

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

ゾレドロン酸水和物注射液

リクラスト®点滴静注液 5mg

Reclast® for i. v. infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1製剤（100 mL）中 ゾレドロン酸水和物 5.33 mg（ゾレドロン酸として 5.0 mg）含有
一般名	和名：ゾレドロン酸水和物（JAN） 洋名：Zoledronic Acid Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2022年12月9日（バッグ製品への変更による） 販売開始年月日：2016年11月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社 提携先：サンドAG
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-114-936 FAX：03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.asahikasei-pharma.co.jp

本IFは2025年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意	11
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	12
2. 製品の治療学的特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	50
3. 製品の製剤学的特性	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	50
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	2. 薬理作用	50
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	VII. 薬物動態に関する項目	62
6. RMPの概要	3	1. 血中濃度の推移	62
II. 名称に関する項目	4	2. 薬物速度論的パラメータ	63
1. 販売名	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	63
2. 一般名	4	4. 吸収	64
3. 構造式又は示性式	4	5. 分布	64
4. 分子式及び分子量	4	6. 代謝	65
5. 化学名（命名法）又は本質	5	7. 排泄	66
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	8. トランスポーターに関する情報	66
III. 有効成分に関する項目	6	9. 透析等による除去率	66
1. 物理化学的性質	6	10. 特定の背景を有する患者	66
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	11. その他	67
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	68
IV. 製剤に関する項目	8	1. 警告内容とその理由	68
1. 剤形	8	2. 禁忌内容とその理由	68
2. 製剤の組成	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	69
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	69
4. 力価	9	5. 重要な基本的注意とその理由	69
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	74
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	8. 副作用	76
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	83
9. 溶出性	9	10. 過量投与	83
10. 容器・包装	9	11. 適用上の注意	83
11. 別途提供される資材類	10	12. その他の注意	84
12. その他	10	IX. 非臨床試験に関する項目	85
V. 治療に関する項目	11	1. 薬理試験	85
1. 効能又は効果	11	2. 毒性試験	88
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		

X. 管理的事項に関する項目	92
1. 規制区分.....	92
2. 有効期間.....	92
3. 包装状態での貯法.....	92
4. 取扱い上の注意.....	92
5. 患者向け資材.....	92
6. 同一成分・同効薬.....	92
7. 国際誕生年月日.....	93
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	93
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容.....	93
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	93
11. 再審査期間.....	93
12. 投薬期間制限に関する情報.....	93
13. 各種コード.....	93
14. 保険給付上の注意.....	93
X I. 文献	94
1. 引用文献.....	94
2. その他の参考文献.....	98
X II. 参考資料	99
1. 主な外国での発売状況.....	99
2. 海外における臨床支援情報.....	100
X III. 備考	104
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	104
2. その他の関連資料.....	104

略語表

略語	略語内容
BAP	Bone alkaline phosphatase (骨型アルカリホスファターゼ)
CL	Total clearance (全身クリアランス)
CL _R	Renal clearance (腎クリアランス)
CT _X	Type I collagen cross-linked C-telopeptide (I型コラーゲン架橋C-テロペプチド)
DPD	Deoxypyridinoline (デオキシピリジノリン)
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry (二重エネルギー X線吸収測定)
FAS	Full analysis set (最大解析対象集団)
NT _X	Type I collagen cross-linked N-telopeptide (I型コラーゲン架橋N-テロペプチド)
P1NP	Type I procollagen-N-propeptide (I型プロコラーゲン-N-プロペプチド)
PTH	Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (NF- κ B活性化受容体リガンド)
本剤	リクラスト点滴静注液 5mg
本薬	ゾレドロン酸水和物

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾレドロン酸水和物（以下、ゾレドロン酸）は、ノバルティス ファーマ AG（2023 年 6 月からはノバルティス ファーマ AG から分離したサンド AG が承継）が創製した、側鎖にイミダゾール環を有する第三世代の窒素含有ビスホスホネート製剤である。ゾレドロン酸は、静脈内投与後、長期間にわたり骨組織に特異的に分布し、破骨細胞の形成阻害及び機能喪失を引き起こすとともにアポトーシスを誘導することによって、骨吸収を抑制する。

骨粗鬆症は骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが増大する骨格疾患である。ゾレドロン酸は強力な骨吸収抑制作用を持つ薬剤であることから、骨密度を増加させ、骨微細構造の劣化及び骨代謝回転を改善し、骨粗鬆症における骨折リスクを低下させることが期待できる。

ゾレドロン酸の開発は、まず、「4 mg 点滴静注用製剤」として「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を対象に海外で始まり、2000 年にカナダ及びスイスで、2001 年には欧米で承認された（販売名：ZOMETA[®]）。その後、2002 年に欧米で「多発性骨髄腫及び各種固形癌の骨転移」の効能又は効果が追加承認された。国内では、2004 年に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を効能又は効果として承認され（承認時販売名：ゾメタ[®]注射液 4 mg）、さらに 2006 年には「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」の効能又は効果が追加承認された。

次いで、「ゾレドロン酸 5mg 点滴静注用製剤」の開発が「骨ページェット病」を対象に海外で行われ、2005 年 4 月に欧州で、2007 年 4 月に米国で承認された〔販売名：Reclast[®]（米国）/Aclasta[®]（米国以外の海外）〕。さらに、「閉経後骨粗鬆症」の効能又は効果が 2007 年 8 月には米国で、同年 10 月には欧州で追加承認された。また、各国で「ステロイド性骨粗鬆症」、「男性骨粗鬆症」等の効能又は効果が追加承認されている。

国内では、旭化成ファーマ株式会社が「骨粗鬆症」を効能又は効果として「リクラスト[®]点滴静注液 5mg」の開発に着手し、日本人骨粗鬆症患者を対象とした薬物動態試験及び国内第Ⅲ相臨床試験を新たに実施した。国内及び海外臨床試験成績から、本剤の骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性が確認されたため、「リクラスト[®]点滴静注液 5mg」の製造販売承認申請を行い、2016 年 9 月に「骨粗鬆症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。その後、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施し、2020 年 12 月に再審査申請を行った結果、2022 年 6 月に医薬品、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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 年 1 回点滴静脈内投与のビスホスホネート製剤である。

(2) 骨粗鬆症患者の骨折発生率を低下させる。

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、プラセボに対して新規椎体骨折発生率を 65%、非椎体骨折発生率を 45%抑制した。（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）

(3) 腰椎及び大腿骨近位部に対して骨密度増加効果を示した。

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、投与 24 ヶ月後の腰椎（L2-4）、大腿骨近位部 total、及び大腿骨頸部の骨密度をそれぞれ 8.60%、3.30% 及び 3.63%増加させた。（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) 複数の海外エビデンスを有する。

海外で閉経後骨粗鬆症患者、男性骨粗鬆症患者、及びステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験で骨折抑制効果もしくは骨密度増加効果が認められた。

- ・ 閉経後骨粗鬆症（H2301 試験）〔海外データ〕（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・ 男性骨粗鬆症（M2309 試験）〔海外データ〕（「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）
- ・ ステロイド性骨粗鬆症（O2306 試験）〔海外データ〕（「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）
- ・ 大腿骨近位部骨折後の二次骨折（L2310 試験）〔海外データ〕（「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

(5) 特に注意すべき副作用として急性腎障害等、腎関連の副作用の発現リスクがある。重度の腎障害（クレアチンクリアランス 35mL/min 未満）のある患者及び脱水状態（高熱、高度な下痢及び嘔吐等）にある患者に対しては禁忌である。また、急性腎障害のリスクを有する患者では投与後 1～2 週を目安に腎機能検査を実施するなど、患者の腎機能に注意する必要がある。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」および「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

(6) 本剤投与後に比較的好くみられる副作用に急性期反応（本剤の投与から 3 日以内に発現する発熱、関節痛、倦怠感、筋肉痛、インフルエンザ様症状、頭痛等の症状）がある。特にビスホスホネート製剤の投与経験がない患者では急性期反応が起こりやすいことがわかっているので、本剤投与前に急性期反応について患者に十分に説明する必要がある。（「VIII.8.副作用」の項参照）

(7) 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象症例 333 例中 197 例（59.2%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱 131 例（39.3%）、関節痛 36 例（10.8%）、筋肉痛 27 例（8.1%）、倦怠感 26 例（7.8%）、インフルエンザ様

疾患 23 例 (6.9%)、血中カルシウム減少 21 例 (6.3%)、頭痛 20 例 (6.0%) 等であった。(承認時)

なお、重大な副作用として、急性腎障害 (頻度不明*)、間質性腎炎 (頻度不明*)、ファンコニー症候群 (頻度不明*)、低カルシウム血症 (0.3%)、顎骨壊死・顎骨骨髓炎 (頻度不明*)、外耳道骨壊死 (頻度不明)、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折 (頻度不明*)、アナフィラキシー (頻度不明*) が認められたとの報告がある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

※：外国において発現した副作用であるため、頻度不明

3. 製品の製剤学的特性

該当しない。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について (保医発 1117 第 4 号 平成 28 年 11 月 17 日) (「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2016 年 9 月の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査を実施した結果、一定数のデータを集積したことから、2022 年 9 月に承認条件が解除となった (「V.5.臨床成績」の「(6)治療的使用」の項参照)。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMPの概要

該当しない。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リクラスト®点滴静注液 5mg

(2) 洋名

Reclast® for i.v. infusion

(3) 名称の由来

Re-（後退する、離れるを意味する接頭辞）と破骨細胞（Osteoclast）に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ゾレドロン酸水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

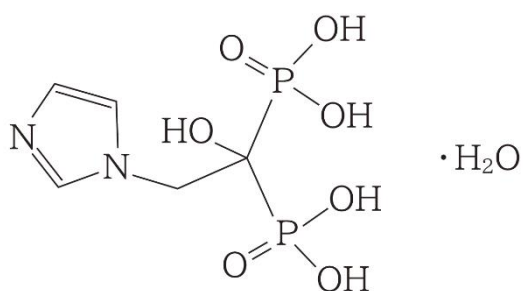
Zoledronic Acid Hydrate（JAN）

Zoledronic acid（r-INN）

(3) ステム（s t e m）

カルシウム（骨）代謝改善薬：-dronic acid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₅H₁₀N₂O₇P₂ · H₂O

分子量：290.10

5. 化学名（命名法）又は本質

和名：(1-ヒドロキシ-2-イミダゾール-1-イルエチリデン) ジホスホン酸 一水和物 (JAN)

洋名：(1-Hydroxy-2-imidazol-1-ylethylidene) diphosphonic acid monohydrate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：ゾレドロン酸

記号番号：AK156（本剤の治験番号）

CGP42446、ZOL446

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度

溶媒	温度 (°C)	溶解度 (g/L)
水	25	7
	37	11.3
0.2 mol/L 塩化ナトリウム溶液	25	10.6
0.1 mol/L 塩酸	37	8.9
エタノール (96)	25	0.13
メタノール	25	0.12

(3) 吸湿性

25°C、92%RH 条件下に 1 日間保存したところ、水分は、開始時 6.75%、保存 1 日後 6.78%であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 142°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.9、8.3 (電位差滴定法)

(6) 分配係数

分配係数 (測定温度：25°C)

有機相/水相	pH	分配係数
1-オクタノール/0.1 mol/L 塩酸	1.0	<0.01
1-オクタノール/0.067 mol/L グリシン緩衝液	3.0	<0.01
1-オクタノール/0.067 mol/L リン酸塩緩衝液	7.4	<0.01
1-オクタノール/0.067 mol/L ホウ酸塩緩衝液	9.0	<0.01

(7) その他の主な示性値

該当資料なし。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	低密度ポリエチレン袋/ ファイバードラム	60 箇月	規格内
加速試験	40℃、75%RH	低密度ポリエチレン袋/ ファイバードラム	6 箇月	規格内
		褐色ガラス瓶（密栓）		
苛酷試験	50℃、<30%RH	無包装	1 箇月	確認試験及び含量が規格 外となり、結晶水の損失 が示唆された。その他の 項目は規格内であった。
	60℃、<30%RH			
	50℃、75%RH	無包装	1 箇月	
	60℃、75%RH			
光安定性試験	キセノンランプ	ガラス皿 （石英板で蓋）	120 万 lx・hr ≥200 W・h/m ²	規格内

測定項目：性状、確認試験、含量、類縁物質等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

本剤のスペクトルと本剤の参照スペクトル又はゾレドロン酸水和物標準物質のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 薄層クロマトグラフィー

試料溶液及び標準溶液から得た青色のスポットの R_f 値が等しい。

定量法：

液体クロマトグラフィー

98.0～102.0%（脱水物に対して）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

pH：6.0～7.0

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リクラスト点滴静注液 5mg
有効成分	1 製剤（100 mL）中 ゾレドロン酸水和物 5.33 mg （ゾレドロン酸として 5.0 mg）
添加剤	1 製剤（100 mL）中 D- マンニトール 4950 mg クエン酸ナトリウム水和物 30.0 mg 注射用水 適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. カ価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

出発原料及び合成中間体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	25℃、60%RH		36 箇月	規格内
加速試験	40℃、75%RH	プラスチックバッグ/ゴム栓/ 外袋/紙箱	6 箇月	規格内
	40℃、20%RH		6 箇月	
光安定性試験	D65 蛍光ランプ	プラスチックバッグ/ゴム栓	120 万 lx・hr ≥200 W・h/m ²	規格内
苛酷試験	-20℃	プラスチックボトル/ゴム栓	6 箇月	規格内
	5℃			
	50℃		1 箇月	規格内
	50℃、75%RH			

測定項目：性状、pH、類縁物質、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

カルシウム及びマグネシウム等の 2 価陽イオンと不溶性の複合体を形成する可能性があるの
で、カルシウム及びマグネシウム等の 2 価陽イオンを含有する点滴用液と混合しないこと。

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

1 バッグ [100 mL×1]

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

プラスチックバッグ（無色）：ポリエチレン

ゴム栓（暗灰色）：イソプレンゴム

外袋：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当しない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

5.2 本剤は1年に1回間欠投与する薬剤であり、本剤の有効成分であるゾレドロン酸水和物は骨に移行し長期にわたり体内に残存する。本剤の各投与前に問診・検査を行うなど患者の状態を十分に確認した上で、ベネフィットとリスクを考慮し、本剤による薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。[8.1-8.7 参照]

<解説>

5.1 適正に骨粗鬆症と診断された患者に本剤が使用されるよう注意を促すために設定した。

5.2 本剤は1年に1回間欠投与する薬剤である。本剤の有効成分であるゾレドロン酸は骨に移行し、長期間体内に残存することから、本剤の投与中止や休薬等の対処により、直ちに症状を軽減することができない。このような特性を踏まえ、本剤投与前には問診・検査を行うなど患者の状態を十分に確認した上で、ベネフィットとリスクを考慮し、本剤による薬物治療が必要とされる患者に使用すること（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法・用量は、「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」で承認されている。さらに、国内で実施した第I相臨床試験で得られた薬物動態、骨代謝マーカー推移、及び忍容性、並びに、国内第III相臨床試験で得られた有効性及び安全性の検討結果から、国内における用法及び用量を、海外と同様に設定した。「V.5. (2) 臨床薬理試験、(3) 用量反応探索試験、及び(4) 検証的試験」参照

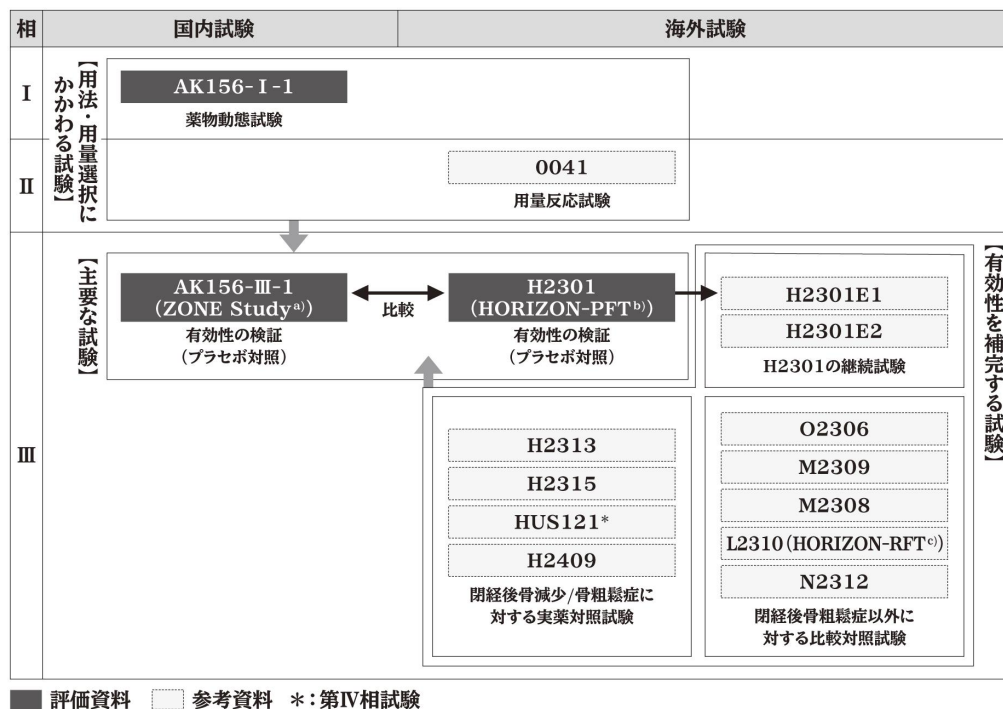
4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 有効性評価に用いた臨床試験



a) ZONE Study: Zoledronate treatment in Efficacy to osteoporosis Study

b) HORIZON-PFT: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial

c) HORIZON-RFT: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial

2) 臨床データパッケージ

相/試験名/ 実施国又は地域	試験概要 (試験期間)	試験デザイン	対象 (無作為化例数)
国内：評価資料			
第I相 AK156-I-1 試験 日本	4、5 mg 単回投与時の薬物動態及び安全性を評価 (1年)	多施設共同 無作為化 単盲検 2用量並行群間比較	日本人原発性骨粗鬆症患者 24例
第III相 AK156-III-1 試験 (ZONE Study) 日本	5 mg を1年間隔で2回投与時の有効性及び安全性を評価 (2年)	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	日本人原発性骨粗鬆症患者 665例
海外：評価資料			

相/試験名/ 実施国又は地域	試験概要 (試験期間)	試験デザイン	対象 (無作為化例数)
第Ⅲ相 H2301 試験 (HORIZON-PFT) 欧州、北米、南米、オセ アニア、アジアの 27 カ 国	5 mg を 1 年間隔で 3 回 投与時の有効性及び安全 性を評価 (3 年)	国際共同 無作為化 層化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	閉経後骨粗鬆症患者 7,736 例
海外：参考資料			
第Ⅲa 相 H2301E1 試験 欧州、北米、南米、アジ ア、オセアニアを含む 21 カ国	5 mg を 1 年間隔で 3 回 長期投与時の有効性及び 安全性を評価 (3 年、通 算 6 年)	国際共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 H2301 試験 (HORIZON-PFT) からの 3 年継続試験	閉経後骨粗鬆症患者 2,456 例
第Ⅲb 相 H2301E2 試験 欧州、北米、南米、アジ ア、オセアニアを含む 19 カ国	5 mg を 1 年間隔で 3 回 長期投与時の有効性及び 安全性を評価 (3 年、通 算 9 年)	国際共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 H2301E1 試験から の 3 年継続試験	閉経後骨粗鬆症患者 190 例
第Ⅱ相 0041 試験 欧州、北米、オセアニア を含む 10 カ国	0.25、0.5、1 mg を 3 カ 月間隔で 4 回、2 mg を 6 カ月間隔で 2 回、4 mg を 1 回ボーラス (5 分) 投与時の有効性及び安全 性を評価 (1 年)	国際共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 5 用量並行群間比較 用量反応	閉経後骨減少症/ 骨粗鬆症患者 351 例
第Ⅲb 相 H2313 試験 米国	アレンドロン酸から 5 mg 単回に切り替え投与 時の有効性及び安全性を アレンドロン酸週 1 回経 口投与と比較 (1 年)	多施設共同 無作為化 実薬対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	アレンドロン酸使 用歴のある閉経後 骨減少症/骨粗鬆 症患者 225 例
第Ⅲb 相 H2315 試験 米国	5 mg 単回投与時の作用 発現の迅速性及び安全性 をアレンドロン酸週 1 回 経口投与と比較 (24 週)	多施設共同 無作為化 実薬対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	ビスホスホネート 製剤使用歴のない 閉経後骨減少症/ 骨粗鬆症患者 128 例
第Ⅳ相 HUS121 試験 米国	5 mg 単回投与時の骨代 謝マーカに対する作用 及び安全性をラロキシフ ェン連日経口投与と比較 (6 カ月)	多施設共同 無作為化 実薬対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	閉経後骨減少症/ 骨粗鬆症患者 110 例

相/試験名/ 実施国又は地域	試験概要 (試験期間)	試験デザイン	対象 (無作為化例数)
第Ⅲb相 H2409 試験 欧州、米国を含む4カ国	5 mg 単回投与とテリパ ラチド連日皮下投与併用 時の有効性及び安全性を テリパラチド単独投与と 比較 (52 週)	国際共同 無作為化 実薬対照 部分的ダブルダミー 部分的二重盲検 並行群間比較	閉経後骨粗鬆症患者 412 例
第Ⅲ相 O2306 試験 欧州、アジア、米国の 16カ国	5 mg 単回投与時の有効 性及び安全性をリセドロン 酸連日経口投与と比較 (1 年)	国際共同 無作為化 層化 実薬対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	ステロイド性骨粗 鬆症患者 833 例
第Ⅲ相 M2309 試験 欧州、南米、南アフリ カ、オーストラリアを含 む23カ国	5 mg を1年間隔で2回 投与時の有効性及び安全 性を評価 (2 年)	国際共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	男性骨粗鬆症患者 1,199 例
第Ⅲ相 M2308 試験 オーストラリア、カナ ダ、米国の3カ国	5 mg を1年間隔で2回 投与時の有効性及び安全 性をアレンドロン酸週1 回経口投与と比較 (2 年)	国際共同 無作為化 実薬対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	男性骨粗鬆症患者 302 例
第Ⅲ相 L2310 試験 (HORIZON-RFT) アジア、欧州、北米、南 米を含む23カ国	5 mg を1年間隔で3回 投与時の有効性及び安全 性を評価 (3 年)	国際共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	非外傷性大腿骨近 位部骨折手術後 90 日以内の患者 2,127 例
第Ⅲ相 N2312 試験 欧州、米国を含む5カ国	5 mg を単回又は1年間 隔で2回投与時の有効性 及び安全性を評価 (2 年)	国際共同 無作為化 層化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	閉経後骨減少症患 者 581 例
海外：参考資料〔急性期反応に関する特別な安全性試験〕			
第Ⅲb/IV相 H2407 試験 オセアニア、北米、欧 州、アフリカを含む5カ 国	5 mg 単回投与後3日間 の体温上昇を、アセトア ミノフェン/パラセタモ ール又はイブプロフェンが 抑制する効果について検 討 (10 日)	国際共同 無作為化 プラセボ対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	閉経後骨減少症患 者 481 例

相/試験名/ 実施国又は地域	試験概要 (試験期間)	試験デザイン	対象 (無作為化例数)
第Ⅲb/Ⅳ相 HUS136 試験 米国	5 mg 単回投与後 3 日間 の体温上昇又は救済薬 (イブプロフェン) 使用 を、アセトアミノフェン 又はフルバスタチンが抑 制する効果について検討 (21 日)	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	閉経後骨減少症/ 骨粗鬆症患者 793 例

(2) 臨床薬理試験

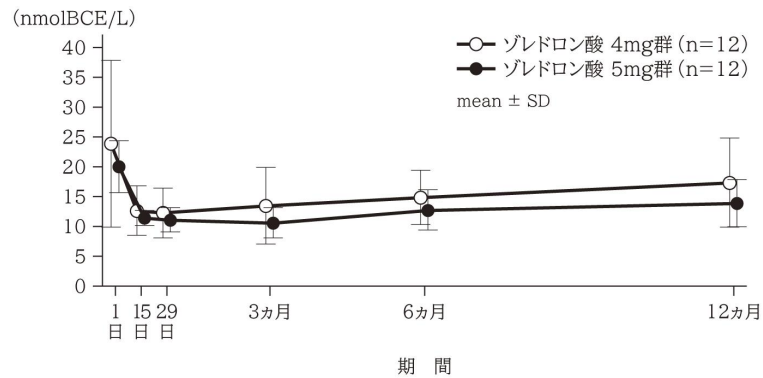
① 国内第Ⅰ相臨床試験 (AK156-I-1 試験) ¹⁾

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸 4 mg 又は 5 mg を 15 分以上かけて単回点滴静脈内投与し、その後 1 年間観察した。その結果、いずれの用量群においても忍容性が認められた。また、薬物動態パラメータ (C_{max} 、AUC) は用量の増加に伴い大きくなった。

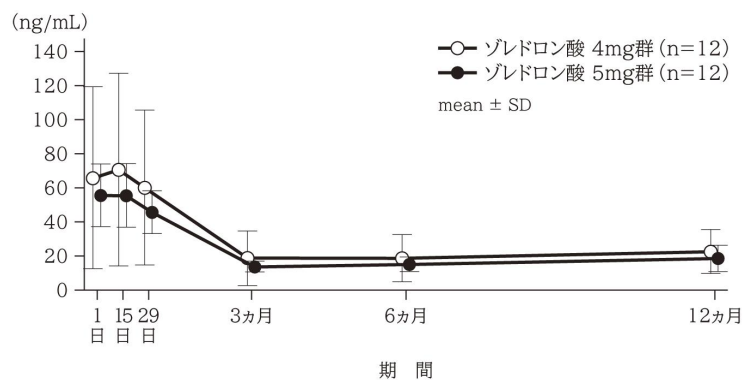
目的	日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に、ゾレドロン酸 4 mg 又は 5 mg を 15 分以上かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、単盲検、2 用量並行群間比較
対象	日本人原発性骨粗鬆症患者 24 例
主な選択基準	1) 日本骨代謝学会『原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版)』に基づき原発性骨粗鬆症と診断された患者 [ただし、特発性骨粗鬆症 (妊娠後骨粗鬆症や若年性骨粗鬆症等) を除く] 2) 治験薬投与時の年齢が満 45 歳以上 80 歳未満の日本人患者 3) 性別は問わない、ただし、女性は閉経後とする
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 続発性骨粗鬆症と診断された患者 ・ 骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患を有するもしくは既往のある患者 ・ 過去 2 年以内にビスホスホネート製剤を使用していた患者 ・ クレアチニンクリアランスが 35 mL/min 未満、又は尿蛋白 2 + 以上の患者 ・ 血清カルシウムが 8.0 mg/dL 未満又は 11.0 mg/dL より大きい患者 ・ 悪性腫瘍又は骨ペーজেット病を有する患者
試験方法	ゾレドロン酸 4 mg 又は 5 mg を 15 分以上かけて単回点滴静脈内投与し、その後 1 年間観察した。なお、全患者にゾレドロン酸投与日から 12 ヶ月後の検査前日までの毎日、カルシウム 460 mg 及びビタミン D 10 µg を投与した。
主要評価項目	薬物動態、安全性
その他の評価項目	骨代謝マーカー
結果	<p>薬物動態 「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。</p> <p>骨代謝マーカー 本剤を単回点滴静脈内投与したところ、骨吸収マーカー [血清Ⅰ型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx)] は、4 mg 及び 5 mg 群ともに、投与 14 日以降低値を示し、6 ヶ月後よりやや上昇を認めたものの、12 ヶ月後においても投与前値より低かった。また、骨形成マーカー [血清Ⅰ型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)] は、4 mg 及び 5 mg 群ともに、投与 3 ヶ月以降、12 ヶ月後まで低値を維持した。</p>

結果

i) 血清 NTx



ii) 血清 P1NP



安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、4 mg 群で 58.3%（7/12 例）、5 mg 群で 83.3%（10/12 例）であった。いずれかの群で 4 例以上に発現したものは、発熱（4 mg 群、5 mg 群でそれぞれ 4 例、5 例、以下同）、関節痛（4 例、4 例）、倦怠感（3 例、4 例）、好中球数増加（3 例、4 例）、頭痛（2 例、4 例）、悪寒（2 例、4 例）及び C - 反応性蛋白増加（0 例、4 例）であった。

注) 本剤の用法・用量

【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。

② QT/QTc 評価 (AK156-I-1 試験、AK156-III-1 試験) ^{2, 3, 1)}

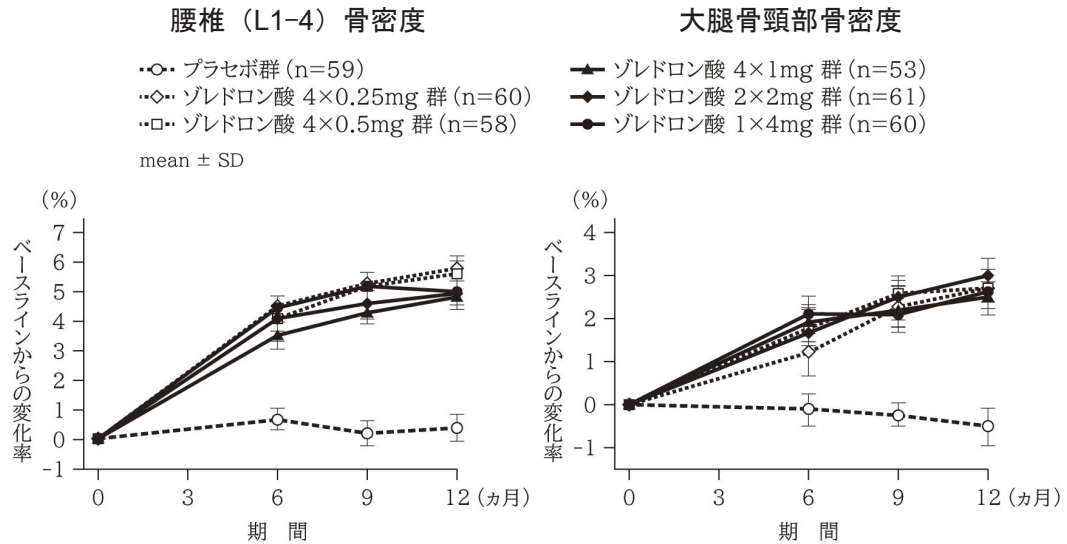
日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした薬物動態試験 (AK156- I -1 試験) 及び第 III 相臨床試験 (AK156-III-1 試験) において、QT/QTc 間隔延長は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

