

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

骨吸収抑制剤

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/100mL バッグ「トowa」

ZOLEDRONIC ACID INTRAVENOUS INFUSION 4 mg/100mL BAG “TOWA”

《ゾレドロン酸注射液》

剤形	注射剤(溶液)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1袋(100mL)中 ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg) 含有
一般名	和名：ゾレドロン酸水和物(JAN) 洋名：Zoledronic Acid Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年 2月 14日 薬価基準収載年月日：2014年 6月 20日 販売開始年月日：2014年 6月 20日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2020 年 1 月改訂(第 5 版、承認条件の項削除等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	14
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	14
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	14
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	16
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	18
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	18
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	18
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	18
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	19
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	19
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	20
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	20
3. 注射剤の調製法	5	2. 毒性試験	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	X. 管理的事項に関する項目	21
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	21
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	21
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	3. 貯法・保存条件	21
8. 生物学的試験法	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 承認条件等	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 包装	21
11. 力価	6	7. 容器の材質	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 同一成分・同効薬	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	9. 国際誕生年月日	22
14. その他	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
V. 治療に関する項目	8	11. 薬価基準収載年月日	22
1. 効能・効果	8	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	22
2. 用法・用量	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
3. 臨床成績	8	14. 再審査期間	22
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10	16. 各種コード	23
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	23
VII. 薬物動態に関する項目	11	XI. 文 献	24
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 引用文献	24
2. 薬物速度論的パラメータ	11	2. その他の参考文献	24
3. 吸収	12	XII. 参考資料	24
4. 分布	12	1. 主な外国での発売状況	24
5. 代謝	12	2. 海外における臨床支援情報	24
6. 排泄	13	XIII. 備 考	24
7. トランスポーターに関する情報	13	その他の関連資料	24
8. 透析等による除去率	13		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾレドロン酸注射液は骨吸収抑制剤であり、本邦では2005年(バイアル製剤)及び2013年(ボトル製剤)に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、ゾレドロン酸点滴静注4mg/100mL バッグ「トーワ」の開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、2014年2月に承認を取得、2014年6月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ゾレドロン酸点滴静注4mg/100mL バッグ「トーワ」は、悪性腫瘍による高カルシウム血症に対しては、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、また、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は、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ことにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、低リン酸血症、頭痛、嘔気、肝機能異常(AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加)、関節痛、骨痛、尿中 β_2 -ミクログロブリン増加、発熱、けん怠感等が報告されている。

[Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照]

重大な副作用として、急性腎不全、間質性腎炎、ファンコニー症候群、うっ血性心不全(浮腫、呼吸困難、肺水腫)、低カルシウム血症、間質性肺炎、顎骨壊死・顎骨髄炎、外耳道骨壊死があらわれることがある。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。

[Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照]

製剤的特性

- ・ 用量調整が簡便なバッグ製剤で、通気針が不要。
- ・ 3つ穴のゴム栓を使用しており、汚染防止シールを貼付。
- ・ ラベルに医療過誤防止のために注意喚起文を分かりやすく、また、有効成分量・容量を大きく表示。バッグの裏面からも製品名を確認できるようラベル裏面に製品名を表示し、また、腎機能に応じた減量基準を表示。更に、投与量の目安となる視認性の高い目盛を表示。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/100mL バッグ「トーワ」

(2) 洋名

ZOLEDRONIC ACID INTRAVENOUS INFUSION 4mg/100mL BAG “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ゾレドロン酸水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)

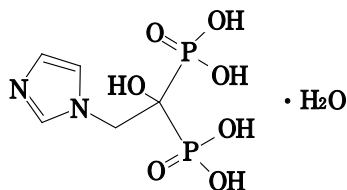
Zoledronic Acid Hydrate(JAN)

Zoledronic acid(r-INN)

(3) ステム

-dronic acid : カルシウム(骨)代謝改善薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$

分子量 : 290.10

5. 化学名(命名法)

(1-Hydroxy-2-imidazol-1-ylethylidene)diphosphonic acid monohydrate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : Zoledronate

7. CAS登録番号

165800-06-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
水	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
メタノール	10000mL 以上	ほとんど溶けない
エタノール(95)	10000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(2) 薄層クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別	注射剤(溶液)
性状	無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH	5.7~6.3
浸透圧比	約 1(生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1袋(100mL)中 ゴレドロン酸水和物 4.264mg(ゴレドロン酸として 4.0mg)を含有する。

(2) 添加物

使用目的	添加物
等張化剤	塩化 Na…1袋中 890mg 含有
緩衝剤	クエン酸 Na 水和物…1袋中 24.0mg 含有
pH 調整剤	塩酸、水酸化 Na…適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験¹⁾

包装形態：ポリプロピレン製バッグに入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
浸透圧比	1.00~1.01	1.01~1.02
pH	5.96~5.97	5.97~5.98
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌	適合	同左
含量(%)	98.92~100.58	99.81~101.16

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「トーワ」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。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

