

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

放射性医薬品・骨転移疼痛緩和剤

メタストロン[®]注

Metastron[®] Injectable

放射性医薬品基準塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)注射液

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること） |
| 規格・含量 | 1バイアル3.8mL中、ストロンチウム89として141MBq(検定日において) |
| 一般名 | 和名：塩化ストロンチウム(⁸⁹ Sr) (JAN) 放射性医薬品基準塩化ストロンチウム(⁸⁹ Sr)注射液 洋名：strontium (⁸⁹ Sr) chloride (JAN) Strontium (⁸⁹ Sr) Chloride Injection |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2007年7月31日 薬価基準収載年月日：2007年9月21日 発売年月日：2007年11月22日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 選任製造販売元：日本メジフィジックス株式会社 外国特許承認取得者（輸入先）：GE Healthcare Limited / Amersham UK |
| 医薬情報担当者の連絡先 | 日本メジフィジックス株式会社 担当〔 〕 TEL〔 〕 FAX〔 〕 |
| 問い合わせ窓口 | 日本メジフィジックス株式会社 製品問い合わせ専用フリーダイヤル ☎0120-07-6941 医療関係者専用ホームページ http://www.nmp.co.jp/member/index.html |

本 I F は 2012 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 7
11. 力価 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 16
3. 吸収 16
4. 分布 16
5. 代謝 18
6. 排泄 19
7. 透析等による除去率 20

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 24
7. 相互作用 26
8. 副作用 28
9. 高齢者への投与 30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 30
11. 小児等への投与 31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 31
13. 過量投与 31
14. 適用上の注意 31

| | | | |
|--|----|------------------|----|
| 15. その他の注意 | 32 | XI. 文献 | |
| 16. その他 | 32 | 1. 引用文献 | 39 |
| | | 2. その他の参考文献 | 40 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | | XII. 参考資料 | |
| 1. 薬理試験 | 33 | 1. 主な外国での発売状況 | 41 |
| 2. 毒性試験 | 33 | 2. 海外における臨床支援情報 | 41 |
| X. 管理的事項に関する項目 | | XIII. 備考 | |
| 1. 規制区分 | 37 | その他の関連資料 | 43 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 37 | | |
| 3. 貯法・保存条件 | 37 | | |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 37 | | |
| 5. 承認条件等 | 37 | | |
| 6. 包装 | 37 | | |
| 7. 容器の材質 | 37 | | |
| 8. 同一成分・同効薬 | 37 | | |
| 9. 国際誕生年月日 | 37 | | |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 37 | | |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 37 | | |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 | 37 | | |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 38 | | |
| 14. 再審査期間 | 38 | | |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 38 | | |
| 16. 各種コード | 38 | | |
| 17. 保険給付上の注意 | 38 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ストロンチウムは、カルシウムと同属のアルカリ土類金属元素である。体内においてカルシウムと同様の挙動を示し、造骨活性が亢進している骨に速やかに集積する。ストロンチウム 89 (^{89}Sr) は、ストロンチウムの放射性同位元素の 1 つであり、放射線 (β) 線を放出し、半減期は 50.5 日である。

ストロンチウム及びその同位体あるいは同属元素の毒性、吸収・分布・代謝・排泄等については海外で古くから研究されている。Pecher¹⁾は、1942 年に初めてマウス及びラットに乳酸ストロンチウムを投与してストロンチウムの体内動態を検討し、骨、特に骨形成の亢進した部位に選択的に集積することを報告した。また、前立腺癌による骨転移患者に対し ^{89}Sr を投与し、ほぼ完全な疼痛寛解が得られたことを報告した。1970 年代になると、Robinson らが塩化ストロンチウム (^{89}Sr) について、有痛性の骨転移患者の疼痛治療を目的とした研究を開始し、その後 1990 年代まで骨転移患者の疼痛治療に対する ^{89}Sr の安全性及び効果に関する多くの研究や総説を発表した^{2)~5)}。

塩化ストロンチウム (^{89}Sr) は、Amersham International plc 社 (以下、Amersham 社) (現 GE Healthcare Limited) により、米国及び欧州において有痛性の骨転移の疼痛緩和を目的として開発が開始された。英国及びカナダでプラセボを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー試験が前立腺癌による骨転移患者を対象に実施され、プラセボとしての非放射性的の塩化ストロンチウムに比べ、前立腺癌による骨転移における疼痛緩和に有効であることが示された。

これらの試験成績を基に、Amersham 社は各国において新薬申請を行い、2006 年 6 月現在、塩化ストロンチウム (^{89}Sr) は 41 カ国で承認されている。

国内においても、Amersham 社はアマシヤム株式会社を治験国内管理人とし、放射性医薬品としての塩化ストロンチウム (^{89}Sr) (以下、本剤) の開発に着手した。欧米での承認審査にて評価された非臨床試験成績と英国の第Ⅰ相、第Ⅱ相臨床試験成績を基に、第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験を行った。

その後 Amersham 社はアマシヤム株式会社を国内管理人 (2007 年 3 月、日本メジフィジックス株式会社に変更) とし、外国製造医薬品としての本剤の製造承認申請を行い、追加第Ⅲ相臨床試験の成績を提出後、2007 年 7 月「メタストロン[®]注」の販売名で「固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和」を効能・効果とする治療用の放射性医薬品として、製造承認を取得し、同年 11 月に発売に至った。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は日本で最初の骨転移に伴う疼痛に対する治療用の放射性医薬品である。骨転移に用いられる放射線治療は、外部放射線照射治療と放射性核種を用いた内用療法に分類され、本剤は有痛性の骨転移に対する国内初の内用療法剤である。
2. 本剤の主成分であるストロンチウム 89 は有痛性の骨転移の治療に適した核物理学的特性を有する。
ストロンチウム 89 は、 β 線を放出し、半減期は 50.5 日、 β 線の最大エネルギーは 1.49MeV、組織内飛程は平均 2.4mm⁶⁾ (最大 8mm) である。
3. 本剤は造骨活性が亢進した骨転移部位に選択的に集積する^{7), 8)}。
本剤は造骨活性が亢進した骨転移部位に選択的に取り込まれ、長時間保持される。このため、患者の正常骨髄における吸収線量は、転移性骨腫瘍部位における吸収線量の約 1/10 である。また、骨及び骨転移部位に保持されないストロンチウム 89 は、速やかに尿中から体外へ排泄される。(VII. 薬物動態に関する項目－6. 排泄参照)
4. 本剤は単回静脈内投与で、全身の骨転移病巣を照射することができる。
本剤は単回静脈内投与で、全身の骨転移病巣に集積するため、多発性骨転移の疼痛緩和に適している⁹⁾。本剤が有効な症例での疼痛緩和効果は通常、投与後 1～3 週から発現し、数ヵ月間持続する^{6), 10)}。
5. 追加第Ⅲ相臨床試験において、自覚症状・他覚所見及び理学的検査に関する副作用は 46 例 70 件発現し、臨床検査値に関する副作用は 28 例 36 件であった。比較的高頻度 (発現率 5%以上) に認められた副作用は、「血小板減少症」14.4% (13/90 例), 「白血球減少症」13.3% (12/90 例), 「貧血」8.9% (8/90 例), 「ほてり」8.9% (8/90 例) 及び「骨痛 (一時的な疼痛増強)」7.8% (7/90 例) であった。
重大な副作用として、血小板減少、白血球減少及び貧血 (各 5%以上) 等の骨髄抑制があらわれることがある。(VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目－8. 副作用参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|--|
| 1. 販売名 | |
| (1) 和名 | メタストロン [®] 注 |
| (2) 洋名 | Metastron [®] Injectable |
| (3) 名称の由来 | 転移性骨腫瘍の骨性疼痛を緩和する放射性的な注射剤であることから、原発腫瘍からの転移を意味する英語 (metastasis) と放射性核種である塩化ストロンチウム (strontium) (⁸⁹ Sr) を合成 |
| 2. 一般名 | |
| (1) 和名 (命名法) | 塩化ストロンチウム (⁸⁹ Sr) (JAN), 放射性医薬品基準塩化ストロンチウム (⁸⁹ Sr) 注射液 |
| (2) 洋名 (命名法) | strontium (⁸⁹ Sr) chloride (JAN), Strontium (⁸⁹ Sr) Chloride Injection |
| (3) ステム | 該当しない |
| 3. 構造式又は示性式 | ⁸⁹ SrCl ₂ |
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式: ⁸⁹ SrCl ₂ 分子量: 159.91 |
| 5. 化学名 (命名法) | Strontium chloride (89SrCl ₂) (CA INDEX NAME) |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | ⁸⁹ Sr, Sr-89, SMS. 2P |
| 7. CAS登録番号 | CAS-38270-90-5 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性
- (4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点
- (5) 酸塩基解離定数
- (6) 分配係数

(7) その他の主な示性値

(1)～(6)：放射性標識化合物であり該当資料なし

[核物理学的特性]

⁸⁹Sr として

- 1. 物理的半減期：50.5 日 (β 壊変)
- 2. 主 β 線エネルギー：最大 1.49MeV (100%)
- 3. 減衰表

放射性医薬品につき放射能を有し、また経時的に放射能が減衰する。

[減衰表]

| 検定日から(日) | 減衰係数 | 検定日から(日) | 減衰係数 |
|----------|-------------|----------|------|
| -4 | 1.06 | 14 | 0.83 |
| -2 | 1.03 | 16 | 0.80 |
| <u>0</u> | <u>1.00</u> | 18 | 0.78 |
| 2 | 0.97 | 20 | 0.76 |
| 4 | 0.95 | 22 | 0.74 |
| 6 | 0.92 | 24 | 0.72 |
| 8 | 0.90 | 26 | 0.70 |
| 10 | 0.87 | 28 | 0.68 |
| 12 | 0.85 | | |

