

再審査報告書

平成 23 年 3 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アクトネル錠2.5mg ② ベネット錠2.5mg
有効成分名	リセドロン酸ナトリウム水和物
申請者名	① 味の素製薬株式会社 ② 武田薬品工業株式会社
承認の 効能・効果	骨粗鬆症
承認の 用法・用量	通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 2.5mg を 1 日 1 回、起床時に十分 量（約 180mL）の水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、水以外の飲食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 14 年 1 月 17 日
再審査期間	8 年*
備 考	* 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日薬食 発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般

申請者は、特定使用成績調査 3 件及び製造販売後臨床試験 1 件を実施した。なお、使用成績調査は実施していない。

特定使用成績調査 (特別な背景を有する患者等に対する調査)					
目的	国内治験時に男性への投与例が少なかったこと及び他の骨粗鬆症治療薬との併用例がなかったことから、それらへの安全性、有効性に関する情報を収集する目的で、男性例及び他の骨粗鬆症治療薬との併用例を含む特別な背景を有する患者 (高齢者、肝・腎機能障害患者等) を中心に検討された。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2002年12月～2006年6月	観察期間	12ヵ月間
調査予定症例数	3,000例	回収	4,096例	解析対象症例数	安全性 3,808例 有効性 1,988例
特定使用成績調査 (大腿骨頸部骨折調査)					
目的	一側に大腿骨頸部骨折の既往を有する女性骨粗鬆症患者における健側大腿骨頸部骨折の発生率がリセドロン酸ナトリウム水和物 (以下「リセドロネート」という。) 投与群とビスホスホン酸製剤非投与群で比較検討された。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2003年7月～2009年6月	観察期間	3年間
調査予定症例数	600例	回収	629例	解析対象症例数	安全性 184例 (本剤群のみ) 有効性 509例
特定使用成績調査 (骨粗鬆症患者 QOL 調査)					
目的	日常診療での使用実態下における骨粗鬆症患者の QOL について、EuroQol (EQ-5D 等) を用いて検討された。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2006年10月～2008年6月	観察期間	24週間
調査予定症例数	20,000例	回収	20,603例	解析対象症例数	安全性 18,548例 有効性 13,646例
製造販売後臨床試験					
目的	退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性についてエチドロン酸二ナトリウム (以下、「エチドロネート」という。) 200mg 錠を対照薬として検討された。				
試験方式	無作為化、二重盲検、群間比較	試験期間	1999年4月～2002年6月	投与期間	96週間
目標症例数	526例	回収	547例	解析対象症例数	安全性 273例 (本剤群のみ) 有効性 547例

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 特別な背景を有する患者等に対する調査

2-1-1. 安全性

調査票を収集した 4,096 例のうち、計 288 例 (有害事象の有無が不明 167 例、本剤投与開始後 7 日以内の登録未完了 101 例等) を除外した 3,808 例が安全性解析対象症例とされた。

本調査における副作用発現症例率は 12.6% (480/3,808 例) であり、主な副作用は「腹部不快感」2.8% (105 例)、「上腹部痛」1.6% (61 例)、「悪心」1.3% (50 例) 等の「胃腸障害」9.2% (351 例) であった。重篤な副作用については「4.副作用及び感染症」の項にて詳述する。

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、承認時までの臨床試験での副作用発現症例率は 32.9% (77/234 例) であり、本調査における副作用発現症例率は承認時までの試験における発現症例率を上回ることにはなかった。

なお、安全性解析対象除外症例のうち、本剤未投与及び有害事象の有無が不明の 171 例を除いた 117 例における副作用発現症例率は 13.7% (16/117 例)、主な副作用は「胃炎」2.6% (3 例) 等の「胃腸障害」7.7% (9 例) であり、安全性解析対象症例に発現した副作用の種類と同様であった。また、重篤な副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景別要因については、入院・外来区分、性別、妊娠の有無、診断名 (原発性、続発性)、罹病期間、年齢、体重、投与期間 (累積)、合併症の有無・種類、既往歴の有無・種類、過敏性素因の有無・種類、併用薬の有無・種類、併用療法の有無・種類について検討された。その結果、統計学的な有意差の認められた要因は「合併症」あり (消化器疾患合併例)、「既往歴」あり (悪性腫瘍既往例、高血圧疾患既往例、肝・胆管疾患既往例、消化器疾患既往例、胃潰瘍既往例)、「過敏性素因」あり (薬物)、「消化器用剤併用例」の各背景要因であった。

「合併症」あり症例に発現した主な副作用は「胃腸障害」であり、消化器疾患合併例においても同様であった。既に添付文書の「禁忌」の項に「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」を記載し、「慎重投与」の項に「嚥下困難が

