

再審査報告書

平成 26 年 2 月 3 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アクトネル錠17.5mg ② ベネット錠17.5mg
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	1. 骨粗鬆症 2. 骨ペーজেット病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 骨粗鬆症の場合 <u>通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 週間に 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水とともに経口投与する。</u> <u>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。</u> 2. 骨ペーজেット病の場合 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5mg を 1 日 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水とともに 8 週間連日経口投与する。 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	1. 平成 19 年 4 月 18 日 2. 平成 20 年 7 月 16 日
再 審 査 期 間	1. 4 年 2. 10 年

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、アクトネル錠 17.5mg 及びベネット錠 17.5mg（以下「本剤」という。）に関して、以下の特定使用成績調査4件を実施した。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

長期使用に関する特定使用成績調査（骨折頻度に関する調査）					
目的	骨粗鬆症患者に対する本剤の3年間投与による長期使用の特定使用成績調査にて骨折頻度を含む有効性及び安全性を検討するため、本調査は実施された。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2007年10月～2012年9月	観察期間	3年間（156週間）
調査予定症例数	500例	回収	654例	解析対象症例数	安全性 632例 有効性 436例
その他の特定使用成績調査①（48週間投与に関する調査）					
目的	特別な背景を有する患者（高齢者、肝・腎機能障害者等）、男性患者及び他の骨粗鬆症治療薬との併用例を中心に安全性及び有効性を検討するため、本調査は実施された。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2007年9月～2010年8月	観察期間	1年間（48週間）
調査予定症例数	3000例	回収	3568例	解析対象症例数	安全性 3452例 有効性 1707例
その他の特定使用成績調査②（QOL改善効果に関する調査） ¹⁾					
目的	骨粗鬆症患者のQOLについて、アクトネル錠 17.5mg の24週間投与によるQOL改善効果を主要評価項目として、EuroQol評価（EQ-5D表等）を用いて検討された。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2008年11月～2010年6月	観察期間	24週間
調査予定症例数	1200例	回収	1454例	解析対象症例数	安全性 1385例 有効性 1146例
その他の特定使用成績調査③（QOL改善効果に関する調査） ²⁾					
目的	骨粗鬆症患者のQOLについて、ベネット錠 17.5mg の48週間投与によるQOL改善効果を主要評価項目として、EuroQol評価（EQ-5D表等）を用いて検討された。				
調査方式	中央登録方式	試験期間	2008年9月～2011年10月	投与期間	1年間（48週間）
調査予定症例数	3000例	回収	3084例	解析対象症例数	安全性 2810例 有効性 2283例

1) 味の素製薬株式会社単独で実施された。2) 武田薬品工業株式会社単独で実施された。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 長期使用に関する特定使用成績調査（骨折頻度に関する調査）

2-1-1. 安全性

調査票が収集された654例のうち、22例（本剤未投与1例、有害事象の有無が不明15例、投与開始日から15日以内の登録票未投函6例）を除く632例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は9.2%（58/632例）であり、主な副作用は腹部不快感（1.3%、8件）、悪心（0.6%、4件）、胃炎（0.6%、4件）等の胃腸障害（3.8%）であった。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における副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は24.9%（62/249例）であり、本調査における副作用発現率はそれを上回ることはなかった。なお、安全性解析対象除外症例のうち、投与開始日から15日以内の登録票未投函の6例において副作用は発現しなかった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として性別、年齢、体重、累積投与期間、診療区分、診断名、腰背部痛有無、罹病期間、過敏性素因、骨折関連危険因子、併用療法、併用薬について検討された結果、「続発性骨粗鬆症」、「肝疾患合併例」、「腎疾患既往例」、「消化器疾患既往例」、「その他（食道潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、食道炎以外）の消化器疾患既往例」及び「その他（理学療法以外）の併用療法有例」について副作用発現率に有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、Fisher exact検定）。「使用上の注意」から予測できない副作用は、「続発性骨粗鬆症」では腹膜の悪性新生物、歯痛及び腰椎骨折（各1件）、「肝疾患合併例」では胃食道逆流性疾患及び大腿骨頸部骨折（各1件）、「腎疾患既往例」では坐骨神経痛、腰部脊柱管狭窄症及び足関節部骨折（各1件）、「消化器疾患既往例」では胸椎骨折（2件）、塞栓症及び脊椎圧迫骨折（各1件）、「その他（食道潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、食道炎以外）の消化器疾患既往例」では腰椎骨折（1件）、「その他（理学療法以外）の併用療法有例」では腰椎骨折（3件）、甲状腺炎、坐骨神経痛、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、アレルギー性鼻炎、腰部脊柱管狭窄症、緊張性膀胱、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、足関節部骨折、転倒及び手首関節骨折（各1件）であった。上記のうち、重篤と判断された腰椎骨折（2件）、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折及び足関節部骨折（各1件）は、原疾患又は原疾患に加え偶発的な転倒により生じた事象であると申請者は考察した。また、腹膜の悪性新生物、坐骨神経痛、塞栓症、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、C-反応性蛋白増加及び白血球数増加は、本剤との関連性が低い又は他の因子との関連性が考えられる事象であると申請者は考察した。その他の非重篤と判断された事象に

