

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨吸収抑制剤
ゾレドロン酸水和物注射液
ゾメタ[®]点滴静注 4mg/100mL
ZOMETA[®] for i.v. infusion 4mg/100mL
ゾメタ[®]点滴静注 4mg/5mL
ZOMETA[®] for i.v. infusion 4mg/5mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ゾメタ点滴静注 4mg/100mL：1 ボトル（100mL）中ゾレドロン酸水和物 4.264mg を含有（ゾレドロン酸として 4.0mg） ゾメタ点滴静注 4mg/5mL：1 バイアル（5mL）中ゾレドロン酸水和物 4.264mg を含有（ゾレドロン酸として 4.0mg）
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・ 販売開始年月日	ゾメタ点滴静注 4mg/100mL 製造販売承認年月日：2012年9月24日 薬価基準収載年月日：2012年11月30日 販売開始年月日：2013年2月18日 ゾメタ点滴静注 4mg/5mL 製造販売承認年月日：2012年9月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2012年11月30日（販売名変更による） 販売開始年月日：2005年1月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®登録商標

本 IF は 2021 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	7
I-1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-3. 製品の製剤学的特性	1	IV-12. その他	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	V. 治療に関する項目	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	V-1. 効能又は効果	8
(1) 承認条件	1	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 流通・使用上の制限事項	1	V-3. 用法及び用量	8
I-6. RMPの概要	2	(1) 用法及び用量の解説	8
II. 名称に関する項目	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
II-1. 販売名	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	9
(1) 和名	3	V-5. 臨床成績	10
(2) 洋名	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) 名称の由来	3	(2) 臨床薬理試験	11
II-2. 一般名	3	(3) 用量反応探索試験	11
(1) 和名(命名法)	3	(4) 検証的試験	12
(2) 洋名(命名法)	3	1) 有効性検証試験	12
(3) ステム	3	2) 安全性試験	17
II-3. 構造式又は示性式	3	(5) 患者・病態別試験	17
II-4. 分子式及び分子量	3	(6) 治療的使用	17
II-5. 化学名(命名法)又は本質	3	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	17
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	18
III. 有効成分に関する項目	4	(7) その他	18
III-1. 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	19
(1) 外観・性状	4	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
(2) 溶解性	4	VI-2. 薬理作用	19
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	19
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	26
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	27
(7) その他の主な示性値	4	VII-1. 血中濃度の推移	27
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	27
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	27
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 中毒域	28
IV-1. 剤形	5	(4) 食事・併用薬の影響	28
(1) 剤形の区別	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	29
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 解析方法	29
(3) 識別コード	5	(2) 吸収速度定数	29
(4) 製剤の物性	5	(3) 消失速度定数	29
(5) その他	5	(4) クリアランス	29
IV-2. 製剤の組成	5	(5) 分布容積	29
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	(6) その他	29
(2) 電解質等の濃度	5	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
(3) 熱量	5	(1) 解析方法	29
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(2) パラメータ変動要因	29
IV-4. 力価	6	VII-4. 吸収	29
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	VII-5. 分布	29
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(1) 血液-脳関門通過性	29
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	29
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	(3) 乳汁への移行性	29
IV-9. 溶出性	7	(4) 髄液への移行性	29
IV-10. 容器・包装	7		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7		
(2) 包装	7		

(5) その他の組織への移行性	30	X-2. 有効期間	45
(6) 血漿蛋白結合率	30	X-3. 包装状態での貯法	45
VII-6. 代謝	30	X-4. 取扱い上の注意	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	30	X-5. 患者向け資材	45
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	31	X-6. 同一成分・同効薬	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31	X-7. 国際誕生年月日	45
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	45
VII-7. 排泄	31	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	45
VII-8. トランスポーターに関する情報	31	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
VII-9. 透析等による除去率	31	X-11. 再審査期間	46
VII-10. 特定の背景を有する患者	32	X-12. 投薬期間制限に関する情報	46
VII-11. その他	32	X-13. 各種コード	46
		X-14. 保険給付上の注意	46
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	33	XI. 文献	47
VIII-1. 警告内容とその理由	33	XI-1. 引用文献	47
VIII-2. 禁忌内容とその理由	33	XI-2. その他の参考文献	48
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	XII. 参考資料	49
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33	XII-1. 主な外国での発売状況	49
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	34	XII-2. 海外における臨床支援情報	52
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35	XIII. 備考	57
(1) 合併症・既往歴等のある患者	35	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	57
(2) 腎機能障害患者	35	(1) 粉碎	57
(3) 肝機能障害患者	36	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	57
(4) 生殖能を有する者	36	XIII-2. その他の関連資料	58
(5) 妊婦	36		
(6) 授乳婦	36		
(7) 小児等	36		
(8) 高齢者	37		
VIII-7. 相互作用	37		
(1) 併用禁忌とその理由	37		
(2) 併用注意とその理由	37		
VIII-8. 副作用	37		
(1) 重大な副作用と初期症状	38		
(2) その他の副作用	39		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40		
VIII-10. 過量投与	40		
VIII-11. 適用上の注意	40		
VIII-12. その他の注意	41		
(1) 臨床使用に基づく情報	41		
(2) 非臨床試験に基づく情報	41		
IX. 非臨床試験に関する項目	42		
IX-1. 薬理試験	42		
(1) 薬効薬理試験	42		
(2) 安全性薬理試験	42		
(3) その他の薬理試験	42		
IX-2. 毒性試験	43		
(1) 単回投与毒性試験	43		
(2) 反復投与毒性試験	43		
(3) 遺伝毒性試験	44		
(4) がん原性試験	44		
(5) 生殖発生毒性試験	44		
(6) 局所刺激性試験	44		
(7) その他の特殊毒性	44		
X. 管理的事項に関する項目	45		
X-1. 規制区分	45		

略語表

略語	略語内容
Ae _{0-24h}	投与後 24 時間までの累積尿中排泄率
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
bPTH	ウシ副甲状腺ホルモン
cCa	アルブミン補正血清カルシウム値
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス
CL _r	腎クリアランス
CL _{app}	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CR	Complete response
CYP	チトクローム P450
DLT	用量規制因子
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED ₅₀	50% 有効用量
FPP	ファルネシル二リン酸
HCM	悪性腫瘍による高カルシウム血症
hPTHrP	ヒト副甲状腺ホルモン関連ペプチド
IC ₅₀	50% 阻害濃度
M-CSF	マクロファージコロニー刺激因子
MTD	最大耐量
NOS	他に特定されない (Not otherwise specified)
OPG	オステオプロテゲリン
PS	Performance Status
RANK (L)	Receptor of activator of nuclear factor κ B (ligand)
rhIL-1	組換え型ヒトインターロイキン-1
RMP	医薬品リスク管理計画
SMR	Skeletal Morbidity Rate
SRE	骨関連事象 (Skeletal related events)
TRAP	酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ
γ -GTP	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ゾメタ（ゾレドロン酸水和物）はスイス・ノバルティス ファーマ社により創製された強力な骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤である。ビスホスホネートは生体内において破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞の機能を抑制する。多発性骨髄腫や固形癌骨転移による骨病変は、病的骨折、骨痛、脊髄圧迫、骨病変に対する放射線治療、骨病変に対する外科的手術などの骨関連事象を生ずる。これらの骨病変の成立及び進行には破骨細胞による骨吸収が関与するとされているが、ゾメタは破骨細胞の活性を阻害し、骨吸収を抑制することから、多発性骨髄腫や固形癌骨転移への臨床適応が期待されてきた。

ゾメタの臨床試験は1993年9月より欧米において悪性腫瘍による高カルシウム血症を対象として開始され、海外及び国内試験により、本邦では2004年10月に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」に対して承認された。

ゾメタの骨転移に対する臨床試験は1994年8月より欧米において開始され、海外及び国内試験により、本邦では2006年4月に「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」に対し承認を受けた。なお、医療事故防止の観点から、2008年5月に販売名を「ゾメタ注射液 4mg」から「ゾメタ点滴静注用 4mg」に変更した。また、ゾメタ点滴静注用 4mg は、その投与の際に日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mLに希釈する必要があるが、薬液を希釈することなく、点滴静注することが可能なボトル製剤（ゾメタ点滴静注 4mg/100mL）を開発し、2012年9月に承認を受けた。同時に「ゾメタ点滴静注用 4mg」の販売名を「ゾメタ点滴静注 4mg/5mL」に変更した。

ゾメタは、2019年9月に「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」との再審査結果が通知された。

I-2. 製品の治療学的特性

- ① 固形癌の骨転移及び多発性骨髄腫による骨病変において、骨関連事象の発現に対して効果を示した。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ② 強力な骨吸収抑制作用（ラット）を示した。（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- ③ 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、15分以上、3～4週間間隔での点滴静脈内投与を行うビスホスホネート系薬剤である。（「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
- ④ 重大な副作用として、急性腎障害、間質性腎炎、ファンコニー症候群、うっ血性心不全、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、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が報告されている。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

- ① ゾメタ点滴静注 4mg/100mL は薬液を希釈することなく、点滴静注することが可能な薬剤である。（「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件 該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項 該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

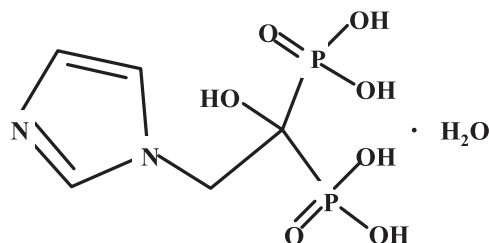
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名
ゾメタ点滴静注 4mg/100mL
ゾメタ点滴静注 4mg/5mL
- (2) 洋名
ZOMETA[®] for i.v. infusion 4mg/100mL
ZOMETA[®] for i.v. infusion 4mg/5mL
- (3) 名称の由来
Zoledronic acid と悪性腫瘍骨転移 (Bone Metastases) に由来する。

Ⅱ-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
calcium metabolism regulator, pharmaceutical aid:-dronic acid

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式：C₅H₁₀N₂O₇P₂ · H₂O
分子量：290.10

Ⅱ-5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

Ⅱ-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

慣用名：Zoledronate
記号番号 (開発コード)：CGP42446、ZOL446

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶媒名	溶解度 (g/L)
0.2mol/L 塩化ナトリウム溶液	10.6
水	7
0.1mol/L 塩酸	8.9
メタノール	0.12
エタノール (96)	0.13

(3) 吸湿性

25℃・92% RH、1日間の保存条件下で吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、
沸点、凝固点

融点：142℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 5.9、8.3 (電位差滴定法)

(6) 分配係数

0.01 未満 (1-オクタノール /pH 1.0 塩酸)
0.01 未満 (1-オクタノール /pH 3.0 グリシン緩衝液)
0.01 未満 (1-オクタノール /pH 7.4 リン酸塩緩衝液)
0.01 未満 (1-オクタノール /pH 9.0 ホウ酸塩緩衝液)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

ゾレドロン酸水和物の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	25℃ 60% RH	低密度ポリエチレン袋/ファイバードラム	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった。
加速試験	40℃ 75% RH	低密度ポリエチレン袋/ファイバードラム 褐色ガラス瓶	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった。
苛酷試験	50℃ 75% RH 60℃ 75% RH	無包装	1ヵ月	1ヵ月まで規格内であった。
光安定性試験	キセノンランプ照射下	シャーレ (石英板でカバー)	120万 lux・hr	規格内であった。

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)

薄層クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゾメタ点滴静注 4mg/100mL
外観	ボトル 
性状	無色澄明の液

販売名	ゾメタ点滴静注 4mg/5mL
外観	バイアル 
性状	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
ゾメタ点滴静注 4mg/100mL	6.0~7.0	約 1
ゾメタ点滴静注 4mg/5mL	5.7~6.7	

(5) その他

該当資料なし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）
の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ゾメタ点滴静注 4mg/100mL	1 ボトル (100mL) 中ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg)	D-マンニトール 5100.0mg クエン酸ナトリウム水和物 24.0mg
ゾメタ点滴静注 4mg/5mL	1 バイアル 5mL 中ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg)	D-マンニトール 220.0mg クエン酸ナトリウム水和物 24.0mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある
夾雑物

出発原料及び合成中間体

IV-6. 製剤の各種条件下に
おける安定性

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	25℃ 60% RH	100mL 容量 無色ボトル	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった。
加速試験	40℃ 75% RH		6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった。
苛酷試験	50℃		1ヵ月	1ヵ月まで規格内であった。
光安定性試験	キセノンランプ 照射下		120 万 lux · hr	規格内であった。

測定項目：性状、pH、類縁物質、含量等

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果	
長期保存試験	25℃ 60% RH	5mL 容量無色バ イアル	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった。	
加速試験	40℃ 75% RH		6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった。	
苛酷試験	50℃		1ヵ月	1ヵ月	1ヵ月まで規格内であった。
	50℃ 75%RH				
光安定性試験	キセノンランプ 照射下	120 万 lux · hr	規格内であった。		

測定項目：性状、pH、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の
安定性

調製法

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

該当しない

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

- ① 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈する。
- ② 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。「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

該当しない

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

本剤1バイアル(5mL)を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈し、室温にて24時間まで保存したところ、外観、pH、試験液中のゾレドロン酸の量について変化はみられていない。

「XIII. その他の関連資料」の項参照

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

該当資料なし

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

「XIII. その他の関連資料」の項参照

IV-9. 溶出性	該当しない
IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	<p>ゾメタ点滴静注 4mg/100mL 本剤のボトルはハードボトルであるため、エアークラスを刺して点滴すること。</p> <p>ゾメタ点滴静注 4mg/5mL 該当しない</p>
(2) 包装	<p>ゾメタ点滴静注 4mg/100mL 100mL [1 ボトル] 「ゾメタ点滴静注 4mg/100mL を正しく減量調整いただくために」を同梱（「X III . その他の関連資料」の項参照）</p> <p>ゾメタ点滴静注 4mg/5mL 5mL [1 バイアル] 「ゾメタ点滴静注 4mg/5mL の使用方法」を同梱（「X III . その他の関連資料」の項参照）</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>ボトル / バイアル：環状ポリオレフィン樹脂 ゴム栓：プロモブチルゴム</p>
IV-11. 別途提供される資材類	該当資料なし
IV-12. その他	<p>輸液用具との適合性試験 ゾメタ点滴静注 4mg/5mL 本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100mL で希釈し、ガラス製容器に2~8℃で24時間保存するとき、外観の変化、本剤の含量減少は認められず、アルカリ土類金属、輸液用具からの溶出物も社内規格内であった。また、本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100mL で希釈してポリプロピレン、ポリエチレン及びポリ塩化ビニル製の輸液用具に2~8℃で24時間保存、及びその後点滴するとき、外観の変化、本剤の含量減少は認められず、輸液用具からの溶出物も社内規格内であった。</p>

V. 治療に関する項目

V-1. 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

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人には1ボトル（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。

<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ボトル（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。

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL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。

<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、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL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。

(解説)

<効能共通>

ゾレドロン酸4mgの5分間静脈内投与にて実施していた多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者を対象とした外国臨床試験で、ゾレドロン酸との関連性が否定できない急性腎障害の症例が報告された。ビスホスホン酸を静脈内投与したときの腎機能低下については、投与時間を延長することで症状の発現を軽減できることが報告されていたため、前述の試験では試験途中より投与時間を5分間から15分間に延長したところ、ゾレドロン酸4mgの15分間投与における腎機能の低下傾向は、対照群であるプラセボやパミドロン酸二ナトリウムと同様になった。

なお、ゾレドロン酸4mgの15分間投与で実施された悪性腫瘍による高カルシウム血症患者及び乳癌骨転移患者を対象とした国内臨床試験においては、特に問題となる腎に関する有害事象は認められなかった。

したがって、腎に対する安全性の観点から、本剤の投与時間は15分以上かけて行うことを設定した。

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

一般にビスホスホン酸は、骨に吸収されてから破骨細胞に作用するため、効果発現時期は投与後3日目付近であることが知られている。血清カルシウム値の低下量が最大となる時期は概ね投与後7～10日であり、国内外の臨床試験においても血清カルシウム値の低下量は投与後4日目に比べて、7日目、10日目で大きくなっている。しかし、7日目と10日目では顕著な違いがなく、7日目まで観察を行うことで本剤の効果はほぼ確認できると考えられたため、投与間隔を1週間と設定した。

＜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＞

海外で類薬のパミドロン酸二ナトリウムの承認用法が3～4週毎の点滴静脈内投与であることから、ゾレドロン酸の投与方法についても同様の投与間隔を採用して、乳癌骨転移患者及び多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験を実施した。その結果、ゾレドロン酸4mgの3～4週間隔投与により有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の投与間隔を3～4週毎に設定した。

腎機能障害患者における投与量の調節については、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

(2) 用法及び用量の設定
経緯・根拠

＜悪性腫瘍による高カルシウム血症＞

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象に、パミドロン酸二ナトリウム90mgを対照としてゾレドロン酸4mg、8mgを投与した外国臨床試験の結果では、投与後10日目までの血清補正カルシウム値の正常化率は、ゾレドロン酸4mg及び8mgでいずれもパミドロン酸二ナトリウムに比べて有意に優れていた。また、安全性に関しては、ゾレドロン酸投与群はパミドロン酸二ナトリウムとほぼ同様で、ゾレドロン酸8mgまで忍容性も良好であったが、最大効果にほぼ達していると考えられたゾレドロン酸4mgを臨床推奨用量として設定した。

さらに、悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象に、ゾレドロン酸4mgを用いて行われた国内の臨床試験においても、その有効性と安全性が確認された。

＜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＞

多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者を対象に行われた3つの外国臨床試験の結果から、ゾレドロン酸4mgはプラセボに比べ有意に骨関連事象発現を抑制し、パミドロン酸二ナトリウム90mgに劣らないことが検証され、更に安全性が確認されたことから、ゾレドロン酸4mgが推奨用量と判断された。

この結果を参考にして、乳癌骨転移患者を対象に、プラセボを対照としてゾレドロン酸4mgを用いて行われた国内臨床試験の結果から、骨関連事象の発現の有無、発現時期、発現回数といった複数の評価項目において、ゾレドロン酸4mgはプラセボ群と比較し有意に優れていることが示され、忍容性も良好であった。以上より、日本人においてもゾレドロン酸4mgを臨床推奨用量として設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

＜悪性腫瘍による高カルシウム血症＞

7.1 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。

7.2 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。

＜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＞

7.3 腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、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ボトル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%）をボトルに加えて全量を100mLに調製し投与すること。[9.2.1、14.1.3 参照]

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

7.4 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。

(解説)

- 7.1 軽症（血清補正カルシウム値が 12mg/dL 未満）の患者においては、補液治療により高カルシウム血症が改善する可能性があるため。
- 7.2 国内で 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ため、初回投与と同様に本剤 4mg を使用する。
- 7.3 腎機能が低下している患者に本剤を投与する場合には、血漿中濃度が増加するため、用量調節を規定した。なお、高カルシウム血症の治療に対しては、緊急を要する場合が多く、本剤の投与も短期間になると予想されるので、腎機能低下に応じた本剤投与量の調節は必要ないと考えられる。また、規定量の本剤を抜き取った後、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%）を加えて全量を 100mL に調製することから、上記の表を設定した。
- 7.4 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者を対象とした本剤の臨床試験においては、原則として化学療法や内分泌療法等の抗癌療法が併用されており、本剤単独投与での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する有用性は明らかになっていないこと、また、多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者に対しては、骨病変に対する治療のみではなく、原発巣に対する治療が必要である場合が多いことから記載した。

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

- 7.1 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。
- 7.2 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。

<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>

- 7.3 腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、下表のとおり投与量を調節すること。[9.2.1、14.1.4 参照]

	クレアチニンクリアランス (mL/分)			
	>60	50-60	40-49	30-39
推奨用量	4mg	3.5mg	3.3mg	3.0mg

- 7.4 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。

(解説)

- 7.1 軽症（血清補正カルシウム値が 12mg/dL 未満）の患者においては、補液治療により高カルシウム血症が改善する可能性があるため。
- 7.2 国内で 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ため、初回投与と同様に本剤 4mg を使用する。
- 7.3 腎機能が低下している患者に本剤を投与する場合には、血漿中濃度が増加するため、用量調節を規定した。なお、高カルシウム血症の治療に対しては、緊急を要する場合が多く、本剤の投与も短期間になると予想されるので、腎機能低下に応じた本剤投与量の調節は必要ないと考えられる。
- 7.4 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者を対象とした本剤の臨床試験においては、原則として化学療法や内分泌療法等の抗癌療法が併用されており、本剤単独投与での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する有用性は明らかになっていないこと、また、多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者に対しては、骨病変に対する治療のみではなく、原発巣に対する治療が必要である場合が多いことから記載した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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は 2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験 (J001、忍容性試験) ¹⁾

悪性腫瘍骨転移患者 9 例を対象にゾレドロン酸 2mg、4mg、8mg を 5 分間で点滴静脈内投与した (各群 3 例)。関連性の否定できない有害事象は発熱、頭痛、注射部位疼痛等で、DLT は認めず、MTD には達しなかった。ゾレドロン酸 8mg までの忍容性が確認された。

注) ゴメタ点滴静注 4mg/100mL の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する【用法及び用量】は以下のとおりである。
 通常、成人には 1 ボトル (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。
 ゴメタ点滴静注 4mg/5mL の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する【用法及び用量】は以下のとおりである。
 通常、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液 (5%) 100mL 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。

(3) 用量反応探索試験

1) 外国第 I 相試験 (CJ/HC1、外国人のデータ) ²⁾

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者 33 例を対象とし、ゾレドロン酸 0.002mg/kg、0.005mg/kg、0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.04mg/kg を 20~45 分で点滴静脈内投与した。その結果、0.02mg/kg 投与群、0.04mg/kg 投与群において有効性が認められた。主な副作用は一過性の発熱、無症候性の低カルシウム血症や、低リン酸血症で、Grade3 以上と判断された副作用はなかった。

投与群別の血清補正カルシウム値の正常化

投与量 (mg/kg)	0.002	0.005	0.01	0.02	0.04
患者への実投与量 (mg)	0.09-0.14	0.2-0.36	0.52-0.7	0.92-1.6	1.54-3.52
血清補正カルシウム値 正常化*例数/全患者数 (%)	1/3 (33)	1/3 (33)	1/4 (25)	5/5 (100)	14/15 (93)
正常化率の 95% 信頼区間	1-91	1-91	1-81	48-100	68-100

* 投与 7 日以内の血清補正カルシウム値の正常化 (10.4mg/dL 以下)

