

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限
限内に使用すること

骨吸収抑制剤

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）

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

承認番号	22400AMX01383000
薬価収載	2012年11月
販売開始	2005年1月
国際誕生	2000年8月
効能追加	2006年4月

 NOVARTIS

【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。

【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（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

品名	ゾメタ点滴静注 4mg/5mL
成分・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4.0mg)
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 注射用水 適量
性状	無色澄明の液
pH	5.7～6.7
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約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

【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。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 軽症（血清補正カルシウム値12mg/dL未満）の高カルシウム血症患者では、補液による治療が効果不十分で症状の改善がみられないなど本剤の投与が必要と判断される場合に投与すること。
2. 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に本剤を再投与する場合、初回投与と同様に4mgを点滴静脈内投与すること。

〔日本人で4mgを超えた用量の再投与及び3回以上の投与の使用経験がない。〕

3. 腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、高カルシウム血症の治療に用いる場合を除き、腎機能の低下に応じて、下表のとおり投与量を調節すること。（「9. 適用上の注意」の項参照）

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

【使用上の注意】

1. 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。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
 - (2) 本剤の各投与前に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。また、本剤投与後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。本剤投与後に腎機能が悪化した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (3) 多発性骨髄腫及び固形癌骨転移患者において本剤を継続投与する場合、投与前に腎機能障害のある患者では、血清クレアチニンが投与前値から1.0mg/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、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等）を伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。
 - ** (6) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与



中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。

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

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシトニン製剤 カルシトニン エルカトニン サケカルシトニン	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 ^(注)	相互に作用を増強する。
アミノグリコシド系 抗生物質 ゲンタマイシン等	長期間にわたり血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^(注)	相互に作用を増強する。
シナカルセト	血清カルシウムが低下するおそれがある。 ^(注)	相互に作用を増強する。

注)「2. 重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

悪性腫瘍による高カルシウム血症

国内での臨床試験26例中22例（84.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。そのうち臨床症状が17例（65.4%）、臨床検査値異常は13例（50.0%）に認められた。主な臨床症状は、発熱14例（53.8%）、低リン酸血症3例（11.5%）、低カリウム血症2例（7.7%）等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中リン酸塩減少7例（26.9%）、尿中β₂-ミクログロブリン増加4例（15.4%）、血中カリウム減少2例（7.7%）等であった。

外国における2つの第Ⅱ相比較試験（本剤4mg、8mg又はパミドロン酸二ナトリウム90mgを投与した二重盲検比較試験）において本剤4mg投与群86例中18例（20.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱6例（7.0%）、低カルシウム血症5例（5.8%）、低リン酸血症3例（3.5%）等であった。

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
国内での臨床試験（乳癌骨転移患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）において本剤4mg投与群114例中71例（62.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱48例（42.1%）、嘔気15例（13.2%）、けん怠感15例（13.2%）、頭痛13例（11.4%）、骨痛10例（8.8%）、関節痛8例（7.0%）等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、尿中β₂-ミクログロブリン増加7例（6.1%）、β-Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加6例（5.3%）等であった。

外国における4つの臨床試験（固形癌骨転移及び多発性骨髄腫患者を対象とした二重盲検比較試験）において本剤4mg投与群1,099例中387例（35.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、骨痛100例（9.1%）、発熱79例（7.2%）、嘔気64例（5.8%）、疲労45例（4.1%）、インフルエンザ様疾患40例（3.6%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 急性腎不全、間質性腎炎**：急性腎不全、間質性腎炎等の腎障害（1%～10%未満）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】、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
 - うっ血性心不全（浮腫、呼吸困難、肺水腫）**（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）
 - 低カルシウム血症**（5%未満）：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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
 - 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。
 - 顎骨壊死・顎骨髄炎**（頻度不明）：顎骨壊死・顎骨髄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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- ** (6) 外耳道骨壊死**（頻度不明）：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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 大腿骨転子下及び近位大腿骨幹部の非定型骨折**（頻度不明）：大腿骨転子下及び近位大腿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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満
血液系	血小板減少、白血球減少、汎血球減少	—	貧血
過敏症 ^(注1)	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）

	頻度不明	5%以上	0.1%~5%未満
肝胆道系	—	肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP増加)	—
筋骨格系	全身痛 ^(注2)	関節痛 ^(注2) 、骨痛 ^(注2)	関節硬直、筋肉痛 ^(注2) 、筋硬直、背部痛 ^(注2)
腎及び尿路	—	尿中 β -ミクログロブリン増加	血尿、多尿、蛋白尿、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、 β -Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応(疼痛、刺激感、腫脹、硬結、発赤)、体重増加、多汗、インフルエンザ様疾患 ^(注2)	発熱 ^(注2) 、けん怠感 ^(注2)	脱力、疲労 ^(注2) 、浮腫、末梢性浮腫、胸痛、疼痛、悪寒 ^(注2) 、口渇、関節炎 ^(注2) 、関節腫脹 ^(注2)

