

ゾーフィゴ静注に係る
医薬品リスク管理計画書

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(223Ra)
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和6年2月6日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍	なし
	アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の安全性	
	エンザルタミドとの併用時の骨折	
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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：バイエル薬品株式会社

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)		
含量及び剤形	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		
用法及び用量	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		
効能又は効果	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

2022年11月16日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」の「含量及び剤型」を「含量及び剤形」、「用法・用量」を「用法及び用量」、「効能・効果」を「効能又は効果」に変更
2. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」における使用成績調査に関する記載の削除
3. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な潜在的リスク」における「選択理由」の記載を更新
4. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な不足情報」の記載を「なし」に更新
5. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「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」における「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」の記載を「なし」に更新
6. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」における「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」の記載を「なし」に更新
7. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」における「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」の記載を「なし」に更新
8. 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」の記載を「なし」に更新
9. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」における「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）」及び「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）」の記載を削除
10. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」における「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」に関する記載内容の更新

変更理由：

1. 4. 8. 記載整備のため。
2. 5. 6. 7. 10. 使用成績調査終了に伴う記載整備のため。
3. より適切な記載とするため。
9. 「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）の一部改訂について」（令和4年9月30日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、安全対策課連名事務連絡）に基づく削除。

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 <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、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「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な

	<p>副作用」の項に関連する注意喚起を記載する。また、患者向医薬品ガイドを作成し、注意すべき主な自覚症状等の関連する記載を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 ^{224}Ra 反復投与の prospective epidemiological study において、^{224}Ra 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。^{224}Ra 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。
	<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 <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、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。</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「その他の注意」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。</p>
アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾンとの併用時の安全性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性の骨転移のあ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国際共同第Ⅲ相試験（15396 試験）において、本剤とアビラテロン、プレドニゾン／プレドニゾロンを併用投与する群では、プラセボとアビラテロン、プレドニゾン／プレドニゾロンを併用投与する群と比較して死亡率〔38.5%（151/392） vs 35.5%（140/394）〕及び骨折の発現率〔28.6%（112/392） vs 11.4%（45/394）〕が高い傾向があるという結果が得られた（2018年2月15日データカットオフ）。
	<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 <p>【選択理由】</p> <p>化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者に対する本剤とアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンの併用投与は推奨されないものの、併用禁忌ではないことから併用例の報告があると考えられる。自発報告及び文献等により幅広く情報収集に努める。</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「用法及び用量に関連する注意」及び「その他の注意」の項に、注意事項及び臨床成績（死亡率及び骨折の発現率）を記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>15396 試験で得られた知見に関する注意事項及び試験成績を掲載することにより、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用についての注意を促し、リスク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>
エンザルタミドとの併用時の骨折	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国外医師主導試験（EORTC-1333-GUCG/PEACE III 試験）の早期安全性解析（2019年5月20日データカットオフ）において、骨修飾薬を併用しない場合の骨折の発現割合*（無作為化より12ヵ月経過時点）は、エンザルタミド群（N=35）で12.4%（95%CI：3.9-26.2）、エンザルタミド+本剤群（N=37）で37.4%（95%CI：21.8-53.1）であった。骨修飾薬を併用した場合の骨折の発現割合*（無作為化より12ヵ月経過時点）は、エンザルタミド群（N=49）で0%、エンザルタミド+本剤群（N=39）で0%であった。なお、骨修飾薬の併用が2018年4月（当該試験開始から2.5年後）のプロトコル改訂後より原則全ての被験者で必須となった。その結果として早期安全性解析時点において55%の被験者で骨修飾薬が併用されている。骨修飾薬を併用した被験者の追跡観察期間の中央値は13.3ヵ月、骨修飾薬を併用しなかった被験者における中央値は20.0ヵ月であった。当該試験は現在も進行中である。 <p>参考文献；J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 5007)</p> <p>*： Kaplan-Meier法による累積発現割合</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 本剤とエンザルタミドが併用されているその他の臨床試験において、骨折の発現割合について一貫したデータは得られていない。
	<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 <p>【選択理由】</p> <p>当該リスクについて、海外において EORTC-1333-GUCG 試験（PEACE III 試験）を実施中であり、その結果に注目しつつ、通常の医薬品安全性監視活動（自発報告及び文献等）により幅広く情報収集に努める。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>当該リスクについて、現時点で本剤との関連が示唆される十分なエビデンスが得られていないため、特記すべきリスク最小化活動はない。製造販売後の使用における副作用の発現状況に応じて今後検討する。</p>

重要な不足情報

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： <u>なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>なし</u>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 検討（必要に応じて安全確保措置を講じる）
追加 of 医薬品安全性監視活動
なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

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
<u>なし</u>

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 ヶ月後	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）	終了（2023年4月28日：全症例固定）	安全性定期報告時 作成済み（2018年8月提出） <u>作成済み（2023年8月提出）</u>

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）	終了（2023年4月28日：全症例固定）	安全性定期報告時 作成済み（2018年8月提出） <u>作成済み（2023年8月提出）</u>

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	終了