

2017 年度 薬物治療塾 D コース前期第 2, 3 回勉強会要旨

開始日時 : 2017 年 12 月 24 日(日)、2018 年 1 月 28 日(日) 13:10~16:20

場所 : タワーホール船堀

対象 : ゾレドロン酸 (リクラスト点滴静注液)

主な検討資料:

医薬品インタビューフォーム (リクラスト点滴静注液 2017 年 5 月改訂(第 3 版))、審査報告書(平成 28 年 7 月 6 日)
論文名 Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporos Int (2017) 28:389-398

Zoledronic Acid PK 特徴づけシート

医薬品名: リクラスト点滴静注液 5mg

参照資料:①IF 2017 年 5 月改訂(第 3 版)②審査報告(1) 平成 28 年 7 月 6 日 ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|----------------|----------------|---|
| F | 1.0 | 投与経路が静脈内のため |
| Ae (%) | 64.5% | ①P66 原発性骨粗鬆症患者 (AK156-I-1 試験: 単回投与) パラメータの表 ②P10 表 2 本剤 4mg 又は 5mg を単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (国内 AK156-I-1 試験) $CLR/CL = (3.70/5.74) * 100 = 64.5\%$ |
| CLtot (mL/min) | 95.7 mL/min | ①P67-68 2. 薬物速度論的パラメータ (5) クリアランス 日本人原発性骨粗鬆症患者 (n=12、女性、53~77 歳) に本剤を 15 分以上かけて単回点滴静脈内投与したとき、CL は 5.74 ± 1.31 L/h であった (mean \pm SD)。 |
| Vd (L) | 575 \pm 148L | ① P67-68 2. 薬物速度論的パラメータ 6) 分布容積 日本人原発性骨粗鬆症患者 (n=12、女性、53~77 歳) に本剤を 15 分以上かけて単回点滴静脈内投与したとき、最終相における分布容積は 575 \pm 148L であった (mean \pm SD)。 |
| fuB | 0.37 | ① P68 (7) 血漿蛋白結合率 [¹⁴ C] ゾレドロン酸 50~5,000 ng/mL (ゾレドロン酸水和物濃度として表示) を用いて限外濾過法により、ヒトの血漿蛋白結合率を求めたところ、 $55.1 \pm 1.5 \sim 63.1 \pm 2.1\%$ であった (n=3、mean \pm SD)。 ③ 2.5 臨床に関する概括評価 P21 ゾレドロン酸 50 ng/mL、500 ng/mL および 5,000 ng/mL の濃度において、ヒト血漿蛋白への結合率はそれぞれ平均 61.8%、63.1% および 55.1% で、濃度によらずほぼ一定であった。 →Cmax 471 ± 76.1 ng/ml から 500ng/ml の濃度での測定値を選択 $100\% - 63.1\%$ (結合率) = 36.9% |
| B/P | 0.56 | ③ 2.5 臨床に関する概括評価 P21 血球移行率の試験結果から、ゾレドロン酸は血漿中に約 85~95% 存在することが示唆された。[1.13.1.3: ゾメタ点滴静注の申請時に既提出の成績] Ap/Ab = 0.85~0.95 平均値をとって、0.9 $Cb/Cp = (Ab/Ap) \cdot (1 - Ht) = (1/0.9) * 0.5 = 0.56$ |

【特徴付け】

| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|--|--------|----------------------|
| Ae | 64.5% | 30~70% | 腎・腎外混合型 |
| Vd' | 575/0.56=1027L | 50L 以上 | Large(細胞内液中にほとんどが存在) |
| EeR' | | | 不明(消失経路が明らかでないため) |
| ER' | CLR=61.7mL/min (61.7/0.56)/1200=0.092 | 0.3 以下 | 消失能依存型 |
| fuB | 0.37 | 0.2 以上 | Binding insensitive |

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【Ae について】

①P66 に「血漿中濃度は点滴静脈内投与終了直後に最高値を示し、点滴静脈内投与終了 24 時間後までに最高値の 1%以下に低下した。その後も徐々に低下し、点滴静脈内投与終了 336 時間後には半数例以上で定量下限(0.4ng/mL)未満となった。」と記載があり、血中濃度未変化体の測定が十分な期間に渡り行われていない可能性がある。そうであるならば、CLtot は更に小さな値となる可能性があり、実際の Ae(CLR/CLtot)は 64.5%よりもっと高いかもしれない。

【各パラメータの決定因子】 血漿タンパク結合非依存型により fuB の変化の影響は受けにくい

| 総濃度 | パラメータ | 決定因子 | 遊離形濃度 | パラメータ | 決定因子 |
|-----|---------|-------------------------------------|-------|----------|-------------------------------------|
| | Vd | VT(fuB/fuT) | | Vdf | VT/fuT |
| | CLtot | fuB*(CLintR+CLinteR) | | CLtotf | CLintR+CLinteR |
| | AUC | D/{fuB*(CLintR+CLinteR)} | | AUCf | D/(CLintR+CLinteR) |
| | Cpssave | (D/τ) / {fuB*(CLintR+CLinteR)} | | Cpssavef | (D/τ) / (CLintR+CLinteR) |
| | t1/2 | 0.693*VT / {fuT * (CLintR+CLinteR)} | | t1/2 | 0.693*VT / {fuT * (CLintR+CLinteR)} |

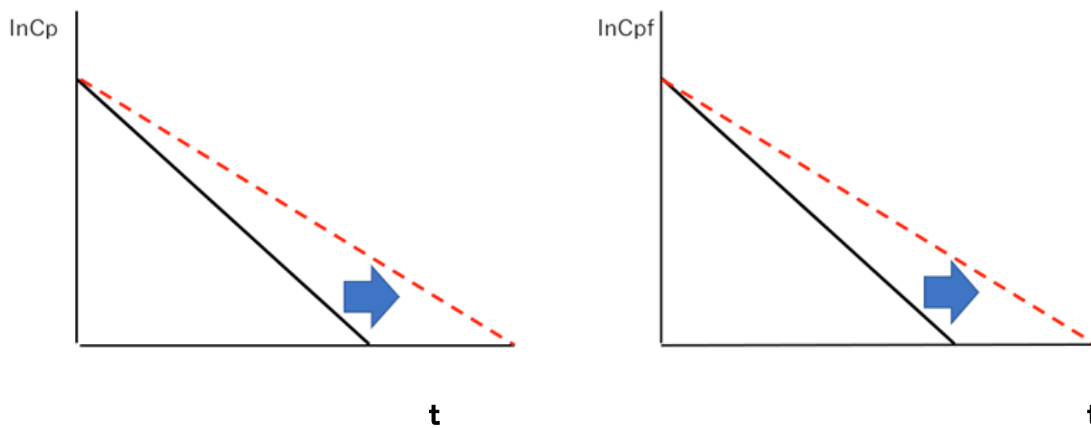
【各パラメータの変動因子による変化】

| | パラメータ | ClintR ↓ |
|--|----------|----------|
| | Vd | ↔ |
| | CLR | ↓ |
| | AUC | ↑ |
| | Cpssave | ↑ |
| | T1/2 | ↑ |
| | パラメータ | ClintR ↓ |
| | Vdf | ↔ |
| | CLRf | ↓ |
| | AUCf | ↑ |
| | Cpssavef | ↑ |
| | T1/2 | ↑ |

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていく

【薬物動態のグラフ】

CLintR の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{h} \times 365$

$T_{1/2}$ (h) : 74.7 ± 31.5 (実測値)

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = \tau / T_{1/2} = (24 \times 365) / 74.7 = 117.3$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] \approx 1$

→ 反復投与としても、蓄積しないと推定される。

審査報告書 p21 では、503 試験から・・・反復投与時の濃度推移は、初回投与時とほぼ同様であることが確認・・・年 1 回の反復投与でも蓄積性はなく薬物動態に変化ないと考察。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T_{1/2} = 298.8 \sim 373.5\text{h} = 12.45 \sim 15.56\text{days}$

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

IF, 審査報告書に記載なし

③2.5 臨床に関する概括評価 p23 に「ゾレドロン酸は代謝をほとんど受けない(3.1.1.2 項)。したがって、ゾレドロン酸の薬物動態は肝機能に影響されないと考察した。」と記載あり。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし。

<考察>

ほとんど肝代謝を受けないことから肝機能障害患者での試験を実施していない。腎以外の消失経路は明らかではないが、ゾレドロン酸の薬物動態は肝機能に影響されないことから用量調節は不要と考えられる。

<腎機能低下患者における薬物動態>

腎機能障害を伴う健常者、骨粗鬆症患者のデータ記載なし。

①p67 腎機能障害を伴う悪性腫瘍患者(外国人)

②腎機能障害を伴う悪性腫瘍患者【外国人データ】⁴⁹⁾

腎機能障害を伴う外国人悪性腫瘍患者 (n=19、18歳以上) にゾレドロン酸 4mg を点滴静注したとき、C_{max} は腎機能障害で大きな影響はなく、AUC は腎機能障害者において正常者より高値を示し、CL_R は腎機能障害者において正常者よりやや低下した。なお、クレアチニンクリアランスが 40mL/min 以下の患者では薬物動態は検討されていない。

