2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　はじめに 3
2.7.1.1.2　製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.3　分析法及び薬物動態の評価 4
2.7.1.1.3.1　ヒト血中、尿及び糞中の放射能濃度の測定 4
2.7.1.1.3.2　薬物動態の評価 4
2.7.1.1.4　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.1.5　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.1.6　付録 5
参考文献一覧 5

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
kBq	kilobequerel	キロベクレル

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　はじめに

BAY 88-8223 注射液は、塩化ラジウム（^{223}Ra）を含有する調製済み注射液である。

BAY 88-8223 注射液の活性成分は、二価陽イオンであるアルファ線放出核種ラジウム 223（$^{223}Ra^{2+}$）である。ラジウム 223 はカルシウムなどのアルカリ土類金属と同様の骨親和性の特性を有しているため、骨転移巣のような骨代謝が亢進している部位に選択的に集積する。また、骨構造の構成成分の 50%を占めるヒドロキシアパタイトと複合体を形成し、骨に集積する[1,2]。放射性ラジウム同位体の骨への取り込みは、ヒト及び動物で同様であることが示されている[3]。高エネルギーのアルファ線は、隣接する細胞の DNA の二重鎖切断を誘発し、強力かつ局所的な抗腫瘍効果を発現する[4]。アルファ線は飛程が短く（100μm 未満）、骨髄などの周辺の正常組織への影響を最小限に抑えることが可能である[5]。

BAY 88-8223 注射液は静脈内投与製剤であるため、生物薬剤学試験（溶出試験、絶対的バイオアベイラビリティ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。また、食事の影響を受けないため、食事の影響に関する試験も実施していない。

本項では、主に臨床開発段階で用いた製剤及び分析法の要約を記載する。

2.7.1.1.2　製剤開発の経緯

開発期間中の原薬〔塩化ラジウム（^{223}Ra）〕の製造方法は、製法Ⅰ、製法Ⅱ及び製法Ⅲに分類される。原薬の製造工程の変更内容は 2.3.S.2.6.1 に、開発段階における各製法で得られた原薬の用途は 2.3.S.2.6.1 の表 2.3.S.2.6-1 に詳細を示す。

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）。

本申請資料に含まれる開発段階の主な臨床試験で用いた BAY 88-8223 注射液を表 2.7.1.1-1 に示す。

試験 BC1-06 の主要な部分（二重盲検期）では、製法Ⅱの注射液が使用された。試験 BC1-06 の非盲検化後にプラセボから BAY 88-8223 投与に変更となった被験者及び継続中のいくつかの第Ⅱ／Ⅲ相試験では、製法Ⅲの注射液も使用されている。また、国内の臨床試験（試験 15354 及び試験 16430）では、製法Ⅲの注射液が使用されている。

本邦での市販製剤は、製法Ⅲで製造された注射液とする予定である。

表 2.7.1.1-1　開発段階の臨床試験で使用した BAY 88-8223 注射液

Study Phase	Study no. Algeta / Bayer	Report No.	Type of Study / Short Title	Manufacturing Process
1	ATI-BC-1 / 15522	A58312	Safety and tolerability, pharmacokinetics	Ⅰ
	BC1-05 / 15302	A58309	Biodistribution, pharmaco-kinetics and dosimetry	Ⅰ
	BC1-08 / 15303	A58798	Biodistribution, pharmaco-kinetics and dosimetry	Ⅱ
	NA / 15354	PH-37860	Safety, biodistribution, pharmacokinetics and dosimetry	Ⅲ
2	BC1-02 / 15280	A58302	Efficacy and safety, double blind, placebo-controlled	Ⅰ
	BC1-03 / 15305	A58307	Efficacy and safety, double blind, dose ranging	Ⅰ
	BC1-04 / 15304	A58308	Efficacy and safety, double blind, placebo-controlled	Ⅰ
	NA /16430	PH-38005	Efficacy and safety, open-label	Ⅲ
3	BC1-06 / 15245	A58800	Pivotal study on efficacy and safety, double blind, placebo-controlled	Ⅱ, Ⅲ[a]

NA：not applicable

a: In the reported study part, drug substance solution based on process Ⅱ was used. In subjects who switched from placebo to active treatment after unblinding of this study, drug substance solutions based on process Ⅱ and Ⅲ were used.

Source: 2.3.S.2.6.1 表 2.3.S.2.6-1

2.7.1.1.3　分析法及び薬物動態の評価

2.7.1.1.3.1　ヒト血中、尿及び糞中の放射能濃度の測定

BAY 88-8223 の活性本体はラジウム 223 である。生体試料中の放射能濃度は、ラジウム 223 及びその子孫核種が放出するガンマ線をカウントすることによって測定した。第Ⅰ相試験ではヨウ化ナトリウム（NaI）ウェル型検出器（血液、血漿、尿）、全身カウンター（尿、糞）又はガンマカメラ（糞）を使用して BAY 88-8223 投与後の放射能濃度を測定した。測定方法の詳細は、それぞれの総括報告書に記載した。

2.7.1.1.3.2　薬物動態の評価

BAY 88-8223 静脈内投与後の放射能濃度の薬物動態については、ノンコンパートメントモデル又は 2－コンパートメントモデル解析により、薬物動態学的パラメータを算出した。尿及び糞中への放射能の排泄については、投与放射能に対する累積排泄率を求めた。

2.7.1.1.4　個々の試験結果の要約

BAY 88-8223 注射液は静脈内投与製剤であり、溶出試験、絶対的バイオアベイラビリティ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。また、食事の影響試験についても実施していない。

2.7.1.1.5　全試験を通しての結果の比較と解析

BAY 88-8223 注射液の生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.6　付録

該当なし

参考文献一覧

1) Henriksen G et al., J Nucl Med 2003:44:252-259

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

3) Lloyd RD et al., Health Phys 1997:72:100-110

4) Ritter MA et al., Nature 1977:266:653-655

5) Larsen RH et al., J Nucl Med 1999:40:1197-1203

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 2
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 非日本人の骨転移を有する進行性がん患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1） 6
2.7.2.2.2 非日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 BC1-05） 10
2.7.2.2.3 非日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 BC1-08） 20
2.7.2.2.4 日本人の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 15354） 32
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較及び解析 42
2.7.2.3.1 薬物動態特性 42
2.7.2.3.2 QT 間隔への影響 44
2.7.2.3.3 バイオマーカー 45
2.7.2.3.4 内因性要因の影響 45
2.7.2.3.4.1 年齢 45
2.7.2.3.4.2 体重 45
2.7.2.3.4.3 肝機能 46
2.7.2.3.4.4 腎機能 46
2.7.2.3.4.5 民族差 46
2.7.2.3.5 外因性要因の影響 54
2.7.2.3.6 ラジウム 223 の血液から消化管への排出メカニズム 54
2.7.2.4 付録 54
参考文献一覧 55

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
%ID	percent of injected dose	投与放射能量に対する割合
%ID/L	percent of injected dose per liter	単位容量当たりの投与放射能量に対する割合
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	area under the time-activity curve	血中放射能濃度-時間曲線下面積
AUC/D	dose normalized area under the time-activity curve	投与放射能量で補正した血中放射能濃度-時間曲線下面積
AUC(0-t_{last})	area under the concentration-time activity curve from administration to last measured concentration above detection limit	投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの血中放射能濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
bpm	beats per minute (heart rate)	—
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
C_{max}/D	dose normalized maximum concentration	投与放射能量で補正した最高血中濃度
cpm	counts per minute	—
CRPC	castrate-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EOD	extent of disease	病変の広がり程度
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
Gy	gray	グレイ
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防御委員会
ID	injected dose	投与放射能
kBq	kilo becquerel	キロベクレル
MBq	mega becquerel	メガベクレル
mCi	milli curie	ミリキュリー
MeV	mega electron volt	メガ電子ボルト
MIRD	Medical Internal Radiation Dose	—
NaI	sodium iodide	ヨウ化ナトリウム
NIST	National Institute of Standards and Technology	米国立標準技術研究所
LLI	lower large intestine	大腸下部
OLINDA/EXM	Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling	—
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate (using the Fridericia formula)	心拍数で補正した QT 間隔 (Fridericia 法による)
SD	standard deviation	標準偏差
SI	small intestine	小腸

略語	英語名称	日本語名称
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
^{99m}Tc-MDP	technetium-methylene diphosphonate	メチレンジホスホン酸テクネチウム
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血中濃度到達時間
ULI	upper large intestine	大腸上部
μSv	micro sievert	マイクロシーベルト
V_d	volume of distribution	分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

臨床薬理の項では、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の治療に関する BAY 88-8223 注射液（アルファ線放出核種を含有する放射性医薬品）の開発段階及び承認申請の根拠となる臨床薬理に関わる成績を要約し、主に BAY 88-8223 の薬物動態、体内分布及び線量測定について記載する。2.7.2.2 には個々の試験結果の要約を示し、2.7.2.3.1 には全試験を通しての薬物動態、体内分布及び線量測定の結果の比較及び解析を示す。また、内因性及び外因性要因の影響について 2.7.2.3.4 及び 2.7.2.3.5 に記載し、QT 間隔への影響を 2.7.2.3.2 に記載する。

国外第Ⅰ相試験 3 試験（総被験者数 47 例）及び国内第Ⅰ相試験 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、体内分布及び線量測定の成績を評価した。

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 例の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。

試験 BC1-05、試験 BC1-08 及び試験 15354 の 3 試験の血液、血漿、尿及び糞中の放射能測定並びに画像評価の結果を用いて、BAY 88-8223 の体内分布及び臓器への取り込みを評価し、更に消化管の各部位における放射能量を推定した。試験 ATI-BC-1 において、51～276kBq/kgの BAY 88-8223 を投与して薬物動態の線形性を評価した。

試験 BC1-05 及び試験 15354 の体内分布のデータ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使用した。

内因性要因の影響の検討を目的とした小児、肝機能障害患者及び腎機能障害患者などの特別な患者集団における薬物動態試験、並びに外因性要因の影響を検討を目的とした薬物相互作用試験は実施していない。

BAY 88-8223 の QTc 間隔延長及び催不整脈作用の潜在的可能性に関して、臨床的に評価するため、国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）においてサブスタディを実施した。サブスタディには 29 例の被験者が参加し、21 例が BAY 88-8223、8 例がプラセボの投与を受けた。PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、QT 間隔、QTc 間隔及び心電図波形を評価した。主要評価項目として、BAY 88-8223 群とプラセボ群の QTcF 間隔の差を評価した。また、国内第Ⅰ相試験においても、BAY 88-8223 投与後の 12 誘導心電図を評価した。

本申請の評価に用いた BAY 88-8223 の臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　本申請の評価に用いた BAY 88-8223 の臨床薬理試験一覧

試験番号 相	報告書添付場所 報告書番号	実施国	対象	評価項目	試験 デザイン	被験薬の投与量、投与方法及び投与経路	被験者数	資料 区分
ATI-BC-1 第Ⅰ相	5.3.3.2.1 A58312	ノルウェー スウェーデン	骨転移を有する 進行性がん患者	安全性、忍容性、 EORTC QOL-C30 及 び薬物動態	非盲検 用量漸増	パート 1a（グループ 1～5）： 51～276kBq/kg を単回静脈内投与 パート 1b（グループ 6）： 1 回目と 2 回目の合計用量が 276kBq/kg となる用量で 2 回静脈内投与 パート 1b（グループ 7a）： 1 回 55kBq/kg を 3 週ごとに 5 回静脈内投与 パート 1b（グループ 7b）： 1 回 138kBq/kg を 6 週ごとに 2 回静脈内投与	31	参考 資料
BC1-05 第Ⅰ相	5.3.3.2.2 A58309	英国	骨転移を有する CRPC 患者	安全性、薬物動 態、体内分布、線 量測定及び有効性	非盲検	110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回静脈内投与	6	参考 資料
BC1-08 第Ⅰ相	5.3.3.2.3 A58798	米国	骨転移を有する CRPC 患者	安全性、薬物動 態、体内分布、線 量測定及び有効性	非盲検 用量漸増	55、110 又は 221kBq/kg を単回静脈内投与	10	参考 資料
15354 第Ⅰ相	5.3.3.2.4 PH-37860	日本	骨転移を有する CRPC 患者	安全性、薬物動 態、体内分布、線 量測定及び有効性	非盲検	コホート 1： 55kBq/kg を静脈内投与 （追加投与可能な場合、以降 55kBq/kg を 4 週ごとに最大 5 回投与） コホート 2： 110kBq/kg を静脈内投与 （追加投与可能な場合、以降 55kBq/kg を 4 週ごとに最大 4 回投与） 拡大コホート： 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回静脈内投与	19	評価 資料

EORTC QOL-C30：欧州癌治療研究機構のがん治療の QOL に関する質問票

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

第Ⅰ相試験 4 試験（非日本人被験者：3 試験、日本人被験者：1 試験）を実施し、得られた薬物動態、体内分布及び線量測定の成績を以下に要約する。また、BAY 88-8223 の QTc 間隔を評価するために実施した国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）のサブスタディの結果を 2.7.2.3.2 に記載する。

2.7.2.2.1　非日本人の骨転移を有する進行性がん患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1）

参照項目：5.3.3.2.1　A58312

本試験は、がん患者を対象に実施した BAY 88-8223 の最初の臨床試験である。試験は、骨転移を有する進行性がん患者を対象に BAY 88-8223 を用量漸増して投与したときの安全性及び忍容性の評価並びに用量制限毒性（DLT）の特定を目的とした非盲検、多施設共同、用量漸増試験である。試験は 2 つのパート（パート 1a 及びパート 1b）に分けて実施した。

パート 1a では、5 段階の用量レベルを設定し、各群の 5 例の被験者、計 25 例（前立腺癌男性患者 15 例、乳癌女性患者 10 例）に対してそれぞれの用量の BAY 88-8223 を単回投与した。用量レベルは、開始用量を 51kBq/kg とし、103、180、235 及び 276kBq/kg と段階的に増量した。

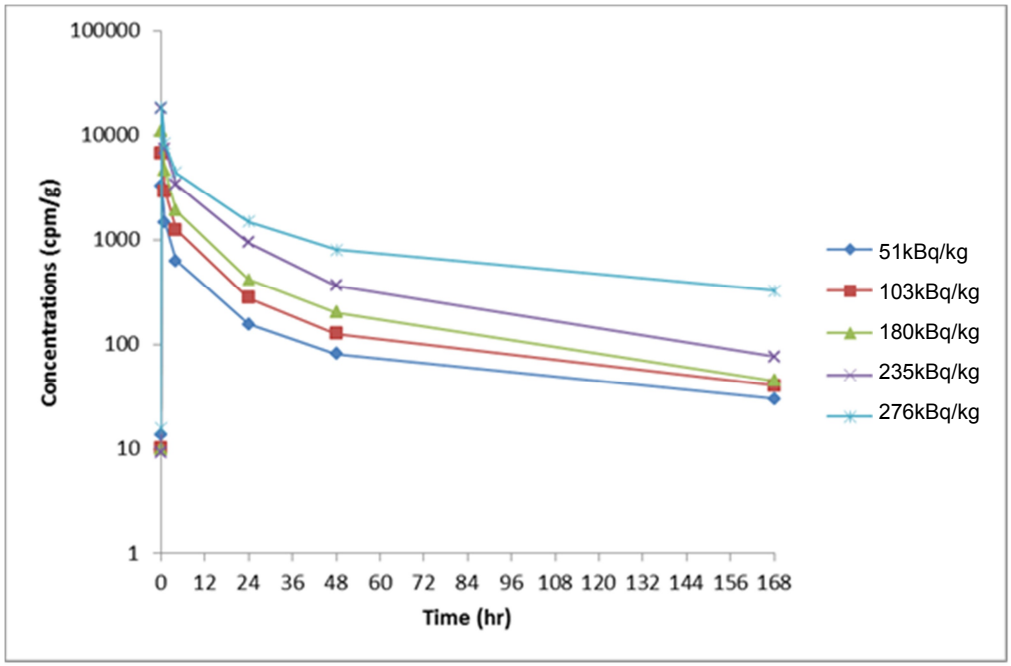
パート 1a の 5 用量の完了後にパート 1b を開始した。パート 1b では、パート 1a において 180kBq/kg 及び 235kBq/kg を投与された男性被験者 2 例に、合計用量が 276kBq/kg を超えないようにそれぞれ 97 及び 42kBq/kg の再投与を行った。パート 1b の他の群の被験者（男性被験者 6 例）は、55kBq/kg を 3 週ごとに 5 回投与する群（3 例）及び 138kBq/kg を 6 週ごとに 2 回投与する群（3 例）に割付けられ、それぞれの用量の BAY 88-8223 の反復投与を行った。したがって、本試験では合計 31 例の被験者を対象に BAY 88-8223 を投与した。

本試験のパート 1a の男性及び女性被験者の平均年齢は、それぞれ 72.7 及び 51.7 歳であった。また、パート 1b の再投与及び反復投与を行った被験者（全員男性）の平均年齢は、それぞれ 79.1 及び 67.2 歳であった。本試験の被験者はすべて白人であった。

薬物動態

単回投与を行った被験者（パート 1a）の血液中の放射能を測定した。ベースライン、投与 10 分後、1、4、24、48 時間後及び 7 日後に血液検体を採取した。ヨウ化ナトリウム（NaI）検出器を用いて全血液中の放射能を測定した。投与 168 時間後（7 日後）までの血液中の放射能濃度（cpm/g）の推移を図 2.7.2.2-1 に示す。