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。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕

7. 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)。

8. 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。

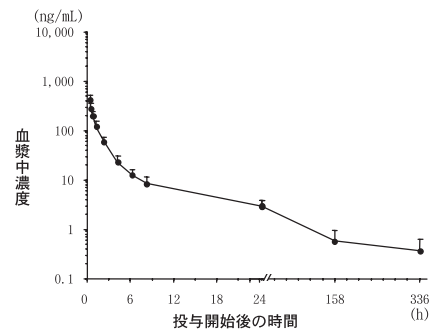
9. 適用上の注意

- 投与速度**：15分間以上かけて点滴静脈内注射すること。
〔【警告】の項及び【用法及び用量】の項参照〕
- 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 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。
- 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。
- 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

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、血漿中濃度は以下のように推移した (n=10)。



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

2. 排泄²⁾

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。

【臨床成績】

悪性腫瘍による高カルシウム血症

1. 国内臨床成績³⁾

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者を対象とした臨床試験において、本剤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、本剤投与後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。

2. 外国臨床成績⁴⁾

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、本剤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、本剤投与後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。

多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

1. 国内臨床成績⁵⁾

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、本剤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、本剤4mgはSREの発現を抑制した。

2. 外国臨床成績

- 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、本剤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、本剤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。⁶⁾
- 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、本剤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、本剤4mgはSREの発現を延長させた。⁷⁾

- (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、本剤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、本剤4mgはSREの発現を抑制した。⁸⁾

【薬効薬理】

1. 高カルシウム血症改善作用⁹⁾

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。

2. 骨吸収阻害作用

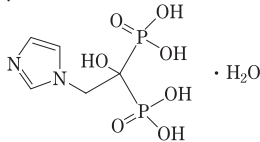
ゾレドロン酸はマウス頭蓋冠培養系において、各種カルシウム遊離促進剤によるマウス頭蓋冠からのカルシウム遊離を用量依存的に阻害する。⁹⁾ゾレドロン酸は乳癌細胞及び骨髄腫細胞の骨転移モデルにおける溶骨性病変を抑制する。^{10,11)}

3. 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¹²⁾及び機能喪失¹³⁾であると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ゾレドロン酸水和物 (Zoledronic Acid Hydrate)

化学名：(1-Hydroxy-2-imidazol-1-ylethylidene) diphosphonic acid monohydrate

分子式：C₅H₁₀N₂O₇P₂ · H₂O

分子量：290.10

性状：白色の結晶性の粉末である。

【承認条件】

- 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。
- 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)

【包装】

ゾメタ点滴静注 4mg/5mL 1バイアル (5mL)

【主要文献】

- 社内資料：国内悪性腫瘍骨転移患者における薬物動態 [ZOMU00007]
- 社内資料：高カルシウム血症患者に対する第II相試験 (国内試験1201) [ZOMU00001]
- Kawada, K. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 35(1), 28, 2005 [ZOMJ00036]
- Major, P. et al. : J. Clin. Oncol. 19(2), 558, 2001 [ZOMM00147]
- Kohn, N. et al. : J. Clin. Oncol. 23(15), 3314, 2005 [ZOMM00738]
- Rosen, L. S. et al. : Cancer J. 7(5), 377, 2001 [ZOMM00185]
- Rosen, L. S. et al. : J. Clin. Oncol. 21(16), 3150, 2003 [ZOMM00396]
- Saad, Fred. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 94(19), 1458, 2002 [ZOMM00246]

- 社内資料：甲状腺・副甲状腺摘出ラットにおける1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (1, 25 (OH)₂D₃) 誘発高カルシウム血症に対する作用と*in vitro*マウス頭蓋冠カルシウム遊離阻害作用

[ZOMU00002]

- 社内資料：MDA-MB-231/B02ヒト乳癌細胞の骨転移モデルを用いた腫瘍性骨溶解に対する作用 [ZOMU00003]

- 社内資料：5T2MM骨髄腫細胞の骨転移モデルを用いた腫瘍性骨溶解に対する作用 [ZOMU00004]

- 社内資料：*in vitro*破骨細胞におけるアポトーシス誘導作用 [ZOMU00005]

- Coxon, F. P. et al. : J. Bone Miner. Res. 15(8), 1467, 2000

[ZOMM00110]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

* 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30

(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(19)

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

* 東京都港区虎ノ門1-23-1

7417278 D00000