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）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6 毒性試験の概要文

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
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
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）
AUC_{0-48}	area under the plasma concentration−time curve from zero to 48 hours （投与後 48 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積）
CK	creatine phosphokinase（クレアチンキナーゼ）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
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）
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「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 の承認時
ゾメタ®資料概要	ゾメタ®初回承認時の申請資料概要
本剤	リクラスト点滴静注液 5mg

目次

1. まとめ 4
2. 単回投与毒性試験 6
3. 反復投与毒性試験 7
3.1 連日投与 8
3.2 間欠投与 10
4. 遺伝毒性試験 10
5. がん原性試験 10
6. 生殖発生毒性試験 11
7. 局所刺激性試験 12
8. その他の毒性試験 13
8.1 抗原性試験 13
8.2 類縁物質に関する毒性試験 13
9. 考察および結論 14
9.1 考察 14
9.1.1 反復投与毒性 14
9.1.2 生殖発生毒性 17
9.1.3 局所刺激性 17
9.1.4 類縁物質に関する毒性 18
9.2 結論 18
10. 文献 18

1. まとめ

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。平成 16 年 10 月 22 日付けのゾメタ®注射液 4mg 承認時（以下、ゾメタ®初回承認時）に提出された毒性試験の一覧を表 1-1 に示した。また、ゾメタ®初回承認時の申請資料概要（以下、ゾメタ®資料概要）等を添付した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。

表 1-1 ゾメタ®初回承認時に提出された毒性試験（全て GLP 適用）の一覧

試験項目	試験略称	添付資料番号
単回投与毒性	ラットを用いた単回静脈内投与試験	ニ−1
	イヌを用いた単回静脈内投与試験	ニ−2
	マウスを用いた単回皮下投与試験	ニ−3
反復投与毒性	ラットを用いた 1 ヵ月間反復皮下投与試験	ニ−4
	ラットを用いた 3 ヵ月間反復皮下投与試験	ニ−5、6
	ラットを用いた 12 ヵ月間反復皮下投与試験	ニ−7
	イヌを用いた 4 週間反復静脈内投与試験	ニ−8
	イヌを用いた 3 ヵ月間反復静脈内投与試験	ニ−9、10
	イヌを用いた 52 週間反復静脈内投与試験	ニ−11
	イヌを用いた 13 週間間欠静脈内投与試験	追ニ−1
	イヌを用いた 6 ヵ月間間欠静脈内投与試験	追ニ−2
遺伝毒性	細菌を用いた復帰突然変異試験	ニ−15
	哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	ニ−16
	哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験	ニ−17
	げっ歯類を用いた小核試験	ニ−18
がん原性	ラットを用いた 104 週間がん原性試験	ニ−19
	マウスを用いた 104 週間がん原性試験	ニ−20
生殖発生毒性	ラットを用いた一世代試験	ニ−12
	ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験	ニ−13
	ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験	ニ−14
局所刺激性	ウサギを用いた局所刺激性試験	ニ−21
抗原性	モルモットを用いた抗原性試験	ニ−22
類縁物質の毒性	ラットを用いた NAP205-02 の 2 週間反復静脈内投与試験	追ニ−3

ゾレドロン酸の毒性は、ゾメタ®初回承認時に評価されている。したがって、本剤申請にあたり新たな毒性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、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。

ゾレドロン酸の毒性試験はゾレドロン酸一水和物また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た。以下、投与量、処理濃度およびトキシコキネティクスにおける血漿中薬物濃度はゾレドロン酸として表示した。

ゾレドロン酸の単回投与毒性は、ラットおよびイヌを用いた静脈内投与ならびにマウスを用いた皮下投与により検討した。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。

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。

ラットおよびイヌを用いたゾレドロン酸の反復投与毒性試験（連日投与）では、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。ラットに反復皮下投与したときの無毒性量は、1 ヵ月間、3 ヵ月間および 12 ヵ月間の連日投与で、それぞれ 0.013 mg/kg、0.01 mg/kg 未満および 0.001 mg/kg と考えられた。イヌに反復静脈内投与したときの無毒性量は、4 週間、3 ヵ月間および 52 週間（それぞれ、連日、連日および 2 日または 3 日に 1 回）の投与で、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。

イヌを用いたゾレドロン酸の反復投与毒性試験（間欠投与）では、15 分間の静脈内投与を 3 週に 1 回の投与間隔で 13 週間（計 5 回）および 6 ヵ月間（計 9 回）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。