血液中からの放射能の消失プロファイルは、すべての用量群において同様であった。血液中放射能濃度は速やかに減少した。



Source: 5.3.3.2.1　A58312/Appendix 16.4 Figure 1

図 2.7.2.2-1　BAY 88-8223 単回投与後の血液中放射能濃度の推移（平均値）

薬物動態学的パラメータの解析には、2-コンパートメントモデルを用いた（WinNonlin Professional version 3.3, Pharsight Corp., U.S.A.）。5 用量群の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

血中放射能濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血中濃度（C_{max}）は用量の増加に伴って増加した。薬物動態解析の結果から、5 用量群間の薬物動態特性が類似していることが明らかとなった（表 2.7.2.2-1）。高用量の 2 用量では、曝露量は用量比をわずかに上回る増加を示したが、評価した用量範囲全体では薬物動態はおおむね線形であることが示された。消失半減期（$t_{1/2}$）は約 10.5 時間（範囲：9.24～12.0 時間）、クリアランス（CL）は約 0.2IU/(h·IU/g)〔範囲：0.16～0.24IU/(h·IU/g)〕、定常状態の分布容積（V_{ss}）は約 2.6IU/(IU/g)〔範囲：2.44～3.03IU/(IU/g)〕であった。

表 2.7.2.2-1 BAY 88-8223 単回投与後の放射能の薬物動態学的パラメータの幾何平均値（%CV）

PK Parameters	Units	Dose (kBq/kg)				
		51	103	180	235	276
		n=5	n=5	n=5	n=5	n=4
AUC	h·IU/g	12500 (57.6)	25500 (39.3)	40900 (25.6)	79600 (37.9)	86200 (46.6)
AUC/D	h·IU/g/(kBq/kg)	246 (57.6)	248 (39.3)	227 (25.6)	338 (37.9)	312 (46.6)
C_{max}	IU/g	3440 (40.2)	7350 (24.1)	11500 (36.7)	19100 (30.0)	20000 (36.5)
C_{max}/D	IU/g/(kBq/kg)	67.7 (40.2)	71.6 (24.1)	63.6 (36.7)	81.0 (30.0)	72.5 (36.5)
$t_{1/2}$	h	10.0 (27.1)	9.24 (30.4)	10.3 (31.2)	12.0 (17.5)	11.9 (23.9)
CL	IU/(h·IU/g)	0.22 (57.7)	0.22 (39.3)	0.24 (25.6)	0.16 (37.9)	0.17 (46.4)
V_{ss}	IU/(IU/g)	2.72 (41.8)	2.47 (21.0)	3.03 (49.8)	2.44 (37.4)	2.60 (35.5)

IU represent cpm (counts per minute)

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Appendix 16.4 Table 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5

本試験の血液中放射能の薬物動態学的パラメータを用いて、男性（15 例、前立腺癌）及び女性（9 例、乳癌）の薬物動態を評価した。評価した用量範囲において線形性が確認されていたため、投与放射能量で補正した各用量群のパラメータから薬物動態の性差を評価した（表 2.7.2.2-2）。

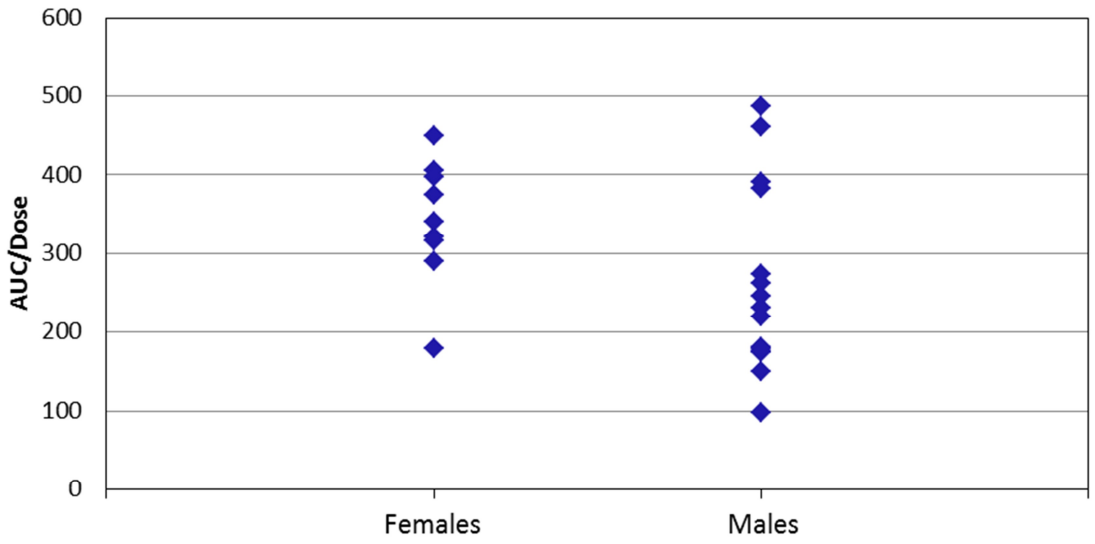
男性及び女性被験者の AUC/D 及び C_{max}/D をそれぞれ図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示す。男性被験者に比べて、女性被験者では投与放射能量で補正した AUC（AUC/D）は約 40%高く、投与放射能量で補正した C_{max}（C_{max}/D）は 15%高かったが、女性被験者の AUC/D 及び C_{max}/D の範囲は男性被験者の AUC/D 及び C_{max}/D の範囲内であった。$t_{1/2}$ は、男性と女性被験者で同程度であった。

表 2.7.2.2-2　前立腺癌の男性被験者及び乳癌の女性被験者に BAY 88-8223（51～276kBq/kg）単回投与後の放射能の薬物動態学的パラメータ

PK Parameters	Units	Females (n=9)				Males (n=15)			
		Geometric mean	%CV	Min	Max	Geometric mean	%CV	Min	Max
AUC/D	h·IU/g/(kBq/kg)	332	27.0	179	449	238	45.1	98	487
C_{max}/D	IU/g/(kBq/kg)	77.5	26.7	50.5	125	67.3	33.8	36.4	137
$t_{1/2}$	h	11.4	24.6	8.45	15.4	10.2	28.7	6.08	15.7
CL	IU/(h·IU/g)	0.16	27.1	0.12	0.30	0.23	45.1	0.11	0.55
V_{ss}	IU/(IU/g)	2.32	22.7	1.71	3.31	2.86	41.7	1.33	6.16

IU represent cpm (counts per minute)

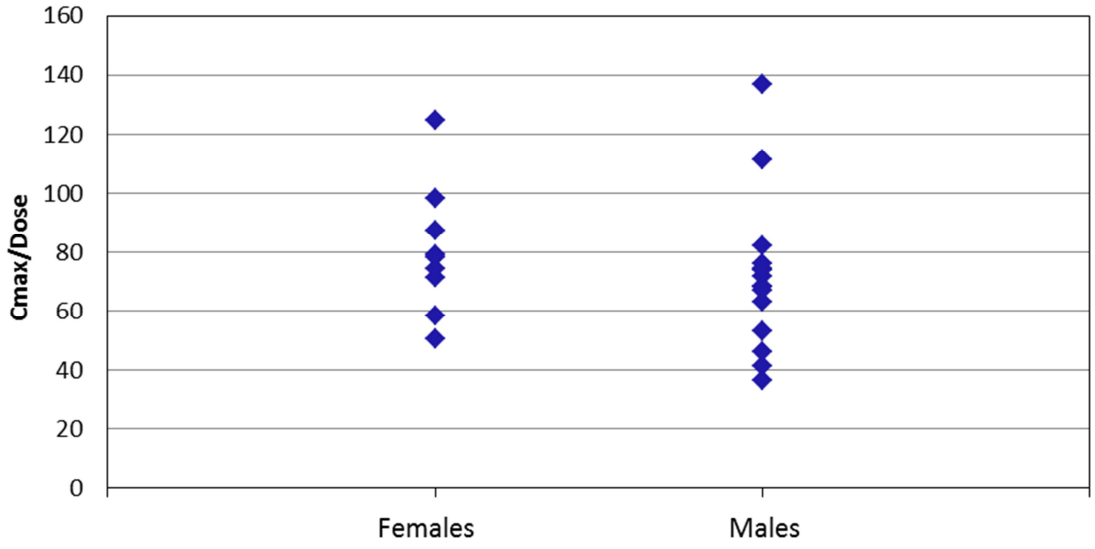
Source: 5.3.3.2.1　A58312/Appendix 16.4 Table 2



AUC/D の単位は h·IU/g/(kBq/kg)

Source: 5.3.3.2.1　A58312/Appendix 16.4 Figure 2

図 2.7.2.2-2　男性及び女性被験者における AUC/D（個別値）



C_{max}/D の単位は IU/g/(kBq/kg)

Source: 5.3.3.2.1　A58312/Appendix 16.4 Figure 3

図 2.7.2.2-3　男性及び女性被験者における C_{max}/D（個別値）

結論

評価された 51～276kBq/kg の用量範囲において薬物動態は線形性を示した。$t_{1/2}$ の平均値は 10.5 時間（9.24～12.0 時間）、CL の平均値は 0.2IU/(h･IU/g)〔範囲：0.16～0.24 IU/(h･IU/g)〕、V_{ss} の平均値は 2.6IU/(IU/g)〔2.44～3.03IU/(IU/g)〕であった。薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

2.7.2.2.2　非日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 BC1-05）

参照項目：5.3.3.2.2　A58309

本試験は、骨転移を有する CRPC 患者に BAY 88-8223 を投与したときの薬物動態、体内分布、線量測定及び安全性の検討を目的とした単施設、非盲検試験である。本試験では男性被験者 6 例に対して、12 週間の試験期間中に BAY 88-8223（110kBq/kg）を 6 週ごとに 2 回投与した。

本試験に組入れられた 6 例のうち、5 例は白人、1 例はアジア人で、被験者の平均年齢は 65.8 歳であった。

2 種類の方法（2m アーク検出器及びガンマカメライメージング）を用いて、各被験者の全身放射能を測定した。

2m アーク検出器による 1 回目の測定は、BAY 88-8223 の初回投与直後から最初の排尿までの間に行った。1 回目の測定以降の 2m アーク検出器による全身放射能の測定は、投与日（第 1 日）は 2 時間ごとに、その後は被験者の入院期間中（投与 48 時間後まで）は 1 日 2 回以上実施した。2m アーク検出器の測定後にガンマカメライメージングによる測定も併せて行った。

更に、全身の平面スキャン及び選択した身体部位（正常臓器及び腫瘍部位を含む）の静止画像の評価も行った。ガンマカメライメージング（各スキャンは全身スキャン 1 回と選択部位の静止画像スキャンを実施）は、初回及び 2 回目投与共に、BAY 88-8223 の投与 4 時間後以内に実施し、以降は投与 24±4 時間後、48±24 時間後、96±24 時間後及び 144±24 時間後にスキャンを実施した。

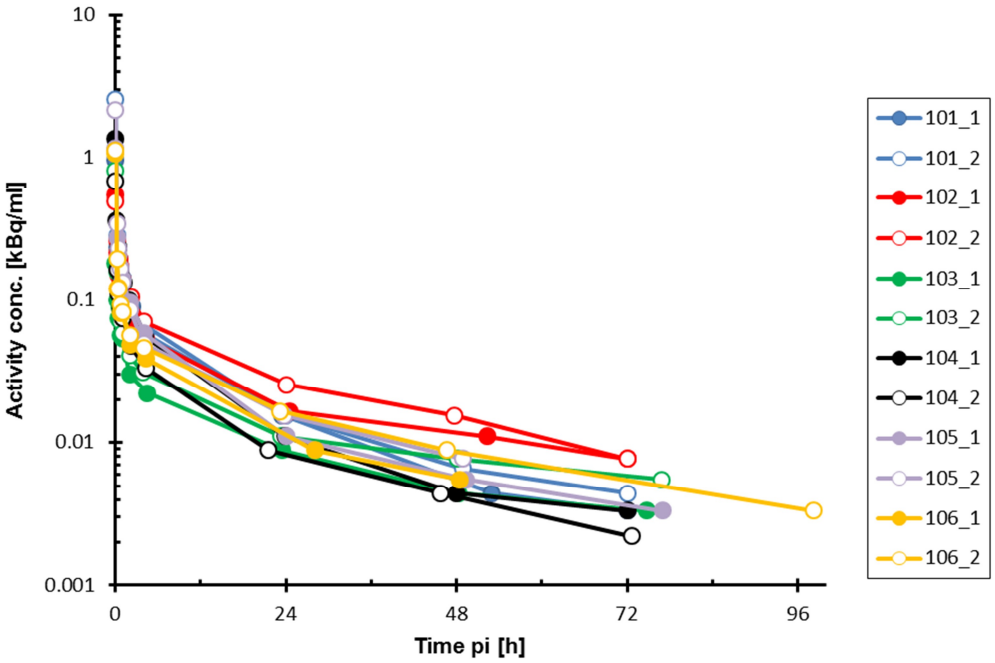
血液中からの消失プロファイルの評価のために、BAY 88-8223 投与 144 時間後まで経時的に血液検体を採取した。

また、投与 48 時間後まで各被験者の尿を採取した。蓄尿の間隔は 0～4 時間、4～8 時間、8～24 時間及び 24～48 時間とした。更に、投与 48 時間後まで糞検体を採取した。

薬物動態

各被験者における各投与後の血液中及び血漿中放射能濃度の推移を、それぞれ図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示す。

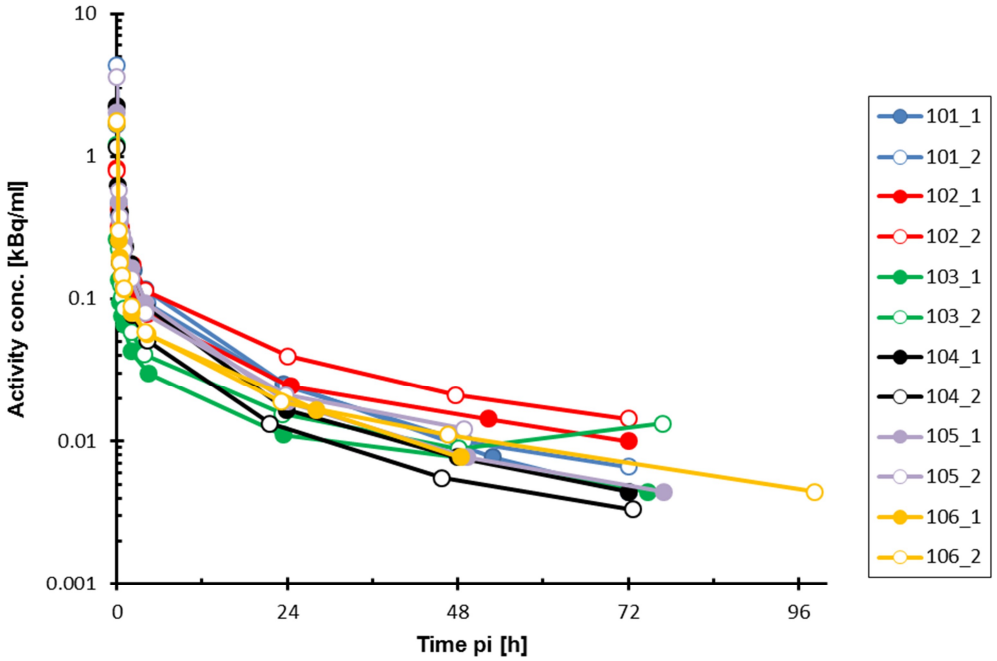
血液及び血漿中放射能濃度は、投与後速やかに減少した。



図中シンボルの説明に付した 101_1 及び 101_2 は、それぞれ被験者 No.101 の 1 回目及び 2 回目のデータを表す。以下、同様の方法ですべて（6 例）の被験者データを示した。

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.14 Figure 7

図 2.7.2.2-4　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の血液中放射能濃度の推移（個別値）



図中シンボルの説明に付した 101_1 及び 101_2 は、それぞれ被験者 No.101 の 1 回目及び 2 回目のデータを表す。以下、同様の方法ですべて（6 例）の被験者データを示した。

