件であった。

本調査における副作用発現症例率は8.3%(292/3,523例)であった。器官別大分類毎の主な副作用は「胃腸障害」5.2%(183例)、「臨床検査」1.3%(47例)、「代謝および栄養障害」0.6%(21例)、「全身障害および投与局所様態」0.6%(20例)、「皮膚および皮下組織障害」0.5%(19例)であった。個々の副作用発現症例率では、悪心1.2%(41例)、胃不快感0.9%(32例)、腹部不快感0.8%(27例)、下痢0.7%(25例)および上腹部痛0.6%(21例)であったが、いずれも非重篤症例で、「使用上の注意」から予測できる副作用であった。

患者背景、観察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試験の副作用発現症例率5.9%(44/747例)と比較し高かった。承認時までの試験では対象症例から重篤な合併症を有する症例が除外され、また併用薬剤にも制限があるなど、両者の患者背景の差が影響した可能性が考えられたため、要因を検討したところ、「併用薬の有無」が影響したと申請者は考察した。

安全性に影響を与えると考えられる要因として、性別、年齢、治療区分、診療科、病型、最大1日投与量、合併症の有無、併用薬の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、併用療法の有無について検討した結果、「年齢」、「併用薬の有無」、「アレルギー歴の有無」、「既往歴の有無」に有意差が認められた。なお、男性患者は安全性解析対象症例として291例収集され、19例(6.5%)に副作用が発現したが、女性患者(273/3,232例、8.4%)と比較して副作用発現症例率に有意な差は認められなかった。

「年齢」別の副作用発現症例率は、5歳毎の層別解析では有意差が認められたが、高齢者（65歳以上）8.5%（221/2,611例）と非高齢者（15歳以上65歳未満）7.8%（71/912例）では大きな違いは認められなかった。器官別大分類毎の副作用発現症例率では胃腸障害が高く、悪心、胃不快感、腹部不快感、下痢、上腹部痛の順に副作用発現症例率が高かった。

「併用薬の有無」別の副作用発現症例率は、「有」群8.7%（262/3,015例）が「無」群6.0%（30/499例）より有意に高かった。骨粗鬆症薬以外の併用薬の有無別の副作用発現症例率は、「有」群9.2%（184/2,004例）が、同併用薬「無」群6.9%（103/1,488例）より有意に高かった。薬剤別に副作用発現傾向を検討したところ、副作用発現症例数が5例以上で、リスク比が2以上かつその95%信頼区間の下限が1以上の副作用のうち3件以上の同種の副作用を認めた併用薬は、ロキソプロフェンナトリウム、シンバスタチン、フルルビプロフェン、乳酸カルシウムであった。発現した副作用は、それぞれ血中尿素増加3件、悪心3件、胃不快感4件、異常感3件であり、いずれも非重篤であった。合併症や併用薬剤の影響等も考えられ、発現した副作用の発現件数も少ないことから、特定の薬剤との併用に関して、新たな安全対策上の対応の必要性はないと申請者は考察した。

「アレルギー歴の有無」別の副作用発現症例率は、「有」群14.0%（15/107例）で、「無」群8.1%（257/3,184例）と比較して有意差が認められた。2件以上認めた副作用は、発疹3件、下痢2件、嘔吐2件、そう痒症（全身性を含む）2件で、過敏症状によるものと申請者は考察した。いずれも非重篤な症例であり、特定の傾向はなかった。

「既往歴の有無」別の副作用発現症例率は、「有」群9.9%（99/995例）で、「無」群7.8%（180/2,308例）と比較して有意差が認められた。副作用発現症例が5例以上で、リスク比が2以上かつその95%信頼区間の下限が1以上の場合について既往歴別に検討したところ、「既往歴」に「胃潰瘍」を認めた25症例のうち、5例に胃腸障害を認めた。5例中3例は合併症にも胃潰瘍を認め、それ以外の2例はいずれも非重篤、回復例であった。なお、「胃潰瘍」については、本剤の「使用上の注意」において「重大な副作用」の項に「消化性潰瘍」として記載し、消化性潰瘍またはその既往歴のある患者に対しては「慎重投与」に設定し、既に注意喚起を行っている。

なお、本剤との因果関係が否定された重篤な有害事象として「傷害、中毒および処置合併症」を発現した症例は13例であり、内訳は「脊椎圧迫骨折」4例、「大腿骨頸部骨折」2例、「上腕骨骨折」2例、「膝蓋骨骨折」1例、「橈骨骨折」2例、および「骨折」2例であった。「大腿骨頸部骨折」、「脊椎圧迫骨折」、「上腕骨骨折」の各1例の転帰が不明であった他は、軽快または回復であった。

以上より、有意差が検出されたいずれの要因も安全性に及ぼす影響は小さいと申請者は考察した。

## 2-2 重点調査項目

本剤は骨に作用する薬剤であるので「貧血等の血液障害」の発現の有無を重点調査項目とした。本剤投与により血液障害を認めた症例は12例14件あったが、そのうち検査値がグレード3を示す症例はなかった。

重篤な2例（汎血球減少症1例、ヘモグロビン減少・赤血球数減少1例）を除き、いずれも非重篤であった。汎血球減少症を認めた1例は、本剤3クール投与開始後に発現し、そのまま投与を継続したところ軽快した症例であり、本剤以外の併用薬も被疑薬とされた。ヘモグロビン減少・赤血球数減少を認めた1例は、本剤1クール投与終了後の休薬期間中11日目にヘモグロビン減少・赤血球数減少を認め、投与中止後に回復した症例であり、ヘモグロビン減少・赤血球数減少は大腸出血の随伴症状として報告され、大腸出血の被疑薬として本剤以外の併用薬が最も疑わしいと申請者は考察した。