ある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者」を記載し注意を喚起している。「既往歴」あり症例のうち、「悪性腫瘍既往例」、「高血圧疾患既往例」、「肝・胆管疾患既往例」に発現した主な副作用は、「胃腸障害」及び「臨床検査」であったが、いずれも「使用上の注意」から予測できる内容であった。「消化器疾患既往例」、「胃潰瘍既往例」に発現した主な副作用は、「胃腸障害」であった。「過敏性素因」あり症例において「過敏症」1件が報告されたが、発現した主な副作用は、「胃腸障害」であり「使用上の注意」から予測できる内容であった。以上より、本剤の安全性に影響を及ぼす要因は検出されたが、発現した主な副作用はいずれも現在の添付文書において注意を喚起しており、新たな対応の必要はないと申請者は考察した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例のうち、計 1,820 例（投与前後の有効性評価に関する情報が入手できず）を除外した 1,988 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価項目として、骨代謝マーカーの変化率（本剤投与開始前、投与開始 6 ヶ月以内〔又は中止・脱落時〕）及び骨密度（BMD）の変化率（本剤投与開始前、投与開始 12 ヶ月以内〔又は中止・脱落時〕）が設定された。骨代謝マーカーとして、尿中 NTX（I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）、血清中 NTX、血中 BAP（骨型アルカリフォスファターゼ）が評価された。骨密度については、腰椎骨密度測定 DXA（2 重エネルギーエックス線吸収測定）法（第 2～第 4 腰椎 BMD 平均値）及び橈骨骨密度測定 DXA 法（遠位 1/3 : BMD）が評価された。

尿中 NTX 及び血清中 NTX は、投与開始 1 ヶ月目から統計学的に有意に減少し、血中 BAP は投与開始 3 ヶ月目から統計学的に有意に減少した（表 1）。腰椎骨密度及び橈骨骨密度は、投与開始 6 ヶ月目から統計学的に有意に増加した（表 2）。患者背景、併用薬剤等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における腰椎骨密度変化率は、承認時までの国内における臨床試験成績（24 週以上 48 週未満 4.9%、48 週以上 5.5%）と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、特別な背景を有する患者の層別解析が行われた（「2-1-3. 特別な背景を有する患者」の項参照）。

表 1 骨代謝マーカーの推移

	尿中 NTX の変化率 (%)			血清中 NTX の変化率 (%)			血中 BAP の変化率 (%)		
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
投与開始 1 ヶ月	49	-34.8	21.8	27	-13.4	22.8	3	-16.1	26.5
投与開始 3 ヶ月	143	-33.3	37.8	61	-16.0	24.6	30	-23.6	19.1
投与開始 6 ヶ月	314	-29.2	87.2	212	-11.9	29.4	86	-28.0	22.4
最終評価時	466	-31.0	74.3	284	-12.5	28.2	112	-27.3	22.1

表 2 骨密度変化率の推移

	腰椎骨密度変化率 (%)			橈骨骨密度変化率 (%)		
	n	mean	SD	n	mean	SD
投与開始 6 ヶ月	267	4.1	10.7	774	0.9	6.1
投与開始 12 ヶ月	211	5.6	10.8	497	1.2	6.0
最終評価時	325	4.7	9.8	862	1.0	5.8

2-1-3. 特別な背景を有する患者

本調査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、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者、男性患者、他の骨粗鬆症治療薬併用患者）に該当する症例を抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、小児（15 歳未満）への投与例はなかった。

- **高齢者（65 歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は 12.8%（392/3,070 例）であり、非高齢者の副作用発現症例率 11.9%（88/738 例）と統計学的に有意な差はなかった。また、有効性について、腰椎骨密度及び橈骨骨密度は高齢者、非高齢者共に投与前と比較し最終評価時において統計学的に有意に増加していた（表 3）。また、腰椎骨密度及び橈骨骨密度の変化率は両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- **妊産婦**：女性患者 3,251 例に本剤の投与が行われ、3,248 例において妊産婦への投与例はなかった。残り 3 例については、再調査に協力が得られなかったため妊娠の有無が不明であったが、3 例とも年齢は 65 歳以上であった。

