

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

## 骨吸収抑制剤

### ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」

### Zoledronic Acid

剤形	注射液
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袋（100mL）中 ゾレドロン酸水和物 4.264mg（ゾレドロン酸として 4.0mg）含有
一般名	和名：ゾレドロン酸水和物 洋名：Zoledronic Acid Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2014年 2月 14日 薬価基準収載：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：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2019年12月改訂（第5版，承認条件削除による改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.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式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。

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

### 2. IFとは

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

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

#### 【IFの様式】

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

#### 【IFの作成】

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

## **【IFの発行】**

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

### **3. IFの利用にあたって**

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

### **4. 利用に際しての留意点**

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

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

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	17
1. 開発の経緯 .....	1	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬物速度論的パラメータ .....	17
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	3. 吸収 .....	17
1. 販売名 .....	2	4. 分布 .....	17
2. 一般名 .....	2	5. 代謝 .....	18
3. 構造式又は示性式 .....	2	6. 排泄 .....	18
4. 分子式及び分子量 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	18
5. 化学名（命名法） .....	2	8. 透析等による除去率 .....	18
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	19
7. CAS登録番号 .....	2	1. 警告内容とその理由 .....	19
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	19
1. 物理化学的性質 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	19
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	5. 慎重投与内容とその理由 .....	19
4. 有効成分の定量法 .....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	19
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	7. 相互作用 .....	21
1. 剤形 .....	4	8. 副作用 .....	21
2. 製剤の組成 .....	4	9. 高齢者への投与 .....	22
3. 注射剤の調製法 .....	4	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	23
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	11. 小児等への投与 .....	23
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	23
6. 溶解後の安定性 .....	6	13. 過量投与 .....	23
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8	14. 適用上の注意 .....	23
8. 生物学的試験法 .....	13	15. その他の注意 .....	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	13	16. その他 .....	24
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	25
11. 力価 .....	13	1. 薬理試験 .....	25
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	13	2. 毒性試験 .....	25
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....	13	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	26
14. その他 .....	13	1. 規制区分 .....	26
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	14	2. 有効期間又は使用期限 .....	26
1. 効能又は効果 .....	14	3. 貯法・保存条件 .....	26
2. 用法及び用量 .....	14	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	26
3. 臨床成績 .....	15	5. 承認条件等 .....	26
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	16	6. 包装 .....	26
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 .....	16		
2. 薬理作用 .....	16		

7. 容器の材質 .....	26
8. 同一成分・同効薬 .....	26
9. 国際誕生年月日 .....	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	27
11. 薬価基準収載年月日 .....	27
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 .....	27
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 .....	27
14. 再審査期間 .....	27
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 .....	27
16. 各種コード .....	27
17. 保険給付上の注意 .....	27
<b>X I. 文献</b> .....	<b>28</b>
1. 引用文献 .....	28
2. その他の参考文献 .....	28
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>28</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	28
2. 海外における臨床支援情報 .....	28
<b>X III. 備考</b> .....	<b>28</b>
その他の関連資料 .....	28
<b>付表 1—1</b> .....	<b>29</b>
<b>付表 1—2</b> .....	<b>30</b>
<b>付表 1—3</b> .....	<b>31</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ゾレドロン酸水和物を有効成分とする骨吸収抑制剤である。

「ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験等を実施し、2014年2月14日に承認を取得、2014年6月20日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、ゾレドロン酸水和物を含有する骨吸収抑制剤である。
- (2) 本剤は希釈済みのバッグ製剤である。
- (3) 両面印刷ラベルを使用していて、オモテ面には販売名、一般名、組成、規制区分、製造番号、使用期限、社名等の他に、「15分以上かけて点滴」の表示がある。
- (4) 両面印刷ラベルのウラ面には、販売名及び腎機能の低下に応じた減量基準を表示している。
- (5) 重大な副作用（頻度不明）として、急性腎不全、間質性腎炎、ファンコニー症候群、うっ血性心不全（浮腫、呼吸困難、肺水腫）、低カルシウム血症、間質性肺炎、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」

#### (2) 洋名

Zoledronic Acid

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ゾレドロン酸水和物 (JAN)

