

再審査報告書

令和2年3月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エディロールカプセル 0.5 µg ② エディロールカプセル 0.75 µg
有 効 成 分 名	エルデカルシトール
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回 0.75 µg を経口投与する。 ただし、症状により適宜1日1回 0.5 µg に減量する。
承 認 年 月 日	平成23年1月21日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エディロールカプセル 0.5 µg 及び同カプセル 0.75 µg（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 に示す使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における以下の事項を把握する。 (1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況 (2) 安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因 (3) 男性患者の安全性及び有効性 (4) 高カルシウム血症の発現状況
重点調査項目	男性患者における安全性及び有効性、高カルシウム血症の発現状況及び関連する検査値（血清カルシウム値及び尿中カルシウム値）の異常変動の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を使用した骨粗鬆症患者
実施期間	女性患者：平成 23 年 7 月から平成 25 年 9 月 男性患者：平成 23 年 7 月から平成 27 年 9 月
目標症例数	3,000 例（男性患者：180 例を 3 年観察）
観察期間	女性患者：12 カ月、男性患者：36 カ月
実施施設数	388 施設
収集症例数	3,532 例
安全性解析対象症例数	3,285 例
有効性解析対象症例数	3,285 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

製造販売後臨床試験 I：アレンドロン酸ナトリウム水和物単独投与及び本剤併用投与の比較試験	
目的	アレンドロン酸ナトリウム（以下、「ALN」）単独投与及び ALN と本剤併用投与の有効性及び安全性を無作為割付非盲検群間比較試験にて検討する。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為割付非盲検群間比較試験
対象患者	下記項目のすべてに該当する被験者を本試験の対象とした。 1) 日本骨代謝学会 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）により原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、二重エネルギー X 線吸収法による第 2～第 4 腰椎骨密度（以下、「L ₂₋₄ BMD」）が以下のいずれかの基準に該当する患者 ・脆弱性骨折の既往がない場合は 0.708 g/cm ² 未満の患者 ・脆弱性骨折の既往がある場合は 0.809 g/cm ² 未満の患者 2) 同意取得時の年齢が 60 歳以上の患者 3) 歩行可能な外来患者
実施期間	平成 23 年 10 月から平成 25 年 7 月
用法・用量	被験薬：本剤（0.75 µg 製剤） 併用薬：ボナロン錠 35 mg 若しくはフォサマック錠 35 mg（いずれも 1 錠中に ALN 35 mg（水和物として 45.68 mg）を含有する） 用量及び投与方法： ALN 単独群：ALN を 1 週間に 1 回 1 錠経口投与する。なお、治療期間中、併用補助薬として、1 日 1 回、新カルシチュウ D ₃ を 2 錠服用する。 ALN+本剤併用群：ALN を 1 週間に 1 回 1 錠、本剤を 1 日 1 回 1 カプセル経口投与する。

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要 (続き)

観察期間	48 週間
予定症例数	200 例 (ALN 単独群 100 例、ALN+本剤併用群 100 例)
評価項目	安全性：有害事象 (臨床検査値を含む) 有効性：1) 主要評価項目：L ₂₋₄ BMD 変化率 2) 副次的評価項目：大腿骨骨密度変化率、骨代謝マーカー変化率 3) その他の評価項目
投与症例数	219 例 (ALN 単独群 109 例、ALN+本剤併用群 110 例)
安全性解析対象症例数	219 例 (ALN 単独群 109 例、ALN+本剤併用群 110 例)
有効性解析対象症例数	219 例 (ALN 単独群 109 例、ALN+本剤併用群 110 例)
備考	

表 3 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II：身体バランス機能への影響	
目的	転倒危険性の高い高齢の原発性骨粗鬆症患者を対象として、ALN 単剤投与に対する、本剤単剤投与の身体バランス機能に与える影響及び安全性について比較検討する。
試験デザイン	中央登録法による無作為割付非盲検群間比較試験
対象患者	下記項目のすべてを満たす被験者を本試験の対象とした。 1) 骨粗鬆症の薬物治療が必要と考えられる患者 2) 歩行速度が 0.5 m/sec 以上、1.2 m/sec 以下の患者 3) 同意取得時の年齢が 65 歳以上の女性患者
実施期間	平成 24 年 11 月から平成 27 年 8 月
用法・用量	本剤群：本剤 (0.75 µg 製剤) を 1 日 1 回 1 カプセル経口投与 対照群：ALN 35 mg 錠を 1 週間に 1 回 1 錠経口投与
観察期間	24 週間
予定症例数	120 例 (各群 60 例)
評価項目	安全性：有害事象 有効性：身体バランス機能等
投与症例数	本剤群：60 例、対照群：58 例
安全性解析対象症例数	本剤群：60 例、対照群：58 例
有効性解析対象症例数	本剤群：60 例、対照群：58 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. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

