

ゾーフィゴ静注 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	前立腺癌について.....	2
1.5.3	開発の経緯.....	3
1.5.3.1	品質に関する試験.....	4
1.5.3.2	非臨床試験.....	4
1.5.3.3	国外における臨床開発.....	5
1.5.3.4	国内における臨床開発.....	6
1.5.4	本剤の特徴及び有用性.....	7
1.5.5	医薬品製造販売承認申請.....	9
1.5.5.1	その他の効能・効果に関する臨床開発状況.....	9
1.5.6	参考文献.....	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液 (以下、本剤) は、Algeta ASA 社^a (現 Bayer AS 社) により開発された、ラジウム 223 を活性本体とするアルファ線を放出する放射性医薬品である。

ラジウム 223 は放射性同位元素であり、骨構造の約 50% を占めるヒドロキシアパタイトと複合体を形成する。また、骨転移巣のような骨代謝が亢進している部分に選択的に集積し、ラジウム 223 から放出される放射線により腫瘍細胞が含まれる標的部位への局所的な殺細胞作用をもたらすと考えられる。

また、ラジウム 223 及びその子孫核種より放出される高エネルギーのアルファ線は、DNA の二重鎖切断を高頻度に誘発する¹⁾。アルファ線はベータ線より飛程が短く、組織中では 100 μm 未満に限られていることから、骨髄などの隣接する正常組織への影響が最小限に抑えられる可能性がある²⁾。そのため、骨転移を有する種々のがんに対する効果が期待され、研究開発が開始された。

1.5.2 前立腺癌について

遠隔転移を有する前立腺癌では内分泌療法が標準的な初期治療である。内分泌療法の主体であるアンドロゲン除去療法は、外科的去勢である両側精巣摘出術と薬物を用いた内科的去勢に分類される。内科的去勢を行う際には、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH:Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) アナログ製剤の単剤投与、または LHRH アナログ製剤と抗アンドロゲン剤の併用が用いられる。外科的または内科的内分泌療法によって去勢状態にあるにも関わらず、病勢進行や前立腺特異抗原 (PSA : Prostate-Specific Antigen) の上昇が認められた場合に、「去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC : Castration-Resistant Prostate Cancer) 」と呼ぶ^{3,4)}。

これまで、CRPC 患者に対する第一選択薬はドセタキセルであったが、重篤な骨髄抑制のために患者の全身状態によっては投薬できない、あるいは患者自身が拒否するなど、60%以上の転移性 CRPC 患者がドセタキセルによる治療を受けていないと推定される⁵⁾。

近年、CRPC 患者に対する新しい治療薬として、免疫療法である Sipuleucel-T (国内未承認)、化学療法であるカバジタキセル、内分泌療法であるアピラテロン及びエンザルタミドが承認された。Sipuleucel-T は化学療法歴のない CRPC 患者に、カバジタキセルは化学療法歴のある CRPC 患者に、アピラテロン及びエンザルタミドはいずれの CRPC 患者においても全生存期間 (OS : Overall Survival) の延長を示した。しかしながら、現時点では転移性 CRPC はいかなる治療によっても完治は望めないため、骨関連事象 (SRE : Skeletal-Related Event) に伴う患者の生活の質 (QOL : Quality of Life) 悪化の改善、SRE そのものの予防や治療も、転移性 CRPC における治療の重要な目標である。また、患者にとって苦痛を伴う副作用が少ない治療が望ましい。

米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) による前立腺癌治療ガイドライン (2015 年版) では、転移性 CRPC に対し、エンザルタミド及びドセタキセル (内臓転移の有無を問わない)、アピラテロン及び BAY 88-8223 (内臓転移がない) がカテゴリー1 [高レベルのエビデンス (ランダム化比較試験など) に基づく推奨で、NCCN 内のコンセンサスが統一されてい

^a 2014年9月1日に、社名が「Algeta ASA」から「Bayer AS」に変更となった。

る] のファーストライン治療として推奨されており、ドセタキセル治療後の再発に対してはカバジタキセルが推奨されている⁶⁾。

日本泌尿器科学会による前立腺癌診療ガイドライン（2012年版）では、CRPC に対し、anti-androgen withdrawal syndrome の確認、抗アンドロゲン剤の交替療法及びドセタキセルによる化学療法が推奨されている。2014年に、CRPC に対する治療薬として、アピラテロン、エンザルタミド及びカバジタキセルが承認されたことから、日本における転移性 CRPC の治療は欧米諸国と同様になりつつある。

CRPC が転移をきたした場合、約 90%に骨転移がみられ、内臓転移のみを有する割合は 10%程度である。骨転移に伴う病的骨折や疼痛は、QOL 低下の原因の一つとなっている。そのため、骨転移を有する前立腺癌患者には、骨折などの SRE の予防や疼痛緩和を目的として、外部放射線療法、鎮痛剤、抗 RANKL 抗体製剤（デノスマブ）、ビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸）、骨親和性放射性核種〔ストロンチウム 89 及びサマリウム 153EDTMP（国内未承認）〕が使用される。しかしながら、いずれの治療法も SRE の予防や、疼痛緩和を目的とした薬剤であり、OS の延長効果は報告されていない。

近年、CRPC に対する治療は進歩したものの、特に骨転移を有する CRPC 患者に対しては、生存期間の延長と SRE の管理の両者を満たす治療選択肢が求められており、これらの患者に対する医療ニーズを満たす新たな治療薬が望まれている。

本剤は、欧米を含む 40 カ国以上で承認されている（1.6 参照）。また、米国 NCCN ガイドライン（2015年版）において、本剤は、化学療法歴の有無に関わらず、症候性の骨転移を有する CRPC 患者における治療法のカテゴリー1に分類されている。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発は Algeta ASA 社により開始された。2009年に Algeta ASA 社と共同開発契約を締結し、以後、Bayer HealthCare 社は Algeta ASA 社と共同で本剤の開発を行った。また、2014年9月1日より Algeta ASA 社の名称は「Algeta ASA」から「Bayer AS」に変更となった。現在の開発は Bayer HealthCare 社が実施している。開発の経緯を図 1.5- 1 に示す。

なお、本剤の開発過程では、ラジウム 223 の放射能測定の基準となる標準品で校正された測定器が用いられている。海外第 I 相及び II 相期間中は、製造元が確立した標準品を用いていたが、海外第 III 相試験（2008年開始）以降は、米国立標準技術研究所（NIST: National Institute of Standards and Technology）で確立された標準品による校正に切り替えられた。2014年より NIST によるラジウム 223 の標準の見直しが始まり、2008年に確立された一次標準で得られた数値と比べて約 10.5%高い値になることが 2015年に報告された（2.3.P.6、2.5 参照）。

NIST 一次標準の数値の変更に対応するため、本剤の承認を得ている国では、表示及び規格の変更申請を行うこととした。2015年2月に欧米規制当局と申請前に協議を行った結果、以下の表示変更方針に了承が得られた。なお、本承認申請に際しては、以下の変更をあらかじめ反映することとした。

用法・用量の表示：50kBq/kg 体重を 55kBq/kg 体重に変更

放射能濃度：1000kBq/mL を 1100kBq/mL に変更

この一次標準の変更前後で製剤は同等であり、投与されるラジウム 223 の量に変更がないことから、本剤の有効性及び安全性への影響はない。

2015 年 2 月までに実施された臨床試験に用いた投与量の表示を 2015 年に報告された NIST 標準に基づいて換算した値を表 1.5- 1 に示す。起原又は発見の経緯及び開発の経緯においては、本剤の投与量の表示を新しい標準に基づく数値（新表示値）で記載することとした。

表 1.5- 1 原資料中に記載された投与量と新しい NIST 標準に基づく換算後の投与量の読み替え表（単位：kBq/kg）

原資料	5	25	46	50*	80	93	100	125	163	200	213	250
換算値	5.52	27.62	50.83	55.25	88.40	102.76	110.50	138.12	180.11	220.99	235.36	276.24
新表示値	6	28	51	55	88	103	110	138	180	221	235	276

*：臨床推奨用量

1.5.3.1 品質に関する試験

本剤は、ガラス製バイアルに充填された注射剤であり（6mL）、アルファ線を放出するラジウム 223 を塩化ラジウム (^{223}Ra) の形で含む放射性医薬品である。添加剤として、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、XXXXXXXXXX及び注射用水が含まれており、すべての添加剤は日局に適合している。

ラジウム 223 は、XXXXXXXXXX及びその子孫核種を含んだジェネレータ中で、アクチニウム 227 が放射性崩壊し、トリウム 227 を経由して生成する。XXXXXXXXXXのジェネレータからラジウム 223 を分離、精製し、添加剤成分の混合等により得た塩化ラジウム (^{223}Ra) 原液を原薬と定義している。原薬の製造方法の開発と並行して規格及び試験方法、安定性の検討等が行われた。

製剤は、等張かつ生理的 pH の静脈内投与注射剤であり、用時調製が不要となるバイアル注射剤としてその処方が開発された。臨床開発中の原薬の製法の変更に伴い、製剤処方が若干変更されたが、それ以降は市販用製剤と同じ処方である。製剤は、あらかじめ調製された添加剤混合溶液を用いて既定の放射能濃度となるよう原薬を希釈・混合した後、ガラスバイアルに充填し、滅菌して製造する。原薬の製法の変更に伴い、製剤の製造スケールも変更となり、必要な製造工程のパラメータも最適化され、規格及び試験方法、一次容器、安定性の検討等が行われた。

市販用製剤の一次容器として、注射剤用 10mL の無色ガラス容器及びシリコーン処理されたクロロブチル製ゴム栓が選定されたが、その後フッ素樹脂コーティング処理されたプロモブチル製ゴム栓に変更した。変更後のゴム栓を用いて製造した製剤 3 ロットについて、安定性試験が実施され、製剤の有効期間は遮光条件下で検定日時より 14 日間（製造日より 28 日間）と設定された。

1.5.3.2 非臨床試験

抗悪性腫瘍薬としての臨床開発及び製造販売承認のための基礎情報を得る目的で、塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性を明らかにするために、非臨床試験を実施した。

効力を裏付ける試験の結果から、塩化ラジウム (^{223}Ra) は *in vitro* において殺細胞作用、破骨細胞分化の阻害作用及び骨芽細胞活性の阻害作用を示し、ヌードラットを用いた乳癌 (MT-1) 骨転移モデルにおいて無麻痺生存期間が延長した。別の乳癌細胞株 (MDA-MB-231) を用いたヌードマウス骨転移モデルにおいても、無麻痺生存期間の延長が認められた。ヌードマウス骨転移モデルにおいて、全腫瘍量の減少及び総骨溶解面積の減少がみられたことから、これらの作用により、無麻痺生存期間が延長したものと考えられた。また、腫瘍/骨境界面の破骨細胞数の減少が観察され、破骨細胞に対する作用も当該モデル動物における抗腫瘍効果に寄与している可能性が示唆された。これらの結果から、塩化ラジウム (^{223}Ra) は、骨転移を有する種々の悪性腫瘍に対して有効性が期待される薬剤であると考えられた。

また、その他の非臨床試験結果から、骨転移のある前立腺癌に対する塩化ラジウム (^{223}Ra) の使用を妨げる予測不能あるいは重篤な毒性は認められないものと判断した。

1.5.3.3 国外における臨床開発

2001年8月より本剤の臨床試験を開始し、前立腺癌を対象とした開発が先行している。

国外第I相試験のうち、試験 ATI-BC-1 では、骨転移を有する前立腺癌及び乳癌患者を対象に本剤を用量漸増して投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性の評価を行った。51~276kBq/kgの用量範囲における単回投与の薬物動態のデータが得られ、おおむね線形であることが示唆された。また、いずれの用量においても用量制限毒性は認められず、忍容性は良好であることが確認された (2.5.1.4、2.5.3.1 参照)。

その後、国外第II相試験 (試験 BC1-02) において、有痛性骨転移を有する CRPC 患者に 55kBq/kg を 4 週間隔で 4 回投与したときの有効性及び安全性が検討された。その結果、本剤群ではプラセボ群と比較して OS が延長し、かつ、本剤の良好な忍容性が示された (2.5.1.4、2.5.4.1.1 参照)。このことから、55kBq/kg を 4 週間隔で投与することにおける臨床的有用性が示唆された。

以上の結果並びに CRPC 患者に対する更なる有用性が期待できることを考慮し、試験 BC1-02 で用いた投与回数を拡大し、55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与する用法・用量を用いて、本剤の有効性及び安全性を検討する国外第III相試験である試験 BC1-06 を実施することとした。

試験 BC1-06 は、症候性骨転移を有する CRPC 患者を対象に本剤を反復投与した際の実効性及び安全性を検討するための二重盲検、無作為化、多施設共同、プラセボ対照の第III相試験であり、北米及びヨーロッパを含む計 19 カ国で実施した。主要評価項目は OS であり、本試験の実施計画書に定められた中間解析 (データカットオフ日: 2010 年 10 月 14 日) において、プラセボ群と比較して本剤群で有意に延長した。また、2 回目のデータカットオフ (2011 年 7 月 15 日) のデータベースに基づいた解析 (2 回目の解析) においても、中間解析の結果と同様に OS の延長が認められた。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象はプラセボ群と同程度であり、本剤の忍容性は良好であることが示されている (2.5.4.1.1、2.5.5.3.2.1 参照)。

なお、上記の臨床開発と並行し、骨転移を有する CRPC 患者を対象として実施した 2 つの国外第I相試験 [本剤 110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回投与した試験 (試験 BC1-05)、及び本剤 55、110 又は 221kBq/kg を単回投与した試験 (試験 BC1-08)] において、薬物動態、体内分布及び線量測定の結果を得た。また、CRPC 患者を対象として実施した 2 つの国外第II相試験 [本剤 6、28、55、110kBq/kg を単回投与した試験 (試験 BC1-03)、及び本剤 28、55、88kBq/kg を 6 週間隔で 3 回反復投与した試験 (試験 BC1-04)] において有効性、安全性及び忍容性を検討した。この 2

つの国外第Ⅱ相試験の結果からも 1 回あたり 55kBq/kg の用量が支持された (2.7.3.4.2.1 参照)。

以上の結果より、本剤は良好なベネフィット・リスクバランスが期待できると判断し、米国及び欧州を含む国外での承認申請に至った。

1.5.3.4 国内における臨床開発

本邦における臨床開発は、国外第Ⅲ相試験 (試験 BC1-06) の中間解析結果を得た後に着手した。国外第Ⅲ相試験の結果及び国外での承認審査状況等を考慮し、欧米における上市の時期との差が最小限となるよう臨床開発を計画した。

本剤は、その物理化学的特性から内因性要因の影響を受けにくい薬物であると考えられ、また、放射線への感受性は人種間で差がないと考えられた。さらに、CRPC に対する治療はおおむね同様であることから、本剤の有効性・安全性に影響のある外因性要因は考えにくいと判断した。これらのことから、既に実施されていた試験 BC1-06 の成績を外挿する方針で開発に着手した。国外試験成績との比較を行い、さらに、日本人集団での有効性及び安全性を検討するため、国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅱ相試験を実施した。

日本人の骨転移を有する CRPC 患者の安全性、体内分布、薬物動態及び線量測定を評価するため、国内第Ⅰ相試験 (試験 15354) を計画した。20 年 月に医薬品 相談を実施し、 について相談を行った (1.13.2 参照)。 について相談を行った について合意を得た。また、 などの助言を受けた。

試験 15354 で得られた結果を用いて、日本人集団と非日本人集団の体内分布、薬物動態及び線量測定の比較を行った結果、日本人集団と非日本人集団の間に顕著な差異はないことが確認された。また、有害事象として貧血、嘔吐、体重減少などが認められたが、試験 BC1-06 で認められた結果と同様であり、日本人においても忍容性は良好であった (2.5.1.4、2.5.5.3.2.2 参照)。

次いで、日本人の骨転移を有する症候性 CRPC 患者における有効性及び安全性を検討するため、国内第Ⅱ相試験 (試験 16430) を計画した。 に関して、20 年 月に医薬品 相談を実施し、 について合意を得た (1.13.2 参照)。

最後の被験者の第 12 週の評価が終了した時点 (20 年 月 日) でデータカットオフを行い、有効性及び安全性を評価した。本試験の主要評価項目である第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率 (平均±SD) は、 $-19.3 \pm 30.1\%$ であり、事前に決められていた規準 (95%信頼区間の上限値が 0 を下回る) を満たしたことから、試験 16430 と試験 BC1-06 との間で総 ALP の結果に一貫性が示されたと判断した。その他の骨代謝マーカー (骨型 ALP、PINP、CTX-I、ICTP) においても国外臨床試験から得られた試験結果との間で大きな違いは認められな

かった。このことから、日本人においても本剤投与による骨転移部の活動性低下が期待できると考えられる。PSA についても、試験 BC1-06 と同様の傾向が認められた。また、投与後の 6 ヶ月生存率及び 6 ヶ月時点の症候性骨関連事象 (SSE: Symptomatic Skeletal Event) の非イベント発現率は、試験 BC1-06 の成績から算出した値と比較しても良好であった。さらに、疼痛及び QOL の改善が認められ、本剤の疼痛緩和及び QOL 改善に対する効果が示された (2.5.4.2 参照)。以上、試験 16430 の成績並びに国内外臨床試験成績の比較から、日本人においても非日本人と同様に本剤の有効性が期待できると考えられた。

また、本試験で報告された比較的多くみられた有害事象は、貧血、リンパ球数減少、食欲減退、悪心、骨痛、体重減少、便秘、下痢などであり、試験 BC1-06 で認められた結果と同様であり、本剤を日本人に投与した際の忍容性は良好であることが示された (2.5.1.4、2.5.5.3.2.2 参照)。

以上のことから、日本人においても非日本人と同様の本剤の良好なベネフィット・リスクバランスが期待できると判断した。

上述のとおり、相談後に得られた試験 15354 及び試験 16430 の成績を受け、試験 16430 の主要評価項目評価時点までに得られていたデータ、すなわち、最後に登録された被験者において第 12 週のデータが得られた時点 (データカットオフ日: 20 年 月 日) までにおいて、日本人と非日本人の有効性及び安全性の類似性が示されていると考えた。医薬品 相談では、 について合意していたが、得られた結果を受け、試験 16430 (データカットオフ日: 20 年 月 日) の結果を基に試験 BC1-06 で得た非日本人成績を日本人集団に外挿することが可能であると判断し、国内外臨床試験成績を利用した臨床データパッケージを構築することとした。

20 年 月 日に医薬品 相談を行い、

について相談し、合意を得た。

なお、

と考え、20 年 月 日に医薬品 相談の

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

本剤はアルファ線を放出する放射性医薬品であり、アルファ線の組織中の飛程は 100 μm 未満に限られていることから、骨髄など骨細胞近傍の正常組織への影響が最小限に抑えられると期待される。臨床試験結果より、以下に示す特徴及び有用性が明らかになった。

臨床薬理試験成績からの特徴

- 静脈内投与されることから、バイオアベイラビリティは 100% である (2.5.3.1 参照)。
- 静脈投与後、血液中から速やかに消失し、放射能は主に骨に取り込まれるか、腸管内に排出される。また、心臓、肝臓、腎臓、膀胱及び脾臓などの臓器への特異的な取り込みはみられない (2.5.3.1 参照)。
- ラジウム 223 は二価陽イオンの放射性同位元素であるので、アクチニウム系列の壊変により消失し、代謝は受けない (2.5.3.1 参照)。

臨床試験成績からの特徴

- 症候性骨転移を有する CRPC 患者を対象に本剤 55kBq/kg を 4 週間隔で 6 回投与した際の有効性及び安全性を検討した二重盲検、無作為化、多施設共同、プラセボ対照の国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、有効性及び安全性が確認され、非日本人において本剤の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。
 - 中間解析（データカットオフ日：2010 年 10 月 14 日）、2 回目のデータカットオフ（データカットオフ日：2011 年 7 月 15 日）のいずれにおいても、主要評価項目である OS が本剤群においてプラセボ群と比較して有意に延長された（2.5.4.1.1 参照）。
 - 事前に規定した部分集団解析において、いずれの部分集団においても、全体集団での結果と一致していた。（2.5.4.1.7.1 参照）。
 - 本剤群においてプラセボ群と比較して SSE 発現までの期間が延長した（2.5.4.1.2 参照）。
 - 本剤の安全性プロファイルは良好であり、高い忍容性が示された（2.5.5.3.2.1 参照）。
- 日本人の骨転移を有する CRPC 患者の安全性、体内分布、線量測定及び薬物動態を評価するための非対照、非盲検、多施設共同、国内第Ⅰ相試験（試験 15354）、及び骨転移を有する日本人の症候性 CRPC 患者を対象に、55kBq/kg を 4 週間隔で 6 回投与した際の有効性及び安全性を検討するための、非対照、非盲検、多施設共同、国内第Ⅱ相試験（試験 16430）において、本剤 55kBq/kg を 4 週間隔で 6 回反復投与した際の有効性及び安全性の成績より、日本人においても良好なベネフィット・リスクバランスが期待できる。
 - 試験 15354 より、体内分布、吸収線量、薬物動態について、非日本人との間に顕著な差異はないことが確認された（2.5.1.4 参照）。
 - 試験 16430 において、その主要評価項目である 12 週目における総 ALP のベースラインからの変化率が、事前の規準を満たした。その他の骨代謝マーカー（骨型 ALP、PINP、CTX-I、ICTP）においても国外臨床試験から得られた試験結果との間で大きな違いは認められず、日本人においても本剤投与による骨転移部の活動性低下が期待できることが示された。また、投与後の 6 ヶ月生存率及び 6 ヶ月時点の SSE の非イベント発現率は、試験 BC1-06 の成績から算出した値と比較しても良好であった。さらに、本剤の疼痛緩和及び QOL 改善に対する効果も示された（2.5.4.2 参照）。以上を総合的に評価した結果、日本人においても、非日本人と同様の有効性が期待できることが示された。
 - 日本人集団と非日本人集団で認められた有害事象の種類及び程度は類似しており、日本人においても高い忍容性が示された（2.5.5.3.2.2、2.5.5.5 参照）。

以上より、本剤は骨転移を有する前立腺癌患者に対する新しい治療薬として、医療上のニーズに応え、本邦においても新たな治療の選択肢を提供できるものと考えられる。

1.5.5 医薬品製造販売承認申請

骨転移を有する前立腺癌患者に対する本剤の臨床的有用性が確認されたことから、表 1.5- 2 に示す申請区分、販売名、化学名、効能・効果、及び用法・用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5- 2 承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
販売名	ゾーフイゴ静注
一般名 (予定) *	(日本名) 塩化ラジウム (^{223}Ra)、(英名) Radium (^{223}Ra) chloride
効能・効果	骨転移のある前立腺癌
用法・用量	通常、成人には1回 55kBq/kg を4週間ごとに、緩徐に静脈内投与する。

* : JAN 未収載

1.5.5.1 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

申請効能・効果である「骨転移のある前立腺癌」と並行して、 を含む他のがん種に対する臨床開発が進められている。

試 験		実施
項 目		
物理化学的性質並びに規格及び試験方法	安定性	国外
	原薬 製剤	
薬 理 学	効力薬理	国外
	安全性薬理	
	薬力学的薬物相互作用	
薬 物 学	分析方法	国外
	吸収・排泄	
	薬物動態学的 薬物相互作用	
毒 性	単回投与毒性	国外
	反復投与毒性	
	同所刺激性	
	その他（併用）	
臨 床 試 験	第I相	国内
		国外
	第II相	国内
		国外
	第III相	国外
申請効能以外の試験	国外	

図 1.5- 1 開発の経緯

1.5.6 参考文献

- 1) Sgouros G et al., J Nucl Med 2010;51:311-328 (5.4.1 添付)
- 2) Bruland ØS et al., Clin Cancer Res 2006;12,S20:6250s-6257s (5.4.2 添付)
- 3) Chen Y et al., Lancet Oncol 2009;10:981-991 (5.4.6 添付)
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会、泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約 第4版、金原出版 2010:101-103 (5.4.7 添付)
- 5) Horwich A, Ann Oncol 2010;21 S5:v129-133 (5.4.12 添付)
- 6) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Prostate Cancer Version 1.2015 (5.4.13 添付)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

本剤は、2013年5月15日に米国で最初の承認を取得し、2015年10月現在、欧州連合加盟28カ国を含む45の国及び地域において、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌の適応症で承認されている（販売名：Xofigo）。その他の国及び地域では、いずれも審査継続中である（表1.6-1）。

表 1.6-1 外国での申請・承認状況（2015年10月末日時点）

国名	承認申請日	承認日
米国	2012年12月14日	2013年5月15日
欧州連合（28カ国） ^a	2012年12月12日	2013年11月13日
ノルウェー	2012年12月12日	2013年12月9日
アイスランド	2012年12月12日	2013年12月12日
カナダ	2012年12月20日	2013年12月12日
シンガポール	2013年6月13日	2014年1月9日
韓国	2013年7月29日	2014年1月21日
イスラエル	2013年6月24日	2014年3月13日
コロンビア	2013年4月25日	2014年4月9日
マレーシア	2013年8月1日	2014年5月9日
オーストラリア	2013年5月1日	2014年5月13日
ニュージーランド	—	2014年6月18日 ^b
タイ ^c	2014年7月23日	2014年7月23日
メキシコ	2013年10月31日	2014年8月13日
スイス	2013年2月13日	2014年8月29日
香港	2014年2月26日	2015年3月16日
台湾	2013年12月20日	2015年6月25日
ブラジル	2013年1月31日	2015年7月13日
■■■■■	20■■年■■月■■日	審査中
■■■■■	20■■年■■月■■日	審査中
■■■■■	20■■年■■月■■日	審査中
■■■	20■■年■■月■■日	審査中
■■■■■	20■■年■■月■■日	審査中
■■■■■	20■■年■■月■■日	審査中
■■■■■	20■■年■■月■■日	審査中

a：中央認可方式による承認申請

b：放射性医薬品はニュージーランドの薬事法あるいは保健当局（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority：Medsafe）が管轄する薬事規制の管理下の医薬品ではないため、承認申請の対象外である。承認日に記載した日付は当該国内においてProduct monographが作成された年月日を示す。

c：タイ原子力庁（Office of Atoms For Peace：OAP）への申請日及び認可日（同日発効）を示す。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書及び欧州製品概要（summary of product characteristics：SmPC）の原文及び翻訳、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XOFIGO safely and effectively. See full prescribing information for XOFIGO.

Xofigo (radium Ra 223 dichloride) Injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2013

INDICATIONS AND USAGE

Xofigo is an alpha particle-emitting radioactive therapeutic agent indicated for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dose regimen of Xofigo is 50 kBq (1.35 microcurie) per kg body weight, given at 4 week intervals for 6 injections. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use vial at a concentration of 1,000 kBq/mL (27 microcurie/mL) at the reference date with a total radioactivity of 6,000 kBq/vial (162 microcurie/vial) at the reference date (3)

CONTRAINDICATIONS

Pregnancy (4, 8.1)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Bone Marrow Suppression: Measure blood counts prior to treatment initiation and before every dose of Xofigo. Discontinue Xofigo if hematologic values do not recover within 6 to 8 weeks after treatment. Monitor patients with compromised bone marrow reserve closely. Discontinue Xofigo in patients who experience life-threatening complications despite supportive care measures. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse drug reactions ($\geq 10\%$) in patients receiving Xofigo were nausea, diarrhea, vomiting, and peripheral edema.

The most common hematologic laboratory abnormalities ($\geq 10\%$) were anemia, lymphocytopenia, leukopenia, thrombocytopenia, and neutropenia (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

SEE 17 FOR PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 05/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

2.2 Administration

2.3 Instructions for Use / Handling

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Bone Marrow Suppression

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Patients with Hepatic Impairment

8.7 Patients with Renal Impairment

8.8 Males of Reproductive Potential

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.6 Cardiac Electrophysiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Xofigo is indicated for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The dose regimen of Xofigo is 50 kBq (1.35 microcurie) per kg body weight, given at 4 week intervals for 6 injections. Safety and efficacy beyond 6 injections with Xofigo have not been studied.

The volume to be administered to a given patient should be calculated using the:

- Patient's body weight (kg)
- Dosage level 50 kBq/kg body weight or 1.35 microcurie/kg body weight
- Radioactivity concentration of the product (1,000 kBq/mL; 27 microcurie/mL) at the reference date
- Decay correction factor to correct for physical decay of radium-223.

The total volume to be administered to a patient is calculated as follows:

$$\text{Volume to be administered (mL)} = \frac{\text{Body weight in kg} \times 50 \text{ kBq/kg body weight}}{\text{Decay factor} \times 1,000 \text{ kBq/mL}}$$

or

$$\text{Volume to be administered (mL)} = \frac{\text{Body weight in kg} \times 1.35 \text{ microcurie/kg body weight}}{\text{Decay factor} \times 27 \text{ microcurie/mL}}$$

Table 1: Decay Correction Factor Table

Days from Reference Date	Decay Factor	Days from Reference Date	Decay Factor
-14	2.296	0	0.982
-13	2.161	1	0.925
-12	2.034	2	0.870
-11	1.914	3	0.819
-10	1.802	4	0.771
-9	1.696	5	0.725
-8	1.596	6	0.683
-7	1.502	7	0.643
-6	1.414	8	0.605
-5	1.330	9	0.569
-4	1.252	10	0.536
-3	1.178	11	0.504
-2	1.109	12	0.475
-1	1.044	13	0.447
		14	0.420

The Decay Correction Factor Table is corrected to 12 noon Central Standard Time (CST). To determine the decay correction factor, count the number of days before or after the reference date. The Decay Correction Factor Table includes a correction to account for the 7 hour time difference between 12 noon Central European Time (CET) at the site of manufacture and 12 noon US CST, which is 7 hours earlier than CET.

Immediately before and after administration, the net patient dose of administered Xofigo should be determined by measurement in an appropriate radioisotope dose calibrator that has been calibrated with a National Institute of Standards and Technology (NIST) traceable radium-223 standard (available upon request from Bayer) and corrected for decay using the date and time of calibration. The dose calibrator must be calibrated with nationally recognized standards, carried out at the time of commissioning, after any maintenance procedure that could affect the dosimetry and at intervals not to exceed one year.

2.2 Administration

Administer Xofigo by slow intravenous injection over 1 minute.

Flush the intravenous access line or cannula with isotonic saline before and after injection of Xofigo.

2.3 Instructions for Use/Handling

General warning

Xofigo (an alpha particle-emitting pharmaceutical) should be received, used and administered only by authorized persons in designated clinical settings. The receipt, storage, use, transfer and disposal Xofigo are subject to the regulations and/or appropriate licenses of the competent official organization.

Xofigo should be handled by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken.

Radiation protection

The administration of Xofigo is associated with potential risks to other persons (e.g., medical staff, caregivers and patient's household members) from radiation or contamination from spills of bodily fluids such as urine, feces, or vomit. Therefore, radiation protection precautions must be taken in accordance with national and local regulations.

For drug handling

Follow the normal working procedures for the handling of radiopharmaceuticals and use universal precautions for handling and administration such as gloves and barrier gowns when handling blood and bodily fluids to avoid contamination. In case of contact with skin or eyes, the affected area should be flushed immediately with water. In the event of spillage of Xofigo, the local radiation safety officer should be contacted immediately to initiate the necessary measurements and required procedures to decontaminate the area. A complexing agent such as 0.01 M ethylene-diamine-tetraacetic acid (EDTA) solution is recommended to remove contamination.

For patient care

Whenever possible, patients should use a toilet and the toilet should be flushed several times after each use. When handling bodily fluids, simply wearing gloves and hand washing will protect caregivers. Clothing soiled with Xofigo or patient fecal matter or urine should be washed promptly and separately from other clothing.

Radium-223 is primarily an alpha emitter, with a 95.3% fraction of energy emitted as alpha-particles. The fraction emitted as beta-particles is 3.6%, and the fraction emitted as gamma-radiation is 1.1%. The external radiation exposure associated with handling of patient doses is expected to be low, because the typical treatment activity will be below 8,000 kBq (216 microcurie). In keeping with the **As Low As Reasonably Achievable (ALARA)** principle for minimization of radiation exposure, it is recommended to minimize the time spent in radiation areas, to maximize the distance to radiation sources, and to use adequate shielding. Any unused product or materials used in connection with the preparation or administration are to be treated as radioactive waste and should be disposed of in accordance with local regulations.

The gamma radiation associated with the decay of radium-223 and its daughters allows for the radioactivity measurement of Xofigo and the detection of contamination with standard instruments.

Instructions for preparation

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Xofigo is a ready-to-use solution and should not be diluted or mixed with any solutions. Each vial is for single use only.

Dosimetry

The absorbed radiation doses in major organs were calculated based on clinical biodistribution data in five patients with castration-resistant prostate cancer. Calculations of absorbed radiation doses were performed using OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling), a software program based on the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) algorithm, which is widely used for established beta and gamma emitting radionuclides. For radium-223, which is primarily an alpha particle-emitter, assumptions were made for intestine, red marrow and bone/osteogenic cells to provide the best possible absorbed radiation dose calculations for Xofigo, considering its observed biodistribution and specific characteristics.

The calculated absorbed radiation doses to different organs are listed in Table 2. The organs with highest absorbed radiation doses were bone (osteogenic cells), red marrow, upper large intestine wall, and lower large intestine wall. The calculated absorbed doses to other organs are lower.

Table 2: Calculated Absorbed Radiation Doses to Organs

Target Organ	Mean (Gy/MBq)	Mean (rad/mCi)	Coefficient of Variation (%)
Adrenals	0.00012	0.44	56
Brain	0.00010	0.37	80
Breasts	0.00005	0.18	120
Gallbladder wall	0.00023	0.85	14
LLI ¹ Wall	0.04645	171.88	83
Small intestine wall	0.00726	26.87	45
Stomach wall	0.00014	0.51	22
ULI ² wall	0.03232	119.58	50
Heart wall	0.00173	6.40	42
Kidneys	0.00320	11.86	36
Liver	0.00298	11.01	36
Lungs	0.00007	0.27	90
Muscle	0.00012	0.44	41
Ovaries	0.00049	1.80	40
Pancreas	0.00011	0.41	43
Red marrow	0.13879	513.51	41
Osteogenic cells	1.15206	4262.60	41
Skin	0.00007	0.27	79
Spleen	0.00009	0.33	54
Testes	0.00008	0.31	59
Thymus	0.00006	0.21	109
Thyroid	0.00007	0.26	96
Urinary bladder wall	0.00403	14.90	63
Uterus	0.00026	0.94	28
Whole body	0.02311	85.50	16

¹LLI: lower large intestine

²ULI: upper large intestine

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Xofigo (radium Ra 223 dichloride injection) is available in single-use vials containing 6 mL of solution at a concentration of 1,000 kBq/mL (27 microcurie/mL) at the reference date with a total radioactivity of 6,000 kBq/vial (162 microcurie/vial) at the reference date.

4 CONTRAINDICATIONS

Xofigo is contraindicated in pregnancy.

