

～ストロンチウム-89 の治療 医師用Q&A～

この医師用Q&A は、有痛性骨転移の疼痛緩和を目的とした本剤又は他の放射性医薬品に関する公表論文、総説及びガイドラインを参考に作成されたものです。したがって、独自にresearch question を設定し、systematic review によりanswer を作成するという手順に従って作成されたものではありません。

臨床的質問一覧

1. 臨床的位置づけと臨床適応

- Q1-1. 転移性骨転移におけるRI 内用療法の位置づけはどのようなものですか？
- Q1-2. 本剤はWHO 式三段階除痛ラダーの何段階目から使用するのが可能ですか？
- Q1-3. 本剤はどのような臨床的適応例がありますか？

2. 有効性と安全性が期待される症例の選択

- Q2-1. 本治療はどのような患者背景でより高い有効性が期待されますか？
- Q2-2. 副作用が著明になる可能性がある患者背景はどのようなものですか？
- Q2-3. 本治療を有効で安全に施行するには、どのような患者選択が望ましいですか？

3. 選択・除外基準

- Q3-1. 本剤はどのようながんにでも使用できますか？
- Q3-2. 原発がんの種類により、本剤の除痛効果に差がありますか？
- Q3-3. 禁忌となる重篤な骨髄抑制のある患者及び慎重投与とする患者の目安はありますか？
- Q3-4. 禁忌となる重篤な腎機能障害、慎重投与とする腎機能障害の目安はありますか？
- Q3-5. 一般状態（PS）に基づく本剤の対象患者の選択・除外基準はありますか？
- Q3-6. 骨シンチでsuper bone scan 所見がみられる患者における本剤の有効性及び安全性は？
- Q3-7. 本マニュアルには、適応患者の選択基準として以下の記載がありますが、余命が1 カ月以上見込める症例としての判断基準のようなものはあるのでしょうか？

4. 他の治療法との併用

- Q4-1. 本剤の添付文書において、骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤を使用中の患者では併用注意、また、使用予定のある患者では慎重投与となっていますが、骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤とは、どのようなもののでしょうか？
- Q4-2. 分子標的薬には、骨髄抑制が臨床的問題とならないようなものもあるようですが、それらは「骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤」としてどのような注意が必要でしょうか？
- Q4-3. 添付文書において、本剤と外部放射線照射（外部照射）とは併用注意、また、外部照射の治療中及び予定のある患者では、慎重投与となっていますが、外部照射との関連においてどのような考慮が必要でしょうか？
- Q4-4. ホルモン療法との併用は可能ですか？
- Q4-5. ビスホスホネートとの併用は可能ですか？

5. 安全性からみた注意事項

- Q5-1. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に関連し、患者選択において注意すべきこと、また、本剤投与後に急激な血小板減少などが生じた場合の対処法などについてご質問します。
- Q5-2. 本剤の複数回投与において有効性及び安全性、また、注意すべき点はどのようなものでしょうか？

6. 臨床手技に関する事項

- Q6-1. 適正基準の判定に用いる骨シンチグラフィは、本剤投与の何日以内に実施すべきでしょうか？
- Q6-2. ビスホスホネート (BP) 投与例において、骨シンチグラフィを撮り直す必要はありますか？
- Q6-3. 血液学的検査は本剤の投与前及び投与後において、どのような間隔で実施すれば良いでしょうか？
- Q6-4. 投与量の 2.0MBq/kg は、どの程度厳密に分取しなければなりませんか？ また、高齢者や、肝機能・腎機能が低下している患者では、投与量の調整は必要でしょうか？
- Q6-5. Pain Flare (一時的な疼痛増強) の発現機序や、臨床的意義及び患者への説明について？

7. その他の臨床使用の可能性

- Q7-1. 本剤には抗腫瘍効果があるのでしょうか？
- Q7-2. 原発癌の治療にも有効ですか？
- Q7-3. 現在症状を有しない症例で、将来的な疼痛の出現を抑制するために、予防的に投与することは有用ですか？

8. 海外の主なガイドライン

- Q8-1. 海外の有痛性骨転移に対する緩和治療のガイドラインはどのようなものがありますか？

～ストロンチウム-89 の治療 医師用Q&A～

1. 臨床的位置づけと臨床適応

<臨床的位置づけ>

Q1-1. 転移性骨転移におけるRI 内用療法的位置づけはどのようなものですか？

骨転移痛に対する緩和治療においては、他のがん性疼痛と同様に、単に疼痛緩和の観点からのみならず、個々の患者の病態や治療計画とともに、その患者の生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）などを総合的に考慮して、鎮痛剤による薬物療法、抗がん治療、特に薬物療法、放射線療法、及び外科療法などを用いた集学的アプローチが重要です（図1）。

『がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法—（第2 版）』¹⁾には、「がん患者の痛みのマネジメントの主役は鎮痛薬を用いた治療法であるが、痛みによっては薬以外の治療法を考えた方が利点が大いことがある。たとえば、骨転移痛のある患者は放射線照射単独ないし放射線照射と他の治療法との併用によって、痛みの著しい緩和ないし完全消失が得られるのが普通である。」と記載されています。

放射線療法は鎮痛剤による薬物療法と異なり、がん性疼痛の原因療法となり、骨転移の疼痛緩和の第一選択の手段とされています²⁾。放射線療法には外部照射と放射性医薬品による内照射（RI 内用療法）があります。外部照射治療で困難とされている複数個所の骨転移に対して、RI 内用療法は、1 回の投与で、体内の骨転移部位に広く分布し、治療可能とする特徴を有します。従って、特に多発性骨転移による疼痛の緩和に適しているとされています²⁾。

このように、RI 内用療法は、放射線療法としての特徴と、薬物療法としての全身治療の療法の特徴を有していると言えます（図1）。したがって、WHO 式三段階除痛ラダーのいずれの段階においても、外部照射や薬物療法と効率的に組み合わせて、それぞれの長所・短所を補完することにより、より質の高い骨転移痛の緩和治療の選択手段として考慮されるべきものです（図2）。