注) ゴメタ点滴静注 4mg/100mL の悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する【用法及び用量】は以下のとおりである。
 通常、成人には 1 ボトル (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。
 ゴメタ点滴静注 4mg/5mL の悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する【用法及び用量】は以下のとおりである。
 通常、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液 (5%) 100mL 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) 外国第Ⅱ相試験 (007、外国人のデータ)³⁾

乳癌骨転移及び多発性骨髄腫患者 280 例を対象とし、ゾレドロン酸 0.4mg、2mg、4mg を 5 分間かけて、パミドロン酸二ナトリウム 90mg を 2 時間かけて 4 週間毎に点滴静脈内投与した。その結果、ゾレドロン酸 0.4mg 投与群以外の全投与群において主要有効性の判定基準 (骨病変に対する放射線治療を受けた患者の割合が統計学的に 30% 以下であること) を満たした。主な有害事象は骨痛、疲労、嘔気、嘔吐などであった。

投与群別の骨病変に対する放射線治療を受けた患者の割合

投与量 (mg/body)	ゾレドロン酸 0.4mg (n=68)	ゾレドロン酸 2mg (n=72)	ゾレドロン酸 4mg (n=67)	パミドロン酸 二ナトリウム 90mg (n=73)
骨病変に対する放射線治療を受けた患者の割合	16(24%)	14(19%)	14(21%)	13(18%)
患者の割合が 30% 以下であることの 1 標本検定 (p 値)	0.104	0.012	0.033	0.003

注) p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出

注) ゾメタ点滴静注 4mg/100mL の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する【用法及び用量】は以下のとおりである。
通常、成人には 1 ボトル (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。
ゾメタ点滴静注 4mg/5mL の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する【用法及び用量】は以下のとおりである。
通常、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液 (5%) 100mL 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

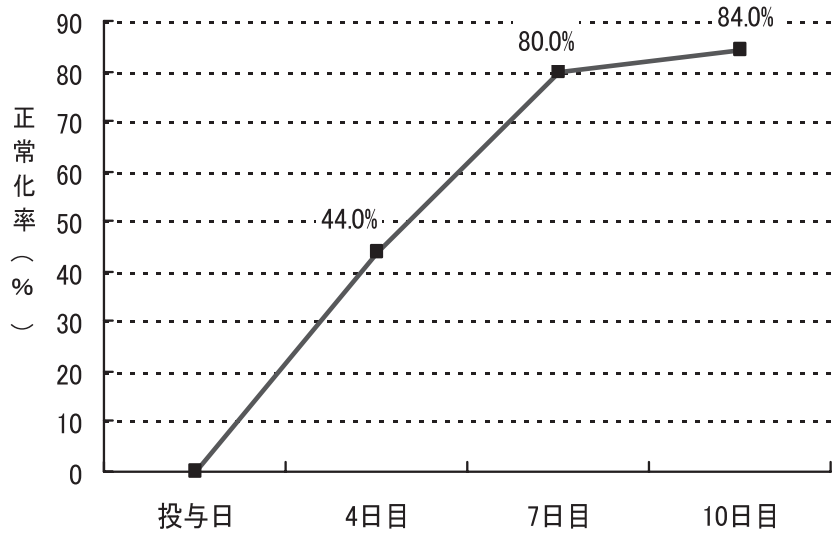
1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症

①国内第Ⅱ相試験 (1201)⁴⁾

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者 (血清補正カルシウム値 12mg/dL 以上) 26 例を対象とし、ゾレドロン酸 4mg を 15 分で点滴静脈内投与後、8 週間もしくは高カルシウム血症が再発するまで観察した。評価対象症例 25 例のうち、主要評価項目である投与後 10 日目までの血清補正カルシウム値の正常化率は 84.0% (21/25 例) であった。なお、ゾレドロン酸投与後 10 日目までに血清補正カルシウム値が 10.8mg/dL 以下に低下することを正常化と定義した。

副作用発現頻度は、84.6% (22/26 例) であった (臨床検査値の異常を含む)。そのうち臨床症状が 65.4% (17 例)、臨床検査値異常は 50.0% (13 例) に認められた。主な臨床症状は、発熱 14 例 (53.8%)、低リン酸血症 3 例 (11.5%)、低カリウム血症 2 例 (7.7%) 等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中リン酸塩減少 7 例 (26.9%)、尿中β₂-ミクログロブリン増加 4 例 (15.4%)、血中カリウム減少 2 例 (7.7%) 等であった。発熱に関してはほとんどが軽微で、投与後 2 日以内に起こる一過性の事象であり、また、血清リン、血清カリウムの低下は無症候性で、多くが無処置で回復していた。

血清補正カルシウム値正常化率の推移

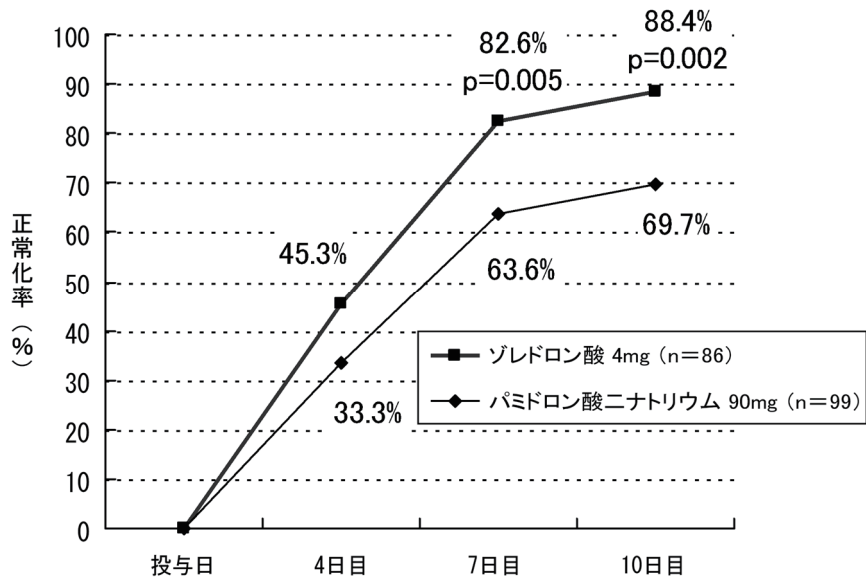


②外国第Ⅱ相試験 (036/037、外国人のデータ)⁵⁾

悪性腫瘍による高カルシウム血症 287 例を対象に、パミドロン酸二ナトリウム 90mg 投与群を対照とした二重盲検比較試験を実施した。ゾレドロン酸 4mg 投与により、主要評価項目である投与後 10 日目までの血清補正カルシウム値の正常化率は、88.4% (76/86 例) を示し、パミドロン酸二ナトリウムの正常化率 69.7% (69/99 例) と比較し、有意に高かった ($p < 0.001$)。なお、投与後 10 日目までに血清補正カルシウム値が 10.8mg/dL 以下に低下することを正常化と定義した。

副作用発現頻度は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 20.9% (18/86 例) であった。主な副作用は、発熱 6 例 (7.0%)、低カルシウム血症 5 例 (5.8%)、低リン酸血症 3 例 (3.5%) 等であった。いずれの投与群においても高頻度に発現した事象は発熱であり、ゾレドロン酸 4mg 投与で 7.0% (6/86 例)、パミドロン酸二ナトリウム投与では 9.7% (10/103 例) であった。

血清補正カルシウム値正常化率の推移



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

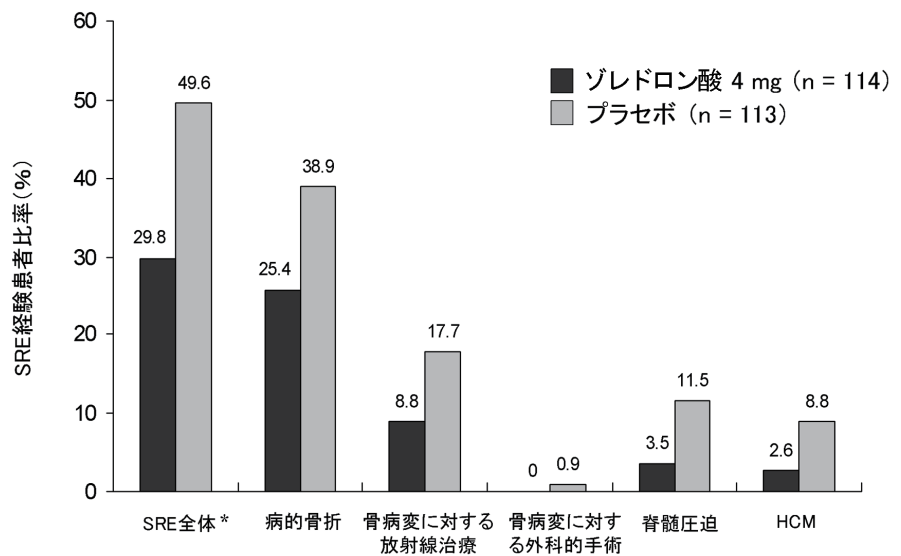
①国内第Ⅲ相試験 (1501) ⁶⁾

乳癌骨転移患者 228 例を対象に、ゾレドロン酸 4mg 又はプラセボを 4 週間毎に 15 分以上かけて 12 ヶ月間投与した二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である SRE rate* は、ゾレドロン酸 4mg 投与群及びプラセボ群において病的骨折の合併・既往がある患者群でそれぞれ 1.545 件/人年、1.907 件/人年、病的骨折の合併・既往がない患者群でそれぞれ 0.332 件/人年、0.781 件/人年であり、病的骨折の合併・既往の有無を問わず、ゾレドロン酸 4mg 投与群で低値であった。層化調整した SRE rate ratio は 0.610 で、ゾレドロン酸により SRE 発現のリスクが 39% 減少したことが示された (p=0.027、層化調整並べ替え検定)。副次的評価項目である SRE (骨関連事象：病的骨折、骨病変に対する放射線治療、骨病変に対する外科的手術、脊髄圧迫) 発現割合は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 30% を示し、プラセボ群の 50% と比較して、有意 (p=0.003、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定) に低く、ゾレドロン酸 4mg は SRE の発現を抑制した。

副作用発現頻度は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 62.3% (71/114 例) であった (臨床検査値の異常を含む)。主な副作用は、発熱 48 例 (42.1%)、嘔気 15 例 (13.2%)、けん怠感 15 例 (13.2%)、頭痛 13 例 (11.4%)、骨痛 10 例 (8.8%)、関節痛 8 例 (7.0%) 等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、尿中β2-ミクログロブリン増加 7 例 (6.1%)、β-N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加 6 例 (5.3%) 等であった。

*SRE rate：総 SRE 発現件数を総 SRE リスク期間 (各症例における治験薬投与開始日から最終観察日までの期間を合計した全観察期間) で除した罹患率であり、単位時間 (人年) あたりの平均 SRE 発現件数

SRE を経験した患者の割合



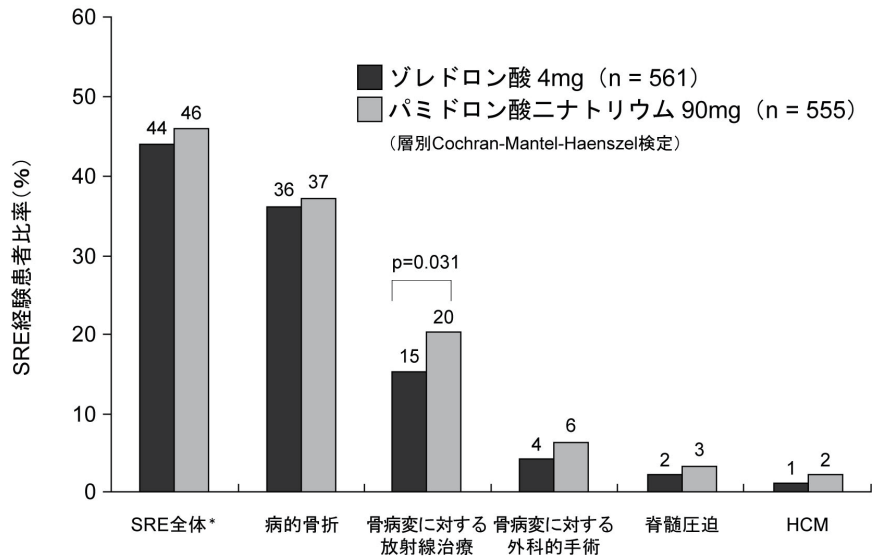
*SRE 全体：HCM を除く。

②外国第Ⅲ相試験（010、外国人のデータ）^{7,8)}

乳癌骨転移及び多発性骨髄腫患者 1648 例を対象に、ゾレドロン酸 4mg 又はパミドロン酸二ナトリウム 90mg を 3~4 週間毎に 12 ヶ月間投与した二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である SRE 発現割合は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 44%、パミドロン酸二ナトリウム 90mg 投与群で 46% を示し、差の 95% 信頼区間の上限 3.7% は規定した非劣性マージンである 8% を下回り、ゾレドロン酸 4mg はパミドロン酸二ナトリウム 90mg に劣らないことが検証された。

副作用発現頻度は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 34.8% (196/563 例) であった。主な副作用は、骨痛 51 例 (9.1%)、発熱 41 例 (7.3%)、嘔気 29 例 (5.2%)、疲労 21 例 (3.7%)、頭痛、悪寒 各 19 例 (3.4%)、関節痛、筋痛 各 17 例 (3.0%) 等であった。

SRE を経験した患者の割合



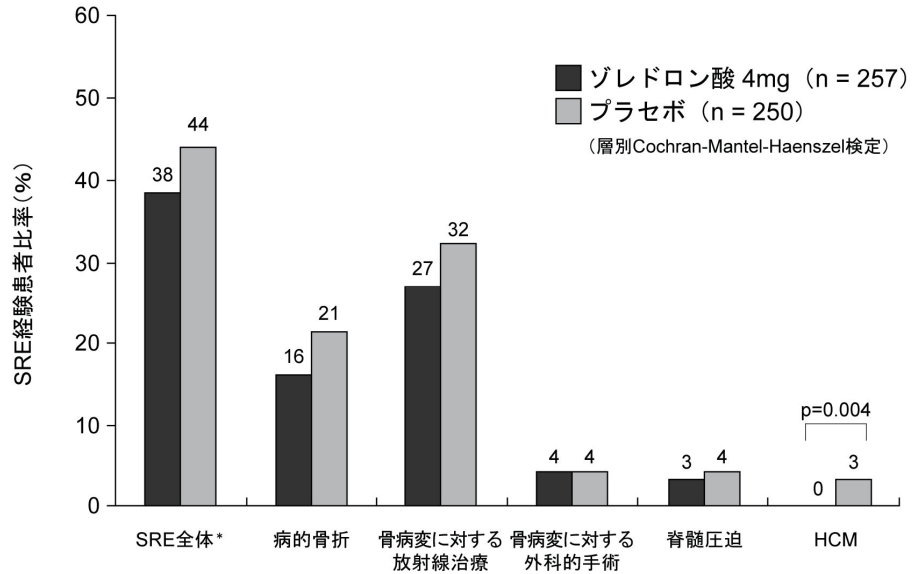
*SRE 全体：HCM を除く。

③外国第Ⅲ相試験（011、外国人のデータ）^{9,10}

乳癌、前立腺癌以外の固形癌骨転移患者 773 例を対象に、ゾレドロン酸 4mg 又はプラセボを 3 週間毎に 9 ヶ月間投与した二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である SRE 発現割合は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 38% を示し、プラセボ群の 44% に比して低い傾向にあったが、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.127$)。副次的評価項目である最初の SRE が発現するまでの期間の中央値は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 230 日を示し、プラセボ群の 163 日と比較して有意 ($p=0.023$ 、log-rank 検定) に長く、ゾレドロン酸 4mg は SRE の発現を延長させた。

副作用発現頻度は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 27.2% (69/254 例) であった。主な副作用は、骨痛 17 例 (6.7%)、発熱、嘔気各 13 例 (5.1%)、低カルシウム血症 10 例 (3.9%) 等であった。

SRE を経験した患者の割合

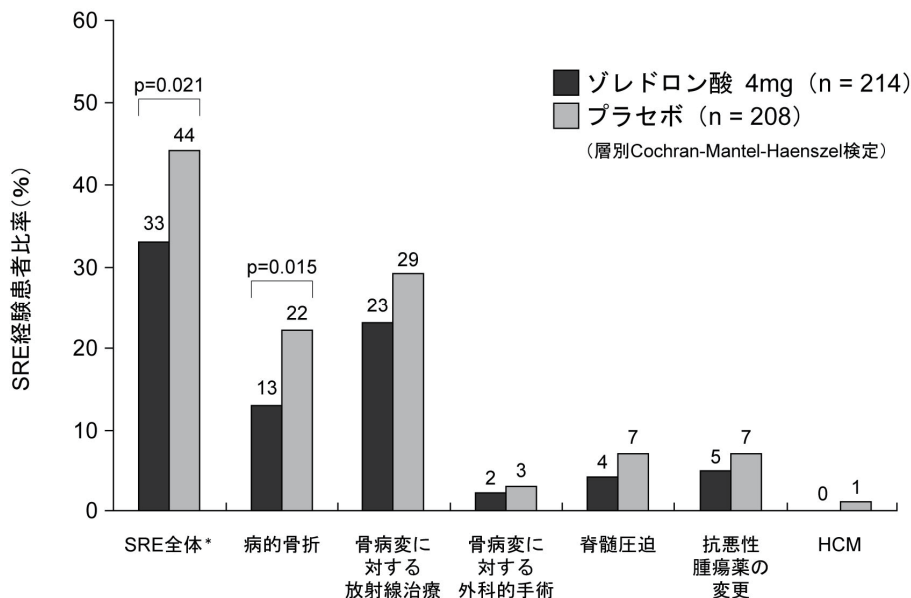


④外国第Ⅲ相試験（039、外国人のデータ）^{11,12)}

前立腺癌骨転移患者 643 例を対象に、ゾレドロン酸 4mg 又はプラセボを 3 週間毎に 15 ヶ月間投与した二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である SRE 発現割合は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 33% を示し、プラセボ群の 44% と比較して有意 ($p = 0.021$) に低く、ゾレドロン酸 4mg は SRE の発現を抑制した。

副作用発現頻度は、ゾレドロン酸 4mg 投与群で 41.6% (89/214 例) であった。主な副作用は、骨痛、発熱各 20 例 (9.3%)、嘔気 17 例 (7.9%)、疲労 14 例 (6.5%)、インフルエンザ様疾患 13 例 (6.1%)、筋痛 11 例 (5.1%)、頭痛 9 例 (4.2%)、低カルシウム血症 8 例 (3.7%)、悪寒 7 例 (3.3%) 等であった。

SRE を経験した患者の割合



*SRE 全体：HCM を除く。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

1) 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患者を対象とした使用成績調査

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患者を対象に中央登録方式により観察期間を 1 年間とした調査を実施した。

①安全性

安全性解析対象症例 1377 例中 220 例 (15.98%) に 290 件の副作用が発現した。主な副作用の器官別大分類は、代謝および栄養障害 157 例 (11.40%)、臨床検査 33 例 (2.40%)、筋骨格系および結合組織障害 20 例 (1.45%)、一般・全身障害および投与部位の状態 17 例 (1.23%) であった。以下に各器官別大分類の主な内訳を示す。

- 代謝および栄養障害：低カルシウム血症 155 件 (11.26%)
- 臨床検査：血中クレアチニン増加 15 件 (1.09%)、血中尿素増加 15 件 (1.09%)
- 筋骨格系および結合組織障害：顎骨壊死 9 件 (0.65%)、骨痛 6 件 (0.44%)
- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱 15 件 (1.09%)

②有効性

有効性は、ゾレドロン酸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、脊髄圧迫 (椎体の圧迫骨折による脊髄圧迫)、骨病変への放射線療法の必要性、骨病変への外科的手術の必要性、高カルシウム血症の 4 項目のうちいずれも認められなかった症例を有効とした。

有効性解析対象症例 1367 例を対象に解析した結果、有効症例率は 77.83% (1064/1367 例) であった。

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患者を対象とした特定使用成績調査

使用成績調査の観察期間である1年間を超えて継続投与されていることが確認できた症例のうち、継続して投与が行われる予定であり追跡調査が可能な症例を特定使用成績調査に移行し、ゾレドロン酸の長期投与による影響を調査した。症例登録は258例であった。なお、使用成績調査票でゾレドロン酸の投与開始1年以降の状況まで記載されている症例も多いため、ゾレドロン酸を長期投与した際の安全性・有効性については、使用成績調査の結果と特定使用成績調査の結果を合わせて集計した。

①安全性

使用成績調査及び特定使用成績調査での安全性解析対象症例1377例中239例(17.36%)に323件の副作用が発現した。

主な副作用の器官別大分類は、代謝および栄養障害164例(11.91%)、臨床検査36例(2.61%)、筋骨格系および結合組織障害23例(1.67%)、一般・全身障害および投与部位の状態17例(1.23%)であった。以下に各器官別大分類の主な内訳を示す。

- 代謝および栄養障害：低カルシウム血症160件(11.62%)
- 臨床検査：血中クレアチニン増加17件(1.23%)、血中尿素増加16件(1.16%)
- 筋骨格系および結合組織障害：顎骨壊死11件(0.80%)、骨痛6件(0.44%)
- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱15件(1.09%)

②有効性

有効性は、ゾレドロン酸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、脊髄圧迫(椎体の圧迫骨折による脊髄圧迫)、骨病変への放射線療法の必要性、骨病変への外科的手術の必要性、高カルシウム血症の4項目のうちいずれも認められなかった症例を有効とした。

有効性解析対象症例1365例を対象に解析した結果、有効症例率は76.48%(1044/1365例)であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした使用成績調査

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象に全例調査を実施した。

1) 安全性

安全性解析対象症例1073例中95例(8.85%)に135件の副作用が発現した。

主な副作用の器官別大分類は、代謝および栄養障害34例(3.17%)、臨床検査30例(2.80%)、一般・全身障害および投与部位の状態23例(2.14%)であった。以下に各器官別大分類の主な内訳を示す。

- 代謝および栄養障害：低カルシウム血症29件(2.70%)
- 臨床検査：血中尿素増加12件(1.12%)、血中クレアチニン増加11件(1.03%)
- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱19件(1.77%)

2) 有効性

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を採用した。

有効性解析対象症例771例を対象に解析した結果、担当医師により血清補正カルシウム値が正常化したと判定された全例の割合は、79.90%(616/771例)であった。

