リクラスト点滴静注液 5mg
ゾレドロン酸水和物

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）
2.4 非臨床試験の概括評価

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration−time curve from zero to 24 hours（投与後 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
FPPS	farnesyl diphosphate synthase（ファルネシル二リン酸合成酵素）
GLP	good laboratory practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
OVX	ovariectomized（卵巣摘出）
NAP205-02	類縁物質である[redacted]体
NAP205-02 の臨床最大投与量	NAP205-02 が原薬中に規格限度値の [redacted]%含有された場合の本剤の臨床使用時における NAP205-02 の投与量
ゾメタ®初回承認時	平成 16 年 10 月 22 日付けの「悪性腫瘍による高カルシウム血症」に対する効能・効果でのゾメタ®注射液 4mg 承認時
本剤	リクラスト点滴静注液 5mg

目次

1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 4
2.1 効力を裏付ける試験 4
2.1.1 骨吸収抑制作用 4
2.1.2 骨粗鬆症モデルの骨強度に対する作用 5
2.1.3 骨折治癒に及ぼす影響 6
2.2 副次的薬理試験 7
2.2.1 T 細胞の増殖促進作用 7
2.3 安全性薬理試験 7
2.4 薬力学的薬物相互作用 7
2.4.1 骨形成促進薬との併用作用 7
3. 薬物動態試験 8
4. 毒性試験 8
4.1 単回投与毒性試験 8
4.2 反復投与毒性試験 8
4.3 遺伝毒性試験 9
4.4 がん原性試験 9
4.5 生殖発生毒性試験 9
4.6 局所刺激性試験 10
4.7 その他の毒性試験 10
4.7.1 抗原性試験 10
4.7.2 類縁物質に関する毒性試験 10
5. 総括および結論 10
6. 参考文献 11

1. 非臨床試験計画概略

ゾレドロン酸は、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である。本邦では、平成 16 年 10 月 22 日付けでゾレドロン酸水和物を有効成分とした点滴静脈内投与製剤が「悪性腫瘍による高カルシウム血症」を効能・効果として承認（承認時販売名：ゾメタ®注射液 4mg）され、現在ではゾメタ®点滴静注 4mg/5mL およびゾメタ®点滴静注 4mg/100mL が、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」ならびに「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」を効能・効果としてノバルティスファーマ株式会社により販売されている。今回、同じくゾレドロン酸水和物を有効成分とするリクラスト点滴静注液 5mg（以下、本剤）を骨粗鬆症治療薬として開発した。本剤はゾレドロン酸として 5 mg を含有する点滴静脈内投与製剤であり、1 回 15 分以上かけて 1 年間隔で投与する。ゾレドロン酸の非臨床成績の多くは、平成 16 年 10 月 22 日付けの「悪性腫瘍による高カルシウム血症」に対する効能・効果でのゾメタ注射液 4mg®承認時（以下、ゾメタ®初回承認時）に評価されている。今回は新たに骨粗鬆症に対する効力を裏付ける薬理試験および薬力学的薬物相互作用試験を追加実施した。なお、効力を裏付ける試験の一部、副次的薬理試験および毒性試験（GLP 適用）については、ゾメタ®初回承認時の申請資料概要［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］または公表論文をもとに検討した。