2. 有効成分の各種条件下における安定性

放射性標識化合物であり該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

IV. 製剤に関する項目－9. 製剤中の有効成分の確認試験法参照

4. 有効成分の定量法

IV. 製剤に関する項目－10. 製剤中の有効成分の定量法参照

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：注射剤(溶液)
規格：3.8mL 中, 141MBq (検定日において)
ガラス製バイアル
性状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：4.0～7.5
浸透圧比：約1 (1バイアル中に塩化ストロンチウム 65mg を含む本剤の生理食塩液に対する比)
粘度, 比重, 安定な pH 域等：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

本剤は、水性の注射剤で、ストロンチウム 89 を塩化ストロンチウム (^{89}Sr) として含む。

1 バイアル (3.8mL) 中,
ストロンチウム 89 として (検定日において) 141MBq
塩化ストロンチウム 41.4～85.9mg

(2) 添加物

なし

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は放射線遮へい用鉛容器に収納されているため、常時遮光されている。

1. 長期保存試験による安定性

ガラス製バイアルに密封後、放射線遮へい用鉛容器に収納した本剤を、室温(25±2℃)で検定日から6週間(有効期間後2週間)まで保存する長期保存試験を行った結果、すべての試験項目において規格に適合した。

2. 苛酷試験による安定性

ガラス製バイアルに密封後、放射線遮へい用鉛容器に収納した本剤を、60±2℃で検定日から6週間(有効期間後2週間)まで保存する苛酷試験を行った結果、すべての試験項目において規格に適合した。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. ストロンチウム 89

放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、0.909MeV(イットリウム 89mのガンマ線)にピークを認める。

2. 塩化ストロンチウム

本剤0.1mLを正確に量り、0.5w/v%クロム酸カリウム液0.1mL及び水0.25mLを加え、0.05mol/L硝酸銀液で液が持続するかつ色を呈するまで滴定し、次の式に従い本剤中の塩素含量を求めるとき、塩素に対する下記の「10. 製剤中の有効成分の定量法」の2項の方法により求めたストロンチウムの含量比は、1.12～1.36である。

$$\text{本剤の塩素含量 (mg/mL)} = (W - B) \times A / S$$

W : 硝酸銀液の消費量 (g)

B : 空試験を行うときの硝酸銀液の消費量 (g)

A : 塩素の原子量 (35.45) × 硝酸銀液のモル濃度

S : 検体量 (mL) × 硝酸銀液の比重 (1.007)

10. 製剤中の有効成分の定量法

1. 本剤 30 μ L をとり，2 mol/L 塩酸試液 10mL を加えて薄め，試料溶液とする。シンチレータ試液 10mL に水 1 mL，塩化ストロンチウム溶液（3 \rightarrow 100）0.1mL 及び試料溶液 30 μ L を加え，ベータ線測定法の液体シンチレーション計数器による定量法により，ストロンチウム 89 の測定に適しているエネルギー領域（0 \sim 2000keV）で放射能を測定し，次の式に従い本剤の放射能濃度を求める。

$$\text{本剤の放射能濃度 (MBq/mL)} = C \times D \times \{ (1/60) \times 10^{-3} \} / F$$

C：計数率（カウント/分）

D：希釈倍数

F：計数効率

2. 本剤 0.05mL に，カリウム・塩酸溶液 2.5mL を加え，試料溶液とする。別に，ストロンチウム標準溶液適量を正確に量り，10vol%塩酸を加えて 40mL とし，次に 1 w/v%塩化カリウム溶液 10mL を加えた後，水を加えて 100mL とし，1 mL 中にストロンチウム 100 \sim 400 μ g を含む標準溶液とする。試料溶液，カリウム・塩酸溶液及び標準溶液につき，次の条件で原子吸光光度法により試験を行い，カリウム・塩酸溶液及び標準溶液の吸光度から得た検量線を用いて試料溶液のストロンチウム含量を求め，次の式に従い本剤のストロンチウム含量を求める。

使用ガス：可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 亜酸化窒素

ランプ：ストロンチウム中空陰極ランプ

波長：407.8nm

本剤のストロンチウム含量 (mg/mL)

$$= \{ 2.55 / (1000 \times 0.05) \} \times \text{試料溶液のストロンチウム含量 (}\mu\text{g/mL)}$$

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和
(効能又は効果に関連する使用上の注意)

- 1) 本剤は、疼痛緩和を目的とした標準的な鎮痛剤に置き換わる薬剤ではないため、骨転移の疼痛に対する他の治療法（手術、化学療法、内分泌療法、鎮痛剤、外部放射線照射等）で疼痛コントロールが不十分な患者のみに使用すること。

(理由)

有痛性の骨転移の治療では、ほとんどの患者において、WHO 3段階除痛ラダーに従い、標準的鎮痛剤として、NSAID や弱オピオイド等の鎮痛剤が最初に選択され、疼痛の増強とともに、より強いオピオイドへ進む。本剤は、これらの薬物治療を行っても除痛が不十分で外部放射線照射が適応困難な場合に、標準的鎮痛剤との併用により骨性疼痛を緩和する目的で使用される。したがって、本剤は標準的鎮痛剤に対する鎮痛補助剤として位置付けられ、骨転移の疼痛に対する他の治療法で疼痛コントロールが不十分な患者のみに使用すること。なお、疼痛緩和効果が得られる場合は、標準的鎮痛剤の使用量を減少させ、その副作用の軽減に寄与することも可能と考えられる。

- 2) 本剤の投与にあたっては、骨シンチグラフィを実施し、疼痛部位に一致する集積増加がある患者のみに使用すること。

(理由)

本剤は、転移性骨病変部周辺での造骨活性亢進の結果として生じるコラーゲンのミネラル化に依存して、転移性骨病変部へ選択的に集積することが、インビトロ試験において示唆されている¹⁾。一方、骨シンチグラフィ剤は、骨のハイドロキシアパタイト結晶にイオン結合することにより、特に骨新生の盛んな部分に多く集まると考えられている。よって、本剤及び骨シンチグラフィ剤は、ともに造骨活性が亢進している部分に多く集まる。

また、本剤は、外部放射線照射と同様に、直接的な放射線治療効果により疼痛緩和効果をもたらすと考えられているが、ストロンチウム 89 は最大エネルギー1.49MeV の純β線放出核種であることから、組織中の最大飛程は約8mm⁶⁾ (平均2.4mm) と照射範囲が狭いため、疼痛緩和に必要な放射線量が照射される範囲は限られる。

したがって、骨シンチグラフィを実施し、疼痛部位と集積増加部位が一致していれば、本剤が骨性疼痛のある転移性骨病変部に集積し、疼痛緩和に必要な放射線が、転移性骨病変部に照射されることが確認できる。

- 3) 本剤は、悪性腫瘍の骨転移に伴う骨折の予防・治療を目的として使用しないこと。

(理由)

本剤は、骨性疼痛の緩和を目的としており、骨折の予防・治療に対する効果を示す科学的根拠はない。したがって、病的骨折の予防、病的骨折した場合の治療の促進等、外部放射線照射の適応となる転移性骨病変を有する患者には使用しないこと。

- 4) 本剤は、骨転移部位の腫瘍に対する治療を目的として使用しないこと。

(理由)

本剤は、骨性疼痛の緩和を目的としており、抗腫瘍効果は示さない。追加第Ⅲ相臨床試験の結果からも抗腫瘍効果を示す科学的根拠は示されなかった。したがって、本剤は、骨転移部位の腫瘍に対する治療を目的として使用しないこと。

- 5) 本剤は、脊椎転移に伴う脊髄圧迫等、緊急性を必要とする場合に放射線照射の代替として使用しないこと。

(理由)

脊椎転移に伴う脊髄圧迫では、一般に外部放射線照射及び外科的治療が標準的な治療法とされている¹²⁾。本剤は、内用療法用の放射性医薬品であるが、骨性疼痛の緩和を目的としており抗腫瘍効果を認めない。(V. 治療に関する項目－1. 効能又は効果〈効能又は効果に関連する使用上の注意 4)〉参照)

更に、本剤の疼痛緩和効果が、脊髄圧迫による疼痛を隠す可能性があり、対麻痺を防ぐために必要と考えられる緊急の処置を施し損なうおそれがある。

なお、米国核医学会のガイドライン¹³⁾でも、脊髄圧迫の危険性がある患者は、緊急の処置を優先することとされている。

2. 用法及び用量

通常、成人には1回 2.0MBq/kg を静注するが、最大 141MBq までとする。反復投与をする場合には、投与間隔は少なくとも3ヵ月以上とする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤の再投与を行う場合には、前回投与から3ヵ月以上の間隔をとり、かつ骨髄機能の回復を確認すること。なお、国内臨床試験で2回以上投与を行った経験はない。(V. 治療に関する項目－3. 臨床成績参照)

(理由)

再投与にあたっては、前回投与時と同程度の骨髄抑制の発現が想定されるため、前回投与時と比較した原疾患の進行の有無なども考慮の上、現在の血液学的検査所見を検討し、骨髄機能が十分であるかどうかを確認する必要がある。(Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)参照)

追加第Ⅲ相臨床試験¹⁴⁾において、本剤投与後、血小板数及び白血球数は漸減して、いずれも投与後8週で最低値となり、投与後12週には回復傾向を示した。したがって、安全確保の観点から、前回投与から3ヵ月以上の間隔をとる必要がある。また、3ヵ月以上経過していても疼痛緩和効果が持続している場合又は骨髄機能が十分に回復していない場合は、再投与すべきではない。

なお、本剤の疼痛緩和効果は、骨転移病変部へのストロンチウム 89 の放射線 (β線) 照射に基づくものであり、その吸収線量は、骨転移病変部における放射能濃度及び放射能の保持時間に依存する。したがって、患者ごと、ひいては骨転移病変部ごとに吸収線量は異なる⁷⁾と考えられ、報告されている疼痛緩和効果の持続期間は3～6ヵ月と幅がある。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)
 (2) 臨床効果^{14)~16)}

該当しない

悪性腫瘍の骨転移による疼痛部位と骨シンチグラフィの陽性像が一致する悪性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験の結果は以下のとおりであったが、当該試験において本剤の有効性について十分な情報は得られていない。