についても本剤との関連性を強く示唆するものはなかったことから、現時点で特段の対応は不要である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、有効性評価に関する情報が入手できなかった 196 例を除く 436 例が有効性解析対象症例とされ、有効性解析対象症例のうち、以下の条件（本剤投与前の椎体骨折の数が 1～4 個、投与前の診療区分が「外来」に該当、投与前後の X 線撮影部位が同一）を全て満たす 241 例が実施計画書適合症例とされた。有効性の評価項目として椎体骨折（新規骨折及び既存骨折の増悪）、非椎体骨折、大腿骨頸部骨折の発生割合、骨密度及び骨代謝マーカー（尿中 DPD（デオキシピリジノン）、尿中 NTX（I 型コラーゲン N-テロペプチド）、血清 NTX、尿中 CTX（I 型コラーゲン C-テロペプチド）、血清 BAP（骨型アルカリフォスファターゼ））の変化率等が設定された。実施計画書適合症例における椎体骨折（新規骨折及び既存骨折の増悪）の累積発生割合の点推定値 [95%信頼区間] は、投与 156 週で 24.5% [18.83, 31.61] であった。同様に、有効性解析対象症例における投与 156 週での非椎体骨折は 8.8% [6.27, 12.28]（全て外傷性）、大腿骨頸部骨折は 0.5% [0.12, 1.92]（全て外傷性）であった。二重エネルギー X 線吸収測定法（以下「DXA 法」という。）による骨密度について、投与前と比較して最終評価時点では腰椎（第 2～4）骨密度が有意に増加した（平均変化率 5.4%、n=82）。骨代謝マーカーについて、投与前と比較して最終評価時点では尿中 NTX、血清 NTX 及び血清 BAP が有意に減少した。尿中 DPD は最終評価時に有意に減少しなかったが、変化率は -10.6% であった。なお、尿中 CTX が測定された症例はなかった。

機構は、本剤と 1 日 1 回投与製剤（アクトネル錠 2.5mg 及びベネット錠 2.5mg）の骨折発生抑制効果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。本調査の結果とエチドロン酸二ナトリウムを対照薬とした 1 日 1 回投与製剤の 96 週間投与による多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験（以下「比較試験」という。）の結果を比較した。本調査と比較試験の主な相違点は、本調査では続発性骨粗鬆症患者も含めたのに対し、比較試験ではそれを含めなかった点、本調査では調査担当医師が骨折（新規骨折又は既存骨折の増悪）を判定したのに対し、比較試験では中央判定委員会が判定した点である。椎体の累積骨折発生割合の点推定値は投与 48 週時点で本調査 14.7%（標準誤差 [SE] 2.3）、比較試験 10.3%（SE 2.1）、72 週時点で本調査 15.8%（SE 2.4）、比較試験 11.8%（SE 2.2）、96 週時点で本調査 18.3%（SE 2.7）、比較試験 12.3%（SE 2.3）であった。以上の椎体の累積骨折発生割合の違いは、治療実態下における骨折の判定（本調査）と、中央判定委員会による厳密な判定（比較試験）の違いにより生じたものと考えられた。なお、本調査において、男性患者は有効性解析対象症例中の 36 例、実施計画書適合症例中の 13 例と少数であり比較は困難であるものの、実施計画書適合症例における椎体の累積骨折発生割合の点推定値は投与 156 週時点で男性 24.8%（SE 12.6）、女性 24.5%（SE 3.3）と男女間で大きな違いは認められなかった。