- **腎機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は 8.6% (6/70 例) であり、「無」の副作用発現症例率 12.7% (474/3,737 例) と統計学的に有意な差はなかった。また、有効性について、「無」の腰椎骨密度及び橈骨骨密度は、投与前と比較し最終評価時で統計学的に有意に増加した。一方、「有」の腰椎骨密度及び橈骨骨密度は、投与前と比較し、最終評価時で増加傾向を示したものの、統計学的に有意な差は認められなかった (表 3)。しかしながら、腰椎骨密度及び橈骨骨密度の変化率は両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。
 - **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は 14.2% (21/148 例) であり、「無」の副作用発現症例率 12.5% (459/3,659 例) と統計学的に有意な差はなかった。また、有効性について、「無」の腰椎骨密度及び橈骨骨密度は、投与前と比較し最終評価時で統計学的に有意に増加した。一方、「有」において、投与前と比較した最終評価時での腰椎骨密度は減少傾向を示し、橈骨骨密度は増加傾向を示したが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった (表 3)。しかしながら、腰椎骨密度及び橈骨骨密度の変化率は両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。
 - **男性患者**：男性例の副作用発現症例率は 10.4% (58/556 例) であり、女性例の副作用発現症例率 13.0% (422/3,251 例) と統計学的に有意な差はなく、男性例に特有の副作用は認められなかった。また、有効性について、腰椎骨密度及び橈骨骨密度は男性例、女性例共に投与前と比較し最終評価時で統計学的に有意に増加した。また、腰椎骨密度及び橈骨骨密度の変化率は両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (表 3)。
 - **他の骨粗鬆症治療薬併用患者**：「有」の副作用発現症例率は 12.8% (227/1,775 例) であり、「無」の副作用発現症例率 12.5% (253/2,031 例) と統計学的に有意な差はなかった。安全性解析対象症例に併用された主な骨粗鬆症治療薬は、ビタミン D3 製剤 (1,093 例、28.7%)、カルシトニン製剤 (667 例、17.5%)、カルシウム製剤 (356 例、9.3%)、ビタミン K2 製剤 (219 例、5.8%) であった。また、有効性について、腰椎骨密度及び橈骨骨密度は「有」、「無」共に投与前と比較し最終評価時で統計学的に有意に増加した (表 3)。また、腰椎骨密度及び橈骨骨密度の変化率は両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- 以上より、特別な背景を有する患者と有しない患者において、安全性及び有効性に大きな違いはなく、新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

表 3 患者要因別の骨密度の平均変化率 (最終評価時)

項目	65 歳未満			65 歳以上		
	症例数	変化率 (%)	SD	症例数	変化率 (%)	SD
腰椎骨密度	115	4.1	7.7	210	5.0	10.8
橈骨骨密度	130	1.2	5.9	732	1.0	5.8
項目	腎機能障害あり			腎機能障害なし		
	症例数	変化率 (%)	SD	症例数	変化率 (%)	SD
腰椎骨密度	9	2.9	11.7	315	4.8	9.6
橈骨骨密度	13	0.2	5.7	849	1.0	5.8
項目	肝機能障害あり			肝機能障害なし		
	症例数	変化率 (%)	SD	症例数	変化率 (%)	SD
腰椎骨密度	10	-0.5	9.6	314	4.9	9.6
橈骨骨密度	27	0.8	6.1	835	1.0	5.8
項目	男性			女性		
	症例数	変化率 (%)	SD	症例数	変化率 (%)	SD
腰椎骨密度	53	3.3	10.0	272	4.9	9.7
橈骨骨密度	98	1.0	4.6	764	1.0	5.9
項目	骨粗鬆症治療薬あり			骨粗鬆症治療薬なし		
	症例数	変化率 (%)	SD	症例数	変化率 (%)	SD
腰椎骨密度	152	4.8	9.2	172	4.5	10.3
橈骨骨密度	491	0.8	5.7	371	1.3	5.9

2-2. 大腿骨頸部骨折調査¹

骨粗鬆症患者においては、1つの骨折が次の新たな骨折を起こすリスクファクターであるといわれており、いかに次の骨折を起こさせないかが非常に重要な課題となっている。その中でも股関節部の骨折、つまり大腿骨頸部骨折は骨粗鬆症の諸症状の中でも最も重篤であり、社会的にも大きな問題となっている。リセドロネートにおいては、海外で実施された臨床試験において大腿骨頸部骨折の相対リスクを40%減少させたという成績が報告されている（N. Engl. J. Med. 2001; 344: 333-40）。しかしながら、大腿骨頸部骨折既往患者における健側大腿骨頸部骨折の発生率を調査した成績は、国内外を含めて報告がなかった。そこでエビデンスの構築のために本調査は実施された。

2-2-1. 安全性

安全性については本剤群のみ評価されており、対照群との比較は行われていない。本剤投与症例として184例が安全性解析対象症例とされた。

本調査における本剤群の副作用発現症例率は7.6%（14/184例）であり、主な副作用は「胃炎」1.6%（3例）、「便秘」1.6%（3例）、「上腹部痛」1.1%（2例）等の「胃腸障害」6.5%（12/184例）であった。重篤な副作用については「4.副作用及び感染症」の項にて詳述する。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例（本剤投与群184例、非投与群445例）のうち、計120例（初回以降来院なし）を除外した509例（本剤投与群170例、非投与群339例）が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価項目として「健側大腿骨頸部骨折」の発現が設定された。「健側大腿骨頸部骨折」の発現率は、本剤投与群で1.8%（3/170例）、対照群では8.6%（29/339例）で、人年法における発現率（/100人年）は、本剤投与群で1.22/100人年、対照群で5.75/100人年であった。また、Kaplan-Meier法により群別発現率を推定し、log-rank検定により群間比較を行ったところ、本剤投与群では対照群に比べ「健側大腿骨頸部骨折」の発現率が統計学的に有意に低かった（表4）。なお、骨密度及び骨代謝マーカーについても検討されたが、いずれも測定症例数が少なく、群内及び群間比較を行うまでには至らなかった。

