審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

［販　売　名］　ゾーフィゴ静注
［一　般　名］　塩化ラジウム（^{223}Ra）
［申 請 者 名］　バイエル薬品株式会社
［申 請 年 月 日］　平成 27 年 4 月 24 日

［審 議 結 果］
平成 28 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は８年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

［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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
25	5	1 月 14 日	6 月 3 日

（下線部修正）

以上

審査報告書

平成 28 年 2 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ゾーフィゴ静注

［一　般　名］　塩化ラジウム（^{223}Ra）

［申 請 者 名］　バイエル薬品株式会社

［申請年月日］　平成 27 年 4 月 24 日

［剤形・含量］　1 バイアル（5.6mL）中に塩化ラジウム（^{223}Ra）6,160kBq（検定日において）を含有する注射剤

［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［化 学 構 造］

分子式：$^{223}RaCl_2$
分子量：293.91
化学名：
（日本名）塩化ラジウム（^{223}Ra）
（英　名）Radium（^{223}Ra）chloride

［特 記 事 項］　放射性医薬品基準（案）

［審査担当部］　新薬審査第五部

審査結果

平成 28 年 2 月 16 日

［販　売　名］　　ゾーフィゴ静注

［一　般　名］　　塩化ラジウム（^{223}Ra）

［申 請 者 名］　　バイエル薬品株式会社

［申請年月日］　　平成 27 年 4 月 24 日

［審 査 結 果］

提出された資料から、本薬の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、骨髄抑制については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　　骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

［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。

［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。

審査報告（1）

平成 27 年 11 月 27 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	ゾーフィゴ静注
［一　般　名］	塩化ラジウム（^{223}Ra）
［申 請 者 名］	バイエル薬品株式会社
［申請年月日］	平成 27 年 4 月 24 日
［剤形・含量］	1 バイアル（5.6mL）中に塩化ラジウム（^{223}Ra）6,160kBq（検定日において）を含有する注射剤
［申請時効能・効果］	骨転移のある前立腺癌
［申請時用法・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。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

（1）申請品目の概要

塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、「本薬」）は、Algeta ASA 社（現 Bayer AS 社）により創製された、ラジウム 223 を活性本体とする放射性医薬品である。本薬は、腫瘍の骨転移部位に集積し、アルファ線を放出することで、DNA の二重鎖切断を誘発し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

（2）開発の経緯等

海外において、Algeta ASA 社により、骨転移を有する前立腺癌及び乳癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（ATI-BC-1 試験）が 2001 年 8 月から実施された。また、骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（BC1-02 試験）が 2004 年 2 月から実施され、その後、ドセタキセル水和物（以下、「DOC」）に不応又は不耐で、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者を対象とした第Ⅲ相試験（以下、「BC1-06 試験」）が 2008 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、BC1-06 試験を主要な試験成績として、2012 年 12 月に本薬の承認申請が行われ、米国では、2013 年 5 月に「Xofigo is indicated for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease.」、EU では、2013 年 11 月に「Xofigo is indicated for the treatment of adults with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastases.」を効能・効果として承認された。

なお、2015 年 10 月時点において、本薬は、前立腺癌に関する効能・効果にて 45 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、DOC に不応又は不耐で、骨転移を有する CRPC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（以下、「16430 試験」）が 2013 年 9 月から実施された。

今般、BC1-06 試験及び 16430 試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

1）特性

原薬は、塩化ラジウム（^{223}Ra）を含有する無色澄明の液体であり、性状、壊変系列、物理的半減期、壊変形式及び[redacted]について検討されている。

原薬は、ガンマ線スペクトルで放射性核種を同定することにより確認されている。

2）製造方法

原薬は、[redacted]を出発物質として製造される。

重要工程として、[redacted]工程及び[redacted]工程が設定され、[redacted]工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ガンマ線測定法）、[redacted]、純度試験（トリウム 227（ガンマ線測定法）、アクチニウム 227（ガンマ線測定法）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、[redacted]及び定量法（ガンマ線測定法）が設定されている。

なお、承認申請時には不純物A*が設定されていたものの、審査の過程において削除された（＜審査の概略＞「(1) 不純物A*及び重金属の管理について」の項参照）。

4）原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。なお、原薬の光安定性については検討されていない。

原薬の安定性試験

試験名	原薬の放射能濃度	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[redacted]MBq/mL	実生産スケール：5 ロット	室温	－	ブロモブチル製ゴム栓付きガラス製ボトル	7 日間
	[redacted]MBq/mL	パイロットスケール：3 ロット	室温	－		7 日間
	[redacted]MBq/mL	実生産スケール：1 ロット	室温	－		8 日間

以上より、原薬の有効期間について、ブロモブチル製ゴム栓付きガラス製ボトルに入れて室温で保存するとき、放射能濃度が[redacted]MBq/mL 未満の場合には[redacted]日間と設定された。一方、放射能濃度が[redacted]MBq/mL 以上の場合には、[redacted]、[redacted]及び[redacted]MBq/mL の 3 ロットで[redacted]及び[redacted]の規格値の逸脱が認められたことから、[redacted]日間と設定された。なお、[redacted]の分解及び[redacted]の上昇は、温度及び湿度による影響ではなく、水の放射線分解に起因する、と申請者は説明している。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日において、1 バイアル（5.6mL）あたり、塩化ラジウム（^{223}Ra）を 6,160kBq 含む無色澄明の注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、[redacted]及び注射用水が添加剤として含まれる。

2）製造方法

製剤は、原薬のろ過・混合、濃度調整、混合、充填、滅菌及び表示・包装からなる工程により製造される。

重要工程として、[redacted]工程、[redacted]工程、[redacted]工程及び[redacted]工程が設定され、[redacted]工程及び[redacted]工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

3）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ガンマ線測定法）、pH、エンドトキシン、不溶性異物、無菌及び定量法（ガンマ線測定法）が設定されている。なお、承認申請時には重金属も設定されていたが、審査の過程において削除された（＜審査の概略＞「(1) 不純物A*及び重金属の管理について」の項参照）。一方、審査の過程において純度試験（トリウム 227（ガンマ線測定法）及びアクチニウム 227（ガンマ線測定法））が設定された。

4）製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。なお、製剤の光安定性については検討されていない。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	ブロモブチル製ゴム栓付きガラス製バイアル＋鉛容器	28 日間*
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH		28 日間*

*：検定日より 14 日間に相当する。

以上より、製剤の有効期間は、ブロモブチル製ゴム栓付きのガラス製バイアルに入れ、これを鉛容器に入れて遮光して室温保存するとき、検定日より 14 日間と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

（1）不純物A*及び重金属の管理について

申請者は、規格及び試験方法における原薬の純度試験（不純物A*）及び製剤の純度試験（重金属）について、品質のモニタリング等を目的として実施するため、出荷時ではなく、製造後少なくとも 10 カ月経過した時点で実施する旨を説明している。機構は、当該 2 試験を出荷後に実施することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、不純物A*及び重金属は製造工程において適切に管理されており、不純物A*及び重金属の純度試験を出荷後に実施することは適切と考える。なお、当該 2 試験については、規格及び試験方法から削除する。

- 不純物A*について：
  不純物A*は、原薬の[redacted]工程で使用される[redacted]・[redacted]溶液、及び[redacted]回目の[redacted]工程で使用される[redacted]に由来する無機不純物である。当該不純物A*は、[redacted]回目の[redacted]工程により[redacted]・除去されることから、原薬中において、残存する不純物A*量は少量であると考えること。なお、不純物A*の濃度について、原薬のコールドランによる[redacted]ロットでは製造直後において[redacted]～[redacted]μg/mL、及び原薬のホットランによる[redacted]ロットでは製造後少なくとも 10 カ月経過時点において[redacted]～[redacted]μg/mL と低値であった。
- 重金属について：
  原薬及び製剤の製造方法において[redacted]及び[redacted]は使用されていない。また、公定書規格に適合する原材料及び添加剤のみを使用することから、当該物質から重金属が混入する可能性は低い。さらに、製造工程で使用する[redacted]、[redacted]、[redacted]等の器具については、重金属の含有量は管理されていないものの、[redacted]使用であることから、重金属が混入する可能性は低いと考えること。なお、重金属の濃度について、製剤のコールドランによる[redacted]ロットでは製造直後において[redacted]～[redacted]ppm、及び製剤のホットランによる[redacted]ロットでは製造後少なくとも 10 カ月経過時点におい

＊新薬承認情報提供時に置き換え

て[redacted]～[redacted]ppm と低値であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

（2）原薬の安定性試験について

原薬の長期保存試験は、温度及び湿度が管理されていない条件下で実施されていた（「＜提出された資料の概略＞（1）4）原薬の安定性」の項参照）ものの、原薬の保存条件として室温が設定されていた。また、原薬の加速試験は実施されていなかった。機構は、「安定性試験ガイドラインの改訂について」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号、以下、「ICH Q1A ガイドライン」）に基づき、原薬の長期保存試験及び加速試験を実施する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

長期保存試験については、下記の点等から、ICH Q1A ガイドラインの保存条件下で新たに実施する必要はないと考える。

- 有効成分である塩化ラジウム（^{223}Ra）について、放射性壊変すること以外は物理化学的に安定であり、温度及び湿度による影響を受け難いこと。なお、原薬の安定性試験が実施された際のホットセル内の温度は不明であるものの、ホットセルは[redacted]～[redacted]℃の警告基準が設定された空気が給気されている部屋に設置されていたことから、当該安定性試験実施時のホットセル内の温度は[redacted]～[redacted]℃であったと推測する。また、原薬の保存形態はブロモブチル製ゴム栓付きガラス製ボトルであることから、湿度による影響は受け難いと考える。
- 原薬は、放射性壊変により放射能濃度が減衰することから、通常、原薬が製造された[redacted]に製剤化され、長期間保管されないこと。

また、加速試験については、原薬は保存容器であるガラス製ボトルに[redacted]された[redacted]を介して[redacted]ホットセルから[redacted]ホットセルに移送されるため、輸送中に起こり得る貯蔵方法からの逸脱を考慮する必要はないと考える。したがって、原薬の加速試験を実施する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

原薬の長期保存試験について、ICH Q1A ガイドラインの保存条件下で実施すべきであったと考えるものの、申請者の説明を踏まえ、ICH Q1A ガイドラインの保存条件下で新たに実施する必要性は乏しいと判断した。また、原薬の加速試験について、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）効力を裏付ける試験

1）DNA 二重鎖切断作用（報告書 R-8689）

ヒト子宮頸癌由来 NHIK3025 細胞株を用いて、塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、「本薬」）の DNA 二重鎖切断作用が、フローサイトメトリーにより、リン酸化ヒストン H2AX（以下、「γ-H2AX」）量を指標として検討された。その結果、本薬の細胞吸収線量（1、2 及び 3Gy）に依存した γ-H2AX 量の増加が認められ、本薬による DNA 二重鎖切断作用が示唆された。

2）細胞周期に対する作用（報告書 R-8690、R-8691）

NHIK3025 細胞株を用いて、細胞周期に対する本薬の作用が、フローサイトメトリーにより検討された。その結果、細胞吸収線量（0.05～1.2Gy）に依存した G2/M 期細胞割合の増加が認められ、本薬による G2/M 期での細胞周期停止作用が示唆された。

また、異なる細胞周期の NHIK3025 細胞株に本薬を曝露させ、コロニー生存率*（Surviving fraction、以下、「SF」）を指標として、本薬の増殖抑制作用に対する細胞周期の影響が検討された。その結果、本薬の増殖抑制作用は細胞周期に依存しないことが示唆された。

*：細胞数 40 以上のコロニーを生存細胞コロニーとし、未処理で 10～14 日間培養後の生存細胞コロニー数に対する本薬曝露後の生存細胞コロニー数の比率。

3）破骨細胞及び骨芽細胞に対する作用（報告書 R-8693、R-8694）

- 破骨細胞の分化に対する本薬の作用が、正常ヒト骨髄由来 CD34 陽性前駆細胞を骨切片上で本薬（0.055～1.768kBq/mL）を加えて培養し、分化した破骨細胞から分泌される Tartrate-resistant acid phosphatase（以下、「TRACP」）5b 量を指標として、酵素免疫測定法（以下、「ELISA」）により検討された。その結果、本薬による破骨細胞の分化阻害作用が示された。
- 分化した破骨細胞の活性に対する本薬の作用が、正常ヒト骨髄由来 CD34 陽性前駆細胞から分化させた破骨細胞を本薬（0.055～1.768kBq/mL）存在下で培養し、TRACP 5b 及び破骨細胞による骨吸収時に骨から放出される type I collagen cross-linked C-telopeptide（以下、「CTX」）の比（CTX/TRACP 5b）を指標として、ELISA により検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。
- 骨芽細胞の分化に対する本薬の作用が、マウス前骨芽細胞由来 KS483 細胞株を本薬（0.055～1.768kBq/mL）存在下で培養し、細胞内アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）活性を指標として、比色法により検討された。その結果、本薬による骨芽細胞の分化阻害作用が示された。
- 骨芽細胞の活性に対する本薬の作用が、KS483 細胞株を本薬（0.055～1.768kBq/mL）存在下で培養し、骨形成時に放出される *N*-terminal propeptide of type I procollagen（以下、「P I NP」）量及び骨基質沈着カルシウム量を指標として、ELISA 及び比色法により検討された。その結果、本薬による骨芽細胞の活性化阻害作用が示された。

4）悪性腫瘍に対する作用（報告書 R-8687、R-8692、R-8688、R-8695、R-8696、R-8697、Cancer Res 2002; 62: 3120-5［参考資料］）

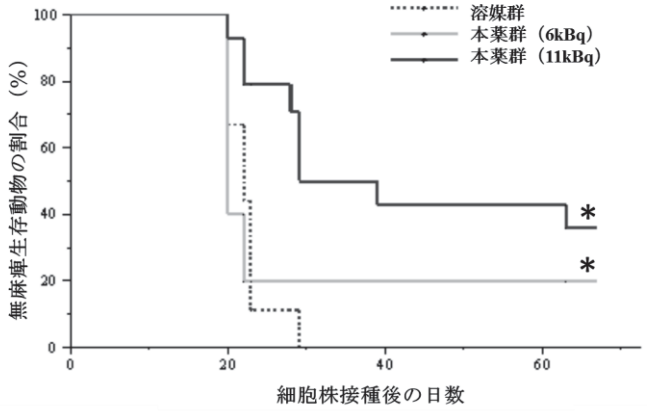
①in vitro

- NHIK3025 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が SF を指標として検討された。その結果、細胞吸収線量（0.06～1.3Gy）に依存した本薬による増殖抑制作用が示された。
- NHIK3025 及びヒト肺癌由来 A549、並びにドキソルビシンに耐性となった NHIK3025（dox）及び A549（dox）細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が SF を指標として検討された。その結果、いずれの細胞株においても、細胞吸収線量（0.21～1.04Gy）に依存した本薬による増殖抑制作用が示された。
- 増殖期及び非増殖期の NHIK3025 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が SF を指標として検討された。その結果、細胞吸収線量 0.42 及び 1.04Gy における SF（平均値±標準誤差、n＝3～4）は、増殖期細胞でそれぞれ 0.224±0.036 及び 0.012±0.011、非増殖期細胞でそれぞれ 0.207±0.023 及び 0.021±0.006 であった。以上より、本薬の増殖抑制作用は細胞の増殖期に依存しないことが示唆された、と申請者は説明している。

②in vivo

- ヒト乳癌由来 MT-1 細胞株を胸腺欠損ラット（以下、「ヌードラット」）の左心室内に注入することにより、骨転移と同様の病態を示したラット（Int J Cancer 1999; 82 219-25）を用いて、腫瘍増殖による麻痺（後肢麻痺及び脊柱後弯による活動低下）に対する本薬の作用が検討された。注入後 7 日目に、本薬 6 及び 11kBq が単回静脈内投与され、腫瘍増殖による麻痺が出現するまでの期間（以下、「無麻痺生存期間」）が検討さ

れた。その結果、溶媒（クエン酸ナトリウム溶液）群と比較して、本薬（6 及び 11kBq）群において、統計学的に有意な無麻痺生存期間の延長が認められた（下図）。



MT-1 細胞株を注入したヌードラットの無麻痺生存期間に対する本薬の作用

溶媒群及び本薬 6kBq 群（5 例）、本薬 11kBq 群（14 例）、*：溶媒群に対して $p<0.05$（Wilcoxon rank sum 検定）

- 蛍光タンパクを発現させたヒト乳癌由来 MDA-MB-231 細胞株を左心室内に注入した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）（14 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用等が検討された。注入後 15 日目に、本薬 331kBq/kg が単回静脈内投与され、X 線画像による溶骨性病変の定量、蛍光イメージングによる腫瘍量測定等が行われた。その結果、溶媒（クエン酸ナトリウム溶液）群と比較して、本薬群において統計学的に有意な全腫瘍量、総骨溶解面積及び破骨細胞数の減少が認められた（それぞれ $p<0.05$、$p<0.05$ 及び $p<0.01$、いずれも Student's t 検定）。一方、骨芽細胞数に対する影響は認められなかった。また、溶媒群と比較して、本薬群において統計学的に有意な無麻痺生存期間の延長が認められた（$p<0.001$、log-rank 検定）。

（2）安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響（報告書 R-8659）

ラット（8 例/群）に本薬 55、276 及び 1,105kBq/kg が単回静脈内投与され、中枢神経系に対する影響が機能観察総合評価（FOB）試験及び自発運動量測定により検討された。その結果、握力及び開脚度の低下が認められた。上記所見について、散発的な変化であり用量依存性が認められなかったことから、本薬に関連する変化ではない、と申請者は説明している。

