

pamidronate disodium hydrate (JAN)
(pamidronic acid (INN))
パミドロン酸ナトリウム水和物
ビスホスホネート系骨吸収抑制剤 **399**

基本添付文書 沢井2021年7月改訂

製剤 規制等: (調) (処方)

パミドロン酸二Na 点滴静注用15・30mg (沢井 富士製薬)

組成〔注射用〕:1バイアル中無水物として15mg, 30mg。(沢井製造販売品:1バイアル/5mL注射用水)pH:6.0~7.0 浸透圧比:(15mg/5mL注射用水)約1, (30mg/5mL注射用水)約2

パミドロン酸ナトリウム水和物19.9mgは無水物15mgに相当

効能・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) ③骨形成不全症

効能関連注意:骨形成不全症に対しては, 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に投与が適切と判断される患者に投与する

用法・用量 パミドロン酸ナトリウム水和物(無水物)として ①悪性腫瘍による高カルシウム血症:30~45mgを4時間以上かけて単回点滴静注。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 ②乳癌の溶骨性骨転移:90mgを4時間以上かけて, 4週間間隔で点滴静注 ③骨形成不全症:次の用量を1日1回4時間以上かけて3日間連続点滴静注し, 全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

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〕①悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合:1バイアルに注射用水, 生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)5mLを加えて溶解後, 総量として500mL以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)に希釈 ②骨形成不全症の場合:1バイアルに注射用水, 生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)5mLを加えて溶解後, 0.1mg/mL以下の濃度となるよう生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)に希釈

用法関連注意 ①乳癌の溶骨性骨転移:本剤の用量は90mgを超えない〔腎機能が悪化するおそれがある〕 ②骨形成不全症: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注意深く観察する〔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〕

禁忌 本剤の成分又は他のビスホスホネートに対し, 過敏症の既往歴のある患者

【慎重投与】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〔急激な血圧低下を来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, 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(高齢者への投与の項参照)〕 **【重要な基本的注意】** ①共通 ②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 ③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。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 ④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現れた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である ⑤投与後は, 血小板減少等の末梢血球数の変動に注意する。なお, 貧血, 白血球減少, 血小板減少のある患者に投与する場合, 開始後2週間は末梢血球数の変動に特に注意する 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・顎骨髄炎が現れることがある。報告された症例の多くが拔牙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。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。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 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 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。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。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 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現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 ⑩眠気, めまい, 注意力の低下等が現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 ⑪悪性腫瘍による高カルシウム血症の場合 ⑫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 ⑬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 ⑭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 ⑮乳癌の溶骨性骨転移の場合 ⑯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 ⑰腎機能が悪化することがあるので, 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, 本剤を中止するなど適切な処置を行う ⑱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(重要な基本的注意⑩⑪の項参照) ⑲骨形成不全症の場合 ⑳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, 中止を考慮する ㉑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(重要な基本的注意⑩⑪の項参照)

【相互作用】併用注意

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・カルシウム等	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*	相互に作用を増強する

*:重要な基本的注意の項参照

【副作用】①本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない

②**重大な副作用**(頻度不明) ③**ショック, アナフィラキシー**:ショック, アナフィラキシー(気管支痙攣, 呼吸困難, 喘鳴等)が現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中止し, 適切な処置を行う ④**急性腎障害, 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:急性腎障害, ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症等による), 間質性腎炎が現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中止するなど, 適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照) ⑤**臨床症状を伴う低カルシウム血症**:テタニー, 手指のしびれ等を伴う低カルシウム血症が現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中止するなど, 適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照) ⑥**間質性肺炎**:間質性肺炎が現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

2 ハミト

等の検査を実施する。間質性肺炎が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ④**顎骨壊死・顎骨骨髓炎**：顎骨壊死・顎骨骨髓炎が現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中止するなど、適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照) ⑤**外耳道骨壊死**：外耳道骨壊死が現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中止するなど、適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照) ⑥**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**：大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等において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中止するなど、適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照)

③ その他の副作用

	頻度不明
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、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、歯周病(歯肉炎、歯周炎等)
精神・神経系	頭痛、めまい、激越、幻覚、錯乱、不眠、嗜眠、痙攣発作、顔面のしびれ
過敏症	発疹、痒痒感、血管神経性浮腫
眼	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)、結膜下出血
筋・骨格系	全身痛 [*] 、筋痙直、骨痛 [*] (一過性)、関節痛 [*] 、筋痛 [*]
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、倦怠、疲労、悪寒、ほてりを伴う)、単純疱疹・帯状疱疹の再発、発熱 [*] 、血糖上昇

*：急性期反応(通常は投与後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

【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、低用量を用いるなど慎重に投与する[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(慎重投与の項参照)] 【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[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[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投与中は授乳を避けさせる[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] 【小児等への投与】骨形成不全症以外の場合：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] 【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。このような症状が現れた場合には、カルシウム剤を投与するなど、適切な処置を行う 【適用上の注意】①投与方法：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 ②調製方法 ③⑦悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合：1バイアルに注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)5mLを加えて溶解後、総量として500mL以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)に希釈する ④骨形成不全症の場合：1バイアルに注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるよう生理食塩液又はブドウ糖注射液(5%)に希釈する ⑧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 ⑨溶解後は24時間以内に使用

する 【保存等】室温保存

【薬効薬理】ビスホスホネート系薬剤であるパミドロン酸は、骨に強い親和性を有し優れた骨吸収抑制作用を示す。その作用機序は十分に解明されていないが、骨に吸着したパミドロン酸が破骨細胞に取り込まれ、メバロン酸経路を抑制することなどにより、破骨細胞の骨吸収を抑制すると考えられる

(性状)パミドロン酸二ナトリウム水和物は白色の結晶性の粉末で、おおいにはない。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はほとんど溶けない。融点：約211℃(分解)