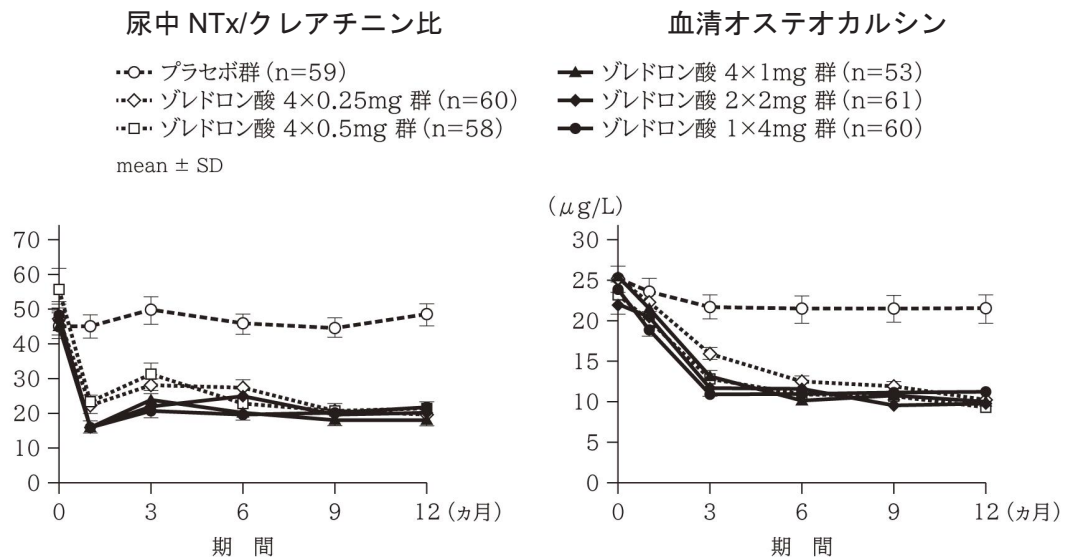
海外第 II 相用量反応試験 (0041 試験) [国際共同治験、海外データ] ^{4, 5)}

閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者 (n=351) を対象に、ゾレドロン酸 0.25 mg、0.5 mg、1 mg 又はプラセボ (3 ヶ月ごとに 4 回)、ゾレドロン酸 2 mg (6 ヶ月ごとに 2 回)、ゾレドロン酸 4 mg (単回) を 5 分以上かけて低速で静脈内ボラス投与し、骨密度に対する用量反応性を検討した。

投与 12 ヶ月後の腰椎 (L1-4) 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 ($p<0.001$ 、stepwise 多重比較)、その増加幅は各用量群で同程度であった (4.8~5.7%)。また、大腿骨頸部骨密度の変化率は、すべての来院時でゾレドロン酸投与群の方がプラセボ群と比較して有意に増加した ($p<0.05$ 、すべての群間の対比較)。



骨代謝マーカー [尿中 NTx/クレアチニン比、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTx)、血清オステオカルシン及び血清骨型アルカリホスファターゼ (BAP)] は、すべてのゾレドロン酸投与群で、投与後試験期間を通して抑制された。



安全性

有害事象の発現率は、ゾレドロン酸 0.25 mg 群で 86.7% (52/60 例)、0.5 mg 群で 86.2% (50/58 例)、1 mg 群で 94.3% (50/53 例)、2 mg 群で 91.8% (56/61 例)、4 mg

群で 90.0% (54/60 例)、プラセボ群で 76.3% (45/59 例) であった。死亡例はなかった。また、死亡以外の重篤な有害事象は、ゾレドロン酸投与群で 6.7～15.1% であり、そのうち副作用は、失神及びインフルエンザ様疾患各 1 例であった。

注) 本剤の効能・効果、並びに用法・用量

【効能・効果】骨粗鬆症

【用法・用量】通常、成人には 1 年に 1 回ゾレドロン酸として 5mg を 15 分以上かけて点滴静脈内投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相臨床試験 (AK156-Ⅲ-1 試験 : ZONE Study) ^{2, 3)}

目的	日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に、本剤を 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 2 回点滴静脈内投与したときの新規椎体骨折抑制効果の検証及び安全性の検討を行う。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象	日本人原発性骨粗鬆症患者 665 例
主な選択基準	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)』に基づき原発性骨粗鬆症と診断された患者 2) 仮登録時点で第 4 胸椎～第 4 腰椎 (T4-L4) に 1～4 個の椎体骨折を有する患者 3) 満年齢 65 歳以上、89 歳以下の日本人患者 (同意取得時) 4) 性別不問 (ただし、女性は閉経後) 5) 自立歩行が可能な外来患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 2 年以内にビスホスホネート製剤を使用していた患者 ・ 過去に PTH 製剤、抗 RANKL 抗体の投与を受けた患者 ・ 重い合併症 (悪性腫瘍又は骨ペーজেット病等) を有する患者 ・ クレアチニンクリアランスが 35.0 mL/min 未満又は尿蛋白が 2 + 以上の患者 ・ 血清カルシウムが 8.0 mg/dL 未満の低カルシウム血症患者、又は、11.0 mg/dL を超える高カルシウム血症の患者 ・ 顎骨への侵襲的な歯科処置を受けている、又は予定がある、あるいは、口腔内の状態から投与が不適の患者 等
試験方法	本剤又はプラセボを 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 2 回点滴静脈内投与し、2 回目投与 1 年後までの 2 年間観察した。なお、全患者に同意取得時から毎日、カルシウム 610 mg/日、ビタミン D ₃ 400 IU/日及びマグネシウム 30 mg/日を投与した。
主要評価項目	新規椎体骨折
副次評価項目	1) 椎体骨折 (新規+増悪) 2) 臨床骨折 (臨床椎体骨折、非椎体骨折) 3) 腰椎骨密度 ^{a)} 4) 大腿骨近位部骨密度 (近位部 total、頸部) ^{a)} 5) 骨代謝マーカー a) 可能な医療機関で実施
その他の評価項目	1) 椎体骨折 (増悪) 2) 身長 3) QOL (EQ-5D ^{a)}) 4) 骨ジオメトリー [定量的コンピューター断層撮影法 (QCT)] ^{b)} 等 a) 健康状態、生活の質を調査するための調査方法。5 項目 (移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み) により健康状態を特定し、次に視覚評価により健康状態を評価 b) 可能な医療機関で実施

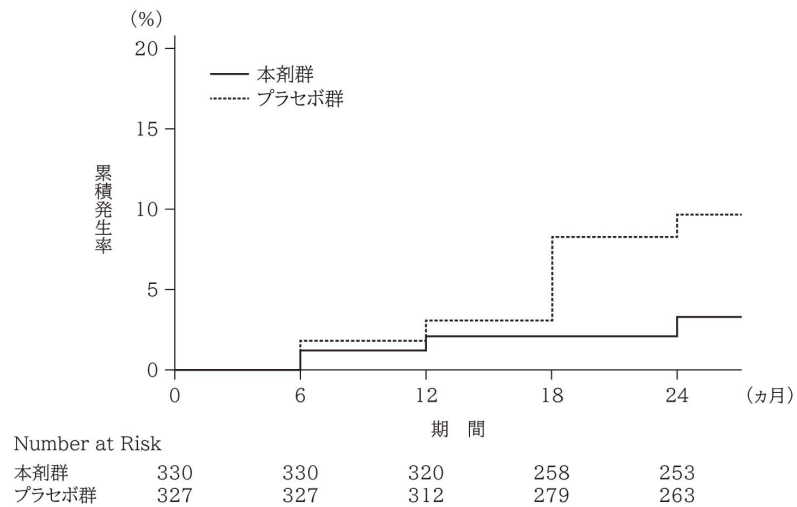
結果

有効性：主要評価項目

新規椎体骨折〔Full Analysis Set (FAS)〕

本剤は新規椎体骨折発生をプラセボに対して有意に抑制した (p=0.0029、log-rank 検定)。Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 カ月間の新規椎体骨折の累積発生率は本剤群で 3.3%、プラセボ群で 9.7%であり、本剤はプラセボに対して新規椎体骨折の発生率を 65% 抑制した (ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.17~0.72、Cox 回帰モデル)。また、24 カ月間の新規椎体骨折発生率 [(骨折発生被験者数/評価被験者数) ×100] は、本剤群で 3.0% (10/330 例)、プラセボ群で 8.9% (29/327 例) であり、本剤群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は 65.8%であった (p=0.0016、Fisher の直接確率検定)。

新規椎体骨折発生率
Kaplan-Meier 推定法



新規椎体骨折発生率^{a)}〔FAS〕

	新規椎体骨折発生率 ^{a)} (%)			
	6 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後
本剤群 (n=330)	1.2	2.1	2.1	3.3
プラセボ群 (n=327)	1.8	3.1	8.3	9.7

a) Kaplan-Meier 推定法に基づく

有効性：副次評価項目

1) 椎体骨折 (新規+増悪)〔FAS〕

本剤は椎体骨折 (新規+増悪) 発生をプラセボに対して有意に抑制した (p=0.0056、log-rank 検定)。Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 カ月間の椎体骨折 (新規+増悪) の累積発生率は本剤群で 3.6%、プラセボ群で 9.7%であった (ハザード比 0.39、95% 信頼区間 0.19~0.78、Cox 回帰モデル)。

椎体骨折 (新規+増悪) 発生率^{a)}〔FAS〕

	椎体骨折 (新規+増悪) 発生率 ^{a)} (%)			
	6 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後
本剤群	1.5	2.4	2.4	3.6
プラセボ群	1.8	3.1	8.3	9.7

a) Kaplan-Meier 推定法に基づく

結果

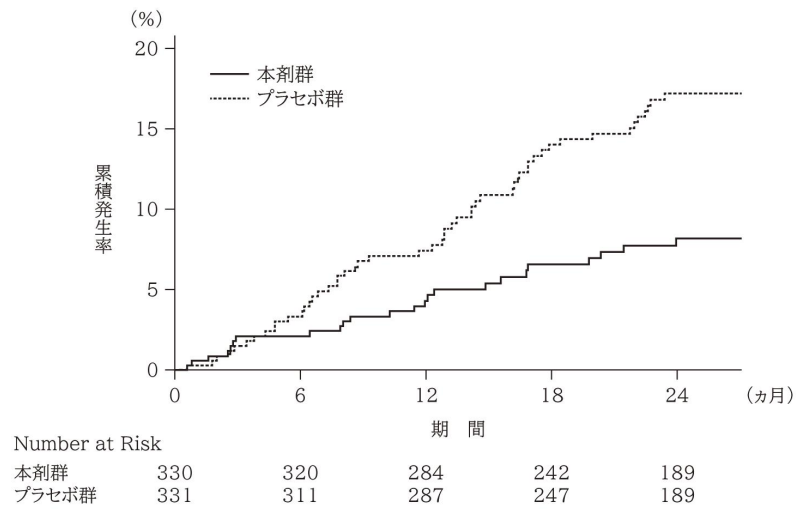
2) 臨床骨折^{a)} (臨床椎体骨折、非椎体骨折^{b)})

- a) 患者の訴え (臨床症状) があり、かつ治験責任 (分担) 医師が X 線フィルム上又は MRI 等により骨折を確認した場合
- b) 椎体以外の部位に生じた骨折を非椎体骨折とした

i) すべての臨床骨折 [FAS]

本剤はすべての臨床骨折発生をプラセボに対して有意に抑制した ($p=0.0014$ 、log-rank 検定)。Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 カ月間のすべての臨床骨折の累積発生率は本剤群で 8.2%、プラセボ群で 17.2%であった (ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.29~0.75、Cox 回帰モデル)。

すべての臨床骨折発生率
Kaplan-Meier 推定法



すべての臨床骨折発生率^{a)} [FAS]

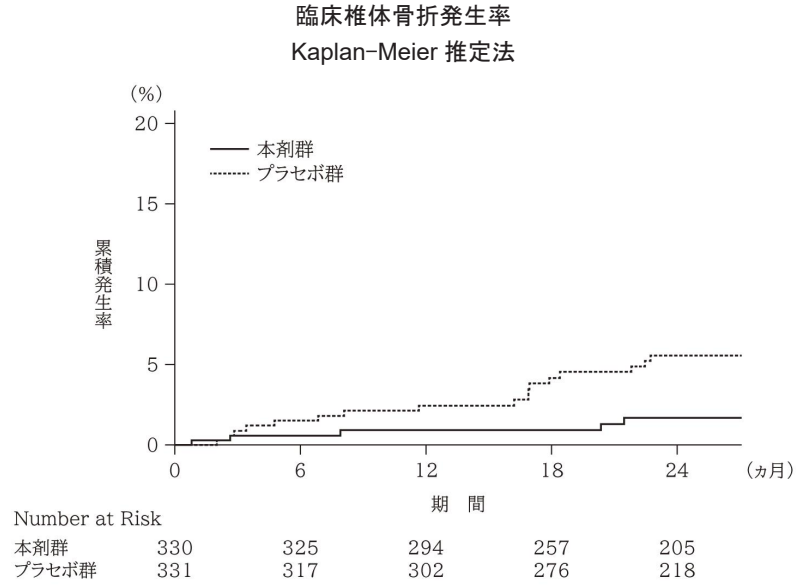
	すべての臨床骨折発生率 ^{a)} (%)			
	6 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後
本剤群	2.1	4.3	6.6	8.2
プラセボ群	3.4	7.4	14.0	17.2

a) Kaplan-Meier 推定法に基づく

結果

ii) 臨床椎体骨折 [FAS]

本剤は臨床椎体骨折発生をプラセボに対して有意に抑制した (p=0.0130、log-rank 検定)。Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 カ月間の臨床椎体骨折の累積発生率は本剤群で 1.7%、プラセボ群で 5.6%であった (ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.11~0.82、Cox 回帰モデル)。



臨床椎体骨折発生率^{a)} [FAS]

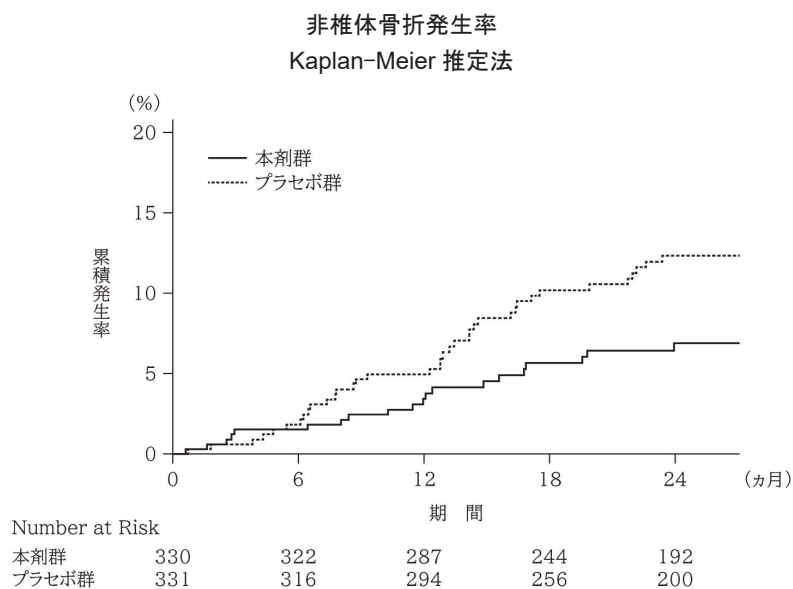
	臨床椎体骨折発生率 ^{a)} (%)			
	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後
本剤群	0.6	0.9	0.9	1.7
プラセボ群	1.5	2.5	4.2	5.6

a) Kaplan-Meier 推定法に基づく

結果

iii) 非椎体骨折〔FAS〕

本剤は非椎体骨折発生をプラセボに対して有意に抑制した (p=0.0292、log-rank 検定)。Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月間の非椎体骨折の累積発生率は本剤群で 6.9%、プラセボ群で 12.3%であり、本剤はプラセボに対して非椎体骨折発生率を 45%抑制した (ハザード比 0.55、95%信頼区間 0.32~0.95、Cox 回帰モデル)。



非椎体骨折発生率^{a)}〔FAS〕

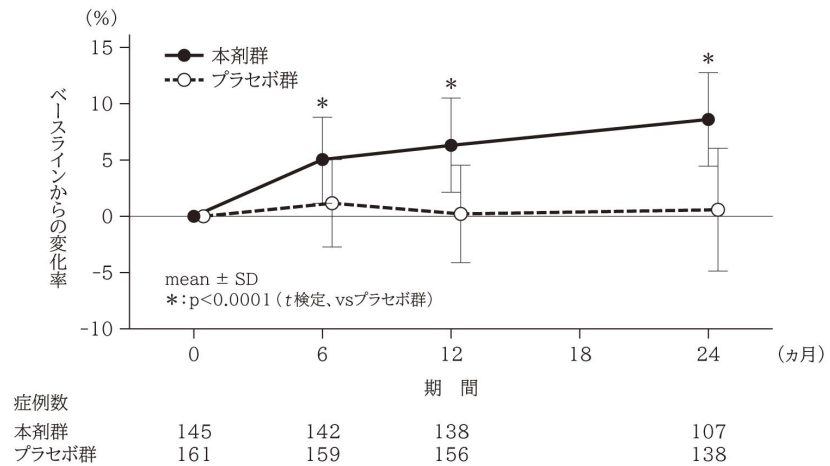
	非椎体骨折発生率 ^{a)} (%)			
	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後
本剤群	1.5	3.4	5.7	6.9
プラセボ群	1.8	5.0	10.2	12.3

a) Kaplan-Meier 推定法に基づく

3) 腰椎骨密度 [FAS]

開始時に対する 6、12、24 ヶ月後及び最終時における腰椎 (L2-4) 骨密度変化率 (mean ± SD) は、本剤群で 4.97 ± 3.82%、6.32 ± 4.18%、8.60 ± 4.15%及び 7.84 ± 4.23%、プラセボ群で 1.16 ± 3.88%、0.21 ± 4.32%、0.58 ± 5.45%及び 0.46 ± 5.38%であり、いずれの評価時点でも本剤群はプラセボ群と比較して有意に増加させた (いずれの時点も p<0.0001、t 検定)。

腰椎 (L2-4) 骨密度変化率の推移

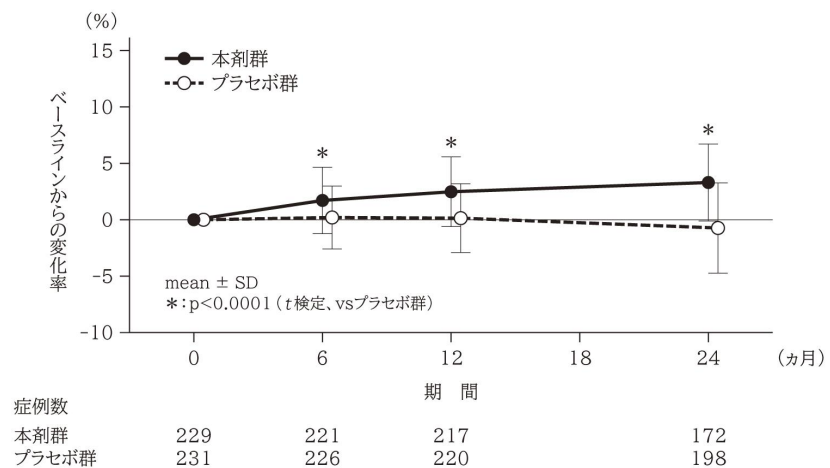


4) 大腿骨骨密度

i) 大腿骨近位部 total 骨密度 [FAS]

開始時に対する 6、12、24 ヶ月後及び最終時における大腿骨近位部 total 骨密度変化率 (mean ± SD) は、本剤群で 1.71 ± 2.94%、2.48 ± 3.09%、3.30 ± 3.41%及び 3.11 ± 3.31%、プラセボ群で 0.20 ± 2.79%、0.14 ± 3.05%、-0.73 ± 4.00%及び -0.73 ± 3.88%であり、いずれの評価時点でも本剤群はプラセボ群と比較して有意に増加させた (いずれの時点も p<0.0001、t 検定)。

大腿骨近位部 total 骨密度変化率の推移

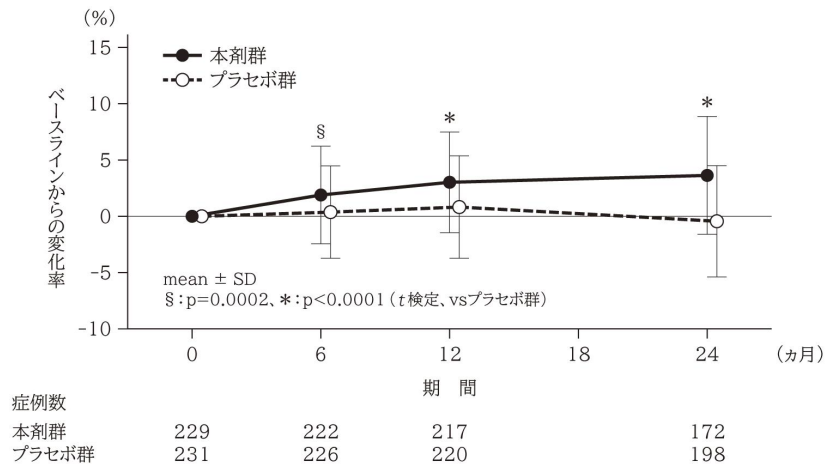


結果

ii) 大腿骨頸部骨密度 [FAS]

開始時に対する 6、12、24 カ月後及び最終時における大腿骨頸部骨密度変化率 (mean ± SD) は、本剤群で 1.89 ± 4.34%、3.02 ± 4.47%、3.63 ± 5.23%及び 3.54 ± 5.12%、プラセボ群で 0.37 ± 4.10%、0.82 ± 4.55%、-0.44 ± 4.94%及び -0.25 ± 5.06%であり、いずれの評価時点でも本剤群はプラセボ群と比較して有意に増加させた (6 カ月後は p=0.0002、以降いずれの時点も p<0.0001、t 検定)。

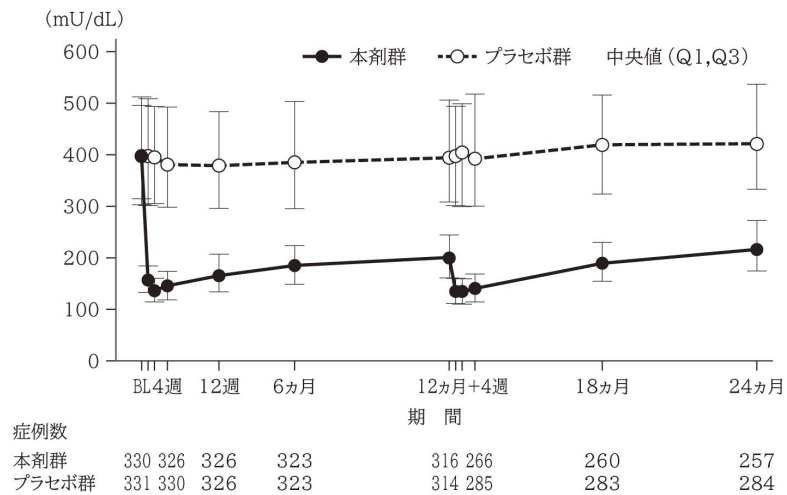
大腿骨頸部骨密度変化率の推移



5) 骨代謝マーカー [FAS]

骨吸収マーカー (血清 TRACP-5b、血清 CTx、尿中 NTx) 及び骨形成マーカー (血清 P1NP、血清 BAP) は、試験期間を通してプラセボ群より低値を推移した。

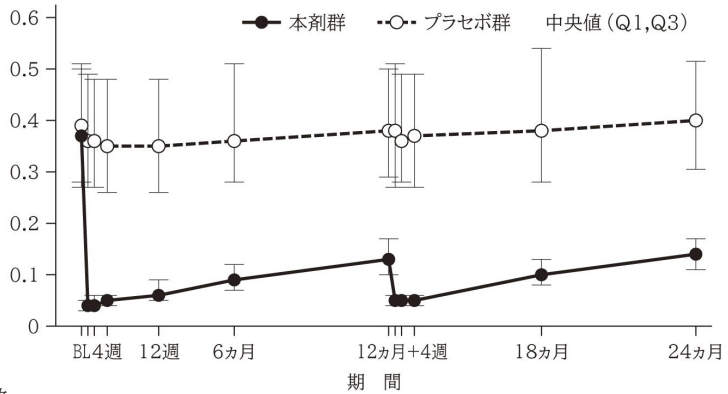
i) 血清 TRACP-5b



結果

ii) 血清 CTx

(ng/mL)

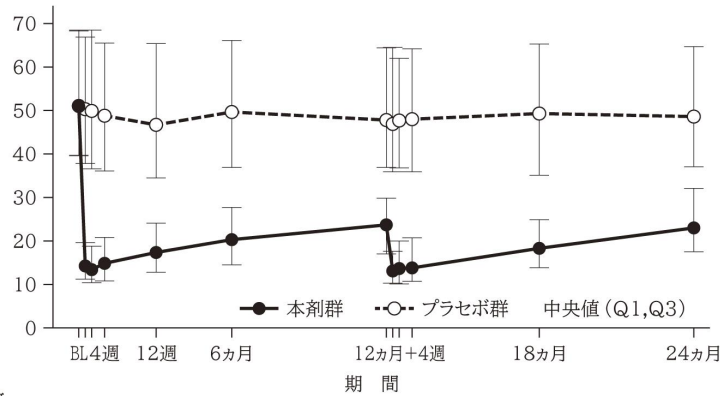


症例数

本剤群	330	326	326	323	316	266	260	257
プラセボ群	331	330	326	323	314	285	283	284

iii) 尿中 NTx

(nMBCE/mM creatinine)

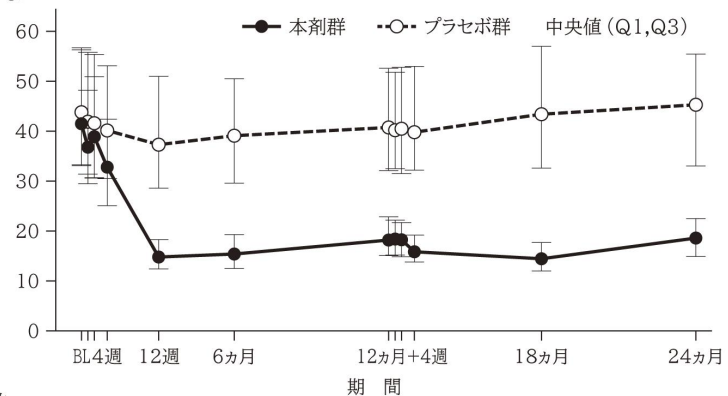


症例数

本剤群	330	326	326	323	316	266	260	257
プラセボ群	330	330	325	322	313	285	283	284

iv) 血清 P1NP

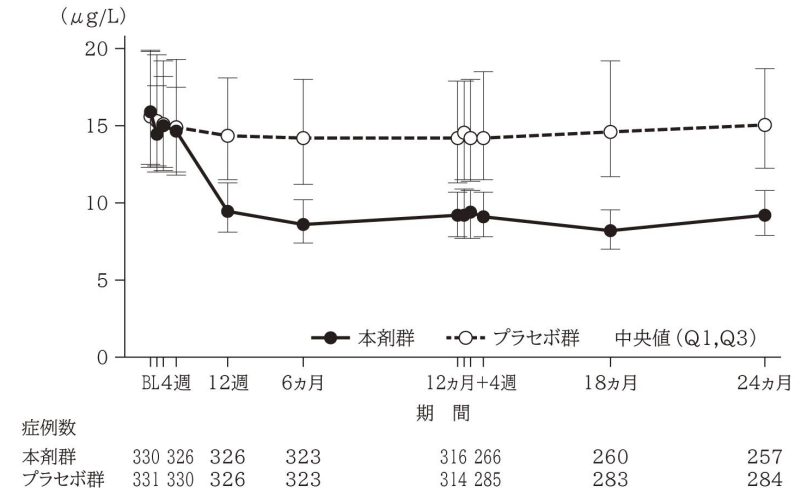
(ng/mL)



症例数

本剤群	330	326	325	323	316	266	260	257
プラセボ群	331	330	326	323	314	285	283	284

v) 血清 BAP



有効性：その他の評価項目

1) 椎体骨折（増悪）

投与後 24 ヶ月間の Kaplan-Meier 推定法に基づく椎体骨折（増悪）の累積発生率は、本剤群で 0.3%、プラセボ群で 0.0%であった。

2) 身長

開始時に対する最終時の身長の変化量の平均値は両群で同程度であり、本剤群で 0.3 cm、プラセボ群で 0.4 cm 低下した。

3) QOL (EQ-5D)

i) 5 項目法

日本語版 EQ-5D の効用値換算表に基づいた効用値を用いて、EQ-5D の 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）の評価を行ったところ、開始時に対する投与 24 ヶ月後の QOL 効用値の平均値及び各評価項目のシフトテーブルは、いずれの項目でも、両群ともに大きな変化はみられなかった。

ii) 視覚評価法 (VAS)

開始時に対する投与 24 ヶ月後の VAS の変化量の平均値は、両群ともに大きな変化はみられなかった。

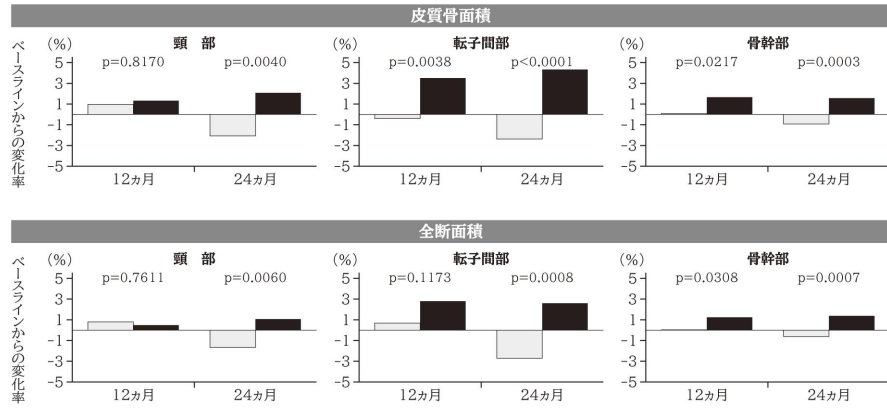
4) 骨ジオメトリー (QCT 構造パラメータ)

本剤群は大腿骨頸部、転子間部及び骨幹部のいずれの部位においても、プラセボ群と比較して、骨周囲長を増加させることなく、皮質骨面積、全断面積及び全骨密度を有意に増加させた（それぞれの p 値は図参照、t 検定）。また、断面二次モーメント (CSMI) 及び座屈比 (BR) 並びに断面係数 (SM) について、24 ヶ月時点において本剤ではプラセボに比べて、大腿骨頸部では CSMI、SM を有意に改善させ、BR では改善傾向を示した。大腿骨転子間部ではいずれの指標も有意に改善させた。大腿骨骨幹部では SM、BR を有意に改善させ、CSMI では改善傾向を示した（それぞれの p 値は図参照、いずれも t 検定）。