Xofigo can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action. Xofigo is not indicated for use in women. Xofigo is contraindicated in women who are or may become pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Bone Marrow Suppression

In the randomized trial, 2% of patients on the Xofigo arm experienced bone marrow failure or ongoing pancytopenia compared to no patients treated with placebo. There were two deaths due to bone marrow failure and for 7 of 13 patients treated with Xofigo, bone marrow failure was ongoing at the time of death. Among the 13 patients who experienced bone marrow failure, 54% required blood transfusions. Four percent (4%) of patients on the Xofigo arm and 2% on the placebo arm permanently discontinued therapy due to bone marrow suppression.

In the randomized trial, deaths related to vascular hemorrhage in association with myelosuppression were observed in 1% of Xofigo-treated patients compared to 0.3% of patients treated with placebo. The incidence of infection-related deaths (2%), serious infections (10%), and febrile neutropenia (<1%) were similar for patients treated with Xofigo and placebo. Myelosuppression; notably thrombocytopenia, neutropenia, pancytopenia, and leukopenia; has been reported in patients treated with Xofigo. In the randomized trial, complete blood counts (CBCs) were obtained every 4 weeks prior to each dose and the nadir CBCs and times of recovery were not well characterized. In a separate single-dose phase 1 study of Xofigo, neutrophil and platelet count nadirs occurred 2 to 3 weeks after Xofigo administration at doses that were up to 1 to 5 times the recommended dose, and most patients recovered approximately 6 to 8 weeks after administration [*see Adverse Reactions (6)*].

Hematologic evaluation of patients must be performed at baseline and prior to every dose of Xofigo. Before the first administration of Xofigo, the absolute neutrophil count (ANC) should be $\geq 1.5 \times 10^9/L$, the platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ and hemoglobin ≥ 10 g/dL. Before subsequent administrations of Xofigo, the ANC should be $\geq 1 \times 10^9/L$ and the platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$. If there is no recovery to these values within 6 to 8 weeks after the last administration of Xofigo, despite receiving supportive care, further treatment with Xofigo should be discontinued. Patients with evidence of compromised bone marrow reserve should be monitored closely and provided with supportive care measures when clinically indicated. Discontinue Xofigo in patients who experience life-threatening complications despite supportive care for bone marrow failure.

The safety and efficacy of concomitant chemotherapy with Xofigo have not been established. Outside of a clinical trial, concomitant use with chemotherapy is not recommended due to the potential for additive myelosuppression. If chemotherapy, other systemic radioisotopes or hemibody external radiotherapy are administered during the treatment period, Xofigo should be discontinued.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in another section of the label:

- Bone Marrow Suppression [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In the randomized clinical trial in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases, 600 patients received intravenous injections of 50 kBq/kg (1.35 microcurie/kg) of Xofigo and best standard of care and 301 patients received placebo and best standard of care once every 4 weeks for up to 6 injections. Prior to randomization, 58% and 57% of patients had received docetaxel in the Xofigo and placebo arms, respectively. The median duration of treatment was 20 weeks (6 cycles) for Xofigo and 18 weeks (5 cycles) for placebo.

The most common adverse reactions ($\geq 10\%$) in patients receiving Xofigo were nausea, diarrhea, vomiting, and peripheral edema (Table 3). Grade 3 and 4 adverse events were reported among 57% of Xofigo-treated patients and 63% of placebo-treated patients. The most common hematologic laboratory abnormalities in Xofigo-treated patients ($\geq 10\%$) were anemia, lymphocytopenia, leukopenia, thrombocytopenia, and neutropenia (Table 4).

Treatment discontinuations due to adverse events occurred in 17% of patients who received Xofigo and 21% of patients who received placebo. The most common hematologic laboratory abnormalities leading to discontinuation for Xofigo were anemia (2%) and thrombocytopenia (2%).

Table 3 shows adverse reactions occurring in $\geq 2\%$ of patients and for which the incidence for Xofigo exceeds the incidence for placebo.

Table 3: Adverse Reactions in the Randomized Trial

System/Organ Class Preferred Term	Xofigo (n=600)		Placebo (n=301)	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Blood and lymphatic system disorders				
Pancytopenia	2	1	0	0
Gastrointestinal disorders				
Nausea	36	2	35	2
Diarrhea	25	2	15	2
Vomiting	19	2	14	2
General disorders and administration site conditions				
Peripheral edema	13	2	10	1
Renal and urinary disorders				
Renal failure and impairment	3	1	1	1

Laboratory Abnormalities

Table 4 shows hematologic laboratory abnormalities occurring in $\geq 10\%$ of patients and for which the incidence for Xofigo exceeds the incidence for placebo.

Table 4: Hematologic Laboratory Abnormalities

Hematologic Laboratory Abnormalities	Xofigo (n=600)		Placebo (n=301)	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Anemia	93	6	88	6
Lymphocytopenia	72	20	53	7
Leukopenia	35	3	10	<1
Thrombocytopenia	31	3	22	<1
Neutropenia	18	2	5	<1

Laboratory values were obtained at baseline and prior to each 4-week cycle.

As an adverse reaction, grade 3-4 thrombocytopenia was reported in 6% of patients on Xofigo and in 2% of patients on placebo. Among patients who received Xofigo, the laboratory abnormality grade 3-4 thrombocytopenia occurred in 1% of docetaxel naïve patients and in 4% of patients who had received prior docetaxel. Grade 3-4 neutropenia occurred in 1% of docetaxel naïve patients and in 3% of patients who have received prior docetaxel.

Fluid Status

Dehydration occurred in 3% of patients on Xofigo and 1% of patients on placebo. Xofigo increases adverse reactions such as diarrhea, nausea, and vomiting which may result in dehydration. Monitor patients' oral intake and fluid status carefully and promptly treat patients who display signs or symptoms of dehydration or hypovolemia.

Injection Site Reactions

Erythema, pain, and edema at the injection site were reported in 1% of patients on Xofigo.

Secondary Malignant Neoplasms

Xofigo contributes to a patient's overall long-term cumulative radiation exposure. Long-term cumulative radiation exposure may be associated with an increased risk of cancer and hereditary defects. Due to its mechanism of action and neoplastic changes, including osteosarcomas, in rats following administration of radium-223 dichloride, Xofigo may increase the risk of osteosarcoma or other secondary malignant neoplasms [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*]. However, the overall incidence of new malignancies in the randomized trial was lower on the Xofigo arm compared to placebo (<1% vs. 2%; respectively), but the expected latency period for the development of secondary malignancies exceeds the duration of follow up for patients on the trial.

Subsequent Treatment with Cytotoxic Chemotherapy

In the randomized clinical trial, 16% patients in the Xofigo group and 18% patients in the placebo group received cytotoxic chemotherapy after completion of study treatments. Adequate safety monitoring and laboratory testing was not performed to assess how patients treated with Xofigo will tolerate subsequent cytotoxic chemotherapy.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal clinical drug interaction studies have been performed.

Subgroup analyses indicated that the concurrent use of bisphosphonates or calcium channel blockers did not affect the safety and efficacy of Xofigo in the randomized clinical trial.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy Category X [see *Contraindications (4)*]

Xofigo can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action. While there are no human or animal data on the use of Xofigo in pregnancy and Xofigo is not indicated for use in women, maternal use of a radioactive therapeutic agent could affect development of a fetus. Xofigo is contraindicated in women who are or may become pregnant while receiving the drug. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus and the potential risk for pregnancy loss. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant during treatment with Xofigo.

8.3 Nursing Mothers

Xofigo is not indicated for use in women. It is not known whether radium-223 dichloride is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of potential for serious adverse reactions in nursing infants from Xofigo, a decision should be made whether to discontinue nursing, or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Xofigo in pediatric patients have not been established.

In single- and repeat-dose toxicity studies in rats, findings in the bones (depletion of osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, fibro-osseous lesions, disruption/disorganization of the physis/growth line) and teeth (missing, irregular growth, fibro-osseous lesions in bone socket) correlated with a reduction of osteogenesis that occurred at clinically relevant doses beginning in the range of 20 – 80 kBq (0.541 - 2.16 microcurie) per kg body weight.

8.5 Geriatric Use

Of the 600 patients treated with Xofigo in the randomized trial, 75% were 65 years of age and over and while 33% were 75 years of age and over. No dosage adjustment is considered necessary in elderly patients. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Patients with Hepatic Impairment

No dedicated hepatic impairment trial for Xofigo has been conducted. Since radium-223 is neither metabolized by the liver nor eliminated via the bile, hepatic impairment is unlikely to affect the pharmacokinetics of radium-223 dichloride [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Based on subgroup analyses in the randomized clinical trial, dose adjustment is not needed in patients with mild hepatic impairment. No dose adjustments can be recommended for patients with moderate or severe hepatic impairment due to lack of clinical data.

8.7 Patients with Renal Impairment

No dedicated renal impairment trial for Xofigo has been conducted. Based on subgroup analyses in the randomized clinical trial, dose adjustment is not needed in patients with existing mild (creatinine clearance [CrCl] 60 to 89 mL/min) or moderate (CrCl 30 to 59 mL/min) renal impairment. No dose adjustment can be recommended for patients with severe renal impairment (CrCl less than 30 mL/min) due to limited data available (n = 2) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.8 Males of Reproductive Potential

Contraception

Because of potential effects on spermatogenesis associated with radiation, advise men who are sexually active to use condoms and their female partners of reproductive potential to use a highly effective contraceptive method during and for 6 months after completing treatment with Xofigo.

Infertility

There are no data on the effects of Xofigo on human fertility. There is a potential risk that radiation by Xofigo could impair human fertility [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

10 OVERDOSAGE

There have been no reports of inadvertent overdosing of Xofigo during clinical studies.

There is no specific antidote. In the event of an inadvertent overdose of Xofigo, utilize general supportive measures, including monitoring for potential hematological and gastrointestinal toxicity, and consider using medical countermeasures such as aluminum hydroxide, barium sulfate, calcium carbonate, calcium gluconate, calcium phosphate, or sodium alginate.¹

Single Xofigo doses up to 250 kBq (6.76 microcurie) per kg body weight were evaluated in a phase 1 clinical trial and no dose-limiting toxicities were observed.

11 DESCRIPTION

Radium Ra 223 dichloride, an alpha particle-emitting pharmaceutical, is a radiotherapeutic drug.

Xofigo is supplied as a clear, colorless, isotonic, and sterile solution to be administered intravenously with pH between 6 and 8.

Each milliliter of solution contains 1,000 kBq radium-223 dichloride (27 microcurie), corresponding to 0.53 ng radium-223, at the reference date. Radium is present in the solution as a free divalent cation.

Each vial contains 6 mL of solution (6,000 kBq (162 microcurie) radium-223 dichloride at the reference date). The inactive ingredients are 6.3 mg/mL sodium chloride USP (tonicity agent), 7.2 mg/mL sodium citrate USP (for pH adjustment), 0.2 mg/mL hydrochloric acid USP (for pH adjustment), and water for injection USP.

The molecular weight of radium-223 dichloride, $^{223}\text{RaCl}_2$, is 293.9 g/mol.

Radium-223 has a half-life of 11.4 days. The specific activity of radium-223 is 1.9 MBq (51.4 microcurie)/ng.

The six-stage-decay of radium-223 to stable lead-207 occurs via short-lived daughters, and is accompanied predominantly by alpha emissions. There are also beta and gamma emissions with different energies and emission probabilities. The fraction of energy emitted from radium-223 and its daughters as alpha-particles is 95.3% (energy range of 5 - 7.5 MeV). The fraction emitted as beta-particles is 3.6% (average energies are 0.445 MeV and 0.492 MeV), and the fraction emitted as gamma-radiation is 1.1% (energy range of 0.01 - 1.27 MeV).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The active moiety of Xofigo is the alpha particle-emitting isotope radium-223 (as radium Ra 223 dichloride), which mimics calcium and forms complexes with the bone mineral hydroxyapatite at areas of increased bone turnover, such as bone metastases (see Table 2). The high linear energy transfer of alpha emitters (80 keV/micrometer) leads to a high frequency of double-strand DNA breaks in adjacent cells, resulting in an anti-tumor effect on bone metastases. The alpha particle range from radium-223 dichloride is less than 100 micrometers (less than 10 cell diameters) which limits damage to the surrounding normal tissue.

12.2 Pharmacodynamics

Compared with placebo, there was a significant difference in favor of Xofigo for all five serum biomarkers for bone turnover studied in a phase 2 randomized study (bone formation markers: bone alkaline phosphatase [ALP], total ALP and procollagen I N propeptide [PINP], bone resorption markers: C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen [S-CTX-I] and type I collagen crosslinked C-telopeptide [ICTP]).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of radium-223 dichloride in blood was linear in terms of dose proportionality and time independence in the dose range investigated (46 to 250 kBq [1.24 to 6.76 microcurie] per kg body weight).

Distribution

After intravenous injection, radium-223 is rapidly cleared from the blood and is distributed primarily into bone or is excreted into intestine. Fifteen minutes post-injection, about 20% of the injected radioactivity remained in blood. At 4 hours, about 4% of the injected radioactivity remained in blood, decreasing to less than 1% at 24 hours after the injection. At 10 minutes post-injection, radioactivity was observed in bone and in intestine. At 4 hours post-injection, the percentage of the radioactive dose present in bone and intestine was approximately 61% and 49%, respectively. No significant uptake

was seen in other organs such as heart, liver, kidneys, urinary bladder, and spleen at 4 hours post-injection [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Metabolism

Radium-223 is an isotope that decays and is not metabolized.

Elimination

The whole body measurements indicated that approximately 63% of the administered radioactivity was excreted from the body within 7 days after injection (after correcting for decay). Fecal excretion is the major route of elimination from the body. At 48 hours after injection, the cumulative fecal excretion was 13% (range 0 - 34%), and the cumulative urine excretion was 2% (range 1 - 5%). There was no evidence of hepato-biliary excretion based on imaging data.

The rate of elimination of radium-223 dichloride from the gastrointestinal tract is influenced by the high variability in intestinal transit rates across the population. Patients with a slower intestinal transit rate could potentially receive a higher intestinal radiation exposure. It is not known whether this will result in increased gastrointestinal toxicity.

Special Populations

Pediatric patients

Safety and effectiveness of Xofigo have not been established in children and adolescents below 18 years of age.

Patients with hepatic impairment

No dedicated pharmacokinetic study in patients with hepatic impairment has been conducted. However, since radium-223 is not metabolized and there is no evidence of hepato-biliary excretion based on imaging data, hepatic impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of radium-223 dichloride.

Patients with renal impairment

No dedicated pharmacokinetic study in patients with renal impairment has been conducted. However, since excretion in urine is minimal and the major route of elimination is via the feces, renal impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of radium-223 dichloride.

12.6 Cardiac Electrophysiology

The effect of a single dose of 50 kBq/kg of radium-223 dichloride on the QTc interval was evaluated in a subgroup of 29 patients (21 received Xofigo and 8 received placebo) in the randomized clinical trial. No large changes in the mean QTc interval (i.e., greater than 20 ms) were detected up to 6 hours post-dose. The potential for delayed effects on the QT interval after 6 hours was not evaluated.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of radium-223 dichloride. However, in repeat-dose toxicity studies in rats, osteosarcomas, a known effect of bone-seeking radionuclides, were observed at clinically relevant doses 7 to 12 months after the start of treatment. The presence of other neoplastic changes, including lymphoma and mammary gland carcinoma, was also reported in 12- to 15-month repeat-dose toxicity studies in rats.

Genetic toxicology studies have not been conducted with radium-223 dichloride. However, the mechanism of action of radium-223 dichloride involves induction of double-strand DNA breaks, which is a known effect of radiation.

Animal studies have not been conducted to evaluate the effects of radium-223 dichloride on male or female fertility or reproductive function. Xofigo may impair fertility and reproductive function in humans based on its mechanism of action.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of Xofigo were evaluated in a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of patients with castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. Patients with visceral metastases and malignant lymphadenopathy exceeding 3 cm were excluded. The primary efficacy endpoint was overall survival. A key secondary efficacy endpoint was time to first symptomatic skeletal event (SSE) defined as external beam radiation therapy (EBRT) to relieve skeletal symptoms, new symptomatic pathologic bone fracture, occurrence of spinal cord compression, or tumor-related orthopedic surgical intervention. There were no scheduled radiographic assessments performed on study. All patients were to continue androgen deprivation therapy. At the cut-off date of the pre-planned interim analysis, a total of 809 patients had been randomized 2:1 to receive Xofigo 50 kBq (1.35 microcurie)/kg intravenously every 4 weeks for 6 cycles (n = 541) plus best standard of care or matching placebo plus best standard of care (n = 268). Best standard of care included local EBRT, corticosteroids, antiandrogens, estrogens, estramustine or ketoconazole. Therapy was continued until unacceptable toxicity or initiation of cytotoxic chemotherapy, other systemic radioisotope, hemi-body EBRT or other investigational drug. Patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, prior hemibody radiation or untreated imminent spinal cord compression were excluded from the study. In patients with bone fractures, orthopedic stabilization was performed before starting or resuming treatment with Xofigo.

The following patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between the arms. The median age was 71 (range 44-94) with a racial distribution of 94% Caucasian, 4% Asian, 2% Black and <1% Other. Patients were enrolled predominantly from Europe (85%) with 4% of patients enrolled from North America. ECOG performance status was 0-1 in 86% of patients. Eighty-five percent of patients had 6 or more bone scan lesions and of those 40% had > 20 lesions or a superscan. Opiate pain medications were used for cancer-related pain in 54% of patients, non-opiate pain medications in 44% of patients and no pain medications in 2% of patients. Patients were stratified by baseline ALP, bisphosphonate use, and prior docetaxel exposure. Prior bisphosphonates were used by 41% of patients and 58% had received prior docetaxel. During the treatment period, 83% of Xofigo patients and 82% of placebo patients received gonadotropin-releasing hormone agonists and 21% of Xofigo patients and 34% of placebo patients received concomitant antiandrogens. Use of systemic steroids (41%) and bisphosphonates (40%) was balanced between the arms.

The pre-specified interim analysis of overall survival revealed a statistically significant improvement in patients receiving XOFIGO plus best standard of care compared with patients receiving placebo plus best standard of care. An exploratory updated overall survival analysis performed before patient crossover with an additional 214 events resulted in findings consistent with the interim analysis (Table 5).

Table 5: Overall Survival Results from the Phase 3 Clinical Trial

	Xofigo	Placebo
Interim Analysis		
Subjects randomized	541	268
Number of deaths	191 (35.3%)	123 (45.9%)
Censored	350 (64.7%)	145 (54.1%)
Median survival (months) ^a	14.0	11.2
(95% CI)	(12.1, 15.8)	(9.0, 13.2)
p-value ^b	0.00185	
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.695 (0.552, 0.875)	
Updated Analysis		
Subjects randomized	614	307
Number of deaths	333 (54.2%)	195 (63.5%)
Censored	281 (45.8%)	112 (36.5%)
Median survival (months) ^a	14.9	11.3
(95% CI)	(13.9, 16.1)	(10.4, 12.8)
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.695 (0.581, 0.832)	

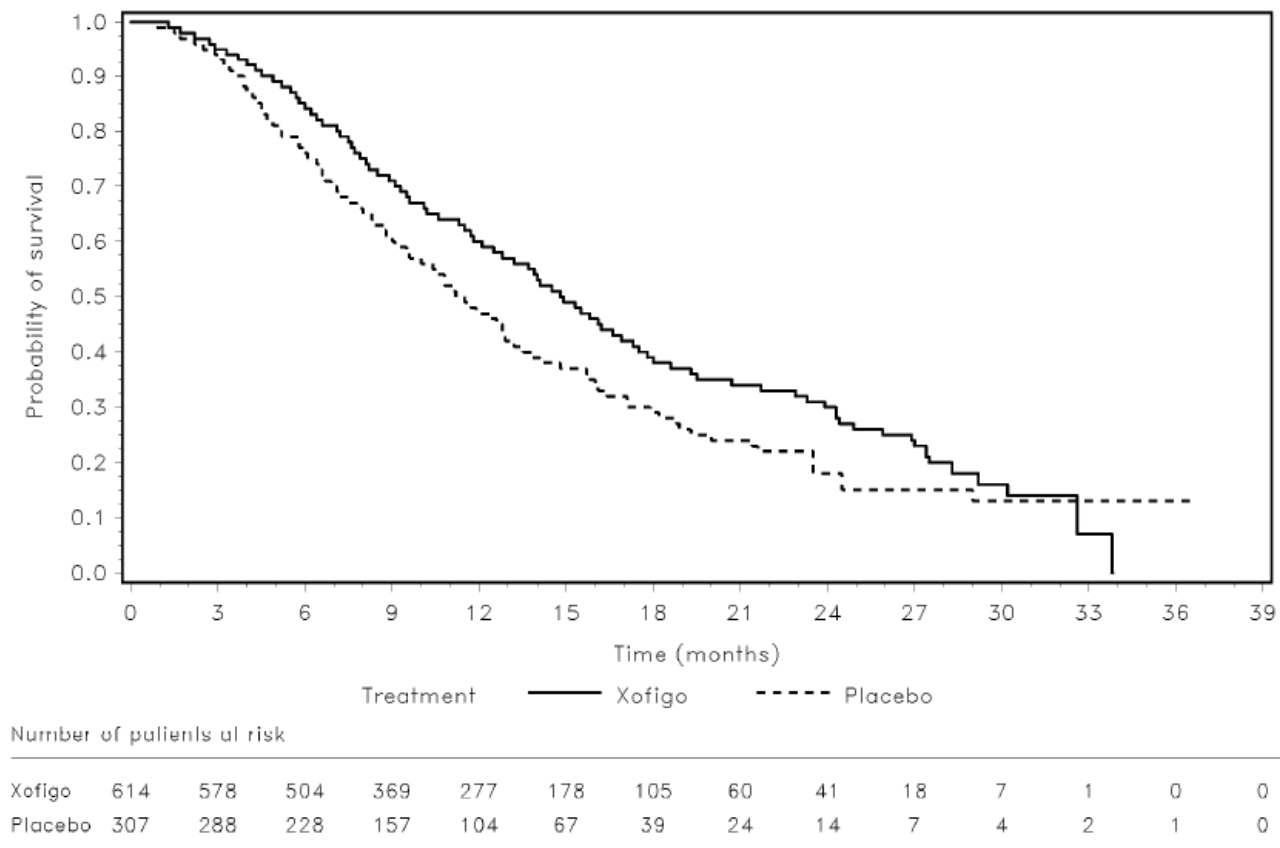
^a Survival time is calculated as months from date of randomization to date of death from any cause. Subjects who are not deceased at time of analysis are censored on the last date subject was known to be alive or lost to follow-up.

^b p-value is from a log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

^c Hazard ratio is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel. Hazard ratio < 1 favors radium-223 dichloride.

The Kaplan-Meier curves for overall survival based on the updated survival results are shown in Figure 1.

Figure 1: Kaplan-Meier Overall Survival Curves from the Phase 3 Clinical Trial



The survival results were supported by a delay in the time to first SSE favoring the Xofigo arm. The majority of events consisted of external beam radiotherapy to bone metastases.

15 REFERENCES

1. Radiation Emergency Medical Management. [REMM/National Library of Medicine Website.] http://www.remm.nlm.gov/int_contamination.htm#blockingagents

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Xofigo (radium Ra 223 dichloride injection) is supplied in single-use vials containing 6 mL of solution at a concentration of 1,000 kBq/mL (27 microcurie/mL) with a total radioactivity of 6,000 kBq/vial (162 microcurie/vial) at the reference date (NDC 50419-208-01).

Store at room temperature, below 40° C (104° F). Store Xofigo in the original container or equivalent radiation shielding.

This preparation is approved for use by persons under license by the Nuclear Regulatory Commission or the relevant regulatory authority of an Agreement State.

Follow procedures for proper handling and disposal of radioactive pharmaceuticals [see *Dosage and Administration (2.3)*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients:

- To be compliant with blood cell count monitoring appointments while receiving Xofigo. Explain the importance of routine blood cell counts. Instruct patients to report signs of bleeding or infections.
- To stay well hydrated and to monitor oral intake, fluid status, and urine output while being treated with Xofigo. Instruct patients to report signs of dehydration, hypovolemia, urinary retention, or renal failure / insufficiency.
- There are no restrictions regarding contact with other people after receiving Xofigo. Follow good hygiene practices while receiving Xofigo and for at least 1 week after the last injection in order to minimize radiation exposure from bodily fluids to household members and caregivers. Whenever possible, patients should use a toilet and the toilet should be flushed several times after each use. Clothing soiled with patient fecal matter or urine should be washed promptly and separately from other clothing. Caregivers should use universal precautions for patient care such as gloves and barrier gowns when handling bodily fluids to avoid contamination. When handling bodily fluids, wearing gloves and hand washing will protect caregivers.
- Who are sexually active to use condoms and their female partners of reproductive potential to use a highly effective method of birth control during treatment and for 6 months following completion of Xofigo treatment.

Manufactured for:



Bayer HealthCare
Pharmaceuticals

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Wayne, NJ 07470

Manufactured in Norway

Xofigo is a trademark of Bayer Aktiengesellschaft.

© 2013, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

All rights reserved.

Revised: 05/2013

処方者向け情報

1 効能・効果

本剤の効能・効果は「症候性の骨転移を有し、既知の内臓転移がない、去勢抵抗性前立腺癌患者の治療」である。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

本剤の用法・用量は、以下の通りである。

体重1kgあたり50kBq (1.35 μ Ci) を4週間隔で6回投与する。6回を超えて投与した場合の安全性及び有効性は検討されていない。

投与量の算出には、以下の因子を用いる。

- ・ 患者の体重 (kg)
- ・ 体重1kg当たりの用量 (50kBq又は1.35 μ Ci)
- ・ 検定日時における本剤の放射能濃度 (1,000kBq/mL ; 27 μ Ci/mL)
- ・ ラジウム223の減衰を補正する減衰補正係数

投与量は下記の式で算出する：

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (50kBq/kg 体重)}}{\text{減衰係数} \times 1,000\text{kBq/mL}}$$

又は

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (1.35 } \mu \text{ Ci/kg 体重)}}{\text{減衰係数} \times 27 \mu \text{ Ci/mL}}$$

表1：減衰補正係数表

検定日からの日数	減衰係数	検定日からの日数	減衰係数
-14	2.296	0	0.982
-13	2.161	1	0.925
-12	2.034	2	0.870
-11	1.914	3	0.819
-10	1.802	4	0.771
-9	1.696	5	0.725
-8	1.596	6	0.683
-7	1.502	7	0.643
-6	1.414	8	0.605
-5	1.330	9	0.569
-4	1.252	10	0.536
-3	1.178	11	0.504
-2	1.109	12	0.475
-1	1.044	13	0.447
		14	0.420

この減衰補正係数表は、中部標準時間(CST)の正午12時を基準としている。減衰補正係数を確定するために、検定日前後の日数を計算する。減衰補正係数表には、製造所における中央ヨーロッパ標準時間(CET)の正午12時と、US CSTにおける正午12時との7時間の時差の補正が含まれている。

本剤の投与量は、米国立標準技術研究所(NIST)のラジウム223の標準品(Bayer社より提供可能)で校正された適切なドーズキャリブレータを用いて投与前及び投与後に測定し、検定日時からの減衰を補正して求めること。ドーズキャリブレータはラジウム223の測定に初めて用いるとき、測定への影響が考えられる保守点検の終了時、及び1年を超えない期間ごとに国の規格に適合した標準線源を用いて校正されなければならない。

2.2 用法

本剤は1分間かけて、緩徐に静脈注射すること。

本剤の投与前後は、静脈ライン又はカニューレを生理食塩水でフラッシュする。

2.3 使用及び取扱い上の注意

一般的な警告

本剤(アルファ線を放出する放射性医薬品)は、許可を受けた者のみが指定された医療施設において受領、使用、投与すること。本剤の受領、保存、使用、譲渡及び廃棄は、管轄公的機関による規制に準拠し、適切な許可のもとに行うこと。

本剤は、放射線に対する安全性ならびに製剤品質の要件をともに満たす方法で取り扱うこと。適切な無菌操作を行うこと。

放射線防護

本剤投与時には、患者以外の者（医療従事者、介護士、患者の家族等）に対して、放射線やこぼれた体液（尿、便、嘔吐物など）による汚染のリスクがあるため、国や地方の規制に従い放射線防護の予防策を講じること。

薬剤の取扱いについて

通常の放射性医薬品の取扱い手順に従うこと。また、血液や体液を扱う際には、取扱い上・投与上の注意として、汚染防止のため手袋や防護服を着用するなどの普遍的予防策を取ること。皮膚や目に接触した場合は、接触した箇所を直ちに水で洗い流すこと。薬剤がこぼれた場合は直ちに放射線安全管理者に問い合わせ、除染に必要な対応及び処置を開始すること。除染には0.01Mエチレンジアミン四酢酸（EDTA）水溶液などの錯化剤を使用することが望ましい。

患者管理について

可能な限り、患者はトイレを使用し、使用後は毎回水を数回流すこと。介護者が体液を扱う際は、手袋の着用と手洗いのみで、汚染を防止できると考えられる。薬剤や患者の糞便／尿が付着した衣服は、直ちに他の衣服と分けて洗濯すること。

ラジウム223は主としてアルファ線放出核種で、アルファ線として放出されるエネルギーの割合は95.3%、ベータ線として放出されるエネルギーの割合は3.6%、またガンマ線として放出されるエネルギーの割合は1.1%である。標準的な用量は8,000kBq (216 μ Ci) より低くなると考えられるため、投与時の操作に伴う外部放射線曝露は低いと予測される。放射線曝露を最小限に抑えるため、「合理的に達成可能な限り低く（ALARA）」の原則に従って、放射線区域での滞在時間を最小限に抑え、放射線源までの距離を最大にし、適切な遮蔽物を使用することが望ましい。未使用の製剤、投与準備及び投与に際して使用された器具などは、放射性廃棄物として取り扱い、各国の規定に従って廃棄すること。

ラジウム223及びその子孫核種の放射性崩壊により放出されたガンマ線により、本剤の放射能測定及び標準機器による汚染の検出が可能である。

投与準備に関する注意

溶液及び容器が確認でき次第、粒子状物質及び変色がないか投与前に目視検査を行うこと。

本剤は調製済みの注射液であるため、希釈や他の液剤との混合は行わないこと。また、バイアルは1回限りの使用とすること。

線量測定

去勢抵抗性前立腺癌患者 5例の体内分布のデータを基に、主な臓器の吸収線量を算出した。吸収線量の算出は、ベータ線及びガンマ線放出核種用に確立され、広く使用されているMIRD法に基づくソフトウェアであるOLINDA/EXMを用いて行った。主としてアルファ線放出核種であるラジウム223については、可能な限り実際的な吸収線量を推定するために、腸管、赤色骨髄、骨／骨形成細胞に関して、体内分布及び特性を考慮した仮説を設けた。

表2に各臓器における吸収線量を示す。吸収線量は、骨（骨形成細胞）、赤色骨髄、大腸壁上部、大腸壁下部で高く、その他の臓器では低かった。

表2：各臓器における吸収線量

標的臓器	中央値 (Gy/MBq)	中央値 (rad/mCi)	変動係数(%)
副腎	0.00012	0.44	56
脳	0.00010	0.37	80
胸部	0.00005	0.18	120
胆嚢壁	0.00023	0.85	14
大腸壁下部	0.04645	171.88	83
小腸壁	0.00726	26.87	45
胃壁	0.00014	0.51	22
大腸壁上部	0.03232	119.58	50
心臓壁	0.00173	6.40	42
腎臓	0.00320	11.86	36
肝臓	0.00298	11.01	36
肺	0.00007	0.27	90
筋肉	0.00012	0.44	41
卵巣	0.00049	1.80	40
膵臓	0.00011	0.41	43
赤色骨髄	0.13879	513.51	41
骨形成細胞	1.15206	4262.60	41
皮膚	0.00007	0.27	79
脾臓	0.00009	0.33	54
精巣	0.00008	0.31	59
胸腺	0.00006	0.21	109
甲状腺	0.00007	0.26	96
膀胱壁	0.00403	14.90	63
子宮	0.00026	0.94	28
全身	0.02311	85.50	16

3 剤形・含量

本剤（塩化ラジウム（²²³Ra）注射液）は注射液 6mLを含有する単回使用バイアルとして供給され、検定日時における放射能濃度は1,000kBq/mL（27 μ Ci/mL）、全放射能は6,000kBq/vial（162 μ Ci/vial）である。

4 禁忌

妊婦には投与しないこと。

本剤を妊婦へ投与した場合、その作用機序から胎児への障害を引き起こす可能性がある。本剤は女性には適用されない。妊婦又は妊娠する可能性のある女性には投与しないこと。本剤を妊婦に投与する場合、又は本剤の投与中に患者が妊娠した場合には、胎児への潜在的危険性について患者に説明すること【「特別な患者集団における使用」(8.1)の項参照】。

5 警告・使用上の注意

5.1 骨髄抑制

無作為化試験において、本剤群の2%の患者で骨髄機能不全又は持続性の汎血球減少症が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。骨髄機能不全による死亡例は2例であった。また、本剤群13例中7例において、死亡時まで骨髄機能不全が持続していた。骨髄機能不全が認められた13例のうち54%が輸血を必要とし、本剤群の4%及びプラセボ群の2%が骨髄抑制により投与を中止した。

無作為化試験において、本剤群の1%、プラセボ群の0.3%に骨髄抑制に関連する血管出血による死亡が認められた。感染による死亡(2%)、重篤な感染症(10%)、発熱性好中球減少症(<1%)の発現率は本剤群とプラセボ群で同等であった。本剤群で骨髄抑制、特に血小板減少症、好中球減少症、汎血球減少症、白血球減少症が認められた。無作為化試験において、全血球計算値(CBCs)を各投与前である4週間ごとに測定したが、CBCの最低値と回復時間の明確な特徴は示されなかった。別の第I相単回投与試験では、推奨用量の1~5倍の投与量において、本剤投与2~3週間後に好中球及び血小板数の最低値が確認されたが、ほとんどの患者が投与後6~8週間で回復した【副作用】(6)の項参照。

ベースライン時及び本剤投与前には毎回、血液学的評価を実施すること。本剤の初回投与前の値としては、絶対好中球数(ANC) $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上、ヘモグロビン $10.0g/dL$ 以上、2回目以降の投与前の値としては、ANC $1.000 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上でなければならない。支持療法を行ったにもかかわらず、最終投与後6~8週間以内にこれらの値まで回復しない場合には、その後の本剤の投与を中止すること。骨髄予備能低下の兆候を有する患者に本剤を使用する際は、観察を十分に行い、支持療法の適応があれば実施すること。骨髄機能不全に対して支持療法を行ったにもかかわらず生命を脅かす合併症が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。

本剤と化学療法の併用に関する安全性及び有効性は確立していない。骨髄抑制が増悪する可能性があるため、臨床試験以外で本剤と化学療法との併用は推奨されない。投与期間中に化学療法、その他の放射性同位元素全身投与、又は外部放射線半身照射を行った場合には、本剤の投与を中止すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用の詳細については別の項で説明している。