ゾレドロン酸は、骨吸収抑制作用を持つ薬剤であることから、骨密度の減少、骨微細構造の劣化および骨代謝回転を抑制し、骨強度を増加させることが期待される。よって、以下の計画によりゾレドロン酸の骨密度、骨微細構造、骨代謝回転および骨強度に及ぼす作用について評価した。ゾレドロン酸の骨吸収抑制作用を裏付ける試験は、ゾメタ®初回承認時に評価済みであるが、骨粗鬆症モデル動物への作用機序を説明するうえで重要と考え、ゾメタ®初回承認時の申請資料中の試験を要約して記載した。骨粗鬆症に対する効力を裏付ける試験として、閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出（以下、OVX）ラットを用いて、ゾレドロン酸の単回静脈内投与による長期的作用を評価し、他のビスホスホネートと比較した。また、OVX ラットおよび OVX サルを用いて、ゾレドロン酸の長期反復投与による作用を評価した。ゾレドロン酸の骨折治癒に及ぼす影響は、ラット閉鎖骨折モデルおよびウサギ骨切延長術モデルにおける試験成績として既に報告されている公表論文をもとに検討した。副次的薬理試験は、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、既に報告されている末梢血単核球を用いた *in vitro* 試験の公表論文をもとに検討した。ゾレドロン酸は、骨吸収とカップリングした骨形成を抑制する作用があるため、骨形成促進薬の作用も減弱させる可能性がある。そこで薬力学的薬物相互作用試験としては、ゾレドロン酸と骨形成促進薬であるテリパラチド（副甲状腺ホルモン 1-34 断片）との併用作用を評価した。

以下、ゾレドロン酸の投与量および処理濃度は、ゾレドロン酸換算値として表示した。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

2.1.1 骨吸収抑制作用

ゾレドロン酸の骨吸収抑制作用は、ゾメタ®初回承認時に以下のとおり評価された［2.6.2.2.1］、［2.6.2.6.1］。

ゾレドロン酸は、1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 により骨吸収が亢進した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、その阻害活性は、エチドロン酸、クロドロン酸、パミドロン酸およびアレンドロン酸と比べて最も強力であった。また、甲状腺・副甲状腺摘出ラットへの 1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 投与により骨吸収が誘発されることで生じた高カルシウム血症に対して、ゾレドロン酸は、用量依存的な血中カルシウム濃度低下作用を示し、その活性はエチドロン酸、クロドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸およびリセドロン酸と比べて最も強力であった。また、ゾレドロン酸は、ファルネシル二リン酸合成酵素（以下、FPPS）の阻害作用、オステオプロテゲリンの産生増加作用ならびに破骨細胞の形成阻害およびアポトーシス誘導作用を示した。また、ゾレドロン酸は、FPPS 下流の蛋白プレニル化を阻害することで破骨細胞の機能を喪失させることが示唆された。

以上から、ゾレドロン酸は、破骨細胞の形成阻害、機能喪失およびアポトーシス誘導作用により、骨吸収抑制作用を示すと考えられた。

2.1.2 骨粗鬆症モデルの骨強度に対する作用

[1] 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

雌性ラットに対し、OVX の 4 日前にゾレドロン酸 0.8、4、20、100 または 500 μg/kg あるいはアレンドロン酸 200 μg/kg を単回静脈内投与し、32 週後の摘出骨の骨強度を評価した［2.6.2.2.2.1］。ゾレドロン酸は、100 および 500 μg/kg の単回静脈内投与により、大腿骨遠位骨幹端部の最大荷重および大腿骨骨幹部の剛性の減少を抑制し、大腿骨骨幹部および腰椎の最大荷重を増加させた。一方、アレンドロン酸は 200 μg/kg の単回静脈内投与により、大腿骨骨幹部のみで、最大荷重を増加させ剛性の減少を抑制した。ゾレドロン酸は、投与後 32 週にわたり、骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーを抑制し、骨密度および皮質骨厚の減少ならびに骨微細構造の劣化を抑制した。ゾレドロン酸は、投与後 32 週の骨組織において、骨形成速度および骨石灰化速度を抑制したが、骨形成を完全に停止させた例は認められなかった。