ラットおよびウサギを用いたゾレドロン酸の生殖発生毒性試験において、血中カルシウムの低下に基づくと考えられる周産期の母動物の死亡が認められた。また、ラットでは着床前および着床後死亡率の増加、生存胎児数あるいは生存出生児数の減少がみられ、胎児の外表、内臓および骨格検査において奇形が認められた。したがって、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。

その他、ゾレドロン酸の遺伝毒性、がん原性、局所刺激性および抗原性ならびに類縁物質に関する毒性の各試験において問題となる結果は認められなかった。

2. 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験の一覧を表 2-1 に示した。

表 2-1 単回投与毒性試験の一覧

試験系	投与経路、期間	投与量（mg/kg）	成績：概略の致死量
ラット	静脈内、単回	1.5、7.5、15、30	7.5 mg/kg
イヌ	静脈内、単回	2、10	10 mg/kg
マウス	皮下、単回	10、50	50 mg/kg

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。ラットでは雌雄各 5 匹/群、イヌでは雄 1 匹/群、マウスでは雌雄各 5 匹（10 mg/kg 群）および雄 1 匹（50 mg/kg 群）を試験に供した。

[1] ラット

死亡もしくは重篤な尾部の潰瘍による早期剖検例が 7.5 mg/kg 以上の群で認められた。一般状態の変化として、体温低下、削痩、粗毛、自発運動低下、着色鼻汁、便異常（下痢、軟便、糞便減少あるいは無便）等が 7.5 mg/kg 以上の群で、失調歩行、正向反射の低下、眼球陥入等が 15 mg/kg 以上の群で高頻度に認められた。また、尾の腫脹および潰瘍が 1.5 mg/kg 以上の群で認められた。体重の減少あるいは増加抑制ならびに摂餌量減少が 1.5 mg/kg 以上の群で認められた。剖検では、腎臓、脾臓および肝臓の淡色、副腎、消化管、肝臓および肺の変色、胸水あるいは腹水、消化管の暗色／赤色内容物、ガスおよび液体を伴う胃の膨満、腎臓の赤色巣、皮膚および胸腺の浮腫、血液様尿を含む膀胱の膨満、尾の暗色および腫脹等が 7.5 mg/kg 以上の群で認められた。以上の結果より、ラットに単回静脈内投与したときの概略の致死量は 7.5 mg/kg と考えられた。

[2] イヌ

2 mg/kg 群では異常は認められなかった。10 mg/kg 群では、投与 2 日後より、下痢、嘔吐、自発運動低下、筋緊張亢進、無関心、流涎、心拍数低下および体温上昇ならびに体重および摂餌量の減少がみられ、投与 5 日後に死亡した。死亡した動物の剖検では消化管に出血が認められた。以上の結果より、イヌに単回静脈内投与したときの概略の致死量は 10 mg/kg と考えられた。

[3] マウス

10 mg/kg 群では異常は認められなかった。50 mg/kg 群では、投与 3 日後に呼吸困難、自発運動低下、体温低下、痛覚反応低下、立毛、眼瞼下垂等がみられ、投与 4 日後に死亡した。以上の結果より、マウスに単回皮下投与したときの概略の致死量は 50 mg/kg と考えられた。

3. 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験の一覧を表 3-1 に示した。

表 3-1 反復投与毒性試験の一覧

試験系	投与経路、期間	投与量（mg/kg）	成績
ラット	皮下、1 ヵ月、1 日 1 回 [a)]	0.013、0.039、0.13	無毒性量：0.013 mg/kg
	皮下、3 ヵ月、1 日 1 回 [a), b)]	0.01、0.03、0.1	無毒性量：0.01 mg/kg 未満
	皮下、12 ヵ月、1 日 1 回 [a)]	0.001、0.003、0.01	無毒性量：0.001 mg/kg
イヌ	静脈内、4 週、1 日 1 回 [a)]	0.013、0.039、0.13	無毒性量：0.013 mg/kg
	静脈内、3 ヵ月、1 日 1 回 [a), b)]	0.01、0.03、0.1/0.2 [c)]	無毒性量：0.01 mg/kg 未満
	静脈内、52 週、2 日に 1 回、投与 112 日より 3 日に 1 回 [b), d)]	0.005、0.03、0.1	無毒性量：0.005 mg/kg 未満
	静脈内（15 分間投与）、13 週、3 週に 1 回（計 5 回）[b), e)]	0.23、0.94	0.23 mg/kg 以上の群で投与部位の炎症性変化、0.94 mg/kg 群で腎臓に病理組織学的変化が認められた。しかし、0.23 mg/kg 群の中間検査（3 回投与後）では上記の変化が認められなかった。
	静脈内（15 分間投与）、6 ヵ月、3 週に 1 回（計 9 回）[b), f)]	0.23、0.47、0.94	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。しかし、0.23 mg/kg 群の中間検査（3 回投与後）では上記の変化が認められなかった。

a) 1 ヵ月間の休薬による回復試験群を含む
b) TK 試験を含む
c) 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かったことから、投与 6 週目より 0.2 mg/kg に増量した
d) 中間検査群（26 週間投与後）および 26 週間の休薬による回復試験群を含む
e) 中間検査群（1 回および 3 回投与後）を含む
f) 中間検査群（3 回投与後）および 3 週間の休薬による回復試験群を含む

