2.5 臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類及び作用機序 8
2.5.1.2 申請効能・効果 8
2.5.1.3 科学的根拠 9
2.5.1.3.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面 9
2.5.1.3.2 去勢抵抗性前立腺癌治療の現状 9
2.5.1.3.3 新規治療のメディカル・ニーズ 10
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 臨床開発の概要 11
2.5.1.4.1.1 国外における臨床開発計画 11
2.5.1.4.1.2 国内における臨床開発計画 13
2.5.1.4.2 臨床データパッケージの概要 16
2.5.1.5 規制当局との協議の概要 18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 薬物動態特性 20
2.5.3.2 内因性要因の影響 22
2.5.3.3 外因性要因の影響 23
2.5.3.4 QT への影響 23
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 国外試験の主要な有効性の評価項目 24
2.5.4.1.1 全生存期間（OS） 24
2.5.4.1.1.1 第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 24
2.5.4.1.1.2 第Ⅱ相試験（試験 BC1-02） 26
2.5.4.1.2 症候性骨関連事象（SSE） 26
2.5.4.1.3 疼痛 28
2.5.4.1.4 生活の質（QOL） 29
2.5.4.1.5 骨代謝マーカー 30
2.5.4.1.5.1 総アルカリホスファターゼ（総 ALP） 30
2.5.4.1.5.2 その他の骨代謝マーカー 32
2.5.4.1.6 前立腺特異抗原（PSA） 33
2.5.4.1.7 特別な患者集団における有効性 35
2.5.4.1.7.1 OS の部分集団解析 35

2.5.4.1.7.2 人種／地理的起源 37
2.5.4.2 日本人集団における有効性 37
2.5.4.2.1 全生存期間（OS） 37
2.5.4.2.2 症候性骨関連事象（SSE） 38
2.5.4.2.3 疼痛 39
2.5.4.2.4 生活の質（QOL） 39
2.5.4.2.5 骨代謝マーカー 39
2.5.4.2.5.1 総 ALP 39
2.5.4.2.5.2 その他の骨代謝マーカー 39
2.5.4.2.6 前立腺特異抗原（PSA） 40
2.5.4.2.7 日本人集団における有効性のまとめ 41
2.5.5 安全性の概括評価 42
2.5.5.1 同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害事象 42
2.5.5.2 動物における毒性学的情報 42
2.5.5.2.1 安全性薬理 42
2.5.5.2.2 毒性 42
2.5.5.3 臨床試験における安全性評価 43
2.5.5.3.1 曝露状況 43
2.5.5.3.2 有害事象 44
2.5.5.3.2.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 44
2.5.5.3.2.2 国内試験 49
2.5.5.3.2.3 国外試験における投与回数及び用量との関係 50
2.5.5.3.3 特に注目すべき有害事象 50
2.5.5.3.3.1 心臓への影響 50
2.5.5.3.3.2 血小板減少症及び好中球減少症 51
2.5.5.3.3.3 注射部位反応に関連する有害事象 51
2.5.5.3.3.4 二次発がん 52
2.5.5.3.3.5 顎骨壊死 52
2.5.5.3.3.6 眼障害 52
2.5.5.3.4 晩期毒性 52
2.5.5.3.5 臨床検査 53
2.5.5.3.5.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 53
2.5.5.3.5.2 国内試験 53
2.5.5.4 特に考慮すべき安全性事項 54
2.5.5.4.1 年齢 54
2.5.5.4.2 肝機能 54
2.5.5.4.3 腎機能 54

2.5.5.4.4 骨折及び脊髄圧迫 54
2.5.5.4.5 過量投与及び乱用 54
2.5.5.4.6 離脱症状及び反跳現象 55
2.5.5.4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響 55
2.5.5.4.8 他の医薬品との相互作用 55
2.5.5.4.9 妊孕性 55
2.5.5.4.10 投与終了後の細胞傷害性化学療法 55
2.5.5.5 日本人集団と非日本人集団の安全性の比較 56
2.5.5.6 市販後データ 56
2.5.5.7 安全性のまとめ 56
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 58
2.5.6.1 ベネフィット 58
2.5.6.2 リスク 59
2.5.6.3 ベネフィットとリスクのバランス 60
2.5.6.4 結論 61
2.5.7 参考文献 62

略語一覧

略語	英語	日本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the time-activity curve	血中放射能濃度-時間曲線下面積
[redacted]	[redacted]	[redacted]
BP	bisphosphonate	ビスホスホネート
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTX-I	C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EBRT	external beam radiation therapy	外部放射線療法
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	-
EDTMP	ethylenediamine tetra(methylene phosphonic acid)	エチレンジアミンテトラ(メチレンホスホン酸)
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	end of treatment	投与終了
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension	-

略語	英語	日本語
EU	European Union	ヨーロッパ連合
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy	-
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General	-
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate	-
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration (US regulatory agency)	食品医薬品局（米国の規制当局）
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQOL	health-related QOL	健康関連 QOL
ICTP	type I collagen cross-linked C-telopeptide	I 型コラーゲン C 末端テロペプチド
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ITT	intention to treat	-
kBq	kilobequerel	キロベクレル
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LOCF	last observation carried forward	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIRD	Medical Internal Radiation Dose	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	-
NIST	National Institute of Standards and Technology	米国立標準技術研究所
OS	overall survival	全生存期間
OLINDA/EXM	Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling	-
PINP	procollagen I N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原

略語	英語	日本語
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	QT data by Fridericia correction	Fridericia 補正 QT 間隔
RANKL	receptor activator of NF-kB ligand	-
SRE	skeletal-related event	骨関連事象
SSE	symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TOI	trial outcome index	-
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度

ラジウム 223 放射能の表示

BAY 88-8223 注射液の開発過程では、ラジウム 223 の放射能測定の基準となる標準品で校正された測定器が用いられており、現在は米国立標準技術研究所（以下、NIST）の標準に基づいてラジウム 223 の放射能を定めている。2014 年から、NIST 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に比べて約 10.5％高い値になることが報告された(2.3.P.6 参照)。

NIST 一次標準の数値の変更に対応するため、本承認申請に際しては、以下の変更をあらかじめ反映することとした。

用法・用量の表示を 50kBq/kg 体重から 55kBq/kg 体重に変更

BAY 88-8223 注射液の放射能濃度の表示を 1000kBq/mL から 1100kBq/mL に変更

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、有効性及び安全性への影響はない。

2015 年 2 月までに実施された臨床試験に用いた投与量の表示を 2015 年に報告された NIST 標準に基づいて換算した値を表 2.5- 1 に示す。臨床に関する概括評価の項及び臨床概要の項においては、BAY 88-8223 の投与量の表示を新しい標準に基づく数値（新表示値）で記載することとした。

また、NIST 標準の変更により影響を受けるデータについては、新しい標準に基づいて換算した結果を記載した。なお、総括報告書及び関連する統計解析報告書などの原資料は、旧標準による記載がなされている場合、新標準に基づく換算を要する。

表 2.5- 1　原資料中に記載された投与量と新しい NIST 標準に基づく換算後の投与量の読み替え表（単位：kBq/kg）

原資料	5	25	38	46	**50***	80	88	93	100	125	163	200	213	250
換算値	5.52	27.62	41.99	50.83	**55.25**	88.40	97.24	102.76	110.50	138.12	180.11	220.99	235.36	276.24
新表示値	6	28	42	51	**55**	88	97	103	110	138	180	221	235	276

＊：臨床推奨用量

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び作用機序

BAY 88-8223 注射液は、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 はカルシウムと類似した特性を有し、骨転移のような骨代謝が亢進している部分に選択的に集積し、高エネルギーのアルファ線を放出することにより、部位特異的な抗腫瘍効果が期待できる（2.6.2.1 参照）。

ラジウム 223 は物理的半減期 11.4 日で壊変する。ラジウム 223 は 6 回の壊変により安定な鉛 207（^{207}Pb）になる過程で、子孫核種を生じると同時にアルファ線、ベータ線、及びガンマ線を放出する。ラジウム 223 及び子孫核種から放出されるエネルギーの割合は、アルファ線 95.3%、ベータ線 3.6%、ガンマ線 1.1%である。アルファ線放出核種は、ベータ線（電子）よりはるかに高い放射線エネルギーを有するアルファ線（ヘリウム核）を放出する。

アルファ線は、ターゲットとなる細胞で DNA の二重鎖切断を高頻度に誘発し、細胞を死に至らせる[1)]。また、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、骨に隣接する骨髄など正常組織への影響を最小限に抑えることができると考えられている[2)]。

乳癌骨転移ヌードマウスモデルにおいて、BAY 88-8223 の投与により無麻痺生存期間の延長が認められた（2.6.2.6 参照）。当該動物において、全腫瘍量の減少及び総骨溶解面積の減少がみられたことから、これらの作用により、無麻痺生存期間が有意に延長したものと考えられた。また、腫瘍／骨境界面の破骨細胞数の減少が観察され、破骨細胞に対する作用もこの溶骨性骨転移モデルにおける抗腫瘍効果に寄与していることが示された。このように、BAY 88-8223 は骨転移に対する有効な治療薬になると考えられる。

現在、骨転移に対する治療薬としてビスホスホネート（BP）、デノスマブ、ストロンチウム 89 などがある。BP やデノスマブは破骨細胞の活性化を抑制することで骨関連事象（SRE）の発現を抑えたり、SRE の発現を遅らせたりする[3,4)]。ストロンチウム 89 は、ラジウム 223 と同様、アルカリ土類金属でカルシウムと同じ性質を有する放射性核種である。ストロンチウム 89 は骨転移部位に集積し、腫瘍細胞、骨芽細胞及び破骨細胞に対するベータ線の直接効果と、骨芽細胞から放出される骨生化学的修飾因子による間接効果との相互作用により、骨疼痛の緩和が得られると考えられている[5)]。これらの薬剤ではいずれも全生存期間（OS）の延長効果は報告されていない。

BAY 88-8223 は、ストロンチウム 89 と同様に骨転移部位に集積し、BAY 88-8223 から放出される高エネルギーのアルファ線により、腫瘍細胞、破骨細胞及び骨芽細胞のいずれに対しても強力に作用すると考えられる。その結果、腫瘍縮小効果及び SRE の抑制が得られ、これらが複合的に関与した結果、OS の延長に寄与することが期待される。

2.5.1.2 申請効能・効果

申請予定の効能・効果は「骨転移のある前立腺癌」である。

2.5.1.3 科学的根拠

2.5.1.3.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面

前立腺癌細胞はアンドロゲン受容体（AR）を発現し、男性ホルモン（アンドロゲン）、特にテストステロン及びその代謝物であるジヒドロテストステロンが転写因子として働くことにより細胞周期及び細胞の分化が調節され、その増殖が刺激される。遠隔転移を有する前立腺癌の標準的な初期治療は、外科的もしくは内科的内分泌療法であり、それぞれ両側精巣摘出術もしくは薬物によるアンドロゲン除去療法〔LHRH アナログ単剤もしくは抗アンドロゲン剤併用（Combined Androgen Blockade）〕である。ほぼすべての前立腺癌が初期治療に反応し病勢はコントロールされるが、治療開始から 12 ヵ月～48 ヵ月後には治療抵抗性となり、病勢進行が認められるといわれている。内分泌治療に抵抗性となるメカニズムには、1.AR 遺伝子の増幅、2.AR 遺伝子の突然変異体、3.AR の共役因子の活性化、4.リガンド非依存性の AR のリン酸化、5.AR を介さない増殖シグナル伝達の活性化などが考えられている。このように、外科的もしく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、病勢の進行や前立腺特異抗原（PSA）の上昇がみられる状態を「去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）」と呼ぶ[6,7]。

転移性 CRPC 患者の約 90%で画像上に骨転移の所見が認められ、OS の中央値は 1 年前後である[8,9,10]。骨転移には、骨形成性のもの（造骨性）、骨溶解性のもの（溶骨性）又はこれらが混合したものがあり、前立腺癌による骨転移は、主に造骨性病変である。前立腺癌の骨転移部では、がん細胞により産生された PTH-rP/PGE2/IL-6 などの因子が骨芽細胞に作用し RANKL 産生を亢進させた結果、破骨細胞の分化が促進し活動性が亢進する。活性化した破骨細胞は骨を破壊し、また、がん細胞の増殖因子（IGF、TGF-βなど）を骨髄中に放出することによりがん細胞の増殖を進行させ、がん細胞が産生する骨形成促進因子による骨芽細胞の活性化によって、骨転移部における造骨性の変化を引き起こすと考えられている[11]。骨転移を有する前立腺癌患者の多くに疼痛が認められ、生活の質（QOL）低下の原因の一つとなっている。

2.5.1.3.2 去勢抵抗性前立腺癌治療の現状

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（グレード 3 又は 4 の有害事象として、貧血、感染、白血球減少症、好中球減少症など）のために、患者の全身状態によっては投薬できない、もしく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[12]。

近年、転移性 CRPC 患者に対する新しい治療薬として、Sipuleucel-T（承認：米国 2010 年）、カバジタキセル（承認：米国 2010 年、EU 2011 年、日本 2014 年）、アビラテロン（承認：米国・EU 2011 年、日本 2014 年）及びエンザルタミド（承認：米国・EU 2012 年、日本 2014 年）が承認された。Sipuleucel-T は化学療法歴がない患者に、カバジタキセルは化学療法後の患者に、アビラテロン及びエンザルタミドはいずれの患者においても OS の延長を示した。しかしながら、現時点では転移性 CRPC はいかなる治療によっても完治は望めないため、SRE に伴う QOL 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の少ない治療が望ましい。

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）による前立腺癌治療ガイドライン（2015 年版）では、転移性 CRPC に対し、エンザルタミド及びドセタキセル（内臓転移の有無を問わない）、アビラテロン及び BAY 88-8223（内臓転移がない）がカテゴリー1〔高レベルのエビデンス（ランダム化比較試験など）に基づく推奨で、NCCN 内のコンセンサスが統一されている〕のファーストライン治療として推奨されており、ドセタキセル治療後の再発に対してはカバジタキセルが推奨されている[13]。

日本泌尿器科学会による前立腺癌診療ガイドライン（2012 年版）では、CRPC に対し、anti-androgen withdrawal syndrome、抗アンドロゲン剤の交替療法及びドセタキセルによる化学療法が推奨されている。2014 年に、CRPC に対する治療薬として、アビラテロン、エンザルタミド及びカバジタキセルが承認されたことから、日本における転移性 CRPC の治療は欧米諸国と同様になりつつある。しかしながら、アビラテロンは経口ステロイドの併用が必要であることから糖尿病や高血圧症を有する患者には注意が必要であること、また、エンザルタミドでは、強い倦怠感や、頻度は低いものの痙攣などの重篤な副作用に加え、薬剤耐性化が起こることが知られている。更に、ドセタキセル及びカバジタキセルには重篤な骨髄抑制が高頻度にみられる。いずれも優れた薬剤ではあるが、患者の全身状態や合併症に応じた適切な治療選択及び慎重な治療管理が必要である。

CRPC が転移を来した場合、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。したがって、ほとんどの転移性 CRPC 患者において、骨転移に伴う SRE の予防及び緩和治療が実施されている。SRE[a]の予防や緩和を目的として、外部放射線療法（EBRT）、鎮痛剤、骨親和性放射性核種、BP 製剤などが用いられる。骨病変を標的とする抗 RANKL 抗体であるデノスマブ並びに BP 製剤であるゾレドロン酸は、多発性骨髄腫の骨病変及び固形がんの骨転移による骨病変を適応症として、日本を含む多くの国で承認されている（デノスマブは多発性骨髄腫に対して承認されていない国もある）。いずれも CRPC 患者において SRE の発現を遅らせるものの、OS の延長効果は認められていない[4,14]。

骨転移による疼痛緩和のための骨親和性放射性核種（ストロンチウム 89 及びサマリウム 153 EDTMP）が米国及び EU を含む多くの国で承認されており、本邦では 2007 年に塩化ストロンチウム（^{89}Sr）注射液が承認されている。ストロンチウム 89 及びサマリウム 153 EDTMP は共にベータ線放出核種であり、骨親和性が高く、飛程の長いベータ線が転移部位に直接放出される。そのため、骨髄造血細胞への影響が強く、血液毒性が主な用量制限因子となっている。これらのベータ線放出核種は、抗腫瘍効果が見込まれるレベルまで投与できず、臨床使用は主に疼痛緩和に制限されている[15,16,17,18]。

2.5.1.3.3 新規治療のメディカル・ニーズ

バイエル薬品で実施した、CRPC を対象とした疫学的解析研究の結果、日本人における CRPC の有病者数は約 30,000 人であり、そのうち過半数は転移を有していると推定された[19]。近年、CRPC に対する治療薬の開発には目覚ましい進歩が見られている。しかし、骨転移割合が高いこと、骨転移に特有の合併症があること、高齢の患者が多いこと、治療が長期化することなど、転移性 CRPC の特徴に応じて最適な治療戦略を提供するためには、更なる治療選択肢が必要である。すなわち、抗腫瘍効果として OS の延長が期待され、骨転移及びそれに伴う SRE に有効であり、かつ管理が困難な副作用がない治療薬が望まれている。また、転移性 CRPC の患者においては、現時点では根治は望みにくいため、治療期間が長期化することも多く、患者の状態や希望に応じたできるだけ多くの治療選択肢があることも重要である。

骨転移を有する CRPC 患者の実臨床下における治療実態について、バイエル薬品は、2014 年 12 月から 2015 年 2 月に全国の泌尿器科医 176 名を対象に調査を実施した[20]。本調査で得られた、骨転移を有する CRPC 患者 445 例の調査結果に基づき、症候性骨関連事象（SSE）、骨転移に伴う

[a] ここで言う骨関連事象（SRE）は、1）画像診断による評価を含む病的骨折、2）脊髄圧迫、3）放射線療法、4）骨の手術を指標とした評価に基づくもので（2.5.4.1.2 参照）、ゾレドロン酸、デノスマブなどは SRE の発現等が有効性の指標として評価されている。一方、BAY 88-8223 の臨床試験では骨関連事象の評価に画像診断が行われなかったことから、従前の SRE と区別するため、「症候性の骨関連事象（SSE）」と記載している。

痛みに対する治療内容、治療アウトカム及び治療に伴う医療資源の消費（HCRU）などについて分析を行った。その結果、新規の内分泌療法であるアビラテロン、エンザルタミドは既に医療現場で広く受け入れられている実態が明らかになり、忍容性に課題をもつ化学療法の開始を遅らせる有用な治療法になる可能性が示唆された。また、CRPC の骨転移に対しては、ビスホスホネートやデノスマブなどの薬物療法、EBRT、或いは鎮痛剤の使用など様々な治療が行われており、SSE を有する患者は SSE を有さない患者と比較して、外来、入院を含めより多くの医療資源が投入されている実態が示された。CRPC の骨転移に対して、SSE 発現を遅延させ、麻薬性鎮痛剤の使用を最小限に抑えることが可能な、有効性の高い治療法の確立が求められていると考えられた。

BAY 88-8223 は、骨転移を有する CRPC に有効な治療法である。米国 NCCN ガイドライン（2015 年版）では、化学療法歴の有無にかかわらず、症候性の骨転移を有する CRPC 患者における治療法のカテゴリー1 に分類されている[13)]。BAY 88-8223 は欧米を含む 40 ヵ国以上で承認されており（1.6 参照）、日本においてもその導入が望まれている。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発の概要

2001 年 8 月から BAY 88-8223 の前立腺癌に対する臨床試験を開始した。開発プログラムの主な臨床試験を図 2.5.1- 1 に示す。

相	試験番号	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
国外Ⅰ	ATI-BC-1[1)]	8月		6月											
	BC1-05							7月	12月						
	BC1-08								8月		9月				
国外Ⅱ	BC1-02				2月			5月							
	BC1-03					5月				10月					
	BC1-04						5月			12月					
	BC1-09[2)]										1月		1月		
国外Ⅲ	BC1-06								6月						2月
国内Ⅰ	15354												3月		継続
国内Ⅱ	16430													9月	継続