血液障害を認めた12例は、いずれも本剤の1クール投与終了以降に発現しており、また、本剤以外の被疑薬を認める症例も多く、申請者はこれらの影響もあると考察した。

なお、本剤の「使用上の注意」において、「重大な副作用」の項に「汎血球減少、無顆粒球症」を、「その他の副作用」の項に「貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少等）、白血球減少」を記載し、既に注意喚起を行っている。

### 2-3 特別な背景を有する患者への投与に関する情報

使用成績調査において特別な背景を有する患者に使用された症例（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、消化性潰瘍または腸炎を有する患者）を抽出し、安全性について検討した。なお、小児、妊産婦への使用例はなかった。

- **高齢者（65歳以上）**：副作用発現症例率は8.5%（221/2,611例）であり、非高齢者（65歳未満）での副作用発現症例率7.8%（71/912例）と比較し有意な差は認められなかった。
- **腎機能障害者**：「有」群の副作用発現症例率は14.9%（22/148例）で、「無」群の8.0%（270/3,375例）と比較し有意な差を認めた。リスク比が2以上かつその95%信頼区間の下限が1以上で、腎機能障害「有」群、「無」群ともに2件以上認められた副作用は、「血中尿素増加」（腎機能障害あり5件、なし12件）のみであった。「有」群において腎機能障害の副作用として慢性腎不全1件、腎機能障害3件、血中クレアチニン増加1件、血中尿素増加5件、尿中蛋白陽性1件を認めたが、「慢性腎不全」以外はいずれも非重篤であった。「慢性腎不全」症例は多発性嚢胞腎合併の重篤症例に発現したものであり、これ以外の症例も心不全、心筋梗塞等の腎機能障害以外の合併症を併発しており、元々患者の全身状態が悪く、腎機能障害の自然経過とも考えられること、また、本剤以外の被疑薬を認めた症例があることから、本剤以外の影響もあると申請者は考察した。「有」群の腎機能障害以外の副作用については、「胸膜悪性中皮腫」の発現1例、「ヘモグロビン減少・赤血球数減少・大腸出血」を認めた1例以外はいずれも非重篤な症例であった。いずれの症例も腎機能障害以外の合併症の併発、本剤以外の被疑薬を認める症例が多く、本剤以外の影響もあると申請者は考察した。
- **肝機能障害者**：「有」群の副作用発現症例率は12.0%（17/142例）で、「無」群の8.1%（275/3,380例）と比較し有意な差は認められなかった。
- **消化性潰瘍・腸炎を有する患者**：本剤の主な副作用は胃腸障害であるため、消化性潰瘍を有する患者および腸炎を有する患者における安全性についても検討した。消化性潰瘍「有」群の副作用発現症例率は22.9%（24/105例）で、「無」群の7.8%（268/3,417例）と比較し有意な差を認めた。リスク比が2以上かつその95%信頼区間の下限が1以上で、消化性潰瘍「有」群、「無」群ともに2件以上認められた副作用は、食欲不振（消化性潰瘍あり3件、なし10件）、頭痛（消化性潰瘍あり2件、なし3件）、上腹部痛（消化性潰瘍あり6件、なし15件）、胃不快感（消化性潰瘍あり4件、なし28件）、悪心（消化性潰瘍あり5件、なし36件）であった。消化性潰瘍患者における主な副作用は、上腹部痛6件、悪心5件、胃潰瘍4件、胃不快感4件であり、重篤とされた「胃潰瘍」の1例を除き、いずれも非重篤な症例で、転帰が不明の2例を除き、回復または軽快であった。本剤投与による胃腸障害の副作用発現症例率が高いため、消化性潰瘍合併患者において胃腸障害の副作用発現傾向が高くなるという可能性は否定できない。本剤は既に「使用上の注意」の「慎重投与」に「消化性潰瘍またはその既往歴のある患者」を記載し、注意喚起を行っている。胃腸障害以外の副作用については、重篤とされた症例が3例4件で、非重篤とされた症例が5例11件であった。非重篤例は転帰不明の1例を除き、回復または軽快であった。また、腸炎「有」群の副作用発現症例率は10.0%（1/10例）で、「無」群の8.3%（291/3,512例）と比較し有意な差は認められなかった。腸炎「有」群において認められた副作用は下痢1件で、非重篤、回復した症例であった。

以上より、特別な背景を有する患者において安全性に関し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、本剤の使用成績調査の結果に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用および未知の副作用については「5. 副作用および感染症」の項にて詳述する。

### 3. 特定使用成績調査〔特別調査（妊産婦）〕の概要

妊婦への本剤投与が判明し、調査対象となった症例は1例であった。33歳女性で、混合結合組織疾患に合併した骨粗鬆症に対し、妊娠判明後に本剤400 mgを2週間投与した例である。他にプレドニゾロン7.5～10 mg/日を連日投与していたが、妊娠中に特に問題は認められなかった。その後、

患者の希望により人工中絶を施行したが、担当医師より本剤の服用もしくは本剤投与による副作用の危惧のために中絶したのではないとの情報を得ている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤は「妊婦または妊娠している可能性のある婦人」には禁忌であり、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

#### 4. 製造販売後臨床試験の概要

本剤の有効性および安全性に関する事項のうち、承認審査時に指摘された<sup>1</sup>開発時に検討できなかった事項について、申請者は、新 GCP (1997 年厚生省令第 28 号) を遵守した以下の 2 試験を実施した。