2）心血管系に及ぼす影響（報告書 R-8658）

イヌ（4 例）に本薬 55、166 及び 497kBq/kg がラテン方格法により単回静脈内投与され、血圧、心拍数、左室圧及び心電図（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔及び補正 QT 間隔）に対する影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3）呼吸系に及ぼす影響（報告書 R-8657）

ラット（8 例/群）に本薬 55、276、及び 1,105kBq/kg が単回静脈内投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

（3）薬力学的薬物相互作用試験（報告書 Cancer Res 2002; 62: 3120-5［参考資料］、R-8698）

- MT-1 細胞株をラットの左心室内に注入したヌードラットを用いて、注入後 7 日目に本薬 5、10 及び 30kBq、8 日目にパミドロン酸二ナトリウム水和物（以下、「パミドロン酸」）1.5mg/kg が単回静脈内投与され、本薬とパミドロン酸との併用投与が無麻痺生

存率に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬 5、10 及び 30kBq とパミドロン酸との併用投与による 50 日以上持続した無麻痺生存率はそれぞれ 20、40 及び 40%であった。本薬 6 及び 11kBq 単独投与による 50 日以上持続した無麻痺生存率は 20 及び 36%であったこと（「(1) 4）悪性腫瘍に対する作用」の項参照）から、パミドロン酸との併用による本薬の有効性への影響はないことが示唆される、と申請者は説明している。

- MDA-MB-231 細胞株を左心室内に注入したヌードマウスを用いて、注入後 15 日目に本薬 331kBq/kg（静脈内単回）、ドキソルビシン塩酸塩（以下、「DOX」）5mg/kg（腹腔内週 1 回、36 日目まで）及びゾレドロン酸水和物（以下、「ゾレドロン酸」）0.1mg/kg（皮下単回）がそれぞれ単独又は併用投与され、本薬と DOX との併用（以下、「本薬/DOX」）投与及び本薬とゾレドロン酸との併用（以下、「本薬/ゾレドロン酸」）投与が無麻痺生存期間に及ぼす影響が検討された。本薬単独投与、本薬/DOX 投与及び本薬/ゾレドロン酸投与における無麻痺生存期間の中央値はそれぞれ 28、30 及び 33 日であったことから、DOX 又はゾレドロン酸との併用により本薬の有効性は低下しないことが示唆される、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、骨転移を有する前立腺癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

本薬の活性本体は、高エネルギーのアルファ線を放出する骨親和性核種ラジウム 223 の二価陽イオンである。ラジウムはカルシウムに類似した性質を有し、骨代謝が亢進している骨転移部位に集積することが報告されており（Clin Cancer Res 2006; 12: 6250s-7s）、マウスに本薬を投与した際の各組織における吸収線量は、骨が最も高く、軟部組織（脾臓、大腸、小腸等）ではほとんど認められないことが示されている（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（2）2）マウスにおける吸収線量」の項参照）。本薬は、骨転移部位においてアルファ線を放出し、DNA 二重鎖切断等を誘発することにより、骨転移部位の腫瘍細胞に対して局所的な殺細胞作用を示し、腫瘍の増殖を抑制すると考える。

本薬は、悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用を示し、ヒト乳癌由来細胞株を左心室内に注入したマウスにおいて、本薬による骨腫瘍量の減少が示された（「＜提出された資料の概略＞（1）4）悪性腫瘍に対する作用」の項参照）。また、前立腺癌の骨転移においては、転移巣近傍での骨芽細胞数の増加及び骨芽細胞活性の上昇が認められ、骨芽細胞の腫瘍増殖への関与が示唆されており（Nat Rev Cancer 2005; 5: 21-8）、本薬による骨芽細胞の分化及び活性に対する阻害作用が示された（「＜提出された資料の概略＞（1）3）破骨細胞及び骨芽細胞に対する作用」の項参照）。

以上より、骨転移を有する前立腺癌に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構は申請者の説明を了承した。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）吸収

1）単回投与

雌雄イヌに本薬 55、166 及び 497kBq/kg を単回静脈内投与し、血中放射能濃度が検討された（下表）。血中放射能濃度は三相性の消失推移を示した。検討された用量範囲において、AUC に概ね用量比例性が認められた。また、放射能の PK に明確な性差は認められなかった。

放射能の PK パラメータ（雌雄イヌ、単回静脈内投与）

投与量（kBq/kg）	性別	C_{max}（kBq/mL）	AUC（kBq· h/mL）	$t_{1/2\alpha}$（h）	$t_{1/2\beta}$（h）	$t_{1/2\gamma}$（h）	CL（L/h）	V_{ss}（L）	MRT（h）
55	雄	0.56	1.03	0.17	2.25	40.51	0.38	16.3	43
		0.52	1.13	0.17	1.71	53.79	0.28	16.8	60
	雌	0.54	2.01	0.22	2.43	63.98	0.34	25.3	75
		0.66	1.59	0.19	2.51	41.94	0.26	11.1	42
166	雄	1.78	3.12	0.10	1.99	45.35	0.35	17.1	49
		1.49	2.69	0.04	1.97	70.94	0.38	31.5	83
	雌	1.52	3.98	0.05	1.84	45.38	0.38	21.1	55
		1.78	2.98	0.20	4.06	62.63	0.35	17.9	52
497	雄	5.03	9.61	0.13	2.37	44.05	0.31	14.6	47
		4.52	9.98	0.15	1.74	75.47	0.38	31.1	83
	雌	4.32	12.33	0.25	5.60	73.94	0.27	17.8	67
		4.79	9.75	0.19	2.64	41.42	0.36	15.8	44

個別値（n＝2）、$t_{1/2\alpha}$：初期相における $t_{1/2}$、$t_{1/2\beta}$：中間相における $t_{1/2}$、$t_{1/2\gamma}$：終末相における $t_{1/2}$

雌性マウスに本薬 691kBq/kg を単回静脈内投与した結果、血中放射能濃度は二相性の消失推移を示し、$t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 0.1 及び 13 時間であった。マウスとイヌで放射能の血中濃度推移に差異が認められた理由について、腎臓及び腸管の血流速度がマウス（それぞれ 65 及び 75mL/min/kg）とイヌ（いずれも 21.6mL/min/kg）で異なること（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）により放射能のクリアランスに種差が生じたこと等が考えられる、と申請者は説明している。

2）反復投与

雌雄イヌに本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で計 6 回反復静脈内投与し、3 及び 6 回目投与後の血中放射能濃度が検討された（下表）。雌雄イヌに本薬 55kBq/kg を単回静脈内投与した際の放射能の PK パラメータ（「1）単回投与」の項参照）と比較した結果、反復投与に伴う放射能の蓄積は認められなかった。また、放射能の PK に明確な性差は認められなかった。

放射能の PK パラメータ（雌雄イヌ、反復静脈内投与）

投与回	性別	C_{max}（kBq/mL）	AUC（kBq· h/mL）	$t_{1/2\alpha}$（h）	$t_{1/2\beta}$（h）	$t_{1/2\gamma}$（h）	CL（L/h）
3	雄	0.50 ±0.03	1.02 ±0.12	0.21 ±0.03	2.57 ±0.94	38.7 ±12.7	0.38 ±0.08
	雌	0.48 ±0.02	0.87 ±0.18	0.11 ±0.05	1.36 ±0.38	20.1 ±7.0	0.47 ±0.06
6	雄	0.48 ±0.02	1.09 ±0.15	0.15 ±0.07	2.23 ±0.52	45.4 ±7.1	0.35 ±0.11
	雌	0.49 ±0.01	1.15 ±0.16	0.18 ±0.04	2.03 ±0.54	41.4 ±12.5	0.36 ±0.09

算術平均値±標準偏差、n＝4、$t_{1/2\alpha}$：初期相における $t_{1/2}$、$t_{1/2\beta}$：中間相における $t_{1/2}$、$t_{1/2\gamma}$：終末相における $t_{1/2}$

（2）分布

1）組織分布

①単回投与：

雌性マウスに本薬 691kBq/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。放射能濃度が高値を示した主な組織は、腎臓、大腿骨、脾臓、頭蓋骨、大腸及び胸骨（組織 1g あたりの投与放射能に対する%（以下、「%ID/g」）はそれぞれ 20.53、13.1、12.46、9.91、7.99 及び 7.07%ID/g、以下同様）であり、それぞれ投与 1、6、1、24、1 及び 6 時間後に最大となった。また、投与 56 日後において、大腿骨、頭蓋骨及び胸骨ではそれぞれ 6.04、6.16 及び 1.62%ID/g の放射能が検出され、骨以外に検討された組織の中で放射能濃度が最

も高かった脾臓（0.44%ID/g）と比較して、骨組織では放射能の残存が認められた。

雌雄イヌに本薬 55、166 及び 497kBq/kg を単回静脈内投与し、投与 30 日後の組織分布が検討された。いずれの投与量においても、放射能濃度が高値を示した主な組織は、大腿骨（本薬 55、166 及び 497kBq/kg 群でそれぞれ 0.0094、0.0078 及び 0.015%ID/g、以下、同順）、上腕骨（0.020、0.015 及び 0.017%ID/g）並びに L1 及び L3 椎骨（0.016、0.016 及び 0.022%ID/g）であり、骨組織に最も高い放射能が認められた。なお、組織分布に明確な性差は認められなかった。

また、投与 30 日後の骨組織における放射能の分布を検討した結果、放射能は椎体骨では均一に分布し、上腕骨及び大腿骨では赤色骨髄部に局在した。以上より、ラジウム 223 は骨梁に結合し、皮質骨表面に沈着することが示唆された、と申請者は説明している。

②反復投与：

雌雄イヌに本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で 6 回反復静脈内投与し、最終投与から約 30 日後の組織分布が検討された。放射能濃度が高値を示した主な組織は、大腿骨、上腕骨及び L1 椎骨（それぞれ 0.0057、0.0054 及び 0.0037%ID/g）であり、骨組織に最も高い放射能が認められ、上記①の単回投与と同様の結果であった。

骨組織において放射能が長期に残存すること及び本薬から生成する子孫核種は骨内に留まり、ほとんど再分布しないと考えられること（J Nucl Med 2003; 44: 252-9）から、本薬は放射性壊変によって安定同位体の鉛（^{207}Pb）になるまでの期間、骨内に留まると考えられる、と申請者は説明している。

2）マウスにおける吸収線量

雄性マウスに本薬 9kBq を単回静脈内投与し、組織における吸収線量を算出した。その結果、吸収線量が高値を示した主な組織は大腿骨、頭蓋骨及び肋骨（1kBq/g 投与時の吸収線量として、それぞれ 36,700、21,400 及び 16,700mGy、以下、同様）であり、脾臓、大腸、小腸、腎臓、肝臓及び肺（それぞれ 1,150、265、108、572、137 及び 81mGy）と比較して高値を示した。脳及び心臓では、投与 14 日後までのすべての測定時点において、放射能がほとんど検出されなかった（J Nucl Med 2003; 44: 252-9）。

また、雄性マウスに本薬 9kBq 又はベータ線放出核種である塩化ストロンチウム（^{89}Sr）3kBq を単回静脈内投与し、ラジウム 223 及びストロンチウム 89 が髄腔の骨表面に分布した際の髄腔内における吸収線量を算出した。その結果、髄腔内における吸収線量について、本薬投与時には骨表面からの距離に伴い急激に減少した一方、塩化ストロンチウム（^{89}Sr）投与時には骨表面からの距離にかかわらず概ね一定であった（J Nucl Med 2003; 44: 252-9）。以上より、ストロンチウム 89 等のベータ線放出核種と比較して、飛程の短いアルファ線を放出するラジウム 223 では骨髄の吸収線量が少ないため、本薬の骨髄に及ぼす影響は少ないと考えられる、と申請者は説明している。

3）胎盤通過性及び胎児移行性

雌性ラットに本薬の放射性同位体である塩化ラジウム（^{226}Ra）1.64MBq/kg を単回静脈内投与した後に妊娠させ、塩化ラジウム（^{226}Ra）の投与 92、155 及び 213 日後に妊娠 20 日目であったラットの胎盤及び胎児に移行した放射能の割合（投与放射能に対する%、以下、「%ID」）を検討した。その結果、塩化ラジウム（^{226}Ra）の投与 92、155 及び 213 日後において、胎盤ではそれぞれ 0.005、0.0045 及び 0.0036%ID、胎児ではそれぞれ 0.01、0.008 及び 0.005%ID であった（Radiat Res 1990; 122: 294-300）。

本薬の胎盤通過性は検討されていないものの、ラジウム 226 と同様、ラジウム 223 も胎盤を通過し胎児へ移行すると考えられる、と申請者は説明している。

（3）代謝

本薬は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、代謝されないことから、本薬の代謝に関する検討は実施されていない。

（4）排泄

1）尿及び糞中排泄

雌性マウスに本薬 691kBq/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 120 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 4.78 及び 14.0%ID であった。

雌雄イヌに本薬 55、166 及び 497kBq/kg を単回静脈内投与し、尿及び糞中の放射能濃度が検討された。尿及び糞中の放射能濃度は、いずれの用量においても、それぞれ投与後 4 時間以内及び投与後 24 時間以内に最大となった。

雌雄イヌに本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で 6 回反復静脈内投与し、3 及び 6 回目投与後における尿及び糞中の放射能濃度が検討された。3 及び 6 回目投与との間で、尿及び糞中の放射能濃度に明確な差異は認められなかった。

2）乳汁中排泄

雌性ウシに本薬の放射性同位体であるラジウム（^{224}Ra）74 又は 148MBq を単回静脈内投与した結果、投与 8 日後における乳汁排泄率は、それぞれ 11.8 及び 3.8%ID であった（Biochem J 1966; 99: 677-81）。

本薬の乳汁中排泄は検討されていないものの、ラジウム 224 と同様、ラジウム 223 も乳汁中に排泄されると考えられる、と申請者は説明している。

（5）薬物動態学的相互作用

雌性マウスに本薬 691kBq/kg 及びゾレドロン酸 100μg/kg を単回静脈内投与し、血中及び組織中放射能濃度が検討された。血中において、本薬単独投与時及びゾレドロン酸併用投与時の放射能の AUC（%ID･h/g）はそれぞれ 6.86 及び 6.89、$t_{1/2}$（h）はそれぞれ 25.3 及び 18.4 であり、本薬単独投与時とゾレドロン酸併用投与時との間で明確な差異は認められなかった。また、心臓における放射能の AUC_{last} は本薬単独投与時（21.8%ID･h/g）と比較して、ゾレドロン酸併用投与時（40.4%ID･h/g）において、高値を示した。当該理由について、個体間変動に起因すると考える、と申請者は説明している。心臓以外の各組織における本薬単独投与時とゾレドロン酸併用投与時との間で、放射能の AUC_{last} に明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬とゾレドロン酸との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

in vivo 試験において、溶媒を特記した試験を除き、本薬は、生理食塩液に溶解して投与された。

（1）単回投与毒性試験

1）マウス単回静脈内投与毒性試験

Balb/c マウス（雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1,381、2,762 及び 4,144kBq/kg が単回静脈内投与された。

2,762kBq/kg 群の雌 1/5 例及び 4,144kBq/kg 群の雌 2/5 例に死亡又は切迫屠殺が認められた。死亡又は切迫屠殺例では立毛、円背位、受動的行動、脾臓及び胸腺の萎縮、投与部位を始めとした多臓器におけるバクテリアコロニー等が認められた。

1,381kBq/kg 以上の群では、摂餌量の減少、体重増加抑制、赤血球数、白血球数、リンパ球数及び好酸球数の減少、ALP の減少、脾臓重量の増加、大腿骨及び胸骨における骨細胞及び骨芽細胞の減少、骨髄の造血細胞の減少並びに脾臓の髄外造血亢進、4,144kBq/kg 群では、下顎及び腸間膜リンパ節の髄外造血亢進が認められた。

以上より、概略の致死量は雄で 4,144kBq/kg 超、雌で 2,762kBq/kg と判断された。

2）ラット単回静脈内投与毒性試験

Wistar ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1,135、2,270 及び 3,404kBq/kg が単回静脈内投与された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

1,135kBq/kg 以上の群では、摂餌量の減少、体重増加抑制、赤血球数、白血球数、リンパ球数、好酸球数及び好中球数の減少、ALP の減少、胸腺重量の減少、脾臓重量の増加、大腿骨及び胸骨における骨細胞及び骨芽細胞の減少、骨髄の造血細胞の減少、大腿骨の線維骨増生並びに脾臓の髄外造血亢進、2,270kBq/kg 以上の群では、胸骨の骨髄線維化、胸腺のリンパ球溶解、精巣の異常精母細胞及び肺胞水腫、3,404kBq/kg 群では、胸腺の萎縮が認められた。

以上より、概略の致死量は 3,404kBq/kg 超と判断された。

3）ラット単回静脈内投与 12 カ月間観察試験

Wistar ラット（雌雄各 8 例/群）に本薬 0（溶媒対照：クエン酸ナトリウム緩衝液）、22、88、359 及び 1,436kBq/kg が単回静脈内投与された。観察期間を投与後 12 カ月と設定し、遅発毒性について検討された。1,436kBq/kg 群では歯の異常により摂餌困難となったため、軟性餌に変更された。

359kBq/kg 群の雄 3/8 例及び雌 4/8 例並びに 1,436kBq/kg 群の雄 2/8 例及び雌 2/8 例に、一般状態の悪化、麻痺、腫脹若しくは結節による死亡又は切迫屠殺が認められた。死亡又は切迫屠殺例では、上腕部の皮下腫瘤、後肢及び胸椎の結節、上顎損傷、口唇部の肥厚、肩甲骨及び腰椎の腫瘤、下顎の変形、肺、骨格筋、椎骨、前肢及び肩甲骨の骨肉腫、単核球性白血病、リンパ腫等が認められた。