結果

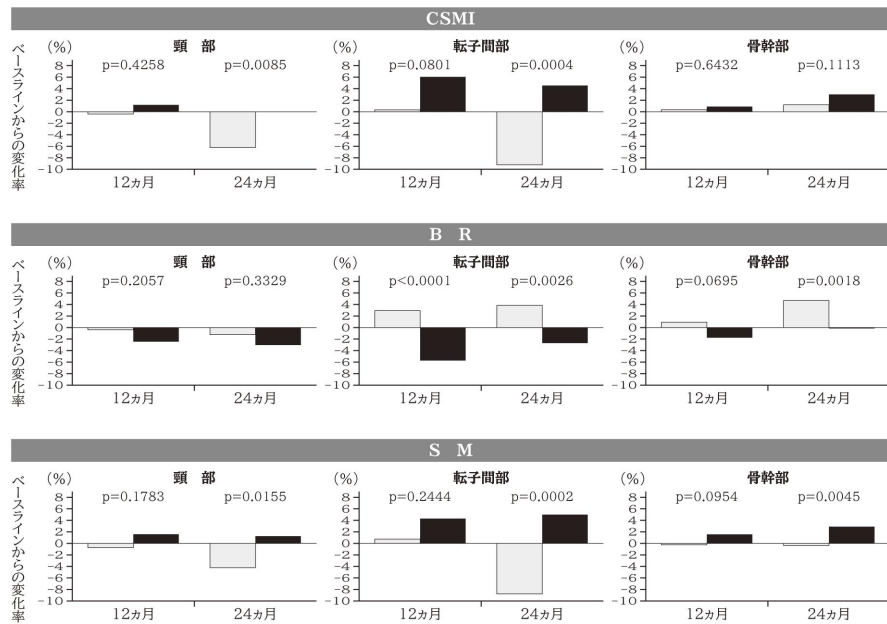
i) 骨ジオメトリー (QCT 構造パラメータ)

■ 本剤群 (12ヵ月:全部位n=51、24ヵ月:頸部・転子間部n=38、骨幹部n=37)
 □ プラセボ群 (12ヵ月:全部位n=54、24ヵ月:頸部n=45、転子間部・骨幹部n=46) mean, t 検定 (vs プラセボ群)



ii) 骨ジオメトリー (CSMI、BR、SM)

■ 本剤群 (12ヵ月:全部位n=51、24ヵ月:頸部・転子間部n=38、骨幹部n=37)
 □ プラセボ群 (12ヵ月:全部位n=54、24ヵ月:頸部n=45、転子間部・骨幹部n=46) mean, t 検定 (vs プラセボ群)



安全性

副作用 (臨床検査値の異常を含む) の発現率は、本剤群で 59.2% (197/333 例)、プラセボ群で 12.0% (40/332 例) であった。本剤群の主な副作用 (発現率 ≥ 5.0%) は、発熱 (本剤群、プラセボ群でそれぞれ 131 例、9 例、以下同)、関節痛 (36 例、1 例)、筋肉痛 (27 例、0 例)、倦怠感 (26 例、6 例)、インフルエンザ様疾患 (23 例、0 例)、血中カルシウム減少 (21 例、0 例)、頭痛 (20 例、3 例) であった。なお、本剤群で認められた重篤な副作用は、肺炎 1 例であり、死亡は認められなかった。また、副作用による中止例は本剤群では認められなかった。

結果	<p>臨床検査値の変動</p> <p>血清 ALP の平均値は、本剤群で初回投与 12 週後に減少し、以降 24 ヶ月後までプラセボ群よりも低値で推移した。ALP 活性の約 50% が骨由来であることから、本剤の骨吸収抑制作用により血清 ALP が低下したものと考えられた。また、血清無機リン、血清カルシウム及び血清補正カルシウムの平均値は、本剤群で初回投与 3 日後にわずかに低下したが、投与 7 日後には回復し、以降はプラセボ群と同程度の値で推移した。本剤の骨吸収抑制作用により骨から血中へのカルシウム・リン放出が抑制されたことにより、一過性の低下が認められたと考えられた。その他、両群ともに臨床検査値の大きな変動は認めなかった。</p>
----	--

② 海外第Ⅲ相二重盲検試験

(H2301 試験：HORIZON-PFT)〔国際共同治験、海外データ〕^{6,7)}

試験実施国/地域：欧州、北米、南米、オセアニア、アジアを含む 27 カ国

目的	閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤を 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 3 回点滴静脈内投与したときの新規椎体骨折及び大腿骨近位部骨折抑制効果を主要評価項目とした有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、層化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象	閉経後骨粗鬆症患者 7,736 例 〔無作為化された患者のうちデータの信頼性に問題があった 1 施設 29 例を除く Intention-To-Treat (ITT) 集団〕 なお、ITT 集団のうち、各年の来院時に 1 個以上の評価可能な椎体を有する Stratum I の患者を「mITT 集団 (n=5,675)」とした。
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 65～89 歳の患者（無作為割付時） 2) 以下の 2 つの骨折基準のうち、いずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 個以上の軽度又は 1 個以上の中等度の椎体骨折を有し、大腿骨頸部骨密度の T スコアが -1.5 以下の患者 ・ 既存椎体骨折の有無にかかわらず、大腿骨頸部骨密度の T スコアが -2.5 以下の患者 3) 経口ビスホスホネート製剤、フッ化物、ストロンチウム製剤及び PTH 製剤を投与できなかった又は投与しないことが決められていた患者 4) 歩行可能又は杖、歩行器等を使用して歩行可能な患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 年以内に静脈内投与のビスホスホネート製剤を使用した患者、もしくは、経口投与のビスホスホネート製剤を使用し、規定の休薬期間を取れない患者 ・ 副甲状腺ホルモン又はフッ化ナトリウムを規定期間以上使用し、休薬期間を取れない患者 ・ 副腎皮質ステロイドを 1 年以内に使用した患者 ・ 血清カルシウム濃度が 2.75 mmol/L 以上又は 2.00 mmol/L 未満の患者 ・ 汚染又は細菌尿がない、クレアチニンクリアランスが 30.0 mL/min 未満、又は尿蛋白が 2 + 以上の患者等
試験方法	<p>本剤又はプラセボを 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 3 回点滴静脈内投与し、3 回目投与 1 年後までの 3 年間観察した。なお、全患者に毎日、カルシウム 1,000～1,500 mg/日及びビタミン D 400～1,200 IU/日を投与した。</p> <p>（無作為化以前の骨粗鬆症治療薬（通常治療）の使用歴に基づいて、2 つの Stratum に層化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Stratum I：ベースに骨粗鬆症治療を受けていない患者グループ ・ Stratum II：ベースに使用可能とした骨粗鬆症治療薬 1 剤を投与している患者グループで、試験期間中、使用可能とした骨粗鬆症治療薬 1 剤を併用投与 <p>「通常治療」は、ホルモン補充療法（HRT）、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERMs、ラロキシフェン等）、カルシトニン、チボロン、タモキシフェン、デヒドロエピアンドロステロン、イプリフラボン及びメドロキシプロゲステロン等による薬物治療を含み、本剤以外のビスホスホネート製剤は除外した。</p>

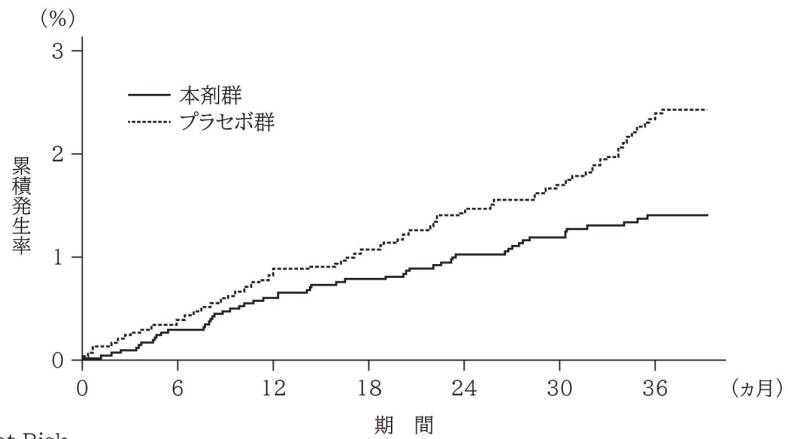
<p>主要評価項目</p>	<p>1) 36 ヶ月間での新規椎体骨折発生割合 2) 大腿骨近位部骨折の初発までの期間</p>																				
<p>主な副次評価項目</p>	<p>1) 椎体骨折 i) Stratum I における新規椎体骨折 (1 及び 2 年間) ii) Stratum I における椎体骨折 (新規+増悪) (1、2 及び 3 年間) iii) 中等度/重度の椎体変形 (1、2 及び 3 年間) 2) 臨床骨折 3) 骨密度 腰椎、大腿骨及び橈骨のベースラインからの変化率 4) 血清βCTx、血清 P1NP 及び血清 BAP のベースラインからの相対変化 5) 身長の変化 6) 活動制限日数 i) 臨床骨折による活動制限があった又は床上安静を要した日数の減少 ii) 背部痛による活動制限があった又は床上安静を要した日数の減少</p>																				
<p>結果</p>	<p>有効性：主要評価項目 1) 36 ヶ月間での新規椎体骨折発生割合 [modified intent-to-treat (mITT) (Stratum I)] 投与後 36 ヶ月間の新規椎体骨折の発生率 [(骨折発生被験者数/評価被験者数) × 100] は本剤群で 3.3% (92/2,822 例)、プラセボ群で 10.9% (310/2,853 例) であり、本剤はプラセボに対して新規椎体骨折の発生を有意に抑制した (p<0.001、尤度比検定)。相対リスク減少率は 70%であった (ロジスティック回帰モデル、相対リスク 0.30、95%信頼区間 0.24~0.38)。</p> <p style="text-align: center;">新規椎体骨折発生率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>新規椎体骨折発生率 (発生率 %)</caption> <thead> <tr> <th>期間 (ヵ月)</th> <th>本剤群 (n=2,822)</th> <th>プラセボ群 (n=2,853)</th> <th>相対リスク [95%信頼区間]</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0~12 (副次評価項目)</td> <td>1.5</td> <td>3.7</td> <td>0.40 [0.28~0.57]</td> <td>p<0.001</td> </tr> <tr> <td>0~24 (その他評価項目)</td> <td>2.2</td> <td>7.7</td> <td>0.29 [0.22~0.38]</td> <td>p<0.001</td> </tr> <tr> <td>0~36 (主要評価項目)</td> <td>3.3</td> <td>10.9</td> <td>0.30 [0.24~0.38]</td> <td>p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOCF (Last Observation Carried Forward) 相対リスク [95%信頼区間] : ロジスティック回帰モデル ロジスティック回帰モデルで解析した尤度比検定 (vsプラセボ群)</p>	期間 (ヵ月)	本剤群 (n=2,822)	プラセボ群 (n=2,853)	相対リスク [95%信頼区間]	p値	0~12 (副次評価項目)	1.5	3.7	0.40 [0.28~0.57]	p<0.001	0~24 (その他評価項目)	2.2	7.7	0.29 [0.22~0.38]	p<0.001	0~36 (主要評価項目)	3.3	10.9	0.30 [0.24~0.38]	p<0.001
期間 (ヵ月)	本剤群 (n=2,822)	プラセボ群 (n=2,853)	相対リスク [95%信頼区間]	p値																	
0~12 (副次評価項目)	1.5	3.7	0.40 [0.28~0.57]	p<0.001																	
0~24 (その他評価項目)	2.2	7.7	0.29 [0.22~0.38]	p<0.001																	
0~36 (主要評価項目)	3.3	10.9	0.30 [0.24~0.38]	p<0.001																	

結果

2) 大腿骨近位部骨折の初発までの期間 [ITT] ⁶⁾

本剤は大腿骨近位部骨折発生率をプラセボに対して有意に抑制した (p=0.0024、log-rank 検定)。Kaplan-Meier 推定法に基づく 36 ヶ月間の大腿骨近位部骨折の累積発生率は本剤群で 1.44%、プラセボ群で 2.49%であった (ハザード比 0.59、95%信頼区間 0.42~0.83、Cox 回帰モデル)。

大腿骨近位部骨折発生率
Kaplan-Meier 推定法



Number at Risk

本剤群	3,875	3,807	3,674	3,553	3,494	3,387	3,161
プラセボ群	3,861	3,806	3,694	3,577	3,499	3,397	3,144

副次評価項目およびその他評価項目

1) 椎体骨折 [mITT (Stratum I)]

投与後 12 ヶ月間及び 24 ヶ月間の新規椎体骨折発生率は下表のとおりであり、いずれも本剤はプラセボに対してその発生を有意に抑制した (p<0.001、尤度比検定)。

新規椎体骨折に関する評価 [mITT (Stratum I)]

	発生率 (n ^{a)} / N ^{b)}		相対リスク (95%信頼区間)	p 値 ^{c)}
	本剤群	プラセボ群		
i) 12 ヶ月間での 新規椎体骨折 ^{d)}	1.49% (42/2,822)	3.72% (106/2,853)	0.40 (0.28~0.57)	<0.001
ii) 24 ヶ月間での 新規椎体骨折 ^{e)}	2.23% (63/2,822)	7.71% (220/2,853)	0.29 (0.22~0.38)	<0.001

a) 骨折発生被験者数

b) 評価被験者数

c) 投与群及びベースライン時の既存椎体骨折数を説明変数としたロジスティック回帰モデルで解析した尤度比検定

d) 副次評価項目

e) その他評価項目

結果

2) 臨床骨折 [ITT]

本剤はすべての臨床骨折^{a)}及び臨床椎体骨折^{b)}並びに非椎体骨折^{c)}の発生率をプラセボに対して有意に抑制した (p<0.001、log-rank 検定)。投与 36 ヶ月間の Kaplan-Meier 推定法に基づく累積発生率は下表のとおりであった。

臨床骨折に関する評価 [ITT]

	発生率 ^{d)} (n ^{e)} / N ^{f)}		ハザード比 (95%信頼区間)	p 値 ^{g)}
	本剤群	プラセボ群		
i) すべての臨床骨折 ^{a)}	8.42% (308/3,875)	12.83% (456/3,861)	0.67 (0.58~0.77)	<0.001
ii) 臨床椎体骨折 ^{b)}	0.53% (19/3,875)	2.59% (84/3,861)	0.23 (0.14~0.37)	<0.001
iii) 臨床非椎体骨折 ^{c)}	7.97% (292/3,875)	10.71% (388/3,861)	0.75 (0.64~0.87)	<0.001

- a) 指、つま先及び顔面の骨折を除く
- b) 胸椎体骨折及び腰椎体骨折で構成
- c) 大腿骨近位部、手首、腕、肋骨及びその他 (椎体、指、つま先及び顔の骨折を除く) の骨折で構成
- d) Kaplan-Meier 推定法に基づく 36 ヶ月間の累積発生率
- e) 骨折発生被験者数
- f) 評価被験者数
- g) log-rank 検定

3) 骨密度 [ITT]

i) 腰椎骨密度、ii) 大腿骨近位部 total 骨密度及びiii) 大腿骨頸部骨密度のベースラインから 6、12、24、36 ヶ月後の変化率は下表のとおりであり、いずれも本剤はプラセボと比較して骨密度を有意に増加させた (p<0.001、三元配置分散分析)。橈骨遠位部では、本剤群はプラセボ群に対して 6 ヶ月後を除くすべての時点で有意な増加がみられた (すべて p<0.0001、同)。大腿骨転子部では、本剤群はプラセボ群に対してすべての時点で有意な増加がみられた (すべて p<0.0001、同)。

骨密度のベースラインからの変化率 [ITT]

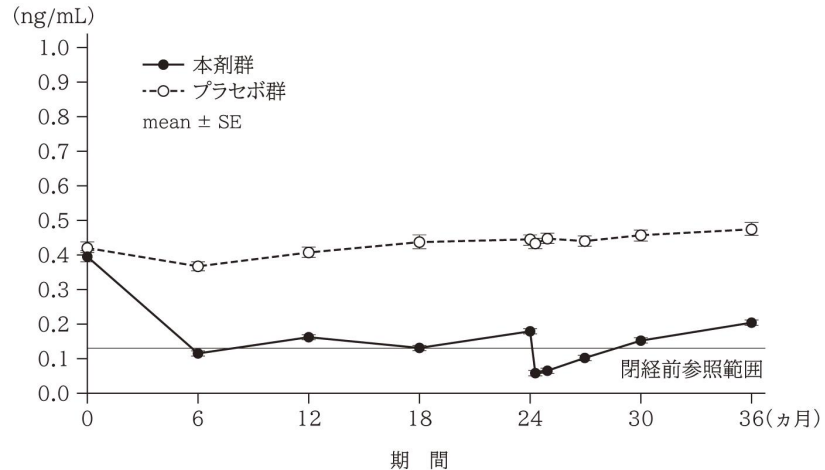
部位	評価時期	本剤群		プラセボ群		最小二乗平均の差 (95%信頼区間)	p 値 ^{e)}
		N ^{b)}	変化率 ^{a)}	N ^{b)}	変化率 ^{a)}		
i) 腰椎	6 ヶ月後	268	2.93	265	0.54	2.39 (1.81~2.96)	<0.001
	12 ヶ月後	262	3.88	258	0.22	3.66 (2.99~4.33)	
	24 ヶ月後	236	5.76	226	0.14	5.90 (5.09~6.71)	
	36 ヶ月後	228	6.95	212	0.24	6.71 (5.69~7.74)	
ii) 大腿骨近位部 total	6 ヶ月後	3,515	2.18	3,543	0.25	1.93 (1.76~2.09)	<0.001
	12 ヶ月後	3,516	2.83	3,542	-0.00	2.83 (2.65~3.01)	
	24 ヶ月後	3,228	3.72	3,248	-0.98	4.70 (4.48~4.92)	
	36 ヶ月後	3,061	4.15	3,077	-1.87	6.02 (5.77~6.28)	
iii) 大腿骨頸部	6 ヶ月後	3,522	2.17	3,549	0.60	1.58 (1.36~1.80)	<0.001
	12 ヶ月後	3,522	2.70	3,548	0.53	2.17 (1.94~2.41)	
	24 ヶ月後	3,234	3.38	3,254	-0.50	3.89 (3.62~4.16)	
	36 ヶ月後	3,067	3.92	3,083	-1.13	5.06 (4.76~5.36)	

- a) 最小二乗平均 (LS mean) (%)
- b) 評価被験者数
- c) 投与群、Stratum 及び地域 (又は治験実施医療機関) を説明変数とした三元配置分散分析

4) 骨代謝マーカー [ITT]

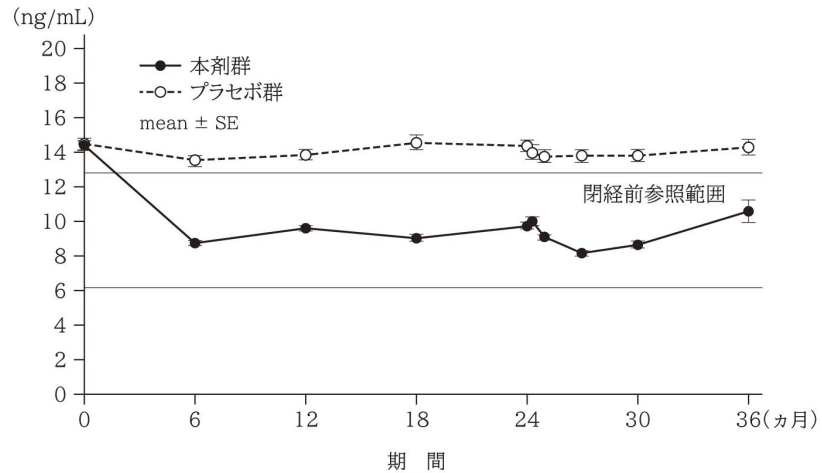
骨吸収マーカー（血清βCTx）及び骨形成マーカー（血清 BAP）は、試験期間を通して投与前値より低値を維持し、試験期間を通してプラセボ群より低値で推移した。

i) 血清βCTx



症例数	期 間						
本剤群	257	237	201	136	191	190	174
プラセボ群	260	248	214	156	196	197	170

ii) 血清 BAP



症例数	期 間						
本剤群	299	288	240	147	230	211	177
プラセボ群	305	295	258	166	237	223	174

5) 身長 [ITT]

ベースラインに対する 36 ヶ月後の身長は本剤群 (n=1,707) で 4.24 mm、プラセボ群 (n=1,686) で 6.96 mm 低下した (いずれも最小二乗平均)。本剤群はプラセボ群と比較して身長の低下を有意に抑制した (p<0.001、三元配置共分散分析)。

6) 活動制限日数 [ITT]

骨折又は背部痛により「活動制限された」及び「床上安静を要した」日数を評価したところ、いずれも本剤群はプラセボ群と比較して有意に少なかった (p<0.01、Wilcoxon の順位和検定)。

結果	<p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤群で 45.29%（1,749/3,862 例）、プラセボ群で 17.13%（660/3,852 例）であった。本剤群の主な副作用（発現率\geq5.0%）は、発熱（本剤群、プラセボ群でそれぞれ 617 例、78 例、以下同）、筋肉痛（362 例、62 例）、インフルエンザ様疾患（301 例、59 例）、関節痛（260 例、52 例）、頭痛（250 例、75 例）であった。なお、本剤群で認められた重篤な副作用は 31 例であり、死亡は 1 例であった。また、副作用による中止例は本剤群では 30 例であった。</p>
----	--

③ 海外第Ⅲb 相二重盲検試験（H2313 試験）〔海外データ〕^{8,9)}

アレンドロン酸使用歴が 1 年以上ある中等度/重度の閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者^{注1, 2)}（n=225）を対象に、アレンドロン酸（1 日 1 回 10 mg 又は週 1 回 70 mg 経口投与）^{注2)} から本剤に切り替えた場合とアレンドロン酸（週 1 回 70 mg 経口投与）を継続した場合とで腰椎（L1-4）骨密度を比較し、非劣性を検証する試験を実施した。

i) 骨密度〔mITT、ITT〕

主要評価項目である、ベースラインに対する 12 ヶ月後の腰椎（L1-4）骨密度の変化率を下表に示した。mITT 集団^{a)} 及び ITT 集団いずれも、両群間の差の両側 95%信頼区間の下限が事前に定めた非劣性限界値（-1.5%）を上回ったため、非劣性が検証された。

ベースラインに対する 12 ヶ月後の腰椎（L1-4）骨密度の変化率〔mITT、ITT〕

投与群	N	変化率 ^{b)}	両群間の差 ^{c)}	95%信頼区間	p 値 ^{d)}
mITT 集団^{a)}					
本剤群	106	0.120 ± 0.273	-0.708	-1.491~0.075	0.1199
アレンドロン酸群	110	0.828 ± 0.288			
ITT 集団 (LOCF)					
本剤群	113	0.167 ± 0.258	-0.646	-1.400~0.108	0.1544
アレンドロン酸群	112	0.813 ± 0.283			

a) ITT 集団（無作為化されたすべての患者）のうち 1 回以上治験薬が投与され、ベースライン及び 12 ヶ月後の骨密度の測定値を有する患者

b) 最小二乗平均 (mean) ± SE (%)

c) 最小二乗平均 (mean) (%)

d) 投与群、Stratum 及びベースライン時のアレンドロン酸使用期間を説明変数とした三元配置分散分析

ii) 安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤群では 35.4%（40/113 例）、アレンドロン酸群では 18.8%（21/112 例）であった。なお、重篤な副作用は、両群ともに認められなかった。

注 1) 本剤の効能・効果

【効能・効果】骨粗鬆症

注 2) 本邦におけるアレンドロン酸の効能・効果は「骨粗鬆症」であり、また、用法・用量は、1 日 1 回連日投与では「通常、成人にはアレンドロン酸として 5 mg を 1 日 1 回、毎朝起床時に水約 180 mL とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも 30 分は横

ならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」であり、週 1 回投与では「通常、成人にはアレンドロン酸として 35 mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180 mL 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、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」である。

④ 海外第Ⅲb 相二重盲検試験（H2315 試験）〔海外データ〕^{10, 11)}

ビスホスホネート製剤使用歴のない中等度/重度の閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者^{注 1, 2)} (n=128) を対象に、本剤とアレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口投与^{注 2)} の骨代謝マーカーに対する作用発現の迅速性を比較する試験を実施した。

i) 骨代謝マーカー

主要評価項目である、尿中 NTx のベースラインに対する 1 週後の相対変化は、検出限界 (LOD) 未満の NTx 値を補正せずに行った群間の比較では、本剤群で 16.38 ± 1.14 nmol BCE/mmol creatinine (n=58)、アレンドロン酸群で 35.45 ± 2.60 nmol BCE/mmol creatinine (n=56) であり (いずれも mean ± SE)、本剤群はアレンドロン酸群と比較して有意に減少した (p<0.0001、二元配置分散分析)。

ii) 安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤群では 63.8% (44/69 例)、アレンドロン酸群では 32.2% (19/59 例) であった。なお、重篤な副作用は、両群ともに認められなかった。

注 1) 本剤の効能・効果

【効能・効果】骨粗鬆症

注 2) 本邦におけるアレンドロン酸の効能・効果は「骨粗鬆症」であり、週 1 回投与の用法・用量は「通常、成人にはアレンドロン酸として 35 mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180 mL 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、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」である。

⑤ 海外第Ⅲb 相部分的二重盲検試験（H2409 試験）〔国際共同治験、海外データ〕^{12, 13)}

閉経後骨粗鬆症患者 (n=412) を対象に、本剤とテリパラチド (20 µg を 1 日 1 回連日皮下投与) を併用投与 (本剤+テリパラチド併用群) したとき、腰椎 (L1-4) 骨密度を指標として、テリパラチド単独投与 (テリパラチド単独群) に対する非劣性を検証する試験を実施した。

i) 腰椎骨密度

主要評価項目である、ベースラインに対する 52 週後の腰椎 (L1-4) 骨密度の変化率を下表に示した。最小二乗平均の差の両側 95%信頼区間の下限が事前に定めた非劣性限界値 (-2.0%) を上回ったため、非劣性が検証された。本剤単独群のベースラインに対する 52 週後の腰椎 (L1-4) 骨密度の変化率は、4.37 ± 0.40% (n=128) であった。

ベースラインに対する 52 週後の腰椎（L1-4）骨密度の変化率

投与群	N	変化率 ^{a)}	両群間の差 ^{b)}	95%信頼区間	p 値 ^{c)}
本剤 5mg + テリパラチド 20μg 併用群	122	7.51 ± 0.414	0.46	-0.65~1.57	0.4147
テリパラチド 20μg 単独群	131	7.05 ± 0.398			

a) 最小二乗平均 (LS mean) ± SE (%)

b) 最小二乗平均 (LS mean) (%)

c) 投与群及び国を説明変数とした二元配置分散分析

ii) 安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤+テリパラチド併用群では 65.7% (90/137 例)、テリパラチド単独群では 35.8% (49/137 例)、本剤群では 54.7% (75/137 例) であった。なお、重篤な副作用は、テリパラチド単独群で末梢性浮腫 1 例が認められた。

⑥ 海外第Ⅲ相二重盲検試験（M2308 試験）〔国際共同治験、海外データ〕^{14, 15)}

男性骨粗鬆症患者（n=302）を対象に、本剤を 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 2 回点滴静脈内投与したとき、腰椎骨密度を指標として、アレンドロン酸 70 mg 週 1 回経口投与^{注)} に対する非劣性を検証する試験を実施した。

i) 腰椎骨密度 [ITT、PP]

主要評価項目である、ベースラインに対する 24 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率を下表に示した。ITT 集団及び PP 集団^{a)} のいずれも、最小二乗平均の差の両側 95%信頼区間の下限が事前に定めた非劣性限界値 (-1.5%) を上回ったため、非劣性が検証された。

ベースラインに対する 24 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率 [ITT、PP]

投与群	N	変化率 ^{b)}	両群間の差 ^{c)}	95%信頼区間	p 値 ^{d)}
ITT 集団					
本剤群	152	6.07 ± 0.383	-0.13	-1.12~0.85	0.7935
アレンドロン酸群	147	6.20 ± 0.394			
PP 集団 ^{a)}					
本剤群	117	6.35 ± 0.437	-0.15	-1.27~0.97	0.7895
アレンドロン酸群	120	6.50 ± 0.449			

a) ITT 集団（無作為化されたすべての患者）のうち実施計画書から重要な逸脱がなかった患者

b) 最小二乗平均 (LS mean) (%), ITT 集団の 24 ヶ月後の欠測値に対して LOCF により補完

c) 最小二乗平均 (LS mean) (%)

d) 投与群、実施医療機関及びベースライン時の腰椎骨密度を説明変数とした共分散分析モデル

ii) 安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤群では 65.4% (100/153 例)、アレンドロン酸群では 26.4% (39/148 例) であった。なお、重篤な有害事象は、本剤群では 17.6% (27/153 例)、アレンドロン酸群では 20.9% (31/148 例) であった。

注) 本邦におけるアレンドロン酸の週 1 回投与の用法・用量は「通常、成人にはアレンドロン酸として 35 mg を 1 週間に 1 回、朝起床時に水約 180 mL 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、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」である。

⑦ 海外第Ⅲ相二重盲検試験（N2312 試験）〔国際共同治験、海外データ〕^{16, 17)}

閉経後骨減少症患者^{注)} (n=581) を対象に、本剤を 15 分以上かけて単回又は 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 2 回点滴静脈内投与し、腰椎骨密度を指標としてプラセボ対照の試験を実施した。

i) 腰椎骨密度〔ITT〕

主要評価項目である、ベースラインに対する 24 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率を下表に示した。閉経直後群及び閉経群における本剤 2 回群とプラセボ群、本剤 1 回群とプラセボ群の最小二乗平均の差は、いずれも有意差を示した (p<0.0001、二元配置分散分析)。