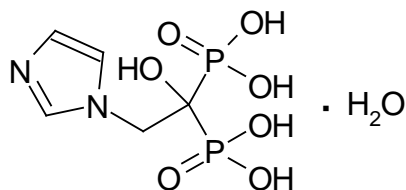
#### (2) 洋名 (命名法)

Zoledronic Acid Hydrate (JAN)

#### (3) ステム

カルシウム代謝調節薬：-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 (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名：Zoledronate

### 7. CAS 登録番号

165800-06-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

水, 0.1mol/L 塩酸又は 0.2mol/L 塩化ナトリウム溶液に溶けにくく, メタノール又はエタノール (99.5) にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 239°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 赤外吸収スペクトル測定法

ペースト法により試験を行い, 本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき, 両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 薄層クロマトグラフィー

試料溶液及び標準溶液から得たスポットの  $R_f$  値は等しい。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器: 紫外吸光光度計

移動相: リン酸水素二ナトリウム二水和物, 硫酸水素テトラヘキシルアンモニウム, 水, アセトニトリル, エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム, リン酸混液



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形：注射液

性状：無色澄明の水性注射液

###### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH	6.0~7.0
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

###### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 袋 (100mL) 中ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg) 含有

###### (2) 添加物

D - マンニトール 5100.0mg, クエン酸ナトリウム 24.0mg, 注射用水 (適量)

###### (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

該当資料なし

##### 3. 注射剤の調製法

該当しない

##### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

本品につき加速試験（40℃，75%RH，6 ヶ月）を行った結果，ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

◇ゾレドロン酸点滴静注液4mg/100mLバッグ「日医工」 加速試験 [最終包装形態]

測定項目 <規格>	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <無色澄明の液>	IP011D-1 IP011D-2 IP011D-3	適合	同左	同左	同左
確認試験 (HPLC)	IP011D-1 IP011D-2 IP011D-3	適合	同左	同左	同左
pH <6.0~7.0>	IP011D-1 IP011D-2 IP011D-3	6.48~6.50 6.51~6.54 6.49~6.52	6.49 6.49~6.50 6.49~6.51	6.50~6.51 6.50~6.52 6.51~6.52	6.49~6.51 6.52 6.52~6.54
浸透圧比 (生理食塩液に対する比) <約1>	IP011D-1 IP011D-2 IP011D-3	1.05 1.05 1.04~1.05	1.05 1.05 1.04~1.05	1.05 1.05 1.05	1.05 1.05 1.05
採取容量試験 (mL) <100mL以上>	IP011D-1 IP011D-2 IP011D-3	100.2~101.4 100.0~100.2 101.2~105.8	— — —	100.4~101.8 101.8~102.4 103.6~103.8	100.6~103.8 101.6~102.2 100.4~102.2
含量 (%) ※ <95.0~105.0%>	IP011D-1 IP011D-2 IP011D-3	102.00~102.34 100.09~100.89 101.51~101.83	101.47~102.46 100.52~101.08 101.36~102.07	101.07~101.91 99.61~100.85 100.44~101.19	100.46~102.19 100.22~102.18 100.27~101.91

その他にエンドトキシン試験，不溶性異物試験，不溶性微粒子試験及び無菌試験は，規格に適合した。

※：表示量に対する含有率 (%)

### (2) 加熱試験

本品につき加熱状態（50℃±1℃，2 ヶ月，ポリエチレン製袋，ラベルあり，外袋入）での安定性を検討した。 [ ロット：A2A3A (n=3) ]

試験項目	加熱状態 (50℃±1℃)		
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月
性状	無色澄明の液	同左	同左
確認試験	規格に適合	同左	同左
pH	6.49~6.50	6.53~6.55	6.53~6.57
浸透圧比	1.02	1.02~1.03	1.04
不溶性異物	規格に適合	同左	同左
不溶性微粒子	規格に適合	同左	同左
定量	99.22~99.41%	98.46~99.91%	99.48~100.28%
純度試験*	個々のピーク：0.03~0.09% 合計：0.06~0.35%	個々のピーク：0.02~0.11% 合計：0.08~0.14%	個々のピーク：0.07~0.20% 合計：0.19~0.55%