22kBq/kg 以上の群では、立毛、鼻孔及び眼周辺部における赤色分泌物、白血球数及びリンパ球数の減少、大腿骨及び胸骨における骨髄細胞密度の減少、胸骨における骨細胞及び骨芽細胞の減少、脾臓の髄外造血亢進並びに肝臓の核肥大、88kBq/kg 以上の群では、血小板数、好中球数及び好酸球数の減少、ALP の減少、血中マグネシウム及びカリウムの減少、尿中クレアチニンの減少、大腿骨における骨細胞及び骨芽細胞の減少並びに骨端軟骨の破壊を含む異常が認められた。359kBq/kg 以上の群では、結節又は腫脹、頭部の位置異常、前後肢の無力性歩行、肢の部分的又は全体的な麻痺、活動性低下又は受動性、歯の異常、摂餌量の減少、体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、平均赤血球容積（以下、「MCV」）の増加、肝臓重量及び腎臓重量の減少、血中リン及びクレアチニンの増加、尿中 γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）の減少、大腿骨及び胸骨における過骨症、子宮内膜間質ポリープ等が認められた。1,436kBq/kg 群では、神経学的異常行動、平均赤血球ヘモグロビン量（以下、「MCH」）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下、「MCHC」）の増加、血中クロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ

（以下、「ALT」）及びコレステロールの増加、トリグリセリドの減少、尿中カルシウムの増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、心臓重量及び副腎重量の減少、歯槽骨及び胸骨における線維骨病変、膣ポリープ、並びに腎臓の核肥大が認められた。

また、腫瘍性変化として、脳の星状細胞腫、甲状腺 C 細胞腫、甲状腺癌並びに頸骨の骨肉腫及び投与部位における扁平上皮癌が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 22kBq/kg 未満と判断された。

4）イヌ単回静脈内投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ビーグル犬（雌雄各 2 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、55、166 及び 497kBq/kg が単回静脈内投与された。

497kBq/kg 群の雌 1/2 例に、好中球減少を伴う誤嚥性肺炎による死亡が認められた。

55kBq/kg 以上の群では、白血球数、顆粒球数及び血小板数の減少、胸骨骨髄の骨髄球/赤芽球（以下、「M/E」）比の減少、並びに第二腰椎椎体の造血細胞密度及び骨髄細胞の減少が認められた。166kBq/kg 群では、網膜無色素上皮の肥厚を伴う網膜剥離、脈絡膜並びにタペタム及び網膜下の出血、497kBq/kg 群では、体温上昇、網膜色素上皮の肥厚を伴う網膜剥離、脈絡膜及びタペタムの出血が認められた。

以上より、概略の致死量は雄で 497kBq/kg 超、雌で 497kBq/kg と判断された。

（2）反復投与毒性試験

1）ラット 4 週間間隔 4 回反復静脈内投与毒性試験

Wistar ラット（雌雄各 8 例/群）に本薬 0（溶媒対照：クエン酸ナトリウム緩衝液）、22、359 及び 718kBq/kg が 4 週間間隔で 4 回反復静脈内投与された。観察期間を本薬最終投与後 12 カ月間と設定し、遅発毒性について検討された。359kBq/kg 以上の群では歯の異常により摂餌困難となったため、軟性餌に変更された。

22kBq/kg 群の雄 1/8 例及び雌 1/8 例、359kBq/kg 群の雄 5/8 例及び雌 5/8 例並びに 718kBq/kg 群の雄 5/8 例及び雌 6/8 例に、一般状態の悪化、麻痺、腫脹若しくは結節による死亡又は切迫屠殺が認められ、本薬投与と関連する所見と判断された。死亡又は切迫屠殺例では、下顎の腫脹、腫瘤、結節及び損傷、下顎及び頭部の皮下結節、肩部筋肉の腫瘤、子宮ポリープ、子宮角の肥厚、腺胃の外方増殖性腺腫、肺の骨肉腫及び肉腫、下垂体細胞腫、乳腺の線維腺腫、骨格筋、下顎骨及び前肢骨の骨肉腫、頭部の横紋筋肉腫、リンパ腫等が認められた。

22kBq/kg 以上の群では、後肢の部分又は全体的な麻痺、活動性の低下又は受動性、前後肢の反射低下又は消失、無気力又は無関心、白血球数、好中球数、好酸球数及びリンパ球数の減少、血中カリウム及びナトリウムの減少、尿中 GGT の減少、尿中カルシウムの増加、大腿骨及び胸骨における骨髄細胞密度の減少、大腿骨における骨端軟骨の破壊を含む異常、脾臓の髄外造血亢進、並びに肝臓の核肥大が認められた。359kBq/kg 以上の群では、鼻孔及び眼周囲部における赤色分泌物、立毛、結節又は腫脹、前後肢の無力性歩行、努力性呼吸、歯の異常、摂餌量減少、体重増加抑制、ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値及び血小板数の減少、MCV 及び MCH の増加、プロトロンビン時間の短縮、グロブリンの増加、アルブミン/グロブリン（以下、「A/G」）比の減少、血中クロール及びトリグリセリドの減少、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びクレアチニンの増加、血中リン、カルシウム及びカルバミドの増加、尿中クレアチニンの減少、肝臓重量及び腎臓重量の減少、大腿骨における骨細胞及び骨芽細胞の減少、歯槽骨の線維骨病変、腎臓の核肥大、大腿骨の過骨症、子宮内膜間質ポリープ等が認められた。718kBq/kg 群では、喘鳴、痙攣、頭部における結節及び胸骨の線維骨病変が認められた。

また、腫瘍性変化として、歯槽骨の骨肉腫、肺の細気管支肺胞性腺腫、腎臓の脂肪肉腫及び脂肪腫、甲状腺の腺腫、C 細胞腺腫及び濾胞細胞腺腫並びに頭蓋骨の骨肉腫が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 22kBq/kg 未満と判断された。

2）ラット 4 週間間隔 12 回反復静脈内投与毒性試験

Wistar ラット（雌雄各 12 例/群）に本薬 0（溶媒対照：クエン酸ナトリウム緩衝液）、28、55 及び 110kBq/kg が 4 週間間隔で 12 回反復静脈内投与された。55kBq/kg 以上の群では歯の異常により摂餌困難となったため、軟性餌に変更された。なお、生存例の病理組織学的検査は、0 及び 110kBq/kg 群についてのみ実施された。

28kBq/kg 群の雄 4/12 例及び雌 1/12 例、55kBq/kg 群の雄 7/12 例及び雌 3/12 例並びに 110kBq/kg 群の雄 3/12 例及び雌 7/12 例に、骨肉腫等に関連すると考えられる一般状態悪化による死亡又は切迫屠殺が認められた。死亡又は切迫屠殺例では、大腿部及び下腿部骨格筋、頭部、下顎部皮膚又は皮下組織、前肢皮膚又は皮下組織、肺、椎骨、脊髄並びに関節における結節、肺の白点及び赤色巣、大腿骨の成長線の破壊を含む異常及び限局性線維化を伴う骨量減少、骨細胞及び骨芽細胞の減少、椎骨、大腿骨、皮膚又は皮下組織、副腎、骨格筋及び前肢の骨肉腫、大脳の乏突起膠腫、甲状腺の濾胞細胞腺腫、乳腺癌、リンパ腫等が認められた。

28kBq/kg 以上の群では、鼻孔の赤色分泌物、立毛、歯の異常、腫脹、腫瘤、前後肢の無力性歩行、体重減少、赤血球数、白血球数、好中球数、単球数、リンパ球数、好酸球数及び好塩基球数の減少、プロトロンビン時間の短縮、アルブミン及び A/G 比の減少、網状赤血球数、MCH 及び MCV の増加、血中リンの増加、血中クロール及びナトリウムの減少並びに脾臓重量の増加、55kBq/kg 以上の群では、活動性の低下又は受動性、異常行動、摂餌量の減少、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数及び ALP の減少等が認められた。110kBq/kg 群では、軟便、肛門周囲の便付着、異常発声、胸骨の骨髄細胞密度の減少及び限局性線維化を伴う骨量減少、ALT の増加、肝細胞の核肥大並びに脾臓の髄外造血亢進が認められた。

また、腫瘍性変化として、肺の骨肉腫及び細気管支肺胞性腺癌並びに皮膚又は皮下組織の血管腫が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 28kBq/kg 未満と判断された。

3）イヌ 4 週間間隔 6 回反復静脈内投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験*）

ビーグル犬（雌雄各 2～4 例/群）に本薬 0（溶媒対照）及び 55kBq/kg が 4 週間間隔で 6 回反復静脈内投与された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

投与群では、非転位性の骨盤骨折、白血球数、顆粒球数及び血小板数の減少、骨髄 M/E 比の減少、ALP 及び N-テロペプチドの減少、胸骨及び椎骨骨髄の造血細胞密度の減少、骨髄の暗褐色又は赤紫色化、骨髄線維症、骨梁の骨融解、骨髄の空胞及び顆粒を有する組織球浸潤、脾臓及び肝臓の髄外造血亢進並びに脾臓の色素含有マクロファージの増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 55kBq/kg 未満と判断された。

*：本試験は、海外における承認申請時には GLP 試験として取り扱われたが、その後、GLP 上必要な文書が不足していることが判明したため、本承認申請に際しては参考資料として提出された。ただし、試験受託施設の信頼性保証部門による再調査において、試験成績の再解析、逸脱内容の詳細及び試験評価に及ぼす影響について検討がなされ、生データと最終報告書との整合性が確認されたことから、本試験の結果及び結論の科学的妥当性に問題はない、と申請者は説明している。

（3）遺伝毒性試験

アルファ線が DNA の二重鎖切断を誘発すること及びヒトで遺伝子突然変異や循環リンパ球の染色体異常を誘発すること（Lancet Oncol 2009; 10: 751-2）から、本薬が遺伝毒性を有することは明らかであり、遺伝毒性試験は実施されていない。

（4）がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。なお、申請者は、以下のように説明している。

- ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験において精巣の異常精母細胞が認められたこと、並びに精子形成上皮を始めとした増殖中の組織は放射線障害に対し感受性が高いこと（Radiat Res 1997; 147: 342-8）から、本薬は雄授胎能に影響を及ぼす可能性があると考えられる。
- 本薬の胎盤通過性及び胎児移行性に関する試験は実施されていないものの、同位体であるラジウム 226 において胎盤移行性及び胎児移行性が示されていること（Radiat Res 1990; 122: 294-300）から、本薬は胎盤通過性及び胎児移行性を有すると考えられる（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（2）3）胎盤通過性及び胎児移行性」の項参照）。

また、発生中又は発育中の胚・胎児を始めとした増殖・分化中の組織は、放射線障害に対し感受性が高く、本薬が胚・胎児に影響を与えることは明らかであることから、胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

（6）局所刺激性試験

New Zealand White ウサギ（雌 3 例）の右耳の静脈周囲に本薬 829kBq が単回投与された。左耳の静脈周囲には溶媒対照としてクエン酸ナトリウム緩衝液が単回投与された。

本薬投与部位では、投与 1 時間後に紅斑が認められたが、投与 7 日後までには回復し、投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上より、本薬の局所刺激性のリスクは低いと判断された。

（7）その他の試験

1）ラット単回併用静脈内投与 12 週間観察試験

Wistar ラット（雌雄各 12 例/群）に本薬 0（溶媒対照）及び 55kBq/kg、ドセタキセル水和物（以下、「DOC」）4mg/kg 又は本薬 55kBq/kg と DOC 4mg/kg との併用（以下、「本薬/DOC」）で単回静脈内投与された。投与後 12 週間の観察期間を設定し、本薬/DOC 投与時の毒性の増強について検討された。

本薬/DOC 投与時のみにおいて、尾根部の硬性小結節、MCHC の増加、グルコースの増加が認められた。その他の血液学検査、血液生化学的検査及び剖検等で、併用投与に関連した毒性所見の差異は認められなかった。

以上より、単独投与と比較して本薬/DOC 投与により明らかな毒性の増強は認められなかった。

2）ラット 18 週間併用反復静脈内投与 4 週間観察試験

Wistar ラット（雌雄各 12 例/群）に本薬 0（溶媒対照）及び 55kBq/kg、DOC4mg/kg 又は本薬/DOC（それぞれ 55kBq/kg 及び 4mg/kg）が、本薬は 6 週間間隔、DOC は 3 週間間隔で 18 週間反復静脈内投与された。本薬最終投与後 4 週間の観察期間を設定し、本薬/DOC 投与時の毒性の増強について検討された。

本薬/DOC 投与時のみにおいて、骨髄赤血球の増加、骨髄 M/E 比の減少、心臓、腎臓、肝臓及び胸腺重量の減少が認められた。また、本薬又は DOC 単独投与群と比較して、本薬/DOC 投与時において、摂餌量減少を伴う体重増加抑制、赤血球数、ヘマトクリット値及

びヘモグロビン濃度の減少、MCV、MCH 及び網状赤血球数の増加、白血球数、好中球数、リンパ球数及び好酸球数の減少が、増強又は重篤化して認められた。その他の剖検等で、併用投与に関連した毒性所見の差異は認められなかった。

以上より、本薬又は DOC 単独投与と比較して、本薬/DOC 投与において、毒性の増強が認められたと判断された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

網膜毒性について

機構は、イヌ単回静脈内投与毒性試験において認められた網膜剥離、脈絡膜及び網膜下の出血（「＜提出された資料の概略＞（1）4）イヌ単回静脈内投与毒性試験」の項参照）のヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、網膜剥離、脈絡膜及び網膜下の出血は、ラジウム 223 がタペタムに蓄積することに関連した変化であると考えられることから、タペタムを有しないヒトで発現する可能性は低いと考える。

- 網膜に変化が認められていない早期死亡例では、タペタム及び脈絡膜の出血のみが認められていることから、網膜剥離は、タペタム及び脈絡膜の出血に起因した二次的な変化と考えられること。
- 本薬の同位体であるラジウム 226　370kBq/kg を単回投与した際に、高用量投与による短期的な反応としてタペタム、脈絡膜及び虹彩に毒性が認められており（Radiat Res 1964; 21: 285-98）、ラジウム 223 もタペタム及び色素細胞に滞留することが示唆されていること。また、色素上皮、特にタペタムには、多数のカルシウム結合部位が存在すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラジウムはタペタムのみではなく色素細胞にも蓄積することが示唆されており（Radiat Res 1964; 21: 285-98）、本薬はヒトの色素細胞にも蓄積する可能性があること等から、本薬の臨床使用において網膜剥離、脈絡膜及び網膜下の出血が生じる可能性は否定できないと考える。したがって、イヌ単回静脈内投与毒性試験において網膜剥離、脈絡膜及び網膜下の出血が認められたことについては、資材を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

（ｉ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

ヒト血漿、血液、尿及び糞中の放射能濃度は、以下の分析法により測定された。また、全身の放射能は、全身カウンター又はガンマカメラのいずれかにより測定された。

- 血漿及び血液：ガンマカウンター（15354 試験、ATI-BC-1 試験*、BC1-05 試験及び BC1-08 試験）
- 尿：ガンマカウンター（15354 試験）又は全身カウンター（BC1-05 試験）
- 糞：ガンマカメラ（15354 試験）又は全身カウンター（BC1-05 試験）

*：血液試料のみ測定された。

（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.4：15354 試験＜2012 年 3 月～実施中［データカットオフ日：2014 年 3 月 6 日］＞）

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者 23 例（薬物動態（以下、「PK」）解析対象は 6 例）を対象に、塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、「本薬」）の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 55 又は 110kBq/kg を単回静脈内投与することとされ、血漿及び血中放射能濃度が検討された（下表）。本薬投与後、血漿及び血中放射能濃度は多相性の消失推移を示した。

放射能の PK パラメータ

用量（kBq/kg）	測定試料	C_{max}（kBq/mL）	AUC（kBq· h/mL）	$t_{1/2}$*（h）	CL（L/h）	V_{ss}（L）
55	血漿	0.52（34.8）	0.96（13.2）	17.0（20.8）	4.20（12.0）	72.4（14.6）
	血液	0.32（35.6）	0.67（13.9）	18.8（19.7）	5.99（15.3）	123（16.8）
110	血漿	0.68（20.9）	1.21（29.3）	17.9（43.2）	5.50（29.0）	97.2（33.0）
	血液	0.43（28.3）	0.81（21.2）	15.4（53.3）	8.17（21.2）	137（38.0）

幾何平均値（幾何変動係数%）、n＝3、*：終末相における $t_{1/2}$

55 及び 110kBq/kg 群において、放射能の投与 48 時間後までの尿中排泄率（投与放射能に対する%（以下、「%ID」）、平均値、以下、同様）は、それぞれ 1.46 及び 0.32%ID であり、投与 72 時間後までの糞中排泄率は、それぞれ 56.3 及び 71.3%ID であった。

以上より、本薬の主要な排泄経路は糞中であると考えられる、と申請者は説明している。

全身の放射能の残存率（平均値）は、投与 24 時間後及び 168 時間後において、それぞれ 85 及び 22%ID であった。

すべての患者において投与 2 時間後までに骨への放射能の取込みは最高値を示し、投与 2 時間後までに骨に取り込まれた放射能の割合（平均値）は 52%ID であった。一方、心臓、肝臓、腎臓、胆嚢、胃及び脾臓において、放射能の取込みはほとんど認められなかった。以上より、本薬の投与後、ラジウム 223 は速やかに骨に移行すると考える、と申請者は説明している。

消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部）の放射能の残存率（平均値、以下、同様）は、投与 6、24、48、72 及び 192 時間後において、それぞれ 64、52、31、21 及び 3%ID であった。小腸の放射能の残存率は、投与 6 時間後において 20%ID であった。大腸上部の放射能の残存率は、投与 24、48 及び 192 時間後において、それぞれ 36、18 及び 1%ID であった。大腸下部の放射能の残存率は、投与 24、48 及び 192 時間後において、それぞれ 16、13 及び 1%ID であった。以上より、投与 24 時間後までに、小腸内に排出された放射能はすべて小腸を通過し、投与 24 時間後までに大腸上部の放射能が最大になると考えられる、と申請者は説明している。

