

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

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「NIG」

Zoledronic Acid for I.V. Infusion

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	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 4.00mg）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・販売開始 年月日	製造販売承認：2014年 2月 14日 薬価基準収載：2021年 8月 12日 販売開始：2014年 12月 12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 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 https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2024年2月改訂（第1版）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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<https://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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF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。IF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IF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、IF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	VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	14
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	14
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	15
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	15
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	15
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	15
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	16
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	16
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	16
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	16
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	16
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	17
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	17
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	17
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	17
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	19
4. 力価.....	4	7. 相互作用.....	20
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	4	8. 副作用.....	21
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	22
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	10. 過量投与.....	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	11. 適用上の注意.....	23
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	24
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	25
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	25
12. その他.....	9	2. 毒性試験.....	25
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	26
1. 効能又は効果.....	10	1. 規制区分.....	26
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	2. 有効期間.....	26
3. 用法及び用量.....	10	3. 包装状態での貯法.....	26
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意点.....	26
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	26

略語表

6.	同一成分・同効薬.....	26
7.	国際誕生年月日	26
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.....	26
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.....	26
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	26
11.	再審査期間	26
12.	投薬期間制限に関する情報.....	26
13.	各種コード	27
14.	保険給付上の注意	27
X I.	文献	28
1.	引用文献	28
2.	その他の参考文献.....	28
X II.	参考資料	29
1.	主な外国での発売状況.....	29
2.	海外における臨床支援情報	32
X III.	備考	33
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.....	33
2.	その他の関連資料.....	33

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
S.D.	標準偏差

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 4mg/5mL「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）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12月12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）

2021年8月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2021年8月12日に薬価収載され、日医工株式会社が販売することとなった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。
- (2) 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・顎骨骨髓炎、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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 医療事故防止を配慮し、バイアルのラベルを副片付きラベルにしている。

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	タイトル、参照先
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	

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

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「NIG」

(2) 洋名

Zoledronic Acid for I.V. Infusion

(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)

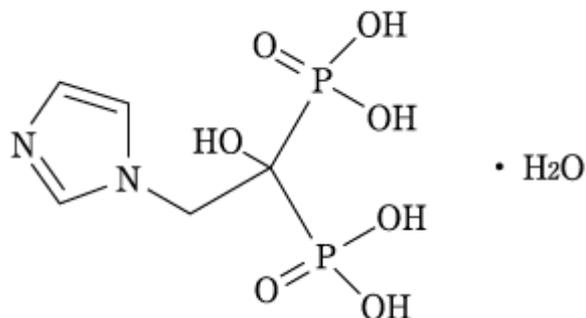
Zoledronic acid (INN)

(3) ステム (stem)

カルシウム代謝調節薬: -dronic acid

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$

分子量: 290.10

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(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

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

水又はホルムアミドに極めて溶けにくく、アセトニトリル、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

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、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品の水溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルとゾレドロン酸水和物標準物質について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとゾレドロン酸水和物標準物質の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) 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：1-オクタンスルホン酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物、過塩素酸/リン酸/水混液、アセトニトリル混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「NIG」
色・性状	無色澄明の注射液
pH	5.7～6.7
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当しない

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	ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「NIG」
有効成分	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 4.00mg)
添加剤	1 バイアル (5mL) 中 : クエン酸ナトリウム水和物 (24.0mg)、D-マンニトール (220.0mg)

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

イミダゾール酢酸、イミダゾール

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇ゾレドロン酸点滴静注4mg/5mL「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：バイアル包装]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜無色澄明の液＞	適合	適合
確認試験 n=3 ^{※1} (HPLC)	適合	適合
pH n=3 ^{※1} ＜5.7～6.7＞	6.2±0.0 ^{※3}	6.2±0.0 ^{※3}
エンドトキシン n=3 ^{※1} ＜2.0EU/mL 未満＞	適合	適合
採取容量 n=3 ^{※1} ＜5mL 以上＞	適合	適合
不溶性異物 n=3 ^{※1} ＜澄明で、たやすく検出される 不溶性異物を認めない＞	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器) n=3 ^{※1} ＜①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器＞	①8～29 ②0～1	①8～29 ②0～1
無菌試験 n=3 ^{※1} ＜微生物の増殖が観察されない＞	適合	適合
含量 (%) ^{※2} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0%＞	100.4±0.2 ^{※3}	99.2±0.7 ^{※3}

※1：3ロット 各ロット n=3 ※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：平均値±標準偏差 (S.D.)