ベースラインに対する 24 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率〔ITT〕

投与群	N	変化率 ^{a)}	対比較 (pairwise comparison)	両群間 の差 ^{b)}	95%信頼区間	p 値 ^{c)}
閉経 5 年未満群						
本剤 2 回群	77	4.62	本剤 2 回群-本剤 1 回群	0.59	-0.53~1.71	0.2993
本剤 1 回群	70	4.03	本剤 2 回群-プラセボ群	6.86	5.77~7.96	p<0.0001
プラセボ群	77	-2.24	本剤 1 回群-プラセボ群	6.27	5.15~7.39	p<0.0001
閉経 5 年以上群						
本剤 2 回群	121	5.60	本剤 2 回群-本剤 1 回群	0.84	-0.12~1.79	0.0868
本剤 1 回群	111	4.76	本剤 2 回群-プラセボ群	6.24	5.32~7.17	p<0.0001
プラセボ群	125	-0.65	本剤 1 回群-プラセボ群	5.41	4.46~6.36	p<0.0001

a) 最小二乗平均 (LS mean) (%), ITT 集団の 24 ヶ月後の欠測値に対して LOCF により補完

b) 最小二乗平均 (LS mean) (%)

c) 各群の ITT 集団で投与群及び地域を説明変数とした二元配置分散分析 (多重比較検定の調整のため閉手順)

ii) 安全性

副作用 (臨床検査値の異常を含む) の発現率は、本剤 2 回群では 60.1% (119/198 例)、本剤 1 回群では 60.8% (110/181 例)、プラセボ群では 20.8% (42/202 例) であった。なお、重篤な副作用は、本剤 2 回群では低カルシウム血症 1 例^{d)}、本剤 1 回群では骨髄炎及び骨壊死 1 例^{e)}、失神 1 例、プラセボ群では痙攣 1 例が認められた。

d) 60 歳女性。本剤 1 回目投与の約 3 週後に報告

e) 51 歳女性。本剤投与 1 年後及びプラセボ投与約 3 週後に顎の痛みを伴った口腔内感染を発症。治験責任医師は根尖歯膿瘍と判定

注) 本剤の効能・効果

【効能・効果】骨粗鬆症

2) 安全性試験

① 海外第Ⅲa 相長期投与試験

(H2301E1 試験：6年間継続試験)〔国際共同治験、海外データ〕^{18,19)}

試験実施国/地域：欧州、北米、南米、アジア、オセアニアを含む 21 ヶ国

目的	H2301 試験を完了した閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤又はプラセボを 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 3 回継続投与したときの長期安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、H2301 試験 (HORIZON-PFT) からの 3 年継続試験 (計 6 年)
対象	H2301 試験を完了した閉経後骨粗鬆症患者 2,456 例 (ITT) なお、投与 3、6 年後に大腿骨頸部の骨密度 (DXA) 測定を行ったすべての ITT 集団を「mITT 集団 (n=1,428)」とした。
主な選択基準	1) H2301 試験で 3 回の治験薬投与を受けた 93 歳以下の患者 (本試験無作為割付時) 2) 歩行可能又は杖、歩行器等を使用して歩行可能な患者 3) 血清カルシウム値が正常範囲である患者 (H2301 試験でカルシウム 1,000~1,500mg/日及びビタミン D 400~1,200 IU/日を本試験組入れ前 3 ヶ月以上継続服用した患者) 4) 大腿骨近位部の DXA 測定実施患者 (H2301 試験最終来院/本試験スクリーニング時)
主な除外基準	・ H2301 試験で重大な逸脱があった患者 ・ 本剤以外のビスホスホネート製剤等骨代謝に影響を与える薬剤を使用した患者
試験方法	H2301 試験でゾレドロン酸を投与していた被験者は、本試験ではゾレドロン酸群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比率で無作為に割り付けられた。 本剤又はプラセボを 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 3 回点滴静脈内投与し、3 回目投与 1 年後までの 3 年間観察した。なお、全患者に毎日、カルシウム 1,000~1,500 mg/日及びビタミン D ₃ (又は生物学的同等量のビタミン D ₂) 400~1,200 IU/日を投与した。 本試験ベースラインは、H2301 試験での投与 3 年後であり、本試験での初回治験薬投与前である。
主要評価項目	投与 3 年後から 6 年後までの大腿骨頸部骨密度の変化率
副次評価項目	1) 大腿骨 (頸部、近位部 total、転子部)、腰椎及び橈骨遠位部骨密度の変化率 i) 投与 3 年後から 4.5、6 年後までの変化率 ii) 0 年目から 4.5、6 年後までの変化率 2) 椎体骨折発生率 i) 投与 3 年後から 6 年後までの新規椎体骨折発生率 ii) 投与 3 年後から 6 年後までの椎体骨折 (新規+増悪) 発生率 3) 本試験中 3 年間の臨床骨折発生率 4) 0 年目又は投与 3 年後から 4.5、6 年後までの骨代謝マーカーの相対変化
結果	有効性：主要評価項目 1) 投与 3 年後から 6 年後までの大腿骨頸部骨密度の変化率 [mITT] 投与 3 年後 (本試験ベースライン) から 6 年後までの大腿骨頸部骨密度の変化率 (最小二乗平均) は、本剤 6 年群で 0.24% (n=451)、本剤 3 年/プラセボ 3 年群で -0.80% (n=470) であり、最小二乗平均の差は 1.04% (95%信頼区間 0.43~1.65) で、統計学的に有意であった (p=0.0009、t 検定)。 有効性：副次評価項目 1) 骨密度の変化率 [ITT] 大腿骨 (頸部、近位部 total、転子部)、腰椎及び橈骨遠位部骨密度の i) 投与 3 年後 (本試験ベースライン) から 4.5、6 年後までの変化率、ii) 0 年目 (H2301 試験ベースライン) から 4.5、6 年後までの変化率は、下表のとおりであった。

結果

大腿骨頸部、大腿骨近位部、転子部、腰椎及び橈骨遠位部骨密度の
投与3年後又は0年目からの変化率 [ITT]

部位	評価時期	本剤6年群		本剤3年/ プラセボ3年群		最小二乗平均の差 (95%信頼区間)	p値 ^{c)}
		N ^{a)}	変化率 ^{b)}	N ^{a)}	変化率 ^{b)}		
i) 投与3年後からの骨密度変化率 (%)							
大腿骨 頸部	4.5年後	525	0.59	544	0.06	0.53 (-0.02~1.08)	0.0568
	6年後 ^{d)}	451	0.24	470	-0.80	1.04 (0.43~1.65)	0.0009
大腿骨 近位部 total	4.5年後	525	0.37	544	-0.18	0.55 (0.18~0.92)	0.0037
	6年後	451	-0.36	470	-1.58	1.22 (0.75~1.70)	<0.0001
転子部	4.5年後	525	0.63	544	-0.15	0.78 (0.25~1.31)	0.0042
	6年後	451	0.03	470	-1.49	1.52 (0.87~2.17)	<0.0001
腰椎	4.5年後	101	2.41	102	1.01	1.40 (0.38~2.42)	0.0075
	6年後	100	3.20	84	1.18	2.03 (0.76~3.29)	0.0018
橈骨 遠位部	4.5年後	100	0.45	99	-0.86	1.32 (0.40~2.24)	0.0053
	6年後	96	-0.12	82	-0.49	0.37 (-0.71~1.45)	0.5036
ii) 0年目からの骨密度変化率 (%)							
大腿骨 頸部	4.5年後	524	4.86	540	4.11	0.75 (0.02~1.48)	0.0444
	6年後	450	4.50	467	3.14	1.36 (0.58~2.15)	0.0007
大腿骨 近位部 total	4.5年後	524	4.86	540	4.24	0.62 (0.04~1.20)	0.0356
	6年後	450	4.28	467	2.81	1.47 (0.80~2.14)	<0.0001
転子部	4.5年後	524	7.98	540	6.61	1.36 (0.53~2.20)	0.0014
	6年後	450	7.67	467	5.17	2.50 (1.56~3.44)	<0.0001
腰椎	4.5年後	44	11.30	45	10.20	1.10 (-1.72~3.91)	0.4402
	6年後	42	12.14	38	10.08	2.06 (-1.05~5.17)	0.1910
橈骨 遠位部	4.5年後	41	0.90	43	0.67	0.23 (-1.20~1.66)	0.7512
	6年後	36	0.57	35	0.95	-0.39 (-2.33~1.56)	0.6929

a) 評価被験者数

b) 最小二乗平均 (LS mean)

c) 投与群及び地域を説明変数とした分散分析モデルから求めた t 検定

d) 主要評価項目 [mITT]

2) 椎体骨折発生割合 [ITT]

- i) 投与3年後 (本試験ベースライン) から6年後までの新規椎体骨折発生率は、本剤6年群で3.0% (骨折発生被験者数/評価被験者数: 14/469)、本剤3年/プラセボ3年群で6.2% (同: 30/486) であり [相対リスク 0.48 (95%信頼区間 0.26~0.90)]、本剤6年群は本剤3年/プラセボ3年群に比べて骨折を有意に抑制した (p=0.0348、ロジスティック回帰モデル)。
- ii) 投与3年後 (本試験ベースライン) から6年後までの椎体骨折 (新規+増悪) 発生割合は、本剤6年群で3.4% (同: 16/469)、本剤3年/プラセボ3年群で7.0% (同: 34/486) であり [相対リスク 0.49 (95%信頼区間 0.27~0.87)]、本剤6年群は本剤3年/プラセボ3年群に比べて骨折を有意に抑制した (p=0.0302、同)。

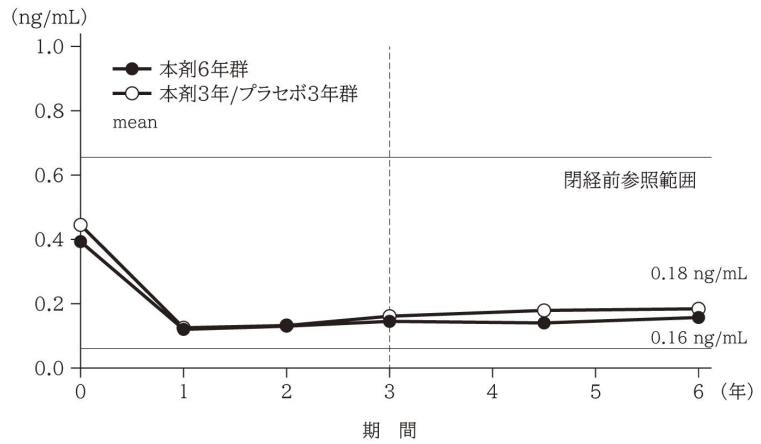
3) 臨床骨折発生率 [ITT]

Kaplan-Meier 推定法に基づく本試験3年間の臨床骨折発生率は、本剤6年群で8.28% (51/616)、本剤3年/プラセボ3年群で8.27% (51/617) であり [ハザード比 1.04 (95%信頼区間 0.71~1.54)]、本剤6年群と本剤3年/プラセボ3年群の骨折リスクは同程度であることが示された (p=0.8368、Wald 検定)。

4) 骨代謝マーカーの相対変化 [ITT]

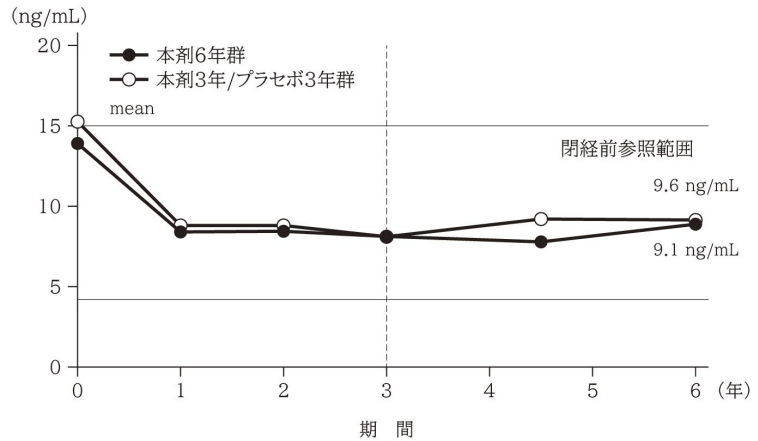
投与3年後（本試験ベースライン）から4.5、6年後までの骨代謝マーカー（血清 β CTx、血清BAP及び血清P1NP）の平均値は、いずれの時点でも本剤6年群が本剤3年/プラセボ3年群よりも低値で推移した。また、期間全体で、いずれの骨代謝マーカーの平均値も閉経前の閉経前参照範囲内であった。

i) 血清 β CTx



症例数	0	1	2	3	4.5	6
本剤6年群	44	39	41	44	18	27
本剤3年/プラセボ3年群	46	37	38	46	17	28

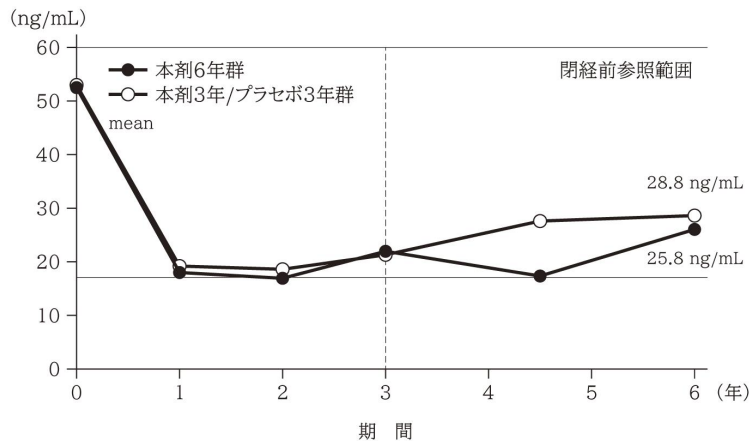
ii) 血清BAP



症例数	0	1	2	3	4.5	6
本剤6年群	54	48	51	52	46	41
本剤3年/プラセボ3年群	58	49	51	52	43	41

結果

iii) 血清 P1NP



症例数	0	1	2	3	4	5	6
本剤6年群	113	107	105	588	433		392
本剤3年/プラセボ3年群	134	125	121	574	480		414

安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤6年群（無作為化）で18.1%（111/613例）、本剤3年/プラセボ3年群（無作為化）で15.3%（94/616例）であった。本剤6年群で本剤3年/プラセボ3年群と比べて発現率が高かった副作用は、発熱（それぞれ2.9%、1.6%、以下同）、筋肉痛（3.1%、2.4%）、骨痛（3.3%、1.3%）、頭痛（2.8%、1.9%）、悪寒（1.5%、0.6%）、疲労（1.3%、1.5%）、悪心（1.0%、1.0%）、インフルエンザ様疾患（1.1%、0.8%）であった。また、プラセボ3年/本剤3年群（非無作為化）で認められた副作用の発現率は39.1%（478/1,221例）であった。プラセボ3年/本剤3年群での主な副作用（発現率 $\geq 5\%$ ）は、発熱（12.9%）、筋肉痛（10.4%）、悪寒（4.5%）、疲労（3.8%）、悪心（3.6%）、及びインフルエンザ様疾患（2.3%）であった。

なお、重篤な副作用は、本剤6年群で0.7%、本剤3年/プラセボ3年群で3例（0.5%）、プラセボ3年/本剤3年群で8例（0.7%）であった。そのうち、心房細動が4例（本剤6年群で2例、本剤3年/プラセボ3年群で2例）に認められた。

② 海外第Ⅲb 相長期投与試験

（H2301E2 試験：9年間継続試験）〔国際共同治験、海外データ〕^{20, 21)}

H2301E1 試験を完了した閉経後骨粗鬆症患者（n=190）を対象に、本剤又はプラセボを1回15分以上かけて1年間隔で3回点滴静脈内投与し、大腿骨近位部 total 骨密度を指標として、プラセボを対照に H2301E1 試験からの3年継続試験（計9年）を実施した。

i) 大腿骨近位部 total 骨密度 [mITT]

主要評価項目である、投与6年後（本試験ベースライン、以下同）から9年後までの大腿骨近位部 total 骨密度の変化率（最小二乗平均）は、下表のとおりであった。

大腿骨近位部 total 骨密度の投与6年後（本試験ベースライン）から9年後までの変化率 [mITT]

投与群	N	変化率 ^{a)}	両群間の差 ^{b)}	95%信頼区間	p 値 ^{c)}
本剤9年群	67	-0.54 ± 0.433	0.78	-0.37~1.93	0.1833
本剤6年/プラセボ3年群	69	-1.31 ± 0.427			

- a) 最小二乗平均 (LS mean) ± SE (%)
 b) 最小二乗平均 (LS mean) (%)
 c) 投与群及び地域を説明変数とした分散分析モデルから求めた *t* 検定

ii) 大腿骨頸部骨密度 [ITT]

副次評価項目である、投与 6 年後から 9 年後までの大腿骨頸部骨密度の変化率 (最小二乗平均) は、下表のとおりであった。

大腿骨頸部骨密度の投与 6 年後 (本試験ベースライン) から 9 年後までの変化率 [ITT]

投与群	N	変化率 ^{a)}	両群間の差 ^{b)}	95%信頼区間	p 値 ^{c)}
本剤 9 年群	67	-1.11 ± 0.554	0.06	-1.41~1.53	0.9351
本剤 6 年/プラセボ 3 年群	69	-1.17 ± 0.547			

- a) 最小二乗平均 (LS mean) ± SE (%)
 b) 最小二乗平均 (LS mean) (%)
 c) 投与群及び地域を説明変数とした分散分析モデルから求めた *t* 検定

iii) 椎体骨折 [ITT]

投与 6 年後から 9 年後までの新規椎体骨折発生率並びに椎体骨折 (新規+増悪) 発生率は、下表のとおりであった。

椎体骨折発生率 [ITT]

投与群	n ^{a)} /N ^{b)}	発生率 (%)	相対リスク (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値 ^{c)}
i) 新規椎体骨折発生率					
本剤 9 年群	3/95	3.2	0.600 (0.148~2.440)	0.576 (0.130~2.551)	0.4607
本剤 6 年/プラセボ 3 年群	5/95	5.3			
ii) 椎体骨折 (新規+増悪) 発生率					
本剤 9 年群	3/95	3.2	0.600 (0.148~2.440)	0.576 (0.130~2.551)	0.4607
本剤 6 年/プラセボ 3 年群	5/95	5.3			

- a) 骨折発生被験者数
 b) 評価被験者数
 c) 投与群及び投与 6 年後の椎体骨折数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

iv) 臨床骨折 [ITT]

Kaplan-Meier 推定法に基づく本試験 3 年間の臨床骨折発生率は、下表のとおりであった。

臨床骨折発生率 [ITT]

投与群	n ^{a)} /N ^{b)}	発生率 ^{c)} (%)	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値 ^{d)}
本剤 9 年群	10/95	12.24	1.11 (0.45~2.73)	0.8211
本剤 6 年/プラセボ 3 年群	9/95	9.51		

- a) 骨折発生被験者数
 b) 評価被験者数
 c) Kaplan-Meier 推定法に基づく
 d) 投与群並びに H2301 及び H2301E1 試験中の臨床骨折の有無を説明変数とした Cox 回帰モデルから求めた Wald 検定

v) 骨代謝マーカー [ITT]

投与6年後から7、8、9年後までの骨代謝マーカー（血清βCTx及び血清P1NP）は、下表のとおりであった。中央値は試験期間を通して、両群ともに基準値範囲内を維持し、0年目の値を上回ることにはなかった。

血清βCTx及び血清P1NP（対数値）の
投与6年後（本試験ベースライン）から9年後までの群間比較 [ITT]

マーカー	評価時期	本剤9年群		本剤6年/プラセボ3年群		相対変化 ^{c)} (95%信頼区間)	p値 ^{d)}
		N ^{a)}	ベースラインに対する変化率 ^{b)}	N ^{a)}	ベースラインに対する変化率 ^{b)}		
血清βCTx	6年後	59	—	58	—	—	0.0483
	7年後	46	1.00 (0.91~1.09)	46	1.12 (1.02~1.23)	0.89 (0.78~1.01)	0.0775
	8年後	42	1.09 (0.98~1.21)	41	1.16 (1.05~1.29)	0.93 (0.81~1.08)	0.3664
	9年後	42	1.12 (0.99~1.26)	41	1.12 (1.07~1.37)	0.92 (0.78~1.10)	0.3690
血清P1NP	6年後	88	—	86	—	—	0.1985
	7年後	56	0.97 (0.89~1.05)	61	1.19 (1.10~1.29)	0.82 (0.73~0.92)	0.0007
	8年後	52	0.99 (0.92~1.07)	53	1.09 (1.01~1.18)	0.91 (0.81~1.02)	0.0935
	9年後	50	1.09 (0.98~1.21)	52	1.23 (1.11~1.37)	0.88 (0.76~1.02)	0.0998

a) 評価被験者数

b) 最小二乗平均 (LS mean 対数値) の投与6年後（本試験のベースライン）に対する比

c) 対数変換を用いたベースラインに対するベースライン後の値の比

d) 治療、地域及び投与6年後の対数変換値を説明変数とした共分散分析モデル

vi) 安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤9年群で10.9%（10/92例）、本剤6年/プラセボ3年群で5.3%（5/95例）であった。なお、重篤な副作用は、本剤6年/プラセボ3年群で1例（1.1%）2件（類天疱瘡、動悸）であった。死亡は両群ともに認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

① 男性骨粗鬆症患者（M2309試験）〔国際共同試験、海外データ〕^{22, 23)}

男性骨粗鬆症患者（n=1,199）を対象に、本剤又はプラセボを1回15分以上かけて1年間隔で2回点滴静脈内投与する試験を実施した。

i) 椎体骨折

主要評価項目である、24ヵ月間に新規椎体骨折が発生した患者の割合は、本剤群で1.6%〔骨折発生被験者数（n）/評価被験者数（N）：9/553〕プラセボ群で4.9%（同：28/574）であり、本剤群はプラセボ群と比較して新規椎体骨折の発生を有意に抑制した〔相対リスク0.33（95%信頼区間0.16~0.70）、p=0.0016、尤度比検定〕。

ii) 副作用

副作用（臨床検査値の異常を含む）は、本剤群で54.9%（323/588例）、プラセボ群で17.0%（104/611例）であった。また、重篤な副作用は、本剤群6例（1.0%）、プラセボ群4例（0.7%）で認められ、本剤群では、心房細動3例、脳血管障害、失神及び薬物有害反応が各1例であった。

②ステロイド性骨粗鬆症患者（O2306 試験）〔国際共同治験、海外データ〕^{24,25)}

ステロイド性骨粗鬆症患者（n=833）を対象に、本剤とリセドロン酸 5 mg、1 日 1 回連日経口投与^{a)}を比較する試験を実施した。

a)本邦におけるリセドロン酸 1 日 1 回連日投与の用法・用量は、「通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして 2.5 mg を 1 日 1 回、起床時に十分量（約 180mL）の水とともに経口投与する。」である。

i) 腰椎骨密度〔mITT〕

主要評価項目である、ベースラインに対する 12 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率（最小二乗平均）は、治療部分集団（高用量副腎皮質ステロイド療法 > 3 ヶ月）、予防部分集団（高用量副腎皮質ステロイド療法 ≤ 3 ヶ月）のいずれにおいても本剤群はリセドロン酸群と比較して有意な増加を示した（それぞれ p=0.0001、< 0.0001、三元配置分散分析モデル）。治療部分集団及び予防部分集団ともに、本剤のリセドロン酸に対する非劣性が検証され、さらに優越性も示された。

ベースラインに対する 12 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率〔mITT〕

投与群	N	変化率 ^{a)}	両群間の差 ^{a)}	95%信頼区間	p 値 ^{b)}
i) 治療部分集団（高用量副腎皮質ステロイド療法 > 3 ヶ月）					
本剤群	249	4.06	1.36	0.67~2.05	0.0001
リセドロン酸群	245	2.71			
ii) 予防部分集団（高用量副腎皮質ステロイド療法 ≤ 3 ヶ月）					
本剤群	129	2.60	1.96	1.04~2.88	<0.0001
リセドロン酸群	136	0.64			

a) 最小二乗平均（LS mean）（%）

b) 投与群、性別、地域を説明変数とした三元配置分散分析モデル

ii) 副作用

副作用（臨床検査値の異常を含む）は、治療部分集団では本剤群で 38.2%（104/272 例）、リセドロン酸群で 18.3%（50/273 例）、予防部分集団では本剤群で 35.4%（51/144 例）、リセドロン酸群で 18.8%（27/144 例）であった。また、重篤な副作用は、治療部分集団では本剤群 6 例（2.2%）、リセドロン酸群 0 例（0%）、予防部分集団では本剤群 1 例（0.7%）、リセドロン酸群 1 例（0.7%）で認められた。

③非外傷性大腿骨近位部骨折後の骨粗鬆症性骨折

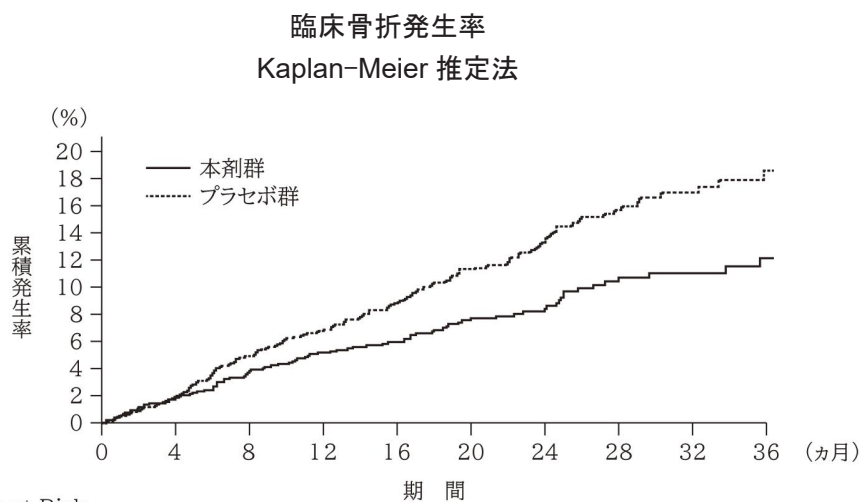
（L2310 試験：HORIZON-RFT）〔国際共同治験、海外データ〕^{26~28)}

非外傷性大腿骨近位部骨折の手術後 90 日以内の患者（n=2,127）を対象に、本剤又はプラセボを 1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で 3 回^{a)}点滴静脈内投与し、本剤の有効性及び安全性を評価する試験を実施した。

a)本試験は骨折発生数で検出力を担保した。有効性評価項目の評価が可能な 211 件の骨折イベントを得るまで登録が続けられたが、登録の進捗が遅かったため登録期間をさらに 42 ヶ月まで延長し、主要評価項目である臨床骨折が 211 件起きるまで、あるいは最後の被験者が 36 ヶ月後の来院を行うまでのいずれか先に起こった時点まで被験者を追跡する実施計画書に変更した。その結果、77 名の被験者で 4 回、1 名の被験者で 5 回の投与がなされていた。

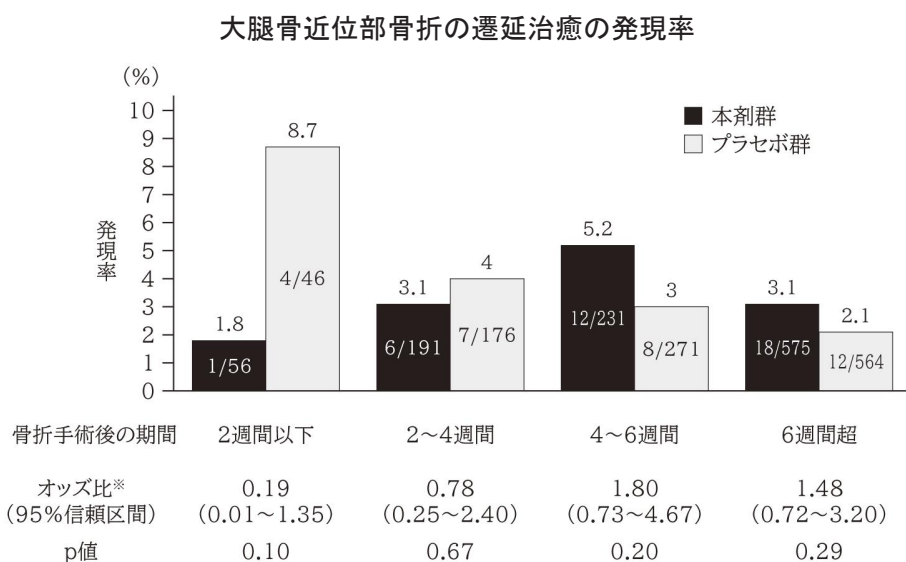
i) 臨床骨折

主要評価項目である、24ヵ月間の臨床骨折発生率は、本剤群で8.59% (n/N : 92/1,065)、プラセボ群で13.88% (同 : 139/1,062) であり、本剤群はプラセボ群と比較して臨床骨折の発生を有意に抑制した (p=0.001、log-rank 検定、ハザード比 0.65、95%信頼区間 0.50~0.84、Cox 回帰モデル)。



ii) 大腿骨近位部骨折の遷延治癒の発現率

非外傷性大腿骨近位部骨折の遷延治癒の発現率は、全体では本剤群で3.2% (34/1,054例)、プラセボ群で2.7% (29/1,057例) であり、治験薬投与時期別では下図のとおりであった。



※ロジスティック回帰分析

iii) 副作用

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現率は、本剤群で 15.28%（161/1,054 例）、プラセボ群で 6.81%（72/1,057 例）であった。重篤な副作用は、本剤群 8 例（0.76%）、プラセボ群 9 例（0.85%）で認められた。

④ <参考> 国内第Ⅲ相臨床試験 AK156-Ⅲ-1 試験（ZONE Study）の部分集団解析²⁾

日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目である Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率を部分集団別に解析した。試験概要の詳細は、「V.5.（4）1）①国内第Ⅲ相臨床試験（AK156-Ⅲ-1 試験：ZONE Study）」の項参照。

24 ヶ月後までの新規椎体骨折発生率の部分集団解析

		発生率 ^{a)} （骨折発生被験者数、評価被験者数）		ハザード比 （95%信頼区間） ^{b)}
		本剤群（%）	プラセボ群（%）	
性別	男性	7.1（1、21）	10.8（2、19）	0.55（0.05～6.05）
	女性	3.1（9、309）	9.6（27、308）	0.34（0.16～0.72）
年齢（歳） ^{c)}	65 ≤ ～ <70	5.0（4、85）	7.5（5、70）	0.69（0.18～2.60）
	70 ≤ ～ <80	2.9（5、190）	8.7（16、198）	0.33（0.12～0.91）
	80 ≤	1.8（1、55）	17.0（8、59）	0.13（0.02～1.06）
クレアチニンクリアランス（mL/min） ^{d)}	<60	3.2（8、273）	9.3（23、270）	0.35（0.16～0.80）
	60 ≤	3.6（2、57）	11.5（6、57）	0.33（0.07～1.65）
ベースライン時の 既存椎体骨折の 最大グレード	0	0.0（0、29）	5.9（2、35）	<0.01（0.00～ - ）
	1	1.9（1、54）	6.3（3、51）	0.35（0.04～3.42）
	2	3.1（4、136）	6.8（9、143）	0.46（0.14～1.51）
	3	5.1（5、111）	17.6（15、98）	0.29（0.11～0.81）
既存椎体骨折数での 部分解析	0	0.0（0、29）	5.9（2、35）	<0.01（0.00～ - ）
	1	3.9（6、167）	4.8（7、158）	0.85（0.28～2.53）
	2	2.4（2、86）	13.6（10、84）	0.19（0.04～0.88）
	3 ≤	4.9（2、48）	22.0（10、50）	0.20（0.04～0.93）
	0～1	3.4（6、196）	5.0（9、193）	0.69（0.24～1.95）
	2 ≤	3.2（4、134）	16.7（20、134）	0.19（0.07～0.57）

a) Kaplan-Meier 推定法に基づく 24 ヶ月後までの新規椎体骨折発生率

b) Cox 回帰モデル

c) 1 回目投与前

d) 1 回目投与の 1 週間前

5) その他の試験（急性期反応に関する特別な安全性試験）

ビスホスホネート製剤の静脈内投与により、ときに急性期反応として、発熱や筋肉関節痛を中心とする症状がみられることが知られている²⁹⁾。本剤投与後に発現する急性期反応の詳細を検討する試験を実施した。