組織における吸収線量を算出した結果、吸収線量（平均値（変動係数%））*が全身の吸収線量の平均値（14.0（20）mGy/MBq）と比較して高値を示した主な組織は骨形成細胞、赤色骨髄、大腸壁上部及び大腸壁下部（それぞれ 761（17）、91.6（17）、24.4（41）及び 18.8（44）mGy/MBq）であった。

*：吸収線量が外れ値を示した 2 例を除く。

（2）海外臨床試験

1）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1：ATI-BC-1 試験＜2001 年 8 月～2003 年 6 月＞）

骨転移を有する前立腺癌又は乳癌患者 31 例（PK 解析対象は 24 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 51、103、180、235 又は 276kBq/kg を単回静脈内投与することとされ、血中放射能濃度が検討された（下表）。検討された用量範囲において、C_{max} は概ね用量に比例して増加した。本薬 235 及び 276kBq/kg 群において AUC が用量比を上回って増加したものの、本薬 51、103 及び 180kBq/kg 群において最終採血時点である投与 7 日後の血中放射能濃度が定量下限未満であった患者が認められたため、本薬 51、103 及び 180kBq/kg 群の AUC が低く推定された可能性があること、並びに個体間変動に起因した可能性が考えられることから、検討された用量範囲において、AUC は概ね用量に比例して増加すると考えられる、と申請者は説明している。

放射能の PK パラメータ

用量（kBq/kg）	n	C_{max}（cpm/g）	AUC（cpm· h/g）	$t_{1/2}$*（h）	CL（cpm/（cpm· h/g））	V_{ss}（cpm/（cpm/g））
51	5	3,440（40.2）	12,500（57.6）	10.0（27.1）	0.22（57.7）	2.72（41.8）
103	5	7,350（24.1）	25,500（39.3）	9.24（30.4）	0.22（39.3）	2.47（21.0）
180	5	11,500（36.7）	40,900（25.6）	10.3（31.2）	0.24（25.6）	3.03（49.8）
235	5	19,100（30.0）	79,600（37.9）	12.0（17.5）	0.16（37.9）	2.44（37.4）
276	4	20,000（36.5）	86,200（46.6）	11.9（23.9）	0.17（46.4）	2.60（35.5）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：終末相における $t_{1/2}$

2）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.2：BC1-05 試験＜2007 年 7 月～2008 年 12 月＞）

骨転移を有する CRPC 患者 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 110kBq/kg を 6 週間間隔で計 2 回反復静脈内投与することとされ、血漿及び血中放射能濃度が検討された（下表）。本薬投与後、血漿及び血中放射能濃度は多相性の消失推移を示した。投与 1 回目と投与 2 回目との間で、放射能の AUC に明確な差異は認められなかった。C_{max} については、投与 1 回目と比較して投与 2 回目で高値を示す傾向が認められた。当該理由について、個体間変動に起因すると考えられる、と申請者は説明している。

放射能の PK パラメータ

投与回	測定試料	C_{max}（kBq/mL）	AUC（kBq· h/mL）	$t_{1/2}$*（h）	CL（L/h）	V_{ss}（L）
1	血漿	1.18（97.5）	2.16（35.0）	17.7（24.9）	4.17（41.7）	85.9（59.0）
	血液	0.74（87.1）	1.40（31.3）	18.8（23.2）	6.43（41.2）	142（47.2）
2	血漿	1.77（76.0）	2.42（35.9）	18.9（25.0）	3.78（50.3）	90.5（55.9）
	血液	1.09（72.7）	1.62（31.6）	20.9（27.4）	5.65（46.7）	140（51.8）

n＝6、幾何平均値（幾何変動係数%）、*：終末相における $t_{1/2}$

放射能の投与 24 及び 48 時間後までの尿中排泄率は、いずれも 2%ID であった。また、放射能の投与 24 及び 48 時間後までの糞中排泄率は、それぞれ 2 及び 13%ID であった。

骨への放射能の取込みは、投与 2 回目の 72 時間後に最高値を示した 1 例を除き、いずれも投与 4 時間後までに最高値を示した。投与 4 時間後までに骨に取り込まれた放射能の割合は、61%ID であった。一方、心臓、肝臓、腎臓、胆嚢、胃、脾臓及び膀胱において、放射能の取込みは認められなかった。以上より、本薬の投与後、ラジウム 223 は速やかに骨に移行すると考える、と申請者は説明している。

消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部）の放射能の残存率は、投与後 4 時間以内、並びに投与 24、48 及び 72 時間後において、それぞれ 49 並びに 59、52 及び 33%ID であった。小腸の放射能の残存率は、投与 4 時間後において 40%ID であった。大腸上部の放射能の残存率は、投与 24 時間後において 45%ID であった。大腸下部での放射能の残存率は、投与 48 時間後において 17%ID であった。以上より、投与 24 時間後に大腸上部での放射能の残存率が最大となると考える、と申請者は説明している。

組織における吸収線量を算出した結果、吸収線量（平均値（変動係数%））が全身の吸収線量の平均値（23.1（16）mGy/MBq）と比較して高値を示した主な組織は骨形成細胞、赤色骨髄、大腸壁上部及び大腸壁下部（それぞれ 1,150（41）、139（41）、32.3（50）及び 46.5（83）mGy/MBq）であった。

3）海外第 I 相試験（5.3.3.2.3：BC1-08 試験＜2008 年 8 月～2010 年 9 月＞）

骨転移を有する CRPC 患者 10 例（PK 解析対象は 10 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 55、110 又は 221kBq/kg を単回静脈内投与することとされ、血漿及び血中放射能濃度が検討された（下表）。検討された用量範囲において、用量間で血漿及び血中放射能の PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

また、放射能の血漿/血液中濃度比（平均値±標準偏差）は 1.5±0.1 であったことから、ラジウム 223 が血球に移行する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

放射能の PK パラメータ

用量（kBq/kg）	測定試料	n	C_{max}（kBq/mL）	AUC（kBq· h/mL）	$t_{1/2}$*1（h）	CL（L/h）	V_{ss}（L）
55	血漿	3	0.26（57.4）	1.09（40.3）	41.7（29.4）	4.29（42.4）	164（29.3）
	血液	2	0.21、0.33*2	0.52、1.05*2	12.5、18.3*2	4.60、7.96*2	112、141*2
110	血漿	3	0.29、0.73*2	1.57（7.2）	38.7（17.8）	5.64（11.4）	220（3.30）
	血液	3	0.19、0.46*2	0.99（14.4）	24.8（73.0）	8.95（10.0）	268（52.9）
221	血漿	4	0.81（25.8）	3.63（28.6）	53.1（39.2）	5.12（40.4）	250（13.2）
	血液	4	0.58（19.9）	2.42（27.2）	36.8（53.3）	7.68（36.2）	287（47.8）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：終末相における $t_{1/2}$、*2：個別値（n＝2）

ラジウム 223 壊変後の子孫核種の体内分布を評価するため、消化管、腎臓、肝臓及び骨における 5 種類の光子放出エネルギーピーク（82、154 及び 269keV（^{223}Ra 及び ^{219}Rn）、351keV（^{211}Bi）並びに 403keV（^{219}Rn 及び ^{211}Pb））をガンマカメラによりカウントした。本薬投与 60 及び 241 分後、並びに本薬投与 24 及び 168 時間後において、ラジウム 223 から放出される放射線による画像と、アルファ線を放出する本薬の最終子孫核種であるビスマス 211 から放出される放射線による画像に明確な差異は認められなかった。また、消化管、腎臓、肝臓及び骨における、ビスマス 211 由来の放出エネルギーピーク（351keV）のカウント数と他の子孫核種由来の放出エネルギーピーク（82、154、269 及び 403keV）のカウント数の和の比を組織別に算出した結果、本薬投与 10 分後から 7 日後の各測定時点で概ね一定であった。

以上より、ラジウム 223 の壊変後に子孫核種は再分布しないと考える、と申請者は説明している。

（3）肝機能及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能及び腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討した臨床試験は実施されていないものの、以下の点を考慮すると、肝機能及び腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ラジウム 223 は放射性同位元素であり、代謝されないこと（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（3）代謝」の項参照）。
- 本薬 55kBq/kg を単回静脈内投与した際に、投与 48 時間後までの放射能の尿中排泄率は 1.46%であり、糞中排泄が本薬の主要な排泄経路であると考えること（「(1) 国内臨床試験」の項参照）。

（4）QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響に関する検討

ドセタキセル水和物（以下、「DOC」）に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（BC1-06 試験）において、本薬 55kBq/kg 又はプラセボを 4 週間間隔で最大 6 回まで反復静脈内投与した際の QT/QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。

Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔（以下、「QTcF」）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値について、90%信頼区間（以下、「CI」）の上限値は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 7.6 及び 8.4msec であり、プラセボ群と比較して本薬群で低かった。各評価時点において、QTcF 及び QTcB がそれぞれ 500msec を超えた患者並びに ΔQTcF 及び ΔQTcB がそれぞれ 60msec を超えた患者は、プラセボ群で各 1 例に認められた。

以上より、本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で反復静脈内投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔に対して臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

（5）曝露量と有効性及び安全性との関連

1）曝露量と有効性との関連

本薬の投与後、ラジウム 223 は速やかに骨に移行すること（「(1) 国内臨床試験」及び「(2) 2）海外第 I 相試験」の項参照）、及びラジウム 223 は骨代謝が亢進した部位に選択的に集積し主にアルファ線を放出することによって殺細胞作用を示すと考えられていること（「3.（ⅰ）＜審査の概略＞本薬の作用機序及び有効性について」の項参照）から、血中放射能の曝露量と本薬の有効性は相関しないと考える、と申請者は説明している。

2）曝露量と安全性との関連

国内第 I 相試験（15354 試験）及び海外第 I 相試験（ATI-BC-1 試験、BC1-05 試験及び BC1-08 試験）に基づき、血中放射能の曝露量（C_{max} 及び AUC）と治験薬との因果関係が否定できない用量制限毒性（以下、「DLT」）及び重篤な有害事象の発現との関連が検討された。その結果、DLT 及び重篤な有害事象が発現した患者と発現していない患者の間で血中放射能の曝露量（C_{max} 及び AUC）に差異は認められず、血中放射能の曝露量（C_{max} 及び AUC）と治験薬との因果関係が否定できない DLT 及び重篤な有害事象との明確な関連は認められなかった。

＜審査の概略＞

本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK について、以下のように説明している。

①国内第 I 相試験（15354 試験）（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第 I 相試験」の項参照）、②海外第 I 相試験（BC1-05 試験）（「＜提出された資料の概略＞（2）2）海外第 I 相試験」の項参照）及び③海外第 I 相試験（BC1-08 試験）（「＜提出された資料の概略＞（2）3）海外第 I 相試験」の項参照）で得られた本薬を単回投与した際の血漿及び血中放射能の PK データに基づく下記の検討等から、本薬投与後の血漿及び血中放射能の PK に明確な国内外差は認められなかった。

- 本薬 55kBq/kg 投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値について、15354 試験と BC1-08 試験との間で明確な差異は認められなかったこと。

- 本薬 110kBq/kg 投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、15354 試験及び BC1-08 試験と比較して、BC1-05 試験で高値を示したものの、C_{max} 及び AUC の個別値の分布は、3 つの試験で概ね重なっていたこと。

また、申請者は、①国内第 I 相試験（15354 試験）（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第 I 相試験」の項参照）及び②海外第 I 相試験（BC1-05 試験）（「＜提出された資料の概略＞（2）2）海外第 I 相試験」の項参照）の成績に基づく下記の検討から、放射能の尿及び糞中排泄率、体内分布並びに吸収線量に、明確な国内外差は認められない旨を説明している。

- 15354 試験及び BC1-05 試験における投与 48 時間後までの尿中排泄率は概ね一致したこと。
- 15354 試験及び BC1-05 試験における投与 24 時間後までの糞中排泄率は、それぞれ 17 及び 2%ID、投与 48 時間後までの糞中排泄率は、それぞれ 52 及び 13%ID であり、15354 試験と BC1-05 試験との間で糞中排泄率に差異が認められたものの、当該差異は BC1-05 試験の患者の排便回数にばらつきが認められたことに起因すると考えられること。なお、投与された放射能は消化管内に排出された後、糞中排泄されること（「＜提出された資料の概略＞（1）国内臨床試験」の項参照）、並びに 15354 試験及び BC1-05 試験における投与 24 時間後の消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部）の放射能の残存率は、それぞれ 52 及び 59%ID であったことから、糞中排泄率は日本人と外国人で同程度であると考えられる。
- 15354 試験及び BC1-05 試験において、骨及び消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部）における放射能の残存率及び時間推移は概ね一致したこと。
- 15354 試験及び BC1-05 試験において、吸収線量が高値を示した主な組織である骨形成細胞、赤色骨髄、大腸壁上部及び大腸壁下部における吸収線量は両者で概ね一致したこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で得られている本薬の PK に関する情報は少数例での検討結果であることから、本薬の PK の国内外差に関する評価には限界があると考えるものの、提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないと考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 3 試験及び海外第Ⅱ相試験 4 試験の計 7 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	15354	I	骨転移を有する CRPC 患者	23 ①4 ②4 ③15	① 本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回静脈内投与 ② 1 回目は本薬 110kBq/kg、2 回目以降は本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 4 回静脈内投与 ③ 本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回静脈内投与	安全性 PK
		16430	Ⅱ	DOC に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者	67	本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	BC1-06	Ⅲ	DOC に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者	921 ①614 ②307	① 本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回静脈内投与 ② プラセボを 4 週間間隔で最大 6 回静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	ATI-BC-1	I	骨転移を有する前立腺癌又は乳癌患者	31	• パート 1a（単回投与）：本薬 51、103、180、235 又は 276kBq/kg を単回静脈内投与 • パート 1b（再投与）：本薬の合計投与量がパート 1a（単回投与）と合わせて 276kBq/kg となるように、単回静脈内投与 • パート 1b（反復投与）：本薬 55kBq/kg を 3 週間間隔で 5 回、又は本薬 138kBq/kg を 6 週間間隔で 2 回静脈内投与	安全性 PK
		BC1-05	I	骨転移を有する CRPC 患者	6	本薬 110kBq/kg を 6 週間間隔で最大 2 回静脈内投与	安全性 PK
		BC1-08	I	骨転移を有する CRPC 患者	10	本薬 55、110 又は 221kBq/kg を単回静脈内投与	安全性 PK
		BC1-04	Ⅱ	骨転移を有する CRPC 患者	122	本薬 28、55 又は 88kBq/kg を 6 週間間隔で最大 3 回静脈内投与	有効性 安全性
		BC1-02	Ⅱ	症候性の骨転移に対する EBRT 施行後の前立腺癌患者	64 ①33 ②31	① 本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 4 回静脈内投与 ② プラセボを 4 週間間隔で最大 4 回静脈内投与	有効性 安全性
		BC1-03	Ⅱ	症候性の骨転移を有する CRPC 患者	100	本薬 6、28、55 又は 110kBq/kg を単回静脈内投与	有効性 安全性
		BC1-09	Ⅱ	骨転移を有する内分泌療法に抵抗性の乳癌患者	23	本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 4 回静脈内投与	有効性 安全性

CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、DOC：ドセタキセル水和物、EBRT：外部放射線治療

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（iv）臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「（ｉ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

＜評価資料＞

（1）国内臨床試験

1）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.4：15354 試験＜2012 年 3 月～実施中［データカットオフ：2014 年 3 月 6 日］＞）

骨転移を有するCRPC患者（目標症例数：18例）を対象に、本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内3施設で実施された。

用法・用量は、①本薬55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで静脈内投与、②本薬110kBq/kgを単回静脈内投与した4週間後に、本薬55kBq/kgを4週間間隔で最大4回静脈内投与、及び③本薬55kBq/kgを4週間間隔で最大6回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された23例中19例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

忍容性について、いずれのコホートにおいても、臨界毒性*は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

*：非血液毒性：Grade 3以上を示したもの、好中球減少：Grade 3以上で38.5℃以上の発熱を伴うもの、又はGrade 4で、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤を投与しても発現後2週間以内にGrade 2以下に回復しないもの、血小板減少：Grade 4を示したもの。

2）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1、5.3.5.2.6：16430試験＜2013年9月～実施中［データカットオフ：2015年2月2日］＞）

DOCに不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性[*1]の骨転移を有するCRPC患者（目標症例数：43例）を対象に、標準的治療[*2]との併用で、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内17施設で実施された。

用法・用量は、本薬55kBq/kgを4週間間隔で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に合致しない限り、最大6回まで投与することとされた。

本試験に登録された67例中49例に本薬が投与され、有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、第12週における総ALPのベースラインからの変化率の平均値［95%CI］[*3]は－19.3%［－28.0%, －10.7%］であった。

安全性について、本薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

*1：以下のいずれかの条件を満たす、2カ所以上の骨転移を有する患者が組み入れられた。

① World Health Organization（以下、「WHO」）方式がん疼痛治療法における3段階除痛ラダーの第1段階以上の骨転移に伴う疼痛に対して、継続的に鎮痛剤の投与が必要な患者。

② 本薬の初回投与前 12 週間以内に、骨転移に伴う疼痛に対して、外部放射線治療（以下、「EBRT」）を受けた患者。

*2：局所的なEBRT、鎮痛剤、コルチコステロイド製剤、黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、「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、デノスマブ（遺伝子組換え）（以下、「デノスマブ」）等の各施設における標準的な治療は許容され、抗悪性腫瘍剤の併用投与は禁止された。

*3：海外第Ⅲ相試験（BC1-06試験）の本薬群における第12週時点の総ALPのベースラインからの変化率を参考に、閾値変化率は0%と設定された。

（2）海外臨床試験

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2：BC1-06試験＜2008年6月～2014年2月＞）