[2] 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

雌性ラットに OVX を施した当日から、ゾレドロン酸 0.3、1.5 および 7.5 μg/kg を 52 週間週 1 回反復皮下投与し、摘出骨の骨強度を評価した［2.6.2.2.2.2］。ゾレドロン酸は、1.5 および 7.5 μg/kg の投与により、大腿骨骨幹部の最大荷重ならびに腰椎の最大応力および弾性率の減少を抑制し、大腿骨骨幹部の剛性を増加させた。また、7.5 μg/kg の投与により、大腿骨頸部の最大荷重の減少を抑制した。ゾレドロン酸は、投与開始後 51 週にわたり骨吸収マーカーを抑制し、腰椎骨密度の減少および骨微細構造の劣化を抑制した。また、ゾレドロン酸は、投与開始後 52 週の骨組織において、骨形成速度および骨石灰化速度を抑制していた。一方、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ことから、骨石灰化の過剰な抑制を引き起こさないことが示唆された。

[3] 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

雌性サルに OVX を施した当日から、ゾレドロン酸 0.5、2.5 および 12.5 μg/kg を 69 週間週 1 回反復皮下投与し、摘出骨の骨強度を評価した［2.6.2.2.2.3］。ゾレドロン酸は、12.5 μg/kg の投与により、大腿骨頸部の剛性を増加させた。一方、大腿骨頸部、脛骨骨幹部および腰

椎の最大荷重ならびに脛骨骨幹部および腰椎の剛性については、ゾレドロン酸投与による明らかな作用は認められなかった。ゾレドロン酸は、69 週間の投与期間を通じて骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーを抑制し、海綿骨および皮質骨の骨形成速度を抑制した。また、骨塩量および骨密度の減少を抑制し、皮質骨の多孔化を抑制した。一方、海綿骨および皮質骨の組織像において、骨石灰化の障害は認められず、骨および骨髄の異常所見も認められなかった。

骨粗鬆症モデルの骨強度に対する作用を評価した上記 3 試験より、本剤のヒトでの用法・用量設定の妥当性を以下に示す。

本剤の臨床用量である 5 mg を体重当たりの投与量に換算すると、100 μg/kg（体重を 50 kg として換算）に相当し、OVX ラットの骨強度増加作用が認められた単回静脈内投与の投与量と同等であった。「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成 11 年 4 月 15 日 医薬審第 742 号）によると、ラットの骨リモデリングサイクルは、ヒトに比べ速いと考えられ、ラットの 32 週間はヒトの 1 年間以上に相当すると推察される。

また、ゾレドロン酸は、ラットに反復皮下投与した場合、投与回数にほぼ比例して骨中に累積すると推察されている［2.6.2.6.2］。ゾレドロン酸は、週 1 回 52 週間反復皮下投与により、OVX ラットの骨強度を増加させる作用を示した。その累積投与量は OVX ラットの骨強度の増加が認められた単回静脈内投与の投与量と同等であった。累積投与量が同等の場合、単回静脈内投与と反復皮下投与で同様の効果が期待できると考えられた。

3 つの試験のいずれでも、骨強度増加作用が認められた投与量で、骨吸収マーカーおよび骨代謝回転を抑制し、骨密度の減少および骨微細構造の劣化を抑制した。一方、骨石灰化の過剰な抑制や骨組織への異常は認められなかった。

以上より、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で、点滴静脈内投与するとした本剤の用法・用量は、妥当と考えた。

2.1.3 骨折治癒に及ぼす影響

[1] ラット閉鎖骨折モデルにおける作用

ラット閉鎖骨折モデルにおける作用を、公表論文をもとに検討した［2.6.2.2.3.1］。雄性ラットの大腿骨に閉鎖骨折処置を施した後、ゾレドロン酸 100 μg/kg を骨折時、骨折後 1 週あるいは骨折後 2 週に単回静脈内投与し、骨折後 6 週の骨折部位における骨塩量、骨量、強度に関わる構造的指標である極慣性モーメントおよびねじり強度を測定した。ゾレドロン酸は、いずれの投与群においても、骨折部位の骨塩量、骨量および極慣性モーメントを増加させ、骨強度を増加させた。