(2) 光安定性試験

◇ゾレドロン酸点滴静注4mg/5mL「NIG」 光安定性 120万Lx・hr (25℃) [環状ポリオレフィンバイアル (無色)]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 ＜無色澄明の液＞	無色澄明の液	無色澄明の液
pH ＜5.7～6.7＞	6.2±0.0 ^{※2}	6.2±0.0 ^{※2}
採取容量 ＜5mL 以上＞	適合	適合
不溶性異物 ＜澄明で、たやすく検出される 不溶性異物を認めない＞	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器) ＜①10μm 以上：6000 個以下/容器 ②25μm 以上：600 個以下/容器＞	① 8～29 ② 0～1	① 9～17 ② 1～2
含量 (%) ^{※1} ＜95.0～105.0%＞	100.4±0.1 ^{※2}	101.4±0.5 ^{※2}

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：平均値±標準偏差 (S.D.)

7. 調製法及び溶解後の安定性

(「V. 3. 用法及び用量」、「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)²⁾

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。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いない。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、判断すること。

(1) pH変動試験

pH変動スケール

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl(A)mL 0.1mol/L NaOH(B)mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見
ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「NIG」(5mL)	6.2	(A) 10mL	1.4	4.8	なし
		(B) 10mL	12.7	6.5	なし

pH 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

	←0.1mol/L HCl 消費量 10mL		0.1mol/L NaOH→ 消費量 10mL	
	1.4	6.2	12.7	

(2) 配合変化試験

ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL 「NIG」に各配合薬剤を加え、配合変化試験を行った。

試験実施期間：2014/2/3～2014/3/26

ロット番号：120401K

保存条件：室温、室内散乱光下(1000Lx)

測定項目：外観※、pH、残存率(%) (n=2) ※：バッグに入った状態にて観察

測定時間：配合直後、3、6、24時間後

(希釈液の略語 Sal.：生理食塩液)

<添付文書より抜粋>

14.適用上の注意

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。

◇試験結果

薬効分類	配合薬剤 [成分名等]	配合薬剤 配合量	試験項目	配合後の経過時間			
				配合直後	3時間	6時間	24時間
糖類剤	キリット注 5% [キシリトール]	315mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	6.5	—	—	6.5
			残存率(%)	100	—	—	100
	大塚糖液 5% [ブドウ糖]	105mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	6.5	—	—	6.5
			残存率(%)	100	—	—	100
	マルトス輸液 10% [マルトース水和物]	261mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	6.4	—	—	6.4
			残存率(%)	100	—	—	100
血液代用剤	大塚生食注 [生理食塩液]	105mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	6.0	—	—	6.0
			残存率(%)	100	—	—	101
	ソリタ・T3 号輸液 [維持液]	212mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	5.6	—	—	5.6
			残存率(%)	100	—	—	101
	ソリタ・T4 号輸液 [術後回復液]	218mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	5.8	—	—	5.8
			残存率(%)	100	—	—	100
	フルクトラクト注 [維持液]	212mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	4.9	—	—	5.0
			残存率(%)	100	—	—	99
腫瘍用薬	トポテシン点滴静注 40mg トポテシン点滴静注 100mg [イリノテカン塩酸塩水和物]	240mg/12mL +sal.517mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	5.1	—	—	5.1
			残存率(%)	100	—	—	100
	タキソール注射液 100mg [ドセタキセル水和物]	300mg/50.1mL +sal.517mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	5.9	—	—	5.9
			残存率(%)	100	—	—	99
	パラプラチン注射液 150mg パラプラチン注射液 450mg [カルボプラチン]	600mg/60mL +sal.259mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.0	6.1	6.1	6.6
			残存率(%)	100	98	96	86
	ランダ注 50mg/100mL [シスプラチン]	150mg/300mL +sal.1019mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	5.1	—	—	5.8
			残存率(%)	100	—	—	95
	ワンタキソテル点滴静注 80mg/4mL [ドセタキセル水和物]	120mg/6mL +sal.259mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	5.4	—	—	5.5
			残存率(%)	100	—	—	100
抗生物質製剤	塩酸シコマイシン点滴静注用 0.5g [バンコマイシン塩酸塩]	1g+sal.259mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	5.0	—	—	5.1
			残存率(%)	100	—	—	99
	カルベニン点滴用 0.5g [パニペナム・ベタミブロン]	1g+sal.259mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明	黄色澄明
			pH	6.4	6.3	6.2	5.9
			残存率(%)	100	97	98	98
	ダラシン S 注射液 600mg [クリンダマイシンリン酸 エステル]	1200mg/8mL +sal.517mL	外観	無色澄明	—	—	無色澄明
			pH	6.6	—	—	6.6
			残存率(%)	100	—	—	98