69例(前立腺癌28例, 乳癌27例, 肺癌7例, その他の癌7例)に本剤2.0MBq/kgを静注した結果, 鎮痛薬使用量の変化と疼痛重症度の変化を指標とした反応者は32/69例であった。

[被験者背景(PPS解析)]

| 項目 | 有効性解析対象例 (%) | |
|----------------|---------------------|-----------|
| 計 | 69 (100.0) | |
| 性別 | 男 | 36 (52.2) |
| | 女 | 33 (47.8) |
| 原発癌の種類 | 前立腺癌 | 28 (40.6) |
| | 乳癌 | 27 (39.1) |
| | 肺癌 | 7 (10.1) |
| | その他の癌 ^{注)} | 7 (10.1) |
| ベースラインのVAS(mm) | 平均値±標準偏差 | 48.0±20.8 |
| | 最小値～最大値 | 8.2～97.1 |
| VASの程度 | 軽度 (0～29.9mm) | 16 (23.2) |
| | 中等度 (30～69.9mm) | 41 (59.4) |
| | 高度 (70mm～) | 12 (17.4) |
| 鎮痛薬 | NSAIDのみ | 36 (52.2) |
| | OME60mg/日未満 | 19 (27.5) |
| | OME60mg/日以上 | 14 (20.3) |

注) 結腸直腸癌, 胃癌, 尿管癌, 腎癌, 膀胱癌, 原発性肝細胞癌, 原発不明癌 各1例

PPS:Per Protocol Set

VAS:Visual Analogue Scale (視覚アナログ尺度)

NSAID:Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (非ステロイド性抗炎症薬)

OME:Oral Morphine Equivalent (経口モルヒネ1日等価量としてのオピオイド使用量)

[疼痛重症度及び鎮痛薬使用量変化並びに反応者の集計]

| | | VASによる疼痛重症度の変化 ^{注1)} | | | |
|--|----|-------------------------------|----|----|----|
| | | 減少 | 不変 | 増加 | 合計 |
| 変 化 の 鎮 痛 薬 使 用 量 の | 減少 | 17 | 10 | 0 | 27 |
| | 不変 | 5 | 7 | 0 | 12 |
| | 増加 | 18 | 7 | 5 | 30 |
| | 合計 | 40 | 24 | 5 | 69 |

太線枠内:反応者 (32/69例)

注1) 減少 (<-1.0cm), 不変 (±1.0cm以内), 増加 (>1.0cm)

注2) 減少 (<-10%), 不変 (±10%以内), 増加 (>10%)

オピオイドとNSAID間で使用量の変化に乖離があった症例では、オピオイドの増減を優先

(3) 臨床薬理試験：
忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量
反応探索試験

(英国における第II相臨床試験結果¹⁷⁾)

有痛性の骨転移患者 148 例 (前立腺癌 108 例, 乳癌 30 例, その他の悪性腫瘍 10 例) を対象として, 0.74 MBq/kg 群 (12 例), 1.48MBq/kg 群 (77 例), 2.22 MBq/kg 群 (39 例) 及び 2.96 MBq/kg 群 (20 例) の 4 群に分けて本剤を 1 回静注し, 至適用量を検討した。

前立腺癌患者において, 0.74MBq/kg 群では明確な改善例は認められず, 他の用量群の改善率は 0.74MBq/kg 群に比し有意に高かった。また, 1.48MBq/kg 群より高用量群では, 改善率に用量依存性はみられなかった。

前立腺癌患者において, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値及び赤血球数の変化には用量相関性は認められなかったが, 白血球数及び血小板数の減少には有意な用量相関性がみられた。

乳癌及びその他の原発癌による骨転移患者では, それぞれ十分な症例数が得られなかったが, 用量と改善効果の関係及び血液学的検査値については前立腺癌と同様の傾向がみられた。

(国内における臨床試験結果)

国内第II相臨床試験において前立腺癌患者 9 例を対象とし, 本剤 1.5 又は 2.2MBq/kg を 1 回静注し, 本剤の至適用量を検討した。その結果, 本剤は 1.5~2.2MBq/kg の投与量において, 臨床上問題となる副作用はなく, 骨性疼痛の緩和に有効であることが示唆された。

第III相臨床試験 (1.5MBq/kg 又は 2.2MBq/kg 投与) の結果でも, 1.5 又は 2.2MBq/kg の 2 用量間に有効性及び安全性の点で差はなかった。

追加第III相臨床試験においては, 国内第II相及び第III相臨床試験で, 1.5 又は 2.2MBq/kg が投与され, 有効性及び安全性の点で 2 用量間に差はなく, 投与された

V. 治療に関する項目

用量の平均は約 2.0MBq/kg であったことから、2.0MBq/kg を選択した。

以上のことから、用法・用量は、「通常、成人には1回 2.0MBq/kg を静注するが、最大 141MBq までとする。反復投与をする場合には、投与間隔は少なくとも3ヵ月以上とする。」と設定した。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特 定使用成績調査 (特別調査)・製造 販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし (再審査期間中)

2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施 した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤による骨性疼痛の緩和効果は、放射性核種（ストロンチウム 89）の物理的な性質と、ストロンチウムイオン (Sr^{2+}) が骨転移部位に集積するという薬物動態によるものである。ストロンチウム 89 の疼痛緩和効果は、以下の 3 つの要素に依存している。

1) 標的部位への集積機序¹¹⁾

塩化ストロンチウム (^{89}Sr) が骨転移部位に選択的に集積する機序を明らかにするためインビトロの細胞生物学的試験を行った。ストロンチウム 89 は、体内の造骨活性及び骨形成が亢進した部位に集積し、その集積は造骨細胞によるコラーゲンの合成と、それに続くミネラル化に依存していることが示唆された。さらに造骨細胞（骨芽細胞）の増殖亢進は、転移性の腫瘍細胞自身に由来する因子によって刺激される可能性が示唆された。

2) 照射の性質^{6)~8)}

ストロンチウム 89 は、最大エネルギー 1.49MeV（平均エネルギー約 0.6MeV）を有する純 β 線放出核種であり (γ 線の放出は無視できる)、半減期は 50.5 日である。その組織中における最大飛程は約 8mm（平均 2.4mm）である。ストロンチウム 89 は、核種の性質と放出エネルギー、また骨転移部位に選択的に集積するという薬物動態から、骨転移部位を限局的に照射する。正常骨髄への照射は骨転移部位の 1/10 と低値である。また、骨及び骨転移部位に保持されないストロンチウム 89 は、速やかに尿中から体外へ排泄される。

3) 照射の効果（疼痛緩和の機序）¹⁸⁾

インビトロの細胞生物学的試験を行い、ストロンチウム 89 の照射による疼痛緩和の機序を検討した。腫瘍細胞系に対してストロンチウム 89 を照射した結果、細胞のバイアビリティが減少することが示され、その放射毒性は等価放射線量の X 線によるものと同程度であった。

ストロンチウム 89 は、造骨細胞様細胞系の生合成活性に間接的な影響を及ぼし、照射後の細胞では骨リモデリングの効果的なモジュレーターであるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) の産生量が増加することが示された。また、ストロンチウム 89 に反応して、破骨細胞による骨吸収の刺激因子と考えられているインターロイキン 6 (IL-6) も産生された。

これらの試験結果から、ストロンチウム 89 の照射により PGE_2 産生が局所的に亢進し、これがコラーゲン合成を亢進させ、ストロンチウム 89 の局在化を促進している可能性が示唆される。さらに、ストロンチウム 89 の照射に起因する IL-6 の産生亢進は、骨形成が過剰であった部位において骨吸収を増加させる等、骨リモデリングに何らかの影響をもたらしている可能性があり、その結果、骨

VI. 薬効薬理に関する項目

転移部位における造骨と骨吸収の不均衡 (uncoupling) が原因と考えられている疼痛が緩和されることが可能性としてあげられる。

以上から、ストロンチウム 89 による疼痛緩和は、放射線に誘発される直接的及び間接的な効果が相互的に複雑に作用した結果である可能性が示唆された。しかし、ストロンチウム 89 のインビボでの疼痛緩和機序に関し、インビトロで得られたこれらのデータの意義は明確ではない。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

前項 (1) 作用部位・作用機序を参照

(3) 作用発現時間・持
続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

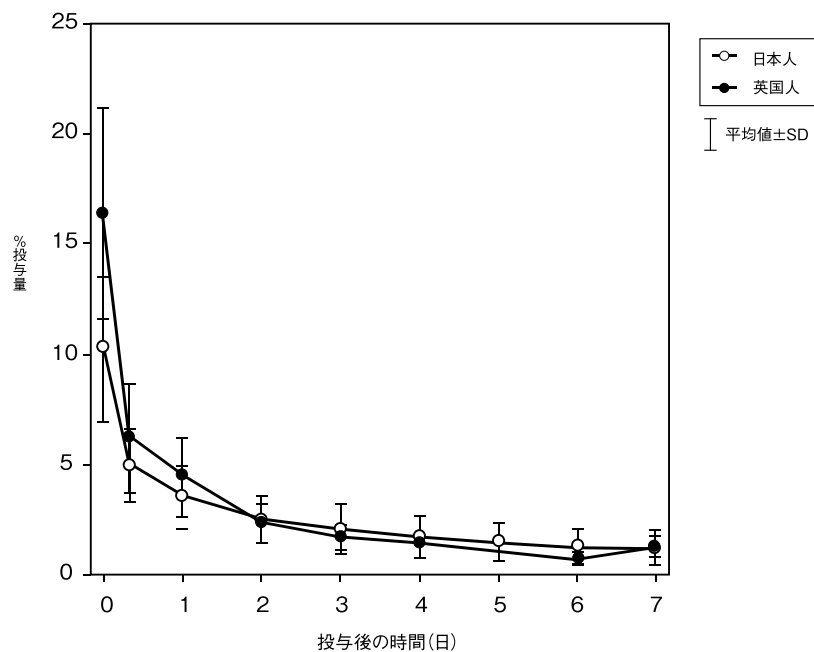
(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