表4 健側大腿骨頸部骨折発現に対する生存時間解析（Kaplan-Meier法）

退院後初回外来日からの経過時間（月）	投与群		対照群	
	n	推定値	n	推定値
6ヵ月	170	99.4%	339	97.5%
12ヵ月	129	98.6%	255	93.6%
18ヵ月	85	97.4%	178	90.9%
24ヵ月	64	97.4%	126	88.7%
30ヵ月	45	97.4%	92	87.7%
36ヵ月	33	97.4%	78	85.4%

本剤群と対照群において統計学的に有意な差が認められた患者背景は以下の通りであった。

- ・退院時年齢 ・手術から退院までの日数 ・受傷時の居場所 ・退院時の自立度
- ・退院時骨粗鬆症治療薬（有無、ビスホスホン酸製剤の有無、ベネットの有無）
- ・退院時既往歴（高血圧）
- ・退院時合併症（有無、心疾患、高脂血症、認知症、パーキンソン）
- ・初回外来時合併症治療併用薬剤（高脂血症） ・初回外来時自立度
- ・初回外来時骨代謝マーカー（有無）

申請者は、両群間における患者背景の相違による有効性への影響を検討するため、本調査結果に影響すると考えられた下記患者背景因子を説明変数とし、単変量及び多変量Cox回帰分析を行った。

〔説明変数とした患者背景因子〕

- ・退院時年齢 ・大腿骨頸部骨折部位 ・退院時の自立度 ・身長 ・体重

¹ 本調査は武田薬品工業株式会社単独で実施されており、使用されたリセドロネート製剤は、ベネット錠2.5mgのみである。

- ・術後期間（月） ・椎体骨折有無 ・受傷前の自立度 ・外来フォローアップ
- ・退院時の骨粗鬆症治療薬有無 ・退院時の合併症有無

単変量 Cox 回帰分析による群間ハザード比は 0.211 (P=0.010) と推定され、投与群における 79%の健側大腿骨頸部骨折リスクの低下が認められた。また、上記患者背景因子を説明変数とした多変量 Cox 回帰分析により、これらの変数で調整済みの群間ハザード比は 0.213 (P=0.017) と推定され、単変量 Cox 回帰分析結果と同様、投与群における統計学的に有意な健側大腿骨頸部骨折リスクの低下が認められた。結果として、患者背景に相違が認められた項目もあったが、背景因子による調整後においても投与群における統計学的に有意な骨折リスク低下が認められた。

2-3. 骨粗鬆症患者 QOL 調査

骨粗鬆症患者では、腰背部痛のほか、身の回りの動作などの障害や、骨折への不安感などを伴いやすいことが知られているが、国内の実地診療の場における骨粗鬆症患者の QOL について大規模な調査は行われていなかった。海外では、リセドロネート製剤の 6 ヶ月投与前後において、骨粗鬆症患者の QOL が改善していることが報告されており (J. Bone and Miner. Res. 2002; 17, suppl1: S378)、国内でも SF-36 (36 項目からなる健康関連 QOL 尺度) を用いた 2 年間投与の検討では患者の活動性が改善しているが、195 例と少数例の報告であり (J. Bone Miner. Metab. 2004; 22: 469-78)、エビデンスとしての確立には至っていない。そこで、本調査は、日常診療での使用実態下の骨粗鬆症患者を対象に、多数例の QOL についてリセドロネート 6 ヶ月投与による改善効果を主要評価項目とし、EuroQol 評価 (EQ-5D 等、医療と社会、1998, 8, 109-123) を用いて検討された。

2-3-1. 安全性

調査票を収集した 20,603 例のうち、計 2,055 例 (開始前 QOL アンケート未実施 768 例、有害事象発現の有無が不明 606 例、本剤投与開始後 15 日以内の登録未完了 489 例等) を除外した 18,548 例が安全性解析対象症例とされた。

本調査における副作用発現症例率は 7.2% (1,338/18,548 例) であり、主な副作用は「腹部不快感」1.8% (336 例)、「上腹部痛」0.9% (164 例)、「悪心」0.6% (120 例) 等の「胃腸障害」5.2% (956/18,548 例) であった。重篤な副作用については「4.副作用及び感染症」の項にて詳述する。

なお、安全性解析対象除外症例中、本剤未投与、有害事象発現の有無が不明の症例の計 609 例を除いた 1,446 例における副作用発現症例率は 6.6% (95/1,446 例) であり、主な副作用は「胃腸障害」5.3% (76 例) であった。安全性解析対象除外症例に発現した重篤な副作用として「低カリウム血症」、「心不全」、「蒼白」、「吐血」、「腹部圧痛」、「出血性胃潰瘍」、「骨盤骨折」が各 1 件報告された。このうち、「心不全」例の転帰は死亡であったが、その他はいずれも回復した。

