

再審査報告書

令和4年3月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リクラスト点滴静注液 5 mg
有 効 成 分 名	ゾレドロン酸水和物
申 請 者 名	旭化成ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には1年に1回ゾレドロン酸として5 mg を15分以上かけて点滴 静脈内投与する。
承 認 年 月 日	平成28年9月28日
再 審 査 期 間	4年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目については、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）。

また、本品目の承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、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

リクラスト点滴静注液 5mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 急性期反応 急性腎不全・腎機能障害 顎骨壊死・外耳道骨壊死 低カルシウム血症 アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> 脳血管障害 心房細動 非定型大腿骨骨折[※] 長い投与間隔によるリスク 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者への投与時の安全性 男性患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における長期使用時の有効性 		

[※] 再審査期間終了後の令和 3 年 7 月 28 日付けで、「非定型大腿骨骨折」は「大腿骨、尺骨等の非定型骨折」に変更されている。

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（リクラストの適正使用について）の作成と提供 患者向け資材（リクラストの治療を始める患者さんへご注意いただきたいこと）の作成と提供 患者カードの作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期投与に関する調査）	
目的	使用実態下における本剤の長期投与による 1) 副作用発現状況、2) 骨折の発生頻度及び骨密度、骨代謝マーカーの変化、及び 3) 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を確認する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク： 急性期反応、急性腎不全・腎機能障害、顎骨壊死・外耳道骨壊死、低カルシウム血症、アナフィラキシー 重要な潜在的リスク： 脳血管障害、心房細動、非定型大腿骨骨折、長い投与間隔によるリスク 重要な不足情報： 腎機能障害患者への投与時の安全性、男性患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期使用時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する骨粗鬆症患者
実施期間	平成 28 年 12 月～継続中
目標症例数	1,000 例
観察期間	3 年間

表3 特定使用成績調査の概要（続き）

実施施設数	179 施設*
収集症例数	1,461 例
安全性解析対象症例数	1,406 例
有効性解析対象症例数	1,387 例
備考	* 同一医療機関の複数の診療科で実施した場合は診療科ごとに1施設として集計した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4～表6に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（リクラストの適正使用について）の作成と提供	
目的	下記の安全性検討事項の発現状況、早期発見及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を医療従事者に提供し、適正な使用に関する理解を促す。
安全性検討事項	急性期反応、急性腎不全・腎機能障害、長い投与間隔によるリスク
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。
実施期間	本剤販売日（平成28年11月25日）～継続中
備考	

表5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（リクラストの治療を始める患者さんへご注意いただきたいこと）の作成と提供	
目的	下記の安全性検討事項の発現状況、予防方法、初期症状及び発現時の対処方法等についての情報を患者に提供し、リスクと適正使用に関する確実な理解を促すため。
安全性検討事項	急性腎不全・腎機能障害、顎骨壊死、長い投与間隔によるリスク
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に医薬情報担当者から医療従事者に提供、説明し、患者への資材提供及び指導を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。
実施期間	本剤販売日（平成28年11月25日）～継続中
備考	

表6 患者カードの作成と提供の概要

患者カードの作成と提供	
目的	患者が本資材を医療従事者に提示することにより、医科-歯科間の連携を促進し、顎骨壊死発現のリスク軽減及び早期発見を促す。また、投与間隔が空くことから、他の医療機関等におけるビスホスホネート製剤の重複投与回避を図る。
安全性検討事項	顎骨壊死、長い投与間隔によるリスク
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に医薬情報担当者から医療従事者に提供、説明し、患者への資材提供及び指導を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。
実施期間	本剤販売日（平成28年11月25日）～継続中
備考	

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. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用等について、特定使用成績調査における副作用発現状況（令和3年2月1日データカットオフ、本調査は令和4年5月まで継続）は表7のとおりであった。

本調査において、承認時までの国内臨床試験では認められなかった顎骨壊死 0.4% (5 例 5 件) 及び骨髓炎 0.1% (1 例 1 件) が認められており、顎骨壊死については、「使用上の注意」にて注意喚起を行っている。脳梗塞 0.1% (1 例 2 件)、くも膜下出血 0.1% (1 例 1 件) が認められたが、いずれの症例も情報が不足しており、本剤投与との関連は明確でなかった。非定型大腿骨骨折関連の副作用の発現割合は 0.1% (1 例 1 件) であった。長い投与間隔によるリスクとした本剤と本剤以外のビスホスホネート製剤との重複投与の可能性が疑われる症例は 6 例であったが、これら 6 例に副作用の発現はなかった。その他の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用については、国内臨床試験における副作用発現状況を上回ることはなく、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。