\*：純度試験は製品規格に設定されていないが，類縁物質について，個々のピーク面積及び成分以外のピーク面積合計を測定した。

### (3) 光過酷試験

本品につき曝光状態（120 万 Lx・hr(200W・h/m<sup>2</sup>), ポリエチレン製袋, ラベルなし, 外袋なし) の安定性を検討した。 [ ロット : A2A3A (n=3) ]

試験項目	曝光 (室温) 状態	
	開始時	120万Lx・hr
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	規格に適合	同左
pH	6.49~6.50	6.45~6.49
浸透圧比	1.02	1.01
不溶性異物	規格に適合	同左
不溶性微粒子	規格に適合	同左
定量	99.22~99.41%	97.45~99.59%
純度試験*	個々のピーク : 0.03~0.09% 合計 : 0.06~0.35%	個々のピーク : 0.05~0.18% 合計 : 0.16~0.35%

\* : 純度試験は製品規格に設定されていないが, 類縁物質について, 個々のピーク面積及び成分以外のピーク面積合計を測定した。

## 6. 溶解後の安定性

### 希釈後の安定性試験

本品 (ロット A2A3A) を, 日局生理食塩液及び日局ブドウ糖注射液 (5%) で以下の濃度に調整し, 24 時間の安定性を検討した。 [保存条件 : 4℃±2℃ (遮光)]

#### ①日局生理食塩液による濃度調整

試料	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 生理食塩液の量(mL)	調整後の本剤の濃度 (mg/100mL)
生食 A	12.0	12.0	3.5
生食 B	18.0	18.0	3.3
生食 C	25.0	25.0	3.0

#### ②日局ブドウ糖注射液(5%)による濃度調整

試料	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 ブドウ糖注射液の量(mL)	調整後の本剤の濃度 (mg/100mL)
ブドウ糖 A	12.0	12.0	3.5
ブドウ糖 B	18.0	18.0	3.3
ブドウ糖 C	25.0	25.0	3.0

<試験結果>

①日局生理食塩液による希釈後の安定性

	保存期間 (測定時期)					
	調整直後			24 時間		
	生食 A	生食 B	生食 C	生食 A	生食 B	生食 C
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
pH	6.34	6.23	6.19	6.30	6.24	6.20
浸透圧比	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02
含量(残存率)	100	100	100	99.6	98.7	98.7

②日局ブドウ糖注射液(5%)による希釈後の安定性

	保存期間 (測定時期)					
	調整直後			24 時間		
	ブドウ糖 A	ブドウ糖 B	ブドウ糖 C	ブドウ糖 A	ブドウ糖 B	ブドウ糖 C
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	同左	同左	同左
pH	6.50	6.48	6.49	6.51	6.50	6.50
浸透圧比	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02
含量(残存率)	100	100	100	98.2	97.9	98.1

<添付文書>から抜粋

①用法・用量に関連する使用上の注意

腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて減量すること。減量にあたっては、下表に示した規定量を袋から抜き取り新たに同量の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）を袋に加えて**全量を100mLに調製し投与すること。**

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

②適用上の注意

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。

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本資料は、本剤に関して承認を受けた情報ではありません。

本剤の物理化学的安定性に関する資料であり、他剤と配合して使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討しておりません。

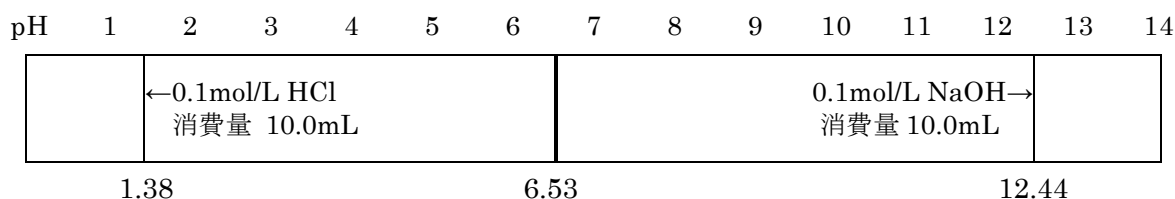
本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、御判断下さいます様、お願いいたします。

