

## 再審査報告書

令和元年 7 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL* ② ゾメタ点滴静注 4 mg/100 mL
有効成分名	ゾレドロン酸水和物
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社**
承認の 効能・効果	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 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
承認の 用法・用量	① 1. 通常、成人にはゾレドロン酸として 4 mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100 mL に希釈し、15 分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔をおくこと。 2. 通常、成人にはゾレドロン酸として 4 mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100 mL に希釈し、15 分以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静脈内投与する。 ② 1. 通常、成人には 1 ボトル（ゾレドロン酸として 4 mg）を 15 分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔をおくこと。 2. 通常、成人には 1 ボトル（ゾレドロン酸として 4 mg）を 15 分以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静脈内投与する。
承認年月日	① 1. 平成 16 年 10 月 22 日 2. 平成 18 年 4 月 20 日（効能追加） ② 平成 24 年 9 月 24 日（剤形追加）
再審査期間	① 1. 8 年間*** 2. 1. の残余期間（平成 18 年 4 月 20 日～平成 24 年 10 月 21 日） ② ① 1. の残余期間（平成 24 年 9 月 24 日～平成 24 年 10 月 21 日）
承認条件	(1) 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査すると共に、腎機能障害を有する患者等の患者背景の違いにおける安全性、再投与時の安全性、並びに腎機能障害、低カルシウム血症等の重篤な副作用の発生について検討を行い、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。 (2) 本剤の適正使用及び対象患者の選択に関して、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。
備 考	* 平成 20 年 5 月 15 日付け、販売名が「ゾメタ注射液 4 mg」から「ゾメタ点滴静注用 4 mg」に変更され、さらに平成 24 年 9 月 24 日付け、「ゾメタ点滴静注用 4 mg/5 mL」に変更された。 ** 平成 17 年 4 月 1 日付け、本剤の製造販売承認は、日本チバガイギー株式会社から承継された。 *** 平成 19 年 4 月 1 日付け、新有効成分含有医薬品の再審査期間についての通知により、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。（別紙参照）

また、承認条件（1）及び（2）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに医療機関への情報提供等が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゾメタ点滴静注 4 mg/5 mL 及び同点滴静注 4 mg/100mL（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

承認条件（1）に基づき表 1 に示す使用成績調査①が実施され、「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」の効能追加に係る承認事項一部変更承認（以下、「一変承認」）時の指示事項（「市販後調査において、低カルシウム血症、腎機能障害、骨壊死の副作用発現を重点項目として調査を実施すること。また、2 年を越えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、2 年を越えて継続投与した際の安全性情報について収集し、適切に情報提供すること。」）に基づき表 2 に示す使用成績調査②及び表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査①の概要

使用成績調査①（全例調査）	
目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を把握する。また、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者等）における安全性及び有効性についての問題点の有無、並びに再投与における問題点の有無を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	悪性腫瘍による高カルシウム血症に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成 17 年 1 月～平成 19 年 1 月
目標症例数	1,000 例（登録症例として）
観察期間	本剤の最終投与後 1 カ月まで
実施施設数	604 施設
収集症例数	1,091 例
安全性解析対象症例数	1,073 例
有効性解析対象症例数	771 例
備考	

表 2 使用成績調査②の概要

使用成績調査②	
目的	本剤投与に関して、特に注意が必要と思われる低カルシウム血症、腎機能障害、顎骨壊死について、重点的に情報収集する。
重点調査項目	低カルシウム血症、BUN、血清クレアチニン、顎骨壊死
調査方法	中央登録方式
対象患者	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に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成 18 年 4 月～平成 21 年 3 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤の投与開始後 1 年間
実施施設数	309 施設
収集症例数	1,396 例
安全性解析対象症例数	1,377 例
有効性解析対象症例数	1,367 例
備考	

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

目的	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に対して、本剤を長期使用した際の安全性・有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査②の症例のうち、本剤投与開始後1年を超えて継続投与されていることが確認できた症例
実施期間	平成19年4月～平成22年9月
目標症例数	300例
観察期間	本剤の投与開始1年後から1.5年間（全投与期間2.5年間）
実施施設数	94施設（使用成績調査②含む：309施設）
収集症例数	243例（使用成績調査②含む：1,396例）
安全性解析対象症例数	243例（使用成績調査②含む：1,377例）
有効性解析対象症例数	241例（使用成績調査②と合算：1,365例）
備考	

なお、一変承認時の指示事項（「固形癌骨転移にともなう骨病変、特に造骨性骨病変に対する本剤の作用機序のさらなる明確化について検討し、情報提供すること。」）については、再審査期間において、造骨性骨転移を示す動物モデルは確立されておらず、本剤の造骨性骨転移に対する作用機序を薬理試験で検討することは難しい状況であったため、臨床研究からの検討も含めて継続して文献検索を行い、得られた情報を適宜情報提供することとしていた。継続的に文献検索を実施した結果、本剤の固形癌骨転移に伴う骨病変に関する作用機序を示唆する文献及びモデル動物の確立に関する文献は得られなかった。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 使用成績調査①（全例調査）