英国の第 I 相臨床試験¹⁹⁾ (骨性疼痛を有する転移性骨腫瘍患者, 投与量: 1.5MBq/kg, 単回投与) 及び国内の第 II 相臨床試験 (骨性疼痛を有する転移性骨腫瘍患者, 投与量: 1.5MBq/kg 又は 2.2MBq/kg, 単回投与) において, スロンチウムの体内動態 (血中消失, 排泄) を検討した。

本剤は静注後, 血中より速やかに消失し, 投与後 8 時間で血中に残存する放射能量は, 投与量の約 5% (英国 3 例の平均 6.1%, 国内 6 例の平均 4.9%²⁰⁾) であった (図 1)。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 該当資料なし |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | |
| (1) コンパートメントモデル | 該当資料なし |
| (2) 吸収速度定数 | 該当しない |
| (3) バイオアベイラビリティ | 該当しない |
| (4) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (5) クリアランス | 該当資料なし |
| (6) 分布容積 | 該当資料なし |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 該当資料なし |
| 3. 吸 収 | 該当しない |
| 4. 分 布 | |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 該当資料なし |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 該当資料なし |
| (3) 乳汁への移行性 | VIII-10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の項参照 |
| (4) 髄液への移行性 | 該当資料なし |

(5) その他の組織への
移行性

1. 患者における全身保持率

英国の第 I 相臨床試験¹⁹⁾において、骨転移患者 5 例（前立腺癌患者 3 例及び乳癌患者 2 例）に本剤 1.5MBq/kg を投与し、ストロンチウムの体内動態を検討すると共に、⁸⁵Sr（ γ 線放出核種であることより体外放射能計測が可能）を塩化ストロンチウムとして同時に投与して、全身カウンタを用いた体外計測により体内保持率を測定した。

その結果、投与後 27～31 日における英国患者 4 例の全身保持率は、投与量の 22～82%であった。

[英国人症例（体内保持率，%投与量）]

| 投与後時間 | 症例（転移の程度※） | | | | |
|---------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|
| | 1001 （中等度） | 1002 （び漫性） | 1003 （重度） | 1004 （=） | 1005 （=） |
| 4 時間 | 95.2 | 90.6 | 95.8 | 97.1 | — |
| 1 日 | 81.4 | 85.4 | 89.8 | 80.7 | 86.1 |
| 2 日 | 72.6 | 95.1 | 85.3 | 68.8 | — |
| 3 日 | 67.5 | 89.8 | 84.1 | 60.5 | — |
| 4 日 | 63.2 | — | — | — | — |
| 6 日 | — | 89.0 | 77.0 | 44.7 | — |
| 7 日 | 48.0 | — | — | — | 37.9 |
| 8 日 | — | — | 77.0 | — | — |
| 9 日 | 43.3 | — | — | — | — |
| 10 日 | — | 81.8 | 75.0 | 32.0 | — |
| 11 日 | 40.5 | — | — | — | — |
| 13～16 日 | 40.0 | 81.8 | 70.6 | 26.7 | 23.9 |
| 20～24 日 | 33.3 | 81.6 | 70.7 | 23.9 | 19.4 |
| 27～31 日 | 30.1 | 82.4 | 71.6 | 22.1 | — |
| 35～38 日 | 28.9 | 85.0 | 68.9 | 21.0 | — |
| 41～45 日 | 28.2 | 85.6 | 68.8 | 20.1 | 15.4 |
| 48～52 日 | 25.4 | 84.3 | 68.0 | 19.5 | — |
| 55～59 日 | 23.4 | 85.1 | 68.5 | 19.5 | 14.4 |
| 69～72 日 | 22.7 | 81.4 | 67.6 | — | — |
| 83～87 日 | 20.3 | 83.6 | 66.6 | — | 13.2 |
| 170 日 | 19.1 | — | — | — | — |
| 261 日 | 17.4 | — | — | — | — |

※骨シンチグラム上で定性的に評価される骨転移の程度

中等度：6～10個の独立した骨転移 重度：11～20個の独立した骨転移

び漫性：均一でほぼ全身骨全体に広がる骨転移 =：不明

VII. 薬物動態に関する項目

2. 患者における骨内分布²¹⁾

前立腺癌による骨転移患者1例（英国人）で、シンチレーションカメラにより骨の転移部位と健常部位におけるストロンチウム（⁸⁵Sr）の取込みを計測した結果を図2に示す。

骨転移部位においては、速やかに高率に取り込まれて、投与後10日間でプラトーに達した後、徐々に消失した。一方、健常部位では骨転移部位に比し集積は低く、投与後24時間で最大となり、その後、速やかに消失した。

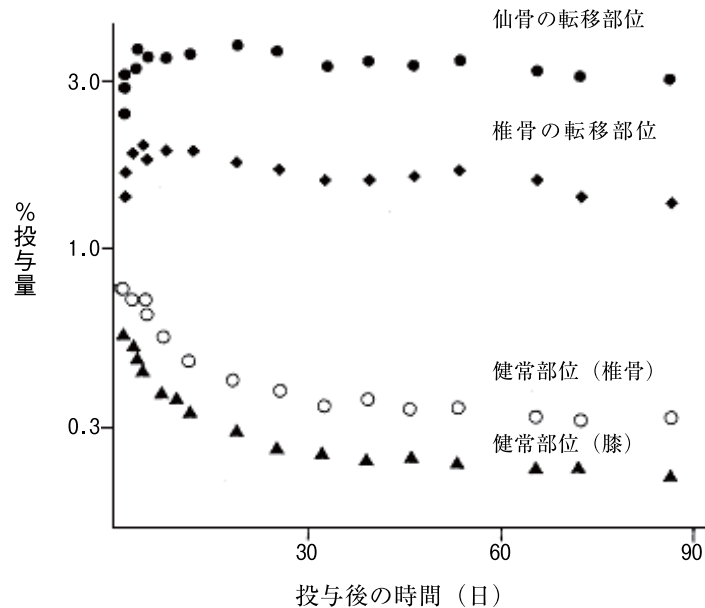


図2 骨の転移部位及び健常部位におけるストロンチウム（⁸⁵Sr）の動態（最初の2点は投与後4時間及び24時間値）

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度
論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
(2) 排泄率

英国の第 I 相臨床試験¹⁹⁾ (前立腺癌 3 例及び乳癌 2 例) において、ストロンチウム 89 を 1.5MBq/kg 投与及び国内の第 II 相臨床試験²⁰⁾ (前立腺癌 6 例) においてストロンチウム 89 を 1.5MBq/kg 又は 2.2MBq/kg 投与して、測定された本剤投与後の尿中排泄率を下表に示す。

両試験の結果において、骨転移の程度など、被験者の病態の相違によると考えられる変動がみられたが、いずれも、尿中排泄は投与後 1 日で最も多く、その後は緩徐であった。

なお、英国での被験者 (前立腺癌) 1 例において測定された本剤の便中排泄率は、投与後 7 日までで投与量の 2.8% であり、消化管を経由する本剤の排泄はわずかであると考えられた。

日本人症例 (累積排泄率、%投与量)

| 症例 投与後時間 | 3001 | 3002 | 3004 | 3005 | 3007 | 3008 |
|-------------|------|------|------|-------|-------|-------|
| 0 ~ 12 時間 | 2.09 | 0.85 | 1.84 | 14.50 | 2.20 | 1.80 |
| ~ 24 時間 | 4.02 | 1.67 | 2.41 | 19.64 | 5.77 | 3.12 |
| ~ 2 日 | 6.41 | 2.80 | 3.51 | 26.98 | 9.71 | 5.06 |
| ~ 3 日 | 7.92 | 4.17 | 4.69 | 32.71 | 13.27 | 6.64 |
| ~ 4 日 | 8.13 | 5.14 | 5.54 | 36.66 | 15.60 | 7.78 |
| ~ 5 日 | 8.62 | 5.97 | 6.21 | 39.54 | 17.96 | 8.59 |
| ~ 6 日 | 8.92 | 6.75 | 6.83 | 42.32 | 19.38 | 9.50 |
| ~ 7 日 | 9.21 | 7.30 | 7.39 | 44.06 | 20.71 | 10.48 |

英国人症例 (累積排泄率、%投与量)

| 症例 投与後時間 | 症例 A | 症例 B | 症例 C | 症例 D | 症例 E |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0 ~ 12 時間 | 13.14 | 2.37 | 5.22 | 19.54 | |
| ~ 24 時間 | 17.47 | 3.71 | 8.36 | 25.42 | 11.00 |
| ~ 2 日 | 28.74 | 6.31 | 13.80 | 34.18 | 20.10 |
| ~ 3 日 | 34.95 | 8.33 | 16.44 | 40.87 | — |
| ~ 4 日 | 38.90 | 9.66 | 18.90 | — | — |
| ~ 5 日 | 42.12 | 10.80 | 20.28 | — | — |
| ~ 6 日 | 44.19 | — | — | 43.73 | — |
| ~ 7 日 | — | 11.47 | — | — | — |
| ~ 8 日 | 46.08 | — | — | — | — |
| ~ 9 日 | — | 12.00 | — | — | — |

(社内資料)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

前項 (1)排泄部位及び経路, (2)排泄率を参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法、放射線治療及び緩和医療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に危険性及び有効性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

本剤の重大な副作用として骨髄抑制が報告されており、ときに致死的に推移する可能性がある。したがって、患者の安全性が十分確保される体制のもとで、本剤のリスクとベネフィットを熟考の上、慎重に患者を選択し、患者又はその家族に対して十分な説明を行い、同意を得てから投与する。

- (2) 本剤による骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与にあたっては、がん化学療法の前治療歴及び血液検査により、骨髄機能を評価し、慎重に患者を選択すること。また、本剤の投与後は定期的に血液検査を行い、骨髄抑制について確認すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、血小板数の減少に起因する肺出血又は脳出血によると推測される死亡例が報告され、本剤による骨髄抑制との関連性が否定されなかった。