### （１）pH 変動スケール<sup>2)</sup>

試験報告日：2014/4/21

◆ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」の pH 変動スケール

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) mL	最終 pH	移動指数	含量（残存率）	
		0.1mol/L NaOH (B) mL			最終 pH 到達直後	24 時間後
ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」	6.53	(A) 10mL	1.38	5.15	100.0	100.8
		(B) 10mL	12.44	5.91	100.0	100.0



### （２）配合変化試験<sup>2)</sup>

試験報告日：2014/7/30

◇ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」

#### <添付文書>から抜粋

##### ①用法・用量に関連する使用上の注意

腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて減量すること。減量にあたっては、下表に示した規定量を袋から抜き取り新たに同量の日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液（5%）を袋に加えて**全量を100mLに調製し投与すること。**

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

##### ②適用上の注意

- ・投与速度：15 分間以上かけて点滴静脈内注射すること。
- ・カルシウム及びマグネシウムを含有する点滴用液と混合しないこと。
- ・減量して投与する場合を除き、希釈又は他の点滴用液と混合しないこと。
- ・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。

試験方法（１） 輸液との配合変化試験 <室温（室内散光下）>

－：配合直後と同様

配合薬剤（配合量） [成分名等]	本品	試験項目	保存時間				
			配合直後	3時間後	6時間後	24時間後	48時間後
KCL 補正液 1mEq/mL (20mL) [塩化カリウム]	100mL	外観	黄色澄明	－	－	－	－
		pH	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
		残存率(%)	100.0	98.6	97.5	97.1	95.0
キリット注 5% (500mL) [キシリトール]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.5	6.4	6.6	6.5	6.3
		残存率(%)	100.0	100.1	99.9	99.8	100.6
大塚生食注 (100mL) [生理食塩液]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	6.1	6.1	6.1	6.0
		残存率(%)	100.0	99.9	99.5	100.3	100.1
ソリターT1号 (200mL) [開始液]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.7	5.7	5.8	5.7	5.7
		残存率(%)	100.0	100.0	100.0	100.1	100.6
ソリターT2号 (200mL) [脱水補給液]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
		残存率(%)	100.0	100.0	99.8	100.5	99.4
ソリターT3号 (200mL) [維持液]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.7	5.8	5.7	5.7	5.7
		残存率(%)	100.0	100.1	99.9	100.1	100.3
ソリターT4号 (200mL) [術後回復液]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.8	5.9	5.9	5.8	5.8
		残存率(%)	100.0	99.3	99.3	100.3	100.2
大塚糖液 5% (100mL) [ブドウ糖]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.5	6.5	6.5	6.4	6.2
		残存率(%)	100.0	99.7	99.8	99.6	100.4
フルクトラクト注 (200mL) [維持液]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
		残存率(%)	100.0	101.0	101.3	100.5	100.9
果糖注 5%「フソー」 (1000mL) [果糖]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
		残存率(%)	100.0	102.8	99.7	99.7	99.0
マルトス輸液 10% (500mL) [マルトース水和物]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	5.9	6.0	5.8	6.1
		残存率(%)	100.0	99.7	99.3	99.2	99.1

