

(新聞発表用)

輸入

1	販売名	ゾメタ注射液 4mg
2	一般名	ゾレドロン酸水和物
3	申請者名	日本チバガイギー株式会社
4	成分・分量	1バイアル中ゾレドロン酸水和物 4.264mg (ゾレドロン酸として 4.0mg) 含有
5	用法・用量	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。
6	効能・効果	悪性腫瘍による高カルシウム血症
7	備考	輸入先国名及び製造業者名：スイス・Novartis Pharma AG 添付文書(案)を別紙として添付。 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。

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

(ビスホスホン酸塩)

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)

ゾメタ®注射液 4mg

Zometa®

ゾレドロン酸水和物注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2000年8月

【警告】

- 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。〕
- 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）】

- 本剤の成分あるい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
- 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】

品目	ゾメタ注射液 4mg
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 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)	1.06 ~ 1.08

【効能又は効果】

悪性腫瘍による高カルシウム血症

【用法及び用量】

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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。〕

【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）

腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。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

- 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。
- 本剤投与後は、高カルシウム血症と関連した血清カルシウム、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後4~10日目頃に出現する可能性があるため、血清カルシウム値には特に注意すること。
- 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。

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
カルシウム製剤 カルシニン エルカトニン サケカルシニン	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。
サリドマイド (国内未承認)	外国において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。

4. 副作用

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又はハ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。

(1) 重大な副作用

- 急性腎不全：急性腎不全等の腎障害（1%~10%）があらわれることがあるので、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。
- 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、このような場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ⁽¹⁾	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

	頻度不明 ¹⁾	5%以上	0.1%~5%未満
過敏症 ¹²⁾	そう痒、発疹(紅斑性皮疹、斑状皮疹)、血管神経性浮腫	—	湿疹、水疱
代謝及び栄養	低マグネシウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症	低リン酸血症、低カリウム血症	低カルシウム血症
精神	不安、睡眠障害、錯乱、幻覚	—	—
神経系	錯覚感、味覚異常、知覚過敏、振戦、浮動性めまい	—	感覚減退、頭痛
眼	結膜炎、霧視、ブドウ膜炎、上強膜炎	—	—
心臓	徐脈	—	—
呼吸器系	呼吸困難、咳嗽	—	—
胃腸	下痢、便秘、腹痛、食欲不振、口内炎、消化不良、口内乾燥	—	嘔気、嘔吐
肝胆道系	—	肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP増加)	—
筋骨格系	筋肉痛、関節痛、骨痛、筋痙直、顎の骨壊死・骨髄炎	—	—
腎及び尿路	血中尿素増加、蛋白尿	尿中 β_2 -ミクログロブリン増加	血尿、多尿、血中クレアチニン増加
全身障害及び投与局所様態	インフルエンザ様疾患、疲労、悪寒、けん怠感、無力症、末梢性浮腫、注射部位反応(疼痛、刺激感、腫脹、硬結)胸痛、体重増加、多汗、口渇	発熱	—

注1)外国でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

注2)このような場合は投与を中止すること。

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、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へは、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。〕
- 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔類薬、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。

(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24時間以内に使用すること。

調製後すぐに使用しない場合は、2~8℃に保存し、使用前に室温に戻してから使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者における成績は得られていない。

2. 排泄¹⁾

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16.0%が未変化体として尿中に排泄された。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績¹⁾

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^{2~4)}

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。

【薬効薬理】

1. 高カルシウム血症改善作用⁵⁾

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

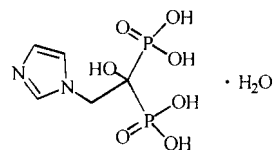
ゾレドロン酸はマウス頭蓋冠培養系において、各種カルシウム遊離促進剤によるマウス頭蓋冠からのカルシウム遊離を用量依存的に阻害する。⁵⁾ゾレドロン酸は乳癌細胞及び骨髄腫細胞の骨転移モデルにおける溶骨性病変を抑制する。^{6~7)}

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⁸⁾及び機能喪失⁹⁾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：C₈H₁₀N₂O₇P₂・H₂O

分子量：290.10

性状：白色の結晶性の粉末である。

【承認条件】

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

【包装】

ゾメタ注射液 4mg 1バイアル (5mL)

【主要文献】

- 1～8) ノバルティス ファーマ社：社内資料
- 9) Coxon, F. P. et al. : J. Bone Miner. Res. 15(8), 1467, 2000

【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



輸入 日本チバガイギー株式会社
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

 **NOVARTIS**