① 急性期反応に対する解熱鎮痛薬の影響の検討

(H2407 試験)〔国際共同試験、海外データ〕^{30, 31)}

閉経後骨減少症患者^{注1)} (n=481) を対象に、本剤又はプラセボを単回点滴静脈内投与後、アセトアミノフェン/パラセタモール 1,000 mg^{注2)} 又はイブプロフェン 400 mg^{注2)} を 6 時間ごとに 3 日間経口投与したときの体温上昇抑制効果について検討した。

i) 口腔体温上昇が認められた患者割合〔mITT〕

主要評価項目である、本剤点滴静脈内投与後 3 日間に临床上問題となる口腔体温上昇^{a)} が認められた患者^{b)} の割合は下表のとおりであり、本剤+救済薬併用群は本剤単独群と比較して口腔体温の上昇を有意に抑制した (いずれも p<0.0001、Fisher の直接確率検定)。

本剤点滴静脈内投与後 3 日間に临床上問題となる
口腔体温上昇^{a)} が認められた患者割合〔mITT〕

投与群	N	発生例数 ^{b)} (患者割合)	本剤単独群との患者割合の差 (95%信頼区間)	p 値 ^{c)}
本剤+アセトアミノフェン/ パラセタモール併用群	134	50 (37.3%)	-0.262 (-0.384~-0.140)	<0.0001
本剤+イブプロフェン併用群	136	50 (36.8%)	-0.267 (-0.389~-0.146)	<0.0001
本剤+プラセボ群	137	87 (63.5%)	—	—

- a) 口腔体温がベースラインから 1℃ (1.8°F) 以上上昇し、かつ 37.5℃ (99.5°F) を超えることと定義した
b) 救済薬使用の必要があった患者、治療効果の不足又は有害事象のために試験を中止した患者も主要な有効性事象 (口腔体温の上昇) を経験した患者とした
c) Fisher の直接確率検定

ii) 重度の症状の発現が認められた患者割合〔mITT〕

重度の症状の発現が認められた患者の割合^{a)} は下表のとおりであり、本剤+救済薬併用群は本剤単独群と比較して重度の症状の発現を有意に抑制した (それぞれ p<0.0001、p=0.0002、Fisher の直接確率検定)。

本剤点滴静脈内投与後 3 日間に重度の症状の発現^{a)} が認められた患者割合〔mITT〕

投与群	N	発生例数 (患者割合)	本剤単独群との患者割合の差 (95%信頼区間)	p 値 ^{b)}
本剤+アセトアミノフェン/ パラセタモール併用群	134	32 (23.9%)	-0.250 (-0.368~-0.132)	<0.0001
本剤+イブプロフェン併用群	136	36 (26.5%)	-0.224 (-0.343~-0.105)	0.0002
本剤+プラセボ群	137	67 (48.9%)	—	—

- a) 質問票を用いて、熱感、頭痛、筋肉及び関節の疼痛又は他の症状について、重症度分類 (0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度) を収集した
b) Fisher の直接確率検定

iii) 副作用

試験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤単独群で 54.3% (76/140 例)、本剤+アセトアミノフェン/パラセタモール併用群で 36.8% (49/133 例)、本剤+イブプロフェン併用群で 39.0% (53/136 例) であった。また、重

篤な有害事象は、本剤＋アセトアミノフェン/パラセタモール併用群で非心臓性胸痛が1例、本剤単独群で胆管ジスキネジアが1例認められた。

注1) 本剤の効能・効果

【効能・効果】骨粗鬆症

注2) 本邦におけるアセトアミノフェン（又はイブプロフェン）の解熱に関する効能・効果（抜粋）は「急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛」であり、その用法・用量は、「通常、成人にはアセトアミノフェン（又はイブプロフェン）として、1回300～500mg（又は200mg）を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1,500mg（又は600mg）を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。」である。

②急性期反応に対する解熱鎮痛薬又はフルバスタチンの影響の検討（HUS136試験）〔海外データ〕^{32, 33)}

閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者^{注1)}（n=793）を対象に、本剤の単回点滴静脈内投与後の体温上昇に対するアセトアミノフェン650mg^{注2)}又はフルバスタチン80mg^{注3)}（ともに本剤投与直前から1日4回3日間経口投与）の影響を検討した。なお、救済薬としてイブプロフェン200mgを4～6時間ごとに必要に応じて使用した。

i) 口腔体温上昇が認められた患者割合〔ITT〕

主要評価項目である、本剤点滴静脈内投与後3日間に臨床問題となる口腔体温上昇^{a)}が認められた、又は、救済薬を使用した患者の割合は下表のとおりである。本剤＋アセトアミノフェン併用群は本剤単独群と比較して口腔体温の上昇を有意に抑制した（ $p<0.001$ 、ロジスティック回帰モデル）。

本剤点滴静脈内投与後3日間に臨床問題となる口腔体温上昇^{a)}が認められた、又は救済薬を使用した患者割合〔ITT〕

投与群	N	発生例数 (患者割合)	本剤単独群とのオッズ比 (95%信頼区間)	p値 ^{b)}
本剤＋アセトアミノフェン併用群	264	105 (39.8%)	2.37 (1.67～3.36)	<0.001
本剤＋フルバスタチン併用群	262	162 (61.8%)	0.97 (0.68～1.37)	0.853
本剤＋プラセボ群	267	162 (60.7%)	—	—

a) 口腔体温がベースラインから1℃以上上昇し、かつ38.5℃を超えることと定義した

b) 投与群及びベースラインの口腔体温を説明変数としたロジスティック回帰モデル

ii) 重度の症状の発現が認められた患者割合〔ITT〕

副次評価項目である、症状（熱感、頭痛、筋肉及び関節の疼痛又は他の症状）が重度であった患者の割合^{a)}は下表のとおりであり、本剤＋アセトアミノフェン併用群は本剤単独群と比較して重度の症状の発現を有意に抑制した（いずれも $p<0.05$ 、カイ二乗検定）。

重度の症状の発現^{a)}が認められた患者割合 [ITT]

症状	投与群	N	発生例数 (患者割合)	本剤単独群との患者割合の 差 (95%信頼区間)	p 値 ^{b)}
熱感	本剤+アセトアミノフェン併用群	264	20 (7.6%)	0.06 (0.00~0.12)	0.026
	本剤+フルバスタチン併用群	262	38 (14.5%)	-0.01 (-0.07~0.05)	0.748
	本剤+プラセボ群	267	36 (13.5%)	—	—
頭痛	本剤+アセトアミノフェン併用群	264	18 (6.8%)	0.09 (0.03~0.15)	0.001
	本剤+フルバスタチン併用群	262	42 (16.0%)	-0.00 (-0.07~0.06)	0.940
	本剤+プラセボ群	267	42 (15.7%)	—	—
筋肉及び関節の疼痛又は他の症状	本剤+アセトアミノフェン併用群	264	56 (21.2%)	0.09 (0.01~0.17)	0.015
	本剤+フルバスタチン併用群	262	79 (30.2%)	0.00 (-0.08~0.09)	0.941
	本剤+プラセボ群	267	81 (30.3%)	—	—

a) 質問票を用いて、熱感、頭痛、筋肉及び関節の疼痛又は他の症状について、重症度分類 (0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度) を収集した

b) Yates の補正を用いた対比較のカイ二乗検定

iii) 安全性

有害事象の発現割合は、本剤単独群で 36.3% (97/267 例)、本剤+アセトアミノフェン併用群で 33.7% (89/264 例)、本剤+フルバスタチン併用群で 33.2% (87/262 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+アセトアミノフェン併用群で失神、胸膜炎性胸痛が各 1 件、本剤+フルバスタチン併用群で痙攣、発熱、ぶどう膜炎が各 1 件、どの薬剤か特定できないが治験薬に関連していると考えられる重篤な有害事象として本剤単独群 (プラセボ併用) で低カリウム血症が 1 件認められた。

注 1) 本剤の効能・効果

【効能・効果】骨粗鬆症

注 2) 本邦におけるアセトアミノフェンの解熱に関する効能・効果 (抜粋) は「急性上気道炎 (急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む) の解熱・鎮痛」であり、その用法・用量は、「通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300~500 mg を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1,500 mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。」である。

注 3) 本邦におけるフルバスタチンの効能・効果は「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」であり、その用法・用量は、「フルバスタチンとして、通常、成人には 1 日 1 回夕食後 20 mg~30 mg を経口投与する。なお、投与は 20 mg より開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 60 mg まで増量できる。」である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（終了）

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
目標症例数	1,000 例
観察期間	3 年間
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 (安全性解析対象症例のうち投与開始後の有効性の情報が得られなかった症例、および本剤の適応外使用症例を除いた症例とした)
主な結果	【安全性】 安全性解析対象症例における副作用発現割合は 20.06% (282/1,406 例) であった。主な副作用は、発熱 5.48% (77 例 78 件)、倦怠感 1.85% (26 例 28 件)、頭痛 1.71% (24 例 25 件)、腎機能障害 1.56% (22 例 22 件)、関節痛 1.28% (18 例 20 件) 等の急性期反応に関連する副作用が多く、承認時までの試験の副作用発現傾向と大きな違いはみられなかった。 【有効性】 有効性解析対象症例のうち、骨折発生状況が不明であった 3 例を除いた 1,384 例の Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率は、12 ヶ月目で 1.56%、24 ヶ月目で 3.29%、36 ヶ月目で 4.40% であった。本剤投与前後の腰椎骨密度変化率の中央値は、投与 1 年後に 3.38% (726 例)、投与 2 年後に 5.80% (528 例)、投与 3 年後に 6.74% (344 例) で、時期ごとに増加傾向が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 該当しない。

(7) その他

該当しない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

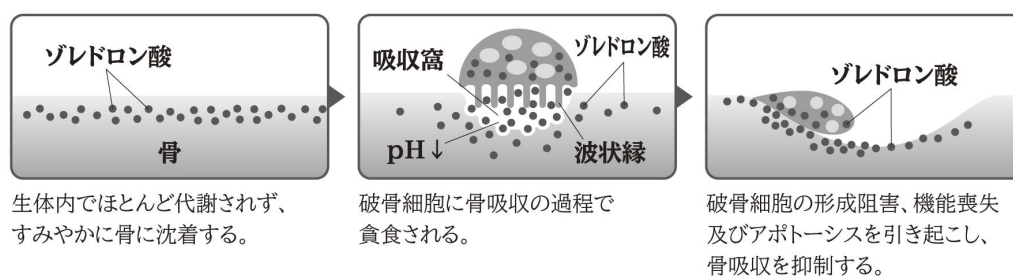
ビスホスホネート製剤：イバンドロン酸ナトリウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

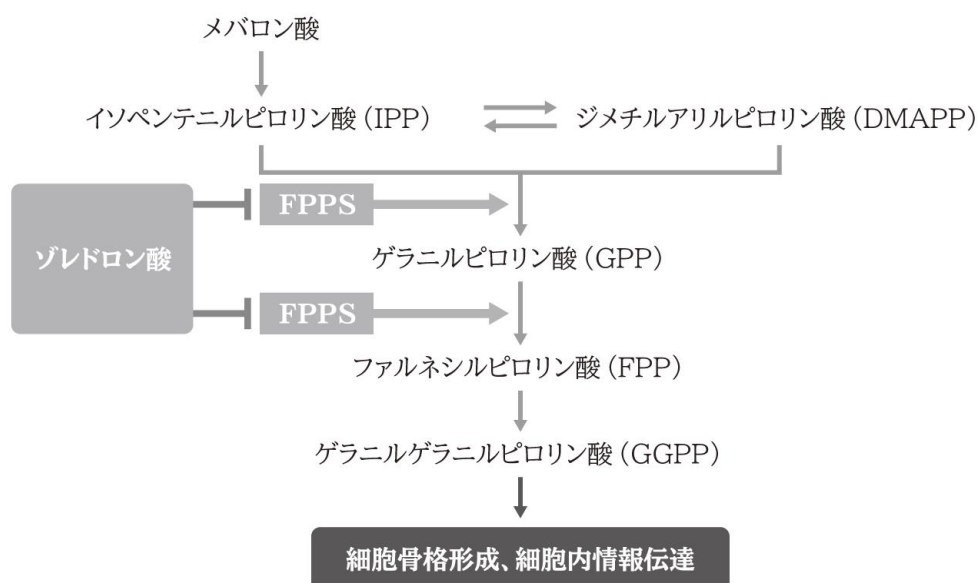
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁴⁾

ゾレドロン酸は投与後骨組織に移行・集積した後、破骨細胞に取り込まれ、細胞内メバロン酸経路におけるファルネシルピロリン酸合成酵素 (FPPS : Farnesyl Pyrophosphate Synthase) の活性を阻害する。その結果、破骨細胞の細胞骨格形成や細胞内情報伝達などに重要な役割を果たす低分子量 GTP 結合蛋白質のゲラニルゲラニル化が阻害され、破骨細胞の機能喪失及びアポトーシス誘導により骨吸収抑制作用を示すと考えられる。

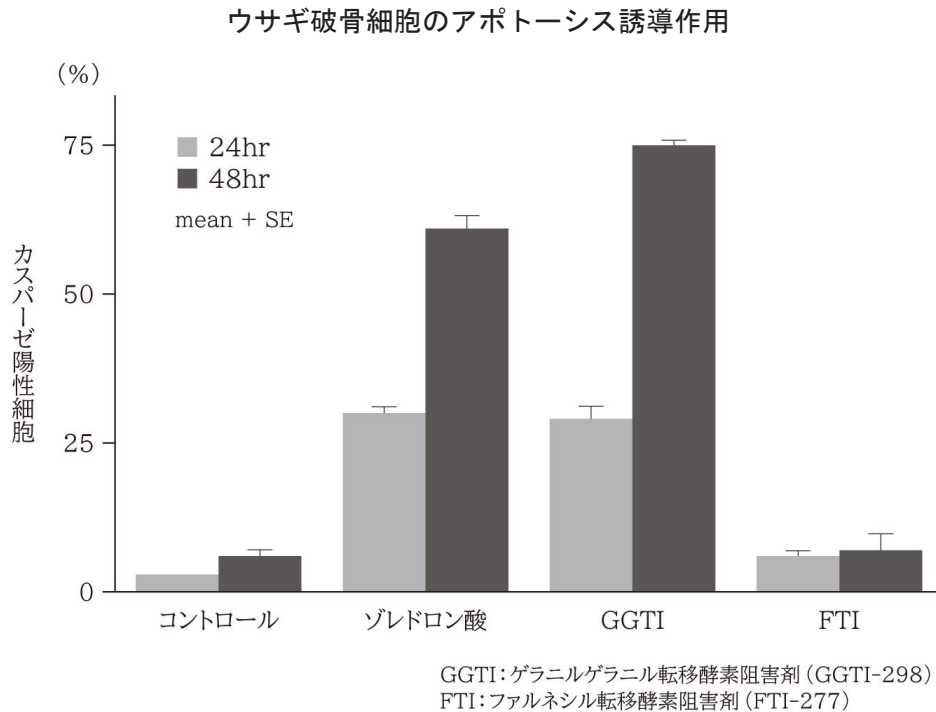


破骨細胞内での作用部位・機序



① 破骨細胞におけるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)³⁵⁾

ゾレドロン酸はウサギ破骨細胞のアポトーシスを誘導した。



[方法]

ウサギ破骨細胞にゾレドロン酸 (100 μM) を添加して 24~48 時間培養し、アポトーシス誘導細胞 (カスパーゼ陽性細胞) の比率を測定した。ゲラニルゲラニル転移酵素阻害剤 GGTI-298 (10 μM) 及びファルネシル転移酵素阻害剤 FTI-277 (10 μM) についても同様に検討した。

② 破骨細胞のプレニル化阻害作用³⁶⁾

ゾレドロン酸は 10 μM の濃度で破骨細胞内の蛋白のプレニル化を阻害した。

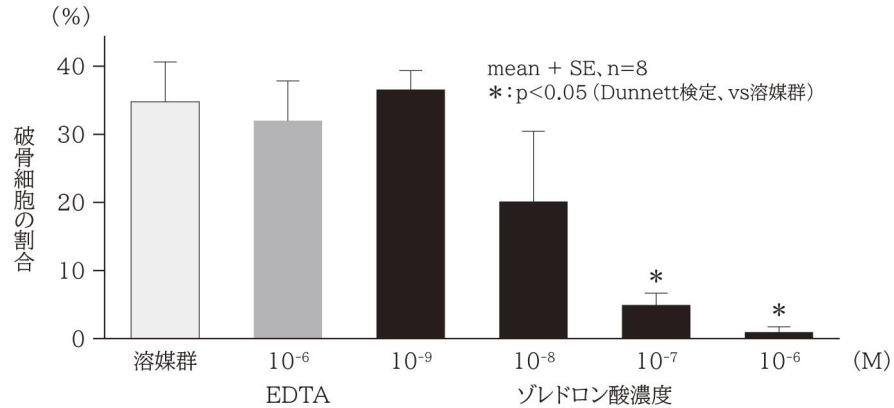
[試験方法]

ウサギ破骨細胞を¹⁴Cメバロン酸存在下で培養し、ゾレドロン酸 1~100 μM を添加して電気泳動により蛋白のプレニル化を測定した。ゲラニルゲラニル転移酵素阻害剤 GGTI-298 及びファルネシル転移酵素阻害剤 FTI-277 についても同様に検討した。

③ 破骨細胞形成阻害作用 (*in vitro*)³⁷⁾

ゾレドロン酸はマウス骨髄細胞へのマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) 及び receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) 刺激による破骨細胞形成を有意に阻害した。

M-CSF 及び RANKL 刺激による破骨細胞形成に対するゾレドロン酸の阻害作用



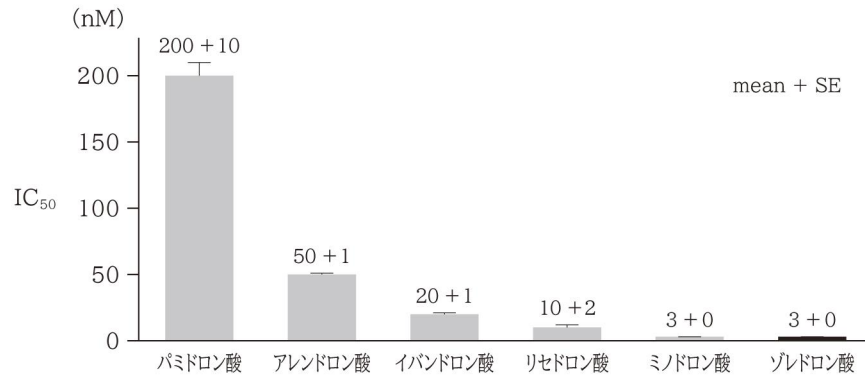
[方法]

マウス大腿骨及び脛骨より骨髓細胞を調製し、単球/マクロファージを単離して M-CSF 及び RANKL 存在下で 6 日間培養した。破骨細胞を酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP) 染色して計測した。

④ ファルネシルピロリン酸 (FPP) 合成酵素阻害作用 (*in vitro*)³⁸⁾

ゾレドロン酸はマクロファージ系の J774 細胞のホモジネート中の FPP 合成酵素 (IC₅₀: 20 nM) 及び組換えヒト FPP 合成酵素 (IC₅₀: 3 nM) を阻害した。

組換えヒト FPP 合成酵素に対する阻害作用



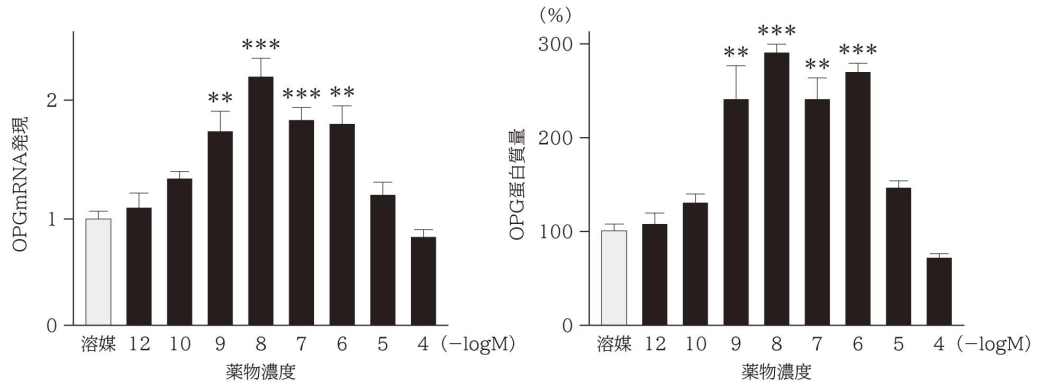
[方法]

各 BP (100 nM) を [¹⁴C]イソペンテニルピロリン酸及びゲラニルピロリン酸を含む緩衝液に添加し、組換えヒト FPPS を加えて反応させ、ファルネシルピロリン酸の放射活性を計測した。

⑤ オステオプロテゲリン (OPG) 産生増強作用 (*in vitro*)³⁹⁾

ゾレドロン酸はヒト由来骨芽細胞様細胞からの OPG 産生を増強した。

骨芽細胞様細胞からの OPG 産生に対するゾレドロン酸の影響



mean + SE, n=3, **: p<0.01, ***: p<0.001 (一元配置分散分析に続きNewman-Keules検定, vs関連する溶媒)

[方法]

外傷性骨折後に手術を受けた患者の腸骨から骨芽細胞様細胞を採取し、ゾレドロン酸を添加して 72 時間培養し、骨芽細胞様細胞からの OPGmRNA 及び OPG 蛋白質量を測定した。

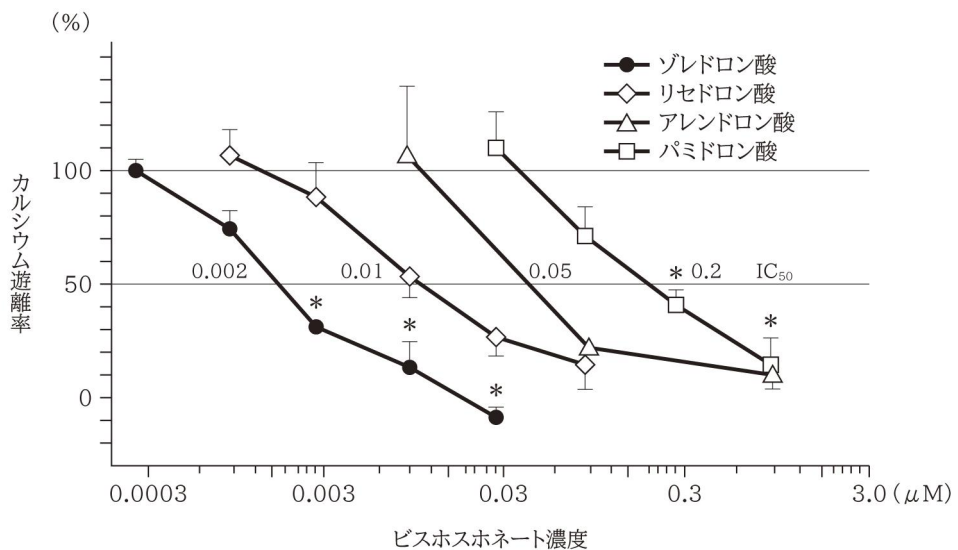
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 骨吸収抑制作用

① マウス頭蓋冠からのカルシウム遊離抑制作用 (*in vitro*)^{40, 41)}

ゾレドロン酸はマウス頭蓋冠培養系において、各種カルシウム遊離促進剤によるマウス頭蓋冠からのカルシウム遊離を濃度依存的に阻害した。ゾレドロン酸の IC₅₀ 値は 0.002 μM であった。

活性型ビタミン D₃ によるマウス頭蓋冠からのカルシウム遊離に対するゾレドロン酸の作用



mean ± SE, n>5, *: p<0.001 (t 検定, vsビスホスホネート未添加のカルシウム遊離率)

[方法]

マウス頭蓋冠培養系にゾレドロン酸又は対照薬を添加して 24 時間培養、カルシウム遊離促進剤として活性型ビタミン D₃ を加えた後さらに 72 時間培養した。培養終了後、頭蓋冠からのカルシウム遊離を測定した。

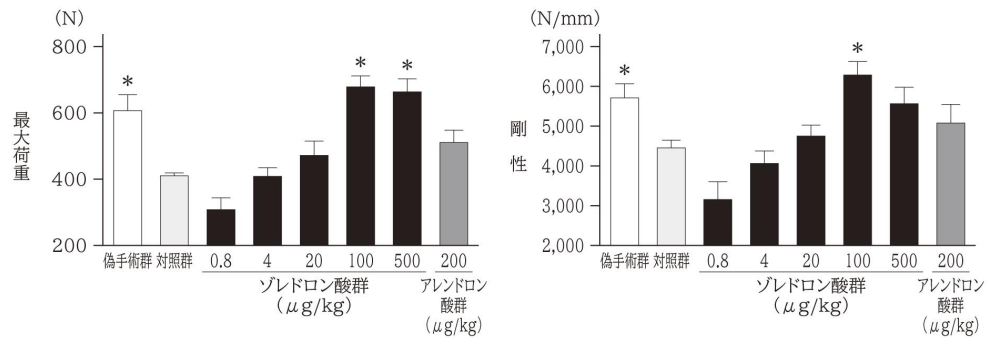
2) 骨粗鬆症モデル動物の骨代謝に対するゾレドロン酸の作用

① 閉経後骨粗鬆症モデルにおける作用（ラット：単回静脈内投与）^{42, 43)}

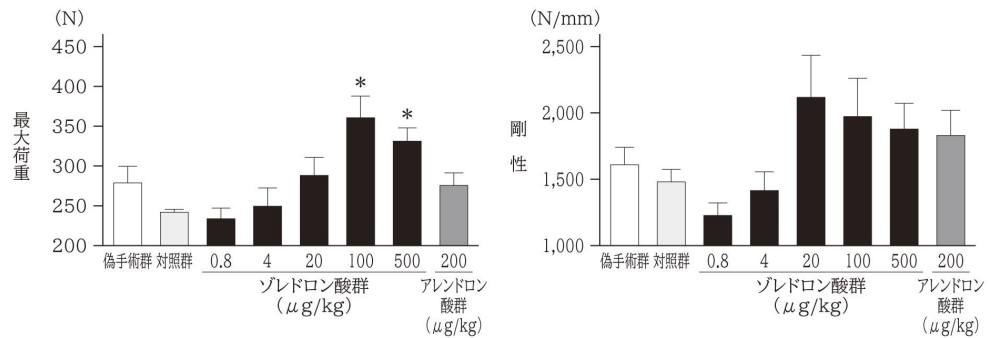
閉経後骨粗鬆症モデル（卵巣摘出）ラットにおいて、単回静脈内投与により、投与 32 週（8 ヶ月）後の骨強度を増加させ、骨密度の減少を抑制し、骨吸収マーカーである血漿中 TRACP-5b 濃度は低下した。

骨強度への作用（卵巣摘出ラット：単回静脈内投与 32 週後）

i) 大腿骨遠位骨幹端部圧縮試験

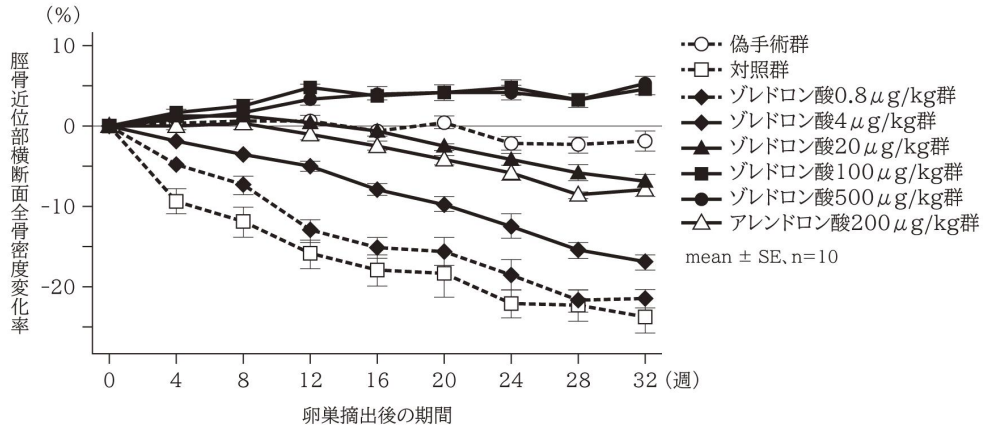


ii) 腰椎圧縮試験

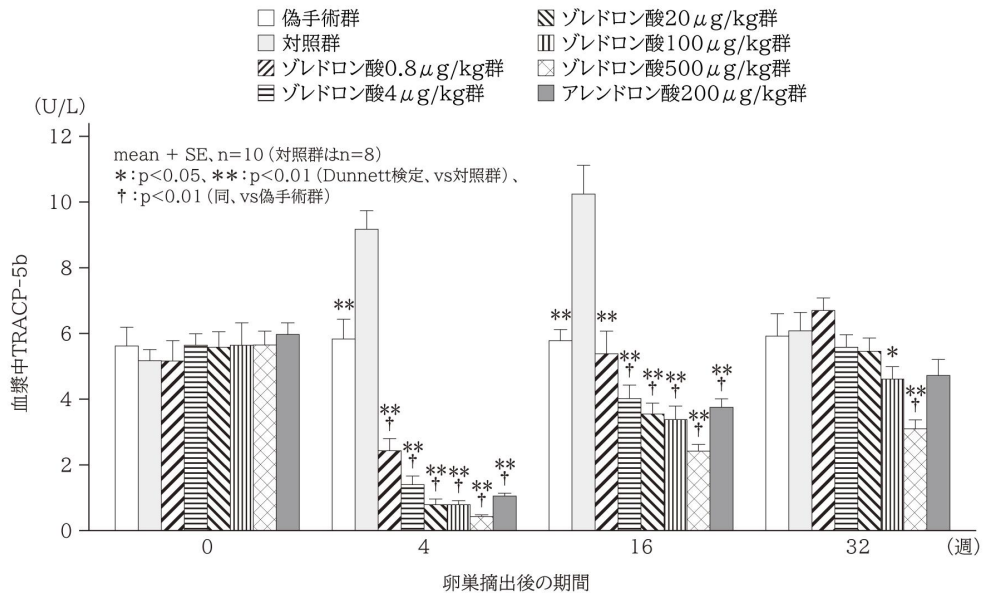


mean ± SE, n=10, *: p<0.05 (Dunnett検定, vs対照群)

骨密度への作用（卵巣摘出ラット：単回静脈内投与 32 週後）



骨吸収マーカーへの作用（卵巣摘出ラット：単回静脈内投与 32 週後）



[方法]