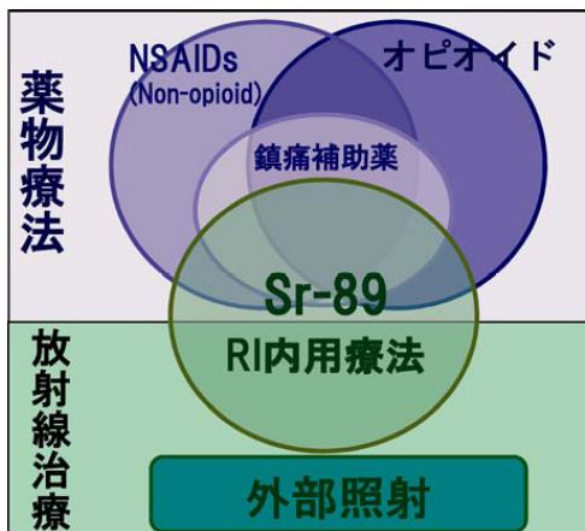


図1. 骨転移痛の集学的疼痛治療

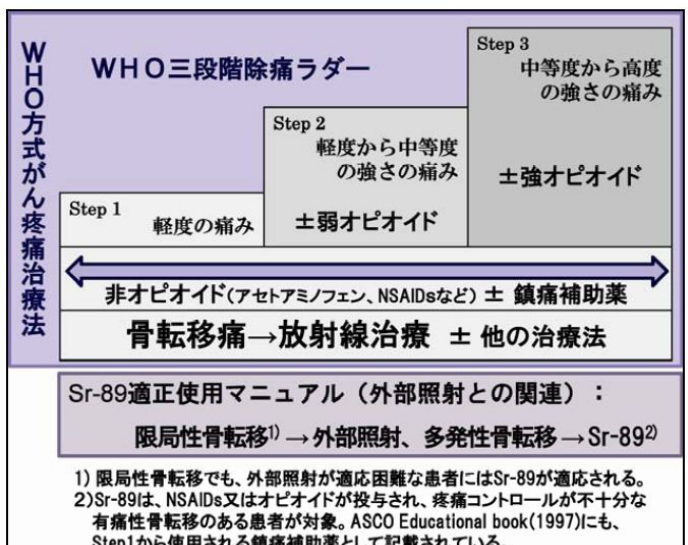


図2. 有痛性骨転移の緩和治療

1) 限局性骨転移でも、外部照射が適応困難な患者にはSr-89が適応される。
2) Sr-89は、NSAIDs又はオピオイドが投与され、疼痛コントロールが不十分な有痛性骨転移のある患者が対象。ASCO Educational book(1997)にも、Step1から使用される鎮痛補助薬として記載されている。

<WHO 式三段階除痛ラダーとの関係>

Q1-2. 本治療はWHO 式三段階除痛ラダーの何段階目から使用するのが可能ですか？

- ・ WHO 式除痛ラダーの第1～第3 段階のすべての段階から使用が可能です。
- ・ 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のEducational Book (1997 年版)³⁾ では、RI 内用療法による治療はWHO式三段階除痛ラダーの第1 段階から第3 段階までの各段階において使用される骨転移痛の鎮痛薬と併用される補助的薬剤として、ビスホスホネートなどとともに記載されています。

<臨床適応>

Q1-3. 本治療はどのような臨床的適応例がありますか？

緩和医療の主役は薬物療法ですが、骨転移痛においては放射線治療単独又は他の治療法との併用によって、痛みの著しい緩和ないし完全消失が得られるのが普通であると言われています。放射線治療の一部である本治療について、外部放射線照射と鎮痛薬治療との関係からその臨床的応用例を示します。

1. 外部照射との関連から、以下のような臨床的応用が考えられます。

- ・ 多発性又は散在性の疼痛部位を有し、特に遊走性（痛みの部位が移動し変わること）の疼痛を有する患者⁴⁾
- ・ 外部照射による治療部位で再発した疼痛を有する患者⁴⁾
- ・ 外部照射の既往があり、治療部位が耐容線量に達した症例での疼痛（脊髄への照射が40～45Gyに達している場合など）⁵⁾
- ・ 照射のための体位がとれない部位の疼痛
- ・ 過照射による急性副作用が著明な危険臓器（骨盤部の腸管、頸椎での咽頭・食道及び肋骨での肺）の隣接部位での疼痛⁶⁾
- ・ 外部照射の分割照射が必要で、通院が困難な場合⁵⁾
- ・ 外部照射後の追加的な補助療法⁷⁻⁸⁾

2. 標準的な鎮痛薬との関連から、以下のような臨床的応用が考えられます。

- ・ 標準的鎮痛薬 (NSAIDs 又はオピオイド) を用いても、十分なあるいは質の高い疼痛緩和が困難な患者⁹⁾。
- ・ 特に、オピオイドが効きにくい体動痛などを軽減し、日常生活活動 (ADL) の改善を目的とする場合。
- ・ 非オピオイドを服用中で疼痛が悪化した患者¹⁰⁾。
- ・ 副作用などのため鎮痛薬の使用又は増量が困難な患者¹¹⁾。
- ・ 突発痛の発症を防ぐために増量しているオピオイドの服用量を減量したい場合。
- ・ NSAIDs の副作用 (長期使用による胃腸障害、腎障害等) やオピオイドの副作用 (便秘・嘔吐、眠気等) の低減し、QOL を改善したい場合。

[参考文献]

- 1) がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法— (第2版) 金原出版, 10-13 頁1998 年
- 2) 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会・編: がん疼痛治療ガイドライン, 真興

- 交易 (株) 医書出版部, 82-87 頁, 118 頁, 2000 年
- 3) ASCO Educational Book, 33rd annual meeting, 283-294, 1997.
 - 4) Semin Radiat Oncol. 2000 Apr; 10(2):103-14.
 - 5) Semin Nucl Med. 2005 Apr;35(2):152-8
 - 6) 癌性疼痛治療のガイドライン—アメリカ合衆国での公式ガイドライン—、監修：大村昭人、訳：北原雅樹、克誠堂出版 (株)、83-86 頁、1998
 - 7) Cancer. Principles & Practice of Oncology 7th Ed.
 - 8) Prostate Cancer (PDQ®): Treatment Health Professional Recurrent Prostate Cancer Version (LastModified: 05/25/2006)
 - 9) Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar;30(3):BP7-11
 - 10) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Apr 1;64(5):1299-307.
 - 11) Curr Oncol Rep. 2003 May; 5(3):258-62.

2. 有効性と安全性が期待される症例の選択

<有効性が期待される症例>

Q2-1. 本治療はどのような症例でより高い有効性が期待されますか？

本剤による治療は、骨転移病巣が少ない早期の治療が有用であることは周知です¹⁾。広範な骨転移例で著効例もありますが、一般的に軽度の骨転移病巣の方が、治療効果の質がより高いとされています¹⁾。ただし、進行例でも除痛効果が得られることもあり、厳密に治療前に効果を予測することは困難とも言われています²⁾。

具体的には、以下のような報告があります。

1. 骨転移病巣の数と広がり

- ・ 本剤の除痛効果は骨転移の広がりに関連し、前立腺癌患者94例において、中等度（転移≤10ヶ所）と広範な骨転移の患者では、奏効率は同等でも（77% vs. 75%）、疼痛完全消失率は前者の方が有意に高かった（54% vs. 24%、P =0.005）³⁾。
- ・ 広範な浸潤、super bone scan 所見又は近位長骨における集積増加は、腫瘍による著明な骨髄浸潤を示唆するとされ⁴⁾、予後が不良であると考えられる¹⁾。
- ・ 前立腺癌75 例での検討において、super bone scan 例では無効例が5/7 例と多かった（その他の例では奏効率は約60%）⁵⁾。

2. 原発がんによる奏効率の相違

原発癌の癌腫別の検討において、前立腺癌、乳癌及び肺癌では有効性に差がないとの報告が多数あります⁶⁾（その他の癌腫については、十分な症例数で検討した報告はありません）。これは、前立腺癌、乳癌及び肺癌ではそれぞれ、造骨型、造骨型～混合型及び溶骨型の転移病巣が多いといわれるものの、実際には造骨型又は溶骨型の純粋型は少なく、溶骨型優勢の組織であっても造骨活性を伴う骨転移部位に本剤が集積するためであると考えられます^{7,8)}。

