

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

放射性医薬品・骨疾患診断薬

# クリアボーン®キット

「放射性医薬品基準ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液」調製用キット

Clearbone® Kit

剤形	注射剤(凍結乾燥品)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル中, メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム 0.381mg
一般名	和名:ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム( <sup>99m</sup> Tc)注射液調製用 洋名:Kit for the Preparation of Technetium( <sup>99m</sup> Tc) Hydroxymethylenediphosphonate 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 : 1986年2月13日 薬価基準収載年月日 : 1986年11月28日 発売年月日 : 1986年12月8日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元 日本メジフィジックス株式会社
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 <a href="http://www.nmp.co.jp/member/index.html">http://www.nmp.co.jp/member/index.html</a>

® : 登録商標

本 IF は 2015 年 6 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.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

## 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、I F と略す）の位置付け並びにI F 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I F 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I F 記載要領が策定された。

## 2. IFとは

I F 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I F 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I F 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。

### [I F の様式]

- ①規格はA 4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。
- ②I F 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「I F 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。

### [I F の作成]

- ①I F 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。
- ②I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F 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、「I F 記載要領2008」と略す）により作成されたI F 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。

[ I F の発行 ]

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「 I F 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、 P D F 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 I T 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 I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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

I F 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。 I F 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、 I F 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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 開発の経緯		1. 警告内容とその理由	
2. 製品の治療（診断）学的・製剤学的特性		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
1. 販売名		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	
2. 一般名		5. 慎重投与内容とその理由	
3. 構造式又は示性式		6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
4. 分子式及び分子量		7. 相互作用	
5. 化学名（命名法）		8. 副作用	
6. 慣用名，別名，略号，記号番号		9. 高齢者への投与	
7. CAS登録番号		10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	
1. 物理化学的性質		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
2. 有効成分の各種条件下における安定性		13. 過量投与	
3. 有効成分の確認試験法		14. 適用上の注意	
4. 有効成分の定量法		15. その他の注意	
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	
1. 剤形		IX. 非臨床試験に関する項目	18
2. 製剤の組成		1. 薬理試験	
3. 注射剤の調製法		2. 毒性試験	
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意		X. 管理的事項に関する項目	19
5. 製剤の各種条件下における安定性		1. 規制区分	
6. 溶解後の安定性		2. 有効期間又は使用期限	
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）		3. 貯法・保存条件	
8. 生物学的試験法		4. 薬剤取扱い上の注意点	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法		5. 承認条件等	
10. 製剤中の有効成分の定量法		6. 包装	
11. 力価		7. 容器の材質	
12. 混入する可能性のある夾雑物		8. 同一成分・同効薬	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報		9. 国際誕生年月日	
14. その他		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	
V. 治療（診断）に関する項目	8	11. 薬価基準収載年月日	
1. 効能又は効果		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	
2. 用法及び用量		13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	
3. 臨床成績		14. 再審査期間	
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群		16. 各種コード	
2. 薬理作用		17. 保険給付上の注意	
VII. 薬物動態に関する項目	11	XI. 文献	21
1. 血中濃度の推移・測定法		1. 引用文献	
2. 薬物速度論的パラメータ		2. その他の参考文献	
3. 吸収		XII. 参考資料	22
4. 分布		1. 主な外国での発売状況	
5. 代謝		2. 海外における臨床支援情報	
6. 排泄		XIII. 備考	23
7. 透析等による除去率		その他の関連資料	

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

骨疾患の診断において、通常のX線写真撮影法に比し、骨シンチグラフィは骨の組織における代謝を鋭敏に反映するといわれ、病変の活動開始後早期に異常所見を呈するため、種々の骨疾患の診断に不可欠の検査法として臨床的に高く評価されている。

当社は、ヒドロキシメチレンジホスホン酸(HMDP)が既に使用されていたエタンヒドロキシジホスホン酸(EHDP)、メチレンジホスホン酸(MDP)と構造的に類似していることに注目し、検討を重ねた。その結果、 $^{99m}\text{Tc}$ 還元剤として製剤中に含有される塩化第一スズとHMDPとのモル比及び製剤のpHが、本品の骨集積、血中クリアランス、非標的組織への集積に影響する極めて大きな因子であることを動物実験により解明し、先に既調製注射液「クリアボーン<sup>®</sup>注」として製剤化した。これらの実績をもとに当社は、HMDPの凍結乾燥キット製剤の開発を進め、「クリアボーン<sup>®</sup>キット」の販売名で1986年2月医薬品製造承認を取得した。1990年9月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療(診断)学的・製剤学的特性