骨髄機能が低下している患者に本剤を投与すると、骨髄機能が増悪するおそれがあるため、骨髄抑制を来たすがん化学療法等の前治療歴より骨髄予備能を考慮する必要がある。また、投与前から定期的に血液検査を行い、血球数が次第に低下しているなど、骨髄抑制の疑いがないか確認することが必要である。

追加第Ⅲ相臨床試験の結果、血小板数及び白血球数は投与後漸減して、いずれも投与後8週で最低値となり、投与後12週には回復傾向を示した。(6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)の項の図4参照)

したがって、本剤投与後は定期的にモニタリングを行い、骨髄抑制からの回復を確認することが必要である。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者 [本剤投与により重篤な骨髄抑制が増強される可能性がある。] (「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、その変動が異常であり、本剤との関連性が否定されなかった血小板数、白血球数及びヘモグロビン値の減少が、それぞれ14.4%(13/90例)、14.4%(13/90例)及び8.9%(8/90例)の患者にみられた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

血小板数及び白血球数は投与後漸減し、いずれも投与後8週で最低値となったが、投与後12週には回復傾向がみられた。血小板数の投与時との差の変化率(平均値)は、2.14%(2週後)、-17.52%(4週後)、-21.23%(6週後)、-21.96%(8週後)及び-18.74%(12週後)となり2~4週後にかけて比較的大きく減少した。同様に、白血球数では、それぞれ-5.62%(2週後)、-7.87%(4週後)、-17.41%(6週後)、-22.29%(8週後)及び-13.81%(12週後)となり、4~6週後にかけて比較的大きく減少した。また、ヘモグロビン値は投与後2週から漸減して12週後で最低値となり、投与時と12週後の差の変化率(平均値)は-8.42%であった。(6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)の項の図4参照)

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [本剤投与による胎児への放射線の影響が発現する可能性がある。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させるおそれがある。]

(解説)

本剤による骨髄抑制の機序は、外部放射線照射と同様に放射線の影響によると考えられるが、比較的低い線量率で継続して照射するため、骨髄抑制は徐々に発現する。

また、骨転移部位と正常骨髄の線量比はおよそ10:1⁷⁾と、望ましくない照射は低く抑えられるが、正常骨髄への照射量は、骨転移部の放射能の保持時間及び骨転移部の範囲等の影響を受けると考えられる。

追加第Ⅲ相臨床試験の結果、血小板数及び白血球数は投与後漸減して、いずれも投与後8週で最低値となったが、投与後12週には回復傾向がみられた。投与時との差の変化率(平均値)は、血小板数では、-21.96%(8週後)及び-18.74%(12週後)であり、白血球数では、-22.29%(8週後)及び-13.81%(12週後)であった。また、ヘモグロビン値は投与後2週から漸減して12週後で最低値となり、12週後の投与時との差の変化率(平均値)は-8.42%だった(「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)」の項の図4参照)。

なお、追加第Ⅲ相臨床試験で除外基準とした血小板数及び白血球数の目安は、癌治療の現場において血液毒性をみる際の規準として認知されているNCI-CTCAE version3.0²⁴⁾のグレード2の上限に相当した(表)。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

本剤の投与に際しては、骨髄抑制を来たす抗悪性腫瘍剤等の治療歴から骨髄予備能を考慮することに加えて、投与時の血液状態、投与前からの血球数等の変化を確認し、骨髄抑制が疑われないか十分検討する。

血液検査値のグレード (NCI-CTCAE Version3.0)

| グレード | 白血球 | 血小板 | ヘモグロビン |
|------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| 1 | <LLN - 3000/mm ³ | <LLN - 75000/mm ³ | <LLN - 10.0g/dL |
| 2 | <3000 - 2000/mm ³ | <75000 - 50000/mm ³ | <10.0 - 8.0g/dL |
| 3 | <2000 - 1000/mm ³ | <50000 - 25000/mm ³ | < 8.0 - 6.5g/dL |
| 4 | <1000/mm ³ | <25000 /mm ³ | < 6.5g/dL |
| 5 | 死亡 | 死亡 | 死亡 |

LLN : (施設)基準値下限

(2) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、白血球数及び好中球数は投与後漸減し、いずれも投与後8週で最低値となったが、投与後12週には回復傾向がみられた。白血球数の投与時との差の変化率(平均値)は、-5.62%(2週後)、-7.87%(4週後)、-17.41%(6週後)、-22.29%(8週後)及び-13.81%(12週後)であった。同様に好中球数では、それぞれ-4.65%(2週後)、-5.38%(4週後)、-16.57%(6週後)、-22.42%(8週後)及び-10.01%(12週後)となり、いずれも4~6週後にかけて比較的大きな減少がみられた。

また、その変動が異常であり、本剤との関連性が否定されなかった白血球数の減少が14.4%(13/90例)の患者にみられた。

したがって、感染症を合併している患者では、本剤の投与により骨髄抑制が増強して、感染症が悪化するおそれがある。

(3) 腎障害のある患者 [腎機能の低下により、副作用が強くあらわれるおそれがある。]

(解説)

本剤は骨転移の程度により長時間体内に保持されるが、投与後48時間までに投与量の2.8~27.0%が尿中に排泄され、投与後4日までに大半が排泄される²⁰⁾。

したがって、腎障害のある患者では、全身からの排泄が遅延し全身における吸収線量が増大して、副作用が強くあらわれるおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意 とその理由及び処 置方法

(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(解説)

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に注意が必要である。

重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こり死亡に至るおそれがあるため、本剤の投与前には、がん化学療法の前治療歴及び血液検査により、骨髄機能を確認すること。また、投与後も定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、血小板数の減少に起因する肺出血又は脳出血によると推測される死亡例が、臨床試験終了後に報告され、本剤による骨髄抑制との関連性は否定されなかった。

骨髄機能が低下している患者に本剤を投与すると、骨髄機能が増悪するおそれがあるため、骨髄抑制を来たすがん化学療法等の前治療歴から骨髄予備能を考慮すること、投与前から定期的に血液検査を行い、血球数が次第に低下している等、骨髄抑制の疑いがないか確認することが必要である。

また、血小板数及び白血球数は投与後漸減して、いずれも投与後8週で最低値となり、投与後12週には回復傾向を示した(図4)。したがって、本剤投与後は定期的にモニタリングを行い、骨髄抑制からの回復を確認することが必要である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

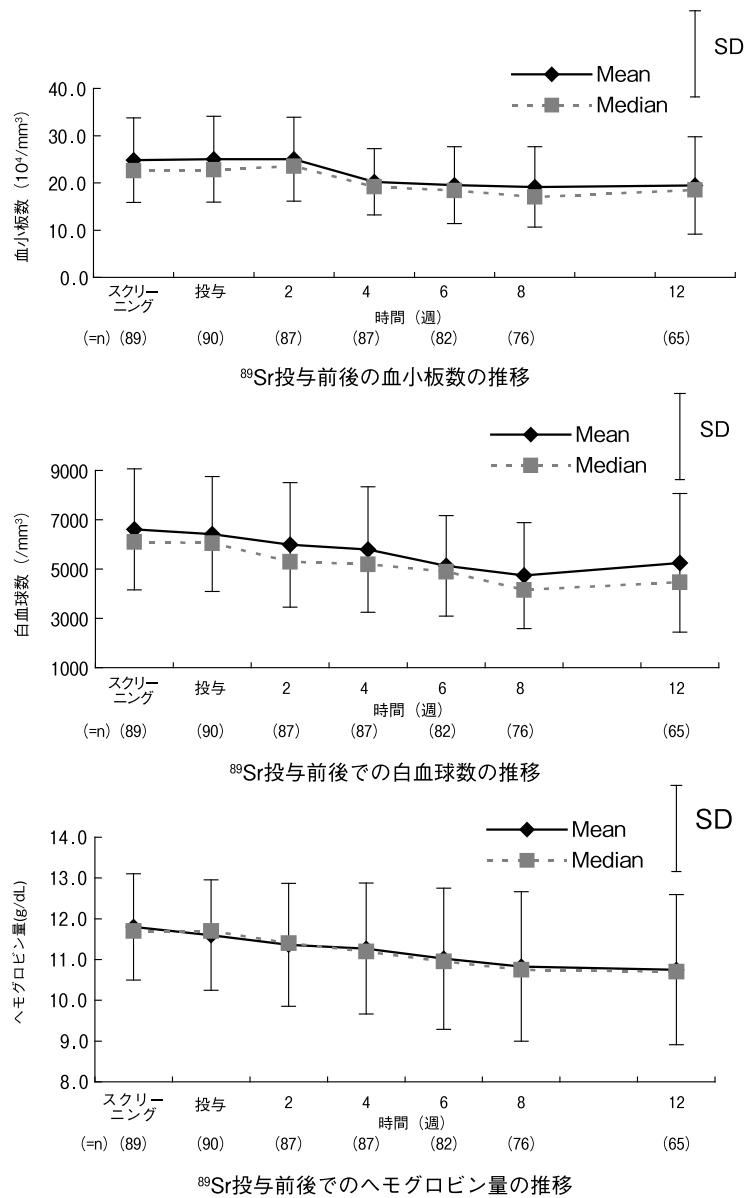


図4 本剤投与後の血液検査値の経時変化

(2) 本剤の疼痛緩和効果は緩徐に発現するため、疼痛緩和を目的として本剤を使用する臨床的意義を慎重に検討した上で患者選択を行うこと。

(解説)

本剤の治療効果は、外部放射線照射と同様に直接的な放射線治療効果によると考えられるが、比較的低い線量率で継続して照射するため、疼痛緩和に必要な放射線量が照射されるまでに1～3週間を要し¹⁰⁾、即効性はない。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤又は外部放射線照射による原疾患に対する治療を行っている患者、又は治療を予定している患者に対する本剤の使用は、原疾患に対する治療が施行できなくなる場合があるので、慎重に患者選択を行うこと。