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

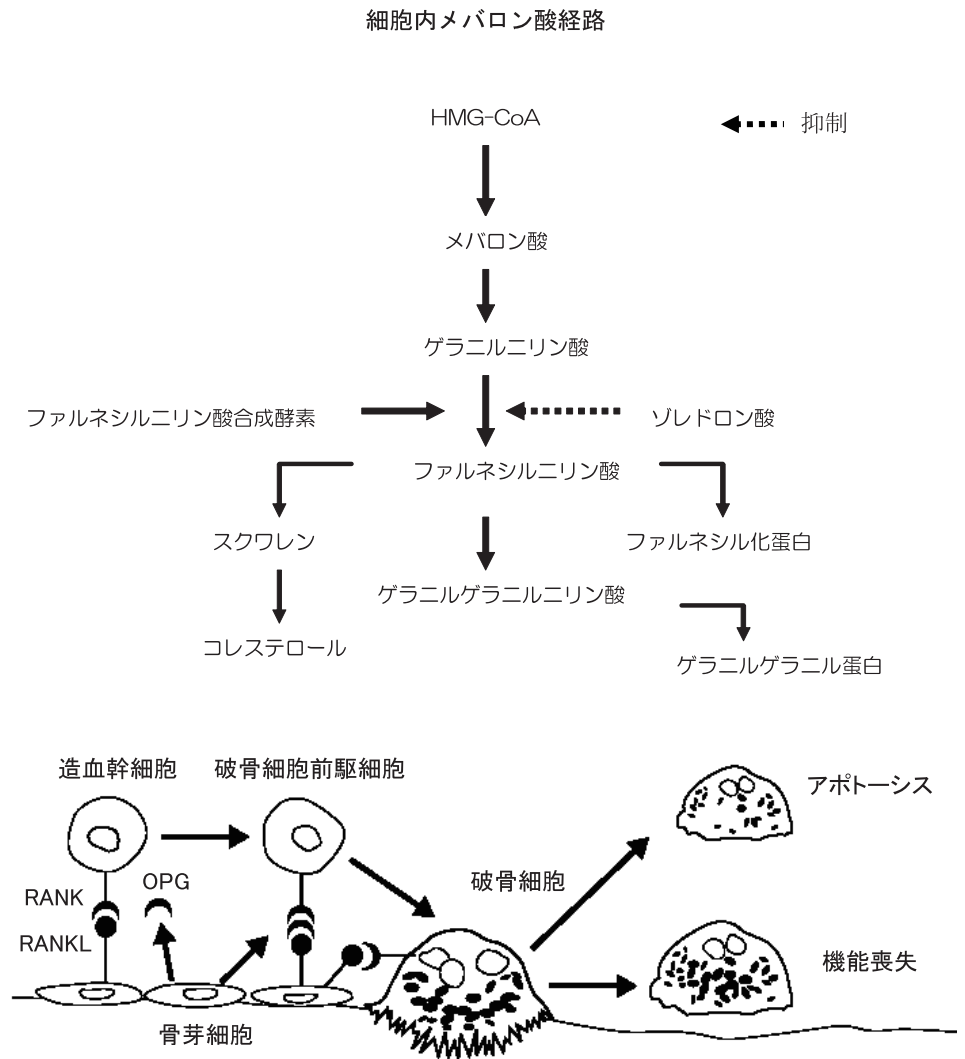
ビスホスホネート系薬剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゾレドロン酸は投与後骨組織に移行・集積した後、破骨細胞に取り込まれ、細胞内メバロン酸経路におけるファルネシルニリン酸合成酵素の活性を阻害する。ファルネシルニリン酸の合成が阻害されることにより、破骨細胞の細胞骨格の構成や細胞内情報伝達などに重要な役割を果たす低分子量 GTP 結合蛋白質のゲラニルゲラニル化が阻害される。これにより破骨細胞のアポトーシス誘導及び機能が喪失し、骨吸収が抑制されるものと考えられる。



OPG：オステオプロテゲリン

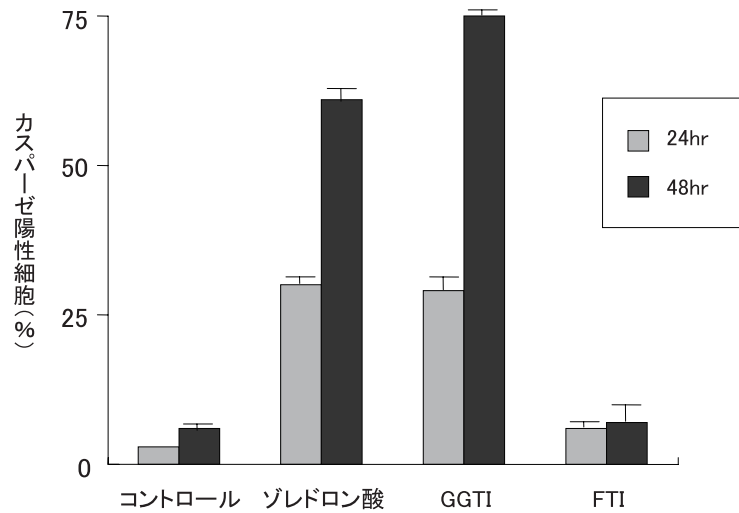
RANK(L)：receptor of activator of nuclear factor κ B (ligand)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 破骨細胞におけるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)¹³⁾

ゾレドロン酸はウサギ破骨細胞のアポトーシスを誘導した。

ウサギ破骨細胞のアポトーシス誘導作用



GGTI：ゲラニルゲラニル転移酵素阻害剤 (GGTI-298)

FTI：ファルネシル転移酵素阻害剤 (FTI-277)

[試験方法]

ウサギ破骨細胞にゾレドロン酸 (100 μ M) を添加して 24~48 時間培養し、アポトーシス誘導細胞 (カスパーゼ陽性細胞) の比率を測定した。ゲラニルゲラニル転移酵素阻害剤 GGTI - 298 (10 μ M) 及びファルネシル転移酵素阻害剤 FTI - 277 (10 μ M) についても同様に検討した。

2) 破骨細胞のプレニル化阻害作用¹⁴⁾

ゾレドロン酸は 10 μ M の濃度で破骨細胞内の蛋白のプレニル化を阻害した。

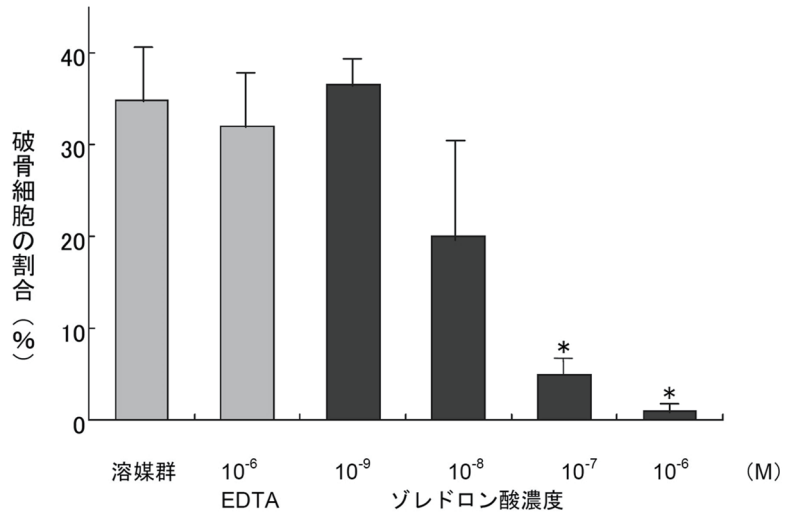
[試験方法]

ウサギ破骨細胞を [¹⁴C] メバロン酸存在下で培養し、ゾレドロン酸 1~100 μ M を添加して電気泳動により蛋白のプレニル化を測定した。ゲラニルゲラニル転移酵素阻害剤 GGTI - 298 及びファルネシル転移酵素阻害剤 FTI-277 についても同様に検討した。

3) 破骨細胞形成阻害作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

ゾレドロン酸はマウス骨髄細胞への M-CSF (マクロファージコロニー刺激因子) 及び RANKL 刺激による破骨細胞形成を有意に阻害した。

M-CSF 及び RANKL 刺激による破骨細胞形成に対するゾレドロン酸の阻害作用



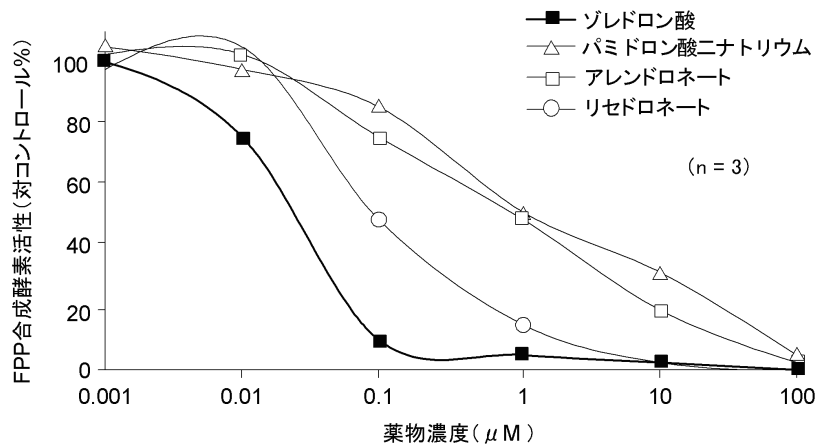
[試験方法]

マウス大腿骨及び脛骨より骨髄細胞を調製し、単球/マクロファージを単離して M-CSF 及び RANKL 存在下で 6 日間培養した。破骨細胞を酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRAP) 染色して計測した (平均値 ± 標準誤差, n=8, * : p<0.05, 溶媒群との比較, Dunnett 検定)。

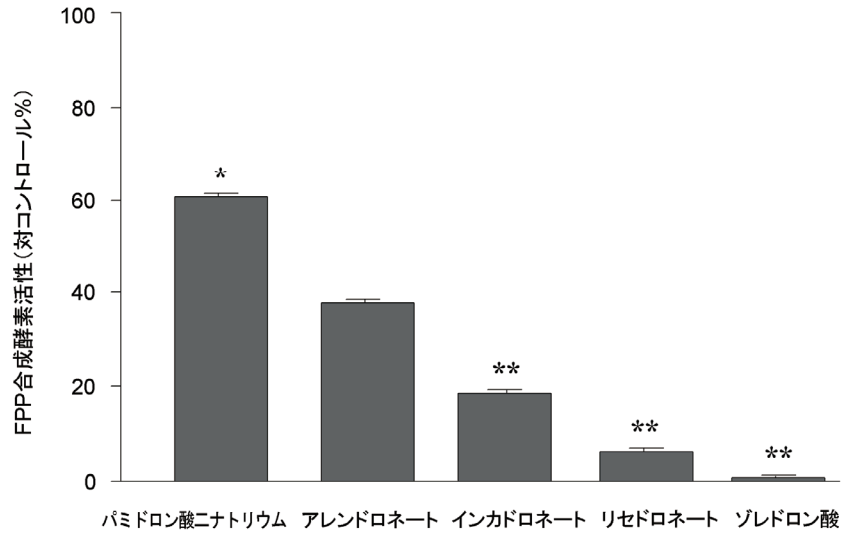
4) FPP (ファルネシルピリン酸) 合成酵素阻害作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

ゾレドロン酸はマクロファージ系の J774 細胞のホモジネート中の FPP 合成酵素 (IC₅₀ : 0.02 μM) 及び組換え型ヒト FPP 合成酵素 (IC₅₀ : 0.003 μM) を阻害した。

J774 マクロファージホモジネート中の FPP 合成酵素に対する各種ビスホスホネートの阻害作用



組換え型ヒト FPP 合成酵素に対する各種ビスホスホネート (0.1 μM) の阻害作用



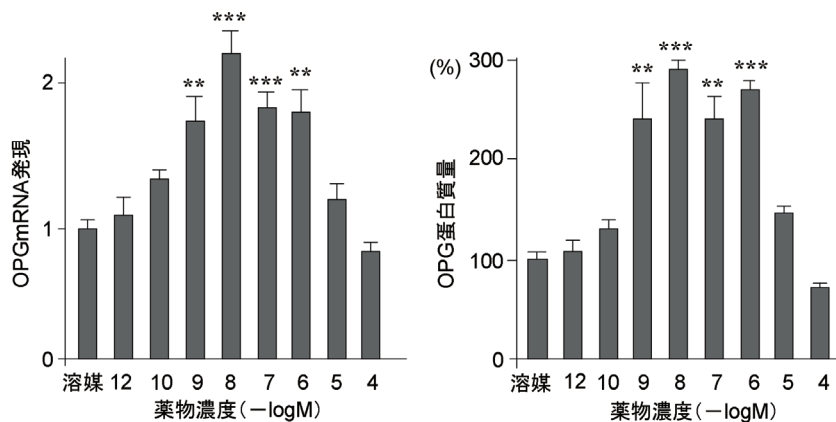
[試験方法]

ゾレドロン酸又は対照薬を [¹⁴C] イソペンテニルニリン酸及びゲラニルゲラニルニリン酸を含む緩衝液に添加し、J774 マクロファージホモジネート又は組換え型ヒト FPP 合成酵素を加えて反応させ、FPP の放射活性を計測した (平均値 ± 標準誤差、n=3、* : p<0.05、** : p<0.001、いずれもアレンドロネートとの比較、ANOVA 検定)。

5) オステオプロテゲリン (OPG) 産生増強作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ゾレドロン酸はヒト由来骨芽細胞様細胞からの OPG 産生を増強した。

骨芽細胞様細胞からの OPG 産生に対するゾレドロン酸の影響



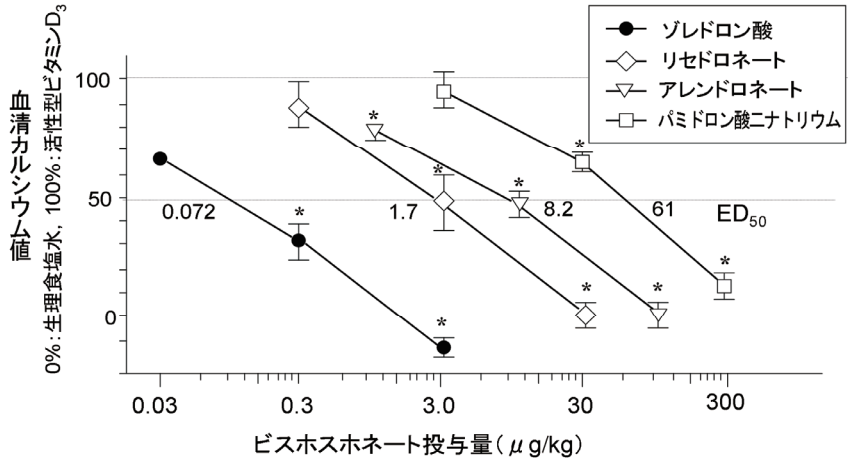
[試験方法]

外傷性骨折後に手術を受けた患者の腸骨から骨芽細胞様細胞を採取し、ゾレドロン酸を添加して 72 時間培養し、骨芽細胞様細胞からの OPG mRNA 及び OPG 蛋白質量を測定した (平均値 ± 標準誤差、n = 3、** : p<0.01、*** : p<0.001、関連する溶媒との比較、ANOVA に続き Newman-Keules 検定)。

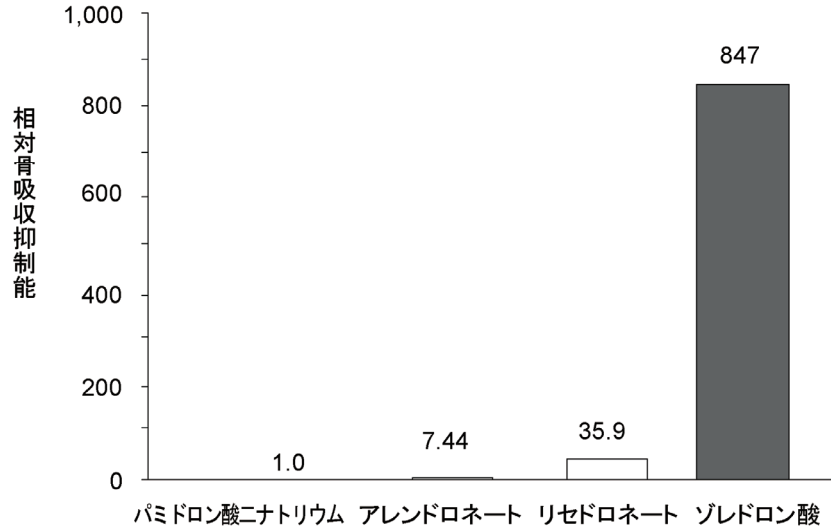
6) 高カルシウム血症改善作用^{18), 19)}

ゾレドロン酸は甲状腺・副甲状腺摘出ラットを用いた活性型ビタミンD₃ (1,25(OH)₂D₃) 誘発高カルシウム血症モデルにおいて、用量依存的に血清カルシウム濃度を低下させた。ゾレドロン酸のED₅₀値(活性型ビタミンD₃によるカルシウム値の上昇を50%抑制した投与量)は0.072 μg/kgであった。また、ゾレドロン酸の骨吸収抑制能はパミドロン酸二ナトリウムの約850倍、アレンドロネートの約110倍強力であった。

活性型ビタミンD誘発高カルシウム血症に対する各種ビスホスホネートの作用



パミドロン酸二ナトリウムを1としたときの各種ビスホスホネートの骨吸収抑制能



[試験方法]

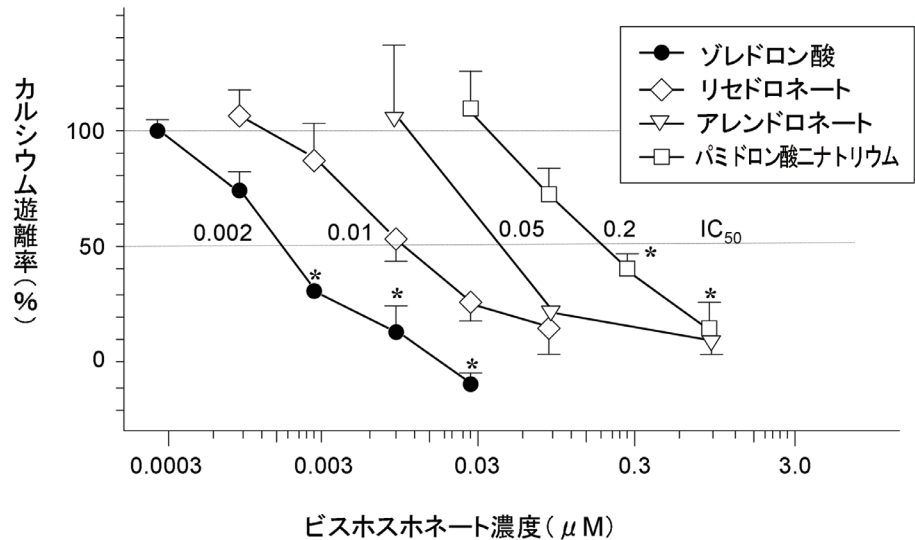
ラットの甲状腺・副甲状腺を摘出し、術後5~8日目に活性型ビタミンD₃とゾレドロン酸又は対照薬を皮下投与して、血清カルシウム濃度を測定した。また、活性型ビタミンD₃又は生理食塩水を与えた時の血清カルシウム濃度を高カルシウム血症の上限(100%)又は下限(0%)とした(n=5、*p<0.02、活性型ビタミンD₃との比較、t検定)。

7) 骨吸収阻害作用

① マウス頭蓋冠からのカルシウム遊離抑制作用^{18), 19)}

ゾレドロン酸はマウス頭蓋冠培養系において、各種カルシウム遊離促進剤によるマウス頭蓋冠からのカルシウム遊離を濃度依存的に阻害した。ゾレドロン酸の IC₅₀ 値は 0.002 μM であった。

活性型ビタミン D₃ によるマウス頭蓋冠からのカルシウム遊離に対するゾレドロン酸の作用



カルシウム遊離促進剤別阻害作用

遊離促進剤	カルシウム遊離 IC ₅₀ 値 (μM)	
	ゾレドロン酸	パミドロン酸二ナトリウム
1,25(OH) ₂ D ₃	0.002	0.2
bPTH (1-34)	0.007	0.3
hPTHrP (1-34)	0.005	0.3
rhIL-1 β	0.006	0.4
PGE ₂	0.006	0.6

bPTH：ウシ副甲状腺ホルモン、hPTHrP：ヒト副甲状腺ホルモン関連ペプチド、rhIL-1：組換え型ヒトインターロイキン-1

[試験方法]

マウス頭蓋冠培養系にゾレドロン酸又は対照薬を添加して 24 時間培養、カルシウム遊離促進剤として活性型ビタミン D₃ 等を加えた後さらに 72 時間培養した。培養終了後、頭蓋冠からのカルシウム遊離を測定した (n>5、*p<0.001、コントロールとの比較、t 検定)。

② ヒト乳癌細胞骨転移モデルに対する作用 (in vivo)²⁰⁾

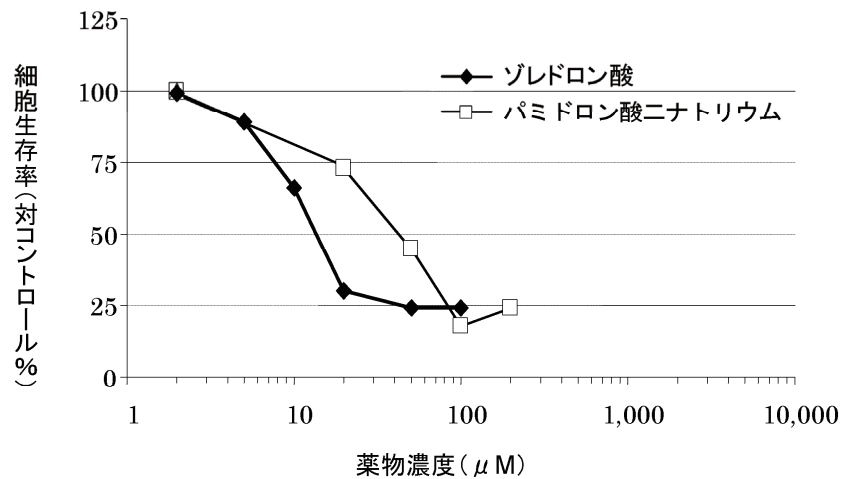
ゾレドロン酸により X 線検査において検出可能な溶骨性病変は抑制された。

[試験方法]

マウス左心室に MDA-MB-231/B02 ヒト乳癌細胞株を接種して骨転移モデルを作製し、ゾレドロン酸 102 μg/kg 又は溶媒を移植日より 1 日 1 回 21 日間皮下投与した。移植後 21 日に後肢を採取し、X 線検査及び組織学的検査を行った。

③ヒト乳癌株化細胞に対する作用 (*in vitro*) ²¹⁾

ゾレドロン酸は、ヒト乳癌株化細胞の生存率を低下させた。



[試験方法]