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

2. 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 12 mg/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、下記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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビスホスホネート製剤(エチドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物、インカドロン酸二ナトリウム水和物等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

破骨細胞のアポトーシス誘導及び機能喪失により、骨吸収が抑制されると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 3)を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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 分間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。]
- 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。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【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 12 mg/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 4 mg を点滴静脈内投与すること。[日本人で 4 mg 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、下記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 (ng/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

5. 慎重投与内容とその理由

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 3.0 mg/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 4.5 mg/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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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 1.0 mg/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 0.5 mg/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ヵ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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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2)}	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。 ^{注2)}	相互に作用を増強する。

注2)「重要な基本的注意」の項参照

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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」及び「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・顎骨骨髓炎：顎骨壊死・顎骨骨髓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。（「重要な基本的注意」の項参照）

(3) その他の副作用

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3)}	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、そう痒
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、眼窩蜂巢炎等）、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)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加）
筋骨格系	全身痛 ^{注4)} 、関節痛 ^{注4)} 、骨痛 ^{注4)} 、関節硬直、筋肉痛 ^{注4)} 、筋硬直、背部痛 ^{注4)}
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	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4)} 、発熱 ^{注4)} 、けん怠感 ^{注4)} 、脱力、疲労 ^{注4)} 、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒 ^{注4)} 、口渇、関節炎 ^{注4)} 、関節腫脹 ^{注4)}

注3) このような場合は投与を中止すること。

注4) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。]
- 2) 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女性には、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。]
- 3) 授乳中の女性には、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。]

11. 小児等への投与

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）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

適用上の注意

- 1) 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」及び「用法・用量」の項参照）
- 2) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 3) 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。

-
- | |
|---|
| <p>4) 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）</p> <p>5) 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。</p> |
|---|

15. その他の注意
該当しない

16. その他
該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
バッグ製剤	100mL×1袋
	100mL×10袋

7. 容器の材質

包装形態	材質
バッグ製剤	バッグ : ポリプロピレン 栓 : イソプレンゴム 外袋 : 水蒸気バリアフィルム

8. 同一成分・同効薬

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

同一成分 : なし

同効薬 : カルシトニン製剤

ビスホスホネート製剤(パミドロン酸二ナトリウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物等)

<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>

同一成分 : なし

同効薬 : パミドロン酸二ナトリウム水和物(乳癌の溶骨性骨転移)

9. 国際誕生年月日

2000年8月21日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	承認番号	備考
2014年2月14日	22600AMX00418000	

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日	備考
2014年6月20日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
123380301	3999423A3047	622338001

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験
- 2) 幸保 文治、注射薬便覧-注射薬配合変化の基礎- p32(1976)、南山堂

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

配合変化試験成績

1. 配合変化試験

■目的

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/100mL バッグ「トーワ」の各剤との配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 配合方法

下記の容量の各配合薬と本剤の1袋(100mL)を配合し、検体とした。

No.	配合薬	配合量 (mL)	本剤の配合量 (mL)	総配合量 (mL)
1	KCL 補正液 1mEq/mL	20	100	220
	大塚生食注	100		
2	大塚生食注	100	100	200
3	ソリタ-T1 号輸液	100	100	200
4	ソリタ-T2 号輸液	100	100	200
5	ソリタ-T3 号輸液	100	100	200
6	ソリタ-T4 号輸液	100	100	200
7	フルクトラクト注	100	100	200
8	大塚糖液 5%	100	100	200
9	キリット注 5%	100	100	200
10	果糖注 5% 「フソー」	100	100	200
11	マルトス輸液 10%	100	100	200
12	大塚蒸留水	100	100	200