※残存率は配合直後の含量を 100 とした。

— : 未実施

9. 溶出性

該当しない

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

該当しない

(2) 包装

5mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：無色環状ポリオレフィン

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

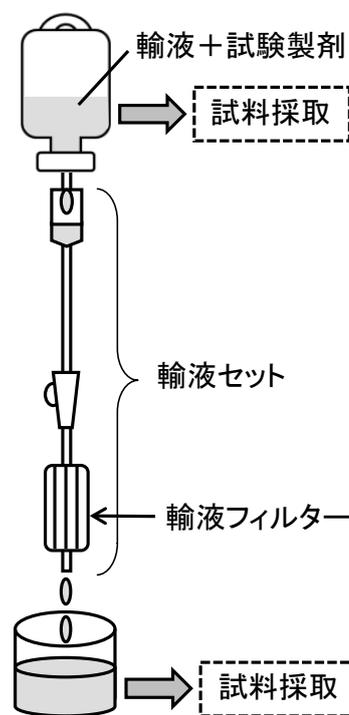
該当資料なし

12. その他

輸液器具に対する吸着試験³⁾

試験方法

試験製剤	ゾレドロン酸点滴静注4mg/5mL「NIG」 (ロット番号：120401K)
輸液	生理食塩液 (100mL) ブドウ糖注射液5% (100mL)
輸液セット	テルフュージョン輸液セット TI-J352P PVCフリー (0.2 μ m) (テルモ株式会社)
条件	室温、室内散乱光下
流速	約4mL/分
方法	<ul style="list-style-type: none"> 各輸液に試験製剤5mLを配合した。 輸液容器から配合液の一部を採取した。 (輸液セット通過前試料) 輸液容器に輸液セットを接続し、規定の流速で配合液を滴下させ、輸液セット通過後の配合液を全量回収した。 回収した配合液より試料を採取した。 (輸液セット通過後試料) 採取した試料のゾレドロン酸含量を測定した。
定量	液体クロマトグラフィー



試験結果

輸液	試料	含量 (%) ※ n=3
生理食塩液	通過前	100.40~101.31
	通過後	100.58~101.24
ブドウ糖注射液 5%	通過前	100.70~101.45
	通過後	100.95~102.02

※：表示量に対する含有率 (%)

V. 治療に関する項目

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈悪性腫瘍による高カルシウム血症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした非盲検、非対照試験において、ゾレドロン酸 4mg 点滴静注により、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、84.0% (25 例中 21 例) を示した。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⁴⁾。

