

骨吸収抑制剤

劇薬・処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

873999

ゾレドロン酸点滴静注液4mg/100mL バッグ「サワイ」

ZOLEDRONIC ACID

ゾレドロン酸注射液

承認番号	22600AMX01182000
薬価収載	2014年12月
販売開始	2014年12月

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示
注意：「取扱い上の注意」の項参照

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 1)本剤は点滴静脈内注射のみに用いること。また、投与は必ず15分以上かけて行うこと。〔5分間で点滴静脈内注射した外国の臨床試験で、急性腎障害が発現した例が報告されている。〕
- 2)悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を投与する場合には、高カルシウム血症による脱水症状を是正するため、輸液過量負荷による心機能への影響を留意しつつ十分な補液治療を行った上で投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1)本剤の成分又は他のビスホスホン酸塩に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

・組成

容量	1袋100mL
有効成分 〔1袋中〕	ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として4.0mg)
添加剤 〔1袋中〕	D-マンニトール 5100mg pH調節剤

・製剤の性状

剤形・性状	無色澄明の注射液
pH	6.0~7.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【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

【用法・用量】

- 1.悪性腫瘍による高カルシウム血症
通常、成人には1袋(ゾレドロン酸として4mg)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.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
通常、成人には1袋(ゾレドロン酸として4mg)を15分以上かけて3~4週間間隔で点滴静脈内投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1)軽症(血清補正カルシウム値12mg/dL未満)の高カルシウム血症患者では、補液による治療が効果不十分で症状の改善がみられないなど本剤の投与が必要と判断される場合に投与すること。
- 2)悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を再投与する場合、初回投与と同様に4mgを点滴静脈内投与すること。〔日本人で4mgを超えた用量の再投与及び3回以上の投与の使用経験がない。〕
- 3)腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて減量すること。減量にあたっては、下表に示した規定量をバッグから抜き取り新たに同量の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)をバッグに加えて**全量を100mLに調整し投与すること。**

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

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

重篤な腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者で血清クレアチニンが3.0mg/dL以上、悪性腫瘍による高カルシウム血症患者で血清クレアチニンが4.5mg/dL以上の患者での十分な使用経験がないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。〕

2.重要な基本的注意

- 1)がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- 2)本剤の各投与前に腎機能検査(血清クレアチニン、BUN等)を行うこと。また、本剤投与後は定期的に腎機能検査(血清クレアチニン、BUN等)を行うこと。本剤投与後に腎機能が悪化した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3)多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を継続投与する場合、投与前に腎機能障害のある患者では、血清クレアチニンが投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では、血清クレアチニンが投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4)本剤投与後は、血清補正カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の変動に注意すること。本剤投与により、低カル

シウム血症が投与初日～10日目頃に出現する可能性があるの
で、血清補正カルシウム値には特に注意すること。なお、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有
する患者に対しては、必要に応じてカルシウム及びビタミン
Dを補給させるよう指導すること。

5) 臨床症状(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た場合にはカルシウム剤
の点滴投与が有効である。

6) 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・顎骨髄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など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。

7) 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。

*8) 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カ
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。

9) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を投与する
場合、化学療法あるいは内分泌療法等の抗癌療法と併用する
ことが望ましい。

3. 相互作用

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 カルシトニン エルカトニン サケカルシトニン	血清カルシウムが急 速に低下するおそれ がある。 ^(注)	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	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。 ^(注)	相互に作用を増強す る。
シナカルセト	血清カルシウムが低 下するおそれがあ る。 ^(注)	相互に作用を増強す る。

注)「重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実
施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) **急性腎障害、間質性腎炎、ファンコニー症候群**：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。「警告」、「重要な基本的
注意」の項参照)

(2) **うっ血性心不全(浮腫、呼吸困難、肺水腫)**：輸液過量負荷
によりうっ血性心不全(浮腫、呼吸困難、肺水腫)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、適切な処置を行うこと。「警告」の項参照)

(3) **低カルシウム血症**：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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、
カルシウム剤の点滴投与等の適切な処置を行うこと。「重
要な基本的注意」の項参照)

(4) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳
嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた
場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等
の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与
を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行
うこと。

(5) **顎骨壊死・顎骨髄炎**：顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれ
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。「重
要な基本的注意」の項参照)

(6) **外耳道骨壊死**：外耳道骨壊死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。「重要な基本的注意」の
項参照)

*7) **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**：大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨
幹部等において非定型骨折を生じることがあるので、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。「重要な基本的注意」の項参
照)

