

再審査報告書

平成 30 年 5 月 24 日

販 売 名	①アクトネル錠 75mg ②ベネット錠 75mg
有 効 成 分 名	リセドロン酸ナトリウム水和物
申 請 者 名	①EA ファーマ株式会社 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 75mg を月 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 24 年 12 月 25 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	なし
備 考	①について、平成 24 年 12 月に製造販売承認を取得した味の素製薬株式会社は平成 28 年 4 月 EA ファーマ株式会社に社名変更した。 製造販売後調査は両社が共同で実施した。

提出された資料から本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ-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）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アクトネル錠 75mg、ベネット錠 75mg については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する調査	
目 的	使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与された骨粗鬆症患者
実施期間	平成 25 年 5 月～平成 28 年 4 月
観察期間	12 カ月
実施施設数	606 施設
調査票回収例数	2,633 例
備 考	当該調査のデータと「骨折頻度に関する調査」の 12 カ月時までのデータを併合し、安全性及び有効性の検討を行った。
骨折頻度に関する調査	
目 的	使用実態下での 36 カ月間投与における有効性（骨折頻度、骨密度変化率等）及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与された骨粗鬆症患者のうち、 ①投与開始前の椎体骨折が 1～4 個 ②年齢が 50 歳以上（女性の場合は閉経後） ③歩行可能な外来患者
実施期間	平成 25 年 5 月～平成 29 年 8 月
観察期間	36 カ月
実施施設数	148 施設
調査票回収例数	572 例
備 考	再審査申請後、24 カ月投与時までの全てのデータが 2017 年 8 月 31 日に固定され、全ての 24 カ月投与後のデータ及び 2017 年 8 月 31 日時点で 36 カ月投与まで完了したデータで検討を行った。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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 特定使用成績調査

特定使用成績調査における副作用発現状況は表 2 及び表 3 のとおりであった。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

また、男性患者における安全性については、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の副

作用等発現割合において、男性患者 5.0% (12/241 例) と女性患者 7.8% (219/2,817 例) の間で有意差は認められず、特記すべき違いもそれぞれにみられないことから、いずれも臨床上の懸念となる事項はなかった。

なお、本調査結果（「5. 有効性」における検討結果を含む）を踏まえ、使用上の注意の「その他の注意」にある「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が妥当と考える。

表 2 特定使用成績調査（長期使用）における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	3,058 例	
主な副作用	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
悪心	0 (0%)	28 (0.92%)
発熱	1 (0.033%)	24 (0.78%)
下痢	0 (0%)	19 (0.62%)
上腹部痛	0 (0%)	14 (0.46%)
背部痛	1 (0.033%)	13 (0.43%)
腹部不快感	0 (0%)	14 (0.46%)
倦怠感	1 (0.033%)	9 (0.29%)
急性期反応	0 (0%)	10 (0.33%)
異常感	0 (0%)	10 (0.3%)

表 3 特定使用成績調査（骨折頻度）における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	542 例	
主な副作用	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
悪心	0 (0%)	7 (1.29%)
上腹部痛	0 (0%)	5 (0.92%)
背部痛	0 (0%)	5 (0.92%)
下痢	0 (0%)	4 (0.74%)
腹部不快感	0 (0%)	3 (0.55%)
消化不良	0 (0%)	3 (0.55%)
関節痛	0 (0%)	3 (0.55%)
脊椎圧迫骨折	0 (0%)	3 (0.55%)
発熱	0 (0%)	3 (0.55%)
胃炎	0 (0%)	2 (0.37%)
嘔吐	0 (0%)	2 (0.37%)
肋骨骨折	0 (0%)	2 (0.37%)
異常感	0 (0%)	2 (0.37%)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 932 例 1,165 件であり、主な副作用は表 4 のとおりであった。感染症報告はなかった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との関連を強く示唆する症例は集積していないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