観察期間 12 カ月の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 3.5% (116/3,285 例 124 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 (43.0%、227/528 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大きな違いはなかったことから、本剤の安全性に特段の対応すべき事項はないと考えた。女性患者及び男性患者の副作用発現割合はそれぞれ 3.4% (97/2,854 例)、4.4% (19/431 例) であり、大きな差はなかった。転帰死亡の副作用は 3 例 3 件 (0.1%) であり、その内訳は、死亡 2 例 2 件、心肺停止 1 例 1 件であった。いずれも症例経過の詳細及び本剤との因果関係は明確ではなく、現時点で特段の対応は不要と判断した。

本調査における主な副作用（基本語別で5件以上）の発現状況は表4のとおりであった。

表4 使用成績調査における主な副作用の発現状況（全体、12 カ月間）

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）
代謝および栄養障害	20 (0.6)
高カルシウム血症	19 (0.6)
胃腸障害	32 (1.0)
腹部不快感	8 (0.2)
便秘	8 (0.2)
悪心	5 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	22 (0.7)
湿疹	5 (0.2)
そう痒症	8 (0.2)
腎および尿路障害	10 (0.3)
腎機能障害	8 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (0.3)
口渇	5 (0.2)

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（同一症例で、同一 PT が複数件発現した場合は、1 件として集計）

4.1.2. 重点調査項目

高カルシウム血症等（高カルシウム血症及び血中カルシウム増加）の副作用は 0.7%（23/3,285 例）に認められた。承認時までの臨床試験における高カルシウム血症等の副作用発現割合 16.5%（132/802 例）を上回ることはなく、新たな対応は不要と判断した。

観察期間 36 カ月の安全性解析対象症例（男性患者のみ）における副作用発現割合は 6.5%（28/431 例 32 件）であった。主な副作用（基本語別で 2 件以上）の発現状況は表 5 のとおりであり、承認時の国内第 III 相試験における副作用発現割合（43.0%、227/528 例）を上回らず、男性患者において特有の安全性上の問題は認められなかった。

表5 使用成績調査における主な副作用の発現状況（男性患者、36 カ月間）

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）
代謝および栄養障害	5 (1.2)
高カルシウム血症	5 (1.2)
胃腸障害	6 (1.4)
便秘	2 (0.5)
腎および尿路障害	6 (1.4)
腎機能障害	5 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5)
死亡	2 (0.5)

MedDRA/J version 20.1

※：SOC 及び PT の表示及び集計方法は表 4 と同一

4.2. 製造販売後臨床試験 I

ALN 群及び ALN＋本剤併用群の安全性解析対象症例における副作用発現割合は、それぞれ 14.7%（16/109 例 17 件）及び 14.5%（16/110 例 22 件）であり、ALN＋本剤併用群に発現した副作用のうち、本剤投与によると判定された 2 例以上の副作用は血中クレアチニン増加 3 例（2.7%）、腹部不快感、上腹部痛、胃炎及び血中尿素増加（各 2 例、1.8%）であった。

4.3. 製造販売後臨床試験 II

本剤群及び ALN 群の安全性解析対象症例における副作用発現割合は、それぞれ 3.3% (2/60 例 4 件) 及び 12.1% (7/58 例 8 件) であり、本剤群に発現した副作用は、胃潰瘍、口唇違和感、手のしびれ及び悪心 (各 1 件) であった。

4.4. 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 341 例 482 件、既知・重篤 685 例 960 件、未知・非重篤 2,016 例 2,649 件であった。転帰死亡の副作用は 16 例 24 件に認められたが、基本語別で複数症例に認められた転帰死亡の副作用はなかった。また、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のうち、主な副作用 (基本語別で重篤 15 件以上又は総数 30 件以上) は表 6 のとおりであった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も明確ではないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