申請者は、本調査の結果、週 1 回投与製剤である本剤の投与 96 週時点における椎体の累積骨折発生割合の点推定値は、1 日 1 回投与製剤の開発時の比較試験成績と大きく異なることから、本剤の有効性について現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと説明した。

2-2. その他の特定使用成績調査①（48 週間投与に関する調査）

2-2-1. 安全性

調査票が収集された 3568 例のうち、116 例（本剤未投与 6 例、有害事象の有無が不明 73 例、投与開始日から 15 日以内の登録票未投函 31 例等）を除く 3452 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 7.1%（244/3452 例）であり、主な副作用は腹部不快感（2.0%、68 件）、消化不良（0.6%、22 件）、上腹部痛（0.6%、21 件）等の胃腸障害（5.2%）であった。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症例を除く 37 例において副作用は発現しなかった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として性別、年齢、体重、累積投与期間、診療区分、診断名、椎体骨折有無、罹病期間、合併症、既往歴、過敏性素因、併用療法、併用薬について検討された結果、「女性」、「消化器疾患合併例」、「食道炎合併例」、「既往歴あり」、「消化器疾患既往例」及び「中枢神経用剤併用例」について副作用発現率に有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、Fisher exact 検定）。「女性」及び「消化器疾患合併例」で発現した主な副作用は、いずれも「使用上の注意」から予測で

きる事象であった。「食道炎合併例」で発現した主な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない主な副作用は逆流性食道炎（4件）であった。「既往歴あり」で副作用発現率に有意差が認められた因子は「消化器疾患既往例」であった。「消化器疾患既往例」及び「中枢神経用剤併用例」で発現した主な副作用は、いずれも「使用上の注意」から予測できる事象であった。以上より、発現した副作用は「使用上の注意」から予測できる事象がほとんどであったこと、また、「消化器疾患合併例」及び「食道炎合併例」については、添付文書の慎重投与の項において、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に対して注意喚起していることから、現時点で特段の対応は不要と申請者は考察した。さらに、「使用上の注意」から予測できない逆流性食道炎についても、重大な副作用の項に食道潰瘍、食道炎等の上部消化管障害について記載済みであることから、現時点で特段の対応は不要と申請者は考察した。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例のうち、有効性評価に関する情報が入手できなかった1745例を除く1707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、骨密度及び骨代謝マーカー（尿中NTX、血清NTX、尿中CTX、尿中DPD及び血清BAP）の変化率が設定された。投与24週、投与48週及び最終評価時点の全ての時点で、DXA法による腰椎（第2～4）及び大腿骨近位部（Total）の骨密度が有意に増加し、最終評価時点の骨密度変化率はそれぞれ腰椎（第2～4）3.6%（n=315）、大腿骨近位部（Total）1.5%（n=116）であった。骨代謝マーカーについて、投与24週、投与48週及び最終評価時点で尿中NTX、血清NTX、尿中DPD及び血清BAPが有意に減少し、最終評価時点の変化率はそれぞれ-37.9%（n=477）、-13.5%（n=340）、-14.3%（n=57）及び-24.4%（n=157）であった。なお、尿中CTXについては、-0.4%（n=2）であった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子について検討された結果、骨密度について、「投与前骨粗鬆症治療薬非投与例」では腰椎（第2～4）骨密度がいずれも有意に増加したが、「投与前骨粗鬆症治療薬投与例」では腰椎（第2）骨密度が有意に増加したのみであった。「投与前ビスフォスフォネート系薬剤非投与例」では腰椎（第2～4）骨密度がいずれも有意に増加したが、「投与前ビスフォスフォネート系薬剤投与例」では有意な増加は認められなかった。骨代謝マーカーについて、投与前骨粗鬆症治療薬の有無別及び投与前ビスフォスフォネート系薬剤の有無別では、「あり例」と比較して「なし例」の尿中NTX、血清NTX及び血清BAPの変化率は大きかった。申請者は、「あり例」では前治療薬の効果により骨密度及び骨代謝マーカーの本剤投与前値が改善していたため、「なし例」と比較して本剤投与後の変化量が小さくなったと考察した。