3. 骨転移病巣の組織像

- ・ 溶骨性骨転移が優勢である患者では、造骨性優勢又は混合型の骨転移の患者と比較して、本剤の集積・保持による効果が低下するため、治療効果が得られる可能性は低くなると考えられます^{1,9)}。
- ・ 前立腺癌患者を対象としたSr-89 を含む、骨転移疼痛のRI 内用療法による効果を検討した多施設共同研究において、骨転移の組織的分類 (X 線上の所見) が可能であった218 例において、奏効率は造骨型、混合型及び溶骨型でそれぞれ61.6%、62.5%及び42.9%と、前二者は溶骨型に比べ有意でないものの (P=0.07)、高い傾向にあったことが報告されています¹⁰⁾。

4. 一般状態

Karnofsky performance status (KPS) を用いた前立腺癌のホスピス患者101 例を対象とした検討の結果、KPS ≤ 50、=60 及び ≥ 70 におけるそれぞれの奏効率は40%、42%及び76%であったという報告があります¹¹⁾。

5. その他の要因

- ホルモン抵抗性前立腺癌の60 例における検討で、本剤治療に対する奏効例では投与前のヘモグロビン値が高かったという報告があり [無効例 $7.2 \pm 0.6 \text{ mmol/mL}$ ($11.6 \pm 1.0 \text{ g/dL}$)、奏効例 $7.9 \pm 0.5 \text{ mmol/mL}$ ($12.7 \pm 0.8 \text{ g/dL}$)、 $p < 0.05$]¹²⁾、これは、外部照射と同様に本剤治療における酸素効果を示唆したものと考えられます。
- 外部放射線照射の奏効率との関係を検討した報告で、各種がん患者43 例を対象として外部照射と本剤の効果を比較したところ、両者の間に治療効果に相関があり ($r=0.4$, $p=0.0158$)、外部照射の効果が本剤の治療予測の指標になりうるとの報告もあります¹³⁾。
- 生存期間は統計学的に治療効果に関する有意な予測因子であったとの多施設共同試験の報告があり ($p < 0.001$)、生存期間が3 ヶ月以上、骨病巣の程度が限られた、一般状態が良好な症例において、より良好な成績が得られています¹⁴⁾。
- 骨転移末期において、骨折、脊髄圧迫、神経根圧迫、腫瘍の骨外浸潤など、本治療からは除外すべき、骨転移痛以外の原因による除痛困難な疼痛が重なってくるため、本治療による奏効率が低下する可能性があります。

<安全性が懸念される症例>

Q2-2. 副作用が著明になる可能性がある患者背景はどのようなものですか？

骨転移末期の患者においては、腫瘍の骨髄浸潤の伸展及び化学療法や外部照射の治療歴による骨髄抑制などにより、本剤投与前からすでに骨髄機能 (予備能) が著しく低下している可能性があります。

このような患者で骨転移も広範であると、骨転移病巣の少ない患者と比べて、本剤の骨における集積・保持の割合及びそれに伴う骨髄抑制の程度が相対的に増加し、相乗的に骨髄抑制が増強する可能性があります。

さらに、骨転移末期で潜在的な播種性血管内凝固症候群 (DIC) の進行が重なった場合には、本剤による血小板低下により、その病態が遷延する可能性があります。

このように、安全性の観点からも骨転移末期の状態では本剤を使用するには、リスクベネフィットを十分考慮して、本治療の適応を慎重に判断する必要があります。

<有効性と安全性が期待される症例>

Q2-3. 本治療を有効で安全に施行するには、どのような患者選択が望ましいですか？

前述のような背景から、本治療は一般に骨転移の早期例でより効果があり、末期では除痛効果がより低く、副作用がより著明となるといわれています^{15,16)}。このような骨転移の進行と本剤の有効性及び安全性との関係について、概念的に図3に示します。本治療の特徴を活かして、有効で安全な治療を行うためには、より早期の骨転移患者の選択が推奨されます。



図3. 骨転移の進行と Sr-89 治療の有効性及び安全性の関係(概念図)

[参考文献]

- 1) J Nucl Med. 2005 Jan;46 Suppl 1:38S-47S.
- 2) Semin Nucl Med. 35: 152-8, 2005
- 3) Eur J Nucl Med. 27: 1487-93, 2000
- 4) J Nucl Med. 46: 38S-47S, 2005
- 5) Clin Oncol. 13: 219-27, 2001
- 6) Eur J Nucl Med. 25:1362-7, 1998
- 7) Am J Hosp Palliat Care. 2004 Jul-Aug;21(4):303-13.
- 8) J Nucl Med. 2000 Jan;41(1):183-8.
- 9) Lancet Oncol. 2005 Jun; 6(6): 392-400.
- 10) Eur J Nucl Med 28: 788-98, 2001
- 11) Hosp J. 11: 1-10. 1996
- 12) Urol Int. 77: 50-6, 2006
- 13) Am J Clin Oncol. 27: 500-4, 2004
- 14) Eur J Nucl Med 28(7):788-798, 2001
- 15) Semin Radiat Oncol. 2000 Apr; 10(2):103-14.
- 16) J Nucl Med 42:895-906, 2001

3. 選択・除外基準

<原発がんによる適応の制限>

Q3-1. 本剤はどのようながんにも使用できますか？

本剤の「効能又は効果」は以下のとおりです。

「**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**」

したがって、骨シンチグラフィを実施して、疼痛部位において放射能の集積増加がみられること、すなわち、その部位で造骨活性があり、本剤が疼痛部位に集積することを事前に確認できる固形癌であれば投与の対象となります。

なお、多発性骨髄腫は血液のがんであり、また、溶骨型の骨転移（浸潤）が主であるため、本剤の「効能又は効果」の対象とはなりません。

<原発がんによる奏効率の差>

Q3-2. 原発がんの種類により、本剤の除痛効果に差がありますか？

- ・ 国内における臨床試験において、原発がんの種類により治療成績には有意差はなく¹⁾、また、疼痛緩和効果に原発がんによる明らかな差があるという報告はありません。
- ・ 海外の有痛性骨転移の疼痛緩和治療におけるガイドライン（以下、GL）でも、原発癌の種類による限定はしておらず、「骨シンチグラフィ上で集積増加を示すような、造骨活性のある有痛性の多発性骨転移に対する緩和治療」という記載が一般的です^{2,3,4)}。
- ・ 以上のことは、本剤が骨転移部位（周辺）における造骨細胞によるコラーゲン合成とそれに続くミネラル化に依存して集積するため、溶骨型が優勢の骨転移であっても、骨転移病巣（周辺）に造骨活性があれば、癌種に限らず本剤が集積するためと考えられます⁵⁾。
- ・ また、このことから多発性骨髄腫による骨病変は溶骨優勢であるため、本剤の適応から除外されます。

<血液学的検査値の基準>

Q3-3. 禁忌となる重篤な骨髄抑制のある患者及び慎重投与とする患者の目安はありますか？

重篤の判断は、NCI 共通毒性規準Grade3-4 に相当する、血小板数50,000/mm³未満又は白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン量8.0g/dL未満を禁忌の目安とするのが適切であると考えられます。