- ・ 骨髄抑制 【警告・使用上の注意】(5.1)の項参照

6.1 臨床試験における副作用

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、本剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、実臨床における副作用発現率を反映するとは限らない。

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌を対象とした無作為化臨床試験において、標準的治療に本剤を上乗せ投与する群(本剤群) 600例とプラセボを上乗せ投与する群(プラセボ群) 301例に、本剤50kBq/kg ($1.35 \mu Ci/kg$) 又はプラセボを4週間隔で6回静脈内投与した。無作為化の前に、

本剤群及びプラセボ群のそれぞれ58%及び57%の患者にドセタキセルが投与されていた。投与期間の中央値は本剤群で20週間（6サイクル）、プラセボ群で18週間（5サイクル）であった。

本剤群で最も多くみられた副作用（ $\geq 10\%$ ）は、悪心、下痢、嘔吐、末梢性浮腫であった（表3）。本剤群57%、プラセボ群63%にグレード3及びグレード4の有害事象が認められた。本剤群で最も多くみられた血液学的臨床検査値異常（ $\geq 10\%$ ）は、貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症であった（表4）。

有害事象の発現により投与中止に至った患者は本剤群17%、プラセボ群21%であった。本剤の投与中止に至った血液学的臨床検査値異常のうち最も頻度の高かった有害事象は、貧血（2%）及び血小板減少症（2%）であった。

表3にプラセボ群と比較して本剤群で高い発現率が報告された副作用（ $\geq 2\%$ ）を示す。

表3：無作為化試験における副作用

器官別大分類 基本語	本剤群 (n=600)		プラセボ群 (n=301)	
	グレード 1-4 %	グレード 3-4 %	グレード 1-4 %	グレード 3-4 %
血液及びリンパ系障害				
汎血球減少症	2	1	0	0
胃腸障害				
悪心	36	2	35	2
下痢	25	2	15	2
嘔吐	19	2	14	2
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	13	2	10	1
腎及び尿路障害				
腎不全及び 腎機能障害	3	1	1	1

臨床検査値異常

表4にプラセボ群と比較して本剤群で高い発現率が報告された血液学的臨床検査値異常（ $\geq 10\%$ ）を示す。

表4：血液学的臨床検査値異常

血液学的臨床検査値異常	本剤群 (n=600)		プラセボ群 (n=301)	
	グレード 1-4 %	グレード 3-4 %	グレード 1-4 %	グレード 3-4 %
貧血	93	6	88	6
リンパ球減少症	72	20	53	7
白血球減少症	35	3	10	<1
血小板減少症	31	3	22	<1
好中球減少症	18	2	5	<1

臨床検査値はベースライン及び各4週間サイクルの前に測定した。

有害事象として、グレード3又はグレード4の血小板減少症が本剤群6%、プラセボ群2%に報告された。本剤群の患者のうち、ドセタキセル治療歴のない患者の1%、ドセタキセル治療歴のある患者の4%に臨床検査値異常としてグレード3又はグレード4の血小板減少症が認められた。また、ドセタキセル治療歴のない患者の1%、ドセタキセル治療歴のある患者の3%にグレード3又はグレード4の好中球減少症が認められた。

体液状態

本剤群の3%、プラセボ群の1%の患者に脱水が認められた。本剤の投与により下痢、悪心、嘔吐などの副作用が生じ、脱水を起こすことがある。患者の経口摂取の状況や体液状態を注意深く観察し、脱水や体液量減少の症状があらわれた場合には直ちに処置を行うこと。

投与部位反応

本剤群の1%の患者で投与部位に紅斑、疼痛、浮腫が認められた。

続発性悪性新生物

本剤の投与は、患者の長期にわたる累積放射線曝露に寄与する。長期にわたる累積放射線曝露により二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。本剤は、その作用機序ならびに塩化ラジウム (^{223}Ra) 投与ラットで認められた骨肉腫などの腫瘍性変化により、骨肉腫や他の続発性悪性新生物のリスク増加をもたらす可能性がある [「非臨床毒性」(13.1)の項参照]。無作為化試験において、新たな悪性腫瘍の全発現率はプラセボ群に比べて本剤群で低かったが (<1% 対 2%)、二次性悪性腫瘍の発現に至るまでの潜伏期間は、同試験の追跡期間よりも長いと予測される。

本剤投与後の細胞毒性化学療法

無作為化試験において、本剤群の16%及びプラセボ群の18%の患者が、治験終了後に細胞毒性化学療法を受けた。本剤投与例を対象に、後続の細胞毒性化学療法に対する忍容性評価を目的とした適切な安全性モニタリング及び臨床検査は行われなかった。

7 薬物相互作用

正式な薬物間相互作用に関する臨床試験は実施していない。

無作為化試験の部分集団解析により、ビスホスホネートやカルシウム拮抗薬の併用は本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼさなかったことが示唆された。

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊娠の区分X [「禁忌」の項(4)参照]

本剤を妊婦へ投与した場合、その作用機序から胎児への障害を引き起こす可能性がある。妊娠中に本剤を使用した場合のヒト又は動物データはなく、また本剤は女性には適用されないが、放射性医薬品の母体への投与は、胎児の発育に影響を及ぼす可能性がある。本剤は、妊婦又は投与中に妊娠する可能性のある女性には投与しないこと。本剤を妊婦に投与する場合又は本剤の投与中に患者が妊娠した場合は、胎児への潜在的危険性及び妊娠が継続できない可能性につ

いて、患者に説明すること。妊娠の可能性のある女性には本剤投与中の妊娠を避けるよう指導すること。

8.3 授乳婦

本剤は女性には適用されない。塩化ラジウム (^{223}Ra) がヒト乳汁中に移行するかどうかについては不明であるが、多くの薬剤がヒトの乳汁中に移行すること、及び本剤により乳児に重篤な副作用があらわれる可能性があることから、授乳婦への本剤投与の重要性を考慮した上で授乳を中止させるか投与を中止するかを判断すること。

8.4 小児等への投与

本剤の小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

ラットの単回投与及び反復投与毒性試験において認められた骨所見（骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞の減少、線維骨性病変、骨端軟骨や成長線の損傷／破壊）及び歯に関する所見（欠損、不規則成長、骨臼における線維骨性病変）は、臨床用量（20～80kBq [0.541～2.16 μCi]/kg）で認められる骨形成の低下と相関していた。

8.5 高齢者への投与

無作為化試験において本剤群600例中75%が65歳以上、33%が75歳以上であった。高齢者に対する用量調節の必要性はない。これらの患者と若年患者で、安全性及び有効性に関して全体的な差は認められなかった。他の報告された使用経験においても、高齢者と若年患者における反応性の差は確認されていないが、一部の高齢者において若年患者より感受性が高くなる可能性は否定できない。

8.6 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていない。塩化ラジウム (^{223}Ra) は肝代謝や胆汁排泄を受けないため、肝機能障害が塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い [「臨床薬理」(12.3)の項参照]。無作為化臨床試験における部分集団解析によると、軽度の肝機能障害患者における用量調節は必要ない。臨床データが存在しないため、軽度又は中等度の肝機能障害のある患者における用量調節は推奨されない。

8.7 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていない。無作為化臨床試験における部分集団解析によると、既存の軽度（クレアチニン・クリアランス[CrCl] 60～89mL/min）又は中等度（CrCl 30～59mL/min）の腎機能障害患者で用量調節は必要ない。入手可能なデータが限られているため（n=2）、重度（CrCl < 30mL/min）の腎機能障害患者における用量調節は推奨されない [「臨床薬理」(12.3)の項参照]。

8.8 男性の生殖能

避妊

放射線照射による精子形成への影響が懸念されるため、本剤による治療中及び治療後6ヵ月間は、性交渉の可能な男性にはコンドームを使用し、妊娠の可能性のある相手の女性には効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

不妊

本剤のヒト妊孕性に及ぼす影響に関するデータは得られていない。本剤は、ヒトの妊孕性を障害する潜在的リスクを有する〔「非臨床毒性」(13.1)の項参照〕。

10 過量投与

臨床試験において、不注意による本剤の過量投与は報告されていない。

本剤に対する特定の解毒剤はない。不注意による過量投与が生じた場合は、血液学的毒性及び胃腸毒性のモニタリングを含む一般的な対症療法を行い、水酸化アルミニウム、硫酸バリウム、炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はアルギン酸ナトリウムの投与などの医学的措置を講じること。

第I相臨床試験で本剤の単回投与の最高用量である250kBq/kg (6.76 μ Ci) が評価された。この試験において用量制限毒性は認められなかった。

11 性状

アルファ線を放出する医薬品である塩化ラジウム (^{223}Ra) は、放射性医薬品である。

本剤は無色澄明で、pH6~8で等張の無菌の静脈内投与用注射液である。

検定日時における塩化ラジウム (^{223}Ra) の濃度は1,000kBq/mL (27 μ Ci) で、ラジウム223の0.53ngに相当する。ラジウムは遊離二価陽イオンとして溶液中に存在する。

1バイアルあたり注射液 6mL (検定日時において6000kBq (162 μ Ci) の塩化ラジウム (^{223}Ra)) を含有する。添加物は、塩化ナトリウムUSP (等張化剤) 6.3mg/mL、クエン酸ナトリウムUSP (pH調節剤) 7.2mg/mL、塩酸USP (pH調節剤) 0.2mg/mL、注射用水である。

塩化ラジウム ($^{223}\text{RaCl}_2$) の分子量は、293.9g/molである。

ラジウム223の半減期は11.4日で、ラジウム223の比放射能は1.9MBq (51.4 μ Ci)/ngである。

ラジウム223は、短命の子孫核種を介して6つの崩壊ステージを経て安定した鉛-207となり、主にアルファ線を放出する。異なるエネルギーや放出確率をもつベータ線及びガンマ線放出もあるが、ラジウム223及びその子孫核種からアルファ線として放出されるエネルギーの割合は95.3% (エネルギー範囲 5~7.5MeV) である。ベータ線として放出されるエネルギーの割合は3.6% (平均エネルギー: 0.445MeV及び 0.492MeV)、またガンマ線として放出されるエネルギーの割合は1.1% (エネルギー範囲 0.01~1.27MeV) である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤の有効成分はアルファ線を放出するラジウム同位体-223 (塩化ラジウム (^{223}Ra)) であり、カルシウムと同様、骨転移など骨代謝の亢進した部位に骨塩ヒドロキシアパタイト複合体を形成する (表2参照)。本剤は、アルファ線放出核種の高線エネルギー付与 (80keV/ μ m) により、隣接細胞に高頻度にDNAの二重鎖切断をもたらし、骨転移に対して抗腫瘍効果を発揮する。塩

化ラジウム (^{223}Ra) のアルファ粒子の照射範囲は100 μm 未満 (細胞10個分未満) に限られているため、周囲の正常組織の損傷を抑えることができる。

12.2 薬理試験

第Ⅱ相無作為化試験で検討した骨代謝の5つの血清バイオマーカー (骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ [ALP]、総ALP及びⅠ型プロコラーゲンN-プロペプチド [PINP]、骨吸収マーカーとしてⅠ型コラーゲン架橋C-テロペプチド [S-CTX-I] 及びⅠ型コラーゲン架橋C-テロペプチド [ICTP]) の全てにおいて、プラセボ群に比べて本剤群に有意差が認められた。

12.3 薬物動態

塩化ラジウム (^{223}Ra) の血中薬物動態は線形性を示し、検討された用量範囲 (46~250kBq/kg [1.24~6.76 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$]) で用量比例性及び時間非依存性が認められた。

分布

静脈注射後、ラジウム223は血中から速やかに消失し、主に骨に分布、又は腸に排出される。投与15分後までには、投与した放射能の血中濃度は約20%になった。投与4時間後、放射能の血中濃度は約4%になり、24時間後には1%未満まで減少した。投与10分後には骨及び腸に放射能が認められた。投与4時間後、骨及び腸における放射線線量の割合はそれぞれ約61%、49%であった。投与4時間後、心臓、肝臓、腎臓、膀胱、脾臓等の他の臓器で著明な取り込みは認められなかった [「用法・用量」の項 (2.3) 参照]。

代謝

ラジウム223は崩壊する同位体であり、代謝を受けない。

排泄

全身放射能計測により、投与された放射能の約63%は投与後7日以内 (減衰補正後) に体内より排泄されていたことが示された。体内からの主要排泄経路は糞中で、投与48時間後の累積糞中排泄率は13% (範囲0~34%)、累積尿中排泄率は2% (範囲1~5%) であった。画像データによる肝胆道系排泄の証拠は得られなかった。

消化管からの塩化ラジウム (^{223}Ra) の排泄率は、患者集団全体における腸管輸送速度の大きなばらつきに影響される。腸管輸送速度が遅い患者では腸内の放射線曝露が高くなる可能性があるが、これにより胃腸毒性が高くなるかについては不明である。

特別な患者集団

小児患者

18歳未満の小児及び青年における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

肝機能障害患者

肝機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施されていないが、ラジウム223は代謝されず、画像データによる肝胆道系排泄の証拠は得られなかったため、肝機能障害は塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態に影響を及ぼさないと予測される。

腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていないが、尿中排泄はわずかであり、主要排泄経路は糞中であることから、腎機能障害は塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態に影響を及ぼさないと予測される。

12.6 心臓電気生理学

無作為化臨床試験において、部分集団29例（本剤群21例及びプラセボ群8例）で、塩化ラジウム (^{223}Ra) の50kBq/kg単回投与がQTc間隔に及ぼす影響を評価したところ、投与後6時間までにQTc間隔の平均値に大きな変化（すなわち、20ms以上の変化）はみられなかった。投与6時間以降にQT間隔に遅発性の影響を及ぼす可能性については評価を行っていない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、突然変異誘発性、生殖能の低下

塩化ラジウム (^{223}Ra) の発癌性を検討する動物試験は行っていないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、投与開始後7～12ヵ月後に臨床用量で、骨親和性放射性核種の作用として知られる骨肉腫が認められた。ラットを用いた12～15ヵ月の反復投与毒性試験においても、リンパ腫、乳腺癌などのその他の腫瘍性変化が認められた。

塩化ラジウム (^{223}Ra) を使用した遺伝毒性試験は実施されていないが、塩化ラジウム (^{223}Ra) の作用機序には、照射効果として知られるDNAの二重鎖切断の誘発が関与している。

雌及び雄の受胎能や生殖機能に対する塩化ラジウム (^{223}Ra) の影響を評価する動物試験は実施していない。本剤はその作用機序により、ヒトで受胎能障害や生殖機能障害を引き起こす可能性がある。

14 臨床試験

症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の患者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験において、本剤の有効性及び安全性を検討した。内臓転移及び3cmを超える悪性リンパ節腫脹を有する患者は除外した。主要評価項目は全生存期間で、主な有効性の副次的評価項目は、症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間であり、これは、骨症状緩和のための外部放射線照射療法（EBRT）の実施、新たな症候性病的骨折、脊髄圧迫の発現、又は腫瘍に関連した外科的処置までの期間と定義された。この試験において、定期的な画像評価は行われていない。すべての患者においてアンドロゲン除去療法を継続することとした。事前に計画された中間解析のデータカットオフ時点で、合計809例が2：1の割合で本剤[50kBq (1.35 μ Ci)/kgを4週間ごとに6サイクル静脈内投与]+標準的治療群（n=541）又はプラセボ+標準的治療群（n=268）に割り付けられた。標準的治療には局所EBRT、コルチコステロイド、抗アンドロゲン剤、エストロゲン、エストラムスチン、又はケトコナゾールなどが含まれた。治療は忍容できない毒性が認められるまで、又は細胞毒性化学療法、他の放射性同位元素全身投与、外部放射線半身照射、その他の治療薬投与を開始するまで継続した。クローン病、潰瘍性大腸炎、放射線半身照射歴、又は未治療で切迫状態にある脊髄圧迫を有する患者は試験から除外した。骨折を有する患者に対しては、本剤の投与を開始又は再開する前に整形外科的固定が行われた。

患者背景及びベースラインの疾患の特徴は両投与群で同等であった。年齢の中央値は71歳（範囲44～94歳）で、人種分布は、白人94%、アジア人4%、黒人2%、その他1%であった。患者は主に欧州から登録されており（85%）、北米から登録された患者は4%であった。ECOGのパフォーマンスステータスは86%の患者で0～1であった。85%の患者は、骨スキャンで6病変以上を有しており、そのうち40%の患者は、20病変超又はsuperscanを有していた。癌性疼痛にオピオイド鎮痛剤を使用した患者は54%、非オピオイド鎮痛剤を使用した患者は44%、鎮痛剤を使用しなかった患者は2%であった。患者はベースライン時のALP、ビスホスホネート薬の使用、ドセタキセルによる治療歴により層別化された。ビスホスホネート薬による治療歴のある患者は41%、ドセタキセルによる治療歴がある患者は58%であった。投与期間中に、本剤群の83%及びプラセボ群の82%の患者にゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストが投与され、本剤群の21%及びプラセボ群の34%の患者が抗アンドロゲン剤を併用した。ステロイド全身投与（41%）やビスホスホネート（40%）の使用割合は両投与群で同等であった。

事前に計画されたOSの中間解析において、プラセボ+標準的治療群と比較して本剤+標準的治療群で有意な延長が見られた。患者のクロスオーバー前に行われた最新の探索的なOS解析では、新たに214イベントが追加され、中間解析と一致した結果が得られた（表5）。

表5：第Ⅲ相臨床試験におけるOSの解析結果

	本剤	プラセボ
中間解析		
無作為化症例	541	268
死亡例	191 (35.3%)	123 (45.9%)
打ち切り症例	350 (64.7%)	145 (54.1%)
生存期間中央値(月) ^a	14.0	11.2
(95% CI)	(12.1, 15.8)	(9.0, 13.2)
p 値 ^b	0.00185	
ハザード比(95% CI) ^c	0.695 (0.552, 0.875)	
最新の解析結果		
無作為化症例	614	307
死亡例	333 (54.2%)	195 (63.5%)
打ち切り症例	281 (45.8%)	112 (36.5%)
生存期間中央値(月) ^a	14.9	11.3
(95% CI)	(13.9, 16.1)	(10.4, 12.8)
ハザード比(95% CI) ^c	0.695 (0.581, 0.832)	

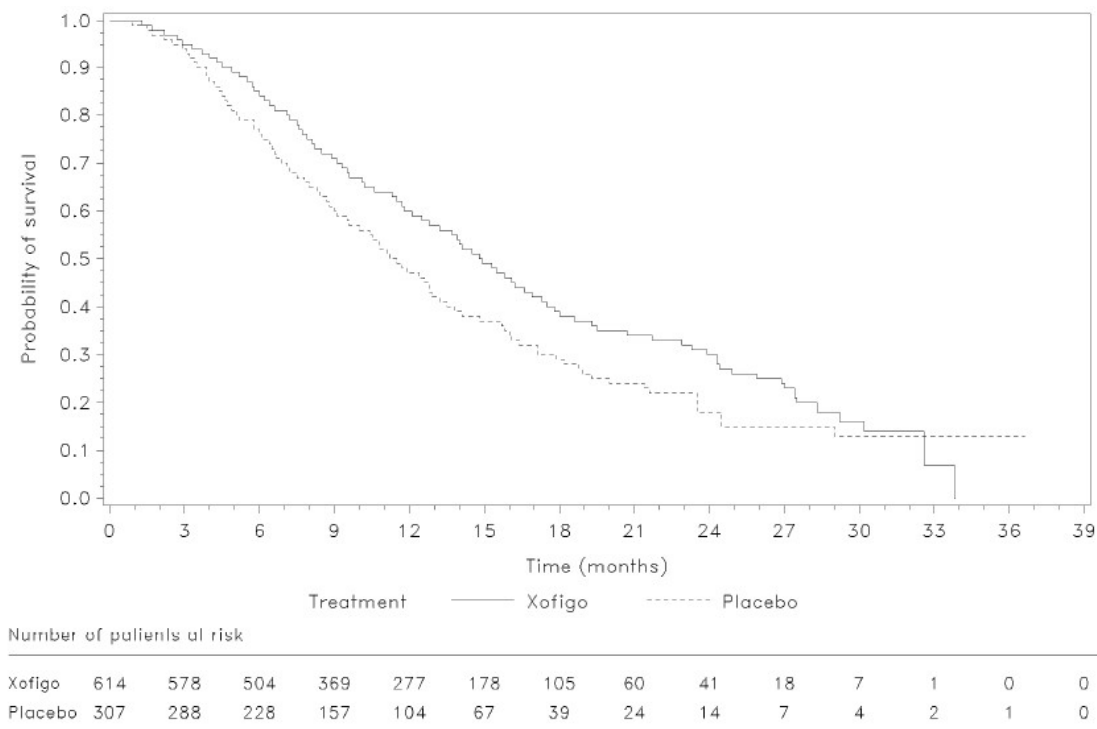
^a 生存期間は無作為割付した日からその原因にかかわらず死亡日までの期間（月）として算出する。解析時点で被験者が生存している場合は、生存が確認された最終日又は追跡調査不能となった日をもって打ち切りとする。

^b p値は総ALP、ビスホスホネート薬の併用、及びドセタキセルの投与歴で層別化したlog-rank検定により算出した。

^c ハザード比（本剤：プラセボ）は、総ALP値、ビスホスホネート薬の併用、及びドセタキセルの投与歴で調整したCox 比例ハザードモデルを用いて算出した。ハザード比<1であれば、本剤群が優れる。

図1に最新の全生存曲線を示す。

図1：第Ⅲ相臨床試験における全生存期間のカプラン・マイヤー曲線



SSEの初回発現までの期間が本剤群で延長されたことは、生存解析の結果を支持するものである。主要なSSEは、骨転移に対する体外照射療法であった。

15. 文献

1. 放射線緊急医療管理 (Radiation Emergency Medical Management) [REMM/米国国立医学図書館 (National Library of Medicine) ウェブサイト]

http://www.remm.nlm.gov/int_contamination.htm#blockingagents

16 包装/貯法、取扱い上の注意

本剤（塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液）は注射液6mLを含有する単回使用バイアルとして供給され、検定日時における放射能濃度は1,000kBq/mL ($27\ \mu\text{Ci/mL}$)、全放射能は6,000kBq/vial ($162\ \mu\text{Ci/vial}$) である。(NDC 50419-208-01)

本剤は、 40°C (104°F) 以下で室温保存し、元の容器又はそれ相当の放射線遮蔽容器に保存する。本剤の使用は米国原子力規制委員会 (NRC) 又は関連するAgreement Stateの規制当局の許可を得た者により承認される。

本剤の取り扱い及び廃棄は、放射性医薬品の適切な取り扱い方法及び廃棄方法に従うこと [「用法・用量」の項 (2.3) 参照]。

17 患者向け情報

患者に以下の指導を行うこと。

- 本剤投与中は、規定日に血球計数を行うこと。患者に対し、定期的に血球計数を行うことの重要性について説明すること。また、出血や感染の兆候があれば、報告するよう指導すること。
- 本剤投与中は、十分に水分補給し、経口摂取、体液状態、尿量を観察すること。脱水、体液量減少、尿閉、又は腎不全／腎機能不全の兆候があれば、報告するよう指導すること。
- 本剤投与後に他人と接触することに対する制限はない。体液から家族や介護者への放射線曝露を最小限に抑えるために、本剤投与中、及び最終投与から最低1週間は衛生状態を良くすること。可能な限りトイレを使用し、使用後は水を数回流すこと。患者の糞便や尿が付着した衣服は、直ちに他の衣服と分けて洗濯すること。介護者が血液や体液を扱う際には、汚染を避けるため、手袋や防護服を着用するなどの普遍的予防策を取ること。
- 本剤の投与中及び投与後6ヵ月間は、性交渉が可能な男性患者にはコンドームを使用し、妊娠の可能性のある相手の女性には効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

Manufactured for:



**Bayer HealthCare
Pharmaceuticals**

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Wayne, NJ 07470
Manufactured in Norway

Xofigo is a trademark of Bayer Aktiengesellschaft.

© 2013, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
All rights reserved.

Revised: 05/2013

The current version of the product information should be used until 18/04/2016 with Xofigo 1000 kBq/ml. After that date, newly calibrated product, Xofigo 1100 kBq/ml will become available and the following updated product information should be used: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/2015/10/WC500195702.pdf

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xofigo 1000 kBq/mL solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

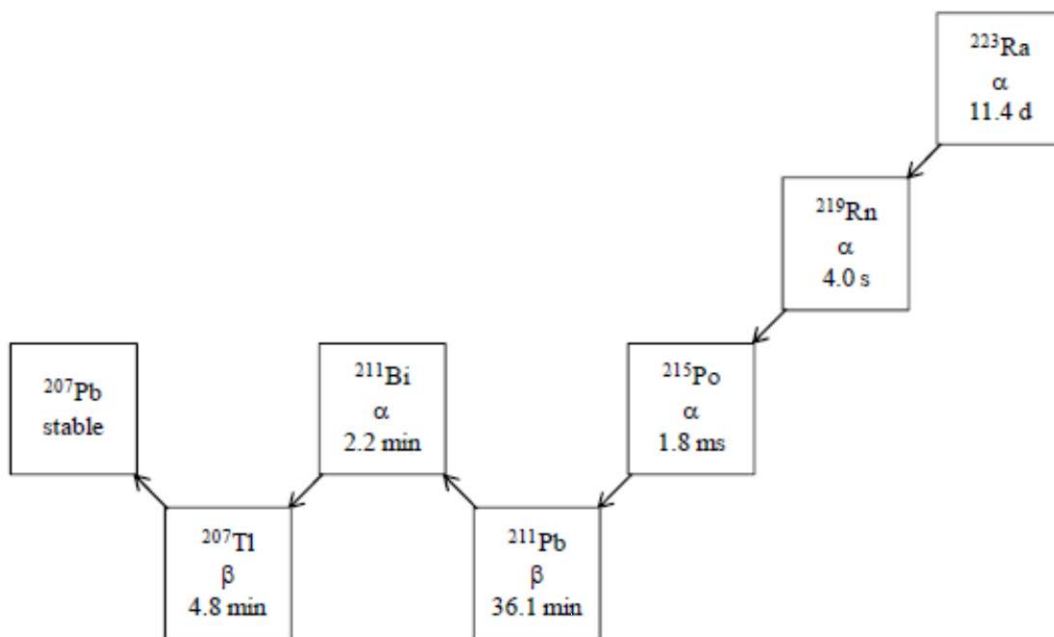
Each mL of solution contains 1000 kBq radium Ra 223 dichloride (radium-223 dichloride), corresponding to 0.53 ng radium-223 at the reference date. Radium is present in the solution as a free ion.

Each vial contains 6 mL of solution (6.0 MBq radium-223 dichloride at the reference date).

Radium-223 is an alpha particle-emitter with a half-life of 11.4 days. The specific activity of radium-223 is 1.9 MBq/ng.

The six-stage-decay of radium-223 to lead-207 occurs via short-lived daughters, and is accompanied by a number of alpha, beta and gamma emissions with different energies and emission probabilities. The fraction of energy emitted from radium-223 and its daughters as alpha-particles is 95.3% (energy range of 5.0 - 7.5 MeV). The fraction emitted as beta-particles is 3.6% (average energies are 0.445 MeV and 0.492 MeV), and the fraction emitted as gamma-radiation is 1.1% (energy range of 0.01 - 1.27 MeV).

Figure 1: Radium-223 decay chain with physical half-lives and mode of decay:



Excipients with known effect

Each mL of solution contains 0.194 mmol (equivalent to 4.5 mg) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless isotonic solution with pH between 6.0 and 8.0.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xofigo is indicated for the treatment of adults with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastases.

4.2 Posology and method of administration

Xofigo should be administered only by persons authorised to handle radiopharmaceuticals in designated clinical settings (see section 6.6) and after evaluation of the patient by a qualified physician.

Posology

The dose regimen of Xofigo is an activity of 50 kBq per kg body weight, given at 4 week intervals for 6 injections.

Safety and efficacy beyond 6 injections with Xofigo have not been studied.

For details on the calculation of the volume to be administered see section 12.

Elderly patients

No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly (aged ≥ 65 years) and younger patients (aged < 65 years) in the phase III study.

No dose adjustment is considered necessary in elderly patients.

Patients with hepatic impairment

Safety and efficacy of Xofigo have not been studied in patients with hepatic impairment.

Since radium-223 is neither metabolised by the liver nor eliminated via the bile, hepatic impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of radium-223 dichloride.

No dose adjustment is considered necessary in patients with hepatic impairment.

Patients with renal impairment

In the phase III clinical study, no relevant differences in safety or efficacy were observed between patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CLCR]: 50 to 80 mL/min) and normal renal function.

Limited data are available on patients with moderate (CLCR: 30 to 50 mL/min) renal impairment. No data are available on patients with severe (CLCR < 30 mL/min) renal impairment or end-stage renal disease.

However, since excretion in urine is minimal and the major route of elimination is via the faeces, renal impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of radium-223 dichloride.

No dose adjustment is considered necessary in patients with renal impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of Xofigo in children and adolescents below 18 years of age have not been studied. There is no relevant use of this medicinal product in the paediatric population in the indication of prostate cancer.

Method of administration

Xofigo is for intravenous use. It must be administered by slow injection (generally up to 1 minute).

The intravenous access line or cannula must be flushed with isotonic sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection before and after injection of Xofigo.

For additional instructions on the use of the medicinal product, see sections 6.6 and 12.

4.3 Contraindications

There are no known contraindications to the use of Xofigo.

4.4 Special warnings and precautions for use

Bone marrow suppression

Bone marrow suppression, notably thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia and pancytopenia, has been reported in patients treated with Xofigo (see section 4.8).

Therefore, haematological evaluation of patients must be performed at baseline and prior to every dose of Xofigo. Before the first administration, the absolute neutrophil count (ANC) should be $\geq 1.5 \times 10^9/l$, the platelet count $\geq 100 \times 10^9/l$ and haemoglobin ≥ 10.0 g/dl. Before subsequent administrations, the ANC should be $\geq 1.0 \times 10^9/l$ and the platelet count $\geq 50 \times 10^9/l$. In case there is no recovery in these values within 6 weeks after the last administration of Xofigo despite receiving standard of care, further treatment with Xofigo should only be continued after a careful benefit/risk evaluation.

Patients with evidence of compromised bone marrow reserve e.g. following prior cytotoxic chemotherapy and/or radiation treatment (EBRT) or prostate cancer patients with advanced diffuse infiltration of the bone (EOD4; “superscan”) should be treated with caution. An increased incidence of haematological adverse reactions such as neutropenia and thrombocytopenia was observed in these patients during the phase III study (see section 4.8).

The efficacy and safety of cytotoxic chemotherapy performed after treatment with Xofigo has not been established. The limited available data indicates that patients receiving chemotherapy after Xofigo had a similar haematological profile compared to patients receiving chemotherapy after placebo (see also section 5.1).

Crohn’s disease and ulcerative colitis

Safety and efficacy of Xofigo in patients with Crohn’s disease and with ulcerative colitis have not been studied. Due to the faecal excretion of Xofigo, radiation may lead to aggravation of acute inflammatory bowel disease. Xofigo should only be administered after a careful benefit-risk assessment in patients with acute inflammatory bowel disease.

Spinal cord compression

In patients with untreated imminent or established spinal cord compression, treatment with standard of care, as clinically indicated, should be completed before starting or resuming treatment with Xofigo.

Bone fractures

In patients with bone fractures, orthopaedic stabilisation of fractures should be performed before starting or resuming treatment with Xofigo.

Osteonecrosis of the jaw

In patients treated with bisphosphonates and Xofigo, an increased risk of development of osteonecrosis of the jaw (ONJ) cannot be excluded. In the phase III study, cases of ONJ have been reported in 0.67% patients (4/600) in the Xofigo arm compared to 0.33% patients (1/301) in the placebo arm. However, all patients with

ONJ were also exposed to prior or concomitant bisphosphonates (e.g. zoledronic acid) and prior chemotherapy (e.g. docetaxel).

Secondary malignant neoplasms

Xofigo contributes to a patient's overall long-term cumulative radiation exposure. Therefore, long-term cumulative radiation exposure may be associated with an increased risk of cancer and hereditary defects. In particular, the risk for osteosarcoma, myelodysplastic syndrome and leukaemias may be increased. No cases of Xofigo-induced cancer have been reported in clinical trials in follow-up of up to three years.

Excipients with known effect

Depending on the volume administered, this medicinal product can contain up to 2.35 mmol (54 mg) sodium per dose. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical interaction studies have been performed.

As interactions with calcium and phosphate cannot be excluded, pausing supplementation with these substances and/or Vitamin D should be considered some days before starting with Xofigo treatment.

Concomitant chemotherapy with Xofigo may have additive effects on bone marrow suppression (see section 4.4). Safety and efficacy of concomitant chemotherapy with Xofigo have not been established.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males

Animal reproduction studies have not been conducted with Xofigo.

Because of potential effects on spermatogenesis associated with radiation, men should be advised to use effective contraceptive methods during and up to 6 months after treatment with Xofigo.

Pregnancy and breast-feeding

Xofigo is not indicated in women. Xofigo is not to be used in women who are, or may be, pregnant or breast-feeding.

Fertility

There are no human data on the effect of Xofigo on fertility.

Based on studies in animals, there is a potential risk that radiation from Xofigo could cause adverse effects on fertility (see section 5.3). Male patients should seek advice on conservation of sperm prior to treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There is neither evidence nor is it expected that Xofigo will affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Xofigo is based on data from 600 patients treated with Xofigo in the phase III study.

The **most frequently** observed adverse reactions ($\geq 10\%$) in patients receiving Xofigo were diarrhoea, nausea, vomiting and thrombocytopenia.

The **most serious** adverse reactions were thrombocytopenia and neutropenia (see section 4.4 and ‘Description of selected adverse reactions’ below).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed with Xofigo are represented in the table below (see Table 1). They are classified according to System Organ Class. The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions.

Adverse reactions from clinical trials are classified according to their frequencies. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported in clinical trials in patients treated with Xofigo

System Organ Class (MedDRA)	Very common	Common	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	Neutropenia, Pancytopenia, Leukopenia	Lymphopenia
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, Vomiting, Nausea		
General disorders and administration site conditions		Injection site reactions	

Description of selected adverse reactions

Thrombocytopenia and Neutropenia

Thrombocytopenia (all grades) occurred in 11.5% of patients treated with Xofigo and 5.6% of patients receiving placebo. Grade 3 and 4 thrombocytopenia was observed in 6.3% of patients treated with Xofigo and in 2% of patients receiving placebo (see section 4.4). Overall, the frequency of grade 3 and 4 thrombocytopenia was lower in patients that did not previously receive docetaxel (2.8% in patients treated with Xofigo versus 0.8% in patients receiving placebo) compared to patients that previously received docetaxel (8.9% in patients treated with Xofigo versus 2.9% in patients receiving placebo). In EOD4 (“superscan”) patients, thrombocytopenia (all grades) was reported in 19.6% of patients treated with Xofigo and in 6.7% of patients receiving placebo. Grade 3 and 4 thrombocytopenia was observed in 5.9% of patients treated with Xofigo and in 6.7% of patients receiving placebo (see section 4.4).