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	932	1,165	70	89	865	1,076
感染症および寄生虫症	85	85	6	6	79	79
鼻咽頭炎	48	48	-	-	48	48
胃腸炎	5	5	1	1	4	4
歯肉炎	5	5	-	-	5	5
インフルエンザ	5	5	-	-	5	5
精神障害	21	22	1	2	20	20
不眠症	14	14	1	1	13	13
神経系障害	44	46	6	6	38	40
振戦	11	11	-	-	11	11
運動障害	5	5	1	1	4	4
頭部不快感	5	5	-	-	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65	74	4	4	61	70
口腔咽頭痛	14	14	-	-	14	14
呼吸困難	12	12	3	3	9	9
咳嗽	9	9	-	-	9	9
口腔咽頭不快感	8	8	-	-	8	8
鼻漏	5	5	-	-	5	5
くしゃみ	5	5	-	-	5	5
胃腸障害	186	194	7	7	179	187
歯痛	25	25	1	1	24	24
腹痛	20	20	-	-	20	20
胃腸障害	13	13	1	1	12	12
歯肉痛	12	12	-	-	12	12
歯不快感	12	12	-	-	12	12
胃食道逆流性疾患	10	10	1	1	9	9
弛緩歯	8	8	-	-	8	8
歯肉出血	7	7	-	-	7	7
口の錯感覚	7	7	-	-	7	7
変色便	6	6	-	-	6	6
下腹部痛	5	5	-	-	5	5
皮膚および皮下組織障害	28	28	1	1	27	27
多汗症	7	7	-	-	7	7
筋骨格系および結合組織障害	87	95	6	6	81	89
筋骨格硬直	28	29	-	-	28	29
筋骨格不快感	8	8	-	-	8	8
筋痙縮	6	6	-	-	6	6
顎痛	6	6	-	-	6	6
顎障害	6	6	-	-	6	6
腎および尿路障害	24	27	4	4	20	23
着色尿	6	6	-	-	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	392	411	12	12	380	399
急性期反応	145	145	-	-	145	145
冷感	51	51	-	-	51	51
インフルエンザ様疾患	38	38	4	4	34	34
悪寒	38	38	1	1	37	37
胸痛	26	26	-	-	26	26
異常感	24	24	1	1	23	23
疼痛	19	19	1	1	18	18

胸部不快感	11	11	-	-	11	11
不快感	10	10	-	-	10	10
末梢腫脹	8	9	-	-	8	9
異物感	8	8	-	-	8	8
歩行障害	6	6	-	-	6	6
熱感	5	5	-	-	5	5
臨床検査	56	66	3	4	53	62
C-反応性蛋白増加	12	12	1	1	11	11
体重減少	8	8	-	-	8	8
心拍数増加	5	5	-	-	5	5
白血球数増加	5	5	1	1	4	4
傷害、中毒および処置合併症	44	54	19	24	25	30
転倒	11	11	9	9	2	2
外科および内科処置	10	10	2	2	8	8
デンタルケア	5	5	-	-	5	5

(MedDRA/J version 19.1)

(注)同一症例に同一副作用 (LLT [下層語]) が複数回発現した場合、次の優先順位に従い1件として集計している
重篤性：①重篤②非重篤

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。

骨代謝マーカー、骨密度、身長及び腰背部痛について、本剤投与開始前後に測定又は観察されている症例で解析を行った。骨代謝マーカーに対する効果判定には、血清中のI型コラーゲン架橋-N-テロペプチド (NTX)、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)、骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) 及びI型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP)、尿中のI型コラーゲン架橋-N-テロペプチド (NTX) を検査項目として実施した。本剤投与開始前と投与3カ月時、6カ月時、12カ月時、最終評価時点の骨代謝マーカーの変動 (本剤投与開始前に対する変化率) を検討し、血清 NTX、血清 TRACP-5b、血清 PINP、尿中 NTX の平均値は全ての評価時点で、血清 BAP の平均値については投与6カ月時、12カ月時及び最終評価時点で有意 ($p < 0.05$) に減少した (表5)。