表中の期間は、FPFV（First Patient First Visit）から LPLV（Last Patient Last Visit）を示す。
1）前立腺癌、乳癌を対象とした試験
2）乳癌のみを対象とした試験

図 2.5.1- 1 開発の経緯図

2.5.1.4.1.1 国外における臨床開発計画

国外では、ヒトで初めて BAY 88-8223 の安全性を検討した第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1）、安全性、薬物動態、吸収線量を検討した 2 つの第Ⅰ相試験（試験 BC1-05、試験 BC1-08）、至適用量及び安全性を検討した 3 つの第Ⅱ相試験（試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04）及び BAY 88-8223 の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）を主な試験として申請を行い、承認を取得した。

<u>試験 ATI-BC-1（国外第Ⅰ相試験）</u>

試験 ATI-BC-1 は、骨転移を有する前立腺癌及び乳癌患者を対象に、BAY 88-8223 を単回投与した際の安全性及び忍容性を検討した非盲検、用量漸増、多施設共同試験であった。本試験では

51～276kBq/kg の単回投与及び 1 回 55kBq/kg を 3 週ごとに 5 回、又は 1 回 138kBq/kg を 6 週ごとに 2 回の反復投与を行った。本試験では、副次的に薬物動態及び有効性の検討も行った。

本試験では合計 31 例（前立腺癌 21 例、乳癌 10 例）が組入れられた。用量制限毒性は単回投与のいずれの用量でも認められず、軽度から中等度の一過性の骨髄抑制の発現がみられた。薬物動態評価において、放射能は速やかに血中から消失し、検討した用量範囲において薬物動態はおおむね線形であることが示唆された。有効性評価において、疼痛緩和効果は 50%を超える被験者で認められた。

本試験より、BAY 88-8223 の良好な忍容性が認められ、有効性が示唆されたことから、試験 BC1-02 に移行した。

試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験）

試験 BC1-02 は、有痛性骨転移を有する CRPC 患者を対象に BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 4 回反復投与したときの有効性及び安全性を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった。被験者は、BAY 88-8223 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けられた。本試験の主目的は、SSE の初回発現までの期間並びに骨型アルカリホスファターゼ（ALP）の変化を指標として有効性を評価することであり、副次目的は、骨代謝マーカーの変化、疼痛及び鎮痛剤使用量に関する治療効果、QOL、OS 及び安全性の評価であった。本試験には 64 例（BAY 88-8223 群 33 例、プラセボ群 31 例）が組入れられた。

BAY 88-8223 群はプラセボ群と比較し、骨型 ALP 値の有意な減少、高い PSA 奏効率、PSA 増悪までの期間（中央値）の延長が認められた。また、OS についても、BAY 88-8223 投与による中央値の延長が認められた（BAY 88-8223 群：61.6 週、プラセボ群：46.4 週）。24 ヵ月後の解析時の OS の中央値は BAY 88-8223 群で 15.0 ヵ月、プラセボ群で 10.7 ヵ月であった。骨代謝マーカー（骨型 ALP、CTX-I、ICTP、PINP）や PSA に関する結果も、投与期間中及び投与終了後 1～2 ヵ月の治療効果を裏付けるものであった。

この試験では、BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 4 回投与したときのプラセボに対する OS の延長及び良好な忍容性が示された。この結果に基づいて、検証試験となる国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）に移行した。

試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験：ALSYMPCA[b]）

試験 BC1-06 は、症候性骨転移を有する CRPC 患者を対象に BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回反復投与したときの有効性及び安全性を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照多施設共同試験であった。本試験は、2 ヵ所以上の骨転移病変を有し、既にドセタキセルによる治療を受けたか、あるいはドセタキセル療法に不適格であると判断された症候性の CRPC 患者 921 例（ITT 集団、BAY 88-8223 群 614 例、プラセボ群 307 例）を対象としている。被験者は、BAY 88-8223 群又はプラセボ群に 2：1 の割合で無作為に割付けられた。本試験の主要評価項目は試験 BC1-02 の結果を踏まえ、OS と設定された。副次評価項目は総 ALP や PSA の変化、SSE 発現までの期間などであった。

本試験の中間解析（データカットオフ日：2010 年 10 月 14 日、BAY 88-8223 群：541 例、プラセボ群：268 例、合計：809 例）において、BAY 88-8223 群の OS の中央値は 14.0 ヵ月、プラセ

[b] Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer

ボ群の中央値は 11.1 ヵ月であり、BAY 88-8223 投与による統計学的に有意な OS の延長が認められた〔両側 p＝0.00096（Log rank 検定、両側有意水準 0.00285）〕。ハザード比（HR）の推定値（BAY 88-8223/プラセボ）は、0.681（95%CI：0.542～0.857）であった。このことから、本試験は、独立データモニタリング委員会の勧告に従い、盲検が解除され、プラセボ群の被験者が BAY 88-8223 投与に切り替えること（クロスオーバー）が可とされた。

本試験の 2 回目の解析（データカットオフ日：2011 年 7 月 15 日）において、1 回以上治験薬投与を受けた被験者を安全性解析対象集団（BAY 88-8223 群 600 例、プラセボ群 301 例、合計 901 例）とし、安全性を評価した。比較的多く報告された有害事象は、骨痛（BAY 88-8223 群：51.7%、プラセボ群：63.5%）、悪心（35.5%、33.9%）、貧血（31.2%、30.6%）、疲労（26.5%、25.9%）及び下痢（25.7%、15.0%）であり、BAY 88-8223 の安全性は良好であった。

以上の結果から、BAY 88-8223 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、米国及び EU を含む国外での承認申請に至った。

その他の試験

試験 BC1-05 は、骨転移を有する CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 の 110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回反復投与したときの薬物動態、体内分布及び線量測定を検討した非盲検試験であった。試験 BC1-08 は、骨転移を有する CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 を 3 用量（55、110、221kBq/kg）単回投与した際の安全性、薬物動態、体内分布及び線量測定を検討した非盲検、用量漸増試験であった。試験 BC1-08 の線量測定は腹部の主要臓器に対して行われた。

試験 BC1-03 は、CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 の 6、28、55、110kBq/kg を単回投与した無作為化、二重盲検、用量探索試験であった。本試験の主目的は、骨痛緩和効果と BAY 88-8223 の用量反応関係を評価することであった。試験 BC1-04 は、骨転移を有する CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 の 28、55、88kBq/kg を 6 週ごとに 3 回反復投与した無作為化、二重盲検、用量探索試験であった。本試験の主目的は、異なる 3 用量で反復投与した際の PSA 奏効を示した被験者の割合を評価することであり、副次目的は、PSA の変化、骨代謝マーカー（骨型 ALP、CTX-I）の変化、SSE の初回発現までの期間、疼痛変化、OS などの評価であった。試験 BC1-03 及び試験 BC1-04 のいずれの試験も有効性の探索段階の試験であり、これらの試験結果は申請用量の適切性をサポートするデータとして用いた。

2.5.1.4.1.2 国内における臨床開発計画

当初、日本は BAY 88-8223 の開発国に含まれていなかったが、2009 年 9 月、Bayer Schering Pharma 社（現 Bayer HealthCare 社）と Algeta ASA 社（現 Bayer AS 社）が BAY 88-8223 の世界レベルでの開発・販売について提携することで合意に達したことを受け、国内での開発を開始した。

BAY 88-8223 は、その物理化学的特性から内因性要因の影響を極めて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 の治療法は近年大きく変わりつつあり、国外の診療ガイドラインで転移性 CRPC に対するファーストライン治療として推奨されているエンザルタミド、アビラテロン及びカバジタキセルについては、国内の診療ガイドラインでは未記載であるが、これらの新規薬剤の承認後、実臨床においておおむね同様の治療が行われていると考えられ（2.5.1.3）、BAY 88-8223 の有効性・安全性に影響のある外因性要因は考えにくい。以上より、欧米及び日本の間に明らかな民族的要因に起因する差異はないものと考えられ、既に実施されていた国外第Ⅲ相試験（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 BAY 88-8223 の開発を検討した。

日本の臨床開発計画では、第Ⅰ相試験で日本人の骨転移を有する CRPC 患者における BAY 88-8223 の安全性、薬物動態及び吸収線量に非日本人との差がないことを確認し、国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）と比較可能なデザインとした第Ⅱ相試験で日本人における BAY 88-8223 の有効性及び安全性を検討することにした（図 2.5.1- 2）。

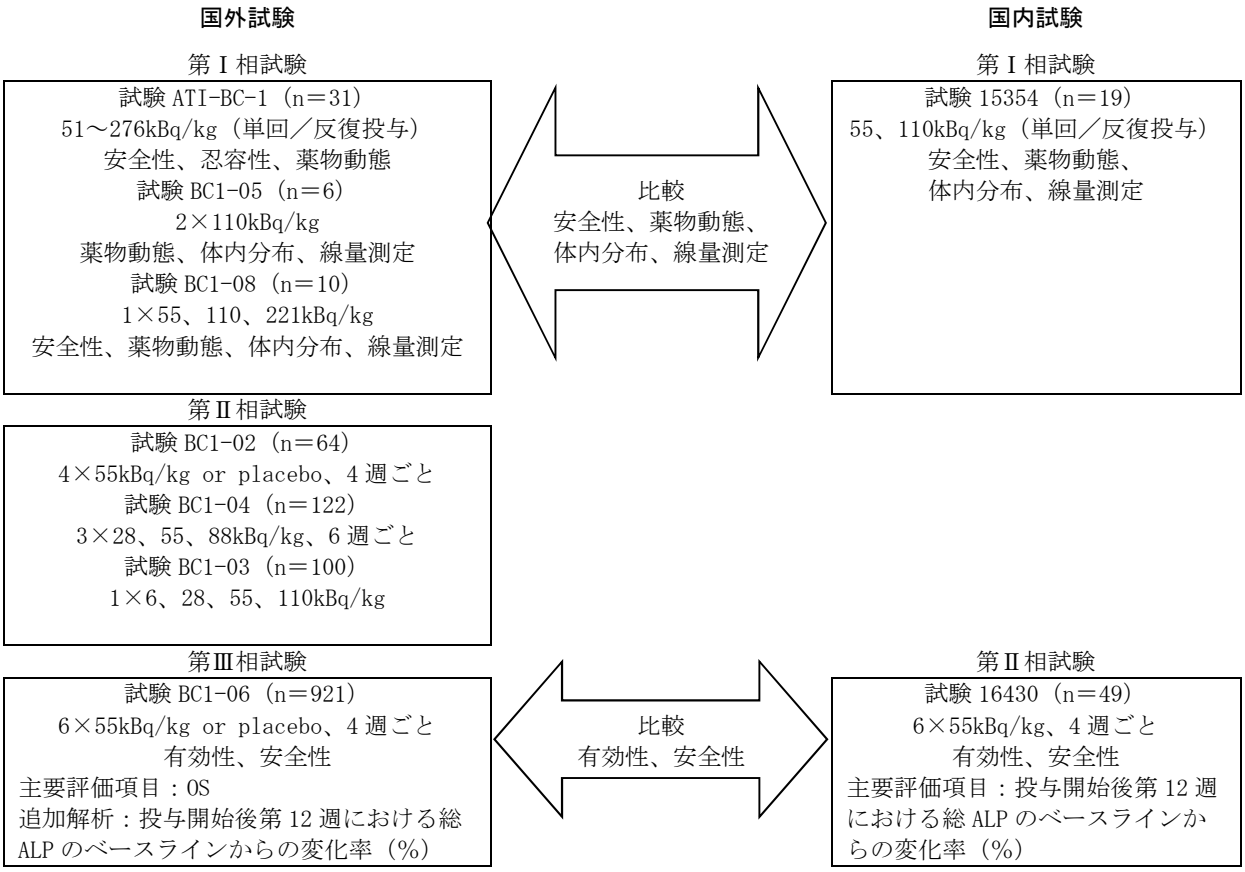


図 2.5.1- 2　臨床開発計画の概要

試験 15354（国内第Ⅰ相試験）

試験 15354 は、日本人の骨転移を有する CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 を単回投与した際の安全性、体内分布、薬物動態及び線量測定を検討した非盲検試験であった。

BAY 88-8223 の 55kBq/kg（コホート 1）又は 110kBq/kg（コホート 2）を各 3 例の被験者に単回投与した。オプションとして、BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに総投与量 330kBq/kg まで投与することを可能とした。また、安全性評価を主目的として 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与する拡大コホートに 13 例を組入れた。

血中濃度、体内分布、排泄及び線量測定の結果は国外試験 BC1-05 で得られた結果と類似していた。用量制限毒性は単回投与後 28 日間の期間内に認められなかった。有害事象として貧血、嘔吐、体重減少などが認められたが、試験 BC1-06 で認められた結果と同様であり、日本人にお

いても忍容性は良好であった。以上、日本人においても BAY 88-8223 の安全性及び忍容性が確認されたことから、国内第Ⅱ相試験（試験 16430）に移行した。

試験 16430（国内第Ⅱ相試験）

試験 16430 は、骨転移を有する日本人の症候性 CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 の反復投与時における有効性及び安全性を検討した非盲検試験であった。試験の主目的は、対象被験者における BAY 88-8223 投与 12 週目の総 ALP のベースラインからの変化率を検討することであった。49 例の被験者に対し、BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与した。用法・用量は、試験 BC1-06 に準じた。

最後の被験者の End of Treatment（EOT）時から 12 週後の評価が終了した時点（2015 年 2 月 2 日）にデータカットオフし、有効性及び安全性を評価した。本試験の主要評価項目である第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率（平均±SD）は、－19.3±30.1%であり、事前に決められていた規準（95%信頼区間の上限値が 0 を下回る）を満たしたことから、試験 16430 と試験 BC1-06 との間で総 ALP の結果に一貫性が示されたと判断した。また、その他の骨代謝マーカー（骨型 ALP、PINP、CTX-I、ICTP）及び PSA においても国外臨床試験との間で大きな違いは認められなかった。OS 及び SSE 初回発現までの期間を評価した結果、投与 6 ヵ月時点における非イベント発現割合は BC1-06 試験と同様の結果が得られた。また SSE についても BC1-06 と同様の結果が得られた。

本試験で報告された比較的多くみられた有害事象は、貧血、リンパ球数減少、食欲減退、悪心、骨痛、体重減少、便秘、下痢などであり、試験 BC1-06 で認められた結果と同様であり、BAY 88-8223 を日本人に投与した際の忍容性は良好であった。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージの概要

医薬品[redacted]相談の結果を踏まえ、試験 15354、試験 16430 及び試験 BC1-06 を評価資料とし、その他国外で実施した 7 つの臨床試験を参考資料として、BAY 88-8223 の臨床データパッケージとした。

本邦の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧を表 2.5.1- 1 に示す。

表 2.5.1- 1 臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相	治験実施計画書番号／資料区分	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	患者の診断名	被験薬の投与方法及び投与経路	投与例数	報告書番号、参照項目
国外 第Ⅰ相	ATI-BC-1 (15522) ／参考	安全性 薬物動態 有効性	多施設共同 非盲検 用量漸増	骨転移を有する前立腺癌又は乳癌患者	単回投与、静注 51、103、180、235、276kBq/kg 反復投与、静注 55kBq/kg：3 週ごとに 5 回投与 138kBq/kg：6 週ごとに 2 回投与	前立腺癌：21 例 乳癌：10 例	A58312 5.3.3.2.1、2.7.6.1
	BC1-05 (15302) ／参考	薬物動態 安全性 有効性	単施設 非盲検	骨転移を有する CRPC 患者	反復投与、静注 110kBq/kg：6 週ごとに 2 回投与	6 例	A58309 5.3.3.2.2、2.7.6.2
	BC1-08 (15303) ／参考	安全性 薬物動態 有効性	単施設 非盲検 用量漸増	骨転移を有する CRPC 患者	単回投与、静注 55、110、221kBq/kg	10 例	A58798 5.3.3.2.3、2.7.6.3
国内 第Ⅰ相	15354／評価	安全性 薬物動態 有効性	多施設共同 非盲検 非対照	骨転移を有する CRPC 患者	単回・反復投与、静注 コホート 1、拡大コホート： 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与 コホート 2： 110kBq/kg を単回投与、その後 55kBq/kg を 4 週ごとに 4 回投与	コホート 1：3 例 コホート 2：3 例 拡大コホート：13 例	PH-37860 5.3.3.2.4、2.7.6.4
国外 第Ⅱ相	BC1-04 (15304) ／参考	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 用量検討	骨転移を有する CRPC 患者	反復投与、静注 28、55、88kBq/kg：6 週ごとに 3 回投与	28kBq/kg：41 例 55kBq/kg：39 例 88kBq/kg：42 例	A58308 5.3.4.2.1、2.7.6.5

表 2.5.1-1 臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧（続き）

試験の相	治験実施計画書番号／資料区分	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	患者の診断名	被験薬の投与方法及び投与経路	投与例数	報告書番号、参照項目
国外第Ⅱ相	BC1-02 (15280) ／参考	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有痛性骨転移を有する前立腺癌患者	反復投与、静注 55kBq/kg：4 週ごとに 4 回投与 プラセボ：4 週ごとに 4 回投与	55kBq/kg：33 例 プラセボ：31 例	A58302 （12 ヵ月報告） 5.3.5.1.6、2.7.6.8 A58313 （24 ヵ月報告） 5.3.5.1.7、2.7.6.9
	BC1-03 (15305) ／参考	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 用量反応	有痛性骨転移を有する CRPC 患者	単回投与、静注 6kBq/kg、28kBq/kg、55kBq/kg、110kBq/kg、	6kBq/kg:26 例 28kBq/kg:25 例 55kBq/kg:25 例 110kBq/kg:24 例	A58307 （12 ヵ月報告） 5.3.5.1.8、2.7.6.10 A58314 （24 ヵ月報告） 5.3.5.1.9、2.7.6.11
	BC1-09 (15468) ／参考	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者	反復投与、静注 55kBq/kg：4 週ごとに 4 回投与	23 例	R-8779 (5.3.5.2.2、2.7.6.13)
国内第Ⅱ相	16430／評価	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 非対照	骨転移を有する症候性の CRPC 患者	反復投与、静注 55kBq/kg：4 週ごとに 6 回投与	55kBq/kg：49 例	PH-38445 5.3.5.2.6、2.7.6.12
国外第Ⅲ相	BC1-06 (15245) ／評価	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	骨転移を有する症候性の CRPC 患者	反復投与、静注 55kBq/kg：4 週ごとに 6 回投与 プラセボ：4 週ごとに 6 回投与	2010 年 10 月 14 日データカットオフ（中間解析） 55kBq/kg：509 例 プラセボ：253 例 2011 年 7 月 15 日データカットオフ（2 回目の解析） 55kBq/kg：600 例 プラセボ：301 例	PH-38025 （中間解析及び 2 回目の解析） 5.3.5.1.1、2.7.6.6 PH-38018 （3rd Addendum） 5.3.5.1.2、2.7.6.7

CRPC（去勢抵抗性前立腺癌）について、治験総括報告書に「“hormone refractory”（ホルモン抵抗性）」と記載されている場合も、本資料では「去勢抵抗性」に置き換えた）。

2.5.1.5 規制当局との協議の概要

BAY 88-8223 の臨床開発計画について各国の規制当局と協議を行った。規制当局との主な協議結果を表 2.5.1- 2 に示す。

国外では、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]と、[redacted]について協議を行った。

本邦においては、医薬品医療機器総合機構と、医薬品[redacted]相談、医薬品[redacted]相談及び医薬品[redacted]相談の 3 つの対面助言を実施した（対面助言議事録については、1.13 参照）。また、[redacted]相談の[redacted]を 20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日に行った。

医薬品[redacted]相談

20[redacted]年 [redacted]月に医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]について相談を行った。[redacted]に合意を得た。また、[redacted]との助言を受けた。[redacted]。