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。なお、皮下投与によるゾレドロン酸の全身曝露量は、静脈内投与時と同等であった。

3.1 連日投与

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。

ゾレドロン酸の薬理作用に起因したと考えられる変化およびゾレドロン酸の毒性と考えられる変化（投与部位、腎臓、肝臓、精巣、胃等への影響）が認められた。

[1] ゾレドロン酸の薬理作用に起因したと考えられる変化

ラットおよびイヌで CK 活性の上昇、ALP 活性および骨型 ALP 活性の低下、カルシウムおよび無機リンの減少、一次海綿骨の増加および過骨化ならびに類骨縁明瞭化が低用量群から認められた。これらの変化は他のビスホスホネート製剤においても報告されており（Okazaki A et al, 1995a）、（Okazaki A et al, 1995b）、（金谷浩 他, 1994a）、（金谷浩 他, 1994b）、ゾレドロン酸の薬理作用である骨吸収抑制作用に起因した変化と考えられた。

また、ラットおよびイヌで赤血球系パラメータの減少および骨髄の細胞密度の増加、ラットで網状赤血球数の増加および脾臓の髄外造血亢進が認められた。赤血球系パラメータの変化および脾臓の髄外造血亢進は、他のビスホスホネート製剤においても報告されており（Okazaki A et al, 1995a）、（金谷浩 他, 1994a）、造血系への直接作用ではなく、一次海綿骨の増加に伴い骨髄腔が狭小化したことに対する代償性の変化であると考えられた。

[2] ゾレドロン酸の毒性と考えられる変化

(1) 投与部位への影響

投与部位の炎症性変化が、ラットでは 1 ヵ月間反復皮下投与試験の 0.039 mg/kg 以上の群および 3 ヵ月間反復皮下投与試験の 0.1 mg/kg 群で、イヌでは 4 週間反復静脈内投与試験の 0.13 mg/kg 群、3 ヵ月間反復静脈内投与試験の 0.01 mg/kg 以上の群および 52 週間反復静脈内投与試験の 0.005 mg/kg 以上の群で認められた。投与部位の炎症性変化は他のビスホスホネート製剤においても報告されており（Okazaki A et al, 1995a）、ゾレドロン酸の刺激性に起因した変化であると考えられた。また、ラットおよびイヌで投与部位の炎症性変化に起因する二次的な変化として、血液学的検査において白血球数の増加が認められた。

(2) 腎臓への影響

3 ヵ月間以上の長期反復投与において影響が認められた。ラットでは 3 ヵ月間反復皮下投与試験の 0.1 mg/kg 群で血清クレアチニンの増加、12 ヵ月間反復皮下投与試験の 0.003 mg/kg 以上の群で尿細管の硝子円柱および好塩基性変化、0.01 mg/kg 群で慢性腎症が認められた。イヌでは 3 ヵ月間反復静脈内投与試験の 0.03 mg/kg 以上の群で慢性腎尿

細管病変、0.1/0.2 mg/kg 群で腎乳頭移行上皮過形成および化膿性腎盂炎、52 週間反復静脈内投与試験の 0.005 mg/kg 以上の群で尿細管壊死、0.1 mg/kg 群で尿比重の低下が認められた。腎臓の病理組織学的変化は休薬により回復した。腎臓の変化は他のビスホスホネート製剤においても報告されている（Okazaki A et al, 1995a）、（Okazaki A et al, 1995b）、（金谷浩 他, 1994a）、（金谷浩 他, 1994b）。

(3) 肝臓への影響

イヌでは 3 ヵ月間反復静脈内投与試験の 0.1/0.2 mg/kg 群で AST 活性および ALT 活性の上昇ならびに肝臓の炎症および色素沈着が認められた。これらの変化は休薬により回復または回復傾向が確認された。肝臓の変化は他のビスホスホネート製剤においても報告されている（エーザイ株式会社, 2014）。