2) その他の副作用

	頻度不明
血液系	血小板減少、白血球減少、汎血球減少、貧血
過敏症 ^(注1)	紅斑性皮疹、斑状皮疹、血管神経性浮腫、蕁麻疹、 紅斑、水疱、皮疹、湿疹、痒痒
代謝及び栄養	低マグネシウム血症、高ナトリウム血症、低リン酸 血症、低カリウム血症、高カリウム血症
精神	不安、睡眠障害、錯乱、幻覚
神経系	錯感覚、知覚過敏、振戦、傾眠、頭痛、浮動性めま い、味覚異常、感覚減退
眼	霧視、ブドウ膜炎、上強膜炎、強膜炎、眼窩の炎症 (眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等)、結膜炎、結膜充血
心臓	徐脈、低血圧、高血圧
呼吸器系	咳嗽、呼吸困難
胃腸	消化不良、口内乾燥、嘔気、下痢、便秘、腹痛、食 欲不振、嘔吐、口内炎、歯周病(歯肉炎、歯周炎等)
肝胆道系	肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP増加)
筋骨格系	全身痛 ^(注2) 、関節痛 ^(注2) 、骨痛 ^(注2) 、関節硬直、筋肉痛 ^(注2) 、 筋硬直、背部痛 ^(注2)

	頻度不明
腎及び尿路	尿中β ₂ -ミクログロブリン増加、血尿、多尿、蛋白尿、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、β-Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加
全身障害及び投与と局所状態	注射部位反応(疼痛、刺激感、腫脹、硬結、発赤)、体重増加、多汗、インフルエンザ様疾患 ^{注2)} 、発熱 ^{注2)} 、倦怠感 ^{注2)} 、脱力、疲労 ^{注2)} 、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒 ^{注2)} 、口渇、関節炎 ^{注2)} 、関節腫脹 ^{注2)}

注1)このような場合は投与を中止すること。

注2)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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〕
- ビスホスホネート系薬剤は骨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、妊娠する可能性のある婦人には、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。〔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。〕
- 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔類薬のパミドロン酸二ナトリウムにおいて、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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤の過量投与により著明な低カルシウム血症を起こす可能性がある。このような症状があらわれた場合には、カルシウム剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- 投与速度**：15分間以上かけて点滴静脈内注射すること。〔「警告」の項及び「用法・用量」の項参照〕
- 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- カルシウム及びマグネシウムを含有する点滴用液と混合しないこと。
- 減量して投与する場合を除き、希釈又は他の点滴用液と混合しないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
- 調製後は出来るだけ速やかに使用すること。
直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また、使用する前に室温に戻してから使用すること。

【薬効薬理】

ビスホスホン酸であるゾレドロン酸は、骨に強い親和性を有し優れた骨吸収抑制作用を示す。骨に吸着したゾレドロン酸が破骨細胞に取り込まれ、メバロン酸経路を抑制することにより、アポトーシス誘導及び機能障害をおこし、破骨細胞の骨吸収を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

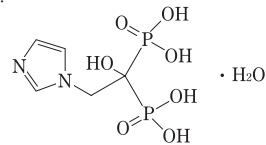
一般名：ゾレドロン酸水和物(Zoledronic Acid Hydrate)

化学名：(1-Hydroxy-2-imidazol-1-ylethylidene)diphosphonic acid monohydrate

分子式：C₅H₁₀N₂O₇P₂・H₂O

分子量：290.10

構造式：



性状：ゾレドロン酸水和物は白色の結晶性の粉末である。水、0.1 mol/L塩酸又は0.2 mol/L塩化ナトリウム溶液に溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

- ソフトバッグの取扱い上の注意
 - 外袋は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
 - 次の場合は使用しないこと。
 - 外袋が破損している場合。
 - 外袋の内側に水滴や薬液の漏出が認められる場合。
 - 薬液に着色や混濁が認められる場合。
 - 排出口をシールしているフィルムがはがれている場合。
 - 使用時には排出口をシールしているフィルムをはがすこと。
 - 穿刺の際にはゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと、排出口内壁を削り、削り片が薬液中に混入したり、排出口側壁を刺通し、液漏れをおこすことがある。
なお、同一箇所を繰り返し刺さないこと。
 - 残液は使用しないこと。
 - 容器の目盛はおよその目安として使用すること。
- 安定性試験
包装品を用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。¹⁾

【包装】

1袋

【主要文献及び文献請求先】

- 主要文献
 - 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]
- 文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕
沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D05 A210706