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.14 Figure 8

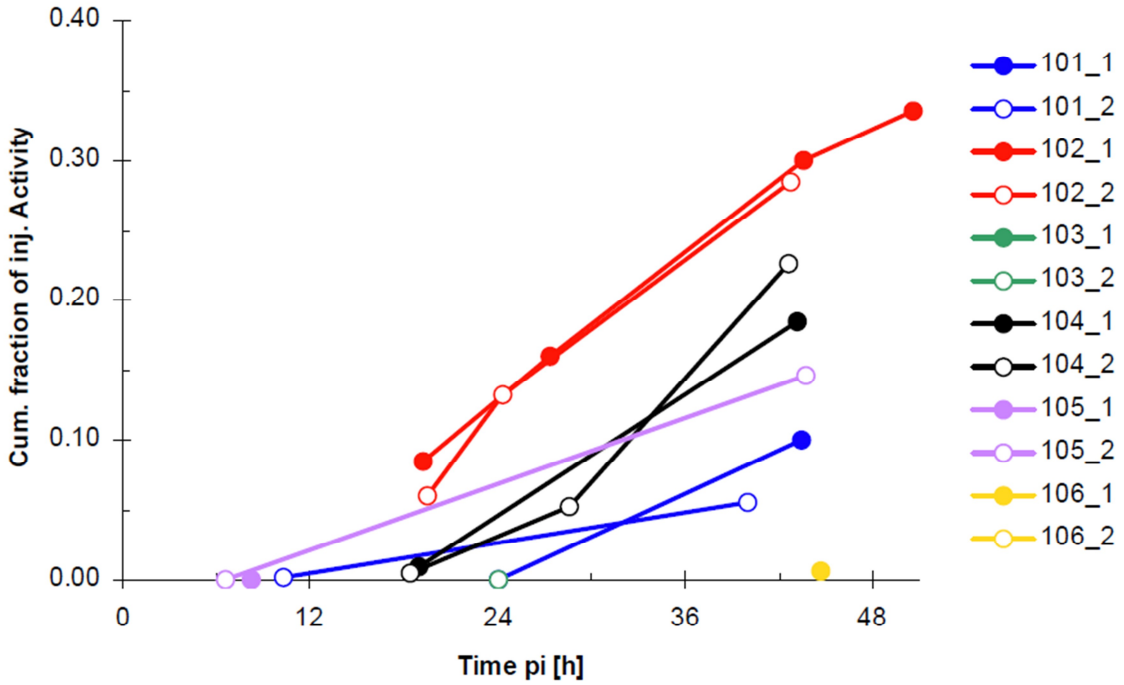
図 2.7.2.2-5　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の血漿中放射能濃度の推移（個別値）

放射能の尿中及び糞中排泄

各被験者における各投与後の糞中及び尿中放射能の累積排泄率を、それぞれ図 2.7.2.2-6 及び図 2.7.2.2-7 に示す。累積排泄率は、各評価時点までに糞中又は尿中に排泄された累積放射能を投与放射能量で除して算出した。

投与 24 時間後までの累積糞中排泄率の平均値は 2%（範囲：1%未満～13%）であった。また、投与 48 時間後（退院時）までの累積糞中排泄率の平均値は 13%（範囲：1%未満～34%）であった（図 2.7.2.2-6）。累積糞中排泄率は、最終検体採取時点まで増加し続けた。全身の放射能残存率の推移曲線（図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9）から推定すると、放射能の糞中への排泄は、退院後も続いていたと考えられる。

投与 24 時間後までの累積尿中排泄率の平均値は 2%（範囲：1%未満～4%）であった。また、投与 48 時間後（退院時）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（図 2.7.2.2-7）。累積尿中排泄率は投与 24 時間後から投与 48 時間後でほとんど変化しなかったことから、退院後の放射能の尿中排泄はごくわずかであると考えられた。

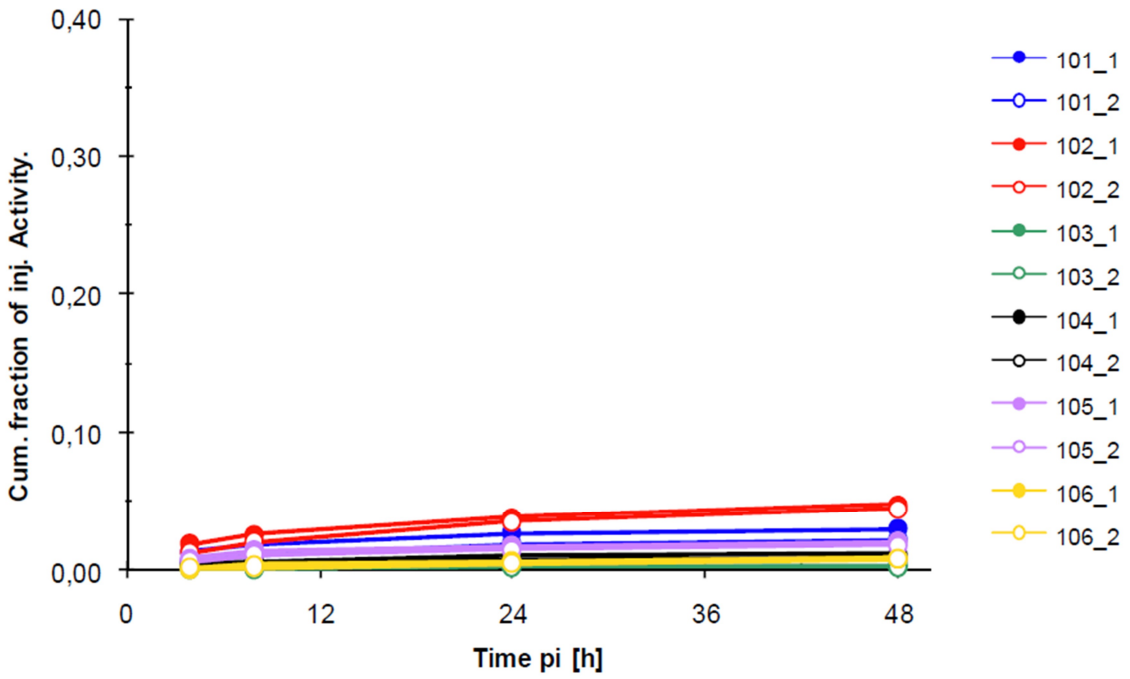


Notes: For patient 103 injection 1, no faeces samples were obtained during the 48-hour collection period. For patient 103 injection 2, one faeces sample was obtained at 24 hours post-injection. For patient 105 injection 1, one faeces sample was obtained at 8 hours post-injection. For patient 106 injection 1, one faeces sample was obtained at 44 hours post-injection. For patient 106 injection 2, no faeces samples were obtained during the 48-hour collection period. The single data point for patient 103_2 overlaps on the graph with the first data point for patient 101_1 and is shown in green.

図中シンボルの説明に付した 101_1 及び 101_2 は、それぞれ被験者 No.101 の 1 回目及び 2 回目のデータを表す。以下、同様の方法ですべて（6 例）の被験者データを示した。

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.14 Figure 5

図 2.7.2.2-6　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の累積糞中排泄率（個別値）



図中シンボルの説明に付した 101_1 及び 101_2 は、それぞれ被験者 No.101 の 1 回目及び 2 回目のデータを表す。以下、同様の方法ですべて（6 例）の被験者データを示した。

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Figure 11-4

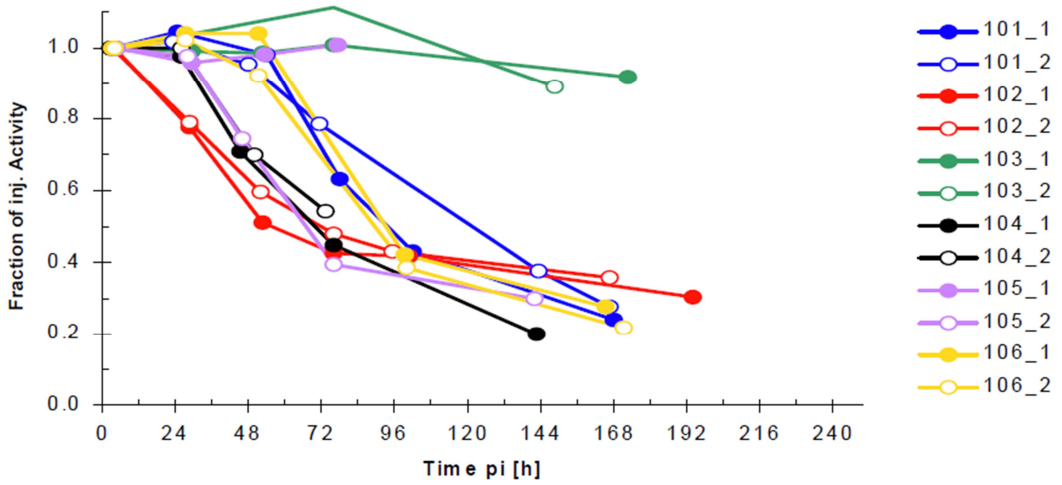
図 2.7.2.2-7　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の累積尿中排泄率（個別値）

体内分布

全身の放射能

各被験者における各投与後のガンマカメライメージング及び 2m アーク検出器の測定結果に基づく全身放射能残存率の推移を、それぞれ図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9 に示す。

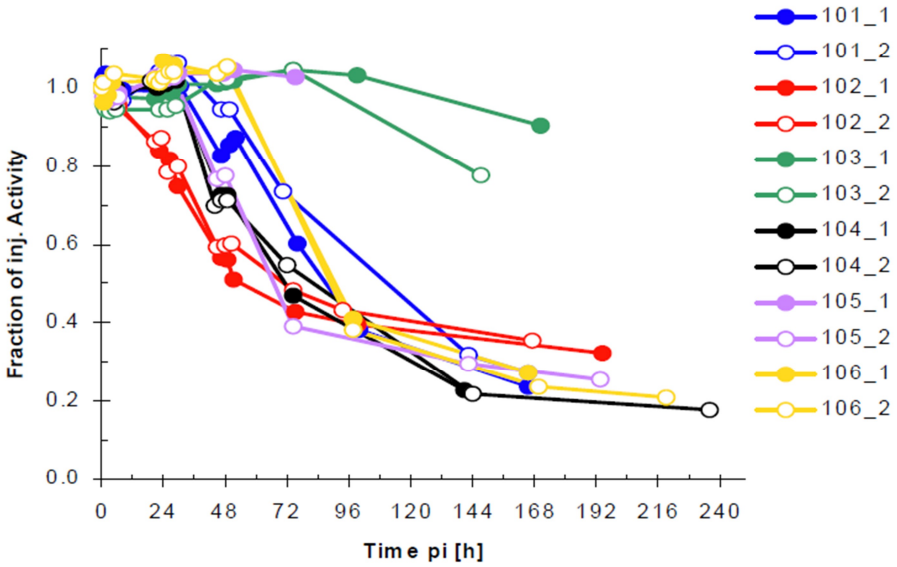
それぞれの測定法に基づく放射能残存率の推移は、ほぼ同様であった。被験者番号 103 の全身放射能は測定期間を通して高かった。被験者番号 103 の結果に関しては、病変の広がり程度（EOD）が大きいため、骨での残存率が高く、かつ測定期間中の糞中及び尿中への放射能の排泄が少なかったことによるものであると考えられた。いくつかの時点で 1 を超える残存率が認められたが、全身放射能残存率は理論上 1 を超えることはないため、測定時のばらつきによるものと考えられた。



図中シンボルの説明に付した 101_1 及び 101_2 は、それぞれ被験者 No.101 の 1 回目及び 2 回目のデータを表す。以下、同様の方法ですべて（6 例）の被験者データを示した。

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.14 Figure 3

図 2.7.2.2-8　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の全身放射能残存率の時間推移：ガンマカメライメージング法による測定（個別値）



図中シンボルの説明に付した 101_1 及び 101_2 は、それぞれ被験者 No.101 の 1 回目及び 2 回目のデータを表す。以下、同様の方法ですべて（6 例）の被験者データを示した。

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.14 Figure 4

図 2.7.2.2-9　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の全身放射能残存率の時間推移：2m アーク検出器による測定（個別値）

腸管内の放射能

放射能の約 49%（平均値、範囲：19%～69%）が投与 4 時間後までに消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部）に排出された。この放射能は、投与 24 時間後には約 59%（平均値、範囲：22%～93%）に増加し、投与 48 時間後には約 52%（平均値、範囲：8%～79%）に減少し、投与 72 時間後には約 33%（平均値、範囲：3%～70%）まで減少した。

一方、消化管を部位別にみると、投与 4 時間後以内に投与放射能の 40%（平均値、範囲：19%～69%）が小腸に存在した。投与 24 時間後には 45%（平均値、範囲：17%～57%）の放射能が大腸上部に存在し、投与 1 週間後には 4%（平均値、範囲：0%～18%）に減少した。大腸下部での放射能の最高値は、投与 24～72 時間後にみられ、投与 48 時間後では 17%（平均値、範囲：0%～33%）であった。

画像データから、放射能は血液中から速やかに小腸内に排出され、更に小腸から大腸への移行がみられた。投与 24 時間後にほとんどの被験者において、大腸上部での放射能が最大となり、続いて投与 24～72 時間後に大腸下部での放射能が最大となった。

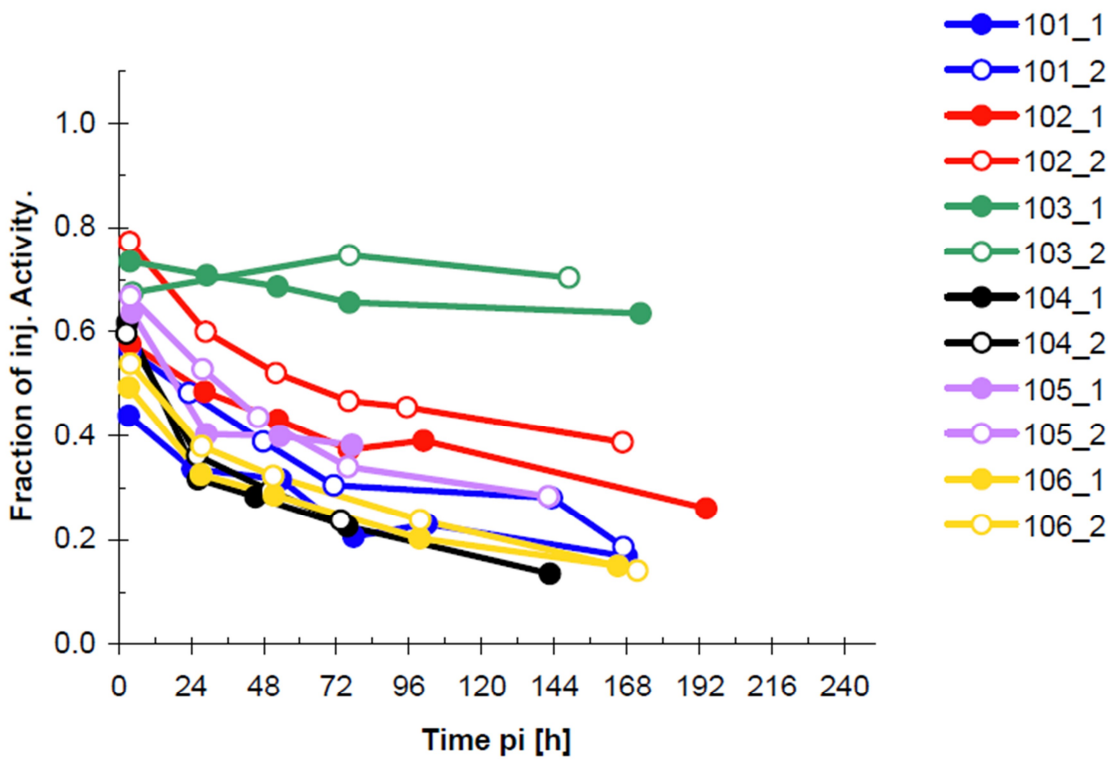
骨中の放射能

各被験者における各投与後の骨への放射能分布の推移を図 2.7.2.2-10 に示す。

平均骨中放射能濃度は、頭部及び両下肢における単位重量当たりの放射能を平均して算出した。全身骨中の放射能量は、単位重量当たりの平均放射能濃度に全身の骨重量を乗じて算出した。頭部及び両下肢を選択した理由は、腸管及び腫瘍へ取り込まれた放射能の影響を受けず、骨へのラジウム 223 の取り込みを評価するためである。

放射能は、速やかに骨に取り込まれた。1 例（被験者番号 103）を除いて、骨中放射能は投与 4 時間後の初回スキャン時点で最高値を示した。投与 4 時間後の骨に取り込まれた放射能の割合は 61%（平均値、範囲：44%～77%）であった。

多くの被験者では、投与直後の骨に取り込まれた放射能の投与放射能に対する割合が 44%～77%とばらつきが大きかったものの、その後、骨中の放射能は同様の速度で減少した。被験者番号 103 は、投与直後の骨への放射能の取り込みが多く、^{99m}Tc-MDP（メチレンジホスホン酸テクネチウム）スキャン画像で確認された骨転移レベル（EOD グレード 4）が高かった。一方、被験者番号 106 も EOD グレード 4 であり、広範な骨転移を有する被験者であったが、投与直後の骨への放射能の取り込みは少ない方であった。



図中シンボルの説明に付した 101_1 及び 101_2 は、それぞれ被験者 No.101 の 1 回目及び 2 回目のデータを表す。以下、同様の方法ですべて（6 例）の被験者データを示した。

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.14 Figure 12

図 2.7.2.2-10　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の骨中残存率の時間推移（個別値）

<u>その他の組織又は臓器中放射能</u>

ガンマカメライメージングにおいて、腎臓、膀胱、肝臓、胆嚢、胃、心臓及び脾臓などの臓器における特異的な取り込みは認められなかった。

線量測定

BAY 88-8223 注射液は骨転移を有する CRPC 患者を対象に評価を行うアルファ線放出核種を含有する初めての放射性医薬品である。ラジウム 223 の物理学的特性としては、半減期が 11.4 日であり、壊変系列の 6 つの子孫核種（ラドン 219、ポロニウム 215、鉛 211、ビスマス 211、タリウム 207、ポロニウム 211）の半減期は数ミリ秒から数分の範囲である。子孫核種を含む完全壊変によるアルファ線エネルギーは 5.4～7.6MeV の範囲であり、全体の放出エネルギーの約 95%を占める。ベータ線エネルギーの平均値は 0.5MeV（放出エネルギー全体の 3.6%）、ガンマ線エネルギーは 0.01～0.90MeV（放出エネルギー全体の 1.1%）である。