[2] ウサギ骨切延長術モデルにおける短期的作用

ウサギ骨切延長術モデルにおける短期的作用を、公表論文をもとに検討した［2.6.2.2.3.2］。雄性ウサギの脛骨骨幹部に骨切術を施した後、2 週間の骨延長を行い、ウサギ骨切延長術モデルとした。骨切術時および骨延長終了時にゾレドロン酸 100 μg/kg をそれぞれ静脈内投与した結果、ゾレドロン酸は、骨切術後 6 週における骨延長部位の骨量、骨塩量、海綿骨骨量および骨梁数を増加させて、骨延長部位の骨強度を増加させた。

[3] ウサギ骨切延長術モデルにおける長期的作用

ウサギ骨切延長術モデルにおける長期的作用を、公表論文をもとに検討した［2.6.2.2.3.3］。雄性ウサギの脛骨骨幹部に骨切術を施した後、2 週間の骨延長を行い、ウサギ骨切延長術モデルとした。骨切術時および骨延長終了時にゾレドロン酸 100 μg/kg をそれぞれ静脈内投与した結果、骨切術後 18 週では、ゾレドロン酸投与群で、対照（生理食塩水投与）群に比べて骨延長部位の骨リモデリングの遅延が認められた。しかし、骨切術後 44 週では、ゾレドロン酸投与群と対照群でほぼ同等の骨組織像を示したことから、ゾレドロン酸は、骨癒合を阻害しないことが示唆された。

以上、骨折治癒に及ぼす影響を検討した結果、本剤が骨折治癒過程に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.2 副次的薬理試験

2.2.1 T 細胞の増殖促進作用

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、公表論文をもとに検討した［2.6.2.3.1］。ゾレドロン酸は、1 μmol/L（272.1 ng/mL に相当）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 FPPS の上流に位置するイソペンテニル二リン酸およびジメチルアリル二リン酸も、1 μmol/L の濃度で γ,δ -T 細胞の増殖を促進した。以上から、ゾレドロン酸は、FPPS の阻害を介したイソペンテニル二リン酸およびジメチルアリル二リン酸の蓄積により、γ,δ -T 細胞を増殖させる可能性が示唆された。

パミドロン酸等の窒素含有ビスホスホネートは、初回の静脈内投与後におよそ 30%の患者で発熱等の急性期反応を引き起こすことが報告されている（Adami et al, 1987）。この急性期反応は、循環血中での γ,δ -T 細胞の増殖により、腫瘍壊死因子-α の産生量が一過的に上昇することで生じると考えられた［2.6.2.6.4］。

したがって、本剤の投与による発熱等の急性期反応は、ゾレドロン酸の FPPS 阻害活性を介して循環血中で γ,δ -T 細胞が増殖することにより引き起こされる可能性が示唆された。

2.3 安全性薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4 薬力学的薬物相互作用

2.4.1 骨形成促進薬との併用作用

テリパラチドは、骨形成促進作用を持つ骨粗鬆症治療薬である。ゾレドロン酸は、他のビスホスホネート系薬剤と同様に、骨吸収とカップリングした骨形成も抑制する作用があることから、ゾレドロン酸がテリパラチドの作用に及ぼす影響を評価した［2.6.2.5.1］。

OVX 後 8 週間経過したラットに、テリパラチド 30 μg/kg またはゾレドロン酸 0.5 μg/kg を単独に、あるいはその両剤を同時に、週 5 回 4 週間反復皮下投与した結果、ゾレドロン酸は、テリパラチドとの併用により、テリパラチド単独群より腰椎骨密度を増加させた。

したがって、本剤は、テリパラチドの骨密度増加作用を阻害しないと考えられた。

3. 薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

4. 毒性試験

ゾレドロン酸に関する非臨床の毒性評価は、ゾメタ®初回承認時までに行われており、本剤申請にあたり新たな試験は実施していない。しかし、本剤の用法・用量はゾメタ®点滴静注4mg/5mL およびゾメタ®点滴静注 4mg/100mL とは異なることから、以下に毒性試験の要約を記載すると共に、本剤をヒトに投与したときの安全性について考察した。