本調査の副作用発現割合は8.9%（95/1,073例、135件）であり、承認時までの試験の副作用発現割合84.6%（22/26例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、低カルシウム血症（29件）、発熱（19件）、血中尿素増加（12件）及び血中クレアチン増加（11件）であり、これらはいずれも「使用上の注意」に記載されている。

患者背景別に副作用発現状況を検討した結果、合併症の有無別の副作用発現割合は、それぞれ10.0%（88/883例）及び2.1%（3/143例）であり、合併症あり症例で高かった（合併症の有無不明47例を除く）。この要因について検討した結果、腎障害の合併の有無別の副作用発現割合は、それぞれ17.9%（40/223例）及び6.4%（51/803例）で副作用発現割合に差が認められたことから、副作用発現に「合併症：腎障害」が影響している可能性は否定できない。本剤は腎排泄型の薬剤であること、腎機能障害患者では尿中排泄率が低下していることから、腎障害を合併している症例では本剤の血中濃度が増加している可能性が考えられ、このことが副作用発現割合増加の要因の一つである可能性が考えられた。しかしながら、腎機能障害患者への投与に関しては、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起しており、腎機能障害を有する患者で新たに注意を要するような所見等は確認されなかったことから、新たな対応は不要と考える。その他の患者背景別要因についても検討したが、特段の問題は

認められなかった。

低カルシウム血症・血中カルシウム減少の副作用は 33 例報告され、このうち 9 例は重篤と判断された。これらの症例の転帰は、未回復 1 例、不明 2 例以外の 6 例は、いずれもカルシウム製剤の処置により軽快又は回復した。腎機能障害関連の副作用は 27 例で、このうち 14 例 15 件は重篤と判断された。これらの転帰は、未回復 3 件、不明 10 件及び回復 2 件であった。なお、低カルシウム血症及び腎機能障害について、高頻度に認められるような注目すべき所見はなかった。また、骨壊死関連事象については、承認時までの試験で認められなかった事象として、骨髄炎、歯周炎及び顎痛が認められたが、いずれも発現割合は 0.1%未満と低かった。

本剤の再投与における問題点の有無に関して、本剤の投与回数を 1、2、3、4 及び 5 回以上に分類して、投与回数が安全性に及ぼす影響について検討した結果、一定の傾向は認められず、再投与時の安全性に特段の問題は認められなかった（表 4）。

表 4 投与回数別の副作用発現状況

投与回数	症例数	副作用発現	
		症例数	発現割合 (%)
全例	1,073	95	8.9
1 回	1,073	68	6.3
2 回	493	3	0.6
3 回	344	6	1.7
4 回	266	7	2.6
5 回以上	6	0	0

## 4.2 使用成績調査②

本調査の副作用発現割合は 16.0%（220/1,377 例、290 件）であり、承認時までの試験の副作用発現割合 62.3%（71/114 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、低カルシウム血症（155 件）、血中クレアチニン増加、血中尿素増加及び発熱（各 15 件）、顎骨壊死（9 件）及び骨痛（6 件）であり、これらはいずれも「使用上の注意」に記載されている。

重点調査項目については、以下のとおりであった。

**低カルシウム血症（血中カルシウム減少含む）**は 157 例に認められ、うち重篤と判断された症例は 27 例であった。これらの症例の転帰は、軽快又は回復 8 例、未回復 17 例及び不明 2 例であり死亡例はなかった。本剤の薬理作用により、血清カルシウム値が低下するため、「重要な基本的注意」の項等に記載し注意喚起しており、低カルシウム血症に関して新たに注意を要するような所見等は確認されなかったことから、新たな対応は不要と考えるが、引き続き、低カルシウム血症等の発現には十分注意する必要があると考える。

**腎機能に関連する副作用（腎機能障害、血中クレアチン増加、血中尿素増加、急性腎不全及び水腎症）**は 31 例 44 件に認め、うち重篤な副作用は 7 例 10 件であった。これらの転帰は、軽快又は回復 4 件、未回復 4 件及び不明 2 件であり、死亡例はなかった。腎機能障害関連については、「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起しており、腎機能に関連する副作用に関して新たに注意を要するような所見等は確認されなかったことから、新たな対応は不要と考えるが、引き続き、腎機能障害関連の副作用の発現及び腎機能障害患者への投与には十分な注意が必要と考える。