DOCに不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性[*1]の骨転移を有するCRPC患者（目標症例数：900例[*2]）を対象に、標準的な治療[*3]との併用で、本薬群とプラセボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外173施設で実施された。

用法・用量は、本薬55kBq/kg又はプラセボを4週間間隔で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に合致しない限り、最大6回まで投与することとされた。

本試験に登録された921例（本薬群614例、プラセボ群307例）全例がIntent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性の解析対象集団とされた。また、治験薬が1回以上投与された901例（本薬群600例、プラセボ群301例）が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、全生存期間（以下、「OS」）と設定された。また、OSについて、約320件（目標イベント数は640件）のOSイベントが発生した時点で、早期有効中

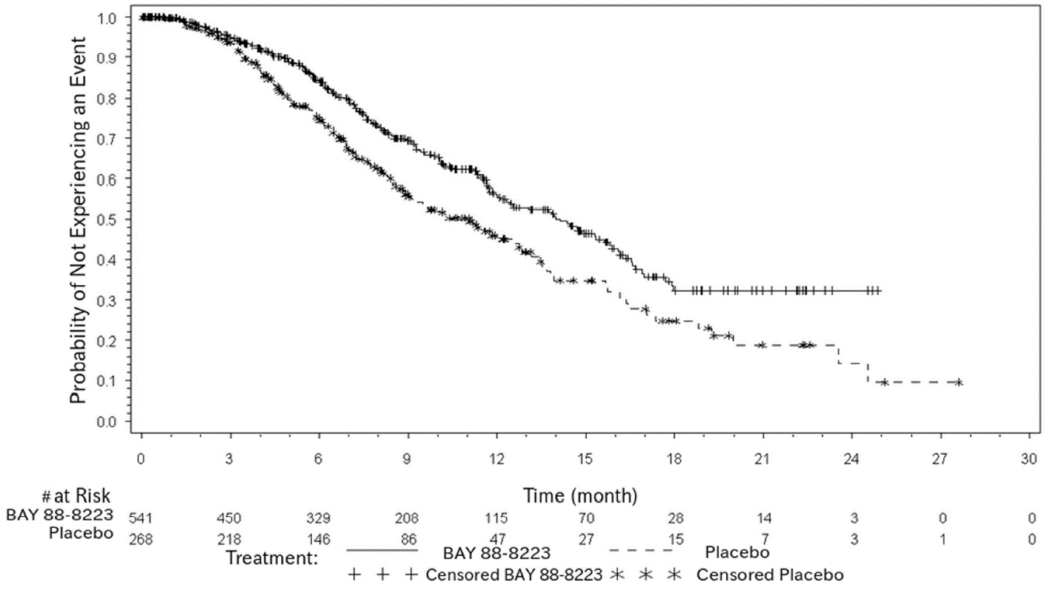
止を目的とした中間解析を実施することが計画され、OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型のα消費関数が用いられた。

中間解析のためにデータベースを固定した時点で 316 件の OS イベントが収集され、OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであり、2011 年 6 月 3 日に開催された独立データモニタリング委員会（IDMC）により試験の早期終了が提言された。なお、中間解析の時点（2010 年 10 月 14 日）では患者登録が継続中であり、中間解析時点までに登録された 809 例（本薬群 541 例、プラセボ群 268 例）を有効性の解析対象集団として評価が行われた。

OS の中間解析結果（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

	本薬（BAY 88-8223）群	プラセボ群
例数	541	268
死亡数（%）	191（35.3）	125（46.6）
中央値［95%CI］（カ月）	14.0［12.0, 15.8］	11.1［8.8, 12.9］
ハザード比［95%CI］*1	0.681［0.542, 0.857］	
p 値（両側）*2	0.00096	

*1：総 ALP 値（220U/L 未満、220U/L 以上）、無作為割付け時のビスホスホネート製剤の投与（あり、なし）及び DOC の治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：総 ALP 値（220U/L 未満、220U/L 以上）、無作為割付け時のビスホスホネート製剤の投与（あり、なし）及び DOC の治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.00285



OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 12 週以内の死亡は、本薬群で 96/600 例（16.0%）、プラセボ群で 67/301 例（22.3%）に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行（本薬群：54 例、プラセボ群：34 例）を除く患者の死因は、本薬群で全身健康状態低下 5 例、死亡及び肺炎各 4 例、心筋梗塞及び肝転移各 3 例、多臓器不全 2 例、腎不全、呼吸困難、肺塞栓症、心不全、うっ血性心不全、心肺不全、敗血症、悪液質、骨髄機能不全、狭心症、腸閉塞、肝不全、気管支肺炎、下気道感染、硬膜外血腫、腫瘍細胞の骨髄浸潤、癌性リンパ管症、脳出血、脳血管発作、脊髄圧迫及び錯乱状態各 1 例であり、プラセボ群で呼吸困難及び肺塞栓症各 3 例、全身健康状態低下、心筋梗塞及び腎不全各 2 例、死亡、心不全、うっ血性心不全、心肺不全、敗血症、悪液質、貧血、心停止、左室機能不全、突然死、大葉性肺炎、尿路感染、胃癌、骨転移、中枢神経系転移、髄膜転移、脳虚血、頭

蓋内出血、胸水、嚥下性肺炎及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、本薬群の脳出血、死亡、肺塞栓症、腸閉塞及び脳血管発作各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

*1：以下のいずれかの条件を満たす、2 カ所以上の骨転移を有する患者が組み入れられた。
① WHO 方式がん疼痛治療法における 3 段階除痛ラダーの第 1 段階以上の骨転移に伴う疼痛に対して、継続的に鎮痛剤の投与が必要な患者。
② 本薬の初回投与前 12 週間以内に、骨転移に伴う疼痛に対して EBRT を受けた患者。

*2 : 試験計画時点では、無作為化時の層別因子として、エストラムスチンリン酸エステル（以下、「エストラムスチン」）を除く殺細胞性抗悪性腫瘍剤による治療歴の有無等が設定され、目標症例数は 450 例と設定された。しかしながら、CRPC 患者において DOC が OS を延長することが示され（N Engl J Med 2004; 351: 1502-12）、DOC による治療歴の有無が CRPC 患者の OS の結果に影響を及ぼす可能性が考えられたことから、治験実施計画書が改訂（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日付け）され、層別因子がエストラムスチンを除く殺細胞性抗悪性腫瘍剤による治療歴の有無から DOC による治療歴の有無に変更となった。当該変更に伴い、症例数の再検討が行われ、実施計画書が改訂（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日付け）され、目標症例数が 750 例に変更された。その後、有効性の主要及び副次評価項目の解析の精度を上げること等を目的として検出力が 80%から 90%に変更されたことから、治験実施計画書が改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日付け）され、目標症例数が 900 例に変更された。

*3：局所的な EBRT、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、エストロゲン製剤等の各施設における標準的な治療が許容され、殺細胞性抗悪性腫瘍剤の併用投与は禁止された。

＜参考資料＞

（1）海外臨床試験

1）海外第 I 相試験（5.3.3.2.1：ATI-BC-1 試験＜2001 年 8 月～2003 年 6 月＞）

骨転移を有する前立腺癌又は乳癌患者（目標症例数：31 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、①パート 1a（単回投与）では本薬 51、103、180、235 又は 276kBq/kg を単回静脈内投与すること、②パート 1b（再投与）ではパート 1a（単回投与）に組み入れられた患者に対し、本薬の合計投与量が 276kBq/kg となるように単回静脈内投与すること、及び③パート 1b（反復投与）では 55kBq/kg を 3 週間間隔で最大 5 回まで、又は 138kBq/kg を 6 週間間隔で最大 2 回まで静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 31 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

用量制限毒性は、いずれの用法・用量においても認められなかった。また、上記の用法・用量のうち、55kBq/kg を 3 週間間隔で最大 5 回までの投与法の忍容性が優れていると判断された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 8 週以内の死亡は、1/31 例（3.2%）に認められ、死因は肝機能検査異常であり、本薬との因果関係は否定された。

2）海外第 I 相試験（5.3.3.2.2：BC1-05 試験＜2007 年 7 月～2008 年 12 月＞）

骨転移を有する CRPC 患者（目標症例数：6～10 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 6 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 12 週以内の死亡は認められなかった。

3）海外第 I 相試験（5.3.3.2.3：BC1-08 試験＜2008 年 8 月～2010 年 9 月＞）

骨転移を有する CRPC 患者（目標症例数：9～18 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 10 例全例に本薬が投与され、安全性の解析集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 12 週以内の死亡は 1/10 例（10.0%）に認められ、死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

4）海外第Ⅱ相試験（5.3.4.2.1：BC1-04 試験＜2006 年 4 月～2009 年 12 月＞）

骨転移を有する CRPC 患者（目標症例数：117 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 21 施設で実施された。

本試験に登録された 122 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 12 週以内の死亡は 6/122 例（4.9%）に認められた。疾患進行 3 例を除く死因は心不全、遠隔転移を伴う原発不明の扁平上皮癌及び胸痛各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

5）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.6/5.3.5.1.7：BC1-02 試験＜2004 年 2 月～2007 年 5 月＞）

症候性の骨転移に対する EBRT を施行後の CRPC 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本薬投与（以下、「本薬群」）とプラセボ投与（以下、「プラセボ群」）との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 11 施設で実施された。

本試験に登録された 64 例（本薬群 33 例、プラセボ群 31 例）全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 4 週以内の死亡は、本薬群 2/33 例（6.1%）、プラセボ群 2/31 例（6.5%）に認められた。死因は本薬群で心房細動及び心筋梗塞各 1 例、プラセボ群で悪液質及び心房細動/敗血症各 1 例であった。このうち、本薬群の心房細動及び心筋梗塞は、本薬との因果関係は否定された。

6）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.8/5.3.5.1.9：BC1-03 試験＜2005 年 5 月～2009 年 10 月＞）

症候性の骨転移を有する CRPC 患者（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 16 施設で実施された。

本試験に登録された 100 例全例が本薬の投与を 1 回以上受け、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 16 週以内の死亡は 16/100 例（16.0%）に認められた。疾患進行 6 例を除く死因は疲労及び心停止各 2 例、心肺不全、胃腸出血、全身健康状態低下、腸管穿孔、血小板数減少及び感染各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：BC1-09 試験＜2009 年 12 月～2012 年 1 月＞）

骨転移を有する内分泌療法に抵抗性の乳癌患者（目標症例数：20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録された 23 例全例が本薬の投与を 1 回以上受け、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 4 週以内の死亡は 1/23 例（4.3%）に認められ、死因は心不全であり、本薬との因果関係は否定された。

＜審査の概略＞

（1）審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、DOC に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（以下、「BC1-06 試験」）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、BC1-06 試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下、「16430 試験」）を中心に評価する方針とした。

（2）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、DOC に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1）対照群の設定について

申請者は、BC1-06 試験における対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

BC1-06 試験の計画時（2008 年）の National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）（ver.2.2008）等において、BC1-06 試験の対象とされた、DOC に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対する標準的な治療は確立していなかったことから、BC1-06 試験の対照群として、プラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2）有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DOC に不応又は不耐の CRPC 患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、BC1-06 試験の主要評価項目として OS が設定されたことは適切であったと考える。

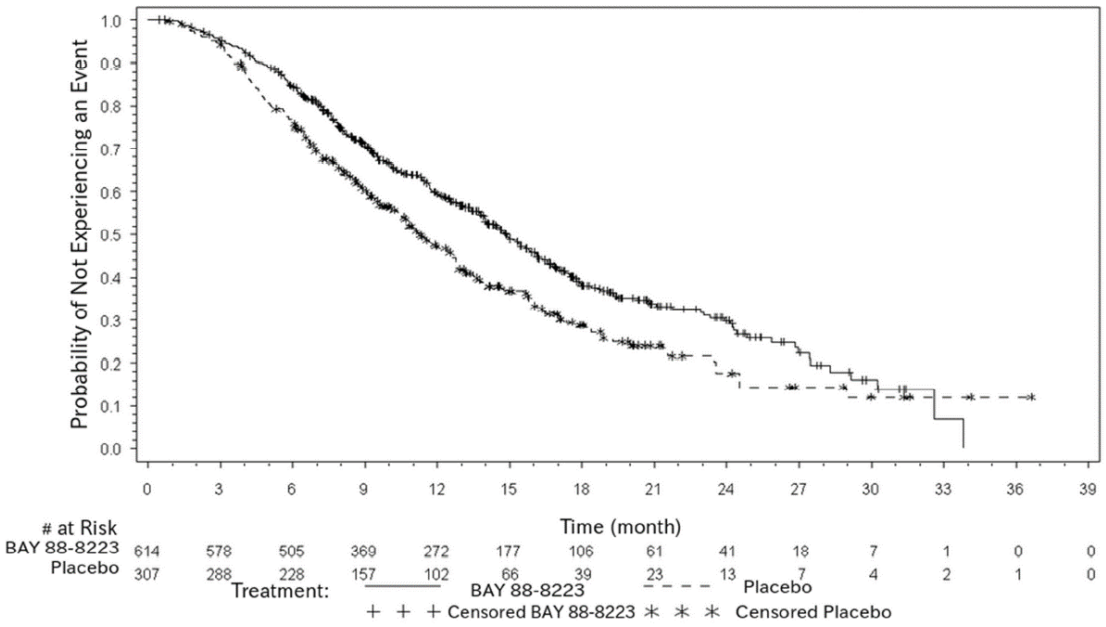
また、BC1-06 試験において、プラセボ群と比較して本薬群の OS の優越性が検証されたことから、BC1-06 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

なお、OS の中間解析の後、最後の患者の最終投与日をデータカットオフ日とした OS の追加解析が行われ（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）、当該解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ下表及び下図のとおりであり、中間解析の結果と同様の傾向であった。

OS の追加解析結果（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	本薬（BAY 88-8223）群	プラセボ群
例数	614	307
死亡数（%）	335（54.6）	196（63.8）
中央値［95%CI］（カ月）	14.9［13.9, 16.1］	11.3［10.1, 12.8］
ハザード比［95%CI］*1	0.691［0.578, 0.827］	
p 値（両側）*2	0.00005	

*1：総 ALP 値（220 U/L 未満、220 U/L 以上）、無作為割付け時のビスホスホネート製剤の使用（あり、なし）及び DOC の治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：総 ALP 値（220 U/L 未満、220 U/L 以上）、無作為割付け時のビスホスホネート製剤の使用（あり、なし）及び DOC の治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定



OS の追加解析の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

3）日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

下記の理由から、16430 試験の主要評価項目として、本薬投与開始後 12 週時点における総 ALP のベースラインからの変化率を設定した。

- 骨代謝マーカーは骨転移に対する薬剤の治療効果の判定及び生命予後を予測するための指標の 1 つと考えられており、特に総 ALP については、遠隔転移を有する CRPC 患者において、総 ALP の変化と OS との関連が示唆されていること（J Clin Oncol 2002; 20: 3972-82 等）。
- 肝疾患を有さない患者において、骨型 ALP と同様に総 ALP は骨の代謝活性を示す指標となることが報告（J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5059-75 ）されており、16430 試験では、肝障害患者を除外したことから、骨型 ALP ではなく、総 ALP を用いて骨の代謝活性を評価することは可能と考えたこと。
- BC1-06 試験において、本薬の投与開始 12 週間時点で、総 ALP の低下がプラトーに達し、80.8%の患者で本薬の投与が継続されていたことから、16430 試験の総 ALP の変化率の測定時期を本薬の投与開始 12 週時点と設定することが適切であると考えたこと。

その結果、総 ALP のベースラインからの変化率の平均値の 95%CI の上限値は、事前に設定されていた閾値（0%）を下回った（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）。また、6 カ月時点の OS 率［95%CI］（%）は、16430 試験で 0.98［0.85, 1.00］、並びに BC1-06 試験の本薬群では 0.84［0.82, 0.87］及びプラセボ群では 0.76［0.71, 0.81］であり、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の有効性が劣る結果ではなかった。

以上から、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、12 週時点における総 ALP のベースラインからの変化率が OS と関連するというコンセンサスは得られておらず、当該指標により本薬の有効性を評価することには限界があると考える。しかしながら、16430 試験における、12 週時点における総 ALP

のベースラインからの変化率の 95%CI の上限値は、BC1-06 試験の結果に基づき設定された閾値 0%を下回っていることに加えて、6 カ月時点の OS 率についても日本人患者で劣る結果でなかったこと等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

（3）安全性について（有害事象については、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制及び消化管障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、現在得られている安全性情報は限定的であることから、製造販売後も情報収集を行う必要があると考える。

1）安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、BC1-06 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

BC1-06 試験において、本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（BC1-06 試験）

	例数（%）	
	本薬群 600 例	プラセボ群 301 例
全有害事象	563（93.8）	291（96.7）
Grade 3 以上の有害事象	369（61.5）	210（69.8）
死亡に至った有害事象	96（16.0）	67（22.3）
重篤な有害事象	283（47.2）	182（60.5）
投与中止に至った有害事象	98（16.3）	62（20.6）
投与延期に至った有害事象	91（15.2）	54（17.9）

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、全 Grade では、下痢（本薬群：25.7%、プラセボ群：15.0%、以下、同順）、嘔吐（19.2%、13.6%）及び血小板減少症（11.5%、5.6%）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（6.5%、2.0%）、好中球減少症（2.2%、0.7%）、白血球減少症（1.8%、0.3%）、食欲不振（1.7%、0.7%）、水腎症（1.5%、0.3%）及び汎血球減少症（1.3%、0%）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、血小板減少症（2.3%、1.0%）及び脱水（2.0%、1.0%）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血（2.3%、1.0%）、全身健康状態低下（1.7%、0.7%）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった投与延期に至った有害事象は、好中球減少症（1.3%、0.3%）であった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、16430 試験及び BC1-06 試験の成績を基に、以下のように説明している。