ヒト乳癌株化細胞 MDA-MB-231 にゾレドロン酸、パミドロン酸二ナトリウムを添加して4日間培養し、細胞の生存率を評価した。

④ラット乳癌細胞骨移植モデルに対する作用 ²²⁾

ゾレドロン酸は乳癌細胞骨移植モデルにおける骨破壊を有意に抑制した。

乳癌細胞骨移植モデルにおける X 線評価

投与	評価者 1	評価者 2
腫瘍細胞/溶媒	3.50 ± 0.45	3.75 ± 0.34
腫瘍細胞/ゾレドロン酸 6.8 μg/kg	2.63 ± 0.2	2.75 ± 0.18
腫瘍細胞/ゾレドロン酸 20 μg/kg	0.88 ± 0.24*	0.88 ± 0.32*
腫瘍細胞/溶媒	3.50 ± 0.29	3.63 ± 0.28
腫瘍細胞/パミドロン酸二ナトリウム 30 μg/kg	3.75 ± 0.34	4.13 ± 0.24
腫瘍細胞/パミドロン酸二ナトリウム 100 μg/kg	3.25 ± 0.34	3.38 ± 0.35

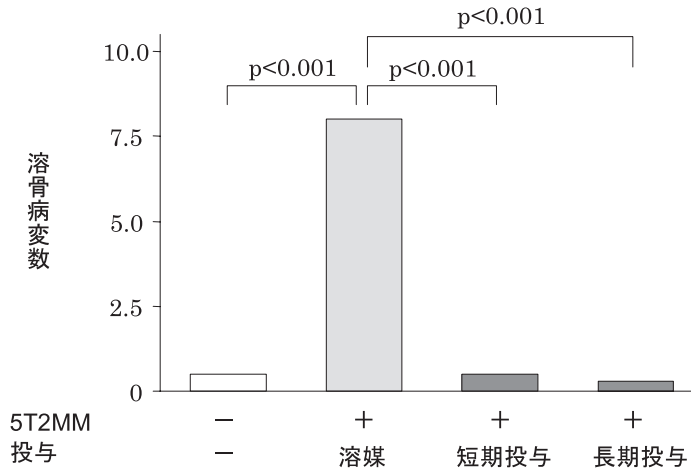
[試験方法]

ラット脛骨髄腔内に MRMT-1 ラット乳癌細胞を移植し、ゾレドロン酸又はパミドロン酸二ナトリウムを皮下投与した。移植 20 日後に脛骨を採取して X 線検査を行い、病変の状態を 0~5 にスコア化して評価した (n=8、平均値 ± 標準誤差、* : p<0.001、対応する溶媒投与群との比較、ANOVA に続き Tukey の HSD 検定)。

⑤マウス骨髄腫細胞移植モデルに対する作用²³⁾

ゾレドロン酸は骨髄腫細胞移植による溶骨病変を有意に抑制した。

骨髄腫細胞移植による溶骨病変に対する作用

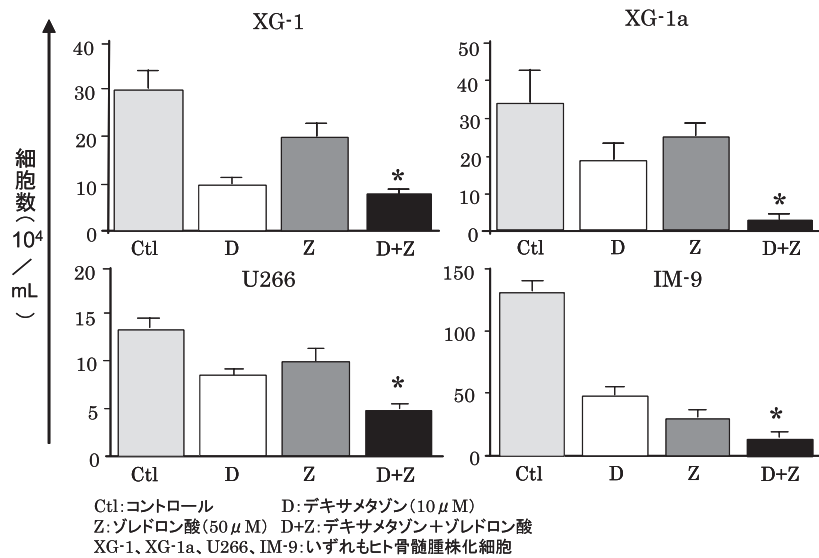


[試験方法]

マウス静脈内に5T2MM骨髄腫細胞を移植し、移植直後よりゾレドロン酸81.7 μg/kgを週2回12週間皮下投与(長期投与)ないし、移植後8週より週2回4週間投与(短期投与)する群を設けた。移植後12週に大腿骨及び脛骨の溶骨病変数をX線写真により評価した(n=8、Mann-Whitney U検定)。

⑥ヒト骨髄腫株化細胞に対する作用 (in vitro)²⁴⁾

ゾレドロン酸は各種のヒト骨髄腫株化細胞の細胞増殖を抑制し、その作用はデキサメタゾンとの併用により増強された。



[試験方法]

ヒト骨髄腫株化細胞にゾレドロン酸又はデキサメタゾン、ゾレドロン酸+デキサメタゾンの両方を添加して細胞増殖能に与える影響を検討した(*: p<0.05、デキサメタゾン又はゾレドロン酸単独との比較、t検定)。

(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

VII-1. 血中濃度の推移

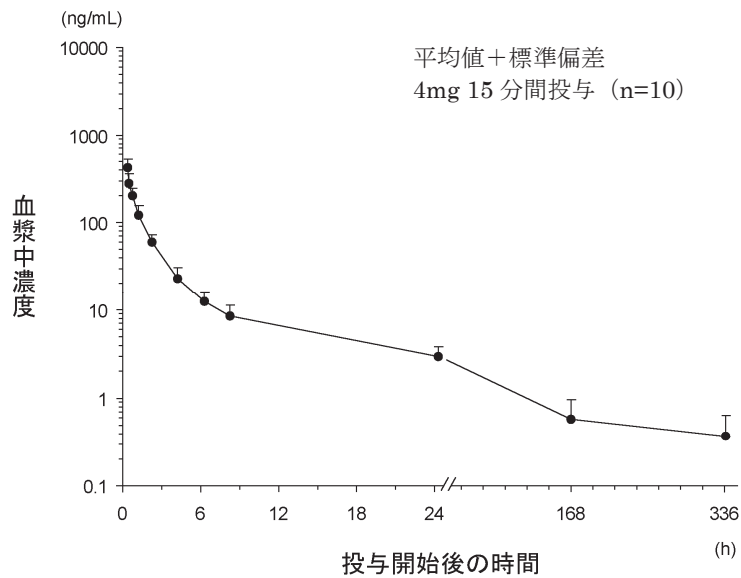
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

1) 単回投与

<悪性腫瘍骨転移患者のデータ> ²⁵⁾

ゾレドロン酸 4mg を日本人悪性腫瘍骨転移患者に 15 分間で点滴静脈内投与した後の 336 時間までの血漿中濃度を経時的に測定した。投与終了後、血漿中濃度は速やかに低下し、投与後 24 時間までに Cmax の 1/100 以下となったが、その後の消失は緩やかであった。



悪性腫瘍骨転移患者にゾレドロン酸を単回点滴静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

用法・用量	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CL _{app} [#] (L/h)
4mg15分間投与	426 ± 101 [256~626] (10)	576 ± 130 [335~719] (10)	7.36 ± 2.11 [5.56~11.9] (10)

平均値±標準偏差〔最小値～最大値〕(n)

: 投与量 / AUC_{0-24h} より計算した見かけの全身クリアランス

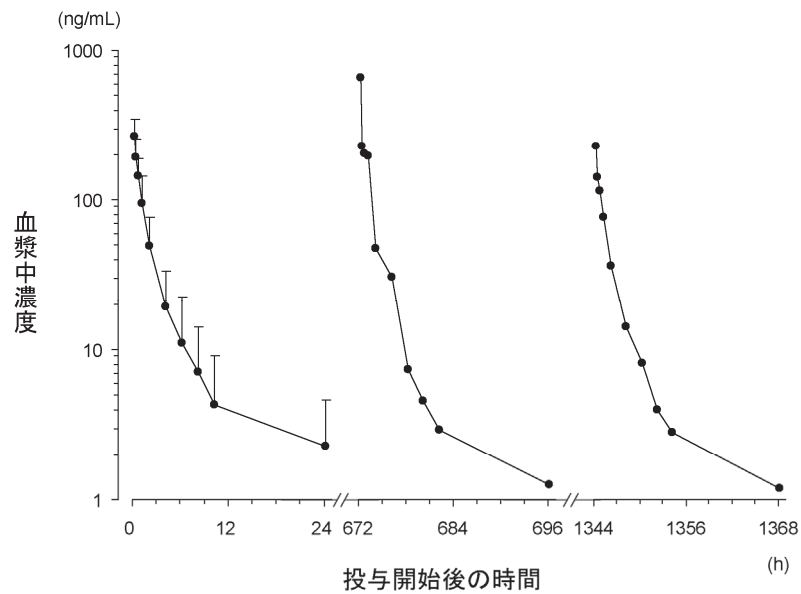
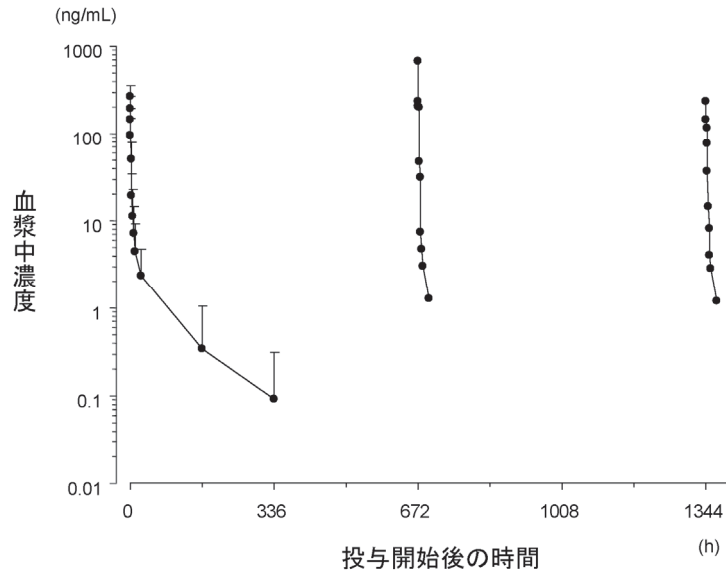
<参考> 国内外悪性腫瘍患者の薬物動態比較 ²⁶⁾

国内外の試験成績のうち、ゾレドロン酸を 4mg、15 分間で点滴静脈内投与（初回投与）した場合の濃度推移、薬物動態パラメータについて比較したところ、日本人と外国人の間で顕著な差はないと考えられた。

2) 反復投与

<外国人悪性腫瘍骨転移患者のデータ> ²⁷⁾

悪性腫瘍骨転移患者を対象にゾレドロン酸 4mg を 4 週間間隔で反復投与したときの血漿中濃度を測定した。初回投与後、血漿中濃度は速やかに低下し、投与後 24 時間までに Cmax の 1/100 以下となった。4mg を 15 分間投与したときの投与後 672 時間の測定値は定量限界値 (0.4ng/mL) 未満であった。初回投与から 4 週間後及び 8 週間後に繰返し投与したときの各投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度推移は、初回投与時とほぼ同様であった。



ゾレドロン酸 4mg を点滴静脈内投与したときの血漿中薬物濃度推移
 上図：初回投与から 3 回目投与までの実時間推移
 下図：各投与後 24 時間までの拡大図
 平均値 + 標準偏差、ただし n=2 の場合は平均値、n=1 の場合は個別値
 4mg/15 分間投与、n=7 (初回投与)、n=1 (2 回目投与)、n=2 (3 回目投与)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 日本人悪性腫瘍骨転移患者におけるクリアランスはコンパートメントモデルを用いて解析された。
- (2) 吸収速度定数 該当しない
- (3) 消失速度定数 該当資料なし
- (4) クリアランス <悪性腫瘍骨転移患者のデータ> ²⁸⁾
日本人悪性腫瘍骨転移患者 19 例にゾレドロン酸 2~8mg を投与した際の成績
CL_r (L/h) : 3.00 (n=18)
CL_{app} (L/h) * : 7.58 (n=19)
* : (投与量 / AUC_{0-24h}) より算出

注) ゾメタ点滴静注 4mg/100mL の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する【用法及び用量】は以下のとおりである。
通常、成人には 1 ボトル (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。
ゾメタ点滴静注 4mg/5mL の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する【用法及び用量】は以下のとおりである。
通常、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液 (5%) 100mL 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。

- (5) 分布容積 <参考>動物データ
雄性ラットに [¹⁴C] ゾレドロン酸 0.141mg/kg を単回静脈内投与したときの分布容積は 2708mL/kg であった。
- (6) その他 特になし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因 該当資料なし

VII-4. 吸収

該当しない

VII-5. 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 該当資料なし
- (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

<参考>動物データ

雄性ラットに [¹⁴C] ゴレドロン酸 0.141mg/kg (生理食塩水に溶解) を単回静脈内投与したときの各臓器・組織内放射能濃度を測定した。投与後5分では腎臓に血液と同程度の放射能濃度が認められたが、ほかの臓器・組織内濃度は低かった。軟組織からの放射能の消失は速やかで、投与後24時間では、ほとんどの臓器・組織で投与後5分と比較して1/10程度、又はそれ以下の放射能濃度となった。一方、骨組織では投与後24時間まで放射能濃度が上昇した。その後の放射能の消失は軟組織と比べて緩慢で、投与後24時間以降はほぼ一定値であった。また、各骨組織は採取した部位によって放射能濃度に差が認められ、脛骨が最高濃度を示し、次いで胸椎骨、頭蓋骨の順であった。

組織	放射能濃度 (ng eq./g)			
	5分	4時間	24時間	96時間
血液	749.7 ± 50.1	5.6 ± 0.8	0.9 ± 0.1	0.2 ± 0.1
血漿	1464.5 ± 112.5	8.0 ± 1.9	1.1 ± 0.2	0.3 ± 0.2
唾液腺	102.6 ± 13.2	7.6 ± 2.7	4.8 ± 0.3	2.6 ± 0.7
甲状腺	198.0 ± 33.9	13.7 ± 5.6	9.1 ± 6.7	2.7 ± 1.1
胸腺	69.9 ± 25.0	2.5 ± 0.3	2.1 ± 0.8	1.2 ± 0.7
肺	286.7 ± 44.1	8.3 ± 0.9	5.3 ± 0.4	3.5 ± 0.7
心臓	201.1 ± 20.9	5.4 ± 0.9	3.7 ± 0.4	1.9 ± 0.3
動脈	206.2 ± 9.8	7.9 ± 2.6	3.9 ± 4.1	0.0 ± 0.0
肝臓	123.4 ± 12.7	22.9 ± 8.3	12.4 ± 0.8	7.3 ± 2.0
膵臓	64.9 ± 3.7	6.0 ± 0.6	1.9 ± 0.2	1.1 ± 0.5
脾臓	120.9 ± 51.9	8.7 ± 1.8	13.6 ± 0.6	9.6 ± 2.1
副腎	164.1 ± 35.5	5.5 ± 0.7	5.1 ± 0.3	4.4 ± 0.7
腎臓	875.6 ± 647.9	109.7 ± 11.6	49.9 ± 4.1	26.2 ± 3.3
白色脂肪	47.4 ± 17.2	1.5 ± 0.8	2.5 ± 1.1	0.3 ± 0.3
精巣	37.8 ± 11.8	2.9 ± 0.6	2.7 ± 0.4	2.2 ± 0.9
筋肉	60.8 ± 22.6	3.1 ± 1.3	5.0 ± 3.7	0.8 ± 0.4
坐骨神経	95.3 ± 13.8	13.4 ± 4.1	6.8 ± 2.3	0.0 ± 0.0
骨髄	110.7 ± 5.5	20.7 ± 11.9	57.1 ± 37.3	89.1 ± 62.3
胃	81.1*	9.5 ± 2.7	6.5 ± 2.5	4.4 ± 1.2
小腸	161.2 ± 12.4	10.0 ± 3.3	5.8 ± 0.9	3.4 ± 0.4
皮膚	129.3 ± 12.4	5.0 ± 2.2	14.3 ± 12.8	1.5 ± 0.1
褐色脂肪	147.7 ± 23.8	22.6 ± 31.2	4.8 ± 0.9	1.9 ± 0.4
眼球	46.8 ± 1.8	2.4 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.6 ± 0.2
脳	15.4 ± 2.9	1.2 ± 0.2	3.7 ± 5.2	0.9 ± 0.7
頭蓋骨	234.9 ± 73.5	435.5 ± 84.9	614.9 ± 50.6	542.8 ± 94.7
胸椎骨	413.3 ± 35.2	852.6 ± 133.5	1021.9 ± 91.1	953.3 ± 74.3
脛骨	493.4 ± 78.3	1282.2 ± 123.0	1875.4 ± 85.2	1720.5 ± 65.6

数値は3例の平均値±標準偏差、*：n=1

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト：55.1~63.1% (*in vitro*)

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<外国人悪性腫瘍骨転移患者のデータ>²⁹⁾

悪性腫瘍骨転移患者を対象に [¹⁴C] ゴレドロン酸 4mg を15分間かけて点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度と血漿中放射能濃度を測定したところ、両濃度はほぼ一致し、血漿中放射活性のほとんどは未変化体によるものと考えられた。また、尿中排泄された投与後24時間までの放射能は、未変化体として尿中排泄された放射能とほぼ同等であり、代謝物は認められなかった。これらの結果から、ヒトにゴレドロン酸を点滴静脈内投与した場合、ほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	<p>1) 代謝酵素 該当しない</p> <p>2) 代謝酵素阻害 (<i>in vitro</i>) <i>in vitro</i> でヒト肝ミクロソームを用いてゾレドロン酸 (1.0、5.0、25、100 μ mol/L) の CYP の各分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) の活性に与える影響を検討した。その結果、いずれの分子種の代謝活性に対してもゾレドロン酸は 100 μ mol/L の濃度まで阻害しなかった。</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>3) 代謝酵素誘導 該当資料なし</p> <p>該当しない</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	<p>該当資料なし</p>
VII-7. 排泄	<p>排泄部位：腎 累積尿中排泄率 <日本人悪性腫瘍による高カルシウム血症患者のデータ> ³⁰⁾ 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者 19 例にゾレドロン酸 4mg を 15 分で点滴静脈内投与したとき投与後 24 時間までに投与量の 16.0% が未変化体として尿中に排泄された。 <日本人悪性腫瘍骨転移患者のデータ> ²⁵⁾ 悪性腫瘍骨転移患者 9 例にゾレドロン酸 4mg を 15 分で点滴静脈内投与したとき投与後 24 時間までに投与量の 32.6% が未変化体として尿中に排泄された。</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	<p>該当資料なし</p>
VII-9. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p>

VII-10. 特定の背景を有する患者

<外国人悪性腫瘍骨転移患者のデータ> ³¹⁾

腎機能の異なる悪性腫瘍骨転移患者 19 例にゾレドロン酸 4mg を 15 分間で 4 週間毎に 2 回又は 3 回繰り返し投与したとき、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群の AUC_{0-24h} は、初回から 3 回目投与にわたり、腎機能正常群と比較して若干高値であることが示唆されたが、Cmax に対する腎機能の影響はほとんど認められなかった。

群 水準 CL _{cr} : 平均値 ± 標準偏差 [最小値 ~ 最大値] (n)	投与 回数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)	Ae _{0-24h} (% of dose)	CLr (L/h)
腎機能正常群 CL _{cr} >80mL/min CL _{cr} : 104 ± 11.1 [91.2~128.7] (9)	初回 投与	309 ± 71 [190~464] (9)	408 ± 99 [274~572] (9)	36.2 ± 15.1 [5.4~61.3] (9)	3.54 ± 1.47 [0.784~5.81] (9)
	2 回目 投与	334 ± 138 [148~606] (9)	419 ± 160 [223~638] (9)	39.1 ± 16.3 [12.7~63.9] (9)	4.00 ± 1.91 [2.02~7.65] (9)
	3 回目 投与	323 ± 94 [220~494] (7)	430 ± 149 [253~695] (7)	33.1 ± 14.0 [9.4~56.7] (7)	3.18 ± 1.20 [1.03~4.76] (7)
軽度腎機能障害群 CL _{cr} 50-80mL/min CL _{cr} : 70 ± 8.5 [54.9~78.9] (7)	初回 投与	339 ± 56 [258~428] (7)	519 ± 97 [384~641] (7)	40.4 ± 18.8 [10.7~61.1] (7)	3.16 ± 1.66 [0.980~6.02] (7)
	2 回目 投与	358 ± 93 [238~498] (7)	546 ± 127 [372~725] (7)	44.6 ± 18.7 [14.2~65.0] (7)	3.39 ± 1.87 [1.24~7.00] (7)
	3 回目 投与	379 ± 133 [211~625] (7)	559 ± 205 [199~838] (7)	47.8 ± 24.7 [8.3~92.3] (7)	3.45 ± 1.74 [1.67~6.65] (7)
中等度腎機能障害群 CL _{cr} 10-50mL/min CL _{cr} : 43 ± 3.7 [40.4~47.2] (3)	初回 投与	365 ± 121 [293~504] (3)	603 ± 270 [340~880] (3)	27.9 ± 10.2 [17.5~37.9] (3)	1.90 ± 0.17 [1.72~2.05] (3)
	2 回目 投与	312 ± 53 [254~359] (3)	520 ± 180 [314~646] (3)	31.3 ± 14.3 [15.0~42.1] (3)	2.32 ± 0.36 [1.92~2.60] (3)
	3 回目 投与	315 [267~363] (2)	587 [488~686] (2)	30.2 [18.0~42.3] (2)	1.97 [1.48~2.47] (2)

平均値 ± 標準偏差 [最小値 ~ 最大値] (n)、ただし n=2 の場合は平均値 [最小値 ~ 最大値] (n)
CL_{cr}: 血清クレアチニン値から Cockcroft&Gault の式より算出

VII-11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-1. 警告内容とその理由

1. 警告

<効能共通>

1.1 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、急性腎障害が発現した例が報告されている。[6.、11.1.1.、14.2 参照]

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

1.2 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。[11.1.2 参照]

(解説)

1.1 本剤は点滴静脈内注射用製剤であること、また、海外の臨床試験において、5分間点滴静脈内注射により急性腎障害が発現した例が報告されたことから設定した（「Ⅴ-3. (1) 用法及び用量の解説」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）。