### 1. 調製操作が容易である。

簡単な操作で $^{99m}\text{Tc}$ による標識ができる。

### 2. 高い安定性を示す。

①標識後24時間でも遊離の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を認めない。

②14.8～18.5GBqの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を加えて調製しても24時間後に遊離の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を認めず、極めて高い安定性を示す。

### 3. 骨疾患診断に有用である。

調製後の本剤は、骨疾患診断に有用である<sup>1), 2)</sup>。

①従来のメチレンジホスホン酸テクネチウム( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP)に比し、鮮明な骨シンチグラムがより短時間に得られ<sup>1), 2)</sup>、waiting timeの短縮も可能である。

②診断精度の向上が期待できる。

③低毒性であり、安全に検査が施行できる。

### 4. 用時調製キットである。

本品を常備することにより、必要量の放射性医薬品基準ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム( $^{99m}\text{Tc}$ )注射液が随時使用できる。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

クリアボーン<sup>®</sup>キット

#### (2) 洋名

Clearbone<sup>®</sup> kit

#### (3) 名称の由来

従来のものより鮮明な骨イメージ(Clear Bone Image)が得られること、また用時調製用キットであることから命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液調製用

#### (2) 洋名 (命名法)

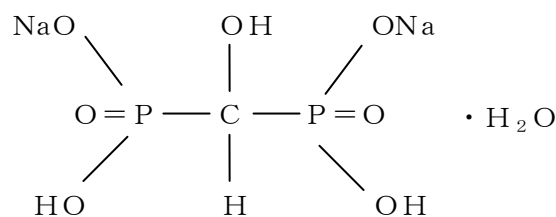
Kit for the Preparation of Technetium(<sup>99m</sup>Tc) Hydroxymethylenediphosphonate Injection

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム



### 4. 分子式及び分子量

分子式：CH<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量：253.98

### 5. 化学名 (命名法)

Phosphonic acid, (hydroxymethylene)bis-(9 CI) (CA INDEX NAME)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

<sup>99m</sup>Tc-HMDP (調製後として)

### 7. CAS登録番号

CAS-15468-10-7

## III. 有効成分に関する項目

本品は、放射性の標識化合物ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液として用いる。

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

1. メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム  
無色・無臭の結晶
2. ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )  
p. 5 <IV. 製剤に関する項目> - <1. 剤形> - <(1) 剤形の区別, 規格及び性状> の項参照

#### (2) 溶解性

1. メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム  
水に溶けやすく, エタノール, メタノールにはほとんど溶けない
2. ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )  
該当しない

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

1. メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム  
該当資料なし
2. ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )  
〔核物理学的特性〕  
 $^{99m}\text{Tc}$  として
  1. 物理学的半減期 : 6.01 時間
  2. 主  $\gamma$  線エネルギー : 141keV (89.1%)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

**3. 有効成分の確認試験法**

p. 6 <Ⅳ. 製剤に関する項目> — <9. 製剤中の有効成分の確認試験法> の項参照

**4. 有効成分の定量法**

p. 7 <Ⅳ. 製剤に関する項目> — <10. 製剤中の有効成分の定量法> の項参照



## 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（用時溶解して用いる固体（凍結乾燥））

規格：1バイアル中, メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム 0.381mg,  
ガラス製バイアル

性状：1. クリアボーンキット

白色軽質の塊

2. 本品により調製したヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液

（日本薬局方過テクネチウム酸ナトリウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液6 mLで溶解時）

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

1. クリアボーンキット

浸透圧比：約1（本品1バイアルあたり生理食塩液6 mLを加えて溶かした液の浸透圧の,  
生理食塩液の浸透圧に対する比）

2. 本品により調製したヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液（日本薬  
局方過テクネチウム酸ナトリウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液6 mLで溶解時）

pH：4.0～6.0

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本品は、放射性医薬品基準「ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液」調  
製用キットである。

1バイアル中,

メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム 0.381mg

#### (2) 添加物

1バイアル中, 無水塩化第一スズ0.190mg, 日本薬局方アスコルビン酸0.176mg, 日本薬局方乳  
糖水合物10.000mg及びpH調整剤2成分を含有する。

#### (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

本品を冷蔵庫から取り出し、約5分間放置して室温にもどす。本品1バイアルあたり、日本薬局方過テクネチウム酸ナトリウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液3~9 mLを無菌的に加える。振とうして内容を溶解し、室温に10分間放置することによりヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液を得る。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