Neutropenia (all grades) was reported in 5% of patients treated with Xofigo and in 1% of patients receiving placebo. Grade 3 and 4 neutropenia was observed in 2.2% of patients treated with Xofigo and in 0.7% of patients receiving placebo. Overall, the frequency of grade 3 and 4 neutropenia was lower in patients that did not previously receive docetaxel (0.8% in patients treated with Xofigo versus 0.8% in patients receiving placebo) compared to patients that previously received docetaxel (3.2% in patients treated with Xofigo versus 0.6% in patients receiving placebo).

In a phase I study, neutrophil and platelet count nadirs occurred at 2 to 3 weeks after intravenous administration of a single dose of Xofigo.

Injection site reactions

Grade 1 and 2 injection site reactions, such as erythema, pain and swelling, were reported in 1.2% of patients treated with Xofigo and in 0% of patients receiving placebo.

Secondary malignant neoplasms

Xofigo contributes to a patient's overall long-term cumulative radiation exposure. Long-term cumulative radiation exposure may be associated with an increased risk of cancer and hereditary defects. In particular, the risk for osteosarcoma, myelodysplastic syndrome and leukaemias may be increased.

No cases of Xofigo-induced cancer have been reported in clinical trials in follow-up of up to three years.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There have been no reports of inadvertent overdosing of Xofigo during clinical studies.

There is no specific antidote. In the event of an inadvertent overdose, general supportive measures, including monitoring for potential haematological and gastrointestinal toxicity should be undertaken.

Single Xofigo doses containing an activity of up to 250 kBq per kg body weight were evaluated in a phase I clinical trial and no dose-limiting toxicities were observed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Various therapeutic radiopharmaceuticals, ATC code: V10XX03

Mechanism of action

Xofigo is a therapeutic alpha particle-emitting pharmaceutical.

Its active moiety radium-223 (as radium-223 dichloride) mimics calcium and selectively targets bone, specifically areas of bone metastases, by forming complexes with the bone mineral hydroxyapatite. The high linear energy transfer of alpha emitters (80 keV/micrometer) leads to a high frequency of double-strand DNA breaks in adjacent tumour cells, resulting in a potent cytotoxic effect. Additional effects on the tumour microenvironment including osteoblasts and osteoclasts also contribute to the *in vivo* efficacy. The alpha particle range from radium-223 is less than 100 micrometers (less than 10 cell diameters) which minimises damage to the surrounding normal tissue.

Pharmacodynamic effects

Compared with placebo, there was a significant difference in favour of Xofigo for all five serum biomarkers for bone turnover studied in a phase II randomised study (bone formation markers: bone alkaline phosphatase [ALP], total ALP and procollagen I N propeptide [PINP], bone resorption markers: C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen [S-CTX-I] and type I collagen crosslinked C-telopeptide [ICTP]).

Clinical efficacy and safety

The clinical safety and efficacy of Xofigo have been evaluated in a double-blind, randomised, multiple dose, phase III, multicentre study (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) in castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic bone metastases. Patients with visceral metastases and malignant lymphadenopathy exceeding 3 cm were excluded.

The primary efficacy endpoint was overall survival. Secondary endpoints included time to symptomatic skeletal events (SSE), ALP, and PSA progression.

At the cut-off date of the pre-planned interim analysis (confirmatory analysis), a total of 809 patients were randomised 2:1 to receive Xofigo 50 kBq/kg intravenously every 4 weeks for 6 cycles (N=541) plus best standard of care, or matching placebo plus best standard of care (N=268). Best standard of care included e.g. local external beam radiotherapy, bisphosphonates, corticosteroids, antiandrogens, oestrogens, estramustine or ketoconazole.

An updated descriptive analysis of safety and of overall survival was performed in 921 randomised patients prior to implementing crossover (i.e. offering patients in the placebo group to receive Xofigo treatment).

Demographic and baseline disease characteristics (interim analysis population) were similar between the Xofigo and placebo groups and are shown below for Xofigo:

- the mean age of patients was 70 years (range 49 to 90 years).
- 87% of patients enrolled had an ECOG performance status score of 0-1.
- 41% received bisphosphonates.
- 42% of patients did not receive prior docetaxel because they were deemed ineligible or refused to receive docetaxel.
- 46% of patients had no pain or WHO scale 1 (asymptomatic or mildly symptomatic) and 54% had pain WHO scale 2-3.
- 16% of patients had <6 bone metastases, 44% of patients had between 6 and 20 bone metastases, 40% of patients had more than 20 bone metastases or superscan.

During the treatment period, 83% of patients received luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonists and 26% of patients received anti-androgens concomitantly.

The results of both the interim and updated analysis revealed that overall survival was significantly longer in patients treated with Xofigo plus best standard of care compared to patients treated with placebo plus best standard of care (see Table 2 and Figure 2). A higher rate of non-prostate cancer related deaths was observed in the placebo group (26/541, 4.8% in the Xofigo arm compared to 23/268, 8.6% in the placebo arm).

Table 2: Survival results from the phase III ALSYMPCA study

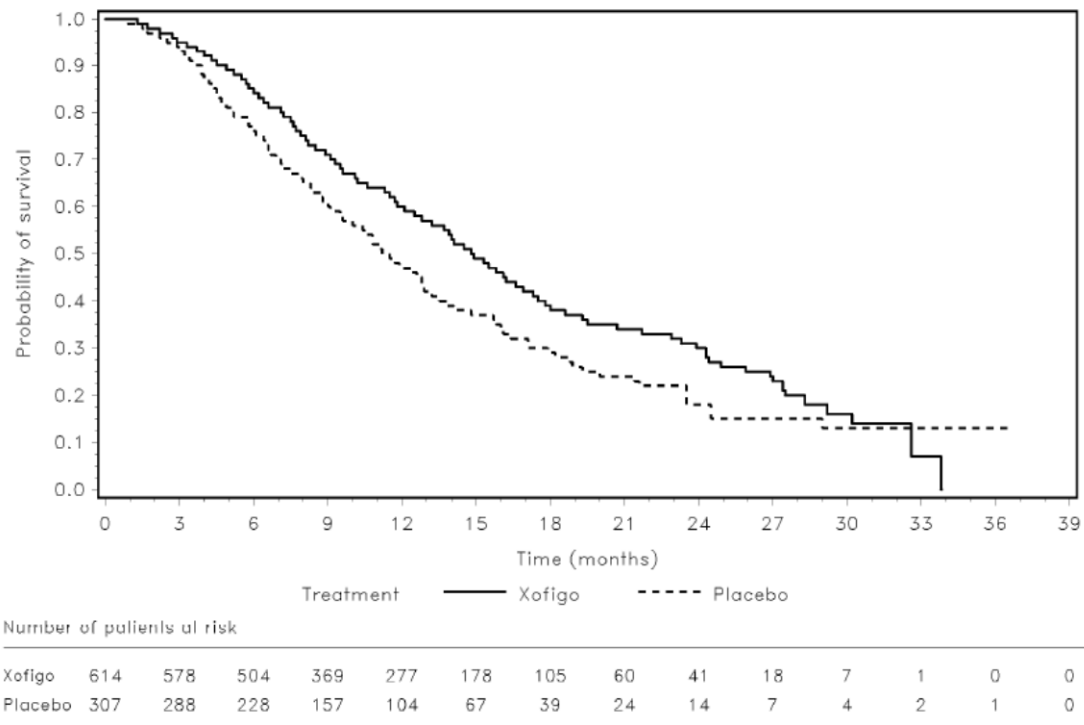
	Xofigo	Placebo
Interim analysis	N = 541	N = 268
Number (%) of deaths	191 (35.3%)	123 (45.9%)
Median overall survival (months) (95% CI)	14.0 (12.1 – 15.8)	11.2 (9.0 – 13.2)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.695 (0.552 – 0.875)	
p-value ^a (2-sided)	0.00185	
Updated analysis	N = 614	N = 307
Number (%) of deaths	333 (54.2%)	195 (63.5%)
Median overall survival (months) (95% CI)	14.9 (13.9 – 16.1)	11.3 (10.4 – 12.8)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.695 (0.581 – 0.832)	

CI = confidence interval

^a The Phase 3 study ALSYMPCA was stopped for efficacy after the interim analysis. As the updated analysis is provided for descriptive purposes only, a p-value is not provided.

^b Hazard ratio (Xofigo over placebo) < 1 favours Xofigo.

Figure 2: Kaplan-Meier overall survival curves (updated analysis)



The results of the interim analysis and the updated analysis also showed a significant improvement in all main secondary endpoints in the Xofigo arm compared to the placebo arm (see Table 3). Time to event data on ALP progression were supported by statistically significant advantage with respect to ALP normalisation and ALP responses at week 12.

Table 3: Secondary efficacy endpoints from the phase III ALSYMPCA study (interim analysis)

		Incidence		Time-to-event analysis (95% CI)			p-value	
		[no. (%) of patients]		[median no. of months]		Hazard ratio		
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	< 1 favours Xofigo		
Symptomatic skeletal event (SSE)	SSE composite endpoint^a		132 (24.4%)	82 (30.6%)	13.5 (12.2–19.6)	8.4 (7.2–NE) ^b	0.610 (0.461–0.807)	0.00046
	SSE components	External beam radiation for pain relief	122 (22.6%)	72 (26.9%)	17.0 (12.9–NE)	10.8 (7.9–NE)	0.649 (0.483–0.871)	0.00375
		Spinal cord compression	17 (3.1%)	16 (6.0%)	NE	NE	0.443 (0.223–0.877)	0.01647
		Surgical intervention	9 (1.7%)	5 (1.9%)	NE	NE	0.801 (0.267–2.398)	0.69041
		Bone fractures	20 (3.7%)	18 (6.7%)	NE	NE	0.450 (0.236–0.856)	0.01255
Total ALP progression^c		79 (14.6%)	116 (43.3%)	NE	3.7 (3.5–4.1)	0.162 (0.120–0.220)	< 0.00001	
PSA progression^d		288 (53.2%)	141 (52.6%)	3.6 (3.5–3.7)	3.4 (3.3–3.5)	0.671 (0.546–0.826)	0.00015	

ALP = alkaline phosphatase; CI = confidence interval; NE = not estimable; PSA = prostate-specific antigen;

SSE = symptomatic skeletal event

a Defined as occurrence of any of the following: external beam radiotherapy to relieve pain, or pathologic fracture, or spinal cord compression, or tumor-related orthopedic surgical intervention.

b not estimable owing to insufficient events after the median

c Defined as $\geq 25\%$ increase compared to baseline/nadir.

d Defined as a $\geq 25\%$ increase and an increase in absolute value of ≥ 2 ng/mL compared to baseline/nadir.

Subgroup survival analysis

Subgroup survival analysis showed a consistent survival benefit for treatment with Xofigo, independent of total alkaline phosphatase (ALP), use of bisphosphonates at baseline and prior use of docetaxel.

Quality of life

Health Related Quality of Life (HRQOL) was assessed in the phase III ALSYMPCA study using specific questionnaires: the EQ-5D (generic instrument) and the FACT-P (prostate cancer specific instrument). Both groups experience a loss of quality of life. Relative to placebo, the decline in quality of life was slower for Xofigo during the on-treatment period as measured by EQ-5D utility index score (-0.040 versus -0.109; $p=0.001$), EQ-5D self-reported Visual Analogue health status scores (VAS) (-2.661 versus -5.860; $p=0.018$) and the FACT P total score (-3.880 versus -7.651, $p=0.006$) but did not reach published minimally important differences. There is limited evidence that the delay in loss of HRQOL extends beyond the treatment period.

Pain relief

The results from the phase III ALSYMPCA study regarding time to external beam radiation therapy (EBRT) for pain relief and fewer patients reporting bone pain as an adverse event in the Xofigo group indicate a positive effect on bone pain.

Subsequent treatment with cytotoxic substances

In the course of the 2:1 randomised ALSYMPCA study, 93 (17%) patients in the Xofigo group and 54 (16.8%) patients in the placebo group received cytotoxic chemotherapy at varying times after the last treatment. No differences in haematological laboratory values were apparent between the two groups.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xofigo in all subsets of the paediatric population in prostate carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

Pharmacokinetic, biodistribution and dosimetry data have been obtained from 3 phase I studies. Pharmacokinetic data were obtained in 25 patients at activities ranging from 46 to 250 kBq/kg. Pharmacokinetic, biodistribution and dosimetry data were obtained in 6 patients at an activity of 100 kBq/kg given twice, 6 weeks apart, and in 10 patients at an activity of 50, 100 or 200 kBq/kg.

Absorption

Xofigo is administered as an intravenous injection and is thus 100% bioavailable.

Distribution and organ uptake

After intravenous injection, radium-223 is rapidly cleared from the blood and is incorporated primarily into bone and bone metastases, or is excreted into the intestine.

Fifteen minutes post injection, about 20% of the injected activity remained in the blood. At 4 hours, about 4% of the injected activity remained in the blood, decreasing to less than 1% at 24 hours after the injection. The volume of distribution was higher than the blood volume indicating distribution to peripheral compartments.

At 10 minutes post injection, activity was observed in the bone and in the intestine. The level of activity in the bone was in the range of 44% to 77% at 4 hours post injection.

No significant uptake was seen in other organs such as heart, liver, kidneys, urinary bladder and spleen at 4 hours post injection.

Biotransformation

Radium-223 is an isotope which decays and is not metabolised.

Elimination

Faecal excretion is the major route of elimination from the body. About 5% is excreted in the urine and there is no evidence of hepatobiliary excretion.

The whole body measurements at 7 days after injection (after correcting for decay) indicate that a median of 76% of administered activity was excreted from the body. The rate of elimination of radium-223 dichloride from the gastrointestinal tract is influenced by the high variability in intestinal transit rates across the population, with the normal range from once daily to once weekly bowel evacuation.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of radium-223 dichloride were linear in the activity range investigated (46 to 250 kBq/kg).

Paediatric population

Safety and effectiveness of Xofigo have not been studied in children and adolescents below 18 years of age.

5.3 Preclinical safety data

Systemic toxicity

In single and repeated dose toxicity studies in rats, the main findings were reduced body weight gain, haematological changes, reduced serum alkaline phosphatase and microscopic findings in the bone marrow (depletion of haematopoietic cells, fibrosis), spleen (secondary extra-medullary haematopoiesis) and bone (depletion of osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, fibro-osseous lesions, disruption/disorganisation of the physis/growth line). These findings were related to radiation-induced impairment of haematopoiesis and a reduction of osteogenesis and started at the lowest activity of 20 kBq per kg body weight (0.4 times the clinically recommended dose).

In dogs, haematological changes were observed starting at the lowest activity of 50 kBq/kg, the clinically recommended dose. Dose-limiting myelotoxicity was seen in dogs after single administration of 450 kBq radium-223 dichloride per kg body weight (9 times the clinically recommended activity).

After repeated administration of the clinically recommended activity of 50 kBq per kg body weight once every 4 weeks for 6 months, two dogs developed non-displaced pelvic fractures. Due to the presence of osteolysis of trabecular bone in other bone locations of treated animals in varying degree, a spontaneous fracture in the context of osteolysis cannot be excluded. The clinical relevance of these findings is unknown.

Retinal detachment was seen in dogs after a single injection of activities of 150 and 450 kBq per kg body weight (3 and 9 times the clinically recommended dose), but not after repeated administration of the clinically recommended activity of 50 kBq per kg body weight once every 4 weeks for 6 months. The exact mechanism for induction of retinal detachment is unknown, but literature data suggests that radium is specifically taken up in the *tapetum lucidum* of the canine eye. Since humans do not have a *tapetum lucidum*, the clinical relevance of these findings for humans is uncertain. No case of retinal detachment has been reported in clinical trials.

No histological changes were observed in organs involved in the excretion of radium-223 dichloride.

Osteosarcomas, a known effect of bone-seeking radionuclides, were observed at clinically relevant doses in rats 7 – 12 months after start of treatment. Osteosarcomas were not observed in dog studies. No case of osteosarcoma has been reported in clinical studies with Xofigo. The risk for patients to develop osteosarcomas with exposure to radium-223 is unknown at present. The presence of neoplastic changes, other than osteosarcomas, was also reported in the longer term (12 to 15 months) rat toxicity studies (see section 4.8).

Embryotoxicity / Reproduction toxicity

Studies on reproductive and developmental toxicity have not been performed. In general, radionuclides induce reproductive and developmental effects.

A minimal number of abnormal spermatocytes were seen in a few seminiferous tubules in the testes of male rats after a single administration of ≥ 2054 kBq/kg body weight radium-223 dichloride (≥ 41 times the clinically recommended activity). The testes seemed to otherwise be functioning normally and the epididymides revealed a normal content of spermatocytes. Uterine polyps (endometrial stroma) were observed in female rats after single or repeated administration of ≥ 325 kBq/kg body weight radium-223 dichloride (≥ 6.5 times the clinically recommended activity).

Since radium-223 distributes mainly to bone, the potential risk for adverse effects in the male gonads in cancer patients with castration-resistant prostate cancer is very low, but cannot be excluded (see section 4.6).

Genotoxicity / Carcinogenicity

Studies on the mutagenic and carcinogenic potential of Xofigo have not been performed. In general, radionuclides are considered to be genotoxic and carcinogenic.

Safety pharmacology

No significant effects were seen on vital organ systems, i.e. cardiovascular (dog), respiratory or central nervous systems (rat), after single dose administration of activities from 450 to 1000 kBq per kg body weight (9 [dog] to 20 [rat] times the clinically recommended activity).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Water for injections
Sodium citrate
Sodium chloride
Hydrochloric acid, dilute

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

28 days.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.
Storage of Xofigo should be in accordance with national regulation on radioactive materials.

6.5 Nature and contents of container

Colourless Type I glass vial closed with a grey bromobutyl rubber stopper with foil-clad made of Ethylene tetrafluoroethylene (ETFE) and aluminium seal, containing 6 mL of solution for injection.

The vial is stored in a lead pot.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

General warnings

Radiopharmaceuticals should be received, used and administered only by authorised persons in designated clinical settings. Their receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licenses of the competent official organisation.

Xofigo should be handled in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken.

Radiation protection

The gamma radiation associated with the decay of radium-223 and its daughters allows for the radioactivity measurement of Xofigo and the detection of contaminations with standard instruments.

The administration of radiopharmaceuticals creates risks for other persons from external radiation or contamination from spill of urine, faeces, vomiting etc. Radiation protection precautions in accordance with national regulations must therefore be taken. Care should be used when handling materials, such as bed linen, that come into contact with such body fluids. Although radium-223 is predominantly an alpha emitter, gamma and beta radiation is associated with the decay of radium-223 and its radioactive daughter isotopes. The external radiation exposure associated with handling of patient doses is considerably lower in comparison to other radiopharmaceuticals for therapeutic purposes as the administered radioactivity will usually be below 8 MBq. However, in keeping with the ALARA (“As Low As Reasonably Achievable”) principle, for minimisation of radiation exposure, it is recommended to minimise the time spent in radiation areas, to maximise the distance to radiation sources, and to use adequate shielding.

Any unused product or waste materials should be disposed of in accordance with local regulations. Any materials used in connection with the preparation or administration of Xofigo are to be treated as radioactive waste.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/873/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 November 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

11. DOSIMETRY

The absorbed radiation dose calculation was performed based on clinical biodistribution data. Calculations of absorbed doses were performed using OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling), a software based on the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) algorithm, which is widely used for established beta and gamma emitting radionuclides. For radium-223, as primarily an alpha emitter, additional assumptions were made for the intestine, red marrow and bone/osteogenic cells, to provide the best possible absorbed dose calculations for Xofigo, considering its observed biodistribution and specific characteristics (see Table 4).

Table 4: Calculated absorbed radiation doses to organs

Target Organ	Alpha ¹ emission (Gy/MBq)	Beta emission (Gy/MBq)	Gamma emission (Gy/MBq)	Total dose (Gy/MBq)	Coefficient of variation (%)
Adrenals	0.00000	0.00002	0.00009	0.00012	56
Brain	0.00000	0.00002	0.00008	0.00010	80
Breasts	0.00000	0.00002	0.00003	0.00005	120
Gallbladder wall	0.00000	0.00002	0.00021	0.00023	14
LLI ² Wall	0.00000	0.04560	0.00085	0.04645	83
Small intestine wall	0.00319	0.00360	0.00047	0.00726	45
Stomach wall	0.00000	0.00002	0.00012	0.00014	22
ULI ³ wall	0.00000	0.03150	0.00082	0.03232	50
Heart wall	0.00161	0.00007	0.00005	0.00173	42
Kidneys	0.00299	0.00011	0.00011	0.00320	36
Liver	0.00279	0.00010	0.00008	0.00298	36
Lungs	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	90
Muscle	0.00000	0.00002	0.00010	0.00012	41
Ovaries	0.00000	0.00002	0.00046	0.00049	40
Pancreas	0.00000	0.00002	0.00009	0.00011	43
Red marrow	0.13200	0.00642	0.00020	0.13879	41
Osteogenic cells	1.14000	0.01490	0.00030	1.15206	41
Skin	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	79
Spleen	0.00000	0.00002	0.00007	0.00009	54
Testes	0.00000	0.00002	0.00006	0.00008	59
Thymus	0.00000	0.00002	0.00003	0.00006	109
Thyroid	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	96
Urinary bladder wall	0.00371	0.00016	0.00016	0.00403	63
Uterus	0.00000	0.00002	0.00023	0.00026	28
Whole body	0.02220	0.00081	0.00012	0.02311	16

¹As there was no uptake of radium-223 in most of the soft tissues observed, the alpha contribution to the total organ dose was set to zero for these organs.

²LLI: lower large intestine

³ULI: upper large intestine

The haematological adverse reactions observed in the clinical studies with Xofigo are much lower in frequency and severity than what could be expected from the calculated absorbed doses to the red marrow. This may be related to spatial distribution of alpha particle radiation resulting in non-uniform radiation dose to the red marrow.

12. INSTRUCTION FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

This medicinal product should be visually inspected before use. Xofigo is a clear, colourless solution and should not be used in case of discolouration, the occurrence of particulate matter or a defective container.

Xofigo is a ready-to-use solution and should not be diluted or mixed with any solutions.

Each vial is for single use only.

The volume to be administered to a given patient should be calculated using the:

- Patient's body weight (kg)
- Dosage level (50 kBq/kg body weight)
- Radioactivity concentration of the product (1000 kBq/mL) at reference date. The reference date is stated on the vial and lead pot label.
- Decay correction (DK) factor to correct for physical decay of radium-223. A table of DK factors is provided with each vial as part of the booklet (preceding the package leaflet).

The amount of radioactivity in the dispensed volume shall be confirmed by measurement in a properly calibrated activimeter.

The total volume to be administered to a patient is calculated as follows:

$$\text{Volume to be administered (mL)} = \frac{\text{Body weight (kg)} \times \text{activity (50 kBq/kg body weight)}}{\text{DK factor} \times 1000 \text{ kBq/mL}}$$

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ 本医薬品については追加モニタリングを実施する。これにより、新たな安全性情報を速やかに把握することができる。副作用が疑われた場合、医療専門家は速やかに報告しなければならない。副作用の報告方法については、4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

Xofigo 1000kBq/mL 注射液

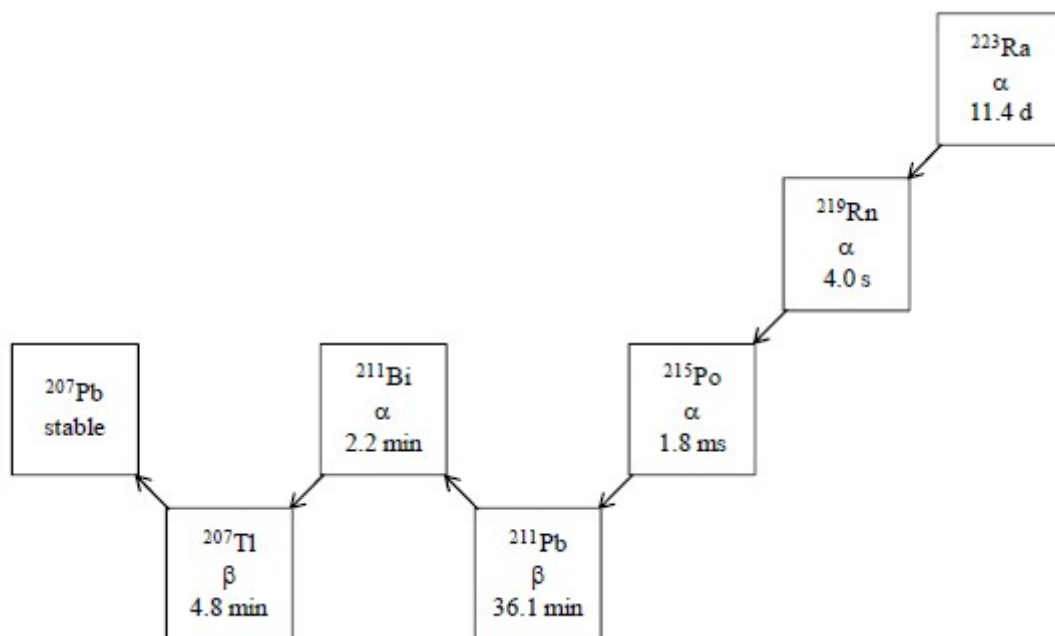
2. 性状及び組成

注射液 1mL 中、検定日時における塩化ラジウム (^{223}Ra) の濃度は 1,000kBq/mL で、ラジウム 223 の 0.53ng に相当する。ラジウムは遊離イオンとして溶液中に存在する。1 バイアルあたり注射液 6mL (検定日時において 6.0MBq の塩化ラジウム (^{223}Ra)) を含有する。

ラジウム 223 はアルファ線放出核種であり、半減期は 11.4 日である。ラジウム 223 の比放射能は 1.9MBq/ng である。

ラジウム 223 は、短命の子孫核種を介して 6 つの崩壊ステージを経て鉛-207 となり、異なるエネルギーや放出確率をもつアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出する。ラジウム 223 及びその子孫核種からアルファ線として放出されるエネルギーの割合は 95.3% (エネルギー範囲 5.0~7.5MeV) である。ベータ線として放出されるエネルギーの割合は 3.6% (平均エネルギー: 0.445MeV 及び 0.492MeV)、またガンマ線として放出されるエネルギーの割合は 1.1% (エネルギー範囲 0.01~1.27MeV) である。

図 1: ラジウム 223 の崩壊系列、物理的半減期、及び崩壊形式:



既知の作用を有する添加物

注射液 1mL 中、0.194mmol (4.5mg 相当) のナトリウムを含有する。

添加物一覧については、6.1 項を参照。

3. 剤形

注射液。

無色澄明で、pH6.0～8.0 で等張の注射液。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤の効能・効果は、症候性の骨転移を有し、既知の内臓転移がない、去勢抵抗性前立腺癌成人患者の治療である。

4.2 用法及び用量

本剤は、放射性医薬品取り扱いの許可を受けた者のみが指定された医療施設（6.6 項参照）において、専門医による評価を受けた患者に投与すること。

用法・用量

本剤の用法・用量は、体重 1kg あたり 50kBq を 4 週間隔で 6 回投与する。

6 回を超えて投与した場合の安全性及び有効性は検討されていない。

投与量の算出に関する詳細は、12 項を参照すること。

高齢者への投与

第Ⅲ相試験において、高齢者（65 歳以上）と若年患者（65 歳未満）で、安全性及び有効性に関して全体的な差は認められなかった。

高齢者に対する用量調節の必要性はない。

肝機能障害患者

肝機能障害患者に対する安全性及び有効性は検討されていない。

ラジウム 223 は肝代謝や胆汁排泄を受けないため、肝機能障害は塩化ラジウム (^{223}Ra) の薬物動態に影響を及ぼさないと予測される。

肝機能障害患者に対する用量調節の必要性はない。

腎機能障害患者

第Ⅲ相試験において、軽度 [クレアチニン・クリアランス (CLCR) : 50～80mL/min] の腎機能障害患者と腎機能正常者で、安全性及び有効性に関して大きな差は認められなかった。

中等度 (CLCR : 30～50mL/min) 腎機能障害患者のデータは限られている。重度 (CLCR < 30mL/min) の腎機能障害患者又は末期腎疾患患者のデータは得られていない。

しかし、尿中排泄はわずかであり、主要排泄経路は糞中排泄であることから、腎機能障害は塩化ラジウム 223 の薬物動態に影響を及ぼさないと予測される。

腎機能障害患者に対する用量調節の必要性はない。

小児等への投与

小児及び 18 歳未満の青年における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。本剤は前立腺癌を適応としており、小児等は投与の対象とはしない。

投与方法

本剤は静脈注射剤である。本剤は、緩徐に静脈注射すること（通常1分までとする）。

本剤の投与前後は、静脈ライン又はカニューレを9mg/mL（0.9%）の生理食塩水でフラッシュする。

本剤の用法に関する詳細は、6.6項及び12項を参照すること。

4.3 禁忌

本剤の使用に対する既知の禁忌はない。

4.4 特別な警告・使用上の注意

骨髄抑制

本剤群で骨髄抑制、特に血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、汎血球減少症が認められた（4.8項参照）。

そのため、ベースライン時及び本剤の各回の投与前に、血液学的評価を実施すること。本剤の初回投与前の値としては、絶対好中球数（ANC） $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上、ヘモグロビン $10.0g/dL$ 以上でなければならない。2回目以降の投与前の値としては、ANC $1.0 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上でなければならない。標準治療を行ったにもかかわらず、最終投与後6週間以内にこれらの値まで回復しない場合には、その後の本剤の投与を継続する前に、必ずベネフィット・リスクバランスを慎重に評価すること。

細胞毒性化学療法又は放射線療法（EBRT）を受けた後に骨髄予備能低下が認められた患者、又はびまん性骨転移が進行した[EOD4；“superscan”]前立腺癌患者に本剤を投与するときは注意すること。このような患者では、好中球減少症及び血小板減少症などの血液学的副作用の発現率が増加することが第Ⅲ相試験で認められている（4.8項参照）。

本剤投与後の細胞毒性化学療法に関する有効性及び安全性は確立していない。これまでに得られている限られたデータでは、本剤投与後に化学療法を受けた患者の血液学的プロファイルは、プラセボ投与後に化学療法を受けた患者に類似していることを示唆している（5.1項参照）。

クローン病及び潰瘍性大腸炎

クローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者での有効性及び安全性は検討されていない。本剤は糞中に排泄されるため、放射線照射により急性炎症性腸疾患が増悪する可能性がある。急性炎症性腸疾患患者では、ベネフィット・リスクバランスを慎重に評価した後にのみ、本剤を投与すること。

脊髄圧迫

未治療で切迫状態にある脊髄圧迫を有する患者又は脊髄圧迫のある患者では、標準治療の適応がある場合は、本剤投与を開始又は再開する前に標準治療を完了すること。

骨折

骨折を有する患者に対しては、本剤の投与を開始又は再開する前に骨折の整形外科的固定を行うこと。

顎骨壊死

ビスホスホネート薬と本剤を併用する患者では、顎骨壊死（ONJ）発症リスクの増大を否定できない。第Ⅲ相臨床試験では、顎骨壊死は本剤群の0.67%（600例中4例）、プラセボ群の0.33%（301例中1例）に報告されている。ただし、顎骨壊死を発現した全例にビスホスホネート薬（ゾレドロン酸など）の治療歴又は本剤との併用、及び化学療法（ドセタキセルなど）の治療歴があった。

続発性悪性新生物

本剤の投与は、患者の長期累積放射線曝露に寄与する。したがって、長期にわたる累積放射線曝露により二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。特に骨肉腫、骨髄異形成症候群、白血病のリスクが増加する可能性がある。最大3年間の追跡調査を設けた臨床試験では、本剤に起因する悪性腫瘍は報告されていない。

既知の作用を有する添加物

投与量によって、投与1回あたり、本剤に含有されるナトリウムの量は最大2.35mmol（54mg）となる。塩分制限食を摂取中の患者は注意すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する臨床試験は実施していない。

カルシウム及びリン酸との相互作用を否定できないため、これらの物質又はビタミンDの摂取を本剤投与開始の数日前に中断することを考慮すること。

本剤と化学療法を併用すると、骨髄抑制の相加作用が生じる可能性がある（4.4項参照）。本剤と化学療法の併用に関する安全性及び有効性は確立していない。

4.6 妊孕性、妊婦及び授乳婦

男性の避妊

動物を用いた生殖試験は実施されていない。

放射線照射による精子形成への影響が懸念されるため、本剤による治療中及び治療後6ヵ月間は、男性には効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

妊婦及び授乳婦

本剤は女性には適用されない。妊婦又は妊娠する可能性のある女性、及び授乳婦または授乳を行う可能性のある女性には投与しないこと。

妊孕性

妊孕性に関する本剤の影響を検討したヒトのデータはない。

動物試験の結果に基づくと、本剤の放射線照射により、妊孕性が障害される潜在的リスクがある（5.3項参照）。男性患者は、本剤投与開始前に、精子保存に関する助言を求めること。

4.7 車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響

車の運転又は機械操作の能力に影響を及ぼす証拠はなく、予測されてもいない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

本剤の全般的安全性プロファイルは、第Ⅲ相試験で本剤を投与した患者 600 例から得られたデータに基づいている。

本剤群で最も高頻度にみられた副作用（ $\geq 10\%$ ）は、下痢、悪心、嘔吐、血小板減少症であった。

最も重篤な副作用は、血小板減少症及び好中球減少症であった（下記の「特定の副作用の記載」の項 4.4 参照）。

副作用の一覧表

本剤でみられた副作用を以下の表に示す（表 1 参照）。副作用は、MedDRA の器官別大分類ごとに分類している。副作用とその症状及び関連のある疾患は、最も適切な MedDRA 用語を用いて記述している。

臨床試験で報告された副作用は、発現頻度別に分類している。発現頻度は、きわめて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）と定義している。

発現頻度の各分類内では、副作用を重篤度の高いものから順に配置している。

表 1：臨床試験で本剤群の患者に報告された副作用

器官別大分類 (MedDRA)	きわめて高頻度	高頻度	低頻度
血液及びリンパ系障害	血小板減少症	好中球減少症、 汎血球減少症、 白血球減少症	リンパ球減少症
胃腸障害	下痢、 嘔吐、 悪心		
一般・全身障害及び投 与部位の状態		投与部位反応	

特定の副作用の記載

血小板減少症及び好中球減少症

本剤群の 11.5%、プラセボ群の 5.6%の患者に血小板減少症（全グレード）が認められた。本剤群の 6.3%、プラセボ群の 2%の患者にグレード 3 及びグレード 4 の血小板減少症が認められた（4.4 項参照）。全体として、グレード 3 及びグレード 4 の血小板減少症の発現頻度は、ドセタキセルの治療歴のある患者（本剤群の 8.9%、プラセボ群の 2.9%）よりも、ドセタキセルの治療歴のない患者（本剤群の 2.8%、プラセボ群の 0.8%）で低かった。EOD4（“superscan”）患者では、本剤群の 19.6%、プラセボ群の 6.7%の患者に血小板減少症（全グレード）が報告された。本剤群の 5.9%、プラセボ群の 6.7%の患者にグレード 3 及びグレード 4 の血小板減少症が認められた（4.4 項参照）。