16430 試験及び BC1-06 試験の本薬群の安全性の概要、及び 16430 試験又は BC1-06 試験の本薬群のいずれかにおいて、10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

安全性の概要*（16430 試験及び BC1-06 試験の本薬群）

	例数（%）	
	16430 試験 49 例	BC1-06 試験の本薬群 600 例
全有害事象	44（89.8）	563（93.8）
Grade 3 以上の有害事象	19（38.8）	369（61.5）
死亡に至った有害事象	0	96（16.0）
重篤な有害事象	12（24.5）	283（47.2）
投与中止に至った有害事象	3（6.1）	98（16.3）
投与延期に至った有害事象	1（2.0）	91（15.2）

*：16430 試験では、疾患進行を有害事象の報告対象と設定していなかった。

16430 試験又は BC1-06 試験の本薬群のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象

基本語 （MedDRAVer.17.1）	例数（%）			
	16430 試験 49 例		BC1-06 試験の本薬群 600 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	16（32.7）	7（14.3）	187（31.2）	77（12.8）
リンパ球数減少	14（28.6）	7（14.3）	0	0
食欲減退	13（26.5）	5（10.2）	139（23.2）	11（1.8）
悪心	12（24.5）	0	213（35.5）	11（1.8）
骨痛	10（20.4）	5（10.2）	310（51.7）	133（22.2）
体重減少	8（16.3）	0	73（12.2）	5（0.8）
便秘	8（16.3）	0	109（18.2）	7（1.2）
血小板数減少	7（14.3）	1（2.0）	0	0
下痢	7（14.3）	0	154（25.7）	8（1.3）
倦怠感	6（12.2）	0	7（1.2）	1（0.2）
嘔吐	5（10.2）	0	115（19.2）	11（1.8）
末梢性浮腫	2（4.1）	0	77（12.8）	10（1.7）
疲労	1（2.0）	0	159（26.5）	27（4.5）
血小板減少症	1（2.0）	0	69（11.5）	39（6.5）
疾患進行*	－	－	76（12.7）	67（11.2）

－：該当なし、*：16430 試験では、疾患進行を有害事象の報告対象と設定していなかった。

BC1-06 試験の本薬群と比較して 16430 試験において、発現率が 10%以上高かった有害事象は、リンパ球数減少、血小板数減少及び倦怠感であり、このうち、BC1-06 試験の本薬群と比較して、16430 試験において発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少であった。

16430 試験又は BC1-06 試験のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象のうち、日本人患者で重篤な有害事象は骨痛 3 例、貧血、血小板減少症及び食欲減退各 1 例であった。

投与中止に至った有害事象は、貧血 2 例であった。また、投与延期に至った有害事象は、貧血 1 例であった。

また、機構は、DOC による治療歴の有無による本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

BC1-06 試験の本薬群において、DOC による治療歴の有無別の安全性の概要は下表のとおりであった。

DOC による治療歴の有無別の安全性の概要（BC1-06 試験の本薬群）

	例数（%）	
	D 治療歴あり 347 例	D 治療歴なし 253 例
全有害事象	333（96.0）	230（90.9）
Grade 3 以上の有害事象	220（63.4）	149（58.9）
死亡に至った有害事象	49（14.1）	47（18.6）
重篤に至った有害事象	173（49.9）	110（43.5）
投与中止に至った有害事象	64（18.4）	34（13.4）
投与延期に至った有害事象	55（15.9）	36（14.2）

BC1-06 試験の本薬群において、DOC による治療歴のない患者と比較して、治療歴のある患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、骨痛（DOC の治療歴あり：55.9%、DOC の治療歴なし：45.8%、以下、同順）、悪心（40.1%、29.2%）及び嘔吐（25.1%、11.1%）であった。

DOC による治療歴のない患者と比較して、治療歴のある患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（8.6%、3.6%）であった。

DOC による治療歴のない患者と比較して、治療歴のある患者で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、骨痛（11.2%、8.7%）、脊髄圧迫（4.3%、2.4%）、感染（2.9%、0%）、悪心（2.3%、0.4%）、嘔吐（2.6%、0.8%）、発熱（1.7%、0%）、敗血症（1.7%、0.4%）、呼吸困難（1.4%、0.4%）、肺塞栓症（1.4%、0.4%）、肝転移（1.2%、0%）及び神経根圧迫（1.2%、0%）であった。

DOC による治療歴のない患者と比較して、治療歴のある患者で発現率が 1%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血（3.5%、0.8%）及び血小板減少症（2.9%、0.4%）であった。

DOC による治療歴のない患者と比較して、治療歴のある患者で発現率が 1%以上高かった投与延期に至った有害事象は、貧血（4.6%、2.8%）、好中球減少症（2.0%、0.4%）、血小板減少症（2.0%、0%）及び嘔吐（1.2%、0%）であった。

一方、BC1-06 試験の本薬群において、DOC による治療歴のある患者と比較して、治療歴のない患者で発現率が 10%以上高かった有害事象、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、1%以上高かった重篤な有害事象及び 1%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

またさらに、機構は、ビスホスホネート製剤又はデノスマブと本薬を併用投与した場合の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

BC1-06 試験ではビスホスホネート製剤、16430 試験ではビスホスホネート製剤又はデノスマブと本薬との併用投与が許容されていた。

BC1-06 試験の本薬群において、ビスホスホネート製剤を併用しなかった患者（326 例）と比較して、併用した患者（274 例）で発現率が 5%以上高かった有害事象は、貧血（ビスホスホネート製剤を併用した患者：34.3%、ビスホスホネート製剤を併用しなかった患者：28.5%、同順）及び下痢（29.2%、22.7%）であり、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は貧血（15.7%、10.4%）であった。16430 試験において、ビスホスホネート製剤を併用しなかった患者（35 例）と比較して、併用した患者（14 例）で発現率が 10%以上高かった有害事象は、悪心（35.7%、20.0%）、下痢（35.7%、5.7%）、齲歯（21.4%、2.9%）、低リン酸血症（14.3%、2.9%）、尿路感染症（14.3%、0%）、不眠症（14.3%、0%）及び血尿（14.3%、0%）であり、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低リン酸血症（14.3%、0%）であった。

また、16430 試験において、デノスマブを併用しなかった患者（32 例）と比較して、併用した患者（17 例）で発現率が 10%以上高かった有害事象は、便秘（併用した患者：23.5%、

併用しなかった患者：12.5%）及び嘔吐（17.6%、6.3%）であり、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BC1-06 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象の発現率及び死亡に至った有害事象の発現率はいずれも低く、本薬は投与延期、投与中止等の適切な対応により忍容可能と考える。ただし、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった事象である下痢、血小板減少症、嘔吐等については、本薬投与時に注意が必要であり、発現状況等について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、日本人患者に対する本薬の使用患者数は限られており、国内外の患者における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して、日本人患者で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は低く、死亡に至った有害事象も認められなかったことから、日本人患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、DOC による治療歴の有無、及び本薬とビスホスホネート製剤又はデノスマブとの併用投与の有無によって、一部の有害事象では発現率に差異が認められているものの、安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。ただし、当該情報については、医療現場において、本薬の投与の可否を検討する上で重要な情報となると考えることから、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、BC1-06 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象及び重篤な有害事象に注目して、各事象の検討を行った。

2）骨髄抑制について

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA 基本語の「貧血」、「骨髄機能不全」、「赤血球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「低色素性貧血」、「白血球減少症」、「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「汎血球減少症」、「血小板減少症」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」及び「白血球数減少」に該当する有害事象を集計した。

16430 試験及び BC1-06 試験における骨髄抑制の発現状況は下表のとおりであった。

骨髄抑制の発現状況（16430 試験及び BC1-06 試験）

基本語（MedDRA ver. 17.1）	例数（%）					
	16430 試験 49 例		BC1-06 試験			
			本薬群 600 例		プラセボ群 301 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	27（55.1）	12（24.5）	222（37.0）	112（18.7）	102（33.9）	47（15.6）
貧血	16（32.7）	7（14.3）	187（31.2）	77（12.8）	92（30.6）	40（13.3）
リンパ球数減少	14（28.6）	7（14.3）	0	0	0	0
血小板数減少	7（14.3）	1（2.0）	0	0	0	0
白血球数減少	4（8.2）	0	0	0	0	0
好中球数減少	2（4.1）	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1（2.0）	1（2.0）	12（2.0）	8（1.3）	0	0
白血球減少症	1（2.0）	0	25（4.2）	11（1.8）	1（0.3）	1（0.3）
リンパ球減少症	1（2.0）	0	5（0.8）	3（0.5）	1（0.3）	1（0.3）
好中球減少症	1（2.0）	0	30（5.0）	13（2.2）	3（1.0）	2（0.7）
血小板減少症	1（2.0）	0	69（11.5）	39（6.5）	17（5.6）	6（2.0）
骨髄機能不全	0	0	1（0.2）	1（0.2）	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1（0.2）	1（0.2）	1（0.3）	1（0.3）
赤血球減少症	0	0	1（0.2）	0	0	0

基本語 （MedDRA ver. 17.1）	例数（%）					
	16430 試験 49 例		BC1-06 試験			
			本薬群 600 例		プラセボ群 301 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低色素性貧血	0	0	0	0	1（0.3）	0

16430 試験において、重篤な骨髄抑制は、3/49 例（6.1%）に認められ、うち、2/49 例（貧血及び汎血球減少症各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。また、骨髄抑制により投与延期又は投与中止に至った患者はそれぞれ 1/49 例（2.0%）及び 2/49 例（4.1%）に認められた。

BC1-06 試験において、死亡に至った骨髄抑制は本薬群で骨髄機能不全 1 例、プラセボ群で貧血 1 例に認められ、うち、本薬群の骨髄機能不全は本薬との因果関係は否定された。重篤な骨髄抑制は、本薬群で 62/600 例（10.3%）、プラセボ群で 28/301 例（9.3%）に認められ、うち、本薬群の 45/600 例（貧血 36 例、血小板減少症 11 例、汎血球減少症 4 例、好中球減少症 3 例及び白血球減少症 2 例（重複を含む））は本薬との因果関係が否定されなかった。

また、骨髄抑制により投与延期、投与中止に至った患者は、本薬群でそれぞれ 36/600 例（6.0%）及び 25/600 例（4.2%）、プラセボ群でそれぞれ 14/301 例（4.7%）及び 6/301 例（2.0%）に認められた。

BC1-06 試験の本薬群における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ骨髄抑制 116 日（1～405 日）、白血球減少症 130 日（29～193 日）、好中球減少症 119 日（12～198 日）、貧血 113 日（1～331 日）及び血小板減少症 141 日（17～405 日）であり、持続期間の中央値（範囲）はそれぞれ、骨髄抑制 15 日（1～817 日）、白血球減少症 27 日（1～203 日）、好中球減少症 25 日（1～302 日）、貧血 8 日（1～816 日）及び血小板減少症 44 日（1～817 日）であった。

BC1-06 試験において、全血輸血（本薬群：25/600 例（4.2%）、プラセボ群：21/301 例（7.0%）、以下、同順）、赤血球輸血（99/600 例（16.5%）、45/301 例（15.0%））、及び血小板輸血（6/600 例（1.0%）、0）が施行されていた。また、16430 試験で輸血を受けた患者は認められなかった。

機構は、①骨全体にびまん性に転移がある（以下、「super scan」）患者では、骨髄への腫瘍の浸潤により潜在的な骨髄機能の低下が予想されること、及び②本薬と EBRT を併用した患者では、放射線による骨髄機能の抑制作用が増強する可能性があることから、super scan 患者及び EBRT を併用した患者における骨髄抑制の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

BC1-06 試験において、super scan 患者は、本薬群 51/600 例（8.5%）、プラセボ群 30/301 例（10.0%）であった。BC1-06 試験の super scan 患者における骨髄抑制の発現率は、全 Grade では、白血球減少症（本薬群：3.9%、プラセボ群：0%、以下、同順）、好中球減少症（2.0%、6.7%）、貧血（54.9%、60.0%）及び血小板減少症（19.6%、6.7%）であり、Grade 3 以上では、白血球減少症（本薬群：2.0%、プラセボ群：0%、以下、同順）、好中球減少症（2.0%、6.7%）、貧血（27.5%、26.7%）及び血小板減少症（5.9%、6.7%）であった。

また、BC1-06 試験の本薬群において、EBRT を併用した患者は 164/600 例（27.3%）、EBRT を併用しなかった患者は 436/600 例（72.7%）であった。BC1-06 試験の本薬群において、EBRT 併用の有無別の骨髄抑制の発現率は、白血球減少症（EBRT を併用した患者：3.0%、EBRT を併用しなかった患者：4.6%、以下、同順）、好中球減少症（4.9%、5.0%）、貧血（28.0%、32.3%）及び血小板減少症（11.0%、11.7%）であり、Grade 3 以上では、白血球減少症（0.6%、4.6%）、好中球減少症（0.6%、2.8%）、貧血（9.1%、14.2%）及び血小板減少症（6.1%、6.7%）

であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と因果関係の否定されない重篤な骨髄抑制が認められていること等から、本薬投与に際して骨髄抑制の発現には注意が必要と考える。本薬の投与中に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とともに、骨髄抑制が発現した際に適切な対処が可能となるよう、臨床試験で規定された、骨髄抑制の発現時における本薬の投与延期・中止の目安について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

なお、本薬の super scan 患者への投与及び本薬と EBRT との併用において、骨髄抑制の発現率の明確な増加は認められていないと考える。

3）消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA 基本語の「腹部不快感」、「腹部膨満」、「腹痛」、「下腹部痛」、「上腹部痛」、「肛門出血」、「肛門括約筋無緊張症」、「アフタ性口内炎」、「腹水」、「大腸炎」、「便秘」、「便意切迫」、「下痢」、「十二指腸潰瘍」、「十二指腸炎」、「消化不良」、「びらん性十二指腸炎」、「おくび」、「便失禁」、「変色便」、「放屁」、「排便回数増加」、「胃運動過剰」、「胃潰瘍」、「胃炎」、「胃十二指腸潰瘍」、「胃腸出血」、「消化管運動障害」、「消化器痛」、「吐血」、「痔出血」、「痔核」、「腸閉塞」、「腸管穿孔」、「大腸穿孔」、「メレナ」、「悪心」、「直腸分泌物」、「直腸出血」、「直腸しぶり」、「レッチング」、「小腸閉塞」、「口内炎」、「亜イレウス」、「上部消化管出血」、「嘔吐」、「食欲減退」及び「痔瘻」を集計した。

16430 試験及び BC1-06 試験における消化管障害の発現状況は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の消化管障害の発現状況（16430 試験及び BC1-06 試験）

基本語（MedDRA ver. 17.1）	例数（%）					
	16430 試験 49 例		BC1-06 試験			
			本薬群 600 例		プラセボ群 301 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	28（57.1）	5（10.2）	406（67.7）	50（8.3）	182（60.5）	28（9.3）
食欲減退	13（26.5）	5（10.2）	139（23.2）	11（1.8）	67（22.3）	3（1.0）
悪心	12（24.5）	0	213（35.5）	11（1.8）	102（33.9）	6（2.0）
便秘	8（16.3）	0	109（18.2）	7（1.2）	64（21.3）	4（1.3）
下痢	7（14.3）	0	154（25.7）	8（1.3）	45（15.0）	6（2.0）
嘔吐	5（10.2）	0	115（19.2）	11（1.8）	41（13.6）	7（2.3）

16430 試験において、重篤な消化管障害は、1/49 例（2.0% : 食欲減退 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。また、消化管障害により投与延期又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

BC1-06 試験において、死亡に至った消化管障害は、プラセボ群では認められなかったものの、本薬群で腸閉塞 1 例が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な消化管障害は、本薬群で 39/600 例（6.5%）、プラセボ群で 22/301 例（7.3%）に認められ、うち、本薬群の 7/600 例（1.2%）（嘔吐 5 例、悪心 3 例、便秘、下痢及び腸閉塞各 1 例（重複を含む））は本薬との因果関係が否定されなかった。また、消化管障害により投与延期、投与中止に至った患者は、本薬群でそれぞれ 12/600 例（2.0%）及び 2/600 例（0.3%）、プラセボ群でそれぞれ 5/301 例（1.7%）及び 2/301 例（0.7%）に認められた。

BC1-06 試験の本薬群における消化管障害の初回発現時期（中央値）（範囲）は 52 日（1～231 日）であった。なお、BC1-06 試験の本薬群において、プラセボ群と比較して発現率が 10%以上高かった消化管障害である下痢の初回発現時期の中央値（範囲）は 33 日（1～230 日）であった。

BC1-06 試験において、消化管障害に対して実施された対処法は、主に薬物による保存的治療であり対応可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BC1-06 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で下痢、嘔吐等の発現率が高く、また、本薬との因果関係が否定されなかった重篤例及び腸閉塞による死亡例も認められた。加えて、本薬は放射性医薬品であり、糞中排泄されること（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（1）国内臨床試験」の項参照）を考慮すると、本薬投与による消化管障害については注意が必要であると考える。臨床試験における消化管障害の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4）その他

申請者は、本薬が放射性医薬品であることから、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

BC1-06 試験において、二次性悪性腫瘍が認められた患者の詳細は下表のとおりであった。

二次性悪性腫瘍を発現した患者の一覧（BC1-06 試験）

投薬群	年齢	有害事象	Grade	重篤性	治験薬との因果関係	発現時期 *1（日）	本薬の対応	転帰
本薬群	83	扁平上皮癌	3	非重篤	なし	223	なし	回復
	77	皮膚癌	1	非重篤	なし	112	なし	未回復
	80	膀胱癌	2	非重篤	なし	174	なし	未回復
	72	再生不良性貧血	3	重篤	あり	526	不明	未回復
	50	リンパ節転移（非前立腺癌由来）	不明	不明	なし	762	不明	不明
プラセボ群	74	皮膚有棘細胞癌	3	非重篤	なし	89	不明	回復
	80	胃癌	5	重篤	なし	192	不明	死亡
	82	直腸腺癌及びS 状結腸腺癌	不明	不明	なし	505	なし	不明
	79	皮膚癌	不明	不明	なし	875	なし	不明
クロスオーバー群*2	80	皮膚扁平上皮癌	2	非重篤	なし	256	なし	未回復
	63	髄膜腫	不明	不明	なし	308	なし	不明