2-3-2. 有効性

安全性解析対象症例のうち、計 4,902 例 (有効性評価に関する投与前又は投与後の情報が入手できず) を除外して 13,646 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価は、主要評価項目として QOL (EQ-5D、VAS [visual analog scale]、支障度調査) の改善度、副次評価項目として骨代謝マーカーの変化率及び骨密度の変化率が設定された。

QOL の改善度について、EQ-5D の効用値及び VAS の数値が統計学的に有意に改善し、支障度調査においても良い状態の割合が増加し、悪い状態の割合が減少した。

骨代謝マーカーについて、尿中 NTX、血清中 NTX、血中 BAP は、それぞれの評価時点で統計学的に有意に減少した。骨密度について、腰椎骨密度、大腿骨骨密度 (頸部、トータル) 及び橈骨骨密度はそれぞれの評価時点で統計学的に有意に増加した。

以上より、本調査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、「特別な背景を有する患者等に対する調査」及び「骨粗鬆症患者 QOL 調査」において有効性解析対象から除外した症例が非常に多かった理由並びに当該調査計画及び遂行の適切性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。

本剤の使用実態下では、患者に対する検査への負荷等から、全ての症例において骨密度及び骨代謝マーカーが測定されていないことに起因したためと考える。「特別な背景を有する患者等に対する調査」の有効性解析対象から除外した症例（1,820 例）のうち、調査途中から来院しなくなった症例は 758 例であり、その主な理由は、不明 458 例、有効性が認められたため 133 例、患者の都合 75 例、転院 73 例であり、骨折発現のため途中から来院しなくなった症例は 1 例のみであった。「特別な背景を有する患者等に対する調査」において、本剤投与前後の骨密度又は骨代謝マーカーのデータが取得されている症例数は 1,988 例であり、安全性解析対象症例の 52.2% であった。一方、大腿骨頸部骨折を有効性の主評価項目、骨密度及び骨代謝マーカーを副次的評価項目とした「大腿骨頸部骨折調査」では、本剤投与群の安全性解析対象症例 184 例中骨密度及び骨代謝マーカーが測定されている症例は 29 例（15.8%）であった。更に、QOL アンケートを有効性の主要評価項目に、骨密度及び骨代謝マーカーを副次的評価項目とした「骨粗鬆症患者 QOL 調査」においては、安全性解析対象症例 18,548 例中骨密度及び骨代謝マーカーが測定されている症例は 5,697 例（30.7%）であった。これら 2 調査は骨密度及び骨代謝マーカーを副次的評価項目としており、測定を強く要望していなかったため、本来の日常診療下での骨密度及び骨代謝マーカーの測定頻度により近いと考える。しかし、「特別な背景を有する患者等に対する調査」ではそれらより多い 52.2% の患者に骨密度、骨代謝マーカーの測定が行われていた。以上より、安全性については目的とする患者層全てについて評価を実施でき、有効性についても腎機能障害患者を除く患者層で評価を実施できたことから、「特別な背景を有する患者等に対する調査」の計画は妥当であり、適切に遂行できたと考えている。

また、「骨粗鬆症患者 QOL 調査」における有効性解析除外症例は、全て観察期間中の QOL アンケートが収集出来ず、骨代謝マーカー及び骨密度についてもデータが入手できなかった症例であった。QOL アンケートは患者の自由意志による記載であるため、回収数が減少したと考えている。

なお、製造販売後臨床試験において、SF-36 を用いた QOL アンケートを実施したが、本剤が投与された最大の解析集団 273 例中アンケート評価が行われた症例は 195 例（71.4%）であった。したがって、製造販売後臨床試験と比較しても、「骨粗鬆症患者 QOL 調査」におけるアンケート実施率は低いものではなかったと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の特定使用成績調査結果について特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び「使用上の注意」から予測できない副作用については「4.副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3. 製造販売後臨床試験

本試験は、本剤の承認前より開始されていた試験であり、本剤承認後も継続して実施された。本試験による本剤の骨折抑制効果の確認及び結果の報告は承認条件であったが、2003 年 3 月に厚生労働省/国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」という。）に本試験成績が報告された。審査センターは、本成績に基づき承認条件に係る審査報告書を作成し、本剤はエチドロネートと比較して「椎体骨折累積発生割合」が劣らないことを確認し、承認条件を満たした旨 2004 年 2 月の薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会に報告済みである。また、2004 年 4 月に添付文書の「臨床成績」の項に本試験成績概要を追記済みである。

本試験は、退行期骨粗鬆症患者を対象とし、本剤の有効性は「非外傷性の椎体骨折の発生頻度」を主要評価項目とし、エチドロネートを対照薬とした二重盲検群間比較法にて検討し、臨床的に劣らないことを検証する目的で実施された。