臨床試験で得られた体内分布のデータを基に吸収線量の算出を行った。吸収線量の算出は、ベータ線及びガンマ線放出核種用に確立され、広く使用されている MIRD 法に基づくソフトウェ

アである OLINDA/EXM を用いて行った。本ソフトは、飛程の非常に短いアルファ線放出核種には対応していないことから、吸収線量を推定するために適用した仮定を以下に要約する。

- 累積放射能及び滞留時間は、全身、骨、小腸（腸管及び腸内容物）、大腸上部（大腸及び大腸内容物）及び大腸下部（大腸及び大腸内容物）の定量的な画像データから得られた。最終測定時点までのデータを用いた台形積分法により算出した。最終測定時点以降の積分値は、最終の 2 測定時点から推定した消失速度又は物理学的壊変速度に基づいて外挿により求めた。消失速度の推定値が物理学的壊変速度より小さい場合は、物理学的壊変速度を用いて外挿した。

- 骨中放射能は、皮質骨及び骨梁の表面に分布すると仮定し、各々の分布の割合は全骨表面積に占めるそれぞれの割合（皮質骨 38%、骨梁 62%）とした。

- OLINDA/EXM では、アルファ線放出核種の腸管内での分布は均一で、かつアルファ線エネルギーを完全に吸収し、しかも腸管壁の吸収線量は腸内容物の吸収線量と同等であると仮定して計算するため、腸管壁での吸収線量を過大に評価してしまう。このため、小腸の吸収線量については、別途算出を行った。画像測定の結果から、消化管を通して排泄される放射能は、小腸を介して排出され、排便までは消化管内容物中に留まることが示唆されていることから、大腸の吸収線量については、別途算出を行わなかった。OLINDA/EXM の出力において、腸管内容物から大腸上部及び大腸下部での腸管壁に対するアルファ線の寄与は、0 と設定した。この設定は、アルファ壊変が腸管内容物中で起こった場合、アルファ線の飛程は短く、消化管の標的細胞に損傷を与えるには不十分であることから妥当であると考える。この方法は、国際放射線防御委員会（ICRP）の最新のガイドラインとも一致している。

- 画像評価において放射能の蓄積が認められなかった他の軟組織（腎臓、赤色骨髄、心臓壁、肝臓）における累積放射能及び滞留時間は、血液又は血漿中の放射能濃度と臓器内の血液量又は水分量の積として算出した。膀胱の累積放射能及び滞留時間は、尿中の放射能濃度の測定値から算出した。

得られた各臓器・組織の吸収線量を表 2.7.2.2-3 に示す。

BAY 88-8223 を投与したときの吸収線量の推定値は、骨（骨形成細胞）が 1.15Gy/MBq〔4.0MBq 投与した場合（体重 73kg の成人で 55kBq/kgに相当）、4.63Gy〕、赤色骨髄が 0.139Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合、0.557Gy）であった。また、主要排泄臓器での吸収線量の推定値は、小腸壁が 0.00726Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合、0.0292Gy）、大腸壁上部が 0.0323Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合、0.130Gy）、大腸壁下部が 0.0465Gy/MBq（4.0MBq 投与した場合、0.187Gy）であった。他の臓器の吸収線量の推定値は低かった。

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。このことは、アルファ線放出の範囲や空間分布に対する細胞の立体配置に関する前提条件を単純化したため、赤色骨髄に対する吸収線量が過大評価された可能性が考えられる。

表 2.7.2.2-3 BAY 88-8223 投与後の各臓器・組織の吸収線量（平均値）

	Individual emission contributions (Gy/MBq)			Total	CV	Organ Dose in a 73kg Adult given 55kBq/kg
Target organ	Alpha	Beta	Gamma	(Gy/MBq)	(%)	(Gy)
Adrenals	0.00E+00	2.35E-05	9.41E-05	0.00012	56	0.0005
Brain	0.00E+00	2.35E-05	7.52E-05	0.00010	80	0.0004
Breasts	0.00E+00	2.35E-05	2.53E-05	0.00005	120	0.0002
Gallbladder wall	0.00E+00	2.35E-05	2.05E-04	0.00023	14	0.0009
LLI Wall	0.00E+00	4.56E-02	8.49E-04	0.0465	83	0.187
Small intestine wall	3.19E-03	3.60E-03	4.71E-04	0.00726	45	0.0292
Stomach wall	0.00E+00	2.35E-05	1.15E-04	0.00014	22	0.0006
ULI wall	0.00E+00	3.15E-02	8.24E-04	0.0323	50	0.130
Heart wall	1.61E-03	7.07E-05	4.67E-05	0.00173	42	0.0069
Kidneys	2.99E-03	1.08E-04	1.06E-04	0.00320	36	0.0129
Liver	2.79E-03	1.02E-04	8.22E-05	0.00298	36	0.0119
Lungs	0.00E+00	2.35E-05	4.85E-05	0.00007	90	0.0003
Muscle	0.00E+00	2.35E-05	9.54E-05	0.00012	41	0.0005
Ovaries	0.00E+00	2.35E-05	4.62E-04	0.00049	40	0.0019
Pancreas	0.00E+00	2.35E-05	8.82E-05	0.00011	43	0.0004
Red marrow	1.32E-01	6.42E-03	2.02E-04	0.139	41	0.557
Osteogenic cells	1.14E+00	1.49E-02	2.98E-04	1.15	41	4.63
Skin	0.00E+00	2.35E-05	4.86E-05	0.00007	79	0.0003
Spleen	0.00E+00	2.35E-05	6.65E-05	0.00009	54	0.0004
Testes	0.00E+00	2.35E-05	5.96E-05	0.00008	59	0.0003
Thymus	0.00E+00	2.35E-05	3.35E-05	0.00006	109	0.0002
Thyroid	0.00E+00	2.35E-05	4.80E-05	0.00007	96	0.0003
Urinary bladder wall	3.71E-03	1.61E-04	1.56E-04	0.00403	63	0.0162
Uterus	0.00E+00	2.35E-05	2.32E-04	0.00026	28	0.0010
Whole body	2.22E-02	8.08E-04	1.19E-04	0.0231	16	0.0928

LLI: lower large intestine; ULI: upper large intestine

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Appendix 16.1.15 Table 8

結論

BAY 88-8223 の投与後、血液中放射能濃度は速やかに減少し、放射能は主に骨及び腸管に分布した。体内からの主要排泄経路は糞中排泄であった。一方、尿中の放射能濃度は低く、腎臓における吸収線量は低かった。

ガンマカメライメージングにおいて、心臓、肝臓、胆嚢、腎臓、膀胱、胃及び脾臓などの臓器への特異的な取り込みは認められなかった。BAY 88-8223 に由来する放射能の大部分は、骨転移と関連する骨表面の骨形成細胞に分布した。

非骨格系臓器への吸収線量は、毒性を惹起する吸収線量のレベルよりも十分に低かった。骨（骨形成細胞）及び赤色骨髄の吸収線量の推定値は、それぞれ 1.15Gy/MBq 及び 0.139Gy/MBq であった。主な排泄経路である消化管の吸収線量の推定値は、小腸壁が 0.00726Gy/MBq、大腸壁上部が 0.0323Gy/MBq 及び大腸壁下部が 0.00465Gy/MBq と低かった。

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。このことは、アルファ線放出の範囲や空間分布に対する細胞の立体配置に関する前提条件を単純化したため、赤色骨髄に対する吸収線量が過大評価された可能性が考えられる。

2.7.2.2.3 非日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 BC1-08）

参照項目：5.3.3.2.3 A58798

本試験は、骨転移を有する CRPC 患者を対象に BAY 88-8223 を投与したときの薬物動態、体内分布、線量測定及び安全性の検討を目的とした第Ⅰ相試験である。本試験に組入れられた 10 例の男性被験者に対して、55、110 又は 221kBq/kg の BAY 88-8223 を単回投与した。

本試験に組入れられた被験者はすべて白人で、被験者全体の平均年齢は 69.3 歳であった。

全身のガンマ線計測（被験者から 3m のところに設置された非コリメートのガンマ線検出器からなる専用の全身カウンターで測定）及びガンマカメライメージングによる腹部の平面画像並びに経時的に採取した血液検体を用いて体内分布及び薬物動態の評価を行った。

1 回目の全身計測は BAY 88-8223 投与直後に行った。ガンマカメライメージングによる評価を、被験者の初回排尿前及び初回排尿後、更に投与 24、48、96 及び 144 時間後並びにこれ以降の 1 時点で実施した。投与 24 時間後には、投与前の ^{99m}Tc-MDP による骨シンチグラフィ及びフルオロデオキシグルコース（FDG）－ポジトロン断層撮影（PET）画像と比較するため、全身ガンマカメライメージングを実施した。

経時的に測定した画像データを用いて、明らかな取り込み及び残存が認められた臓器における放射能の分布及び動態を検討した。また、血液及び血漿クリアランスの評価のために経時的に血液検体を採取した。

薬物動態

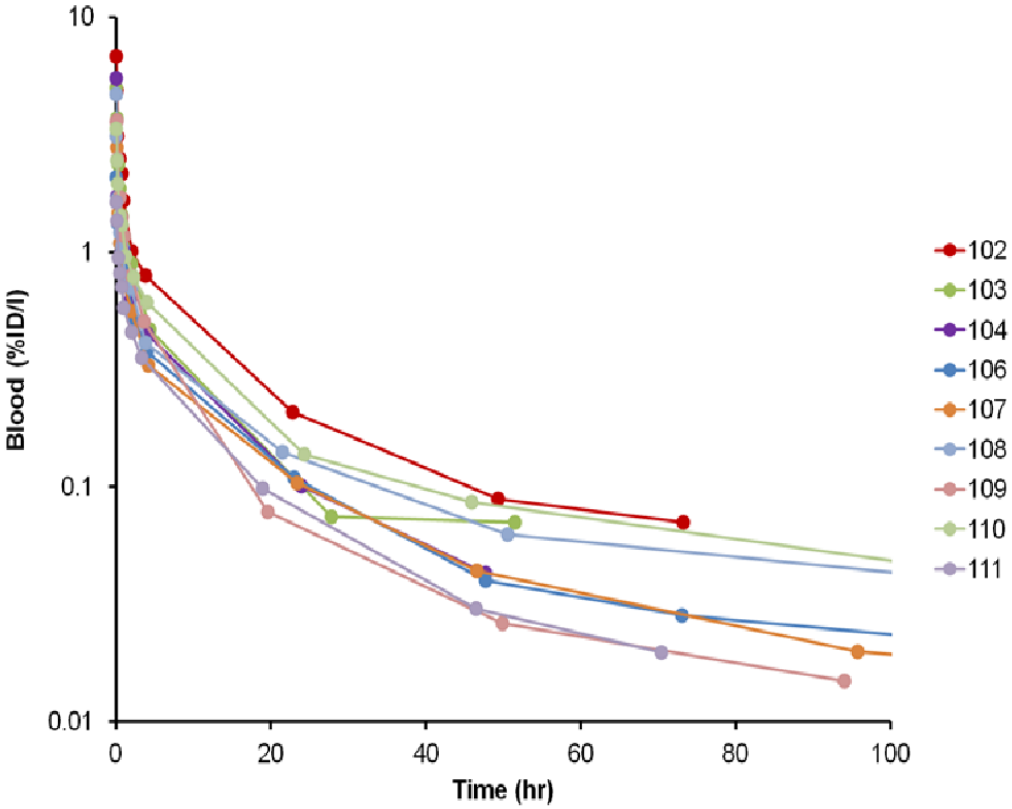
<u>血液及び血漿中の放射能濃度</u>

ベースライン、BAY 88-8223 投与 1、5、15、30、45、60 及び 120 分後並びに放射能の画像評価時点（投与約 4 時間後）に薬物動態評価用の検体を採取した。投与直後時点で検体採取が困難な場合は、投与後 1 時間以内に少なくとも 4 時点の検体を採取することとした。投与日以降については、各被験者の画像評価の来院日に、放射能のカウント値がバックグランド値に低下するまで血液検体を採取した。

被験者番号 101 を除くすべての被験者の血液及び血漿中放射能濃度を測定した（被験者番号 101 は血漿中濃度のみ測定）。血液及び血漿中放射能濃度〔単位容積当たりの投与放射能に対す

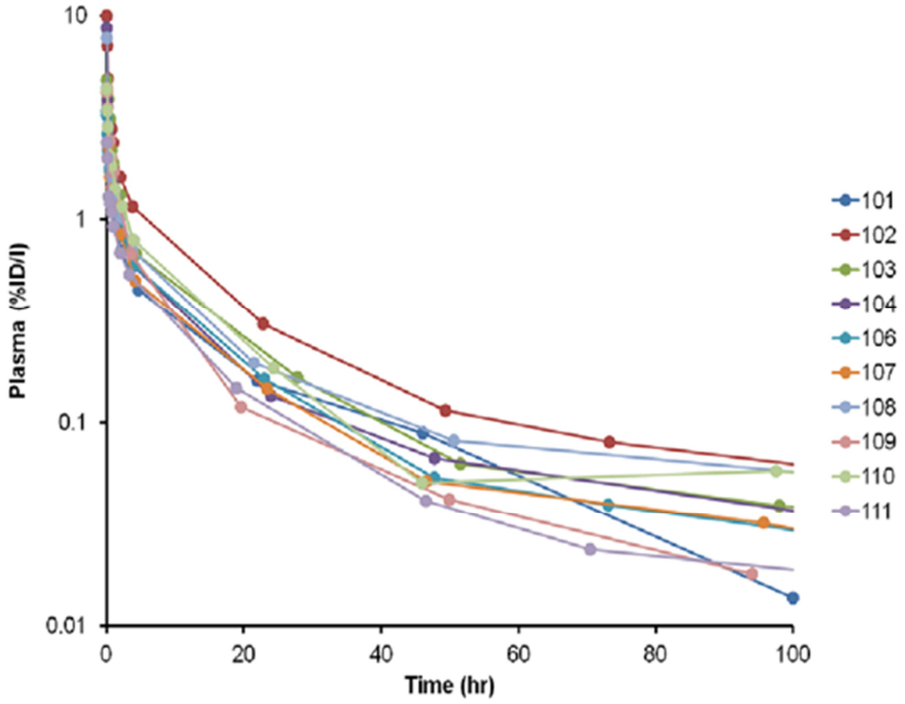
る割合（%ID/L）として示す〕の推移を、それぞれ図 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-12 に示す。血液及び血漿中の放射能の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.2.2-4 に示す。測定された放射能濃度を 2－コンパートメントモデルを用いて、薬物動態学的パラメータを算出した。

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。薬物動態学的パラメータに関して、評価した 3 用量群間（55、110 及び 221kBq/kg 群）に臨床的に意味のある差は認められなかった。



Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 3

図 2.7.2.2-11　BAY 88-8223 単回投与後の血液中放射能濃度の推移（個別値）



Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 3

図 2.7.2.2-12　BAY 88-8223 単回投与後の血漿中放射能濃度の推移（個別値）

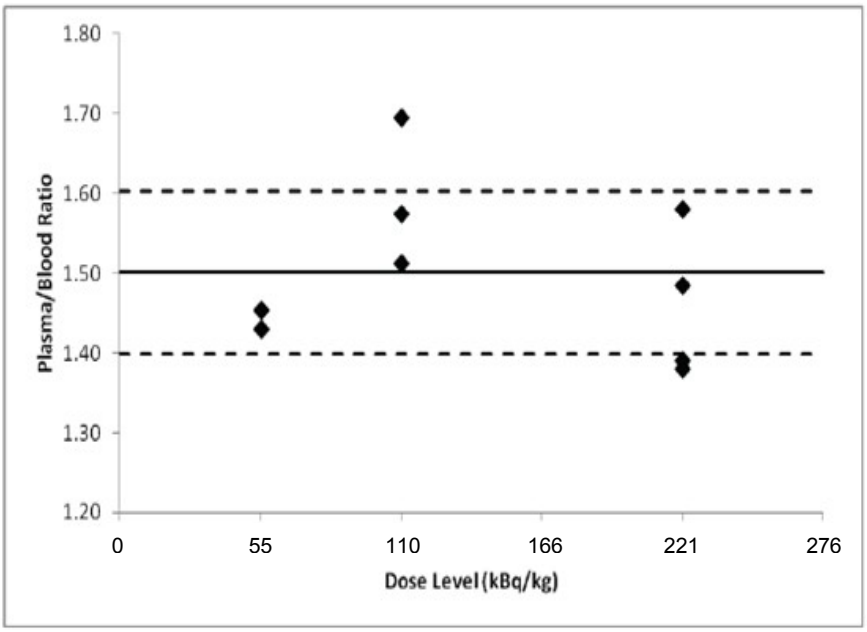
表 2.7.2.2-4　BAY 88-8223 単回投与後の血液及び血漿中放射能の薬物動態学的パラメータ