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 53.8% (14 例)、低リン酸血症 11.5% (3 例)、低カリウム血症 7.7% (2 例) 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 26.9% (7 例)、尿中 β_2 -ミクログロブリン増加 15.4% (4 例)、血中カリウム減少 7.7% (2 例) 等であった⁵⁾。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者におけるパミドロン酸二ナトリウムを対照とした二重盲検比較試験において、ゾレドロン酸 4mg 点滴静注により、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% (86 例中 76 例) を示し、パミドロン酸二ナトリウムの正常化率 69.7% (99 例中 69 例) と比較して有意 ($p < 0.001$) に高かった。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⁶⁾。

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 7.0% (6 例)、低カルシウム血症 5.8% (5 例)、低リン酸血症 3.5% (3 例) 等であった⁷⁾。

〈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〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

乳癌骨転移患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、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 群で 30% を示し、プラセボ群の 50% と比較して、有意 ($p = 0.003$) に低く、ゾレドロン酸 4mg は SRE の発現を抑制した⁸⁾。

副作用発現頻度は、ゾレドロン酸投与群で 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 42.1% (48 例)、嘔気 13.2% (15 例)、けん怠感 13.2% (15 例)、頭痛 11.4% (13 例)、骨痛 8.8% (10 例)、関節痛 7.0% (8 例) 等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、尿中 β_2 -ミクログロブリン増加 6.1% (7 例)、 β -N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加 5.3% (6 例) 等であった⁹⁾。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験

- ① 乳癌骨転移及び多発性骨髄腫患者におけるパミドロン酸二ナトリウム 90mg を対照とした二重盲検比較試験において、SRE 発現割合は、ゾレドロン酸 4mg 群で 44%、パミドロン酸二ナトリウム 90mg 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¹⁰⁾。
- ② 乳癌又は前立腺癌以外の固形癌骨転移患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、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 群で 230 日を示し、プラセボ群の 163 日と比較して有意 ($p = 0.023$) に長く、ゾレドロン酸 4mg は SRE の発現を延長させた¹¹⁾。
- ③ 前立腺癌骨転移患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、SRE 発現割合は、ゾレドロン酸 4mg 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¹²⁾。

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

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビスホスホネート製剤

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。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゾレドロン酸の骨吸収阻害作用の主な機序は、破骨細胞のアポトーシス誘導¹³⁾及び機能喪失¹⁴⁾であると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 高カルシウム血症改善作用

甲状腺・副甲状腺摘出ラットを用いた活性型ビタミン D₃ 誘発高カルシウム血症モデルにゾレドロン酸を皮下投与したとき、用量依存的に血清カルシウム濃度を低下させる¹⁵⁾。

18.3 骨吸収阻害作用

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用量依存的に阻害する¹⁶⁾。ゾレドロン酸は乳癌細胞及び骨髄腫細胞の骨転移モデルにおける溶骨性病変を抑制する^{17)、18)}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

悪性腫瘍骨転移患者にゾレドロン酸 4mg を 15 分間静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表のとおりであった (n=10)¹⁹⁾。

用法・用量	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
4mg15分間投与	426±101	576±130

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

4. 吸収

該当資料なし

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

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に關する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ゾレドロン酸は静脈内投与したとき、ほとんど代謝を受けずに腎排泄される。悪性腫瘍骨転移患者 (9 例) 及び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 分間静脈内投与したとき、初回投与後 24 時間までに投与量の 32.6%及び 16.0%が未変化体として尿中に排泄された^{20)、21)}。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

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。[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。
- 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。

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

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。[9.2.2、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。

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。

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のため記載した。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。

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。

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。

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。

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

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。

9.2.2 重篤な腎障害のある患者(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患者で血清クレアチニン値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値4.5mg/dL以上)に対する詳細な安全性が確認されていないため設定した。

(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

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]

(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。

(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。

(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。

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。

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 重大な副作用

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、9.2.2 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・顎骨髄炎（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。

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。

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。

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。

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。

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。

(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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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°C)、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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

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°C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 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。