**骨壊死関連事象（顎骨壊死、骨髄炎、骨障害等）**は 15 例 16 件に認められ、これらの転帰は、軽快又は回復 11 件、未回復 3 件及び不明 2 件で死亡例はなかった。骨壊死関連については、「重

「主な基本的注意」の項等に記載し注意喚起しており、骨壊死関連事象に関して新たに注意を要するような所見等は確認されなかったことから、新たな対応は不要と考えるが、引き続き、骨壊死関連事象の発現には十分注意する必要があると考える。

#### 4.3 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

本調査では本剤の投与開始 1 年後以降の使用実態及び安全性・有効性を確認することを目的として計画した。本来であれば本剤の投与開始 1 年後の時点で使用成績調査②の調査票から特定使用成績調査の調査票へ移行すべきであるが、引き続き使用成績調査②の調査票で本剤の投与開始 1 年後以降の状況が記載されている症例も多く、特定使用成績調査の調査票の結果のみでは、本剤投与開始 1 年後以降の状況を正確に反映することができないと考え、本剤を長期投与した際の安全性・有効性については、使用成績調査②全体の結果と本調査の結果を合わせて集計し、検討することとした。

使用成績調査②及び特定使用成績調査（以下、「当該調査」）における副作用発現割合は 17.4%（239/1,377 例、323 件）であり、使用成績調査②と同程度であった。発現した主な副作用は、低カルシウム血症（160 件）、血中クレアチニン増加（17 件）、血中尿素増加（16 件）、発熱（15 件）、顎骨壊死（11 件）及び骨痛（6 件）であった。当該調査において副作用の 46.7%（151/323 件）が本剤投与開始から 1 カ月未満に発現しており、本剤の長期投与時に発現件数が増える事象は認められなかった。

本剤投与開始から 2 年以上の投与で初めて認められた事象は、回転性めまい及び頭位性回転性めまい（各 1 件、同一症例）のみであり、いずれも非重篤な副作用で本剤の継続投与下で回復した。以上、本剤投与開始から 2 年以上で発現した副作用件数は少なく、注目すべき副作用の発現は認められなかった。

なお、承認条件（2）に関して、医療機関に対して、使用成績調査①（全例調査）の依頼時に、医療機関の医師及び薬剤師に対し、調査の説明とともに情報提供活動を行い、使用成績調査及び特定使用成績調査の終了後には、結果をまとめた資料を作成し、副作用等の情報を迅速に医療機関に提供した。また、医療機関に対し、資料等を用いて定期的に本剤の適正使用のための情報提供を行うとともに、患者に疾患の情報、副作用等を正しく理解してもらうため、患者向医薬品ガイド及び患者向資料を作成し医療機関に提供している。

#### 4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された重篤な副作用は 1,281 例 2,091 件（未知・重篤：413 例 658 件、既知・重篤：1,111 例 1,433 件）であった。主な既知・重篤な副作用（20 件以上）の発現状況を表 5 に示す。

表 5 主な既知・重篤な副作用の発現状況

副作用名	発現例数・件数
顎骨壊死	588 例 600 件
骨髄炎	169 例 170 件
低カルシウム血症	100 例 100 件
発熱	44 例 46 件

腎機能障害	34 例 35 件
急性腎不全	32 例 32 件
歯周炎	26 例 29 件
大腿骨骨折	17 例 23 件

MedDRA/J version (15.1)

顎骨壊死・顎骨骨髓炎、腎機能障害、急性腎不全、大腿骨骨折については、「重大な副作用」の項にて既に注意喚起を行っており、更なる注意喚起は必要ないとする。低カルシウム血症については、「その他の副作用」の項に記載はあるが、因果関係が否定できない重篤な症例の集積が認められていることから、「重大な副作用」の項への移項を検討する（再審査申請後の平成 25 年 9 月に対応済み）。歯周炎については、「重要な基本的注意」の項にて、顎骨壊死・顎骨骨髓炎に関する注意喚起として口腔内を清潔に保ち、定期的な歯科検診を受けるよう記載を行っていること、その他の副作用については、本剤との明確な因果関係が疑われる重篤な症例が集積している状況ではないことから、特別な対応は不要とする。

一方、再審査期間中に集積された未知の副作用は 736 例 1,175 例（重篤：413 例 658 例）であった。主な未知の副作用（30 件以上）の発現状況を表 6 に示す。

表 6 主な未知の副作用の発現状況

副作用名	発現例数・件数
注射部位血管外漏出	48 例 48 件
C-反応性蛋白増加	48 例 48 件
血中アルカリフォスファターゼ増加	38 例 38 件
悪性新生物進行	31 例 31 件
血中乳酸脱水素酵素増加	30 例 30 件

MedDRA/J version (15.1)

これらの副作用について関連する副作用も含めて検討した結果、原疾患等の患者素因、併用薬等、本剤以外の要因の影響が考えられる症例や詳細情報が不明な症例等であり、本剤との明確な因果関係が疑われる症例が集積している状況ではないことから、特別な対応は不要とするが、今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していく。なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