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	2,287	3,131	341	482	2,016	2,649
代謝および栄養障害	216	251	70	81	157	170
脱水	57	58	18	19	39	39
低カリウム血症	21	21	16	16	5	5
食欲減退	76	76	13	13	63	63
神経系障害	254	275	101	109	153	166
意識変容状態	73	74	72	73	1	1
頭痛	51	52	0	0	51	52
感覚鈍麻	33	33	1	1	32	32
傾眠	32	32	2	2	30	30
胃腸障害	391	445	22	30	369	415
嚥下障害	63	63	2	2	61	61
変色便	43	43	0	0	43	43
肝胆道系障害	60	63	18	20	42	43
肝機能異常	34	34	3	3	31	31
皮膚および皮下組織障害	231	259	8	10	225	249
脱毛症	50	51	2	2	48	49
紅斑	34	34	0	0	34	34
筋骨格系および結合組織障害	234	302	18	20	216	282
関節痛	41	45	1	1	40	44
背部痛	47	54	3	3	44	51
筋肉痛	32	32	1	1	31	31
腎および尿路障害	273	283	25	27	249	256
着色尿	84	84	0	0	84	84
尿異常	30	30	0	0	30	30
尿臭異常	58	59	0	0	58	59
一般・全身障害および投与部位の状態	310	339	27	28	286	311
異常感	42	44	2	2	40	42
倦怠感	120	121	5	5	115	116
臨床検査	274	294	19	19	255	275
血圧上昇	31	32	0	0	31	32
傷害、中毒および処置合併症	83	101	39	45	48	56
転倒	31	32	15	15	16	17

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 有効性に関する評価結果

有効性解析対象症例 3,285 例（観察期間 12 カ月）における累積骨折発生率（Kaplan-Meier 法による推定）、骨密度及び骨代謝マーカーの推移は表 7～表 9 のとおりであった。本調査における有効性は、患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、承認時までの国内第 III 相試験における有効性（新規椎体骨折の累積骨折発生率は、24 週時で 3.8%、48 週時で 6.0%）と類似した結果であり、特段の問題は認められなかった。

表 7 累積骨折発生率の推移

評価時期		累積骨折発生率（%）	
		新規椎体骨折	新規非椎体骨折「全部位」※1
投与開始時	At risk 症例数※2	1,536	3,285
180 日	平均値 [95%信頼区間]（%）	1.36 [0.89, 2.08]	0.61 [0.38, 0.97]
	At risk 症例数※2	1,536	2,498
360 日	平均値 [95%信頼区間]（%）	2.37 [1.69, 3.33]	1.71 [1.26, 2.30]
	At risk 症例数※2	1,173	2,111

※1 椎体以外のすべての部位の骨折

※2 Kaplan-Meier 法におけるリスク集合の大きさ

表 8 骨密度変化率の推移

評価時期	骨密度変化率※1（ ）内は症例数		
	腰椎	橈骨	大腿骨（頸部）
投与開始時	(392)	(830)	(146)
180 日	2.59±4.93 (287)	0.69±4.21 (558)	3.98±13.9 (105)
360 日	4.42±6.26 (280)	0.97±4.77 (575)	4.86±17.8 (100)
最終評価時※2	3.88±5.90 (392)	0.85±4.58 (830)	3.80±15.0 (146)

※1 骨密度変化率は投与開始時からの変化率（%、平均値±標準偏差）を示す。

※2 各有効性解析対象症例の最終評価時のデータを集計した。

表 9 骨代謝マーカーの推移

評価時期	骨代謝マーカー値※1（ ）内は症例数			
	BAP (μg/L)	血清 NTX※2 (nmol BCE/L)	尿中 NTX※2 (nmol BCE/mmol Cr)	TRACP-5 (mU/dL)
投与開始時	17.2±10.2 (474)	17.0±6.5 (601)	56.9±44.7 (459)	469±206 (319)
180 日	13.1±10.5 (192)	14.8±5.1 (230)	44.2±37.2 (192)	295±142 (104)
360 日	12.6±9.5 (187)	15.8±6.8 (178)	33.1±20.3 (200)	293±164 (100)

※1 骨代謝マーカーの値は平均値±標準偏差で示す。

※2 単位中の BCE は Bone Collagen Equivalent、Cr は Creatinine の略

5.2. 重点調査項目

観察期間 36 カ月間の有効性解析対象症例（男性患者のみ）における、累積骨折発生率（Kaplan-Meier 法による推定）、骨密度変化率及び骨代謝マーカーの推移は表 10～表 12 のとおりであった。橈骨の骨密度変化率については、変化率自体の絶対値が小さく、最終評価時の数値が中止例も含むため小さくなったものと考えられるが、今回の男性患者についての調査結果全体として、使用成績調査の全体集団の結果（観察期間 12 カ月、女性患者の割合 86.9%（2,854/3,285 例）、表 7～

