

貯 法：室温保存
有効期間：3年骨吸収抑制剤
注射用パミドロン酸二ナトリウム劇薬
処方箋医薬品^(注)パミドロン酸二Na点滴静注用15mg「サワイ」
パミドロン酸二Na点滴静注用30mg「サワイ」
PAMIDRONATE DISODIUM for Intravenous Infusion [SAWAI]

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	15mg	30mg
承認番号	22000AMX01314000	22000AMX01315000
販売開始	2008年7月	2008年7月

2. 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ネート系薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	パミドロン酸二Na 点滴静注用15mg「サワイ」	パミドロン酸二Na 点滴静注用30mg「サワイ」
有効成分 [1バイアル中]	パミドロン酸二ナトリウム水和物 (無水物として)	
	19.9mg (15mg)	39.7mg (30mg)
添加剤 [1バイアル中]	D-マンニトール 235mg pH調節剤	D-マンニトール 470mg pH調節剤

3.2 製剤の性状

品名	パミドロン酸二Na 点滴静注用15mg「サワイ」	パミドロン酸二Na 点滴静注用30mg「サワイ」
剤形・性状	白色の塊、凍結乾燥品 用時溶解して用いる注射剤	
pH	6.0~7.0 (1バイアル/5mL注射用水)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 (1バイアル/5mL注射用水)	約2 (1バイアル/5mL注射用水)

4. 効能又は効果

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症
- 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)
- 骨形成不全症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性腫瘍による高カルシウム血症、乳癌の溶骨性骨転移〉

5.1 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。

〈骨形成不全症〉

5.2 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

6. 用法及び用量

〈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。

〈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。

〈骨形成不全症〉

通常、パミドロン酸二ナトリウム(無水物)として下記の用量を1日1回4時間以上かけて3日間連続点滴静脈内投与し、下記の投与間隔にて投与を繰り返す。ただし、1日の用量は60mgを超えないこと。

年齢	1回投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg	2ヵ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg	3ヵ月
3歳以上	1.0mg/kg	4ヵ月

点滴液の調製法

〈悪性腫瘍による高カルシウム血症、乳癌の溶骨性骨転移〉

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。

〈骨形成不全症〉

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、0.1mg/mL以下の濃度となるよう日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈乳癌の溶骨性骨転移〉

7.1 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。

〈骨形成不全症〉

7.2 呼吸機能が低下している患者や2歳未満の患者等では初回投与時は半量とすることを考慮し、投与後は呼吸状態等を注意深く観察すること。投与後の急性期反応により呼吸状態が悪化するおそれがある。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[8.8、9.2、11.1.2参照]

8.2 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、血清カルシウムの変動については特に注意すること。なお、乳癌の溶骨性骨転移及び骨形成不全症の患者に対しては、必要に応じてカルシウム及びビタミンDの補給を検討すること。[9.1.3、11.1.3参照]

8.3 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。

8.4 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

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に指導すること。[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カ月前に大腿部、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]

8.7 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。

〈乳癌の溶骨性骨転移〉

8.8 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⁾。[8.1、9.2、11.1.2参照]

〈骨形成不全症〉

8.9 投与にあたっては、骨折の治癒が遅延するおそれがあるため、臨床症状及びX線検査等で未治癒の骨折がないことを確認し、未治癒の骨折が認められた場合には、投与中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。[9.8.1参照]

9.1.3 甲状腺手術を受けた患者

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。[8.2、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[8.1、8.8、11.1.2参照]

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。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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠してい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と判断される場合にのみ投与すること。妊婦を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。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。

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。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。

9.7 小児等

〈悪性腫瘍による高カルシウム血症、乳癌の溶骨性骨転移〉

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。骨成長に影響を与える可能性がある。

9.8 高齢者

〈効能共通〉

9.8.1 低用量を用い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。[9.1.2参照]

〈乳癌の溶骨性骨転移〉

9.8.2 減量して使用した場合の乳癌の溶骨性骨転移患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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 カルシトニン等	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。
シナカルセト	血清カルシウムが低下するおそれがある。	

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴等があらわれることがある。

11.1.2 急性腎障害(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)、間質性腎炎(頻度不明)

[8.1、8.8、9.2参照]

11.1.3 臨床症状を伴う低カルシウム血症(1%未満)

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。[8.2、9.1.3参照]