慎重投与の目安は、NCI 共通毒性規準Grade 2 である血小板数75,000/mm³未満又は白血球数3,000/mm³未満、好中球1,500/mm³未満、及びヘモグロビン9.0g/dL未満を目安とし、これ以下の患者の場合には、播種性血管内凝固症候群（DIC）を除外し化学療法などの治療歴と様々な検査所見を元に慎重に適応を決定して下さい。また、投与後にはDIC 検査を含む十分な臨床検査を行い、もしも急激な血小板の減少などがみられた場合には、Q5-1 を参照し、血液内科専門家と相談するなど、適切な処置を行って下さい。

また、Grade 1 の下限付近（慎重投与レベル）では、本剤による骨髄抑制の影響で検査値が2～3割低下するとGrade 3 レベルとなるため、安全性の観点から参考となる米国核医学会ガイドラインにおける「望ましい検査値」を以下の表（次頁）の参考として示しました²⁾。

	選択基準	禁忌：重篤な骨髄抑制	備考 ¹⁾
NCI-CTC ²⁾ の目安	Grade 1	Grade 3-4	Grade 0
血小板数 (/mm ³)	≧ 75,000	< 50,000	≧ 100,000
白血球数 (/mm ³)	≧ 3,000	< 2,000	≧ 5,000
好中球数 (/mm ³)	≧ 1,500	< 1,000	- ³⁾
ヘモグロビン (g/dL)	(≧ 9.0) ⁴⁾	< 8.0	≧10.0

- 1) 参考値：米国核医学会ガイドラインにおける望ましい検査値。
- 2) NCI-CTC：NCI 共通毒性規準。
- 3) 米国核医学会ガイドラインで望ましい好中球数に相当する値は顆粒球数>2,000/mm³。
- 4) ヘモグロビン 9.0g/dL はNCI-CTC Grade 2 に相当。

<腎機能臨床検査値の基準>

Q3-4. 禁忌となる重篤な腎機能障害、慎重投与とする腎機能障害の目安はありますか？

本剤の主な排出経路は腎・尿路系であることからNCI-CTC を目安とし、Grade 2 以下は慎重投与、Grade 3-4 は禁忌に相当すると考えられます。

	禁忌：重篤な腎機能障害	慎重投与
	NCI-CTC Grade 3-4	NCI-CTC Grade 2
急性腎不全	クレアチニンがベースラインよりも>3 倍 又は>4.0 mg/dL 増加；入院を要する	クレアチニンがベースラインの >2-3 倍に増加
慢性腎臓病	GFR 推定値又はクレアチニンクリアランス* < 30mL/min/1.73m ²	GFR 推定値又はクレアチニン クリアランス* 59-30mL/min/1.73m ²

*体表面積補正をしたクレアチニンクリアランス

<一般状態 (PS) による基準>

Q3-5. 一般状態 (PS) に基づく本剤の対象患者の選択・除外基準はありますか？

一般状態 (PS) の悪化には様々な原因がありますので、本剤の適応基準に関してPS による選択・除外基準は設定していません。

たとえば、PS 4 の患者でも、有痛性骨転移がQOL 低下の主な原因であり、かつ、他の医学的所見が本剤の除外基準に該当しない場合は、投与対象となり得る可能性があります。逆にPS 2~3 であっても、それが軟部組織の疾患の進行、合併症、腎機能低下や脊髄病変などによるものであれば、本剤の適用は不適當であると考えられます。

海外の文献では、Karnofsky performance status (KPS) を用いた前立腺癌のホスピス患者 101 例を対象とした検討の結果、KPS≦50、=60 及び≧70 におけるそれぞれの奏効率は40%、42%及び76%であり、KPS≦50 では本剤投与後の平均寿命も12.5 週と短いことから、対象とすべきでないという報告があります⁶⁾。一方、KPS≦50 であっても慎重に患者選択を行えば除外基準とならないとする総説もあります⁷⁾。

ただし、効果予測の項 (Q2-1) で述べたように、終末期のがん患者では、除痛効果がより低く、副作用がより著明となり⁸⁾、また、早期段階での治療の方が有用であることは周知のとおりです。

<Super bone scan>

Q3-6. 骨シンチでsuper bone scan 所見がみられる患者における本剤の有効性及び安全性は？

安全性の観点から、広範な浸潤や骨シンチ上のび漫性で強い集積、又は、近位長骨における集積増加であるsuper bone scan*を呈する症例は、腫瘍による著明な骨髄浸潤を示唆し、予後が不良である

ことの特徴とされています⁹⁾。Super bone scan に関して言及しているGL は豪州のGL¹⁰⁾のみで、super bone scan 所見のみで骨髄抑制を予測すると大きくばらつき、むしろ化学療法や強力な放射線療法などの影響が大きいことから、super bone scan は“相対的な”禁忌とされ、治療歴と様々な検査所見を基に、がん治療医や専門家により慎重に評価されるべきであるとされています。

有効性の観点では少数の骨転移数の患者と比べて奏率が低いと報告されています。したがって、super bone scan を呈する患者では、播種性血管内凝固症候群を除外し、リスク-ベネフィットを十分考慮した上で慎重に適応を決定すべきであると考えられます。

* Super bone scan：骨シンチグラフィにおいて、赤色骨髄が分布するすべての骨にびまん性に集積増加を示し、ほとんど腎臓が描出されないような所見。

<推定余命の判断基準>

Q3-7. 本マニュアルには、適応患者の選択基準として以下の記載がありますが、余命が1 ヶ月以上見込める症例としての判断基準のようなものはあるのでしょうか？

適応患者の選択基準 ～適正使用マニュアル 臨床編 3-5 適応患者の選択基準～

* 本剤の臨床的利益が得られる生存期間が期待できる患者（余命が短くとも1 ヶ月以上、望ましくは3 ヶ月以上見込める症例）。

本剤の作用様式は緩徐であり即効性はないため余命の非常に短い（約1 ヶ月未満）患者に本剤を用いるのは、リスク-ベネフィットの観点から適切でないことから設定した。

進行癌における患者の余命の推定は限界があり、客観的指標はなく、予後予測は医師の臨床経験に基づいて行われます。

しかし、最近の予後予測に関する研究によれば、臨床的な予後予測、Karnofsky Performance Scale、食欲不振、呼吸困難、白血球数（/mm³）、リンパ球（%）の該当得点の合計で予後を予測するPalliative Prognostic Score (PaP Score) が11.1～17.5 の高得点の場合、30 日生存の確率は30%以下という報告があります¹¹⁾。また、Palliative Prognostic Index (PPI) では、Palliative Performance Scale、経口摂取量、浮腫、安静時呼吸困難、せん妄の該当点数を合計して6 点以上の高得点の場合、患者が3 週間以内に死亡する確率は、感度80%、特異度85%という報告もあります¹²⁾。

1 ヶ月以上の生存期間の推定には、前述の予後予測因子を考慮すると共に、臨床検査による心臓、肺、肝臓、腎臓等の臓器不全の有無、血圧、呼吸状態などのバイタルや尿量などを基に、生命予後の過大評価のないように慎重かつ適切に判断して下さい。