(4) 精巣および精巣上体への影響

イヌでは 3 ヵ月間反復静脈内投与試験の 0.1/0.2 mg/kg 群で精細管萎縮および精巣上体の精子減少が認められた。また、52 週間反復静脈内投与試験の 0.03 mg/kg 以上の群の 26 週間投与後の中間検査で精細管萎縮、0.1 mg/kg 群の 26 週間投与後の中間検査で精細管変性がみられたが、52 週間投与後の検査では上記の変化が認められなかった。ラットでは 12 ヵ月間反復皮下投与試験の 0.01 mg/kg 群で精細管萎縮が認められたが、休薬により回復した。精巣および精巣上体の変化は他のビスホスホネート製剤においても報告されている（Okazaki A et al, 1995a）。

(5) その他の器官への影響

イヌでは 4 週間反復静脈内投与試験の 0.13 mg/kg 群の胃、3 ヵ月間反復静脈内投与試験の 0.03 mg/kg 以上の群の肺、食道および胃、ならびに 52 週間反復静脈内投与試験の 0.03 mg/kg 以上の群の胃および大腸で、それぞれ炎症性変化が認められた。これらの変化は休薬により回復した。胃の変化および肺の変化は他のビスホスホネート製剤において、それぞれ報告されている（金谷浩 他, 1994b）、（ノバルティスファーマ株式会社, 2015）。

(6) 体重および摂餌量への影響

ラットでは 3 ヵ月間反復皮下投与試験の 0.01 mg/kg 以上の群で体重の増加抑制および摂餌量の減少が認められた。イヌでは 4 週間反復静脈内投与試験の 0.039 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、0.13 mg/kg 群で体重の増加抑制、3 ヵ月間反復静脈内投与試験の 0.1/0.2 mg/kg 群で体重および摂餌量の減少、52 週間反復静脈内投与試験の 0.1 mg/kg 群で体重の減少および増加抑制が認められた。

以上の結果より、ラットに反復皮下投与したときの無毒性量は、1 ヵ月間の投与（連日）では投与部位の病理組織学的変化を指標として 0.013 mg/kg、3 ヵ月間の投与（連日）では体重の増加抑制および摂餌量の減少を指標として 0.01 mg/kg 未満、12 ヵ月間の投与（連日）では腎臓の病理組織学的変化を指標として 0.001 mg/kg と考えられた。また、イヌに反復静脈内投与したときの無毒性量は、4 週間の投与（連日）では摂餌量の減少を指標として 0.013 mg/kg、3 ヵ月間の投与（連日）では投与部位の病理組織学的変化を指標として 0.01 mg/kg 未満、52 週間の投与（2 日または 3 日に 1 回）では腎臓および投与部位の病理組織学的変化を指標として 0.005 mg/kg 未満と考えられた。

3.2 間欠投与

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（それぞれ、13 週間および 6 ヵ月間間欠静脈内投与試験）。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 週間間欠静脈内投与試験では 0.23 mg/kg 以上の群で投与部位の炎症性変化、0.94 mg/kg 群で腎尿細管の壊死および再生ならびにリンパ球性細胞浸潤が認められた。6 ヵ月間間欠静脈内投与試験では 0.23 mg/kg 以上の群で腎尿細管の壊死および再生、0.47 mg/kg 以上の群の腎臓で鉱質沈着、間質結合組織増加、亜急性炎症等が認められた。これらの変化は、両試験とも 0.23 mg/kg 群の 3 回投与後の中間検査では認められなかった。

4. 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験の一覧を表 4-1 に示した。

表 4-1 遺伝毒性試験の一覧

試験種類	試験系	投与経路、期間	投与量または処理濃度	成績
復帰突然変異	細菌	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	
遺伝子突然変異	培養細胞	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	
染色体異常	培養細胞	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	
小核	ラット	静脈内、単回	2.6、5.2、10.4 mg/kg	陰性

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。

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。

5. がん原性試験

がん原性試験の一覧を表 5-1 に示した。

表 5-1 がん原性試験の一覧

試験系	投与経路、期間	投与量（mg/kg）	成績
ラット	経口、104 週	0.09、0.47、1.88	陰性
マウス	経口、104 週	0.09、0.28、0.94	陰性