##### 4-1 アルファカルシドールを対照薬とした無作為化二重盲検並行群間比較試験

###### 4-1-1 試験計画の概要

試験の目的	骨粗鬆症患者を対象に、エチドロネート（以下、「EHDP」という。）200mg 錠の 3 年間の周期的間歇投与法の有効性を、アルファカルシドール（以下、「VD <sub>3</sub> 」という。）1.0μg カプセルの連続投与法を対照として検討した。有効性の主要評価項目は、新規の脊椎圧迫骨折の発生とし、VD <sub>3</sub> と比較し、EHDP の優越性を検証することを目的とした。
試験期間	1999 年 8 月 18 日（第 1 症例の登録日）～2004 年 4 月 26 日（最終症例の最終観察終了日）
試験デザイン	多施設共同無作為割付二重盲検並行群間比較試験
目標症例数	200 例
選択基準	(1) 原発性骨粗鬆症と診断された患者 (2) 第 4 胸椎から第 5 腰椎における脊椎圧迫骨折数が 0～4 個の患者 (3) 同意取得時の年齢が 50 歳以上、77 歳未満の患者 (4) 性別は不問とするが、女性の場合は閉経期または閉経後に限る (5) 歩行可能な患者（入院/外来の別は問わない） (6) 本人が説明文書の内容を理解することができ、試験への参加に関し同意能力のある患者
除外基準	(1) 続発性骨粗鬆症の患者 (2) 続発性骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患を有する患者 (3) 椎体の強度に影響を与えられると思われる X 線所見を有する患者 (4) 投与開始前 48 週間以内にビスホスホネート製剤の投与を受けた患者 (5) 投与開始前 2 週間以内に骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者 (6) 腎障害のある患者 (7) 骨軟化症を有する患者 (8) 消化性潰瘍あるいは腸炎を合併する患者 (9) ビスホスホネートに対し薬剤アレルギーの既往のある患者 (10) 腎結石あるいは尿路結石を合併または既往症に有する患者 (11) 高カルシウム血症またはビタミン D 中毒症状を伴う患者 (12) ビタミン D 製剤に対し薬剤アレルギーの既往のある患者 (13) 肝臓、血液、循環器に重篤な疾患を有する患者 (14) 悪性腫瘍を合併している患者 (15) 過去 6 ヶ月以内に治験薬（市販後臨床試験薬を含む）の投与を受けた患者 (16) 精神障害のある患者 (17) その他、試験責任医師または試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
試験薬の用法・用量	被験薬：EHDP 200 mg 錠 対照薬：VD <sub>3</sub> 1 μg カプセル
投与期間	1 クールの最初の 2 週間では、就寝前に EHDP 200 mg またはプラセボ、朝食後に VD <sub>3</sub> 1 μg またはプラセボを投与。その後の 10 週間では、朝食後に VD <sub>3</sub> 1 μg またはプラセボを投与。 投与期間：12 週間で 1 クールとして 13 クール（156 週間）
主要評価項目	有効性：新規の脊椎圧迫骨折
副次評価項目	有効性：腰背部痛、非外傷性の脊椎圧迫骨折以外の新規骨折、QOL 安全性：有害事象および副作用

###### 4-1-2 人口統計学および他の基準値の特性

最大の解析対象集団 (FAS) における主な人口統計学および他の基準値の特性について、性別はEHDP群女性87人、男性2人、VD<sub>3</sub>群女性94人、男性7人、年齢の平均値（±標準偏差）はEHDP群65±7歳、VD<sub>3</sub>群66±6歳、DXA法腰椎骨塩量換算値（g/cm<sup>2</sup>）の平均値（±標準偏差）

<sup>1</sup> 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験における脊椎圧迫骨折に対する効果は、観察期間やイベント数が十分であったかどうか海外の成績との関連で考察し、あわせて申請者の見解を明らかにすること。

はEHDP群0.696±0.102、VD<sub>3</sub>群0.699±0.090であった。また、有意水準を両側15%とし、比較可能性を検討した背景因子のうち偏りが認められた項目は、表1のとおりであった。

表1 偏りが認められた人口統計学および他の基準値の特性 (FAS)

項目		EHDP群	VD <sub>3</sub> 群
脊椎圧迫骨折の有無	なし	59	81
	あり	30	20
脊椎圧迫骨折数 (担当医師による椎体数) *		0.0 (0-4)	0.0 (0-4)
脊椎圧迫骨折数 (骨折判定委員会による椎体数) *		0.0 (0-5)	0.0 (0-4)
身長 (cm) **		151±6	150±6
25(OH)D (ng/mL) **		20.6±5.0	21.6±5.0
Ca/Cr**		0.18±0.10	0.20±0.12

\*: 中央値 (範囲)、\*\*: 平均値±標準偏差

#### 4-1-3 有効性

有効性解析対象集団のうち、FASは190例 (EHDP群89例、VD<sub>3</sub>群101例) であった。人年法による骨折頻度 (総椎体骨折数/総観察人・年) は、EHDP群では0.068、VD<sub>3</sub>群では0.062であり、両群間に差は認められなかった (表2)。新規脊椎圧迫骨折を発生した症例の割合 (期間ごとの累積) および新規脊椎圧迫骨折を生じた総椎体数は、EHDP群では89例中8例 (8.99%) に17椎体であり、VD<sub>3</sub>群では101例中7例 (6.93%) に17椎体であった (表3)。投与開始時から48週後、48週後から96週後、96週から試験終了までのいずれの時期においても新規の脊椎圧迫骨折を発生した症例数および新規脊椎圧迫骨折数は、両群ともに1~3例、5~7椎体であった (表3)。なお、開始時脊椎圧迫骨折の有無による調整解析を実施した結果、骨折頻度について両群間に差は認められなかった。

腰背部痛について、安静時自発痛、運動時痛 (寝返り時、立ち上がり時、前屈時、歩行時) の各項目で痛みの程度が開始時から最終評価時まですべて「なし」の症例はEHDP群では36~47例、VD<sub>3</sub>群では41~66例であった。安静時自発痛および運動時痛のうち、運動時痛 (寝返り時) についてのみ開始時の痛みの程度に両群間の差が認められた。脊椎圧迫骨折以外の新規骨折は、EHDP群、VD<sub>3</sub>群ともに8例認められたが、いずれの骨折も外傷性によるものであり、非外傷性の骨折を発生した症例は両群ともになかった。EuroQolによるQOL評価について、換算値およびVASの平均はEHDP群およびVD<sub>3</sub>群ともに改善を認めたが、改善の程度について両群間に差は認められなかった。

