

1	販 売 名	アレディア注 15mg, 30mg
2	一 般 名	パミドロン酸二ナトリウム
3	申 請 者 名	日本チバガイギー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル中にパミドロン酸二ナトリウム(無水物)を各々15mg, 30mg含有する。
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症</u> 通常, 成人にはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として 30~45mg を 4 時間以上かけて, 単回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 週間の投与間隔を置くこと。</p> <p><u>2. 乳癌の溶骨性骨転移</u> <u>通常, 成人にはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として 90mg を 4 時間以上かけて, 4 週間間隔で点滴静脈内投与する。</u></p> <p><点滴液の調製法> 1 バイアルに日局「注射用水」, 日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」5mL を加えて溶解後, 総量として 500mL 以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈する。 (下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p><u>1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症</u> <u>2. 乳癌の溶骨性骨転移 (化学療法, 内分泌療法, あるいは放射線療法と併用すること)</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>輸入先国名及び製造業者名: スイス・Novartis Pharma AG</p> <p>添付文書を別紙として添付。</p> <p>本剤はビスホスホネート製剤であり, 骨吸収(溶骨)を抑制する。</p>

貯法:

室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

骨吸収抑制剤

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
(注意-医師等の処方せん・指示により使用すること)

アレディア®注 15mg

アレディア®注 30mg

Aredia®

注射用パミドロン酸二ナトリウム

承認番号	15mg : (6AM 輸) 132 30mg : (6AM 輸) 133
薬価収載	1994年8月
販売開始	1994年9月
効能追加	2004年11月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

アレディア注 15mg	成分・含量	1バイアル中パミドロン酸二ナトリウム無水物として15mg
	添加物	D-マンニトール 235mg リン酸 適量
	性状	白色の塊ではない。(凍結乾燥品)
アレディア注 30mg	成分・含量	1バイアル中パミドロン酸二ナトリウム無水物として30mg
	添加物	D-マンニトール 470mg リン酸 適量
	性状	白色の塊ではない。(凍結乾燥品)

注射用水で溶解したときのpH及び浸透圧比は以下のとおりである。

	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
15mg/5 mL注射用水	6.0~7.0	約1
30mg/5 mL注射用水	6.0~7.0	約2

【効能又は効果】

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

**2. 乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること)

【用法及び用量】

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として30~45mgを4時間以上かけて、単回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週間の投与間隔を置くこと。

**2. 乳癌の溶骨性骨転移

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として90mgを4時間以上かけて、4週間間隔で点滴静脈内投与する。

<点滴法の調製法> アレディア注1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」5mLを加えて溶解後、総量として500mL以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈する。

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>

乳癌の溶骨性骨転移の患者に本剤を投与する場合、本剤の用量は90mgを超えないこと。〔腎機能が悪化するおそれがある。〕

【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)

- (1) 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。〕
- (2) 全身状態が極めて不良である患者〔急激な血圧低下をきたした症例が報告されている。〕
- (3) 心疾患のある患者(特に高齢者)〔生理食塩液の過量負荷により左室不全・うっ血性心不全を起こすおそれがある。また、

本剤投与後通常1~2日にみられる発熱も心疾患の悪化に関与するおそれがある。〕(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- ** (1) 緊急時に適正な対応が可能な医療施設において、癌治療に十分な知識・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) 悪性腫瘍による高カルシウム血症の患者に投与する場合は、高カルシウム血症の再発に応じて再投与できるが、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。
- (3) 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。
- ** (4) 乳癌の溶骨性骨転移の患者に本剤を継続投与する場合、腎機能が悪化することがあるので、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値が投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では血清クレアチニン値が投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔1〕
- ** (5) 本剤投与後は、血清カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の電解質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後4~10日目頃に低用量においても出現することがあるので、血清カルシウムについては特に注意すること。
- (6) 臨床症状(テタニー、手指のしびれ等)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。
- ** (7) 本剤投与後は、血小板減少等の末梢血球数の変動に注意すること。なお、貧血、白血球減少、血小板減少のある患者に本剤を投与する場合、投与開始後2週間は末梢血球数の変動に特に注意すること。
- (8) 悪性腫瘍以外の原因による高カルシウム血症(副甲状腺機能亢進症等)治療における本剤の有用性は確立していない。
- ** (9) 甲状腺手術を受けた患者では、副甲状腺機能低下症による低カルシウム血症があらわれる場合があるので、血清カルシウムについては特に注意すること。
- ** (10) 眠気、めまい、注意力の低下等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- ** (11) 抜歯等の歯科処置の既往があり、化学療法もしくはコルチコステロイド治療を併用している癌患者では、顎骨壊死及び骨髄炎があらわれることがあるので、リスク因子(悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、口腔の不衛生、歯科処置の既往等)のある患者に本剤を投与する場合には、適切な歯科検査を受けた上で行うこと。また、本剤投与中は侵襲的な歯科処置はできる限り避けること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム製剤 カルシウム等	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。〔1〕	相互に作用を増強する。