表5 骨代謝マーカーの変化率

検査項目	3カ月時での変化率 (%)				6カ月時での変化率 (%)			
	症例数	平均値	標準偏差	検定結果	症例数	平均値	標準偏差	検定結果
血清 NTX	20	-21.826	23.859	P=0.0006	121	-14.627	33.833	P<0.0001
血清 TRACP-5b	46	-36.212	22.021	P<0.0001	361	-31.353	28.079	P<0.0001
血清 BAP	6	-14.984	49.458	P=0.4914	99	-17.479	25.157	P<0.0001
血清 PINP	18	-46.320	23.532	P<0.0001	175	-42.557	30.932	P<0.0001
尿中 NTX	33	-33.162	29.044	P<0.0001	147	-21.942	57.261	P<0.0001
検査項目	12カ月時での変化率 (%)				最終評価時点での変化率 (%)			
	症例数	平均値	標準偏差	検定結果	症例数	平均値	標準偏差	検定結果
血清 NTX	109	-12.615	31.498	P<0.0001	174	-14.024	27.863	P<0.0001
血清 TRACP-5b	241	-31.037	32.870	P<0.0001	449	-32.016	30.219	P<0.0001
血清 BAP	82	-18.467	29.680	P<0.0001	128	-19.449	28.058	P<0.0001
血清 PINP	130	-45.741	34.462	P<0.0001	217	-46.302	30.482	P<0.0001
尿中 NTX	89	-23.394	56.956	P=0.0002	194	-22.010	60.634	P<0.0001

検定は本剤投与開始前後値について1標本t検定にて行った。

骨密度の評価には、Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) を用いて腰椎と大腿骨近位部、橈骨について測定して実施した。腰椎（第 2～第 4 腰椎平均骨密度）、大腿骨近位部（頸部骨密度、Total 骨密度）及び橈骨骨密度について、本剤投与開始前と投与 3 カ月時、6 カ月時、12 カ月時及び最終評価時点の変動（本剤投与開始前に対する変化率）を検討した。その結果、腰椎（第 2～第 4 腰椎平均骨密度）の平均値は全ての評価時点で、大腿骨近位部（頸部骨密度）の平均値は投与 12 カ月時及び最終評価時点で、大腿骨近位部（Total 骨密度）及び橈骨骨密度の平均値は投与 6 カ月時、12 カ月時及び最終評価時点で有意（ $P<0.05$ ）に増加した（表 6）。

表 6 骨密度の変化率

検査項目	3 カ月時での変化率 (%)				6 カ月時での変化率 (%)			
	症 例 数	平均値	標準偏差	検定結果	症 例 数	平均値	標準偏差	検定結果
第 2～4 腰椎平均骨密度	66	3.920	5.316	$P<0.0001$	393	3.690	13.555	$P<0.0001$
大腿骨近位部頸部骨密度	59	1.408	6.082	$P=0.0805$	265	0.396	5.469	$P=0.2397$
大腿骨近位部 Total 骨密度	59	0.959	4.411	$P=0.1002$	303	1.409	4.227	$P<0.0001$
橈骨骨密度	51	0.709	4.235	$P=0.2374$	432	0.479	4.678	$P=0.0339$
検査項目	12 カ月時での変化率 (%)				最終評価時点での変化率 (%)			
	症 例 数	平均値	標準偏差	検定結果	症 例 数	平均値	標準偏差	検定結果
第 2～4 腰椎平均骨密度	433	4.554	5.935	$P<0.0001$	545	4.700	12.118	$P<0.0001$
大腿骨近位部頸部骨密度	314	1.111	5.535	$P=0.0004$	393	1.008	5.473	$P=0.0003$
大腿骨近位部 Total 骨密度	342	1.890	5.460	$P<0.0001$	424	1.745	5.180	$P<0.0001$
橈骨骨密度	425	1.768	7.307	$P<0.0001$	569	1.173	6.909	$P<0.0001$