2-2-3. 特別な背景を有する患者

本調査においてデータが収集された症例から、特別な背景を有する患者（高齢者（65歳以上）、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、高齢（65歳以上）女性患者、男性患者及び他の骨粗鬆症治療薬併用患者）が抽出され、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）**：副作用発現率は高齢者（65歳以上）7.2%（207/2870例）、非高齢者（65歳未満）6.4%（37/582例）と有意な差はみられなかった。腰椎（第2～4）骨密度は、高齢者、非高齢者ともに投与前と比較して最終評価時点で有意に増加した。大腿骨近位部（Total）骨密度については、非高齢者において最終評価時点で有意に増加した（表1）。
- **妊産婦**：女性患者3225例に本剤の投与が行われたが、妊産婦への投与例はなかった（再調査に協力が得られず、妊娠の有無が不明であった73歳の症例を除く）。なお、自発報告では、妊婦1例への投与が報告されている。当該症例（33歳）は、皮膚筋炎を発症してプレドニゾロンで治療を受けており、ステロイド性骨粗鬆症予防のため本剤の服用を開始したが、その10ヵ月後に妊娠が判明したため、プレドニゾロン、レバミピド以外の薬剤の投与が中止となり、その翌月に“稽留流産”と診断され人工中絶が施行された。報告医は、「妊娠初期に本剤を服用しており、本剤との関連性はないと思うが完全には否定できない」と判断した。
- **腎機能障害を有する患者**：副作用発現率は腎機能障害あり6.5%（3/46例）、腎機能障害なし7.1%（241/3406例）と有意な差はみられなかった。腰椎（第2～4）及び大腿骨近位部（Total）骨密度は、腎機能障害なしでは有意に増加したが、腎機能障害ありの最終評価時点の骨密度変化量のデータを有する症例が1～8例と少なかったため、両層間の比較は困難であった（表1）。

- **肝機能障害を有する患者**：副作用発現率は肝機能障害あり 8.2% (8/98 例)、肝機能障害なし 7.0% (236/3354 例) と有意な差はみられなかった。腰椎 (第 2~4) 及び大腿骨近位部 (Total) 骨密度は、肝機能障害なしでは有意に増加したが、肝機能障害ありの症例数が少なかったため、両層間の比較は困難であった (表 1)。
- **高齢 (65 歳以上) 女性患者**：副作用発現率は高齢 (65 歳以上) 女性患者 7.6% (203/2682 例)、非高齢 (65 歳未満) 女性患者 6.6% (36/543 例) と有意な差はみられなかった。腰椎 (第 2~4) 骨密度は、両層ともに投与前と比較して最終評価時点で有意に増加した。大腿骨近位部 (Total) 骨密度は、非高齢女性患者において最終評価時点で有意に増加した (両層間に有意差なし) (表 1)。
- **男性患者**：副作用発現率は男性 2.2% (5/227 例) であり、女性の 7.4% (239/3225 例) と比較して有意に低かった。男性患者で発現した副作用は、上腹部痛、単径ヘルニア、悪心、口腔内不快感、逆流性食道炎及び顎痛 (各 1 件) であった。腰椎 (第 2~4) 骨密度及び大腿骨近位部 (Total) 骨密度は、女性において投与前と比較して最終評価時点で有意に増加した (両層間に有意差なし) (表 1)。
- **他の骨粗鬆症治療薬併用患者**：副作用発現率は他の骨粗鬆症治療薬併用患者 7.4% (97/1303 例)、非併用患者 6.8% (147/2149 例) と有意な差はみられなかった。腰椎 (第 2~4) 骨密度は、他の骨粗鬆症治療薬併用の有無に関わらず投与前と比較して最終評価時点で有意に増加した。大腿骨近位部 (Total) 骨密度は、非併用患者で投与前と比較して最終評価時点で有意に増加した (両層間に有意差なし) (表 1)。

表 1 DXA 法による患者背景因子別の骨密度の平均変化率 (最終評価時点)