3-1. 有効性

有効性は、主要評価項目として「非外傷性の椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度」、副次評価項目として「椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生までの期間、骨代謝に関する生化学的パラメータの変化率」等が設定された。

最大の解析対象集団は本剤投与群 273 例、エチドロネート投与群 274 例、PPS（治験実施計画書に適合した対象集団）は本剤投与群 216 例、エチドロネート投与群 217 例であった。

PPS を解析対象とした Kaplan-Meier 法による 96 週間投与後の「椎体骨折累積発生割合」は、本剤投与群 12.34%、エチドロネート投与群 14.20%であった。群間差（本剤－エチドロネート）の点推定値は-1.87%で、その両側 90%信頼区間（-7.37%～3.64%）の上側限界（3.64%）が予め設定した許容限界 5.6%より小さかった。したがって、本試験において本剤のエチドロネートに対する非劣性が検証された。なお、参考として算定した両側 95%信頼区間（-8.42%～4.69%）の上側限界も許容限界より小さかった。

「椎体骨折発生までの期間」について、PPS を解析対象として離散型 Cox 回帰分析を行った結果では、椎体骨折発生割合に関する本剤投与群とエチドロネート投与群のオッズ比（本剤/エチドロネート）の点推定値は 0.897 であったが、オッズ比の両側 90%信頼区間（0.569～1.415）の上側限界（1.415）は予め設定した許容限界 1.333 を上回った。追加解析により、比例オッズ性の検討を行った結果、治療期全体での椎体骨折に対する比例ハザード性は成立していないことが示唆され、本評価項目に対する Cox 回帰の適用は結果的に妥当ではないことが示された。

「骨代謝に関する生化学的パラメータ」の血清中アルカリホスファターゼ及びクレアチニンで補正した尿中デオキシピリジン、NTX に関して、投与開始後 24 週から 96 週までの投与期間中一貫して本剤投与群がエチドロネート投与群に比して統計学的に有意に低い値であった。

本試験における椎体骨折発生頻度 12.3%は、「椎体骨折発生に及ぼす影響：北米における試験」及び「椎体骨折発生に及ぼす影響：欧州及び豪州における試験」の 24 カ月目の発生頻度（それぞれ 8.0%及び 13.9%）と同程度であった。

3-2. 安全性

本試験における本剤投与群での副作用発現症例率は 31.5%（86/273 例）であり、自覚症状・他覚所見の発現症例率は 25.3%（69 例）、臨床検査値異常変動の発現症例率は 10.6%（29 例）であった。主な副作用は「上腹部痛」6.2%（17 例）、「嘔気」2.2%（6 例）、「消化不良」1.8%（5 例）、「胃潰瘍」1.8%（5 例）等の「胃腸障害」17.6%（48 例）であった。重篤な副作用については「4.副作用及び感染症」の項にて詳述する。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が収集し厚生労働省/機構に報告した副作用・感染症報告は、アクトネル錠 2.5mg として 152 例、ベネット錠 2.5mg として 306 例であった。なお、再審査期間中に病原体の混入が疑われた感染症の報告はなかった。

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した重篤な副作用は 320 例であった。主な重篤な副作用は、「骨髄炎」30 例、「骨壊死」27 例、「胃潰瘍」19 例等であった。

主な「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、「吐血」4 例等の『胃腸障害』31 例、「無顆粒球症」5 例等の『血液およびリンパ系障害』13 例、「心不全」、「狭心症」、「心筋梗塞」が各 2 例等の『心臓障害』13 例、「間質性肺疾患」6 例の『呼吸器、胸郭および縦隔障害』13 例、「大腿骨頸部骨折」、「大腿骨骨折」が各 5 例等の『傷害、中毒および処置合併症』17 例、「乳癌」2 例等の『良性、悪性および詳細不明の新生物』10 例、「高カリウム血症」6 例等の『代謝および栄養障害』10 例であった。重篤かつ「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、臨床上的重要性、転帰、累積件数等の観点から注目された副作用について申請者は検討した。いずれも、詳細情報が入手できず評価困難な症例、偶発的な事象によるものと考えられる症例、原疾患に関連した症例等であり、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

再審査期間中に患者の転帰が死亡と報告された症例は12例であった。「死亡」2例、「無顆粒球症、高カリウム血症、ショック」、「白血球減少症」、「心室細動」、「急性心筋梗塞」、「胃腸出血」、「大腸穿孔」、「肝機能異常、黄疸」、「劇症肝炎」、「多臓器不全」、「血小板数減少」が各1例報告された。「肝機能異常」及び「黄疸」については添付文書を改訂済みである。それ以外の事象については、併用薬等の他要因との関連も考えられた症例、詳細情報が入手できず評価困難な症例、基礎病態等の他要因との関連が強く本剤との関連性が考えにくい症例等であり、本剤と死亡との関連性が疑われる症例は少なく、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