14.2 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。

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

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

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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 4mg/5mL「NIG」	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	毒薬 [※]

※：1 個中 5mg 以下を含有する注射剤を除く

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料有：（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゾメタ点滴静注 4mg/5mL

7. 国際誕生年月日

不明

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

履歴	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
販売 開始	ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL「テバ」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00478000	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日
承継	ゾレドロン酸点滴静注 4mg/5mL「NIG」	”	”	2021 年 8 月 12 日	2021 年 8 月 12 日

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

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 システム用コード
ゾレドロン酸点滴静 注 4mg/5mL「NIG」	3999423A1168	3999423A1168	123426803	622342603

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内試験：配合変化試験
- 3) 社内試験：吸着試験
- 4) Kawada K.et al. : Jpn.J.Clin.Oncol.2005 ; 35(1) : 28-33 (PMID: 15681601)
- 5) 高カルシウム血症患者を対象とした臨床試験 第Ⅱ相ブリッジング試験 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要ト.1.2.(3))
- 6) Major P.et al. : J.Clin.Oncol.2001 ; 19(2) : 558-567 (PMID: 11208851)
- 7) 高カルシウム血症患者を対象とした臨床試験 第Ⅱ相パミドロン酸対照無作為化二重盲検比較試験 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要ト.1.2.(2))
- 8) Kohno N.et al. : J.Clin.Oncol.2005 ; 23(15) : 3314-3321 (PMID: 15738536)
- 9) 乳癌骨転移患者を対象とした二重盲検比較試験 (ゾメタ点滴静注 ; 2006年4月20日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 10) 乳癌骨転移及び多発性骨髄腫患者におけるパミドロン酸対照二重盲検比較試験 (ゾメタ点滴静注 ; 2006年4月20日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 11) Rosen L.S.et al. : J.Clin.Oncol.2003 ; 21(16) : 3150-3157 (PMID: 12915606)
- 12) Saad F.et al. : J.Natl.Cancer Inst.2002 ; 94(19) : 1458-1468 (PMID: 12359855)
- 13) in vitro 破骨細胞におけるアポトーシス誘導作用 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要ホ.1.2.(3))
- 14) Coxon F.P.et al. : J.Bone Miner.Res.2000 ; 15(8) : 1467-1476 (PMID: 10934645)
- 15) 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 D₃ (1, 25 (OH)₂D₃) 誘発高カルシウム血症に対する作用 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要ホ.1.1.(1))
- 16) in vitro マウス頭蓋冠カルシウム遊離阻害作用 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要ホ.1.1.(2))
- 17) 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 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要ホ.1.1.(3))
- 18) 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 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要ホ.1.1.(3))
- 19) 国内悪性腫瘍骨転移患者における薬物動態 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要へ.3.1.(3))
- 20) 悪性腫瘍骨転移患者における薬物動態 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要へ.3.1.)
- 21) 高カルシウム血症患者に対する第Ⅱ相試験 (ゾメタ点滴静注 ; 2004年10月22日承認、申請資料概要へ.3.2.(1))

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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。

効能又は効果	用法及び用量
○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	〈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。