項目	65 歳未満		65 歳以上	
	症例数	変化率 (%)	症例数	変化率 (%)
腰椎 (第 2~4) 骨密度	76	3.6	239	3.7
大腿骨近位部 (Total) 骨密度	31	2.8	85	1.0
項目	腎機能障害なし		腎機能障害あり	
	症例数	変化率 (%)	症例数	変化率 (%)
腰椎 (第 2~4) 骨密度	314	3.7	1	-1.64
大腿骨近位部 (Total) 骨密度	116	1.5	0	—
項目	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	症例数	変化率 (%)	症例数	変化率 (%)
腰椎 (第 2~4) 骨密度	312	3.6	3	7.9
大腿骨近位部 (Total) 骨密度	114	1.8	2	-19.9
項目 (女性のみ)	65 歳未満		65 歳以上	
	症例数	変化率 (%)	症例数	変化率 (%)
腰椎 (第 2~4) 骨密度	69	3.6	221	3.8
大腿骨近位部 (Total) 骨密度	30	2.9	75	1.2
項目	女性		男性	
	症例数	変化率 (%)	症例数	変化率 (%)
腰椎 (第 2~4) 骨密度	290	3.7	25	2.3
大腿骨近位部 (Total) 骨密度	105	1.7	11	-1.0
項目	骨粗鬆症治療薬非併用		骨粗鬆症治療薬併用	
	症例数	変化率 (%)	症例数	変化率 (%)
腰椎 (第 2~4) 骨密度	197	3.4	118	4.1
大腿骨近位部 (Total) 骨密度	88	1.4	28	1.7

以上より、特別な背景を有する患者と有しない患者における安全性及び有効性に大きな違いはなく、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-3. その他の特定使用成績調査② (QOL 改善効果に関する調査)

骨粗鬆症患者では、脆弱性骨折に伴う腰背部痛等による QOL の低下が報告されており、自覚症状を伴わない場合においても骨折への不安感等の心理的要因から QOL が低下することが指摘されている。一方、週 1 回投与製剤における QOL 改善効果は確立されていないことから、骨粗鬆症に対するアクトネル錠 17.5mg の使用実態下における QOL 改善効果及び QOL に影響を与えると考えられる要因について把握することを目的として、味の素製薬株式会社単独で本調査が実施された。

2-3-1. 安全性

調査票が収集された 1454 例のうち、69 例（本剤未投与 1 例、有害事象の有無が不明 42 例、等）を除く 1385 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 4.5%（62/1385 例）であり、主な副作用は腹部不快感（1.0%、14 件）、上腹部痛（0.6%、9 件）、消化不良（0.5%、7 件）等の胃腸障害（3.4%）であった。

2-3-2. 有効性

安全性解析対象症例のうち、有効性評価に関する情報が入手できなかった 239 例を除く 1146 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 QOL アンケート（EQ-5D 効用値¹及び VAS [visual analogue scale]²の変化量）、骨密度及び骨代謝マーカー（尿中 NTX、血清 NTX、尿中 CTX、血清 CTX、血清 BAP、尿中 DPD、血清 ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン））の変化率が設定された。

QOL アンケートについて、EQ-5D 効用値及び VAS とともに投与前と比較して投与後全ての評価時点（投与開始 12 週後、24 週後及び最終評価時）で有意に改善した。EQ-5D では「前治療薬の有無」別及び「骨粗鬆症治療薬併用の有無」別において有意な差が認められた。「前治療薬あり」の EQ-5D 効用値の変化量は「前治療薬なし」と比較して有意に小さかったが、本剤投与前の「前治療薬あり」層の EQ-5D 効用値が「前治療薬なし」層と比較して高値であったことから変化量が小さくなったと申請者は考察した。また、「骨粗鬆症治療薬併用あり」層の EQ-5D 効用値の変化量が「骨粗鬆症治療薬併用なし」層と比較して有意に小さかったが、「骨粗鬆症治療薬併用あり」層では「骨粗鬆症治療薬併用なし」層と比較して投与前の患者の状態が悪かったと考えられたため、それが最終評価に影響したものと申請者は考察した。VAS では「骨粗鬆症診断名」（原発性骨粗鬆症、続発性骨粗鬆症）別、「骨粗鬆症に関連する骨折歴の有無」別、「椎体骨折の有無」別及び「前治療薬の有無」別で有意な差が認められた。「骨粗鬆症に関連する骨折歴の有無」別及び「椎体骨折の有無」別では、それぞれ「あり」層の VAS の変化量が「なし」層と比較して有意に大きかったが、「あり」層が「なし」層と比較して投与前の VAS が低値であったことから変化量が大きくなったと申請者は考察した。また、「骨粗鬆症診断名」別では「続発性骨粗鬆症」層、「前治療薬の有無」別では「あり」層が本剤投与前の VAS が高値であったことから、本剤投与後の変化量が小さくなったと申請者は考察した。