1.2 高カルシウム血症では脱水を伴うことから補液による治療が必要とされることが多く、心機能への影響を考慮した上で補液治療を行う必要があることから設定した（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

2.1 同種同効品の使用上の注意を参考として設定した。

2.2 妊娠動物（ラット）への本剤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ことから設定した（「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照）。

Ⅷ-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 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。
- 8.2 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。[9.2、11.1.1 参照]
- 8.3 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。[11.1.3 参照]
- 8.4 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。[11.1.5 参照]
- 8.5 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。[11.1.6 参照]
- 8.6 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ヵ月前に大腿部、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。[11.1.7 参照]
- <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>
- 8.7 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。[11.1.1 参照]

(解説)

- 8.1 本剤はがん患者に対して投与される薬剤であり、投与中に患者の状態が急変する等の可能性が十分にあり得ることから、本剤を投与する際の注意事項として記載した。
- 8.2 ラット及びイヌを用いた3ヵ月以上の長期反復投与試験において、血清クレアチニン増加、尿細管の硝子円柱及び好塩基性変化、慢性腎症、尿細管壊死等の腎臓への影響が認められている。また、海外の市販後自発報告においても、重篤な腎不全等の腎機能障害が発現した症例が報告されている。従って、本剤投与前及び投与後には、必ず患者の腎機能を測定し、常に腎機能について十分に注意する必要があることから設定した(「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」, 「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

- 8.3 本剤の投与により血清中のカルシウム、リン、マグネシウム、カリウム値が変動することがあるため設定した。さらに、多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者では、本剤が継続的に長期にわたって投与される可能性が高いため、血清カルシウム値が低下して、二次的に副甲状腺ホルモンが上昇し、破骨細胞を活性化する可能性は否定できないことから、多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者に対する注意としてカルシウム及びビタミンDの補給について記載した（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.4 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者で、顎骨壊死・顎骨骨髄炎の症例が報告されており、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（口腔の不衛生、歯科処置等）を把握し、予防的な観点より適切な指導を行うことが重要であるため、本剤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が必要なため記載した。本剤投与開始後は、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、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すること。また、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（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.5 本剤を含むビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が報告されている。ビスホスホネート系薬剤を使用している患者に対し、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が必要なため記載した（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.6 本剤を含むビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者で、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の症例が報告されているため記載した。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、前腕部などで前駆痛が認められる場合もあるため、このような病状が認められる場合にはX線検査等を行い、適切な処置を行うこと（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.7 海外の臨床試験において、本剤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以上上昇した場合を腎機能悪化の定義としている。多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者では、本剤が継続的に長期にわたって投与される可能性が高く、腎機能の悪化には特に注意する必要があることから設定した（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

- (1) 合併症・既往歴等のある患者
- (2) 腎機能障害患者

設定されていない

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者

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を有する患者では、腎機能の低下に応じて、投与量を調節すること。[7.3 参照]

9.2.2 重篤な腎障害のある患者

状態を観察しながら慎重に投与すること。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。[8.2、11.1.1 参照]

(解説)

- 9.2.1 腎機能が低下している患者に本剤を投与する場合には、血漿中濃度が増加するため、腎機能の低下に応じた用量調節を規定した。ただし、悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療に対しては、緊急を要する場合が多く、本剤の投与は短期間になることが予想されるため、腎機能低下に応じた本剤投与量の調節は必要ないと考えられる（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。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、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。

(解説)

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に徐々に放出されることから設定した。

(5) 妊婦

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

9.5 妊婦

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。[2.2 参照]

(解説)

妊娠動物（ラット）への皮下投与試験において、催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が認められたことから設定した（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

9.5 妊婦

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）への本剤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。[2.2 参照]

(解説)

妊娠動物（ラット）への皮下投与試験において、催奇形性、妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が認められたことから設定した（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

類薬（パミドロン酸二ナトリウム）において、動物実験（ラット）で母乳中への移行が報告されていることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

国内では小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内の臨床試験では、小児等に対する検討は行っていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に、高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用も発現しやすいといわれているため、高齢者への本剤投与にあたっては患者の状態を観察し、本剤を減量するなど慎重に投与するよう記載した。

Ⅷ-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。	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。	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。	相互に作用を増強する。

(解説)

カルシトニン製剤は破骨細胞機能への直接的抑制効果と、腎からのカルシウム再吸収を抑制して速効的・短期的に血清カルシウムを低下させる。他方、本剤は破骨細胞の機能喪失、破骨細胞のアポトーシスを誘導して持続的に血清カルシウムを低下させる。両剤の併用により急速かつ過度に血清カルシウムが低下するおそれがあることから設定した。

アミノグリコシド系抗生物質は低カルシウム血症をひきおこす可能性があり、本剤と併用する場合に注意喚起のため設定した。

シナカルセトには本剤と同様に血清カルシウムを低下させる作用があり、本剤との併用により相互に作用が増強されるおそれがあることから設定した。

Ⅷ-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

- 11.1.1 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（1%～10%未満）があらわれることがある。[1.1、8.2、8.7、9.2 参照]
- 11.1.2 うっ血性心不全（頻度不明）
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。[1.2 参照]
- 11.1.3 低カルシウム血症（5%未満）
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等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]
- 11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）
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。
- 11.1.5 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）
[8.4 参照]
- 11.1.6 外耳道骨壊死（頻度不明）
[8.5 参照]
- 11.1.7 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（頻度不明）
[8.6 参照]

(解説)

- 11.1.1 急性腎障害、間質性腎炎、ファンコニー症候群等の腎障害が報告されている。本剤投与中は腎障害の発現に注意し、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（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）。
- 11.1.2 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした国内臨床試験において、ゾレドロン酸とともに大量の補液治療が施行された肺癌患者で、浮腫、呼吸苦が生じ、肺水腫により死亡に至った症例が報告されている。高カルシウム血症患者に対する補液治療は、個々の患者において脱水症状の程度がそれぞれ異なるため、患者毎の状況に応じた適切な処置が必要となる一方で、補液の過量投与は心臓への負荷を増大させ、うっ血性心不全、呼吸困難等の症状発現の危険性を高めることにもなるため、設定した（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項参照）。
- 11.1.3 国内外において、QT延長、痙攣等を伴う重篤な低カルシウム血症が報告されている。本剤の投与開始後は血清補正カルシウムの変動に注意し、低カルシウム血症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。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の補給を行うこと（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.4 間質性肺炎が報告されている。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（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.5 顎骨壊死・顎骨骨髓炎が報告されているので、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（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.6 外耳道骨壊死が報告されているので、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（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。
- 11.1.7 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が報告されているので、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（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5% 以上	5% 未満	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	—	紅斑、水疱、皮疹、湿疹、そう痒	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、ALT、 γ -GTP 増加）	—	—
筋骨格系	関節痛 ^{注)} 、骨痛 ^{注)}	関節硬直、筋肉痛 ^{注)} 、筋硬直、背部痛 ^{注)}	全身痛 ^{注)}
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)} 、けん怠感 ^{注)}	脱力、疲労 ^{注)} 、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒 ^{注)} 、口渇、関節炎 ^{注)} 、関節腫脹 ^{注)}	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)}

注) 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。

- 1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした国内及び外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 2) 乳癌骨転移患者を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 3) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者を対象とした外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 4) 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 5) 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患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 6) 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患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査の長期使用における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

13. 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。

(解説)

国内臨床試験では過量投与に関する報告はみられていない。万一過量投与と考えられる場合は、患者を十分に観察する。本剤の薬理学的特性から、低カルシウム血症を起こす可能性が考えられ、このような症状があらわれた場合には、カルシウム剤の投与など、適切な処置を行う。

海外の臨床試験では以下のような報告がある。

- ・ 32mg/5分 (2例)：問題となる所見は認められなかった。
- ・ 48mg (1例)：一過性の発熱 (38℃)、2日後回復
- ・ 4mg 4日連続投与 (1例)：肝機能障害及び感覚減退が発現

VIII-11. 適用上の注意

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。
[7.3 参照]
- 14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

- 15分間以上かけて点滴静脈内注射すること。[1.1、6. 参照]

(解説)

- 14.1.1 米国の本剤の添付文書の記載に基づいた。
- 14.1.2 ビスホスホネート系薬剤はカルシウム及びマグネシウム等の二価イオンと不溶性の複合体を形成する可能性があるため。
- 14.1.3 本剤 (ボトル製剤) は他剤との配合を推奨していない (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)。
- 14.1.4 本剤は減量投与時に、薬液の移し替えの作業が発生する場合に薬液への細菌汚染が起こる可能性が考えられる。細菌汚染によるリスクを最小限に抑えるために、設定した。
- 14.2 5分間で点滴した海外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。
腎に対する影響を考慮し本剤の投与は15分以上かけて行う (「VIII-1. 警告内容とその理由」、「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)。

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 腎機能障害患者の推奨用量毎の調製方法

用量 3.5mg の調製

1 バイアル 5mL から 4.4mL を量り、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL に希釈する。

用量 3.3mg の調製

1 バイアル 5mL から 4.1mL を量り、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL に希釈する。

用量 3.0mg の調製

1 バイアル 5mL から 3.8mL を量り、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL に希釈する。

[7.3 参照]

14.2 薬剤投与時の注意

15分間以上かけて点滴静脈内注射すること。[1.1、6. 参照]

(解説)

14.1.1 米国の本剤の添付文書の記載に基づいた。

14.1.2 ビスホスホネート系薬剤はカルシウム及びマグネシウム等の二価イオンと不溶性の複合体を形成する可能性があるため。

14.1.3 本剤（バイアル製剤）は用時調製するが、ブドウ糖注射液（5%）、生理食塩水で調製後の輸液用具との適合性試験において、2～8℃で24時間までの安定性が確認されている。

14.1.4 用法及び用量に関連する注意の記載に従い、本剤 1 バイアル 5mL からの注射液の使用量を記載した（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

14.2 5分間で点滴した海外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。

腎に対する影響を考慮し本剤の投与は15分以上かけて行う（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理試験

マウス、麻酔ネコ、モルモット及びラットを用いて、ゾレドロン酸の一般薬理作用を検討した。一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、水・電解質代謝に及ぼす影響を検討した結果を下表に示す。

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量	試験結果
一般症状・中枢神経系に及ぼす作用				
一般症状	マウス (4)	静脈内	0.0067, 0.067, 0.67, 6.7 mg/kg	作用なし
自発運動	マウス (10)	静脈内	0.0067, 0.067, 0.67 mg/kg	作用なし
麻酔増強作用 (ペントバルビタール誘発麻酔)	マウス (10)	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	作用なし
抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール誘発痙攣)	マウス (10)	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	作用なし
痙攣協力作用 (ペンチレンテトラゾール誘発痙攣)	マウス (10)	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	作用なし
抗痙攣作用 (電撃誘発痙攣)	マウス (10)	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	作用なし
鎮痛作用 (酢酸ストレッチング)	マウス (10)	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	作用なし
体温	マウス (10)	静脈内	0.0067, 0.067, 0.67 mg/kg	作用なし
呼吸・循環器系に及ぼす作用				
血圧、心拍数、心電図、呼吸	麻酔ネコ (4)	静脈内	0.00067~0.2 mg/kg	作用なし
			0.67, 2 mg/kg	血圧低下、呼吸数低下、毎分呼吸量低下 心拍数、心電図、1回換気量に変化なし
			20 mg/kg	全例死亡
自律神経系に及ぼす作用				
摘出回腸	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	0.0246~24.6 μ M	作用なし
			246 μ M	ごく軽度の収縮
消化器系に及ぼす作用				
腸管内輸送能	マウス (10)	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	作用なし
水・電解質代謝に及ぼす作用				
尿量、尿電解質	ラット (8)	静脈内	0.067, 0.2, 0.67 mg/kg	作用なし

その他：神経伝達物質受容体との親和性

神経伝達物質（アドレナリン α_1 , α_2 , β 、5-HT_{1,2}、ヒスタミン-1、ムスカリン）受容体との親和性は弱い（アドレナリン α_1 : 10 μ Mで13%阻害）もしくはみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

区-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験における概略の致死量は下表のとおりである。

動物種	投与経路	投与量	概略の致死量
マウス	皮下	10, 50mg/kg	50mg/kg
ラット	静脈内	1.5, 7.5, 15, 30mg/kg	7.5mg/kg
イヌ	静脈内	2, 10mg/kg	10mg/kg

(投与量はゾレドロン酸換算値)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路, 投与期間	投与量 (mg/kg)
ラット	皮下, 1ヵ月, 1日1回	0.013, 0.039, 0.13
	皮下, 3ヵ月, 1日1回	0.01, 0.03, 0.1
	皮下, 12ヵ月, 1日1回	0.001, 0.003, 0.01
イヌ	静脈内, 4週, 1日1回	0.013, 0.039, 0.13
	静脈内, 3ヵ月, 1日1回	0.01, 0.03, 0.1→0.2
	静脈内, 52週, 2日に1回, 投与112日より3日に1回	0.005, 0.03, 0.1

(投与量はゾレドロン酸換算値)

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ヵ月間反復投与試験の0.039mg/kg以上の群及び3ヵ月間反復投与試験の0.1mg/kg群で、イヌでは4週間反復投与試験の0.13mg/kg群、3ヵ月間反復投与試験の0.01mg/kg以上の群及び52週間反復投与試験の0.005mg/kg以上の群で認められた。また、血液学的検査では白血球数及びフィブリノーゲンの増加がみられた。

2) 腎臓への影響

ラットの試験では、3ヵ月間反復投与試験の0.1mg/kg群で血清クレアチニンの増加が、12ヵ月間反復投与試験の0.003mg/kg以上の群で尿細管の硝子円柱及び好塩基性変化が、0.01mg/kg群で慢性腎症が認められた。イヌの試験では、3ヵ月間反復投与試験の0.03mg/kg以上の群で慢性腎尿細管病変、0.1→0.2mg/kg群で腎乳頭移行上皮過形成及び化膿性腎盂炎がみられ、52週間反復投与試験の0.005mg/kg以上の群で尿細管壊死、0.1mg/kg群で尿比重の低下がみられた。いずれの試験においても、休薬期間終了時の検査で腎臓の組織学的変化は認められなかった。

3) 肝臓への影響

イヌの3ヵ月間反復投与試験の0.1→0.2mg/kg群でAST活性及びALT活性が上昇し、肝臓の色素沈着及び炎症が認められた。

4) 精巣及び精巣上体への影響

イヌの3ヵ月間反復投与試験の0.1→0.2mg/kg群で精細管萎縮及び精巣上体の精子減少がみられた。イヌの52週間反復投与試験では、26週間投与群の0.03mg/kg以上の群で精細管萎縮、0.1mg/kg群で精細管変性が認められたが、52週間投与群では変化はみられなかった。また、ラットの12ヵ月間反復投与試験では0.01mg/kg群で精細管萎縮が認められたが、休薬期間終了時の検査で精巣及び精巣上体に変化はみられなかった。

5) その他の変化

イヌを用いた4週間反復投与試験の0.13mg/kg群では胃、イヌを用いた3ヵ月間反復投与試験の0.03mg/kg以上の群では肺、食道及び胃、イヌを用いた52週間反復投与試験の0.03mg/kg以上の群では胃及び大腸で炎症性変化が認められた。いずれの試験においても、休薬期間終了時の検査でこれらの変化は認められなかった。

以上の結果から、ラットを用いた反復皮下投与試験の無毒性量は、1ヵ月間反復投与では投与部位の組織学的変化等を指標として0.013mg/kg、3ヵ月間反復投与では体重増加の抑制及び摂餌量の減少等を指標として0.01mg/kg未満、12ヵ月間反復

投与では腎臓の組織学的変化等を指標として 0.001mg/kg と考えられた。また、イヌを用いた反復静脈内投与試験の無毒性量は、4 週間反復投与では摂餌量の減少等を指標として 0.013mg/kg、3ヵ月間反復投与で投与部位の組織学的変化等を指標として 0.01mg/kg 未満、52 週間反復投与試験では腎臓及び投与部位の組織学的変化等を指標として 0.005mg/kg 未満と考えられた。

また、間欠投与毒性試験として、イヌを用いて、3 週間に 1 回、15 分間静脈内点滴、13 週間（5 回）もしくは 6ヵ月間（9 回）投与試験を実施した。その結果、13 週間投与試験の 0.23mg/kg 以上の群で投与部位の炎症性変化が、0.94mg/kg 群で腎尿細管の壊死及び再生、並びにリンパ球性細胞浸潤がみられ、6ヵ月間投与試験の 0.23mg/kg 以上の群で腎尿細管の壊死及び再生が、0.47mg/kg 以上の群の腎臓で鉍質沈着、間質結合組織増加及び亜急性炎症等が認められた。両試験とも 0.23mg/kg の中間検査群（3 回投与群）では、これらの変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験において、遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

(4) がん原性試験

ラットには 0.09、0.47 及び 1.88mg/kg、マウスには 0.09、0.28 及び 0.94mg/kg を 104 週間経口投与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった（投与量はゾレドロン酸換算値）。

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与経路, 投与期間	投与量 (mg/kg)
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 日又は分娩後 6 日	0.01, 0.03, 0.1
胚・胎児発生	ラット	皮下, 妊娠 6～15 日	0.1, 0.2, 0.4
	ウサギ	皮下, 妊娠 7～20 日	0.01, 0.03, 0.1

(投与量はゾレドロン酸換算値)

1) 一世代試験

受胎能及び初期胚発生への影響として、0.01mg/kg 以上の群で着床前死亡率の増加、0.03mg/kg 以上の群で黄体数及び生存胎児数の減少、0.1mg/kg 群で受胎率の低下が認められた。また、出生前及び出生後の発生、並びに母体への影響として、0.01mg/kg 以上の群で周産期の母動物の死亡、0.01 及び 0.03mg/kg で死産児数及び着床後死亡率の増加、0.03mg/kg 以上の群で生存出生児数の減少が認められた。親動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は雄で 0.1mg/kg、雌で 0.01mg/kg 未満、また、胎児及び出生児に関する無毒性量は 0.01mg/kg 未満と考えられた。

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験

ラットを用いた試験では、0.2mg/kg 以上の群の胎児の内臓及び骨格検査、並びに 0.4mg/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。母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 0.2mg/kg、胎児に関する無毒性量は 0.1mg/kg と考えられた。

ウサギを用いた試験では、0.01mg/kg 以上の群で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。母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量、及び胎児に関する無毒性量は 0.1mg/kg と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

0.1 及び 1mg/mL のゾレドロン酸溶液各 1mL をウサギに単回及び 5 日間反復静脈内投与し、刺激性について検討した。その結果、1mg/mL の単回及び反復投与、並びに 0.1mg/mL の反復投与においてゾレドロン酸の刺激性が認められたが、0.1mg/mL の単回投与で刺激性はみられなかった（投与量はゾレドロン酸換算値）。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

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及び受動的皮膚アナフィラキシー反応による抗原性試験において、抗原性を示唆する結果は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：ゾメタ点滴静注 4mg/100mL、4mg/5mL 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ゾレドロン酸水和物 劇薬
X-2. 有効期間	3年
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：リクラスト点滴静注液 5mg（効能又は効果：骨粗鬆症） 同効薬：カルシトニン製剤、ビスホスホネート系薬剤、デノスマブ（遺伝子組み換え）
X-7. 国際誕生年月日	2000年8月21日（カナダ）
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ゾメタ注射液 4mg	2004年10月22日	21600AMY00140000	2004年12月8日	2005年1月21日
販売名変更 ゾメタ点滴静注用 4mg	2008年5月15日	22000AMX01613000	2008年12月19日	2008年12月19日
販売名変更 ゾメタ点滴静注 4mg/5mL	2012年9月24日	22400AMX01383000	2012年11月30日	2012年11月30日

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゾメタ点滴静注 4mg/100mL	2012年9月24日	22400AMX01382000	2012年11月30日	2013年2月18日

X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	効能・効果追加： 2006年4月20日（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）
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症 再審査結果通知年月日：2019年9月11日付（厚生労働省発薬生 0911 第40号） 再審査結果：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

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
 再審査結果通知年月日：2019年9月11日付（厚生労働省発薬生0911第40号）
 再審査結果：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

X-11. 再審査期間

悪性腫瘍による高カルシウム血症：8年
 2004年10月22日～2012年10月21日（終了）
 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：上記の残余期間
 2006年4月20日～2012年10月21日（終了）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理コード
ゾメタ点滴静注 4mg/100mL	3999423A2024	3999423A2024	122169501	622216901
ゾメタ点滴静注 4mg/5mL	3999423A1044	3999423A1044	116576001	621657601

X-14. 保険給付上の注意

該当資料なし

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) 社内資料：悪性腫瘍骨転移患者を対象とした国内第 I 相試験 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ト .1.1.(1)) | [20048083] |
| 2) Body, J.J. et al. : J. Bone Miner. Res. 1999, 14 (9) : 1557-1561 (PMID: 10469284) | [20047969] |
| 3) Berenson, J.R. et al. : Cancer. 2001, 91 (7) : 1191-1200 (PMID: 11283917) | [20035441] |
| 4) Kawada, K. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2005, 35 (1): 28-33 (PMID: 15681601) | [20050714] |
| 5) Major, P. et al. : J. Clin. Oncol. 2001, 19 (2) : 558-567 (PMID: 11208851) | [20047968] |
| 6) Kohno, N. et al. : J. Clin. Oncol. 2005, 23 (15): 3314-3321 (PMID: 15738536) | [20052707] |
| 7) Rosen, L. S. et al. : Cancer J. 2001, 7 (5) : 377-387 (PMID: 11693896) | [20035440] |
| 8) Rosen, L.S. et al. : Cancer. 2003, 98 (8) : 1735-1744 (PMID: 14534891) | [20047059] |
| 9) Rosen, L. S. et al. : J. Clin. Oncol. 2003, 21 (16) : 3150-3157 (PMID: 12915606) | [20047063] |
| 10) Rosen, L.S. et al. : Cancer. 2004, 100 (12) : 2613-2621 (PMID: 15197804) | [20054638] |
| 11) Saad, F. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94 (19) : 1458-1468 (PMID: 12359855) | [20046930] |
| 12) Saad, F. et al. : World J. Urol. 2005, 23 (1) : 14-18 (PMID: 15666171) | [20052448] |
| 13) 社内資料： <i>in vitro</i> 破骨細胞におけるアポトーシス誘導作用 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ホ .1.2.(3)) | [20048082] |
| 14) Coxon, F. P. et al. : J. Bone Miner. Res. 2000, 15 (8) : 1467-1476 (PMID: 10934645) | [20047603] |
| 15) <i>in vitro</i> における破骨細胞形成阻害作用 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ホ .1.2.(1)) | [20190482] |
| 16) Dunford, J.E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296 (2) : 235-242 (PMID: 11160603) | [20047087] |
| 17) Viereck, V. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 291 (3) : 680-686 (PMID: 11855844) | [20047725] |
| 18) Green, J.R. et al. : J. Bone. Miner. Res. 1994, 9 (5) : 745-751 (PMID: 8053405) | [20048420] |
| 19) 社内資料：甲状腺・副甲状腺摘出ラットにおける 1, 25-ジヒドロキシビタミン D ₃ (1, 25 (OH) ₂ D ₃) 誘発高カルシウム血症に対する作用と <i>in vitro</i> マウス頭蓋冠カルシウム遊離阻害作用 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ホ .1.1.(1)) | [20048079] |
| 20) 社内資料：MDA-MB-231/B02 ヒト乳癌細胞の骨転移モデルを用いた腫瘍性骨溶解に対する作用 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ホ .1.1.(3)) | [20048080] |
| 21) Senaratne, S.G. et al. : Br. J. Cancer. 2000, 82 (8) : 1459-1468 (PMID: 10780527) | [20048417] |
| 22) 腫瘍性骨溶解に対する作用 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ホ .1.1.(3)) | [20190483] |
| 23) 社内資料：5T2MM 骨髄腫細胞の骨転移モデルを用いた腫瘍性骨溶解に対する作用 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ホ .1.1. (3)) | [20048081] |
| 24) Tassone, P. et al. : Leukemia. 2000, 14 (5) : 841-844 (PMID: 10803515) | [20047086] |
| 25) 社内資料：国内悪性腫瘍骨転移患者における薬物動態 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要へ .3.1.(3)) | [20048084] |
| 26) 社内資料：国内外悪性腫瘍骨転移患者の薬物動態比較 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要へ .3.1.(4)) | [20048086] |