検定は本剤投与開始前後値について 1 標本 t 検定にて行った。

身長の評価は、本剤投与開始前と投与 12 カ月時（最終評価時点）について身長の変化を検討した。その結果、評価できた 806 例の身長は、投与 12 カ月時（最終評価時点）に平均で 0.37 cm 低下した。

腰背部痛の評価は、本剤投与開始前と投与 3 カ月時、6 カ月時、12 カ月時、最終評価時点（各症例の最終観察時点）での腰背部痛について検討した。その結果、腰背部痛は、本剤投与開始前に比べて全ての評価時点で有意（ $P<0.05$ ）に改善した（表 7）。

表 7 腰背部痛の推移

時期	腰背部痛	投与開始前（症例数）				McNemar 検定 (P 値)
		なし	あり	不明	計	
3 カ月時	なし	615	283	13	911	<0.0001
	あり	25	688	8	721	
	不明	8	27	41	76	
	計	648	998	62	1,708	
6 カ月時	なし	566	375	9	950	<0.0001
	あり	22	479	6	507	
	不明	9	22	32	63	
	計	597	876	47	1,520	
12 カ月時	なし	555	389	12	956	<0.0001
	あり	22	408	5	435	

	不明	9	9	25	43	
	計	586	806	42	1,434	
最終評価時点	なし	745	532	17	1,294	<0.0001
	あり	36	621	6	663	
	不明	17	31	47	95	
	計	798	1,184	70	2,052	

男性患者における有効性について、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において本剤投与開始前と最終評価時点での骨代謝マーカーと骨密度の変化率が検討され（表 8）、いずれの場合も骨代謝マーカーの有意な減少と骨密度の有意な増加が認められたことから、臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 8 骨代謝マーカーと骨密度の変化率

骨代謝マーカー	男性患者	女性患者
血清中 BAP	-10.982±33.673%	-19.939±27.786%
血清中 TRACP-5b	-28.929±30.681%	-32.402±30.178%
血清中 PINP	-36.325±36.375%	-48.221±28.937%
血清中 NTX	-20.148±21.151%	-13.488±28.364%
尿中 NTX	-13.336±83.885%	-23.007±57.611%
骨密度	男性患者	女性患者
腰椎（第 2～4 腰椎平均）	4.517±5.675%	4.721±12.652%
大腿骨頸部	1.720±3.900%	0.925±5.626%
大腿骨近位部全体	2.106±6.972%	1.699±4.914%
橈骨	-0.285±7.514%	1.274±6.861%

椎体の新規骨折又は既存骨折の増悪に関する累積発生割合は、6 カ月時で 5.47%[95%信頼区間（以下、CI）：3.38%～8.78%]、12 カ月時で 7.40%（95%CI：4.88%～11.15%）、18 カ月時で 7.88%（95%CI：5.25%～11.76%）、24 カ月時で 9.07%（95%CI：6.12%～13.35%）、30 カ月時で 10.30%（95%CI：6.80～15.46）及び 36 カ月時で 13.14%（95%CI：8.50%～20.04%）であった（表 9）。また、椎体の新規骨折又は既存骨折の増悪に関する 6 カ月時、12 カ月時、18 カ月時及び 24 カ月、30 カ月時及び 36 カ月時時の発生率（発生症例数/100 人・年）はそれぞれ 11.53、4.21、1.03、2.50、2.53 及び 6.20 であった。また、6 カ月時の発生率に対する 12 カ月時、18 カ月時、24 カ月時、30 カ月時及び 36 カ月時の発生率の比はそれぞれ 0.37（95%CI：0.13～1.00）、0.09（95%CI：0.01～0.67）、0.22（95%CI：0.05～0.94）、0.22（95%CI：0.03～1.65）及び 0.54（95%CI：0.12～2.34）であり、6 カ月時に比べその後の新規骨折又は既存骨折の増悪に関する発生率は減少する傾向を示した。