医薬品[redacted]相談

20[redacted]年 [redacted]月に、[redacted]について相談を行った。[redacted]について合意を得た。[redacted]。

医薬品[redacted]相談

20[redacted] 年 [redacted]月に[redacted]相談を行い、[redacted]について相談を行った。[redacted]を提案した。その結果、医薬品医療機器総合機構より、[redacted]との見解を得た。

表 2.5.1- 2　臨床開発プログラムに関連する [redacted] における主な規制当局との協議

Region	Date	Regulatory milestone	Outcome
[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	・[redacted] [redacted] ・[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	・[redacted] [redacted] ・[redacted] ・[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] ・[redacted] [redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
日本	[redacted] 20[redacted]	医薬品[redacted]相談	[redacted]の助言
	[redacted] 20[redacted]	医薬品[redacted]相談	[redacted]の助言
	[redacted] 20[redacted]	医薬品[redacted]相談	[redacted]の助言
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

BAY 88-8223 注射液は、塩化ラジウム（^{223}Ra）及び添加物を含有する無色澄明の調製済み静脈内注射用水性液剤である。臨床開発中の製剤処方については、添加剤濃度がわずかに変更されたが、基本的に同じ処方である（2.3.P.2.2.1.2 参照）。

BAY 88-8223 は静脈内に投与されるため、溶出試験、絶対的バイオアベイラビリティ試験又は相対的バイオアベイラビリティ試験は実施していない。同様に、食事の影響も予想されないことから、食事の影響に関する試験も実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

国外第Ⅰ相の 3 試験（総被験者数 47 例）及び国内第Ⅰ相の 1 試験（被験者数 19 例）のうち非日本人被験者 40 例及び日本人被験者 6 例から得た薬物動態、体内分布及び吸収線量の成績を評価した。

国外第Ⅰ相試験のうち、骨転移を有する前立腺癌患者又は乳癌患者を対象とした用量漸増試験（試験 ATI-BC-1）では、51～276kBq/kg の用量で BAY 88-8223 を単回又は反復投与した被験者 24 例から得た薬物動態成績を評価した。また、骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした 2 試験（試験 BC1-05 及び試験 BC1-08）では、それぞれ 110kBq/kg の用量で BAY 88-8223 を投与した被験者 6 例及び 55、110 又は 221kBq/kg の用量で BAY 88-8223 を投与した被験者 10 例から得た薬物動態、体内分布及び線量測定の成績を評価した。一方、日本人の骨転移を有する CRPC 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（試験 15354）では、BAY 88-8223 55kBq/kg（コホート 1）又は 110kBq/kg（コホート 2）のそれぞれ 3 例に対し、サイクル 1 の第 1 日において単回投与後の薬物動態、体内分布及び線量測定の成績を評価した。アルファ線を放出する放射性医薬品である BAY 88-8223 は、その作用機序から染色体異常を誘発する可能性があるため、すべての臨床試験は欧州の「ヒトにおける抗がん剤の評価に関するガイドライン」（EMA／CHMP／205／95、2012 年 12 月 13 日、chapter 6.1.1）に従ってがん患者を対象として実施された。

QT 延長作用の評価は、第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）のサブスタディで実施した。特別な患者集団を対象とした薬物動態試験は実施していないが、これらの集団に関する情報は、第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の部分集団解析から得られている。

2.5.3.1 薬物動態特性

国外及び国内での臨床薬理試験により得られた薬物動態、体内分布及び線量測定に関する概要（2.7.2.3.1 参照）は以下のとおりである。

吸収

BAY 88-8223 は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは 100%である。

血中濃度、分布及び臓器への移行

BAY 88-8223 投与後、血液中及び血漿中放射能濃度は速やかに減少した（試験 ATI-BC-1、試験 BC1-05、試験 BC1-08 及び試験 15354）。

国外第Ⅰ相の 2 試験（試験 BC1-05 及び試験 BC1-08）及び国内第Ⅰ相の 1 試験（試験 15354）において、血液中、血漿中、尿中及び糞中の放射能測定及び画像評価の結果を用いて、BAY 88-8223 投与後の放射能の体内分布及び臓器への移行を評価した。

ラジウム 223 は主に骨に取り込まれるか、又は腸管内に排出された。日本人集団における投与 2 時間後までの骨中の放射能は投与放射能の 41%～57%の範囲であった（試験 15354）。また、非日本人集団における投与 4 時間後における骨中の放射能は投与放射能の 44%～77%の範囲であった（試験 BC1-05）。腸管に関しては、非日本人集団において投与 10 分後には放射能が認められており（投与放射能に対する腸管内の放射能：24%、試験 BC1-08）、日本人集団においても投与 6 時間後には投与放射能の 22%～85%が検出された（試験 15354）。腸管壁を介した血液から小腸内へのラジウム 223 の排出は、他の二価陽イオン（カルシウム、マグネシウム及びバリウムなど）と同様の輸送メカニズムであると考えられる（2.7.2.3.6 参照）。

心臓、肝臓、腎臓、膀胱及び脾臓などの臓器への特異的な取り込みはみられなかった（試験 BC1-05、試験 BC1-08 及び試験 15354）。

代謝／生体内変換

ラジウム 223 は二価陽イオン（$^{223}Ra^{2+}$）の放射性同位元素であるので、アクチニウム系列の壊変により消失し、代謝は受けない。

排泄

糞中排泄が体内からの主要排泄経路であった。試験 BC1-05 では、糞中排泄について、投与 48 時間後までに採取された糞検体中の放射能を直接測定によって評価した。試験 BC1-05 では、投与 24 時間後までの放射能の累積糞中排泄の平均値は 2%（範囲：1%未満～13%）であり、投与 48 時間後までの累積糞中排泄の平均値は 13%（範囲：1%未満～34%）であった。消化管通過速度に被験者間で大きなばらつきがあり、排便頻度は 1 日 1 回から週 1 回であった。また、試験 15354 では、投与 24 時間後までの放射能の累積糞中排泄率の平均値は 17%（範囲：0%～56%）であり、投与 72 時間後までの累積糞中排泄率の平均値は 64%（範囲：29%～95%）であった。

試験 BC1-05、試験 BC1-08 及び試験 15354 では、更に画像データを用いて、消化管の各部位における放射能を推定した。消化管内に分泌された放射能は、そのまま糞中に排泄されると考えるのが妥当である。それゆえ、投与 24 時間後における消化管内に存在する放射能の割合を基に推定すると、少なくとも投与放射能の 50%～60%は最終的に糞中に排泄されると考えられた。

試験 BC1-05、試験 BC1-08 及び試験 15354 では、放射能の尿中排泄を評価した。試験 BC1-05 では、投与 48 時間後まで尿検体を採取し、放射能を測定した。投与 48 時間後までの累積尿中排泄率の平均値は 2%（範囲：1%未満～5%）であった。試験 BC1-08 では、BAY 88-8223 投与後における初回排尿前後の全身放射能を比較して間接的に尿中排泄放射能を評価した。初回排尿までの平均時間は、投与後 2.4 時間であった。初回排尿時に投与放射能の約 5%の放射能が尿中に排泄されたと推定された。試験 15354 では、投与 48 時間後まで尿検体を採取し、放射能を測定した。投与 48 時間後までの累積尿中排泄率の平均値は 0.9%（範囲：0.3%～2.4%）であった。これらの 3 試験の結果から、投与された放射能の体内からの排泄全体に占める尿中排泄の寄与はわずかであることが示された。

国内第Ⅰ相試験(試験 15354)の結果から投与 7 日後での全身放射能の残存率（平均値±SD）は 22%±14%（範囲：10%～47%）であった。また、国外第Ⅰ相試験（試験 BC1-08）における投

与 7 日後の全身放射能の結果から、この時点までに投与放射能の 76%（中央値）が体内から排泄されることが示された。放射能の消化管からの消失は、消化管内移行のばらつき（被験者の排便回数）によって大きく影響される。

線形性

試験 ATI-BC-1 において、51～276kBq/kgの BAY 88-8223 を投与したときの薬物動態（放射能）を評価した。AUC 及び C_{max} は用量の増加と共に増加した。評価した 51～276kBq/kgの 5 用量群は同様の薬物動態特性を示したことから、この用量範囲で薬物動態はおおむね線形性を示すと考えられた。

試験 15354 では、BAY 88-8223 を 55 及び 110kBq/kg 投与時の薬物動態（放射能）を評価した。投与放射能量で補正した曝露量（AUC/D 及び C_{max}/D）はほぼ同様であり、薬物動態はおおむね用量比例性を示した。

線量測定

試験 BC1-05 及び試験 15354 の体内分布の結果を基に吸収線量の算出を行った。吸収線量の算出は、米国核医学会の MIRD 法に基づくソフトウェアである OLINDA/EXM を用い、アルファ線対応に改良して算出した。

試験 BC1-05 では、4.0MBq（体重 73 kgの成人で 55kBq/kgに相当）の放射能を投与したときの吸収線量の推定値は、骨（骨形成細胞）で 4.63Gy、赤色骨髄で 0.557Gy であった。また、主要な排泄臓器の吸収線量は、小腸壁で 0.0292Gy、大腸壁上部で 0.130Gy、大腸壁下部で 0.187Gy であった。他の臓器の吸収線量の推定値は低かった。

赤色骨髄（0.557Gy）及び骨形成細胞（4.63Gy）の吸収線量の推定値は、骨髄毒性を引き起こすと考えられる線量よりも高かった。しかし、BAY 88-8223 の臨床試験で観察された血液関連有害事象の発現割合及び重症度は、赤色骨髄への吸収線量の推定値に基づく予想よりはるかに低いものであった。アルファ線放出におけるこれらの臓器への推定吸収線量は、アルファ線放出の範囲及び空間分布に対し、細胞の幾何学的な配置を単純化した仮定を用いたため過大評価されていると考えられる。

また、試験 15354 の吸収線量の推定値は、骨形成細胞で 0.761Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合 3.06Gy）、赤色骨髄で 0.0916Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合 0.368Gy）であった。また、主要な排泄臓器の吸収線量は、小腸壁で 0.00542Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合 0.0218Gy）、大腸壁上部で 0.0244Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合 0.0980Gy）、大腸壁下部で 0.0188Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合 0.0755Gy）であった。

2.5.3.2 内因性要因の影響

前立腺癌は小児にみられないことから、小児における BAY 88-8223 投与後の薬物動態は検討していない。体重の影響については特別な検討はしていない。

肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。ラジウム 223 は放射性同位元素であり代謝されないこと、及び肝胆系排泄は認められていないことから、肝機能が BAY 88-8223 の薬物動態に直接影響を及ぼすことは考えにくい。

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。放射能の尿中排泄はわずかであり（投与 48 時間後までの累積尿中排泄率 1%未満～5%）、糞中排泄が主要排泄経路であることから、腎機能が BAY 88-8223 の薬物動態に直接影響を及ぼすことは考えにくい。

ラジウム 223 は放射性同位元素であり、チトクローム P450（CYP）酵素などの遺伝子多型が知られている代謝酵素による代謝を受けないため、代謝酵素の遺伝子多型に基づく薬物動態への影響はないと考えられる。また、BAY 88-8223 は静脈内投与されることから、吸収に関する民族差についても考慮する必要がない。国内第Ⅰ相試験（試験 15354）と国外第Ⅰ相試験（試験 BC1-05 及び試験 BC1-08）の結果を用いて、日本人と非日本人集団の薬物動態、体内分布及び吸収線量を比較したところ、薬物動態及び体内分布は同様であり、吸収線量についても顕著な差は認められなかった。よって、BAY 88-8223 の薬物動態、体内分布及び吸収線量における民族差はないと考えられる。

2.5.3.3 外因性要因の影響

ラジウム 223 は放射性同位元素であり、CYP を含む肝代謝酵素によって代謝されないことから、肝代謝酵素で代謝される他の薬剤との薬物動態学的相互作用はないと考えられる。このため、併用する可能性がある CYP 代謝酵素で代謝される薬剤との薬物相互作用試験は実施していない。

2.5.3.4 QT への影響

BAY 88-8223 の QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用の潜在的可能性を検討するために、国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）においてサブスタディを設けた（2.7.2.3.2、2.7.4.4.2.1 参照）。29 例の被験者がこのサブスタディに参加し、21 例が BAY 88-8223 の投与を受け、8 例がプラセボ投与を受けた。PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、QT 間隔、QTc 間隔及び心電図波形の評価を行った。BAY 88-8223 群とプラセボ群の Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）の差を主要評価項目として評価した。

BAY 88-8223 55kBq/kg 静脈内投与において QTc 間隔の延長を示唆する所見は認められなかった。その他の心電図パラメータにも臨床的に意味のある変化は認められなかった。BAY 88-8223 の投与後に臨床的に意味のある波形変化は認められなかった。

また、国内第Ⅰ相試験（試験 15354）においても、安全性評価項目として各サイクルの第 1 日及び追跡調査期間の最終投与 12 週後又は追跡中止時において 12 誘導心電図を評価した。国内第Ⅰ相試験から得られた心電図データに、BAY 88-8223 55kBq/kg 投与による QTc 間隔の有意な延長又は催不整脈作用を示唆するエビデンスは認められなかった。他の心電図パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 国外試験の主要な有効性の評価項目

2.5.4.1.1 全生存期間（OS）

参照項目：2.7.3.3.2.1.1

国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-02）において、BAY 88-8223 のプラセボに対する OS の延長が示されたことから、国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）では主要評価項目を OS として有効性を検証した。その結果、骨転移を有する症候性の CRPC 患者における BAY 88-8223 の OS の延長効果が示された（表 2.5.4- 1）。以下、結果の詳細を述べる。

表 2.5.4- 1 プラセボ対照試験（試験 BC1-06、試験 BC1-02）における OS の解析結果

		Overall survival time (months) Median (95% CI) BAY 88-8223	Placebo	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Study BC1-06 all randomized patients (ITT) *OS primary endpoint*	Interim analysis cut off Oct 2010	N = 541 14.0 months (12.0 - 15.8)	N = 268 11.1 months (8.8 - 12.9)	0.681 (0.542 - 0.857)	0.00096
	Updated analysis cut off Jul 2011	N = 614 14.9 months (13.9 - 16.1)	N = 307 11.3 months (10.1 - 12.8)	0.691 (0.578 - 0.827)	0.00005
Study BC1-02 all treated patients (FAS) *OS secondary endpoint*	24-months analysis	N = 33 15.0 months	N = 31 10.7 months	0.476 (0.258 - 0.877)	0.0556

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, ITT: intention to treat

ITT included all randomized patients.

Study BC1-06: The HR (BAY 88-8223:placebo) was from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel. p-value was determined from the log rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

Study BC1-02: Overall survival assessed up to 24 months, The HR (BAY 88-8223:placebo) was from a Cox proportional hazards model adjusted for hemoglobin, LDH, albumin, total ALP, PSA, ECOG and age. HR <1 favors BAY 88-8223. Log-rank p-value provided.

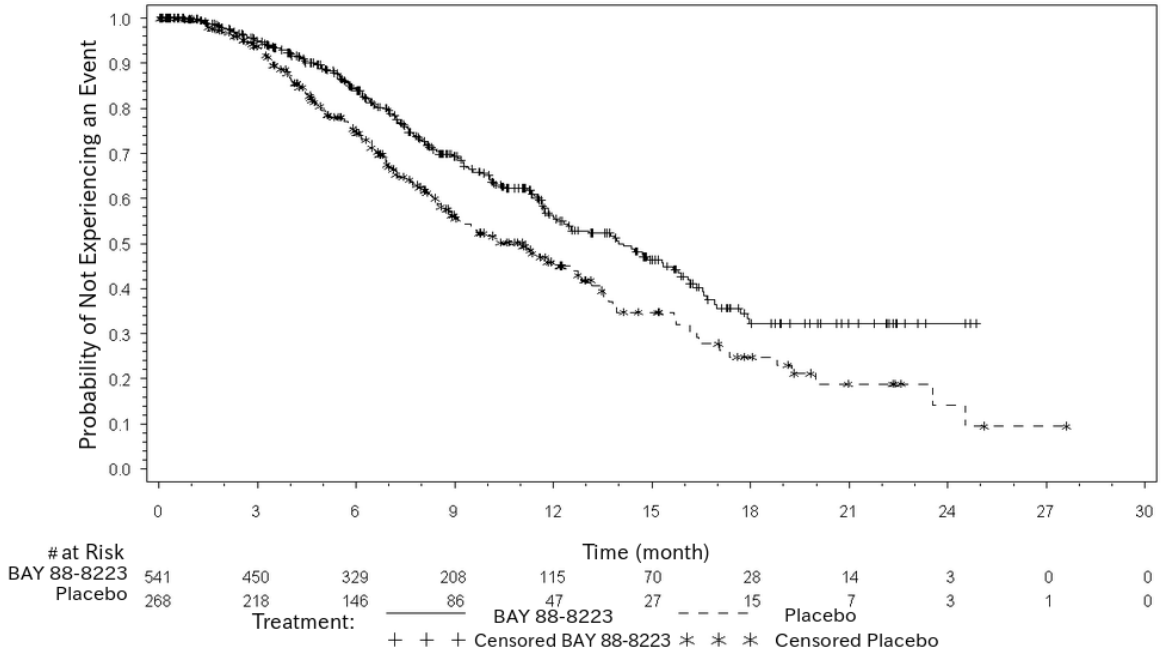
Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025 Section 18.1, Table 9.1.M, Section 18.3, Table 9.1; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58313/Section 16.1.9 (Section 2 therein)

2.5.4.1.1.1 第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

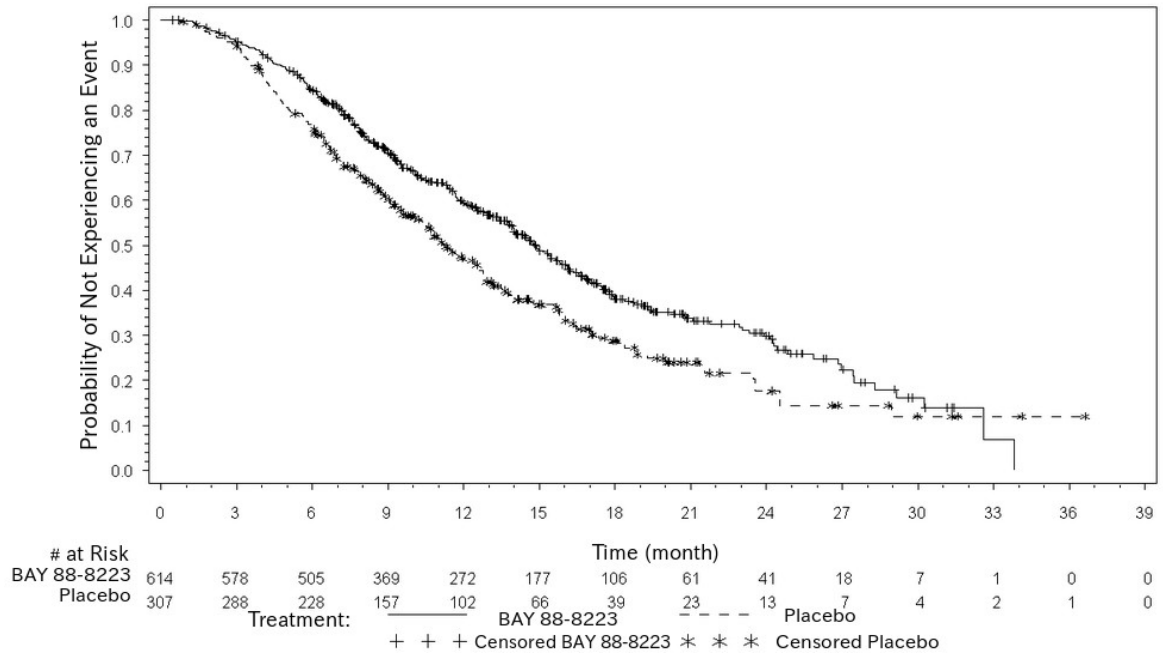
Intention to treat（ITT）集団（すべての無作為割付被験者、809 例）における中間解析（2010 年 10 月カットオフ）では、OS は BAY 88-8223 群でプラセボ群より統計学的に有意に延長し、その差は中央値で 2.9 ヵ月であった〔HR＝0.681、95%CI：0.542～0.857、両側 p＝0.00096、OS の中央値：BAY 88-8223 群：14.0 ヵ月、プラセボ群：11.1 ヵ月〕（図 2.5.4- 1）。この結果は独立データモニタリング委員会（IDMC）で定めた中止規準を満たしたため、IDMC の勧告に従い、盲検を解除した。