注) 「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照

**** 4. 副作用**

悪性腫瘍による高カルシウム血症

副作用調査対象例数728例中93例 (12.8%) に227件の副作用が認められた。主な副作用は発熱21件 (2.9%)、AST (GOT) 上昇14件 (1.9%)、ALT (GPT) 上昇11件 (1.5%)、貧血11件 (1.5%)、LDH上昇10件 (1.4%)、Al-P上昇 9件 (1.2%)、BUN上昇 9件 (1.2%) 等であった。

(承認時まで及び使用成績調査の集計)

乳癌の溶骨性骨転移

乳癌の溶骨性骨転移に対する国内臨床試験は実施していない。

(1) 重大な副作用

以下の副作用があらわれることがある。このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- * 1) **ショック、アナフィラキシー様症状 (気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴等)** (頻度不明)
- * 2) **急性腎不全 (1%未満)、ネフローゼ症候群 (巣状分節性糸球体硬化症等による)** (頻度不明)
- 3) **臨床症状を伴う低カルシウム血症 (テタニー、手指のしびれ)** (1%未満)

*** (2) その他の副作用**

	頻度不明	1~5%未満	1%未満
循環器	血圧上昇	—	不整脈、血圧低下、輸液過量負荷によるうっ血性心不全 (浮腫)・左室不全 (呼吸困難、肺水腫)
腎臓	血尿	BUN上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿
血液	—	貧血、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少
肝臓	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P、 γ -GTP 上昇	ビリルビン上昇
電解質代謝異常	低マグネシウム血症	—	低リン血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症
消化器	嘔吐、腹痛、便秘、下痢、消化不良、胃炎、食欲不振、嘔気	—	—
精神・神経系	頭痛、めまい、激越、幻覚、錯乱、不眠、嗜眠、けいれん発作	—	顔面のしびれ
過敏症	発疹、そう痒感、血管神経性浮腫	—	—
眼	ぶどう膜炎 (虹彩炎・虹彩毛様体炎)、強膜炎、上強膜炎、黄視症、結膜炎	—	結膜下出血
筋・骨格系	全身痛、筋痙攣、骨痛 (一過性)、関節痛、筋痛、顎の骨壊死・骨髄炎	—	—
局所反応	適用部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、静脈炎、血栓性静脈炎	—	—
その他	風邪様症状 (発熱、けん怠、疲労、悪寒、ほてりを伴う)、単純疱疹・带状疱疹の再発	発熱	血糖上昇

**** 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ので、低用量を用いるなど慎重に投与すること。〔乳癌の溶骨性骨転移に対して減量して使用した場合の有効性は確立されていない。〕 (1. 慎重投与 (3)) の項参照)

6. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験 (ラット) で本剤を器官形成期又は器官形成期以降の母体に静脈内投与した場合、妊娠末期に血中カルシウム低下に起因すると考えられる母体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) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〔骨成長に影響を与える可能性がある。〕

**** 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

投与方法：本剤は点滴静注にのみ使用し、4時間以上かけてゆっくり投与すること。

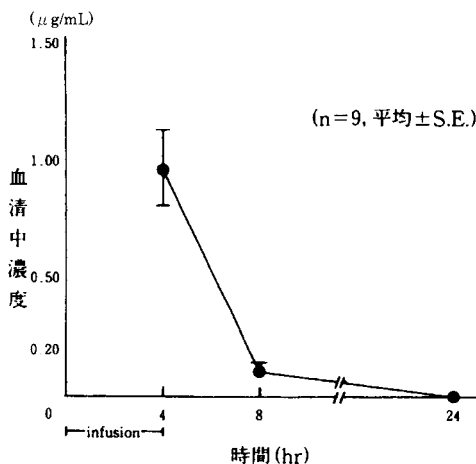
調製方法：

- (1) **アレディア注 1** バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」 5ml を加えて溶解後、総量として500ml以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」に希釈すること。
- (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) 溶解後は24時間以内に使用すること。

【薬物動態】

1. 血清中濃度²⁾

(1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者にパミドロン酸二ナトリウム 45mg を 500ml の生理食塩液で希釈し、4時間かけて点滴静脈内投与したとき、投与終了時の血清中濃度は 0.96 μ g/ml を示し、その後速やかに消失し、投与後 8 時間では 9 例中 4 例で、24 時間では全例で定量限界 (0.20 μ g/ml) 以下となる。



** (2) 溶骨性骨転移を伴う乳癌患者を対象とした国内での薬物動態試験は実施されていないため、日本人におけるデータはない。

2. 排泄

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者にパミドロン酸二ナトリウム 45mg を 500ml の生理食塩液で希釈し、4 時間かけて点滴静脈内投与したとき、投与開始後 24 時間までに投与量の 10.4% が未変化体として尿中に排泄されるが、その後排泄は低速度で持続し、投与開始 72 時間での累積排泄率は 12.7% である。