- 27) 社内資料：外国人悪性腫瘍骨転移患者における薬物動態（2004年10月22日承認、申請資料概要へ .3.1.(1)） [20048085]
- 28) 薬物動態パラメータに関する国内外データ比較（2006年4月20日承認、CTD2.7.2.3(6)） [20190484]
- 29) 外国506試験（2004年10月22日承認、申請資料概要へ .3.1.(2)） [20190485]
- 30) 社内資料：高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2004年10月22日承認、申請資料概要へ .3.1.(3)） [20048078]
- 31) 腎機能障害患者における薬物動態（2006年4月20日承認、CTD2.7.2.3(6)） [20190486]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2019年8月現在、ゾメタ点滴静注 4mg/100mL 及びゾメタ点滴静注 4mg/5mL は 100カ国以上で承認されており、「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」に対する治療薬として使用されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

6. 用法及び用量

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人には1ボトル（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。

<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ボトル（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。

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

6. 用法及び用量

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL 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。

<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、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL 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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

国名	米国
販売名	ZOMETA®
剤形・規格	注射剤（ボトル製剤） 1 ボトル中ゾレドロン酸水和物として 4.264mg（ゾレドロン酸として 4mg）含有 注射剤（バイアル製剤） 1 バイアル中ゾレドロン酸水和物として 4.264mg（ゾレドロン酸として 4mg）含有
販売企業名	Novartis
発売年	ボトル製剤：2011 年 バイアル製剤：2001 年
効能又は効果	悪性腫瘍による高カルシウム血症 ゾメタは、アルブミン補正血清カルシウム値（cCa）が 12.0mg/dL [3.0mmol/L] 以上と定義される悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療を適応とする。算出には、mg/dL 中の cCa = mg/dL 中の Ca + 0.8 [4.0g/dL- 患者のアルブミン値（g/dL）] の式を用いる。

	<p>多発性骨髄腫及び固形がんによる骨転移</p> <p>ゾメタは、多発性骨髄腫及び固形がんによる骨転移が認められた患者の治療における抗がん剤投与との併用で適応とする。前立腺癌については、ひとつ以上のホルモン治療の実施後に増悪した場合に適応とする。</p> <p>ゾメタの副甲状腺機能亢進症又はその他の非腫瘍関連症状を伴う高カルシウム血症の患者における安全性及び有効性は確立していない。</p>										
用法及び用量	<p>悪性腫瘍による高カルシウム血症</p> <p>悪性腫瘍による高カルシウム血症〔アルブミン補正血清カルシウム値が 12.0mg/dL (3.0mmol/L) 以上〕の患者に対するゾメタの最大推奨用量は 4mg である。用量 4mg を単回で 15 分以上かけて静脈内投与する。ゾメタ投与患者は、毎回投与前に血清クレアチニンを測定する。治療前に軽度及び中等度の腎機能障害のある高カルシウム血症患者（血清クレアチニン値が 400μmol/L もしくは 4.5mg/dL 未満の場合）は、ゾメタの用量調節は必要ない。</p> <p>ゾメタ投与前は、患者の水分補給を十分な状態にする。</p> <p>ゾメタは、腫瘍関連高カルシウム血症の重篤度及び症状を考慮して使用を決定する。高カルシウム血症の治療に必須である積極的な生理食塩液による補液を直ちに開始し、投与期間中尿量を 2L/日に回復させるよう試みる。軽度又は無症候性の高カルシウム血症の患者は保存的な方法（ループ利尿剤あり又はなしの生理食塩液補液）で治療する。投与期間中は、患者に十分な補液を行う。特に心不全の患者への過剰な補液を避けること。利尿剤治療は、血液量減少症の改善前に実施しない。</p> <p>ゾメタの初回投与後、血清カルシウム値が正常に戻らないあるいは正常を維持しない場合は、ゾメタ 4mg の再投与を検討する。再投与は初回投与での正常化を確認するため、少なくとも 7 日の投与間隔をおく。すべてのゾメタ投与患者の腎機能を注意深く観察し、再投与の前は血清クレアチニンを評価する。</p> <p>多発性骨髄腫及び固形がん骨転移</p> <p>多発性骨髄腫及び固形がん骨転移の患者で、クレアチンクリアランスが 60mL/分より多い場合のゾメタの推奨用量は 4mg で、3~4 週間毎に 15 分以上かけて静脈内投与する。最適投与期間は明らかでない。</p> <p>投与開始にあたり、腎機能低下（軽度及び中等度の腎機能障害）の患者におけるゾメタの推奨用量を下記に示す。用量はクレアチンクリアランスが 75mL/分の患者と同じ AUC に達するように算出した。クレアチンクリアランス (CLcr) 血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault の式を用いて算出する。</p> <table border="1" data-bbox="715 1641 1449 1865"> <thead> <tr> <th>ベースライン時の クレアチンクリアランス (mL/分)</th> <th>ゾメタの推奨用量 (mg)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 60</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>50 - 60</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>40 - 49</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>30 - 39</td> <td>3.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*用量は目標 AUC の 0.66(mg · hr/L) (CLcr=75mL/分) になるように計算された。</p>	ベースライン時の クレアチンクリアランス (mL/分)	ゾメタの推奨用量 (mg)*	> 60	4.0	50 - 60	3.5	40 - 49	3.3	30 - 39	3.0
ベースライン時の クレアチンクリアランス (mL/分)	ゾメタの推奨用量 (mg)*										
> 60	4.0										
50 - 60	3.5										
40 - 49	3.3										
30 - 39	3.0										

ゾメタの投与期間中、毎回投与前に血清クレアチニンを測定し、腎機能低下が認められた場合には投与を中断すること。臨床試験においては、腎機能低下は次のように定義されている。

- ・ベースライン時の血清クレアチニン値が正常であった患者：
0.5mg/dL 以上の上昇
- ・ベースライン時の血清クレアチニン値が異常であった患者：
1.0mg/dL 以上の上昇

臨床試験では、ゾメタ投与は血清クレアチニン値がベースライン値の 10% 以内に回復した場合にのみ再開した。ゾメタは投与中断前の用量で再開すること。

患者は、経口カルシウム剤 500mg とビタミン D 400IU を含有する総合ビタミン剤も毎日経口投与する。

静注液調製法

ゾメタは、カルシウムやその他の乳酸加リンゲル液などの 2 価陽イオン含有輸液と混合せず、単独で他剤とは別の静注用ラインを用いること。

4mg/100mL/ ボトル製剤

ゾメタ調製済み静注用液は、瓶容器に 100mL 溶液（ゾレドロン酸 4mg に相応）の投与が可能となるよう過剰充填されている。本静注用液は調製済みであり、調製を追加せずに患者に投与する。単回使用のみ。

ベースライン時のクレアチンクリアランスが 60mL/分以下の患者に投与する用量減量の調製は、瓶容器から適量のゾメタ溶液を取り除き、それを同量の 0.9% (w/v) 米国薬局方生理食塩液又は 5% (w/v) 米国薬局方ブドウ糖注射液に置換する。患者に新しく用量調節した静注液を投与する。適切な無菌的手法を用いること。また、調製済み静注用液から除去した容量は適切に廃棄し、保管又は再利用しない。

調製済み静注用液から除去廃棄するゾメタ溶液 (mL)	置換する同量の滅菌米局 0.9% 生理食塩液又は米局 5% ブドウ糖注射液 (mL)	ゾメタ用量 (mg)
12.0	12.0	3.5
18.0	18.0	3.3
25.0	25.0	3.0

希釈後直ちに使用しない場合には、無菌状態を維持するため 2~8℃ で冷蔵保存する。冷蔵保存したものは室温に戻して投与する。溶解、希釈、2~8℃ の冷蔵庫での保存及び投与終了までの総経過時間は 24 時間を超えてはならない。

4mg/5mL/ バイアル製剤

ゾメタ 4mg/5mL は、バイアル容器に 5mL（ゾレドロン酸 4mg に相応）の取り出しが可能となるよう過剰充填されている。ゾメタ（4mg/5mL）は適切な無菌的手法で 100mL の 0.9% (w/v) 米国薬局方生理食塩液又は 5% (w/v) 米国薬局方ブドウ糖注射液で希釈し、患者に静脈内投与する。不注意による誤投与を避けるため、シリンジに希釈していないゾメタ（4mg/5mL）を保管しないこと。ベースライン時のクレアチンクリアランスが 60mL/分以下の患者に投与する用量減量の調製は、バイアル容器から用量に必要な適量のゾメタ（4mg/5mL）を量り取る（下記を参照）。

量りとして使用する ゾメタ溶液 (mL)	ゾメタ用量 (mg)
4.4	3.5
4.1	3.3
3.8	3.0

量りとしたゾメタ溶液は 100mL の 0.9% (w/v) 米国薬局方生理食塩液又は 5% (w/v) 米国薬局方ブドウ糖注射液で希釈する。希釈後直ちに使用しない場合には、無菌状態を維持するため 2～8℃ で冷蔵保存する。冷蔵保存したものは室温に戻して投与する。溶解、希釈、2～8℃ の冷蔵庫での保存及び投与終了までの総経過時間は 24 時間を超えてはならない。

用法

臨床的に重要な腎機能の増悪は腎不全に至る危険性があるため、ゾメタの 1 回用量は 4mg を超えてはならず、15 分以上かけて静脈内投与する。臨床試験及び市販後使用成績において、4mg を 15 分以上かけて投与した患者にも腎機能低下、腎不全への増悪及び透析の必要性が発生した。ゾメタ初回投与後に症状が発生した事例がみられた。

(2018 年 12 月改訂)

XII-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

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。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、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

9.5 妊婦

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。[2.2 参照]

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

9.5 妊婦

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）への本剤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。[2.2 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月改訂)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, Zometa can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of zoledronic acid to pregnant rats during organogenesis resulted in fetal malformations and embryo-fetal lethality at maternal exposures that were ≥ 2.4 times the human clinical exposure based on AUC (see <i>Data</i>). Bisphosphonates, such as Zometa, are incorporated into the bone matrix, from where they are gradually released over periods of weeks to years. There may be a risk of fetal harm (e.g., skeletal and other abnormalities) if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In female rats given subcutaneous doses of zoledronic acid of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg/day beginning 15 days before mating and continuing through gestation, the number of stillbirths was increased and survival of neonates was decreased in the mid- and high-dose groups (greater than or equal to 0.2 times the human systemic exposure following an intravenous dose of 4 mg, based on an AUC comparison). Adverse maternal effects were observed in all dose groups (with a systemic exposure of greater than or equal to 0.07 times the human systemic exposure following an intravenous dose of 4 mg, based on an AUC comparison) and included dystocia and periparturient mortality in pregnant rats allowed to deliver. Maternal mortality may have been related to drug-induced inhibition of skeletal calcium mobilization, resulting in periparturient hypocalcemia. This appears to be a bisphosphonate-class effect.</p>

In pregnant rats given a subcutaneous dose of zoledronic acid of 0.1, 0.2, or 0.4 mg/kg/day during gestation, adverse fetal effects were observed in the mid- and high-dose groups (with systemic exposures of 2.4 and 4.8 times, respectively, the human systemic exposure following an intravenous dose of 4 mg, based on an AUC comparison). These adverse effects included increases in pre- and postimplantation losses, decreases in viable fetuses, and fetal skeletal, visceral, and external malformations. Fetal skeletal effects observed in the high-dose group included unossified or incompletely ossified bones, thickened, curved, or shortened bones, wavy ribs, and shortened jaw. Other adverse fetal effects observed in the high-dose group included reduced lens, rudimentary cerebellum, reduction or absence of liver lobes, reduction of lung lobes, vessel dilation, cleft palate, and edema. Skeletal variations were also observed in the low-dose group at 0.1 mg/kg/day (with systemic exposure of 1.2 times the human systemic exposure following an intravenous dose of 4 mg, based on an AUC comparison). Signs of maternal toxicity were observed in the high-dose group and included reduced body weights and food consumption, indicating that maximal exposure levels were achieved in this study.

In pregnant rabbits given subcutaneous doses of zoledronic acid of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg/day during gestation (less than or equal to 0.5 times the human intravenous dose of 4 mg, based on a comparison of relative body surface areas), no adverse fetal effects were observed. Maternal mortality and abortion occurred in all treatment groups (at doses greater than or equal to 0.05 times the human intravenous dose of 4 mg, based on a comparison of relative body surface areas). Adverse maternal effects were associated with, and may have been caused by, drug-induced hypocalcemia.

8.2 Lactation

Risk Summary

After administration of Zometa, it is not known whether zoledronic acid is present in human milk, or whether it affects milk production or the breastfed child. Zoledronic acid binds to bone long term and may be released over periods of weeks to years. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise a lactating woman not to breastfeed during and after Zometa treatment.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiation of Zometa.

Contraception

Females

	<p>Zometa can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Zoledronic acid binds to bone long term and may be released over periods of weeks to years. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during and after Zometa treatment.</p> <p><u>Infertility</u> <i>Females</i></p> <p>Based on animal studies, Zometa may impair fertility in females of reproductive potential [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2016年6月改訂)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びEU共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

国内では小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Zometa is not indicated for use in children.</p> <p>The safety and effectiveness of zoledronic acid was studied in a one-year, active-controlled trial of 152 pediatric subjects (74 receiving zoledronic acid). The enrolled population was subjects with severe osteogenesis imperfecta, aged 1-17 years, 55% male, 84% Caucasian, with a mean lumbar spine bone mineral density (BMD) of 0.431 gm/cm², which is 2.7 standard deviations below the mean for age-matched controls (BMD Z-score of -2.7). At one year, increases in BMD were observed in the zoledronic acid treatment group. However, changes in BMD in individual patients with severe osteogenesis imperfecta did not necessarily correlate with the risk for fracture or the incidence or severity of chronic bone pain. The adverse events observed with Zometa use in children did not raise any new safety findings beyond those previously seen in adults treated for hypercalcemia of malignancy or bone metastases. However, adverse reactions seen more commonly in pediatric patients included pyrexia (61%), arthralgia (26%), hypocalcemia (22%) and headache (22%). These reactions, excluding arthralgia, occurred most frequently within 3 days after the first infusion and became less common with repeat dosing. Because of long-term retention in bone, Zometa should only be used in children if the potential benefit outweighs the potential risk.</p> <p>Plasma zoledronic acid concentration data was obtained from 10 patients with severe osteogenesis imperfecta (4 in the age group of 3-8 years and 6 in the age group of 9-17 years) infused with 0.05 mg/kg dose over 30 min.</p> <p>Mean C_{max} and AUC_(0-last) was 167 ng/mL and 220 ng · h/mL, respectively. The plasma concentration time profile of zoledronic acid in pediatric patients represent a multi-exponential decline, as observed in adult cancer patients at an approximately equivalent mg/kg dose.</p>
欧州の添付文書 (2021年7月改訂)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of zoledronic acid in children aged 1 year to 17 years have not been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.</p>

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

1) 製品同梱の使用説明書

最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/>) を確認すること。



ゾメタ点滴静注 4mg/100mL を 正しく減量調整いただくために

用法及び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ボトル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%）をボトルに加えて全量を 100mL に調製し投与すること。

減量方法

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

調整例



規定量を抜き取る
注射針をポートにまっすぐ刺し、規定量を抜き取ります。



濃度を調整
抜き取った規定量と同量の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）をボトルに加えます。



吊り下げ準備
ボトルから吊り下げバンドをはがします。



点滴準備
点滴スタンドなどへ吊り下げ、点滴静注の準備は完了です。

製造販売・お問い合わせ 〈資料請求先〉
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

ゾメタ点滴静注4mg/5mLの使用方法

本品は点滴静注用となっております。
下記の通り使用して下さい。

●用法・用量

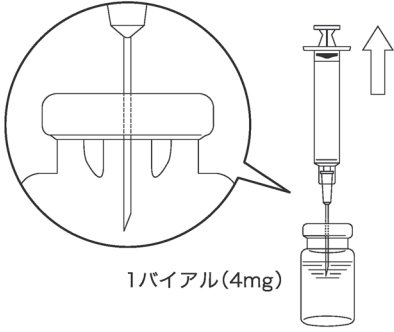
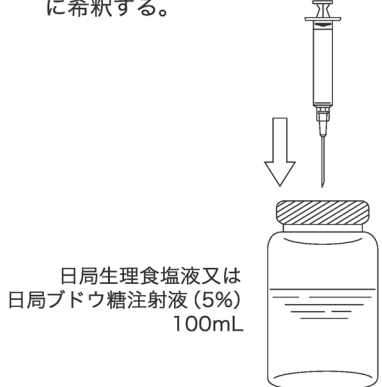
1.悪性腫瘍による高カルシウム血症

通常、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)100mL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.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、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)100mL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。

●調製方法

<p>1 注射筒の針をゴム栓の中央に刺し内容物を吸引する。</p>  <p>1パイアル(4mg)</p>	<p>2 日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液(5%)100mLに希釈する。</p>  <p>日局生理食塩液又は 日局ブドウ糖注射液(5%) 100mL</p>
---	--

適用上の注意

- 1) 投与速度：15分間以上かけて点滴静脈内投与すること。
- 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。
- 4) 調製後は24時間以内に使用すること。
調製後すぐに使用しない場合は、2~8℃に保存し、使用する前に室温に戻してから使用すること。

2) ゾメタ点滴静注 4mg/5mL の配合変化試験

試験方法 (1) 輸液との配合変化試験

- (1) 配合方法：配合輸液にゾメタ点滴静注 1 バイアル (4mg/5mL) を溶解
- (2) 保存条件：室温
- (3) 試験項目：外観 (－：変化を認めない)、pH、ゾレドロン酸含量 (残存率 %)
- (4) 観察期間：24 時間 (直後、3 時間、6 時間、24 時間)

試験結果 (1)

配合薬剤名 [薬効分類名] メーカー名	配合量	試験項目	保存時間			
			配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
補正用塩化カリウム液 [血液代用剤 / その他] 大塚	20mL	外観	無色澄明	－	－	－
	100mL	pH	5.9	5.9	5.9	5.9
生理食塩液 大塚		含量 (%)	100.0	100.5	100.1	99.2
	キリット注 5% [キシリトール製剤] 大塚	500mL	外観	無色澄明	－	－
pH		6.6	6.6	6.6	6.7	
		含量 (%)	100.0	99.5	98.7	101.0
生理食塩液 [生理食塩液類] 大塚	100mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	6.0	6.0	6.0	6.0	
		含量 (%)	100.0	101.1	99.4	99.1
ソリタ-T1 号 [塩化ナトリウム・ブドウ糖剤、開始液] 清水	200mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	5.3	5.3	5.3	5.3	
		含量 (%)	100.0	100.4	101.3	103.3
ソリタ-T2 号 [乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類 剤、脱水補給液] 清水	200mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
		含量 (%)	100.0	102.7	101.2	102.1
ソリタ-T3 号 [乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類 剤、維持液] 清水	200mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	5.3	5.3	5.3	5.3	
		含量 (%)	100.0	103.2	101.2	103.5
ソリタ-T4 号 [乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類 剤、術後回復液] 清水	200mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	5.5	5.4	5.4	5.4	
		含量 (%)	100.0	102.2	100.9	101.7
注射用水 [精製水類] 大塚	100mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	6.6	6.6	6.6	6.6	
		含量 (%)	100.0	101.5	101.6	100.7
大塚糖液 5% [ブドウ糖製剤] 大塚	100mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	6.5	6.5	6.5	6.5	
		含量 (%)	100.0	100.5	101.2	102.8
フルクトラクト注 [乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類 剤、維持液] 大塚	200mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	5.0	5.0	5.0	5.0	
		含量 (%)	100.0	100.1	98.4	100.1
5%フルクトン注 [果糖製剤] 大塚	500mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	5.1	5.0	5.0	5.0	
		含量 (%)	100.0	100.0	100.7	101.0
マルトス-10 [マルトース製剤] 大塚	500mL	外観	無色澄明	－	－	－
	pH	6.3	6.3	6.3	6.3	
		含量 (%)	100.0	105.8	103.0	104.7

2004 年 8～10 月実施
配合薬剤の情報は試験実施時点のものである。

試験方法 (2) 抗がん剤との配合変化試験

- (1) 配合方法：配合薬剤を生理食塩液に溶解し、ゾメタ点滴静注 1 バイアル (4mg/5mL) を混和
 (2) 保存条件：室温
 (3) 試験項目：外観 (－：変化を認めない)、pH、ゾレドロン酸含量 (残存率 %)
 (4) 観察期間：24 時間 (直後、3 時間、6 時間、24 時間)

試験結果 (2)