表2 骨折発生率の群間比較

投与群	症例数	総椎体骨折数	総観察年数	骨折頻度
EHDP群	89	17	250.8	0.068
VD <sub>3</sub> 群	101	17	274.1	0.062

表3 新規脊椎圧迫骨折発生割合および総椎体骨折数 (期間ごとの累積)

時期 (週)	投与群	症例数	骨折例数	骨折例数 (%)	総椎体骨折数	骨折頻度
48	EHDP群	89	3	3.37	5	0.061
	VD <sub>3</sub> 群	101	3	2.97	5	0.055
96	EHDP群	89	5	5.62	11	0.069
	VD <sub>3</sub> 群	101	4	3.96	12	0.068
156	EHDP群	89	8	8.99	17	0.068
	VD <sub>3</sub> 群	101	7	6.93	16	0.059
終了時	EHDP群	89	8	8.99	17	0.068
	VD <sub>3</sub> 群	101	7	6.93	17	0.062

#### 4-1-4 安全性

安全性解析対象集団は199例 (EHDP群95例、VD<sub>3</sub>群104例) であった。有害事象は、EHDP群では96.8% (92/95例)、VD<sub>3</sub>群では95.2% (99/104例) に発現した。また、このうち副作用は、EHDP群では28.4% (27/95例)、VD<sub>3</sub>群では30.8% (32/104例) であったが、有害事象および副作用の発現症例率について、EHDP群とVD<sub>3</sub>群の両群間に有意な差は認められなかった。

本試験において死亡はなく、重篤な有害事象はEHDP群で14例、VD<sub>3</sub>群で17例に発現したが、いずれも各群で複数例に発現した事象はなかった。重篤な副作用は、EHDP群では発現しなかった。発現症例率の高かった有害事象 (10%以上) のうちEHDP群の副作用は関節痛2例、頭痛3例のみであった。

本剤およびアルファカルシドールともに長期間使用した場合、安全性上、特段の対応が必要な問題はなかったと申請者は考察した。

#### 4-1-5 要約

骨粗鬆症患者に対し、EHDP 200 mg/日を1日1回「2週間投与10週間休薬」を1クールとし、3年間の周期的間歇投与法の有効性を検討した結果、主要評価項目とした新規の脊椎圧迫骨折の発生について対照薬のアルファカルシドールに対する優越性は検証されなかった。しかし、3年間投与における骨折頻度は両群ともに第Ⅲ相試験の結果から予想した骨折頻度に比べて低値を示した。

### 4-2 EHDP 400 mg/日による非盲検無対照試験

#### 4-2-1 試験計画の概要

試験の目的	重症の骨粗鬆症を対象に、EHDPの1日400 mg投与、3年間の周期的間歇投与法による有効性および安全性を非盲検無対照試験により評価した。
試験期間	2000年2月29日（第1症例の登録日）～2004年6月3日（最終症例の最終観察終了日）
試験デザイン	単施設非盲検無対照試験
目標症例数	55例
選択基準	(1) DXA (QDR) 法による腰椎骨塩量が0.650 g/cm <sup>2</sup> 未満であるか、骨粗鬆症による疼痛が中等度以上の患者 (2) 第4胸椎から第5腰椎における骨折数が0～4個の患者 (3) 同意取得時の年齢が50歳以上、77歳未満の患者 (4) 性別は不問とするが、女性の場合は閉経期または閉経後に限る (5) 歩行可能な患者（入院/外来の別は問わない） (6) 試験の参加に関する同意取得に際しての説明文書の内容を理解することができる患者
除外基準	(1) 続発性骨粗鬆症患者 (2) 骨塩量減少を呈する疾患を有する患者（続発性骨粗鬆症以外） (3) 椎体の強度に影響を与えるX線所見を有する患者 (4) 投与開始前48週間以内にビスホスホネート製剤の投与を受けた患者 (5) 投与開始前6週間以内に骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者 (6) 腎障害のある患者 (7) 骨軟化症を有する患者 (8) 消化性潰瘍あるいは腸炎を合併する患者 (9) ビスホスホネートに対して薬剤アレルギーの既往のある患者 (10) 肝臓、血液、循環器に重篤な疾患を有する患者 (11) 悪性腫瘍を合併している患者 (12) 精神障害のある患者 (13) 過去6ヵ月以内に治験薬（市販後臨床試験薬を含む）の投与を受けた患者 (14) その他、試験責任医師または試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
試験薬の用法・用量	被験薬：EHDP 200 mg錠 1クルールの最初の2週間は、1日1回食間（就寝前）にEHDP 200 mg錠2錠を経口投与。その後の10週間は、休薬。
投与期間	投与期間：12週間を1クールとして13クール（156週間）
主要評価項目	有効性：新規の脊椎圧迫骨折
副次評価項目	有効性：橈骨骨塩量、腰背部痛、非外傷性の脊椎圧迫骨折以外の新規骨折 安全性：有害事象および副作用

#### 4-2-2人口統計学および他の基準値の特性

FASにおける主な人口統計学および他の基準値の特性について、性別は女性42人、男性2人、年齢の平均値（±標準偏差）は66±5歳、DXA法腰椎骨塩量換算値（g/cm<sup>2</sup>）の平均値（±標準偏差）は0.653±0.073、腰椎圧迫骨折あり12例、同なし32例、脊椎圧迫骨折数（骨折判定委員会による椎体数）の中央値（範囲）は0.0（0-6）であった。

#### 4-2-3 有効性

有効性の主たる解析対象集団であるFASは44例であった。主要評価項目とした新規の脊椎圧迫骨折が発生した症例は1例（1椎体）のみであり、人年法による骨折頻度は0.008であった。新規脊椎圧迫骨折が発生した症例の割合および総椎体骨折数は、44例中1例（2.27%）に1椎体であり、新規骨折が発生した時期は13クール終了時であった。