	Dose			All doses combined	
Parameter	55kBq/kg Median (range)	110kBq/kg Median (range)	221kBq/kg Median (range)	Median (range)	Mean ± SD
Blood					
n	2	3	4	9	
C_{max} (%ID/L)	5.9 (5.0-6.8)	2.8 (2.1-5.5)	3.5 (1.6-4.7)	3.6 (1.6-6.8)	3.9 ± 1.7
$t_{1/2\ fast}$ (h)	0.3 (0.25-0.3)	1.2 (0.7-1.3)	0.7 (0.3-1.2)	0.7 (0.25-1.3)	0.7 ± 0.5
$t_{1/2\ slow}$ (h)	7.4 (6.1-8.7)	22 (14-37)	20 (11-30)	16 (6.1-37)	19 ± 10
V_d (L)	19 (17-22)	64 (55-67)	36 (32-87)	39 (17-87)	46 ± 23
AUC (%ID·h/L)	14 (10-17)	9.7 (9.3-9.8)	10 (7-14)	9.8 (7-17)	11 ± 3
CL (L/h)	8.0 (6-10)	10 (10-11)	10 (7-14)	10 (6-14)	10 ± 3
Plasma					
n	3	3	4	10	
C_{max} (%ID/L)	4.9 (3.4-10)	4.3 (3.2-8.7)	4.3 (2.4-7.8)	4.3 (2.4-10)	5.5 ± 2.6
$t_{1/2\ fast}$ (h)	0.5 (0.4-1.2)	1.3 (0.6-1.4)	0.8 (0.3-1.2)	0.8 (0.3-1.4)	0.9 ± 0.4
$t_{1/2\ slow}$ (h)	20 (17-35)	22 (14-44)	16 (11-23)	19 (11-44)	22 ± 11
V_d (L)	26 (14-31)	41 (26-45)	27 (20-60)	27 (14-60)	32 ± 14
AUC (%ID·h/L)	18 (14-28)	14 (13.5-14.1)	15 (10-18)	14 (10-28)	16 ± 5
CL (L/h)	5.5 (3.6-7.0)	7.3 (7.1-7.4)	6.9 (5.6-9.9)	7.1 (3.6-9.9)	6.7 ± 1.8

SD: 標準偏差
Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Table 16

各用量群（55、110 及び 221kBq/kg 群）における各被験者の測定値に基づく血漿／血液の放射能濃度の比を図 2.7.2.2-13 に示す。

血液中の放射能の 98%以上は血漿中に存在したことから、投与された放射性核種は血液中の細胞成分との結合がないか、もしあっても極めてわずかであることが示唆された。血液中に対する血漿中の放射能濃度の比の平均値は、1.5±0.1（n=9）であった。



各被験者の血漿中／血液中の放射能濃度の比の平均値を示す。
実線は全被験者の平均値、点線は SD を示す。

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 4

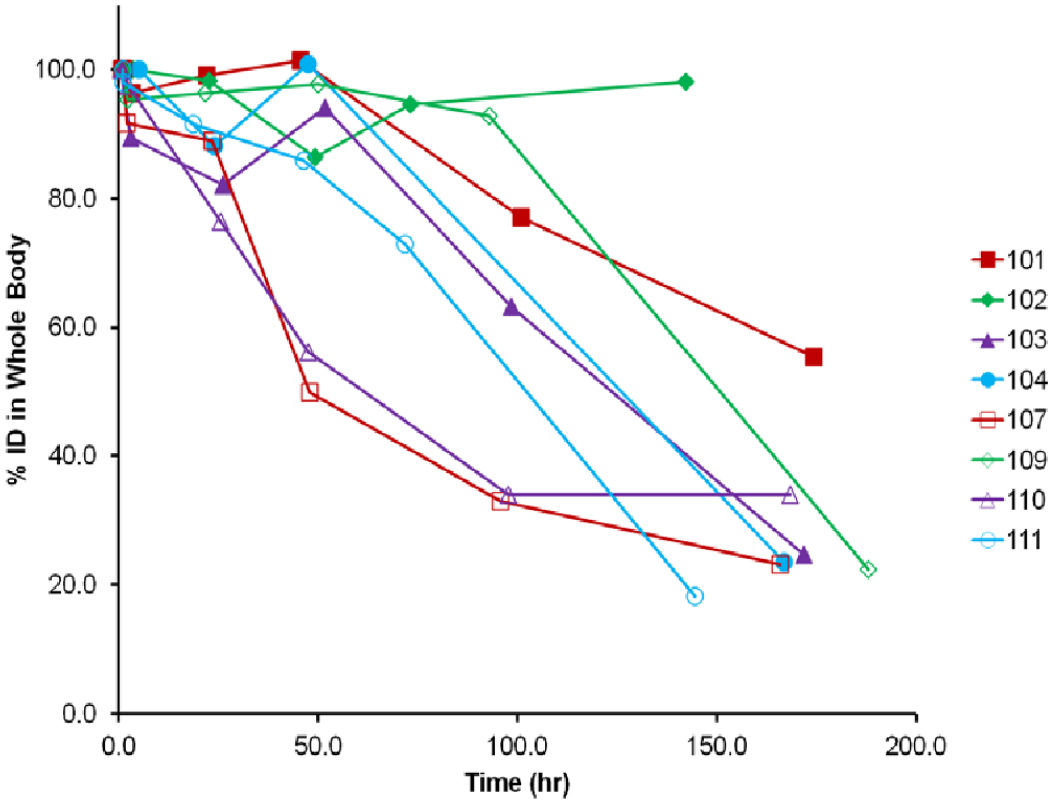
図 2.7.2.2-13　血漿／血液の放射能濃度の比

全身放射能の測定及び放射能排泄率の推定

全身カウンターを用いて全身放射能の測定を行った。専用の全身カウンターの測定値に基づく 10 例中 8 例の全身放射能の推移を図 2.7.2.2-14 に示す。

全身放射能は、投与放射能に対する割合（%ID）として示した。被験者番号 106 及び 108 の 2 例については、1 例では投与 24 時間後より前に実施した全身放射能の測定が信頼性に欠け（被験者番号 106）、他の 1 例では背部痛のため投与翌日以降の全身放射能の測定が実施できなかったため（被験者番号 108）、全身放射能の測定結果に含めなかった。

投与翌日（投与 23±2 時間後）の投与放射能に対する体内残存率は、90%（中央値、範囲：76%～99%）であった。

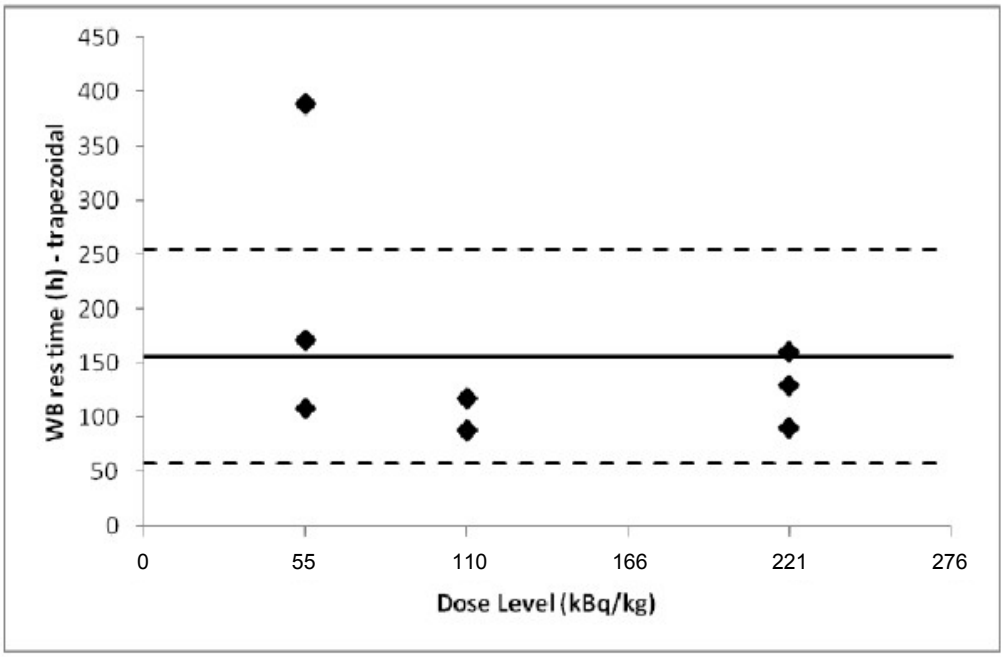


Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 5

図 2.7.2.2-14　BAY 88-8223 単回投与後の全身放射能の経時的推移（個別値）

各用量群の各被験者における全身の放射能の滞留時間を図 2.7.2.2-15 に示す。

全身放射能の滞留時間に関して、3 用量群間（55、110 及び 221kBq/kg 群）に明らかな差はみられなかった。



各被験者の全身の滞留時間（◆）を示す。
実線は全被験者の平均値、点線は SD を示す。

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 6

図 2.7.2.2-15　全身放射能の滞留時間（個別値）

BAY 88-8223 投与後における初回排尿時の尿中放射能、全身画像の評価時における腸管での放射能、最終測定時までに排泄された放射能の推定値を表 2.7.2.2-5 に示す。初回排尿時の尿中に排泄された放射能は、排尿前と排尿後に得られた全身のカウント数の差（6 例）を用いて推定した。

初回排尿時の測定までの時間の中央値は、2.4 時間（範囲：1.2～3.3 時間）であった。

初回排尿時の尿中への放射能の排泄率は約 5%（中央値）と推定された。放射能の主要排泄経路は糞中排泄であった。全身イメージングの評価時（投与約 24 時間後）において、消化管（大腸）に存在する放射能の中央値は 52%であった。全身放射能の最終測定時（投与約 7 日後）までに投与放射能の 76%（中央値）が体内から排泄された。1 例（被験者番号 102）は、最終測定時（投与 6 日後）までに体外への排泄がほぼなかった。しかし、投与 24 時間後の腸管における放射能の割合は、他の被験者と同様であったことから、本被験者の排泄は便秘のために遅延したと考えられた。

表 2.7.2.2-5 BAY 88-8223 単回投与後の全身放射能測定及びイメージングにより推定した尿中及び糞中排泄率

Subject Number	Urine		Feces	Amount excreted from whole body count	
	Time of first void (h)	%ID excreted in first void whole body count	%ID in large intestine at -24h whole body scan	Time of last count (days)	Total %ID excreted from whole body
101	3.3	4.3	43	7.3	45
102	NA	NA	61	5.9	2
103	3.0	11.1	43	7.2	75
104	NA	NA	52	7.0	76
106	NA	NA	49	NA	NA
107	2.1	8.5	58	6.9	77
109	2.3	5.0	59	7.8	78
110	2.5	2.8	40	7.0	66
111	1.2	2.0	53	6.0	82
Median	2.4	4.7	52	7.0	76
Mean ± SD	2.4 ± 0.7	5.6% ± 3.5	51% ± 8	6.9 ± 0.6	63% ± 27

NA: Not available

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 17

体内分布

腸管内の放射能：ガンマカメライメージング法による測定

ガンマカメライメージングによる評価は、肝臓下部、脾臓、腸管、腎臓、腰椎及び膀胱などの解剖学的部位を含む腹部を中心に行った。投与 24 時間後の評価時点までの一連の正面画像において可視化可能であった腸管全体を関心領域とした。投与 24 時間後の全身スキャンで得られた腸管と全身のカウント数の比が時間にかかわらず一定とみなし、全身の総カウント数に対する腸管のカウント数の 24 時間値の比を用いて、関心領域での投与放射能に対する割合に変換した。

腸管内の放射能の経時的変化を表 2.7.2.2-6 に示す。放射能の小腸への排出は速やかであり、最終的に小腸に到達した放射能全体の半分が投与 10 分後までに排出された。腸管内の放射能は継時的に増加し、投与 24 時間後には投与放射能の約 50%に達した。標準偏差（SD）が小さいことから、消化管への排出は、被験者間でほぼ同様であったと考えられる。

表 2.7.2.2-6 BAY 88-8223 単回投与後の腸管内放射能の経時的変化（投与放射能に対する割合%）

Time	Uptake in intestine % mean injected dose ± standard deviation
10 min	24 ± 3
20 min	25 ± 3
30 min	26 ± 3
40 min	28 ± 3
2.7 ± 0.7h	40 ± 6
23 ± 2h	51 ± 8

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 18

投与 24 時間後以降の経時的な画像の目視評価では、放射能は初期の腸管への排出のばらつきよりも、むしろ大腸通過の速度のばらつきの方が大きかった。このことは、放射能が体外に排泄され始めるまでの時間に、大きなばらつきが認められた全身放射能のデータからも示唆されている（図 2.7.2.2-14）。

画像の目視評価

小腸については、投与日のガンマカメライメージング法において明確に可視化することができた。胆嚢は、いずれの画像においても可視化できなかった。小腸内への放射能の排出は、投与 3 分後に開始したダイナミックスキャンの最初の 10 分間に認められた。この小腸内への排出を示す放射能は投与 4 時間後までの画像評価時点まで認められたが、投与翌日以降の画像評価時点では放射能は認められず、放射能は小腸を通過し大腸に移行した。投与 24 時間後以降の経時的な画像の目視評価によって、放射能は小腸から上行及び横行結腸へ移行し、更に腸管からの体外への排泄に重要な下行結腸へ移行することが、最終時点（投与約 7 日後）の画像評価によって示された。各評価時点の腸管の放射能には、大きな被験者間のばらつきが認められた。すべての被験者において、S 字結腸での放射能が認められた後に、全身計測のカウント数に大きな減少がみられた。このことから、被験者間で認められた放射能の大きなばらつきは、排便の習慣（便秘の状態や排便の頻度）に起因することが示唆された。

肝臓や腎臓などの体幹臓器では、投与後初期に低い放射能レベルが可視化された。投与 4 時間後までの画像では、消化管及び数例の被験者の骨を除いて、いずれの臓器も可視化できなかった。骨への放射能分布率は、^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィによって評価される骨病変の量に大きく依存していた。

骨中の放射能

全身スキャンの結果と各被験者の転移病変部位を確認するために行った直近の骨シンチグラフィを比較した。すべての結果において、2 種類の放射性トレーサー（^{99m}Tc-MDP 及びラジウム 223）の分布に高い相関が認められた。定性的な目視評価による投与放射能に対する骨への移行の程度は、^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィで評価した骨病変の量と関連していた。本試験の全身スキャンの評価時点（投与 24 時間後）では、腸管内の放射能が極めて高かったため、骨内の放射能の割合を定量的に測定することができなかった。

骨病変部のラジウム 223 の取り込みに関して、正常骨と比較したデータを収集するため、投与 24 時間後の全身画像から各被験者の放射能存在部位（ホットスポット）を選択し、対側部の正常骨と各病変部のカウント数の比を算出した結果を表 2.7.2.2-7 に示す。

算出した比は、1.01（被験者番号 101、正常骨とほぼ同様）から 3.15（被験者番号 104、右大腿骨遠位部）の範囲であった。これらの値は、ガンマカメラの空間分解能の限界（全身スキャンで約 6～8mm）よりも対象部位の容積が小さく、病変部と正常骨の放射能の比を過小評価していると考えられ、部分容積効果の大きな補正が必要となる。すなわち、直径 8mm 未満の病変部に関しては、病変部の大きさが小さくなるほど撮影された画像シグナル強度が真の値よりも弱くなる。しかしながら、病変部の真の大きさが分からないため、部分容積効果の補正は不可能であった。

ほとんどの場合、ホットスポットは腫瘍病巣と一致するが、被験者番号 106 で認められた退行性骨疾患などの非悪性疾患とも一致する可能性がある。

表 2.7.2.2-7 骨病変部（ホットスポット）と正常骨のカウント数の比（部分容積効果の補正なし）

Subject Number	Hot spot # 1		Hot spot # 2	
	Ratio	Site	Ratio	Site
101	1.01	L humerus	1.55	L femur
102	1.28	R humeral head	1.19	L iliac
103	1.41	L femur	1.42	R humerus
104	3.15	R distal femur	1.36	L humeral head
106	1.18	Sacrum	2.04	Degenerative disease R hip
107	1.41	Upper spine	1.14	L acetabulum
109	2.03	R scapula	1.23	Thoracic spine
110	2.43	Pubic	1.72	L iliac
111	1.74	R humerus		

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 19

その他の組織・臓器中放射能

投与 4 時間後の画像評価において、腎臓、膀胱、肝臓、胆嚢、胃、心臓及び脾臓などの他の臓器・組織における特異的な取り込みは認められなかった。投与後の初期の評価時点においては、数例の被験者で肝臓及び腎臓にのみ一過性の放射能が認められた。この一過性の放射能は、BAY 88-8223 の投与後初期の血漿中での高濃度放射能及び注射液自体に平衡レベルで存在する放射性子孫核種（鉛 211 及び／又はビスマス 211）が関連している可能性が考えられる。他の組織・臓器における滞留時間及び吸収線量の推定は行わなかった。

子孫核種の体内分布

各画像評価時点の各被験者の親核種のラジウム 223 から放出される放射線による画像とビスマス 211（ラジウム 223 の壊変系列におけるアルファ線放出の最終子孫核種）からの画像にほとんど違いは認められなかった。更に、消化管内、肝臓及び骨での親核種由来とビスマス 211 由来の放射能カウントの比が、投与後ほぼ一定に推移した。よって、子孫核種のビスマス 211 の画像は、壊変系列の上流の親核種であるラジウム 223 の画像を完全に反映し、ラジウム 223 は血液中から消失した後、骨及び消化管に取り込まれ、子孫核種の再分布は認められないと考えられた。