(2) 保存条件

室内散光下・室温保存

(3) 方法

外観 : 目視にて確認

pH : pH 測定法

残存率 : 液体クロマトグラフィー

(4) 測定時点

配合直後、3、6 及び 24 時間後

(5) 測定回数

各試験 n=1 とした。

■結果

分類	配合薬			ゾレドロン酸点滴静注4mg/100mLバッグ「トーフ」 配合量：1袋(100mL) 色調：無色澄明 pH：5.96～5.97 含量：98.92～100.58(%)					
	品名 (メーカー名)	成分名	配合量	試験項目	配合前* (配合薬)	配合直後	3時間後	6時間後	24時間後
血液代用剤	KCL補正液1mEq/mL +大塚生食注 (大塚製薬工場-大塚製薬)	塩化カリウム +塩化ナトリウム	20mL +100mL	外観	黄色澄明、 無色澄明	黄色澄明	同左	同左	同左
				pH	5.0～6.5、 4.5～8.0	5.82	5.84	5.85	5.81
				残存率(%)	—	100.0	99.9	100.6	100.8
	大塚生食注 (大塚製薬工場-大塚製薬)	塩化ナトリウム	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	4.5～8.0	6.09	5.97	6.00	5.96
				残存率(%)	—	100.0	100.2	100.5	100.0
	ソリタ-T1号輸液 (エイワイファーマ-陽進堂)	塩化ナトリウム、L- 乳酸ナトリウム、 ブドウ糖	100mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	3.5～6.5	5.74	5.69	5.67	5.72
				残存率(%)	—	100.0	100.1	100.5	99.5
	ソリタ-T2号輸液 (エイワイファーマ-陽進堂)	塩化ナトリウム、塩化 カリウム、リン酸 二水素ナトリウム、リン 酸水素ナトリウム 水和物、ブドウ糖、L- 乳酸ナトリウム	100mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	3.5～6.5	5.06	5.06	5.06	5.04
				残存率(%)	—	100.0	99.8	99.9	99.6
	ソリタ-T3号輸液 (エイワイファーマ-陽進堂)	塩化ナトリウム、 塩化カリウム、L- 乳酸ナトリウム、 ブドウ糖	100mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	3.5～6.5	5.66	5.67	5.66	5.66
				残存率(%)	—	100.0	100.2	100.6	99.7
	ソリタ-T4号輸液 (エイワイファーマ-陽進堂)	塩化ナトリウム、L- 乳酸ナトリウム、ブド ウ糖	100mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	3.5～6.5	5.83	5.83	5.82	5.82
				残存率(%)	—	100.0	100.2	100.2	100.2
	フルクトラクト注 (大塚製薬工場-大塚製薬)	塩化ナトリウム、塩化 カリウム、L-乳酸 ナトリウム、果糖	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	4.0～7.5	5.09	5.09	5.09	5.06
				残存率(%)	—	100.0	100.2	100.8	99.4
糖類剤	大塚糖液5% (大塚製薬工場-大塚製薬)	ブドウ糖	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	3.5～6.5	6.15	6.09	6.10	6.11
				残存率(%)	—	100.0	99.7	100.5	100.9
	キリット注5% (大塚製薬工場-大塚製薬)	キシリトール	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	4.5～7.5	6.20	6.18	6.05	6.19
				残存率(%)	—	100.0	100.1	100.5	99.5
	果糖注5%「フソー」 (扶桑薬品工業)	果糖	100mL	外観	無色～微黄色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	3.0～6.5	5.16	5.18	5.16	5.15
				残存率(%)	—	100.0	100.2	100.5	100.5
	マルトス輸液10% (大塚製薬工場-大塚製薬)	マルトース水和物	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	4.0～6.0	5.92	5.94	5.94	5.95
				残存率(%)	—	100.0	100.2	100.7	100.8
溶解剤	大塚蒸留水 (大塚製薬工場-大塚製薬)	注射用水	100mL	外観	—	無色澄明	同左	同左	同左
				pH	—	6.05	6.07	6.03	6.08
				残存率(%)	—	100.0	99.7	100.0	99.3

*：製品の添付文書情報より記載

2. pH 変動スケール

■目的

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/100mL バッグ「トローワ」の pH 変動時における変化を確認するため、幸保の方法²⁾に準じ、pH 変動スケール試験を実施した。

■結果

検 体 : ゾレドロン酸点滴静注 4mg/100mL バッグ「トローワ」

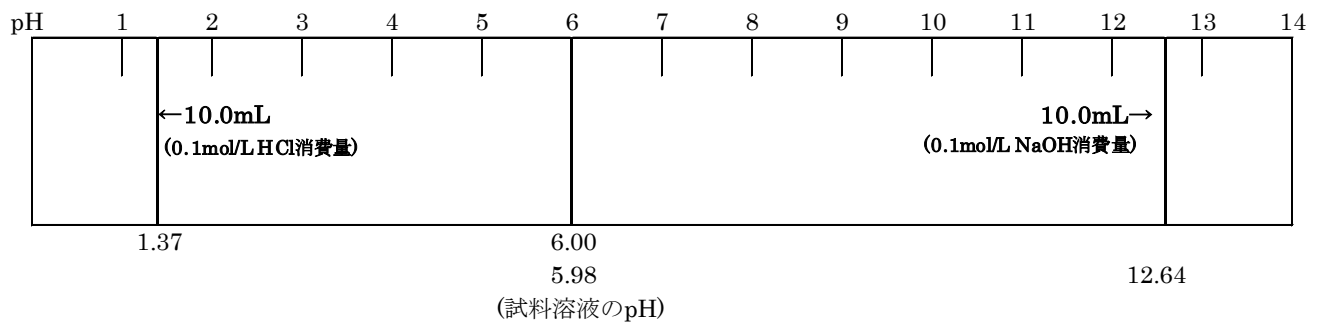
調 製 方 法 : 本剤 10mL を試料溶液とした。

性 状 : 無色澄明の液

pH 規 格 : 5.7~6.3

浸 透 圧 比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

試料溶液の pH	外 観	(A) 0.1mol/L HCl	最終点又は変化点 到達時		移動指数	外観の 変化所見
		(B) 0.1mol/L NaOH				
6.00	無色澄明	(A) 10.0mL	pH	1.37	4.63	なし (無色澄明)
5.98		(B) 10.0mL	pH	12.64	6.66	なし (無色澄明)



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号