試験方法（２） 抗がん剤との配合変化試験 <室温（室内散光下，＊：遮光保存）>

－：配合直後と同様

配合薬剤（配合量） [成分名等]	本品	試験項目	保存時間				
			配合直後	3時間後	6時間後	24時間後	48時間後
注射用エンドキサン（600mg） [シクロホスファミド水和物] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	5.5	5.5	5.7	5.4
		残存率(%)	100.0	99.3	99.3	101.6	99.6
5-FU注（750mg） [フルオロウラシル] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	8.3	8.3	8.3	8.3	8.4
		残存率(%)	100.0	100.3	100.0	98.6	95.7
ジェムザール注射用（1500mg） [ゲムシタピン塩酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	3.2	3.1	3.1	3.2	3.2
		残存率(%)	100.0	100.1	100.4	102.2	100.5
アドリアシン注用（60mg） [ドキソルビシン塩酸塩] ／生理食塩液（406mL）	100mL	外観	橙赤色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	5.8	5.9	5.8	6.0
		残存率(%)	100.0	99.3	99.2	101.3	99.7
ファルモルビシン注射用（90mg） [エピルビシン塩酸塩] ／生理食塩液（445mL）	100mL	外観	赤色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	6.0	6.0	5.9	6.0
		残存率(%)	100.0	99.8	99.8	100.3	100.6
ファルモルビシン RTU 注射液（90mg） [エピルビシン塩酸塩] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	赤色澄明	－	－	－	－
		pH	5.6	5.7	5.7	5.6	5.6
		残存率(%)	100.0	100.2	100.3	100.6	100.7
オンコピン注射用（1mg） [ピンクリスチン硫酸塩] ／生理食塩液（10mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3
		残存率(%)	100.0	99.9	100.0	101.9	100.1
カンプト点滴静注＊（60mg） [イリノテカン塩酸塩水和物] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.8	5.6	5.7	5.7	5.6
		残存率(%)	100.0	99.8	99.7	101.9	100.4
タキソール注射液（260mg） [パクリタキセル] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
		残存率(%)	100.0	100.2	100.2	99.8	101.0
タキソテール点滴静注用（90mg） [ドセタキセル水和物] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.6	5.7	5.5	5.6	5.4
		残存率(%)	100.0	96.3	96.5	96.1	96.4
ワンタキソテール点滴静注（90mg） [ドセタキセル水和物] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.6	5.7	5.6	5.6	5.6
		残存率(%)	100.0	100.0	99.9	99.6	99.7
ナベルピン注（37.5mg） [ピノレルピン酒石酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.1	5.0	5.0	5.0	5.1
		残存率(%)	100.0	100.0	100.0	99.9	99.9
パラプラチン注射液（150mg） [カルボプラチン] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.1	6.1	6.1	6.2	6.2
		残存率(%)	100.0	99.8	99.6	104.1	105.4
ランダ注＊（20mg） [シスプラチン]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	6.0	6.0	6.1	6.0
		残存率(%)	100.0	99.8	99.8	98.8	97.8

試験方法（3） 抗生物質製剤との配合変化試験 <室温（室内散光下）>

－：配合直後と同様

配合薬剤（配合量） [成分名等]	本品	試験項目	保存時間				
			配合直後	3時間後	6時間後	24時間後	48時間後
アミカシン硫酸塩注射液「日医工」（200mg） [アミカシン硫酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.4	6.4	6.4	6.4	6.5
		残存率(%)	100.0	100.2	100.3	100.5	100.9
カルベニン点滴用（500mg） [パニペネム・ベタミプロン]	100mL	外観	淡黄色澄明	－	－	－	黄色澄明
		pH	6.5	6.4	6.3	5.8	5.7
		残存率(%)	100.0	99.8	99.5	99.1	114.4
セファメジンα注射用（2g） [セファゾリンナトリウム水和物]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.1
		残存率(%)	100.0	99.9	100.0	100.5	101.4
ダラシンS注射液（300mg） [クリンダマイシンリン酸エステル]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
		残存率(%)	100.0	100.0	100.2	99.6	99.5
チエナム点滴静注用（500mg） [イミペネム水和物・シラスタチン Na]	100mL	外観	無色澄明	－	－	淡黄色澄明	黄色澄明
		pH	7.3	7.2	7.1	6.5	6.0
		残存率(%)	100.0	100.3	101.5	99.7	99.4
ハベカシン注射液（100mg） [アルベカシン硫酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
		残存率(%)	100.0	99.9	99.1	101.6	101.1
塩酸バンコマイシン点滴静注用（500mg） [バンコマイシン塩酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
		残存率(%)	*	*	*	*	*
フルマリン静注用（1g） [フロモキシセフナトリウム] ／生理食塩液（405mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.7	5.6	5.6	5.6	5.5
		残存率(%)	100.0	100.3	103.4	101.7	101.7
ジフルカン静注液（200mg） [フルコナゾール]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	6.0	6.1	6.1	6.0
		残存率(%)	100.0	100.9	100.5	101.6	100.4
ゾビラックス点滴静注用（250mg） [アシクロビル] ／生理食塩液（10mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	10.3	10.3	10.2	10.3	10.3
		残存率(%)	100.0	100.0	100.2	100.2	100.0