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。

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。

6. 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験の一覧を表 6-1 に示した。

表 6-1 生殖発生毒性試験の一覧

試験種類	試験系	投与経路、期間	投与量（mg/kg）	成績：無毒性量
一世代	ラット	皮下、 雄：交配前 71 日 ～剖検前日 （97 日間） 雌：交配前 15 日 ～妊娠 12 日 a) または 分娩後 6 日 b)	0.01、0.03、0.1	親動物の一般毒性： 雄：0.01 mg/kg 未満 雌：0.01 mg/kg 未満 親動物の生殖： 雄：0.1 mg/kg 雌：0.01 mg/kg 未満 胎児：0.01 mg/kg 未満 出生児：0.01 mg/kg 未満
胚・胎児発生	ラット	皮下、 妊娠 6～15 日	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
	ウサギ	皮下、 妊娠 7～20 日	0.01、0.03、0.1	母動物の一般毒性：0.01 mg/kg 未満 母動物の生殖：0.1 mg/kg 胎児：0.1 mg/kg

a) 妊娠 13 日に剖検
b) 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もしく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 日に剖検した

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。

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 群で受胎率の低下が認められた。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 以上の群で周産期の母動物の死亡、0.01 および 0.03 mg/kg 群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。妊娠末期のラットでは、胎児の化骨に必要なカルシウムを供給するために血中カルシウムが生理的に低くなる。また、分娩時には子宮収縮のためにカルシウムを必要とする。したがって、母動物の死亡は、周産期に骨吸収抑制作用を有するゾレドロン酸を投与したことにより、血中カルシウムの低下をさらに増強したことが原因と考えられた。事実、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の一部の動物で血漿中カルシウム濃度を測定した結果、ゾレドロン酸投与群で低下が認められた。なお、母動物の死亡は他のビスホスホネート製剤においても報告されている（Graepel P et al, 1992）、（Okazaki A et al, 1995c）、（菅原茂樹 他, 1994）、（Minsker DH et al, 1993）。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。

7. 局所刺激性試験

局所刺激性試験の一覧を表 7-1 に示した。

表 7-1 局所刺激性試験の一覧

試験系	投与経路、期間	投与液濃度 （投与容量）	成績
ウサギ	耳介静脈内、 単回または 5 日間	0.1、1 mg/mL （1 mL）	0.1 mg/mL の単回投与で刺激性なし

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。

肉眼的検査では 1 mg/mL の反復投与において紅斑および浮腫が認められた。

病理組織学的検査では、1 mg/mL の反復投与で投与部位から耳の基部にかけて静脈周囲および皮下組織の浮腫を伴った急性もしくは亜急性の炎症、0.1 mg/mL の反復投与で投与部位付近の静脈周囲および皮下組織の炎症が認められた。1 mg/mL の単回投与では投与部位から耳の基部にかけて静脈周囲および皮下組織の浮腫を伴った急性炎症がみられたが、0.1 mg/mL の単回投与では異常は認められなかった。

以上、単回投与では、1 mg/mL 群でゾレドロン酸の刺激性がみられたものの、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 群では刺激性が認められなかった。5 日間の反復投与では、いずれの群でもゾレドロン酸の刺激性が認められた。

8. その他の毒性試験

その他の毒性試験の一覧を表 8-1 に示した。

表 8-1 その他の毒性試験の一覧

試験種類	試験系	投与経路、期間	投与量（mg/kg）	成績
抗原性	モルモット	皮下、1 週間に 1 回、計 3 回	0.16、0.8	陰性
類縁物質の毒性	ラット	静脈内、2 週、1 日 1 回	NAP205-02：0.0005、0.005	無毒性量：0.0005 mg/kg

8.1 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。

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。

8.2 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（規格限度値 [redacted]%）。ゾレドロン酸の毒性試験およびラットを用いた NAP205-02 の 2 週間反復静脈内投与試験の成績から NAP205-02 の安全性を評価した。

[1] ゾレドロン酸の毒性試験成績

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。ゾレドロン酸の毒性試験および本剤の臨床使用時における NAP205-02 の投与量を表 8-2 に示した。

ラットの 1 ヵ月間および 3 ヵ月間反復皮下投与試験ならびにイヌの 4 週間、3 ヵ月間および 52 週間反復静脈内投与試験における NAP205-02 の最大投与量は、NAP205-02 の臨床最大投与量を上回っていた。これらの試験で認められた毒性変化は、他のビスホスホネート製剤においても報告されている（3.1 項）。

細菌を用いた復帰突然変異試験ならびに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において、各試験で用いた原薬中に含有する NAP205-02 は、それぞれ [redacted]%（ロット番号：97905）および [redacted]%（ロット番号：801290）であった。また、ラットを用いた小核試験における NAP205-02 の最大投与量は、NAP205-02 の臨床最大投与量を大きく上回っていた。これらの試験成績はいずれも陰性であった。