プラセボ群の被験者が BAY 88-8223 投与にクロスオーバーする前に、無作為割付けしたすべての被験者（ITT 集団 921 例）について 2 回目の解析を実施した。OS の延長について、中間解析と同様の結果が得られた。

中間解析（2010 年 10 月カットオフ）



2 回目の解析（2011 年 7 月カットオフ）



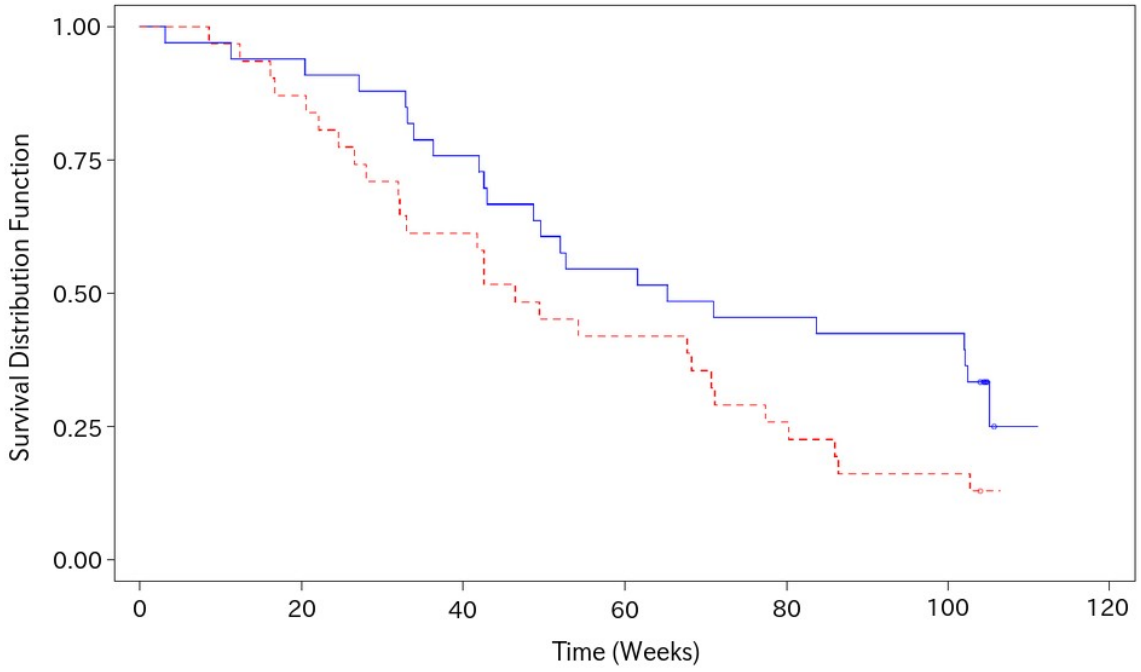
Source: 5.3.5.1.3 BC1-06_J-table 1/Figure 1.3/4, 5.3.5.1.4 BC1-06_J-table 2/Figure 1.3/4

図 2.5.4- 1　試験 BC1-06：OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

2.5.4.1.1.2 第Ⅱ相試験（試験 BC1-02）

試験 BC1-02 では、有痛性骨転移を有し、EBRT が適応となる CRPC 患者に対して、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに 4 回投与し、プラセボ群と比較した。副次評価項目として、12 ヵ月及び 24 ヵ月後の OS の評価を行った。

FAS（投与を受けたすべての被験者）の 24 ヵ月後の評価において、BAY 88-8223 は OS を延長した（図 2.5.4- 2）。プラセボと比べて BAY 88-8223 投与で OS の中央値は 4.3 ヵ月延長した（HR＝0.476、p＝0.0556）。



Source: 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 4

図 2.5.4- 2　試験 BC1-02：OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

2.5.4.1.2 症候性骨関連事象（SSE）

参照項目：2.7.3.3.2.2

骨転移に伴う疼痛、病的骨折、脊髄圧迫などの症状は患者の生命予後や QOL に影響を及ぼす。このような骨転移に起因する様々な事象は SRE と呼ばれ、骨転移の状態を示す臨床的に意味のある評価指標として広く認知されている。

複合エンドポイントとしての SRE の定義として、最近では骨障害に的を絞った定義が用いられている。これには、（i）病的骨折（X 線検査で発見された骨折を含む）、（ii）脊髄圧迫、

（iii）放射線療法（骨疼痛緩和を目的とする）、（iv）骨の手術の 4 つが含まれる[21)]。これら SRE の発現が遅延することは、骨転移に対する治療効果とみなすことが可能である。

試験 BC1-06 及び試験 BC1-02 では SRE の評価にルーティンな X 線検査を実施していないことから、臨床的に重要な骨障害のみが対象となる一方で、病的骨折の件数が従来の SRE より低く見積もられる可能性がある。このことから、米国 FDA は BAY 88-8223 の臨床試験で使用した SRE の定義を踏まえて、SRE については症候性骨関連事象（SSE）の用語を用いることを勧告した。したがって、臨床に関する概括評価の項及び臨床概要の項で SRE を記載する際には、従来の SRE と区別するため、SSE を使用した。

試験 BC1-06 と試験 BC1-02 のいずれの試験でも、BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比較して SSE を発現した被験者の割合が低かった（表 2.5.4- 2）。また、BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比較して SSE の初回発現までの期間の中央値が延長した。試験 BC1-06 と試験 BC1-02 で用いた SSE の定義は同一ではなかったが、両試験の SSE に関する結果は同様の傾向を示していた（表 2.5.4- 2）。

試験 BC1-02 では、BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比較して、初回投与後 12 ヵ月の期間中に SSE が発現した被験者の割合が低かった。特に EBRT の施行〔BAY 88-8223 群：33 例中 15 例（45.5%）、プラセボ群：31 例中 16 例（51.6%）〕及び前立腺癌の骨病変発現に伴う神経症状〔BAY 88-8223 群：33 例中 2 例（6.1%）、プラセボ群：31 例中 4 例（12.9%）〕の発現についてその差が顕著であった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.2.1.27）。

また、試験 BC1-06 の BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比べて脊髄圧迫の初回発現までの期間の有意な延長及び脊髄圧迫の発現割合の低下が認められた。脊髄圧迫は病的状態を悪化させ、QOL が著しく損なわれることから、本試験の重要な結果の一つと考えられる（2.7.6.6.3.2.3.3 参照）。

表 2.5.4- 2 試験 BC1-06 及び試験 BC1-02：症候性骨関連事象（SSE）の解析結果

Study			BAY 88-8223 (55 kBq/kg)	Placebo	HR (95% CI)	p-value
Study BC1-06 Phase Ⅲ ITT	Interim analysis	Patients with ≥1 SSE	137/541 (25.3%)	86/268 (32.1%)		
		Median time to SSE (95%CI)	13.5 months (11.8 - 19.6)	7.9 months (6.7 - 11.2)	0.603 (0.459 - 0.793)	0.00025
	Updated analysis	Patients with ≥1 SSE	209/614 (34.0%)	122/307 (39.7%)		
		Median time to SSE (95%CI)	15.6 months (13.6 - 18.0)	8.1 months (6.6 - 17.5)	0.624 (0.497 - 0.783)	0.00004
BC1-02 Phase Ⅱ FAS		Patients with ≥1 SSE	26/33 (78.8%)	26/31 (83.9%)		
		Median time to SSE (95%CI)	3.2 months [14.0 weeks] (NE)	2.5 months [11.0 weeks] (NE)	not reported	0.2570

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, NE: not estimable

Hazard ratios (BAY 88-8223: placebo) were determined by a Cox proportional hazards model as follows:
BC1-06: Adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel
BC1-02: No adjustment
HR < 1 favors BAY 88-8223.

p-values were determined by log rank tests as follows:
BC1-06: Stratified by total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel
BC1-02: Test for difference between treatment groups (no other stratification)
Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 10.M, Section 18.3, Table 10.M; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.1.1

2.5.4.1.3 疼痛

参照項目：2.7.3.3.2.3

<u>複合的な疼痛評価</u>

試験 BC1-02 では、簡易疼痛調査（BPI）及び鎮痛剤の使用状況を複合的な指標として用いて、疼痛の改善を評価した。BAY 88-8223 の 55kBq/kg 群及びプラセボ群のいずれにおいても、治療開始とともに疼痛の改善がみられ、改善の程度について両群の間で統計学的に有意な差は見られなかったものの、プラセボ群では疼痛緩和反応の低下が速い傾向があった。また、第 16 週に疼痛の完全奏効を示した被験者は、BAY 88-8223 群では 6 例（19%）にみられたが、プラセボ群ではみられなかった。

試験 BC1-03 では、視覚的アナログ尺度（VAS）と鎮痛剤使用量を複合的な指標として用い、BAY 88-8223 群における 6、28、55 及び 110kBq/kg の 4 用量レベルの単回投与において、疼痛の改善を評価した。複合疼痛指標の平均値は、第 2 週では 6 及び 28kBq/kg 群で高く（それぞれ 4.8 及び 4.1）、55 及び 110kBq/kg 群で低く（いずれも 3.9）〔p＝0.035（Jonckheere-Terpstra 傾向検定）〕、疼痛指標に関する BAY 88-8223 の用量反応性が示唆された。第 4 週及び第 8 週では 110kBq/kg 群で最も良好な効果が得られた。

鎮痛剤の使用

第Ⅱ相試験（試験 BC1-03 及び試験 BC1-04）において、BAY 88-8223 の高用量群〔55kBq/kg、110kBq/kg（試験 BC1-03）及び 55kBq/kg、88kBq/kg（試験 BC1-04）〕では低用量群〔6kBq/kg、28kBq/kg（試験 BC1-03）及び 28kBq/kg（試験 BC1-04）〕と比較して疼痛の改善傾向が示された。また、BAY 88-8223 の高用量群では低用量群に比べ、投与期間中の鎮痛剤の使用量が減少したか又は安定していた被験者の割合が高かった。更に、BAY 88-8223 の高用量群では、疼痛緩和の持続期間が長く、疼痛悪化までの期間が延長している傾向が認められた。

FACT-P（前立腺癌患者用の FACT） QOL 調査による疼痛評価

試験 BC1-06 において、Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P) [22] QOL 調査票の疼痛に関する質問より、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比較して疼痛関連の QOL の改善（疼痛の緩和）が認められた。

骨痛に対する EBRT 実施までの期間

試験 BC1-06 では、骨症状を緩和するために初めて EBRT を実施するまでの期間の中央値は BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より有意に長かった〔2 回目の解析結果：HR＝0.624（95％CI：0.491～0.792）、p＝0.00009〕。

以上の結果から、BAY 88-8223 による治療において、疼痛改善効果及び除痛目的の治療的介入を遅延させる効果が示唆された。

2.5.4.1.4 生活の質（QOL）

参照項目：5.3.5.1.5

試験 BC1-06 において、EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) 及び FACT-P を用いて QOL の評価を行った。その結果を表 2.5.4- 3 に示す。

EQ-5D

BAY 88-8223 群とプラセボ群の両群で、経時的にベースラインからの健康関連 QOL (HRQOL) の低下がみられたが、utility index スコアでは、投与期間を通じて BAY 88-8223 群ではプラセボ群より低下は小さく、改善傾向が認められた（LS mean：BAY 88-8223 群：－0.101、プラセボ群：－0.161）。Utility index score を用いた visit ごとの評価では、BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比較して QOL の低下が小さく、改善傾向が認められた（第 16 週：－0.0265、－0.0939、及び第 24 週：－0.0443、－0.1057）。

FACT-P

試験期間中の FACT-P total は、BAY 88-8223 群ではプラセボ群より低下は小さく、改善が認められた（BAY 88-8223 群：－4.828、プラセボ群：－8.689、p＝0.0039）。

プラセボ群と比較して BAY 88-8223 群では、第 16 週の QOL のベースラインからの低下幅が、FACT-P total スコア、FACT-P Trial Outcome Index スコア、Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) total スコア及び下位尺度において小さく、QOL の改善傾向が認められた。

FACT-P の解析の結果、プラセボ群と比較して BAY 88-8223 群では、visit ごとの評価時で、疼痛関連 QOL が向上していた（第 16 週：p＝0.001、第 24 週：p＝0.077）。

表 2.5.4- 3 試験 BC1-06：QOL

			LS-Mean	SE	95% CI	p-value
EQ-5D	Utility Index	BAY 88-8223	-0.101	0.0112	(-0.123, -0.079)	
		Placebo	-0.161	0.0167	(-0.164, -0.129)	
		Difference [a]	0.0607	0.0192	(0.023, 0.098)	0.0017
FACT-P	Total score	BAY 88-8223	-4.828	0.7694	(-6.339, -3.316)	
		Placebo	-8.689	1.1474	(-10.942, -6.436)	
		Difference [a]	3.861	1.3340	(1.242, 6.481)	0.0039

a: BAY 88-8223 minus placebo

Model adjusted for baseline score, time from baseline, treatment, total ALP <220, current use of bisphosphonates, prior use of docetaxel

Source: 5.3.5.1.5 A60847/Table 4, 6

2.5.4.1.5 骨代謝マーカー

参照項目：2.7.3.3.2.4

骨代謝マーカーは、骨の形成及び吸収の過程で骨芽細胞及び破骨細胞から分泌される酵素や、Ⅰ型コラーゲンの断片などであり、一般に前立腺癌を含むがんの骨転移では骨形成マーカー及び骨吸収マーカーとも増加する。これら骨代謝マーカーは、骨転移の診断、骨転移に対する治療効果の判定及び生命予後予測の指標の 1 つであると考えられており、骨転移の広がり、疼痛の緩和及び生命予後との関係も検討されている[23,24,25,26]。

なかでも ALP は実臨床で広く用いられている骨マーカーである。ALP にはいくつかのアイソザイムが存在するが、特に総 ALP 及び骨型 ALP については、BP 製剤、デノスマブ及びドセタキセルによる治療後の減少と SRE や死亡のイベント抑制との関連性も報告されており、予後予測や治療効果判定の指標としても有用と考えられる[27,28]。

骨代謝マーカーに関して、総 ALP については 2 つの国外プラセボ対照試験（試験 BC1-06 及び試験 BC1-02）の結果を、総 ALP 以外の骨代謝マーカーについては、試験 BC1-06 では測定していないため、試験 BC1-02 の結果を、以下に示す。

2.5.4.1.5.1 総アルカリホスファターゼ（総 ALP）

総 ALP のベースラインからの変化率（表 2.5.4- 4）

試験 BC1-06 の中間解析において、第 12 週の総 ALP は、BAY 88-8223 群ではベースラインと比較して減少し、プラセボ群では増加した（変化率の平均値：BAY 88-8223 群 －31.5%、プラセボ群 38.9%）。この傾向は 2 回目の解析でも同様であった。試験 BC1-02 においては、第 16 週の総 ALP のベースラインからの変化率（減少率）は BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて大きかった（－47.1%、29.5%）。BAY 88-8223 の投与後に、総 ALP が減少することが認められた。

表 2.5.4- 4 試験 BC1-06 及び試験 BC1-02：総 ALP のベースラインからの変化率（%）

Study		Analysis Set	ALP isozyme	Study treatment	Time point	Relative percentage change from baseline for ALP		p-value
						Mean	Median	
BC1-06	Interim	ITT	Total	55 kBq/kg	Week 12	-31.5[a]		
Phase Ⅲ	analysis		Total	Placebo	Week 12	+38.9[a]		<0.001[b]
	Updated	ITT	Total	55 kBq/kg	Week 12	-32.2[a]		
	analysis		Total	Placebo	Week 12	+37.2[a]		<0.001[b]
BC1-02		FAS	Total	55 kBq/kg	Week 16	-47.1	-47	
Phase Ⅱ			Total	Placebo	Week 16	+29.5	+29	<0.001[c]

ALP: alkaline phosphatase, FAS: full analysis set, ITT: intent-to-treat

Note: Median was not available for the ITT population for Study BC1-06.

a. at Week 12 LS mean

b. taken from ANCOVA adjusting for binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel

c. stratified Wilcoxon rank sum test (pooling small centers)

Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025 Section 18.1, Table 21.2.1, Section 18.3, Table 21.2.1; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.4, Table 14.2.3.40

総 ALP の奏効率（2.7.3.3.2.4.2 参照）

試験 BC1-06 の中間解析で総 ALP の 50%以上の減少を示した被験者の割合は BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より高かった〔BAY 88-8223 群：381 例中 123 例（32.3%）、プラセボ群：160 例中 2 例（1.3%）。同様に、確定した（約 4 週以降の 2 回目の測定でも減少が確認された）総 ALP の 50%以上の減少を示した被験者の割合も BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より高かった〔BAY 88-8223 群：381 例中 104 例（27.3%）、プラセボ群：160 例中 0 例（0%）〕。2 回目の解析でも中間解析と同様の結果が得られた。

総 ALP の正常化率（2.7.3.3.2.4.3 参照）

試験 BC1-06 の中間解析では、第 12 週において、BAY 88-8223 群でベースライン時に総 ALP が基準値上限を超えていた被験者 252 例中 83 例（32.9%）で総 ALP の正常化が認められたが、プラセボ群では 107 例中 1 例（0.9%）であった。2 回目の解析でも中間解析と同様の結果が得られた。

総 ALP の増悪までの期間（2.7.3.3.2.4.4 参照）

試験 BC1-06 の中間解析において、総 ALP の増悪までの期間はプラセボ群に比べて BAY 88-8223 群で有意に延長していた（中央値：BAY 88-8223 群：推定できず、プラセボ群：3.7 ヵ月、$p<0.00001$）。HR（BAY 88-8223／プラセボ）は 0.166 であり、プラセボ群と比較して BAY 88-8223 群では総 ALP が増悪するリスクが低下した（95%CI:0.123～0.224）。2 回目の解析でも、中間解析と同様の結果が得られた。

以上のように、実臨床でも広く使用され、骨代謝マーカーとして臨床上の有用性が確立している総 ALP が、BAY 88-8223 の投与により一貫して減少していることから、BAY 88-8223 投与による骨転移部の活動性低下が期待できるものと考えられる。

2.5.4.1.5.2 その他の骨代謝マーカー

参照項目：2.7.3.3.2.4.6

試験 BC1-02 において評価した、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに 4 回投与したときの総 ALP 以外の骨代謝マーカー（骨型 ALP、PINP、ICTP 及び CTX-I）のベースラインからの変化率を表 2.5.4- 5 に示す。

第 16 週（最終投与後第 4 週）の 骨型 ALP と PINP は、BAY 88-8223 群において平均値でいずれもベースラインから減少した。ICTP は、BAY 88-8223 群で平均値がわずかにベースラインから増加し、CTX-I はベースラインから減少した。プラセボ群ではいずれの骨代謝マーカーも増加した。

以上のように、総 ALP 以外の骨代謝マーカーについても、ICTP を除いて、総 ALP と同様に減少する傾向がみられた。BAY 88-8223 の作用機序からは、投与によって骨代謝マーカーが減少することが予想されたが、ICTP については減少傾向がみられなかった。しかしながら、転移性 CRPC 患者に対して BP 製剤を投与した結果、総 ALP、骨型 ALP、PINP 及び CTX-I は減少したものの、ICTP については全体として減少傾向は認められなかったという報告[29,30]もあり、ICTP は他の骨代謝マーカーとは異なる挙動を示す可能性が示唆された。