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

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、近位大腿骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折(頻度不明)

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
循環器		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)	血圧上昇
腎臓	BUN上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿	血尿
血液	貧血、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少	
肝臓	AST、ALT、LDH、Al-P、 γ -GTP上昇	ビリルビン上昇	

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
電解質代謝異常		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	低マグネシウム血症
消化器			嘔吐、腹痛、便秘、下痢、消化不良、胃炎、食欲不振、嘔気、歯周病(歯肉炎、歯周炎等)
精神・神経系		顔面のしびれ	頭痛、めまい、激越、幻覚、錯乱、不眠、嗜眠、痙攣発作
過敏症			発疹、そう痒感、血管神経性浮腫
眼		結膜下出血	ブドウ膜炎(虹彩炎・虹彩毛様体炎)、強膜炎、上強膜炎、黄視症、結膜炎、眼窩の炎症(眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等)
筋・骨格系			全身痛 ^{注2)} 、筋痙直、骨痛 ^{注2)} (一過性)、関節痛 ^{注2)} 、筋痛 ^{注2)}
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	発熱 ^{注2)}	血糖上昇	風邪様症状 ^{注2)} (発熱、けん怠、疲労、悪寒、ほてりを伴う)、単純疱疹・帯状疱疹の再発

注1) 発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

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

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 処置

著明な低カルシウム血症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

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 溶解後は24時間以内に使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈悪性腫瘍による高カルシウム血症〉

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者(8例)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約1.0μg/mLを示し、その後速やかに消失し、投与後24時間では全例で定量限界(0.20μg/mL)以下であった²⁾。

〈乳癌の溶骨性骨転移〉

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。

16.5 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96時間までに投与量の13.8%が尿中に排泄され、その多くは投与開始24時間までに排泄された²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

悪性腫瘍による高カルシウム血症を対象とした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79例についての成績の概要は次のとおりである³⁾⁻⁵⁾。

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
87.3%(69/79)	96.2%(76/79)	51.9%(41/79)	83.5%(66/79)

17.1.2 海外臨床試験

直径が1cm以上の溶骨性骨転移を1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ヵ月(n=185)、プラセボ群7.0ヵ月(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ヵ月(n=182)、プラセボ群6.9ヵ月(n=189)であり、パミドロン酸群が有意に延長した(p=0.049)⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パミドロン酸はメバロン酸からコレステロールや破骨細胞機能に重要なタンパク質のプレニル化に必要なゲラニルゲラニル二リン酸のようなイソプレノイド脂質への経路の複数のステップを直接阻害する⁸⁾。

18.2 血清カルシウム低下作用

18.2.1 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⁾⁻⁵⁾。

18.2.2 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⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

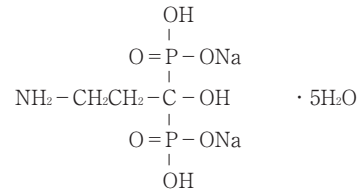
化学名：Disodium 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate pentahydrate

分子式：C₃H₉NO₇P₂Na₂・5H₂O

分子量：369.11

融点：約211℃(分解)

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

22. 包装

〈パミドロン酸二Na点滴静注用15mg「サワイ」〉

1バイアル

〈パミドロン酸二Na点滴静注用30mg「サワイ」〉

1バイアル

23. 主要文献

- Hillner, B. E. et al. : J. Clin. Oncol., 2003 ; 21(21) : 4042-4057
- Oiso, Y. et al. : Endocr. J., 1994 ; 41(6) : 655-661
- 藤田拓男他 : 臨床医薬, 1992 ; 8(6) : 1455-1472
- 松本俊夫他 : 臨床医薬, 1992 ; 8(3) : 605-629
- 松本俊夫他 : 臨床医薬, 1992 ; 8(3) : 587-603
- Hortobagyi, G. N. et al. : J. Clin. Oncol., 1998 ; 16(6) : 2038-2044
- Theriault, R. L. et al. : J. Clin. Oncol., 1999 ; 17(3) : 846-854
- 高折修二他監訳 : グッドマン・ギルマン薬理書, 第11版, 廣川書店, 2007 ; 2134-2137
- Okada, M. et al. : Arzneim. -Forsch. Drug Res., 1992 ; 42(4) : 543-546

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

KA1 A220809