表 8-2 ゾレドロン酸の毒性試験および本剤の臨床使用時における NAP205-02 の投与量

	ラット反復			イヌ反復			ラット小核	ヒト
投与期間	1 ヵ月	3 ヵ月	12 ヵ月	4 週	3 ヵ月	52 週	単回	単回
投与経路	皮下	皮下	皮下	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内
ロット番号	800189	800492	800193	800189	800492	800492	800492	–
NAP205-02 含有量	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]% a)
最大投与量								
ゾレドロン酸(mg/kg)	0.13	0.1	0.01	0.13	0.1/0.2 b)	0.1	10.4	0.1 c)
NAP205-02（μg/kg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] b)	[redacted]	[redacted]	[redacted] d)

a) 規格限度値
b) 投与 6 週目より 0.2 mg/kg に増量
c) 臨床用量（体重を 50 kg として換算）
d) 原薬中に [redacted]%含有した場合

「ゾメタ®資料概要 p ニ−51 の表ニ−28 を改変」

[2] ラットを用いた NAP205-02 の 2 週間反復静脈内投与試験

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た。

いずれの投与群においても死亡は認められなかった。0.005 mg/kg 群で肝細胞の壊死等がみられ、NAP205-02 の肝毒性が示唆された。0.0005 mg/kg 群では毒性所見が認められなかった。本試験における NAP205-02 の無毒性量は、0.0005 mg/kg と考えられた。

9. 考察および結論

9.1 考察

9.1.1 反復投与毒性

ゾレドロン酸の反復投与毒性試験でみられた変化は、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] 投与部位および胃への影響

本剤は 1 年の投与間隔による少数回投与であることから、反復投与毒性試験の中で投与期間が短いラットの 1 ヵ月間反復皮下投与試験およびイヌの 4 週間反復静脈内投与試験の最高用量である 0.13 mg/kg 群（投与液濃度：0.13 mg/mL）における曝露量（C_{max} および AUC_{0-24}）をヒトに本剤を投与したときの曝露量と、それぞれ比較した。その結果、ラットおよびイヌの C_{max} はそれぞれヒトの 1.0 倍および 1.4 倍、AUC_{0-24} はそれぞれヒトの 1.3 倍および 2.8 倍であり、ヒトの値とほぼ同等あるいはヒトよりも若干高い曝露量であった（表 9-1）。この用量においてみられた毒性所見は、ラットの 1 ヵ月間の試験では投与部位の炎症性変化、イヌの 4 週間の試験では投与部位および胃の炎症性変化であった。これらの変化は休薬により回復した。投与部位の変化はゾレドロン酸の刺激性に起因した変化であるが、上記試験の投与液濃度（0.13 mg/mL）とほぼ同等の 0.1 mg/mL をウサギに単回静脈内投与したときに刺激性が認められなかったことから、ラットおよびイヌでみられた投与部位の炎症性変化は連日投与による影響と考えられた。イヌでみられた胃の炎症性変化も、

本剤の臨床用量の 0.1 mg/kg（体重を 50 kg として換算）を大きく上回るイヌの単回静脈内投与試験の 2 mg/kg 群の剖検では胃に変化が認められなかったことから、連日投与による影響と考えられた。

イヌの 13 週間（計 5 回）および 6 ヵ月間（計 9 回）の間欠静脈内投与試験において、13 週間の試験では 0.23 mg/kg 群の最終投与後の検査で投与部位の炎症性変化がみられたが、両試験とも 0.23 mg/kg 群の 3 回投与後の中間検査では変化が認められなかった。また、13 週間および 6 ヵ月間の両試験において 0.23 mg/kg 群では胃を含む消化管への影響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（表 9-2）。

したがって、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、臨床使用において投与部位および胃に対する毒性が問題となる可能性は低いと考えられた。

表 9-1 ラットの 1 ヵ月間反復皮下投与試験およびイヌの 4 週間反復静脈内投与試験における曝露量（C_{max} および AUC）とヒトの曝露量の比較

	ラット 1 ヵ月間 皮下投与	イヌ 4 週間 静脈内投与	ヒト単回 点滴静脈内投与
投与量	0.13 mg/kg	0.13 mg/kg	5 mg/body
C_{max}（ng/mL）	456 [a)]	641 [b)]	471 [c)]
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）	842 [d)]	1,811 [e)]	636 [c)]
動物 C_{max}／ヒト C_{max}	1.0	1.4	
動物 AUC_{0-24}／ヒト AUC_{0-24}	1.3	2.8	

a) ゾメタ®資料概要 p へ−14 の表へ−8、皮下投与時の C_{max} を用いた外挿値
b) イヌを用いた 52 週間反復静脈内投与試験の雌の 0.1 mg/kg 初回投与 5 分後（493.1 ng/mL）の血漿中濃度を用いた外挿値
c) AK156 I-1 試験における値［2.7.2.2.1.1］
d) ゾメタ®資料概要 p へ−14 の表へ−8、皮下投与時の AUC_{0-24} を用いた外挿値
e) イヌを用いた 52 週間反復静脈内投与試験の雌の 0.1 mg/kg 初回投与後の AUC_{0-24}（ゾメタ®資料概要 p ニ−26 の表ニ−14 を用いた外挿値）