<DailyMed (USA)、2024年5月検索>

国名	米国
会社名	Dr. Reddy's Laboratories Inc
販売名	ZOLEDRONIC ACID injection, solution, concentrate
剤形・規格	Injection : 4mg/100mL
INDICATIONS AND USAGE 1.1 Hypercalcemia of Malignancy Zoledronic acid injection is indicated for the treatment of hypercalcemia of malignancy defined as an albumin-corrected calcium (cCa) of greater than or equal to 12 mg/dL [3 mmol/L] using the formula: cCa in mg/dL=Ca in mg/dL + 0.8 (4 g/dL - patient albumin [g/dL]). 1.2 Multiple Myeloma and Bone Metastases of Solid Tumors Zoledronic acid injection is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma and patients with documented bone metastases from solid tumors, in conjunction with standard antineoplastic therapy. Prostate cancer should have progressed after treatment with at least one hormonal therapy. Limitation of Use The safety and efficacy of zoledronic acid injection in the treatment of hypercalcemia associated with hyperparathyroidism or with other non-tumor-related conditions have not been established.	
DOSAGE AND ADMINISTRATION Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. 2.1 Hypercalcemia of Malignancy The maximum recommended dose of zoledronic acid injection in hypercalcemia of malignancy (albumin-corrected serum calcium greater than or equal to 12 mg/dL [3 mmol/L]) is 4 mg. The 4 mg dose must be given as a single-dose intravenous infusion over no less than 15 minutes. Patients who receive zoledronic acid injection should have serum creatinine assessed prior to each treatment. Dose adjustments of zoledronic acid injection are not necessary in treating patients for hypercalcemia of malignancy presenting with mild-to-moderate renal impairment prior to initiation of therapy (serum creatinine less than 400 µmol/L or less than 4.5 mg/dL). Patients should be adequately rehydrated prior to administration of zoledronic acid injection.	

Consideration should be given to the severity of, as well as the symptoms of, tumor-induced hypercalcemia when considering use of zoledronic acid injection. Vigorous saline hydration, an integral part of hypercalcemia therapy, should be initiated promptly and an attempt should be made to restore the urine output to about 2 L/day throughout treatment. Mild or asymptomatic hypercalcemia may be treated with conservative measures (i.e., saline hydration, with or without loop diuretics). Patients should be hydrated adequately throughout the treatment, but overhydration, especially in those patients who have cardiac failure, must be avoided. Diuretic therapy should not be employed prior to correction of hypovolemia.

Retreatment with zoledronic acid injection 4 mg may be considered if serum calcium does not return to normal or remain normal after initial treatment. It is recommended that a minimum of 7 days elapse before retreatment, to allow for full response to the initial dose. Renal function must be carefully monitored in all patients receiving zoledronic acid injection and serum creatinine must be assessed prior to retreatment with zoledronic acid injection.

2.2. Multiple Myeloma and Bone Metastases of Solid Tumors

The recommended dose of zoledronic acid injection in patients with multiple myeloma and metastatic bone lesions from solid tumors for patients with creatinine clearance (CrCl) greater than 60 mL/min is 4 mg infused over no less than 15 minutes every 3 to 4 weeks. The optimal duration of therapy is not known.

Upon treatment initiation, the recommended zoledronic acid injection doses for patients with reduced renal function (mild and moderate renal impairment) are listed in Table 1. These doses are calculated to achieve the same area under the curve (AUC) as that achieved in patients with creatinine clearance of 75 mL/min. Creatinine clearance (CrCl) is calculated using the Cockcroft-Gault formula.

Table 1: Reduced Doses for Patients with Baseline CrCl less than or Equal to 60 mL/min

Baseline Creatinine Clearance (mL/min)	Zoledronic Acid Injection Recommended Dose*
greater than 60	4 mg
50 to 60	3.5 mg
40 to 49	3.3 mg
30 to 39	3 mg
*Doses calculated assuming target AUC of 0.66(mg·hr/L) (CrCl = 75 mL/min)	

During treatment, serum creatinine should be measured before each zoledronic acid injection dose and treatment should be withheld for renal deterioration. In the clinical studies, renal deterioration was defined as follows:

For patients with normal baseline creatinine, increase of 0.5 mg/dL

For patients with abnormal baseline creatinine, increase of 1 mg/dL

In the clinical studies, zoledronic acid injection treatment was resumed only when the creatinine returned to within 10% of the baseline value. Zoledronic acid injection should be reinitiated at the same dose as that prior to treatment interruption.

Patients should also be administered an oral calcium supplement of 500 mg and a multiple vitamin containing 400 international units of vitamin D daily.

2.3. Preparation of Solution

Zoledronic acid injection must not be mixed with calcium or other divalent cation-containing infusion solutions, such as Lactated Ringer's solution, and should be administered as a single intravenous solution in a line separate from all other drugs.