表 2.5.4- 5 試験 BC1-02：第 16 週（最終投与後第 4 週、LOCF）における骨形成及び骨吸収マーカーのベースラインからの変化率（FAS）

Relative change (%) from baseline Full-analysis set (All patients who received at least 1 dose of study medication)			BAY 88-8223 55 kBq/kg BW i.v. (4-weeks interval)	Placebo	p-value [a]
		Number	33	31	
		FAS	N = 33	N = 29 [b]	
Bone formation	Bone ALP	Mean (SD)	-58.3 (37.1)	44.8 (109.2)	
		Median	-66	9	<0.001
	PINP	Mean (SD)	-42.1 (52.3)	78.2 (137.1)	
		Median	-63	38	<0.001
Bone resorption	ICTP	Mean (SD)	17.2 (42.5)	59.4 (70.1)	
		Median	15	43	0.030
	CTX-I	Mean (SD)	-5.4 (57.6)	48.1 (89.0)	
		Median	-31	32	0.001

ALP: alkaline phosphatase, CTX- I: C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, ICTP: type I collagen cross-linked C-telopeptide, i.v.: intravenous, PINP: procollagen type I N-terminal propeptide, SD: standard deviation

a: Statistical analysis used Wilcoxon rank sum test stratified by center /country

b: Only baseline blood samples were taken from 2 patients (103 and 201)

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.1, 14.2.3.33, 14.2.3.34, 14.2.3.35, 14.2.3.36

2.5.4.1.6 前立腺特異抗原（PSA）

転移性前立腺癌では、PSA の増減が病勢の指標となることが知られている[31)]。試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04 及び試験 BC1-06 で PSA を測定した。PSA に関する評価項目は試験間で異なるため直接の比較は困難であるが、いずれの試験においても BAY 88-8223 投与が PSA に及ぼす影響に同様の傾向が示された（2.7.3.3.2.5 参照）。BAY 88-8223 投与後の PSA を評価した、国外プラセボ対照試験（試験 BC1-06 及び試験 BC1-02）の結果を以下に要約する。

PSA のベースラインからの変化率（2.7.3.3.2.5.1 参照）

試験 BC1-06 の中間解析において、第 12 週における PSA のベースラインからの変化率の平均値は BAY 88-8223 群で 96.1%、プラセボ群で 674.8%と、BAY 88-8223 群はプラセボ群に比べて低かった。2 回目の解析においても同様の結果であった。試験 BC1-02 でも、PSA のベースラインからの変化率の平均値（第 16 週）は BAY 88-8223 群で 5.1%、プラセボ群で 98.9%と、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった（p＝0.002）。

PSA の奏効率（2.7.3.3.2.5.2 参照）

試験 BC1-06 の中間解析では、第 12 週において、確定した（約 4 週以降の 2 回目の測定でも減少が確認された）PSA の 50%以上の減少を示した被験者の割合は BAY 88-8223 群で 6.1%、プラセボ群で 1.3%であった。50%以上の減少を示した被験者の割合はそれぞれ 7.7%及び 3.8%、30%以上では 16.7%及び 6.3%であり、プラセボ群に比べて BAY 88-8223 群の割合が高かった。更に、試験 BC1-02 では、第 16 週において、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合（FAS）は BAY 88-8223 群で 35%、プラセボ群で 18%であった。なお、試験 BC1-02 ではすべての被験者がベースラインに EBRT を受けており、プラセボ群でも PSA が 50%以上減少した被験者の割合は試験 BC1-06 より高かったと考えられる。

PSA の増悪までの期間（2.7.3.3.2.5.3 参照）

試験 BC1-06 の中間解析及び 2 回目の解析において、いずれも PSA の増悪までの期間はプラセボ群に比べ BAY 88-8223 群の方で延長した（表 2.5.4- 6）。また、試験 BC1-02 においても PSA の増悪までの期間はプラセボ群に比べて BAY 88-8223 群の方で延長した。

表 2.5.4- 6 試験 BC1-06 及び試験 BC1-02：PSA の増悪までの期間

Study		Study treatment	Time to PSA progression (Median)	Hazard ratio[b] (95% CI)	p-value[c]
Study BC1-06[a] Phase Ⅲ ITT[c]	Interim analysis	55kBq/kg	3.6 months (95%CI: 3.5 - 3.7)	0.667 (0.543 - 0.821)	0.00012
		Placebo	3.4 months (95%CI: 3.3 - 3.5)		
	Updated analysis	55kBq/kg	3.6 months (95%CI: 3.5 - 3.8)	0.643 (0.539 - 0.768)	<0.00001
		Placebo	3.4 months (95%CI: 3.3 - 3.5)		
Study BC1-02[a] Phase Ⅱ FAS[c]		55kBq/kg	26.0 weeks (range: 2 - 52) [6.0 months]	NA	0.0478
		Placebo	8.0 weeks (range: 2 - 52) [1.8 months]		

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, ITT: intention to treat, NA: not applicable, PSA: prostate-specific antigen

a: PSA progression defined as:
Study BC1-06: (1) in patients with no PSA decline from baseline: ≥ 25% increase from baseline value and an increase in absolute value of ≥ 2 ng/mL, at least 12 weeks from baseline; or (2) in patients with initial PSA decline from baseline: ≥ 25% increase and at least 2 ng/mL above the nadir value, confirmed by a second value obtained ≥3 weeks later.
Study BC1-02: If 50% PSA response, defined as 50% from nadir; otherwise, 25% increase compared with nadir or baseline.

b: Hazard ratio (BAY-88-8223:placebo) was from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

c: P-values were determined by log rank tests as follows:
Study BC1-06: Stratified by total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel
Study BC1-02: Log rank test for difference between treatment groups (no other stratification)

Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 20.1.1.M, Section 18.3, Table 20.1.1.M; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.27

以上、2 つのプラセボ対照試験のいずれにおいても、BAY 88-8223 群ではプラセボ群に比べ PSA の増加が抑制される傾向がみられ、PSA の増悪までの期間が延長し、また奏効を示す被験者の割合も高くなる傾向が認められた。しかしながら、明らかな PSA のベースラインからの減少は認められず、むしろ第 12 週（試験 BC1-06） 及び第 16 週（試験 BC1-02）ではベースラインからの変化率の平均値でわずかに増加する傾向を示した。PSA の増加は一般に病勢進行とみなされるが、いずれの試験でも OS の延長が認められた。CRPC 患者を対象としたラジウム 223 の臨床研究[32]においても、PSA は増加傾向を示したものの、ラジウム 223 の投与後に骨シンチグラフィーで骨転移部位へのテクネチウム 99m HDP の集積が減少し、治療効果が認められた。これは、PSA が増加傾向を示しても、BAY 88-8223 の骨転移部位への作用を否定するものではないことを示唆するものと考えられる。BAY 88-8223 の投与後に PSA が減少しないことについては、BAY 88-8223 が骨転移部位に特異的に作用し、癌の原発巣やリンパ節などの軟組織への転移巣には作用しないと推測されることから、骨転移部位以外の腫瘍組織から産生される PSA による影響が一因として考えられる。

2.5.4.1.7 特別な患者集団における有効性

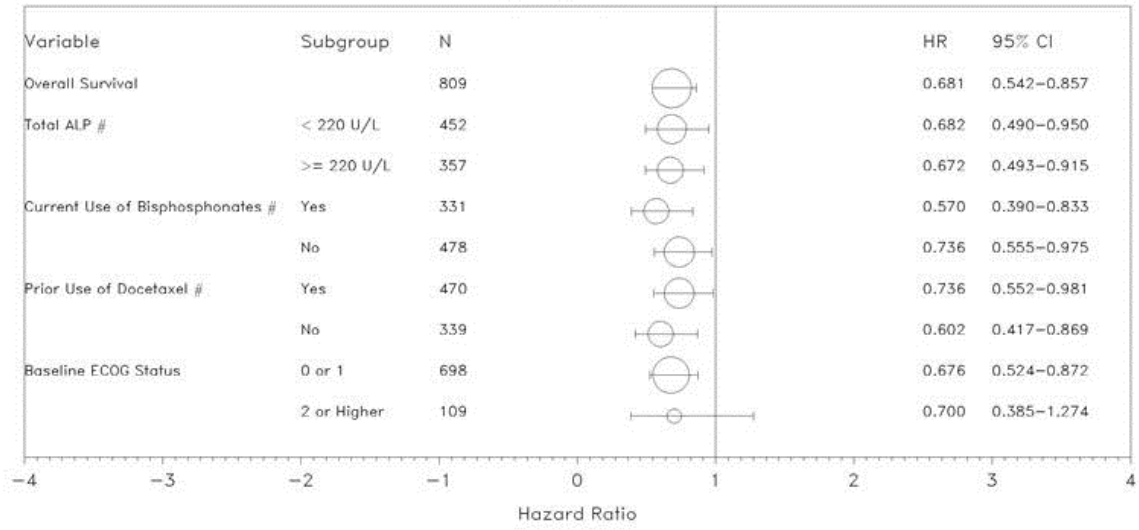
2.5.4.1.7.1 OS の部分集団解析

試験 BC1-06 では、事前に規定したリスク区分ごとの OS を評価するために、有効性の主要評価項目である OS について、ITT を対象に様々な探索的部分集団解析を実施した。

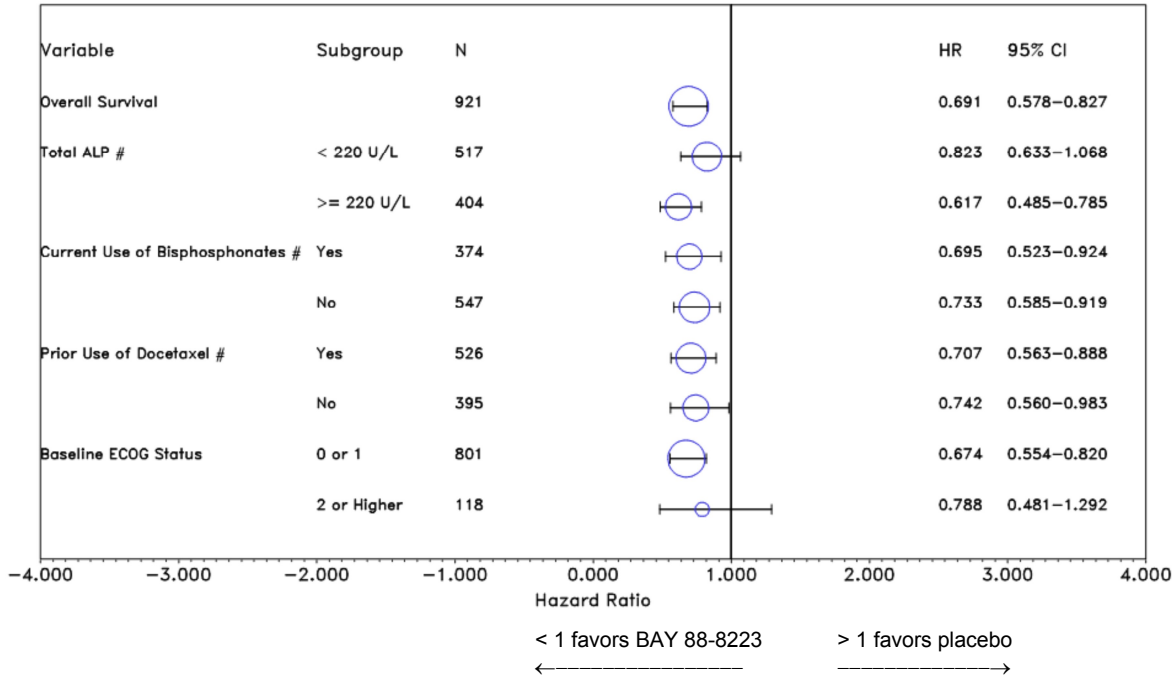
ベースライン特性〔総 ALP 220U/L 未満及び 220U/L 以上[c]、ビスホスホネートの併用の有無、ドセタキセル治療歴の有無、ECOG-PS（グレード 0～1 及び 2 以上）〕別の OS の部分集団解析の結果を図 2.5.4- 3 に示す。BAY 88-8223 群による OS の延長効果はいずれの部分集団においても期待できると考えられる。また、いずれの部分集団においても、全体集団での結果と一致していた。

[c] 国外試験においては ALP 基準値上限 120U/L。

中間解析（2010 年 10 月カットオフ）



2 回目の解析（2011 年 7 月カットオフ）



CI: confidence interval, HR: hazard ratio, ALP: alkaline phosphatase, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
Note: Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.
Note: The 95% CI is taken from the log rank test (stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel, except for subgroups marked with ” #”).
Note: The hazard ratio (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model (adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel, except for subgroups marked with ” #”)
Note: Size of circle represents relative value of N.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2, Figure 1.7, Section 18.4, Figure 1.7

図 2.5.4- 3　試験 BC1-06：OS のベースライン特性別の部分集団解析（ITT）

2.5.4.1.7.2 人種／地理的起源

試験 BC1-06 において、以下の人種別の部分集団について OS の解析を行った。中間解析では、白人集団で HR の推定値は 1 未満であり、全体集団でみられた OS の延長が確認された。非白人集団では被験者数が少なく、結果の解釈は困難であった。2 回目の解析では白人以外の集団も含め、いずれの部分集団でも HR の推定値は 1 未満であった（2.7.3.3.4 参照）。

- 白人集団（中間解析：759 例、2 回目の解析：865 例）
- 非白人集団：「ヒスパニック系」、「黒人」、「アジア人」及び「そのほか」（中間解析：50 例、2 回目の解析：56 例）

2.5.4.2 日本人集団における有効性

日本人集団における有効性を以下に要約する。日本人集団における有効性の評価には、主に試験 16430 の成績を用いた。本試験の主要評価項目であった総 ALP のベースラインからの変化率のみならず、臨床的に重要な OS をはじめ、SSE、骨代謝マーカー、PSA など、副次的に検討した評価項目も含め、総合的に BAY 88-8223 の有効性を検討した。

2.5.4.2.1 全生存期間（OS）

試験 16430 及び試験 BC1-06 の各試験における BAY 88-8223 投与後の 6 ヵ月生存率を表 2.5.4-7 に示す。また、試験 16430 の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4- 4 に示す。試験 16430 は 2015 年 2 月 2 日、試験 BC1-06 は 2011 年 7 月 15 日時点のデータに基づいて解析を実施した。

6 ヵ月生存率は、試験 16430 で 0.98、試験 BC1-06 で 0.84 であり、日本人集団においても良好な結果が得られた。

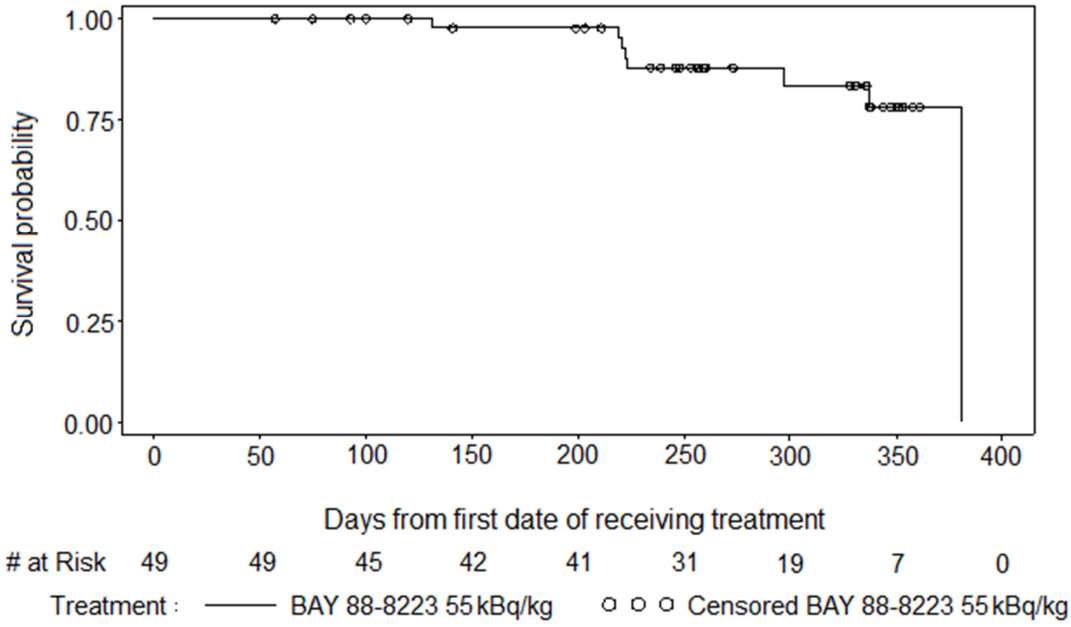
表 2.5.4- 7 試験 16430 及び試験 BC1-06：6 ヵ月生存率

試験名	イベント数	投与開始からの観察期間（日）*			6 ヵ月生存率
		中央値	最小値	最大値	(95%CI)
16430	8/49 (16.3%)	259.0	57	381	0.98 (0.85, 1.00)
BC1-06	335/614 (54.6%)	329.5	14	1029	0.84 (0.82, 0.87)

CI: confidence interval

*：打ち切りも含む。

Source: BC1-06: 5.3.5.1.13 BC1-06_J-table 5 Table 1/1/16430: 5.3.5.2.5 16430_add 3/Table 1.1/1



Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/5

図 2.5.4- 4　試験 16430：OS の Kaplan-Meier 曲線

2.5.4.2.2 症候性骨関連事象（SSE）

試験 16430 及び試験 BC1-06 の各試験における BAY 88-8223 投与後の SSE の初回発現に関する 6 ヵ月時点の非イベント発現率を表 2.5.4- 8 に示す。試験 16430 は 2015 年 2 月 2 日、試験 BC1-06 は 2011 年 7 月 15 日時点のデータに基づいて解析を実施した。

試験 16430 では、SSE を発現した被験者は 49 例中 5 例（10.2%）、試験 BC1-06 では 614 例中 209 例（34.0%）であった。また、6 ヵ月時点における非イベント発現率は、試験 16430 で 0.89、試験 BC1-06 で 0.77 であり、日本人集団においても良好な結果が得られた（表 2.5.4- 8）。

表 2.5.4- 8　試験 16430 及び試験 BC1-06：6 ヵ月時点の非イベント発現率（SSE の初回発現）

試験名	イベント数	投与開始からの観察期間（日）*			6 ヵ月時点の非イベント発現率（95%CI）
		中央値	最小値	最大値	
16430	5/ 49 (10.2%)	246.0	7	273	0.89 (0.76, 0.95)
BC1-06	209/614 (34.0%)	198.0	1	876	0.77 (0.73, 0.80)

CI: confidence interval

* 打ち切りも含む。

Source: BC1-06 5.3.5.1.13 BC1-06_J-table 5 Table 1/2; 16430: 5.3.5.2.5 16430_add 3/Table 1.1/2

2.5.4.2.3 疼痛

参照項目：2.7.3.3.2.3

試験 16430 では BPI 縮小版により疼痛を評価した。平均疼痛スコア及び最悪の疼痛スコアはベースラインから第 16 週まで経時的に改善した（第 16 週の変化量の平均値±SD：平均疼痛スコアが－1.0±1.9、最悪の疼痛スコアが－1.5±2.5）。平均疼痛スコア（平均値±SD）は、ベースラインで 3.1±2.2、第 16 週で 1.9±1.7、第 20 週で 3.1±2.2、最悪の疼痛スコア（平均値±SD）は、それぞれ 3.9±2.6、2.3±2.0、4.0±3.0 であった。第 20 週では、第 16 週と比べて平均疼痛スコア及び最悪の疼痛スコアが増加傾向であったが、ベースラインと同様であった。なお、SSE の一つである、骨症状（疼痛）に対する EBRT を実施した被験者数は、2015 年 2 月 2 日データカットオフ時点で 4 例であり、EBRT 開始までの期間については解析を行わなかった。