#### 1. 長期保存試験による安定性

2~8℃に設定した冷蔵庫中に遮光して9ヶ月間、本品を保存し試験を行った結果、すべての規格に適合した。

#### 2. 苛酷試験による安定性

①本品を遮光して室温(温度20~28℃, 湿度55~70%)で3, 6ヶ月間保存し試験を行った結果、すべての規格に適合した。

②本品を露光して室温(温度20~28℃, 湿度55~70%)で3, 6ヶ月間保存し試験を行った結果、すべての規格に適合した。

(露光保存中、本剤に日光が照射することはない、室内照明は昼光色蛍光灯であり、本剤の容器頭部における照度は約1000ルクスであった。)

さらに、試験期間保存後の本品を用いて調製した $^{99m}\text{Tc}$  標識体の放射化学的異物の検索において、いずれも問題となる分解物は認められなかった。

### 6. 溶解後の安定性

9ヶ月保存(温度2~8℃, 遮光保存)した本品を用いて調製した注射液について試験を行った結果、室温、遮光保存で調製後24時間においても全ての規格に適合した。

### 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

### 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. メタン-1-ヒドロキシ-1, 1-ジホスホン酸ジナトリウム

次項<10. 製剤中の有効成分の定量法>の1.により確認する。

#### 2. 本品により調製したヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液について

##### 1) テクネチウム-99m

放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法のGe半導体検出器による測定法により試験を行うとき、0.141MeVにピークを認める。

##### 2) ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )

ポリリン酸0.5gを塩化アンモニウム試液3 mLと10 mol/L尿素試液1 mLの混液に溶かし、無水亜硫酸ナトリウム0.1gを加えた後、水16 mLを加えて溶かした液を展開溶媒として、あらかじめ展開溶媒を原線上に塗布した後、薄層クロマトグラフィーにより約10cm展開して試験を行うとき、ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )

のスポット以外の放射能は薄層上の総放射能の5%以下である (Rf=0.90~1.00)。  
なお、薄層板は薄層クロマトグラフィー用セルロースを用いて調製する。

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

1. メタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸ジナトリウム  
吸光度法による。
2. 本品により調製したヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液について  
適当量について、放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。

#### 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（診断）に関する項目

### 1. 効能又は効果

骨シンチグラムによる骨疾患の診断

### 2. 用法及び用量

#### 1. 調製法

p. 6 <IV. 製剤に関する項目> — <3. 注射剤の調製法> の項参照

#### 2. 骨シンチグラフィ

通常、成人には 555～740MBq を肘静脈内に注射し、1～2 時間の経過を待って被検部の骨シンチグラムをとる。

投与量は、年齢、体重により適宜増減する。

### 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）

該当しない

#### (2) 臨床効果

臨床試験において、本剤が有効であると報告された適応症は次のとおりである。

##### 1. 転移性骨腫瘍

原発：肺癌，乳癌，前立腺癌，胃癌，子宮癌，膀胱癌，他

##### 2. 原発性骨腫瘍

骨肉腫，骨髄腫，他

##### 3. その他の骨疾患

骨折，関節炎，骨髄炎，他

#### (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

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

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・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査（全 5547 例）において、副作用が認められた例はなかった。

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. 薬理学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（集積）部位・作用（集積）機序<sup>3)</sup>

静脈内に投与された本剤の、骨に取り込まれる機序の全容は明らかではないが、骨親和性物質の集積増加のみられる病変部には血流の増加があることが知られている。また、陰イオンとしての性質を有することから、骨の hydroxyapatite 結晶にイオン結合することにより、骨、ことに骨新生の盛んな部分に多く集まるものと考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### <当社製クリアボーン注（既調製剤）におけるラットでの検討>

雌雄ラットに本剤 0.2mL（検定日時において 74MBq）を投与し、15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、12 時間、24 時間及び 38 時間後における主要臓器及び臓器摘出後のカーカスの放射能経時変化を測定した（図 1）。

