

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

<p>骨吸収抑制剤</p> <h1>ゾレドロン酸点滴静注4mg/5mL「F」</h1> <p>ZOLEDRONIC ACID intravenous infusion</p> <p>ゾレドロン酸水和物注射液</p>
---

剤形	注射剤（バイアル）
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	1 バイアル中、ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg) 含有
一般名	和名：ゾレドロン酸水和物（JAN） 洋名：Zoledronic Acid Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日：2014年2月14日 薬価基準収載年月日：2014年6月20日 発売年月日：2014年6月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所 属： 連 絡 先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujipharma.jp/">http://www.fujipharma.jp/</a>

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。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

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

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ゾレドロン酸は第三世代のビスホスホネート製剤であり、強力な骨吸収抑制作用をもつ。本邦では、2005年1月に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の治療薬として上市されている。

本剤 ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL「F」は、富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、2014 年 2 月に製造販売承認を取得、同年 6 月に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・ ビスホスホネート系の骨吸収抑制剤である。
- ・ ビスホスホネート製剤の中でも強力な骨吸収抑制作用を示し、悪性腫瘍による高カルシウム血症及び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、適応をもつ。
- ・ 本剤は第三世代のビスホスホネート系製剤であり、投与時間も 15 分間程度で投与することができる。<sup>1)</sup>
- ・ 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。  
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（浮腫、呼吸困難、肺水腫）、低カルシウム血症、間質性肺炎、顎骨壊死・顎骨骨髄炎、外耳道骨壊死、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。

## Ⅱ. 名称に関する項目

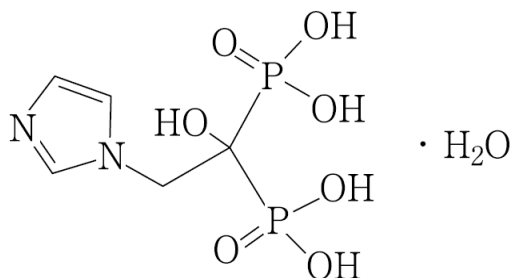
### 1. 販売名

- (1) 和名 : ゼレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「F」
- (2) 洋名 : ZOLEDRONIC ACID intravenous infusion
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名+剤型+含量+会社名(屋号)に基づく。  
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法) : ゼレドロン酸水和物 (JAN)
- (2) 洋名(命名法) : Zoledronic Acid Hydrate (JAN)
- (3) ステム : カルシウム代謝調節剤補助薬 -dronic acid

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O  
分子量 : 290.10

### 5. 化学名(命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### 7. CAS 登録番号

165800-06-6

### **Ⅲ. 有効成分に関する項目**

#### **1. 物理化学的性質**

- (1) 外観・性状：白色の結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：水に溶けにくく、メタノール及びエタノール（95）にほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：該当資料なし

#### **2. 有効成分の各種条件下における安定性**

該当資料なし

#### **3. 有効成分の確認試験法**

- (1) 紫外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (2) 薄層クロマトグラフィー

#### **4. 有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「F」	
有効成分	ゾレドロン酸水和物	
含量 (1 バイアル中)	4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg)	
添加物	D-マンニトール	220.0mg
	クエン酸ナトリウム水和物	24.0mg
pH	5.7~6.7	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1	
性状	無色澄明の液	
剤形	注射剤 (バイアル)	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：上記表参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) 電解質の濃度：該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量：該当しない

(5) その他：なし

### 3. 注射剤の調製法

該当資料なし

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない



## 5. 製剤の各種条件下における安定性

### 加速試験<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

	0 ヶ月時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	無色澄明の液であった			
浸透圧比	1.10	1.11	1.10	1.11
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH	6.26	6.27	6.26	6.25
エンドトキシン	適合	—	—	適合
不溶性異物	※1	※1	※1	※1
不溶性微粒子	適合	適合	適合	適合
無菌試験	※2	—	—	※2
採取容量	適合	—	—	適合
純度試験 類縁物質 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
定量値 (%)	100.0	99.6	99.5	100.2