(解説)

本剤による骨髄抑制の機序は、外部放射線照射と同様に放射線の影響によると考えられるが、比較的低い線量率で継続して照射するため、骨髄抑制は徐々に発現する。(5. 慎重投与内容とその理由の(1)の項参照)

したがって、本剤投与時の血液状態が十分であっても、投与後の骨髄抑制により原疾患に対する治療が施行できなくなるおそれがあるので、慎重に患者選択を行う。

(4) 本剤投与後に一過性に疼痛が増強することがあるので、患者又はその家族に疼痛増強の可能性を十分に説明すること。

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、骨痛(一時的な疼痛増強)が7.8%(7/90例)発現した。いずれの症例も投与後9日以内に発現し、病態の悪化による骨痛増強を併発した1例を除き、消失・軽快した。

本剤は疼痛緩和を目的とした薬剤であるにもかかわらず、疼痛増強が起こりうることは、臨床的に重要と考えられ、本剤投与前に患者又はその家族に十分な説明が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 |
|---------|-----------------------|-----------------------------------|
| カルシウム剤 | 本剤の効果が減弱するおそれがある。 | ストロンチウム89の骨転移部への集積に過剰なカルシウムが競合する。 |
| 抗悪性腫瘍剤 | 骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。 | ともに骨髄抑制作用を有する。 |
| 外部放射線照射 | 骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。 | ともに骨髄抑制作用を有する。 |

(解説)

[カルシウム剤]

ストロンチウムはカルシウムと同様の体内動態を有しているため、骨転移部への集積に過剰なカルシウムが競合し、ストロンチウム89の骨転移部への摂取量が減少する可能性がある。

ラットを用いた動物実験において、食物中のカルシウム量に関連した骨中でのス

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

トロンチウムの取込み量及び排泄量に対する作用が検討され、投与後 10 日目での骨中におけるストロンチウムの取込み量は高カルシウム食で飼育されていたラットでは低下し、投与から 10 日間にわたるストロンチウムの尿中排泄量及び糞中排泄量は、カルシウム量の増大に応じて増加することが認められた²⁵⁾。

[抗悪性腫瘍剤]

原疾患に対する治療として、骨髄抑制を来たす可能性のある抗悪性腫瘍剤を用いた積極的治療が行われている患者では、本剤の使用により骨髄抑制が増強され、原疾患に対する治療に支障を来たすおそれがある。また、骨髄抑制を来たす可能性のある抗悪性腫瘍剤を用いた積極的治療を予定される患者に対しては、本剤の骨髄抑制によって原疾患に対する治療が完遂できない事態を招くおそれがある。したがって、本剤と抗悪性腫瘍剤を併用する場合は、慎重に患者選択を行う必要がある。

なお、抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合の期間について、欧米のガイドラインには次のとおり記載されている。

米国核医学会のガイドライン¹³⁾

- ・本剤投与前：長期の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤(ニトロソウレア類等)を投与した場合は、6～8週間は本剤の投与を控えること。他の Full Dose の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤を投与した場合は、約4週間は本剤の投与を控えること。
- ・本剤投与後：本剤投与後約12週間は、長期の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤(ニトロソウレア類等)及び他の Full Dose の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤の投与を控えること。

欧州核医学会のガイドライン²⁶⁾

- ・本剤投与前：長期の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤(ニトロソウレア類等)を投与した場合は、少なくとも4週間は本剤の投与を控えること。
- ・本剤投与後：本剤投与後6～12週間は、長期の骨髄抑制作用のある抗悪性腫瘍剤(ニトロソウレア類等)の使用を控えること。

[外部放射線照射]^{13), 26)}

外部放射線照射でも骨髄抑制が知られており、本剤との併用により骨髄抑制が増強するおそれがあることから、脊髄の圧迫等、緊急に外部放射線照射を実施する場合を除き、本剤と外部放射線照射を併用する場合は、慎重に患者選択を行う必要がある。

なお、米国核医学会のガイドラインでは、骨折・脊髄圧迫予防の局所の外部放射線照射を除き、本剤投与前2～3ヵ月間は半身照射を控えるよう記載されており、欧州核医学会のガイドラインでは、局所外部放射線照射は本剤との併用が可能であるが、半身照射は、本剤投与の前後3ヵ月間は控えるよう記載されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

〈概要〉

主な副作用(頻度5%以上)は、血小板減少症14.4%(13/90例)、白血球減少症13.3%(12/90例)、貧血8.9%(8/90例)、ほてり8.9%(8/90例)、骨痛(一時的な疼痛増強)7.8%(7/90例)であった。〔承認時〕

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、血小板減少症、白血球減少症及び貧血等の骨髄抑制関連の副作用では、消失・軽快例が比較的少数であり、消失・軽快例においても、平均持続期間が比較的長い傾向が認められた。血小板減少症は、消失例はなく、軽快例は2例で平均持続期間は22日であった。白血球減少症は、消失例は1例で持続期間は29日、軽快例は1例で持続期間は15日であった。また、貧血は、消失例は1例で持続期間は57日、軽快例はなかった。

ほてりはいずれも投与直後に感じられる軽度で一過性の熱感等の異常感覚であり、投与後速やかに消失した。ストロンチウムと体内動態が類似しているカルシウム剤で、同様の症状が知られている。(14. 適用上の注意の(1)の項参照)

骨痛(一時的な疼痛増強)は、いずれも9日以内に発現した。(6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の(4)の項参照)

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

骨髄抑制:血小板減少、白血球減少及び貧血(各5%以上)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、投与後も定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、血小板減少症が発現した13例中1例で、試験期間中に血小板輸血の処置が行われた。また、貧血が発現した8例中3例で、試験期間中に輸血又は鉄剤投与の処置が行われた。白血球減少症で試験期間中に処置が行われた症例はなかった。骨髄抑制の程度については、「5. 慎重投与内容とその理由(1)」の項を参照。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

副作用がみられた場合には、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 ¹⁵⁾ | 5%未満 ¹⁵⁾ |
|--------|---------------------|-----------------------------------|
| 過敏症 | ————— | 皮膚炎 |
| 筋骨格系障害 | 骨痛 (一時的な疼痛増強) | 筋脱力 |
| 精神神経系 | ————— | 錯乱, 頭痛, 異常感覚 |
| 消化器 | ————— | 嘔気, 嘔吐, 食欲不振 |
| 代謝栄養障害 | ————— | 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症 |
| 血液 | ————— | 末梢性虚血, 紫斑病 |
| その他 | ほてり | 一過性盲, 嗅覚錯誤, 末梢性浮腫, 注射部位疼痛, 注射部位反応 |

(解説)

追加第Ⅲ相臨床試験において、自覚症状・他覚所見及び理学的検査に関する副作用は46例70件発現し、臨床検査値に関する副作用は28例36件であった。(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を参照)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧

| | |
|-------------|------------|
| 副作用評価例数 | 90例 |
| 副作用発現例数 (%) | 46例 (51.1) |
| 副作用発現件数 | 70件 |

| 副作用の種類 | 発現件数 | 頻度 (%) | 副作用の種類 | 発現件数 | 頻度 (%) |
|-----------|------|--------|--------|------|--------|
| 過敏症 | | | 血液 | | |
| 皮膚炎 | 1 | 1.1 | 血小板減少症 | 13 | 14.4 |
| 筋骨格系障害 | | | 白血球減少症 | 12 | 13.3 |
| 骨痛 | 7 | 7.8 | 貧血 | 8 | 8.9 |
| 筋脱力 | 2 | 2.2 | 骨髓機能不全 | 1 | 1.1 |
| 精神神経系 | | | 紫斑病 | 1 | 1.1 |
| 錯乱 | 1 | 1.1 | 末梢性虚血 | 1 | 1.1 |
| 頭痛 | 1 | 1.1 | その他 | | |
| 異常感覚 | 1 | 1.1 | ほてり | 8 | 8.9 |
| 消化器 | | | 注射部位疼痛 | 3 | 3.3 |
| 嘔吐 | 2 | 2.2 | 一過性盲 | 1 | 1.1 |
| 嘔気 | 1 | 1.1 | 嗅覚錯誤 | 1 | 1.1 |
| 食欲不振 | 1 | 1.1 | 末梢性浮腫 | 1 | 1.1 |
| 代謝および栄養障害 | | | 注入部位反応 | 1 | 1.1 |
| 低カルシウム血症 | 1 | 1.1 | | | |
| 低ナトリウム血症 | 1 | 1.1 | | | |

(承認時集計)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床検査値異常発現頻度一覧

| | |
|----------------|------------|
| 臨床検査実施症例数 | 90例 |
| 臨床検査値異常発現例数(%) | 28例 (31.1) |
| 臨床検査値異常発現件数 | 36件 |

| 検査項目 | 件数/総検査例数 (発現頻度(%)) | 検査項目 | 件数/総検査例数 (発現頻度(%)) |
|------------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 血液学的検査 | | 血液生化学的検査 | |
| 白血球数減少 | 13/90 (14.4) | 血中ナトリウム減少 | 1/90 (1.1) |
| 赤血球数減少 | 6/90 (6.7) | 血中カルシウム減少 | 1/90 (1.1) |
| ヘモグロビン量減少 | 8/90 (8.9) | | |
| ヘマトクリット値減少 | 6/90 (6.7) | | |
| 血小板数減少 | 13/90 (14.4) | | |

(承認時集計)

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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ことが多いため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[本剤投与により胎児への放射線の影響が発現する可能性がある。]

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤投与による乳汁を介した乳児への放射線の影響が発現する可能性がある。]

妊娠する可能性のある婦人においては、本剤投与後は妊娠を避けさせること。

(解説)

本剤は、投与後カルシウム類似物のように挙動するため¹⁾、乳汁への分泌が考えられ、乳汁を介した乳児への放射線の影響が発現する可能性がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

(解説)

承認時までに実施された国内の臨床試験では、小児を対象とした試験は実施されておらず、小児等における臨床成績は得られていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 投与経路：緩徐に（1～2分かけて）、直接静脈内に投与すること。