線量測定

本試験では、すべての臓器の吸収線量の評価ができないため、画像評価法によって特定の臓器に対する吸収線量を推定した。対象となる臓器は見かけ上取り込みが観察された臓器とし、取り込みが一時的な臓器（腸管、肝臓及び腎臓）、又は吸収線量の評価が限定的である可能性のある臓器（赤色骨髄）であっても対象とした。大腸及び骨については、吸収線量の推定を行わなかった。算出したアルファ線の吸収線量（投与した BAY 88-8223 の MBq 当たりの吸収線量：mGy/MBq）を表 2.7.2.2-8 に示す。

赤色骨髄の吸収線量は、血漿中の放射性核種からの照射に基づいて推定した。推定の際には、注射液中に平衡状態で存在する子孫核種（鉛 211）が速やかに赤血球中に分布し、赤血球中での壊変の一部が赤色骨髄の照射に寄与するという仮説も考慮した（表 2.7.2.2-8 の Red Marrow[b] として表示）。

腎臓の吸収線量は、血漿中の放射性核種からの照射に基づいて推定した。推定の際には、注射液中に平衡状態で存在する子孫核種（ビスマス 211）が速やかに腎臓に分布し、腎臓で壊変するという仮説も考慮した（表 2.7.2.2-8 の Kidney[a] として表示）。

なお、アルファ線の吸収線量の推定は、仮説に基づくものであるため、不確実性を伴うことを考慮する必要がある。

表 2.7.2.2-8 BAY 88-8223 単回投与後の各臓器におけるアルファ線の吸収線量（単位：mGy/MBq）

Subject	SI Wall	Kidney	Kidney[a]	Liver	Red Marrow	Red Marrow[b]
101	4.5	1.6	2.2	1.5	0.8	0.9
102	6.3	3.1	3.7	2.9	1.6	1.7
103	4.5	2.0	2.6	1.8	1.0	1.1
104	5.3	1.6	2.2	1.5	0.8	0.9
106	5.0	1.5	2.1	1.4	0.8	0.8
107	5.9	1.4	2.1	1.3	0.8	0.8
108	5.2	2.0	2.6	1.8	1.0	1.1
109	6.0	1.4	2.0	1.3	0.7	0.8
110	4.1	2.0	2.6	1.8	1.0	1.1
111	5.5	1.1	1.8	1.0	0.6	0.6
Median (range)	5.3 (4.1, 6.3)	1.6 (1.1, 3.1)	2.2 (1.8, 3.7)	1.5 (1.0, 2.9)	0.8 (0.6, 1.6)	0.9 (0.6, 1.7)
Mean ± SD	5.2 ± 0.7	1.8 ± 0.6	2.4 ± 0.6	1.6 ± 0.5	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3

SI = small intestine
a: 注射液中に平衡状態で存在する子孫核種（ビスマス 211）が速やかに腎臓に分布し、腎臓で壊変すると仮定
b: 注射液中に平衡状態で存在する子孫核種（鉛 211）が速やかに赤血球中に分布し、赤血球中での壊変の一部が赤色骨髄の照射に寄与すると仮定.

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 21

本試験では骨への分布を評価しなかったため、骨梁表面に存在するアルファ線放出核種の吸収線量に対する寄与は評価しなかった。赤色骨髄におけるアルファ線の吸収線量の推定値は、0.9±0.3mGy/MBq であった。この吸収線量の推定値は、骨梁表面に存在するアルファ線放出核種の線量を含まず、他の試験（試験 BC1-05）における吸収線量の算出値よりも明らかに低いことから、過小評価されている可能性が高いと考えられる。

小腸壁、腎臓及び肝臓の吸収線量の推定値は、それぞれ 5.2±0.7mGy/MBq、1.8±0.6mGy/MBq 及び 1.6±0.5mGy/MBq であった。腸壁内において放射線の影響を最も受けやすいのは、陰窩内の幹細胞である。本試験の体内分布の結果から、投与された放射能が投与後速やかに小腸壁を通して主に腸管内に排出され、糞中に排泄されるまで腸管内容物中に存在することが示されている。幹細胞を含む小腸壁の吸収線量は、これらの臓器や細胞を通過し、腸管内容物に取り込まれるまでの放射能の通過時間の推定値に基づくモデルから算出した。放射能が腸管内容物に到達した後は、臓器内で放出されるアルファ線の飛程が短いため（100μm 未満、2～10 細胞径に相当）、上行及び下行結腸の陰窩細胞に対するアルファ線の影響はほとんどないと考えられる。

BAY 88-8223 投与被験者から外部放出される線量

電離箱（Victoren 451B-RYR）を用いて、BAY 88-8223 投与後の被験者から放出されるガンマ線の一定期間ごとの実効線量を被験者から 0（直接接触）、0.3 及び 1m の距離で測定した。測定

結果の記述統計量を表 2.7.2.2-9 に示す。実効線量率（μSv/h）は 3 用量群の平均値として評価した。

BAY 88-8223 投与に伴う被験者の直接接触における実効線量率の最大値は、低用量のベータ線放出核種の結果と比べても非常に低く、診断用として一般的に用いられる多くの核種と比較してもその実効線量率は低かった。このため、被験者と関わる医療従事者や家族に対する保健物理学的な問題はないと考えられる。

表 2.7.2.2-9　BAY 88-8223 単回投与後の被験者からの実効線量率（単位：μSv/h）

Time after administration		～0h			～24h			～48h			～144h		
	Activity(MBq)	Contact	0.3m	1m	Contact	0.3m	1m	Contact	0.3m	1m	Contact	0.3m	1m
Mean	10.6	4.61	1.35	0.529	5.50	0.925	0.343	6.38	1.14	0.300	0.450	0.170	0.0650
Max	25.6	11.0	2.40	1.50	10.0	2.70	1.000	13.0	2.50	0.500	0.500	0.250	0.100
Min	4.21	1.20	0.450	0.130	1.40	0.100	0.0400	2.00	0.500	0.100	0.400	0.100	0.0500
SD	6.93	3.03	0.636	0.376	3.56	1.20	0.442	4.68	0.936	0.183	0.0577	0.0626	0.0238
n	12	12	13[a]	13[a]	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Note: In the above table, all available emanating-dose data are summarized irrespective of the dose group and the dose number (first or second dose of a patient).

a: One subject is included twice in this data set because two of his measurements were done within the 0h time window.

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Table 24

結論

BAY 88-8223 投与後、血液中放射能濃度は速やかに減少した。投与翌日（投与 23±2 時間後）の投与放射能に対する全身放射能の体内残存率は、90%（中央値、範囲：76%～99%）であった。

BAY 88-8223 の体内からの主要排泄経路は糞中排泄であった。投与約 24 時間後の全身画像において、放射能の 52%（中央値、範囲：40%～61%）は消化管（大腸）に認められた。全身放射能の最終測定時（投与約 7 日後）までに投与放射能の 76%（中央値、範囲：2%～82%）が体内から排泄された。

体内分布の結果から、投与された放射能は投与後速やかに小腸壁を介して腸管内へ排出され、糞として排便されるまで腸管内容物中に存在することが示された。投与 24 時間後までに投与放射能の約 50%が腸管内に排出されるが、そのうちのほぼ半分は投与 10 分後までに腸管内に排出された。消化管への排出は、被験者間でほぼ同様であった。

投与 24 時間後以降の経時的な画像の目視評価によって、放射能は小腸から上行及び横行結腸へ移行し、更に腸管からの体外への排泄に重要な下行結腸へ移行することが、最終時点（投与約 7 日後）の画像評価によって示された。腸管の通過速度には、被験者間で大きなばらつきが認められたが、それは試験期間中の排便回数に起因すると考えられた。

投与 4 時間後の画像評価において、腎臓、膀胱、肝臓、胆嚢、胃、心臓及び脾臓などの他の臓器・組織における特異的な取り込みは認められなかった。投与後の初期の評価時点においては、数例の被験者で肝臓及び腎臓にのみ放射能が認められた。

子孫核種であるビスマス 211 の画像評価は、親核種の画像を正確に反映していたので、ビスマス 211 の再分布は全被験者のいずれの画像評価時点においても認められなかった。したがって、ラジウム 223 は血液中から消失した後、一旦消化管や骨などに取り込まれると、子孫核種の再分布は起こらないことが示された。

赤色骨髄、小腸壁、腎臓及び肝臓に対するアルファ線による吸収線量の推定値は、それぞれ 0.9±0.3mGy/MBq、5.2±0.7mGy/MBq、1.8±0.6mGy/MBq 及び 1.6±0.5mGy/MBq であった。

2.7.2.2.4 日本人の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：5.3.3.2.4 PH-37860

本試験は、日本人の骨転移を有する CRPC 患者に BAY 88-8223 を投与したときの安全性、薬物動態、体内分布及び線量測定の検討を目的とした多施設共同、非盲検試験である。本試験はコホート 1、コホート 2 及び拡大コホートからなり、コホート 1 及びコホート 2 では、各 3 例の CRPC の男性患者に対して、それぞれ 55 及び 110kBq/kgの BAY 88-8223 を単回投与した。本試験に組入れられた被験者はすべて日本人で、各コホートの被験者の平均年齢は、コホート 1 が 73.3 歳、コホート 2 が 71.7 歳であった。コホート 1 及びコホート 2 では、薬物動態、体内分布及び線量測定を検討するために以下の撮像及び検体採取を行った。

ガンマカメライメージング法を用いて各被験者の全身放射能を測定した。BAY 88-8223 の投与後早期の段階（0～6 時間：排尿前及び排尿後）、投与 24、48、72、96、144 時間後及び 8 日後の時点において、ガンマカメライメージング（最大 7 回）を行った。

血液中及び血漿中放射能の薬物動態の評価のために、BAY 88-8223 投与 72 時間後まで経時的に血液検体を採取した。

また、投与 48 時間後まで各被験者の尿を採取した。蓄尿は 0～4 時間、4～8 時間、8～24 時間及び 24～48 時間とした。更に、投与 72 時間後まで糞検体を採取した。

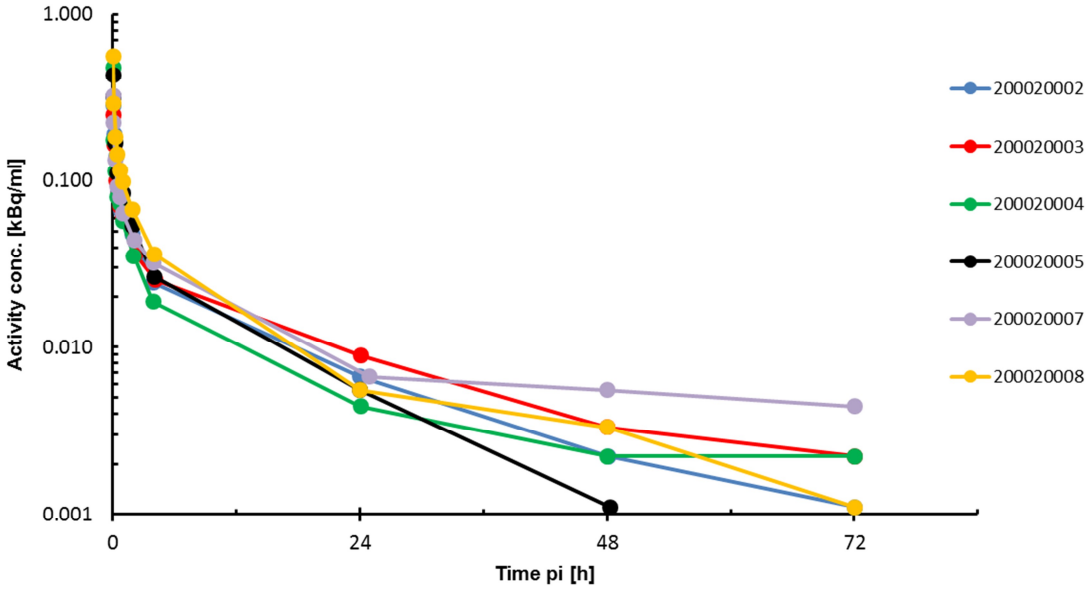
明らかな病勢進行がなく、臨界毒性がみられないと治験責任（分担）医師が判断した場合、コホート 1 及びコホート 2 の被験者に対する追加投与を可能とした。いずれのサイクルも 1 サイクルを 28 日間とし、サイクル 2 以降は BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに投与した（サイクル 1 の投与を含めてコホート 1 は最大 6 回、コホート 2 は最大 5 回までの投与）。また、コホート 1 の単回投与の安全性が確認された後、拡大コホートの被験者（13 例）を組入れ、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与した。

薬物動態

血液及び血漿中の放射能濃度

各被験者について BAY 88-8223 投与後の血液及び血漿中放射能濃度の推移を、それぞれ図 2.7.2.2-16 及び図 2.7.2.2-17 に示す。BAY 88-8223 単回投与時の血液及び血漿中放射能濃度の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

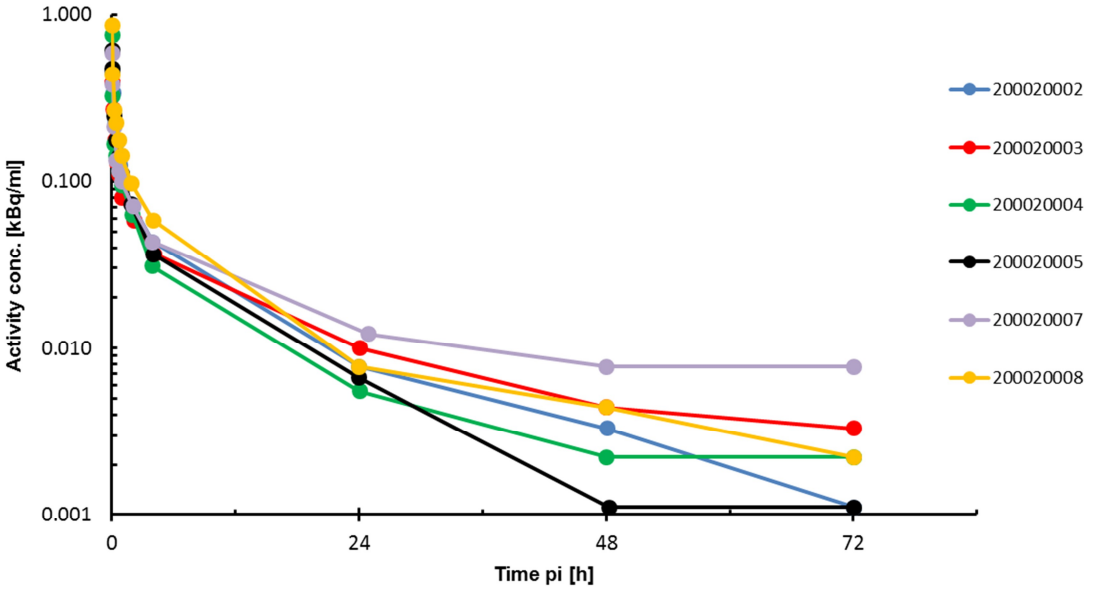
血液及び血漿中放射能濃度は投与後に速やかに減少した。BAY 88-8223 単回投与後の血液及び血漿中放射能濃度推移は、コホート 1 及びコホート 2 でほぼ同様であった。BAY 88-8223 投与 1 分後での血液中放射能濃度（C_{max}）の幾何平均値は、コホート 1 では 0.323kBq/mL、コホート 2 では 0.425kBq/mL であった。血液中放射能濃度は、多相性の消失相を示して低下し、投与 72 時間後にはコホート 1 では 0.0018kBq/mL、コホート 2 では 0.0022kBq/mL となった。血液中放射能濃度の終末相での消失半減期の幾何平均値は、コホート 1 では 18.8 時間、コホート 2 では 15.4 時間であった。血液中放射能濃度の AUC は、コホート 1 では 0.674kBq·h/mL、コホート 2 では 0.812kBq·h/mL であった。コホート 2 の放射能の曝露量はコホート 1 よりもわずかに高かった。本試験では、各コホートの被験者数は少なかったが、投与放射能量で補正した曝露量〔$AUC(0-t_{last})/D$〕は、コホート 1 で 0.157h/L、コホート 2 で 0.115h/L、C_{max}/D は、コホート 1 で 0.080/L、コホート 2 で 0.064/L とほぼ同様であったことから、薬物動態におおむね用量比例性が認められた。



200020002, 200020003, and 200020004 comprised Cohort 1. 200020005, 200020007, and 200020008 comprised Cohort 2.

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-7

図 2.7.2.2-16　BAY 88-8223 単回投与後の血液中放射能濃度の推移（個別値）



200020002, 200020003, and 200020004 comprised Cohort 1. 200020005, 200020007, and 200020008 comprised Cohort 2.