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	配合量	試験項目	配合剤 *	保存時間			
					配合直後	3 時間	6 時間	24 時間
アルキル化剤	注射用エンドキサン (シクロホスファミド) 塩野義	600mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		500mL	pH	6.0	6.0	6.0	5.9	5.5
			含量 (%)	/	100.0	99.4	103.3	98.2
代謝拮抗剤	5-FU 注 (フルオロウラシル) 協和発酵	750mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		500mL	pH	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
	含量 (%)		/	100.0	99.7	99.3	97.7	
	ジェムザール注射用 (塩酸ゲムシタピン) イーライリリー	1.5g	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		100mL	pH	3.1	3.2	3.2	3.2	3.2
			含量 (%)	/	100.0	95.5	95.0	97.7
抗腫瘍性抗生物質製剤	アドリアシン注 ** (塩酸ドキソルビシン) 協和発酵	60mg	外観	だいたい赤色 澄明	だいたい赤色 澄明	－	－	－
		500mL	pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	含量 (%)		/	100.0	101.4	105.7	101.5	
	ファルモルビシン注 ** (塩酸エビルビシン) ファイザー	90mg	外観	赤色澄明	赤色澄明	－	－	－
		500mL	pH	5.9	6.0	6.0	6.0	6.0
			含量 (%)	/	100.0	100.6	99.8	101.4
抗腫瘍性植物成分製剤	オンコピン注射用 1mg (硫酸ピンクリスチン) 日本化薬	1mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		100mL	pH	5.4	6.0	6.0	6.0	6.0
			含量 (%)	/	100.0	100.3	99.5	100.1
	カンプト注 *** (塩酸イリノテカン) ヤクルト	60mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		500mL	pH	4.9	5.8	5.8	5.7	5.6
			含量 (%)	/	100.0	99.6	99.6	98.8
	タキソール注 ** (パクリタキセル) ブリistol	260mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		500mL	pH	5.8	6.0	6.0	6.0	6.0
			含量 (%)	/	100.0	100.3	100.8	100.0
	タキソテール注 ** (ドセタキセル水和物) アベンティス	90mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		500mL	pH	4.9	5.6	5.7	5.7	5.6
			含量 (%)	/	100.0	101.5	99.9	101.1
ナベルピン注 40** (酒石酸ビノレルピン) 協和発酵	37.5mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－	
	100mL	pH	3.7	4.8	4.7	4.8	4.8	
		含量 (%)	/	100.0	97.7	97.8	98.8	
その他の腫瘍用剤	パラプラチン注射液 (カルボプラチン) ブリistol	150mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		500mL	pH	6.1	6.0	6.1	6.1	6.1
			含量 (%)	/	100.0	98.0	99.9	100.1
	ランダ注 *** (シスプラチン) 日本化薬	20mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
		100mL	pH	4.2	5.2	5.2	5.2	5.2
			含量 (%)	/	100.0	101.3	100.6	99.4
ハーセプチン注射用 ** (トラスツズマブ) 中外	200mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－	
	250mL	pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	
		含量 (%)	/	100.0	100.8	100.4	98.9	

(生理食塩液は大塚製造品を使用)
 2004 年 6～10 月実施
 配合薬剤の情報は試験実施時点のものである。

- * : ゾメタ点滴静注 4mg/5mL を添加せず、抗がん剤と生理食塩液を配合量に従い、配合したときの外観と pH。
- ** : 抗がん剤の添付文書中に、他剤との混注を避ける旨の記載がある。
- *** : 混和した試験液は遮光保存した。

試験方法 (3) 抗生物質製剤等との配合変化試験

- (1) 配合方法：配合薬剤を生理食塩液に溶解し、ゾメタ点滴静注 1 バイアル (4mg/5mL) を混和
- (2) 保存条件：室温
- (3) 試験項目：外観 (－：変化を認めない)、pH、ゾレドロン酸含量 (残存率%)
- (4) 観察期間：24 時間 (直後、3 時間、6 時間、24 時間)

試験結果 (3)

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	配合量	試験項目	配合剤 *	保存時間			
					配合直後	3 時間	6 時間	24 時間
抗生物質製剤	硫酸アミカシン注射液 200mg ※ (硫酸アミカシン) 万有	200mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	6.6	6.4	6.4	6.5	6.5
			生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	98.6	98.2
	カルベニン点滴用 0.5g (パニペネム・ベタミプロン) 三共	500mg	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	－	－	淡黄色澄明
			pH	6.9	6.5	6.4	6.2	5.8
			生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	98.7	96.3
	セファメジン a キット (セファゾリンナトリウム) アステラス	2g	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	5.0	5.7	5.7	5.7	5.8
			生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	97.4	98.6
	ダラシン S 注射液 (力価 300 mg) (リン酸クリンダマイシン) ファイザー	300mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	6.8	6.7	6.7	6.7	6.7
			生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	98.4	101.7
チエナム点滴用 (キット品) (イミペネム・シラスチン) 万有	500mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	微黄色澄明	
		pH	7.3	7.1	7.0	6.9	6.6	
		生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	95.1	95.9	96.9
ハベカシン注射液 ※ (硫酸アルベカシン) 明治	100mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－	
		pH	7.0	6.8	6.8	6.8	6.8	
		生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	97.6	97.7	96.6
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g (塩酸バンコマイシン) 塩野義	0.5g	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－	
		pH	3.9	5.4	5.4	5.4	5.4	
		生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	99.1	99.4	100.3
フルマリン静注用 1g (フロモキシセフナトリウム) 塩野義	1g	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－	
		pH	5.2	5.8	5.7	5.6	5.6	
		生理食塩液	500mL	含量 (%)	100.0	103.0	105.0	97.9
化学療法剤	ジフルカン静注液 0.2% (フルコナゾール) ファイザー	100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
			生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	99.8	99.8
	点滴静注用ゾピラックス ** (アシクロビル) グラクソ・スミスクライン	250mg	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	10.5	10.4	10.3	10.3	10.3
			生理食塩液	100mL	含量 (%)	100.0	98.7	99.3

(生理食塩液はキット製品を除き大塚製造品を使用)
2004 年 10 月実施
配合薬剤の情報は試験実施時点のものである。

- ※：硫酸アミカシン注射液及びハベカシン注射液はアミノグルコシド系抗生物質であり、ゾメタ点滴静注用との併用は「併用注意 (併用に注意すること)」となっている。
- *：ゾメタ点滴静注 4mg/5mL を添加せず、抗生物質と生理食塩液を配合量に従い、配合したときの外観と pH (ジフルカン静注液は単独での外観と pH)。
- **：配合薬剤の添付文書中に、他剤との混注を可能な限り避ける旨の記載がある。

試験方法 (4) ビタミン、ステロイド製剤等との配合変化試験

- (1) 配合方法：配合薬剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶解し、ゾメタ点滴静注1バイアル(4mg/5mL)を混和
- (2) 保存条件：室温
- (3) 試験項目：外観(－：変化を認めない)、pH、ゾレドロン酸含量(残存率%)
- (4) 観察期間：24時間(直後、3時間、6時間、24時間)

試験結果 (4)

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	配合量	試験項目	配合剤*	保存時間			
					配合直後	3時間	6時間	24時間
抗てんかん剤	アレビアチン注 250 mg ** (フェニトインナトリウム) 大日本住友 生理食塩液	250mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	10.3	9.7	10.0	10.0	10.1
			含量 (%)	/	100.0	96.3	99.4	99.3
利尿剤	ラシックス注 20 mg (フロセミド) アベンティス 生理食塩液	20mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	7.5	6.1	6.1	6.0	6.0
			含量 (%)	/	100.0	99.3	98.0	97.2
消化性潰瘍用剤	ザンタック注射液 (塩酸ラニチジン) グラクソ・スミスクライン / 三共 生理食塩液	50mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	6.9	6.4	6.4	6.4	6.4
			含量 (%)	/	100.0	99.1	99.5	101.0
	タガメット注射液 200 mg (シメチジン) 大日本住友 生理食塩液	200mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	5.8	5.9	5.9	5.9	5.9
			含量 (%)	/	100.0	100.4	100.2	101.0
その他の消化器官用薬	ゾフラン注 4 (塩酸オンダンセトロン) グラクソ・スミスクライン 生理食塩液	4mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	4.5	5.8	5.8	5.8	5.8
			含量 (%)	/	100.0	99.9	98.9	101.4
	カイトリル注射液 (塩酸グラニセトロン) 中外 生理食塩液	2mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	5.5	5.9	5.9	5.9	5.9
			含量 (%)	/	100.0	101.6	100.9	97.9
プリンペラン注射液 ** (メトクロプラミド) アステラス 生理食塩液	10mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－	
		pH	4.8	5.9	5.8	5.8	5.8	
		含量 (%)	/	100.0	100.8	98.3	98.3	
副腎ホルモン剤	ソル・コーテフ 500** (コハク酸ヒドロコルチゾン Na) ファイザー 5%ブドウ糖注射液	500mg 500mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	7.6	7.4	7.3	7.3	7.3
			含量 (%)	/	100.0	102.1	97.7	99.0
	デカドロン注射液 (リン酸デキサメタゾン Na) 万有 生理食塩液	1mL 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	7.4	6.4	6.3	6.3	6.3
			含量 (%)	/	100.0	100.0	103.9	102.5
	水溶性プレドニン 50 mg (コハク酸プレドニゾロン Na) 塩野義 生理食塩液	50mg 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	6.7	6.5	6.4	6.4	6.5
			含量 (%)	/	100.0	103.1	102.8	103.2
リンデロン注 100mg (リン酸ベタメタゾン Na) 塩野義 生理食塩液	5mL 500mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－	
		pH	7.3	6.9	6.8	6.8	6.9	
		含量 (%)	/	100.0	103.4	102.3	101.7	
ビタミンB1剤	アリナミン F100 注 (塩酸フルスルチアミン) 武田 生理食塩液	20mL 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	－	－	－
			pH	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0
			含量 (%)	/	100.0	98.8	99.1	97.1

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	配合量	試験項目	配合剤 *	保存時間			
					配合直後	3 時間	6 時間	24 時間
ビタミンB剤	パントール注射液 500 mg (パンテノール) トーアエイヨー / アステラス 生理食塩液	2mL	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—
			pH	5.1	5.7	5.7	5.7	5.7
		100mL	含量 (%)		100.0	102.7	101.3	101.9
	フラビタン注射液 20 mg (フラビンアデニンジヌクレオチド) トーアエイヨー / アステラス 5%ブドウ糖注射液	2mL × 2	外観	黄色澄明	黄色澄明	—	—	—
			pH	6.0	6.4	6.3	6.3	6.4
		100mL	含量 (%)		100.0	101.5	101.3	102.5
混合ビタミン剤	M.V.I-3 注 ** (高カロリー輸液用総合ビタミン剤) エスエス	5mL	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—
			pH	5.3	6.2	6.2	6.2	6.3
		500mL	含量 (%)		100.0	99.7	99.1	102.5
	ネオラミン・スリービー液 (77ミジスルフト® B6・B12 配合剤) 日本化薬	10mL	外観	淡紅色澄明	淡紅色澄明	—	—	—
			pH	4.1	4.5	4.5	4.5	4.5
		500mL	含量 (%)		100.0	98.9	96.3	95.1
代謝性医薬品	エルシトニン注※ (エルカトニン) 旭化成	40 単位	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—
			pH	6.2	6.1	6.0	6.0	6.0
		500mL	含量 (%)		100.0	101.4	100.3	98.4

(生理食塩液、5%ブドウ糖注射液は大塚製造品を使用)
2004年10月実施
配合薬剤の情報は試験実施時点のものである。

- ※：エルシトニン注はカルシトニン製剤であり、ゾメタ点滴静注との併用は「併用注意 (併用に注意すること)」となっている。
- *：ゾメタ点滴静注 4mg/5mL を添加せず、ビタミン、ステロイド等と生理食塩液あるいは5%ブドウ糖注射液を配合量に従い、配合したときの外観と pH。
- **：配合薬剤の添付文書中には以下の記載がある。
アレビアチン注 (強アルカリ性のため他剤と配合できず、また、pH 低下によりフェニトインの結晶が析出する)、プリンペラン注射液 (アルカリ性注射液とは配合を避ける)、ソル・コーテフ (pH 変動等により白沈又は黄沈を生じることがある)、M.V.I-3 注 (配合注射液によってビタミンの分解が促進されることがある)

1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした国内及び外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

投与量 *	国内第Ⅱ相	外国第Ⅰ相 **	外国第Ⅱ相		外国試験 合計
	4mg	4mg 未満	4mg	8mg	
安全性評価例数 (%)	26 (100.0)	33 (100.0)	86 (100.0)	98 (100.0)	217 (100.0)
副作用発現例数 (%)	22 (84.6)	17 (51.5)	18 (20.9)	23 (23.5)	58 (26.7)
副作用発現件数	51	26	28	37	91
胃腸障害	1 (3.8)	0	1 (1.2)	5 (5.1)	6 (2.8)
鼓腸	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
嘔気	1 (3.8)	0	1 (1.2)	3 (3.1)	4 (1.8)
嘔吐 NOS	1 (3.8)	0	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
感染症及び寄生虫症	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.5)
肝炎 NOS	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.5)
肝機能異常 NOS	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.5)
眼障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
結膜炎 NOS	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	2 (2.3)	1 (1.0)	3 (1.4)
関節痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
骨痛	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
血液及びリンパ系障害	0	1 (3.0)	1 (1.2)	0	2 (0.9)
汎血球減少症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
貧血 NOS	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (3.8)	0	0	0	0
水疱	1 (3.8)	0	0	0	0
心臓障害	1 (3.8)	1 (3.0)	1 (1.2)	0	2 (0.9)
徐脈 NOS	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
心不全 NOS	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.5)
肺水腫 NOS	1 (3.8)	0	0	0	0
神経系障害	3 (11.5)	0	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
意識レベルの低下	1 (3.8)	0	0	0	0
感覚減退	1 (3.8)	0	0	0	0
頭痛 NOS	1 (3.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
味覚異常	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
腎及び尿路障害	2 (7.7)	0	0	0	0
血尿	1 (3.8)	0	0	0	0
多尿	1 (3.8)	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
幻覚 NOS	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
錯乱	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
全身障害及び投与局所様態	14 (53.8)	10 (30.3)	8 (9.3)	12 (12.2)	30 (13.8)
胸痛	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
口渇	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
投与部位反応 NOS	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
発熱	14 (53.8)	10 (30.3)	6 (7.0)	10 (10.2)	26 (12.0)
疲労	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.5)
代謝及び栄養障害	4 (15.4)	8 (24.2)	8 (9.3)	9 (9.2)	25 (11.5)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
高マグネシウム血症	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
低カリウム血症	2 (7.7)	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	4 (12.1)	5 (5.8)	6 (6.1)	15 (6.9)
低マグネシウム血症	0	1 (3.0)	1 (1.2)	0	2 (0.9)
低リン酸血症	3 (11.5)	7 (21.2)	3 (3.5)	3 (3.1)	13 (6.0)

投与量 *	国内第Ⅱ相	外国第Ⅰ相 **	外国第Ⅱ相		外国試験 合計
	4mg	4mg 未満	4mg	8mg	
皮膚及び皮下組織障害	1 (3.8)	0	1 (1.2)	4 (4.1)	5 (2.3)
そう痒症 NOS	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.9)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
湿疹 NOS	1 (3.8)	0	0	0	0
多汗	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
皮疹 NOS	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
蕁麻疹 NOS	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
臨床検査 ***	13 (50.0)	0	0	0	0
AST (GOT) 増加	2 (7.7)	—	—	—	—
ALT (GPT) 増加	2 (7.7)	—	—	—	—
ヘモグロビン減少	1 (3.8)	—	—	—	—
γ -GTP 増加	1 (3.8)	—	—	—	—
血中カリウム減少	2 (7.7)	—	—	—	—
血中カルシウム減少	1 (3.8)	—	—	—	—
血中クレアチニン増加	1 (3.8)	—	—	—	—
血中リン酸塩減少	7 (26.9)	—	—	—	—
尿潜血陽性	1 (3.8)	—	—	—	—
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	4 (15.4)	—	—	—	—

* : 悪性腫瘍による高カルシウム血症に対するゾメタ点滴静注 4mg/100mL の用法及び用量は「通常、成人には 1 ボトル (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。(後略)」、ゾメタ点滴静注 4mg/5mL は「通常、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液 (5%) 100mL に希釈し、15 分以上かけて点滴静脈内投与する。(後略)」となっている。

** : ゾレドロン酸 0.002~0.06mg/kg を投与した。

*** : 国内第Ⅱ相試験では臨床上注目すべき臨床検査値異常を有害事象として記載するよう規定し、うちゾレドロン酸との因果関係が否定できないものを副作用として集計した。外国臨床試験とは集計が異なるため、国内臨床試験のみ記載した。

2) 乳癌骨転移患者を対象とした国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

	ゾレドロン酸	プラセボ
投与量 *	4mg	—
安全性評価対象例数 (%)	114	113
副作用発現例数	71 (62.3)	32 (28.3)
副作用発現件数	241	84
感染症および寄生虫症	2 (1.8)	1 (0.9)
歯周炎	1 (0.9)	0
带状疱疹	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (0.9)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9)
白血球減少症 NOS	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	11 (9.6)	2 (1.8)
高カリウム血症	1 (0.9)	0
高コレステロール血症	0	1 (0.9)
食欲不振	2 (1.8)	0
摂食障害 NEC	1 (0.9)	1 (0.9)
低カリウム血症	1 (0.9)	0
低カルシウム血症	5 (4.4)	0
低リン酸血症	1 (0.9)	0
精神障害	2 (1.8)	1 (0.9)
不眠症	0	1 (0.9)
妄想 NOS	1 (0.9)	0
譫妄	1 (0.9)	0
神経系障害	17 (14.9)	9 (8.0)
感覚減退	5 (4.4)	3 (2.7)
傾眠	1 (0.9)	0
視野欠損 NOS	1 (0.9)	0
頭痛 NOS	13 (11.4)	4 (3.5)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	2 (1.8)	2 (1.8)
歩行異常 NOS	0	1 (0.9)
味覚異常	1 (0.9)	0
眼障害	7 (6.1)	5 (4.4)
眼そう痒症	1 (0.9)	0
眼の異常感	0	2 (1.8)
眼乾燥 NOS	0	1 (0.9)
眼痛	1 (0.9)	0
結膜炎 NOS	2 (1.8)	0
結膜充血	2 (1.8)	0
視力低下	0	2 (1.8)
流涙増加	1 (0.9)	0
耳および迷路障害	2 (1.8)	0
聴力低下	1 (0.9)	0
突発難聴 NOS	1 (0.9)	0
心臓障害	1 (0.9)	0
動悸	1 (0.9)	0
血管障害	3 (2.6)	0
紫斑 NOS	1 (0.9)	0
小脳梗塞	1 (0.9)	0
潮紅	1 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.6)	1 (0.9)
咽頭不快感	1 (0.9)	1 (0.9)
呼吸困難 NOS	1 (0.9)	0
喀痰増加	1 (0.9)	0

	ゾレドロン酸	プラセボ
投与量 *	4mg	—
胃腸障害	22 (19.3)	11 (9.7)
胃炎 NOS	1 (0.9)	0
咽喉頭疼痛	2 (1.8)	1 (0.9)
下痢 NOS	2 (1.8)	2 (1.8)
口内炎	2 (1.8)	2 (1.8)
出血性胃潰瘍	1 (0.9)	0
消化不良	0	2 (1.8)
上腹部痛	1 (0.9)	2 (1.8)
軟便	1 (0.9)	0
腹痛 NOS	2 (1.8)	1 (0.9)
便異常 NOS	1 (0.9)	0
便秘	2 (1.8)	0
嘔気	15 (13.2)	5 (4.4)
嘔吐 NOS	3 (2.6)	4 (3.5)
嚥下障害	1 (0.9)	0
肝胆道系障害	2 (1.8)	0
肝機能異常 NOS	2 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (9.6)	9 (8.0)
そう痒症 NOS	2 (1.8)	2 (1.8)
アトピー性皮膚炎	1 (0.9)	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.9)
紅斑	6 (5.3)	0
湿疹 NOS	1 (0.9)	1 (0.9)
脱毛	1 (0.9)	0
皮疹	0	3 (2.7)
皮疹 NOS	2 (1.8)	3 (2.7)
皮膚乾燥	1 (0.9)	0
蕁麻疹 NOS	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	25 (21.9)	7 (6.2)
関節炎 NOS	1 (0.9)	0
関節硬直	3 (2.6)	1 (0.9)
関節腫脹	1 (0.9)	0
関節痛	8 (7.0)	0
筋硬直	2 (1.8)	0
筋痛	5 (4.4)	0
筋痙攣	1 (0.9)	0
骨痛	10 (8.8)	6 (5.3)
四肢痛	0	1 (0.9)
背部痛	2 (1.8)	0
末梢腫脹	1 (0.9)	0
腱鞘炎	1 (0.9)	0
腎および尿路障害	1 (0.9)	1 (0.9)
尿異常 NOS	0	1 (0.9)
尿閉	1 (0.9)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	0
機能性子宮出血	1 (0.9)	0

	ゾレドロン酸	プラセボ
投与量*	4mg	—
全身障害および投与局所様態	54 (47.4)	13 (11.5)
悪寒	6 (5.3)	2 (1.8)
胸痛	1 (0.9)	0
胸部圧迫感	1 (0.9)	0
けん怠感	15 (13.2)	5 (4.4)
口渇	1 (0.9)	1 (0.9)
上肢浮腫	1 (0.9)	0
脱力	1 (0.9)	0
発熱	48 (42.1)	7 (6.2)
疲労	2 (1.8)	1 (0.9)
浮腫 NOS	3 (2.6)	2 (1.8)
末梢性浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)
疼痛 NOS	2 (1.8)	0
臨床検査	12 (10.5)	4 (3.5)
β -N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加	6 (5.3)	2 (1.8)
肝機能検査 NOS 異常	0	1 (0.9)
血圧上昇	0	1 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	1 (0.9)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0
血中尿素増加	1 (0.9)	0
尿蛋白	1 (0.9)	0
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	7 (6.1)	1 (0.9)
皮膚反応	1 (0.9)	0

* : 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するゾメタ点滴静注 4mg/100mL の用法及び用量は「通常、成人には1ボトル（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。」、ゾメタ点滴静注 4mg/5mL は「通常、成人にはゾレドロン酸として4mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL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。」となっている。

NEC : not elsewhere classified (他に分類できないもの)

3) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者を対象とした外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