また、本剤投与による一般状態（PS）の改善が見込めない場合は、本剤による骨髄抑制の発現リスクを凌駕する、疼痛緩和のベネフィットが十分見込まれるか否か、を慎重に考慮し、本剤投与の妥当性を適切に判断して下さい。

[参考文献]

- 1) 日本医学放射線学会誌 2005 65:; 399-410.
- 2) Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases ver.3.0 , approved January 25, 2003
- 3) Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar; 30(3): BP7-11.
- 4) Practice Guideline Report #14-1 Program in Evidence-based Care - A Cancer Care Ontario ProgramState/Local Government Agency. Jun 15 2004
- 5) J Nucl Med. 2000 Jan;41(1):183-8.
- 6) Hosp J. 1996;11(2):1-10.
- 7) Am J Hosp Palliat Care. 2004 Jul-Aug;21(4): 303-13.
- 8) J Nucl Med. 2001 Jun;42(6): 895-906.
- 9) J Nucl Med. 2005 Jan;46 Suppl 1: 38S-47S.
- 10) Guidelines for the Therapeutic Administration of Strontium-89. Radiation Safety Program, Department of Human Services, publication no. 95/0386.
- 11) J Pain Symptom Manage. 1999 Apr;17(4):240-7.
- 12) Jpn J Clin Oncol. 1999 Mar;29(3):156-9.

4. 他の治療法との併用

<骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤>

Q4-1. 本剤の添付文書において、骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤を使用中の患者では併用注意、また、使用予定のある患者では慎重投与となっていますが、骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤とは、どのようなもののでしょうか？

添付文書「重要な基本的注意」の記載は以下のとおりです。

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。

抗悪性腫瘍剤は、殺細胞性抗悪性腫瘍剤、ホルモン剤、生物学的製剤及び分子標的剤などに分類されます。このうち、殺細胞性抗悪性腫瘍剤、いわゆる抗がん化学剤（アルキル化剤、代謝拮抗剤、植物アルカロイド、抗がん抗生物質、白金化合物）は、細胞分裂が活発な細胞に対しDNA合成やDNA機能を阻害して殺細胞効果を発するため、ほとんどの薬剤が細胞増殖の速い骨髄、消化管粘膜などの他の正常細胞にも細胞毒性をきたします¹⁻³⁾。骨髄抑制の頻度も多いため併用注意となります。

一方、それ以外のホルモン剤*、生物学的製剤及び分子標的剤は、作用機序が異なり骨髄抑制の発現頻度が少ないため併用の影響は少ないと考えられます。

本剤との併用で特に注意すべき製剤は、骨髄抑制を主たる副作用とするもので、グレード3以上の骨髄抑制の副作用が、一定頻度（20%以上）でおこるものが一つの目安とできます。発現頻度が5%以下のものは影響が少ないと考えられます。但し、薬剤個々の添付文書やインタビューフォームなどで副作用の発現頻度を確認するとともに、患者側の前治療歴や残存骨髄機能を十分に考慮し、個々に対応すべきです。

*ホルモン療法で使用されるエストラサイトはアルキル化剤との合剤なので併用注意下さい。

Q4-2. 分子標的剤には、骨髄抑制が臨床上問題とならないようなものもあるようですが、

それらは「骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤」としてどのような注意が必要でしょうか？

分子標的剤はがんの増殖、浸潤、転移などのがん細胞に特異的な細胞特性を規定する分子を標的とし、がん細胞に選択的に作用するため、従来の抗悪性腫瘍剤と比較して、骨髄抑制などの副作用の発現頻度が低いと期待されています¹⁻²⁾。これまでの臨床試験のエビデンスから化学療法剤との併用によって骨髄抑制の増強をきたさない分子標的剤については、本剤との併用についても同様と考えられ、単剤での併用ならば特に問題ないと判断されます。

ただし、分子標的薬の中にもスーテント[®]（スニチニブ）などのように骨髄抑制作用を有する薬剤もあるので注意が必要です。また、多くの分子標的剤が殺細胞性抗悪性腫瘍剤との併用が標準となっているので、それらの薬剤との相互作用に注意する必要があります。

また、分子標的剤は、従来の抗悪性腫瘍剤とは異なる副作用をもつため、添付文書、インタビューフォームなどで、あらかじめ副作用を確認し⁴⁾、併用する際は投与後1週間毎に血液検査を行うなど、骨髄抑制も含め慎重に副作用を観察することが推奨されます。

<外部放射線照射との併用>

Q4-3. 添付文書において、本剤と外部放射線照射（外部照射）とは併用注意、また、外部照射の治療中及び予定のある患者では、慎重投与となっていますが、外部照射との関連においてどのような考慮が必要でしょうか？

海外GLにおける外部照射と本剤あるいは他の骨性疼痛緩和の放射性医薬品との併用については、以下のような記載されています。

[海外のGLにおける外部照射の併用に関する記載]

- ・ 全身照射や半身照射などの広範囲な外部照射では高度な骨髄抑制がある。このため、半身照射後2~3 ヶ月⁵⁻⁶⁾、又は、放射性医薬品の投与前4週間及び投与後8週間の間隔をあけること⁷⁾が推奨されています。
- ・ 一方、局所への外部照射（以下、局所外部照射）との併用に関する記載は以下のとおりです。
 - 全身の骨髄の<15%の放射線照射は、非可逆的な骨髄抑制を伴わずに放射性医薬品の治療に併用できる⁷⁾。
 - 患者の血液学的状態が十分保たれていれば、病的骨折、脊髄圧迫の予防を目的としたものや、骨性疼痛が特に顕著な部位を対象とした局所的な外部照射は、放射性医薬品との併用が可能である⁵⁻⁸⁾。
 - 局所外部照射との併用により、疼痛緩和の有益性が増す⁷⁾、又は、病態の進行を抑えて鎮痛薬の必要性も低減する⁹⁾。
 - なお、「本剤を局所外部照射に対する補助療法として日常的に使用することは推奨されない」と記載したGL¹⁰⁾はあるが、前述のとおり、骨髄抑制作用の観点から明確に本剤と局所外部照射の併用が推奨されないと記載したGLはみられない。

半身照射などの広範で骨髄抑制作用が著しい外部照射は、本邦ではほとんど実施されません。実施された場合には、本剤による治療と適切な間隔をあける必要があります。

局所外部照射、特に全身の骨髄の<15%の放射線照射による骨髄抑制は、臨床的に問題ないと

考えられます。したがって、そのような局所外部照射と本剤の併用は、患者の治療歴と血液学的検査所見などを基に骨髄予備能を判断し、リスクベネフィットの観点から適切に判断して下さい。もし併用された場合には、血液学的検査等により患者の骨髄機能を慎重に評価して、必要に応じ適切な医学的処置を行って下さい。

ただし、広範囲な骨（脊椎など）に放射線治療が行われたり、大量がん化学療法が行われているなど、すでに骨髄機能の高度低下（正常下限以下）を来した患者に対しては慎重投与、また、重篤な骨髄抑制のある患者では禁忌となります。