4 mg per 100 mL Single-Use Ready-to-Use Bottle

Bottles of zoledronic acid injection ready-to-use solution for infusion contain overfill allowing for the administration of 100 mL of solution (equivalent to 4 mg zoledronic acid). This solution is ready-to-use and may be administered directly to the patient without further preparation. For single-use only.

To prepare reduced doses for patients with baseline CrCl less than or equal to 60 mL/min, withdraw the specified volume of the zoledronic acid injection solution from the bottle (see Table 2) and replace with an equal volume of sterile 0.9% Sodium Chloride, USP, or 5% Dextrose Injection, USP. Administer the newly-prepared dose-adjusted solution to the patient by infusion. Follow proper aseptic technique. Properly discard previously withdrawn volume of ready-to-use solution - do not store or reuse.

Table 2: Preparation of Reduced Doses – Zoledronic Acid Injection ready-to-use-bottle

Remove and discard the following Zoledronic acid injection ready-to-use solution (mL)	Replace with the following volume of sterile 0.9% Sodium Chloride, USP or 5% Dextrose Injection, USP (mL)	Dose (mg)
12	12	3.5
18	18	3.3
25	25	3

If not used immediately after dilution with infusion media, for microbiological integrity, the solution should be refrigerated at 2°C - 8°C (36°F - 46°F). The refrigerated solution should then be equilibrated to room temperature prior to administration. The total time between dilution, storage in the refrigerator, and end of administration must not exceed 24 hours.

2.4. Method of Administration

Due to the risk of clinically significant deterioration in renal function, which may progress to renal failure, single doses of zoledronic acid injection should not exceed 4 mg and the duration of infusion should be no less than 15 minutes. In the trials and in postmarketing experience, renal deterioration, progression to renal failure and dialysis, have occurred in patients, including those treated with the approved dose of 4 mg infused over 15 minutes. There have been instances of this occurring after the initial zoledronic acid injection dose.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	zoledronic acid	B3

(2024年5月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

XIII. 備考

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通過性試験

該当しない

2. その他の関連資料

歯科・口腔外科呈示用カード

<ビスホスホネート製剤共通>

歯科・口腔外科の先生方へ

<input type="checkbox"/> アクトネル錠	<input type="checkbox"/> リクラスト点滴静注液
<input type="checkbox"/> ダイドロネル錠	<input type="checkbox"/> アレンドロン酸ナトリウム (錠・点滴静注)
<input type="checkbox"/> フォサマック錠	<input type="checkbox"/> ミノドン酸錠
<input type="checkbox"/> ペネット錠	<input type="checkbox"/> リセドロン酸ナトリウム錠
<input type="checkbox"/> ボナロン (錠・経口ゼリー・点滴静注)	<input type="checkbox"/> ソレドロン酸点滴静注液
<input type="checkbox"/> ボノテオ錠	<input type="checkbox"/> パミドロン酸二Na点滴静注用
<input type="checkbox"/> リカルボン錠	<input type="checkbox"/> イバンドロン酸ナトリウム(静注)
<input type="checkbox"/> ソメタ点滴静注	<input type="checkbox"/> その他
<input type="checkbox"/> ボンビバ(静注・錠)	
年 月 日から	ビスホスホネート系薬剤
(年 月 日まで)	を使用しています

⚠ 歯科・口腔外科の先生方へ

患者さんはビスホスホネート系薬剤の治療を受けているか、治療を受けたことがあります。

- 顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがあるので、抜歯等の侵襲的歯科処置はできるかぎり避けてください。
- 処方の変更や中止の要否を処方医にご相談ください。
- 異常を感じた場合すみやかに受診するようにご説明ください。
- 口腔内を清潔に保つよう、ご指導ください。

N202300092
2022年10月31日

歯科・口腔外科を受診する場合は
このカードをご提示ください
私はビスホスホネート系薬剤による
治療を受けています

病状名 薬名(通称名)

N202300092
2022年10月31日