※1：透明で、たやすく検出される不溶性異物を認めなかった。

※2：菌の発育を認めなかった。

## 6. 溶解後の安定性

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、使用前に室温に戻してから使用すること。

（「IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照）

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

### pH 変動試験値<sup>3)</sup>

単位/容量	pH 規格	試料 pH	0.1 mol/L 塩酸添加 (A)	最終 pH	変動指数	変化所見
			0.1 mol/L 水酸化ナトリウム添加 (B)			
4mg/5mL	5.7～6.7	6.24	(A) 10.0mL	1.38	4.86	変化なし
			(B) 10.0mL	12.59	6.35	変化なし

配合変化表<sup>4)</sup>は巻末を参照。

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当資料なし

**14. その他**

なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症
2. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

### 2. 用法及び用量

#### 1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

通常、成人には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。

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 軽症（血清補正カルシウム値 12mg/dL 未満）の高カルシウム血症患者では、補液による治療が効果不十分で症状の改善がみられないなど本剤の投与が必要と判断される場合に投与すること。
2. 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を再投与する場合、初回投与と同様に 4mg を点滴静脈内投与すること。[日本人で 4mg を超えた用量の再投与及び 3 回以上の投与の使用経験がない。]
3. 腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて、下表のとおり投与量を調節すること。（「VIII-14. 適用上の注意」の項参照）

	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

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）  
該当資料なし
- (2) 臨床効果  
該当資料なし
- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験  
該当資料なし
- (4) 探索的試験：用量反応探索試験  
該当資料なし
- (5) 検証的試験
  - 1) 無作為化並行用量反応試験
  - 2) 比較試験
  - 3) 安全性試験
  - 4) 患者・病態別試験  
いずれも該当資料なし
- (6) 治療的使用
  - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）  
該当資料なし
  - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当資料なし

## **VI. 薬効薬理に関する項目**

### **1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群**

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

### **2. 薬理作用**

(1) 作用部位・作用機序

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に対して骨吸収を抑制することで、血清カルシウム値を低下させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## **Ⅶ. 薬物動態に関する項目**

### **1. 血中濃度の推移・測定法**

- (1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度： 該当資料なし
- (4) 中毒域：該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内変動要因：該当資料なし

### **2. 薬物速度論的パラメータ**

- (1) 解析方法：該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ：該当資料なし
- (4) 消失速度定数：該当資料なし
- (5) クリアランス：該当資料なし
- (6) 分布容積：該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：該当資料なし

### **3. 吸収**

該当資料なし

### **4. 分布**

- (1) 血液－脳関門通過性：該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性：該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性：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

### **5. 代謝**

- (1) 代謝部位及び代謝経路：該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率：該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし

### **6. 排泄**

- (1) 排泄部位及び経路：主として腎<sup>1)</sup>
- (2) 排泄率：該当資料なし
- (3) 排泄速度：該当資料なし

### **7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

### **8. 透析等による除去率**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

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

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は他のビスホスホン酸塩に対し、過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅶ. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- (2) 本剤の各投与前に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。また、本剤投与後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。本剤投与後に腎機能が悪化した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を継続投与する場合、投与前に腎機能障害のある患者では、血清クレアチニンが投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では、血清クレアチニンが投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤投与後は、血清補正カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の変動に注意すること。本剤投与により、低カルシウム血症が投与初日～10日目頃に出現する可能性があるため、血清補正カルシウム値には特に注意すること。なお、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変を有する患者に対しては、必要に応じてカルシウム及びビタミンDを補給させるよう指導すること。
- (5) 臨床症状（QT延長、けいれん、テタニー、しびれ、失見当識等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。
- (6) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。  
本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。  
また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。
- (7) ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において、外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では、耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。
- (8) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、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。
- (9) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を投与する場合、化学療法あるいは内分泌療法等の抗癌療法と併用することが望ましい。



## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシトニン製剤 カルシトニン エルカトニン サケカルシトニン	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 <sup>注)</sup>	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。 <sup>注)</sup>	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。 <sup>注)</sup>	相互に作用を増強する。

注)「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **急性腎障害、間質性腎炎、ファンコニー症候群**：急性腎障害、間質性腎炎、ファンコニー症候群（低リン血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス等を主症状とする近位腎尿細管障害）等の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 2) **うっ血性心不全（浮腫、呼吸困難、肺水腫）**：輸液過量負荷によりうっ血性心不全（浮腫、呼吸困難、肺水腫）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照）
- 3) **低カルシウム血症**：QT延長、けいれん、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、カルシウム剤の点滴投与等の適切な処置を行うこと。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 4) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) **顎骨壊死・顎骨骨髓炎**：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 6) **外耳道骨壊死**：外耳道骨壊死があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 7) **大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折**：大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等において非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