本剤群の 5%、プラセボ群の 1%の患者に好中球減少症（全グレード）が報告された。本剤群の 2.2%、プラセボ群の 0.7%の患者にグレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症が認められた。全体として、グレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症の発現頻度は、ドセタキセルの治療歴のあ

る患者（本剤群の 3.2%、プラセボ群の 0.6%）よりも、ドセタキセルの治療歴のない患者（本剤群の 0.8%、プラセボ群の 0.8%）で低かった。

第 I 相試験では、本剤単回静脈内投与 2~3 週間後の好中球数及び血小板数が最も低かった。

投与部位反応

本剤群の 1.2%の患者に紅斑、疼痛、浮腫などのグレード 1 及びグレード 2 の投与部位反応が報告されたが、プラセボ群では 0%であった。

続発性悪性新生物

本剤の投与は、患者の長期累積放射線曝露に寄与する。長期にわたる累積放射線曝露により二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。特に骨肉腫、骨髄異形成症候群、白血病のリスクが増加する可能性がある。

最大 3 年間の追跡調査を設けた臨床試験では、本剤に起因する悪性腫瘍は報告されていない。

因果関係が否定できない副作用の報告

医薬品製造販売承認後に、因果関係が否定できない副作用を報告することは重要である。医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療専門家に対しては、Appendix V に記載された国の報告システムを通じて因果関係が否定できない副作用を報告するよう依頼する。

4.9 過量投与

臨床試験において、不注意による本剤の過量投与は報告されていない。

本剤に対する特定の解毒剤はない。不注意による過量投与が生じた場合は、血液学的毒性及び胃腸毒性のモニタリングを含む一般的な対症療法的処置を講じること。

第 I 相試験で、最大で体重 1kg あたり 250kBq 用量で本剤の単回投与を評価したところ、用量制限毒性は認められなかった。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：各種の放射性医薬品、ATC コード：V10XX03

作用機序

本剤はアルファ線を放出する治療用の放射性医薬品である。

本剤の有効成分はラジウム 223（塩化ラジウム（²²³Ra））であり、カルシウムと同様、骨塩ヒドロキシアパタイト複合体を形成することにより、骨部位、特に骨転移部位に対して選択的に抗腫瘍効果を発揮する。本剤は、アルファ線放出核種の高線エネルギー付与（80keV/ μ m）により、隣接腫瘍細胞に高頻度に DNA の二重鎖切断をもたらし、強力な抗腫瘍効果を発揮する。骨芽細胞及び破骨細胞を含む腫瘍微小環境に対する付加的作用も、*in vivo* 有効性に寄与する。ラジウム 223 のアルファ線の照射範囲は 100 μ m 未満（細胞 10 個分未満）に限られているため、周囲の正常組織の損傷を抑えることができる。

薬力学的作用

第 II 相無作為化試験で検討した骨代謝の 5 つの血清バイオマーカー（骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ [ALP]、総 ALP 及び I 型プロコラーゲン N-プロペプチド [PINP]、

骨吸収マーカーとして I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド [S-CTX-I] 及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド [ICTP]) の全てにおいて、プラセボ群に比べて本剤群に有意差が認められた。

臨床的有効性及び安全性

症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、二重盲検、無作為化、反復投与、多施設共同第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) において、本剤の臨床的安全性及び有効性を検討した。内臓転移及び 3cm を超える悪性リンパ節腫脹を有する患者は除外した。

有効性の主要評価項目は全生存期間であった。副次的評価項目は、症候性骨関連事象 (SSE) 発現までの期間、ALP、及び PSA の増悪などであった。

事前に計画された中間解析 (検証的解析) のデータカットオフ時点で、合計 809 例を本剤 (50kBq/kg を 4 週間ごとに 6 サイクル静脈内投与) + 標準的治療群 (n=541) 又はプラセボ + 標準的治療群 (n=268) に 2 : 1 となるように割り付けた。標準的治療には局所外部放射線照射療法 (EBRT)、ビスホスホネート薬、コルチコステロイド、抗アンドロゲン剤、エストロゲン、エストラムスチン、又はケトコナゾールなどが含まれた。

患者のクロスオーバー (プラセボ群の患者に本剤投与への切り替えを提案する) 前に、無作為化症例 921 例を対象とし、安全性及び全生存期間に関する最新の記述的解析が実施された。

患者背景及びベースラインの疾患の特徴 (中間解析集団) は両投与群で類似していた。本剤群の患者背景及びベースラインの疾患の特徴を以下に示す。

- 年齢の平均値は 70 歳 (範囲 49~90 歳) であった。
- ECOG のパフォーマンスステータスは 87% の登録患者で 0~1 であった。
- ビスホスホネート薬による治療歴のある患者は 41% であった。
- ドセタキセルによる治療歴がない患者は 42% であり、治療に不適格又は治療の拒否が理由であった。
- 46% の患者は疼痛がないか、WHO 疼痛スケールが 1 (非症候性又は軽度の症状) であり、54% は WHO 疼痛スケールが 2~3 であった。
- 骨転移の病変数は、16% の患者が 6 病変未満、44% の患者が 6~20 病変で、40% の患者は 20 病変超又は superscan を有していた。

投与期間中に、83% の患者に黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) アゴニストが投与され、26% の患者が抗アンドロゲン剤を併用した。

中間解析及び最新の解析において、プラセボ + 標準的治療群と比較して本剤 + 標準的治療群で全生存期間の有意な延長が認められた (表 2 及び図 2 参照)。前立腺癌以外の原因による死亡率は、プラセボ群で高かった [本剤群 541 例中 26 例 (4.8%)、プラセボ群 268 例中 23 例 (8.6%)]。

表 2 : ALSYMPCA 第Ⅲ相試験における生存成績

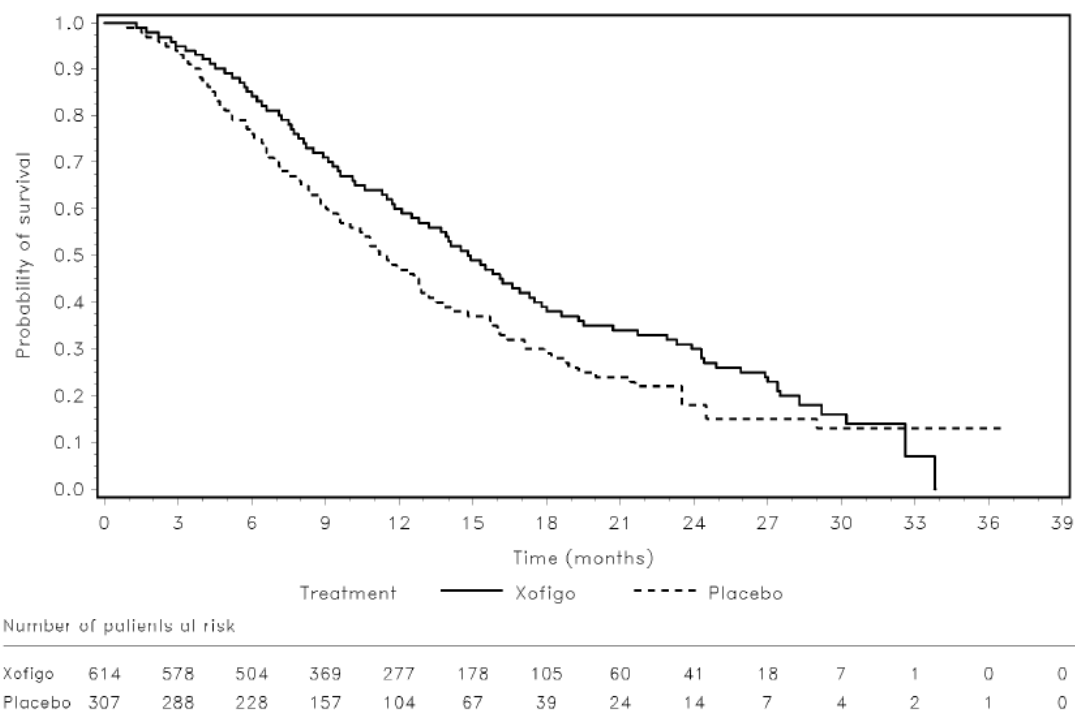
	本剤	プラセボ
中間解析	N = 541	N = 268
死亡例 (%)	191 (35.3%)	123 (45.9%)
全生存期間中央値(月) (95% CI)	14.0 (12.1-15.8)	11.2 (9.0-13.2)
ハザード比 ^b (95% CI)	0.695 (0.552-0.875)	
p 値 ^a (両側)	0.00185	
最新の解析	N = 614	N = 307
死亡例 (%)	333 (54.2%)	195 (63.5%)
全生存期間中央値(月) (95% CI)	14.9 (13.9-16.1)	11.3 (10.4-12.8)
ハザード比 ^b (95% CI)	0.695 (0.581-0.832)	

CI = 信頼区間

a ALSYMPCA 第Ⅲ相試験は、中間解析後に有効性の理由から中止となった。最新の統計は記述統計としてのみ実施したものであり、p 値は示さない。

b ハザード比 (本剤 : プラセボ) ハザード比 < 1 であれば、本剤群が優れる。

図 2 : 全生存期間のカプラン・マイヤー曲線 (最新の解析)



中間解析及び最新の解析の結果からも、いずれの主要な副次評価項目でも、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が示された (表 3 参照)。ALP 正常化及び第 12 週の ALP に関する治療効果において認められた統計学的に有意な結果は ALP 増悪に関するイベント発現までの期間に関する結果を支持するものである。

表 3 : ALSYMPCA 第Ⅲ相試験の有効性に関する副次評価項目 (中間解析)

		発現率		イベント発現までの時間 (95% CI)			p 値	
		[患者数 (%)]		[月数の中央値]		ハザード比<1 であれば、本剤群が優れる		
		本剤 N=541	プラセボ N=268	本剤 N=541	プラセボ N=268			
症候性骨関連事象 (SSE)	SSE 複合 エンドポイント ^a	132 (24.4%)	82 (30.6%)	13.5 (12.2-19.6)	8.4 (7.2-NE) ^b	0.610 (0.461-0.807)	0.00046	
	SSE の要素	疼痛緩和のための 放射線体外照射	122 (22.6%)	72 (26.9%)	17.0 (12.9-NE)	10.8 (7.9-NE)	0.649 (0.483-0.871)	0.00375
		脊髄圧迫	17 (3.1%)	16 (6.0%)	NE	NE	0.443 (0.223-0.877)	0.01647
		外科的処置	9 (1.7%)	5 (1.9%)	NE	NE	0.801 (0.267-2.398)	0.69041
		骨折	20 (3.7%)	18 (6.7%)	NE	NE	0.450 (0.236-0.856)	0.01255
総 ALP の増悪 ^c		79 (14.6%)	116 (43.3%)	NE	3.7 (3.5-4.1)	0.162 (0.120-0.220)	<0.00001	
PSA の増悪 ^d		288 (53.2%)	141 (52.6%)	3.6 (3.5-3.7)	3.4 (3.3-3.5)	0.671 (0.546-0.826)	0.00015	

ALP = アルカリフォスファターゼ、CI = 信頼区間、NE = 推定不能、PSA = 前立腺特異抗原、SSE = 症候性骨関連事象

a 疼痛緩和のための体外照射療法の実施、病的骨折の発現、脊髄圧迫の発現、又は腫瘍に関連した整形外科的処置の施行のいずれかと定義した。

b 月数中央値以降のイベント数が不十分なため、推定不能

c ベースラインまたは最低値に比べて 25%以上の増加と定義した。

d ベースラインまたは最低値に比べて 25%以上の増加、絶対値で 2ng/mL 以上の増加と定義した。

生存期間に関するサブグループ解析

生存期間に関するサブグループ解析により、総アルカリフォスファターゼ (ALP)、ベースラインでのビスホスホネート薬の使用、ドセタキセルの治療歴に関わらず、本剤は一貫した延命効果をもたらすことが示された。

生活の質

ALSYMPCA 第Ⅲ相試験において、EQ-5D 質問票 (一般的尺度) 及び FACT-P (前立腺癌用尺度) を指標として健康関連の生活の質 (HRQOL) を評価した。両群ともに、生活の質の低下がみられた。治療期間中、生活の質の低下は本剤群でプラセボ群に対して緩やかであった。各指標の結果を以下に示す: EQ-5D utility index スコア (-0.040 対 -0.109、p=0.001)、EQ-5D 自己記入式視覚アナログ健康状態スコア (VAS) (-2.661 対 -5.860、p=0.018)、FACT P 全体スコア (-3.880 対 -7.651、p=0.006)。しかし、公表されている最小の重要な差には至らなかった。治療期間以降でも HRQOL の低下が緩やかであることを示す証拠は限られている。

疼痛緩和

ALSYMPCA 第Ⅲ相試験における疼痛緩和のための EBRT 実施までの期間に関する結果、及び本剤群で有害事象として骨痛を報告した患者がほとんどいなかったことから、本剤は骨痛に有効であることが示唆される。

本剤投与後の細胞毒性化学療法

ALSYMPCA 試験では、患者を本剤群とプラセボ群に 2 対 1 の比で無作為割付した。本剤群 93 例 (17%) 及びプラセボ群 54 例 (16.8%) の患者が、治験薬最終投与後の様々な時点で細胞毒性化学療法を受けた。両群間に、血液学的検査値の明らかな差は認められなかった。

小児等への投与

欧州医薬品庁は、前立腺癌（横紋筋肉腫を除く）の小児集団のあらゆる部分集団について、試験成績の提出義務の適用を除外している（「小児等への投与」4.2項を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

一般的な緒言

薬物動態、体内分布、線量に関するデータは、3つの第I相試験から収集した。薬物動態のデータは、46～250kBq/kgの用量で本剤を投与した患者25例から収集した。薬物動態、体内分布、線量に関するデータは、6週間隔で2回、100kBq/kgの用量で本剤を投与した患者6例、50kBq/kg、100kBq/kg、又は200kBq/kgの用量で本剤を投与した患者10例から収集した。

吸収

本剤は、静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは100%である。

分布及び臓器による取り込み

静脈注射後、ラジウム223は血中から速やかに消失し、主に骨及び骨転移部位に取り込まれるか、又は腸に排出される。

投与15分後までには、投与した放射能の血中濃度は約20%になった。投与4時間後、放射能の血中濃度は約4%になり、24時間後には1%未満まで減少した。分布容積は血液量より多く、末梢コンパートメントへの分布が示された。

投与10分後には骨及び腸に放射能が認められた。投与4時間後、骨の放射能濃度は44～77%の範囲であった。

投与4時間後、心臓、肝臓、腎臓、膀胱、脾臓等の他の臓器で著明な取り込みは認められなかった。

生体内変換

ラジウム223は崩壊する同位体であり、代謝を受けない。

排泄

体内からの主要排泄経路は糞中排泄である。尿中排泄は約5%であり、肝胆道系排泄の証拠は得られなかった。

投与後7日に実施した全身放射能計測により、投与された放射能は中央値で76%（減衰補正後）が体内より排泄されていたことが示されている。消化管からの塩化ラジウム（²²³Ra）の排泄率は、患者集団全体における腸管輸送速度の大きなばらつきに影響される。排便回数の正常範囲は1日1回から週1回とした。

線形性・非線形性

塩化ラジウム（²²³Ra）の薬物動態は、検討された用量範囲（46～250kBq/kg）で線形性を示した。

小児等への投与

小児及び18歳未満の青年における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

5.3 非臨床安全性データ

全身毒性

ラットの単回投与及び反復投与毒性試験において認められた主な所見は、体重増加抑制、血液学的変化、血清アルカリフォスファターゼ低下、並びに顕微鏡による骨髄所見（造血細胞の減少、線維症）、脾臓所見（二次性の髄外造血）、骨所見（骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞の減少、線維骨性病変、骨端軟骨や成長線の損傷／破壊）であった。これらの所見は、放射線造血障害及び骨形成の低下に関連しており、体重 1kg あたり 20kBq（臨床推奨用量の 0.4 倍）の最低用量からみられはじめた。

イヌの血液学的変化は、臨床推奨用量である体重 1kg あたり 50kBq の最低用量からみられはじめた。塩化ラジウム (^{223}Ra) を体重 1kg あたり 450kBq の用量（臨床推奨用量の 9 倍）でイヌに単回投与したところ、用量制限骨髄毒性が認められた。

臨床推奨用量である体重 1kg あたり 50kBq の用量で本剤をイヌに 4 週に 1 回、6 ヶ月反復投与したところ、2 匹に転位のない骨盤骨折が認められた。投与を受けたイヌの他の骨位置に海綿骨の程度の異なる骨溶解が認められたことから、骨溶解による特発性骨折を否定することはできない。これらの所見の臨床的意義は不明である。

体重 1kg あたり 150 及び 450kBq の用量（臨床推奨用量のそれぞれ、3 及び 9 倍）で本剤をイヌに単回静注投与したところ、網膜剥離が認められた。しかし、臨床推奨用量の体重 1kg あたり 50kBq を 4 週に 1 回、6 ヶ月間反復投与した後は、網膜剥離は認められなかった。網膜剥離誘発の正確な機序は不明であるが、文献のデータは、ラジウムはイヌの眼のタペタムに特異的に取り込まれることを示唆している。ヒトにはタペタムがないことから、これらの所見のヒトでの臨床的意義は不明である。臨床試験では、網膜剥離は報告されていない。

塩化ラジウム (^{223}Ra) の排泄に関与する臓器に組織学的変化は認められなかった。

投与開始 7～12 ヶ月後に臨床的に意義のある投与量で、骨親和性放射性核種の作用として知られる骨肉腫が認められた。イヌを用いた試験では、骨肉腫は認められなかった。臨床試験では、骨肉腫は報告されていない。現時点では、ラジウム 223 に曝露した患者における骨肉腫発症リスクは不明である。ラットを用いた 12～15 ヶ月の長期毒性試験においても、骨肉腫以外の腫瘍性変化が認められた（4.8 項を参照）。

胚毒性・生殖毒性試験

生殖・発生毒性試験は実施されていない。一般に、放射性核種は生殖及び発生に影響を及ぼす。

体重 1kg あたり 2054kBq 以上（臨床推奨用量の 41 倍以上）の塩化ラジウム (^{223}Ra) を雄ラットに単回投与したところ、少数の精巣の精細管で精母細胞の異常がごくまれに認められた。精巣はその他の点では正常に機能しているようであり、精巣上体の精母細胞に異常は認められなかった。体重あたり 325kBq 以上（臨床推奨用量の 6.5 倍以上）の塩化ラジウム (^{223}Ra) を雌ラットに単回又は反復投与したところ、子宮内膜ポリープ（子宮内膜間質）が認められた。

ラジウム 223 の主な分布部位は骨であることから、去勢抵抗性前立腺癌患者の男性生殖腺に有害作用が及ぶリスクは極めて低いが、否定することはできない（4.6 項を参照）。

遺伝毒性・発癌性

遺伝毒性・発癌性試験は実施されていない。一般に、放射性核種は遺伝毒性及び発癌性を有すると考えられる。

安全性薬理

イヌ及びラットに体重 1kg あたり 450～1000kBq の用量（イヌは臨床推奨用量の 9 倍、ラットは 20 倍）で本剤を単回投与したところ、重要な臓器系（イヌの心血管系、ラットの呼吸器及び中枢神経系）に重大な影響は認められなかった。

6. 製剤的特性

6.1 添加物一覧

注射用水
クエン酸ナトリウム
塩化ナトリウム
塩酸
希釈液

6.2 配合禁忌

配合禁忌を検討した試験は実施されていない。本剤は他の医薬品と混合しないこと。

6.3 使用期限

28 日

6.4 保管に関する特別な注意事項

本剤の保管に、特別な温度条件は必要ではない。
本剤は、放射性物質に関する国の法規制に従い、保管すること。

6.5 容器の性状及び内容

フッ素樹脂（エチレン・テトラフルオロエチレン：ETFE）コーティングした灰色のプロモブチルゴム栓とアルミニウムのシールで密閉され、6mL の注射液を含む無色のタイプ 1 ガラスバイアル。

バイアルは鉛容器に保管されている。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

一般的な警告

放射性医薬品は、許可を受けた者のみが指定された医療施設において受領、使用、投与すること。本剤の受領、保存、使用、譲渡及び廃棄は、管轄公的機関による規制に準拠し、適切な許可のもとに行うこと。

本剤は、放射線に対する安全性ならびに製剤品質の要件をともに満たす方法で取り扱うこと。適切

な無菌操作を行うこと。

放射線防護

ラジウム 223 及びその子孫核種の放射性崩壊により放出されたガンマ線により、本剤の放射能測定及び標準機器による汚染の検出が可能である。

放射性医薬品の投与時には、患者以外の者に対して、放射線やこぼれた体液（尿、便、嘔吐物など）による汚染のリスクがある。放射性物質に関する国の法規制に準拠した放射線防護手段を講じること。このような体液と接触する寝具などの物を取り扱うときは注意すること。ラジウム 223 は主としてアルファ線放出核種であるが、ラジウム 223 及びその子孫核種の放射性崩壊により、ベータ線及びガンマ線が放出される。標準的な用量は 8MBq より低くなると考えられるため、投与時の操作に伴う外部放射線曝露は、他の治療用放射性医薬品よりもかなり低い。しかし、放射線曝露を最小限に抑えるため、「合理的に達成可能な限り低く（ALARA）」の原則に従って、放射線区域での滞在時間を最小限に抑え、放射線源までの距離を最大にし、適切な遮蔽物を使用することが望ましい。

未使用の製剤又は廃棄物は、各国の規定に従って廃棄すること。投与準備又は投与に際して使用された器具などは、放射性廃棄物として取り扱うこと。

7. 製造販売業者

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

8. 製造販売番号

EU/1/13/873/001

9. 初回製造販売承認日・承認更新日

初回承認日：2013 年 11 月 13 日

10. 本文の改訂日

11. 線量測定

体内分布データに基づき、放射線吸収線量を算出した。算出は、OLINDA-EXM [(MIRD 法を基に開発され、確立されたベータ線放出核種・ガンマ線放出核種用に広く用いられているソフト)] を使用して行われた。主としてアルファ線放出核種であるラジウム 223 については、認められた体内分布及び特性を考慮に入れた条件を腸、赤色骨髄、骨／骨形成細胞に関して追加した上で、可能な限り精密に放射線吸収線量を算出した（表 4 参照）。

表 4：各臓器における放射線吸収線量

標的臓器	アルファ線 ¹ 放出 (Gy/MBq)	ベータ線放出 (Gy/MBq)	ガンマ線放出 (Gy/MBq)	総線量 (Gy/MBq)	変動係数 (%)
副腎	0.00000	0.00002	0.00009	0.00012	56
脳	0.00000	0.00002	0.00008	0.00010	80
胸部	0.00000	0.00002	0.00003	0.00005	120
胆嚢壁	0.00000	0.00002	0.00021	0.00023	14
大腸壁下部	0.00000	0.04560	0.00085	0.04645	83
小腸壁	0.00319	0.00360	0.00047	0.00726	45
胃壁	0.00000	0.00002	0.00012	0.00014	22
大腸壁上部	0.00000	0.03150	0.00082	0.03232	50
心臓壁	0.00161	0.00007	0.00005	0.00173	42
腎臓	0.00299	0.00011	0.00011	0.00320	36
肝臓	0.00279	0.00010	0.00008	0.00298	36
肺	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	90
筋肉	0.00000	0.00002	0.00010	0.00012	41
卵巣	0.00000	0.00002	0.00046	0.00049	40
膵臓	0.00000	0.00002	0.00009	0.00011	43
赤色骨髄	0.13200	0.00642	0.00020	0.13879	41
骨形成細胞	1.14000	0.01490	0.00030	1.15206	41
皮膚	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	79
脾臓	0.00000	0.00002	0.00007	0.00009	54
精巣	0.00000	0.00002	0.00006	0.00008	59
胸腺	0.00000	0.00002	0.00003	0.00006	109
甲状腺	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	96
膀胱壁	0.00371	0.00016	0.00016	0.00403	63
子宮	0.00000	0.00002	0.00023	0.00026	28
全身	0.02220	0.00081	0.00012	0.02311	16

¹ 軟組織の大半でラジウム 223 の取り込みが認められなかったため、総臓器線量へのアルファ線の寄与は軟組織ではゼロに設定した。

本剤の臨床試験における血液学的副作用の発現頻度及び重症度は、赤色骨髄について算出した吸収線量からの予測より大幅に低い。これは、赤色骨髄での不均一な放射線量に至ったアルファ線の空間線量分布に関連すると考えられる。

12. 放射性医薬品の投与準備に関する注意

本医薬品は、使用前に目視検査を行うこと。本剤は無色澄明の注射液である。液の変色、粒子状物質、又は容器の破損が認められる場合は、使用しないこと。

本剤は調製済みの注射液であるため、希釈や他の液剤との混合は行わないこと。また、バイアルは1回限りの使用とすること。

投与量の算出には、以下の因子を用いる。

- 患者の体重 (kg)
- 用量レベル (体重 1kg あたり 50kBq)
- 検定日時における本剤の放射能濃度 (1000kBq/mL) 検定日時はバイアル及び鉛容器のラベルに表示されている。
- ラジウム 223 の減衰を補正する減衰補正係数 (DK)。バイアルごとに、添付文書 (患者向け添付文書の前) の一部として DK 係数表を示す。

投与量に含まれる放射能の量を、正確にキャリブレーションされた放射能測定装置により確認すること。

投与量は下記の式で算出する。

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (50kBq/kg 体重)}}{\text{減衰係数} \times 1,000\text{kBq/mL}}$$

未使用の製剤又は廃棄物は、各国の規定に従って廃棄すること。

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> から入手できる。

Company Core Data Sheet

Xofigo

Radium Ra 223 dichloride

**1100 kBq/mL (0.0297 mCi/mL) radium-223 dichloride
at reference date
Solution for Injection**

Version

Based on head of GLC decision dated: 20

For information only

< Italic text in brackets is explanatory only >
< Section numbering is optional >

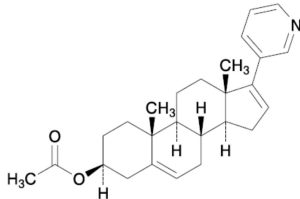
1.7 同種同効品一覧表

同種同効品としては、類似する効能・効果である「前立腺癌」又は「去勢抵抗性前立腺」を本邦で承認取得していること、並びに最近承認された薬剤であることを考慮し、「ザイティガ錠」、「ジェブタナ点滴静注」及び「イクスタンジカプセル」を選択した。

同種同効品については表 1.7- 1 及び表 1.7- 2 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表

一般的名称	塩化ラジウム (^{223}Ra) (Radium (^{223}Ra) chloride)	アビラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)
販売名	ゾーフィゴ静注	ザイティガ [®] 錠 250mg
会社名	バイエル薬品株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	—	2014年7月4日
再評価年月 再審査年月	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
構造式	分子式： $^{223}\text{RaCl}_2$	
剤形・含量	注射剤： 1 バイアル (5.6mL) 中、塩化ラジウム (^{223}Ra) としてラジウム 223 を 6,160kBq 含有 (検定日時において)	素錠： 1 錠中アビラテロン酢酸エステル 250mg を含有
効能・効果	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌 効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	去勢抵抗性前立腺癌 《効能・効果に関連する使用上の注意》 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
用法・用量	通常、成人には、1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。	プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして 1 日 1 回 1,000mg を空腹時に経口投与する。 《用法・用量に関連する使用上の注意》 (1) 本剤は食事の影響により C_{max} 及び AUC が上昇するため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。 [「薬

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	塩化ラジウム (²²³ Ra) (Radium (²²³ Ra) chloride)	アピラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)														
	<p>(2) 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。 [「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照] 本剤の投与延期・中止の目安</p> <table border="1" data-bbox="405 523 1202 743"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード 3 以上の好中球減少, 貧血, 血小板減少</td> <td>グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する。前回投与から 6 週間以内にグレード 2 以下に回復しない場合には, 投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>グレード 3 以上の下痢, 悪心, 嘔吐, 便秘</td> <td>グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>グレード 4 のその他の事象</td> <td>7 日を超えて持続する場合は, 投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>グレードは CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 に準じる。</p>	副作用	処置	グレード 3 以上の好中球減少, 貧血, 血小板減少	グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する。前回投与から 6 週間以内にグレード 2 以下に回復しない場合には, 投与を中止する。	グレード 3 以上の下痢, 悪心, 嘔吐, 便秘	グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する。	グレード 4 のその他の事象	7 日を超えて持続する場合は, 投与を中止する。	<p>物動態」の項参照] (2) プレドニゾロンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 (3) 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。</p> <table border="1" data-bbox="1225 555 2027 1070"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>用法・用量変更の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (GPT)、AST (GOT) 値 > 施設正常値上限の 5 倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の 3 倍</td> <td>検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 750mg に減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 500mg に減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT)、AST (GOT) 値 > 施設正常値上限の 20 倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の 10 倍</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(4) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。</p>	検査項目	用法・用量変更の目安	ALT (GPT)、AST (GOT) 値 > 施設正常値上限の 5 倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の 3 倍	検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 750mg に減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 500mg に減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。	ALT (GPT)、AST (GOT) 値 > 施設正常値上限の 20 倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の 10 倍	投与を中止する。
副作用	処置															
グレード 3 以上の好中球減少, 貧血, 血小板減少	グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する。前回投与から 6 週間以内にグレード 2 以下に回復しない場合には, 投与を中止する。															
グレード 3 以上の下痢, 悪心, 嘔吐, 便秘	グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する。															
グレード 4 のその他の事象	7 日を超えて持続する場合は, 投与を中止する。															
検査項目	用法・用量変更の目安															
ALT (GPT)、AST (GOT) 値 > 施設正常値上限の 5 倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の 3 倍	検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 750mg に減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 500mg に減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。															
ALT (GPT)、AST (GOT) 値 > 施設正常値上限の 20 倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の 10 倍	投与を中止する。															
警告	<p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p>	—														

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	塩化ラジウム (^{223}Ra) (Radium (^{223}Ra) chloride)	アピラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)
禁忌	—	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア C) [「薬物動態」の項参照]
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照] (2) 炎症性腸疾患 (クローン病, 潰瘍性大腸炎等) の患者 [本剤の主な排泄経路は糞中であるため, 症状を増悪させるおそれがある.] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 骨髄抑制があらわれることがあるので, 本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること. 異常が認められた場合には, 本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと. [「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重大な副作用」の項参照] (2) 脊髄圧迫のある患者又は脊髄圧迫の可能性のある患者には, 本剤投与前に適切な処置を行うこと. (3) 本剤は放射性医薬品のため, 本剤投与中及び投与後 6 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導すること. また, 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には, 性腺に対する影響を考慮すること. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 1) 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤の 17α-hydroxylase/C_{17,20}-lyase (CYP17) 阻害作用に伴う鉍質コルチコイド濃度の上昇により, 高血圧, 低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある (「重要な基本的注意」の項参照).] 2) 低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者 [低カリウム血症が発現, 又は増悪するおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照).] 3) 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア B) [血漿中濃度が上昇するおそれがある (「薬物動態」の項参照).] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 1) 血圧の上昇, 低カリウム血症, 体液貯留があらわれることがあるので, 下記の点に留意すること. <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し, 低カリウム血症が認められた場合には, 血清カリウム値を補正した後に, 本剤の投与を開始すること. (2) 本剤投与中は定期的に血圧測定, 血液検査, 体重の測定等を行い, 患者の状態を十分に観察すること. 必要に応じて降圧剤の投与, カリウムの補給を行うなど, 適切な処置を行うこと. 2) 劇症肝炎があらわれることがあり, また, ALT (GPT), AST (GOT), ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれ, 肝不全に至ることがあるので, 本剤投与中は定期的 (特に投与

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	塩化ラジウム (²²³ Ra) (Radium (²²³ Ra) chloride)	アビラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)									
	<p>3. 副作用 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された 49 例中 27 例 (55.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 15 例 (30.6%)、リンパ球減少 12 例 (24.5%)、血小板減少 6 例 (12.2%)、下痢 5 例 (10.2%)、悪心 5 例 (10.2%) 等であった。(承認時) 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 600 例中 386 例 (64.3%) に副作用が</p>	<p>初期は頻回) に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>3) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>3. 相互作用 アビラテロンは CYP3A4 の基質である。また、<i>in vitro</i> 試験において、アビラテロン酢酸エステルは P-gp を阻害し、アビラテロンは CYP2C8、CYP2D6 及び OATP1B1 を阻害することが示されている。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1227 746 2020 1086"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2D6 基質 デキストロメトルフアン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール等</td> <td>CYP2D6 により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> <td>本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール等</td> <td>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td> <td>これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 承認時までの国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象症例 95 例中 46 例 (48.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、AST (GOT) 増加 13 例 (13.7%)、ALT (GPT) 増加 12 例 (12.6%)、低カリウム血症 8 例 (8.4%)、高脂血症 7 例 (7.4%)、高血圧 4 例 (4.2%) であった。 海外第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象症例 1,333 例中 991 例 (74.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP2D6 基質 デキストロメトルフアン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール等	CYP2D6 により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
CYP2D6 基質 デキストロメトルフアン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール等	CYP2D6 により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。									
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。									

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	塩化ラジウム (²²³ Ra) (Radium (²²³ Ra) chloride)	アピラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)
	<p>認められた。主な副作用は、悪心 125 例 (20.8%)、貧血 110 例 (18.3%)、下痢 100 例 (16.7%)、骨痛 95 例 (15.8%)、疲労 73 例 (12.2%) 等であった。(承認時)</p> <p>副作用の頻度は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用 骨髄抑制：好中球減少 (3.9%)、血小板減少 (7.4%)、貧血 (19.3%)、白血球減少 (3.2%)、リンパ球減少 (2.0%)、汎血球減少 (1.7%) 等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重要な基本的注意」の項参照〕</p>	<p>ものは、疲労 328 例 (24.6%)、ほてり 202 例 (15.2%)、低カリウム血症 188 例 (14.1%)、悪心 179 例 (13.4%)、末梢性浮腫 160 例 (12.0%)、高血圧 125 例 (9.4%)、便秘 108 例 (8.1%)、下痢 101 例 (7.6%)、嘔吐 92 例 (6.9%)、浮動性めまい 81 例 (6.1%)、AST (GOT) 増加 69 例 (5.2%)、ALT (GPT) 増加 68 例 (5.1%) であった。(承認時)</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 心障害 (頻度不明) 注)：心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害：劇症肝炎 (頻度不明) 注) があらわれることがある。また、AST (GOT) 増加 (13.7%)、ALT (GPT) 増加 (12.6%)、ビリルビン上昇 (2.1%) 等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 低カリウム血症 (8.4%)：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合にはカリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 血小板減少 (頻度不明) 注)：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 横紋筋融解症 (頻度不明) 注)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿</p>