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-8

図 2.7.2.2-17　BAY 88-8223 単回投与後の血漿中放射能濃度の推移（個別値）

表 2.7.2.2-10 BAY 88-8223 単回投与後の血液中及び血漿中放射能の薬物動態学的パラメータ

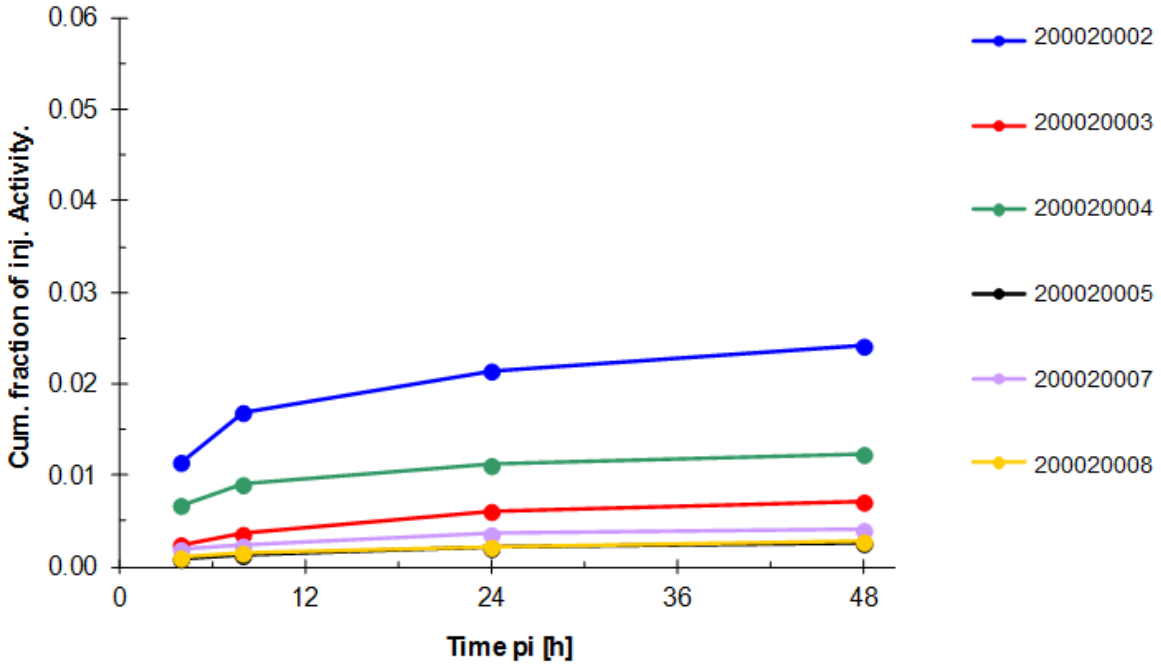
			Blood		Plasma	
Parameter (Unit)	Cohort	n	Geom. Mean	Geom. CV(%)	Geom. Mean	Geom. CV(%)
AUC (kBq·h/mL)	Cohort 1	3	0.674	13.9	0.960	13.2
	Cohort 2	3	0.812	21.2	1.21	29.3
$AUC(0-t_{last})$ (kBq·h/mL)	Cohort 1	3	0.633	15.1	0.917	12.9
	Cohort 2	3	0.762	16.8	1.13	22.8
$AUC(0-t_{last})/D$ (h/L)	Cohort 1	3	0.157	14.9	0.227	10.1
	Cohort 2	3	0.115	15.1	0.170	21.1
CL (L/h)	Cohort 1	3	5.99	15.3	4.20	12.0
	Cohort 2	3	8.17	21.2	5.50	29.0
C_{max} (kBq/mL)	Cohort 1	3	0.323	35.6	0.517	34.8
	Cohort 2	3	0.425	28.3	0.675	20.9
C_{max}/D (/L)	Cohort 1	3	0.080	40.9	0.128	39.9
	Cohort 2	3	0.064	22.0	0.102	13.6
MRT_{IV} (h)	Cohort 1	3	20.5	19.3	17.2	24.3
	Cohort 2	3	16.7	62.6	17.7	64.8
$t_{1/2}$ (h)	Cohort 1	3	18.8	19.7	17.0	20.8
	Cohort 2	3	15.4	53.3	17.9	43.2
V_{ss} (L)	Cohort 1	3	123	16.8	72.4	14.6
	Cohort 2	3	137	38.0	97.2	33.0
V_z (L)	Cohort 1	3	163	22.7	103	17.1
	Cohort 2	3	182	29.7	142	16.2

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.4/14, Table 14.4/16

放射能の尿中及び糞中排泄

各被験者における放射能の尿中への累積排泄率の推移を図 2.7.2.2-18 に示す。累積排泄率は、各評価時点における尿中排泄された累積放射能を投与放射能量で除して算出した。

放射能の尿中排泄はわずかであった。投与 24 時間後までの全被験者の累積尿中排泄率（平均値±SD）は 0.8%±0.8%（範囲：0.2%～2.1%）であった。投与 48 時間後までの全被験者の累積尿中排泄率（平均値±SD）は 0.9%±0.8%（範囲：0.3%～2.4%）であった。



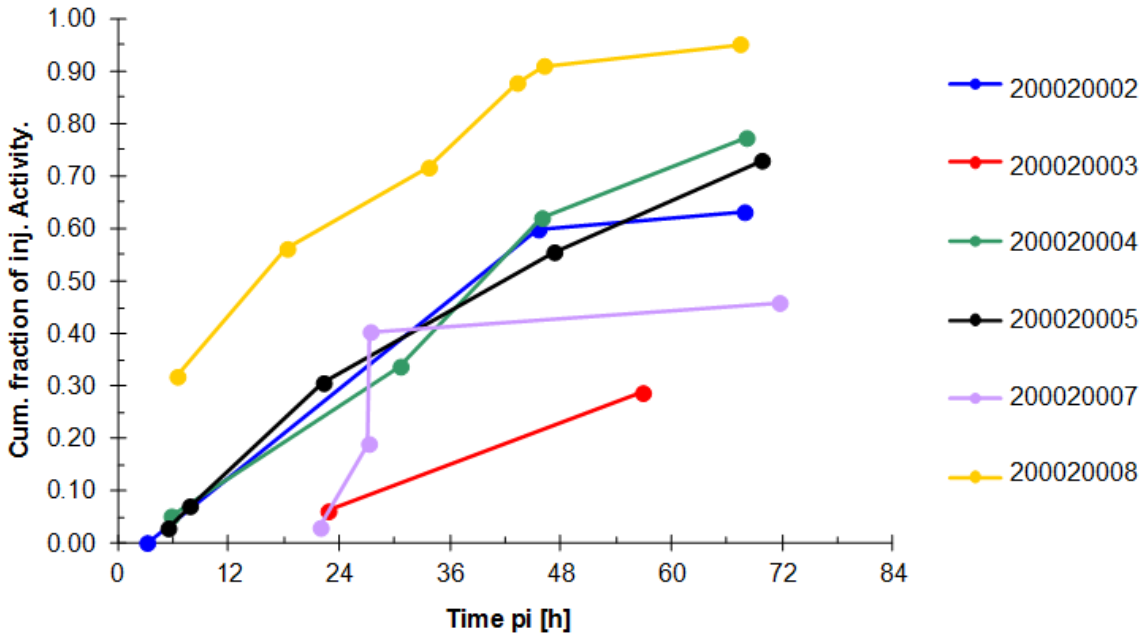
200020002, 200020003, and 200020004 comprised Cohort 1. 200020005, 200020007, and 200020008 comprised Cohort 2.

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-11

図 2.7.2.2-18　BAY 88-8223 単回投与後の放射能の累積尿中排泄率（個別値）

各被験者の糞中への放射能の累積排泄率の推移を図 2.7.2.2-19 に示す。累積排泄率は、各評価時点における糞中排泄された累積放射能を投与放射能量で除して算出した。

投与 24 時間後までの全被験者の累積糞中排泄率（平均値±SD）は 17%±22%（範囲：0%～56%）であった。投与 72 時間後までの全被験者の累積糞中排泄率（平均値±SD）は 64%±24%（範囲：29%～95%）であった。



200020002, 200020003, and 200020004 comprised Cohort 1. 200020005, 200020007, and 200020008 comprised Cohort 2.

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-13

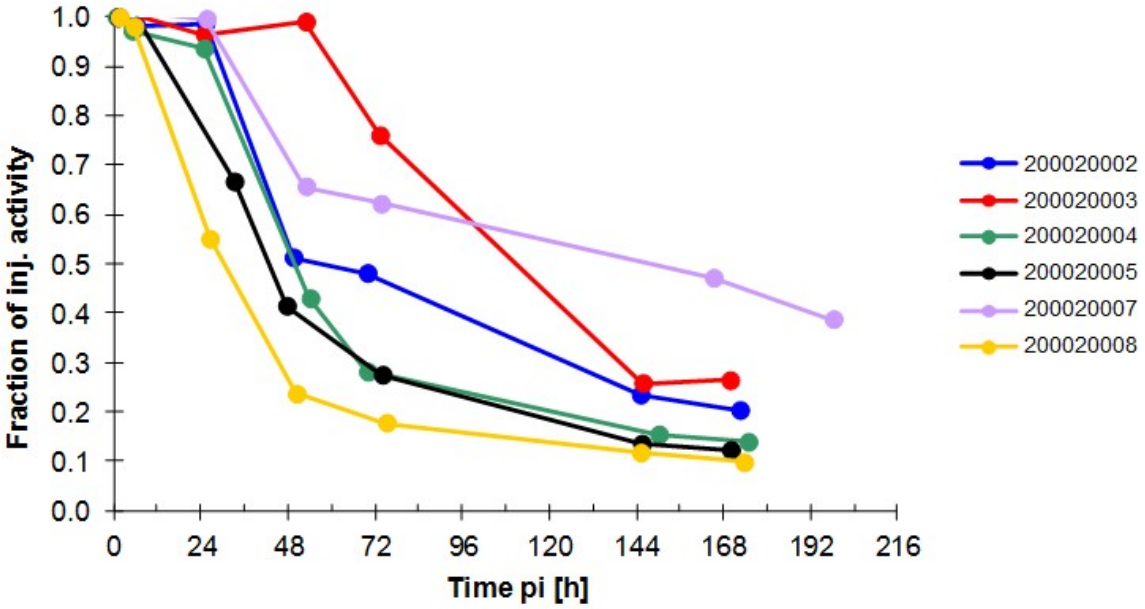
図 2.7.2.2-19　BAY 88-8223 単回投与後の放射能の累積糞中排泄率（個別値）

体内分布

全身の放射能

各被験者の BAY 88-8223 投与後の全身放射能の残存率の推移を図 2.7.2.2-20 に示す。

投与 24 時間後での全身放射能の残存率（平均値±SD）は 85%±19%（範囲：55%～100%）であった。また、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。



200020002, 200020003, and 200020004 comprised Cohort 1. 200020005, 200020007, and 200020008 comprised Cohort 2.

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-15

図 2.7.2.2-20　BAY 88-8223 単回投与後の全身放射能残存率の時間推移：ガンマカメライメージング法による測定（個別値）

腸管内の放射能

投与 6 時間後の消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部）において投与放射能の 64%±23%（平均値±SD、範囲：22%～85%）が検出された。投与放射能に対する消化管内の放射能の割合は、投与 24 時間後には 52%±19%（平均値±SD、範囲：32%～78%）、投与 48 時間後には 31%±24%（平均値±SD、範囲：4%～76%）、投与 72 時間後には 21%±18%（平均値±SD、範囲：5%～53%）に低下した。投与 8 日後の最終スキャン時点における投与放射能に対する消化管内の放射能の割合は 3%±4%（平均値±SD、範囲：0%～9%）であった。

小腸では、投与 6 時間後において投与放射能の 20%±14%（範囲：0%～39%）が検出された。投与 24 時間後のスキャンまでに、小腸内に排出された放射能はすべて小腸を通過した。

投与放射能に対する大腸上部の放射能の割合は、投与 24 時間後では 36%±17%（範囲：19%～59%）であり、投与 48 時間後には 18%±12%（範囲：3%～38%）、投与 8 日後には 1%±2%（範囲：0%～4%）に低下した。

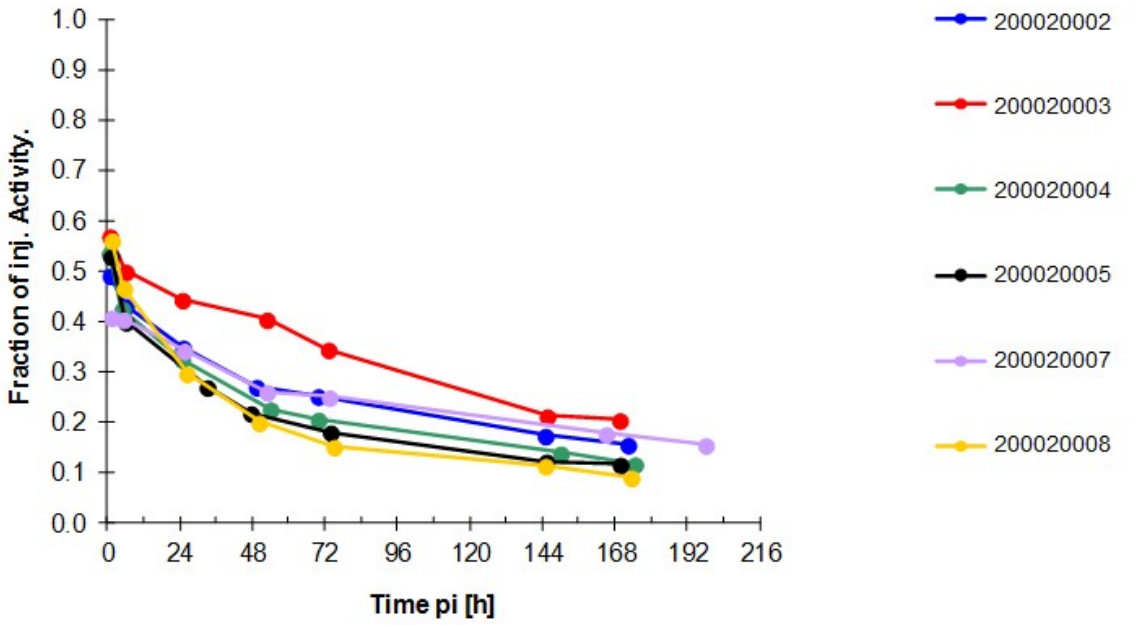
投与放射能に対する大腸下部の放射能は、投与 24 時間後では 16%±4%（範囲：10%～20%）であり、投与 48 時間後には 13%±13%（範囲：1%～38%）、投与 8 日後には 1%±2%（範囲：0%～6%）に低下した。

画像データの評価から、放射能は速やかに小腸内に排出され、小腸から大腸に移行することが明らかとなった。多くの場合、投与 24 時間後までに大腸上部での放射能が最大となり、投与 24～72 時間後に大腸下部での放射能が最大となった。

骨中の放射能

BAY 88-8223 投与後の各被験者の骨への放射能分布の推移を図 2.7.2.2-21 に示す。

放射能は速やかに骨に取り込まれた。投与 2 時間後までに実施した初回スキャンにおいて、すべての被験者の骨への放射能の取り込みが最大となった。投与直後に骨に取り込まれた放射能の割合は、52%±6%（平均値±SD、範囲：41%～57%）であった。



200020002, 200020003, and 200020004 comprised Cohort 1. 200020005, 200020007, and 200020008 comprised Cohort 2.