橈骨骨塩量の評価について、海綿骨、皮質骨の骨塩量の変化率は、開始時と最終評価時の比較においていずれも有意な差は認められなかった（表4）。腰背部痛について、各項目で痛みの

程度が開始時から最終評価時まですべて「なし」の症例は、26～35例であった。最終評価時において、安静時自発痛、運動時痛（寝返り時、立ち上がり時、前屈時、歩行時）を有する症例は、投与開始時に比べて減少した。脊椎圧迫骨折以外の新規骨折は1例に発生した。外傷によるものであり、非外傷性の骨折を発生した症例はなかった。

表4 開始時から最終評価時までの橈骨骨塩量の変化率

	骨塩量変化率中央値 (25%点-75%点)
海綿骨骨塩量	0.00 (-6.10-2.97)
皮質骨骨塩量	0.78 (-3.77-4.56)

#### 4-2-4 安全性

安全性解析対象集団は55例であった。副作用は、45.5% (25/55例) に64件発現した。本試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例はなかった。発現した主な副作用の種類は、悪心、胃不快感が各4例、下痢、腹部膨満感が各3例であった。

本試験で発現した副作用 [45.5% (95%信頼区間32.0%－59.4%)、(25/55例)] は、1年間で評価された第Ⅲ相試験でのEHDP 400 mg/日投与群の副作用 [10.4% (14/135例、18件)] よりも多かった。しかし、大部分は軽度であり、添付文書の「使用上の注意」から発現が予測できる事象であった。なお、本試験においても、本剤の長期使用で発現が懸念されていた「骨軟化症」は、海外で実施された7年間 (28クール) までの評価結果と同様、発現しなかった。

以上、EHDP 400 mgの3年間の長期投与において、安全性に特段の対応が必要な問題点は認められなかった。

機構は、アルファカルシドールを対照薬とした無作為化二重盲検比較試験結果から対照群に比して、本剤群の有意な新規骨折発生抑制効果が認められていないこと、本剤400 mg/日投与による試験では試験開始前と比較して海綿骨骨塩量の増加が認められていないことから、①国内外の試験成績による、骨粗鬆症患者に対する本剤の骨折発生抑制効果のエビデンス、②自然経過における骨塩量の変化と比較して本試験の患者では骨塩量が改善したといえるか、について申請者に説明を求めた。また、③男性の骨粗鬆症患者における本剤の有効性のエビデンスについても申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

##### ① 骨粗鬆症患者に対する本剤の骨折発生抑制効果のエビデンス

骨粗鬆症患者に対するエチドロネートの骨折抑制効果のエビデンスとしては、2009年のCochrane Database of Systematic Reviews (表5-1) および2001年にメタアナリシス (表5-2) が報告されている。椎体骨折に対する有効性について、表5-1および表5-2に示したとおりエチドロネート (400 mg/日間歇投与) は椎体骨折の相対リスクを有意に減少させることが報告されており、この結果は、日本の骨粗鬆症ガイドラインでの評価結果と一致した (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 編集 ライフサイエンス出版. P.86-87)。一方、エチドロネートは非椎体骨折の相対リスクを有意に減少しなかった。

エチドロネートの評価症例数を同種同効のビスホスホネート製剤であるリセドロネートおよびアレンドロネートの評価例数と比較したところ、2009年のCochrane Database of Systematic Review で非椎体骨折の二次予防効果が報告されているリセドロネートおよびアレンドロネートの非椎体骨折の二次予防の治療薬群と対照群を合わせた評価例数は、それぞれ 12,143 例および 5,049 例であったのに対し、エチドロネートの評価例数は 624 例であった (Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 2. DOI: 10.1002/14651858. CD004523. pub3, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 2. DOI: 10.1002/14651858. CD001155. pub2)。

骨折発生症例は大腿骨骨折でエチドロネート投与群 5 例、コントロール群 4 例、手首骨折でエチドロネート群 6 例、コントロール群 7 例であり、骨折発生割合はいずれも 3%未満の低い値であった (表 5-1)。したがって、エチドロネートの非椎体骨折、大腿骨骨折および手首関節骨折に対する予防効果が示されていない主な理由として、評価症例数が少ないこと、並びに大腿骨骨折および手首骨折で骨折発生症例が少なかったことが考えられた。



以上のとおり、エチドロネートの骨粗鬆症患者に対する非椎体骨折、大腿部骨折および手首関節骨折抑制効果については評価症例数が少なく、メタアナリシスで有意差は認められなかったが、少なくとも椎体骨折抑制効果は示されており、エビデンスを有していると考えられた。

表 5-1 Cochrane Database of Systematic Reviews による解析結果概要  
(Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003376. pub3)