表 9 椎体の新規骨折又は既存骨折の増悪に関する累積発生割合

評価時点	対象症例数 ※	累積発生 症例数	累積打ち切 り症例数	累積発生割合		
				点推定値(%)	標準偏差	95%信頼区間
投与開始時	322	0	0	0.00	-	-
6 カ月時	252	16	54	5.47	1.33	3.38～8.78
12 カ月時	222	21	81	7.40	1.56	4.88～11.15
18 カ月時	176	22	124	7.88	1.62	5.25～11.76
24 カ月時	137	24	162	9.07	1.81	6.12～13.353

30 カ月時	68	25	229	10.30	2.16	6.80～15.46
36 カ月時	35	247	263	13.14	2.89	8.50～20.04

※非イベント発生症例のうち、本剤投与開始前の撮影部位と同じ部位が撮影されたデータがない症例は解析から除外した

以上の結果から、有効性に関して臨床上の懸念となる事項はなかった。

6. 措置報告及び研究報告

再審査期間中において、表 10 に示す措置報告及び研究報告があり、情報入手時点で対応の要否等必要な措置を実施しており、現時点で新たにに対応が必要な事案はないと考えられた。

表 10 措置報告及び研究報告

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国添付文書改訂（顎骨壊死リスク上昇に関する記載の追記）の措置報告提出（平成 25 年 5 月） ② 欧州添付文書改訂（外耳道骨壊死の追記）の措置報告提出に基づき、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に外耳道骨壊死を追記した（平成 28 年 5 月） ③ 米国添付文書改訂（顎骨壊死のリスク因子として血管新生阻害薬の追記）の措置報告提出に基づき、ビスフォスフォネート系薬剤（BP 剤）共通の注意喚起として「重要な基本的注意」に追記した（平成 28 年 5 月） ④ 企業中核データシート（CCSI）改訂（ステイブンス・ジョンソン症候群等の追記）の措置報告提出（平成 28 年 6 月） ⑤ CCSI 改訂（消化器系事象の追記）の措置報告提出（平成 28 年 7 月） ⑥ カナダ安全性情報改訂（顎骨喪失の危険因子の追記）の措置報告提出（平成 28 年 12 月）
研究報告	10 件（BP 剤が心臓弁膜症、心房細動又は急性心筋梗塞のリスク増加と関連するとの報告 5 件、BP 剤の骨折リスクに関する報告 3 件、副甲状腺切除術が骨折リスク減少と関連するも BP 剤で骨折リスク減少がみられなかったとする報告 1 件、継続的な BP 剤使用が滲出型加齢黄斑変性の発症リスクを高めるとの報告 1 件）
備考	

7. その他（適正使用）

リセドロン酸ナトリウム水和物については、用法（投与頻度）が異なる連日投与製剤、週 1 回投与製剤及び月 1 回投与製剤（本剤）が市場に併存することから医療過誤（誤用、服薬忘れ）を回避する目的で、各製剤の色、形状等の外観、パッケージの識別性への配慮、患者資材による情報提供等の方策がとられている。特定使用成績調査において服薬状況について調査が行われ、長期使用に関する調査では本剤投与開始から投与 12 回目（1 年）までの期間を通して医師の指示どおり服用した患者 89.52～95.55%で推移しており、服薬間隔の中央値は 30.0～31.0 日であったこと、骨折頻度に関する調査では本剤投与開始から投与 36 回目（3 年）までの全期間を通して医師の指示どおり服用した患者 84.69～95.73%で推移しており、服薬間隔の中央値は 30.0～31.0 日であったことから、服薬状況に特段の問題はなかった。

8. 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、使用上の注意の「その他の注意」にある「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妥当と考え

るとともに、それ以外に現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上