(解説)

本剤の投与経路は静脈内である。本剤が血管外に漏出した場合、放射線による漏出部位周辺組織への障害のおそれがあるので、血管内に確実に投与する。また、追加第Ⅲ相臨床試験において、投与直後のほてりが知られていること、ストロンチウムとカルシウムの体内動態が類似しており、カルシウム剤の添付文書に同様の注意が記載されていること、海外において急速な投与（30秒未満）により熱感があらわれたとの報告²⁷⁾があることから、1～2分かけて緩徐に投与する。

(2) 投与時：

- 1) 他剤との混注を行わないこと。
- 2) 本剤は保存剤を含まないので、分割使用しないこと。

(解説)

本剤は、放射性医薬品であり、特別な取扱い及び投与手技を必要とするため、他の薬剤と混合した形での投与を想定していない。さらに、他の薬剤との混合を裏付けるデータ、あるいは放射性溶液の他の薬剤への効果に関するデータはない。また、穿刺の繰り返しによる汚染のリスクが増大するので、分割使用しないこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

その他の注意

(1) 動物実験(ラット、反復腹腔内投与)で骨腫瘍が認められたとの報告がある²⁸⁾。

(解説)

動物(ラット)に繰り返し投与した試験から潜在的な癌原性が示唆されたとの報告がある。月に1回、10ヵ月間連続して、12.95MBq/kg又は9.25MBq/kgの塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)を投与(腹腔内)するとき、40匹中33匹のラットに骨腫瘍が発現した。より低用量では、新生は観察されなかった。

(2) 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知(患者退出等を含む)等を遵守し、適正に使用すること。

(解説)

本剤は、放射性医薬品であり、その投与は管理区域内に限られている。また、使用にあたっては、放射線防護についての十分な理解が必要である。

特に、本剤を投与された患者が退出・帰宅する場合、公衆及び自発的に患者を介護する家族等が患者から放射線を受けることになり、患者からの排泄物(尿等)が放射能の汚染源となる可能性もある。ストロンチウム89を投与された患者の退出・帰宅基準については、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」²⁹⁾に記載され、1回あたりの最大投与量は200MBqと規定されている。本剤は、1バイアル当たり検定日時において141MBqの塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)を含む3.8mLの水溶液として供給される。したがって、用法及び用量の最大量である141MBqを投与する限り、退出基準の上限である200MBqを超えることはない。

16. その他

[吸収線量]

(健全成人における吸収線量)^{22),23)}

ストロンチウム89を健全成人に静注したときの吸収線量は以下のとおりであった。健全成人男子に本剤を投与したときの実効線量は3.1mSv/MBqである。

(mGy/MBq)

| | | | |
|-------|------|-----|------|
| 骨表面 | 17.0 | 膀胱壁 | 1.3 |
| 赤色骨髄 | 11.0 | 精巣 | 0.78 |
| 下部大腸壁 | 4.7 | 卵巣 | 0.78 |

注) ストロンチウム89を静脈内投与した場合、健全成人が受ける推定線量を示す。

(骨転移部位における吸収線量)⁷⁾

骨転移を有する前立腺癌10例の体内動態試験の結果に基づき、骨転移部位の吸収線量を算出したところ、平均23cGy/MBq(6~61cGy/MBq)であった。この吸収線量の変動(6~61cGy/MBq)は、被験者における腎臓血漿クリアランスの相違と、骨転移の病変の程度に起因していると考えられる。

骨転移部位対正常骨髄の線量比は、およそ10:1であり、正常骨髄における吸収線量は2cGy/MBqと推定された。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験
(VI. 「薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験 該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 該当資料なし

(4) その他の薬理試験 該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

白色ラットにおいて、静脈内投与したストロンチウム塩（塩化物、ヨウ化物及び臭化物）の概略の最小致死量を求める単回投与毒性試験を実施した。それぞれの場合において、試験したラットのうち少なくとも1匹が死亡した用量（mgSr/kg）を概略の最小致死量とした。これらの試験の結果より、体重1kgあたりのSr量（mg）で表される毒性は、ストロンチウムの3種の塩で非常によく似ており、概略の最小致死量はそれぞれ123mgSr/kgであった³⁰⁾。

ICR系マウスを用いてストロンチウムを含むアルカリ土類金属の急性毒性（LD₅₀）を求める単回投与毒性試験を実施した。ICR系マウスの各群（体重20～25g、1群10匹）の外側尾静脈に塩化ストロンチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム又は塩化バリウムの溶液を投与し（体重1g当たり0.01mL）、死亡の有無を観察した。各塩のLD₅₀を従来の統計学的手法により求め、体重1kgあたりの陽イオンの量として表した。Sr、Ca、Ba及びMgの塩化物のICR系マウスにおける静脈内投与によるLD₅₀は、それぞれ148±44mg/kg（平均値±SD、以下同様）、42±1mg/kg、19±1mg/kg及び14±2mg/kgであった。試験した陽イオンの中でストロンチウムの毒性が最も弱いものであった³¹⁾。

ストロンチウムとカルシウムが化学的に類似していることから、ラット及びマウスにおいて2つのイオンの相対的な毒性を比較する酢酸ストロンチウムの単回投与毒性試験を実施した。8群のラット及び4群のマウス（各群20匹）に酢酸ストロンチウムの溶液を単回投与した。5群のラット及び3群のマウス（各群20匹）に酢酸カルシウムの溶液を単回投与した。すべての動物で麻酔をせず、ラットの場合は伏在静脈に、マウスの場合は尾静脈に投与した。用量-死亡率曲線を作成し、各動物種における各陽イオンの概略のLD₅₀の推定値を求めた。マウスにおける酢酸ストロンチウムの毒性は、等モルの酢酸カルシウムに比べ明らかに低値であった。ラットにおいてはストロンチウムとカルシウムの毒性（mmol/kg）に大きな差はなく、低用量でのみ明らかな差がみられた。用量-死亡率曲線から推定されたストロンチウム

IX. 非臨床試験に関する項目

の概略の LD₅₀ は、マウスにおいて約 170mgSr/kg, ラットにおいて約 100mgSr/kg であった³²⁾。

ストロンチウムの各種化合物をラット及びマウスに静注したときの LD₅₀ は、ストロンチウムイオンとして 100~170mgSr/kg であった。試験動物（ラット又はマウス）及びヒトの間でストロンチウムの体内動態は同様であった。（静注後血中から速やかに消失し、骨に選択的に取り込まれ保持されるが、骨以外の組織にはほとんど保持されず、尿及び糞便中に排泄される。）本剤は品質規格上、1 バイアル中に最大 50mg のストロンチウムを含む。したがって、1 回に本剤 1 バイアル全量を静注した場合でも、体内に投与されるストロンチウムは LD₅₀ の 1/100 以下である（ヒトの平均体重を 60kg とした）。

単回投与毒性試験一覧表^{30)~32)}

| 動物種 | 被験物質 | 投与経路・期間 | 投与量 | 試験結果 ^{注)} |
|-----|-------------------|-----------|------------------|--------------------------------|
| ラット | SrCl ₂ | 静脈・ 単回 | 82~205mgSr/kg | MLD : 123mgSr/kg |
| | SrBr ₂ | | 61~185mgSr/kg | MLD : 123mgSr/kg |
| | SrI ₂ | | 49~123mgSr/kg | MLD : 123mgSr/kg |
| マウス | SrCl ₂ | | ————— | LD ₅₀ : 148mgSr/kg |
| ラット | 酢酸ストロンチウム | | 0.47~2.33mmol/kg | LD ₅₀ : 約100mgSr/kg |
| マウス | | | 1.16~1.86mmol/kg | LD ₅₀ : 約170mgSr/kg |

注) MLD : 概略の最小致死量

LD₅₀ : 酢酸ストロンチウムを用いた試験では概略の50%致死量

(2) 反復投与毒性試験¹⁾

マウス及びウサギに乳酸ストロンチウムの溶液を2週間、反復静注したときの毒性を検討した。マウス6匹（平均体重 22g）において、乳酸ストロンチウム溶液（20mgSr/mL）を2週間にわたって分割して静注した。ストロンチウムとして 52mg に相当する量、合計 2.6mL を投与した（2364mgSr/kg）。

7ヵ月の観察期間中、死亡の有無、体重、一般症状を継続的に観察した。ウサギ2匹（平均体重 3.6kg）において、合計 2500mg のストロンチウムを同様に投与し（694mgSr/kg）、死亡の有無、体重、一般症状及び血液像を継続的に観察した。その結果、マウス及びウサギにおいて死亡例はなく、体重及び一般症状に対する毒性は観察されなかった。ウサギにおいて血液学的な毒性は観察されなかった。

反復投与毒性試験一覧表¹⁾

| 動物種 | 被験物質 | 投与経路・期間 | 投与量 ^{注1)} | 試験結果 ^{注2)} |
|-----|-----------|------------|---------------------------|---------------------|
| マウス | 乳酸ストロンチウム | 静脈・ 2週間 | 合計52mgSr/匹 (2400mgSr/kg) | ————— |
| ウサギ | | | 合計2500mgSr/匹 (700mgSr/kg) | ————— |

注1) () 内は動物の平均体重から求めた概略の総投与量

注2) —————は特記事項なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

〔放射毒性〕

ウサギ及びマウスにストロンチウム 89 を単回静注して放射毒性を検討した。

ウサギ 5 匹（平均体重 3.9kg）に対しては、16, 34 又は 36MBq のストロンチウム 89（乳酸ストロンチウムとして）を投与し、投与後毒性徴候を経過観察し、毎週血液検体を採取して血液学的評価を行った。その結果、一般症状に変化は認められなかった。白血球数のわずかな減少が投与後 2～3 週に認められたが、血液像に関し他に変化は観察されなかった。