また、再審査申請以降、平成 31 年 4 月末日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は 1,224 例 1,844 件（既知：1,074 例 1,306 件、未知：328 例 538 件）であった。国内外における本剤を含むビスホスホネート系薬剤との因果関係が疑われる外耳道骨壊死が集積したことから、平成 28 年 5 月に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に外耳道骨壊死に関する注意を追記した。また、本剤と因果関係が疑われるファンコニー症候群の症例が集積したことから、同年 11 月に「重大な副作用」の項にファンコニー症候群を追記した。その他、いずれの副作用においても、原疾患等の患者素因、併用薬等、本剤以外の要因の影響が考えられる症例、詳細情報が不明な症例等であり、本剤との明確な因果関係が疑われる症例が集積している状況ではないことから、現時点で新たな対応は不要とする。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査①（全例調査）

本剤の有効性は、初回投与後に血清補正カルシウム値が正常化したか否かの担当医師による効果判定で行った。その結果、本調査における正常化率は79.9%（616/771例）であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅱ相試験（1201試験）の正常化率84.0%（21/25例）と同程度であった。

### 5.2 使用成績調査②

本調査の有効性は、「本剤投与後の骨関連事象（骨合併症）の発生の有無」を判定指標とし、以下の4項目のうちいずれも認められなかった症例を有効例とした。その結果、本調査における有効率は77.8%（1,064/1,367例）であった。承認時までの試験とは、患者背景、判定基準等が異なるため厳密な比較は困難であるが、多発性骨髄腫及び乳癌転移患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（010試験）での、主要評価項目である骨関連事象の発現割合は、本剤投与開始後52週目までの評価において、本剤4mg投与群で44.2%（248/561例）であり、本調査において本剤の一定の有効性が示されていると考える。

- ・ 脊髄圧迫（椎体の圧迫骨折による脊髄圧迫）の有無
- ・ 骨病変への放射線療法の必要性の有無
- ・ 骨病変への外科的手術の必要性の有無
- ・ 高カルシウム血症の有無

### 5.3 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

当該調査の有効性は、使用成績調査②と同じ判定基準で評価した。その結果、当該調査における有効率は76.5%（1,044/1,365例）であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国措置報告は52件、研究報告は25件であった。それらの概要を表7に示す。これらの情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 企業中核データシート（CCDS）の改訂情報（9件）：腎機能障害に対する注意、腎機能障害のある患者に対する本剤の推奨用量、調整方法に関する注意が追記されたとの情報（平成17年1月）等</li><li>② 製造販売業者からの注意喚起文書の発出情報（3件）：顎骨壊死の予防、診断、治療に関する公表ガイドラインについて、臨床腫瘍医、歯科医及び患者支援団体向けにドクターレターが発出されたとの情報（平成18年7月）等</li><li>③ 本剤のSafety Risk Management Plan（RMP）の情報（5件）：腎機能障害、顎骨壊死、急性期反応、低カルシウム血症、眼の有害事象、心房細動、アナフィラキシー、小児骨形成不全症での胃腸障害が「重要な特定されたリスク」に分類されたとの情報等（平成22年2月）等</li></ul>
------	---



	④ 外国規制当局等による措置情報（35件）：米国食品医薬品局（FDA）がビスホスホネート製剤による心房細動リスクに関して、最新の評価結果を発表したとの情報（平成20年11月）等
研究報告	① 骨障害（顎骨壊死、大腿骨骨折等）の発現リスクに関する報告（15件） ② 心血管系障害（心房細動等）の発現リスクに関する報告（4件） ③ 腎機能障害の発現リスクに関する報告（2件） ④ 消化器癌（食道癌等）の発現リスクに関する報告（2件） ⑤ その他（2件）： ・骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌治療において、本剤併用群で骨病変及び肝障害の頻度が高く、また、time to progression 及び overall survival time も不良であったとの報告（平成23年4月） ・ビスホスホネート製剤と、深部静脈血栓症や肺塞栓症のリスク増加との関連性が示唆されたとの報告（平成23年11月）
備考	

また、再審査申請以降、平成31年4月末日までに機構に報告した外国措置報告は24件、研究報告は7件であった。CCDS、欧州製品概要（SmPC）等への低カルシウム血症、外耳道骨壊死及びファンコニー症候群の追記の措置報告については、前述のとおり、平成25年9月、平成28年5月及び同年11月に、それぞれ対応済みである（「4.4 副作用及び感染症」の項参照）。その他の措置報告及び研究報告については、情報入手時点で検討を行い、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件（1）については、使用成績調査①において、調査票未回収等により、一部の投与患者の情報が収集されていないものの、安全性及び有効性に係る情報は概ね収集されていることを確認した。承認条件（2）については、医療機関への情報提供等が適切に実施されたことを確認した。以上より、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに医療機関への情報提供等が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上