

劇薬
処方箋医薬品^注

骨吸収抑制剤 ゾレドロン酸点滴静注4mg/100mLバッグ「サノフィ」

ZOLEDRONIC ACID HYDRATE

（ゾレドロン酸水和物注射液）

貯 法：室温保存

使用期限：ラベル及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00280
薬価収載	2014年6月
販売開始	2014年6月

【警告】

- 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、急性腎不全が発現した例が報告されている。〕
- 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）】

- 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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1袋（100mL）中に下記成分を含む。

有効成分	ゾレドロン酸水和物 （ゾレドロン酸として）	4.264mg (4.0mg)
添加物	D-マンニトール	5100.0mg
	クエン酸ナトリウム水和物	24.0mg
	注射用水	適量

2. 製剤の性状

本剤は無色澄明の水性注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.0～7.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.8～1.2

【効能又は効果】

- 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

【用法及び用量】

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。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

- 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。
- 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。〕
- 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袋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%）を袋に加えて全量を100mLに調製し投与すること。

クレアチニンクリアランス (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

- 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。
- 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。
- 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。

（裏面へつづく）

(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ため、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に指導すること。

* (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、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部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や鼠径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、反対側の大腿骨の症状等を確認し、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。 ^{※1)}	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。 ^{※2)}	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。 ^{※3)}	相互に作用を増強する。

注)「2. 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) 急性腎不全、間質性腎炎、ファンコニー症候群：
急性腎不全、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】、「2. 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。（「2. 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（捻唸音）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・顎骨骨髄炎：顎骨壊死・顎骨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。（「2. 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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

7) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の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。（「2. 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	貧血、血小板減少、白血球減少、汎血球減少
過敏症 ^{注1)}	紅斑、水疱、皮疹、湿疹、痒疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、血管神経性浮腫、蕁麻疹
代謝及び栄養	低リン酸血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、高ナトリウム血症
精神	不安、睡眠障害、錯乱、幻覚
神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、錯感覚、知覚過敏、振戦、傾眠
眼	結膜炎、結膜充血、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）
心臓	徐脈、低血圧、高血圧
呼吸器系	呼吸困難、咳嗽
胃腸	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）、消化不良、口内乾燥
肝胆道系	肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP増加）
筋骨格系	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)} 、全身痛 ^{注2)}
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
全身障害及び投与局所様態	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)} 、口渴、関節炎 ^{注2)} 、関節腫脹 ^{注2)} 、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)}

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、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

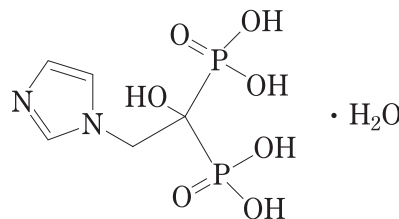
- 投与速度：15分間以上かけて点滴静脈内注射すること。（【警告】の項及び【用法及び用量】の項参照）
- カルシウム及びマグネシウムを含有する点滴用液と混合しないこと。
- 減量して投与する場合を除き、希釈又は他の点滴用液と混合しないこと。（【用法及び用量】の項参照）
- 調製後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また、使用する前に室温に戻してから使用すること。

【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

構造式：



分子式：C₅H₁₀N₂O₇P₂・H₂O

分子量：290.10

性状：白色の結晶性の粉末である。

0.2mol/L塩化ナトリウム溶液にやや溶けにくく、水又は0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

融点：約239℃（分解）

【取扱い上の注意】

- 本品を包んでいる外袋は使用時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。
- 次の場合には使用しないこと。
 - 外袋が破損しているときや内容液が漏出しているとき。
 - 内容液に混濁、析出物など異常が認められたとき。
 - ゴム栓部のカバーシールがはがれているとき。
- 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。
- 容器の液目盛りはおおよその目安として使用すること。
- 通気針は不要である。

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヶ月）の結果、ゾレドロン酸点滴静注4mg/100mLバッグ「サノフィ」は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⁾

【承認条件】

- 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ずること。
- 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。
（悪性腫瘍による高カルシウム血症の承認条件）

【包 装】

ゾレドロン酸点滴静注 4 mg/100mLバッグ「サノフィ」:

100mL×1 袋

100mL×5 袋

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和クリティケア社内資料：安定性試験（2013）

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

販売:

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

製造販売元

共和クリティケア株式会社

神奈川県厚木市旭町四丁目18番29号