

再審査報告書

令和2年2月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アクトネル錠 17.5 mg ② ベネット錠 17.5 mg
有 効 成 分 名	リセドロン酸ナトリウム水和物
申 請 者 名	① EA ファーマ株式会社 <sup>*1</sup> ② 武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 骨粗鬆症 2. <u>骨ペーজেット病</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 骨粗鬆症の場合 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5 mg を 1 週間に 1 回、起床時に十分量（約 180 mL）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。 2. <u>骨ペーজেット病の場合</u> <u>通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 17.5 mg を 1 日 1 回、起床時に十分量（約 180 mL）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。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成 19 年 4 月 18 日 2. <u>平成 20 年 7 月 16 日</u>
再 審 査 期 間	1. 4 年 2. <u>10 年</u>
承 認 条 件	<u>(骨ペーজেット病)</u> <u>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>
備 考	<sup>*1</sup> 合併に伴う社名変更により平成 28 年 4 月 1 日付けで EA ファーマ株式会社となった。

下線部：今回の再審査対象

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、カテゴリー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）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アクトネル錠 17.5 mg、ベネット錠 17.5 mg（以下、「本剤」）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

特定使用成績調査（骨ペーজেット病に対する全例調査）	
目的	日常診療における使用実態下にて、本剤が使用された骨ペーজেット病患者全例において、本剤の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	有害事象、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係の有無等
有効性に関する検討事項	血清 ALP 値、疼痛、骨代謝マーカー、画像所見
調査方法	中央登録方式、全例調査
対象患者	骨ペーজেット病患者
実施期間	平成 20 年 8 月から平成 29 年 7 月
目標症例数	全例
観察期間	本剤の投与開始日から 48 週間（なお、投与期間は 8 週間）
実施施設数	92 施設
収集症例数	309 例
安全性解析対象症例数	307 例
有効性解析対象症例数	276 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 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（全例調査）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 15.0%（46/307 例、74 件）であった。これは承認時までの国内第 III 相試験における副作用発現割合 25.0%（3/12 例）と比較して高くなる傾向は認められず、また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特記すべき問題点は認められなかった。本調査において認められた主な副作用（基本語別で 2 件以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用発現状況

副作用名	発現症例数・件数 <sup>*</sup> (発現割合%)
代謝および栄養障害	7 (2.3)
低カルシウム血症	7 (2.3)
胃腸障害	21 (6.8)
悪心	5 (1.6)
腹部不快感	4 (1.3)
便秘	3 (1.0)
消化不良	3 (1.0)
食道炎	2 (0.7)
軟便	2 (0.7)
肝胆道系障害	4 (1.3)
肝機能異常	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)
背部痛	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6)
発熱	3 (1.0)
倦怠感	2 (0.7)

MedDRA/J version 20.1

\*：器官別大分類（SOC）は発現症例数、基本語（PT）は発現件数

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は、未知・重篤6例11件、既知・重篤8例8件、未知・非重篤14例17件であった。なお、感染症報告はなかった。

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20例に28件認められ、基本語別で総数2件以上認められた副作用は腎機能障害（2例2件、重篤1例及び非重篤1例）のみであった。いずれも件数が少なく、原疾患、併用薬等の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、「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。

#### 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。

有効性解析症例276例のExcess血清アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）値<sup>1)</sup>の変化率は表3のとおりであり、これは承認時の国内第III相試験の投与開始24週後の変化率(-85.3±18.5%)と類似した結果であった。疼痛の程度スコア<sup>2)</sup>（以下、「疼痛スコア」）の推移は表4のとおりであり、投与開始時に疼痛スコアが「我慢できる程度（II）」及び「耐えられない程度（III）」の患者割合はそれぞれ30.6%（79/258例）及び5.0%（13/258例）であったが、最終評価時にはそれぞれ17.1%（44/258例）及び0.8%（2/258例）となり、投与開始時に疼痛スコアがII及びIIIであった患者の多くは疼痛スコアが「気にならない程度（I）」若しくは「なし（0）」に移行した。また、骨代謝マーカー（尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（以下、「尿中NTX」）、尿中デオキシピリジノリン（以下、「尿中DPD」）及び血清中骨型アルカリフォスファターゼ（以下、「血清BAP」））

<sup>1)</sup> Excess血清ALP値は血清ALP値の実測値-(基準値の最大値+基準値の最小値)÷2の計算式で算出した。

<sup>2)</sup> 疼痛の程度を、なし（0）、気にならない程度（I）、我慢できる程度（II）、耐えられない程度（III）にスコアし、疼痛スコアとした。

の変化は表 5 のとおりであり、すべての指標が投与開始時と比べ低下した。これらの結果から本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 3 Excess 血清 ALP 値の変化率

評価時期	Excess 血清 ALP 値 <sup>*1</sup>		
	症例数 <sup>*2</sup>	平均変化率	95%信頼区間
投与 4 週	175	-35.5%	[-53.4, -17.5]
投与 8 週	196	-60.7%	[-73.9, -47.4]
投与 12 週	184	-74.6%	[-85.1, -64.0]
投与 24 週	176	-73.6%	[-88.7, -58.5]
投与 36 週	145	-80.0%	[-99.3, -60.6]
投与 48 週	149	-73.8%	[-88.7, -58.8]
最終評価時	251	-72.5%	[-88.1, -56.8]