4.1 単回投与毒性試験

ゾレドロン酸の単回投与毒性は、ラット（1.5、7.5、15 および 30 mg/kg）およびイヌ（2 および 10 mg/kg）を用いた静脈内投与ならびにマウス（10 および 50 mg/kg）を用いた皮下投与により検討した［2.6.6.2］。

ラットおよびイヌの静脈内投与における概略の致死量は、それぞれ 7.5 mg/kg および 10 mg/kg と考えられた。また、マウスの皮下投与における概略の致死量は 50 mg/kg と考えられた。

4.2 反復投与毒性試験

ゾレドロン酸の反復投与毒性は、イヌでは静脈内投与、ラットでは反復投与可能な皮下投与により検討した［2.6.6.3］。

ラットでは 1 ヵ月間（0.013、0.039 および 0.13 mg/kg）、3 ヵ月間（0.01、0.03 および 0.1 mg/kg）および 12 ヵ月間（0.001、0.003 および 0.01 mg/kg）の反復皮下投与試験（全て連日投与）、イヌでは 4 週間（0.013、0.039 および 0.13 mg/kg）、3 ヵ月間（0.01、0.03 および 0.1/0.2 mg/kg）および 52 週間（0.005、0.03 および 0.1 mg/kg）の反復静脈内投与試験（それぞれ、連日、連日および 2 日または 3 日に 1 回投与）を実施した。なお、イヌの 3 ヵ月間反復静脈内投与試験は 0.1 mg/kg を最高用量として開始したが、明らかな毒性所見がみられなかったことから、投与 6 週目より 0.2 mg/kg に増量した。また、イヌの 52 週間反復静脈内投与試験は 2 日に 1 回の間隔で投与を開始したが、ゾレドロン酸の刺激性による投与部位の変化がみられたため、投与 112 日より投与間隔を 3 日に 1 回に変更した。その結果、投与部位、腎臓、肝臓、精巣、胃等に病理組織学的変化が認められた。これらの変化はビスホスホネート製剤では既知のものであり、ゾレドロン酸に特異的な変化ではないと考えられた。1 年間隔で投与する本剤では、これらの変化が臨床使用において問題となる可能性は低いと考えられた。無毒性量は、ラットの 1 ヵ月間、3 ヵ月間および 12 ヵ月間の試験で、それぞれ 0.013 mg/kg、0.01 mg/kg 未満および 0.001 mg/kg、イヌの 4 週間、3 ヵ月間および 52 週間の試験で、それぞれ 0.013 mg/kg、0.01 mg/kg 未満および 0.005 mg/kg 未満と考えられた。

さらに、イヌを用いて 15 分間静脈内投与を 3 週に 1 回の投与間隔で 13 週間（計 5 回：0.23 および 0.94 mg/kg）および 6 ヵ月間（計 9 回：0.23、0.47 および 0.94 mg/kg）実施した。いずれの試験においても、3 回投与 3 日後に剖検する中間検査を実施した。13 週間の試験では 0.23 mg/kg 以上の群で投与部位、0.94 mg/kg 群で腎臓、6 ヵ月間の試験では 0.23 mg/kg 以上の群で腎臓に病理組織学的変化が認められたものの、両試験とも 0.23 mg/kg 群の 3 回投与後の中間検査では、これらの変化が認められなかった。イヌに 0.23 mg/kg を 15 分間静脈内投与した

ときの曝露量（C_{max} および AUC_{0-24}）と、ヒトに本剤を投与したときの曝露量との比較に基づき算出した安全域は、C_{max} で 2.0 倍、AUC_{0-24} で 2.1 倍であった。

以上の結果より、本剤の用法（1 年間隔の 1 回 15 分以上かけた点滴静脈内投与）を考慮すると、反復投与毒性試験でみられた毒性が臨床使用において問題となる可能性は低く、本剤の一般毒性学的な安全性については大きな問題はないものと考えられた。ただし、本剤の安全域は広くないことより、臨床使用時には用法・用量の遵守が必要と考えられた。