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	塩化ラジウム (²²³ Ra) (Radium (²²³ Ra) chloride)			アビラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)																																																																																																		
	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="405 555 1171 954"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>浮動性めまい、嗜眠、頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、下痢、嘔吐、食欲減退</td> <td>便秘、腹痛</td> <td>上腹部痛</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td>咳嗽</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>骨痛</td> <td>関節痛</td> <td>筋骨格痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水</td> <td>全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>				5%以上	1~5%未満	1%未満	精神神経系		浮動性めまい、嗜眠、頭痛		消化器	悪心、下痢、嘔吐、食欲減退	便秘、腹痛	上腹部痛	呼吸器		呼吸困難	咳嗽	肝臓			AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇	筋・骨格系	骨痛	関節痛	筋骨格痛	その他	疲労	発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水	全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒	<p>中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1227 486 2020 1177"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>尿路感染</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>リンパ球減少症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td></td> <td>副腎不全</td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養</td> <td>高脂血症</td> <td>高アミラーゼ血症、脱水、糖尿病、低アルブミン血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>電解質</td> <td></td> <td>高カリウム血症、高マグネシウム血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>味覚異常、頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼精疲労、羞明</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈</td> <td>狭心症、不整脈、心房細動、頻脈</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>胸膜炎</td> <td>アレルギー性胞隔炎</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘、胃潰瘍、膵炎</td> <td>消化不良、悪心、下痢、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>Al-P 増加、LDH 増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td></td> <td>骨折、骨粗鬆症</td> </tr> <tr> <td>腎臓・泌尿器</td> <td></td> <td></td> <td>血尿</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td>精巣上体炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身</td> <td></td> <td>顔面浮腫、疲労、けん怠感、浮腫</td> <td>末梢性浮腫</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>ほてり、体重増加、膵管内乳頭粘液性腫瘍、血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 頻度は国内第Ⅱ相臨床試験の集計結果による。国内第Ⅱ相臨床試験で認められておらず、国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。</p>				5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}	感染症		尿路感染		血液		リンパ球減少症		内分泌			副腎不全	代謝・栄養	高脂血症	高アミラーゼ血症、脱水、糖尿病、低アルブミン血症		電解質		高カリウム血症、高マグネシウム血症		精神神経系		味覚異常、頭痛	浮動性めまい	眼		眼精疲労、羞明		循環器		高血圧、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈	狭心症、不整脈、心房細動、頻脈	呼吸器		胸膜炎	アレルギー性胞隔炎	消化器		便秘、胃潰瘍、膵炎	消化不良、悪心、下痢、嘔吐	肝臓		Al-P 増加、LDH 増加		筋骨格			骨折、骨粗鬆症	腎臓・泌尿器			血尿	生殖器		精巣上体炎		全身		顔面浮腫、疲労、けん怠感、浮腫	末梢性浮腫	その他		ほてり、体重増加、膵管内乳頭粘液性腫瘍、血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加	
	5%以上	1~5%未満	1%未満																																																																																																			
精神神経系		浮動性めまい、嗜眠、頭痛																																																																																																				
消化器	悪心、下痢、嘔吐、食欲減退	便秘、腹痛	上腹部痛																																																																																																			
呼吸器		呼吸困難	咳嗽																																																																																																			
肝臓			AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇																																																																																																			
筋・骨格系	骨痛	関節痛	筋骨格痛																																																																																																			
その他	疲労	発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水	全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒																																																																																																			
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}																																																																																																			
感染症		尿路感染																																																																																																				
血液		リンパ球減少症																																																																																																				
内分泌			副腎不全																																																																																																			
代謝・栄養	高脂血症	高アミラーゼ血症、脱水、糖尿病、低アルブミン血症																																																																																																				
電解質		高カリウム血症、高マグネシウム血症																																																																																																				
精神神経系		味覚異常、頭痛	浮動性めまい																																																																																																			
眼		眼精疲労、羞明																																																																																																				
循環器		高血圧、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈	狭心症、不整脈、心房細動、頻脈																																																																																																			
呼吸器		胸膜炎	アレルギー性胞隔炎																																																																																																			
消化器		便秘、胃潰瘍、膵炎	消化不良、悪心、下痢、嘔吐																																																																																																			
肝臓		Al-P 増加、LDH 増加																																																																																																				
筋骨格			骨折、骨粗鬆症																																																																																																			
腎臓・泌尿器			血尿																																																																																																			
生殖器		精巣上体炎																																																																																																				
全身		顔面浮腫、疲労、けん怠感、浮腫	末梢性浮腫																																																																																																			
その他		ほてり、体重増加、膵管内乳頭粘液性腫瘍、血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加																																																																																																				

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	塩化ラジウム (²²³ Ra) (Radium (²²³ Ra) chloride)	アビラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)
	<p>5. 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。[使用経験がない。]</p> <p>6. 過量投与 臨床試験において，本剤を過量投与した症例は報告されていない。 国外第 I 相臨床試験において，本剤単回投与の最高用量である 276kBq/kg では用量制限毒性は認められなかった。 本剤に特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は血液毒性や胃腸障害が発現する可能性があるため，患者の状態を十分に観察し，症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。</p> <p>7. 適用上の注意 (1) 投与速度：約 1 分間かけて緩徐に静脈内投与すること。 (2) 希釈又は他剤と混合しないこと。 (3) バイアルは一回限りの使用とすること。 (4) 投与前に目視による確認を行い，注射液に変色や微粒子が認められる場合，容器に破損が認められる場合等，異常が認められる場合には使用しないこと。 (5) 投与前後に，静脈ラインを生理食塩液でフラッシュすること。 (6) 投与量は以下の式で算出する。 $\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg)}}{\text{減衰係数}^* \times 1,100\text{kBq/mL}}$ ※：「有効成分に関する理化学的知見」の項参照</p> <p>8. その他の注意 (1) 放射線曝露により，二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。 (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</p>	<p>6. 過量投与 過量投与により，低カリウム血症及びそれに伴う無力症，悪心，嘔吐等の症状が発現することがある。 本剤の特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は，本剤を休薬し，必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>7. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>8. その他の注意 スピロラクトン併用時に，PSA の上昇が認められた症例が報告されている。スピロラクトンは，アンドロゲン受容体と結合し PSA を上昇させる可能性がある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 9 of 23

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	塩化ラジウム (^{223}Ra) (Radium (^{223}Ra) chloride)	アビラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)
	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.	
添付文書の 作成年月	—	2015年7月

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表

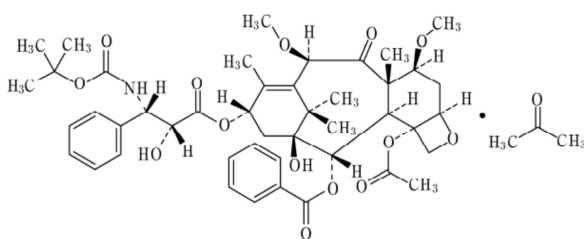
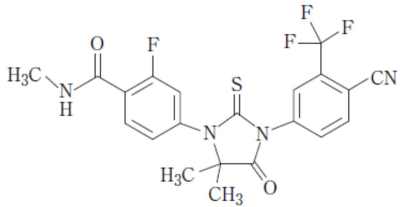
一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetonate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
販売名	ジェブタナ®点滴静注 60mg	イクスタンジ®カプセル 40mg
会社名	サノフィ株式会社	アステラス製薬株式会社
承認年月日	2014年7月4日	2014年3月24日
再評価年月 再審査年月	—	—
規制区分	毒薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
構造式		
剤形・含量	注射剤： 1 バイアル 1.5mL 中にカバジタキセル アセトン付加物 64.14mg (カバジタキセルとして 60mg) 含有	軟カプセル剤： 1 カプセル中にエンザルタミド 40mg を含有する。
効能・効果	前立腺癌 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。 (2) 本剤の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。 (3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。	去勢抵抗性前立腺癌 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
用法・用量	プレドニゾロンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして 25mg/m ² (体表面積) を1時間かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。	通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を1日1回経口投与する。

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)								
	<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) プレドニゾロンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。</p> <p>(2) 本剤の投与時には、添付溶解液全量に溶解して 10mg/mL の濃度とした後、最終濃度が 0.10~0.26mg/mL となるよう必要量を注射筒で抜き取り、直ちに生理食塩液又は 5%ブドウ糖液と混和し、1 時間かけて点滴静注すること [「8. 適用上の注意」の項及び7 頁「調製方法」参照]。</p> <p>(3) 本剤投与時にあらわれることがある過敏反応を軽減させるために、本剤投与の 30 分前までに、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤等の前投与を行うこと。</p> <p>(4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(5) 減量・休薬・中止基準 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量又は休薬すること。減量後もこれらの副作用があらわれる場合は投与中止を考慮すること。</p> <p style="text-align: center;">本剤の減量・休薬・中止基準</p> <table border="1" data-bbox="405 1023 1200 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 1023 831 1086">副作用 (Grade は NCI-CTCAE による)</th> <th data-bbox="831 1023 1200 1086">処 置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 1086 831 1174">適切な治療にも関わらず持続する Grade3 以上の好中球減少症 (1 週間以上) (「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照)</td> <td data-bbox="831 1086 1200 1174">好中球数が 1,500/mm³を超えるまで休薬し、その後、用量を 20mg/m²に減量して投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1174 831 1294">発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染</td> <td data-bbox="831 1174 1200 1294">症状が回復又は改善し、好中球数が 1,500/mm³を超えるまで休薬し、その後、用量を 20mg/m²に減量して投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1294 831 1377">Grade3 以上の下痢、又は水分・電解質補給等の適切な治療にも関わらず持続する下痢</td> <td data-bbox="831 1294 1200 1377">症状が回復又は改善するまで休薬し、その後、用量を 20mg/m²に減量して投与を再開する。</td> </tr> </tbody> </table>	副作用 (Grade は NCI-CTCAE による)	処 置	適切な治療にも関わらず持続する Grade3 以上の好中球減少症 (1 週間以上) (「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照)	好中球数が 1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を 20mg/m ² に減量して投与を再開する。	発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染	症状が回復又は改善し、好中球数が 1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を 20mg/m ² に減量して投与を再開する。	Grade3 以上の下痢、又は水分・電解質補給等の適切な治療にも関わらず持続する下痢	症状が回復又は改善するまで休薬し、その後、用量を 20mg/m ² に減量して投与を再開する。	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。</p>
副作用 (Grade は NCI-CTCAE による)	処 置									
適切な治療にも関わらず持続する Grade3 以上の好中球減少症 (1 週間以上) (「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照)	好中球数が 1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を 20mg/m ² に減量して投与を再開する。									
発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染	症状が回復又は改善し、好中球数が 1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を 20mg/m ² に減量して投与を再開する。									
Grade3 以上の下痢、又は水分・電解質補給等の適切な治療にも関わらず持続する下痢	症状が回復又は改善するまで休薬し、その後、用量を 20mg/m ² に減量して投与を再開する。									

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="405 384 831 416">Grade3 以上の末梢性ニューロパチー</td> <td data-bbox="831 384 1200 416">投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 416 831 448">Grade2 の末梢性ニューロパチー</td> <td data-bbox="831 416 1200 448">用量を 20mg/m²に減量する。</td> </tr> </table>	Grade3 以上の末梢性ニューロパチー	投与を中止する。	Grade2 の末梢性ニューロパチー	用量を 20mg/m ² に減量する。	
Grade3 以上の末梢性ニューロパチー	投与を中止する。					
Grade2 の末梢性ニューロパチー	用量を 20mg/m ² に減量する。					
警告	<p>好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等の重篤な骨髄抑制があらわれ、その結果重症感染症等により死亡に至る例が報告されている。本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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、下記の患者には投与しない等、適応患者の選択を慎重に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な骨髄抑制のある患者 ・ 感染症を合併している患者 ・ 発熱を有し、感染症の疑われる患者 ・ 肝機能障害を有する患者 <p>治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p>	—				
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な骨髄抑制のある患者 [重症感染症等を併発し、致命的となることがある。] 2. 感染症を合併している患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。] 3. 発熱を有し、感染症の疑われる患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。] 4. 肝機能障害を有する患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、好中球減少症、敗血症等による死亡例を含む重篤な副作用の発現や副作用の増悪が認められている。【臨床成績】の項参照] 5. 本剤又はポリソルベート 80 含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [本剤はポリソルベート 80 を含有する。] 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>				

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。]</p> <p>(2) 間質性肺疾患又はその既往歴のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(3) 浮腫のある患者 [浮腫を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(4) 腎障害のある患者 [安全性は確立していない。]</p> <p>(5) アルコールに過敏な患者 [本剤の添付溶解液はエタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。]</p> <p>(6) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 重篤な骨髄抑制が高頻度にあられるので、下記の点に留意すること（特に、体表面積の小さい患者及び高齢者では、好中球減少症、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制の発現頻度が高かったとの報告がある）。</p> <p>1) 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。特に発熱性好中球減少症のリスク因子（65 歳以上、Performance Status 不良、発熱性好中球減少症の既往歴、広範囲放射線照射等の強い前治療歴、腫瘍の骨髄浸潤等）を有する患者においては、G-CSF 製剤の予防投与（一次予防）を考慮すること。</p> <p>2) 投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと [〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照]。</p> <p>3) 特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP 上昇、発</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣発作を起こすおそれがある。]</p> <p>(2) 痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等） [痙攣発作を誘発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p>

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
	<p>熱等の有無を確認すること。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。発熱性好中球減少症が発現した場合は、適切な抗生剤の使用について、最新のガイドライン等を参考にすること。</p> <p>(2) 本剤投与により、全身の発疹や紅斑、血圧低下、気管支痙攣等を含む重篤な過敏反応があらわれることがあるので、本剤投与前には前投薬を行うこと [〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照]。特に本剤の初回及び 2 回目の投与中は患者の状態を注意深く観察すること。過敏反応は本剤投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍、心電図等) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏反応があらわれた場合は、直ちに本剤投与を中止し適切な処置を行うこと。本剤投与により重篤な過敏反応を起こした患者には再投与しないこと。</p> <p>(3) 動物実験 (マウス、ラット、イヌ) において精巣毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>3. 相互作用 本剤は主に CYP3A で代謝される。in vitro 試験で、本剤は P-糖蛋白の基質であること、また、OATP1B1 を阻害することが示されている。 [【薬物動態】の項参照]</p>	<p>3. 相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6[*]、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) [*]及び P 糖蛋白 (P-gp) [*]に対して誘導作用を示し、P-gp [*]、乳癌耐性蛋白 (BCRP) [*]、有機カチオントランスポーター1 (OCT1) [*]及び有機アニオントランスポーター3 (OAT3) [*]に対して阻害作用を示した (※: in vitro データ)。本剤の消失半減期は長いため (4.7~8.4 日)、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)											
	併用注意 (併用に注意すること)												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A を強く阻害する薬剤 ケトコナゾール (注射剤、経口剤は国内未承認) イトラコナゾール クラリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル ボリコナゾール 等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。併用が必要な場合は副作用の発現に十分注意し、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。【薬物動態】の項参照]</td> <td>これら薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A を強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等</td> <td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。【薬物動態】の項参照]</td> <td>これら薬剤の強い CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A を強く阻害する薬剤 ケトコナゾール (注射剤、経口剤は国内未承認) イトラコナゾール クラリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル ボリコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。併用が必要な場合は副作用の発現に十分注意し、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。【 薬物動態 】の項参照]	これら薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	CYP3A を強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。【 薬物動態 】の項参照]	これら薬剤の強い CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
	CYP3A を強く阻害する薬剤 ケトコナゾール (注射剤、経口剤は国内未承認) イトラコナゾール クラリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル ボリコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。併用が必要な場合は副作用の発現に十分注意し、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。【 薬物動態 】の項参照]	これら薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。										
CYP3A を強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。【 薬物動態 】の項参照]	これら薬剤の強い CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル (国内未承認) 等</td> <td>ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。</td> <td>これら薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等</td> <td>リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した。本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。</td> <td>これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等</td> <td>本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。</td> <td>本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル (国内未承認) 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これら薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。	CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した。本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル (国内未承認) 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これら薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。											
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した。本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。											
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等</td> <td>痙攣発作を誘発するおそれがある。</td> <td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。											
併用注意 (併用に注意すること)													

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)	
<p>4. 副作用</p> <p>国内第 I 相臨床試験で本剤 25mg/m²を投与された 44 例中、44 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用 (全 Grade) は好中球減少症 44 例 (100%)、発熱性好中球減少症 24 例 (54.5%)、疲労 24 例 (54.5%)、悪心 21 例 (47.7%)、下痢 20 例 (45.5%)、食欲減退 16 例 (36.4%)、貧血 13 例 (29.5%)、味覚異常 12 例 (27.3%) 等であった。このうち Grade3 以上の主な副作用は、好中球減少症 44 例 (100%)、発熱性好中球減少症 24 例 (54.5%)、貧血 11 例 (25.0%) 等であった。</p> <p>海外第 III 相臨床試験における本剤投与群の安全性評価対象 371 例中、313 例 (84.4%) に副作用が認められた。主な副作用 (全 Grade) は、下痢 135 例 (36.4%)、疲労 110 例 (29.6%)、悪心 106 例 (28.6%)、好中球減少症 81 例 (21.8%)、嘔吐 57 例 (15.4%)、無力症 57 例 (15.4%)、食欲減退 46 例 (12.4%)、味覚異常 38 例 (10.2%) 等であった。このうち Grade3 以上の主な副作用は好中球減少症 79 例 (21.3%)、発熱性好中球減少症 28 例</p>	<p>CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等</p>	<p>本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。</p>	<p>本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</p>
	<p>CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等</p>	<p>本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。</p>	<p>本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</p>
		<p>4. 副作用</p> <p><国内臨床試験></p> <p>去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I / II 相試験において、本剤が投与された 47 例中 31 例 (66.0%) に副作用が認められた。主な副作用は高血圧 (14.9%)、便秘 (14.9%)、疲労 (12.8%)、食欲減退 (12.8%)、体重減少 (10.6%) 及び心電図 QT 延長 (10.6%) 等であった。 (承認時：2014 年 3 月)</p> <p><海外臨床試験></p> <p>ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第 III 相試験で本剤を投与された 800 例中 554 例 (69.3%) に副作用が認められた。主な副作用は疲労 (21.5%)、悪心 (20.1%)、ほてり (15.0%)、食欲減退 (12.6%) 及び無力症 (10.0%) 等であった。 (承認時：2014 年 3 月)</p> <p><国際共同臨床試験></p> <p>化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第</p>	

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
	<p>(7.5%)、下痢 19 例 (5.1%)、白血球減少症 14 例 (3.8%)、疲労 14 例 (3.8%) 等であった。(承認時)</p> <p>「(1) 重大な副作用」及び「(3) その他の副作用」の発現頻度は国内第 I 相臨床試験及び海外第 III 相臨床試験における副作用 (全 Grade) の集計に基づく。なお、これら国内外試験で共に認められておらず、海外市販後でのみ認められている場合は頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制…好中球減少症 (30.1%)、発熱性好中球減少症 (12.5%)、貧血 (10.6%)、白血球減少症 (7.0%)、リンパ球減少症 (0.2%)、血小板減少症 (5.5%) 等の骨髄抑制があらわれ、その結果、好中球減少性敗血症 (0.7%)、敗血症性ショック (0.7%) 等を併発する例も報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照]</p> <p>2) 腎不全 (1.0%) …腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 消化管出血 (1.0%)、消化管穿孔 (頻度不明)、イレウス (0.2%)、重篤な腸炎 (0.5%^{注)}) …消化管出血、消化管穿孔、イレウス、重篤な腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重篤な下痢 (5.1%^{注)}) …重篤な下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な</p>	<p>III 相試験で本剤を投与された 871 例 (日本人 28 例を含む) 中 566 例 (65.0%) に副作用が認められた。主な副作用は疲労 (25.3%)、ほてり (13.4%) 及び悪心 (13.3%) 等であった。</p> <p>(効能・効果に関連する使用上の注意改訂時：2014 年 10 月)</p> <p>以下の副作用の頻度は、国内第 I / II 相試験、海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 痙攣発作 (0.2%) : 痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 血小板減少 (頻度不明) : 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
	<p>処置を行うこと。〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕</p> <p>5) 感染症 (16.1%) …敗血症、肺炎等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 不整脈 (1.0%) …不整脈があらわれることがあるので、本剤投与中は十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 心不全 (頻度不明) …心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) アナフィラキシーショック (頻度不明) …アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 末梢神経障害 (13.3%) …末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕</p> <p>10) 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (頻度不明) …肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明) …播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止する等、</p>	

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
	<p>適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 急性膵炎 (頻度不明) …急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) …皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 心タンポナーデ (頻度不明)、浮腫 (3.9%)、体液貯留 (頻度不明) …心タンポナーデ、浮腫、体液貯留があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 心筋梗塞 (頻度不明)、静脈血栓塞栓症 (1.2%) …心筋梗塞、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>16) 間質性肺疾患…間質性肺疾患 (肺臓炎 (頻度不明)、急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) 等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 臨床試験で認められた Grade3 以上の副作用から頻度を算出した。</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬) ドセタキセルを投与された患者で、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、Radiation Recall 現象が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p>	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)				エンザルタミド (Enzalutamide)						
(3) その他の副作用		20%以上	5~20%未満	1~5%未満	1%未満	(2) その他の副作用		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
	免疫系			過敏症			血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症	
	代謝・栄養系		食欲減退	脱水			心臓			心電図 QT 延長	
	精神系			不眠症			腎臓			頻尿	
	神経系		味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、頭痛、嗜眠、感覚鈍麻			耳			回転性めまい	
	眼			流涙増加			眼			流涙増加	
	血管			低血圧、潮紅、起立性低血圧	高血圧、ほてり		消化器	悪心、痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、鼓腸	口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	
	呼吸器			呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛		全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、けん怠感、体重増加	
	消化器	悪心	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、上腹部痛、口内炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、腹部膨満、歯周病	痔核、口腔内痛		肝臓			肝機能異常	
	皮膚		脱毛症	皮膚乾燥、爪の障害、発疹、紅斑			代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水	
	筋骨格系			筋痙縮、四肢痛、筋力低下、関節痛、筋肉痛	筋骨格痛、背部痛		筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、四肢痛	筋骨格痛、筋痙縮、筋骨格硬直	
	腎臓・泌尿器			血尿、排尿困難	尿失禁、出血性膀胱炎、水腎症、尿閉		神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘	
	全身	疲労	無力症	粘膜の炎症、発熱、けん怠感、インフルエンザ様疾患	疼痛		精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚	
	臨床検査			体重減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ヘモグロビン減少、トランスアミンナーゼ上昇、体重増加、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン増加		生殖系及び乳房		女性化乳房		
							呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血	
					皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	そう痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮膚疹			
					血管	ほてり	高血圧、潮紅				
					その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折(病的骨折を除く)			

上記の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験の更新データ(各47例、850例)及び国際共同第Ⅲ相試験(871例)の集計に基づいている。

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
	<p>5. 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ので、副作用の発現に注意すること。海外第Ⅲ相臨床試験において、65 歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ疲労、好中球減少症、無力症、発熱、浮動性めまい、尿路感染、脱水等の副作用が、また Grade3 以上では好中球減少症及び発熱性好中球減少症等の副作用が多く認められた。国内第Ⅰ相臨床試験において、65 歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ末梢性浮腫、嘔吐、腹部膨満等の副作用が、また Grade3 以上では悪心、発熱性好中球減少症、血小板減少症、食欲減退等の副作用が多く認められた。</p> <p>6. 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。[使用経験がない。]</p> <p>7. 過量投与 本剤を体外に除去する方法は知られていない。過量投与により、骨髄抑制及び胃腸障害等の副作用が増強したことが報告されている。</p> <p>8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 調製時には手袋を着用することが望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。 2) 本剤は投与前に 2 段階の希釈を行う必要がある。必ず 7 頁に示す「調製方法」に従い調製を行うこと。ジェブタナ点滴静注 60mg 及び添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている [【組成・性状】の項参照]。本剤全量に対し添付溶解液全量を使用して溶解することで、カバジタ</p>	<p>5. 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ことから、患者の状態を観察しながら投与すること。</p> <p>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</p> <p>7. 過量投与 症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。 処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
	<p>キセル濃度 10mg/mL のプレミックス液 (希釈の 1 段階目) を調製することができる。</p> <p>3) 輸液と混和した後は速やかに使用すること。やむをえず保存する場合は、室温で 8 時間、冷蔵保存で 48 時間 (いずれも点滴に要する 1 時間を含む) 以内に使用すること。</p> <p>4) 他剤との混注を行わないこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 0.2 又は 0.22 μm のインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p>2) 輸液に混和後の投与液は、過飽和の状態である。結晶が析出している場合は使用しないこと。</p> <p>3) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすおそれがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。</p> <p>(3) その他</p> <p>ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) ラットにおける 10 サイクル反復投与毒性試験において、カバジタキセル 10~20mg/kg 投与群 (AUC に基づく臨床曝露量の約 6 倍) で、軽微から軽度の水晶体囊下の水晶体線維膨化及び変性が認められた。この変化は 8 週間の休薬後においても完全には回復しなかった。なお、5mg/kg の用量 (AUC に基づく臨床曝露量の約 2.5~3 倍) では水晶体の病理組織学的所見はみられなかった。</p> <p>(2) カバジタキセルのヒトリンパ球を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験で、倍数体細胞数の増加がみられたが染色体の構造異常はみられなかった。また、<i>in vivo</i> ラット骨髄小核試験で</p>	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	カバジタキセル アセトン付加物 (Cabazitaxel Acetate)	エンザルタミド (Enzalutamide)
	0.5mg/kg 以上の用量で有核細胞の増加がみられた。 (3) マウスにカバジタキセルを単回静脈内投与した試験において、脳のニューロン壊死あるいは空胞化、並びに頸髄の軸索腫脹及び変性が認められた。マウスに 1 分間又は 1 時間かけて単回静脈内投与したときの中樞神経毒性に関する最小の無影響量は 10mg/kg (動物の曝露量は AUC の比較で臨床曝露量の約 7 倍) であった。	
添付文書の 作成年月	2014 年 12 月	2015 年 11 月

最新の添付文書を参照すること

2010年0月作成（第1版）

放射性医薬品・抗悪性腫瘍剤

貯法：遮光して室温保存
有効期間：検定日より14日間
(ラベルにも記載)

劇薬
処方箋医薬品^(注)

ゾーフィゴ静注

放射性医薬品基準 塩化ラジウム (²²³Ra)
注射液

日本標準商品分類番号 874291	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2013年5月



Xofigo injection

(案)

D1

■ 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0に準じる。

■ 使用上の注意

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
 - 炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎等）の患者〔本剤の主な排泄経路は糞中であるため、症状を増悪させるおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照〕
 - 脊髄圧迫のある患者又は脊髄圧迫の可能性のある患者には、本剤投与前に適切な処置を行うこと。
 - 本剤は放射性医薬品のため、本剤投与中及び投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

■ 組成・性状

販売名	ゾーフィゴ静注
成分	1 バイアル (5.6mL) 中、塩化ラジウム (²²³ Ra) としてラジウム 223 を 6,160kBq 含有 (検定日時において)
添加物	塩化ナトリウム : 35.3mg クエン酸ナトリウム水和物 : 46.5mg pH調整剤
色・性状	無色澄明の注射液
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1
pH	6.0~8.0

■ 効能・効果

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

効能・効果に関連する使用上の注意

- 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

■ 用法・用量

通常、成人には、1回 55kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

本剤の投与延期・中止の目安

副作用	処置
グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。
グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。
グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。

3. 副作用

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された49例中27例(55.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血15例(30.6%)、リンパ球減少12例(24.5%)、血小板減少6例(12.2%)、下痢5例(10.2%)、悪心5例(10.2%)等であった。(承認時)

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された600例中386例(64.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心125例(20.8%)、貧血110例(18.3%)、下痢100例(16.7%)、骨痛95例(15.8%)、疲労73例(12.2%)等であった。(承認時)

副作用の頻度は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

骨髄抑制：好中球減少(3.9%)、血小板減少(7.4%)、貧血(19.3%)、白血球減少(3.2%)、リンパ球減少(2.0%)、汎血球減少(1.7%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系		浮動性めまい、嗜眠、頭痛	
消化器	悪心、下痢、嘔吐、食欲減退	便秘、腹痛	上腹部痛
呼吸器		呼吸困難	咳嗽
肝臓			AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇
筋・骨格系	骨痛	関節痛	筋骨格痛
その他	疲労	発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水	全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒

4. 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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 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。[使用経験がない。]

6. 過量投与

臨床試験において、本剤を過量投与した症例は報告されていない。国外第 I 相臨床試験において、本剤単回投与の最高用量である 276kBq/kg では用量制限毒性は認められなかった。

本剤に特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は血液毒性や胃腸障害が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

7. 適用上の注意

- 投与速度：約 1 分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
- 希釈又は他剤と混合しないこと。
- バイアルは一回限りの使用とすること。
- 投与前に目視による確認を行い、注射液に変色や微粒子が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。
- 投与前後に、静脈ラインを生理食塩液でフラッシュすること。
- 投与量は以下の式で算出する。

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg)}}{\text{減衰係数}^* \times 1,100\text{Bq/mL}}$$

※：「有効成分に関する理化学的知見」の項参照

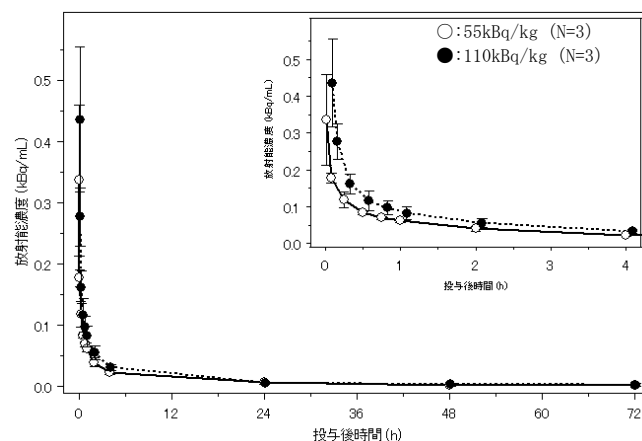
8. その他の注意

- 放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。
- 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。

■ 薬物動態

1. 血中濃度

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg 又は 110kBq/kg を単回投与後、血中放射能濃度は速やかに減少した（各々 N=3）¹⁾。



日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg 又は 110kBq/kg を単回投与後の血中放射能濃度推移（算術平均値±標準偏差）

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg 又は 110kBq/kg を単回投与後の血中放射能の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	55kBq/kg (N=3)	110kBq/kg (N=3)
AUC (kBq·h/mL)	0.674/13.9	0.812/21.2
Cmax (kBq/mL)	0.323/35.6	0.425/28.3
t _{1/2} (h)	18.8/19.7	15.4/53.3

また、国外第 I 相試験において検討された用量範囲（51～276kBq/kg）で薬物動態はおおむね線形性を示すと考えられた²⁾。国外第 I 相試験の成績から反復投与による本薬の薬物動態への影響は認められず、蓄積性は臨床的に問題にならないと考えられた³⁾。（注：承認用法・用量：1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。）

2. 分布

本剤投与後、ラジウム 223 は主に骨及び骨転移部位に分布、又は腸管内に排出される。日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg 及び 110kBq/kg を単回投与後、骨への放射能の取り込みは投与 2 時間後までに最大となり、骨中放射能の投与放射能に対する割合の平均値は 52%であった。腸管内放射能は投与 6 時間後に最大となり、投与放射能に対する割合の平均値は 64%であった。心臓、肝臓、腎臓、膀胱、脾臓等の臓器への特異的な取り込みは認められなかった（N=6）¹⁾。（注：承認用法・用量：1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。）

3. 代謝

ラジウム 223 は二価陽イオン (²²³Ra²⁺) の放射性同位元素であり、アクチニウム系列の壊変により消失し、代謝は受けない。

4. 排泄

本剤投与後のラジウム 223 の主要排泄経路は糞中排泄である。日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg を単回投与 72 時間後の累積糞中排泄率の平均値は 56%、単回投与 48 時間後の累積尿中排泄率の平均値は 1.5%であった（N=3）。肝胆道系排泄は認められなかった。日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg 及び 110kBq/kg を単回投与 7 日後の全身放射能の残存率の平均値は 22%であった

(N=6)¹⁾。(注：承認用法・用量：1回 55kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。)

5. 吸収線量

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg 及び 110kBq/kg を単回投与後の体内分布データから、MIRD 法に基づき吸収線量を算出した (N=4)¹⁾。(注：承認用法・用量：1回 55kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。)

臓器・組織	平均値 (mGy/MBq)	変動係数 (%)
骨形成細胞	761	17
赤色骨髄	91.6	17
大腸壁上部	24.4	41
大腸壁下部	18.8	44
全身	14.0	20
小腸壁	5.42	34
腎臓	2.00	17
肝臓	1.87	17
膀胱壁	1.54	84
心臓壁	0.954	34
卵巣	0.269	36
胆嚢壁	0.151	35
子宮	0.144	33
胃壁	0.0775	32
副腎	0.0635	20
筋肉	0.0605	25
膵臓	0.0604	26
脳	0.0498	17
脾臓	0.0439	26
精巣	0.0330	27
肺	0.0323	18
甲状腺	0.0318	17
皮膚	0.0313	21
胸腺	0.0223	17
胸部	0.0169	18

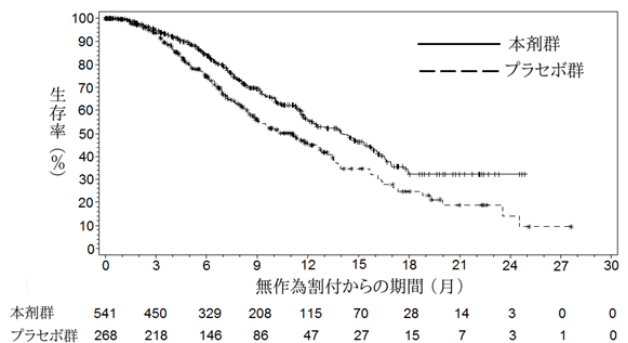
■ 臨床成績

1. 国内第Ⅱ相試験⁴⁾

ドセタキセル水和物に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者^{*1)}を対象に、標準的治療^{*2)}との併用で、本剤 55kBq/kg を4週間間隔で6回投与する非盲検非対照試験を実施した。本剤が投与された49例において、主要評価項目である投与開始後12週時点における総ALPのベースラインからの変化率の平均値(95%信頼区間)は-19.3(-28.0~-10.7)%であった。

2. 国外第Ⅲ相試験⁵⁾

ドセタキセル水和物に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者^{*1)}を対象に、標準的治療^{*2)}との併用で、本剤 55kBq/kg 又はプラセボを4週間間隔で6回投与する二重盲検無作為化比較試験を実施した。主要評価項目である全生存期間(OS)の中間解析(本剤群 541例、プラセボ群 268例)において、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意なOSの延長が認められた[中央値(95%信頼区間)：本剤群 14.0(12.0~15.8)ヵ月、プラセボ群 11.1(8.8~12.9)ヵ月、ハザード比(95%信頼区間)：0.681(0.542~0.857)、p=0.00096(層別 log-rank 検定)、2010年10月14日データカットオフ]。