投与された本剤は、その大部分が速やかに骨に集積し、骨への分布に比しその他の臓器への分布は少なかった。また、本質的な雌雄間での差異は認められなかった。

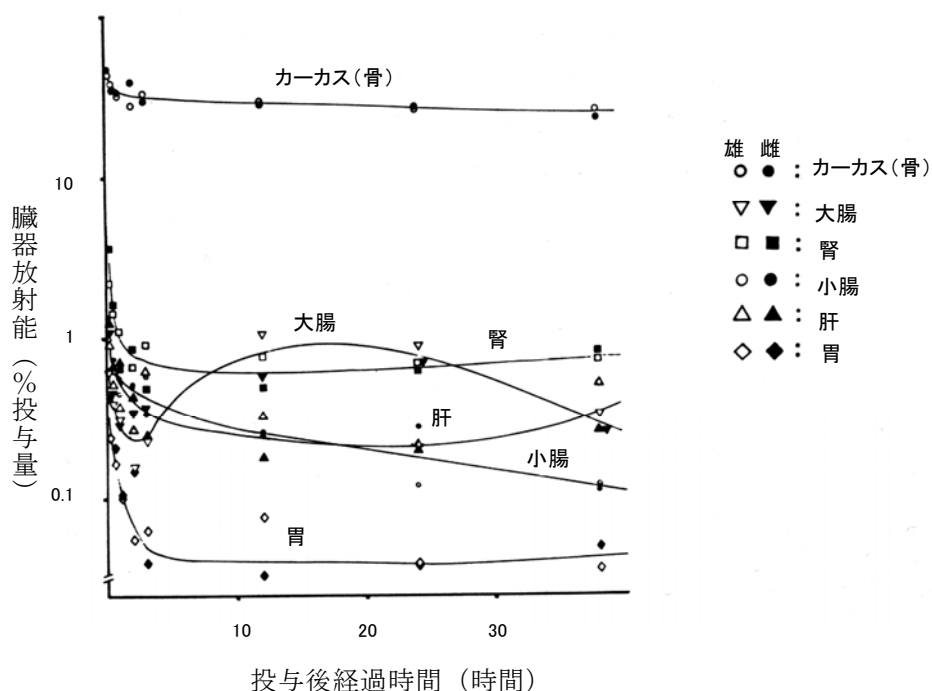


図 1 主要臓器の放射能経時変化（5例の平均値）

#### (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<sup>1)</sup>

骨シンチグラフィの検査依頼があった患者5例について、本剤静注5分後の血中放射能を100%とし、以後15分、30分、1時間、2時間、3時間まで経時的に採血し、well型 $\gamma$ -counterで測定した。

血中放射能は、静注後2時間で $18.4 \pm 2.3\%$  (5例の平均値 $\pm$ 標準偏差)、3時間で $14.6 \pm 2.6\%$ であった(図2)。

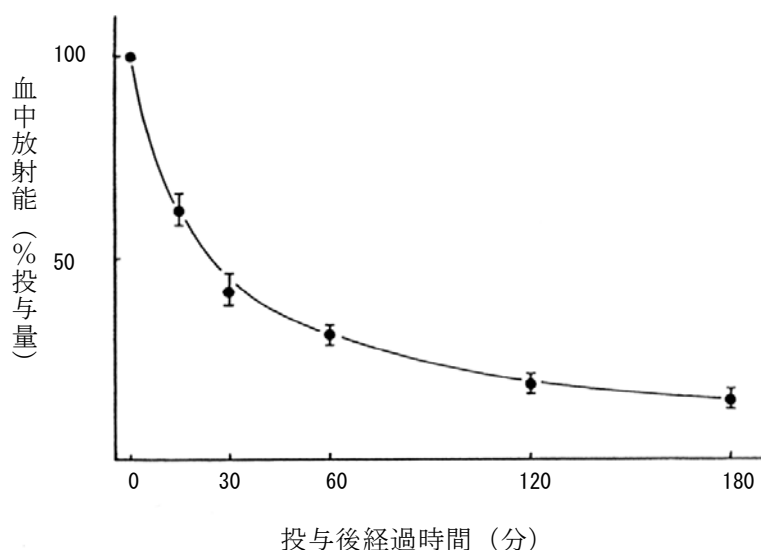


図2 血中放射能経時変化 (5例の平均値 $\pm$ 標準偏差)

#### (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

#### (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

p. 11 <VII. 薬物動態に関する項目> — <1. 血中濃度の推移・測定法>

— <(3) 臨床試験で確認された血中濃度> の項参照

### (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

該当資料なし

### (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

該当資料なし



## 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<sup>4)</sup> <当社製クリアボーン注（既調製剤）におけるデータ>

各種骨疾患患者（男女各 3 例）に本剤を 370～925MBq 静注後、30、60、120 分及び 180 分のうち、2 ないし 3 回採尿してその放射能を測定し尿中累積排泄率を求めた。