「ゾメタ®資料概要 p ニ−6 の表ニ−1 および p ニ−7 の表ニ−3 を改変」

表 9-2 イヌに 15 分間静脈内投与したときの曝露量（C_{max} および AUC）とヒトの曝露量の比較

C_{max}（ng/mL）			AUC_{0-24}（ng･hr/mL）		
イヌ 0.23 mg/kg	ヒト 5 mg/body	イヌ C_{max} ／ヒト C_{max}	イヌ 0.23 mg/kg	ヒト 5 mg/body	イヌ AUC_{0-24} ／ヒト AUC_{0-24}
957 [a)]	471 [b)]	2.0	1,320 [c)]	636 [b)]	2.1

a) ゾメタ®資料概要 p ニ−28 の表ニ−15、試験 1 日の雌の C_{max}
b) AK156 I-1 試験における値［2.7.2.2.1.1］
c) ゾメタ®資料概要 p ニ−28 の表ニ−15、試験 1 日の雌の AUC_{0-48} を用いた外挿値

「ゾメタ®資料概要 p ニ−6 の表ニ−2 を改変」

[2] 腎臓への影響

3 ヵ月間以上の長期反復投与において影響が認められた。腎毒性がみられなかったラットの 1 ヵ月間反復皮下投与試験およびイヌの 4 週間反復静脈内投与試験の 0.13 mg/kg 群における曝露量（C_{max} および AUC_{0-24}）をヒトに本剤を投与したときの曝露量と、それぞれ比較した。その結果、ラットおよびイヌの C_{max} はそれぞれヒトの 1.0 倍および 1.4 倍、AUC_{0-24} はそれぞれヒトの 1.3 倍および 2.8 倍であり、ヒトの値とほぼ同等あるいはヒトよりも若干高い曝露量であった（表 9-1）。

イヌの間欠静脈内投与試験において 13 週間の試験（計 5 回投与）では 0.94 mg/kg 群、6 ヵ月間の試験（計 9 回投与）では 0.23 mg/kg 以上の群で腎臓に病理組織学的変化がみられたが、両試験とも 0.23 mg/kg 群の 3 回投与後の中間検査では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（表 9-2）。

したがって、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、臨床使用において腎臓に対する毒性が問題となる可能性は低いと考えられた。

[3] 肝臓への影響

イヌの 3 ヵ月間反復静脈内投与試験の 0.1/0.2 mg/kg 群で AST 活性および ALT 活性の上昇ならびに肝臓の炎症および色素沈着が認められた。肝毒性がみられた 0.1/0.2 mg/kg をイヌに静脈内投与したときの曝露量（C_{max} および AUC_{0-24}）をヒトに本剤を投与したときの曝露量と、それぞれ比較した。その結果、イヌの C_{max} はヒトの 1.0～2.1 倍、AUC_{0-24} はヒトの 2.2～4.4 倍であった（表 9-3）。

一方、イヌにヒトの C_{max} の 1.0 倍、AUC_{0-24} の 2.2 倍に相当する 0.1 mg/kg（表 9-3）を、2 日もしくは 3 日に 1 回、52 週間反復静脈内投与した試験では肝毒性が認められなかった。また、イヌの 13 週間（計 5 回）および 6 ヵ月間（計 9 回）の間欠静脈内投与試験でも肝毒性が認められなかった。

したがって、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、臨床使用において肝臓に対する毒性が問題となる可能性は低いと考えられた。