非重篤な症例を含めた「使用上の注意」から予測できない副作用の主なものは、「逆流性食道炎」42例、「歯肉腫脹」10例等の『胃腸障害』174例、「血小板数減少」11例、「体重増加」10例等の『臨床検査』93例、「口腔咽頭痛」11例、「咳嗽」10例等の『呼吸器、胸郭および縦隔障害』75例であった。臨床上的重要性、転帰、累積件数等の観点から注目した副作用の「使用上の注意」への追記等の対応を申請者は検討した。検討の結果、原疾患、合併症、併用薬等の本剤以外の要因との関連も疑われた症例、原疾患等の他要因との関連が強く本剤との関連性が考えにくい症例、詳細情報が入手できず評価が困難な症例等であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

機構は、「使用上の注意」から予測できない副作用について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

なお、申請者は、特定使用成績調査により男性患者における本剤の安全性及び有効性を検討しており、副作用発現症例率は男女で統計学的な有意差が認められなかったこと、骨密度及び骨代謝マーカーの変化率は男女で統計学的な有意差が認められなかったこと（「2-1.特別な背景を有する患者等に対する調査」の項参照）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されていない。」を削除したいと要望した。

機構は、海外を含めた男性の骨粗鬆症患者に本剤を投与した場合の新規骨折発生抑制効果に関するエビデンス及び男性に特徴的な副作用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。

国内において、男性の骨粗鬆症患者を対象とした試験は実施されていないが、製造販売後臨床試験において男性患者が13例収集された。副作用発現症例率は、男性患者30.8%（4/13例）と女性患者31.5%（82/260例）で統計学的に有意な差はなく、男性に特徴的な副作用は認められなかった。また、男性患者の有効性解析対象症例10例において、非外傷性の椎体骨折の発生はなかった。また、「特別な背景を有する患者等に対する特定使用成績調査」において男性例556例を収集したが、男性のみに発現した副作用は、血中カルシウム減少2件の他は1件のみの副作用であり、男性に特徴的な副作用は認められなかった。

海外における試験について、ドイツにおいて、男性骨粗鬆症患者を対象とした観察期間1年間の試験が行われた。海外での1日用量である本剤5mg投与群（158例）、非投与群（158例）に分け、主要評価項目として腰椎骨密度、副次的評価項目として椎体骨折の発生抑制効果等を確認した。1年後の腰椎骨密度の変化率は本剤投与群4.7%、非投与群1.0%であり、その変化率に統計学的な有意差が認められた。また、椎体骨折は本剤5mg投与群158例中8例、非投与群158例中20例に発生し、その発生率には統計学的に有意な差が認められ、本剤の椎体骨折の発生抑制効果が確認された（*Rheumatol. Int.* 2006; 26: 427-31）。

更に、欧州において、ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした観察期間12ヵ月間の試験が行われた。プラセボ群、本剤2.5mg投与群、5mg投与群の3群に分け、主評価項目として腰椎骨密度、副次的評価項目として椎体骨折の発生抑制効果等を確認した。海外の1日用量である5mg投与群では12ヵ月後の腰椎骨密度は投与前と比較し男性例、閉経前女性例並びに閉経後女性例共に統計学的に有意に増加していた（表5）。2.5mg投与群では男性例と閉経後女性例で投与前と比較し統計学的に有意に増加していたが、閉経前女性例では増加が認められなかった（表5）。なお、プラセボ群では投与前後で増加は認められなかった（表5）。椎体骨折の評価はプ

ラセボ群（60例）、本剤 2.5 mg 又は 5 mg が投与された群（60例）について実施された。椎体骨折の発生率はプラセボ群 15% (9/60例)、本剤 2.5 mg 又は 5 mg が投与された群 5% (3/60例) で、本剤投与群において統計学的に有意に椎体骨折の発生が抑制された (p=0.042: Fisher's Exact Test)。椎体骨折の評価については性別の情報が無いため、層別解析が行われていないと推測されるが、男性例では女性例と同程度以上に腰椎骨密度が増加していることから、性別に関わらず椎体骨折の発生が抑制された可能性が示唆される (J. Bone Mineral Res. 2000; 15: 1006-13)。

表 5 12 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率

	プラセボ群	2.5 mg 投与群	5 mg 投与群
全体	0.4±0.4% (66例) : N.S.	1.9±0.5% (70例) : p<0.001	2.9±0.5% (79例) : p<0.001
男性例	1.2±0.8% (22例) : N.S.	2.1±0.8% (26例) : p<0.05	4.8±0.9% (25例) : p<0.001
閉経前女性例	-0.5±1.0% (6例) : N.S.	-0.3±0.6% (6例) : N.S.	2.5±0.8% (8例) : p<0.05
閉経後女性例	0.2±0.6% (38例) : N.S.	2.1±0.7% (38例) : p<0.01	1.9±0.6% (46例) : p<0.01

() : 症例数、検定方法 : 投与開始前と比較した 1 標本 t 検定

機構は、以下の理由により、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されていない。」は削除して良いと判断した。

