2.2 緒言

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

上述のような背景のもと、骨転移のある CRPC を対象として臨床開発を国外で開始した。国外第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1）において 51～276kBq/kg の用量で良好な安全性及び忍容性が確認された。また、国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-02）において、55kBq/kg を 4 週間ごとに 4 回投与した際にプラセボ群と比較して OS が延長し、かつ良好な安全性が確認された。このことから、55kBq/kg を 4 週間ごとに 6 回投与することを国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の用法・用量として選択した。試験 BC1-06 において、OS の延長、症候性骨関連事象発現までの期間の延長等の臨床的に重要な評価項目において有効性を示し、忍容性及び安全性も良好であることが示された。

以上の結果より、良好なベネフィット・リスクバランスが期待できると判断し、米国及び欧州を含む国外での承認申請に至った。これまでに欧米を含む 40 ヵ国以上で承認を取得している（1.6 参照）。

本邦における臨床開発は、試験 BC1-06 の中間解析結果を得た後に着手した。

本剤は、その物理化学的特性から内因性要因の影響を受けにくい薬物であると考えられ、また、放射線に対する感受性は人種間で差がないと考えられる。CRPC の治療は近年大きく変わりつつあるものの、国内外の診療ガイドラインによる推奨療法はおおむね同様であり、本剤の有効性・安全性に影響のある外因性要因があるとは考えにくい。以上より、欧米及び本邦の間に民族的要因に起因する明らかな差異はないものと考え、試験 BC1-06 の有効性・安全性の結果を日本人集団に外挿する方針で開発に着手した。国外試験成績との比較を行い、さらに、日本人集団での有効性及び安全性を検討するため、国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅱ相試験を実施した。

国内第Ⅰ相試験（試験 15354）より得た安全性、体内分布、薬物動態及び線量測定、並びに国内第Ⅱ相試験（試験 16430）より得た安全性の成績と国外試験の成績を比較した結果、日本人と非日本人の間に顕著な差異はないことを確認した。また、試験 16430 の主要評価項目である第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率は、事前に設けた規準（95%信頼区間の上限値が 0 を下回る）を満たしたことから、試験 16430 と試験 BC1-06 との間で総 ALP の結果に一貫性が示されたと判断した。その他の骨代謝マーカー（骨型 ALP、PINP、CTX-I、ICTP）においても国外臨床試験から得られた試験結果との間で大きな違いは認められなかった。このことから、日本人においても本剤投与による骨転移部の活動性低下が期待できると考えられる。PSA についても、試験 BC1-06 と同様の傾向が認められた。また、投与後の 6 ヵ月生存率及び 6 ヵ月時点の SSE の非イベント発現率は、試験 BC1-06 の成績から算出した値と比較しても良好であった。さらに、疼痛及び QOL の改善が認められ、本剤の疼痛緩和及び QOL 改善に対する効果が示された（2.5.4.2 参照）。以上を総合的に検討した結果、本剤 55kBq/kg を 4 週間ごとに静脈内投与した際に、日本人集団において、非日本人集団と同様の良好なベネフィット・リスクバランスが期待できると判断した。

なお、2014 年より、米国立標準技術研究所（NIST：National Institute of Standards and Technology）によるラジウム 223 の標準の見直しが開始され、2008 年に確立された一次標準で得られた数値と比べて約 10.5%高い値になることが報告された(2.3.P.6、2.5 参照)。NIST 一次標準の数値の変更に対応するため、本剤の承認を得ている国では、表示及び規格の変更申請を行うこととした。本承認申請に際しては、NIST 一次標準の数値の変更を反映した用法・用量及び本剤の放射能濃度の表示を用いた。また、この一次標準の変更前後で製剤は同等であり、投与されるラジウム 223 の量に変更がないことから、本剤の有効性及び安全性への影響はない。本項においては、投与量の記載の表記を 2015 年の NIST 標準に基づく数値で記載することとした。

以上より、本剤は、骨転移を有する前立腺癌患者に対する医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できるものと考えられる。そのため、下記の効能・効果及び用法・用量にて、製造販売承認申請を行うこととした。

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

*：JAN未収載

参考文献

1) Sgouros G et al., J Nucl Med 2010:51:311-328（5.4.1添付）

2) Bruland ØS et al., Clin Cancer Res 2006:12,S20:6250s-6257s（5.4.2添付）

3) Chen Y et al., Lancet Oncol 2009:10:981-991（5.4.6添付）

4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会、泌尿器科･病理･放射線科 前立腺癌取扱い規約 第4版、金原出版 2010:101-103（5.4.7添付）

5) Horwich A, Ann Oncol 2010:21 S5:v129-133（5.4.12添付）