(3) その他の副作用

	頻度不明
血液系	貧血、血小板減少、白血球減少、汎血球減少
過敏症 <sup>注1)</sup>	紅斑、水泡、皮疹、湿疹、そう痒、紅斑性皮疹、斑状皮疹、血管神経性浮腫、じん麻疹
代謝及び栄養	低リン酸血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、高ナトリウム血症
精神	不安、睡眠障害、錯乱、幻覚
神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、錯感覚、知覚過敏、振戦、傾眠
眼	結膜炎、結膜充血、霧視、ブドウ膜炎、上強膜炎、強膜炎、眼窩の炎症（眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等）
心臓	徐脈、低血圧、高血圧
呼吸器系	呼吸困難、咳嗽
胃腸	嘔気、下痢、便秘、腹痛、食欲不振、嘔吐、口内炎、歯周病（歯肉炎、歯周炎等）、消化不良、口内乾燥
肝胆道系	肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP 増加）
筋骨格系	関節痛 <sup>注2)</sup> 、骨痛 <sup>注2)</sup> 、関節硬直、筋肉痛 <sup>注2)</sup> 、筋硬直、背部痛 <sup>注2)</sup> 、全身痛 <sup>注2)</sup>
腎及び尿路	尿中 $\beta_2$ -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、 $\beta$ -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 <sup>注2)</sup> 、けん怠感 <sup>注2)</sup> 、脱力、疲労 <sup>注2)</sup> 、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒 <sup>注2)</sup> 、口渇、関節炎 <sup>注2)</sup> 、関節腫脹 <sup>注2)</sup> 、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 <sup>注2)</sup>

注1) このような場合には投与を中止すること。  
注2) 急性期反応（本剤投与後3日以内に発現し、通常は数日以内に回復する）に該当する副作用を含む。

- (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：該当資料なし  
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：該当資料なし  
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

### 9. 高齢者への投与

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

#### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[妊娠動物（ラット）への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) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。[全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]
- (3) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。[類薬のパミドロン酸二ナトリウムにおいて、動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

#### 11. 小児等への投与

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

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

#### 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。

#### 14. 適用上の注意

- (1) 投与速度：15分間以上かけて点滴静脈内注射すること。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項及び「Ⅴ-2. 用法及び用量」の項参照）
- (2) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- (3) カルシウム及びマグネシウムを含有する点滴用液と混合しないこと。
- (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。
- (5) 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。

#### 15. その他の注意

なし

16. その他  
なし

## **Ⅸ. 非臨床試験に関する項目**

### **1. 薬理試験**

- (1) 薬効薬理試験 : 該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 : 該当資料なし
- (4) その他の薬理試験 : 該当資料なし

### **2. 毒性試験**

- (1) 単回投与毒性試験 : 該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験 : 該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験 : 該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性 : 該当資料なし

## **X. 管理的事項に関する項目**

### **1. 規制区分**

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：毒薬

### **2. 有効期間又は使用期限**

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

### **3. 貯法・保存条件**

室温保存

### **4. 薬剤取扱い上の注意点**

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

### **5. 承認条件等**

該当しない

### **6. 包装**

4mg/5mL 1 バイアル

### **7. 容器の材質**

外箱、ラベル : 紙

バイアル : 環状ポリオレフィン（本体）、ポリプロピレン、金属（キャップ）、  
ブチルゴム（ゴム栓）

### **8. 同一成分・同効薬**

< 同一成分薬 >

先発薬：ゾメタ点滴静注 4mg/5mL、4mg/100mL（ノバルティスファーマ）

リクラスト点滴静注液 5mg（旭化成＝ノバルティスファーマ AG）

< 同効薬 >

[悪性腫瘍による高カルシウム血症]

パミドロン酸二ナトリウム

[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障害]

デノスマブ（遺伝子組換え）

**9. 国際誕生年月日**

不明

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造承認年月日：2014年2月14日

承認番号：22600AMX00460000

**11. 薬価基準収載年月日**

2014年6月20日

**12. 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**

該当しない

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「F」	123513501	3999423A1052	622351301