以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて新たな懸念はなく、特段の対応は不要と判断した。

表 7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,406	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
急性期反応 ^{※1}	5 (0.4)	147 (10.5)
急性腎不全・腎機能障害 ^{※2}	2 (0.1)	22 (1.6)
顎骨壊死・外耳道骨壊死 ^{※3}	6 (0.4)	0 (0)
低カルシウム血症 ^{※4}	0 (0)	6 (0.4)
アナフィラキシー ^{※5}	0 (0)	0 (0)
重要な潜在的リスク	—	—
脳血管障害 ^{※6}	3 (0.2)	0 (0)
心房細動 ^{※7}	0 (0)	0 (0)
非定型大腿骨骨折 ^{※8}	1 (0.1)	0 (0)
長い投与間隔によるリスク ^{※9} (症例数: 6 例)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version 23.0

下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、MedDRA 標準検索式を SMQ、基本語を PT と略す。

- ※1: PT の発熱、倦怠感、関節痛、筋肉痛、悪心、嘔吐、インフルエンザ様疾患、頭痛、下痢、骨痛、四肢痛、急性期反応のいずれかに該当する事象及び本剤投与後 3 日以内に発現した事象
- ※2: SMQ 「急性腎不全」(広義)、又は PT 腎障害、ネフローゼ症候群、血尿のいずれかに該当する事象
- ※3: PT 顎骨壊死、骨壊死、顎障害、外耳道骨壊死、骨髓炎、骨炎のいずれかに該当する事象
- ※4: PT 血中カルシウム減少、カルシウムイオン減少、低カルシウム血症、補正カルシウム減少のいずれかに該当する事象
- ※5: SMQ 「アナフィラキシー反応」(狭義)に該当する事象
- ※6: SMQ 「出血性中枢神経系血管障害」(狭義)、又は「虚血性中枢神経系血管障害」(狭義)のいずれかに該当する事象
- ※7: SMQ 「上室性頻脈性不整脈」(狭義)に該当する事象
- ※8: PT 非定型大腿骨骨折、非定型骨折のいずれかに該当する事象
- ※9: 本剤投与後の経過観察期間中に生じる本剤とビスホスホネート製剤との重複投与等の骨粗鬆症の過剰な治療を本リスクとした。

本剤の重要な不足情報について検討した結果は表 8 のとおりであった。腎機能障害あり及び腎機能障害なしの患者における副作用発現割合は同程度であり、特有の副作用の発現傾向は認められなかったこと、また、男性患者における副作用発現割合が女性患者を上回ることはなかったことから、重要な不足情報について新たな対応は不要と判断した。

表8 特定使用成績調査における重要な不足情報に関する副作用の発現状況

重要な不足情報	各集団における副作用発現		
	発現症例数	対象症例数	発現割合%
腎機能障害あり*	221	1,137	19.4
腎機能障害なし	51	269	19.0
男性	33	190	17.4
女性	239	1,216	19.7

* 合併症として腎機能障害のある症例及びクレアチニンクリアランスが90 mL/min未満の症例とした。

4.2. 副作用及び感染症

本剤承認日～令和2年8月31日までに収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は159例254件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は104例141件、未知・非重篤な副作用は500例727件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA基本語別で総数5件以上の副作用の発現状況は表9のとおりであった。感覚鈍麻及び異常感については、本剤との因果関係が否定できない症例が集積したことから、令和4年3月、本剤の「使用上の注意」に追記した。これら以外の未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「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9 「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	583	868	104	141	500	727
感染症および寄生虫症	29	32	9	10	20	22
歯周炎	8	9	0	0	8	9
代謝および栄養障害	17	20	6	9	11	11
脱水	6	6	3	3	3	3
神経系障害	68	80	16	16	53	64
感覚鈍麻	24	30	0	0	24	30
運動障害	6	7	0	0	6	7
起立障害	7	7	1	1	6	6
眼障害	40	50	2	2	38	48
霧視	8	8	0	0	8	8
視力障害	7	7	0	0	7	7
耳および迷路障害	15	16	0	0	15	16
耳痛	6	6	0	0	6	6
胃腸障害	150	181	8	8	143	173
腹部不快感	13	13	1	1	12	12
齲歯	17	17	0	0	17	17
歯肉痛	11	11	0	0	11	11
歯肉腫脹	24	25	0	0	24	25
口内炎	6	6	1	1	5	5
歯の障害	31	32	0	0	31	32
歯の脱落	8	8	0	0	8	8
歯不快感	10	10	0	0	10	10
不正咬合	5	5	0	0	5	5
弛緩歯	14	14	0	0	14	14

表9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

筋骨格系および結合組織障害	48	52	4	4	44	48
顎痛	8	8	0	0	8	8
四肢不快感	7	7	0	0	7	7
腎および尿路障害	28	30	6	6	22	24
排尿困難	6	7	0	0	6	7
一般・全身障害および投与部位の状態	124	138	12	14	112	124
胸部不快感	6	6	0	0	6	6
不快感	12	13	0	0	12	13
異常感	43	44	0	0	43	44
歩行障害	14	15	1	1	13	14
活動状態低下	6	6	2	2	4	4
末梢腫脹	10	11	0	0	10	11
注入部位血管外漏出	7	7	0	0	7	7
臨床検査	54	65	5	7	49	58
血圧低下	7	7	0	0	7	7
体重減少	10	10	0	0	10	10
傷害、中毒および処置合併症	47	58	17	23	30	35
転倒	19	19	9	9	10	10
脊椎圧迫骨折	6	6	3	3	3	3
歯牙損傷	5	5	0	0	5	5
挫傷	4	5	0	0	4	5