腎機能障害程度ごとの薬物動態パラメータ

| クレアチニン クリアランス(mL/min) | n | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | CL _R (mL/min) |
|--------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| ≥80 | 9 | 309 ± 71 | 408 ± 90 | 59 ± 24 |
| 50~79.9 | 7 | 339 ± 56 | 519 ± 97 | 53 ± 28 |
| ≤49.9 | 3 | 365 ± 121 | 603 ± 270 | 32 ± 3 |

mean ± SD

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

| 項目 データがあるもので 検討 | 決定因子 | 腎機能変化に応じた変化率 | | | 推測される変化 (↓、↑、↔) |
|-----------------------|---|--------------|--------|-------|--------------------|
| | | 軽度/正常 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| CL _{tot} | fuB*(CL _{intR} +CL _{intE}) | | | | |
| CLR | CL _{intR} | 0.9 | 0.54 | - | ↓ |
| AUC _{0-24h} | D/{fuB*(CL _{intR} +CL _{intE})} | 1.27 | 1.48 | - | ↑ |

<腎機能変化に応じた変化から fuB の変化を予測>

上記データの原著 J Clin Pharmacol 2003;43:154-162 に CL_{cr} were 104 ± 11.1, 70 ± 8.5, and 43 ± 3.7 mL/min in the normal, mild, and moderately impaired groups, respectively とあることから、GFR を正常 100mL/min, 軽度低下 70mL/min, 中等度 40mL/min と設定

| 項目 | 腎機能 | | | 予測変化 (↓、↑、↔) |
|---|--------------------|---------------------|------|-----------------|
| | 軽度低下 (70ml/min) | 中等度低下 (40ml/min) | 重度低下 | |
| ①GFR 低下率(平均値) GFR、CL _{cr} =100ml/min を正常と仮定 | 0.7 | 0.4 | — | ↓ |
| ②実測 CLR 変化率 実測 CLR/実測正常 CLR | 0.9 | 0.54 | — | ↓ |

CLR はおおよそ GFR 低下に比例して低下している。

<腎機能に応じた腎外クリアランスの変化の予測>

| 項目 | 腎機能 | | | 予測変化 (↓、↑、↔) |
|---|----------------|----------------|------|-----------------|
| | 軽度低下 | 中等度低下 | 重度低下 | |
| ①(CLeR+CLR)/予測正常 CL _{tot} CLR: 各腎機能での実データ 予測正常 CL _{tot} : 正常 CLR/Ae =59/0.645=91.5mL/min | (CLeR+53)/91.5 | (CLeR+32)/91.5 | — | |
| ②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC) | 1.27 | 1.48 | — | ↑ |

| | | | | |
|--|----|----|---|---|
| ③推定 CLeR 予測正常 CLeR=32.5mL/min (①=1/②より CLeR を推定) | 19 | 30 | — | ↔ |
|--|----|----|---|---|

CLeR は GFR 低下に伴い低下するような変動は認められないと考えられる。

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

添付文書に用量調節の記載なし

禁忌: 重度の腎障害(クレアチンクリアランス 35mL/min 未満) のある患者

①p72<解説>「国内臨床試験において、クレアチンクリアランス 35 mL/min 未満の患者は除外されており、安全性は確認されていないこと、及び CDS においてこのような患者では腎不全を起こす可能性があるため投与禁忌とされていることから設定した」

慎重投与: 中等度の腎機能障害のある患者

①p73<解説>「投与前から存在する腎機能障害が急性腎不全発現の危険因子とされていることから設定した。重度の腎障害(クレアチンクリアランス 35mL/min 未満)のある患者への本剤の投与は避け、中等度の腎機能障害のある患者(目安としてクレアチンクリアランス 35 mL/min 以上 60mL/min 未満)には慎重に投与すること。また、投与後も必要に応じて腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。」

<考察>

審査報告書において機構は「海外 H2301 試験では CLcr が 35 mL/min 未満の患者で腎機能障害関連事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、当該患者集団では本剤投与後早期に血清クレアチンが増加する傾向が認められている(表 38)。さらに、海外市販後情報から本剤の投与と関連する急性腎不全が認められ、死亡に至る症例が認められていることを踏まえると、海外と同様に CLcr が 35 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者を禁忌に設定することは適切である。」と見解しており、急性腎不全等の安全性の観点から CLcr 35 mL/min 未満の患者は禁忌としていることは妥当と考える。

中等度腎障害については慎重投与としているものの用量調節に関する検討については記載がなかった。

①p17 海外第 II 相用量反応試験(0041 試験) において骨密度に対する用量反応性を検討しているが、骨密度の変化率はいずれの用量群でもプラセボ群より高く、その増加幅は各用量群で同程度であったとあり、有効性において用量反応性は明確でないとしている。また副作用においてもすべての群で忍容性は良好、すべての用量群で他の安全性上の懸念は認められなかった(③2.7.6 個々の試験のまとめ p256)と申請者は報告しており、用量の増加に伴う副作用の増大の傾向も認められないことから中等度腎障害時の用量調節の設定がないと推測される。

参考として、多発性骨髄腫、固形癌骨転移による骨病変の適応症の用法用量では腎機能の低下に応じて減量すると記載されている。(ゾメタ点滴静注 4mgIF 2016 年 11 月, 第 13 版 p9)

3. 腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて減量すること。減量にあたっては、下表に示した規定量をボトルから抜き取り新たに同量の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液 (5%) をボトルに加えて全量を 100mL に調製し投与すること。

| クレアチン クリアランス (mL/分) | 濃度調整のために 抜き取る本剤の量 (mL) | 濃度調整のために加え る日局生理食塩液又は 日局ブドウ糖注射液 (5%) の量 (mL) | 調整後の本剤 の濃度 (mg/100mL) |
|---------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|
| > 60 | 調整不要 | 調整不要 | 4.0 |
| 50 - 60 | 12.0 | 12.0 | 3.5 |
| 40 - 49 | 18.0 | 18.0 | 3.3 |
| 30 - 39 | 25.0 | 25.0 | 3.0 |

腎排泄率は約 65%あり、腎クリアランスは中等度で 50%程度低下している。腎外の消失経路が不明であるが、総濃度、遊離形濃度共に AUC は約 1.5 倍上昇することから用量を通常量の 0.67 倍程度減量することを考慮しても良かったのではないかと考える。

文献評価シート

論文名 : Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study) Osteoporos Int (2017) 28:389–398

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

| 項目 | 総合評価 | 記載場所・評価理由・疑義点など |
|--|--|------------------------------------|
| Introduction | | |
| 1. 研究目的の記載があるか。 研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認 We conducted a 2-year placebo-controlled, randomized, double-blind comparative study to determine the fracture prevention and safety in Japanese patients with primary osteoporosis (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | P390 Introduction 3 段落目の 3 行目から |
| Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・年 1 回投与の BP 製剤の必要性、臨床的意義について簡単に述べておいた方がよかったのではないかと、多くの国で既に承認されているため、日本でも承認を急ぎただけの印象が強くなってしまふ。 ・HORIZON-PFT では試験期間が 3 年間だったが、本試験では 2 年間となっている理由の記載がない。 ・骨粗鬆症の民族差について述べられていない。 | | |