表 9-3 イヌの 3 ヵ月間および 52 週間反復静脈内投与試験における曝露量（C_{max} および AUC）とヒトの曝露量の比較

	イヌ 3 ヵ月間 静脈内投与	イヌ 52 週間 静脈内投与	ヒト単回 点滴静脈内投与
投与量	0.1/0.2 mg/kg [a)]	0.1 mg/kg	5 mg/body
C_{max}（ng/mL）	0.1 mg/kg：493.1 [b)] 0.2 mg/kg：986.2 [c)]	493.1 [b)]	471 [d)]
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）	0.1 mg/kg：1,392.7 [e)] 0.2 mg/kg：2,785.4 [f)]	1,392.7 [e)]	636 [d)]
イヌ C_{max}／ヒト C_{max}	0.1 mg/kg：1.0 0.2 mg/kg：2.1	1.0	
イヌ AUC_{0-24} ／ヒト AUC_{0-24}	0.1 mg/kg：2.2 0.2 mg/kg：4.4	2.2	

a) 投与 6 週目より 0.2 mg/kg に増量
b) 52 週間反復静脈内投与試験の雌の 0.1 mg/kg 初回投与 5 分後の血漿中濃度
c) 52 週間反復静脈内投与試験の雌の 0.1 mg/kg 初回投与 5 分後の血漿中濃度を用いた外挿値
d) AK156 I-1 試験における値［2.7.2.2.1.1］
e) ゾメタ®資料概要 p ニ−26 の表ニ−14、52 週間反復静脈内投与試験の雌の投与初日の AUC_{0-24}
f) ゾメタ®資料概要 p ニ−26 の表ニ−14、52 週間反復静脈内投与試験の雌の投与初日の AUC_{0-24} を用いた外挿値

「ゾメタ®資料概要 p ニ−7 の表ニ−4 を改変」

[4] 精巣／精巣上体、肺、食道および大腸への影響

ラットあるいはイヌの 3 ヵ月間以上の反復投与毒性試験でみられた精巣／精巣上体、肺、食道および大腸の変化に関して、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、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。

以上のことから、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。

9.1.2 生殖発生毒性

ラットおよびウサギにゾレドロン酸を反復皮下投与したとき、血中カルシウムの低下に基づくと考えられる周産期の母動物の死亡が認められた。また、ラットでは着床前および着床後死亡率の増加、生存胎児数あるいは生存出生児数の減少がみられ、胎児の外表、内臓および骨格検査において奇形が認められた。したがって、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。

9.1.3 局所刺激性

本剤の臨床使用時の調製濃度（0.05 mg/mL）を上回るゾレドロン酸の 0.1 mg/mL をウサギに単回静脈内投与したとき刺激性が認められなかった。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。

9.1.4 類縁物質に関する毒性

ラットに類縁物質 NAP205-02 を 2 週間反復静脈内投与したとき、NAP205-02 の[redacted] 0.0005 mg/kg 群で毒性所見が認められなかった。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。

9.2 結論

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。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は禁忌にすべきと考えられた。その他、遺伝毒性、がん原性、局所刺激性、抗原性および類縁物質に関する毒性の各試験において問題となる結果は認められなかった。

10. 文献

Graepel P, Bentley P, Fritz H, Miyamoto M, Slater SR. Reproduction toxicity studies with pamidronate. Arzneium-Forsch/Drug Res 1992; 42 (I-5): 654-67.

Minsker DH, Manson JM, Peter CP. Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1993; 121: 217-23.

Okazaki A, Sakai H, Matsuzawa T, Perkin CJ, East PW. Intravenous single and repeated dose toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in rats. J Toxicol Sci 1995a; 20 (Suppl I): 15-26.

Okazaki A, Matsuzawa T, Perkin CJ, Barker MH. Intravenous single and repeated dose toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in beagle dogs. J Toxicol Sci 1995b; 20 (Suppl I): 27-36.

Okazaki A, Matsuzawa T, Takeda M, York RG, Barrow PC, King VC, et al. Intravenous reproductive and developmental toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in rats and rabbits. J Toxicol Sci 1995c; 20 (Suppl I): 1-13.

エーザイ株式会社. 医薬品インタビューフォーム アクトネル®錠. 2014 年 6 月改訂（改訂第 18 版）.

金谷浩, 松澤景子, 伊澤義弘, 末武和己, 那須雄三, 神村英利, 他. アレンドロネートの毒性研究（第 2 報）−ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験−. 基礎と臨床 1994a; 28 (11): 3244-84.

金谷浩, 松澤景子, 伊澤義弘, 増永昭彦, 荒木栄一, 田代智子, 他. アレンドロネートの毒性研究（第 3 報）−イヌにおける 13 週間反復投与毒性試験−. 基礎と臨床 1994b; 28 (11): 3285-317.

菅原茂樹, 池川直, 伊澤義弘, 萩田孝一, 田中亮太. アレンドロネートの毒性研究（第 7 報）−ラットにおける周産期および授乳期投与試験−. 基礎と臨床 1994; 28 (11): 3373-92.

ノバルティスファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム アレディア®点滴静注用. 2015 年 3 月改訂（第 6 版）.

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）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.7 毒性試験概要表

該当資料なし

旭化成ファーマ株式会社