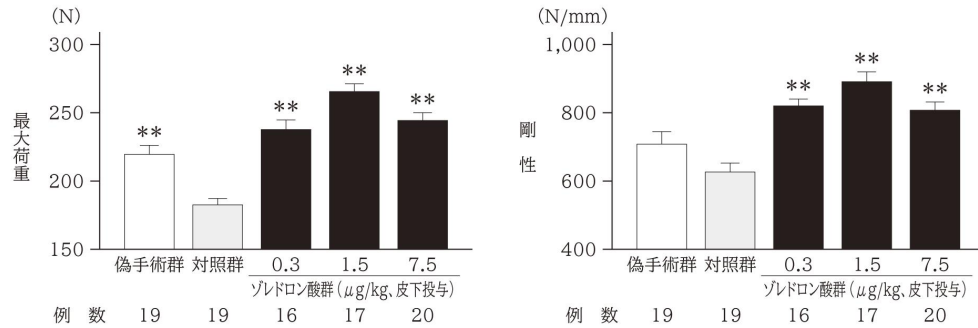
雌性 Wistar 系ラット（7 ヲ月齡）に、ゾレドロン酸 0.8、4、20、100 及び 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はアレンドロン酸 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与 4 日後に卵巣摘出した。投与 32 週後に大腿骨及び腰椎を摘出し、骨強度を測定した。また、麻酔下の末梢骨定量的コンピューター断層撮影法により、投与後 4 週間隔で脛骨近位部の骨密度を測定した。さらに、投与後 4 週間隔で採血し、血漿中 TRACP-5b 濃度を測定した。

② 閉経後骨粗鬆症モデルにおける作用（ラット：長期反復皮下投与）⁴⁴⁾

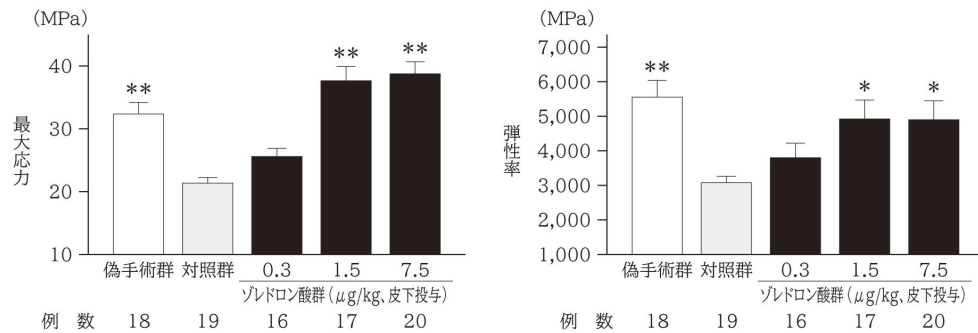
閉経後骨粗鬆症モデル（卵巣摘出）ラットにおいて、週 1 回反復皮下投与により、52 週（12 ヲ月）後の骨強度を増加させ、骨密度の減少を抑制し、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン排泄量を低下させた。

大腿骨及び腰椎の骨強度への作用（卵巣摘出ラット：反復皮下投与 52 週後）

i) 大腿骨骨幹部 3 点曲げ試験



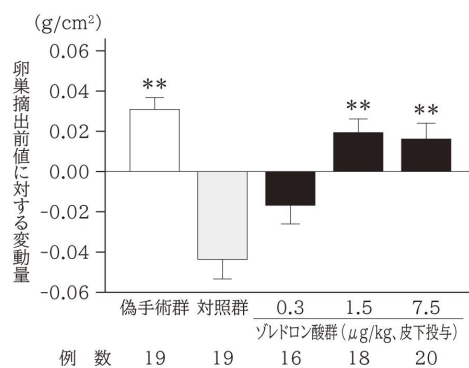
ii) 第 5 腰椎圧縮試験



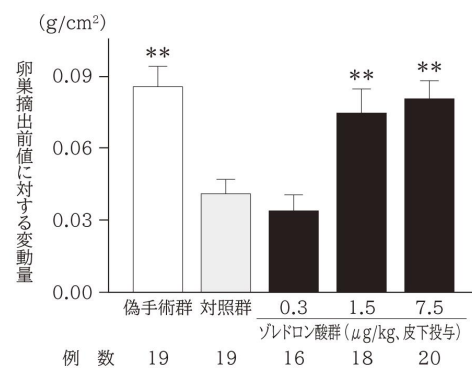
mean + SE, *: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnett検定, vs対照群)

腰椎及び大腿骨骨密度への作用（卵巣摘出ラット：反復皮下投与 52 週後）

i) 腰椎骨密度



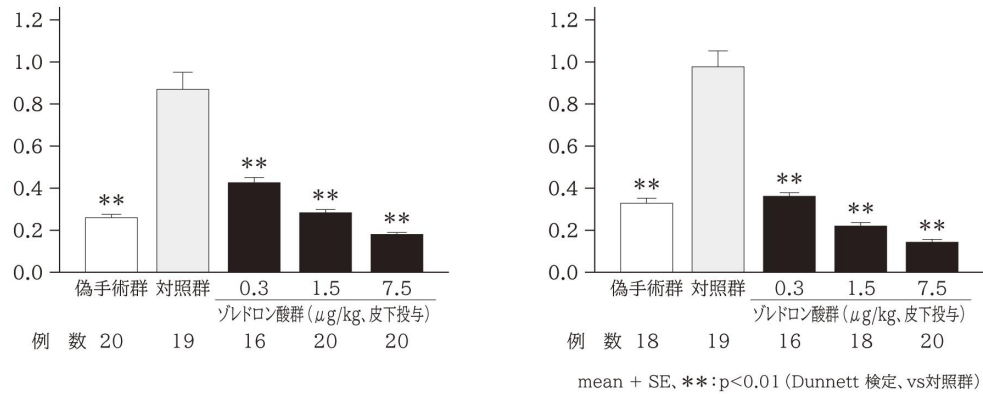
ii) 大腿骨骨密度



mean + SE, **: p<0.01 (Dunnett検定, vs対照群)

骨吸収マーカーへの作用（卵巣摘出ラット：反復皮下投与 16 週後及び 51 週後）

i) DPD/クレアチニン比（投与 16 週後） ii) DPD/クレアチニン比（投与 51 週後）



[方法]

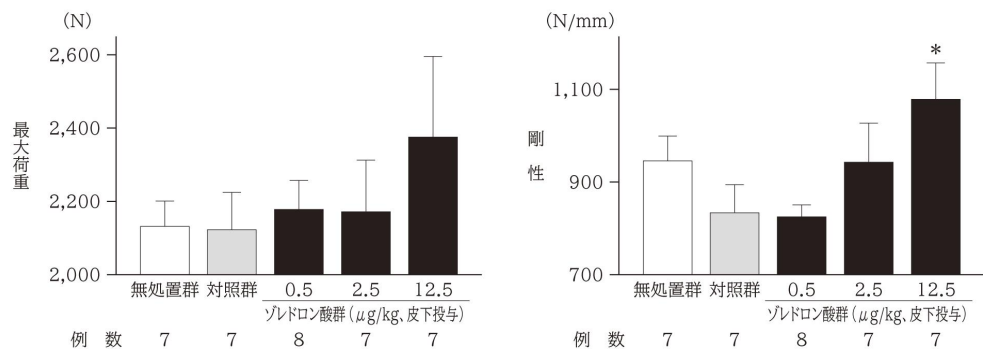
卵巣摘出した雌性 SD 系ラット（4 ヶ月齢）に、ゾレドロン酸 0.3、1.5 及び 7.5 µg/kg を手術日から週 1 回 52 週間反復皮下投与した。投与 52 週後に大腿骨及び腰椎を摘出し、骨強度を測定した。また、投与開始前、及び投与 52 週後に麻酔下の DXA により、大腿骨及び腰椎骨密度を測定した。さらに、投与 16、51 週後に採尿し、尿中デオキシピリジノリン排泄量を測定した。

③ 閉経後骨粗鬆症モデルにおける作用（サル：長期反復皮下投与）⁴⁵⁾

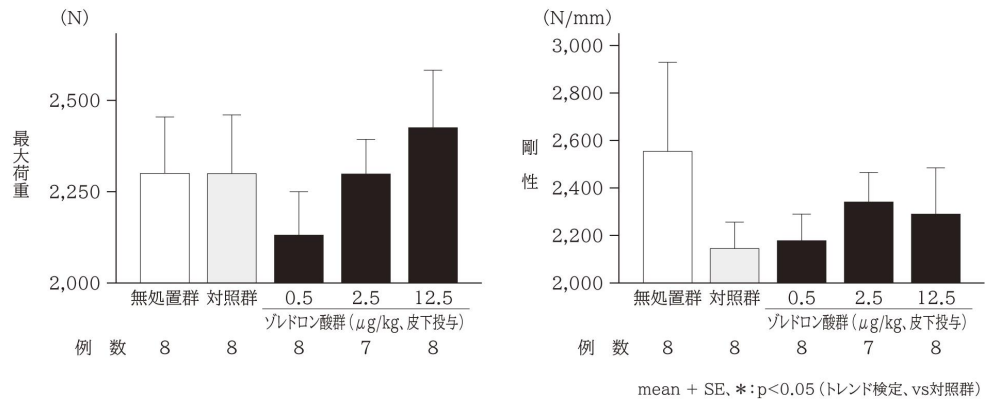
閉経後骨粗鬆症モデル（卵巣摘出）アカゲザルにおいて、週 1 回反復皮下投与により、69 週（16 ヶ月）後の骨強度について概ね高値を示し、骨密度の減少を抑制し、骨吸収マーカーである尿中 NT_x 排泄量を低下させた。

骨強度への作用（卵巣摘出サル：反復皮下投与 69 週後）

i) 大腿骨頸部破断試験

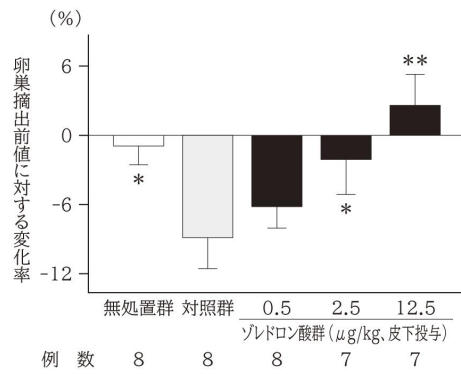


ii) 腰椎圧縮試験

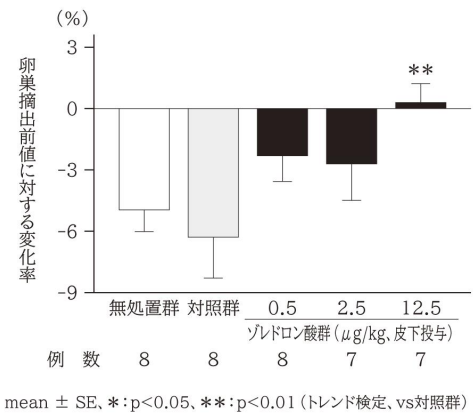


骨密度への作用 (卵巣摘出サル: 反復皮下投与 69 週後)

i) 腰椎骨密度

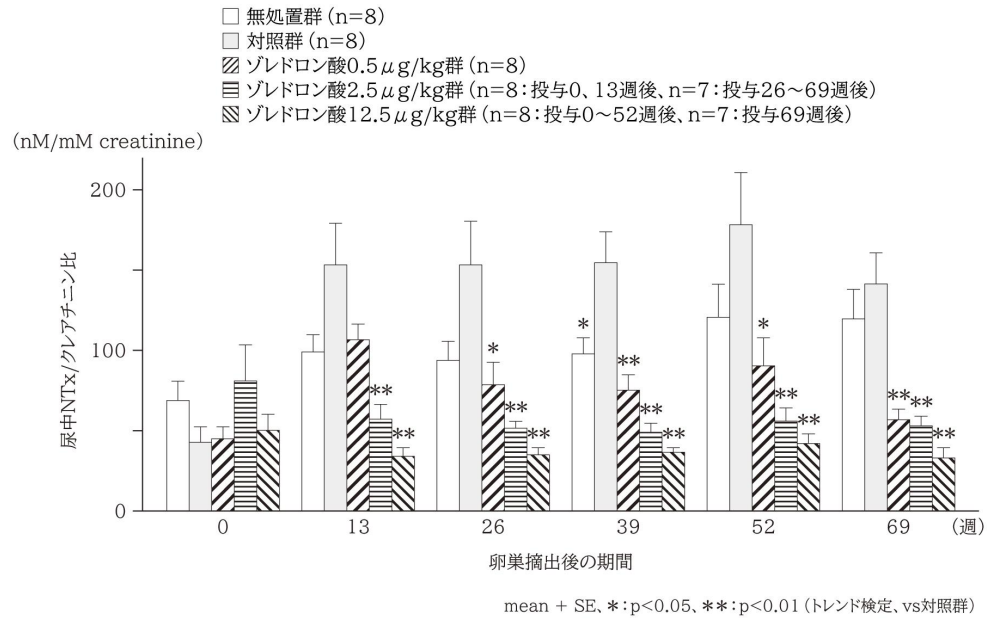


ii) 橈骨骨幹部骨密度



骨代謝マーカーへの作用（卵巣摘出サル：反復皮下投与 69 週後）

i) 尿中 NTx/クレアチニン比



[方法]

卵巣摘出した雌性アカゲザル（10.1～19.9 歳）に、ゾレドロン酸 0.5、2.5 及び 12.5 μg/kg を手術日から週 1 回 69 週間反復皮下投与した。投与 69 週後に大腿骨及び腰椎を摘出し、骨強度を測定した。また、投与開始前及び 69 週後に麻酔下の DXA により、腰椎及び橈骨骨幹部骨密度を測定した。さらに、投与 13、26、39、52、69 週後に採尿し、尿中 NT_x 排泄量を測定した。

3) 骨石灰化に及ぼす影響

① 閉経後骨粗鬆症モデルにおける作用（ラット、サル）^{42~45)}

卵巣摘出ラットに骨強度増加作用を示す用量のゾレドロン酸を週 1 回、52 週（12 ヶ月）反復皮下投与した骨組織において、骨石灰化障害の指標である成長板の厚みを増加させなかった。また、卵巣摘出アカゲザルに骨密度減少抑制作用を示す用量のゾレドロン酸を週 1 回、69 週（16 ヶ月）反復皮下投与した骨組織において、海綿骨及び皮質骨に骨石灰化障害は認められなかった。

4) 骨折治癒に及ぼす影響

① 閉鎖骨折治癒モデルにおける作用（ラット）⁴⁶⁾

ラット大腿骨閉鎖骨折モデルにおいて、単回静脈内投与により、骨折部位の骨強度を増加させた（骨折 6 週後）。

骨折部位の骨強度への作用（ラット閉鎖骨折モデル：単回静脈内投与、骨折6週後）

試験群	n	最大トルク (N・m)	剛性 (N・m/deg)	吸収エネルギー (N・m・deg)
対照群	12	0.48 ± 0.11	0.029 ± 0.009	4.8 ± 1.7
骨折時 ゾレドロン酸 10 µg/kg 局所投与群	12	0.60 ± 0.15	0.033 ± 0.011	6.1 ± 2.0
骨折時 ゾレドロン酸 100 µg/kg 静脈内投与群	13	0.62 ± 0.16*	0.038 ± 0.010	6.1 ± 2.5
骨折1週後 ゾレドロン酸 100 µg/kg 静脈内投与群	13	0.69 ± 0.17*	0.044 ± 0.016*	6.5 ± 2.6
骨折2週後 ゾレドロン酸 100 µg/kg 静脈内投与群	12 ^{a)}	0.73 ± 0.15*	0.039 ± 0.013*	7.5 ± 2.5

a) 測定前の1検体に損傷が認められたため除外

* : p<0.05 (一元配置分散分析後のt検定、vs 対照群)、mean ± SD

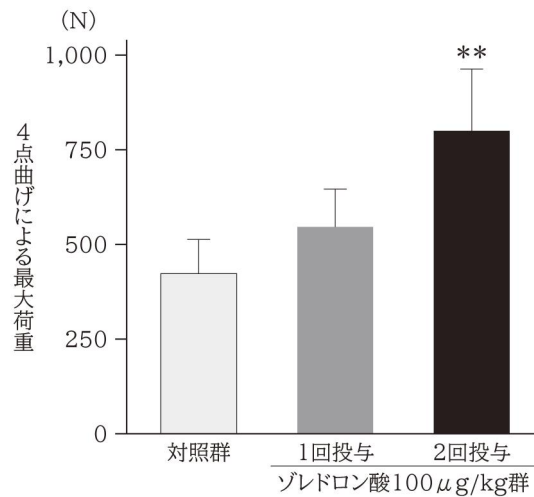
[方法]

雄性 Wistar 系ラット（8～9 週齢）の右大腿骨に閉鎖骨折処置後、ゾレドロン酸 100 µg/kg を骨折時、骨折 1 週後又は骨折 2 週後に単回静脈内投与した。また、骨折時局所投与群には、骨折時にゾレドロン酸 10 µg/kg を骨折部位へ局所投与した。骨折 6 週後に右大腿骨を摘出し、骨折部位のねじり強度を測定した。

② 骨切延長術モデルにおける短期的・長期的作用（ウサギ）^{47, 48)}

ウサギ脛骨骨切延長術モデルにおいて、静脈内投与により、骨延長部位の骨強度を増加させ（骨切 6 週後）⁴⁷⁾、骨癒合を阻害しなかった（骨切 44 週後）⁴⁸⁾。

骨延長部位の骨強度への作用（ウサギ骨切延長術モデル：静脈内投与、骨切6週後）



mean + 95%信頼区間、n=9

** : p<0.01 (一元配置分散分析後のt検定、vs 対照群)

[方法]

雄性 New Zealand White 種ウサギ（8 週齢）に、右脛骨骨幹部の骨切術後、2 週間で 10.5 mm の骨延長を行った。骨切術時にゾレドロン酸 100 µg/kg を単回静脈内投与した群、並びに、骨切術時及び骨延長終了時にゾレドロン酸 100 µg/kg を 2 回静脈内投与した群を設けた。骨切 6 週後に右脛骨を摘出し、4 点曲げ試験により骨延長部位の骨強度を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

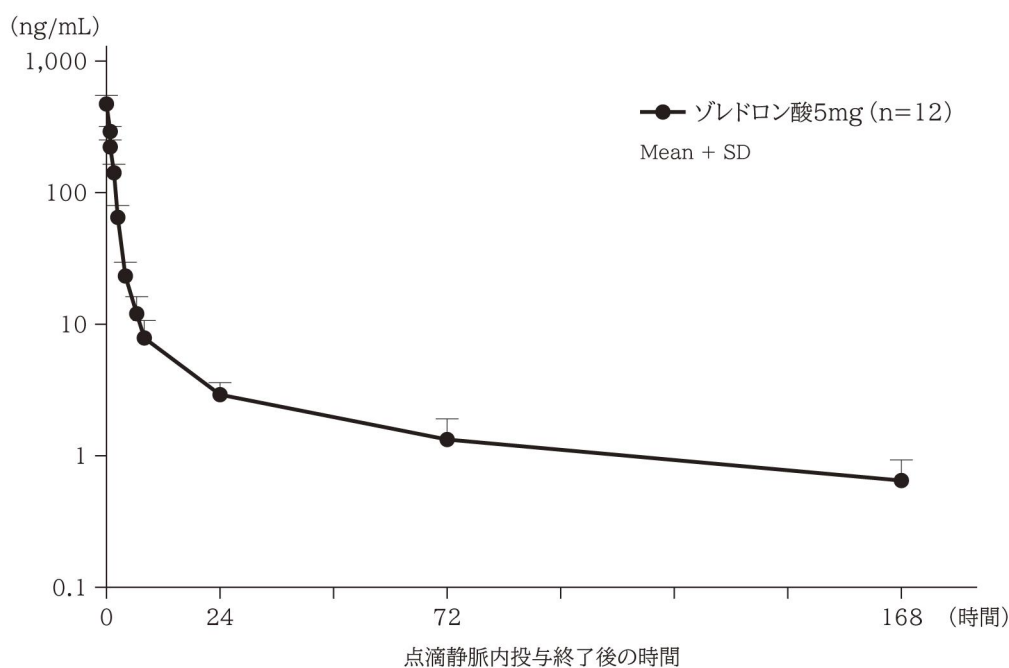
該当資料なし。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

原発性骨粗鬆症患者（AK156-I-1 試験：単回投与）¹⁾

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、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（0.4 ng/mL）未満となった。

血漿中ゾレドロン酸濃度の推移（原発性骨粗鬆症患者：単回点滴静脈内投与）



薬物動態パラメータ（原発性骨粗鬆症患者：単回点滴静脈内投与）

n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)	AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)	CL (L/h)	CL _R (L/h)
12	471 ± 76.1	636 ± 114	917 ± 226	74.7 ± 31.5	5.74 ± 1.31	3.70 ± 0.925

mean ± SD

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁾

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の薬物動態を、ノンコンパートメントモデルにより解析した (AK156-I-1試験)。

(2) 吸収速度定数

該当しない。

(3) 消失速度定数¹⁾

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、消失速度定数は $0.0110 \pm 0.00551/h$ であった (mean \pm SD)。

(4) クリアランス¹⁾

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 $5.74 \pm 1.31 L/h$ であった (mean \pm SD)。

(5) 分布容積¹⁾

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)。

(6) その他

該当しない。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析⁴⁹⁾

(1) 解析方法

線形3-コンパートメントモデルにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

本剤の母集団薬物動態解析を悪性腫瘍骨転移患者を対象とした4試験と、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に実施した第I相臨床試験 (AK156-I-1試験) の成績を併合して、母集団薬物動態解析を実施した。

その結果、血漿中ゾレドロン酸濃度は、線形3-コンパートメントモデルで表すことができた。薬物動態に影響を及ぼすパラメータとしては、体重及びクレアチニンクリアランスが、それぞれ中心コンパートメントの分布容積及び全身クリアランスの共変量として組み込まれたものの、いずれも個体間変動を上回るものではなく臨床的に意味のある変動を与えないと考えられた。

注) 本剤の効能・効果、並びに用法・用量

【効能・効果】骨粗鬆症

【用法・用量】通常、成人には1年に1回ゾレドロン酸として5mgを15分以上かけて点滴静脈内投与する。

4. 吸収

該当しない。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

<ラット>⁵⁰⁾

雄性ラットに、 $[^{14}\text{C}]$ ゾレドロン酸 0.141 mg/kg を単回静脈内投与したときの各臓器・組織内放射能濃度を測定したところ、投与5分後では腎臓 (875.6 ± 647.9 ng eq./g) に血液 (749.7 ± 50.1 ng eq./g) と同程度の放射能濃度が認められたが、ほかの臓器・組織内濃度は低かった (いずれも mean \pm SD)。軟組織からの放射能の消失は速やかで、投与後24時間では、ほとんどの臓器・組織で投与後5分と比較して1/10程度、又はそれ以下の放射能濃度となった。一方、骨組織では投与後24時間まで放射能濃度が上昇した。その後の放射能の消失は軟組織と比べて緩慢で、投与後24時間以降はほぼ一定値であった。また、各骨組織は採取した部位によって放射能濃度に差が認められ、脛骨が最高濃度を示し、次いで胸椎骨、頭蓋骨の順であった。

臓器・組織内放射能濃度 (ラット : $[^{14}\text{C}]$ ゾレドロン酸 0.141 mg/kg^{a)} 単回静脈内投与)

組織	放射能濃度 (ng eq./g)			
	投与後5分	投与後4時間	投与後24時間	投与後96時間
血液	749.7 \pm 50.1	5.6 \pm 0.8	0.9 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1
血漿	1,464.5 \pm 112.5	8.0 \pm 1.9	1.1 \pm 0.2	0.3 \pm 0.2
唾液腺	102.6 \pm 13.2	7.6 \pm 2.7	4.8 \pm 0.3	2.6 \pm 0.7
甲状腺	198.0 \pm 33.9	13.7 \pm 5.6	9.1 \pm 6.7	2.7 \pm 1.1
胸腺	69.9 \pm 25.0	2.5 \pm 0.3	2.1 \pm 0.8	1.2 \pm 0.7
肺	286.7 \pm 44.1	8.3 \pm 0.9	5.3 \pm 0.4	3.5 \pm 0.7

組織	放射能濃度 (ng eq./g)			
	投与後 5 分	投与後 4 時間	投与後 24 時間	投与後 96 時間
心臓	201.1 ± 20.9	5.4 ± 0.9	3.7 ± 0.4	1.9 ± 0.3
動脈	206.2 ± 9.8	7.9 ± 2.6	3.9 ± 4.1	0.0 ± 0.0
肝臓	123.4 ± 12.7	22.9 ± 8.3	12.4 ± 0.8	7.3 ± 2.0
膵臓	64.9 ± 3.7	6.0 ± 0.6	1.9 ± 0.2	1.1 ± 0.5
脾臓	120.9 ± 51.9	8.7 ± 1.8	13.6 ± 0.6	9.6 ± 2.1
副腎	164.1 ± 35.5	5.5 ± 0.7	5.1 ± 0.3	4.4 ± 0.7
腎臓	875.6 ± 647.9	109.7 ± 11.6	49.9 ± 4.1	26.2 ± 3.3
白色脂肪	47.4 ± 17.2	1.5 ± 0.8	2.5 ± 1.1	0.3 ± 0.3
精巣	37.8 ± 11.8	2.9 ± 0.6	2.7 ± 0.4	2.2 ± 0.9
筋肉	60.8 ± 22.6	3.1 ± 1.3	5.0 ± 3.7	0.8 ± 0.4
坐骨神経	95.3 ± 13.8	13.4 ± 4.1	6.8 ± 2.3	0.0 ± 0.0
骨髄	110.7 ± 5.5	20.7 ± 11.9	57.1 ± 37.3	89.1 ± 62.3
胃	81.1 ^{b)}	9.5 ± 2.7	6.5 ± 2.5	4.4 ± 1.2
小腸	161.2 ± 12.4	10.0 ± 3.3	5.8 ± 0.9	3.4 ± 0.4
皮膚	129.3 ± 12.4	5.0 ± 2.2	14.3 ± 12.8	1.5 ± 0.1
褐色脂肪	147.7 ± 23.8	22.6 ± 31.2	4.8 ± 0.9	1.9 ± 0.4
眼球	46.8 ± 1.8	2.4 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.6 ± 0.2
脳	15.4 ± 2.9	1.2 ± 0.2	3.7 ± 5.2	0.9 ± 0.7
頭蓋骨	234.9 ± 73.5	435.5 ± 84.9	614.9 ± 50.6	542.8 ± 94.7
胸椎骨	413.3 ± 35.2	852.6 ± 133.5	1,021.9 ± 91.1	953.3 ± 74.3
脛骨	493.4 ± 78.3	1,282.2 ± 123.0	1,875.4 ± 85.2	1,720.5 ± 65.6

n=3、mean ± SD

a) 生理食塩水に溶解して調製

b) n=1

(6) 血漿蛋白結合率

< *in vitro* > ⁵¹⁾

[¹⁴C]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 ± 1.5～63.1 ± 2.1%であった (n=3、mean ± SD)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

< 悪性腫瘍骨転移患者 > [海外データ] ⁵²⁾

悪性腫瘍骨転移患者 (n=4) を対象に、[¹⁴C]ゾレドロン酸 4 mg を点滴静脈内投与したところ、ゾレドロン酸は代謝を受けなかった。

注) 本剤の効能・効果、並びに用法・用量

【効能・効果】骨粗鬆症

【用法・用量】通常、成人には1年に1回ゾレドロン酸として5mgを15分以上かけて点滴静脈内投与する。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

< *in vitro* > ⁵³⁾

in vitro 試験において、ヒト肝ミクロソームを用いてゾレドロン酸 1.0~100 $\mu\text{mol/L}$ のチトクローム P450 (CYP) の各分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) の活性に与える影響を検討したところ、いずれの分子種の代謝活性に対しても、ゾレドロン酸は 100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで阻害しなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし。

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路 ¹⁾

腎排泄。

2) 排泄率 ¹⁾

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、点滴静脈内投与終了 24 時間後までの未変化体の累積尿中排泄量は $2,267 \pm 342 \mu\text{g}$ であり、投与量の $45.3 \pm 6.84\%$ が未変化体として尿中に排泄された (いずれも mean \pm SD)。

3) 排泄速度

該当資料なし。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害を伴う悪性腫瘍患者 [外国人データ] ⁵²⁾

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

注) 本剤の効能・効果、並びに用法・用量

【効能・効果】骨粗鬆症

【用法・用量】通常、成人には1年に1回ゾレドロン酸として5mgを15分以上かけて点滴静脈内投与する。

11. その他

該当しない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

急性腎障害を起こすことがあるため、以下の点に注意すること。[11.1.1 参照]

- ・各投与前には、腎機能（クレアチニンクリアランス等）、脱水状態（高熱、高度な下痢及び嘔吐等）及び併用薬（腎毒性を有する薬剤、利尿剤）について、問診・検査を行うなど患者の状態を十分に確認し、本剤投与の適否を判断すること。[8.1、10.2 参照]
- ・投与時には、点滴時間が短いと急性腎障害の発現リスクが高くなることから、必ず15分間以上かけて点滴静脈内投与すること。[14.2.1 参照]
- ・急性腎障害の発現は主に投与後早期に認められているため、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。[8.1 参照]

<解説>

- ・外国製造販売後の自発報告において、本剤投与後に腎機能障害の発現が認められており、特に投与前から存在する腎障害や、高齢、腎毒性を有する薬剤の併用、利尿剤の併用、本剤投与後の脱水等が危険因子とされている。これらの危険因子を有する患者では、透析を要する腎不全や、腎不全による死亡がまれに認められており、本剤投与前に問診・検査を行うなど患者の状態を十分に確認する必要があることから設定した。なお、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では急性腎障害は報告されていない（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」「VIII.7.相互作用」の項参照）。
- ・「悪性腫瘍による高カルシウム血症」等を効能又は効果として製造販売承認されている「ゾレドロン酸 4 mg/5 mL、4 mg/100 mL 点滴静注用製剤」の海外臨床試験において、5分間点滴静脈内投与した患者で急性腎障害が発現した事例が報告されていることから設定した（「V.3.用法及び用量」の項参照）。
- ・外国製造販売後の自発報告として報告された急性腎障害の症例では、本剤投与後早期に腎不全の発現が認められたことから、必要に応じて腎機能検査などを行い患者の状態を観察することを促すため設定した（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は他のビスホスホネート製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 35 mL/min 未満）のある患者 [急性腎障害を起こすことがある] [8.1、9.2.1、11.1.1 参照]
- 2.3 脱水状態（高熱、高度な下痢及び嘔吐等）にある患者 [急性腎障害を起こすことがある] [8.1、11.1.1 参照]
- 2.4 低カルシウム血症の患者 [8.2、11.1.2 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