※1：内臓転移又は短径3cmを超えるリンパ節腫脹のある患者、クローン病又は潰瘍性大腸炎の患者、半身外部放射線治療歴のある患者、切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫のある患者は除外した。

※2：局所的な外部放射線治療、鎮痛剤、コルチコステロイド製剤、LH-RH アゴニスト製剤、LH-RH アンタゴニスト製剤、抗アンドロゲン製剤、エストロゲン製剤、ビスホスホネート製剤、デノスマブ(遺伝子組換え)等。なお、デノスマブ(遺伝子組換え)は国内第Ⅱ相試験でのみ併用が許容された。

■ 薬効薬理

ラジウム 223 は、カルシウムに類似した性質を有しており、骨転移巣のように骨代謝が亢進している部位に集積し、高エネルギーのアルファ線を放出することにより、近接する腫瘍細胞等に対してDNA二重鎖切断等を誘発し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{6~8)}。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：塩化ラジウム(²²³Ra)

Radium(²²³Ra) chloride

化学名：塩化ラジウム(²²³Ra)

分子式：²²³RaCl₂

分子量：293.91

放射線核種の特長(²²³Raとして)

物理的半減期：11.43日

アルファ線エネルギー：5.0~7.5MeV(95.3%)

ベータ線エネルギー(平均)：0.445MeV, 0.492MeV(3.6%)

ガンマ線エネルギー：0.01~1.27MeV(1.1%)

減衰表

経過日数	減衰係数	経過日数	減衰係数
-14	2.39	1	0.96
-13	2.24	2	0.90
-12	2.11	3	0.85
-11	1.99	4	0.80
-10	1.87	5	0.75
-9	1.76	6	0.71
-8	1.66	7	0.67
-7	1.56	8	0.63
-6	1.47	9	0.59
-5	1.38	10	0.56
-4	1.30	11	0.52
-3	1.22	12	0.49
-2	1.15	13	0.46
-1	1.08	14	0.44
0	1.02		

(注)経過日数は、検定日の前(-)又は後の日数を示す。

■ 包 装

注射剤

6,160kBq 1バイアル

■ 主要文献

- 1) Zurth C: バイエル薬品社内資料[去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験] (2015)
- 2) O' Bryan-Tear G : バイエル薬品社内資料[骨転移を有する進行性がん患者を対象とした国外第 I 相臨床試験] (2012)
- 3) O' Bryan-Tear G : バイエル薬品社内資料[去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第 I 相臨床試験] (2012)
- 4) Schwarzenberger P: バイエル薬品社内資料[症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 II 相臨床試験] (2014)
- 5) Petrenciuc O: バイエル薬品社内資料[症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第 III 相臨床試験] (2015)
- 6) Bruland OS et al.: Clin Cancer Res, 12, 6250s (2006)
- 7) Kassis AI et al.: J Nucl Med, 46, 4S (2005)
- 8) Heier-Baardson H: バイエル薬品社内資料[塩化ラジウム (^{223}Ra) の DNA 分子二重鎖切断誘発作用] (2008)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元（輸入）バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1	効能・効果及びその設定根拠.....	2
1.8.1.2	用法・用量及びその設定根拠.....	3
1.8.1.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.1.4	参考文献.....	11

1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1.1 効能・効果（案）

効能・効果	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌
-------	-----------------

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
 (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.1.2 設定根拠

1.8.1.1.2.1 効能・効果（案）の設定根拠

症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC: Castration-Resistant Prostate Cancer）患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である国外第Ⅲ相臨床試験（試験 BC1-06）の中間解析において、塩化ラジウム（²²³Ra）注射液（以下、本剤）群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に全生存期間（OS: Overall Survival）の延長が認められた。また、2回目の解析においても、同様の結果が得られた（2.5.4.1.1.1 参照）。さらに、ベースライン特性〔総 ALP 220U/L 未満及び 220U/L 以上、ビスホスホネートの併用の有無、ドセタキセル治療歴の有無、ECOG-PS（グレード 1 以下及び 2 以上）別の OS の部分集団解析を行った結果、いずれの部分集団においても、全体集団での結果と一致していた。このことから、本剤による OS の延長効果はいずれの部分集団においても期待できると考えられる（2.5.4.1.7.1 参照）。治験薬投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤群の方がプラセボ群よりも低く、本剤の忍容性及び安全性プロファイルは良好であることが示された（2.5.5.3.2.1 参照）。

以上の結果より、非日本人において本剤は良好なベネフィット・リスクバランスを有することが示された。

国内における開発として、まず、日本人の骨転移を有する CRPC 患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験 15354）において、安全性、体内分布、線量測定及び薬物動態を検討した。また、日本人の骨転移を有する症候性 CRPC 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験 16430）において、本剤の有効性及び安全性を検討した。

試験 15354 と国外第Ⅰ相試験（試験 BC1-05 及び試験 BC1-08）の結果を用いて、日本人と非日本人集団の薬物動態、体内分布及び吸収線量を比較したところ、薬物動態及び体内分布は同様であり、吸収線量についても顕著な差は認められなかった（2.5.3.2 参照）。

試験 16430 について 20■■年■■月■■日をカットオフ日とするデータに基づき評価した結果、主要評価項目である第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率（平均±SD）は、-19.3 ±30.1%であり、事前に決められていた規準（95%信頼区間の上限値が 0 を下回る）を満たしたことから、試験 16430 と試験 BC1-06 との間で総 ALP の結果に一貫性が示されたと判断した。その他の骨代謝マーカー（骨型 ALP、PINP、CTX-I、ICTP）においても国外臨床試験から得られた試験結果との間で大きな違いは認められなかった。このことから、日本人においても本剤投与による骨転移部の活動性低下が期待できると考えられる。前立腺特異抗原（PSA: Prostate-

Specific Antigen) についても、試験 BC1-06 と同様の傾向が認められた。また、投与後の 6 ヶ月生存率及び 6 ヶ月時点の SSE の非イベント発現率は、試験 BC1-06 の成績から算出した値と比較しても良好であった。さらに、疼痛及び QOL の改善が認められ、本剤の疼痛緩和及び QOL 改善に対する効果が示された (2.5.4.2 参照)。以上のことから、日本人においても、非日本人と同様の有効性が期待できると考える。

試験 15354 及び試験 16430 において得られた安全性の結果、並びに国外試験の結果より、有害事象の発現プロファイルは国内外でおおむね同様であり、日本人集団において新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、本剤の安全性プロファイルは、日本人集団と非日本人集団のいずれにおいても良好であった (2.7.4.2.1.6 参照)。

これらのことから、日本人においても非日本人と同様の良好なベネフィット・リスクバランスが期待できると判断した。

以上、試験 BC1-06、試験 15354 及び試験 16430 の成績より、「効能・効果」（案）として“骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌”を設定した。

1.8.1.1.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

試験 BC1-06 及び試験 16430 の対象患者を考慮し、“内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。”を記載することとした。

また、本剤の有効性及び安全性を確認した試験 BC1-06 及び試験 16430 での対象患者を記載した「臨床成績」の項を参照し、得られた臨床エビデンスに基づいて適応患者を適切に選択できるよう、“「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。”を記載することとした。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.1.2.1 用法・用量（案）

用法・用量	通常、成人には、1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。
-------	--

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。 [「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照]

本剤の投与延期・中止の目安

副作用	処置
グレード 3 以上の好中球減少, 貧血, 血小板減少	グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する. 前回投与から 6 週間以内にグレード 2 以下に回復しない場合には, 投与を中止する.
グレード 3 以上の下痢, 悪心, 嘔吐, 便秘	グレード 2 以下に回復するまで投与を延期し, 回復を確認後, 投与を再開する.

グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。
--------------	------------------------

グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0に準じる。

1.8.1.2.2 設定根拠

1.8.1.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠

国外第Ⅰ相臨床試験（試験 ATI-BC-1）において、前立腺癌及び乳癌患者における最高276kBq/kgまでの単回投与時の忍容性、及び55kBq/kgを3週間ごとに5回反復投与並びに138kBq/kgを6週間ごとに2回反復投与したとき（いずれも総投与量276kBq/kg）の忍容性が確認された。また、最低用量（51kBq/kg）における好中球数の最下点（15～20日後、回復は1～2週後）に基づいて、国外第Ⅱ相臨床試験（試験 BC1-02）及びその後の試験では投与間隔として試験 ATI-BC-1 で採用した3週間ではなく4週間を選択した。その後、試験 BC1-02 において、前立腺癌患者に55kBq/kgを4週間ごとに4回反復投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、OSの延長及び良好な安全性プロファイルが示されたことを受け、第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）では投与回数を増やし、55kBq/kgを4週間ごとに6回投与することとした（2.7.3.4.2参照）。

1.8.1.1.2.1 のとおり、試験 BC1-06 の中間解析において、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意なOSの延長が認められ、2回目の解析においても同様の結果が得られた。また、本剤の忍容性及び安全性は良好であった。

2つの国外第Ⅱ相試験（BC1-03及びBC1-04）において、骨型ALP及びPSAについての用量反応性を検討した結果、55kBq/kg以上の用量で同程度の結果が得られ、このことから55kBq/kgの用量は支持された（2.7.3.4.2.1.3参照）。

国内では、試験15354（コホート1及び拡大コホート）及び試験16430において、試験BC1-06と同一の用法・用量を用い、骨転移を有する日本人のCRPC患者における本剤の有効性、安全性を評価した。なお、試験15354のコホート2においては、110kBq/kgの単回投与の後、55kBq/kgを4週間ごとに最大5回まで投与できることとした。また、試験15354では薬物動態についての検討も行った。

1.8.1.1.2.1 のとおり、試験15354及び国外第Ⅰ相試験の結果より、日本人と非日本人の薬物動態、体内分布及び排泄は同程度であり、吸収線量についても顕著な差はないと考えられる。また、試験16430の主要評価項目に関して事前に設定した規準を満たしたこと、並びに他の評価項目の総合的な評価により本剤の有効性が支持されることから、日本人においても非日本人と同様の有効性が期待できると考える。さらに、試験15354及び試験16430より得られた安全性の結果から、有害事象の発現プロファイルは国内外でおおむね同様であり、日本人集団における新たな安全性上の懸念は認められず、日本人においても本剤の安全性プロファイルは良好であった。

以上のとおり、試験BC1-06の結果から本剤55Bq/kgを4週間ごとに6回投与した際の非日本人における良好なベネフィット・リスクバランスが示されたこと、並びに試験15354及び試験16340の結果から日本人患者においても非日本人と同様のベネフィット・リスクバランスが期待できることから、上記の「用法・用量」（案）を設定した。

なお、2014年より、米国立標準技術研究所（NIST: National Institute of Standards and Technology）によるラジウム223の標準の見直しが始まり、2008年に確立された一次標準で

得られた数値と比べて約 10.5%高い値になることが報告された(2.3.P.6、2.5 参照)。NIST 一次標準の数値の変更に対応するため、本剤の承認を得ている国では、表示及び規格の変更申請を行うこととした。本承認申請に際しては、NIST 一次標準の数値の変更を反映した用法・用量及び本剤の放射能濃度の表示を用いた。この一次標準の変更前後で製剤は同等であり、投与されるラジウム 223 の量に変更がないことから、本剤の有効性及び安全性への影響はない。添付文書（案）の設定根拠においては、2015 年 2 月までに実施された臨床試験に用いた投与量の表示を、2015 年に報告された NIST 標準に基づく数値で記載することとした（2.5 参照）。

1.8.1.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

試験 BC1-06 及び試験 16430 で用いた併用薬/併用治療、並びに臨床試験で用いた投与延期及び中止基準を踏まえ「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のように設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。〔「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」の項参照〕

本剤の投与延期・中止の目安

副作用	処置
グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。
グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。
グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。

グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0に準じる。

1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1 警告

警告（案）	設定根拠
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	本剤は抗腫瘍効果を有する放射性医薬品であり、特に注意が必要であるため、本邦で承認されている抗悪性腫瘍剤及び放射性医薬品の添付文書を参考に設定した。

1.8.1.3.2 慎重投与

慎重投与（案）	設定根拠
(1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照〕	本剤の投与により血液毒性の発現が報告されているため、骨髄抑制のある患者では骨髄抑制が強くあらわれるおそれがある。
(2) 炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎等）の患者〔本剤の主な排泄経路は糞中であるため、症状を増悪させるおそれがある。〕	本剤の主な排泄経路は糞中であり、放射線曝露により炎症性腸疾患の症状を増悪させるおそれがある。また、クローン病、潰瘍性大腸炎の患者は臨床試験では除外されており、有効性及び安全性は検討されていない。

1.8.1.3.3 重要な基本的注意

重要な基本的注意（案）	設定根拠
(1) 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重大な副作用」の項参照〕	本剤の投与により血液毒性の発現が報告されており、骨髄抑制があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行う必要がある。異常が認められた場合は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の本剤の投与延期又は中止の基準を考慮するため設定した。
(2) 脊髄圧迫のある患者又は脊髄圧迫の可能性のある患者には、本剤投与前に適切な処置を行うこと。	本剤は骨代謝が亢進している部位に集積する性質があるため、これらの患者では脊髄圧迫の治療が優先される。本剤投与開始前又は各投与前にこれらの患者には適切な処置を行う必要があることから設定した。
(3) 本剤は放射性医薬品のため、本剤投与中及び投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	動物での生殖試験は実施していないが、放射線照射により精子形成に潜在的な影響を及ぼす可能性があるため、本剤投与中及び投与後6ヵ月間は避妊が必要である。また、妊孕性に関する本剤の影響を検討した動物試験は実施していないが、本剤は妊孕性に影響を及ぼす潜在的なリスクがあることを否定できない。そのため、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮することから設定した。

1.8.1.3.4 副作用

副作用（案）	設定根拠																												
<p>骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された49例中27例（55.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血15例（30.6%）、リンパ球減少12例（24.5%）、血小板減少6例（12.2%）、下痢5例（10.2%）、悪心5例（10.2%）等であった。（承認時）</p> <p>骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された600例中386例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心125例（20.8%）、貧血110例（18.3%）、下痢100例（16.7%）、骨痛95例（15.8%）、疲労73例（12.2%）等であった。（承認時）</p> <p>副作用の頻度は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>骨髄抑制：好中球減少（3.9%）、血小板減少（7.4%）、貧血（19.3%）、白血球減少（3.2%）、リンパ球減少（2.0%）、汎血球減少（1.7%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与と延期又は中止等の適切な処置を行うこと。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="204 1420 847 1946"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>浮動性めまい、嗜眠、頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、下痢、嘔吐、食欲減退</td> <td>便秘、腹痛</td> <td>上腹部痛</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td>咳嗽</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、 γ-GTP 上昇</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>骨痛</td> <td>関節痛</td> <td>筋骨格痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水</td> <td>全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	精神神経系		浮動性めまい、嗜眠、頭痛		消化器	悪心、下痢、嘔吐、食欲減退	便秘、腹痛	上腹部痛	呼吸器		呼吸困難	咳嗽	肝臓			AST (GOT) 上昇、 γ-GTP 上昇	筋・骨格系	骨痛	関節痛	筋骨格痛	その他	疲労	発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水	全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒	<p>骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験16430）及び国外第Ⅲ相試験（試験BC1-06）において報告された本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）のうち、主な副作用を概要に記載した。</p> <p>「重大な副作用」については、上記2試験及び企業中核データシートに基づき、特に注意を要する副作用として骨髄抑制を記載した。国外第Ⅲ相試験（試験BC1-06）において、好中球減少、血小板減少、白血球減少及び汎血球減少の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向がみられた。国内第Ⅱ相試験（試験16430）においては、貧血及びリンパ球減少の発現頻度が比較的高い傾向であった。</p> <p>「その他の副作用」については、「重大な副作用」に記載した事象を除き、上記2試験で4例以上認められた副作用を記載した。</p>
	5%以上	1～5%未満	1%未満																										
精神神経系		浮動性めまい、嗜眠、頭痛																											
消化器	悪心、下痢、嘔吐、食欲減退	便秘、腹痛	上腹部痛																										
呼吸器		呼吸困難	咳嗽																										
肝臓			AST (GOT) 上昇、 γ-GTP 上昇																										
筋・骨格系	骨痛	関節痛	筋骨格痛																										
その他	疲労	発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水	全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒																										

表 1.8.1- 1 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）及び国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の本剤群を合計した計 649 例において 4 例以上報告された副作用

副作用*	国内第Ⅱ相試験 (N=49)		国外第Ⅲ相試験 (N=600)		合計 (N=649)	
	発現 例数	発現頻度 (%)	発現 例数	発現頻度 (%)	発現 例数	発現頻度 (%)
悪心	5	10.2	125	20.8	130	20.0
貧血	15	30.6	110	18.3	125	19.3
下痢	5	10.2	100	16.7	105	16.2
骨痛	1	2.0	95	15.8	96	14.8
疲労			73	12.2	73	11.2
嘔吐	1	2.0	55	9.2	56	8.6
血小板減少症〔血小板減少〕			42	7.0	42	6.5
食欲減退			40	6.7	40	6.2
便秘	2	4.1	26	4.3	28	4.3
好中球減少症〔好中球減少〕	1	2.0	23	3.8	24	3.7
白血球減少症〔白血球減少〕			17	2.8	17	2.6
発熱	1	2.0	15	2.5	16	2.5
体重減少			14	2.3	14	2.2
無力症			13	2.2	13	2.0
リンパ球数減少〔リンパ球減少〕	12	24.5			12	1.8
汎血球減少症〔汎血球減少〕	1	2.0	10	1.7	11	1.7
味覚異常			10	1.7	10	1.5
関節痛			9	1.5	9	1.4
浮動性めまい			9	1.5	9	1.4
呼吸困難			9	1.5	9	1.4
末梢性浮腫			8	1.3	8	1.2
嗜眠			8	1.3	8	1.2
腹痛			7	1.2	7	1.1
脱水			7	1.2	7	1.1
頭痛			7	1.2	7	1.1
血小板数減少〔血小板減少〕	6	12.2			6	0.9
全身健康状態低下			6	1.0	6	0.9

上腹部痛			5	0.8	5	0.8
倦怠感			5	0.8	5	0.8
尿路感染			5	0.8	5	0.8
筋骨格痛			5	0.8	5	0.8
白血球数減少〔白血球減少〕	4	8.2			4	0.6
悪寒			4	0.7	4	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔AST (GOT) 上昇〕	1	2.0	3	0.5	4	0.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔γ-GTP 上昇〕			4	0.7	4	0.6
咳嗽			4	0.7	4	0.6
リンパ球減少症〔リンパ球減少〕			1	0.2	1	0.2
好中球数減少〔好中球減少〕	1	2.0			1	0.2
注射部位疼痛〔注射部位反応〕			1	0.2	1	0.2
注射部位発疹〔注射部位反応〕			1	0.2	1	0.2
注射部位反応〔注射部位反応〕			1	0.2	1	0.2
注射部位腫脹〔注射部位反応〕			1	0.2	1	0.2

*：副作用名は MedDRA/J 17.1 の基本語で集計した。〔 〕内の表示は添付文書で使用している副作用名を記載した。

1.8.1.3.5 高齢者への投与

高齢者への投与（案）	設定根拠
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しており、投与にあたっては注意が必要であることから設定した。 なお、国外第Ⅲ相臨床試験において、65歳以上の成人（高齢者）と65歳未満の成人では安全性及び有効性に概して相違はなく、高齢者において用量調整は必要ないと考えられている。

1.8.1.3.6 小児等への投与

小児等への投与（案）	設定根拠
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。[使用経験がない。]	小児等に対する使用経験がないことから設定した。

1.8.1.3.7 過量投与

過量投与（案）	設定根拠
臨床試験において，本剤を過量投与した症例は報告されていない。国外第Ⅰ相臨床試験において，本剤単回投与の最高用量である 276kBq/kg では 用量制限毒性は認められなかった。 本剤に特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は血液毒性や胃腸障害が発現する可能性があるため，患者の状態を十分に観察し，症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。	臨床試験での情報を記載した。 また，本剤に特異的な解毒剤はないため，過量投与により副作用を発現した場合の対応を記載した。

1.8.1.3.8 適用上の注意

適用上の注意（案）	設定根拠
(1) 投与速度：約 1 分間かけて緩徐に静脈内投与すること。	本剤を静脈内投与する際の投与速度の目安を記載した。
(2) 希釈又は他剤と混合しないこと。	本剤は調製済みの製剤である。また，配合禁忌を検討した試験は実施していない。
(3) バイアルは一回限りの使用とすること。	本剤は分注不可のため設定した。
(4) 投与前に目視による確認を行い，注射液に変色や微粒子が認められる場合，容器に破損が認められる場合等，異常が認められる場合には使用しないこと。	投与前及び投与時の注意事項を記載した。
(5) 投与前後に，静脈ラインを生理食塩液でフラッシュすること。	
(6) 投与量は以下の式で算出する。 $\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg)}}{\text{減衰係数}^* \times 1,100\text{kBq/mL}}$ ※：「有効成分に関する理化学的知見」の項参照	投与量の算出式を記載した。

1.8.1.3.9 その他の注意

その他の注意（案）	設定根拠
(1) 放射線曝露により，二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。	アルファ線は発癌性を有するとされており、放射線曝露により二次発癌や遺伝子変異を引き起こすリスクが増加する可能性がある。 なお、最長3年間の追跡調査を設けた臨床試験において、本剤に起因する悪性腫瘍は報告されていない。
(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。	本剤は放射性医薬品に係る法規制に基づいて適正に使用する必要があるため、本邦で承認されている放射性医薬品の添付文書を参考に記載した。

1.8.1.4 参考文献

該当なし。

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

ゾーフィゴ静注の有効成分である塩化ラジウム (^{223}Ra) は、今後、放射性医薬品基準において一般名が定義されることから、医薬品一般的名称 (JAN) には収載されていない。

一般名 (予定) : 予定される一般的名称は、以下のとおりである。

日本名 : 塩化ラジウム (^{223}Ra)

英名 : Radium (^{223}Ra) chloride

化学名 :

日本名 : 塩化ラジウム (^{223}Ra)

英名 : Radium (^{223}Ra) chloride

(2) INN

塩化ラジウム (^{223}Ra) は既に確立された名称であるため、INN には収載されていない。

(3) 放射性医薬品基準収載名 (収載希望)

放射性医薬品基準への収載を希望する名称は以下のとおりである。

塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	塩化ラジウム (^{223}Ra) 及びその製剤																
構造式	$^{223}\text{RaCl}_2$																
効能・効果	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌 <効能・効果に関連する使用上の注意> (1) 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。																
用法・用量	通常、成人には、1回 55kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。 (2) 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照] 本剤の投与延期・中止の目安 <table border="1" data-bbox="422 1019 1120 1370"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少</td> <td>グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘</td> <td>グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>グレード4のその他の事象</td> <td>7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0に準じる。	副作用	処置	グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。	グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。	グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。								
副作用	処置																
グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。																
グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。																
グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。																
劇薬等の指定																	
市販名及び有効成分・分量	ゾーフイゴ静注 1バイアル (5.6mL) 中、塩化ラジウム (^{223}Ra) としてラジウム 223 を6160kBq含有 (検定日時において)																
毒性	急性 <table border="1" data-bbox="386 1646 1161 1800"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (kBq/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>雌雄</td> <td>静脈内</td> <td>2762</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>雌雄</td> <td>静脈内</td> <td>>3404</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>雌雄</td> <td>静脈内</td> <td>497</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	性	投与経路	概略の致死量 (kBq/kg)	マウス	雌雄	静脈内	2762	ラット	雌雄	静脈内	>3404	イヌ	雌雄	静脈内	497
動物種	性	投与経路	概略の致死量 (kBq/kg)														
マウス	雌雄	静脈内	2762														
ラット	雌雄	静脈内	>3404														
イヌ	雌雄	静脈内	497														

毒性 (続き)	亜急性					主な所見
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (kBq/kg)	無毒性量 (kBq/kg)	
	ラット	3 ヶ月間 ^a	静脈 内	22、359、 718	<22	<p>≥22：一般状態の悪化、肢の全/部分麻痺、死亡/早期屠殺、白血球・好中球・好酸球・リンパ球↓、尿中電解質の変化、脾臓における髓外造血↑、大腿骨/胸骨の成長線破壊、大腿骨/胸骨骨髓における細胞密度↓、胆管の過形成、肝臓における核の肥大</p> <p>≥359：歯の異常、体重↓、摂餌量↓、ヘモグロビン・赤血球・ヘマトクリット・血小板↓、MCV・MCH↑、A/G比↓、グロブリン↑、ALT・AST・クレアチニン・リン↑、トリグリセリド・クロール↓、尿中GGT↓、尿中クレアチニン↓、肝臓・腎臓重量↓、歯の破折・腫瘤/結節、子宮内膜間質ポリープ、歯槽骨/大腿骨/胸骨における線維骨病変、大腿骨/胸骨の骨細胞/骨芽細胞↓、大腿骨/胸骨の過骨症、腎臓における核の肥大、骨肉腫</p> <p>718：マグネシウム↓</p>
	イヌ	6 ヶ月間 ^b	静脈 内	55	<55	<p>55：白血球・顆粒球・血小板数↓、M/E比↓、骨特異的ALP↓、血清N-テロペプチド↓、非転位性の骨盤骨折（安静・保存療法により治癒）、骨髓の肉眼所見（全体的に暗褐色～赤紫色で脂肪組織なし）、大腿骨近位部骨髓の肉眼所見（膠様）、胸骨/椎骨骨髓の造血細胞密度↓、骨梁の骨融解、脾臓・肝臓における髓外造血↑・色素蓄積↑</p>
	a：4週間ごとに4回投与後、12ヶ月間の観察期間あり					
	b：4週間ごとに6回投与後、約4週間の観察期間あり					
慢性	動物種					主な所見
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (kBq/kg)	無毒性量 (kBq/kg)	
	ラット	11 ヶ月間 ^c	静脈 内	28、55、 110	<28	<p>≥28：一般状態の悪化、歯の異常、体重↓、腫脹/腫瘤/結節、死亡/早期屠殺、白血球・白血球分画↓、赤血球↓、網状赤血球↑（代償性）、MCH・MCV↑、リン↑、プロトンビン時間↓、脾臓重量↑、大腿骨の成長線の異常を伴う骨量減少/線維化、骨肉腫</p> <p>≥55：摂餌量↓、血小板↓、ALP↓</p> <p>110：ヘモグロビン↓、ヘマトクリット↓、ALT↑、大腿骨骨芽細胞/骨細胞↓、胸骨骨髓における細胞密度↓、胸骨骨量↓、肝細胞における巨大核、脾臓における髓外造血↑</p>
	c：4週間ごとに12回投与後、4週間の観察期間あり					

副作用	<p>国内第 I 相試験（試験 15354）及び国内第 II 相試験（試験 16430）において、55kBq/kg を 4 週間ごとに最大 6 回静脈内投与した安全性解析対象例 65 例中 34 例（52.3%）に副作用が認められた。</p> <p>副作用発現割合（臨床検査値異常を含む） 34/65=52.3%</p> <table border="1" data-bbox="416 524 1118 842"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> <th>（発現割合）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>18</td> <td>（27.7%）</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数減少</td> <td>13</td> <td>（20.0%）</td> </tr> <tr> <td>血小板数減少</td> <td>7</td> <td>（10.8%）</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>5</td> <td>（7.7%）</td> </tr> <tr> <td>白血球数減少</td> <td>5</td> <td>（7.7%）</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right;">等</td> </tr> </tbody> </table> <p>（MedDRA Version 17.0 の基本語）</p>	副作用の種類	例数	（発現割合）	貧血	18	（27.7%）	リンパ球数減少	13	（20.0%）	血小板数減少	7	（10.8%）	下痢	5	（7.7%）	白血球数減少	5	（7.7%）	等		
副作用の種類	例数	（発現割合）																				
貧血	18	（27.7%）																				
リンパ球数減少	13	（20.0%）																				
血小板数減少	7	（10.8%）																				
下痢	5	（7.7%）																				
白血球数減少	5	（7.7%）																				
等																						
会社	バイエル薬品株式会社 製剤：輸入																					

添付資料番号	前回提出「0003」からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General information - Nomenclature / Radium-223 chloride drug substance	S.1.1.01#009507527_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Structure / Radium-223 chloride drug substance	S.1.2.01#009507529_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information - General Properties / Radium-223 chloride drug substance	S.1.3.01#009508848_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / Radium-223 chloride drug substance	S.2.1.01#009499949_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし (0003時に改訂)	Manufacturing Process - Flow Diagram / Radium-223 chloride drug substance	S.2.2.01#009499951_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2	変更なし (0003時に改訂)	Manufacturing Process - Description / Radium-223 chloride drug substance	S.2.2.02#009501011_03			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.3	変更なし	Manufacturing Process - Process Controls / Radium-223 chloride drug substance	S.2.2.03#009522408_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Raw Materials / Radium-223 chloride drug substance	S.2.3.01#009556604_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし (0003時に改訂)	Raw Material - Specification / solution ()	S.2.3.02#009557054_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Raw Material - Specification / solution % in M	S.2.3.02#009499953_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Raw Material - Specification / solution M	S.2.3.02#009502030_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Raw Material - Specification / solution M	S.2.3.02#009502461_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Raw Material - Specification / solution M	S.2.3.02#009502458_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.7	変更なし	Raw Material - Specification / solution M	S.2.3.02#009502465_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Raw Material - Specification / solution mmol/L in M with	S.2.3.02#009507523_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0003」からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.9	変更なし	Justification of the Starting Materials / solution ()	S.2.3.03#009525263_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Radium-223 chloride drug substance	S.2.4.01#006411323_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1	改訂	Manufacturing Process Development / Radium-223 chloride drug substance	S.2.6.01#009509283_03			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Structure Elucidation / Radium-223 chloride drug substance	S.3.1.01#006363393_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.1	改訂	Potential Impurities / Radium-223 chloride drug substance	S.3.2.01#011839739_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	変更なし (0003時に改訂)	Specification / Radium-223 chloride drug substance	S.4.1.01#009507524_04			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1	変更なし (0003時に改訂)	Test Procedure / Radium-223 chloride drug substance	S.4.2.01#009563654_03			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1	改訂	Validation of Test for Identity / Radium-223 chloride drug substance (Radionuclidic Identity)	S.4.3.04#009563653_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	改訂 (0003, 0004時に改訂)	Validation of Test for Assay and Impurities / Radium-223 chloride drug substance (Radionuclidic Impurity Thorium-227)	S.4.3.01#009556606_03			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	改訂 (0003, 0004時に改訂)	Validation of Test for Assay and Impurities / Radium-223 chloride drug substance (Radionuclidic Impurity Actinium 227)	S.4.3.01#009585708_04			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test Methods - Residual Solvents / Radium-223 chloride drug substance (Assay)	S.4.3.03#009525580_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし (0003時に改訂)	Validation of Test Methods - Residual Solvents / Radium-223 chloride drug substance (Assay)	S.4.3.03#009522411_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Radium-223 chloride drug substance (Assay)	S.4.3.08#009522777_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.7	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Radium-223 chloride drug substance (Assay Ra-223)	S.4.3.01#009518543_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1	改訂	Batch Analyses - Development / Radium-223 chloride drug substance	S.4.4.02#009550672_03			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0003」からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.4.2	改訂	Batch Analyses / Radium-223 chloride drug substance	S.4.4.01#009522785_03			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1	改訂 (0003, 0004 時に改訂)	Justification of Specification / Radium-223 chloride drug substance	S.4.5.01#009557057_04			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Description of Primary Packaging Material / Radium-223 chloride drug substance	S.6.02#006447123_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1	変更なし	Stability Summary / Radium-223 chloride drug substance	S.7.1.01#009524139_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.1	変更なし	Stability Data / Radium-223 chloride drug substance	S.7.3.01#009524146_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data - Clinical Trial Batches / Radium-223 chloride drug substance	S.7.3.30#009579893_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description of the Drug Product / Radium-223 chloride solution 1100kBq/mL 6 mL for injection	P.1.01#009509287_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし (0003時に 改訂)	Composition of the Drug Product / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.1.02#009515528_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.1.01#009524462_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.2.01#009524464_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	改訂	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.3.01#009535223_03			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.4.01#009524846_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし	Material Conformity / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.4.03#009524848_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.3	変更なし	Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.4.05#009524849_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.4	変更なし	Migration Studies / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.4.07#009524854_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0003」からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.5.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.2.5.01#009535836_03	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	改訂	Manufacturing Sites / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.3.1.01#009535833_03	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし (0003時に改訂)	Batch Formula / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.3.2.01#009535835_03	■■■■■ ■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	変更なし (0003時に改訂)	Manufacturing Process / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.3.3.01#009632265_03	■■■■■ ■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2	変更なし	Process Controls / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.3.3.02#009535837_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.3.4.01#009535838_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	改訂	Process Validation and/or Evaluation / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.3.5.01#009535224_02	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Sterilization Validation)	P.3.5.01#009535226_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Excipients - Specification / ■■■■■■ solution ■■■ mmol/L in ■■■■■■ M	P.4.1.02#009515840_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	TSE Assessment / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	A.2.01#009525254_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	変更なし (0003時に改訂)	Shelf Life Specification / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.5.1.02#009665256_03	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1	改訂 (0003, 0004時に改訂)	Test Procedure / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P.5.2.01#009557052_03	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	改訂	Validation of Test for Identity / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Radionuclidic Identity)	P.5.3.04#009535840_02	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Total Heavy Metals)	P.5.3.08#009518078_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Heavy Metals - ■■■■■■)	P.5.3.08#009518080_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0003」からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation of Test for Endotoxins / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Bacterial Endotoxins)	P. 5. 3. 07#009518077_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test for Sterility / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Sterility)	P. 5. 3. 05#009518075_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Ra-223 Assay)	P. 5. 3. 01#009524457_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses - Development / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 4. 02#009536708_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 4. 01#009535842_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし (0003時に改訂)	Impurities in the Drug Product / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 5. 01#009518540_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 5. 02#009557051_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂 (0003, 0004時に改訂)	Justification of Specification / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 6. 01#009665260_05			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.1	変更なし	Reference Standard / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 6. 01#009556608_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 7. 01#009515844_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Description of Packaging Material / Glass bottle 10 ml colorless glass type 1 for injection () packaging	P. 7. 02#006310112_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Description of Packaging Material / Stopper bromobutyl gray with foil-clad ETFE for injection () packaging	P. 7. 02#005998922_02			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Glass bottle 10 ml colorless glass type 1 for injection () packaging	P. 7. 03#006625192_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.5	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Stopper bromobutyl gray with foil-clad ETFE for injection () packaging	P. 7. 03#005015810_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.6	変更なし	Description of Secondary Packaging Material / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 7. 20#009549851_01			Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0003」からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1.1	変更なし	Stability Summary / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 8. 1.01#009516537_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2	変更なし	Shelf Life / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 8. 1.02#009516538_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	変更なし	Stability Data / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 8. 3.01#009516540_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 8. 3.04#009516542_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection (Assay ■■■■■)	P. 5. 3.08#009611727_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	変更なし (0003時に改訂)	Test Procedure / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 2.01#009557052_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	A. 2.01#009525254_01	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.R.1	変更なし (0003時に改訂)	Shelf Life Specification / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 1.02#009665256_03	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.R.2	改訂 (0003, 0004時に改訂)	Test Procedure / Radium-223 chloride solution 1100 kBq/mL 6 mL for injection	P. 5. 2.01#009557052_03	■■■■■	■■■■■	Bayer Healthcare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.3.1	変更なし	Haynes WM et al., CRC Handbook of Chemistry and Physics, 95th Edition Internet version, Taylor and Francis Group, 2015: page 4-84.	Haynes WM et al., CRC Handbook of Chemistry and Physics, 95th Edition Internet version, Taylor and Francis Group, 2015: page 4-84.	Haynes WM	-	-	海外	CRC Handbook of Chemistry and Physics, 95th Edition Internet version, Taylor and Francis Group, 2015: page 4-84.	参考資料

