

ゾーフィゴ静注に係る 医薬品リスク管理計画書

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。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

**ゾーフィゴ静注に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	ゾーフィゴ静注	有効成分	塩化ラジウム (²²³ Ra)
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	874291
提出年月		平成29年2月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
骨髄抑制	3	二次性悪性腫瘍	5	該当なし	6
1.2. 有効性に関する検討事項					
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用実態下での有効性					7頁

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		8	通常のリスク最小化活動		13
追加の医薬品安全性監視活動			追加のリスク最小化活動		
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査		8	該当なし		13
骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(塩化ラジウムの非対照、非盲検、多施設共同、第Ⅱ相臨床試験)		9			
日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(塩化ラジウム単回投与の安全性、体内分布、線量測定および薬物動態を検討する第Ⅰ相非対照、非盲検、非無作為化試験)		10			
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁			
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査		12			
骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(塩化ラジウムの非対照、非盲検、多施設共同、第Ⅱ相臨床試験)		12			
日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(塩化ラジウム単回投与の安全性、体内分布、線量測定および薬物動態を検討する第Ⅰ相非対照、非盲検、非無作為化試験)		12			

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

氏名： バイエル薬品株式会社

代表取締役社長 ハイケ・プリンツ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016 年 3 月 28 日	薬効分類	874291
再審査期間	8 年	承認番号	22800AMX00383000
国際誕生日	2013 年 5 月 15 日		
販売名	ゾーフィゴ静注		
有効成分	塩化ラジウム (^{223}Ra)		
含量及び剤型	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) する注射剤		
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		
効能・効果	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること		
備考			

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 4 月 19 日

変更内容の概要：

1) 市販直後調査終了に伴う以下の変更

- ・ 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の項より市販直後調査に関する記載を削除
- ・ 各安全性検討事項の医薬品安全性監視活動の選択理由及びリスク最小化活動の選択理由における記載整備
- ・ 医薬品安全監視計画の一覧及びリスク最小化計画の一覧における市販直後調査に関する情報を更新

変更理由：

1) 市販直後調査を終了したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none">放射線曝露により骨髄における造血障害を引き起こすと考えられるため。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相臨床試験（試験BC1-06）において、因果関係の否定できない血球減少症の発現頻度は、プラセボ群との差が大きい順に以下のとおりであった。なお、いずれにおいても死亡例〔グレード（G）5〕は認められなかった。 <p>白血球減少症：塩化ラジウム群 17/600 例（2.8%）〔うち G3 は 7/600 例（1.2%）、G4 は 1/600 例（0.2%）〕、プラセボ群 0/301 例（0.0%）</p> <p>汎血球減少症：塩化ラジウム群 10/600 例（1.7%）〔うち G3 は 3/600 例（0.5%）、G4 は 3/600 例（0.5%）〕、プラセボ群 0/301 例（0.0%）</p> <p>好中球減少症：塩化ラジウム群 23/600 例（3.8%）〔うち G3 は 6/600 例（1.0%）、G4 は 2/600 例（0.3%）〕、プラセボ群 1/301 例（0.3%）〔うち G3 は 1/301 例（0.3%）、G4 は 0/301 例（0.0%）〕</p> <p>血小板減少症：塩化ラジウム群 42/600 例（7.0%）〔うち G3 は 9/600 例（1.5%）、G4 は 16/600 例（2.7%）〕、プラセボ群 12/301 例（4.0%）〔うち G3 は 3/301 例（1.0%）、G4 は 1/301 例（0.3%）〕</p> <p>貧血：塩化ラジウム群 110/600 例（18.3%）〔うち G3 は 46/600 例（7.7%）、G4 は 3/600 例（0.5%）〕、プラセボ群 52/301 例（17.3%）〔うち G3 は 16/301 例（5.3%）、G4 は 1/301 例（0.3%）〕</p> <p>リンパ球減少症：塩化ラジウム群 1/600 例（0.2%）〔うち G3 は 0/600 例（0.0%）、G4 は 0/600 例（0.0%）〕、プラセボ群 1/301 例（0.3%）〔うち G3 は 1/301 例（0.3%）、G4 は 0/301 例（0.0%）〕</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査（重点調査項目として調査） <p>【選択理由】</p> <p>当該副作用の発現状況並びに関連する情報を収集し、発現頻度及び好発時期等の発現状況の詳細並びに影響を与える因子等を把握することにより、必要な安全対策に繋げるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に関連する注意喚起を記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該副作用に関する<u>注意喚起を行う</u>ことにより、当該副作用の発現及び重症化を最小限に留めることに貢献できると考えられるため。</p>
--	--