マウス 5 匹（推定体重 25g）に対しては、約 6.6MBq のストロンチウム 89（乳酸ストロンチウムとして）を投与し、2 週間後に白血球数を測定した。白血球数は投与後 2 週で平均 $4.2 \times 10^9/L$ であった。正常平均値は $14 \times 10^9/L$ であり、白血球数の減少と考えられた。

マウス（推定体重 25g）に対し、6.4MBq 又は 1.85MBq のストロンチウム 89（乳酸ストロンチウムとして）を投与し、それぞれ投与後 2 週又は 2 ヶ月後に屠殺し、骨検体を採取し、組織学的検査を行った。その結果、いずれのマウスにおいても、骨の健常部に組織学的な変化は認められなかった¹⁾。

ラットにおいて、ストロンチウム 89 投与による骨腫瘍発現の可能性を検討した。

5 群の雌の SD 系ラット（1 群 20 匹、約 14 週齢）の腹腔内に塩化ストロンチウム (⁸⁹Sr) を 10 日間連続して投与した。各群の 1 日毎の投与量は、体重 1 kg 当り 0.37, 1.85, 3.7, 9.25 及び 12.95MBq であった。別の 5 群（1 群 20 匹）においては、同量を毎月 1 回、10 ヶ月間連続して投与した。

10 日間で累積投与量が 129.5 又は 92.5MBq/kg である場合には、骨腫瘍の発現の前に骨髄破壊によりすべて死亡した。10 ヶ月間にわたり同量を投与したとき、高頻度で骨腫瘍が発現した。

10 日間で累積投与量が 37 又は 18.5MBq/kg である場合には、骨腫瘍が発現したが、10 ヶ月間にわたり同量を投与したときには、発現しなかった。

累積投与量が 3.7MBq/kg である場合には、毎日 1 回 10 日間又は毎月 1 回 10 ヶ月間投与のいずれにおいても腫瘍の発現は認められなかった²⁸⁾。

Engstrom らによりストロンチウムの放射毒性に関する文献的評価が示されている。

ストロンチウム 89 に関するデータでは、成熟ラット（腹腔内投与）で LD_{50/30} がおよそ 185MBq/kg、幼若ラット（腹腔内投与）では LD₈₅ が 107MBq/kg、幼若マウスでは LD_{50/30} が 296MBq/kg であった³³⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

放射毒性試験^{1), 28), 33)}

| 動物種 | 被験物質 | 投与経路・期間 | 投与量 ^{注1)} | 試験結果 ^{注2)} |
|-----|---------------------------------|------------------|-------------------------------|--|
| ウサギ | 乳酸ストロンチウム(⁸⁹ Sr) | 静脈・単回 | 16~36MBq/匹 (4.1~9.2MBq/kg) | 白血球数の減少 |
| マウス | | | 6.6MBq/匹 (264MBq/kg) | |
| ラット | ⁸⁹ SrCl ₂ | 腹腔・1日1回 10日間 | 1回 0.37~12.95 MBq/kg | 1.85~3.7MBq/kgで15%以上に骨腫瘍が発現 9.25MBq/kgで9ヵ月以内に死亡 12.95MBq/kgで6ヵ月以内に死亡 |
| | | 腹腔・1日1回 10ヵ月間 | | 9.25, 12.95 MBq/kgで70%以上に骨腫瘍が発現 |
| マウス | ⁸⁹ Sr | / | / | LD _{50/30} : 296MBq/kg |
| ラット | | 腹腔・単回 | | LD _{50/30} : 185MBq/kg LD ₈₅ : 107MBq/kg |

注1) ()内は動物の平均体重(ウサギ)又は推定体重(マウス)から求めた投与量

注2) LD_{50/30} : 30日以内に50%が死亡すると思われる量

LD₈₅ : 2週間以内に85%以上が死亡した量

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|------------------------------------|--|
| 1. 規制区分 | (1) 劇薬 (2) 処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 有効期間：検定日より4週間 |
| 3. 貯法・保存条件 | 室温，遮光保存 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | |
| (1) 薬局での取り扱いについて | 該当しない |
| (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） | 該当しない |
| 5. 承認条件等 | 該当しない |
| 6. 包装 | 141MBq (3.8mL) 1バイアル |
| 7. 容器の材質 | 無色透明のガラス製バイアル 放射線遮へい用鉛容器 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 該当しない |
| 9. 国際誕生年月日 | 1986年6月1日（カナダ） |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 製造承認年月日：2007年7月31日 承認番号：21900AMG00003 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 2007年9月21日〔2007年9月21日付厚生労働省告示第302号〕 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | なし |

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中

14. 再審査期間

2007年7月31日～2015年7月30日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------|-----------|-----------------------|-----------|
| メタストロン注 | 118193702 | 4300449A1021 | 620005831 |

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Pecher C: University of California Publications in Pharmacology **2**: 117-149, 1942
- 2) Robinson RG, et al: J Nucl Med **24**: P57, 1983
- 3) Robinson RG, et al: Nucl Med Biol **14**: 219-222, 1987
- 4) Robinson RG, et al: RadioGraphics **9**: 271-281, 1989
- 5) Robinson RG, et al: JAMA **274**: 420-424, 1995
- 6) Silberstein EB: Semin Nucl Med **35**: 152-158, 2005
- 7) Blake GM, et al: J Nucl Med **29**: 549-557, 1988
- 8) Blake GM, et al: Eur J Nucl Med **13**: 41-46, 1987
- 9) Finlay IG, et al: Lancet Oncology **6**: 392-400, 2005
- 10) Pandit-Taskar N, et al: J Nucl Med **45**: 1358-1365, 2004
- 11) Davis J, et al: J Nucl Med **41**: 183-188, 2000
- 12) Jacox A, et al: Management of cancer pain, Clinical Practice Guideline No. 9, AHCPR publication No. 94-0592, 1994
- 13) Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases ver. 3.0
(http://interactive.snm.org/docs/pg_ch25_0403.pdf)
- 14) 西尾正道, 他: 日本医放会誌 **65**: 399-410, 2005
- 15) 社内資料 (SMS. 2P 追加第Ⅲ相臨床試験治験総括報告書)
- 16) メタストロン注 審査報告書
- 17) 申請書概要
- 18) Davis J, et al: Eur J Cancer **37**: 2464-2469, 2001
- 19) 申請書概要
- 20) 木村良子, 他: 核医学 **32**: 311-321, 1995
- 21) Blake GM, et al: Eur J Nucl Med **12**: 447-454, 1986
- 22) ICRP, 1987
- 23) ICRP, 1998
- 24) NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0)
- 25) 鳥塚莞爾: 内科寶函 **6**: 69-79, 1959
- 26) EANM Procedure Guidelines for Treatment of Refractory Metastatic Bone Pain: Eur J Nucl Med **30**: BP7-11, 2003
- 27) 米国添付文書 2006年2月改定
- 28) Kuzma JF, et al: AMA Arch Pathol **63**: 198-206, 1957
- 29) 「放射性医薬品を投与された患者の退出について」: 医薬安発第70号, 平成10年6月30日
- 30) Loeser D, et al: J Lab Clin Med **15**: 35-41, 1929
- 31) Syed IB, et al: Toxicol Appl Pharmacol **22**: 150-152, 1972
- 32) Cole VV, et al: J Pharmacol Exp Ther **71**: 1-5, 1941

- 33) Engstrom A, et al : Bone and Radiostrontium, Almqvist & Wilsell, Stockholm :
1958, p. 9-27

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 1986 年にカナダで最初に承認され、1989 年に英国で承認されている。本剤が広範に使用されるようになったのは、欧州の多くの国及び米国で販売承認が認められた 1992 年～1993 年以降であり、2006 年 6 月現在、世界 41 カ国で承認されている。

| 国名 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|--|--|--|
| カナダ | 転移性骨腫瘍患者の鎮痛 | 1回あたり 111～150MBq (2 MBq/kg から算定) |
| 米国 | 疼痛を伴う転移性骨腫瘍患者の骨性疼痛の緩和 | 148MBq, あるいは、体重あたり 1.5～2.2MBq/kg |
| デンマーク | 骨転移の疼痛緩和 | 150MBq, あるいは、特に体重の重い患者又は軽い患者においては、体脂肪を含まない体重あたり 2 MBq/kg |
| 英国, アイルランド, ルクセンブルク, ベルギー, ドイツ, イタリア, ハンガリー, チェコ共和国, フランス, オランダ, ギリシャ, ポルトガル, フィンランド, スペイン, イスラエル, トルコ, ベラルーシ, 台湾, メキシコ, ロシア, スイス, コロンビア, 韓国, オーストリア, ポーランド, リトアニア, グルジア, シンガポール, ラトビア, スウェーデン, 中国, ルーマニア, スロバキア, ノルウェー, マレーシア, 南アフリカ, ブルガリア | ホルモン療法に反応しない段階の前立腺癌からの転移性骨腫瘍の鎮痛。外部放射線照射治療の補助及び代替となる。 | |
| オーストラリア | ホルモン療法に反応しない段階の前立腺癌からの転移性骨腫瘍の鎮痛。外部放射線照射治療の代替となる。 | 100～150MBq, あるいは、体脂肪を含まない体重あたり 1.5～2 MBq/kg |

日本における効能・効果は、「固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和」であり、用法・用量は、「通常、成人には 1 回 2.0MBq/kg を静注するが、最大 141MBq までとする。反復投与をする場合には、投与間隔は少なくとも 3 ヶ月以上とする。」となっている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDA 分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。[本剤投与により胎児への放射線の影響が発現する可能性がある。]

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤投与による乳汁を介した乳児への放射線の影響が発現する可能性がある。]

妊娠する可能性のある婦人においては、本剤投与後は妊娠を避けさせること。

FDA : Pregnancy Category ; D (2006年2月)

参考 : 分類の概要

Metastron may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

(2) 小児に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

米国の添付文書 (2006年2月)

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

nihon
medi+physics

 日本メジフィジクス株式会社

〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号 TEL (03) 5634-7006 (代)

<http://www.nmp.co.jp/>

2015.1作成
(TA-1411-G02)