【臨床成績】

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

無作為割付による比較試験を含む臨床試験において、効果判定が行われた 87 例についての成績の概要は次のとおりである。

血清カルシウム濃度改善度		全般改善度	
著効	有効以上	著明改善	中等度改善以上
87.4% (76/87)	96.6% (84/87)	51.7% (45/87)	85.1% (74/87)

なお、無作為割付による比較試験で悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する本剤の有用性が確認されている。^{2~3)}

2. 乳癌の溶骨性骨転移

海外において、直径が 1cm 以上の溶骨性骨転移を一つ以上有する化学療法施行中の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、試験開始より最初の骨関連合併症（高カルシウム血症（アルブミン補正で 12mg/dL を超える）、病的骨折、骨への放射線照射や外科的手術が必要、あるいは椎体の圧迫骨折による脊髄の圧迫）を発症するまでの中央値は、パミドロン酸群 13.9 か月 (n=185)、プラセボ群 7.0 か月 (n=195) であり、パミドロン酸群が有意に延長した (p< 0.001)。⁶⁾

また、2 個以上の溶骨性骨転移を有するホルモン療法施行中の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、試験開始より最初の骨関連合併症を発症するまでの中央値は、パミドロン酸群 10.4 か月 (n=182)、プラセボ群 6.9 か月 (n=189) であり、パミドロン酸群が有意に延長した (p=0.049)。⁷⁾

【薬効薬理】

1. 血清カルシウム低下作用

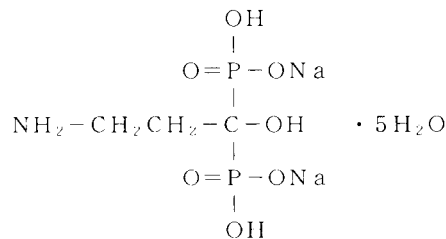
- 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に対してパミドロン酸二ナトリウム 30~45mg を単回点滴静脈内投与したとき、投与開始 2 日目から血清補正カルシウム濃度を低下させ、その効果は投与開始 14 日目にも認められている。^{2~3)}
- ラットを用いた腫瘍移植あるいは活性型ビタミン D₃ 誘発高カルシウム血症モデルにパミドロン酸二ナトリウムを皮下投与したとき、用量依存的に血清カルシウム濃度を低下させる。⁸⁾
- ラットを用いたコレカルシフェロール誘発高カルシウム血症モデルにおいて、パミドロン酸二ナトリウム 0.8mg/kg を 1 回静脈内投与したとき長期持続性の血清カルシウム低下が認められている。⁹⁾

2. 破骨細胞に対する作用

パミドロン酸の作用機序は未だ十分に解明されていないが、以下の実験結果から次のような機序が考えられている。¹⁰⁾ ウシ大腿皮質骨から調製した骨スライスにパミドロン酸二ナトリウムを含む溶液に前浸漬し、あらかじめ骨表面にパミドロン酸を吸着させた上で破骨細胞と培養した場合に破骨細胞による骨吸収が抑制される。一方、同じ実験系であらかじめ破骨細胞の活性を低下させておくとパミドロン酸の作用が認められなくなる。これらのことから、骨に吸着したパミドロン酸が破骨細胞の骨吸収により遊離し、破骨細胞が高濃度のパミドロン酸にさらされることにより骨吸収機能が抑制されることが示唆される。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：パミドロン酸二ナトリウム (Pamidronate Disodium)

化学名：Disodium 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate pentahydrate

分子式：C₃H₆N₂O₇P₂Na₂ · 5H₂O

分子量：369.1

性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水にやや溶けにくく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約 210℃ (分解)

【包装】

アレディア注 15mg 1 バイアル

アレディア注 30mg 1 バイアル

【主要文献】

- Hilner, B. E. et al. : J. Clin. Oncol. 21 (21), 4042, 2003 [ARE00234]
- Oiso, Y. et al. : Endocrine Journal 41 (6), 655, 1994 [AREJ00038]
- 藤田拓男ほか：臨床医薬 8 (6), 1455, 1992 [AREJ00004]
- 松本俊夫ほか：臨床医薬 8 (3), 605, 1992 [AREJ00003]
- 松本俊夫ほか：臨床医薬 8 (3), 587, 1992 [AREJ00002]
- Hortobagyi, G. N. et al. : J. Clin. Oncol. 16 (6), 2038, 1998 [AREM01229]
- Theriault, R. L. et al. : J. Clin. Oncol. 17 (3), 846, 1999 [AREM01386]
- Marki, F. et al. : Unpublished Report of CIBA-GEIGY Ltd. 1987 [AREU00032]
- Okada, M. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 42 (4), 543, 1992 [AREM00387]
- Flanagan, A. M. et al. : Calcif. Tissue Int. 49, 407, 1991 [AREM00467]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

輸入 ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区西麻布 4-17-30

販売 ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区西麻布 4-17-30

提携 日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見町一丁目 11 番 2 号