薬剤及び投与量*	ゾレドロン酸			パミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満**	4mg	8/4mg***		
安全性評価例数 (%)	145	1,099 (100.0)	1,007 (100.0)	631 (100.0)	455 (100.0)
副作用発現例数 (%)	67 (46.2)	387 (35.2)	389 (38.6)	221 (35.0)	92 (20.2)
感染症及び寄生虫症	3 (2.1)	9 (0.8)	15 (1.5)	5 (0.8)	0
インフルエンザ	0	4 (0.4)	7 (0.7)	1 (0.2)	0
蜂巣炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
眼感染症 NOS	0	1 (0.1)	0	0	0
带状疱疹	0	1 (0.1)	0	0	0
移植感染	0	1 (0.1)	0	0	0
副鼻腔炎 NOS	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
気管支炎 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
胃腸炎 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
感染 NOS	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
鼻咽頭炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0
感染性毛巣洞	0	0	1 (0.1)	0	0
肺炎 NOS	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
上気道感染 NOS	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0
尿路感染 NOS	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0
悪性新生物増悪	0	0	0	1 (0.2)	0
新生物 NOS	1 (0.7)	0	0	0	0
血液及びリンパ系障害	4 (2.8)	6 (0.5)	10 (1.0)	3 (0.5)	3 (0.7)
血小板減少症	1 (0.7)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)
貧血 NOS	3 (2.1)	2 (0.2)	7 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球減少症 NOS	1 (0.7)	1 (0.1)	0	0	0
好中球減少症	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨髄抑制 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.1)	0	0
免疫系障害	1 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	0
薬物過敏症	0	1 (0.1)	0	0	0
過敏症 NOS	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	0
代謝及び栄養障害	4 (2.8)	51 (4.6)	52 (5.2)	14 (2.2)	5 (1.1)
低カルシウム血症	1 (0.7)	28 (2.5)	26 (2.6)	5 (0.8)	3 (0.7)
食欲不振	1 (0.7)	16 (1.5)	15 (1.5)	4 (0.6)	0
食欲減退 NOS	1 (0.7)	5 (0.5)	0	0	0
低リン酸血症	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
脱水	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)
糖尿病 NOS	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
高ナトリウム血症	0	1 (0.1)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.1)	8 (0.8)	3 (0.5)	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
痛風	0	0	0	1 (0.2)	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.1)	0	0
高血糖 NOS	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.1)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.1)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝性アシドーシス NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
腎尿細管性アシドーシス	0	0	1 (0.1)	0	0

薬剤及び投与量	ゾレドロン酸			バミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満 **	4mg	8/4mg***		
精神障害	2 (1.4)	4 (0.4)	6 (0.6)	5 (0.8)	1 (0.2)
不安 NEC	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
錯乱	1 (0.7)	1 (0.1)	0	0	0
睡眠障害 NOS	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
激越	0	0	0	1 (0.2)	0
うつ病 NOS	0	0	2 (0.2)	0	0
失見当識	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
幻覚 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
神経過敏	0	0	1 (0.1)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
緊張	0	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	10 (6.9)	64 (5.8)	58 (5.8)	36 (5.7)	9 (2.0)
頭痛 NOS	5 (3.4)	37 (3.4)	20 (2.0)	18 (2.9)	3 (0.7)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	0	10 (0.9)	12 (1.2)	1 (0.2)	0
錯感覚	3 (2.1)	7 (0.6)	6 (0.6)	7 (1.1)	0
味覚異常	0	5 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.7)
感覚減退	0	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.5)	1 (0.2)
振戦	0	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	0
平衡障害 NOS	0	1 (0.1)	0	0	0
灼熱感 NOS	1 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
知覚過敏	0	1 (0.1)	0	0	0
不眠症	1 (0.7)	1 (0.1)	5 (0.5)	5 (0.8)	1 (0.2)
精神発達遅滞、程度不明	0	1 (0.1)	0	0	0
傾眠	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
味覚消失	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
健忘	0	0	1 (0.1)	0	0
脳血管発作 NOS	1 (0.7)	0	0	0	0
痙攣 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
協調運動異常 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
構語障害	0	0	1 (0.1)	0	0
脳症 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
歩行異常 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
筋緊張低下	0	0	0	1 (0.2)	0
痙攣様運動 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
精神的欠陥 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
片頭痛 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
麻痺 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (0.2)
末梢性ニューロパシー NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.1)	0	0
感覚障害 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
緊張性頭痛	1 (0.7)	0	0	0	0

薬剤及び投与量	ゾレドロン酸			パミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満 **	4mg	8/4mg***		
眼障害	8 (5.5)	28 (2.5)	32 (3.2)	26 (4.1)	7 (1.5)
結膜炎 NOS	3 (2.1)	10 (0.9)	11 (1.1)	6 (1.0)	2 (0.4)
流涙増加	0	7 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)
眼刺激	3 (2.1)	5 (0.5)	5 (0.5)	4 (0.6)	4 (0.9)
眼痛	1 (0.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.5)	0
霧視	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)	0
眼脂	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
眼の障害 NOS	1 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
涙器系障害	0	2 (0.2)	3 (0.3)	0	0
視覚異常	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
充血した眼	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼乾燥 NOS	0	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.2)
眼瞼障害 NOS	0	1 (0.1)	0	0	0
結膜充血	0	1 (0.1)	4 (0.4)	2 (0.3)	0
眼瞼結膜炎	0	0	0	1 (0.2)	0
白内障 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
結膜障害 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
複視	0	0	1 (0.1)	0	0
眼出血 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
眼の炎症 NOS	0	0	2 (0.2)	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	1 (0.2)	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	1 (0.2)	0
虹彩炎	0	0	1 (0.1)	0	0
眼窩浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0
ブドウ膜炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
視力低下	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
視覚障害 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.7)	0	0	0	0
耳及び迷路障害	1 (0.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	2 (0.4)
耳の障害 NOS	0	2 (0.2)	0	0	0
回転性眩暈	1 (0.7)	2 (0.2)	0	0	0
耳痛	0	0	1 (0.1)	0	0
耳鳴	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
心臓障害	0	0	5 (0.5)	0	0
狭心症	0	0	1 (0.1)	0	0
不整脈 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
徐脈 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.1)	0	0
心肺停止	0	0	1 (0.1)	0	0
動悸	0	0	1 (0.1)	0	0
血管障害	0	12 (1.1)	16 (1.6)	18 (2.9)	5 (1.1)
ほてり NOS	0	6 (0.5)	8 (0.8)	6 (1.0)	2 (0.4)
潮紅	0	4 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.2)
高血圧 NOS	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
静脈炎 NOS	0	1 (0.1)	0	7 (1.1)	1 (0.2)
大脳血栓症 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
高血圧増悪	0	0	0	0	1 (0.2)
低血圧 NOS	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
末梢冷感	0	0	1 (0.1)	0	0
静脈痛	0	0	1 (0.1)	0	0

薬剤及び投与量	ゾレドロン酸			バミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満 **	4mg	8/4mg***		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.7)	9 (0.8)	14 (1.4)	1 (0.2)	0
呼吸困難 NOS	0	4 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.2)	0
咳嗽	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
湿性咳嗽	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
鼻漏	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
類呼吸	0	1 (0.1)	0	0	0
喘鳴音	0	1 (0.1)	0	0	0
カタル	1 (0.7)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (0.1)	0	0
肺うっ血	0	0	2 (0.2)	0	0
ラ音	0	0	1 (0.1)	0	0
鼻炎 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
胃腸障害	12 (8.3)	94 (8.6)	95 (9.4)	73 (11.6)	30 (6.6)
嘔気	8 (5.5)	64 (5.8)	71 (7.1)	44 (7.0)	20 (4.4)
嘔吐 NOS	1 (0.7)	29 (2.6)	27 (2.7)	22 (3.5)	10 (2.2)
下痢 NOS	3 (2.1)	11 (1.0)	8 (0.8)	10 (1.6)	3 (0.7)
便秘	0	8 (0.7)	4 (0.4)	6 (1.0)	2 (0.4)
腹痛 NOS	2 (1.4)	5 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.2)	0
消化不良	2 (1.4)	5 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.2)
口内乾燥	0	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.5)	0
上腹部痛	0	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
鼓腸	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
口内炎	0	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.2)
食道痙攣	0	1 (0.1)	0	0	0
口腔内痛	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸出血	0	1 (0.1)	0	0	0
歯の障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
腹部膨満	0	0	3 (0.3)	0	0
下腹部痛	0	0	0	1 (0.2)	0
大腸炎 NOS	1 (0.7)	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (0.2)	0
胃炎 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
胃腸出血 NOS	0	0	0	0	1 (0.2)
消化器痛 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
歯肉出血	0	0	0	1 (0.2)	0
痔核	0	0	0	1 (0.2)	0
口唇乾燥	0	0	1 (0.1)	0	0
食道炎 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0
肛門周囲そう痔症	0	0	0	1 (0.2)	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (0.1)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.2)
肝障害 NOS	0	0	0	0	1 (0.2)

薬剤及び投与量	ゾレドロン酸			パミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満 **	4mg	8/4mg***		
皮膚及び皮下組織障害	8 (5.5)	36 (3.3)	31 (3.1)	27 (4.3)	11 (2.4)
皮膚炎 NOS	1 (0.7)	7 (0.6)	5 (0.5)	4 (0.6)	3 (0.7)
そう痒感	3 (2.1)	7 (0.6)	2 (0.2)	5 (0.8)	1 (0.2)
多汗	2 (1.4)	7 (0.6)	4 (0.4)	3 (0.5)	0
脱毛	0	5 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.7)
皮膚乾燥	1 (0.7)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
紅斑	0	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.4)
爪の障害 NOS	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
斑状皮疹	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
血管神経性浮腫	0	1 (0.1)	0	0	0
冷湿	0	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
顔面浮腫	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
皮膚変色	0	1 (0.1)	0	0	0
皮膚障害 NOS	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
挫傷	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状出血	0	0	1 (0.1)	0	0
湿疹 NOS	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
毛質異常	0	0	1 (0.1)	0	0
剥脱性皮膚炎 NOS	0	0	0	0	1 (0.2)
寝汗	1 (0.7)	0	2 (0.2)	2 (0.3)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0
痒疹	0	0	1 (0.1)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
斑状丘疹性皮疹	0	0	1 (0.1)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	2 (0.3)	0
皮膚壊死	0	0	1 (0.1)	0	0
皮下結節	0	0	0	1 (0.2)	0
中毒疹	0	0	1 (0.1)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	34 (23.4)	153 (13.9)	141 (14.0)	87 (13.8)	28 (6.2)
骨痛	24 (16.6)	100 (9.1)	82 (8.1)	54 (8.6)	18 (4.0)
筋痛	7 (4.8)	35 (3.2)	31 (3.1)	17 (2.7)	5 (1.1)
関節痛	15 (10.3)	33 (3.0)	32 (3.2)	19 (3.0)	3 (0.7)
背部痛	6 (4.1)	9 (0.8)	12 (1.2)	8 (1.3)	0
四肢痛	2 (1.4)	9 (0.8)	7 (0.7)	8 (1.3)	0
筋痙攣	2 (1.4)	6 (0.5)	6 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.2)
筋骨格痛	0	4 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.7)
頸部痛	1 (0.7)	4 (0.4)	0	2 (0.3)	0
胸壁痛	1 (0.7)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)	0
関節硬直	1 (0.7)	3 (0.3)	4 (0.4)	0	0
筋脱力 NOS	0	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	0
関節炎 NOS	1 (0.7)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
関節滲出液	0	1 (0.1)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.2)	0
筋硬直	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
筋攣縮	0	1 (0.1)	0	0	0
頸部硬直	0	1 (0.1)	0	0	0
骨関節炎 NOS	0	1 (0.1)	0	0	0
顎痛	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.2)	0

薬剤及び投与量	ゾレドロン酸			バミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満 **	4mg	8/4mg***		
腎及び尿路障害	1 (0.7)	20 (1.8)	34 (3.4)	5 (0.8)	6 (1.3)
腎機能障害 NOS	0	9 (0.8)	8 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
夜間頻尿	0	2 (0.2)	0	0	0
腎不全 NOS	0	2 (0.2)	3 (0.3)	0	2 (0.4)
急性腎不全	0	2 (0.2)	18 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
頻尿	0	2 (0.2)	0	0	1 (0.2)
血尿	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
尿意切迫	0	1 (0.1)	0	0	0
慢性腎不全	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
腎臓病	0	1 (0.1)	0	0	0
急性腎前性腎不全	0	0	1 (0.1)	0	0
腎結石 NOS	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0	0
排尿障害	0	0	0	1 (0.2)	0
後天性ファンコニー症候群	0	0	1 (0.1)	0	0
腰部痛	0	0	0	1 (0.2)	0
乏尿	0	0	2 (0.2)	0	0
腎障害 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
排尿躊躇	0	0	0	0	1 (0.2)
生殖系及び乳房障害	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
無月経 NOS	0	1 (0.1)	0	0	0
月経過多	0	1 (0.1)	0	0	0
外陰腔乾燥	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
骨盤痛 NOS	0	0	1 (0.1)	0	0

薬剤及び投与量	ゾレドロン酸			パミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満 **	4mg	8/4mg***		
全身障害及び投与局所様態	28 (19.3)	187 (17.0)	201 (20.0)	114 (18.1)	28 (6.2)
発熱	9 (6.2)	79 (7.2)	89 (8.8)	34 (5.4)	8 (1.8)
疲労	8 (5.5)	45 (4.1)	43 (4.3)	31 (4.9)	7 (1.5)
インフルエンザ様疾患	7 (4.8)	40 (3.6)	38 (3.8)	28 (4.4)	3 (0.7)
悪寒	3 (2.1)	33 (3.0)	45 (4.5)	21 (3.3)	3 (0.7)
疼痛 NOS	5 (3.4)	18 (1.6)	16 (1.6)	20 (3.2)	1 (0.2)
脱力	0	11 (1.0)	11 (1.1)	3 (0.5)	2 (0.4)
無力症	0	8 (0.7)	8 (0.8)	3 (0.5)	0
嗜眠	3 (2.1)	7 (0.6)	6 (0.6)	1 (0.2)	0
けん怠感	1 (0.7)	7 (0.6)	8 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)
末梢腫脹	0	6 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.6)	0
下肢浮腫	3 (2.1)	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.3)	0
注射部位疼痛	0	3 (0.3)	4 (0.4)	4 (0.6)	0
冷感	0	2 (0.2)	0	0	0
熱感	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
投与部位疼痛	0	1 (0.1)	0	0	0
胸痛	1 (0.7)	1 (0.1)	0	3 (0.5)	0
衰弱	0	1 (0.1)	0	0	0
炎症 NOS	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
注射部位刺激感	0	1 (0.1)	0	0	0
注射部位反応 NOS	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.4)
関節腫脹	0	1 (0.1)	0	0	0
粘膜の炎症 NOS	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
神経痛 NOS	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
顔面痛	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
口渇	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
投与部位色素沈着変化	0	0	1 (0.1)	0	0
投与部位発疹	0	0	0	1 (0.2)	0
腋窩痛	0	0	0	1 (0.2)	0
胸部絞扼感	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
びくびく感	0	0	0	2 (0.3)	0
単径部痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位灼熱感	0	0	1 (0.1)	0	0
注射部位紅斑	0	0	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位硬結	0	0	0	1 (0.2)	0
注射部位炎症	0	0	0	0	1 (0.2)
注射部位浮腫	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位静脈炎	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (0.2)
頸部浮腫	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
壊死 NOS	0	0	0	1 (0.2)	0
浮腫 NOS	0	0	0	2 (0.3)	0
末梢性浮腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0
体温調節障害 NOS	0	0	3 (0.3)	2 (0.3)	0

薬剤及び投与量	ゾレドロン酸			バミドロン酸二 ナトリウム 90mg****	プラセボ
	4mg 未満 **	4mg	8/4mg***		
臨床検査	3 (2.1)	27 (2.5)	36 (3.6)	9 (1.4)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	13 (1.2)	29 (2.9)	8 (1.3)	1 (0.2)
臨床検査異常 NOS	0	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0
血中尿素増加	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
体重増加	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	1 (0.1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.1)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
体重減少	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
血中クレアチン増加	0	0	2 (0.2)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.1)	0	0
体温上昇	2 (1.4)	0	0	0	0
肝機能検査 NOS 異常	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
トランスアミナーゼ NOS 上昇	0	0	0	1 (0.2)	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)
薬物毒性 NOS	0	1 (0.1)	0	0	0
骨折 NOS	0	1 (0.1)	0	0	0
神経毒性 NOS	0	0	0	0	1 (0.2)
神経損傷	0	0	0	1 (0.2)	0
処置後痛	0	0	0	1 (0.2)	0
社会環境	0	0	0	1 (0.2)	0
不動期間の延長	0	0	0	1 (0.2)	0

* : 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するゾメタ点滴静注 4mg/100mL の用法及び用量は「通常、成人には1 ボトル（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。」、ゾメタ点滴静注 4mg/5mL は「通常、成人にはゾレドロン酸として 4mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）100mL 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。」となっている。

** : ゾレドロン酸 0.4 又は 2mg を投与した。

*** : 当初ゾレドロン酸 8mg が投与されていたが、血清クレアチニン増加の頻度と 8mg 投与の関連性が認められたことから、試験期間中にプロトコールの変更が行われ、8mg 投与群は全て 4mg 投与に変更された。

**** : バミドロン酸二ナトリウム 90mg の日本における効能又は効果は「乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること）」となっている。

4) 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

副作用	件数
安全性解析対象症例数	1073
副作用等の発現症例数	95
副作用等の発現件数	135
感染症および寄生虫症	3
骨髄炎	1
歯周炎	1
肺炎*	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1
癌疼痛	1
血液およびリンパ系障害	2
貧血	1
播種性血管内凝固*	1
代謝および栄養障害	34
低アルブミン血症*	2
低カルシウム血症	29
低カリウム血症	2
低リン酸血症	1
低蛋白血症*	1
食欲減退	2
精神障害	1
うつ病*	1
摂食障害*	1
神経系障害	2
頭痛	1
視神経炎*	1
心臓障害	1
心嚢液貯留*	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1
胸水*	1
胃腸障害	5
下痢	1
悪心	4
嘔吐	1

副作用	件数
安全性解析対象症例数	1073
皮膚および皮下組織障害	1
発疹	1
筋骨格系および結合組織障害	3
関節痛	1
背部痛	2
四肢痛	1
顎痛*	1
腎および尿路障害	6
腎障害	1
腎不全	1
腎機能障害	4
一般・全身障害および投与部位の状態	23
石灰沈着症*	1
胸痛	1
倦怠感	4
発熱	19
臨床検査	30
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
血中アルブミン減少*	1
血中カルシウム減少	4
血中カルシウム増加*	1
血中クレアチニン減少*	1
血中クレアチニン増加	11
血中乳酸脱水素酵素増加*	2
血中カリウム増加	1
血中ナトリウム増加	1
血中尿素増加	12
C-反応性蛋白増加*	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
血小板数減少	1
体重減少*	1
白血球数減少	1

*：現行の「使用上の注意」から予測できない有害事象

5) 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患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

副作用	件数
安全性解析対象症例数	1377
副作用等の発現症例数	220
副作用等の発現件数	290
感染症及び寄生虫症	4
骨髄炎	2
歯周炎	1
副鼻腔炎*	1
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2
骨髄異形成症候群*	1
脳新生物*	1
代謝および栄養障害	157
脱水*	1
低アルブミン血症*	1
低カルシウム血症	155
低カリウム血症	2
精神障害	2
譫妄*	1
不眠症	1
神経系障害	4
頭痛	2
感覚鈍麻	3
胃腸障害	10
齦炎*	1
腸管穿孔*	1
悪心	2
口内炎	3
歯痛*	4
嘔吐	1
肝胆道系障害	1
肝障害	1
皮膚及び皮下組織障害	4
皮膚炎*	1
発疹	3
筋骨格系及び結合組織障害	20
関節痛	2

副作用	件数
安全性解析対象症例数	1377
骨障害*	1
骨痛	6
骨炎	1
顎痛*	1
筋骨格不快感	1
顎骨壊死	9
腎及び尿路障害	10
水腎症*	1
急性腎不全	1
腎機能障害	8
一般・全身障害及び投与部位の状態	17
状態悪化*	1
死亡*	1
倦怠感	2
発熱	15
臨床検査	33
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3
血中ビリルビン増加*	1
血中カルシウム減少	2
血中クレアチニン増加	15
血中ブドウ糖増加*	1
血中カリウム増加	1
血中尿素減少*	2
血中尿素増加	15
C-反応性蛋白増加*	1
好酸球数増加*	1
ヘマトクリット減少	1
ヘモグロビン減少	1
総蛋白増加*	1
赤血球数減少	1
白血球数減少	1
白血球数増加*	1
血中アルカリホスファターゼ増加*	1

*: 使用上の注意に記載されていない副作用を示す。

6) 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患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査の長期使用における副作用の種類別発現状況一覧

副作用	件数
安全性解析対象症例数	1377
副作用等の発現症例数	239
副作用等の発現件数	323
感染症及び寄生虫症	7
骨髄炎	4
歯周炎	1
肺炎*	1
副鼻腔炎*	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2
骨髄異形成症候群*	1
脳新生物*	1
血液およびリンパ系障害	1
播種性血管内凝固*	1
代謝および栄養障害	164
脱水*	2
高カルシウム血症*	1
低アルブミン血症*	1
低カルシウム血症	160
低カリウム血症	2
精神障害	2
譫妄*	1
不眠症	1
神経系障害	5
脳出血*	1
頭痛	2
感覚鈍麻	3
耳および迷路障害	1
回転性めまい*	1
頭位性回転性めまい*	1
胃腸障害	14
齦炎*	2
胃炎*	1
歯肉痛*	1
腸管穿孔*	1
悪心	2
口内炎	3
歯痛*	4
嘔吐	2
肝胆道系障害	1
肝障害	1
皮膚および皮下組織障害	4
皮膚炎*	1
発疹	3

副作用	件数
安全性解析対象症例数	1377
筋骨格系および結合組織障害	23
関節痛	3
骨障害*	1
骨痛	6
骨炎	1
顎痛*	1
筋骨格不快感	1
顎骨壊死	11
腎および尿路障害	13
水腎症*	1
頻尿*	1
急性腎不全	1
尿閉*	1
腎機能障害	9
生殖系および乳房障害	1
良性前立腺肥大症*	1
一般・全身障害および投与部位の状態	17
状態悪化*	1
死亡*	1
倦怠感	2
発熱	15
臨床検査	36
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3
血中ビリルビン増加*	1
血中カルシウム減少	2
血中クレアチニン増加	17
血中ブドウ糖増加*	1
血中カリウム増加	1
血中尿素減少*	2
血中尿素増加	16
C-反応性蛋白増加*	2
好酸球数増加*	1
ヘマトクリット減少	2
ヘモグロビン減少	2
リンパ球数減少*	1
総蛋白増加*	1
赤血球数減少	1
白血球数減少	1
白血球数増加*	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1
傷害、中毒および処置合併症	1
歯牙損傷*	1

*: 使用上の注意に記載されていない副作用を示す。

製造販売

(試料請求先)

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1