| | | |
|--|--|---|
| Method | | |
| 2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設 This was a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, comparative study conducted in Japan. All subjects were randomly assigned to either ZOL 5 mg or placebo group in a 1:1 ratio by~ | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | P390 Study design and treatment 1 行目から |
| 3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 「組み入れ基準」 Subjects were ambulatory patients who had been diagnosed with primary osteoporosis based on the Diagnostic Criteria for Primary Osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR) [9]; patients who have fragility fractures caused by low BMD (young adult mean <80 %; T score <-1.7), with between one and four vertebral fractures from the fourth thoracic to the fourth lumbar vertebra (Th4 to L4). Subjects were male and female Japanese patients aged between 65 and 89 years at the time of providing informed consent. 「除外基準」 | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | 「組み入れ基準」 P390 Study subjects 1 行目から JSBMR の原発性骨粗鬆症の診断基準に基づいて原発性骨粗鬆症と診断された歩行可能な患者で、骨密度の低下 (YAM <80%、T スコア <-1.7 未満) による脆弱性骨折があり、第 4 胸椎 (Th4) から第 4 腰椎 (L4) に 1~4 箇所の椎体骨折のある 65~89 歳の日本人の男女 「除外基準」 P390 Study subjects |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Key exclusion criteria were a history of bisphosphonate use within 2 years prior to the study; serious complications including the heart, liver, or kidney disease; creatinine clearance <35.0 mL/min or urinary protein $\geq 2+$; serum calcium <8.0 mg/dL or >11.0 mg/dL; and undergoing or planning to undergo an invasive dental procedure of the jaw bone, such as tooth extraction, at the time informed consent was obtained.</p> | | <p>2 段落目から 2 年以内に BP 製剤を使った患者 心臓、肝臓、腎臓に重篤な合併症のある患者 (腎臓については Ccr < 35mL/min、あるいは尿たんばくが 2+以上) 血清 Ca 値 < 8mg/dL、あるいは > 11mg/dL 抜歯のような顎骨に侵襲性のある歯科処置を受ける患者、あるいはその予定のある患者</p> <p>参考：審査概要 P13 主な選択基準は、仮登録時に第 4 胸椎～第 4 腰椎 (Th4～L4) に 1～4 個の椎体骨折を有し、原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) に準じ原発性骨粗鬆症と診断された 65 歳以上 89 歳以下の閉経後女性及び男性の患者で、以下の基準を満たす者とされた (副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤、抗 NF κ B 活性化受容体リガンド (RANKL) 抗体製剤の治療歴がなく、治験薬投与開始前 8 週以内に選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン製剤、活性型ビタミン D3 製剤、ビタミン K 製剤、イプリフラボン製剤、エストロゲン製剤、蛋白同化ホルモン製剤の投与を受けておらず、治験薬投与開始前 2 年以内にビスホスホネート系薬剤の投与を受けていない者)。</p> <p>●BP 薬以外の使用薬剤の情報の記述がない。 ●患者背景が不明 (嗜好品の使用など)</p> |
| <p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>Randomized subjects were administered the study drug once yearly by intravenous infusion (over 15 min), and after administration, efficacy and safety issues were evaluated. The duration of the study was 2years. All subjects received daily oral supplements of 610-mgcalcium, 400-IU vitamin D, and 30-mg magnesium. When acute-phase reactions (APRs) occurred due to the administration of the study drug, investigators were allowed to give the patients ibuprofen as a rescue drug. The start of administration of study drug was postponed if body temperature was ≥ 37.0 °C until it came down below 37.0 °C.</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>P390 Study design and treatment 7 行目から 年 1 回、15 分以上かけて静脈内投与</p> <p>試験期間は 2 年間 被験者は全員カルシウムを 610mg、ビタミン D を 400IU、マグネシウムを 30mg 経口摂取する。 急性期反応時はレスキュー薬としてイブプロフェンの投与を許可。 体温が 37°C 以上だった場合、37°C を下回るまで投与を延期する。</p> <p>●他の併用薬使用の有無についての記述なし。</p> |
| <p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>「主要評価項目」 P390 Efficacy endpoints</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>Primary endpoint was the incidence of new morphometric vertebral fracture.</p> <p>Secondary endpoints were the incidence of clinical fracture (any clinical fractures, clinical vertebral fractures, and non-vertebral fractures), changes from baseline in the BMD of the lumbar spine, femoral neck, total hip, and changes in the bone turnover markers. The incidence of osteoporotic fracture was also evaluated.</p> | | <p>1 行目から 新たな形態学的椎体骨折の発生 「副次評価項目」 臨床骨折の発生（あらゆる臨床骨折、椎体骨折、非椎体骨折）、腰椎、大腿骨頸部、全大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化 骨代謝マーカーの変化 骨粗鬆症性骨折の発生</p> |
| <p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <p>An independent committee of three experts who were blinded to treatment (TN, HK, MI) compared radiographs and evaluated them based on semiquantitative(SQ) methodology as well as using a quantitative method (QM) based on measurements of vertebral height [9].</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>P390 Efficacy measures 3 行目から 「椎体骨折の評価」 腰椎と胸椎の画像を盲検化された第三者委員会の専門家が QM 法と SQ 法に基づいて評価（いずれも、椎体骨折により生じる椎体変形を胸椎・腰椎側面エックス線像で判定する方法）</p> <p>●画像で判断するため主観による差が出る可能性があるが、評価者が盲検化されているため客観性は保たれていると判断。</p> |
| <p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p> | <p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p> | |
| <p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>This study was designed to have 90 % power to detect a 50 % reduction in the risk of new morphometric vertebral fracture in the ZOL group, assuming an incidence of 19 to 21 % in the placebo group at 24 months based on data from previous clinical trials [13, 14] and a 10 % subject discontinuation rate. It was determined that at least 298 subjects per group were required.</p> <p>two-tailed significance level of 5 %</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>P391 Statistical analyses 1 行目から 先行の臨床試験データに基づいて、24 ヶ月経過時のプラセボ群で 19~21%のリスク発生、10%の脱落を仮定し、ゾレドロン酸投与群で 50%のリスク減少を検出するための検出力 90%を設定。 ⇒少なくとも各群 298 人の被験者が必要。</p> <p>P391 右側 2 段落の 4 行目 両側 5%</p> <p>●先行臨床試験 ①Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis ②Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. →患者層が異なる可能性</p> |
| <p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上の意味のある差と一致するように</p> | <p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>項目 8 より 先行の臨床試験データに基づいて設定。</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>プロトコルが組み立てられていることが望ましい。</p> | | <p>臨床的な意味については記載されていない。</p> |
| <p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> | <p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p> | |
| <p>11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p> <p>This was a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, comparative study conducted in Japan.</p> <p>An independent committee of three experts who were blinded to treatment (TN, HK, MI) ~</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>P390 Study design and treatment 1行目から 二重盲検</p> <p>P390 Efficacy measures 3行目から 骨折の評価をする第三者委員会は治療について盲検化されている。</p> |
| <p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>For the primary analysis of efficacy, the incidence of new morphometric vertebral fracture over 24 months was analyzed based on the Kaplan-Meier method and using log-rank tests (two-tailed significance level of 5 %).</p> <p>The incidence of new morphometric vertebral fracture was also presented as a hazard ratio (HR), and the 95 % confidence interval (CI) was calculated by Cox regression analysis.</p> <p>For AE data, the number and percentage of subjects were calculated based on the presence or absence of AEs in each treatment group. Between-group analysis was performed by Fisher's exact test for the incidence of AEs and drug-related AEs.</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>P391 右側 2段落目から 主要評価項目はカプランマイヤー法、ログランク検定、Cox 回帰分析、群間解析はフィッシャーの正確確率検定</p> <p>臨床骨折はカプランマイヤー法 骨粗鬆症性骨折はフィッシャーの正確確率検定 ベースラインからの骨密度変化、骨代謝マーカーの変化は t 検定</p> <p>P391 右側 3段落目から 有害事象についてはフィッシャーの正確確率検定</p> |
| <p>13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p> <p>The study was jointly designed by the authors and the sponsor, Asahi Kasei Pharma Corporation. The authors discussed the interpretation of the data and the conclusions of the manuscript with the sponsor. Data analyses for publication were the responsibilities of the sponsor. This manuscript was reviewed by Novartis Pharma AG prior to submission for publication.</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>P397 Acknowledgments 2段落目 3行目から</p> <p>旭化成ファーマがスポンサー。著者はデータの解釈、原稿の結論をスポンサーと検討。データ解析はスポンサーの責任で行われた。論文の投稿前にノバルティスファーマに検閲された。</p> |
| <p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> 65 歳未満、90 歳以上の患者に関するデータはない。 過去 2 年以内に BP 製剤を使用していた患者は除外されているため、内服薬や月 1 回の注射製剤から切り替えた場合のデータがない。 (実臨床では新規で投与するよりも切り替えの機会の方が多いのではないか。) SERM やホルモン製剤、その他骨粗鬆症治療薬を併用していた患者がいたかどうか論文に記載がない。 患者背景(喫煙等の嗜好品の使用状況など)が不明。 除外基準となった重篤な合併症のうち、心臓と肝臓の明確な基準が不明。 スポンサーである旭化成ファーマがデータの解析や解釈に介入しており、ノバルティスファーマの検閲もあるため、バイアスを排除できない。 事前に設定したプラセボの形態学的椎体骨折の発生率が高かった可能性。(24 ヶ月経過時のプラセボ群で 19 ~21%のリスク発生率は高いのではないか。) | | |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Results</p> | | |
| <p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> | <p>P392 Fig.1 「ランダム化された人数」 ゾレドロン酸群 333 人 プラセボ群 332 人</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | | <p>「FAS に組み込まれた人数」 ゾレドロン酸群 330 人 プラセボ群 331 人</p> <p>「治療を完了した人数」 ゾレドロン酸群 258 人 プラセボ群 284 人</p> |
| <p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P392 Fig.1</p> <p>「ゾレドロン酸群」 同意の撤回が 33 人 プロトコール違反が 22 人 有害事象が 15 人 その他が 5 人 ⇒脱落は全体の約 22%</p> <p>「プラセボ群」 同意の撤回が 19 人 プロトコール違反が 19 人 有害事象が 6 人 その他が 4 人 ⇒脱落は全体の約 14%</p> |
| <p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| <p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>試験終了日が記載が論文中には見当たらない。</p> <p>審査報告書 P.13 7.2 国内第 III 相骨折抑制試験 (CTD5.3.5.1.1 : AK156-III-1 試験<2012 年 1 月~2015 年 1 月>)</p> |
| <p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P393 Table 1</p> |
| <p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>All efficacy analyses were conducted on the full analysis set (FAS).</p> <p>The safety analysis set consisted of subjects who received at least one infusion.</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P391 右側 4 行目</p> <p>有効性・安全性評価いずれも FAS</p> <p>P391 右側 8 行目</p> |
| <p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>「主要評価項目」 P391 Results の Fracture および P394 Fig.2</p> <p>RR 0.34 (95%CI: 0.17-0.69) p=0.0016</p> <p>HR 0.35 (95% CI: 0.17-0.72) p=0.0029</p> <p>「副次評価項目」 臨床的骨折 P395 Table 2</p> <p>HR 0.46 (95% CI: 0.29-0.75) p=0.0014</p> <p>骨粗鬆症性骨折</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>P392 3 段落目の 8 行目から ゾレドロン酸群: 5.2% プラセボ群: 11.8% P=0.0031 (RR=5.2/11.8=0.44)</p> <p>腰椎の骨密度 P395 Fig.3 ARR 7.61% p<0.0001</p> <p>大腿骨頸部の骨密度 P395 Fig.3 ARR 4.07% p<0.0001</p> <p>全大腿骨近位部の骨密度 P395 Fig.3 ARR 4.03% p<0.0001</p> <p>血清 CTx P395 Fig.3 数値の記載なし p<0.0001</p> <p>血清 BAP P395 Fig.3 数値の記載なし p<0.01</p> |
| <p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>同上</p> <p>Fracture P.394 左上段: Fig 2 abc P.395 上段: Table 2 副次エンドポイント BMD and bone turnover markers Fig.3 abcde</p> |
| <p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P396 Table 3</p> |
| <p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験の開始、終了の時期に関する情報がない。(試験期間が 2 年間であることしか記載がない。) 薬剤関連有害事象の発現率がゾレドロン酸投与群で 59.2%と明らかに多い。これにより、盲検化が保てない可能性あり。 その理由を急性期反応の発現率の違いとしているが、ほとんどが 3 日以内に解決したという記載があるものの、レスキューとしてのイブプロフェンの使用頻度や症状の程度については記載がなく、患者の QOL にどの程度影響を与えるものなのか不明。 対象集団の既存椎体骨折数は 1 個所の被験者が約半数を占め、偏っている。 (参考: 先行の HORIZON-PFT では 0 個所、1 個所、2 個所以上がそれぞれ 35.8%、27.9%、36.3%) ゾレドロン酸投与群の脱落者が 22%で多い。 プラセボ群の脱落者は 14%であり、ランダム化された時と比べてバランスが崩れている。 副次評価項目の結果がわかりにくい。特に骨代謝マーカーの変化は数値の記載がない。 Fig.2ab のプラセボの人数 (N=331→327) の説明がない。 Table 1 より、女性の比率が非常に多く (93%以上)、また、年齢 74 歳、BMI が 23.3 程度から日本人の新身体計測基準値 (JARD 2001) の 21.84 (女性) よりも大きい数値。 | | |