**17. 保険給付上の注意**

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版下巻, 高折修二他監訳, 廣川書店, 2134-2137.
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (加速試験)
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (pH変動試験)
- 4) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (配合変化試験)

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当しない

### **2. 海外における臨床支援情報**

(1) 妊婦への投与に関する情報

(2) 小児への投与に関する情報



### **XⅢ. 備考**

その他の関連資料

**別紙：配合変化表**

**ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「F」 配合変化試験**

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL「F」1 瓶を以下の薬剤と配合した。配合後は室温（15～30℃）、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率（含量）の測定を行った。

※ランダ注 50mg/100mL との配合液は遮光下で保存

分類	配合薬剤	配合量	希釈液	試験項目	配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
輸液類	大塚蒸留水 (大塚製薬工場)	100mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.47	6.56	6.58	6.58
				残存率(%)	100.0	99.8	99.5	98.8
	大塚生食注 (大塚製薬工場)	100mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.00	5.98	6.00	6.00
				残存率(%)	100.0	101.0	100.1	98.5
	大塚糖液 5% (大塚製薬工場)	100mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.55	6.51	6.53	6.55
				残存率(%)	100.0	101.0	100.0	100.0
	果糖注 5%「フソー」 (扶桑薬品工業)	500mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	3.80	3.77	3.80	3.82
				残存率(%)	100.0	100.7	101.3	101.4
	キリット注 5% (大塚製薬工場)	500mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.65	6.65	6.60	6.68
				残存率(%)	100.0	100.6	100.5	99.4
	KCL 補正液 1mEq/mL (大塚製薬工場)	20mL	生食 100mL	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
				pH	5.85	5.86	5.86	5.83
				残存率(%)	100.0	98.6	101.6	100.7
ソリタ-T1 号輸液 (味の素製薬)	200mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.67	5.67	5.68	5.71	
			残存率(%)	100.0	102.2	101.2	99.6	
ソリタ-T2 号輸液 (味の素製薬)	200mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	4.98	4.98	4.99	5.02	
			残存率(%)	100.0	101.3	100.8	99.8	
ソリタ-T3 号輸液 (エイワイファーマ)	200mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.71	5.69	5.70	5.73	
			残存率(%)	100.0	100.6	99.2	99.2	
ソリタ-T4 号輸液 (味の素製薬)	200mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	5.85	5.84	5.86	5.88	
			残存率(%)	100.0	98.4	97.9	98.4	

分類	配合薬剤	配合量	希釈液	試験項目	配合直後	3時間後	6時間後	24時間後
輸液類	フルクトラクト注 (大塚製薬工場)	200mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	4.96	4.98	4.96	4.97
				残存率(%)	100.0	98.6	99.1	99.0
	マルトス輸液 10% (大塚製薬工場)	500mL		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.34	6.34	6.32	6.34
				残存率(%)	100.0	100.5	100.7	101.4
	ラシックス注 20mg (サノフィ)	20mg/2mL	生食 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.06	6.05	6.04	6.03
				残存率(%)	100.0	100.8	101.7	103.4
ホルモン剤 副腎皮質	水溶性プレドニン 50mg (塩野義製薬)	50mg	生食 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.42	6.43	6.42	6.40
				残存率(%)	100.0	98.8	102.1	102.4
抗腫瘍剤	アドリアシン注 10 (協和発酵キリン)	60mg	生食 500mL	外観	橙赤色澄明	橙赤色澄明	橙赤色澄明	橙赤色澄明
				pH	6.05	6.05	6.03	6.02
				残存率(%)	100.0	101.5	98.9	99.6
	オンコビン注射用 1mg (日本化薬)	1mg	生食 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.97	5.96	5.97	5.96
				残存率(%)	100.0	99.1	97.9	98.4
	注射用エンドキサン 100mg (塩野義製薬)	600mg	生食 500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.07	6.00	5.94	5.64
				残存率(%)	100.0	101.7	100.6	100.0
	ファルモルビシン 注射用 10mg (ファイザー)	90mg	生食 500mL	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
				pH	6.00	6.02	5.99	5.97
				残存率(%)	100.0	98.6	99.4	100.7
	ランダ注 50mg/100mL (日本化薬)	40mL	生食 100mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	5.81	5.81	5.81	5.82
				残存率(%)	100.0	99.9	100.9	103.1