*1：本薬の投与開始日からの期間、*2：プラセボ群であったが盲検解除後に本薬を投与された群

また、BC1-06 試験以外の国内外の臨床試験において、因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

二次性悪性腫瘍の発現率は低く、現時点で、本薬と二次性悪性腫瘍との関連は明らかでないと考える。しかしながら、BC1-06 試験において、本薬との因果関係が否定できない再生不良性貧血 1 例が報告されていること、及び本薬は放射性医薬品であることを考慮すると、二次性悪性腫瘍の発現については注意が必要である。

以上より、二次性悪性腫瘍の発現状況については、添付文書を用いて、医療現場に適切に情報提供した上で、二次性悪性腫瘍の発生には長期の期間を要することも考慮し、製造販売後も注視して情報収集を行う必要があると考える。

（4）臨床的位置付け及び効能･効果について

本薬の申請効能・効果は「骨転移のある前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 内臓転移を有す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、本薬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。

本薬の投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、CRPC 患者に対する本薬の記載については、以下のとおりであった。なお、前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版　日本泌尿器学会編（金原出版株式会社、2012 年）において、本薬に関する記載はなかった。

＜診療ガイドライン＞

- 米国 NCCN ガイドライン（v.1.2016）：
  Perfomance Status（以下、「PS」）が 0 又は 1 の内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対して、DOC、アビラテロン酢酸エステル（以下、「アビラテロン」）、エンザルタミド、又は本薬の単独投与が推奨される。
- 米国泌尿器学会（AUA）ガイドライン（2015 年版）（以下、「AUA ガイドライン」）：
  DOC による治療歴の有無にかかわらず、PS が良好で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対して、本薬の投与が推奨される。また、PS が不良の CRPC 患者においても、PS が不良の原因が骨転移であれば、本薬は治療選択肢となる。
- 欧州泌尿器学会（EAU）ガイドライン（2015 年版）：
  PS が 0 又は 1 の内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対して、DOC 又は本薬が推奨される。また、PS 2 以上で疾患進行が明確な CRPC 患者にも本薬の使用が推奨される。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query（2014 年 10 月 23 日版）：
  内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対して本薬が承認されている。

＜教科書＞

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principle & Practice of Oncology 10th edition（Lippincott Williams & Wilkins 2014, USA）：
  BC1-06 試験において、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対して、プラセボと比較して本薬は OS を延長させた。
- 新臨床腫瘍学　がん薬物療法専門医のために　改訂第 4 版　日本臨床腫瘍学会編（南江堂、2015 年）：
  BC1-06 試験において、骨転移を有する CRPC 患者に対して、本薬の投与により OS の延長が認められた。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与について、以下のように説明している。

本 BC1-06 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は、BC1-06 試験の対象である DOC に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する CRPC 患者に対する治療選択肢となると考える。

また、BC1-06 試験の対象とされなかった患者（①DOC の適応となる CRPC 患者、②症候性ではない骨転移を有する CRPC 患者、③骨以外の転移巣を有する CRPC 患者及び④去勢抵抗性ではない患者）については、それぞれ下記の①～④の理由から、①及び②の患者に対しては本薬が治療選択肢となる一方、③及び④の患者に対しては本薬の投与は推奨されないと考える。

① 当該患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験の成績は得られていないものの、AUA ガイドライン等において、DOC による治療歴の有無によらず、内臓転移がない、骨転移を有する CRPC 患者に対しては、本薬の投与が推奨されていること。

② 当該患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験の成績は得られていないものの、症候性か否かにより本薬の骨転移部位への集積が変化するとは考えられないことから、症候性ではない患者に対しても本薬の有効性が期待できると考えること。加えて、症候性ではない CRPC 患者に対して本薬の投与が推奨される旨が報告されていること（Ann Oncol 2015; 36 :1589-604）。

③ 本薬は骨以外への転移巣に集積しないことから、骨以外の転移巣を有する患者に対して本薬の有効性は期待できないと考えること。

④ 本薬は、ホルモン治療に対する感受性の有無に関係なく、骨代謝が亢進している骨転移部位に集積することにより殺細胞効果を示すと考えられる（「「3.（ｉ）＜審査の概略＞本薬の作用機序及び有効性について」の項参照）ものの、去勢抵抗性ではない患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験の成績は得られていないこと。

以上を踏まえ、添付文書の臨床成績の項に BC1-06 試験の対象患者が症候性の患者であったこと等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「骨転移のある前立腺癌」と設定した。

- 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、申請者の説明は概ね受入れ可能であると考える。

ただし、BC1-06 試験の対象は内臓転移がない CRPC 患者であり、上記③及び④の患者に対しては本薬の投与が推奨されない旨の申請者の説明も考慮すると、本薬の投与対象が内臓転移がない CRPC 患者であることについて、効能・効果又は効能・効果に関連する使用上の注意の項において、明確にすることが適切であると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に BC1-06 試験の対象患者は、DOC に不応又は不耐で、症候性の骨転移を有する患者であったことを記載し、効能･効果に関連する使用上の注意において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 内臓転移を有す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、本薬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。

（5）用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の内容が設定されていた。

- 治療計画は 4 週間ごとに 6 回投与とすること。なお、6 回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には、1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、静脈内に緩徐に注射する。」と設定することが適切であると判断した。

- 副作用が発現した場合の本薬の投与延期及び中止基準について。
- 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こと。

1）本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用量及び投与間隔の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等に基づき、BC1-06 試験における本薬の用法・用量として、1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で投与することと設定した結果、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、当該試験に基づき本薬の用法・用量を設定した。

- 前立腺癌又は乳癌患者を対象とした海外第 I 相試験（ATI-BC-1 試験）において、本薬 138kBq/kg を 6 週間間隔で最大 2 回投与（総投与量 276kBq/kg）と比較して、本薬 55kBq/kg を 3 週間間隔で最大 5 回投与（総投与量 275kBq/kg）の安全性が高いと考えられたこと（「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（1）1）海外第 I 相試験」の項参照）。
- ATI-BC-1 試験において、本薬投与により好中球数が最も減少するのは、本薬投与から 15～20 日目であることに加え、好中球数が正常値程度まで回復するにはさらに 7～14 日を要したことから、本薬の投与間隔は 3 週間間隔よりも 4 週間間隔が適切であると考えられたこと。

また、申請者は、本薬の投与回数について、以下のように説明している。

骨転移を有する CRPC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（BC1-02 試験）において、本薬 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 4 回まで投与した際の忍容性が良好であったこと（「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（1）5）海外第Ⅱ相試験」の項参照）等を考慮し、BC1-06 試験における本薬の最大投与回数については 6 回と設定した。その結果、本薬の有効性及び安全性が示されたことを考慮すると、本薬の投与回数は最大 6 回までとすることが適切であり、現時点で 6 回を超えて本薬を投与することは推奨されないことから、本薬の投与回数が 6 回を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。

なお、6 回を超えて本薬を投与した際の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 I / Ⅱ相試験（16506 試験）及び海外第Ⅱ相試験（16507 試験）が実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬を 6 回を超えて投与した際の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られておらず、現時点では 6 回を超えて本薬を投与することは適切でないと考えることから、本薬の最大投与回数が 6 回であることについては、用法・用量において明確にすることが適切であると判断した。

2）投与延期・中止基準について

申請者は、本薬の投与延期、中止の目安について、以下のように説明している。

BC1-06 試験及び 16430 試験において、骨髄抑制、下痢、悪心、嘔吐、便秘及びその他の毒性に関する本薬の投与延期・投与中止の基準を設定していた。しかしながら、骨髄抑制

以外の有害事象について、BC1-06 試験のプラセボ群と本薬群との間で重篤な有害事象の発現率に明確な差異はないと考えること等から、添付文書の重要な基本的注意の項において、骨髄抑制に関する基準のみ注意喚起を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BC1-06 試験及び 16430 試験では、骨髄抑制並びに下痢、悪心、嘔吐及び便秘等に関する投与延期及び投与中止の基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されている。また、これらの事象は本薬の投与に際して注意を要する有害事象であることから、BC1-06 試験における本薬の投与延期・投与中止基準を参考にした下記の目安を本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると考える。

- 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、本薬の投与を延期又は投与を中止すること。

本薬の投与延期・中止の目安

副作用	処置
Grade 3 以上の好中球減少症、貧血、血小板減少症	Grade 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。
	14 日を超えて持続する場合は投与を中止する。
Grade 3 以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	Grade 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。
Grade 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。

Grade は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v.3.0 に準じる。

3）外科的又は内科的去勢術との併用について

申請者は、本薬と外科的又は内科的去勢術との併用について、以下のように説明している。

BC1-06 試験及び 16430 試験において、本薬は、外科的去勢術を実施していない患者に対しては、LH-RH アンタゴニスト等の内科的去勢術との併用することが規定されていた。

実際、LH-RH アゴニスト製剤、LH-RH アンタゴニスト製剤、エストロゲン製剤及び抗アンドロゲン製剤が併用投与された患者は、BC1-06 試験の本薬群ではそれぞれ 493/600 例（82.2%）、60/600（10.0%）及び 80/600（13.3%）であり、16430 試験では 47/49 例（95.9%）、3/49 例（6.1%）及び 3/49 例（6.1%）であった。

以上より、本薬を投与する際には、外科的又は内科的去勢術を併用する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、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旨を注意喚起することが適切であると考える。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、骨転移を有する CRPC 患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

重点調査項目については、BC1-06 試験における副作用の発現状況に基づき、血球減少を設定した。

調査予定症例数については、製造販売後における本薬の予想使用患者数及び BC1-06 試験における有害事象の発現状況を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、BC1-06 試験及び 16430 試験において、重点調査項目に設定した血

球減少を含む大部分の有害事象が本薬投与開始から 6 カ月以内に認められていることに加え、本薬投与開始から 7 カ月以降に新たに発現し、増加傾向を示した事象が認められないことから、6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

15354 試験及び 16430 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、日本人患者における本薬の安全性情報が十分に集積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで概ね差し支えないと考える。

（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

（1）国内第Ⅰ相試験（15354 試験）

1）コホート 1 及び 2

有害事象は、コホート 1 の 2/3 例（66.7%）、コホート 2 の 3/3 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1（55kBq/kg 投与）の 1/3 例（33.3%）、コホート 2（110kBq/kg 投与）の 3/3 例（100%）に認められた。

2 例以上に発現が認められた有害事象は、コホート 2 で下痢 3 例（100%）、嘔吐 2 例（66.7%）であった。

いずれの群においても、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2）拡大コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/13 例（53.8%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.16.1）	例数（%） 本薬群 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13（100）	7（53.8）
血液及びリンパ系障害		
貧血	8（61.5）	4（30.8）
胃腸障害		
便秘	3（23.1）	0
臨床検査		
体重減少	4（30.8）	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	3（23.1）	1（7.7）
筋骨格系及び結合組織障害		
骨痛	3（23.1）	1（7.7）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
癌疼痛	3（23.1）	1（7.7）

重篤な有害事象は、3/13 例（23.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、直腸

出血、感染、肺感染、骨痛及び前立腺癌各 1 例（7.7%）であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/13 例（7.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 1 例（7.7%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（2）海外第Ⅰ相試験（ATI-BC-1 試験）

有害事象はグループ 1 の 4/5 例（80.0%）、グループ 2 の 3/5 例（60.0%）、グループ 3 の 5/5 例（100%）、グループ 4 の 5/5 例（100%）、グループ 5 の 4/5 例（80%）、グループ 6 の 2/2 例（100%）、グループ 7a の 3/3 例（100%）、グループ 7b の 3/3 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、グループ 1 の 4/5 例（80.0%）、グループ 2 の 2/5 例（40.0%）、グループ 3 の 5/5 例（100%）、グループ 4 の 4/5 例（80.0%）、グループ 5 の 5/5 例（100%）、グループ 6 の 2/2 例（100%）、グループ 7a の 3/3 例（100%）、グループ 7b の 1/3 例（33.3%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.4.1）	例数（%）							
	グループ 1 （51kBq/kg 単回投与） 5 例		グループ 2 （103kBq/kg 単回投与） 5 例		グループ 3 （180kBq/kg 単回投与） 5 例		グループ 4 （235kBq/kg 単回投与） 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4（80.0）	1（20.0）	3（60.0）	1（20.0）	5（100）	0	5（100）	1（20.0）
胃腸障害								
下痢 NOS	4（80.0）	0	1（20.0）	0	3（60.0）	0	3（60.0）	0
悪心	1（20.0）	0	0	0	1（20.0）	0	1（20.0）	0
嘔吐 NOS	1（20.0）	0	0	0	1（20.0）	0	1（20.0）	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	0	0	0	0	2（40.0）	0	3（60.0）	0
感染症及び寄生虫症								
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査								
肝機能検査異常 NOS	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
骨痛増悪	2（40.0）	0	0	0	4（80.0）	0	0	0
筋硬直	2（40.0）	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	1（20.0）	0	2（40.0）	0	1（20.0）	1（20.0）
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2（40.0）	0
腎及び尿路障害								
尿路感染 NOS	0	0	1（20.0）	0	0	0	0	0

NOS：not otherwise specified

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（続き）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.4.1）	例数（%）							
	グループ 5 （276kBq/kg 単回投与） 5 例		グループ 6 （276kBq/kg を 2 回に分けて投与） 2 例		グループ 7a （1 回 55kBq/kg を 3 週間間隔で 5 回投与） 3 例		グループ 7b （1 回 138kBq/kg を 6 週間間隔で 2 回投与） 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5（100）	3（60.0）	2（100）	0	3（100）	0	3（100）	1（33.3）
胃腸障害								
下痢 NOS	2（40.0）	0	1（50.0）	0	0	0	1（33.3）	0
悪心	4（80.0）	1（20.0）	0	0	3（100）	0	0	0
嘔吐 NOS	4（80.0）	2（40.0）	0	0	1（33.3）	0	1（33.3）	0
便秘	3（60.0）	1（20.0）	0	0	0	0	1（33.3）	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	3（60.0）	0	1（50.0）	0	1（33.3）	0	3（100）	0
感染症及び寄生虫症								
口腔カンジダ症	0	0	0	0	2（66.7）	0	0	0
臨床検査								
肝機能検査異常 NOS	0	0	0	0	0	0	2（66.7）	1（33.3）
筋骨格系及び結合組織障害								
骨痛増悪	1（20.0）	0	1（50.0）	0	1（33.3）	0	1（33.3）	0
筋硬直	0	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	4（80.0）	1（20.0）	1（50.0）	0	1（33.3）	0	2（66.7）	0
神経系障害								
浮動性めまい	1（20.0）	0	0	0	0	0	1（33.3）	0
腎及び尿路障害								
尿路感染 NOS	2（40.0）	0	0	0	0	0	0	0

NOS：not otherwise specified

重篤な有害事象は、グループ 1 の 1/5 例（20.0%）、グループ 2 の 2/5 例（40.0%）、グループ 4 の 1/5 例（20.0%）、グループ 5 の 3/5 例（60.0%）、グループ 7b の 2/3 例（66.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、グループ 1 で血中クレアチニン増加、脊椎転移及び血尿各 1 例（20.0%）、グループ 2 で不整脈 NOS、上室性不整脈 NOS 及び骨痛各 1 例（20.0%）、グループ 4 で頻脈 NOS 及び呼吸困難 NOS 各 1 例（20.0%）、グループ 5 で嘔吐 NOS 及び骨痛各 2 例（40.0%）、筋力低下増悪 1 例（20.0%）、グループ 7b で肝機能検査異常 NOS、骨痛及び呼吸困難 NOS 各 1 例（33.3%）であった。このうち、グループ 5 の嘔吐 NOS1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれの群においても、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）海外第Ⅰ相試験（BC1-05 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、5/6 例（83.3%）に認められた。

2 例以上に認められた有害事象は、悪心、疲労及び骨痛各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は、2/6 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血及び疼痛－胸部/胸郭各 1 例（16.7%）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（4）海外第Ⅰ相試験（BC1-08 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.11.1）	例数（%）					
	55kBq/kg 群 3 例		110kBq/kg 群 3 例		221kBq/kg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	2（66.7）	3（100）	2（66.7）	4（100）	2（66.7）
血液及びリンパ系障害						
貧血	2（66.7）	0	3（100）	1（33.3）	1（25.0）	0
白血球減少症	2（66.7）	0	1（33.3）	1（33.3）	4（100）	2（50.0）
胃腸障害						
下痢	1（33.3）	0	2（66.7）	1（33.3）	3（75.0）	1（25.0）
悪心	1（33.3）	0	2（66.7）	0	2（50.0）	1（25.0）
嘔吐	0	0	0	0	2（50.0）	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	2（66.7）	0	3（100）	0	0	0
臨床検査						
血小板数減少	2（66.7）	1（33.3）	0	0	1（25.0）	0
血中 ALP 増加	2（66.7）	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	2（66.7）	0	1（33.3）	0	2（50.0）	1（25.0）
血中ブドウ糖増加	2（66.7）	0	1（33.3）	0	1（25.0）	0
血中ナトリウム減少	0	0	2（66.7）	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1（33.3）	0	2（50.0）	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	2（66.7）	0	2（66.7）	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	0	0	1（33.3）	0	2（50.0）	0
神経系障害						
末梢性運動ニューロパチー	2（66.7）	0	0	0	1（25.0）	1（25.0）

ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、55kBq/kg 群の 2/3 例（66.7%）、221kBq/kg 群の 1/4 例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、55kBq/kg 群で疾患進行、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少及び背部痛各 1 例（33.3%）、221kBq/kg 群で好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐、肺炎、背部痛及び末梢性運動ニューロパチー各 1 例（25.0%）であった。このうち、221kBq/kg 群の好中球減少症、下痢、悪心及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

BC1-08 試験は単回投与試験であったため、治験薬の投与中止に至った有害事象に分類される事象はなかった。

（5）国内第Ⅱ相試験（16430 試験）

有害事象は、44/49 例（89.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 27/49 例（55.1%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.17.1）	例数（%）	
	本薬群 49 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	44（89.8）	19（38.8）
血液及びリンパ系障害		
貧血	16（32.7）	7（14.3）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.17.1）	例数（%） 本薬群 49 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害		
悪心	12（24.5）	0
便秘	8（16.3）	0
下痢	7（14.3）	0
嘔吐	5（10.2）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	6（12.2）	0
臨床検査		
リンパ球数減少	14（28.6）	7（14.3）
体重減少	8（16.3）	0
血小板数減少	7（14.3）	1（2.0）
代謝及び栄養障害		
食欲減退	13（26.5）	5（10.2）
筋骨格系及び結合組織障害		
骨痛	10（20.4）	5（10.2）

重篤な有害事象は、12/49 例（24.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、骨痛 3 例（6.1%）、腫瘍疼痛 2 例（4.1%）、貧血、汎血球減少症、血小板減少症、蜂巣炎、肺炎、食欲減退、背部痛及び前立腺癌各 1 例（2.0%）であった。このうち、貧血、汎血球減少症及び骨痛各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/49 例（6.1%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血 2 例（4.1%）、前立腺癌 1 例（2.0%）であった。このうち、貧血 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（6）海外第Ⅱ相試験（BC1-04 試験）

有害事象は、28kBq/kg 群 34/41 例（82.9%）、55kBq/kg 群 37/39 例（94.9%）及び 88kBq/kg 群 41/42 例（97.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 16/41 例（39.0%）、23/39 例（59.0%）及び 24/42 例（57.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.9.0）	例数（%）					
	28kBq/kg 群 41 例		55kBq/kg 群 39 例		88kBq/kg 群 42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	34（82.9）	14（34.1）	37（94.9）	14（35.9）	41（97.6）	20（47.6）
血液及びリンパ系障害						
貧血	10（24.4）	3（7.3）	10（25.6）	5（12.8）	12（28.6）	2（4.8）
胃腸障害						
便秘	10（24.4）	0	9（23.1）	0	4（9.5）	1（2.4）
下痢	10（24.4）	0	8（20.5）	0	13（31.0）	1（2.4）
悪心	7（17.1）	0	13（33.3）	1（2.6）	13（31.0）	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	7（17.1）	2（4.9）	12（30.8）	1（2.6）	9（21.4）	1（2.4）
筋骨格系及び結合組織障害						
骨痛	18（43.9）	5（12.2）	16（41.0）	2（5.1）	21（50.0）	8（19.0）

重篤な有害事象は、28kBq/kg 群の 9/41 例（22.0%）、55kBq/kg 群の 7/39 例（17.9%）、88kBq/kg 群の 13/42 例（31.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、28kBq/kg

群で骨痛、貧血及び会話障害各 2 例（4.9%）、疾患進行、前立腺癌、疲労、肝転移、心不全及びヘモグロビン減少各 1 例（2.4%）、55kBq/kg 群で骨痛、疾患進行及び前立腺癌各 2 例（5.1%）、貧血、脊髄圧迫、転移性扁平上皮癌、ニューロパシー、片側盲及び脱水各 1 例（2.6%）、88kBq/kg 群で骨痛及び脊髄圧迫各 2 例（4.8%）、疾患進行、前立腺癌、貧血、筋力低下、胸痛、疼痛、尿閉、尿流量減少、便秘、上気道感染、錯乱状態及び咳嗽各 1 例(2.4%)であった。このうち、55kBq/kg 群の骨痛 1 例、88kBq/kg 群の骨痛、便秘及び筋力低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、28kBq/kg 群の 3/41 例（7.3%）、55kBq/kg 群の 1/39 例（2.6%）、88kBq/kg 群の 2/42 例（4.8%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、28kBq/kg 群で前立腺癌進行、疲労及び心不全各 1 例（2.4%）、55kBq/kg 群で前立腺癌進行 1 例（2.6%）、88kBq/kg 群で前立腺癌進行及び呼吸困難各 1 例（2.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（7）海外第Ⅱ相試験（BC1-02 試験）

有害事象は、本薬群 31/33 例（93.9%）及びプラセボ群 30/31 例（96.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 20/33 例（60.6%）及び 21/31 例（67.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.7.0）	例数（%）			
	本薬群 33 例		プラセボ群 31 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	31（93.9）	5（15.2）	30（96.8）	4（12.9）
胃腸障害				
便秘	12（36.4）	0	2（6.5）	0
下痢	9（27.3）	0	10（32.3）	0
悪心	9（27.3）	0	10（32.3）	0
嘔吐	8（24.2）	1（3.0）	6（19.4）	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	8（24.2）	0	7（22.6）	0
臨床検査				
ヘモグロビン減少	5（15.2）	1（3.0）	7（22.6）	2（6.5）
筋骨格系及び結合組織障害				
骨痛	10（30.3）	0	16（51.6）	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
腫瘍フレア	6（18.2）	2（6.1）	7（22.6）	1（3.2）

重篤な有害事象は、本薬群の 8/33 例（24.2%）、プラセボ群の 14/31 例（45.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 2 例（6.1%）、シュードモナス感染、敗血症、心筋梗塞、嘔吐、胸痛、脱水、腫瘍フレア、脊髄圧迫、錯乱状態及び慢性閉塞性気道疾患増悪各 1 例（3.0%）、プラセボ群で骨痛 3 例（9.7%）、敗血症、心房細動、腸管閉塞、発熱、悪液質、低カルシウム血症、悪性新生物進行、腫瘍フレア、失調、脊髄圧迫、副腎障害、硬膜下血腫、ヘモグロビン減少、会陰痛、転倒及び深部静脈血栓症各 1 例(3.2%)であった。このうち、本薬群の肺炎、敗血症、嘔吐及び腫瘍フレア各 1 例、プラセボ群の敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 5/33 例（15.2%）、プラセボ群の 4/31 例（12.9%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で錯乱状態、肺炎、敗血症、食欲不振、疲労、悪心、ヘモグロビン減少、発熱、嗅覚錯誤、味覚異常、筋力低下、関節運動範囲減少、心筋梗塞及び骨痛各 1 例（3.0%）、プラセボ群で心房

細動、副腎障害、悪液質、悪心及び骨痛各 1 例（3.2%）であった。このうち、本薬群の肺炎、敗血症、食欲不振、疲労、悪心、ヘモグロビン減少、発熱、嗅覚錯誤、味覚異常、筋力低下及び関節運動範囲減少各 1 例、プラセボ群の悪心 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（8）海外第Ⅱ相試験（BC1-03 試験）

有害事象は、6kBq/kg 群 26/26 例（100%）、28kBq/kg 群 23/25 例（92.0%）、55kBq/kg 群 25/25 例（100%）及び 110kBq/kg 群 23/24 例（95.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 13/26 例（50.0%）、14/25 例（56.0%）、14/25 例（56.0%）及び 16/24 例（66.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.9.0）	例数（%）							
	6kBq/kg 群 26 例		28kBq/kg 群 25 例		55kBq/kg 群 25 例		110kBq/kg 群 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26（100）	17（65.4）	23（92.0）	18（72.0）	25（100）	15（60.0）	23（95.8）	12（50.0）
血液及びリンパ系障害								
リンパ球減少症	0	0	1（4.0）	0	1（4.0）	0	5（20.8）	3（12.5）
胃腸障害								
悪心	13（50.0）	1（3.8）	9（36.0）	2（8.0）	9（36.0）	1（4.0）	12（50.0）	0
便秘	6（23.1）	2（7.7）	5（20.0）	1（4.0）	7（28.0）	0	2（8.3）	0
嘔吐	6（23.1）	0	9（36.0）	2（8.0）	4（16.0）	0	5（20.8）	0
下痢	4（15.4）	0	7（28.0）	2（8.0）	6（24.0）	0	5（20.8）	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	8（30.8）	2（7.7）	6（24.0）	1（4.0）	4（16.0）	2（8.0）	8（33.3）	3（12.5）
末梢性浮腫	4（15.4）	1（3.8）	5（20.0）	2（8.0）	1（4.0）	0	2（8.3）	1（4.2）
筋骨格系及び結合組織障害								
骨痛	2（7.7）	1（3.8）	5（20.0）	4（16.0）	2（8.0）	1（4.0%）	2（8.3）	1（4.2）

重篤な有害事象は、6kBq/kg 群の 15/26 例（57.7%）、28kBq/kg 群の 16/25 例（64.0%）、55kBq/kg 群の 10/25 例（40.0%）、110kBq/kg 群の 8/24 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、6kBq/kg 群で便秘、疾患進行、疲労、発熱、ヘモグロビン減少及び脊髄圧迫各 2 例（7.7%）、心肺不全、心筋梗塞、腹痛、胃腸出血、悪心、直腸出血、無力症、胸痛、全身健康状態低下、末梢性浮腫、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、下肢骨折、血中ブドウ糖増加、脱水、筋力低下、膀胱閉塞、呼吸不全及び低血圧各 1 例（3.8%）、28kBq/kg 群で悪心、嘔吐、疾患進行、尿路感染及び骨痛各 3 例（12.0%）、下痢、全身健康状態低下及び筋力低下各 2 例（8.0%）、貧血、播種性血管内凝固、心停止、腹痛、腸管穿孔、歩行障害、大腿骨骨折、血中クレアチニン増加、血小板数減少、脱水、肩部痛、皮膚転移、錯感覚、脊髄圧迫、尿閉及び鼻出血各 1 例（4.0%）、55kBq/kg 群で脊髄圧迫 2 例（8.0%）、悪心、上部消化管出血、疲労、全身健康状態低下、感染、手骨折、ヘモグロビン減少、背部痛、骨痛、筋力低下、脊柱管狭窄症及び急性腎不全各 1 例（4.0%）、110kBq/kg 群で疲労 2 例（8.3%）、貧血、心停止、複視、全身健康状態低下、末梢性浮腫、尿路感染、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、骨痛、筋力低下、肝転移、転移部痛、対麻痺及び血尿各 1 例（4.2%）であった。このうち、6kBq/kg 群の脊髄圧迫、疲労及び胸痛各 1 例、28kBq/kg 群の血小板数減少、貧血、鼻出血、下痢、錯感覚、悪心及び嘔吐各 1 例、55kBq/kg 群の疲労及び上部消化管出血各 1 例、110kBq/kg 群の貧血、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、28kBq/kg 群の 1/25 例（4.0%）に認められた。認

められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、28kBq/kg 群で全身健康状態低下 1 例（4.0%）であり、治験薬との因果関係が否定された。

（9）海外第Ⅱ相試験（BC1-09 試験）

有害事象は 20/23 例（87.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 16/23 例（69.6%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.12.1）	例数（%）	
	本薬群 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20（87.0）	5（21.7）
胃腸障害		
悪心	10（43.5）	1（4.3）
下痢	8（34.8）	0
嘔吐	6（26.1）	0
便秘	5（21.7）	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	5（21.7）	1（4.3）
代謝及び栄養障害		
食欲不振	6（26.1）	0
筋骨格系及び結合組織障害		
骨痛	4（17.4）	2（8.7）
筋骨格痛	4（17.4）	0

重篤な有害事象は、3/23 例（13.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、心不全、うつ病及び鼻咽頭炎各 1 例（4.3%）であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（10）海外第Ⅲ相試験（BC1-06 試験）

有害事象は、本薬群 563/600 例（93.8%）及びプラセボ群 291/301 例（96.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 386/600 例（64.3%）及び 170/301 例（56.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.11.0）	例数（%）			
	本薬群 600 例		プラセボ群 301 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	563（93.8）	369（61.5）	291（96.7）	210（69.8）
血液及びリンパ系障害				
貧血	187（31.2）	77（12.8）	92（30.6）	40（13.3）
血小板減少症	69（11.5）	39（6.5）	17（5.6）	6（2.0）
胃腸障害				
悪心	213（35.5）	11（1.8）	102（33.9）	6（2.0）
下痢	154（25.7）	8（1.3）	45（15.0）	6（2.0）
嘔吐	115（19.2）	11（1.8）	41（13.6）	7（2.3）
便秘	109（18.2）	7（1.2）	64（21.3）	4（1.3）
全身障害及び投与局所様態				

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.11.0）	例数（%）			
	本薬群 600 例		プラセボ群 301 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	159（26.5）	27（4.5）	78（25.9）	18（6.0）
末梢性浮腫	77（12.8）	10（1.7）	30（10.0）	4（1.3）
臨床検査				
体重減少	73（12.2）	5（0.8）	44（14.6）	5（1.7）
代謝及び栄養障害				
食欲不振	107（17.8）	10（1.7）	54（17.9）	2（0.7）
筋骨格系及び結合組織障害				
骨痛	310（51.7）	133（22.2）	191（63.5）	78（25.9）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
悪性新生物進行	76（12.7）	67（11.2）	45（15.0）	39（13.0）

重篤な有害事象は、本薬群で 283/600 例（47.2%）、プラセボ群で 182/301 例（60.5%）に認められた。各群で 5 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 65 例（10.8%）、骨痛 61 例（10.2%）、貧血 49 例（8.2%）、脊髄圧迫 21 例（3.5%）、肺炎 15 例（2.5%）、血小板減少症、全身健康状態低下及び病的骨折各 14 例（2.3%）、脱水 12 例（2.0%）、嘔吐及び血尿各 11 例（1.8%）、感染及び尿閉各 10 例（1.7%）、悪心 9 例（1.5%）、下気道感染及び水腎症各 8 例（1.3%）、便秘、敗血症及び腎不全各 7 例（1.2%）、疲労、発熱、錯乱状態、呼吸困難及び肺塞栓症各 6 例（1.0%）、汎血球減少症、尿路感染、食欲不振、筋骨格痛及び中枢神経系転移各 5 例（0.8%）、プラセボ群で骨痛 49 例（16.3%）、悪性新生物進行 37 例（12.3%）、貧血 25 例（8.3%）、脊髄圧迫 16 例（5.3%）、病的骨折 11 例（3.7%）、尿閉及び疲労各 9 例（3.0%）、肺炎、全身健康状態低下、嘔吐及び血尿各 7 例（2.3%）、発熱、肺塞栓症及び尿路感染各 6 例（2.0%）、悪心及び呼吸困難各 5 例（1.7%）であった。このうち、本薬群の貧血 36 例、血小板減少症 11 例、骨痛 6 例、嘔吐及び脱水各 5 例、汎血球減少症及び発熱各 4 例、悪心、疲労及び全身健康状態低下各 3 例、尿路感染及び呼吸困難各 2 例、便秘、感染、敗血症、病的骨折、錯乱状態、血尿、尿閉及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ群の貧血 11 例、骨痛 6 例、悪心 2 例、嘔吐、発熱、疲労、全身健康状態低下、血尿及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 98/600 例（16.3%）、プラセボ群で 62/301 例（20.6%）に認められた。各群で 5 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 23 例（3.8%）、貧血 14 例（2.3%）、血小板減少症 11 例（1.8%）、全身健康状態低下 10 例（1.7%）、脊髄圧迫 7 例（1.2%）、疲労 5 例（0.8%）、プラセボ群で悪性新生物進行 12 例（4.0%）、骨痛 7 例（2.3%）、疲労 6 例（2.0%）であった。このうち、本薬群の貧血 12 例、血小板減少症 11 例、全身健康状態低下 3 例、疲労 1 例、プラセボ群の疲労 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.5.2.6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がいないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 28 年 2 月 15 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	ゾーフィゴ静注
［一　般　名］	塩化ラジウム（^{223}Ra）
［申 請 者 名］	バイエル薬品株式会社
［申請年月日］	平成 27 年 4 月 24 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（2）有効性について」の項における検討の結果、ドセタキセル水和物（以下、「DOC」）に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（BC1-06 試験）において、プラセボ投与と比較して、塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、「本薬」）の投与により、主要評価項目とされた全生存期間について優越性が示されたことから、当該患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（3）安全性について」の項における検討の結果、本薬の使用に際しては、骨髄抑制及び消化管障害に特に注意が必要であると判断した。

また、機構は、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（4）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、骨転移を有する CRPC 患者において使用される治療選択肢の一つとして位置付けられることから、本薬の効能・効果を「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、BC1-06 試験に組み入れられた患者は、DOC に不応又は不耐で、症候性の骨転移を有する患者であったことを記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定する必要があると判断した。

- 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、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を、「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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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こと。
- 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、本薬の投与を延期又は中止すること。

本薬の投与延期・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）v.3.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（5）医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、骨転移を有する CRPC 患者を対象とし、目標症例数 300 例、観察期間 6 カ月間の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、血球減少を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（iii）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。本調査の目標症例数、観察期間及び重点調査項目については、重点調査項目を血球減少から骨髄抑制に記載整備した上で、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

専門協議において、機構判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	該当なし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 使用成績調査（計画の骨子案は下表参照） • 製造販売後臨床試験（国内第Ⅰ相試験（15354 試験）及び国内第Ⅱ相試験（16430 試験）の切替え試験）	• 市販直後調査による情報提供

製造販売後調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨転移を有する CRPC 患者
観察期間	6 カ月間
予定症例数	300 例
主な調査項目	重点調査項目：骨髄抑制 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象等

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

［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。

［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。

［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。

［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。

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。