重要な潜在的リスク

二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 骨への放射線曝露が骨髄の線維化や低細胞化（細胞密度の低下）を来すと考えられるため、晩期骨髄毒性がみられる可能性がある。
2. 放射線曝露が骨髄中の造血幹細胞に遺伝子異常を来し、骨髄異形成症候群あるいは急性骨髄性白血病を引き起こす可能性がある。なお、強直性脊椎炎の患者における²²⁴Ra 反復投与の prospective epidemiological study において、²²⁴Ra 群では対照群に比べ急性骨髄性白血病の発現が高かったとの報告がある。[Wick RR et al. Rheumatology (Oxford) 47(6):855-9, 2008]
3. 放射線曝露により遺伝子変異が引き起こされ、二次発癌のリスクが増加する可能性が考えられる。²²⁴Ra を反復投与された患者（強直性脊椎炎、骨結核等の治療目的で使用）において骨肉腫が発現したとの報告がある。[Mays CW., et al. Bone Sarcomas in Patients Given Radium-224. Radiation carcinogenesis. NY Raven Press 241-252, 1984]。
4. 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相臨床試験（試験 BC1-06）において、因果関係の否定できない「再生不良性貧血」が塩化ラジウム群で1/600例（0.2%、本剤の最終投与から約1年後）認められている。なお、因果関係の否定できないその他の二次性悪性腫瘍の発現は確認されていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該副作用の発現状況並びに関連する情報を収集し、必要な安全対策に繋げるため。なお、放射線曝露による作用として発現に注意が必要と考えるものの、塩化ラジウム投与による当該事象の発現頻度は極めて低いと考えられること、並びに本剤の投与後短期間での発現は考えにくいことから、文献調査等により国内外の知見の収集にも努める。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に関連する注意喚起を記載する。

【選択理由】

当該副作用に関する注意喚起を行うことにより、当該副作用の発現を最小限に留めることに貢献できると考えられるため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用実態下での有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象並びに外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（必要に応じて安全確保措置を講じる）	
追加の医薬品安全性監視活動	
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制</p> <p>【目的】 本調査は、使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を検討する目的で実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">（１）未知の副作用等（２）医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握（３）安全性または有効性等に影響を与えられとされる要因 <p>【実施計画】 調査期間：販売開始から３年間を想定（登録期間は販売開始から１年６ヵ月間を想定） 目標症例数：解析対象例として３００例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与開始から最終投与後１ヵ月経過時点まで（最長６ヵ月間）とする。 重点調査項目：観察期間における骨髄抑制を重点調査項目として収集する。</p> <p>【実施計画の根拠】 観察期間：海外第Ⅲ相臨床試験において、有害事象及び副作用の発現は本剤の投与時期と関連していることが示唆されている。また、本剤の初回投与後６ヵ月（本剤の６回投与後１ヵ月）をこえて新規に発現し、その後、経時的な増加傾向を示した事象は報告されていないことから、本剤の投与開始から最終投与後１ヵ月経過時点まで（最長６ヵ月間）を観察期間と設定した。</p> <p>調査期間：登録期間を１年６ヵ月間、最終登録症例の観察期間を６ヵ月間、調査票回収及び症例固定までの期間１年間を考慮し、調査期間は販売開始より３年間とする。</p> <p>目標症例数：製造販売後における本剤の予想使用患者数を考慮し、安全性解析対象例として３００例を設定した。海外第Ⅲ相臨床試験において、塩化ラジウム投与群でグレード３又は４の血液毒性（因果関係なしを含む）は、貧血（１２．８％）、好中球減少（２．２％）及び血小板減少（６．５％）が認められた。目標症例数３００例において１％の発現頻度の有害事象を９５％の検出率で少なくとも１件以上検出可能であることから、これら血液毒性に関して検出が可能である。</p>