<ホルモン療法剤との併用>

Q4-4. ホルモン療法との併用は可能ですか？

ホルモン療法は、本剤の薬物動態への影響や、骨髄抑制作用などの相互作用もないので、併用は可能であり中止する必要はありません^{5,8)}。ホルモン療法抵抗性の患者においてもホルモン療法と本剤の併用は有効とされています^{5,11)}。

<ビスホスホネートとの併用>

Q4-5. ビスホスホネートとの併用は可能ですか？

ビスホスホネート（BP）の併用により、本剤の効果が阻害される、又は本剤がBP 剤の効果を阻害するという相互作用に関する報告は現在までありません。従って、ビスホスホネートと本剤の併用は可能です。

[参考文献]

- 1) 内科 Vol.100 No.6 1062-1071, 2007
- 2) 臨床腫瘍学3版 日本臨床腫瘍学会編、癌と化学療法社、2003年、東京
- 3) 血液／腫瘍学シークレット マリー E. ウッド、ジョージ K. フィリップス／編、メディカル・サイエンス・インターナショナル2004年、東京
- 4) 抗悪性腫瘍薬マニュアル 中外医学社2007年、東京
- 5) Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful BoneMetastases ver. 3.0.
- 6) Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar; 30(3): BP7-11.
- 7) Practice Guideline Report #14-1 Program in Evidence-based Care - A Cancer Care Ontario ProgramState/Local Government Agency. Jun 15 2004
- 8) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Apr 1;64(5):1299-307.
- 9) Prostate Cancer Treatment for health Professionals (PDQ®), Recurrent Prostate Cancer Treatment, National Cancer Institute
- 10) Practice Guideline Report # 3-6 Program in Evidence-based Care - A Cancer Care Ontario Program State/Local Government Agency. Nov 23 1997(Updated Oct 2001).
- 11) 日本泌尿器科学会 前立腺癌診療ガイドライン 2006年版；金原出版 2006年

5. 安全性からみた注意事項

<播種性血管内凝固症候群 (DIC) >

Q5-1. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に関連し、患者選択において注意すべきこと、また、本剤投与後に急激な血小板減少などが生じた場合の対処法などについてご質問します。

本剤投与後に骨髄抑制が発現する可能性があり（添付文書の警告欄参照）、本剤の適正使用マニュアルにDIC に関し以下の記載があります。

除外基準 ～適正使用マニュアル 臨床編 3-7 適切でない患者～

播種性血管内凝固症候群 (DIC) と診断された患者又は急激な血小板減少がみられる患者。

*本剤によりDIC が誘発されることはないと考えられているが、投与後に重篤な血小板減少を誘発する危険因子となるため、DIC を伴う患者、特に急激な血小板減少がみられる患者では、その危険性を十分に考慮し、血液学的機能が不十分な症例は安全性の観点から除外すべきである。

本剤の適応患者の選択においては、上記注意事項に加え、下記の事項も十分に配慮し、慎重かつ適切にDIC の評価を行った上で患者選択し、本剤投与後に急激な血小板数の減少がみられた場合は適切な処置をして下さい。

1. 患者選択・投与前の注意点

投与前検査で厚生労働省のDIC 診断基準（下表）をもとに診断し、DIC と診断された場合は本剤の投与対象から除外します。また、DIC 疑いの場合もできる限り除外します。トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（TAT）の検査も推奨されます。DIC が疑わしい場合は、骨髄生検や骨髄穿刺検査を実施し、腫瘍の骨髄浸潤の有無を確認して、DIC の原因を明確にします。

本剤の選択基準は、血小板数については 7.5 万/ mm^3 以上ですが、血小板数がこの値を満たしても、急激な血小板数の低下がある場合は、DIC を疑う必要があります。長期の化学療法の施行例や広範な骨転移を有する患者では、本剤の適応決定後、投与前日又は当日の朝に再度血液検査を実施して、急激な血小板数の低下がないかご確認下さい。本剤投与後にDIC が発現した場合、本剤による骨髄抑制との相互作用で血小板数が急激に減少することが予測されます。

DIC の診断・疑いがあれば、血液内科専門家と相談の上、適切な処置を行って下さい。

播種性血管内凝固症候群 (DIC) 診断基準（厚生省特定血液凝固異常症調査研究班1988 より）

得点	1点	2点	3点
血清FDP 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$10 \leq < 20$	$20 \leq < 40$	$40 \leq$
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	$12 \geq > 8$	$8 \geq > 5$	$5 \geq$
血漿フィブリノーゲン濃度 (mg/dL)	$150 \geq > 100$	$100 \geq$	
プロトロンビン時間 (時間比)	$1.25 \leq < 1.67$	$1.67 \leq$	
基礎疾患	あり		
出血症状	あり		
臓器症状	あり		
判定	7点以上：DIC、6点：DIC 疑い、5点以下：DIC の可能性少ない		

2. 投与後の急激な血小板減少への対応

本剤投与後に急激な血小板数の減少がみられた場合は、臨床検査にてDICの有無を確認し、血液の専門医に助言を求めた上で骨髄穿刺などの必要な検査を実施して、安全性を確認した上で治療を行っていただくようお願いします。

なお、本剤の骨髄抑制による血小板数の減少であれば、血小板輸血で血小板数の回復が見込まれますが、DICが発現している場合は、血小板輸血だけではかえって増悪する場合があります、低分子ヘパリンやトロンボモジュリンなどの投与等適切な処置が求められます。

<複数回投与>

Q5-2. 本剤の複数回投与において有効性及び安全性、また、注意すべき点はどのようなものでしょうか？

- ・ 反復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、かつ骨髄機能回復を確認して下さい。
- ・ 前回投与時に無効であった患者には再投与すべきではありません。
- ・ その他の選択基準に関しても、初回投与時と同様の選択基準で適応を決定するとともに¹⁾、同様の注意事項を遵守して本剤による治療を行って下さい。

骨髄毒性の危険性に関しては、反復投与ごとに増加すると考えられます²⁾。また、反復投与時の奏効率及び効果持続期間に関しては、疾患の進行により一般状態が低下することを反映して、初回投与時より低下・短縮すると欧米のGL等²⁻³⁾に記載されています。

一方、前立腺癌、乳癌及び肺癌を中心とした118例における複数回投与（のべ256回、最多5回）の臨床研究では、有効性を無効及び軽度改善、改善、著効で評価したところ、無効は初回投与における5例（4.2%）のみで、（無効例での反復投与はなかったものの、）複数回投与における有効性は回が増すごとに改善・著効例の割合が増加し、効果持続期間も延長した（特に、乳癌で平均3.1ヵ月から5.3ヵ月）とされ、また、血小板及び白血球の25%以上の低下は、全体の10%でみられたのみであったという報告もあります⁴⁾。

[参考文献]

- 1) Lancet Oncol. 2005 Jun; 6(6): 392-400.
- 2) Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases ver. 3.0.
- 3) Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar; 30(3):BP7-11
- 4) Eur J Nucl Med 1998 Oct; 25(10):1362-67.