\*：両薬剤のピークが影響するため定量不能



試験方法（４） ビタミン剤、ステロイド等との配合変化試験 <室温（室内散光下）>

－：配合直後と同様

配合薬剤（配合量） [成分名等]	本品	試験項目	保存時間				
			配合直後	3時間後	6時間後	24時間後	48時間後
アレビアチン注（250mg） [フェニトイン Na]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	9.8	10.0	9.9	10.2	10.0
		残存率(%)	100.0	100.0	99.8	100.2	100.0
ラシックス注（20mg） [フロセミド]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
		残存率(%)	100.0	100.1	100.1	100.4	99.9
ザンタック注射液（50mg） [ラニチジン塩酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.8	6.7	6.8	6.7	6.8
		残存率(%)	100.0	100.3	100.3	99.8	99.7
タガメット注射液（200mg） [シメチジン]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
		残存率(%)	100.0	100.2	100.3	100.5	101.2
ゾフラン注（4mg） [オンダンセトロン塩酸塩水和物]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.3	6.3	6.3	6.3	6.2
		残存率(%)	100.0	100.0	100.0	100.1	100.0
カイトリル注（2mg） [グラニセトロン塩酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.3	6.3	6.4	6.3	6.3
		残存率(%)	100.0	100.3	100.2	100.5	100.2
プリンペラン注射液（10mg） [メトクロプラミド]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.4	6.3	6.2	6.3	6.3
		残存率(%)	100.0	99.8	100.0	101.7	100.4
ソル・コーテフ静注用（500mg） [ヒドロコルチゾンコハク酸エステル Na] ／5%ブドウ糖注射液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	7.4	7.4	7.3	7.3	7.3
		残存率(%)	100.0	99.6	100.3	99.6	100.3
デカドロン注射液（3.3mg） [デキサメタゾンリン酸エステル Na]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.8	6.7	6.7	6.8	6.8
		残存率(%)	100.0	100.1	100.2	101.9	100.4
水溶性プレドニン（50mg） [プレドニゾロンコハク酸エステル Na] ／生理食塩液（5mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.7	6.6	6.6	6.7	6.7
		残存率(%)	100.0	100.5	100.1	102.2	100.5
リンデロン注(2%)（100mg） [ベタメタゾンリン酸エステル Na] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.6	6.7	6.7	6.6	6.8
		残存率(%)	100.0	99.6	99.8	99.6	99.6
アリナミンF 100注（100mg） [フルスルチアミン塩酸塩]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.2
		残存率(%)	100.0	100.0	99.9	99.5	99.7
パントール注射液（500mg） [パンテノール]	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	6.1	6.1	6.2	6.1	6.3
		残存率(%)	100.0	100.3	100.4	98.6	99.1
フラビタン注射液（40mg） [フラビンアデニンジヌクレオチド]	100mL	外観	黄色澄明	－	－	－	－
		pH	6.4	6.4	6.4	6.2	6.4
		残存率(%)	100.0	99.8	99.8	99.0	98.8
ネオオラミン・スリービー液（10mL） [チアミン・B <sub>6</sub> ・B <sub>12</sub> 配合剤] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	淡紅色澄明	－	－	－	－
		pH	4.5	4.6	4.5	4.5	4.5
		残存率(%)	100.0	99.1	99.4	98.5	99.3
エルシトニン注 40 単位（40 単位 1mL） [エルカトニン] ／生理食塩液（400mL）	100mL	外観	無色澄明	－	－	－	－
		pH	5.9	5.8	5.8	5.8	5.9
		残存率(%)	100.0	100.6	101.3	100.5	101.3

## 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

液体クロマトグラフィー

試料溶液から得た主ピークの保持時間は標準溶液から得たゾレドロン酸のピークの保持時間に一致する。また、保持時間の一致した試料溶液のピークの紫外吸収スペクトルを測定するとき、波長 205～215nm に吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：無水リン酸水素二ナトリウム，硫酸水素テトラヘキシルアンモニウム，水，アセトニトリル，エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液等の混液

## 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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

◇フィルター通過性試験<sup>3)</sup>

ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」1 バッグ（100mL）に輸液セットを取り付け、約 15 分で滴下し、フィルター通過前後の薬液を採取し、フィルターへの吸着性を検討した。〔試験報告日：2014/10/30〕

ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」の輸液セットへの吸着性

輸液用具 型番	メーカー	素材	含量（残存率(%)）※	
			通過前 (%)	通過後 (%)
JMS 輸液フィルター付輸液セット JY-NFC362F7 (0.2 $\mu$ m)	(株)ジェイ・エム・エス	PVC	100	100.1
テルフュージョン輸液セット TI-J352P (0.2 $\mu$ m)	テルモ(株)	PVC フリー	100	100.0

※ 変化率：試料調製時の含量を 100%とした。

なお、いずれの輸液セットを使用した場合でも、通過前・通過後の性状は「無色澄明の液」であった。

## 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1袋（ゾレドロン酸として4mg）を15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

#### (2) 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

通常、成人には1袋（ゾレドロン酸として4mg）を15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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

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

### **3. 臨床成績**

#### **(1) 臨床データパッケージ**

該当資料なし

#### **(2) 臨床効果**

該当資料なし

#### **(3) 臨床薬理試験**

該当資料なし

#### **(4) 探索的試験**

該当資料なし

#### **(5) 検証的試験**

##### **1) 無作為化並行用量反応試験**

該当資料なし

##### **2) 比較試験**

該当資料なし

##### **3) 安全性試験**

該当資料なし

##### **4) 患者・病態別試験**

該当資料なし

#### **(6) 治療的使用**

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

該当資料なし

##### **2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連の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，インカ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，パミ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）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

ビスホスホネートは、 $\text{Ca}^{2+}$ などの2価陽イオンをキレートできる三次構造を持つため、骨に対して強い親和性を持ち、特にリモデリングを受けている骨表面を標的にし、骨吸収を直接阻害する。抗骨吸収作用には、破骨細胞のアポトーシス誘導とコレステロール生合成経路の因子に対する抑制という二つの主要な機序が存在する。

#### (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**

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

#### **(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

### **2. 薬物速度論的パラメータ**

#### **(1) 解析方法**

該当資料なし

#### **(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

#### **(3) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

#### **(4) 消失速度定数**

該当資料なし

#### **(5) クリアランス**

該当資料なし

#### **(6) 分布容積**

該当資料なし

#### **(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

### **3. 吸収**

該当資料なし

### **4. 分布**

#### **(1) 血液-脳関門通過性**

該当資料なし

#### **(2) 血液-胎盤関門通過性**

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

#### **(3) 乳汁への移行性**

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

#### **(4) 髄液への移行性**

該当資料なし

**(5) その他の組織への移行性**

該当資料なし

**5. 代謝**

**(1) 代謝部位及び代謝経路**

該当資料なし

**(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種**

該当資料なし

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

**(4) 代謝物の活性の有無及び比率**

該当資料なし

**(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ**

該当資料なし

**6. 排泄**

**(1) 排泄部位及び経路**

該当資料なし

**(2) 排泄率**

該当資料なし

**(3) 排泄速度**

該当資料なし

**7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**8. 透析等による除去率**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

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

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

### 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。



続き

(5) 臨床症状 (QT延長, 痙攣, テタニー, しびれ, 失見当識等) を伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。

(6) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において, 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては, 悪性腫瘍, 化学療法, 血管新生阻害薬, コルチコステロイド治療, 放射線療法, 口腔の不衛生, 歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し, 必要に応じて, 患者に対し適切な歯科検査を受け, 侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には, できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。

また, 口腔内を清潔に保つこと, 定期的な歯科検査を受けること, 歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し, 異常が認められた場合には, 直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

(7) ビスホスホネート系薬剤を使用している患者において, 外耳道骨壊死が発現したとの報告がある。これらの報告では, 耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから, 外耳炎, 耳漏, 耳痛等の症状が続く場合には, 耳鼻咽喉科を受診するよう指導すること。

(8) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において, 非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では, 完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから, このような症状が認められた場合には, X線検査等を行い, 適切な処置を行うこと。また, 両側性の骨折が生じる可能性があることから, 片側で非定型骨折が起きた場合には, 反対側の大腿骨の症状等を確認し, X線検査を行うなど, 慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等, 特徴的な画像所見がみられており, そのような場合には適切な処置を行うこと。

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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