目的	閉経後女性を対象にエチドロネートの骨粗鬆症性骨折の一次および二次予防の有効性を評価した。																																																									
検索戦略	1966年から2007年に発表された関連性のある無作為化比較試験について、CENTRAL、MEDLINE および EMBASE を検索した。																																																									
文献選択基準	下記の選択基準を満たす臨床研究を選択した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>対象は閉経後女性</li> <li>投与期間が1年以上の無作為化比較試験</li> <li>治療群が周期的間歇投与法のエチドロネート、対照群が無治療（プラセボ、カルシウム、ビタミンD またはその併用）</li> <li>アウトカムは骨折発生率</li> </ul>																																																									
文献総数	766 報																																																									
解析対象文献	11 報																																																									
用量	8 試験（9 研究）でエチドロネート 400 mg/日、2 試験で 200 mg/日の周期的間歇投与が行われた。																																																									
有効性の主たる結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>計 1,248 例の患者を対象とした 11 件の研究を本レビューに含めた。</li> <li>研究 8 件での脊椎骨折の相対リスク減少は 41% で、有意であった（相対リスク 0.59、95% 信頼区間 0.36～0.96）。</li> <li>非脊椎骨折（相対リスク 0.98、95% 信頼区間 0.68～1.42）、大腿骨近位部骨折（相対リスク 1.20、95% 信頼区間 0.37～3.88）、手首関節骨折（相対リスク 0.87、95% 信頼区間 0.32～2.36）のそれぞれのリスクに、統計学的に有意な減少は認められなかった。</li> </ul> <p style="text-align: center;">表 エチドロネート(400 mg)による骨折の加重相対リスク</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>部位</th> <th>一次/二次予防</th> <th>試験数</th> <th>被験者数 (治療群/対照群)</th> <th>相対リスク (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">椎体</td> <td>Overall</td> <td>8</td> <td>430/428</td> <td>0.59 (0.36～0.96)</td> </tr> <tr> <td>一次</td> <td>2</td> <td>81/82</td> <td>3.03 (0.32～28.44)</td> </tr> <tr> <td>二次</td> <td>6</td> <td>349/346</td> <td>0.53 (0.32～0.87)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">非椎体</td> <td>Overall</td> <td>7</td> <td>393/394</td> <td>0.98 (0.68～1.42)</td> </tr> <tr> <td>一次</td> <td>2</td> <td>81/82</td> <td>0.56 (0.20～1.61)</td> </tr> <tr> <td>二次</td> <td>5</td> <td>312/312</td> <td>1.07 (0.72～1.60)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">大腿骨</td> <td>Overall</td> <td>4</td> <td>295/294</td> <td>1.20 (0.37～3.88)</td> </tr> <tr> <td>一次</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>二次</td> <td>4</td> <td>295/294</td> <td>1.20 (0.37～3.88)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">手首</td> <td>Overall</td> <td>4</td> <td>295/294</td> <td>0.87 (0.32～2.36)</td> </tr> <tr> <td>一次</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>二次</td> <td>4</td> <td>295/294</td> <td>0.87 (0.32～2.36)</td> </tr> </tbody> </table>	部位	一次/二次予防	試験数	被験者数 (治療群/対照群)	相対リスク (95% 信頼区間)	椎体	Overall	8	430/428	0.59 (0.36～0.96)	一次	2	81/82	3.03 (0.32～28.44)	二次	6	349/346	0.53 (0.32～0.87)	非椎体	Overall	7	393/394	0.98 (0.68～1.42)	一次	2	81/82	0.56 (0.20～1.61)	二次	5	312/312	1.07 (0.72～1.60)	大腿骨	Overall	4	295/294	1.20 (0.37～3.88)	一次	0	—	—	二次	4	295/294	1.20 (0.37～3.88)	手首	Overall	4	295/294	0.87 (0.32～2.36)	一次	0	—	—	二次	4	295/294	0.87 (0.32～2.36)
部位	一次/二次予防	試験数	被験者数 (治療群/対照群)	相対リスク (95% 信頼区間)																																																						
椎体	Overall	8	430/428	0.59 (0.36～0.96)																																																						
	一次	2	81/82	3.03 (0.32～28.44)																																																						
	二次	6	349/346	0.53 (0.32～0.87)																																																						
非椎体	Overall	7	393/394	0.98 (0.68～1.42)																																																						
	一次	2	81/82	0.56 (0.20～1.61)																																																						
	二次	5	312/312	1.07 (0.72～1.60)																																																						
大腿骨	Overall	4	295/294	1.20 (0.37～3.88)																																																						
	一次	0	—	—																																																						
	二次	4	295/294	1.20 (0.37～3.88)																																																						
手首	Overall	4	295/294	0.87 (0.32～2.36)																																																						
	一次	0	—	—																																																						
	二次	4	295/294	0.87 (0.32～2.36)																																																						
レビュー者の結論	エチドロネート 400 mg は椎体骨折の二次予防に対し、有意にかつ臨床的有用な効果を示した。椎体骨折の一次予防に対し、相対リスクの減少について有意差は示されなかった。また、非椎体骨折、大腿骨、手首骨折に対する相対リスクについて、有意差を認めなかった。すべてのエビデンスレベルは「シルバー」である。																																																									

表 5-2 メタアナリシスによる解析結果概要（Osteoporosis International 2001; 12: 140-151）

目的	閉経後女性を対象に骨折および骨塩量に対するエチドロネートの有効性を評価した。
検索戦略	1966年から1998年に発表された関連性のある無作為化比較試験について、MEDLINE を検索した。
文献選択基準	下記の選択基準を満たす臨床研究を選択した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>対象は閉経後女性</li> <li>投与期間が1年以上の無作為化比較試験</li> <li>治療群が周期的間歇投与法のエチドロネート、対照群が無治療（プラセボ、カルシウム、ビタミンD またはその併用）</li> <li>アウトカムは骨折発生率または骨塩量</li> </ul>
文献総数	364 報
解析対象文献	13 報
用量	400 mg/日
有効性の主たる結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>計 1,267 例の患者を対象とした 13 件の研究を本レビューに含めた。</li> <li>エチドロネート投与による椎体骨折の相対リスク減少は 37% で有意であった。（相対リスク 0.63、95% 信頼区間 0.44～0.92）。</li> <li>非椎体骨折のリスク（相対リスク 0.99、95% 信頼区間 0.69～1.42）に統計学的に有意な減少は認められなかった（P=0.97）。</li> <li>骨塩量の変化は下表のとおりであった。</li> </ul>

有効性の 主たる結果	表 エチドロネートの骨塩量に対する効果	
	骨塩量測定部位	骨塩量変化量 % (95%信頼区間)
	腰椎	+4.06 (3.12~5.00)
	大腿骨頸部	+2.35 (1.66~3.04)
全身	+0.97 (0.39~1.55)	