| | | |
|--|--|--|
| Discussion | | |
| <p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり (なし) の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |

| | | |
|---|--|--|
| <p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| <p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <p>we are not able to estimate the quantitative efficacy of ZOL in preventing non-vertebral fragility fractures in Japanese patients with osteoporosis.</p> <p>This study did have some limitations, including the small sample size, the short study period, and the strict patient enrollment criteria. Furthermore, a few male patients with osteoporosis were enrolled in this study.</p> <p>The study was also underpowered to test the efficacy of zoledronic acid on the prevention of hip fracture.</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P394 右側 2段落目 16行目 日本人の骨粗鬆症患者におけるゾレドロン酸の非椎体脆弱性骨折に対する定量的な予防効果は推定できない。</p> <p>P396 2段落目 1行目から サンプルサイズが小さい。 試験期間が短い。 登録基準が厳格 男性の骨粗鬆症患者の登録が少数。</p> <p>P396 右側 5行目 大腿骨近位部骨折の予防効果を試験するには検出力不足。</p> |
| <p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p> <p>In conclusion, this study demonstrated the efficacy and safety of once-yearly administration of ZOL 5 mg in Japanese patients (mainly women) with primary osteoporosis.</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>P396 右側 2段落目</p> |
| <p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HORIZON-PFT の結果との類似点を強調する記述が目立つ。他剤ではなくあえて年 1 回投与のゾレドロン酸を積極的に適用すべき患者層は明確ではなく、臨床的な意義についての考察に乏しい。結果、使用のメリットがわかりにくい。 ・ 結果は統計的有意差があり、RR0.34 と事前に期待する差は推定値で得られていることから、サンプル数が少ないことを敢えて述べる必要はないのではないか。 ・ 試験期間をあえて2年にしたことによる限界点が不明（骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインには試験期間は少なくとも3年と記載あり）。 ・ ゾレドロン酸投与群で急性期反応の発現率が高いことについて、人種差によるものや体温を記録する頻度や期間等による影響を考察しているが、憶測の域を出ないのではないか。 ・ 重篤な転機はなさそうであるが、結果として発現率の高い有害事象であるため、発現した被験者に関するもう少し詳細な情報の記載や、実際の臨床を意識した上での安全性に関する議論があるべきではないか。 ・ 重大な有害事象につながる本剤の潜在的な危険性は、文章を読むだけでは見逃してしまう。 <p style="text-align: right;">Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない</p> | | |

<試験結果>

| | outcome(+) | outcome(-) | |
|-----|---------------|----------------|----------------|
| 介入群 | a 10 | B 320 | (a + b) 330 |
| 対照群 | c 29 | d 298 | (c + d) 327 |
| | (a + c) 39 | (b + d) 618 | |

<結果の評価>

| | |
|---|------------|
| 介入群の発生率： $a/(a+b)=0.030$ | 3.0% = EER |
| 対照群の発生率： $c/(c+d)=0.088$ | 8.8% = CER |
| RR (相対リスク) = $EER/CER=0.34$ | |
| RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある) | |
| RRR(相対リスク減少率) = $1-RR=0.66$ | |

ARR(絶対リスク減少率) = CER·EER = 0.058

NNT(治療必要数) = 1/ARR = 18 (小数点以下を切り上げて整数値で表す)

②NNTは必ず追跡期間を併記(追跡期間により結果が変わるため)

NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

審査報告書評価シート

医薬品名: リクラスト点滴静注液 5mg

参考資料:

審査報告書(リクラスト点滴静注液 5mg 平成 28 年 9 月 28 日)

添付文書(リクラスト点滴静注液 5mg 2016 年 11 月改訂(第 2 版))

医薬品リスク管理計画書(リクラスト点滴静注液 5mg に係る医薬品リスク管理計画書平成 29 年 9 月 8 日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

申請者(P22~24)

国内第Ⅲ相骨折抑制試験(AK156-Ⅲ-1試験)

- 主要評価項目とされたKaplan-Meier推定法に基づく投与24カ月間の新規椎体骨折の累積発生率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- 閉経後女性患者と海外H2301試験のStratum Iの集団における新規椎体骨折発生率について、24カ月間での本剤群のプラセボ群に対する相対リスクはともに約0.3と類似していた。
- BMIが19 kg/m²未満のサブグループでは、新規椎体骨折発生率はプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、症例数が少なかったことが影響していると考えられた。その他、BMI、腰椎(L1-L4)骨密度、既存椎体骨折数のサブグループ別の新規椎体骨折発生率は、国内AK156Ⅲ-1試験のBMI が19kg/m²未満のサブグループについては、該当例数が少なかったことから評価に限界があると考えるが、両試験ともにプラセボ群と比較して本剤群で新規椎体骨折発生率は低かった。

以上より、国内AK156-Ⅲ-1試験の投与24カ月間の新規椎体骨折抑制効果は海外H2301試験の投与24カ月間の結果と同程度であった。

《長期投与時の有効性》

海外 H2301 試験

新規椎体骨折の相対リスク[95%信頼区間]は投与 24カ月間で0.29[0.22, 0.38]、投与 36カ月間で0.30[0.24, 0.38]と、投与24カ月間と投与36カ月間で大きな違いはなかった。

海外H2301E1試験

海外H2301試験で本剤を3年間投与された被験者に対し、本剤を3年間継続投与された群(本剤継続群)とプラセボを3年間投与された群(本剤/プラセボ群)で有効性が検討された。

その結果、本剤継続群の本剤/プラセボ群に対する相対リスク[95%信頼区間]は0.48[0.26, 0.90]であった。

海外H2301E2試験

海外H2301試験及び海外H2301E1試験を通して本剤を6年間投与された被験者に対し、本剤を3年間継続投与された群(本剤継続群)とプラセボを3年間投与された群(本剤/プラセボ群)で有効性が検討された。その結果、本剤継続群の本剤/プラセボ群に対する相対リスク[95%信頼区間]は 0.60 [0.15, 2.44]であった。

以上より、国内における本剤の骨折抑制効果の成績は24カ月と限られたものではあるが、海外H2301試験とその延長試験成績より長期投与時の有効性が示されていることから、日本人骨粗鬆症患者に本剤を長期投与したときの有効性は期待できると考える。

機構(P24)

- 国内AK156-Ⅲ-1試験では投与24カ月間の新規椎体骨折の累積発生率について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている(表5)。
- 国内における投与24カ月を超えた長期投与時の骨折への影響は検討されていないが、海外H2301試験では、投与24カ月間と投与36カ月間で新規椎体骨折発生率に変化はなく、その延長試験(海外H2301E1及び海外H2301E2試験)では 本剤の長期投与時における骨折抑制効果や骨密度の維持又は増加が認められている。
- 国内AK156Ⅲ-1試験と海外 H2301試験において投与24ヶ月間の骨折抑制効果に大きな違いはない(表16)。

以上を踏まえると、本剤の骨折抑制効果は示されており、長期投与時の有効性についても海外臨床試験と同様の効果が期待できるとする申請者の見解は受入れ可能である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