腰椎（第 2～4）骨密度は、投与前と比較して投与 12 週時、24 週時及び最終評価時で有意に増加した。大腿骨近位部（Total）及び大腿骨頸部の骨密度は、投与前と比較して最終評価時で有意に増加した。

骨代謝マーカーについて、尿中 NTX、血清 NTX、血清 BAP、尿中 DPD、血清 ucOC のいずれも、投与前と比較して最終評価時で有意に減少した。

2-4. その他の特定使用成績調査③（QOL 改善効果に関する調査）

骨粗鬆症患者におけるベネット錠 17.5mg の 48 週間投与による QOL 改善効果を検討することを目的として、武田薬品工業株式会社単独で本調査が実施された。

2-4-1. 安全性

調査票が収集された 3084 例のうち、274 例（本剤未投与 3 例、有害事象発現の有無が不明 102 例等）を除く 2810 例が安全性解析対象症例とされた。

副作用発現率は 5.3%（149/2810 例）であり、主な副作用は腹部不快感（1.4%、38 件）、上腹部痛（0.4%、10 件）等の胃腸障害（3.5%）であった。

2-4-2. 有効性

安全性解析対象症例のうち、有効性評価に関する情報が入手できなかった 527 例を除く 2283 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 QOL（EQ-5D 効用値、VAS、支障度³）の改善度、骨密度及び骨代謝マーカーの変化率が設定された。EQ-5D 効用値及び VAS は、投与後全ての評価時点（投与開始 12 週後、24 週後、36 週後及び 48 週後）で有意に改善し、支障度も良い状態の割合が増加した。腰椎（第 2～4）

¹ 日本語版 EQ-5D（健康状態に関する 5 つの質問をそれぞれ 3 段階に分類（3 が最も悪い状態））の回答を換算表に基づき数値化したもの（効用値が大きいほど（最大 1.000）健康状態が良いと判断）

² 想像できる最も良い健康状態（100）から最も悪い健康状態（0）までを数値化したもの

³ 健康状態に関する 3 つの質問をそれぞれ 5 段階で回答（5 が最も悪い状態）

骨密度は、投与前と比較して最終評価時で有意に増加した。骨代謝マーカーは、投与前と比較して最終評価時で尿中 NTX、血清中 NTX、尿中 DPD 及び血中 BAP のいずれも有意に減少した。

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、「3. 副作用及び感染症」の項に記述する。

3. 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/機構に報告した重篤な副作用・感染症報告（例数）は、122 例（アクトネル錠 17.5mg：48 例、ベネット錠 17.5mg：74 例）であった。なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

主な重篤な副作用は、顎骨壊死及び大腿骨骨折（各 12 件）、骨髄炎（10 件）、胃潰瘍（6 件）、肝機能異常（5 件）であった。顎骨壊死、骨髄炎、胃潰瘍及び肝機能異常については、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起しており、現時点で特段の対応は不要と申請者は考察した。

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。「障害、中毒および処置合併症」として大腿骨骨折が 12 件報告されたが、重要な基本的注意の項において「ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者における非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折」に関して注意喚起していることから、現時点で特段の対応は不要と申請者は考察した。「腎および尿路障害」として、急性腎不全（3 件）、ネフローゼ症候群（2 件）、急性進行性糸球体腎炎、腎動脈狭窄症（各 1 件）が報告された。本剤との関連性が強く疑われる症例は少なかったことから、現時点で特段の対応は不要と申請者は考察した。「良性、悪性および詳細不明の新生物」として、胆嚢癌、胃癌、リンパ腫、腹膜の悪性新生物（各 1 件）が報告された。いずれも偶発的に発症したと考えられた症例又は評価が困難な症例であり、現時点で特段の対応は不要と申請者は考察した。その他の事象については、発現例数が少ないこと、本剤と発現した副作用との関連性が強く疑われる症例がないこと、詳細情報が入手できず評価が困難な症例等であり、特段の対応は不要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 4 例あり、内訳は心不全、急性肝炎、ネフローゼ症候群及び死亡（各 1 件）であった。これらについて、本剤と死亡との関連性が強く疑われる症例はなかったことから、特段の対応は不要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うち、主な副作用は逆流性食道炎（22 件）、歯痛（20 件）、異物感（15 件）、胸痛及び異常感（各 14 件）、歯肉腫脹（13 件）、顎痛、筋骨格硬直及び大腿骨骨折（各 12 件）、不眠症、歯不快感及び胸部不快感（各 11 件）であった。重篤な副作用として検討した副作用を除き、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」への追記の必要性等を検討した結果、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、特段の対応は不要と申請者は考察した。なお、クラスラベリングとして、「顎骨壊死」及び「非定型骨折」に関する「重要な基本的注意」の項を新設した（2010 年 6 月）。