尿中排泄率は、投与後 2 時間まで増加し、以後増加はほとんどみられなかった。男女差は認めず、投与後 2 時間で約 40% が尿中に排泄された（図 3）。

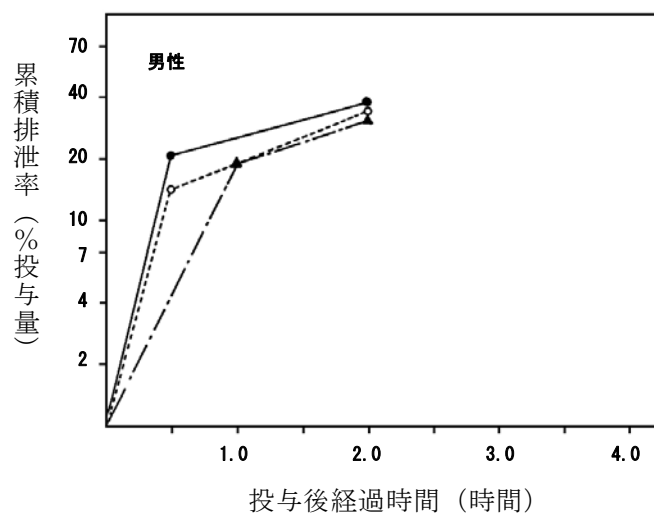


図 3 尿中累積放射能経時変化

## (2) 排泄率

前項 <(1) 排泄部位及び経路 > を参照

## (3) 排泄速度

前項 <(1) 排泄部位及び経路 > 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

特になし

### 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）  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂  
国内でアナフィラキシーの副作用症例が集積されたことから、「禁忌」を新設して「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を記載し、「重大な副作用」を新設して「ショック、アナフィラキシー」を記載した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

特になし

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

特になし

### 5. 慎重投与内容とその理由

特になし

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最少限度にとどめること。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

特になし

#### (2) 併用注意とその理由

特になし

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

臨床試験及び使用成績調査(全 5608 例)において副作用が認められた例はなかった（再審査終了時）。

### (2) 重大な副作用と初期症状\*

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

	頻度不明*
過敏症	発疹，そう痒感，顔面潮紅，発赤
消化器	嘔吐，悪心，食思不振
循環器	チアノーゼ，血圧低下，徐脈，動悸
精神神経系	てんかん様発作，耳閉感，頭痛，めまい，ふらつき
その他	発熱，気分不良，冷汗，四肢しびれ

※自発報告につき頻度不明

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の臨床試験及び使用成績調査においては副作用は認められなかった。なお、自発報告より得られた副作用の頻度は不明である。

### (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

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 10. 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及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。

## 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）。

## 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

骨盤部読影の妨害となる膀胱の描出を避けるため及び膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後できるだけ排尿させること。

## 15. その他の注意

（社）日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、まれにアレルギー反応（発赤）、その他（悪心、発汗など）があらわれることがあると報告されている。

## 16. その他

1 バイアルを 1 人に使用する。

<低カルシウム血症例への適用>

海外においては、ホスホネート系製剤(HMDP, MDP)の添付文書に、以下の記載があるものがある。

“この種の化合物はカルシウムのようなカチオンとキレート化合物を形成することが知られている。低カルシウム血症(例えばアルカローシス)の患者、もしくはその素因を有する患者に対しては、特に慎重な注意を要する。”

本品の場合、含有される HMDP 量は極めて少なく(0.381mg/バイアル)、全量が投与され、血清カルシウムと 1:1 キレートを形成し、体内より除去されるとしても、全血清中カルシウム量の 0.023%が減少するにすぎない<sup>注)</sup>。

注) ヒト血清量を 48mL/kg(血漿量<sup>5)</sup>÷血清量と仮定)、血清中カルシウム濃度を 9.0mg/dL<sup>6)</sup>、ヒト標準体重を 60kg として計算した。

[吸収線量]

(MIRD法により算出)

臓器	吸収線量 (mGy/37MBq)
骨	0.512
赤色骨髄	0.331
肝臓	0.086
腎臓	0.219
膀胱壁	0.609
卵巣	0.100
精巣	0.073
全身	0.119