以上の結果から、日本人においても疼痛改善効果が期待できると考えられる。

2.5.4.2.4 生活の質（QOL）

参照項目：2.7.6.12.3.2.4.6

試験 16430 では EQ-5D 及び FACT-P を用いて QOL を評価した。

FACT-P のすべてのサブスケール、総スコア及び TOI スコア、並びに FACT-G スコアについて、第 12 週及び EOT 時のベースラインからの変化量（平均値±SD）を求めた。いずれのスコアにおいても BAY 88-8223 投与による低下を認め、QOL の改善傾向を示した（FACT-P 総スコア：第 12 週;－4.74±16.02、EOT 時;－12.14±16.70、FACT-P TOI スコア：第 12 週;－3.59±11.74、EOT 時;－9.93±15.10、FACT-G スコア：第 12 週;－2.95±12.68、EOT 時;－8.28±11.83）。

EQ-5D index 及び VAS スコアはいずれも、治療期間中を通して低下し、QOL の改善傾向が認められた（EQ-5D index スコア：第 12 週;－0.05±0.25、EOT 時;－0.08±0.24、EQ-5D VAS スコア：第 12 週;－7.3±21.4、EOT 時;－9.3±24.9）。

以上の結果から、日本人においても BAY 88-8223 投与による QOL の改善効果が期待できると考えられた。

2.5.4.2.5 骨代謝マーカー

参照項目：2.7.3.3.2.4

2.5.4.2.5.1 総 ALP

試験 16430 の主要評価項目であった第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率（平均、LOCF）は－19.3（95%CI：－28.0～－10.7）%であり、事前に規定した規準（95%CI の上限値が 0 を下回る）を満たした。日本人集団においても、試験 BC1-06 と同様に BAY 88-8223 の投与により総 ALP は減少し、BAY 88-8223 が骨転移部位へ作用することが示唆された。

2.5.4.2.5.2 その他の骨代謝マーカー

試験 16430 における総 ALP 以外の骨代謝マーカーの第 12 週でのベースラインからの変化率を表 2.5.4- 9 に示す。

表 2.5.4- 9 試験 16430：第 12 週における骨形成及び骨吸収マーカーのベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Change from baseline (%)			Study 16430 N = 49
		n	39
Bone formation	Bone ALP	Mean (SD)	-31.2 (33.0)
		Median	-40.0
	PINP	Mean (SD)	7.1 (67.6)
		Median	-6.6
Bone resorption	ICTP	Mean (SD)	27.0 (48.7)
		Median	9.1
	CTX-I	Mean (SD)	22.9 (45.8)
		Median	16.7

ALP: alkaline phosphatase, CTX- I: C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, ICTP: type I collagen cross-linked C-telopeptide, PINP: procollagen type I N-terminal propeptide, SD: standard deviation

Source: 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/4

骨形成マーカーである骨型 ALP は、第 12 週におけるベースラインからの変化率（平均値）が－31.2%であり、総 ALP と同様にベースラインから減少した。

骨形成マーカーである PINP の第 12 週におけるベースラインからの変化率（平均値）は 7.1%と増加していた。しかしながら、平均値と中央値（－6.6%）の符号が逆転しており、また標準偏差も大きかったことから、より信頼性が高いと考えられた中央値を用いて評価した。PINP は BAY 88-8223 投与後に減少傾向を示すものと考えられた。

骨吸収マーカーである ICTP の第 12 週におけるベースラインからの変化率は平均値で 27.0%、また中央値でも 9.1%と増加していた。同じく骨吸収マーカーである CTX-I の第 12 週におけるベースラインからの変化率（平均値）は 22.9%、また中央値でも 16.7%と増加していた。

以上、総 ALP 以外の骨代謝マーカーである、骨型 ALP 、PINP、ICTP 及び CTX-I の変動は、日本人集団においても、CTX-I を除き、試験 BC1-02 の結果と同様の傾向を示した。CTX-I が試験 16430 で増加傾向を示した理由として、ベースライン値による影響や、前立腺癌に対する前治療又は併用薬などによる影響が可能性として考えられたが、明確に結論付けることは困難であった。

骨代謝マーカーに関して、BAY 88-8223 の投与によって総 ALP は減少し、第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率は、事前に規定した規準（95%CI の上限値が 0 を下回る）を満たした。また、骨型 ALP を始めとする総 ALP 以外の骨代謝マーカーも国外試験（BC1-02 試験）とほぼ同様の傾向を示した。以上の結果から、日本人においても BAY 88-8223 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た。

2.5.4.2.6 前立腺特異抗原（PSA）

参照項目：2.7.3.3.2.5

試験 16430 において、第 12 週における PSA のベースラインからの変化率（平均値、LOCF）は 97.4%であり（表 2.5.4- 10）、BAY 88-8223 を投与後 PSA は増加を示した。また、第 12 週に確

定した PSA の 50%以上の減少を示した被験者の割合は 4.1% (2/49 例) であった。本試験ではプラセボを対照としていないため結果の解釈は困難であるが、国外プラセボ対照試験(試験 BC1-06、試験 BC1-02)でも PSA は第 12～16 週でベースラインから増加する傾向であったことから、PSA が減少しなかったことは必ずしも BAY 88-8223 の有効性を否定するものではないと考えられる。

表 2.5.4- 10 試験 16430：第 12 週における PSA のベースラインからの変化率（LOCF、有効性解析対象集団）

Change from baseline (LOCF, %)		Study 16430 N = 49
	n	49
PSA	Mean (SD)	97.4(164.9)
	Median	54.4

LOCF: last observation carried forward, PSA: prostate specific antigen, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/10

2.5.4.2.7 日本人集団における有効性のまとめ

試験 16430 において、BAY 88-8223 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。また、疼痛及び QOL の改善が認められ、BAY 88-8223 の疼痛及び QOL を緩和する効果が示された。

骨代謝マーカーに関して、BAY 88-8223 の投与によって、臨床的有用性が確立している総 ALP が減少し、また、その他の骨代謝マーカーの変動も BC1-02 試験とほぼ同様の傾向を示した。

PSA については、BAY 88-8223 投与後に明らかなベースラインからの減少は認められなかったが、同じ傾向は試験 BC1-06 でも認められており、PSA の増加は骨転移部に対する BAY 88-8223 の有効性を否定するものではないと考えられた。

以上、試験 16430 の成績並びに国内外臨床試験成績の比較から、日本人においても非日本人と同様に本剤の有効性が期待できると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害事象

アルファ線放出核種ラジウム 224 は、2000 年までドイツで若年性強直性脊椎炎の治療薬として用いられており、これらの患者は骨転移を有する CRPC 患者における BAY 88-8223 の臨床用量より高用量の投与（約 1MBq を 1 週ごとに 10 回投与）を受けていた。ラジウム 224 の反復静脈内投与を受けた患者に、貧血、再生不良性貧血及び慢性骨髄性白血病などの造血組織の障害が対照群より高頻度で認められる（対照群では急性白血病の頻度が上昇）ことが報告されている[33)]。

2.5.5.2 動物における毒性学的情報

参照項目：2.4 非臨床試験の概括評価
2.6.2 薬理試験の概要文
2.6.6 毒性試験の概要文

2.5.5.2.1 安全性薬理

BAY 88-8223（臨床推奨用量の 9～20 倍）の単回投与後に、生命維持に重要な器官系（心血管系、呼吸器系又は中枢神経系）への顕著な影響は認められなかった。

2.5.5.2.2 毒性

ラットの単回及び反復投与毒性試験で認められた主な所見は、摂餌量の減少、体重増加抑制、歯に対する影響、血液学的変化、血清 ALP の減少並びに骨髄、脾臓及び骨における病理組織学的変化であり、これらは放射線誘発性の造血障害及び骨形成に対する影響に関連したものであった。

イヌに高用量（臨床推奨用量の 9 倍）を単回投与したところ、用量制限毒性として骨髄毒性が認められた。また、イヌに高用量（臨床推奨用量の 3 及び 9 倍）を単回投与したところ、網膜剥離が認められた。しかし、臨床推奨用量と同じ用量を反復投与しても本所見はみられなかった。ヒトの眼はタペタム（イヌの眼においてラジウム 223 を特異的に取り込む部位）を有していないことから、これら所見の臨床的意義は薄いと考えられる。

ラットでは、投与開始から 7～12 ヵ月後に骨親和性核種による既知の影響である骨肉腫が認められた。イヌを用いた試験では、骨肉腫はみられなかった。現時点では BAY 88-8223 の曝露によってヒトに骨肉腫が発生するリスクは不明である。BAY 88-8223 の臨床試験において骨肉腫の被験者は報告されていない。

ラットを用いた長期試験では骨肉腫以外の腫瘍性変化が認められた。BAY 88-8223 の作用機序を考慮すると、BAY 88-8223 は二次発がんを誘発する可能性がある。

BAY 88-8223 の生殖発生毒性試験は実施しなかった。BAY 88-8223 の男性生殖器への特異的な集積は認められていないが、BAY 88-8223 が放射性であることから生殖機能に対するリスクを否定することはできない。

BAY 88-8223 の遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。

単回及び反復静脈内投与毒性試験において、静脈内投与後に実施した一般状態観察及び注射部位の病理組織学的検査の結果から、BAY 88-8223 の局所忍容性は良好であった。ウサギを用いて

実施した局所刺激性試験では、BAY 88-8223 を静脈周囲へ単回投与したところ、一過性の紅斑が認められたが、浮腫及び出血はみられず、病理組織学的検査でも投与部位に変化はみられなかった。

2.5.5.3 臨床試験における安全性評価

BAY 88-8223 の安全性評価は、主に、骨転移を有する CRPC 患者を対象としたプラセボ対照試験である国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）により行い、日本人における安全性評価は国内第Ⅱ相試験（試験 16430）及び国内第Ⅰ相試験（試験 15354）により行った。また、骨転移を有する CRPC 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-03、試験 BC1-04）において、用量反応性の検討を行った。骨転移を有する CRPC 患者を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 BC1-05、試験 BC1-08）及び国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-02）、骨転移を有する前立腺癌又は乳癌患者を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1）及び乳癌患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-09）においても BAY 88-8223 の安全性評価を行った。

なお、安全性の概括評価の項においては、試験 BC1-06 の結果について特に断りのない限り 2 回目の解析の結果を示す。

2.5.5.3.1 曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、被験者は BAY 88-8223 の 55kBq/kg 又はプラセボを 4 週ごとに 6 回投与を受けた。1 回以上治験薬投与を受けた被験者数は 901 例であり、内訳は BAY 88-8223 群が 600 例、プラセボ群が 301 例であった。投与回数の中央値は、BAY 88-8223 群で 6.0 回、プラセボ群で 5.0 回であり、曝露期間（中央値）は、それぞれ 141.0 日間及び 128.0 日間であった。

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）において、被験者は BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与を受けた。1 回以上 BAY 88-8223 投与を受けた被験者数は 49 例であった。BAY 88-8223 の投与回数の中央値は 6.0 回であり、EOT から 12 週後のデータカットオフ時点（2015 年 2 月 2 日）で 6 回すべての投与を受けた被験者は 28 例であった。

国内第Ⅰ相試験（試験 15354）において、コホート 1 及びコホート 2 では被験者（各 3 例）はそれぞれ BAY 88-8223 の 55kBq/kg 又は 110kBq/kg の単回投与を受け、追加投与可能な場合は 55kBq/kg を 4 週ごとにそれぞれ最大 5 回又は 4 回追加投与を受けた。拡大コホートの被験者（13 例）は、55kBq/kg を 4 週ごとに最大 6 回の投与を受けた。BAY 88-8223 の投与回数の中央値は、コホート 1 では 6.0 回、コホート 2 では 5.0 回、拡大コホートでは 5.0 回、コホート 1＋拡大コホートでは 5.5 回であった。予定された 5 回又は 6 回の治験薬投与を行った被験者の割合は、コホート 1 では 100%（3/3 例）、コホート 2 では 66.7%（2/3 例）、拡大コホートでは 38.5%（5/13 例）、コホート 1＋拡大コホートでは 50.0%（8/16 例）であった。

国外第Ⅱ相試験において、試験 BC1-02 では被験者は BAY 88-8223 の 55kBq/kg 又はプラセボの 4 週ごとに 4 回投与を受けた。4 回の投与を完了した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 85%、プラセボ群で 68%であった。試験 BC1-03 では被験者は BAY 88-8223 の 6、28、55 又は 110kBq/kg の単回投与を受け、一部の被験者（合計 6 例）は追跡調査期間に 2 回目の投与を受けた。試験 BC1-04 では被験者は BAY 88-8223 の 28、55 又は 88kBq/kg の 6 週ごとに 3 回投与を受けた。投与回数が 3 回の被験者は、28、55、88kBq/kg 群でそれぞれ 38 例（92.7%）、34 例

（87.2%）、35 例（83.3%）であった。試験 BC1-09 では、被験者は BAY 88-8223 の 55kBq/kg の 4 週ごとに 4 回投与を受けた。投与を完了した被験者は 15 例（65.2%）であった。

国外第 I 相試験において、試験 ATI-BC-1 ではパート 1a の被験者は BAY 88-8223 の 51、103、180、235 又は 276kBq/kg の単回投与を受け、パート 1b では、パート 1a の被験者は合計用量が 276kBq/kg となる用量で 2 回目を投与、新たな被験者は 55kBq/kg の 3 週ごとに 5 回投与又は 138kBq/kg の 6 週ごとに 2 回投与を受けた。試験 BC1-05 では、被験者は BAY 88-8223 の 110kBq/kg の 6 週ごとに 2 回投与を受けた。試験 BC1-08 では、被験者は BAY 88-8223 の 55、110 又は 221kBq/kg の単回投与を受けた。

2.5.5.3.2 有害事象

2.5.5.3.2.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

2.5.5.3.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1.1

中間解析（2010 年 10 月カットオフ）において、1 件以上の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE：治験薬の初回投与後から最終投与後 12 週以内に発現又は悪化したすべての有害事象）を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（90.0%、458/509 例）の方がプラセボ群（94.9%、240/253 例）に比べて低かった。発現割合がいずれかの群で 25%以上であった TEAE は、骨痛（BAY 88-8223 群：44.6%、プラセボ群：60.9%）、悪心（34.4%、31.6%）、貧血（27.1%、28.1%）であった。治験薬と関連のある TEAE は、BAY 88-8223 群で 509 例中 311 例（61.1%）、プラセボ群で 253 例中 140 例（55.3%）に認められ、いずれかの投与群で 10%以上に発現が認められたものは、貧血（15.9%、16.6%）、下痢（15.7%、7.9%）、悪心（20.4%、15.0%）、疲労（11.4%、9.1%）及び骨痛（14.3%、17.4%）であった。

2 回目の解析（2011 年 7 月カットオフ）において、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（93.8%、563/600 例）の方がプラセボ群（96.7%、291/301 例）に比べてやや低かった。最も多く報告された TEAE はいずれの投与群でも骨痛であり、その発現割合は BAY 88-8223 群（51.7%）の方がプラセボ群（63.5%）より低く（表 2.5.5- 1）、これは BAY 88-8223 群における病勢進行の遅延を反映していると考えられた。骨痛の発現割合の違いが、TEAE の発現割合の投与群間の差に主に影響しているものと考えられた。このようにプラセボ群よりも実薬群の方が TEAE の発現割合が低いことは、抗がん剤の臨床試験では通常みられないことである。BAY 88-8223 群で骨痛に次いで発現割合が高かった TEAE は、悪心（35.5%）、貧血（31.2%）であり、プラセボ群と同程度の発現割合であった。BAY 88-8223 群でプラセボ群よりも発現割合が高かった血液学的事象は、血小板減少症（BAY 88-8223 群：11.5%、プラセボ群：5.6%）及び好中球減少症（5.0%、1.0%）であり、その他で BAY 88-8223 群でプラセボ群よりも 5%以上発現割合が高かったものは、下痢（25.7%、15.0%）及び嘔吐（19.2%、13.6%）であった。治験薬と関連のある TEAE は、BAY 88-8223 群で 600 例中 386 例（64.3%）、プラセボ群で 301 例中 170 例（56.5%）に認められ、いずれかの投与群で 10%以上に認められたものは、貧血（18.3%、17.3%）、下痢（16.7%、7.6%）、悪心（20.8%、15.6%）、疲労（12.2%、10.3%）及び骨痛（15.8%、16.9%）であった。

血液学的事象について、中間解析で 2 例以上に認められたものは、貧血（BAY 88-8223 群：27.1%、プラセボ群：28.1%）、白血球減少症（2.8%、0%）、好中球減少症（3.9%、0.8%）、汎血球減少症（1.8%、0%）、血小板減少症（8.3%、5.5%）であった。2 回目の解析で 2 例以上に認められたものは、貧血（31.2%、30.6%）、好中球減少症（5.0%、1.0%）、汎血球減少

症（2.0%、0%）、血小板減少症（11.5%、5.6%）、白血球減少症（4.2%、0.3%）及びリンパ球減少症（0.8%、0.3%）であった。これらの事象のうち、CTCAE グレード 3 又は 4 の発現割合が BAY 88-8223 群でプラセボ群よりも高かったものは、白血球減少症（1.7%、0.3%）、リンパ球減少症（0.5%、0.3%）、好中球減少症（2.2%、0.7%）、汎血球減少症（1.2%、0%）及び血小板減少症（6.5%、2.0%）であった。

部分集団解析

ドセタキセルの治療歴の有無別の部分集団解析において、全体では、ドセタキセルの治療歴のある被験者で、治療歴のない被験者より、貧血、好中球減少症、白血球減少症、汎血球減少症及び血小板減少症の発現割合が高かった。血液学的事象について、ドセタキセルの治療歴の有無による影響が認められた。好中球減少症及び血小板減少症の詳細については 2.5.5.3.3.2 に示す。

年齢別の部分集団（65 歳未満、65 歳以上 74 歳未満、75 歳以上 84 歳未満、85 歳以上）において、TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、各投与群及び年齢別の部分集団で同程度であった。それぞれの年齢別の部分集団における個々の TEAE の発現割合は、全体集団における発現割合と同程度であった（2.7.4.5.1.1 参照）。

表 2.5.5- 1 試験 BC1-06 における TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver.11.0 Preferred term		BAY 88-8223 N = 600	Placebo N = 301
Any TEAE		93.8%	96.7%
Bone pain	骨痛	51.7%	63.5%
Nausea	悪心	35.5%	33.9%
Anaemia	貧血	31.2%	30.6%
Fatigue	疲労	26.5%	25.9%
Diarrhoea	下痢	25.7%	15.0%
Vomiting	嘔吐	19.2%	13.6%
Constipation	便秘	18.2%	21.3%
Anorexia	食欲不振	17.8%	17.9%
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	12.7%	15.0%
Oedema peripheral	末梢性浮腫	12.8%	10.0%
Weight decreased	体重減少	12.2%	14.6%
Thrombocytopenia	血小板減少症	11.5%	5.6%
Dyspnoea	呼吸困難	8.0%	8.6%
Urinary tract infection	尿路感染	8.0%	9.3%
Dizziness	浮動性めまい	7.5%	8.6%
Pyrexia	発熱	6.7%	6.3%
Decreased appetite	食欲減退	6.0%	4.3%
Asthenia	無力症	5.8%	6.0%
Insomnia	不眠症	5.2%	5.6%
Neutropenia	好中球減少症	5.0%	1.0%
Haematuria	血尿	4.8%	5.0%
General physical health deterioration	全身健康状態低下	4.8%	7.0%
Urinary retention	尿閉	4.5%	6.3%
Spinal cord compression	脊髄圧迫	4.2%	7.6%
Pathological fracture	病的骨折	4.0%	5.0%
Pneumonia	肺炎	3.2%	5.3%
Muscular weakness	筋力低下	1.5%	5.3%

TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each patient, multiple occurrences of the same event are counted once within a preferred term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1