4.3 遺伝毒性試験

ゾレドロン酸の遺伝毒性は、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験および染色体異常試験ならびにラットを用いた小核試験により検討した［2.6.6.4］。

ゾレドロン酸の遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

4.4 がん原性試験

ゾレドロン酸のがん原性は、ラットおよびマウスを用いて 104 週間の経口投与（ラット：0.09、0.47 および 1.88 mg/kg、マウス：0.09、0.28 および 0.94 mg/kg）により検討した［2.6.6.5］。

ゾレドロン酸のがん原性を示唆する結果は認められなかった。

4.5 生殖発生毒性試験

ゾレドロン酸の生殖発生毒性は、ラットおよびウサギを用いて反復投与可能な皮下投与により検討した［2.6.6.6］。

ラットを用いた一世代試験（0.01、0.03 および 0.1 mg/kg）では、受胎能および初期胚発生への影響として、0.01 mg/kg 以上の群で着床前死亡率の増加、0.03 mg/kg 以上の群で黄体数、着床数および生存胎児数の減少、0.1 mg/kg 群で受胎率の減少が認められた。また、出生前および出生後の発生ならびに母体への影響として、0.01 mg/kg 以上の群で低カルシウム血症に起因すると考えられる周産期の母動物の死亡、0.01 および 0.03 mg/kg で死産児数および着床後死亡率の増加、0.03 mg/kg 以上の群で生存出生児数の減少が認められた。本試験における親動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は雄で 0.1 mg/kg、雌で 0.01 mg/kg 未満、また、胎児および出生児に関する無毒性量は 0.01 mg/kg 未満と考えられた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（0.1、0.2 および 0.4 mg/kg）では、0.2 mg/kg 以上の群で胎児体重の減少、0.4 mg/kg 群で着床後死亡率の増加および生存胎児数の減少が認められた。また、0.2 mg/kg 以上の群の胎児の内臓および骨格検査ならびに 0.4 mg/kg 群の胎児の外表検査で奇形が認められ、ゾレドロン酸の催奇形性が示唆された。本試験における母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 0.2 mg/kg、胎児に関する無毒性量は 0.1 mg/kg と考えられた。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（0.01、0.03 および 0.1 mg/kg）では、0.01 mg/kg 以上の群で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が発現したが、催奇形性は認められなかった。本試験における母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量および胎児に関する無毒性量は、いずれも 0.1 mg/kg と考えられた。

以上の結果、母動物および胎児への悪影響がみられたことから、本剤は妊婦または妊娠している可能性のある女性に対して禁忌にすべきと考えられた。

4.6 局所刺激性試験

ゾレドロン酸の 0.1 および 1 mg/mL 溶液の各 1 mL を、それぞれウサギに単回および 5 日間反復静脈内投与し、血管に対する局所刺激性について検討した［2.6.6.7］。

1 mg/mL の単回ならびに 0.1 および 1 mg/mL の反復投与において、ゾレドロン酸の刺激性（浮腫、炎症等）が認められた。しかし、本剤の臨床使用時の調製濃度（0.05 mg/mL）を上回る 0.1 mg/mL の単回投与では刺激性が認められなかった。

以上の結果より、本剤の用法（1 年間隔の 1 回 15 分以上かけた点滴静脈内投与）を考慮すると、局所刺激性が臨床使用において問題となる可能性は低いと考えられた。

4.7 その他の毒性試験

4.7.1 抗原性試験

ゾレドロン酸の抗原性は、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応および受動的皮膚アナフィラキシー反応により検討した［2.6.6.8.1］。