表 9) との間に大きな差が認められないことから、男性患者における本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。また、1 年以上の継続投与によってもそれらの効果は維持された。

表 10 累積骨折発生率の推移 (男性患者)

評価時期		累積骨折発生率 (%)	
		新規椎体骨折	新規非椎体骨折「全部位」※1
投与開始時	At risk 症例数※2	246	431
180 日	平均値 [95%信頼区間] (%)	1.62 [0.61, 4.27]	0.50 [0.12, 2.02]
	At risk 症例数※2	246	372
360 日	平均値 [95%信頼区間] (%)	3.13 [1.50, 6.50]	1.87 [0.83, 4.15]
	At risk 症例数※2	195	275
540 日	平均値 [95%信頼区間] (%)	7.10 [3.99, 12.5]	3.03 [1.57, 5.80]
	At risk 症例数※2	122	230
720 日	平均値 [95%信頼区間] (%)	7.98 [4.59, 13.7]	3.50 [1.88, 6.49]
	At risk 症例数※2	106	205
900 日	平均値 [95%信頼区間] (%)	9.00 [5.27, 15.2]	4.07 [2.23, 7.35]
	At risk 症例数※2	90	171
1080 日	平均値 [95%信頼区間] (%)	10.2 [6.07, 17.0]	4.07 [2.23, 7.35]
	At risk 症例数※2	74	171

※1 椎体以外のすべての部位の骨折、※2 Kaplan-Meier 法におけるリスク集合の大きさ

表 11 骨密度変化率の推移 (男性患者)

評価時期	骨密度変化率※1 () 内は症例数	
	腰椎	橈骨
投与開始時	(64)	(107)
180 日	2.37±3.09 (44)	0.44±3.58 (70)
360 日	2.52±3.36 (45)	0.31±3.88 (83)
540 日	1.90±7.07 (30)	0.99±5.93 (43)
720 日	3.47±6.19 (24)	1.13±4.98 (41)
900 日	4.57±6.77 (21)	1.52±5.41 (35)
1080 日	4.05±8.45 (25)	1.21±7.16 (27)
最終評価時※2	3.47±5.85 (64)	0.04±5.28 (107)

※1 骨密度変化率は投与開始時からの変化率 (%、平均値±標準偏差) を示す。

※2 各有効性解析対象症例の最終評価時のデータを集計した。

表 12 骨代謝マーカーの推移 (男性患者)

評価時期	骨代謝マーカー※1 () 内は症例数			
	BAP (μg/L)	血清 NTX※2 (nmol BCE/L)	尿中 NTX※2 (nmol BCE/mmol Cr)	TRACP-5 (mU/dL)
投与開始時	17.3±8.4 (71)	17.9±8.6 (83)	39.9±28.3 (65)	495±216 (44)
180 日	12.6±5.7 (25)	14.5±6.0 (29)	35.3±34.9 (31)	361±220 (8)
360 日	13.6±6.3 (25)	19.4±11.0 (24)	22.4±12.0 (34)	318±143 (18)
540 日	11.0±4.2 (11)	20.8±10.5 (7)	25.1±14.6 (9)	363±167 (10)
720 日	10.9±5.2 (11)	21.3±11.5 (15)	35.1±32.0 (10)	304±42 (5)
900 日	11.0±5.2 (6)	-※3 (4)	32.4±28.7 (9)	310±109 (5)
1,080 日	9.6±3.8 (9)	20.0±10.1 (18)	32.4±32.1 (8)	300±83 (7)

※1 骨代謝マーカーの値は平均値±標準偏差で示す。

※2 単位中の BCE は Bone Collagen Equivalent、Cr は Creatinine の略

※3 症例数が 5 例未満の場合、平均値±標準偏差を提示していない。

なお、本剤の承認時までの臨床試験において男性症例が少数であったことから、添付文書の「その他の注意」に「男性患者に対する使用経験は少ない。」と記載しているが、使用成績調査において、男性患者の使用経験が 400 例以上蓄積され、かつ副作用等の発現状況及び有効性に明らか

な性差は認められなかったため、当該記載は削除することが妥当と考える。

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。また、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及び研究報告はなかった。

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、申請者の提案した「使用上の注意」の改訂案（「9. その他の注意」の項における「男性患者に対する使用経験が少ない。」を削除）は了承できると判断した。また、その他に現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上