《機構注：再審査期間終了後、「顎骨壊死」及び「非定型骨折」に関する「重要な基本的注意」の項が改訂され、「非定型骨折」に関する「重大な副作用」の項が追記された（2011 年 11 月）。また、「歯肉腫脹」が「その他の副作用」の項に追記された（2012 年 9 月）。》

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、再審査期間終了後に報告された副作用/感染症報告を含めて検討した結果、現時点で新たな対応は不要と判断した。

なお、申請者は、その他の特定使用成績調査①（48 週間投与に関する調査）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た結果、副作用発現率は男性患者の方が女性患者より低く、男性患者において安全性上の大きな問題となるような事象は認められなかったこと、男性患者と女性患者の間で骨密度のみならず骨代謝マーカーの変化率に有意な差は認められなかったこと（2-2-3. 「特別な背景を有する患者」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」の項における「男性

患者での安全性及び有効性は確立していない。」との記載《機構注：2014年1月に改訂され、「9.その他の注意」の項に「男性患者に対する使用経験は少ない」と記載された。》を削除したいと要望した。

機構は、以下の理由により、国内の男性患者における有効性は期待でき、また、安全性についても許容可能と考えることから、添付文書における「男性患者に対する使用経験は少ない」との記載を削除して差し支えないと判断した。

- 安全性：本剤の特定使用成績調査において、男性患者と女性患者の間に本剤の安全性プロファイルの大きな違いは認められていないこと
- 有効性：本剤の特定使用成績調査において、男性患者と女性患者の間に骨密度変化率の大きな違いは認められていないこと
- 本剤開発時の薬物動態/薬力学の検討結果から、リセドロン酸ナトリウムを日本人に17.5mg、外国人に35mg投与した場合、同様の薬効が得られると考えられたこと
- 英国では2003年、米国及び独国では2006年に、男性骨粗鬆症を効能・効果としてリセドロン酸ナトリウム35mg錠が承認されたこと

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤の薬物相互作用と考えられる副作用の報告はなかった《機構注：再審査申請後も本剤の薬物相互作用と考えられる副作用の報告はなかった。》。

5. 重大な措置、海外からの情報

週1回投与製剤である本剤は、2011年3月末現在、日本を含め93カ国で承認、77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。

申請者が厚生労働省/機構に報告した外国における措置調査報告は再審査期間中に10件、再審査期間終了後から再審査申請までの間に1件あり、いずれも安全性に関する報告であった。「非定型骨折」については、クラスラベリングにより2010年6月に「重要な基本的注意」の項に追記した。その他の措置報告については、既に国内添付文書の「使用上の注意」の項に記載済みである等の理由から、現時点では特段の対応は不要と申請者は考察した。

《機構注：再審査申請後に報告された外国における措置調査報告は安全性に関する6件であった。「非定型骨折」については、2011年11月に「重要な基本的注意」の項が改訂され、「重大な副作用」の項が追記された。》

機構は、再審査申請後に報告された措置報告を含めて検討した結果、現時点で新たな対応は不要と判断した。

6. 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5件であった。「大腿骨転子下又は骨幹部骨折」については、「重要な基本的注意」の項に追記した。その他、「無腐性骨壊死」、「食道癌」及び「心房細動」については、いずれも薬剤との関連性を判断することは困難であり、現時点では特段の対応は不要と申請者は考察した。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。

《機構注：再審査期間終了後に報告された研究報告は安全性に関する1件であった。また、「大腿骨転子下又は骨幹部骨折」について、2011年11月に「重要な基本的注意」の項が改訂され、「重大な副作用」の項が追記された。》

機構は、本剤の再審査期間終了後の研究報告を含む関連文献及び機構に提出された副作用報告も含めて検討した結果、現時点では新たな対応は不要と判断した。

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