国内第Ⅲ相試験での2年間の成績を記載。長期有効性の記載なし。

24ヶ月を超えた使用に関する注意喚起の記載はない。

意見

- ・24ヶ月を超えた長期投与のデータは海外のデータであり、H2301E1試験およびH2301E2試験では新規椎体骨折の発生率は副次評価項目に設定されている。また9年間の延長試験であるH2301E2試験では統計学的有意差がない。この点については申請者、機構共に指摘しておらず、これらのデータで長期投与の有効性について述べるのは無理があるのではないか。
- ・海外の長期投与2試験は実薬継続群vs実薬→プラセボ群の比較対照を置いた試験であるが、コア試験完了した実薬群を更に2群にランダム化しており、何らかの理由で中止した患者は考慮されていない。
- ・国内試験と海外試験とで重症度や既治療薬など患者背景が異なる。海外試験の結果を国内の患者でも同様とするのは少し慎重になるべきと考えられる。
- ・一方、国内外でPKに大きな違いがないことや国内第3相試験と海外第3相試験の間で患者背景等からも大きな違い、問題等ないことから海外第3相試験の成績を利用することは可能との意見もあり。
- ・対照群をプラセボではなく実薬で行うべきではないかとの意見あり(同効薬多数あるため)

2. 安全性

申請者

(P24~26)

- 国内第Ⅲ相骨折抑制試験(AK156-Ⅲ-1試験)において、主に発現が認められた有害事象(いずれかの投与群で7%以上)について、有害事象の発現割合は、初回投与後においては、投与後3日以内ではプラセボ群(8.4%(28/332例))と比較して本剤群(55.6%(185/333例))で高かったが、それ以外の時期では、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな違いはなかった。
- 2回目投与後においても初回投与後と同様の傾向が認められており、投与後 3日以内に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で多かったが、初回投与後と比較して 2回目投与後では低い傾

向が認められた。

- 本剤群で最も多く認められた有害事象は発熱であった。
- 期間が長期間になったときに有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。

◀ 個別の検討 ▶

【急性期反応】(P26～28)

国内AK156-Ⅲ-1試験

- 治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤群で治験薬投与後3日以内に発現した主な有害事象(発現割合が5%以上)は、多い順に発熱(39.3%(131/333例))、関節痛(10.5%(35/333例))、倦怠感(8.1%(27/333例))、筋肉痛(7.5%(25/333例))、インフルエンザ様疾患(6.9%(23/333例))、頭痛(6.0%(20/333例))であった。
- 治験薬投与後3日超に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群で同程度であった。
- 本剤群で治験薬投与後3日以内に発現した有害事象は、2回目投与と比較して初回投与で多かった。
- 治験薬投与後3日以内に発現した有害事象のうち多く認められた事象(発現割合が2%以上)について回復までの期間を検討した結果、発現から3日以内までにプラセボ群は83.3%(15/18例)、本剤群は65.5%(114/174例)が回復し、7日以内までにプラセボ群は83.3%(15/18例)、本剤群は83.3%(145/174例)が回復した。
- 事象の発現から回復までの期間は初回投与と投与2回目で大きな違いはなかった。

海外H2301試験

- 治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群より本剤群で多い傾向が認められたが、治験薬投与後3日超に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった。
- 本剤群で治験薬投与後3日以内に発現した主な有害事象(発現割合5%以上)は、多い順に発熱、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、頭痛、関節痛であり、国内AK156-Ⅲ-1試験と同様の事象であった。
- 本剤群では、治験薬投与後3日以内に発現した有害事象の発現割合は、2回目投与や3回目投与と比較して初回投与で高かった。
- 治験薬投与後3日以内に発現した有害事象のうち多く認められた事象(発現割合が2%以上)について回復までの期間を検討した結果、発現から3日以内までにプラセボ群は53.7%(270/503例)、本剤群は61.7%(976/1581例)が回復し、7日以内までにプラセボ群は70.0%(352/503例)、本剤群は82.7%(1307/1581例)が回復した。これらの事象の発現から回復までの期間は初回投与、投与2回目、3回目で大きな違いはなかった。

【腎機能障害】(P28～31)

国内AK156-Ⅲ-1試験及び海外H2301試験において、投与後短期の時点では本剤群でプラセボ群と比べ腎機能に関する臨床検査値異常の発現割合が多くなる傾向が認められているが、投与後長期の時点では本剤群とプラセボ群で腎機能に関する臨床検査値異常の発現割合に大きな違いはなかった。

定期的安全性最新報告(2014年9月1日～2015年8月31日)

- 腎機能障害に関連する重篤な事象は53例報告された。重篤例53例のうち合併症や併用薬の情報が得られていた26例は、腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患(高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、慢性腎疾患等)を有しているか、腎毒性を有する薬剤(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬等)が併用されていた。
- 死亡に至った症例は8例報告され、そのうち6例は腎機能障害に関連する事象が原因であった(腎不全5例、

急性腎障害1例)。当該6例のうち合併症や併用薬の情報が得られていた5例は、腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患を有しているか、腎毒性を有する薬剤が併用されていた。

【低カルシウム血症】(P31～33)

国内外ともに低カルシウム血症及び血清カルシウム値低下の有害事象は、ほとんどが一過性の低下で無症候性であり、血清カルシウム値低下の発現割合は、初回投与後に比べ2回目以降の投与では少なかった。

定期的安全性最新報告(2014年9月1日～2015年8月31日)

- 低カルシウム血症は26例報告され、そのうち重篤例は16例であった。
- 重篤例のうち、重度の低カルシウム血症は5例認められ、合併症や併用薬の情報が得られていた3例のうち2例は虚血性心疾患の合併や低カリウム血症の合併及びブルガダ症候群が疑われる症例であり、それらの治療薬が低カルシウム血症の発現に寄与した可能性も考えられた。

【骨壊死】(P33～35)

国内外の臨床試験のうち、本剤群で顎骨壊死が海外試験において3例認められたが、当該被験者は、抜歯や歯周病などの既往歴を有する、あるいは口腔衛生が悪い状態の被験者であった。したがって、本剤投与前には必要に応じて歯科検査及び適切な歯科予防処置を行い、投与中は侵襲的な歯科処置を可能な限り避けるべきと考える。

定期的安全性最新報告(2014年9月1日～2015年8月31日)

- 顎骨壊死に関連する事象は50例報告され、重篤例は47例であった。
- 50例のうち、患者背景から顎骨壊死と関連性が高いと判断された事象は40例報告され、そのうち合併症や併用薬の情報が得られていたのは24例であった。
- 24例のうち22例は顎骨壊死に関連するリスクのある基礎疾患(悪性腫瘍等)又は既往(抜歯、歯科インプラント埋込み、歯牙破折等)を有しているか、薬剤(ステロイド剤、抗RANKL抗体製剤等)、化学療法及び放射線療法が併用されていた。

顎以外の骨壊死について本剤群とプラセボ群で発現割合に大きな違いは認められなかった。

定期的安全性最新報告(2014年9月1日～2015年8月31日)

- 顎以外の骨壊死に関連する重篤な事象は4例(無血管性骨壊死3例、骨折の偽関節/遷延治癒1例)報告された。
- 無血管性骨壊死3例のうち、詳細不明の1例を除く2例は腕及び足首に骨壊死の既往を有しているか、ステロイド剤が併用されていた。
- 骨折の偽関節/遷延治癒1例は免疫抑制剤の併用による免疫力低下状態にあり、骨折部位の感染が認められていた。

⇒ それらが顎以外の骨壊死に関連する事象の発現に寄与した可能性も考えられた。

【心房細動】(P35～37)

本剤投与により心房細動の発現リスクは上昇しないと考える。

定期的安全性最新報告(2014年9月1日～2015年8月31日)

- 当該事象は33例報告され、そのうち重篤例は32例であった。
- 33例のうち、臨床試験で報告された10例は治験薬との因果関係は否定された。
- 残る23例のうち合併症や併用薬の情報が得られていた13例では、心房細動に関連するリスクのある基礎疾患(心房細動、弁膜性心疾患、高血圧、虚血性心疾患等)を有しているか、薬剤(利尿薬、 β 2受容体刺激薬、三環系抗うつ剤、抗RANKL抗体製剤)が併用されていた。

【脳血管障害】(P37～39)

海外H2301試験において脳卒中関連の死亡の発現がプラセボ群と比較して本剤群で多かった原因は不明だが、本剤との明確な関連性は認められないこと、他の臨床試験ではプラセボ群又は対照群と本剤群で発現割合に大きな違いは認められていないことから、偶発的に生じた差である可能性が高いと考える。

定期的安全性最新報告(2014年9月1日～2015年8月31日)

- 当該事象は75例報告され、いずれも重篤であった。
- 重篤例のうち、脳血管発作に関連する事象は63例報告され、そのうち臨床試験で報告された7例は治験薬との因果関係は否定された。
- 残る56例のうち18例は死亡に至った。
- 18例のうち詳細不明の2例及び脳血管発作に関する事象以外が原因であった1例を除く15例(脳血管発作12例、塞栓性脳卒中、脳血栓症、出血性脳卒中、各1例)について、合併症や併用薬の情報が得られていた7例では脳血管発作に関連するリスクのある基礎疾患(高血圧、高脂血症、糖尿病、塞栓症、深部静脈血栓症、心疾患等)又は既往(一過性脳虚血発作、脳血管発作)を有しているか、薬剤(抗凝固薬、抗血小板薬等)が併用されており、それらが脳血管発作に関する事象の発現に寄与した可能性も考えられた。