2.5.5.3.2.1.2 死亡

中間解析において、SAF では 762 例中 305 例に死亡が報告され、内訳は、BAY 88-8223 群で 184 例（36.1%、184/509 例）、プラセボ群で 121 例（47.8%、121/253 例）であった。30%以上が病勢進行による死亡であった（BAY 88-8223 群：30.8%、プラセボ群：37.9%）。前立腺癌と関連のない死因で最も多く報告されたのは心疾患イベントであり、これは高齢の被験者集団においては予測されるものであった。死亡に至った TEAE で最も発現割合が高かったのは、両投与群共に病勢進行（悪性新生物進行）であり、その発現割合は、BAY 88-8223 群（7.9%）でプラセボ群（11.5%）に比べて低かった。ほとんどの死亡は治験薬と関連はないと判断された。治験薬と関連があると判断された死因は、BAY 88-8223 群では、脳出血、肺塞栓症、肺炎、心筋梗塞疑い又は腸管虚血及び骨転移（各 1 例）であり、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与期間中（治験薬の初回投与から最終投与後 4 週までの通常 24 週間）に死亡した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 3.9%（20/509 例）、プラセボ群で 7.5%（19/253 例）であった。

2 回目の解析において、SAF では 519 例の死亡が報告され、内訳は、BAY 88-8223 群で 327 例（54.5%、327/600 例）、プラセボ群で 192 例（63.8%、192/301 例）であった。死因が病勢進行であった被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 48.3%（290/600 例）、プラセボ群で 49.8%（150/301 例）であり、最も多く報告された前立腺癌関連の死因は骨転移であった（BAY 88-8223 群：40.7%、プラセボ群：45.2%）。前立腺癌と関連のない理由で死亡した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（5.8%、35/600 例）でプラセボ群（13.6%、41/301 例）に比べて低く、死因の大部分が心疾患イベントであったが、これは高齢の被験者集団においては予測されるものであった。死亡に至った TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（16.0%、96/600 例）でプラセボ群（22.3%、67/301 例）に比べて低かった。最も多く報告された事象は、両投与群共に悪性新生物進行であった（BAY 88-8223 群：9.0%、プラセボ群：11.3%）。治験薬と関連のある死亡に至った TEAE として集計された事象は、BAY 88-8223 群の脳出血、死亡、肺塞栓症、腸閉塞、脳血管発作（各 1 例）であった。大多数の死亡は治験薬と関連はないと判断された。死亡に関する治験責任（分担）医師の報告（Death Report）では、治験薬と関連があると判断された死亡例は、BAY 88-8223 群 7 例、プラセボ群 1 例であり、死因の内訳は、BAY 88-8223 群では脳出血、肺塞栓症、肺炎、心筋梗塞又は腸管虚血の可能性、他の転移（多臓器不全を伴う全身状態の悪化）、脳血管発作、骨転移（各 1 例）であり、プラセボ群では骨転移（1 例）であった。治験薬投与期間中に死亡した被験者の割合は BAY 88-8223 群で 4.0%（24/600 例）、プラセボ群で 7.3%（22/301 例）であった。（2.7.4.2.1.2.1 参照）。

2.5.5.3.2.1.3 重篤な有害事象

中間解析において、重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（41.8%、213/509 例）でプラセボ群（54.9%、139/253 例）に比べて低かった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった重篤な TEAE は、悪性新生物進行（BAY 88-8223 群：9.0%、プラセボ群：12.3%）、骨痛（9.4%、15.4%）、貧血（7.1%、7.1%）であり、これらは原疾患に由来するものと考えられた（2.7.4.2.1.3.1 参照）。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、BAY 88-8223 群で 56 例（11.0%、56/509 例）及びプラセボ群で 25 例（9.9%、25/253 例）に認められた。いずれかの投与群において発現割合が 1%以上であった治験薬と関連のある重篤な TEAE は、貧血（5.7%、3.6%）、血小板減少症（1.6%、0.8%）及び骨痛（1.0%、1.2%）であった（2.7.6.6.3.3.4 参照）。

2 回目の解析において、重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（47.2%、283/600 例）でプラセボ群（60.5%、182/301 例）に比べて低かった（表 2.5.5- 2）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった重篤な TEAE は、悪性新生物進行（BAY 88-8223 群：10.8%、プラセボ群：12.3%）、骨痛（10.2%、16.3%）、貧血（8.2%、8.3%）、脊髄圧迫（3.5%、5.3%）であり、これらは原疾患に由来するものと考えられた。

BAY 88-8223 群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった重篤な TEAE のうち、最も差が大きかったものは血小板減少症（2.3%、1.0%）であった。血小板減少症については 2.5.5.3.3.2 で更に検討した。プラセボ群の方が BAY 88-8223 群よりも発現割合が高かった重篤な TEAE のうち、最も差が大きかったものは骨痛（10.2%、16.3%）であり、次いで、疲労（1.0%、3.0%）、脊髄圧迫（3.5%、5.3%）、悪性新生物進行（10.8%、12.3%）であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、BAY 88-8223 群で 72 例（12.0%、72/600 例）、プラセボ群で 30 例（10.0%、30/301 例）に認められた。いずれかの投与群において 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある重篤な TEAE は、貧血〔BAY 88-8223 群：6.0%（36/600 例）、プラ

セボ群：3.7%（11/301 例）〕、血小板減少症〔1.8%（11/600 例）、1.0%（3/301 例）〕、骨痛〔1.0%（6/600 例）、2.0%（6/301 例）〕であった（2.7.6.6.3.3.4 参照）。

表 2.5.5- 2 試験 BC1-06 における重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 Preferred term		BAY 88-8223 N = 600	Placebo N = 301
Any serious TEAE		47.2%	60.5%
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	10.8%	12.3%
Bone pain	骨痛	10.2%	16.3%
Anaemia	貧血	8.2%	8.3%
Spinal cord compression	脊髄圧迫	3.5%	5.3%
Pneumonia	肺炎	2.5%	2.3%
Thrombocytopenia	血小板減少症	2.3%	1.0%
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2.3%	2.3%
Pathological fracture	病的骨折	2.3%	3.7%
Dehydration	脱水	2.0%	1.0%
Vomiting	嘔吐	1.8%	2.3%
Haematuria	血尿	1.8%	2.3%
Infection	感染	1.7%	1.0%
Urinary retention	尿閉	1.7%	3.0%
Nausea	悪心	1.5%	1.7%
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1.3%	0.7%
Hydronephrosis	水腎症	1.3%	0.7%
Sepsis	敗血症	1.2%	1.3%
Renal failure	腎不全	1.2%	0.7%
Constipation	便秘	1.2%	1.3%
Fatigue	疲労	1.0%	3.0%
Pyrexia	発熱	1.0%	2.0%
Confusional state	錯乱状態	1.0%	1.0%
Dyspnoea	呼吸困難	1.0%	1.7%
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1.0%	2.0%
Pleural effusion	胸水	0.7%	1.0%
Diarrhoea	下痢	0.5%	1.3%
Urinary tract infection	尿路感染	0.8%	2.0%
Myocardial infarction	心筋梗塞	0.5%	1.0%
Atrial fibrillation	心房細動	0.5%	1.3%
Cardiac failure	心不全	0.3%	1.3%
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0.2%	1.0%
Cerebral ischaemia	脳虚血	0.2%	1.0%
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0.2%	1.0%
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0.2%	1.0%

TEAE: treatment-emergent adverse event
Note For each patient, multiple occurrences of the same event are counted once within a preferred term.
TEAEs with missing serious flags are regarded as serious.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.2

2.5.5.3.2.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

2 回目の解析において、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（16.3%、98/600 例）でプラセボ群（20.6%、62/301 例）に比べて低かった。いずれかの投与群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、貧血（BAY 88-8223 群：2.3%、プラセボ群：1.0%）、血小板減少症（1.8%、1.3%）、骨痛（0.7%、2.3%）、疲労（0.8%、2.0%）、全身健康状態低下（1.7%、0.7%）、悪性新生物進行（3.8%、4.0%）、脊髄圧迫（1.2%、1.3%）及び発熱（0%、1.0%）であった（2.7.4.2.1.4.1.1 参照）。

2.5.5.3.2.2 国内試験

2.5.5.3.2.2.1 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

試験 16430 において、49 例中 44 例（89.8%）に 1 件以上の TEAE（初回投与後から最終投与後 30 日までに発現又は悪化したすべての有害事象）が発現した。発現割合が 20%以上であった TEAE は、貧血（32.7%、16/49 例）、リンパ球数減少（28.6%、14/49 例）、食欲減退（26.5%、13/49 例）、悪心（24.5%、12/49 例）、骨痛（20.4%、10/49 例）であった。治験薬と関連のある TEAE は 27 例（55.1%）に認められ、発現割合が 10%以上であったものは、貧血（30.6%、15/49 例）、リンパ球数減少（24.5%、12/49 例）、血小板数減少（12.2%、6/49 例）、悪心及び下痢（各 10.2%、5/49 例）であった。

血液学的事象で 1 例以上に認められたものは、貧血（32.7%）、白血球減少症（2.0%）、リンパ球減少症（2.0%）、好中球減少症（2.0%）、汎血球減少症（2.0%）、血小板減少症（2.0%）、リンパ球数減少（28.6%）、好中球数減少（4.1%）、血小板数減少（14.3%）、白血球数減少（8.2%）であった。

データカットオフ時点（2015 年 2 月 2 日）までに死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な TEAE は 12 例（24.5%）に認められ、骨痛（6.1%、3 例）及び腫瘍疼痛（4.1%、2 例）を除き、いずれも 1 例のみの発現であった。貧血、汎血球減少症及び骨痛（各 2.0%、1 例）については、治験薬と関連があると判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例（6.1%）に報告された。このうち 2 例では貧血が報告され、治験薬と関連があると判断された。その他の 1 例では前立腺癌の増悪（医師記載有害事象名）が報告され、治験薬と関連はないと判断された。

2.5.5.3.2.2.2 国内第Ⅰ相試験（試験 15354）

全体で 19 例中 18 例（94.7%）に TEAE（初回投与後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての有害事象）が発現した。発現割合が 20%以上であった TEAE は、貧血（47.4%、9/19 例）、嘔吐及び体重減少（各 21.1%、4/19 例）であった。血液学的事象で 2 例以上に認められたものは、貧血、血小板数減少、リンパ球数減少及び白血球数減少であった。全体で、治験薬と関連のある TEAE は 19 例中 11 例（57.9%）に認められ、2 例以上に認められたものは、貧血（21.1%、4 例）、下痢及び血小板数減少（各 15.8%、3 例）、リンパ球数減少及び味覚異常（各 10.5%、2 例）であった（2.7.6.4.3.4.2 参照）。

試験期間中に死亡は 3 例（いずれも拡大コホート）に認められた。そのうち、2 例の死因は前立腺癌の病勢進行であった。他の 1 例は肝転移に伴う病勢進行であり、死亡に至った TEAE の報告ではなかった。

重篤な TEAE は、治験薬投与期間中に拡大コホートの 3 例に発現した。内訳は、直腸出血、感染、肺感染、骨痛及び前立腺癌（各 5.3%、1/19 例）であり、いずれも治験薬と関連はないと判断された。

試験中止に至った有害事象は、拡大コホートの 2 例（10.5%、2/19 例）に認められた。内訳は、治験薬投与期間中の血小板数減少（CTCAE グレード 2）及び投与終了後の追跡調査期間の胃出血（CTCAE グレード 3）であった。このうち、血小板数減少は治験薬と関連があると判断された。

2.5.5.3.2.3 国外試験における投与回数及び用量との関係

参照項目：2.7.4.2.1

BAY 88-8223 の臨床試験において、第Ⅰ相試験では 276kBq/kg までの用量の単回投与又は反復投与で BAY 88-8223 の評価を行った。試験 BC1-08 の 221kBq/kg の 1 例に発現した悪心及び下痢が用量制限毒性（DLT）と判定されたが、その他の DLT を検討した第Ⅰ相試験ではいずれの用量レベルでも DLT は認められなかった。

第Ⅱ相試験では、試験 BC1-02 において BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 4 回投与したとき、有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった。

試験 BC1-03 では、BAY 88-8223 の 6～110kBq/kg の 4 用量を単回投与したとき、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合に用量に伴う増加はみられなかった。

試験 BC1-04 では、BAY 88-8223 の 28、55 及び 88kBq/kg を 6 週ごとに反復投与したとき、有害事象の発現割合に、投与群間で若干の差異が認められた（28、55 及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 83%、95%及び 98%）。しかし、報告された有害事象の総件数はそれぞれ 159 件、212 件及び 180 件であり、用量との間に関連性は認められなかった。また、投与 24 週後では、治験薬と関連のある有害事象の発現件数はそれぞれ 2 件、1 件及び 3 件と少なく、用量との関連性は認められなかった。

乳癌患者を対象とした試験 BC1-09 において、BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 4 回投与したとき、有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、他の第Ⅰ相試験とおおむね同様であった。

有害事象又はその他の安全性評価項目の評価の結果から、申請予定の用法・用量を十分に上回る用量範囲でも用量に依存した安全性上の懸念はないと考えられる。

2.5.5.3.3 特に注目すべき有害事象

2.5.5.3.3.1 心臓への影響

参照項目：2.7.4.4.2

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、BAY 88-8223 投与後の 12 誘導心電図の解析で心臓への影響を示す傾向は認められなかった。

また、試験 BC1-06 のサブスタディから、予定申請用量の BAY 88-8223 が QTc 間隔の延長又は催不整脈作用を示唆する所見は認められなかった（2.5.3.4 参照）。

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）及び国内第Ⅰ相試験（試験 15354）において、心電図検査項目で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.5.5.3.3.2 血小板減少症及び好中球減少症

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）における血小板減少症及び好中球減少症の発現割合を表 2.5.5- 3 に示す。

血小板減少症の発現割合は、BAY 88-8223 群（11.5%）でプラセボ群（5.6%）より高かった。しかし、全体的に血小板減少症の発現割合は低く、出血事象のリスクの上昇をもたらさなかった。

好中球減少症についても、血小板減少症と同様に、発現割合は BAY 88-8223 群（5.0%）でプラセボ群（1.0%）よりも高かった。また、各投与群で 1 例に発熱性好中球減少症が認められた。器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の発現割合は、BAY 88-8223 群で 30.7%、プラセボ群で 33.6%であり、両投与群で同程度に高かったことから、BAY 88-8223 による好中球減少症の発現上昇のリスクはなかったと考えられた（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1）。

ドセタキセルの治療歴のある被験者は、治療歴のない被験者より、貧血、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症及び血小板減少症の発現割合が高かった。

これらの結果はドセタキセルの既知の骨髄抑制作用と同様であった。なお、試験 BC1-06 では、57.5%の被験者がドセタキセルの治療歴を有していた（2.7.4.1.3.1 参照）。

表 2.5.5- 3 試験 BC1-06 における血小板減少症及び好中球減少症（2 回目の解析、SAF）

		BAY 88-8223 N = 600	Placebo N = 301
Thrombocytopenia	All patients	11.5%	5.6%
	With prior docetaxel	15.3%	7.6%
	Without prior docetaxel	6.3%	3.1%
Neutropenia	All patients	5.0%	1.0%
	With prior docetaxel	6.9%	1.2%
	Without prior docetaxel	2.4%	0.8%

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1, 5.3.5.1.4 BC1-06 J-table 2/ Table1.1/4

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）では、血小板減少症が 2.0%、好中球減少症が 2.0%、血小板数減少が 14.3%、好中球数減少が 4.1%に発現した（5.3.5.2.6 PH-38445/14.3.1/15）。国内第Ⅰ相試験（試験 15354）では、血小板数減少が 15.8%に発現し、血小板減少症及び好中球減少症は認められなかった（5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.3.1/17）。

2.5.5.3.3.3 注射部位反応に関連する有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4

注射部位反応に関連する有害事象は、静脈内投与するあらゆる薬剤に発現することが予想される。国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、BAY 88-8223 群では、注射部位発疹、注入部位紅斑及び注射部位腫脹が各 0.2%（1/600 例）、注射部位疼痛及び注射部位反応が各 0.3%（2/600 例）で報告された。いずれもグレード 2 以下の事象であった。

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）では注射部位硬結が 1 例（2.0%）に認められたが、治験薬と関連はないと判断された。国内第Ⅰ相試験（試験 15354）では、注射部位反応に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3.4 二次発がん

他の放射線療法と同様に、BAY 88-8223 の長期にわたる反復投与はがん及び遺伝的欠損を引き起こす可能性がある。すべての臨床試験（最長追跡調査期間 3 年）で報告された二次発がんは、いずれも治験責任（分担）医師により BAY 88-8223 との関連は否定された。

しかし、放射線被曝の数年後以降に、二次的に骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病又は骨肉腫を発現する可能性は否定できない。

2.5.5.3.3.5 顎骨壊死

参照項目：2.7.4.2.1.4

ゾレドロン酸投与及び骨吸収を阻害する新しい治療薬（デノスマブなど）は顎骨壊死を引き起こすことがある[21)]。CRPC 患者を対象とした BP 製剤（ゾレドロン酸）の第Ⅲ相試験において、ゾレドロン酸による骨転移の治療を受けた被験者の 1%に顎骨壊死が発現した[4)]。

試験 BC1-06 における顎骨壊死の発現割合は、BAY 88-8223 群で 0.67%（4/600 例）、プラセボ群で 0.33%（1/301 例）であった。顎骨壊死を発現した被験者はすべてゾレドロン酸を過去に使用していたか又は併用中であり、化学療法による治療歴があった。

試験 16430 における顎骨壊死の発現割合は 2.0%（1/49 例）であり、被験者はゾレドロン酸を併用中で化学療法による治療歴があった。

なお、抜歯はしばしば顎骨壊死の誘因となるため[4)]、顎骨壊死は他の歯科的病態変化で誘発される可能性がある。

試験 15354 及び他の試験では顎骨壊死は報告されなかった。

これらの結果から BAY 88-8223 と顎骨壊死の因果関係は示唆されなかった。

2.5.5.3.3.6 眼障害

参照項目：2.7.4.2.1.4

イヌで網膜剥離が認められたが、ヒトの眼はタペタム（イヌの眼においてラジウム 223 を特異的に取り込む部位）を有していないことから、これら所見の臨床的意義は薄いと考えられる。

試験 BC1-06 では、2 例に器官別大分類の「眼障害」に分類される重篤な有害事象が発現し、その内訳は BAY 88-8223 群の白内障 1 例（0.2%）、プラセボ群の緑内障 1 例（0.3%）であった。

試験 16430 では、眼精疲労、眼乾燥、視神経乳頭出血が各 1 例（2.0%）に認められた。試験 15354 では、硝子体出血が 1 例（7.7%、1/13 例）に発現した。いずれも治験薬と関連はないと判断された。

2.5.5.3.4 晩期毒性

参照項目：2.7.4.4.4

試験 BC1-06 では、追跡調査期間において、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、原発性骨腫瘍、又は他の原発性悪性腫瘍、再生不良性貧血などについて評価した。追跡調査期間中（治験薬の最終投与後 4 週から初回投与後 3 年が経過するまでの期間）に、BAY 88-8223 群で膀胱癌、皮膚の扁平上皮癌、前立腺癌に由来しないリンパ節転移、再生不良性貧血、髄膜腫が 1 例ずつに認められ、このうち再生不良性貧血は治験薬と関連があると判断された。

試験 16430 では、治験薬の最終投与後 30 日間を超えて発現した有害事象及び重篤な有害事象については、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された場合は記録及び報告することとした。更に急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨肉腫又はその他の二次性原発がんが発現した場合は、治験薬との関連性を問わず重篤な有害事象として報告することとした。2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点において、晩期毒性は認められなかった。

試験 15354 では、治験薬投与終了 12 週後以降に発現し、治験薬と関連があると判断された有害事象は治験薬初回投与 36 ヵ月後まで収集し、更に急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍などの被験者の疾患に関する情報についても 36 ヵ月後まで収集することとした。本試験では、晩期毒性は認められなかった。

現状のデータベースは BAY 88-8223 の投与終了後も含めた長期安全性に関する明確な結論を導くには十分ではないが、晩期毒性と考えられる明らかな証拠は認められていない。