結論 エチドロネートは腰椎および大腿骨頸部の骨塩量を増加させ、椎体骨折を有意に抑制した。一方、非椎体骨折に対する相対リスクについて、有意差は示されなかった。

## ② 重症骨粗鬆症患者における本剤による骨塩量の改善効果

日本人健康女性の年代別橈骨骨塩量の調査でpQCT（peripheral quantitative computed tomography）法による橈骨海綿骨および皮質骨の骨塩量は閉経期から減少し、その後もプラトーに達することなく減少し続けること、また、本試験の最大の解析対象集団の年齢層に相当する日本人健康女性では、橈骨海綿骨は1年あたり0.26~2.47%、橈骨皮質骨は1年あたり0.18~0.55%の範囲で減少すると推測された（Osteoporos Int. 2001; 12: 741-748）。また、閉経後骨粗鬆症患者および閉経後骨減少例を対象とした臨床研究において、評価例数は少ないが、カルシウム投与群および観察期（治療前）のpQCT法による橈骨骨塩量は、海綿骨で1年あたり2.74~7.4%、皮質骨で1年あたり1.8%といずれも減少し、骨塩量減少の程度は、橈骨海綿骨の方が大きかったと報告されている（Maturitas. 2007; 56:343-349, J Bone Miner Res. 1999; 14: 1387-1393, Calcif Tissue Int. 1997; 60: 115-118）。

EHDP 400 mg/日による非盲検無対照試験では、開始時から最終評価時までの橈骨骨塩量の変化率は、海綿骨で中央値 0.00%、平均値±標準偏差 0.3±15.6%であり、皮質骨で中央値 0.78%、平均値±標準偏差 2.1±9.2%であった。

したがって、重症の骨粗鬆症患者を対象に3年間の長期投与の結果、減少の程度が大きい橈骨海綿骨の骨塩量が維持され、橈骨皮質骨の骨塩量がわずかながら増加した本成績は、本剤の橈骨骨塩量に対する骨量減少抑制効果を示していると考ええる。

## ③ 男性骨粗鬆症患者における本剤の有効性のエビデンス

男性の骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性に関して文献調査した結果、ステロイド性骨粗鬆症に対する本剤の予防および治療効果に関するメタ解析で男性例の部分集団別解析の報告が存在したが、男性の骨粗鬆症患者のみを対象としたメタ解析または無作為化比較試験は確認できなかった。ステロイド性骨粗鬆症に対するメタ解析（400 mg/日周期的間歇投与、予防：1年間投与、治療：2年間投与）の男性例の部分集団別解析において、治療研究（男性10例）で骨折に対する男性例のみの報告はなく、予防研究（男性51例）で、プラセボに対する本剤群の有意な腰椎骨密度の改善が認められ、プラセボに対し椎体骨折の相対リスクが1.49（95%信頼区間：0.43-5.20）であることが報告されている（J. Rheumatol. 2000; 27: 2424-31）。

また、承認時までの臨床試験を性別の区別なく実施し、元来患者数の少ない男性においても49例の評価例数が得られている。

以上より、本剤による男性骨粗鬆症患者の骨折発生抑制効果に関しては、十分なエビデンスが得られているとはいえない点もあるが、本剤の製造販売後調査等において、男性の骨粗鬆症患者は使用成績調査で291例、製造販売後臨床試験で5例を集積しており、得られた結果から性別による有効性および安全性の差は認めなかった。

以上の申請者の説明に対して、機構は以下のように考える。

### ・本剤投与による骨粗鬆症患者の骨折発生抑制のエビデンス

アルファカルシドール対照の無作為化二重盲検比較試験計画時に、申請者は本剤群での骨折発生率が対照群より有意に低いことを検証することを目的としていた。しかしながら、症例数の設定根拠とした第Ⅲ相試験の投与期間1年間における対照群の新規脊椎圧迫骨折発生率（1個の骨折発生率11%〔12/110例〕、2個の骨折発生率5%〔5/110例〕）と比較して、3年間投与における対照群の骨折発生率が低かったことなどから、対照群に対する本剤群の有意な骨折発生抑制効果を示すことができなかったものとする。

Cochrane Database of Systematic Reviewsで主に用いられた試験成績は400 mg/日投与によるものであり、同報告中でメタ解析されている、日本で実施された200 mg/日投与

の2試験 (Am. J. Med. 2004; 117: 549-55, J. Orthop. Sci. 2001; 6: 133-6) の統合解析では、例数は少ない (椎体骨の二次評価症例数172例) ものの400 mg/日投与の成績と同様な傾向を示した。

したがって、日本の骨粗鬆症ガイドラインにおける本剤の評価 (椎体骨・非椎体骨折を防止するとの評価がある：グレードB<sup>2</sup>) を否定する成績は、現時点においてないと考える。

#### ・重症の骨粗鬆症患者における骨塩量の改善効果

申請者が説明しているように、重症の骨粗鬆症患者では自然経過において骨塩量が減少することが示唆されることから、本剤の3年間投与により骨塩量を維持したことは臨床的に意味があるとする申請者の説明を了承した。

#### ・男性骨粗鬆症患者における本剤の有効性のエビデンス

本剤投与による男性骨粗鬆症患者における骨折発生抑制効果については、女性患者同様に十分なエビデンスは得られていないと考える。しかし、承認時までの臨床試験において、本剤48週間投与までの49例の男性患者における有効性 (骨密度) および安全性を検討していることから、男性患者における本剤の有効性は女性患者と同様であると推定される。

## 5. 副作用および感染症

再審査期間中に医薬品副作用・感染症症例報告書を提出した症例は184例 (251件) であった。重篤な副作用は93例 (141件) 報告し、そのうち、再審査申請時点で「使用上の注意」から予測できる副作用 (既知の副作用) は50例 (90件)、「使用上の注意」から予測できない副作用 (未知の副作用) は47例 (51件) であった。重篤な副作用の主な器官別大分類は、「胃腸障害」28件、「臨床検査」24件、「神経系障害」15件、「肝胆道系障害」13件等であった。既知の重篤な副作用を発現して転帰が死亡の症例はなかった。既知・重篤な副作用に関しては、既に「使用上の注意」に記載し、注意を喚起しており、発生傾向の変化等も認められていないことから、申請者は現時点で新たな措置は不要と考えたが、今後とも同種の情報収集に努めることとした。