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計を実施する。 ・観察期間が終了した 100 例の調査票が固定された時点以降の直近の安全性定期報告時（中間解析）。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウムの非対照、非盲検、多施設共同、第Ⅱ相臨床試験）</p>	
	<p>「骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、塩化ラジウムの非対照、非盲検、多施設共同、第Ⅱ相臨床試験（試験 16430）」を「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」の製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に塩化ラジウムの有効性及び安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：2013 年 8 月～2017 年 5 月</p> <p>登録期間：約 8 ヶ月間</p> <p>目標症例数：43 例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>症例数の設定根拠：</p> <p>ALSYMPCA（BC1-06）試験での投与開始後 12 週時点における総 ALP 値のベースラインからの変化率はプラセボ群で+37%（増加）、塩化ラジウム群で-32%（減少）であり、その標準偏差は約 40%であった。これらの中点点が+2.5%であることから、変化率の低下を指標とすると保守的な方向となる 0%を有効性における一貫性を示す規準とした。なお、総 ALP についての 95%信頼区間を算出し、その上限値が 0 を下回った場合、上述の規準を満たしたとする。仮に、本試験の被験者集団における真の変化率を-20%又はそれ以下（20%又はそれ以上の減少）とすると、43 例の被験者数において検出力は 90%を超える。また、BC1-02 試験の結果に基づくと、試験薬投与終了時点（16 週時点）における骨型 ALP と PINP のベースラインからの変化率は、塩化ラジウム群で、それぞれ約-58%及び-42%（プラセボ群では+45%及び+78%）、標準偏差は、骨型 ALP で 37%、PINP で 52%であった。真の変化率を-30%とすると、総 ALP と同様の規準を適用する場合、対象被験者数を 43 例とすると、骨型 ALP 及び PINP</p>

	<p>の両変数において検出力は90%を超える。</p> <p>ALP (alkaline phosphatase) : アルカリホスファターゼ PINP (procollagen I N propeptide) : I型プロコラーゲン-N-プロペプチド</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終症例の追跡調査終了時 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウム単回投与の安全性、体内分布、線量測定および薬物動態を検討する第I相非対照、非盲検、非無作為化試験）</p>	
	<p>「日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、塩化ラジウム単回投与の安全性、体内分布、線量測定および薬物動態を検討する第I相非対照、非盲検、非無作為化試験（試験15354）」を「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」の製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>主目的：塩化ラジウム単回投与の安全性、体内分布、線量測定及び薬物動態を検討する。</p> <p>副次目的：前立腺特異抗原（PSA）、骨マーカー、画像解析、長期毒性及び生存により塩化ラジウム投与後の効果を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：2012年3月～2016年5月 登録期間：約1年1ヵ月間 目標症例数：18例（コホート1及び2：各3例、拡大コホート：12例）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>症例数の設定根拠：被験者数は、経験的考察に基づいて決定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終症例の追跡調査終了時 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画内容の変更要否について検討

	<p>を行う。</p> <ul style="list-style-type: none">• 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。• 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウム の非対照、非盲検、多施設共同、第Ⅱ相臨床試験）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウム 単回投与の安全性、体内分布、線量測定および薬物動態を検討する第Ⅰ相非対照、非盲検、非 無作為化試験）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象並びに外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（必要に応じて安全確保措置を講じる）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（2017年1月提出）
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査	100例／300例	安全性定期報告時 節目となる症例数の観察期間が終了し、調査票が固定された時点以降の直近の安全性定期報告時（中間解析） 調査終了時（全症例固定後）	販売開始より実施予定	安全性定期報告時 節目となる症例数の観察期間が終了し、調査票が固定された時点以降の直近の安全性定期報告時（中間解析） 調査終了時（全症例固定後）
骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウムの非対照、非盲検、多施設共同、第II相臨床試験）	43例	最終症例の追跡調査終了時	実施中	最終症例の追跡調査終了後の安全性定期報告時
日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウム単回投与の安全性、体内分布、線量測定および薬物動態を検討する第I相非対照、非盲検、非無作為化試験）	18例	最終症例の追跡調査終了時	実施中	最終症例の追跡調査終了後の安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査	100例／300例	安全性定期報告時 節目となる症例数の観察期間が終了し、調査票が固定された時点以降の直近の安全性定期報告時（中間解析） 調査終了時（全症例固定後）	販売開始より実施予定	安全性定期報告時 節目となる症例数の観察期間が終了し、調査票が固定された時点以降の直近の安全性定期報告時（中間解析） 調査終了時（全症例固定後）
骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウムの非対照、非盲検、多施設共同、第II相臨床試験）	43例	最終症例の追跡調査終了時	実施中	最終症例の追跡調査終了後の安全性定期報告時
日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（塩化ラジウム単回投与の安全性、体内分布、線量測定および薬物動態を検討する第I相非対照、非盲検、非無作為化試験）	18例	最終症例の追跡調査終了時	実施中	最終症例の追跡調査終了後の安全性定期報告時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	<u>終了</u>