2.5.5.3.5 臨床検査

2.5.5.3.5.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.2.1

血液学的検査において、追跡調査第 2 回目来院までに、ヘモグロビンの中央値は両投与群共に経時的に緩やかな減少を示し、この減少はプラセボ群に比べ BAY 88-8223 群でわずかに長く持続した。白血球数、好中球数及びリンパ球数は BAY 88-8223 群で減少を示したものの、追跡調査期間中には回復した。血小板数の中央値は、ベースライン、第 24 週及び追跡調査第 2 回目来院時のいずれの評価時点においても投与群間で同程度であった。

血液生化学検査において、ALT、AST、総ビリルビン及びクレアチニンの中央値の変化に一定の傾向は認められず、投与群間で差異は認められなかった。アルブミンの中央値は両投与群とも経時的にわずかな減少を示したが、この変化は臨床的に意味のあるものではなかった。治験薬投与期間及び追跡調査期間を通して、いずれの血液生化学検査パラメータの中央値も、おおむね基準値範囲内であり、経時的及び投与群間でおおむね安定した推移を示した。

2.5.5.3.5.2 国内試験

2.5.5.3.5.2.1 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.4.3.1.3、2.7.4.3.2.3

血液学的検査において、ヘモグロビンの中央値は、ベースラインから第 20 週まで 11.55～12.10g/dL の範囲で推移し、ヘモグロビンのベースラインからの変化量の中央値は経時的に減少し、第 20 週に－0.85g/dL であった。白血球数、好中球数及びリンパ球数の中央値は、各評価時点でベースラインから減少を示したが、白血球数及び好中球数では、第 20 週のベースラインか

らの変化量の中央値は第 16 週より増加していた。血小板数の中央値は、各評価時点でベースラインから減少したが、第 8 週及び第 16 週の中央値、並びに第 16 週におけるベースラインからの変化量の中央値は、それぞれの前回値から増加していた。

血液生化学検査において、ALT、AST、アルブミン、総ビリルビン及びクレアチニンの中央値の変化に一定の傾向は認められなかった。その他の血液生化学的検査項目については、投与期間中の中央値はおおむね基準値範囲内であった。

2.5.5.3.5.2.2 国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.4.3.1.5、2.7.4.3.2.5

血液学的検査において、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数の中央値に、コホート 1、拡大コホート及びコホート 1＋拡大コホートで、BAY 88-8223 55kBq/kg 投与後にわずかな減少がみられたが、コホート間で中央値に差異はみられなかった。これらの減少はわずかであり、臨床的に重要なものではないと考えられた。血液生化学検査において、ALT、AST、総ビリルビン及びクレアチニンについて、中央値の変化に一定の傾向はみられず、コホート間で差異はほとんどみられなかった。その他の血液生化学検査値についても、投与期間を通じて中央値はおおむね基準値範囲内であった。

2.5.5.4 特に考慮すべき安全性事項

2.5.5.4.1 年齢

安全性に年齢による差異は認められなかったことから、高齢患者における用量調整の必要性はないと考えられる（2.7.4.5.1.1 参照）。

2.5.5.4.2 肝機能

ラジウム 223 は放射性同位元素であり肝臓で代謝されないこと、及び肝胆系排泄は認められていないことから、肝機能が BAY 88-8223 の薬物動態に直接影響を及ぼすことは考えにくいため、肝機能障害のある患者における用量調整は不要と考えられる（2.5.3.2、2.7.4.5.1.3 参照）。

2.5.5.4.3 腎機能

BAY 88-8223 の尿中排泄はわずかであり、糞中排泄が主要排泄経路であることから、腎機能が BAY 88-8223 の薬物動態に直接影響を及ぼすことは考えにくいため、腎機能障害のある患者における用量調整は不要と考えられる（2.5.3.2、2.7.4.5.1.4 参照）。

2.5.5.4.4 骨折及び脊髄圧迫

骨折及び脊髄圧迫を有する患者では、BAY 88-8223 がこれらを悪化させる可能性がある。

2.5.5.4.5 過量投与及び乱用

<u>過量投与</u>

BAY 88-8223 は放射性医薬品であることから、患者が個人で輸入・自己投与することはできない。投与は核医学専門の施設で、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって行われることから、過量投与の可能性は低いと考えられる。

国外第Ⅰ相試験の結果から、1 バイアルの全量投与に相当する投与量（体重 60kg の被験者に 1 バイアル全量を誤って投与した場合 110kBq/kg の投与量に相当）において DLT は認められておらず、過量投与しても、有害な影響が生じる可能性は非常に低いものと考えられる（2.7.4.5.5 参照）。これより、申請用法・用量における安全性プロファイルは管理可能で忍容性が示されている。

非臨床毒性試験において、マウス及びイヌに高用量（それぞれ臨床推奨用量の 25 倍及び 9 倍）の BAY 88-8223 を単回投与しても投薬に関連した死亡はみられなかった（2.6.6.2.1.1 及び 2.6.6.2.2.1 参照）。しかし、イヌに高用量（臨床推奨用量の 9 倍）を単回投与したところ、DLT として骨髄毒性が認められた（2.6.6.2.2.1 参照）。

BAY 88-8223 の過量投与に対する特定の解毒剤はない。偶発的な過量投与が起こった場合は、血液学的毒性及び消化器系毒性のモニタリングを含む一般的な医学的処置を講じる必要がある。

<u>乱用</u>

BAY 88-8223 の薬物依存性の可能性に関するエビデンスはない。

2.5.5.4.6 離脱症状及び反跳現象

BAY 88-8223 投与中止後の安全性に関連する離脱症状や反跳現象について、評価は実施していない。臨床試験中に離脱症状や反跳現象は認められていない。

2.5.5.4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作への影響に関する試験は実施していない。しかし、臨床試験全体を通じて、BAY 88-8223 を投与した患者に自動車運転及び機械操作に対する影響は認められていない。

2.5.5.4.8 他の医薬品との相互作用

化学療法と BAY 88-8223 の併用投与での安全性及び有効性は確立されていない。骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤と併用すると骨髄抑制が増強するおそれがある。

2.5.5.4.9 妊孕性

BAY 88-8223 の生殖発生毒性試験は実施していない。しかし、放射線に関連した精子形成への悪影響を及ぼす可能性があるため、BAY 88-8223 の投与中及び投与後 6 ヵ月までは適切な避妊法を用いる必要がある。

6 ヵ月の投与後の避妊期間は、塩化ラジウム（^{223}Ra）の半減期の 5 倍に相当し、完全な精子形成サイクル日数（64 日）を考慮して決定した。

2.5.5.4.10 投与終了後の細胞傷害性化学療法

試験 BC1-06 終了後に化学療法を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群では 600 例中 102 例（17%）、プラセボ群では 301 例中 54 例（18%）であり、試験 BC1-06 の両投与群で同様の安全性プロファイルが認められた（2.7.4.2.1.1.1.2 参照）。

2.5.5.5 日本人集団と非日本人集団の安全性の比較

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）と国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、TEAE の発現割合は、両試験間でおおむね類似しており、血液学的事象及び骨痛の発現割合及び重篤な TEAE の発現割合は、試験 BC1-06 に比べて試験 16430 で低い傾向がみられた。TEAE の収集期間が、試験 BC1-06 では治験薬の初回投与後から最終投与後 12 週以内であるのに対し、試験 16430 では初回投与後から最終投与後 30 日までであり、試験 16430 の方が TEAE の収集期間が短いものの、試験 16430 において特徴的な有害事象の発現傾向はみられず、安全性プロファイルは同様であった。臨床検査値についても、試験 BC1-06 と試験 16430 及び試験 15354（国内第 I 相試験）において大きな差異はみられず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上の結果から、BAY 88-8223 の安全性プロファイルは、日本人集団と非日本人集団において、概して良好であり、両集団間で大きな差異はみられなかった。

2.5.5.6 市販後データ

本薬は 2013 年 5 月 15 日に米国で初めて承認された。国外市販後において 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日までに約 [redacted],400 人の患者に投与されたと推定される。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点において、国外市販後で総数 307 件の副作用（事象ベース）が報告され、このうち、重篤及び非重篤な副作用の件数は、各々199 及び 108 件であった。主な副作用は、ヘモグロビン減少（19 件）、血小板数減少（16 件）、前立腺特異性抗原増加（12 件）、悪心（11 件）、死亡（9 件）、貧血（7 件）、血小板減少症（7 件）、疼痛（7 件）、白血球数減少（7 件）、骨痛（7 件）であった（2.7.4.6 参照）。

国外市販後において報告された副作用は、臨床開発段階で観察された既知の安全性プロファイル又は原疾患である骨転移を有する CRPC 患者で想定される症状と一致していた。これまでに、市販後の報告からの新たな安全性の懸念は認められていない。

2.5.5.7 安全性のまとめ

- 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の中間解析及び 2 回目の解析において、TEAE、重篤な有害事象の発現割合は、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群よりも概して低かった。最も発現割合が高かった TEAE はいずれの投与群でも骨痛（BAY 88-8223 群：51.7%、プラセボ群：63.5%）であり、次いで悪心及び貧血であった。死亡の割合も BAY 88-8223 群の方がプラセボ群よりも低かった。死亡に至った TEAE のうち最も多く報告された事象は病勢進行（悪性新生物進行）であった。ほとんどの死亡は治験薬と関連はないと判断された。

- 放射性医薬品の特徴から BAY 88-8223 により骨髄抑制が引き起こされることが予想された。試験 BC1-06 の血液学的事象のうち 2 回目の解析で 2 例以上に認められたのは、好中球減少症（5.0%、1.0%）、汎血球減少症（2.0%、0%）、血小板減少症（11.5%、5.6%）、白血球減少症（4.2%、0.3%）及びリンパ球減少症（0.8%、0.3%）であった。これらの事象の大半は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。また、ドセタキセルの治療歴のある被験者は、治療歴のない被験者より、貧血、好中球減少症及び血小板減少症の発現割合が高かった。

- 国外試験における長期安全性において、晩期毒性に関する所見は特に認められなかった。

- 国外市販後における副作用の安全性プロファイルは既知のものと同様であり、予期しない新たな安全性上の所見は認められていない。

- 国内で実施した試験 16430（2015 年 2 月カットオフ）及び試験 15354 における有害事象の発現状況は試験 BC1-06 と比べて大きな違いはなく、いずれの試験においても安全性プロファイルはほぼ同様であった。

以上の結果から、国外及び国内で実施した臨床試験及び市販後における安全性評価から、BAY 88-8223 の 55kBq/kg の 4 週ごとの 6 回投与の忍容性及び安全性プロファイルは概して良好であるといえる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

骨転移を有する CRPC 患者の治療において、BAY 88-8223 を 55kBq/kg の用量で 4 週ごとに 6 回投与したとき、以下のベネフィットが期待できる。

OS の延長

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、BAY 88-8223 のプラセボに対する統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS 延長効果が認められた。

SSE の初回発現までの期間の延長

国外第Ⅲ相試験(試験 BC1-06)において、BAY 88-8223 は SSE（疼痛に対する EBRT、脊髄圧迫、病的骨折及び腫瘍関連の外科的／整形外科的治療）の発現割合を低下させ、かつ SSE の発現を遅延させた。

疼痛緩和

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、BAY 88-8223 はプラセボと比較して骨疼痛の発現割合が低いことが認められた。また、疼痛緩和のための EBRT までの期間、鎮痛剤使用までの期間を延長させ、FACT-P 疼痛下位尺度が軽減されたことも、BAY 88-8223 の疼痛緩和効果を支持するものであった。

ALP の減少

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、BAY 88-8223 は総 ALP を減少させ（総 ALP の奏効及び正常化）、総 ALP 増悪までの期間を延長させることが認められた。すなわち、骨転移巣における活動性低下を示唆するものであった。

QOL の維持

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）で使用した 2 つの評価指標（EQ-5D 及び FACT-P）から、BAY 88-8223 ではプラセボと比較して QOL の改善傾向が認められた。

薬物相互作用

BAY 88-8223 は、作用機序及びこれまでに得られている安全性プロファイルより、LHRH 誘導体、抗アンドロゲン薬、エストロゲンやその他のステロイド、ケトコナゾール、EBRT などの治療との併用が可能であると考えられる。

ベネフィット評価の信頼性

BAY 88-8223 による治療のベネフィットの評価は、以下の理由から信頼性が高いと考えられる。

- 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）のデザインは実際の診療を反映して計画されている（試験対象集団の選択、併用可能薬や基礎治療としての緩和療法の設定など）。
- 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の有効性の主要評価項目（OS）はバイアスのない頑健な評価項目である。

・国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の被験者数は統計学的検証に十分な数を満たしている。

・国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）における効果（OS の 3.6 ヵ月の延長）は臨床的にも意味のある差である。

・国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において主要評価項目と副次評価項目間の有効性の結果に整合性が認められる。

・国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）では、第 1 種過誤について調整した gate-keeping 法によって、重要な副次評価項目についての結果の統計学的妥当性が確認されている。

・国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）では全体の結果と部分集団解析の結果に整合性がある。

・国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）における中間解析と 2 回目の解析時の解析間の有効性・安全性の結果に整合性がある。

・2 つのプラセボ対照試験（試験 BC1-06、試験 BC1-02）間の有効性・安全性の結果に整合性がある。

・2 つの国内試験（試験 15354、試験 16430）と国外試験との有効性・安全性の結果に整合性がある。

以上の結果から、本申請資料に含めた試験結果から結論づけられる BAY 88-8223 のベネフィットは日本人においても認められ、信頼性の高いものである。

2.5.6.2 リスク

プラセボ群を含め、ほぼすべての被験者で有害事象が観察された。国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）における有害事象全体の発現割合は BAY 88-8223 群のほうがプラセボ群より低かった。試験 BC1-06 で得られた安全性に関する主な結果は以下のとおりである。

- 下痢、嘔吐、悪心などの消化器系の有害事象が治験薬と関連のある TEAE として多くみられた。これらの多くはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 又は 4 の消化器系有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。

- BAY 88-8223 群において、プラセボ群より血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症の発現割合が高かった。これらの事象の大半はグレード 1 又は 2 であった。また、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症の発現割合の上昇による出血及び感染のリスクの上昇はみられなかった。いずれの投与群でもグレード 3 又は 4 の血小板減少症は、ドセタキセルの治療歴のない被験者よりドセタキセルの治療歴のある被験者においてより多く発現した。

- 貧血の発現割合は BAY 88-8223 群（31.2%）とプラセボ群（30.6%）で同程度であった。

- 注射部位反応（紅斑、疼痛及び腫脹）が観察されたが、いずれもグレード 1 又は 2 であった。

- BAY 88-8223 群の 1 例に再生不良性貧血が認められた。

・ BAY 88-8223 投与後の二次発がんが 1 例で報告されたが、治験責任（分担）医師によって、BAY 88-8223 との因果関係は否定された。骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病及び骨肉腫などの放射線による既知の二次発がんは想定されうるリスクである。試験 BC1-06 においては MDS、AML 又は骨肉腫は認められなかった。

<u>リスク評価の信頼性</u>

BAY 88-8223 によるリスクの評価は、以下の理由から信頼性が高いと考えられる。

・ CRPC 患者に BAY 88-8223 を 55kBq/kg の用量で 4 週ごとに 6 回投与したときの安全性は、国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の 600 例（クロスオーバー分含まず）、国内試験（試験 15354、試験 16430）の 65 例、合計 665 例で検討されている。

・ 国内外臨床試験全体を通じて安全性結果に整合性がある。

ただし、BAY 88-8223 による放射線曝露に関連した二次発がんの検出には、臨床試験における長期追跡調査が必要と考えられる。そのため、二次発がんなどの潜在的リスクについて、BAY 88-8223 上市後、医薬品安全性監視（ファーマコビジランス）を継続することにより、更なる情報を収集し、検討・評価を行う予定である。

以上の結果から、試験 BC1-06 から得られた上記のリスクは、日本人においても同程度存在すると考えられる。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクのバランス

BAY 88-8223 は国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、骨転移を有する CRPC 患者に対し、プラセボと比較して OS の延長を示した。更に、BAY 88-8223 群では臨床的に重要な SSE の発現割合は低下し、SSE が初めて発現するまでの期間も延長した。QOL の維持効果も示唆された。有害事象の発現割合については、消化器毒性やグレード 3 及び 4 の血液毒性はプラセボ群より BAY 88-8223 群の方でやや多い傾向であったものの、有害事象全体としては BAY 88-8223 群の方が低い発現割合であった。

一般に、抗悪性腫瘍薬の臨床試験においては、プラセボ群に比べて実薬群の方で有害事象が多く発現するが、BAY 88-8223 群では有害事象の発現割合はプラセボ群に比べて低い傾向にあり、かつ重篤なものはほとんどみられなかった。生命予後の改善に貢献すること、及び重篤な有害事象が少なく管理も比較的容易であることは、BAY 88-8223 の優れた特性である。

骨転移を有する CRPC 患者において、主な病変である骨転移を標的とする治療は適切であり、生存期間を延長させると共に、SSE の発現を抑制し患者の QOL の維持を図ることができるという点でも、当該患者集団にとってベネフィットが高い。

<u>日本人集団におけるベネフィットリスクバランス</u>

これまでに得られた臨床試験成績より、有効性及び安全性の結果に日本人集団及び非日本人集団との間に明らかな差異は認められなかった。したがって、日本人においても同様のベネフィットリスクバランスが期待される。

2.5.6.4 結論

骨転移を有するCRPC患者にBAY 88-8223を55kBq/kgの用量で4週ごとに6回投与したときのベネフィットはリスクを上回る。よって、BAY 88-8223は骨転移を有するCRPC患者にとって、優れた治療選択肢の一つになりうる。

2.5.7 参考文献

1) Sgouros G et al., J Nucl Med 2010:51(2):311-328

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

3) Aapro M et al., Ann Oncol 2008:19:420-432

4) Smith MR et al., Lancet 2012:379:39-46

5) Davis J, Eur J Cancer 2001:37:2464-2469

6) Chen Y et al., Lancet Oncol 2009:10:981-991

7) 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

8) de Bono JS et al., N Engl J Med 2011:364:1995–2005

9) Scher HI et al., N Engl J Med 2012:367:1187–1197

10) de Bono JS et al., Lancet 2010:376:1147-1154

11) 岸里奈、日本緩和医療薬学雑誌　2008:1:3-9

12) Horwich A, Ann Oncol 2010:21,S5:v129-133

13) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Prostate Cancer Version 1.2015

14) Saad F et al., J Natl Cancer Inst 2002:94(19):1458-1468

15) Chow E, Textbook of bone metastases, John Wiley & Sons, Ltd 2005:483-503

16) Silberstein EB, Semin Radiat Oncol 2000:10(3):240-249

17) Atkins HL, Appl Radiat Isot 1998:49(4):277-283

18) Silberstein EB, J Nucl Med 1996:37(2):249-252

19) Robinson D et al., Epidemiology of Castration-Resistant Prostate Cancer in Japan (社内資料、2015)

20) DiBonaventura M et al., The treatment patterns of castration resistant prostate cancer in Japan (社内資料、2015)

21) Fizazi K et al., Lancet 2011:377:813-822

22) Cella D et al., Value in Health 2009:12:124-129

23) 高橋俊二、Clin Calcium 2013:23(3):391-400

24) 小泉満、医学のあゆみ 2013:246(12):1037-1041

25) Seibel MJ, Nat Clin Prac Oncol 2005:2(10):504-517

26) Armstrong AJ et al., Oncologist 2009;14:816-827

27) Coleman RE et al., J Clin Oncol 2005:23:4925-4935

28) Sonpavde G et al., Urologic Oncology 2012:30:607-613

29) Lein M et al., Prostate 2009:69:624-632

30) Lein M et al., Eur Urol 2007:52:1381-1387

31) Hussain M et al., J Clin Oncol 2009:27(15):2450-2456

32) Nome R, Scand J Urol 2014, early online:1-7

33) Wick RR et al., Rheumatology 2008:47:855-859