ゾレドロン酸の抗原性を示唆する結果は認められなかった。

4.7.2 類縁物質に関する毒性試験

原薬中に含まれる種々の類縁物質のうち、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号）および「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定についての一部改定について」（平成 18 年 12 月 4 日 薬食審査発第 1204001 号）で示された安全性確認の必要な閾値を超える類縁物質は、[redacted]体（以下、NAP205-02）のみであった。NAP205-02 が原薬中に規格限度値の [redacted]%含有された場合の本剤の臨床使用時における NAP205-02 の投与量（以下、NAP205-02 の臨床最大投与量）は、[redacted] mg/kg（体重を 50 kg として換算）である。NAP205-02 の[redacted] 0.0005 mg/kg および、その 10 倍量の 0.005 mg/kg をラットに 2 週間反復静脈内投与し、NAP205-02 の毒性を検討した［2.6.6.8.2］。

0.005 mg/kg 群では肝細胞の壊死等がみられ、肝毒性が示唆された。しかし、NAP205-02 の[redacted] 0.0005 mg/kg 群では毒性所見が認められなかった。

以上の結果より、本剤の用法（1 年間隔の 1 回 15 分以上かけた点滴静脈内投与）を考慮すると、NAP205-02 の毒性が臨床使用において問題となる可能性は低いと考えられた。

5. 総括および結論

ゾレドロン酸は、本剤の臨床用量（100 μg/kg）と同等の投与量で、OVX ラットへの単回静脈内投与により 32 週後の骨強度を増加させた。また、骨リモデリングサイクルの違いから、ラットの 32 週間はヒトの 1 年間以上に相当すると推察された。ゾレドロン酸は、OVX ラットおよび OVX サルにおいて、骨強度増加作用が認められた投与量で、骨吸収マーカーおよび骨代謝回転を抑制し、骨密度の減少および骨微細構造の劣化を抑制した。一方、骨石灰化の過剰

な抑制や骨組織への異常を示さなかった。したがって、ゾレドロン酸 5 mg を 1 年間隔で、点滴静脈内投与するとした本剤の用法・用量は、妥当と考えた。

ゾレドロン酸は、ラット閉鎖骨折モデルの骨折部位およびウサギ骨延長モデルの骨延長部位において、術後早期の骨強度を対照群に比べ増加させた。ウサギ骨延長モデルの骨延長部位においては、ゾレドロン酸投与群で、対照群に比べ骨リモデリングの遅延が認められたものの、骨癒合は阻害しないことが示唆された。したがって、本剤は、骨折治癒過程に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

末梢血単核球を用いた *in vitro* 試験から、ゾレドロン酸は、FPPS の阻害を介したメバロン酸経路上流中間体の蓄積により、γ,δ -T 細胞を増殖させる可能性が示唆された。また、窒素含有ビスホスホネート投与後の急性期反応は、循環血中での γ,δ -T 細胞の増殖により、腫瘍壊死因子-α の産生量が一過的に上昇することで生じると考えられた。したがって、本剤の投与による急性期反応は、ゾレドロン酸の FPPS 阻害活性を介して循環血中で γ,δ -T 細胞が増殖することにより引き起こされる可能性が示唆された。

ゾレドロン酸は、テリパラチドとの併用により、テリパラチド単独群に比べ腰椎骨密度を増加させたことから、本剤は、テリパラチドの骨密度増加作用を阻害しないと考えられた。

毒性学的検討の結果から、本剤の一般毒性学的な安全性については大きな問題はないものの、安全域が広くないことより、臨床使用時には用法・用量の遵守が必要と考えられた。また、生殖発生毒性試験において母動物および胎児への悪影響がみられたことから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対して禁忌にすべきと考えられた。

以上の薬理学的および毒性学的検討の結果から、本剤は安全性に大きな問題はなく、1 年間隔の点滴静脈内投与により、その強力な骨吸収抑制作用を発揮し、骨密度の減少、骨微細構造の劣化および骨代謝回転を抑制して骨強度を増加させることが期待される。本剤は、骨粗鬆症薬物治療の標準的治療薬であるビスホスホネート製剤の中で、上記の特徴を有する薬剤として、医療現場に新たな選択肢を提供するものである。

6. 参考文献

Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. Calcif Tissue Int 1987; 41 (6) : 326-31.