6. 臨床手技に関する事項

<骨シンチの実施時期>

Q6-1. 適正基準の判定に用いる骨シンチグラフィは、本剤投与の何日以内に実施すべきでしょうか？

使用上の注意や用法・用量における規定はありません。

追加第3 相臨床試験では3 ヶ月以内の骨シンチグラフィで実施されました。また、米国及び欧州核医学会のGL¹⁻²⁾ではいずれも、8 週間以内の骨シンチグラフィで疼痛部位との一致を確

認することとなっています。

このようなことから、少なくとも2～3 ヶ月以内に実施された骨シンチグラフィの所見に基づいて、疼痛部位と骨転移部位が一致することを確認することが推奨されます。

<ビスホスホネート使用例の骨シンチ実施時期>

Q6-2. ビスホスホネート (BP) 投与例において、骨シンチグラフィを撮り直す必要はありますか？

ビスホスホネートと本剤の投与間隔については個々の患者の状況により変わりえることから、両者の投与が近い場合もあります。その場合でも、すでに骨シンチグラフィにより疼痛部位が陽性であることが確認されている場合は、両者の投与が近いからといって、改めて骨シンチグラフィを行う必要はないと考えます。

なお、欧米の核医学会のGL¹⁻²⁾ においては、有痛性骨転移の疼痛緩和のための放射性医薬品の投与2週間以内にビスホスホネートが投与された患者では、放射性医薬品が骨転移部位に集積することを骨シンチグラフィで確認すること、また、放射性医薬品投与後48時間はビスホスホネート治療を控えることとの記載があります。これは、当該GLは本剤のみならず、¹⁵³Sm-EDTMPも対象としており、骨シンチ用製剤及び¹⁵³Sm-EDTMPはいずれもビスホスホネートの一種であることから、骨転移部位のハイドロキシアパタイトにおける両者の集積が競合するため、このように記載されたものと考えられます。

<採血のタイミング>

Q6-3. 血液学的検査は本剤の投与前及び投与後において、どのような間隔で実施すれば良いでしょうか？

1. 本剤投与前の臨床検査

追加第3 相臨床試験においては、投与前4 週間以内の臨床検査に基づいて適格性を判断し、投与当日の投与前に最終確認がなされました。

投与当日に確認ができない場合には、骨髓機能が十分で安定している患者では、投与前の外来時（望ましくは2 週間以内）に採血して確認することが推奨されます。

血小板数については選択基準の7.5 万/mm³ 以上であっても、急激な血小板数の低下がある場合は、DIC を疑う必要があります。したがって、特に、長期の化学療法の施行例や広範な骨転移を有する患者では、本剤の適応決定後、直近（投与前日又は当日の朝）に再度血液検査を実施して、急激な血小板数の低下がないかご確認下さい。

2. 本剤投与後の臨床検査

海外のGL や総説に記載されている投与後の実施時期と間隔は、以下のとおりです。

- ・ 血液学的検査を投与後2～3 週間毎に骨髓回復が確認されるか8 週間後まで実施する³⁾。
- ・ 投与後6 週間は毎週血液学的検査を行い、血液毒性所見がみられたら、より頻繁に検査を行い、検査所見（主に血小板数及び好中球数）が正常値に戻るまで実施する⁴⁾。

本剤の全例調査における臨床検査（骨髓抑制関連）の調査の実施の備考として、以下の記載がありました。

- ・ 慎重投与レベルを下回っている場合、投与1 ヶ月後まで毎週、それ以外は隔週の実施が

望ましい。

(慎重レベル:ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$ 、赤血球数 $\geq 300 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$)

以上のとおり、血液学的検査は患者の治療歴や骨髄予備能及びDICの可能性などの観点から、投与前の骨髄予備能や投与後の骨髄毒性を適格に評価・把握し、必要な処置が適切にできるような時期と頻度で患者ごとに計画して下さい。

<投与量の厳密性>

Q6-4. 投与量の2.0MBq/kgは、どの程度厳密に分取しなければなりませんか？ また、高齢者や、肝機能・腎機能が低下している患者では、投与量の調整は必要でしょうか？

本剤の国内での承認用量は2.0MBq/kg(最大141MBq)で、できる限り正確に分取することが望ましいと考えます。この投与量は追加第3相臨床試験の投与量に基づき設定されました。

海外での承認用量は、米国で148MBq又は1.5~2.2MBq/kg、欧州では150MBq又は2MBq/kg(除脂肪体重)と体重当たりの投与量に幅があります。

本剤の至適投与量に関し、0.74、1.48、2.22及び2.96MBq/kgでの用量漸増試験を行った結果、全体の奏効率は75%で、0.74MBq/kg用量群では、他の用量群より有意に奏効率が低かったものの、それ以上の用量群では用量反応性はみられませんでした。一方、可逆的な骨髄抑制は最高用量群で最も多くみられたが、臨床的に重要な毒性はみられなかったと報告されています⁵⁾。

投与量の調整に関しては、米国のGL¹⁾で「除脂肪体重で放射能を計算したり、高窒素血症の患者では投与放射能を減量したり、また、びまん性の広範な骨転移の患者で投与放射能をわずかに増量したりする医師もいるが、明確な増減の基準を示すデータはない。」と記載されています。ただし、国内の承認用量では適宜増減の記載はないので、承認用量の投与となります。

<Pain Flare>

Q6-5. Pain Flare(一時的な疼痛増強)の発現機序や、臨床的意義及び患者への説明について？

Pain flare(一時的な疼痛増強)とは、本剤投与後3日以内(稀に3週間以内)に5~15%の患者において出現する軽度で一時的な(2~5日持続する)疼痛のことです。

in vitro試験において、マウス前骨芽細胞系MC3T3-E1細胞をストロンチウム-89に暴露すると、用量依存性にプロスタグランジン(PG)E₂が産生されることが示されたことから、Pain flareはこのPGE₂産生に対する炎症反応の増加による可能性が示唆されました⁶⁾。

Pain flareの発現例で良好な結果が得られたとの臨床研究もありますが⁷⁾、両者に関連はみられなかったという多施設共同試験報告もあり⁸⁾、その臨床的な意義に関しては明らかではありません。

本剤投与前に患者にPain flare、一時的な疼痛増強がおこる可能性について、十分に説明して下さい。

[参考文献]

- 1) Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases ver. 3.0.
- 2) Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar;30(3) : BP7-11.
- 3) Guidelines for the Therapeutic Administration of Strontium-89. Radiation Safety Program, Department of Human Services, publication no. 95/0386.
- 4) J Nucl Med. 2004 Aug;45(8) : 1358-65.
- 5) Semin Radiat Oncol. 2000 Apr;10(2) : 103-14.
- 6) Eur J Cancer. 2001 Dec; 37(18) : 2464-9.
- 7) Br J Radiol. 1991 Sep;64(765) : 816-22.
- 8) Br J Cancer 2001 Feb; 84(3) : 297-302.