<sup>\*1</sup> Excess 血清 ALP 値=血清 ALP 値の実測値 - (基準値の最大値 + 基準値の最小値) ÷ 2

<sup>\*2</sup> 投与前又は投与後の測定値が存在しない症例を除く

表 4 疼痛スコア別症例分布の推移

投与前の疼痛スコア別症例分布		投与 4 週の疼痛スコア別症例分布 (評価症例 176 例)				投与 8 週の疼痛スコア別症例分布 (評価症例 207 例)				投与 12 週の疼痛スコア別症例分布 (評価症例 189 例)			
疼痛スコア	症例数	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
0	140	92	1	0	1	110	2	0	0	102	0	0	0
I	26	5	12	0	0	4	17	0	0	7	14	1	0
II	79	4	11	40	0	13	14	37	0	10	18	28	0
III	13	0	2	5	3	1	4	3	2	2	0	5	2
計	258	101	26	45	4	128	37	40	2	121	32	34	2
投与前の疼痛スコア別症例分布		投与 24 週の疼痛スコア別症例分布 (評価症例 182 例)				投与 36 週の疼痛スコア別症例分布 (評価症例 150 例)				投与 48 週の疼痛スコア別症例分布 (評価症例 159 例)			
疼痛スコア	症例数	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
0	140	99	0	2	0	71	0	1	0	81	1	1	0
I	26	10	9	0	0	10	10	0	0	9	9	0	0
II	79	13	19	21	0	14	14	21	1	14	13	21	0
III	13	3	2	4	0	3	1	4	0	5	2	3	0
計	258	125	30	27	0	98	25	26	1	109	25	25	0
投与前の疼痛スコア別症例分布		最終評価時の疼痛スコア別症例分布 (評価症例 258 例)											
疼痛スコア	症例数	0	I	II	III								
0	140	138	1	1	0								
I	26	12	14	0	0								
II	79	18	21	39	1								
III	13	6	2	4	1								
計	258	174	38	44	2								

\* 投与前又は投与後の測定値が存在しない症例を除く

表 5 骨代謝マーカーの変化

評価時期	骨代謝マーカーの変化率（平均値±標準偏差%）						
	投与 4 週	投与 8 週	投与 12 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 48 週	最終評価時
尿中 NTX	-62.4 ±30.2	-55.5 ±33.9	-61.6 ±33.5	-59.6 ±28.2	-53.0 ±36.7	-59.1 ±32.0	-51.0 ±34.4
症例数*	21	25	22	26	18	27	42
尿中 DPD	-16.6 ±28.8	4.4 ±69.7	-32.0 ±23.2	-24.2 ±20.9	-22.60 ±18.6	-25.9 ±33.6	-10.0 ±60.2
症例数*	15	19	17	14	10	16	30
血清 BAP	-17.4 ±20.3	-30.1 ±23.7	-46.9 ±27.7	-48.0 ±31.1	-55.3 ±34.3	-57.3 ±27.2	-43.6 ±33.1
症例数*	27	33	29	29	19	32	52

\*投与前又は投与後の測定値が存在しない症例を除く

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 20 件、研究報告は 14 件であった。措置報告及び研究報告の概要は表 6 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① ビスフオスフォネート（以下「BP」）系薬剤と非定型ストレス骨折に関する英国医薬品庁（以下、「MHRA」）見解が医療関係者に通知された（平成 21 年 3 月）。</li> <li>② 米国添付文書に顎骨壊死等が追記された（平成 21 年 8 月）。</li> <li>③ BP 系薬剤と顎骨壊死に関する欧州医薬品審査庁（以下、「EMA」）見解が医療関係者に通知された（平成 21 年 10 月）。これに伴い、MHRA による注意喚起がなされた（平成 21 年 11 月）。</li> <li>④ 米国添付文書に上部消化管副作用の情報が追記された（平成 22 年 1 月）。</li> <li>⑤ BP 系薬剤の長期使用による非定型大腿骨骨折に関する米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の見解が示され、これに伴い、FDA を含め、各国の規制当局が添付文書改訂等の対応を行った（7 件、平成 22 年 9 月等）。</li> <li>⑥ 欧州製品概要にバレット食道（食道癌発症リスク）が追記された（平成 24 年 11 月）。</li> <li>⑦ 米国添付文書に骨折リスクが低い患者に関する及び顎骨壊死リスクに関する記載が追記された（平成 25 年 5 月）。</li> <li>⑧ 米国添付文書にスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症が追記された（平成 27 年 4 月）。</li> <li>⑨ 欧州製品概要に外耳道骨壊死に関する記載が追記された（平成 28 年 4 月）。</li> <li>⑩ 企業中核安全性情報（以下、「CCSI」）にスティーブンス・ジョンソン症候群等が追記された（平成 28 年 6 月）。</li> <li>⑪ CCSI 及び欧州製品概要に上部消化管障害に関する事象の追記が検討された（平成 28 年 7 月）。</li> <li>⑫ カナダ規制当局は BP 系薬剤の安全性情報に顎骨壊死のリスク増加に関する記載を検討した（平成 28 年 12 月）。これに伴い、カナダの BP 系薬剤の製品モノグラフに顎骨壊死のリスク因子について追記した（平成 29 年 8 月）。</li> </ul>
------	---

表 6 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告	① 食道癌の発現リスクに関する報告（2件、平成21年1月等） ② 心房細動の発現リスクに関する報告（3件、平成21年12月等） ③ 大腿骨骨折の発現リスクに関する報告（5件、平成23年3月等） ④ 急性心筋梗塞発現リスクに関する報告（1件、平成26年1月） ⑤ 心臓弁膜疾患発現リスクに関する報告（2件、平成26年10月等） ⑥ 滲出型加齢黄斑変性発現リスクに関する報告（1件、平成28年6月）
備考	

## 7. 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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上