- 2.1 本剤の成分又は他のビスホスホネート製剤に対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現する可能性があることから設定した〔中核データシート（CDS）*に基づく設定〕。
- 2.2 国内臨床試験において、クレアチニンクリアランス 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（CDS に基づく設定）。
- 2.3 外国製造販売後の自発報告として報告された急性腎障害の症例の一部で、腎不全発現時に脱水症が認められている。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（高熱、高度な下痢及び嘔吐等）にある患者への投与を禁忌とした。
- 2.4 本剤は骨吸収抑制作用により血清カルシウム値の低下が起こる可能性がある。本剤の投与により低カルシウム血症を悪化させる可能性があることから設定した（CDS に基づく設定）。
- 2.5 妊娠動物（ラット）へのゾレドロン酸の皮下投与による催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が報告されている⁵⁴⁾。また、本剤の臨床試験において、妊婦への使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した（CDS に基づく設定）。毒性試験の詳細は（「IX.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。

*：中核データシート（CDS：Core Data Sheet）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CDS は提携会社ノバルティスファーマ AG で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により急性腎障害を起こすことがあり、その多くは本剤投与開始 1 ヶ月以内に発現しているため、本剤の各投与に際しては以下の点に注意すること。〔1.、2.2、2.3、5.2、9.1.1、9.2.2、10.2、11.1.1 参照〕

- ・投与前に、腎機能（クレアチニンクリアランス等）並びに脱水状態（高熱、高度な下痢や嘔吐等）を確認し、投与の適否を判断すること。脱水状態にある場合は、本剤投与前にあらかじめ処置すること。
- ・投与前及び投与後早期は十分な水分補給をするよう指導すること。

- ・投与後 1～2 週を目安に腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、それ以降も患者の状態に応じて定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
特に、急性腎障害を起こすおそれがある患者については、投与後 1～2 週に腎機能検査を行うこと。
- ・投与後早期に急性期反応を含む脱水症状が認められた場合には、医療機関を受診するよう指導すること。

8.2 低カルシウム血症やリン、マグネシウム等のミネラル代謝障害がある場合には本剤投与前にあらかじめ治療すること。[2.4、5.2、11.1.2 参照]

8.3 本剤投与中は必要に応じてカルシウム及びビタミン D を補給すること。また、本剤投与後に血清カルシウム値が低下する可能性がある（主に投与後 14 日以内）ので、血清カルシウム値の変動に注意すること。[5.2、10.2、11.1.2 参照]

8.4 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けること等を患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。[5.2、11.1.3 参照]

8.5 ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。[5.2、11.1.4 参照]

8.6 ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X 線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X 線検査を行うなど、慎重に観察すること。X 線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[5.2、11.1.5 参照]

8.7 本剤の投与間隔は 1 年と長いことから、以下の点に注意すること。[5.2 参照]

- ・本剤投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察すること。
- ・ビスホスホネート系薬剤と重複して投与しないように注意すること。

<解説>

- 8.1 急性腎障害につながるおそれのある危険因子及び急性腎障害の発現を回避するための注意喚起として設定した（「VIII.1.警告内容とその理由」「VIII.2.禁忌内容とその理由」「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。
- 8.2 ビタミン D 欠乏症やビタミン D 代謝異常又はリン、マグネシウム等のミネラル代謝障害がある場合、腸管からのカルシウム吸収が低下し、低カルシウム血症が起こったり、本剤の治療効果が十分に得られなかったりすることが考えられる。また、本剤は骨吸収抑制作用により低カルシウム血症の悪化が起こる可能性がある（「VIII.2.2.4 低カルシウム血症の患者」の項参照）。そのため、本剤の投与開始前に低カルシウム血症やリン、マグネシウム等のミネラル代謝障害の有無を確認し、血清カルシウム値が低値の場合はあらかじめ治療すること（CDSに基づく設定）。
- 8.3 骨粗鬆症の予防と治療には適当な量のカルシウムとビタミン D の摂取が必要である。食事からの摂取が不十分である場合は、本剤投与中にも必要に応じてカルシウム及びビタミン D の補給を行うこと。本剤投与後は、一過性の血清カルシウム値の低下が起こる可能性があり、低カルシウム血症の悪化の可能性があるので、血清カルシウム値の推移に注意すること。
- 8.4 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者で、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の症例が報告されている。患者の有するリスク因子（悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、頭頸部への放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等）を把握し、予防的な観点より適切な患者指導を行うこと。なお、本剤の投与開始前、投与中には、患者の口腔衛生状態に注意するとともに、適切に患者指導を行い、患者指導については以下の点に留意すること。
- ・ 侵襲的な歯科処置が必要な場合は本剤の投与開始前にできる限り済ませておくこと
 - ・ ブラッシングなど口腔清掃を適切に行い、口腔内を清潔に保つこと
 - ・ 定期的に歯科検査を受けること
 - ・ 歯科を受診する際には、本剤を使用していることを歯科医師に告げること
 - ・ 本剤投与中は侵襲的な歯科処置はできる限り避けること
 - ・ 万一、歯や顎に異常がみられた場合は直ちに歯科・口腔外科を受診すること
- なお、国内臨床試験において、本剤と顎骨壊死の関連が疑われる症例の報告はなかった。
- 8.5 ビスホスホネート系薬剤において外耳道骨壊死の発現が知られていることから、類薬の使用上の注意に準じて設定した。
- 8.6 本剤を含むビスホスホネート系薬剤の長期使用患者において、非外傷性的大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折の症例が報告されている。完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等で前駆痛が認められる場合があるので、このような病状が認められた場合には X 線検査等を行い、適切な処置を行うこと。なお、国内臨床試験において、本剤と非外傷性的大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折の関連が疑われる症例の報告はなかった。
- 8.7 ・ 1年に1回投与という本剤の特徴を踏まえ、特に注意すべき事項として設定した。

- ・本剤と同じ作用機序を持つ薬剤を重複投与することにより、副作用発現につながるおそれがあることから設定した。なお、本剤の過量投与に関する臨床的データは得られていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性腎障害を起こすおそれのある患者

次のような患者では、投与後 1～2 週に腎機能検査を行うこと。[8.1、9.2.2、11.1.1 参照]

- ・中等度の腎機能障害のある患者
- ・腎毒性を有する薬剤又は利尿剤を併用している患者
- ・本剤の投与により、腎機能障害や急性期反応を含む脱水症状を起こしたことのある患者

<解説>

急性腎障害の発現を回避するための注意喚起として設定した。

- ・中等度の腎機能障害のある患者：
投与前から存在する腎機能障害が急性腎障害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（クレアチニンクリアランス 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ニンクリアランス 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。
- ・腎毒性を有する薬剤又は利尿剤を併用している患者：
腎毒性を有する薬剤又は利尿剤の併用が急性腎障害発現の危険因子とされていることから設定した。
- ・本剤投与後に腎機能障害や脱水症状を起こしたことのある患者：
急性腎障害発現の危険性があることから設定した。なお、脱水症状については、本剤投与と関係なく生じる脱水症状に加え、本剤投与後の急性期反応（発熱、下痢、嘔吐、インフルエンザ様疾患等、「VIII.8.副作用」の項参照）に伴い二次的に起こることもあるため、併せて注意が必要である。患者には本剤投与前後の水分補給の重要性を指導すること（VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 35mL/min 未満）のある患者

- (1) 投与しないこと。急性腎障害を起こすことがある。[2.2、11.1.1 参照]
- (2) 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）で、腎機能が正常の

患者と比較して低カルシウム血症（補正血清カルシウム値が 8mg/dL 未満）のリスクが増加したとの報告がある¹⁾。[11.1.2 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者

[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

<解説>

9.2.1 (1)「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項参照。

(2) 腎機能障害患者に対するビスホスホネート系薬剤投与時の安全性に関する情報を充足させることを目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により MID-NET[®]を用いた調査が行われた。その結果、腎機能障害を合併する骨粗鬆症患者にビスホスホネート系薬剤を使用した際に、特に、高度な腎機能障害患者において、低カルシウム血症の発現が増加する可能性が示唆されたことから設定した⁵⁵⁾。

MID-NET[®]については以下のホームページを参照。

<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>

9.2.2 「Ⅷ.6.(1)合併・既往歴等のある患者」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出される。全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。

<解説>

本剤の臨床試験において妊娠する可能性のある女性への使用経験はない。また、ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。そのため、妊娠する可能性のある女性への投与については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して判断すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物（ラット）へのゾレドロン酸の皮下投与によって、催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が報告されている。[2.5 参照]

<解説>

妊娠動物（ラット）へのゾレドロン酸の皮下投与によって、催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が報告されている⁵⁴⁾。また、本剤の臨床試験において、妊婦への使

用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。ラットにおける毒性試験の詳細は「IX.2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を考慮すること。他のビスホスホネート系薬剤において、動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

<解説>

類薬（アレンドロン酸）において、母乳中への移行が報告されている⁵⁶⁾。また、本剤の臨床試験において授乳婦への使用経験はなく、乳児への安全性が確立していない。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、脱水を起こしやすいため、投与に際しては、腎機能や脱水に注意を払うこと。本剤は、主として腎臓から排泄される。

<解説>^{2, 3)}

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤群の有害事象の発現率は75歳超の層と他の年齢層で大きな違いはなかったが、腎機能障害関連事象は、本剤群の75歳超の層では他の年齢層と比較して発現率が高く、プラセボ群と比較しても発現率が高かった。一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、投与に際して腎機能や脱水への注意を払うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシトニン製剤 エルカトニン サケカルシトニン [8.3 参照]	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。	相互に作用を増強する。
アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン等 [8.3 参照]	長期間にわたり血清カルシウムが低下するおそれがある。	
シナカルセト [8.3 参照]	血清カルシウムが低下するおそれがある。	
利尿剤 フロセミド ヒドロクロチアジド等 [1.、8.1 参照]	脱水により急性腎障害の発現リスクを増加させるおそれがある。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
腎毒性を有する薬剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 (インドメタシン等) 等 [1.、8.1 参照]	急性腎障害の発現リスクを増加させるおそれがある。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。

<解説>

<カルシトニン製剤>

カルシトニン製剤は破骨細胞機能への直接的抑制効果と、腎からのカルシウム再吸収を抑制して速効的・短期的に血清カルシウムを低下させる。他方、本剤は破骨細胞の機能喪失、破骨細胞のアポトーシスを誘導して持続的に血清カルシウムを低下させる。両剤の併用により急速かつ過度に血清カルシウムが低下するおそれがあることから、類薬の使用上の注意に準じて設定した。

<アミノグリコシド系抗生物質>

アミノグリコシド系抗生物質は低カルシウム血症をひきおこす可能性があり、両剤の作用により長期間にわたり血清カルシウムが低下するおそれがあるため、類薬の使用上の注意に準じて設定した。

<シナカルセト>

シナカルセトには本剤と同様に血清カルシウムを低下させる作用があり、両剤との併用により相互に作用が増強されるおそれがあることから、類薬の使用上の注意に準じて設定した。

<利尿剤>

利尿剤の利尿作用により体液量が減少し脱水状態になり、急性腎障害の発現リスクを増加させるおそれがあることから設定した。

<腎毒性を有する薬剤>

腎毒性を有する薬剤により腎機能が低下し、本剤の排泄が低下する可能性が考えられるが、外国における腎機能障害の発現例より、これらの薬剤との併用が急性腎障害の発現リスクを増加させるおそれがあることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害、間質性腎炎、ファンコニー症候群（頻度不明）

急性腎障害、間質性腎炎、ファンコニー症候群（低リン血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス等を主症状とする近位腎尿細管障害）等の腎障害があらわれることがある。[1.、2.2、2.3、8.1、9.1.1、9.2.1、9.2.2 参照]

11.1.2 低カルシウム血症（0.3%）

QT 延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[2.4、8.2、8.3、9.2.1 参照]

11.1.3 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.4 外耳道骨壊死（頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.5 大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折（頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

<解説> 2, 3)

11.1.1 外国において、本剤を含むビスホスホネート系薬剤の静脈内投与後に、腎機能低下（血清クレアチニン値上昇等）及びまれに急性腎障害として発現する腎機能障害が認められており、特に、危険因子（投与前から存在する腎障害、高齢、化学療法中の悪性腫瘍、腎毒性を有する薬剤の併用、利尿剤の併用、重度の脱水等）を有する患者で報告されている。また、本剤投与から腎機能障害又は急性腎障害発現までの期間について、米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）に報告された症例を評価したところ、有害事象発現までの期間の中央値は11日であり、本剤投与後早期に認められていた⁵⁷⁾。その他、本剤との因果関係は明確ではないものの、間質性腎炎やファンコニー症候群が報告されている。なお、悪性腫瘍領域で使用される同一有効成分の薬剤（ゾレドロン酸として4 mgを3～4週間に1回投与）ではゾレドロン酸との因果関係を否定できないファンコニー症候群が報告されていることから、本剤においても発現する可能性が否定できないと考え、注意喚起を行った。以上を踏まえ、本剤投与前には問診・検査を行うなど患者の状態を十分に確認し、本剤投与の適否を判断すること。また、上記危険因子を有する患者では投与後も腎機能検査を実施するなど、患者の腎機能に注意すること（「VIII.5.

重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。

- 11.1.2 ビスホスホネート系薬剤では薬理作用に伴う低カルシウム血症が発現する可能性があることが知られている。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象症例 333 例中 1 例 (0.3%) に非重篤な低カルシウム血症が認められた。外国の製造販売後症例では重篤例も報告されていることから設定した。
- 11.1.3 ビスホスホネート系薬剤投与患者において、顎骨壊死が発現することが報告されている。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では顎骨壊死の発現は認められなかった。また、閉経後骨粗鬆症を対象とした外国臨床試験 (H2301 試験) では、本剤群 3,862 例中 1 例 (0.03%) で顎骨壊死と判定されている。外国の製造販売後症例も含めた報告件数は少ない (308 件/4,997,018 人・年、集計期間: 2005 年 4 月 15 日~2014 年 8 月 31 日) もの、発現する可能性は否定できないことから設定した。
- 11.1.4 国内及び国外でビスホスホネート系薬剤と外耳道骨壊死の関連が疑われる症例が報告されたことから、類薬の使用上の注意に準じて設定した。なお、国内臨床試験において、本剤と外耳道骨壊死の関連が疑われる症例の報告はなかった。
- 11.1.5 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験及び閉経後骨粗鬆症を対象とした外国臨床試験 (H2301 試験) において、非定型骨折と特定された有害事象は認められていない。一方で、近年、ビスホスホネート製剤を長期投与されている骨粗鬆症患者において非定型骨折 (大腿骨転子下骨折、大腿骨骨幹部骨折、近位尺骨骨幹部等) が発生したとの報告があり、本剤においても国内外の製造販売後に非定型骨折が報告されている。非定型骨折と本剤を含むビスホスホネート系薬剤との因果関係については結論が出ていないが、発現する可能性は否定できないことから類薬に準じて設定した。
- 11.1.6 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では報告されていない。一方で、外国製造販売後において、報告件数は少ない (65 件/4,997,018 人・年、集計期間: 2005 年 4 月 15 日~2014 年 8 月 31 日) もの、アナフィラキシーに関連する副作用が報告されていることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			肺炎、歯肉炎	インフルエンザ、鼻咽頭炎
血液及びリンパ系障害				貧血
代謝及び栄養障害		食欲減退		脱水 ^{注2)}
精神障害				不眠症
神経系障害	頭痛 ^{注1)}		傾眠、浮動性めまい	嗜眠、錯感覚、振戦、失神、味覚異常、感覚鈍麻

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血管障害			ほてり、潮紅	高血圧
眼障害			虹彩炎	結膜炎、眼痛、ぶどう膜炎、上強膜炎、眼充血、霧視
耳及び迷路障害			耳鳴、耳不快感、回転性めまい	
心臓障害			狭心症	心房細動、動悸
呼吸器系				咳嗽、呼吸困難
胃腸障害		悪心 ^{注1)}	嘔吐 ^{注1)} 、便秘、下痢 ^{注1)}	消化不良、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、食道炎、胃炎、歯痛
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	全身紅斑、湿疹、皮膚炎、薬疹、脱毛症	多汗症、そう痒症、紅斑
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛(10.8%) ^{注1)} 、筋肉痛 ^{注1)}		背部痛、頸部痛、筋骨格硬直、関節腫脹、筋痙縮、筋骨格痛、関節炎、尾骨痛	骨痛 ^{注1)} 、四肢痛、筋骨格系胸痛、関節硬直、筋力低下
腎及び尿路障害			頻尿	蛋白尿
全身障害及び投与局所様態	発熱(39.3%) ^{注1)} 、倦怠感 ^{注1)} 、インフルエンザ様疾患 ^{注1)}	悪寒、胸痛	疼痛、熱感、注射部位腫脹、浮腫	疲労、無力症、末梢性浮腫、口渇、急性期反応、非心臓性胸痛、注入部位反応、異常感
臨床検査	血中カルシウム減少	血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、血中リン減少	C-反応性蛋白増加、血中ブドウ糖増加、血中尿酸増加、白血球数減少、肝機能検査異常、好酸球数増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、血中アルカリホスファターゼ減少、血中鉄減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数増加、赤血球数減少、血沈亢進、腎機能検査異常	

注1) 急性期反応(本剤投与後3日以内に発現し、通常は数日以内に回復する)に該当する副作用を含む。

注2) 急性期反応により二次的に起こることがある。

<解説> 2, 3)

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験の成績及びCDSに基づき、記載した。国内第Ⅲ相臨床試験の詳細は「V.5.(4)1)①国内第Ⅲ相臨床試験(AK156-Ⅲ-1試験: ZONE Study)」の項参照。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	国内第Ⅲ相試験	特定使用成績調査
安全性評価対象症例数	333	1,406
副作用の発現症例数	197	282
副作用の発現症例率	59.2%	20.06%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (%)	
	国内第Ⅲ相試験	特定使用成績調査
感染症および寄生虫症	2 (0.6)	13 (0.92)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.07)
歯肉炎	1 (0.3)	2 (0.14)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.07)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.07)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.07)
歯周炎	0 (0.0)	3 (0.21)
肺炎	1 (0.3)	1 (0.07)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.07)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.07)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.07)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	4 (0.28)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.07)
膵癌	0 (0.0)	1 (0.07)
再発膵癌	0 (0.0)	1 (0.07)
遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	1 (0.07)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (0.14)
貧血	0 (0.0)	1 (0.07)
免疫性血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.07)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.07)
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.07)
代謝および栄養障害	7 (2.1)	18 (1.28)
脱水	0 (0.0)	1 (0.07)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.07)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.07)
高リン血症	0 (0.0)	2 (0.14)
低カルシウム血症	1 (0.3)	6 (0.43)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.07)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.07)
食欲減退	6 (1.8)	5 (0.36)
精神障害	0 (0.0)	2 (0.14)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.07)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.07)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (%)	
	国内第Ⅲ相試験	特定使用成績調査
神経系障害	23 (6.9)	35 (2.49)
小脳出血	0 (0.0)	1 (0.07)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.07)
局在性痙攣	0 (0.0)	1 (0.07)
認知症	0 (0.0)	1 (0.07)
浮動性めまい	2 (0.6)	3 (0.21)
味覚不全	0 (0.0)	1 (0.07)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.07)
頭痛	20 (6.0)	24 (1.71)
傾眠	2 (0.6)	2 (0.14)
くも膜下出血	0 (0.0)	1 (0.07)
振戦	0 (0.0)	1 (0.07)
眼障害	2 (0.6)	3 (0.21)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.07)
虹彩炎	2 (0.6)	1 (0.07)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (0.07)
耳および迷路障害	5 (1.5)	0 (0.00)
耳鳴	2 (0.6)	0 (0.00)
回転性めまい	1 (0.3)	0 (0.00)
耳不快感	2 (0.6)	0 (0.00)
心臓障害	1 (0.3)	5 (0.36)
狭心症	1 (0.3)	0 (0.00)
心不全	0 (0.0)	1 (0.07)
慢性心不全	0 (0.0)	2 (0.14)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.07)
心血管障害	0 (0.0)	1 (0.07)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.07)
血管障害	3 (0.9)	4 (0.28)
動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.07)
潮紅	1 (0.3)	0 (0.00)
高血圧	0 (0.0)	2 (0.14)
腸骨動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.07)
ほてり	2 (0.6)	0 (0.00)
動脈障害	0 (0.0)	1 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (0.14)
肺気腫	0 (0.0)	1 (0.07)
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.07)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (%)	
	国内第Ⅲ相試験	特定使用成績調査
胃腸障害	11 (3.3)	24 (1.71)
慢性胃炎	0 (0.0)	1 (0.07)
便秘	1 (0.3)	1 (0.07)
下痢	2 (0.6)	3 (0.21)
腸炎	0 (0.0)	1 (0.07)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.07)
悪心	7 (2.1)	15 (1.07)
歯の脱落	0 (0.0)	1 (0.07)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.07)
嘔吐	2 (0.6)	2 (0.14)
機械的イレウス	0 (0.0)	1 (0.07)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.07)
上腸間膜動脈解離	0 (0.0)	1 (0.07)
肝胆道系障害	2 (0.6)	8 (0.57)
肝機能異常	2 (0.6)	8 (0.57)
皮膚および皮下組織障害	10 (3.0)	17 (1.21)
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.07)
皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.07)
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.07)
湿疹	2 (0.6)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (0.07)
紅斑	1 (0.3)	0 (0.00)
そう痒症	0 (0.0)	3 (0.21)
発疹	4 (1.2)	5 (0.36)
蕁麻疹	0 (0.0)	4 (0.28)
皮膚腫脹	0 (0.0)	1 (0.07)
慢性色素性紫斑	0 (0.0)	1 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	62 (18.6)	43 (3.06)
関節痛	36 (10.8)	18 (1.28)
関節炎	1 (0.3)	1 (0.07)
背部痛	3 (0.9)	10 (0.71)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0 (0.0)	1 (0.07)
尾骨痛	1 (0.3)	0 (0.00)
関節腫脹	1 (0.3)	0 (0.00)
筋痙縮	1 (0.3)	1 (0.07)
筋力低下	0 (0.0)	2 (0.14)
筋骨格痛	1 (0.3)	1 (0.07)
筋肉痛	27 (8.1)	2 (0.14)
頸部痛	1 (0.3)	0 (0.00)
四肢痛	0 (0.0)	2 (0.14)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (%)	
	国内第Ⅲ相試験	特定使用成績調査
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (0.07)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	1 (0.07)
筋骨格硬直	1 (0.3)	0 (0.00)
脊椎炎	0 (0.0)	1 (0.07)
顎骨壊死	0 (0.0)	6 (0.43)
腎および尿路障害	1 (0.3)	25 (1.78)
緊張性膀胱	0 (0.0)	1 (0.07)
IgA 腎症	0 (0.0)	1 (0.07)
頻尿	1 (0.3)	0 (0.00)
腎障害	0 (0.0)	1 (0.07)
腎機能障害	0 (0.0)	22 (1.56)
一般・全身障害および投与部位の状態	160 (48.0)	131 (9.32)
胸痛	4 (1.2)	1 (0.07)
悪寒	16 (4.8)	2 (0.14)
死亡	0 (0.0)	4 (0.28)
不快感	0 (0.0)	1 (0.07)
異常感	0 (0.0)	5 (0.36)
熱感	1 (0.3)	1 (0.07)
治癒不良	0 (0.0)	2 (0.14)
インフルエンザ様疾患	23 (6.9)	4 (0.28)
倦怠感	26 (7.8)	26 (1.85)
浮腫	1 (0.3)	1 (0.07)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.07)
疼痛	2 (0.6)	0 (0.00)
発熱	131 (39.3)	77 (5.48)
急性期反応	0 (0.0)	13 (0.92)
注射部位腫脹	1 (0.3)	0 (0.00)
注入部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.07)
臨床検査	46 (13.8)	14 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.14)
血中カルシウム減少	21 (6.3)	1 (0.07)
血中クレアチニン増加	10 (3.0)	3 (0.21)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.00)
血中铁減少	1 (0.3)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	1 (0.07)
血中尿酸増加	1 (0.3)	0 (0.00)
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0 (0.00)
好酸球数増加	1 (0.3)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	0 (0.00)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	1 (0.07)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (%)	
	国内第Ⅲ相試験	特定使用成績調査
肝機能検査異常	1 (0.3)	0 (0.00)
赤血球数減少	1 (0.3)	0 (0.00)
体重減少	0 (0.0)	2 (0.14)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.07)
白血球数減少	1 (0.3)	1 (0.07)
血沈亢進	1 (0.3)	0 (0.00)
血中リン減少	10 (3.0)	0 (0.00)
血小板数増加	1 (0.3)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	14 (4.2)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.3)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.07)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.07)
腎機能検査異常	1 (0.3)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	6 (0.43)
転倒	0 (0.0)	1 (0.07)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.07)
骨折	0 (0.0)	1 (0.07)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.07)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.07)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (0.07)
非定型大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.07)
外科および内科処置	0 (0.0)	2 (0.14)
デンタルケア	0 (0.0)	2 (0.14)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

針は、ゴム栓の刻印部（○印）に垂直にゆっくり刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与速度

本剤は一定の速度で15分以上かけて点滴静脈内注射すること。[1.参照]

14.2.2 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.2.3 カルシウム及びマグネシウム等の2価陽イオンを含有する点滴用液と混合しないこと。

14.2.4 本剤は他の薬剤と混ぜたり、同時に投与したりしないこと。他剤とは別の点滴ラインから一定の速度で投与すること。

<解説>

14.2.1 外国臨床試験において、本剤を5分間で急速静脈内投与した患者で急性腎障害を発生した症例が報告されていることから、本剤を投与する際には必ず15分以上かけて投与すること（「Ⅷ.1.警告内容とその理由」の項参照）。

14.2.2 CDSに基づき設定した。

14.2.3 ビスホスホネート製剤は、カルシウム及びマグネシウム等の2価陽イオンと不溶性の複合体を形成する可能性があるため設定した（CDSに基づく設定）。

14.2.4 カルシウム及びマグネシウム等の2価陽イオンとの不溶性の複合体の形成を避けるため、他の薬剤との混合及び同時投与は避けること（CDSに基づく設定）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ゾレドロン酸の一般薬理試験（マウス、ネコ、モルモット、ラット）⁵⁸⁾

試験項目	動物種 (n)	投与 経路	投与量 ^{a)} (mg/kg)	試験結果
一般症状・中枢神経系に及ぼす作用				
一般症状	マウス (4)	静脈内	0.0067、0.067、 0.67、6.7	作用なし
自発運動	マウス (10)	静脈内	0.0067、0.067、 0.67	作用なし
麻酔増強作用 (ペントバルビタール誘発麻酔)	マウス (10)	静脈内	0.1、1、10	作用なし
抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール誘発痙攣)	マウス (10)	静脈内	0.1、1、10	作用なし
痙攣協力作用 (ペンチレンテトラゾール誘発痙攣)	マウス (10)	静脈内	0.1、1、10	作用なし
抗痙攣作用 (電撃誘発痙攣)	マウス (10)	静脈内	0.1、1、10	作用なし
鎮痛作用 (酢酸ストレッチング)	マウス (10)	静脈内	0.1、1、10	作用なし
体温	マウス (10)	静脈内	0.0067、0.067、 0.67	作用なし
呼吸・循環器系に及ぼす作用				
血圧、心拍数、心電図、呼吸	麻酔ネコ (4)	静脈内	0.00067～0.2	作用なし
			0.67、2	血圧低下、呼吸数低下、 毎分呼吸量低下心拍数、 心電図、1回換気量に変 化なし
			20	全例死亡
自律神経系に及ぼす作用				
摘出回腸	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	0.0246～24.6 μmol/L	作用なし
			246 μmol/L	ごく軽度の収縮
消化器系に及ぼす作用				
腸管内輸送能	マウス (10)	静脈内	0.1、1、10	作用なし
水・電解質代謝に及ぼす作用				
尿量、尿電解質	ラット (8)	静脈内	0.067、0.2、 0.67	作用なし

a)ゾレドロン酸換算値

その他：神経伝達物質受容体との親和性⁵⁸⁾

神経伝達物質（アドレナリン α_1 、 α_2 、 β 、5-HT $_{1,2}$ 、ヒスタミン-1、ムスカリン）受容体との親和性は弱い（アドレナリン α_1 ：10 $\mu\text{mol/L}$ で13%阻害）もしくはみられなかった。

(3) その他の薬理試験

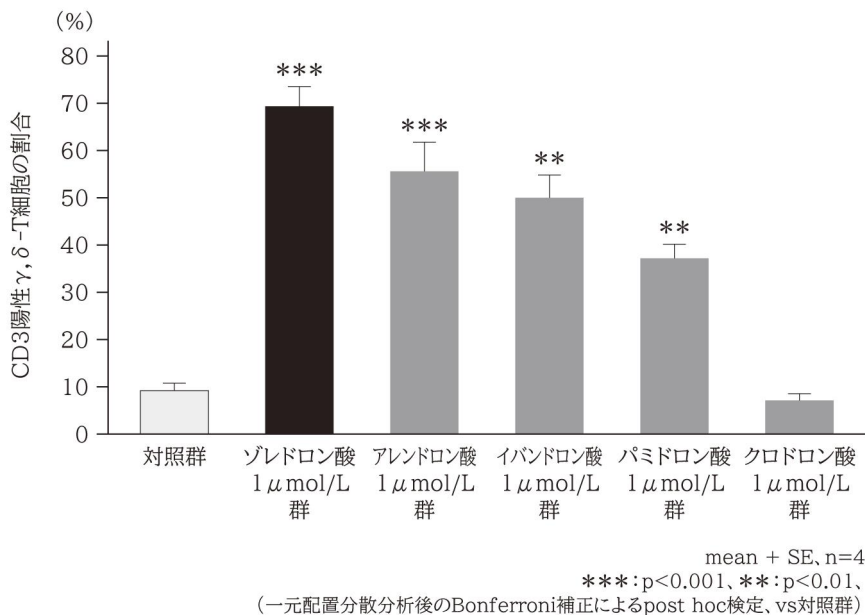
<参考情報>

γ , δ -T 細胞の増殖促進作用 (*in vitro*)⁵⁹⁾

窒素含有ビスホスホネート投与後の急性期反応と関連した T 細胞の増殖促進作用について、急性期反応を呈した患者の循環血中では γ , δ -T 細胞が増加していることが報告されている⁶⁰⁾。

ゾレドロン酸は、1 $\mu\text{mol/L}$ (272.1 ng/mL) の濃度において、末梢血単核球からの γ , δ -T 細胞の増殖を促進した。また、メバロン酸経路でゾレドロン酸が阻害するファルネシルピロリン酸合成酵素 (FPPS) の上流に位置するイソペンテニルピロリン酸 (IPP) 及びジメチルアルリルピロリン酸 (DMAPP) もそれぞれ 1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で γ , δ -T 細胞の増殖を促進した。このことから、ゾレドロン酸は FPPS の阻害を介した IPP 及び DMAPP の蓄積により γ , δ -T 細胞の増殖を促進させる可能性が示唆された。