7. その他の臨床使用の可能性

<抗腫瘍効果>

Q7-1. 本剤には抗腫瘍効果があるのでしょうか？

本剤は骨転移部位の腫瘍に対する治療及び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ように添付文書に記載されています。

本剤の疼痛性骨転移の緩和機序として、*in vitro* における検討でSr-89 からの β 線による照射により、腫瘍細胞系のviability は、等価の放射線量のX線と同等に減少し、骨転移病巣に対する β 線照射による直接的効果が示唆されています¹⁾。

臨床的には本剤による殺腫瘍効果についてエビデンスに一貫性はないものの、以下のような報告があります。

- ・ ホルモン抵抗性前立腺癌 (HRPC) 患者の37%においてPSAの有意な (50%以上) 低下がみられたという報告²⁾がある一方、他の研究で本剤投与2ヵ月後において、PSAが投与前に比し平均36%上昇した (ただし、ALP値は20%低下した) との報告もあります³⁾。
- ・ HRPC 患者30例において、本剤による治療後にPSAが低下及び漸増した症例がそれぞれ14例及び16例ありましたが、それぞれの生存期間は 641 ± 72 日及び 275 ± 93 日 (中央値 \pm SE) と、PSA低下群で有意 ($P=0.041$, Log rank testing) に長かったと報告されています⁴⁾。
- ・ また、各癌腫の骨転移患者42例において、細胞免疫に關与するサイトカインであるインターロイキン-2 (IL-2) 及び腫瘍壊死因子 (TNF- α) を検討したところ、本剤治療に対する非反応者群9例では、これらのマーカーに変化はなかったが、反応者群33例では健常対照群とほぼ同程度までに改善したとの報告もあります⁵⁾。
- ・ 前立腺癌を対象に外部放射線照射群 (外部照射群) 10例及び本剤による治療群 (Sr-89群) 10例において、治療後4ヵ月での血清I型コラーゲン-c-ペプチド (造骨性の骨代謝マーカー、PICP)、オピオイド使用量 (EAD) 及び骨シンチ上の集積増加部位 (骨転移部位) が検討されました⁶⁾。外部照射群では全例で臨床的な緩和 (反応) が得られ、EADは平均30%減少したものの、PICPは増加がみられました。一方、Sr-89群全体ではEAD及びPICP共に減少しましたが、臨床的非反応者 (3例) ではEADは増加しPICPは不変でした。ただし、反応者7例

においては、EAD 及びPICP がそれぞれ平均89%及び74%低下し、また、骨転移部位も3.9±2.1 から2.3±2.2 (個) へと減少しました (p<0.05)。これらのことから、本剤による治療では外部照射と異なり、micro metastasis を含む転移細胞のviability が減少し、骨吸収と造骨代謝が低減されると考えられています。

<原発がんの治療>

Q7-2. 原発癌の治療にも有効ですか？

本剤は、原発癌には集積せず、原発癌そのものの治療を目的としたものではありません。

なお、骨転移病巣における抗腫瘍作用に関しては、前立腺癌患者において投与後のPSA やALP が低下し、骨シンチグラフィ上の集積増加所見が改善するなど、本剤による抗腫瘍効果が示唆されるとの文献⁷⁻⁹⁾ がある一方、PSA の改善はみられなかったという報告¹⁰⁾ もあり、その抗腫瘍効果に関する評価は一定しておりません⁹⁾。

<疼痛発生の予防的使用>

Q7-3. 現在症状を有しない症例で、将来的な疼痛の出現を抑制するために、予防的に投与することは有用ですか？

本剤は骨転移による疼痛を有する患者における疼痛緩和のみを目的とした放射性医薬品です。したがって、無症候の患者に対して本剤を予防的に使用することはできません。

[参考文献]

- 1) Eur J Cancer. 2001 Dec;37(18): 2464-9.
- 2) Br J Cancer. 2001 Feb; 84(3): 297-302.
- 3) Br J Cancer. 1992 Jul; 66(1): 177-80.
- 4) Australas Radiol. 2001 Feb;45(1): 39-42.
- 5) J Nucl Med. 2006 Feb;47(2): 242-6.
- 6) Br J Radiol.1997 Jun;70(834): 594-8.
- 7) Eur J Nucl Med.2001 Jul; 28(7):788-798.
- 8) Br J Cancer.2001 Feb; 84(3): 297-302.
- 9) Am J Clin Oncol. 2005 Oct; 28(5): 513-20.
- 10) Br J Cancer 1992 Jul; 66(1): 177-80.
- 11) J Nucl Med. 2005 Jan; 46 Suppl 1:38S-47S.

8. 海外の主なガイドライン

Q8-1. 海外の有痛性骨転移に対する緩和治療のガイドラインはどのようなものがありますか？

Palliative Radiotherapy for Bone metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2011 79: 965-976

The use of radiopharmaceuticals seems most appropriate in circumstances in which patients have several sites of osteoblastic metastases in an anatomic distribution greater than that which could conveniently or safely be treated with EBRT.

邦訳：

放射性医薬品の使用は、外部照射で効率的又は安全に治療できる解剖学的な分布より多くの数箇所の造骨性転移を有する患者などの状況において、最も適切であると考えられる。

American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer

J Clin Oncol 2011, 29:4042-57

(Bone-Modifying Agents : Bisphosphonate、Denosumab)

Recommendation 6: Role of bone-modifying agents in pain control

Bone-modifying agents have been associated with a modest pain control benefit in controlled trials.

The Panel recommends that the current standards of care for cancer bone pain management be applied at the onset of pain, in concert with the initiation of bone-modifying agent therapy. This is required by good clinical practice.

The standard of care for pain management includes the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, opioid and nonopioid analgesics, corticosteroids, adjuvant agents, interventional procedures, systemic radiopharmaceuticals, local radiation therapy, and surgery.

邦訳：

比較試験において骨修飾剤は中等度 (modest) の疼痛コントロール効果と関連していた。疼痛が発症し、骨修飾剤による治療を開始する際には、骨転移痛の管理に対する現在の標準的ケアを適応することをパネルは推奨する。

疼痛管理に対する標準的ケアには、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド及び非オピオイド鎮痛薬、副腎皮質ステロイド、鎮痛補助薬の使用、介入処置、放射性医薬品による全身治療、局所放射線治療及び外科的治療が含まれる。

3) 前立腺がん～放射線治療（の原則） NCCN Practice Guidelines in Oncology - v.1.2010 緩和的放射線治療（抜粋）

Radiopharmaceuticals are an effective and appropriate option for patients with wide-spread metastatic disease, particularly if they are no longer candidates for effective chemotherapy. Since many patients have multi-focal bone pain, systemic targeted treatment of skeletal metastases offers the potential of pain relief with minimal side effects. Radiopharmaceuticals developed for the treatment of painful bone metastases most commonly used for prostate cancer include Strontium 89 (^{89}Sr) and Samarium 153 (^{153}Sm).

邦訳：

広範な転移を来した患者には放射性医薬品が有効かつ適切は選択肢となり、有効な化学療法がなくなった患者では特に重要となる。多くの患者で多発性の骨痛がみられるため、骨転移巣を標的とした全身療法によって、副作用を最小限に抑えつつ疼痛の緩和を図れる可能性がある。有痛性骨転移の治療用に開発された放射性医薬品で前立腺癌に最も頻用されるものとしては、ストロンチウム89 とサマリウム153 がある。