【その他の重要な有害事象(非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、眼障害)】(P39～41)

非定型大腿骨骨折

国内外の臨床試験における非定型大腿骨骨折を評価した結果、いずれの臨床試験においても認められなかった。

アナフィラキシー

- 国内AK156-I-1試験及び国内AK156-III-1試験では、アナフィラキシーを発現した被験者は認められなかった。
- 海外H2301試験では、プラセボ群でアナフィラキシー様反応が1例、本剤群でアナフィラキシー反応が2例及びアナフィラキシーショックが1例に認められ、本剤群ではいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- 海外H2301E1試験のプラセボ/本剤群の1例でアナフィラキシー反応が認められ、本剤2回目投与から138日目に発現し、その日のうちに回復した。当該症例は胸やけの悪化が原因と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

眼障害

眼障害に関連する事象は、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められ、その発現は投与後3日以内に多く見られており、急性期反応に伴う炎症症状の一部である可能性が考えられたが、いずれも視力を脅かすようものではなく、ほとんどの事象が保存的治療で回復した。

機構

(P26)

本剤における安全性について、国内AK156-Ⅲ-1試験では、初回投与後において投与後3日以内に発現する有害事象が多く認められているが、それ以外の時期では、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな違いは認められておらず、2回目投与後においても初回投与後と同様の傾向が認められている。

海外H2301試験及びその延長試験である海外H2301E1及び海外H2301E2試験において、本剤投与期間が長期間になったときに有害事象が多く発現する傾向は認められていない。

したがって、適切な注意喚起及び情報提供がなされることを前提とすれば本剤の安全性は許容可能である。

ただし、本剤は1年間に1回点滴静脈内投与する製剤であり投与間隔が長いことから、本剤投与後の有害事象の発現に十分注意し、事象が現れた場合には適切な処置をするように注意喚起する必要がある。

《個別の検討》

【急性期反応】(P28)

国内外の臨床試験で発現した事象のほとんどが一過性であり、多くは3日以内に消失する傾向が認められていること、投与後3日以内に発現した事象について重篤な事象はほとんど認められていないことから、特段の問題は認められていないと考えるが、プラセボ群と比較して本剤群で急性期反応の発現割合が多く認められていることから、製造販売後調査において引き続き急性期反応に関して情報収集する必要があると考える。

【腎機能障害】(P31)

- 国内AK156-Ⅲ-1試験ではプラセボ群と比較して本剤群で腎機能障害関連事象の発現割合が高い傾向が認められており、海外臨床試験でも同様の傾向が認められている。
- 海外H2301試験において腎機能障害と判定された事象の多くはベースラインでCLcrが60mL/min以下の中等度腎機能障害を有する被験者で発現している。
- 臨床検査値の異常についても、国内外の臨床試験を含めて投与後早期に、ベースラインから血清クレアチニンが増加した患者の割合がプラセボ群と比較して本剤群で多く認められている。
- 海外市販後データから腎機能障害を来す危険因子を有する患者において、腎機能障害に関連する重篤な事象が報告されている。

以上を踏まえると、腎機能障害や急性腎不全に関連するリスクのある基礎疾患を有している患者や腎毒性を有する薬剤を併用している患者については注意する必要がある。

製造販売後調査において腎機能障害に関して引き続き情報収集する必要がある。

注意喚起の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい

【低カルシウム血症】(P33)

- 国内外の臨床試験において本剤の投与による低カルシウム血症は、いずれの事象も軽度又は無症候性で一過性に認められたものであったが、海外市販後データにおいて重篤な低カルシウム血症が報告されていることから、他のビスホスホネート系薬剤と同様に、低カルシウム血症に係る適切な注意喚起を行う必要がある。
- 国内外の臨床試験ではカルシウム及びビタミンDが併用されており、血清カルシウム値の維持に寄与していた可能性があることから、本剤投与中はカルシウム及びビタミンDを補給する旨を注意喚起する必要がある。

➤ 製造販売後調査において低カルシウム血症に関して引き続き情報収集する必要がある。

【骨壊死】(P35)

顎骨壊死及び顎以外の骨壊死の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であったが、ビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死の発生が報告されていることから、類薬と同様に適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において顎骨壊死及び顎以外の骨壊死に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

【心房細動】(P37)

- 国内AK156-Ⅲ-1試験では、不整脈に関連する事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で大きな違いは認められていない。
- 海外H2301試験では、重篤な心房細動の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で多い傾向が認められているが、他の臨床試験で対照群と本剤群で大きな違いは認められていない。

したがって、現時点において大きな問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査において心房細動に関して引き続き情報収集する必要がある。

【脳血管障害】(P39)

- 国内臨床試験では脳卒中に関する事象について臨床的に大きな問題は認められていないことを確認した。
- 海外H2301試験ではプラセボ群と比較して本剤群で脳卒中に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められているが、他の臨床試験で明らかな傾向は認められていない。

したがって、現時点において大きな問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査において脳血管障害に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

【その他の重要な有害事象(非定型大腿骨骨折、アナフィラキシー、眼障害)】(P41)

国内外の臨床試験成績及び海外市販後データから現時点で特段大きな問題はみられていないと考えるが、製造販売後調査においてこれらの事象について引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【急性期反応】

4. 副作用: (2)その他の副作用

【腎機能障害】

警告: 1, 3

禁忌: 2, 3

1. 慎重投与(1)～(3)
2. 重要な基本的注意(1)
3. 相互作用: 併用注意
4. 副作用: (1)重大な副作用 1)、(2)その他の副作用

【低カルシウム血症】

禁忌: 4

2. 重要な基本的注意: (2)、(3)
4. 副作用: (1)重大な副作用 2)、(2)その他の副作用

【骨壊死】

2. 重要な基本的注意: (5)、(6)

4. 副作用: (1)重大な副作用 3), 4)

【心房細動】

4. 副作用: (2)その他の副作用

【脳血管障害】

記載なし

【その他の重要な有害事象】

4. 副作用: (1)重大な副作用 5), 6)、(2)その他の副作用

意見

初回でも2回目投与後においても投与後3日以内に発現する有害事象がプラセボに比較して多いことから適切な注意喚起及び情報提供が必要。

【急性期反応】

発現率が高く、特に発熱は3人に1人以上の割合で発現している。

ほとんどが一過性で重篤な事象は少ないとはいえ、急性期反応を発現した被験者の10数%は7日目以降も症状が残っていることになり、発現頻度自体が高いことも考慮すれば、添付文書上で注意喚起しておくべきではないか。

【腎機能障害】

減量や休薬基準については言及なし。

腎機能障害と判定された事象の多くはベースラインでCLcrが60 mL/min 以下の中等度腎機能障害を有する被験者としながら、中等度腎機能障害時の対応は特に記載されていない。

【低カルシウム血症】

注意喚起を行う必要があるという機構の判断は妥当であるが、国内外の臨床試験で被験者はカルシウム、ビタミンD、マグネシウムを連日補給していることになっており、添付文書の「必要に応じて補給」という表現では不十分ではないか。

【骨壊死】

情報収集する必要があるという機構の見解は理解できるが、侵襲的な歯科治療が必要になった場合の対処法についての検討がない。本剤は年1回の投与であり、既存のBP製剤とは大きく異なる。

【心房細動】

申請者は発現リスクは上昇しないという見解であるが、機構は現時点では大きな問題は認められていないと考えるものの、海外H2301試験において重篤な心房細動の発現割合が本剤群で多い傾向があることを指摘している。引き続き情報収集する必要があるという機構の判断は妥当であるとする。

【脳血管障害】

申請者は海外H2301試験において、本剤群で脳卒中関連の死亡発現が多かったことについて偶発的である可能性が高いことを主張しているが、機構はその見解については触れておらず、捉え方のニュアンスが異なる印象がある。

【その他の重要な有害事象】

機構の判断は妥当と考える。

3. その他

申請者

【腎機能障害患者について】(P43~47)

- 2009年3月の添付文書改訂以降も腎機能障害に対する安全対策が十分でないと判断され、2011年8月に米国添付文書において、CLcrが35mL/min未満の患者及び急性腎機能障害の所見を有する患者が禁忌に設定された。
- 本剤投与前の血清クレアチニンが基準値範囲内でもCLcrが35mL/min未満に該当する症例が認められたこと等を踏まえ、本剤の各投与前に、血清クレアチニンを測定する旨の注意喚起から、体重を基にCockcroft-Gault式を用いてCLcrを算出する旨に注意喚起が変更された。
- ベースラインの腎機能障害にかかわらず、体液の減少などを含む急性疾患の患者では腎機能障害のリスクが上昇することから、脱水の既往もしくはその身体的兆候が認められる患者では、細胞外液量が正常に戻るまで本剤による治療を延期すべきである旨が注意喚起された。

本邦の添付文書について、CLcrが35mL/min未満の腎機能障害患者に対しては、本剤の投与は避けるべきと考え、米国及び欧州の添付文書と同様に禁忌に設定することが適切であると考え。