注) 当社製クリアボン注(既調製剤)におけるデータ

## 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

1. 急性毒性試験

雌雄マウス及びラットを用いて、ヒドロキシメチレンジホスホン酸ナトリウムの急性毒性を試験し、LD<sub>50</sub>値を算出した。

種	性別	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg体重)	備考
マウス	雄	43.3	ddY系 (尾静脈内投与)
	雌	43.3	
ラット	雄	39.6	SD系 (尾静脈内投与)
	雌	38.0	

2. 安全性確認試験

雌雄マウス及びラットに、本剤の成人に対する通常投与量のそれぞれ1500倍、300倍を投与し10日間にわたって観察した結果、全例において一般症状、呼吸状態などいずれについても異常を認めず、観察後の剖検所見においても肉眼的に異常と考えられる所見は全くなかった。また投与後の観察期間を通じて体重は順調に増加し、異常を認めなかった。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造日から6ヵ月間

### 3. 貯法・保存条件

2～8℃，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

調製中の術者への被曝を軽減するため，調製は注意深く，かつ迅速に行うこと。

#### (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

特になし

### 6. 包装

2バイアル，5バイアル

### 7. 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クリアボーン®注

同 効 薬：メチレンジホスホン酸テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)注射液

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1986年2月13日

承認番号：16100AMZ00640000

### 11. 薬価基準収載年月日

1986年11月28日（1986年11月28日付厚生省告示第211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

## 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

1990年9月5日付再審査結果通知(21)第78号

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

## 14. 再審査期間

1986年2月13日 ~ 1988年12月14日 (終了)

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 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
クリアボーン <sup>®</sup> キット (5バイアル)	109282001	4300415X1025	644310084
クリアボーン <sup>®</sup> キット (2バイアル)	109282001	4300415X1025	644310084

## 17. 保険給付上の注意

特になし



## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 早坂和正, 他 : RADIOISOTOPES 33 : 714-716, 1984
- 2) 河原泰人, 他 : 基礎と臨床 18 : 4315-4319, 1984
- 3) 鳥塚莞爾, 菅原努, 脇坂行一, 編 : 臨床核医学, 南江堂, 東京, 1981, p. 441-442
- 4) 芝辻 洋, 他 : 現代の診療 23 : 701-705, 1981
- 5) 日本生化学会, 編 : 生化学データブック I, 東京化学同人, 1979, p. 256
- 6) 日本生化学会, 編 : 生化学データブック I, 東京化学同人, 1979, p. 280

### 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

国 名 : アメリカ  
 会 社 名 : Mallinckrodt 社  
 販 売 名 : TechneScan-HDP  
 有効成分分量 : HMDP 3.15mg  
 効 能・効 果 : 骨シンチグラムによる骨疾患の診断  
 用 法・用 量 : 骨格イメージング

通常，成人には 370～740MBq，小児には 7.4～13MBq/kg を静脈内に注射し，1～4 時間後に撮像する。

### 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，米 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及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましいが，診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2005 年 4 月)

#### **Pregnancy Category C**

Animal reproduction studies have not been conducted with Technetium Tc 99m Oxidronate. It is also not known whether Technetium Tc 99m Oxidronate can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Technetium Tc 99m Oxidronate should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Ideally, examinations using radiopharmaceuticals, especially those elective in nature, of a woman of childbearing capability should be performed during the first few (approximately 10) days following the onset of menses.

#### (2) 小児等に関する記載

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，米国とは異なる。

**【使用上の注意】**「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（十分な臨床経験が得られていない）。


出典	記載内容
米国のラベル (2005年4月)	<p>The recommended adult dose of Technetium Tc 99m-labeled TechnoScan HDP is 555 MBq (15 mCi) with a range of 370 to 740 MBq (10 to 20 mCi). The recommended pediatric dose is 7.4 MBq (0.20 mCi)/kg with a range of 7.4 to 13 MBq (0.20 to 0.35 mCi)/kg. The recommended minimum total pediatric dose is 37 MBq (1.0 mCi). The maximum total dose injected into a pediatric or adult patient is 740 MBq (20.0 mCi). The maximum dose of oxidronate sodium should not exceed 2 mg.</p> <p>Unit dose preparation instructions should be followed for pediatric patients. The radioactivity of each dose should be measured by a suitable radiation calibration system just prior to administration. The dose should be given intravenously by slow injection. For optimal results imaging should be performed 1 to 4 hours post-injection.</p>

### XIII. 備考

その他の関連資料

nihon  
**medi+**physics

---

 **日本メジフィジックス株式会社**

〒136-0075 東京都江東区新砂三丁目4番10号 TEL (03) 5634-7006 (代)

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