- 安全性：本剤の安全性プロファイルは男女で大きな違いがないものと判断した。
- 有効性：国内の男性患者における新規骨折発生抑制効果のエビデンスは十分ではないが、特定使用成績調査において骨密度の変化率は男女で統計学的に有意な差は認められなかったこと、海外では男性患者に対する本剤の有効性は確立していることから、国内の男性患者においても本剤の有効性は期待できると判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用と考えられる「抑制的薬物相互作用」が副作用・感染症自発報告にて 1 例入手された。本例は、ワルファリンカリウムとの相互作用が疑われた症例であるが、本剤投与中に抗凝固効果の低下を認め、中止後に回復していることから、本剤との関連も考えられる症例ではあった。しかしながら、関連性を強く示唆するものではなく、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は不要と判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

リセドロネート製剤は、2009 年 9 月末現在、日本を含め 97 カ国で承認、66 カ国で市販されている。また、国内において、緊急安全性情報の配布、警告、承認効能・効果の削除など、安全性、有効性に関する重大な措置はなかった。

申請者が再審査期間中に報告した外国における措置調査報告は 8 報であった。内訳は、「眼障害」に対処するための治療指針の提示、妊婦に関する「使用上の注意」の改訂、「重度の筋骨格痛」に関しての通知、「非典型ストレス骨折」の総説が各 1 報、「顎骨壊死」に関する 4 報であった。「非典型ストレス骨折」についてはクラスラベリングにより 2010 年 6 月に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に追記し、その他の副作用等についても既に「使用上の注意」にて注意を喚起しており、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は不要と判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した研究報告は安全性に関する 7 報であった。このうち、「眼障害」に関する 2 報及び「顎骨壊死」に関する 2 報については既に対応済みである。他の 3 報は、「無腐性骨壊死」、「食道癌」、及び「心房細動」に関するものであった。「食道癌」に関する報告等を受け FDA は、ビスホスホン酸系薬剤に対し食道通過遅延障害を有する患者、食道炎等の上部消化管障害を有する患者への注意、上部消化管障害に対する注意をクラスラベルとして米国添付文書に追記するよう指導している。なお、本剤の使用と「食道癌」の発生の

関連性を判断することは困難として、米国において新たな注意喚起は行われていない。本剤の米国添付文書については、2009年12月に改訂され、その旨の措置報告を厚生労働省/機構に行っているが、これら米国添付文書の改訂内容は既に国内添付文書の「使用上の注意」に記載済みであり、更なる対応の必要はないと申請者は考察した。その他の報告に関しては、いずれも薬剤との関連性を判断することは困難であり、現時点では特に対処の必要はないと申請者は考察した。

また、有効性に関する研究報告、本剤の有効性に関する比較試験、有効性の否定に関する研究報告あるいは品質評価に影響を及ぼす研究報告はなかった。

機構は、本剤の再審査期間終了後においてビスホスホン酸系薬剤の食道癌発現リスクのメタアナリシスに関する研究報告が数件発表されていることから、現時点（2010年9月）における対応の必要性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。

再審査申請後に入手した研究報告は2件であった。1件目は、ビスホスホン酸系薬剤を10回以上処方された例、及び約5年間にわたって処方された例において食道癌のリスクが高まり、胃癌及び大腸癌のリスクはコントロール群と変わらないとした報告である（BMJ. 2010;341:c4444. doi: 10.1136/bmj.c4444）。2件目は、1件目の研究と同様の英国 GPRD データベースを利用した別のコホート研究である（JAMA. 2010; 304: 657-663）。この研究においては、主に高齢女性を中心とした集団においてビスホスホン酸系薬剤による胃及び食道癌のリスクはコントロール群と変わらず、ビスホスホン酸系薬剤の種類や服用期間における差も認められなかったと結論され、そのうえで著者らは、食道癌のリスクのおそれからビスホスホン酸系薬剤の使用を控えるべきでないと提言している。従って、現時点において経口ビスホスホン酸系薬剤の使用と食道癌の発生に関連性があるとは判断できないと考える。

また、欧州医薬品庁の Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) の Monthly report (2010年10月28日付) 及び英国医薬品庁の医療専門家向けの定期的月刊電子的報告 Drug Safety Update (Vol. 4, Issue 4, 2010年11月号) では、経口ビスホスホン酸系薬剤と食道癌との関連性を示すエビデンスは不十分であると報告されている (28 October 2010 EMA/CHMP/PhVWP/652824/2010 Patient Health Protection, Drug Safety Update Nov 2010 vol 4, issue 4: H1.)。

機構は、以上の申請者の説明を概ね了承するものの、再審査期間終了後も本剤を含むビスホスホン酸系薬剤による食道癌発現リスクに関する研究報告がなされていることを踏まえて、上述の研究報告を含む計14報の関連文献、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（2011年3月）では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。

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（薬事法第14条第2項第3号のイからハまでの何れにも該当しない）と判断した。