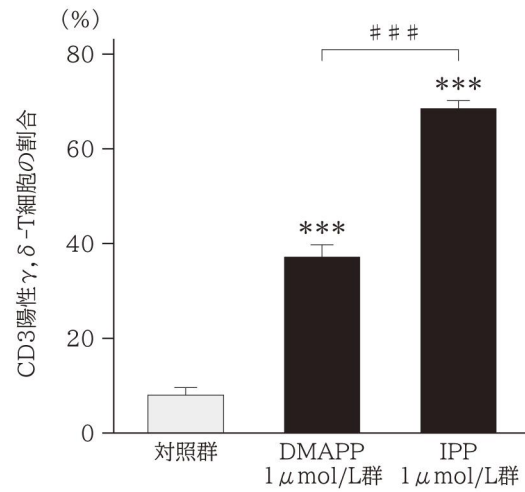
γ , δ -T 細胞の増殖促進作用 (*in vitro*)



[方法]

健康人の血液から採取した末梢血単核球を、ゾレドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、パミドロン酸又はクロドロン酸 1 $\mu\text{mol/L}$ と、組換えヒトインターロイキン-2 (IL-2) の存在下で 7 日間培養し、 γ , δ -T 細胞の増殖を細胞自動解析分離装置 (FACS) により測定した。

イソペンテニルピロリン酸 (IPP) 又はジメチルアリルピロリン酸 (DMAPP) による
 γ , δ -T 細胞の増殖促進作用 (*in vitro*)



mean + SE, n=4

***: p<0.001

(一元配置分散分析後のBonferroni補正によるpost hoc検定、vs対照群)、

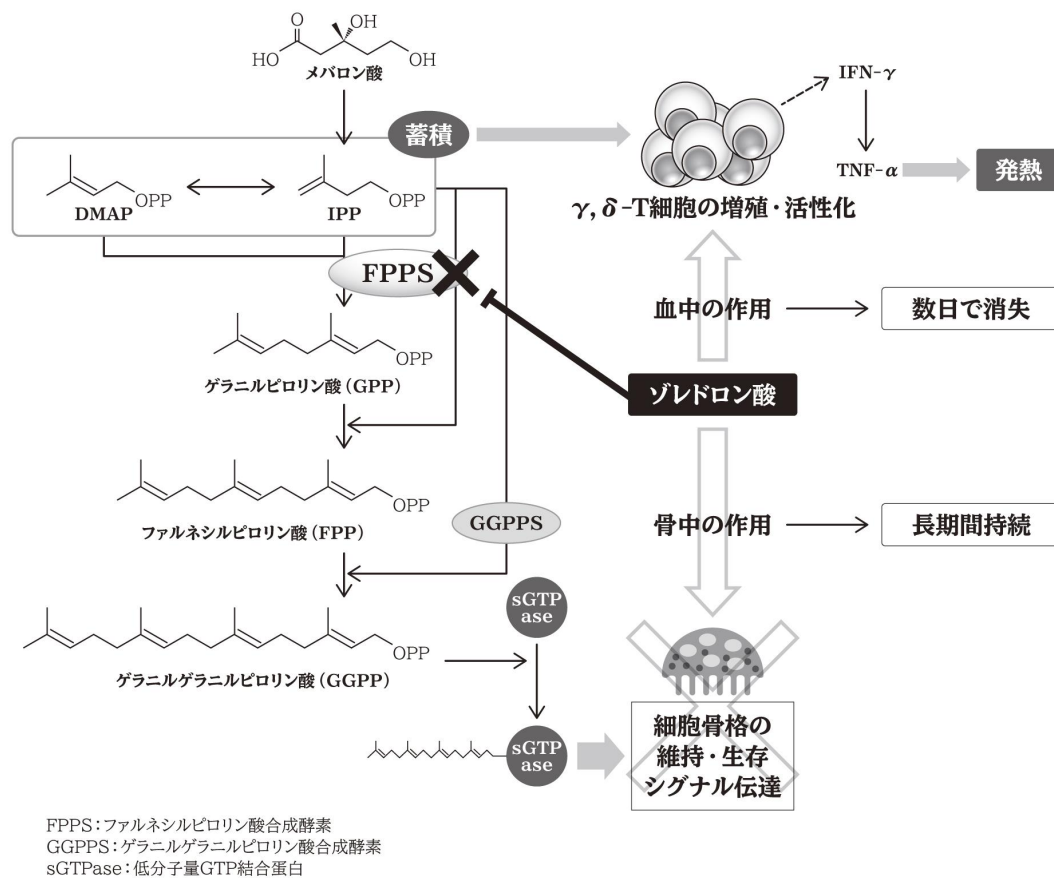
###: p<0.001

(一元配置分散分析後のBonferroni補正によるpost hoc検定、DMAPP及びIPP間)

[方法]

健康人の血液から採取した末梢血単核球を、イソペンテニルピロリン酸 (IPP) 又はジメチルアリルピロリン酸 (DMAPP) 1 μ mol/L と、組換えヒト IL-2 の存在下で7日間培養し、 γ , δ -T 細胞の増殖を細胞自動解析分離装置 (FACS) により測定した。

急性期反応 (APR) メカニズム



2. 毒性試験

該当資料なし。

<参考>

毒性試験は、ゾレドロン酸一水和物又はゾレドロン酸三ナトリウム三水和物を用いて実施され、投与量及び処理濃度等はゾレドロン酸として表示した。

(1) 単回投与毒性試験⁶¹⁾

動物種/系統 〔性別、n/群〕	投与経路	投与量 ^{a)} (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット/Wistar 系 〔雌雄各 5〕	静脈内	1.5、7.5、15、30	7.5
イヌ/ビーグル 〔雄 1〕	静脈内	2、10	10
マウス/TifMAGf 系 〔10mg/kg 群：雌雄各 5、 50mg/kg 群：雄 1〕	皮下	10、50	50

a) ゾレドロン酸換算値

(2) 反復投与毒性試験⁶²⁾

動物種/系統 〔性別、n/群〕	投与期間	投与経路 投与回数	投与量 ^{a)} (mg/kg)	結果
ラット/SD系 〔雌雄各 10~15〕	1 ヶ月 ^{b)}	皮下 1 日 1 回	0.013、 0.039、0.13	無毒性量：0.013 mg/kg ≥0.039 mg/kg 群：投与部位の炎症性 変化あり。
ラット/SD系 〔雌雄各 10~15〕	3 ヶ月 ^{b、c)}	皮下 1 日 1 回	0.01、0.03、 0.1	無毒性量：< 0.01 mg/kg ≥0.01 mg/kg 群：体重の増加抑制及 び摂餌量の減少。
ラット/SD系 〔雌雄各 35〕	12 ヶ月 ^{b)}	皮下 1 日 1 回	0.001、 0.003、0.01	無毒性量：0.001 mg/kg ≥0.003 mg/kg 群：腎臓に病理組織学 的变化あり。休薬により回復。
イヌ/ビーグル 〔雌雄各 3~6〕	4 週 ^{b)}	静脈内 1 日 1 回	0.013、 0.039、0.13	無毒性量：0.013 mg/kg ≥0.039 mg/kg 群：摂餌量の減少。
イヌ/ビーグル 〔雌雄各 3~6〕	3 ヶ月 ^{b、c)}	静脈内 1 日 1 回	0.01、0.03、 0.1/0.2 ^{d)}	無毒性量：< 0.01 mg/kg ≥0.01 mg/kg 群：投与部位の炎症性 変化あり。
イヌ/ビーグル 〔雌雄各 7~8〕	52 週 ^{c、e)}	静脈内 2 日に 1 回 投与 112 日 より 3 日に 1 回	0.005、 0.03、0.1	無毒性量：< 0.005 mg/kg ≥0.005 mg/kg 群：投与部位の炎症性 変化、腎臓に病理組織学的変化あり。 腎臓の病理組織学的変化は休薬によ り回復。
イヌ/ビーグル 〔雌雄各 3〕	13 週 ^{c、f)}	静脈内 (15 分間投与) 3 週に 1 回 (計 5 回)	0.23、0.94	≥0.23 mg/kg 群：投与部位の炎症性 変化あり。 0.94 mg/kg 群：腎臓に病理組織学的 変化あり。 ただし、0.23 mg/kg 群の中間検査 (3 回投与後) では前述変化なし。
イヌ/ビーグル 〔雌雄各 5~6〕	6 ヶ月 ^{c、g)}	静脈内 (15 分間投与) 3 週に 1 回 (計 9 回)	0.23、0.47、 0.94	≥0.23 mg/kg 群：腎臓に病理組織学 的变化あり。 ただし、0.23 mg/kg 群の中間検査 (3 回投与後) では前述変化なし。

a) ゴレドロン酸換算値

b) 1 ヶ月間の休薬による回復試験群を含む

c) トキシコキネティクス (TK) 試験を含む

d) 0.1 mg/kg で投与を開始したが、明らかな毒性所見がみられないため、投与 6 週目より 0.2 mg/kg に増量

e) 中間検査群 (26 週間投与後) 及び 26 週間の休薬による回復試験群を含む

f) 中間検査群 (1 回及び 3 回投与後) を含む

g) 中間検査群 (3 回投与後) 及び 3 週間の休薬による回復試験群を含む

(3) 遺伝毒性試験⁶³⁾

試験の種類	投与経路、期間	投与量又は処理濃度 ^{a)}	結果
細菌を用いた 復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	代謝活性化系非存在下	39.063～2,500 µg/plate	陰性
	代謝活性化系存在下	39.063～2,500 µg/plate	
哺乳類の培養細胞を用いた 遺伝子突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	代謝活性化系非存在下	0.9～7.5 µg/mL	陰性
	代謝活性化系存在下	0.5～14 µg/mL	
哺乳類の培養細胞を用いた 染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	代謝活性化系非存在下	1.1～36.6 µg/mL	陰性
	代謝活性化系存在下	36.6～1,172 µg/mL	
ラットを用いた小核試験 (SD系、雌雄各5)	静脈内、単回	2.6、5.2、10.4 mg/kg	陰性

a)ゾレドロン酸換算値

(4) がん原性試験⁶³⁾

動物種/系統 〔性別、n/群〕	投与期間	投与経路 投与頻度	投与量 ^{a)} (mg/kg)	結果
ラット/SD系 〔雌雄各70〕	104週	強制経口 連日投与	0.09、0.47、1.88	陰性
マウス/CD-1系 〔雌雄各70〕	104週	強制経口 連日投与	0.09、0.28、0.94	陰性

a)ゾレドロン酸換算値

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁴⁾

動物種/系統 〔性別、n/群〕	投与期間	投与経路 投与回数	投与量 ^{a)} (mg/kg)	結果（無毒性量）
一世代試験（受胎能及び初期胚発生への影響/出生前及び出生後の発生並びに母体への影響）				
ラット/SD系 〔雄12、雌24〕	雄：交配前71日～ 剖検前日 (97日間) 雌：交配前15日～ 妊娠12日 ^{b)} 又は分娩後6日 ^{c)}	皮下 1日1回	0.01、0.03、 0.1	親動物 一般毒性：雌雄：<0.01 mg/kg 生殖：雄：0.1 mg/kg 雌：<0.01 mg/kg 胎児及び出生児：<0.01 mg/kg ≥0.01 mg/kg 群：着床前死亡率の増加。周産期の母動物の死亡。 ≥0.03 mg/kg 群：黄体数、着床数及び生存胎児数の減少。生存出生児数の減少。 0.01及び0.03 mg/kg 群：死産児数及び着床後死亡率の増加。 0.1 mg/kg 群：受胎率の低下。
胚・胎児発生試験				

動物種/系統 〔性別、n/群〕	投与期間	投与経路 投与回数	投与量 ^{a)} (mg/kg)	結果（無毒性量）
ラット/SD系 〔雌 14～22〕	妊娠 6～15 日	皮下 1 日 1 回	0.1、0.2、 0.4	母動物の一般毒性：0.1 mg/kg 母動物の生殖：0.2 mg/kg 胎児：0.1 mg/kg ≥0.2 mg/kg 群：胎児体重の減少。胎児の内臓及び骨格検査で奇形。 0.4 mg/kg 群：着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少。胎児の外表面検査で奇形。
ウサギ/ New Zealand White 種 〔雌 17～19〕	妊娠 7～20 日	皮下 1 日 1 回	0.01、0.03、 0.1	母動物の一般毒性：<0.01 mg/kg 母動物の生殖：0.1 mg/kg 胎児：0.1 mg/kg ≥0.01 mg/kg 群：低カルシウム血症に起因すると考えられる母動物の死亡。 催奇形性はなし。

a)ゾレドロン酸換算値

b)妊娠 13 日に剖検

c)分娩後 21 日まで投与する計画であったが、妊娠末期から分娩中に多数の動物の死亡又は瀕死状態による早期剖検例が認められたため、計画を変更して分娩後 7 日に剖検

(6) 局所刺激性試験⁶³⁾

動物種/系統 〔性別、n/群〕	投与経路 投与回数	投与液濃度 (投与容量) ^{a)}	結果
ウサギ/ チンチラ 〔雄 3〕	左耳介静脈内：単回 又は 右耳介静脈内：5 日間反復	0.1、1 mg/mL (1mL)	0.1 mg/mL 単回投与：刺激性なし 0.1 mg/mL 反復投与：炎症 ^{b)} 1 mg/mL 単回投与：炎症 ^{c)} 1 mg/mL 反復投与：紅斑及び浮腫並びに炎症 ^{c)}

a)ゾレドロン酸換算値

b)投与部位付近の静脈周囲及び皮下組織

c)投与部位から耳の基部にかけて静脈周囲及び皮下組織の浮腫を伴った急性又は亜急性

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁶³⁾

試験の種類	動物種/系統 〔性別、n/群〕	投与経路 投与回数	投与量 ^{a)} (mg/kg)	結果
能動的全身性アナフィラキシー 反応 受動的皮膚アナフィラキシー反応	モルモット/ Hartley 系〔雄 6〕	皮下 1 週間 1 回 (計 3 回)	0.16、0.8	陰性

a)ゾレドロン酸換算値

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リクラスト®点滴静注液 5mg：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ゾレドロン酸水和物：毒薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 品質保持のため、外袋は使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・ 外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- ・ 容器から薬液が漏れている場合
- ・ 性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・ ゴム栓部のシールがはがれている場合

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「X III.2.その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゾメタ®点滴静注 4 mg/5mL、ゾメタ®点滴静注 4 mg/100mL 等

（ただし、効能・効果は、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」、「多発性骨髄腫」による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変）

同 効 薬：イバンドロン酸ナトリウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物 等

7. 国際誕生年月日

2005年4月15日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボトル製品として販売開始	リクラスト点滴静注液 5mg	2016年9月28日	22800AMX00682000	2016年11月18日	2016年11月25日
バッグ製品へ変更	リクラスト点滴静注液 5mg	2022年8月10日	22800AMX00682000	2022年12月9日	2022年12月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2022年6月8日

内容：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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

11. 再審査期間

2016年9月28日～2020年9月27日（4年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (9桁)	レセプト電算処理システム用コード
リクラスト点滴静注液 5mg	3999423A5023	3999423A5023	129290901	622929001

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正等について（保医発 1117 第 4 号 平成 28 年 11 月 17 日）

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

[リクラスト点滴静注液 5mg]

本剤の投与期間は1年と長いことから、使用上の注意において、「本剤投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

1. 引用文献

- 1)承認時評価資料：日本人原発性骨粗鬆症患者での単回投与試験（AK156-I-1 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
- 2)承認時評価資料：日本人原発性骨粗鬆症患者での第Ⅲ相臨床試験（AK156-Ⅲ-1 試験：ZONE Study）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 3)Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Hagino H, et al.: 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(1): 389-98. (PMID: 27631091)
- 4)社内資料：閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者での用量反応試験（0041 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.6）
- 5)Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al.: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 653-61. (PMID:11870242)
- 6)承認時評価資料：閉経後骨粗鬆症患者での海外第Ⅲ相臨床試験（H2301 試験：HORIZON-PFT）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3）
- 7)Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al.: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809-22. (PMID: 17476007)
- 8)社内資料：アレンドロン酸使用歴のある閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者での第Ⅲb 相臨床試験（H2313 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.7）
- 9)McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al.: Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007; 41(1): 122-8. (PMID: 17468062)
- 10)社内資料：ビスホスホネート製剤使用歴のない閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者での第Ⅲb 相臨床試験（H2315 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.8）
- 11)Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W.: A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007; 40(5): 1238-43. (PMID: 17347063)
- 12)社内資料：閉経後骨粗鬆症患者でのテリパラチドとの第Ⅲb 相臨床試験（H2409 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.10）
- 13)Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, et al.: Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26(3): 503-11. (PMID: 20814967)
- 14)社内資料：男性骨粗鬆症患者での第Ⅲ相臨床試験（アレンドロン酸対照：M2308 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.13）

- 15) Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al.: Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(10): 2239-50. (PMID:20499357)
- 16) 社内資料：閉経後骨減少症患者での第Ⅲ相臨床試験（N2312 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.15）
- 17) McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL.: Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Nov; 114(5): 999-1007. (PMID: 20168099)
- 18) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者での第Ⅲa 相長期投与試験（H2301E1 試験：3+3年継続試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.4）
- 19) Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al.: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 243-54. (PMID: 22161728)
- 20) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者での第Ⅲb 相長期投与試験（H2301E2 試験：6+3年継続試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）
- 21) Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al.: The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2015; 30(5): 934-44. (PMID: 25545380)
- 22) 社内資料：男性骨粗鬆症患者での第Ⅲ相臨床試験（M2309 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.12）
- 23) Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al.: Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367(18): 1714-23. (PMID:23113482)
- 24) 社内資料：ステロイド性骨粗鬆症患者での第Ⅲ相臨床試験（O2306 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.11）
- 25) Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al.: Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9671): 1253-63. (PMID: 19362675)
- 26) 社内資料：大腿骨近位部骨折の手術後90日以内の患者での第Ⅲ相臨床試験（L2310 試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.14）
- 27) Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al.: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1799-809. (PMID:17878149)
- 28) Colón-Emeric C, Nordstletten L, Olson S, Major N, Boonen S, Haentjens P, et al.: Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int* 2011; 22(8): 2329-36. (PMID: 21153021)

- 29) 高橋俊二: ビスホスホネート製剤による acute phase reaction; 宗圓聰他 編: ビスホスホネートエビデンスブック, 医薬ジャーナル社, 2013: P243-246.
- 30) 社内資料 閉経後骨減少症患者での第Ⅲb/IV 相臨床試験 (H2407 試験) (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.16)
- 31) Wark JD, Bensen W, Recknor C, Ryabitsseva O, Chiodo J 3rd, Mesenbrink P, et al.: Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int* 2012; 23(2): 503-12. (PMID:21331467)
- 32) 社内資料: 閉経後骨減少症/骨粗鬆症患者での第Ⅲb/IV 相臨床試験 (HUS136 試験) (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.17)
- 33) Silverman SL, Kriegman A, Goncalves J, Kianifard F, Carlson T, Leary E.: Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid. *Osteoporos Int* 2011; 22(8): 2337-45. (PMID: 21116816)
- 34) Green JR.: Zoledronic acid: pharmacologic profile of a potent bisphosphonate. *J Organomet Chem* 2005; 690(10): 2439-48.
- 35) 社内資料: 破骨細胞におけるアポトーシス誘導作用 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2)
- 36) Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sebti S, Ralston SH, Hamilton A, et al.: Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000; 15(8): 1467-76. (PMID: 10934645)
- 37) 社内資料: *In vitro* における破骨細胞形成阻害作用 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2)
- 38) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al.: Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296(2): 235-42. (PMID: 11160603)
- 39) Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C, et al.: Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291(3): 680-6. (PMID: 11855844)
- 40) Green JR, Müller K, Jaeggi KA.: Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9(5): 745-51. (PMID: 8053405)
- 41) 社内資料: *In vitro* マウス頭蓋冠カルシウム遊離阻害作用 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2)
- 42) 社内資料: ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおける単回静脈内投与の作用 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2)
- 43) Gasser JA, Ingold P, Venturiere A, Shen V, Green JR.: Long-term protective effects of zoledronic acid on cancellous and cortical bone in the ovariectomized rat. *J Bone Miner Res* 2008; 23(4): 544-51. (PMID:18072878)
- 44) 社内資料: ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおける長期反復皮下投与の作用 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2)

- 45) 社内資料：サル閉経後骨粗鬆症モデルにおける長期反復皮下投与の作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 46) Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D.: Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res* 2007; 22(6): 867-76. (PMID: 17371160)
- 47) Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, et al.: Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(7): 1300-7. (PMID: 12854841)
- 48) Smith EJ, McEvoy A, Little DG, Baldock PA, Eisman JA, Gardiner EM.: Transient retention of endochondral cartilaginous matrix with bisphosphonate treatment in a long-term rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(10): 1698-705. (PMID:15355565)
- 49) 社内資料：母集団薬物動態（PPK）解析（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.3）
- 50) 社内資料：臓器・組織への移行性（ラット）
- 51) 社内資料：血漿蛋白結合率（*in vitro*）（2016年9月28日承認、CTD2.5.3.1）
- 52) Skerjanec A, Berenson J, Hsu C, Major P, Miller WH Jr, Ravera C, et al.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(2) : 154-162. (PMID: 12616668)
- 53) 社内資料： *In vitro*代謝（2016年9月28日承認、CTD2.5.3.1）
- 54) 社内資料：ゾレドロン酸の生殖発生毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6）
- 55) MID-NET®を用いた調査結果の概要（MID-NET®を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査）：
<https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf>
- 56) 望月勉, 他.: 4-Amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-bisphosphonate(alendronate)の体内動態研究(第2報):反復投与時の7週齢ラット、単回投与時の30週齢ラットにおける血中濃度、分布、排泄、および雌性ラットにおける胎仔移行性、乳汁移行性. *薬物動態* 1995; 10(2): 174-89.
- 57) Zoledronic Acid for Osteoporosis (Marketed as Reclast): Renal Impairment and Acute Renal Failure. *FDA Drug Safety Newsletter* 2009; 2(2):
- 58) 社内資料：ゾレドロン酸の一般薬理試験
- 59) Thompson K, Rogers MJ.: Statins prevent bisphosphonate-induced gamma,delta-T-cell proliferation and activation in vitro. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(2): 278-88. (PMID:14969398)
- 60) Kunzmann V, Bauer E, Wilhelm M.: Gamma/delta T-cell stimulation by pamidronate. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 737-8. (PMID: 10068336)
- 61) 社内資料：ゾレドロン酸の単回投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.2）
- 62) 社内資料：ゾレドロン酸の反復投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.3）
- 63) 社内資料：ゾレドロン酸の特殊毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.4、2.6.6.5、2.6.6.7、2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし。

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年3月時点で、本剤は、「骨ページェット病」や「骨粗鬆症領域」を適応症として、Reclast[®]（米国）/Aclasta[®]（米国以外）の販売名で、承認・販売されている。また、ゾレドロン酸を有効成分とする製剤は、「腫瘍領域」でZOMETETA[®]として承認・販売されている。なお、本邦における「効能・効果」、「用法・用量」は次のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】骨粗鬆症

【用法・用量】通常、成人には1年に1回ゾレドロン酸として5mgを15分以上かけて点滴静脈内投与する。

欧州（中央審査方式）での承認状況（2025年3月時点）

販売名	Aclasta [®] 注射剤 5mg ^{a)}
初回承認年月日	2005年4月15日
効能・効果	<ul style="list-style-type: none">骨折リスクの高い、以下の男女における骨粗鬆症の治療<ul style="list-style-type: none">閉経後女性成人男性（非外傷性大腿骨近位部骨折後間もない患者を含む）骨折リスクの高い、以下の男女におけるステロイド性骨粗鬆症の治療<ul style="list-style-type: none">閉経後女性成人男性成人における骨ページェット病の治療
用法・用量	15分以上かけて点滴静注する。 <ul style="list-style-type: none">閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症：5mgを年1回骨ページェット病：5mgを単回

a) 2024年8月改訂添付文書

米国での承認状況（2025年3月時点）

販売名	Reclast [®] 注射剤 5mg ^{a)}
初回承認年月日	2007年4月16日
効能・効果	<ul style="list-style-type: none">閉経後骨粗鬆症の治療及び予防男性骨粗鬆症の骨量増加を目的とする治療グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療及び予防骨ページェット病の治療
用法・用量	<ul style="list-style-type: none">15分以上かけて点滴静注する。閉経後骨粗鬆症の治療、男性骨粗鬆症の骨量増加を目的とする治療、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療及び予防：5mgを年1回閉経後骨粗鬆症の予防：5mgを2年に1回骨ページェット病の治療：5mgを単回

a) 2020年4月改訂添付文書

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

① 米国の添付文書（2020年4月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on the use of Reclast in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse maternal or fetal outcomes. Discontinue Reclast when pregnancy is recognized.

In animal reproduction studies, daily subcutaneous administration of zoledronic acid to pregnant rats during organogenesis resulted in increases in fetal skeletal, visceral, and external malformations, decreases in postimplantation survival, and decreases in viable fetuses and fetal weight starting at doses equivalent to 2 times the recommended human 5 mg intravenous dose (based on AUC). Subcutaneous administration of zoledronic acid to rabbits during organogenesis did not cause adverse fetal effects at up to 0.4 times the human 5 mg intravenous dose (based on body surface area, mg/m²), but resulted in maternal mortality and abortion associated with hypocalcemia starting at doses equivalent to 0.04 times the human 5 mg intravenous dose. Subcutaneous dosing of female rats from before mating through gestation and lactation and allowed to deliver caused maternal dystocia and periparturient mortality, increases in stillbirths and neonatal deaths, and reduced pup body weight starting at doses equivalent to 0.1 times the human 5 mg intravenous dose (based on AUC). (*see Data*).

Bisphosphonates are incorporated into the bone matrix, from which they are gradually released over a period of years. The amount of bisphosphonate incorporated into adult bone, and available for release into the systemic circulation is directly related to the dose and duration of bisphosphonate use. Consequently, based on the mechanism of action of bisphosphonates, there is a potential risk of fetal harm, predominantly skeletal, if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. The impact of variables such as time between cessation of bisphosphonate therapy to conception, the particular bisphosphonate used, and the route of administration (intravenous versus oral) on the risk has not been studied.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In pregnant rats given daily subcutaneous doses of zoledronic acid of 0.1, 0.2, or 0.4 mg/kg during organogenesis, fetal skeletal, visceral, and external

malformations, increases in pre- and post-implantation loss, and decreases in viable fetuses and fetal weight were observed at 0.2 and 0.4 mg/kg/day (equivalent to 2 and 4 times the human 5 mg intravenous dose, based on AUC). Adverse fetal skeletal effects at 0.4 mg/kg/day (4 times the human 5 mg dose) included unossified or incompletely ossified bones, thickened, curved or shortened bones, wavy ribs, and shortened jaw. Other adverse fetal effects at this dose included reduced lens, rudimentary cerebellum, reduction or absence of liver lobes, reduction of lung lobes, vessel dilation, cleft palate, and edema. Skeletal variations were observed in all groups starting at 0.1 mg/kg/day (1.2 times the human 5 mg dose). Signs of maternal toxicity including reduced body weight and food consumption were observed at 0.4 mg/kg/day (4 times the human 5 mg dose).

In pregnant rabbits given daily subcutaneous doses of zoledronic acid of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg during gestation no adverse fetal effects were observed up to 0.1 mg/kg/day (0.4 times the human 5 mg intravenous dose, based on body surface area, mg/m²). Maternal mortality and abortion were observed in all dose groups (starting at 0.04 times the human 5 mg dose). Adverse maternal effects were associated with drug-induced hypocalcemia.

In female rats given daily subcutaneous doses of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg, beginning 15 days before mating and continuing through gestation, parturition and lactation, dystocia and periparturient mortality were observed in pregnant rats allowed to deliver starting at 0.01 mg/kg/day (0.1 times the human 5 mg intravenous dose, based on AUC). Also, there was an increase in stillbirths and a decrease in neonate survival starting at 0.03 mg/kg/day (0.3 times the human 5 mg dose), while the number of viable newborns and pup body weight on postnatal Day 7 were decreased at 0.1 mg/kg/day (equivalent to the human 5 mg dose). Maternal and neonatal deaths were considered related to drug-induced periparturient hypocalcemia.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of zoledronic acid in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for Reclast and any potential adverse effects on the breast-fed child from Reclast or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

There are no data available in humans. Female fertility may be impaired based on animal studies demonstrating adverse effects of Reclast on fertility parameters [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

② オーストラリア分類 : Category B3 (2023 年 9 月)

<参考>分類の概要

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出される。全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物（ラット）へのゾレドロン酸の皮下投与によって、催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が報告されている。[2.5 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を考慮すること。他のビスホスホネート系薬剤において、動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

(2) 小児への投与に関する情報

① 米国の添付文書 (2020 年 4 月)

8.4 Pediatric Use

Reclast is not indicated for use in children.

The safety and effectiveness of zoledronic acid was studied in a one-year active controlled trial of 152 pediatric subjects (74 receiving zoledronic acid). The enrolled population was subjects with severe osteogenesis imperfecta, aged 1 to 17 years, 55% male, 84% Caucasian, with a mean lumbar spine BMD of 0.431 gm/cm², which is 2.7 standard deviations below the mean for age-matched controls (BMD Z-score of -2.7). At one year, increases in BMD were observed in the zoledronic acid treatment group. However, changes in BMD in individual patients with severe osteogenesis imperfecta did not necessarily correlate with the risk for fracture or the incidence or severity of chronic bone pain. The adverse events observed with zoledronic acid use in children did not raise any new safety

findings beyond those previously seen in adults treated for Paget's disease of bone and treatment of osteoporosis including osteonecrosis of the jaw (ONJ) and renal impairment. However, adverse reactions seen more commonly in pediatric patients included pyrexia (61%), arthralgia (26%), hypocalcemia (22%) and headache (22%). These reactions, excluding arthralgia, occurred most frequently within three days after the first infusion and became less common with repeat dosing. No cases of ONJ or renal impairment were observed in this study. Because of long-term retention in bone, Reclast should only be used in children if the potential benefit outweighs the potential risk.

Plasma zoledronic acid concentration data was obtained from 10 patients with severe osteogenesis imperfecta (4 in the age group of 3 to 8 years and 6 in the age group of 9 to 17 years) infused with 0.05 mg/kg dose over 30 minutes. Mean C_{max} and $AUC_{(0-last)}$ was 167 ng/mL and 220 ng.h/mL respectively. The plasma concentration time profile of zoledronic acid in pediatric patients represent a multi-exponential decline, as observed in adult cancer patients at an approximately equivalent mg/kg dose.

② 欧州の添付文書（2024年8月）

4.2 Posology and method of administration

Special populations

Paediatric population

Aclasta should not be used in children and adolescents below 18 years of age. There are no data available for children under 5 years of age. Currently available data for children aged 5 to 17 years are described in section 5.1.

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国、欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

- ・ 医療従事者向け資材：「リクラストの適正使用について」
- ・ 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」
- ・ 患者カード

旭化成ファーマ株式会社ホームページ参照

<https://akp-pharma-digital.com/products/list/127>