一方、急性腎機能障害の所見を有する患者については、現時点までに本剤が急性腎機能障害患者で使用されたことを示すデータはないためリスク評価が十分ではなく、今後本邦や海外の市販後安全性情報を収集しながら、当該患者におけるリスク評価を実施していくことが適切と考える。

【男性患者について】(P48～50)

国内AK156-III-1試験

- 男女別の投与 24 カ月間の新規椎体骨折発生率は表 43 のとおりであった。男性患者の新規椎体骨折の抑制効果を明らかにするには被験者数が少なかったが、男性患者における新規椎体骨折発生率はプラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が認められた。

表43 男女別の投与24カ月間の新規椎体骨折発生率 (国内AK156-III-1試験 : FAS)

| 性別 | 投与群 | 骨折発生率 | 相対リスク [95%信頼区間] |
|----|-------|--------------|--------------------|
| 男性 | プラセボ群 | 10.5 (2/19) | 0.45 [0.04, 4.60] |
| | 本剤群 | 4.8 (1/21) | |
| 女性 | プラセボ群 | 8.8 (27/308) | 0.33 [0.16, 0.69] |
| | 本剤群 | 2.9 (9/309) | |

新規椎体骨折発生率% (骨折発生例数/評価例数)

- Kaplan-Meier推定法に基づく投与 24 カ月間の臨床骨折の男女別の累積発生率は表44 のとおりであった。男性の臨床骨折の抑制効果を明らかにするには被験者数が少なかったが、本剤群の男性での臨床骨折の累積発生率は女性の発生率を上回るものではなかった。

表44 Kaplan-Meier推定法に基づく投与24カ月間の臨床骨折の男女別の累積発生率（国内AK156-III-1試験：FAS）

| 性別 | 評価項目 | 投与群 | 評価例数 | 骨折発生例数 | 累積発生率 (%) | ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間] |
|----|------------------------|-------|------|--------|-----------|-------------------------------|
| 男性 | すべての臨床骨折 ^{b)} | プラセボ群 | 19 | 2 | 11.1 | 0.59 [0.05, 6.53] |
| | | 本剤群 | 21 | 1 | 4.8 | |
| | 椎体骨折 ^{c)} | プラセボ群 | 19 | 1 | 5.6 | - |
| | | 本剤群 | 21 | 0 | 0 | |
| | 非椎体骨折 | プラセボ群 | 19 | 1 | 5.6 | 1.12 [0.07, 18.2] |
| | | 本剤群 | 21 | 1 | 4.8 | |
| 女性 | すべての臨床骨折 ^{b)} | プラセボ群 | 312 | 50 | 17.6 | 0.46 [0.28, 0.75] |
| | | 本剤群 | 309 | 23 | 8.4 | |
| | 椎体骨折 ^{c)} | プラセボ群 | 312 | 16 | 5.6 | 0.32 [0.12, 0.88] |
| | | 本剤群 | 309 | 5 | 1.8 | |
| | 非椎体骨折 | プラセボ群 | 312 | 36 | 12.8 | 0.53 [0.31, 0.93] |
| | | 本剤群 | 309 | 19 | 7.0 | |

－：算出せず

臨床骨折：被験者の訴え（臨床症状）があり、かつ治療担当医師がX線フィルム上又はMRI等で骨折を確認した場合

a) Cox回帰によるハザード比、b) 椎体骨折及び非椎体骨折を含む、c) 新規骨折及び増悪骨折を含む

- 腰椎（L1-L4）、大腿 骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度は、男性及び女性の両集団ともに試験期間を通して増加し、ほぼすべての時点でプラセボ群と比較して本剤群では骨密度の変化率が高かった。

海外 M2308試験

（原発性骨粗鬆症又は性腺機能低下症に続発する骨粗鬆症を有する男性患者を対象）

主要評価項目とされたベースラインから投与 24 カ月後の腰椎骨密度の変化率（最小二乗平均±標準誤差）は、アレンドロン酸群 6.20±0.39%、本剤群 6.07±0.38%で、変化率の群間差（本剤群－アレンドロン酸群）とその 95%信頼区間は－0.13[－1.12, 0.85]%であり、本剤群のアレンドロン酸群に対する非劣性が示された。

海外 M2309 試験

（原発性骨粗鬆症又は性腺機能低下症に続発する骨粗鬆症を有する男性患者を対象）

主要評価項目とされた投与 24 カ月間の新規椎体骨折発生率はプラセボ群 4.9%(28/574 例)、本剤群 1.6%(9/553例)で、相対リスクとその 95%信頼区間は、0.33[0.16, 0.70] であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

機構

【腎機能障害患者について】(P47)

- 腎機能障害患者について、国内AK156-III-1試験ではCLcrが35mL/min未満の例数が少なく評価は困難であるが、海外H2301試験ではCLcrが35mL/min未満の患者で腎機能障害関連事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、当該患者集団では本剤投与後早期に血清クレアチニンが増加する傾向が認められている（表38）。
- 海外市販後情報から本剤の投与と関連する急性腎不全が認められ、死亡に至る症例が認められていることを踏まえると、海外と同様にCLcrが35mL/min未満の重度の腎機能障害患者を禁忌に設定することは適切である。
- 死亡症例のうち、本剤投与前の血清クレアチニンが基準値範囲内でもCLcrが35mL/min未満に該当する症例が認められたことから、本剤の各投与前にCLcr等を算出して腎機能の評価を行い、投与の可否を判断する旨を注意喚起することが必要である。
- 急性腎機能障害患者については、AERSの症例経過から、腎不全発現時に脱水症が認められていることを踏まえると、脱水症の進行が腎不全発現の重要な原因と考えられることから、脱水状態にある患者（脱水症状を有する患者や高熱、高度の下痢や嘔吐等のある患者）を禁忌に設定することが適切である。
- 製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性に関しては引き続き情報収集する必要がある。

【男性患者について】(P50)

男性骨粗鬆症患者においても女性骨粗鬆症患者と同程度の有効性が期待でき、安全性についても特段の懸念はないとする申請者の説明を了承するが、日本人男性患者の検討例数は少ないことから、製造販売後調査において男性患者における有効性及び安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【腎機能障害患者について】

腎機能障害の項目とほぼ同様

【男性患者について】

9. その他の注意

意見

【腎機能障害について】

申請者は禁忌に設定すべき患者についてCLcrが35mL/min未満の腎機能障害患者のみを挙げているが、機構はAERSの症例経過を参考に脱水状態にある患者(脱水症状を有する患者や高熱、高度の下痢や嘔吐等のある患者)も禁忌に設定するよう述べている点が異なっており、機構の見解は支持できる。

【男性患者について】

被験者数が少ないことが大きく影響していると考えられるが、国内の試験では男性患者の骨折発生率について有意差がついておらず、有効性が示されているのは海外のデータのみである。

既存の月1回製剤であるボンビバ静注も男性患者に対する使用経験が少ないが、本剤の1年に1回という投与間隔ではフォローアップが困難になるケースも考えられるため、承認を女性患者に限定してもよかったのではないかと考える。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者(P41)

骨粗鬆症における骨量減少は、骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、相対的に骨吸収の割合が高まることに起因するとされており、骨吸収作用を抑制するビスホスホネート系薬剤は、国内外で標準的な骨粗鬆症薬として使用されている。本剤は、米国(Endocr Pract 2010; 16(Suppl 3): 1-37)、英国(Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment. Executive Summary Updated November 2014)及び仏国(Joint Bone Spine. 2012; 79: 304-13)等のガイドラインにおいて、アレンドロン酸ナトリウム水和物及びリセドロン酸ナトリウム水和物とともに、椎体骨折、非椎体骨折及び大腿骨骨折の抑制効果のすべてにおいてエビデンスレベルがグレードAと評価されている。また、ビスホスホネート系薬剤は経口剤が最も普及しているが、上部消化管粘膜刺激による消化管障害の発生リスクを有するため、上部消化管障害を有する患者には投与しづらく、服薬後30分以上上体を起こす必要があることから上体を起こせない患者には禁忌とされている。このような服薬時の制限が原因で服薬コンプライアンス不良に陥りやすいとされている。本邦では、ビスホスホネート系薬剤は経口剤以外に注射剤も発売されているが、投与間隔は1カ月である。以上を踏まえると、本剤は、既存のビスホスホネート系薬剤の経口剤及び注射剤より投与間隔を長くする(1年間に1回投与)ことにより、コンプライアンスの向上も期待される薬剤と位置付けられ、骨粗鬆症治療薬の新たな選択肢になり得ると考える。

機構(P41)

国内外の第III相骨折抑制試験(国内AK156-III-1試験及び海外H2301試験)において有効性が示され(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能(「7.R.2 安全性について」の項を参照)である。また、海外にお

いて標準的な骨粗鬆症薬として用いられていること等を踏まえれば、本剤は骨粗鬆症治療薬の新たな選択肢の1つになり得ると判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

意見

- 経口BP系薬の欠点である服薬時の制限や、既存の注射剤の投与間隔が1ヶ月である点をカバーできるという意味では、新たな選択肢の1つになり得るとい見解は理解できる。
- 反面、1年に1回という投与間隔では安全面でのフォローアップが難しくなる可能性があり、また急性期反応を主とした有害事象の発現率が高く、その点が欠点であると考えられる。
- 安全面の管理のしやすさを考えれば、投与間隔はもう少し短く設定してもよかつたのではないか。
- 適応症、用法・用量が異なるが悪性腫瘍患者での安全性情報が集積していることから安全性については許容範囲という印象もあり。