添付資料番号	前回提出「0003」からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.3.2	変更なし	ENSDF and the Nuclear Wallet Cards: National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory	ENSDF and the Nuclear Wallet Cards: National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory	-	-	-	海外	ENSDF and the Nuclear Wallet Cards: National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory	参考資料
3.3.3	変更なし	Semelová M et al., Radiation Physics and Chemistry 2008:77:884-888	Semelová M et al., Radiation Physics and Chemistry 2008:77:884-888	Semelová M	-	-	海外	Radiation Physics and Chemistry 2008:77:884-888	参考資料
3.3.4	変更なし	Cessna JT et al., Appl Radiat Isot 2010:68:1523-1528	Cessna JT et al., Appl Radiat Isot 2010:68:1523-1528	Cessna JT	-	-	海外	Appl Radiat Isot 2010:68:1523-1528	参考資料
3.3.5	変更なし	Zimmerman BE et al., J Res Natl Inst Stand Technol 2015:120:37-57	Zimmerman BE et al., J Res Natl Inst Stand Technol 2015:120:37-57	Zimmerman BE	-	-	海外	J Res Natl Inst Stand Technol	参考資料

添付資料番号	「0000」 提出時からの 変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.1	変更なし	Cellular dosimetry for radium-223	R-8692	■■■■■	■■■■■	Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	変更なし	Cellular effects of alpha particle radiation from radium-223, Alpharadin: I. Survival and dose rate.	R-8687	■■■■■	■■■■■	Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	変更なし	Cellular effects of alpha particle radiation from radium-223, Alpharadin: II. Survival of multidrug resistant and non-cycling cells.	R-8688	■■■■■	■■■■■	Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	変更なし	Cellular effects of alpha particle radiation from radium-223, Alpharadin: III. DNA damages, double strand breaks observed by gammaH2A.X flowcytometry.	R-8689	■■■■■	■■■■■	Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	変更なし	Cellular effects of alpha particle radiation from radium-223, Alpharadin: IV. Cell cycle effects.	R-8690	■■■■■	■■■■■	Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	変更なし	Cellular effects of alpha particle radiation from radium-223, Alpharadin: V. Age-response.	R-8691	■■■■■	■■■■■	Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	変更なし	The effects of 6 doses of Alpharadin on human osteoclast differentiation and activity in vitro.	R-8693	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	変更なし	The effects of 6 doses of Alpharadin on mouse osteoblast differentiation and activity in vitro.	R-8694	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.9	変更なし	Dose finding study for Alpharadin in a breast cancer bone metastasis model.	R-8695	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.10	変更なし	Method of action of Alpharadin in a breast cancer bone metastasis model.	R-8696	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	変更なし	Survival study with Alpharadin in a breast cancer bone metastasis model.	R-8697	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.12	変更なし	Significant antitumor effect from bone-seeking, α -particle-emitting ^{223}Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model.	Henriksen G et al., Cancer Res. 2002:62:3120-3125	Henriksen G	-	-	海外	Cancer Res. 2002:62:3120-3125	参考資料
4.2.1.3.1	変更なし	Safety pharmacology study of Alpharadin (radium-223) on central nervous system function on rats	R-8659	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.2	変更なし	Safety pharmacology study of Alpharadin (radium-223) on cardiovascular system function in telemetered beagle dogs	R-8658	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.3	変更なし	Safety pharmacology study of Alpharadin (radium-223) on respiratory function on rats	R-8657	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.1	変更なし	Combination treatment with Alpharadin in a breast cancer bone metastasis model.	R-8698	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	変更なし	Retrospective validation of Wizard gamma counter	R-8683	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	変更なし	Pharmacokinetics and biodistribution of radium-223 (AlpharadinTM) in mice.	R-8646	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	変更なし	Pharmacokinetics and biodistribution of radium-223 (AlpharadinTM) in mice.	R-8648	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	変更なし	Pharmacokinetics and biodistribution of radium-223 (AlpharadinTM) in mice. Drug Substance Production Process II.	R-8649	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.1	変更なし	Urinary and fecal clearance of radium-223 (AlpharadinTM) in mice.	R-8647	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2	変更なし	Urinary and fecal clearance of radium-223 (AlpharadinTM) in mice. Drug Substance Production Process II.	R-8650	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.6.1	変更なし	Pharmacokinetics and biodistribution of radium-223 (Alpharadin™) during treatment with zoledronic acid (Zometa) in mice.	R-8651	██████████	██████████	██████████, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.1	変更なし	Alpharadin (Radium-223) : Single Dose Toxicity Study in Mice	R-8660	██████████	██████████	██████████, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.2	変更なし	Alpharadin (Radium-223) : Single Dose Toxicity Study in Rats	R-8661	██████████	██████████	██████████, Algeta ASA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.3	改訂	<p>BIODISTRIBUTION AND ACUTE RADIOTOXICITY STUDY OF SINGLE DOSE INTRAVENOUS RADIUM-223 IN NORMAL DOGS</p> <p>+</p> <p>BIODISTRIBUTION AND ACUTE RADIOTOXICITY STUDY OF SINGLE DOSE INTRAVENOUS RADIUM-223 IN NORMAL DOGS</p> <p>This report amendment is related to: Targeted review of eye globe histology slides for MS RA 1</p> <p>+</p> <p>BIODISTRIBUTION AND ACUTE RADIOTOXICITY STUDY OF SINGLE DOSE INTRAVENOUS RADIUM-223 IN NORMAL DOGS</p> <p>(Amendment to the final report for study no MS RA1)</p> <p>+</p> <p>BIODISTRIBUTION AND ACUTE RADIOACTIVITY STUDY OF SINGLE DOSE INTRAVENOUS RADIUM-223 IN NORMAL DOGS</p> <p>(Second amendment to the final report for study no MS RA1)</p>	<p>R-8668</p> <p>+ R-8669</p> <p>+ R-8668A</p> <p>+ R-8668B</p>	██████████	██████████	██████████	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.1	変更なし	Alpharadin (Radium-223): Single and Repeated Dose Toxicity Study in Rats with an Extended Recovery Period + STATEMENT Alpharadin (Radium-223): Single and Repeated Dose Toxicity Study in Rats with an Extended Recovery Period + AMENDMENT NO 1 TO REPORT Alpharadin (Radium-223): Single and Repeated Dose Toxicity Study in Rats with an Extended Recovery Period	R-8662 + STATEMENT + R-8662A				海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.2	変更なし	Alpharadin (radium-223): 12-Month Repeat Dose Toxicity study in Rats + STATEMENT Alpharadin (Radium-223): 12-Month Repeat Dose Toxicity Study in Rats	R-8663 + STATEMENT				海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.3	改訂	LONG TERM RADIOTOXICITY STUDY OF REPEAT DOSE INTRAVENOUS RADIUM-223 IN NORMAL DOGS + LONG TERM RADIOTOXICITY STUDY OF REPEAT DOSE INTRAVENOUS RADIUM-223 IN NORMAL DOGS (Amendment to the final report for study no MS RA 2) + LONG TERM RADIOTOXICITY STUDY OF REPEAT DOSE INTRAVENOUS RADIUM-223 IN NORMAL DOGS (Second amendment to the final report for study no MS RA 2)	R-8670 + R-8670A + R-8670B				海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.6.1	変更なし	Alpharadin: Local Irritation Study in Rabbits	R-8667				海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	変更なし	Taxotere and Alpharadin: Maximum Tolerated Dose (MTD) Study in Rats	R-8664				海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.2	変更なし	Taxotere® and Alpharadin™: A 3-Month Single Dose Toxicity Study in Rats	R-8665				海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.7.3	変更なし	Taxotere® and Alpharadin: A 22-Weeks Repeat Dose Toxicity Study in Rats	R-8666				海外	社内報告書	評価資料
4.3.1	変更なし	High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities?	Bruland OS et al. , Clin Cancer Res 2006:12:6250s-6257s	Bruland OS et al	-	-	海外	Clin Cancer Res 2006:12:6250s-6257s	-
4.3.2	変更なし	Radiobiologic principles in radionuclide therapy.	Kassis AI et al. , J Nucl Med 2005:46:4S-12S	Kassis AI et al	-	-	海外	J Nucl Med 2005:46:4S-12S	-
4.3.3	変更なし	^{211}At -and ^{131}I -labeled bisphosphonates with high in vivo stability and bone accumulation.	Larsen RH et al. , J Nucl Med 1999:40:1197-1203	Larsen RH et al	-	-	海外	J Nucl Med 1999:40:1197-1203	-
4.3.4	変更なし	Radium-224 retention, distribution, and dosimetry in beagles.	Lloyd RD et al. , Radiat Res 1982:92:280-295	Lloyd RD et al	-	-	海外	Radiat Res 1982:92:280-295	-
4.3.5	変更なし	Targeting of osseous sites with α -emitting ^{223}Ra : comparison with the β -emitter ^{89}Sr in mice.	Henriksen G et al. , J Nucl Med 2003:44:252-259	Henriksen G et al.	-	-	海外	J Nucl Med 2003:44:252-259	-
4.3.6	変更なし	The metabolism and toxicity of radium-223 in rats.	Durbin PW et al. , University of California UCRL 1958:8189	Durbin PW et al	-	-	海外	University of California UCRL 1958:8189	-
4.3.7	変更なし	The elimination of radium from normal and nephrectomized animals.	Salant W et al. , Am J Physiol 1907:20:366-377	Salant W et al.	-	-	海外	Am J Physiol 1907:20:366-377	-
4.3.8	変更なし	The metabolism of radium in dairy cows.	Sansom BF et al. , Biochem J 1966:99:677-681	Sansom BF et al.	-	-	海外	Biochem J 1966:99:677-681	-

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.9	変更なし	The biliary excretion of radium.	Hursh JB et al., Health Phys 1961:6:183- 188	Hursh JB et al	-	-	海外	Health Phys 1961:6:183-188	-
4.3.10	変更なし	The elimination of soluble radium salts taken intravenously and per os.	Seil HA et al., NY Med J 1915:101:896-898	Seil HA et al	-	-	海外	NY Med J 1915:101:896-898	-
4.3.11	変更なし	Plasma concentration and excretion of calcium-47, strontium-85, barium-133 and radium-223 following successive intravenous doses to a healthy man.	Harrison GE et al., Nature 1966:209:526- 527	Harrison GE et al	-	-	海外	Nature 1966:209:526-527	-
4.3.12	変更なし	Studies of the metabolism of radium in man.	Norris WP et al., Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1955:73:785- 802	Norris WP et al	-	-	海外	Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1955:73:785- 802	-
4.3.13	変更なし	Quantification of Ca(2+) binding to melanin supports the hypothesis that melanosomes serve a functional role in regulating calcium homeostasis.	Bush WD and Simon JD, Pigment Cell Res 2007:20:134-139	Bush WD and Simon JD	-	-	海外	Pigment Cell Res 2007:20:134-139	-
4.3.14	変更なし	Comparison of internal emitter radiobiology in animals and humans.	Lloyd RD et al., Health Phys 1997:72:100-110	Lloyd RD et al.	-	-	海外	Health Phys 1997:72:100-110	-
4.3.15	変更なし	Radium-induced eye melanomas in dogs.	Taylor GN et al., Health Phys 2000:79:196-198	Taylor GN et al.	-	-	海外	Health Phys 2000:79:196-198	-
4.3.16	変更なし	High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks.	Ritter MA et al. Nature 1977;266:653- 655	Ritter MA et al.	-	-	海外	Nature 1977;266:653-655	-

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.17	変更なし	Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 43: Man-made Mineral Fibers and Radon.	WHO:IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 43 Lyon IARCPress, 1988:173	WHO:IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans	-	-	海外	Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 43 Lyon IARCPress, 1988:173	-
4.3.18	変更なし	Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 78, Ionizing Radiation, Part 2: Some Internally Deposited Radionuclides.	WHO:IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 78 Lyon IARCPress 2001:479	WHO:IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans	-	-	海外	Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 78 Lyon IARCPress 2001:479	-
4.3.19	変更なし	A review of human carcinogens--part D: radiation.	El Ghissassi F et al., Lancet Oncol 2009:10:751-752	El Ghissassi F et al.	-	-	海外	Lancet Oncol 2009:10:751-752	-
4.3.20	変更なし	Radiotoxicity of gadolinium-148 and radium-223 in mouse testes: relative biological effectiveness of alpha-particle emitters in vivo.	Howell RW et al. Radiat Res 1997:147:342-348	Howell RW et al.	-	-	海外	Radiat Res 1997:147:342-348	-
4.3.21	変更なし	Pregnancy and radiation exposure fact sheet	Brent R. Health Physics Society http://www.hps.org/hps/publications/articles/pregnancyandradiationexposureinfosheet.html , accessed 5/26/2011 9:14:53 AM	Brent R	-	-	海外	Health Physics Society http://www.hps.org/hpspublications/articles/pregnancyandradiationexposureinfosheet.html , accessed 5/26/2011 9:14:53 AM	-

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.22	変更なし	Histopathology of irradiation from external and internal sources	Bloom MA, National Nuclear Energy Series, Vol. 22 I, McGraw-Hill Book Co., New York 1948:162-242	Bloom MA	-	-	海外	National Nuclear Energy Series, Vol. 22 I, McGraw-Hill Book Co., New York 1948:162-242	-
4.3.23	変更なし	The effects of irradiation on the skeleton.	Vaughan JM, Oxford University Press, London 1973:1-37	Vaughan JM	-	-	海外	Oxford University Press, London 1973:1-37	-
4.3.24	変更なし	Two-mutation models for bone cancer due to radium, strontium and plutonium.	Bijwaard H et al., Radiat Res 2004:162:171-184	Bijwaard H et al.	-	-	海外	Radiat Res 2004:162:171-184	-
4.3.25	変更なし	Development of osteosarcoma in rats after irradiation.	Solheim OP, Acta Radiol Ther Phys Biol 1977:16:433-446	Solheim OP	-	-	海外	Acta Radiol Ther Phys Biol 1977:16:433-446	-
4.3.26	変更なし	Neoplastic Disease.	Boorman GA and Everitt JI, The Laboratory Rat Elsevier Academic Press, London 2006:479-511	Boorman GA and Everitt JI	-	-	海外	The Laboratory Rat Elsevier Academic Press, London 2006:479-511	-
4.3.27	変更なし	Studies on short-lived internal α -emitters in mice and rats PartI. 224Ra	Müller WA, Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1971:20:27-38	Müller WA	-	-	海外	Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1971:20:27-38	-

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.28	変更なし	Two-step model for the risk of fatal and incidental lung tumors in rats exposed to radon.	Heidenreich WF et al., Radiat Res 1999:151:209-217	Heidenreich WF et al.	-	-	海外	Radiat Res 1999:151:209-217	-
4.3.29	変更なし	Bone cancer risk in mice exposed to 224Ra: protraction effects from promotion.	Heidenreich WF et al., Radiat Environ Biophys 2005:44:61-67	Heidenreich WF et al.	-	-	海外	Radiat Environ Biophys 2005:44:61- 67	-
4.3.30	変更なし	Concerning the health effects of internally deposited radionuclides.	Raabe OG, Health Phys 2010:98:515-536	Raabe OG.	-	-	海外	Health Phys 2010:98:515-536	-
4.3.31	変更なし	The biological effects of radium-224 injected into dogs.	Muggenburg BA et al., Radiat Res 1996:146:171-186	Muggenburg BA et al.	-	-	海外	Radiat Res 1996:146:171-186	-
4.3.32	変更なし	Bone cancer from radium: canine dose response explains data for mice and humans.	Raabe OG et al., Science 1980:208:61-64	Raabe OG et al.	-	-	海外	Science 1980:208:61-64	-
4.3.33	変更なし	Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer.	Taghian A et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991:21:361-367	Taghian A et al.	-	-	海外	Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991:21:361-367	-
4.3.34	変更なし	Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review.	Kirova YM et al., Cancer 2005:104:856- 863	Kirova YM et al.	-	-	海外	Cancer 2005:104:856-863	-
4.3.35	変更なし	Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery.	Brenner DJ et al., Cancer 2000:88:398-406	Brenner DJ et al.	-	-	海外	Cancer 2000:88:398- 406	-

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.36	変更なし	Progression of 226Ra-induced ocular alterations in beagles.	Momeni MH and Muggli FM, Ophthalmic Res 1977:9:112-122	Momeni MH and Muggli FM	-	-	海外	Ophthalmic Res 1977:9:112-122	-
4.3.37	変更なし	Life-span effects of ionizing radiation in the beagle dog.	Thompson RC, PNL-6822, US Department of Energy Battelle Press 1989:1-323	Thompson RC	-	-	海外	PNL-6822, US Department of Energy Battelle Press 1989:1-323	-
4.3.38	変更なし	Comparative toxicity of strontium-90 and radium-226 in beagle dogs.	Raabe OG et al., Federal Demonstration Project Department of Energy Grant No. DOE DE-FG03-89ER60914/92. University of California, Davis	Raabe OG et al.	-	-	海外	Federal Demonstration Project Department of Energy Grant No. DOE DE-FG03-89ER60914/92. University of California, Davis	-
4.3.39	変更なし	Soft-tissue effects following 224Ra injections into humans.	Spiess H and Gerspach A, Health Phys 1978:35:61-81	Spiess H and Gerspach A	-	-	海外	Health Phys 1978:35:61-81	-
4.3.40	変更なし	Toxicological profile for radium.	ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Public Health Service), Toxicological profile for radium December 1990	ATSDR	-	-	海外	Toxicological profile for radium December 1990	-
4.3.41	変更なし	An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224.	Chmelevsky D et al., Radiat Res 1988:115:238-257	Chmelevsky D et al.	-	-	海外	Radiat Res 1988:115:238-257	-

添付資料番号	「0000」 提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.42	変更なし	Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors.	Parsons JT et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994:30:765-773	Parsons JT et al.	-	-	海外	Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994:30:765-773	-
4.3.43	変更なし	Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation.	Monroe AT et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005:61:856-864	Monroe AT et al.	-	-	海外	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005:61:856-864	-
4.3.44	変更なし	Calcium binding in pigmented and albino eyes.	Dräger UC, Proc Natl Acad Sci USA 1985:82:6716-6720	Dräger UC.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1985:82:6716-6720	-
4.3.45	変更なし	Possible cataractogenic effect of radionuclides deposited within the eye from the blood stream.	Griffith TP et al., Br J Ophthalmol 1985:69:219-227	Griffith TP et al.	-	-	海外	Br J Ophthalmol 1985:69:219-227	-
4.3.46	変更なし	Selective disposition of radium in normal and neoplastic melanocytes.	Taylor GN et al., Radiat Res 1964:21:285-298	Taylor GN et al.	-	-	海外	Radiat Res 1964:21:285-298	-
4.3.47	変更なし	The dynamic range and domain-specific signals of intracellular calcium in photoreceptors.	Szikra T and Krizaj D, Neuroscience 2006:141:143-155	Szikra T and Krizaj D	-	-	海外	Neuroscience 2006:141:143-155	-

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.2.1	変更なし	A Phase I open-label, multicenter dose-escalating study of radium-223 in patients with skeletal metastases: ATI-BC-1 (Study15522) Clinical Study Report revised to include Amendment 1	ATI-BC-1/A58312	O' Bryan-Tear G	2001.08-2003.06	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.2.2	変更なし	A Phase I, open-label, dosimetry, biodistribution and pharmacokinetics study of Alpharadin in patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases: BC1-05 (Study15302) Clinical Study Report revised to include Amendment 1	BC1-05/A58309	O' Bryan-Tear CG	2007.07-2008.12	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.2.3	変更なし	Phase 1, Open-label, Single Ascending-dose Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, Biodistribution and Radiation Dosimetry of Intravenous Doses of Alpharadin Injection (radium-223 chloride) in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases: BC1-08 (Study15303) Clinical Study Report revised to include Amendment 1	BC1-08/A58798	■■■■■ ■	2008.08-2010.09	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.2.4	改訂	Uncontrolled, open-label, non-randomized Phase I study to investigate safety, biodistribution, radiation dosimetry and pharmacokinetics of a single dose of BAY 88-8223 in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Study15354 Amended CSR	15354/PH-37860	Zurth C	2012.03-2014.03	Bayer HealthCare /バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.2.5	変更なし	15354 additional efficacy analysis_ALP %change	15354_add 1	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.3.2.6	変更なし	15354 additional safety analysis	15354_add 2	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.3.2.7	変更なし	Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354	NCA report	■■■■■	-	-	-	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.4.2.1	変更なし	A double blind, randomised, dose finding, repeat dose, phase II, multicentre study of Alpharadin® for the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases: BC1-04 Clinical Study Report, revised to include Amendment 1, ■■■■ 20■■■	BC1-04/A58308	■■■■■■■■■■	2006.05-2009.12	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4.2.2	変更なし	15304 additional efficacy analysis	BC1-04_J-table 1	-	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし	A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicenter study of Alpharadine in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: Study BC1-06 Integrated CSR	BC1-06/Final CSR/PH-38025	Petrenciuc O	2008.06-2014.01	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicenter study of Alpharadine in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: Study BC1-06 CSR 3rd Addendum	BC1-06/3rd Addendum/PH-38018	■■■■■■■■■■	2008.06-2014.02	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	改訂	BC1-06_additional tables_oct2010cut	BC1-06_J-table 1	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	改訂	BC1-06_additional tables_jul2011cut	BC1-06_J-table 2	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.5	変更なし	QUALITY OF LIFE ANALYSIS OF CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS IN THE PLACEBO-CONTROLLED ALSYMPCA TRIAL EVALUATING RADIUM-223: Study BC1-06 (15245)	BC106/A60847/QoL Report	-	-	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.6	変更なし	BC1-02 Clinical Study Report -12 month Follow-up A phase II randomised, placebo-controlled, multicentre study in prostate cancer patients with painful bone metastases to evaluate the efficacy of repeated radium 223 injections: BC1-02 (Study15280) /BC1-02 Clinical Report Revised to include Amendment 1	BC1-02/12 months/A58302	■■■■■ ■	2004.02-2006.05	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.7	変更なし	A phase II randomised, placebo-controlled, multicentre study in prostate cancer patients with painful bone metastases to evaluate the efficacy of repeated radium 223 injections: /BC1-02 Clinical Report - 24 month follow-up Revised to include Amendment 1	BC1-02/24 months/A58313	■■■■■ ■	2004.02-2007.05	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.8	変更なし	A double-blind, dose-response phase II, multicentre study of radium-223 (Alpharadin™) for the palliation of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer patients: BC1-03 12 month period, revised to include amendment 1	BC1-03/12 months/A58307	■■■■■	2005.05-2008.11	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.9	変更なし	A double-blind, dose-response phase II, multicentre study of radium-223 (Alpharadin®) for the palliation of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer patients: BC1-03 Clinical Report - 24 month follow-up	BC1-03/24 months/A58314	■■■■■	2005.05-2009.10	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.10	変更なし	A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicenter study of Alpharadine in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: Study BC1-06 (15245): Quality verification program Report	BC1-06/Quality verification program Report	-	-	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.11	変更なし	BC1-06_additional tables_for addendum	BC1-06_J-table 3	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.12	変更なし	BC1-06_additional efficacy analysis_ALP %change	BC1-06_J-table 4	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.13	変更なし	BC1-06_OS, SSE additional table	BC1-06_J-table 5	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.14	変更なし	BC1-02_additional efficacy tables	BC1-02_J-table 1	-	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.15	新規追加	BC1-06_additional tables for concomitant medication_Oct2010cut	BC1-06_J-table 6	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.16	新規追加	BC1-06_additional tables for concomitant medication_Jul2011cut	BC1-06_J-table 7	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.1	変更なし	A single-arm, open-label, multicenter, phase II study of BAY 88-8223 in the treatment of Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: Study 16430 CSR	PH-38005	Schwarzenberger P	2013.09-2014.08	Bayer HealthCare /バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.2	変更なし	An open-label Phase IIa, non-randomized study of Alpharadin® in breast cancer patients with bone dominant disease no longer considered suitable for endocrine therapy: BC1-09 CSR	BC1-09/R-8779	■■■■■	2009.12-2012.01	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.3	変更なし	16430 additional efficacy analysis_ALP %change	16430_add 1	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.4	変更なし	16430 additional safety analysis	16430_add 2	-	-	-	-	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2.5	変更なし	16430_OS, SSE additional table	16430_add 3	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.6	変更なし (0001時に 新規追加)	A single-arm, open-label, multicenter, phase II study of BAY 88-8223 in the treatment of Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: Study 16430 CSR Addendum	PH-38445	Schwarzenberger P	2013.09-2015.02	Bayer HealthCare / バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.7	新規追加	16430_PH-38445_additional efficacy analysis	16430_add 4	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.8	新規追加	16430_PH-38445_additional safety analysis	16430_add 5	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.1	変更なし	A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicenter study of Alpharadine in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: BC1-06 (Study15345)	A58799		2008.06-2010.10	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.2	変更なし	A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicenter study of Alpharadine in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: BC1-06 (Study15345)	A58800		2008.06-2011.07	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.3	変更なし	A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicenter study of Alpharadine in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases	R-9259		2008.06-2012.12	Algeta ASA社 (現Bayer AS社)	海外	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.6.1	変更なし	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 1 (15-May- 2013 to ■■■-20■■)	PBRER/PSUR #1	-	2013.05 - 20■■.■■	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.2	変更なし	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 2 (■■■■- 20■■ to ■■■-20■■)	PBRER/PSUR #2	-	20■■.■■ - 20■■.■■	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.7.1	変更なし	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効 性の検証試験の症例一覧表	症例一覧	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考 資料
5.3.7.2	変更なし	実施されたすべての臨床試験において副作用が観察 された症例の一覧表	有害事象症例一覧	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考 資料
5.3.7.3	変更なし	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事 象が観察された症例の一覧表	重篤有害事象一覧	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考 資料
5.3.7.4	変更なし	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異 常変動が観察された症例の一覧表	臨床検査値異常症例一 覧	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考 資料
5.3.7.5	変更なし	実施されたすべての臨床試験において観察された臨 床検査値の変動を適切に示した図	臨床検査値変動図	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考 資料
5.4.1	変更なし	MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of α -Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy*	Sgouros G et al., J Nucl Med 2010:51(2):311-328	Sgouros G	-	-	-	J Nucl Med 2010:51(2):311- 328	参考資料
5.4.2	変更なし	High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the α - Emitter ^{223}Ra : Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities?	Bruand ØS et al., Clin Cancer Res 2006:12, S20:6250s- 6257s	Bruand ØS	-	-	-	Clin Cancer Res 2006:12, S20:625 0s-6257s	参考資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.3	変更なし	Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel	Aapro M et al., Ann Oncol 2008:19:420-432	Aapro M	-	-	-	Ann Oncol 2008:19:420-432	参考資料
5.4.4	変更なし	Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial	Smith MR et al., Lancet 2012:379:39-46	Smith MR	-	-	-	Lancet 2012:379:39-46	参考資料
5.4.5	変更なし	Biochemical responses in cultured cells following exposure to ⁸⁹ SrCl ₂ : potential relevance to the mechanism of action in pain palliation	Davis J, Eur J Cancer 2001:37:2464-2469	Davis J	-	-	-	Eur J Cancer 2001:37:2464-2469	参考資料
5.4.6	変更なし	Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target	Chen Y et al., Lancet Oncol 2009:10:981-991	Chen Y	-	-	-	Lancet Oncol 2009:10:981-991	参考資料
5.4.7	変更なし	前立腺癌治療の転帰記載法	日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会、泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約 第4版、金原出版 2010:101-103	日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会	-	-	-	泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約 第4版、金原出版 2010:101-103	参考資料
5.4.8	変更なし	Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer	de Bono JS et al., N Engl J Med 2011:364:1995-2005	de Bono JS	-	-	-	N Engl J Med 2011:364:1995-2005	参考資料
5.4.9	変更なし	Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy	Scher HI et al., N Engl J Med 2012:367:1187-1197	Scher HI	-	-	-	N Engl J Med 2012:367:1187-1197	参考資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.10	変更なし	Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial	de Bono JS et al., Lancet 2010:376:1147-1154	de Bono JS	-	-	-	Lancet 2010:376:1147-1154	参考資料
5.4.11	変更なし	悪性腫瘍の骨転移による疼痛の発現機序と薬物による疼痛緩和	岸里奈、日本緩和医療薬学雑誌 2008:1:3-9	岸里奈	-	-	-	日本緩和医療薬学雑誌 2008:1:3-9	参考資料
5.4.12	変更なし	Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Horwich A, Ann Oncol 2010:21, S5:v129-133	Horwich A	-	-	-	Ann Oncol 2010:21, S5:v129-133	参考資料
5.4.13	変更なし	Prostate Cancer Version 1.2015	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Prostate Cancer Version 1.2015	NCCN	-	-	-	-	参考資料
5.4.14	変更なし	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma	Saad F et al., J Natl Cancer Inst 2002:94(19):1458-1468	Saad F	-	-	-	J Natl Cancer Inst 2002:94(19):1458-1468	参考資料
5.4.15	変更なし	Prostate Cancer	Chow E, Textbook of bone metastases, John Wiley & Sons, Ltd 2005:483-503	Chow E	-	-	-	Textbook of bone metastases, John Wiley & Sons, Ltd 2005:483-503	参考資料
5.4.16	変更なし	Systemic Radiopharmaceutical Therapy of Painful Osteoblastic Metastases	Silberstein EB, Semin Radiat Oncol 2000:10(3):240-249	Silberstein EB	-	-	-	Semin Radiat Oncol 2000:10(3):240-249	参考資料
5.4.17	変更なし	Overview of Nuclides for Bone Pain Palliation	Atkins HL, Appl Radiat Isot 1998:49(4):277-283	Atkins HL	-	-	-	Appl Radiat Isot 1998:49(4):277-283	参考資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.18	変更なし	Dosage and Response in Radiopharmaceutical Therapy of Painful Osseous Metastases	Silberstein EB, J Nucl Med 1996:37(2):249-252	Silberstein EB	-	-	-	J Nucl Med 1996:37(2):249-252	参考資料
5.4.19	変更なし	Epidemiology of Castration-Resistant Prostate Cancer in Japan (社内資料、2015)	Robinson D et al., Epidemiology of Castration-Resistant Prostate Cancer in Japan (社内資料、2015)	Robinson D	-	-	-	Epidemiology of Castration-Resistant Prostate Cancer in Japan (社内資料、2015)	参考資料
5.4.20	変更なし	The treatment patterns of castration resistant prostate cancer in Japan (社内資料、2015)	DiBonaventura M et al., The treatment patterns of castration resistant prostate cancer in Japan (社内資料、2015)	DiBonaventura M	-	-	-	The treatment patterns of castration resistant prostate cancer in Japan (社内資料、2015)	参考資料
5.4.21	変更なし	Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study	Fizazi K et al., Lancet 2011:377:813-822	Fizazi K	-	-	-	Lancet 2011:377:813-822	参考資料
5.4.22	変更なし	Estimating Clinically Meaningful Changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate: Results from a Clinical Trial of Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer	Cella D et al., Value in Health 2009:12:124-129	Cella D	-	-	-	Value in Health 2009:12:124-129	参考資料
5.4.23	変更なし	骨転移に対する骨代謝マーカーによる治療効果の評価	高橋俊二、Clin Calcium 2013:23(3):391-400	高橋俊二	-	-	-	Clin Calcium 2013:23(3):391-400	参考資料
5.4.24	変更なし	悪性腫瘍の骨転移における骨代謝マーカー	小泉満、医学のあゆみ 2013:246(12):1037-1041	小泉満	-	-	-	医学のあゆみ 2013:246(12):1037-1041	参考資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.25	変更なし	Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease	Seibel MJ, Nat Clin Prac Oncol 2005:2(10):504-517	Seibel MJ	-	-	-	Nat Clin Prac Oncol 2005:2(10):504- 517	参考資料
5.4.26	変更なし	Using Surrogate Biomarkers to Predict Clinical Benefit in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update and Review of the Literature	Armstrong AJ et al., Oncologist 2009:14:816-827	Armstrong AJ	-	-	-	Oncologist 2009:14:816-827	参考資料
5.4.27	変更なし	Predictive Value of Bone Resorption and Formation Markers in Cancer Patients With Bone Metastases Receiving the Bisphosphonate Zoledronic Acid	Coleman RE et al., J Clin Oncol 2005:23:4925-4935	Coleman RE	-	-	-	J Clin Oncol 2005:23:4925- 4935	参考資料
5.4.28	変更なし	Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy [☆]	Sonpavde G et al., Urologic Oncology 2012:30:607-613	Sonpavde G	-	-	-	Urologic Oncology 2012:30:607-613	参考資料
5.4.29	変更なし	Bone Turnover Markers as Predictive Tools for Skeletal Complications in Men With Metastatic Prostate Cancer Treated With Zoledronic Acid	Lein M et al., Prostate 2009:69:624- 632	Lein M	-	-	-	Prostate 2009:69:624-632	参考資料
5.4.30	変更なし	Serial Markers of Bone Turnover in Men with Metastatic Prostate Cancer Treated with Zoledronic Acid for Detection of Bone Metastases Progression	Lein M et al., Eur Urol 2007:52:1381- 1387	Lein M	-	-	-	Eur Urol 2007:52:1381- 1387	参考資料
5.4.31	変更なし	Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916	Hussain M et al., J Clin Oncol 2009:27(15):2450- 2456	Hussain M	-	-	-	J Clin Oncol 2009:27(15):245 0-2456	参考資料

添付資料 番号	前回提出 「0001」 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.32	変更なし	Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223	Nome R, Scand J Urol 2014, early online:1-7	Nome R	-	-	-	Scand J Urol 2014, early online:1-7	参考資料
5.4.33	変更なし	Increased risk of myeloid leukaemia in patients with ankylosing spondylitis following treatment with radium-224	Wick RR et al., Rheumatology 2008:47:855-859	Wick RR	-	-	-	Rheumatology 2008:47:855-859	参考資料