MedDRA/J version 23.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

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。

特定使用成績調査（令和3年2月1日データカットオフ）の有効性解析対象症例1,387例において、Kaplan-Meier推定法に基づく椎体及び非椎体の新規脆弱性骨折¹⁾の累積発生率の推移は表10のとおりであった。患者背景、評価方法等が異なるため、直接比較は困難なもの、承認時までの国内第III相試験（本剤群、330例）における24カ月時点の椎体の新規骨折発生率（3.3%）及び非椎体の新規骨折発生率（6.9%）を上回ることにはなかったことから、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10 新規椎体及び非椎体の累積骨折発生率の推移

評価時期	新規椎体骨折		新規非椎体骨折	
	At risk 症例数※	累積骨折発生率 (%) 平均値 [95%信頼区間]	At risk 症例数※	累積骨折発生率 (%) 平均値 [95%信頼区間]
投与開始時	1,384	—	1,384	—
3カ月	1,293	0.60 [0.30, 1.19]	1,293	0.60 [0.30, 1.19]
6カ月	1,248	0.99 [0.57, 1.70]	1,248	1.15 [0.69, 1.89]
9カ月	1,206	1.39 [0.88, 2.20]	1,207	1.47 [0.94, 2.30]
12カ月	1,107	1.56 [1.01, 2.40]	1,100	2.23 [1.54, 3.21]
15カ月	867	2.31 [1.58, 3.37]	864	2.56 [1.80, 3.63]
18カ月	842	2.31 [1.58, 3.37]	837	2.79 [1.98, 3.92]
21カ月	820	2.31 [1.58, 3.37]	812	3.14 [2.27, 4.35]
24カ月	684	3.06 [2.17, 4.32]	680	3.40 [2.47, 4.68]

¹⁾ 脆弱性骨折とは、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折とする。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力とする。

表 10 新規椎体及び非椎体の累積骨折発生率の推移（続き）

27 カ月	369	3.30	[2.33, 4.68]	366	4.09	[2.95, 5.66]
30 カ月	357	3.84	[2.69, 5.48]	355	4.36	[3.14, 6.04]
33 カ月	339	3.84	[2.69, 5.48]	338	4.64	[3.34, 6.44]
36 カ月	221	4.44	[3.10, 6.34]	216	5.64	[4.03, 7.87]

* Kaplan-Meier 法におけるリスク集合の大きさ

また、男女別の新規椎体骨折の発現割合は表 11 のとおりであり、男性患者における新規椎体骨折の発現割合は女性患者と比べて高くなることはなかった。

表 11 男女別の新規椎体骨折発現状況

	症例数	骨折発現症例数	発現割合
男性	188	2	1.1
女性	1,196	37	3.1

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、出荷停止等の重大な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 5 件、研究報告は 5 件であった。その概要は表 11 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂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 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシートに、長期使用時の治療期間に関する情報及び低リン酸血症が追記された（平成 28 年 11 月）。 ② カナダにて、すべてのビスホスホネート製剤に顎骨喪失（顎骨壊死）の追加的な危険因子について記載する予定であることが公表され、ビスホスホネート製品モノグラフに顎骨壊死のリスクに関する情報が追記された（2 件）。 ③ 欧州製品概要が改訂され、低リン酸血症が追記された（平成 29 年 6 月）。 ④ 米国にて、ゾレドロン酸注射剤の添付文書に顎骨壊死、過敏症反応が追記され、特別な集団における使用の項の妊婦、授乳婦、妊娠可能な女性及び男性、小児等への投与、患者カウンセリングの記載が追記された。（平成 31 年 1 月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 若年者（69 歳未満）及び高齢者（70 歳以上）における本剤の顎骨壊死発現の報告オッズ比に関する報告（平成 29 年 9 月） ② 動物実験におけるゾレドロン酸の用量/投与期間の薬剤関連顎骨壊死に対する影響に関する報告（平成 30 年 2 月） ③ 本剤の心房細動、不整脈及び心不全の発現リスクに関する報告（平成 30 年 3 月） ④ 患肢温存手術を受けた骨肉腫患者において、標準化学療法に本剤を追加した際の有害事象の発現に関する報告（平成 31 年 4 月） ⑤ 経口ビスホスホネート投与群と本剤投与群における心不全、骨折、死亡のリスクに関する報告（令和 2 年 4 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、機構は、本剤の承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上