未知・重篤な副作用の主な種類は、「脳出血」、「狭心症」、「網膜出血」、「血小板数減少」各3件、「虚血性大腸炎」、「食道潰瘍」各2件であった。未知・重篤な副作用のうち、本剤との因果関係が否定できない死亡例は「脳出血」、「急性心筋梗塞」、「肺胞出血」、「急性腎不全」の4例であった。いずれの副作用も、原疾患、合併症、併用薬による可能性あるいは本剤と症状の経過の時間的關係等から、本剤との因果関係が必ずしも明確でないため、申請者は現時点では「使用上の注意」改訂等の措置は不要と考察した。

再審査期間中に収集した未知の副作用については、93例 (105件) 報告し、軽微な (一部非重篤・非軽微を含む) 症例を145例 (178件) 収集した。主な未知の副作用は、傾眠7件、味覚異常6件、咳嗽5件、逆流性食道炎6件、口の感覚鈍麻6件、背部痛6件、四肢痛7件、筋骨格硬直6件、性器出血7件、血小板数減少5件、尿中血陽性6件であった。いずれの副作用も、原疾患、合併症、併用薬による可能性あるいは本剤と症状の経過の時間的關係等から、本剤との因果関係が必ずしも明確でないため、申請者は現時点では「使用上の注意」改訂等の措置は不要と考察した。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」等に関して、類薬の記載状況と比較した改訂の必要性の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

#### ● 診断基準

現在の「重要な基本的注意」の項の記載は、本剤の第Ⅲ相臨床試験の選択基準として厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」の診断基準で4点 (ほぼ確実) 以上の患者を対象としたこと、また本剤の効能・効果追加申請時点で最新の骨粗鬆症診断基準であり、類薬 (メナテロノン製剤) の記載を参考にしたことから設定

<sup>2</sup> グレードA：行うよう強く勧められる、グレードB：行うよう勧められる、グレードC：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、グレードD：行わないよう勧められる。

したものである。本剤の効能・効果追加承認以降、医療現場では、日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準」および「ステロイド性骨粗鬆症診断基準」等の最新の診断基準を参考に骨粗鬆症の確定診断がなされている。したがって、別紙1のとおり改訂する。

● **重要な基本的注意の追加の必要性の有無**

骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要素が関与していることについては、骨粗鬆症診断基準にも記載されている事項であり、本剤では明記していない。しかしながら、指摘を踏まえ、別紙1のとおり追記することとする。

● **臨床成績の追記**

「EHDPの骨粗鬆症に対する骨折を指標とした市販後臨床試験－アルファカルシドールを対照薬とした無作為割付二重盲検並行群間比較試験－」の成績を「臨床成績」の項に別紙1のとおり追記する。

機構は、以上の申請者の改訂案を了承した。

## 6. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省に報告した研究報告は2件で、その内容は、ビスホスホネート系薬剤投与患者における顎の骨壊死、骨髄炎のリスクに関する海外の文献報告、ビスホスホネート系薬剤による筋障害の発症リスクに関する動物実験結果の学会報告であった。

顎の骨壊死、骨髄炎のリスクに関する報告は、ビスホスホネート系薬剤全般に関する報告ではあるが、EHDPでの事例は示されておらず、申請者は因果関係を判断するだけの情報はないと考察した。なお、再審査期間終了後に、国内、海外において、ビスホスホネート系薬剤における顎骨壊死・顎骨骨髄炎の報告が蓄積したことにより、2006年10月に「使用上の注意」の重大な副作用（類薬）の項に顎骨壊死・顎骨骨髄炎を追記した。その後、本剤投与症例でも「顎骨壊死」1例、「顎骨骨髄炎」1例が報告されたことより、2007年9月に「使用上の注意」の重大な副作用への記載に改めた。

筋障害の発症リスクについては、本実験結果からEHDPで筋障害がヒトにおいて発現する可能性があるとは判断できないと考え、申請者は現時点では特に対応をとる必要はないと考察した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の安全性について特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

## 8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は2006年7月現在、アメリカ、フランス、イギリス、カナダ、ドイツ等25カ国において承認・販売されている。なお『骨粗鬆症』の効能・効果の承認を取得している国は、フランス、イギリス、カナダ、ドイツ等であり、アメリカでは承認されていない。

再審査期間中に入手した海外の安全性定期報告において、エチドロネートによる国民の保健衛生上の危害を防止する為の承認の拒否または取り消し、承認事項の変更、製品の回収等の措置がとられたとの記載はなかった。

## 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、カテゴリー1（薬事法第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。

## エチドロン酸二ナトリウム錠 添付文書改訂（案）

改訂案	現行
<p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <p>○骨粗鬆症の場合  <u>本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。</u></p> <p>■使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>○骨粗鬆症の場合</p> <p>(1) <u>骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</u></p>	<p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <p>○骨粗鬆症の場合            (該当の記載なし)</p> <p>■使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>○骨粗鬆症の場合</p> <p>(1) 本剤の適用にあたっては、厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」の診断基準(骨量減少の有無、骨折の有無、腰背痛の有無などの総合による)等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。</p> <p>(該当の記載なし)</p>
<p>■臨床成績</p> <p>臨床効果</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) (略)</p> <p>(3) <u>骨粗鬆症患者に対し、本剤200 mg/日を3年間周期的間歇投与した二重盲検比較試験において骨折頻度（総椎体圧迫骨折数/総観察人・年）は0.068で、対照薬に対する優越性は検証されなかった。また、重症骨粗鬆症患者に対し、本剤400 mg/日を3年間周期的間歇投与した試験において、骨折頻度は0.008であった。</u></p>	<p>■臨床成績</p> <p>臨床効果</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) (略)</p> <p>(該当の記載なし)</p>