### (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) 「重要な基本的注意」の項参照

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

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

続き

**(3) その他の副作用**

	頻度不明
血液系	血小板減少, 白血球減少, 汎血球減少, 貧血
過敏症 <sup>注1)</sup>	紅斑性皮疹, 斑状皮疹, 血管神経性浮腫, 蕁麻疹, 紅斑, 水疱, 皮疹, 湿疹, そう痒
代謝及び栄養	低マグネシウム血症, 高ナトリウム血症, 低リン酸血症, 低カリウム血症, 高カリウム血症
精神	不安, 睡眠障害, 錯乱, 幻覚
神経系	錯感覚, 知覚過敏, 振戦, 傾眠, 頭痛, 浮動性めまい, 味覚異常, 感覚減退
眼	霧視, ブドウ膜炎, 上強膜炎, 強膜炎, 眼窩の炎症 (眼窩浮腫, 眼窩蜂巣炎等), 結膜炎, 結膜充血
心臓	徐脈, 低血圧, 高血圧
呼吸器系	咳嗽, 呼吸困難
胃腸	消化不良, 口内乾燥, 嘔気, 下痢, 便秘, 腹痛, 食欲不振, 嘔吐, 口内炎, 歯周病 (歯肉炎, 歯周炎等)
肝胆道系	肝機能異常 (AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, $\gamma$ -GTP 増加)
筋骨格系	全身痛 <sup>注2)</sup> , 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>
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	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> , 発熱 <sup>注2)</sup> , 倦怠感 <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1) このような場合は投与を中止すること。

注2) 急性期反応 (本剤投与後3日以内に発現し, 通常は数日以内に回復する) に該当する副作用を含む。

**(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**

- 1) **禁忌**: 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には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**: 過敏症 (紅斑性皮疹, 斑状皮疹, 血管神経性浮腫, 蕁麻疹, 紅斑, 水疱, 皮疹, 湿疹, そう痒) が現れた場合には投与を中止すること。

**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婦人には投与しないこと。〔妊娠動物（ラット）へのゾレドロン酸の皮下投与によって，催奇形性，妊娠後期・分娩期の母動物の死亡が報告されている。〕
- (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婦人には，治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕
- (3) 授乳中の婦人には，授乳を中止させること。〔類薬のパミドロン酸二ナトリウムにおいて，動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

## 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

該当記載事項なし

## 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。（「警告」の項及び「用法・用量」の項参照）
- (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。
- (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。（「用法・用量」の項参照）
- (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。

## 15. その他の注意

該当記載事項なし

## 16. その他

### 【取扱い上の注意】

- (1) 本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。また開封後は速やかに使用すること。
- (2) 次の場合には使用しないこと。
  - 1) 外袋が破損しているときや内容液が漏出しているとき。
  - 2) 内容液に混濁，析出物など異常が認められたとき。
  - 3) ゴム栓部のカバーシールがはがれているとき。
- (3) 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。
- (4) 通気針は不要である。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(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	ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」	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	ゾレドロン酸水和物	劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（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

（「規制区分」の項参照）

#### （2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目を参照）

#### （3）調剤時の留意点について

（「VIII - 14. 適用上の注意」の項参照）

### 5. 承認条件等

<2019年12月承認条件削除>

（1）市販後の一定期間は，使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し，有効性及び安全性について調査すると共に，腎機能障害を有する患者等の患者背景の違いにおける安全性，再投与時の安全性，並びに腎機能障害，低カルシウム血症等の重篤な副作用の発生について検討を行い，本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

（2）本剤の適正使用及び対象患者の選択に関して，医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

（悪性腫瘍による高カルシウム血症の承認条件）

### 6. 包装

100mL×1袋

### 7. 容器の材質

容器：ポリエチレン

ゴム栓：ポリイソプレンゴム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ゾメタ点滴静注 4mg/100mL

### 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**

販売名	製造承認年月日	承認番号
ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」	2014年2月14日	22600AMX00461000

**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. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ゾレドロン酸点滴静注液 4mg/100mL バッグ「日医工」	3999423A3055	622360301	123603301

**17. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。



## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (配合変化試験)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (輸液用具との適合性試験)
- 4) グッドマン・ギルマン薬理書(下)薬物治療の基礎と臨床 第12版, 1662, 廣川書店, 2013

### **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**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

なし

## **X III. 備考**

### **その他の関連資料**

なし

付表 1—1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される