② 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目

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

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

妥当

2. 重要な潜在的リスク

項目

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

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

妥当

3. 重要な不足情報

項目

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

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

日本人における24ヶ月を超えた有効性、安全性についてはデータがないため、重要な不足情報として記載した方がよいのではないか。

日本の場合、年1回静注投与から、寝たきりや認知症など高齢者への適応もあると考えるが、高齢者では腎機能低下が考えられることから、高齢者への安全性を挙げても良いのではないか？

・眼障害についてPMDAも現状では特段問題ないとしているが、ぶどう膜炎など副作用として見落としかねないため不足情報として挙げてもよいのではないか？

③ コスト面の評価(既存薬との薬剤費の比較) * 注射剤とビスホスホネート系薬剤を中心に比較

| 製剤名 | 薬価 | 年間薬剤費 (小数点以下切り捨て) | 24ヶ月分の薬剤費 (小数点以下切り捨て) |
|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------------|
| リクラスト点滴静注液 5mL 100mg 1回/1年 | 39,485 円 | 39,485 円 | 78,970 円 |

| | | | |
|--|-----------|---------------------|------------------------|
| ボンビバ静注 1mg シリンジ 1mL 1回/1ヶ月 | 5,059 円 | 60,708 円 | 121,416 円 |
| ボナロン点滴静注バッグ 900 μ g 1回/4週 | 4,627 円 | 60,151 円 (52週分) | 120,302 円 (104週分) |
| アレンドロン酸点滴静注バッグ 900 μ g 1回/4週 | 2,131 円 | 27,703 円 (52週分) | 55,406 円 (104週分) |
| フォルテオ皮下注キット 600mg 1回/1日、1キット(28日分) 投与 24ヶ月制限 | 43,334 円 | 563,342 円 (13本分) | 1,126,684 円 (26本分) |
| テリボン皮下注用 56.5 μ g 1回/1週、投与 24ヶ月制限 | 10,837 円 | 563,524 円 (52週分) | 1,127,048 円 (104週分) |
| プラリア皮下注 60mg シリンジ 1回/6ヶ月 | 29,296 円 | 58,592 円 | 117,184 円 |
| ボナロン錠 5mg 1回/1日 | 91.6 円 | 33,434 円 | 66,868 円 |
| ボナロン錠 35mg 1回/1週 | 591.4 円 | 61,505 円 (52週分) | 61,505 円 (104週分) |
| アクトネル錠 75mg 1回/1ヶ月 | 2,770.6 円 | 33,247 円 | 66,494 円 |
| アレンドロン酸錠 5mg 1回/1日 | 38.5 円 | 14,052 円 | 28,105 円 |
| アレンドロン酸錠 35mg 1回/1週 | 255.6 円 | 13,291 円 (52週分) | 26,582 円 (104週分) |

他剤に 24ヶ月の投与制限があること、本薬の国内での有効性が 24ヶ月であることから 24ヶ月の薬剤費で比較すると、内服可能で服薬コンプライアンスを保てるのであれば、内服薬の後発品の方がコストを抑えられるため、本剤を積極的に選択する理由はない。

注射薬ではフォルテオ皮下注キットに比べると大幅に薬剤費を抑えることができるが、ボナロンの後発品であるアレンドロン酸点滴静注バッグの方が更にコストを抑えられる。既存の BP 系の注射薬は 4週間に 1回、あるいは 1ヶ月に 1回投与の製剤であるため、その投与間隔を許容できるのであればそちらを選択した方がよい。なお、テリパラチドはより重症度が高い患者を対象としているなど、治療目的も異なり、薬剤費のみで比較できる訳ではない。

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

- 長期投与に関するデータが日本人患者では存在しない、電解質補給についての指摘が不十分、歯科領域の治療が必要になった場合の対処法が検討されていない等、安全性の面での議論が十分とは言えない。
- 日本人の男性患者についてのデータが少なく、男性患者も承認してよかったのかどうかは疑問が残る。
- 1年に1回の投与でよいという点では利便性があるため、使用する際には現時点での限界点に十分注意する必要がある。
- 高齢者の場合、場合によっては毎日の皮下注射や月1回の通院による注射は不便という人もいるので、年1回の投与で良い本薬は選択肢の1つではある。しかし、安全性の面では腎機能など臓器機能が低下している高齢者にはり

スクも高い。投与後、骨組織からの排泄が遅く、副作用が発現した場合の対応策がない。長期の有効性についてはプラセボとの二重盲検試験ではあるものの、限界点が多く、有効性に不透明な点がある。

- 海外で既承認であるためか、国内での用法・用量の検討が十分ではない印象あり。用量反応性から海外承認用量 5mg が妥当なのか？急性腎障害改善のために点滴時間を更に延長する必要はないか？などの検討を加えても良かったのではないか？
- 「本薬を静脈内投与後尿中排泄された以外の薬物は体内に残存し骨に移行していると考えられる」(審査報告 p12)とあり、腎障害により腎臓から消失されない薬物は骨へ過量に移行する恐れがあるのではないか？過量投与時の対処方法など記載しておくことが必要であると考え。

リクラスト点滴静注液 5mg パンフレット評価

引用：GARC-201600022003 2017 年 5 月作成

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

| パンフレットの 記載内容（ページ） | 意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討) |
|----------------------|--|
| P2 リクラストの特性 | <p>ほとんど、IF の P. 2 の「2. 製品の治療学的・製剤学的特性」と同じ内容だが、IF で記載されている（6）特に注意すべき副作用と（7）本剤投与後に比較的好くみられる副作用についての記述を抜いて記載されている（PC3 に抵触する可能性）</p> <p>2 有効成分を 100% 体内に届けます。 →1. の静脈内投与と意味としては重複。他の経口ビスホスホネート製剤の BA が低い（1%以下）ことと比較して言っているのかもしれないが記載の必要性を感じない。</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>4. 骨粗鬆症患者の骨折発生率を低下させます。 →試験成績として主要評価項目と副次評価項目の1項目を区別せず並列で記載している。数値だけを見ると誤解も招く可能性あり。相対リスク減少だけでなく絶対リスク減少やNNTも記載するほうがより良い。(該当論文には記載あり)</p> <p>5. 骨密度増加作用について →副次評価項目であるが、区別なく記載。プラセボ群との差の記載ではなく、本薬のベースラインからの増加率を記載しているが特に明記なし。SDがそれぞれ3~4%程度であるが記載なし。</p> <p>3., 6. 海外で多く承認されていることや海外試験の成績が多いことをアピール →パンフレット後半で海外でのデータが日本人へ外挿できるかについて説明しているか?</p> |
| P4 国内第Ⅲ相臨床試験 主要評価項目のグラフ | 論文では累積発生率の縦軸は0~20%であるがパンフレットは更に0~10%で記載。レイアウトに誇大表現の傾向あり。 |
| P4~7 国内第Ⅲ相臨床試験 | <p>主要評価項目と副次評価項目と明記して結果のグラフが記載されているが、試験に組み入れられた患者背景や主要評価項目の定義は記載なし。副次評価項目を羅列している。</p> <p>複数の骨代謝マーカーの一部のみグラフ化している。審査報告書においては有効性に関して骨密度や骨代謝マーカーについて企業とのやりとりの記載はない。</p> <p>P4, 5について 主要評価項目と副次評価項目の記載はあるが、字が小さい記載で、すべての図が同列のように見えてしまう懸念がある(PC2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要・副次評価項目の設定理由について最新の治療ガイドライン等を参照し記載があるとより良い。 ・方法と図表は同じページに記載したほうがより良い。(方法のみ後ろにまとめて記載されている) |
| P8~9 海外第Ⅲ相臨床試験 HORIZON-PFT | <p>臨床試験に組み入れられた患者背景について記載がない。主要評価、副次評価を区別して結果は記載あり。</p> <p>外国人データを日本人患者へ外挿可能かについて記載なく不明。</p> |
| P10~ 海外第Ⅲ相臨床試験 M2309 (男性骨粗鬆症患者) O2306 (ステロイド性骨粗鬆症患者) L2310 (非外傷性大腿骨近位部骨折後の二次骨折) | <p>対象の疾患、例数、方法、安全性の記載はあるが、日本人患者へ外挿可能かについて記載なく不明。</p> <p>M2309 (男性骨粗鬆症患者) 効能効果を骨粗鬆症としたことから原発性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症以外の臨床成績を羅列している。審査報告書では男性骨粗鬆症以外は意見のやりとりの記載なし。</p> <p>L2310 (非外傷性大腿骨近位部骨折後の二次骨折) ステロイド性、二次骨折についても結果のみから判断できない。</p> |

| | |
|------------|--|
| P13 副作用 | 安全性は国内第3相試験患者の結果のみ 約2年間での安全性であり、長期試験での安全性や海外市販後データの情報も国内と区別して載せても良いのではないか？ 全15ページのうち安全性の情報は1ページのみと有効性に関する情報の割合が大きい（PC3に抵触） |
|------------|--|