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-19

図 2.7.2.2-21　BAY 88-8223 単回投与後の骨中放射能残存率の時間推移（個別値）

その他の組織・臓器中放射能

心臓、肝臓、脾臓など他の臓器に放射能の特異的な分布は認められなかった。腎臓では初回測定時点においてのみ、わずかな分布が認められた。

線量測定

各臓器の吸収線量の平均値を表 2.7.2.2-11 に示す。吸収線量は OLINDA/EXM を用いて推定した。親核種の線量推定を行い、次にそれぞれの子孫核種について線量推定を行うために OLINDA/EXM プログラムを 7 回実行した。子孫核種は親核種が壊変した部位で壊変すると考えられるため、子孫核種についてのプログラムの実行時には同じ滞留時間のデータセットを用いた。各臓器での吸収線量は、各臓器でのラジウム 223 の壊変系列における各子孫核種の生成量で重み付けし、それらを合計することで推定した。

2 例（被験者番号 200020003 及び 200020007）の結果は、吸収線量の算定の際に生じうる問題による外れ値であることが示唆された。被験者番号 200020007 のいくつかの臓器における吸収線

量は、他の被験者の 100～1000 倍であった。同様に、被験者番号 200020003 のそれらの臓器の吸収線量は、被験者番号 200020007 を除く他の被験者の 10～100 倍であった。両被験者の吸収線量の結果は、個々の臓器の滞留時間の合計が全身の滞留時間にならない際の OLINDA ソフトウェアの推算値のアーチファクトに起因すると考えられる。全身の滞留時間から個々の臓器の滞留時間の合計を引いた「rest of body」での滞留時間が全身のすべての臓器に一様に割り振られ、いくつかの臓器において過度に高い吸収線量が推算されたと考えられた。

BAY 88-8223 投与後、吸収線量の大部分は骨形成細胞で認められた。吸収線量が外れ値となった 2 例（被験者番号 200020003 及び 200020007）を除く被験者の吸収線量の平均値は、骨形成細胞が 0.761Gy/MBq と最も高く、次いで赤色骨髄が 0.0916Gy/MBq であった。また、排泄臓器である消化管の吸収線量の平均値は、小腸壁が 0.00542Gy/MBq、大腸壁上部が 0.0244Gy/MBq、大腸壁下部が 0.0188Gy/MBq と低かった。

表 2.7.2.2-11 BAY 88-8223 単回投与後の各臓器の吸収線量

	Absorbed dose (Gy/MBq)									
							Excluding 20002003 and 20002007		Excluding 20002007	
Target organ	200020002	200020003	200020004	200020005	200020007	200020008	Mean [a]	SD [a]	Mean [b]	SD [b]
Adrenals	7.80E-05	3.42E-03	6.59E-05	6.70E-05	4.76E-02	4.31E-05	6.35E-05	20%	7.34E-04	204%
Brain	5.65E-05	3.39E-03	4.69E-05	5.85E-05	4.76E-02	3.73E-05	4.98E-05	17%	7.18E-04	208%
Breasts	2.00E-05	3.33E-03	1.67E-05	1.88E-05	4.75E-02	1.20E-05	1.69E-05	18%	6.80E-04	218%
Gallbladder wall	2.12E-04	3.54E-03	1.89E-04	1.21E-04	4.77E-02	8.15E-05	1.51E-04	35%	8.28E-04	183%
LLI Wall	3.01E-02	1.00E-01	2.08E-02	1.74E-02	6.73E-02	6.94E-03	1.88E-02	44%	3.51E-02	106%
Small intestine wall	7.65E-03	7.14E-03	5.28E-03	6.16E-03	5.15E-02	2.58E-03	5.42E-03	34%	5.76E-03	35%
Stomach wall	1.08E-04	3.45E-03	9.27E-05	6.71E-05	4.76E-02	4.23E-05	7.75E-05	32%	7.52E-04	201%
ULI wall	3.55E-02	3.93E-02	3.32E-02	1.64E-02	7.09E-02	1.25E-02	2.44E-02	41%	2.74E-02	44%
Heart wall	4.45E-04	1.94E-03	1.34E-03	1.04E-03	1.52E-03	9.84E-04	9.54E-04	34%	1.15E-03	48%
Kidneys	2.49E-03	3.11E-03	2.15E-03	1.61E-03	2.55E-03	1.74E-03	2.00E-03	17%	2.22E-03	27%
Liver	2.33E-03	2.87E-03	2.00E-03	1.51E-03	2.37E-03	1.63E-03	1.87E-03	17%	2.07E-03	27%
Lungs	3.80E-05	3.36E-03	3.19E-05	3.61E-05	4.76E-02	2.32E-05	3.23E-05	18%	6.98E-04	213%
Muscle	7.91E-05	3.43E-03	6.52E-05	6.07E-05	4.76E-02	3.70E-05	6.05E-05	25%	7.35E-04	205%
Ovaries	3.93E-04	4.03E-03	3.16E-04	2.36E-04	4.78E-02	1.30E-04	2.69E-04	36%	1.02E-03	165%
Pancreas	7.90E-05	3.41E-03	6.76E-05	5.78E-05	4.76E-02	3.70E-05	6.04E-05	26%	7.31E-04	205%
Red marrow	1.04E-01	1.64E-01	8.62E-02	1.07E-01	1.10E-01	6.85E-02	9.16E-02	17%	1.06E-01	34%
Osteogenic cells	8.67E-01	1.36E+00	7.16E-01	8.94E-01	9.12E-01	5.69E-01	7.61E-01	17%	8.81E-01	34%
Skin	3.88E-05	3.37E-03	3.21E-05	3.35E-05	4.75E-02	2.08E-05	3.13E-05	21%	6.98E-04	214%
Spleen	5.76E-05	3.39E-03	4.84E-05	4.30E-05	4.76E-02	2.67E-05	4.39E-05	26%	7.13E-04	210%
Testes	4.42E-05	3.40E-03	3.44E-05	3.41E-05	4.76E-02	1.93E-05	3.30E-05	27%	7.06E-04	213%
Thymus	2.59E-05	3.34E-03	2.16E-05	2.53E-05	4.75E-02	1.62E-05	2.23E-05	17%	6.87E-04	216%
Thyroid	3.62E-05	3.36E-03	3.01E-05	3.72E-05	4.76E-02	2.37E-05	3.18E-05	17%	6.98E-04	213%
U. bladder wall	3.70E-03	4.27E-03	1.37E-03	4.91E-04	4.79E-02	6.06E-04	1.54E-03	84%	2.09E-03	85%
Uterus	2.05E-04	3.64E-03	1.65E-04	1.33E-04	4.77E-02	7.32E-05	1.44E-04	33%	8.43E-04	185%
Whole body	1.72E-02	2.81E-02	1.42E-02	1.53E-02	2.52E-02	9.44E-03	1.40E-02	20%	1.68E-02	41%

a: Absorbed dose values from 200020007 and 200020003 not included in the average or standard deviation calculation

b: Absorbed dose values from 200020007 not included in the average or standard deviation calculation

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Appendix 16.1.15 Table 8

結論

BAY 88-8223 投与後、血液及び血漿中放射能濃度は速やかに減少した。本試験では、各コホートの被験者数は少なかったが、BAY 88-8223 55 及び 110kBq/kgを単回投与したときの投与放射能量で補正した曝露量はほぼ同様であり、薬物動態におおむね用量比例性が認められた。

投与 48 時間後までの全被験者の累積尿中排泄率（平均値±SD）は 0.9%±0.8%であり、放射能の尿中排泄はわずかであった。

投与 72 時間後までの全被験者の累積糞中排泄率（平均値±SD）は 64%±24%であり、糞中排泄が BAY 88-8223 の主要排泄経路であった。

体内分布の結果から、投与された放射能は投与後速やかに骨又は小腸に移行することが示唆された。

線量測定の結果から、吸収線量の大部分は骨形成細胞で認められた。骨形成細胞及び赤色骨髄の吸収線量は、それぞれ 0.761 及び 0.0916Gy/MBq であった。また、排泄臓器である消化管の吸収線量の平均値は、小腸壁が 0.00542Gy/MBq、大腸壁上部が 0.0244Gy/MBq、大腸壁下部が 0.0188Gy/MBq と低かった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較及び解析

2.7.2.3.1　薬物動態特性

薬物動態、体内分布及び吸収線量に関する情報を以下に要約する。

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並びに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取り込みを評価した。

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)。

代謝及び生体内変換

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、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。

2.7.2.3.2 QT 間隔への影響

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）のサブスタディとして、試験 BC1-06 の部分集団の被験者を対象に BAY 88-8223 の QTc 延長の可能性を評価した（2.7.4.4.2.1 参照）。試験 BC1-06 のサブスタディは、BAY 88-8223 の QTc 間隔延長及び催不整脈作用の潜在的可能性に関して、臨床的に評価することが主目的である。

試験 BC1-06 では、被験者を BAY 88-8223 群又はプラセボ群に 2：1 の割合で無作為割付けし、それぞれの投与群に割付けられた被験者に 55kBq/kg の BAY 88-8223 又はプラセボ（生理食塩液）を 4 週ごとに 6 回静脈内投与した。サブスタディは試験 BC1-06 に参加した施設のうち 10 施設で実施した。合計 29 例の被験者がサブスタディに参加し、29 例中 21 例が BAY 88-8223 群、8 例がプラセボ群であった。サブスタディでは、PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、QT 間隔、QTc 間隔及び心電図波形を評価を行った。主要評価項目として、実薬群とプラセボ群の QTcF の差を評価した。心電図測定時点は、スクリーニング時、投与 1 時間以上前、投与前 45 分、30 分、投与終了直前（投与直後 1 分以内）、投与終了後 30 分、1、2、3、4～6 時間、並びに追跡調査期間の評価として投与終了後 4 週及び 24 週とした。なお、BAY 88-8223 は 1 分以内で静脈内投与し、投与直後が最高濃度となることから、この測定時点は t_{max} 付近を含んだものある。

サブスタディの結果において、BAY 88-8223 55kBq/kg の静脈内投与による QTcF 延長を示唆するような知見は認められなかった。BAY 88-8223 群（21 例）では、投与 1 時間後の評価時点における QTcF の平均変化量の延長が最大であり、この時点の QTcF の平均変化量（平均値±SD）は、5.2±6.5msec〔ベースラインからの平均変化量の 90%信頼区間（CI）の上限値は 7.6msec〕であった。プラセボ群（8 例）の経時的な心電図モニタリング実施日の結果は、BAY 88-8223 群の結果とほぼ同様であった。プラセボ群では、投与 1 時間後の評価時点における QTcF の平均変化

量の延長が最大であり、この時点の QTcF の平均変化量は 5.4±4.5msec（ベースラインからの平均変化量の 90%CI の上限値は 8.4msec）であった。

また、BAY 88-8223 群の QTcF のベースラインからの最大変化量（平均値±SD）は 11.4±6.7msec（ベースラインからの最大変化量の 90%CI の上限値は 13.9msec）、プラセボ群の QTcF のベースラインからの最大変化量は 11.5±7.8msec（ベースラインからの最大変化量の 90%CI の上限値は 16.7msec）であり、両投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

BAY 88-8223 群において、臨床的に問題となる心拍数の変化は認められなかった。BAY 88-8223 群の、心拍数の平均変化量の最大増加は、第 4 週の来院時に認められ、1.8±8.2bpm であった。プラセボ群の心拍数の平均変化量の最大増加は、投与 3 時間後に認められ、8.5bpm であった。BAY 88-8223 群の投与 3 時間後の評価時点において、PR 間隔の平均変化量が 14.8±48.1msec と有意に延長した。この延長は、1 例（被験者番号 017030）での顕著な延長によるものであった。本被験者は、虚血性疾患、不整脈及び徐脈の病歴があり、投与 2、3 及び 4～6 時間後の評価時点において PR 間隔が 200msec 以上延長したが、第 4 週には、正常となった。本被験者は不整脈の病歴があるため、サブスタディの適格例の基準を満たしていなかったことから、本被験者を除いて解析を実施した。その結果、BAY 88-8223 群の PR 間隔延長の最大値は 4.4±5.6msec となり、当初認められた延長は臨床的に問題となるものではないと考えられた。なお、プラセボ群の PR 間隔延長の最大値は 0.8±8.1msec であった。QRS 間隔には臨床的に意味のある変化は認められなかった。QTcB については、QTcF と同様の傾向を示した。心電図波形の形態的な評価において、BAY 88-8223 投与による臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上を要約すると、BAY 88-8223 55kBq/kg の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。不整脈の病歴を有する被験者 1 例における PR 間隔の延長を除いて、他の心電図パラメータにも臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、BAY 88-8223 投与による形態的な波形変化もみられなかった。BAY 88-8223 投与後の 12 誘導心電図の解析において、心毒性を示唆する傾向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。

2.7.2.3.3 バイオマーカー

開発段階の臨床試験において、BAY 88-8223 の有効性のマーカーとなる可能性がある種々のバイオマーカーを評価した。骨代謝マーカーに関する結果の要約は 2.7.3.3.2.4 に記載した。また、PSA の結果の要約を 2.7.3.3.2.5 に記載した。

2.7.2.3.4 内因性要因の影響

2.7.2.3.4.1 年齢

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。

2.7.2.3.4.2 体重

BAY 88-8223 投与後の薬物動態に関して、体重の影響については特別な検討はしていない。

2.7.2.3.4.3 肝機能

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。

2.7.2.3.4.4 腎機能

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。

2.7.2.3.4.5 民族差

ラジウム 223 は放射性同位元素であり、チトクローム P450（CYP）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がないと考えられる。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は評価しなかった。

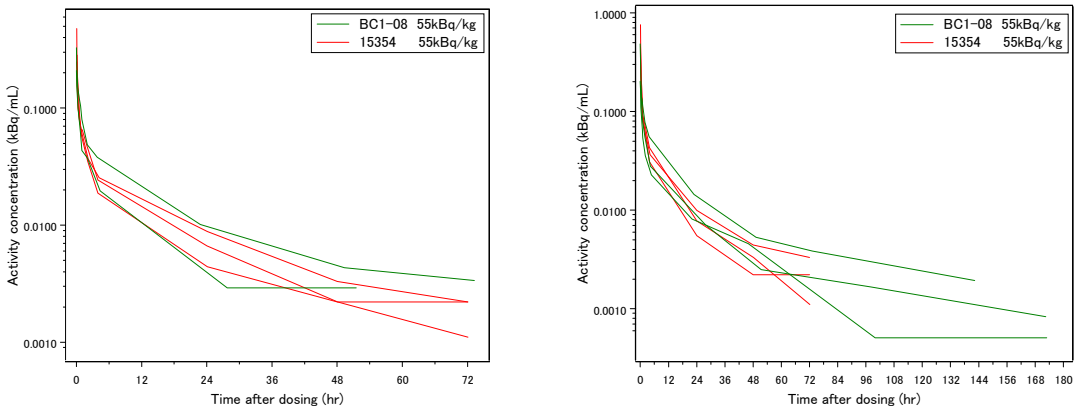
日本人における薬物動態の評価は国内第 I 相試験（試験 15354）、非日本人における薬物動態の評価は国外第 I 相 3 試験（試験 ATI-BC-1、試験 BC1-05 及び試験 BC1-08）で実施されている。BAY 88-8223 投与後の血液及び血漿中放射能濃度については、放射能濃度の単位の比較可能性（国外第 I 相試験 ATI-BC-1 のみ血液中放射能濃度を kBq/mL ではなく cpm/g で評価）を考慮して、国内第 I 相試験 15354 並びに国外第 I 相試験 BC1-05 及び BC1-08 の結果を用いて比較した。放射能排泄の比較、体内分布の比較及び線量測定の比較については、試験デザインの類似性（尿の評価時点、直接的な糞中排泄評価の有無、体内分布評価時のスキャン時点、線量測定の評価臓器を含む）を考慮して、国内第 I 相試験 15354 及び国外第 I 相試験 BC1-05 を比較した。

比較した試験における採血時点は投与 48 時間後まではほぼ同様であったが、投与 72 時間後以降には違いがあった。しかしながら、これらの時点では放射能濃度は定量限界付近であり、採血時点の違いによる全体の AUC に占める影響は軽微と考えられた。C_{max} の比較評価については比較した試験すべてにおいて投与 1 分後付近で評価しているため、比較可能であった。したがって、C_{max}、AUC 及び CL の比較評価には大きな影響を与えないと考えられる。

血液及び血漿中の放射能濃度

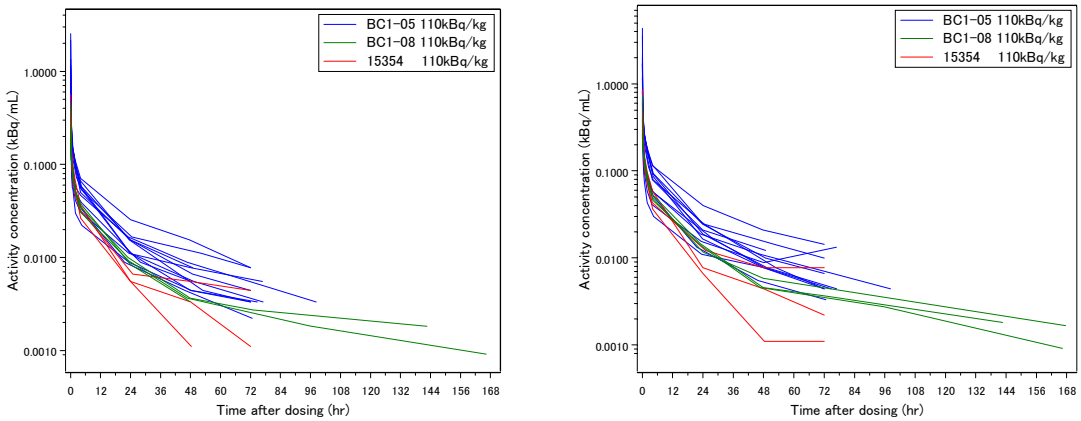
日本人及び非日本人集団において BAY 88-8223 55 又は 110kBq/kg を単回静脈内投与したときの血液及び血漿中の放射能濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 に示す。

両集団とも血液及び血漿中放射能濃度は投与後速やかに減少し、その消失プロファイルに明らかな差は認められなかった。



Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-1

図 2.7.2.3-1　日本人及び非日本人に BAY 88-8223 55kBq/kg 投与後の血液中及び血漿中放射能濃度の推移(左：血液、右：血漿)（日本人：試験 15354、非日本人:試験 BC1-08）

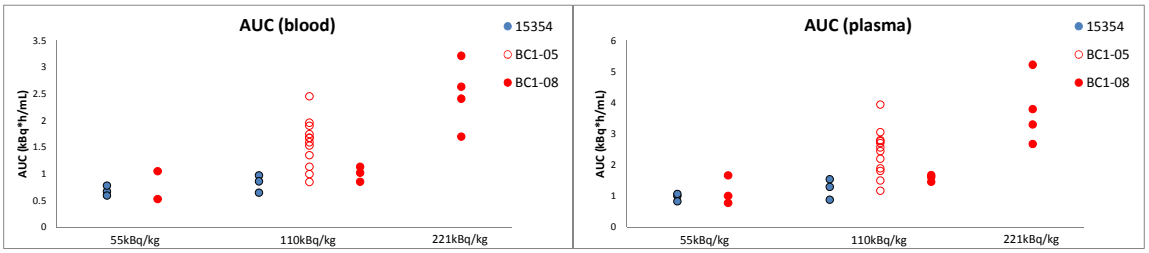


Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-2

図 2.7.2.3-2　日本人及び非日本人に BAY 88-8223 110kBq/kg 投与後の血液中及び血漿中放射能濃度の推移(左：血液、右：血漿)（日本人：試験 15354、非日本人: 試験 BC1-05 及び試験 BC1-08）

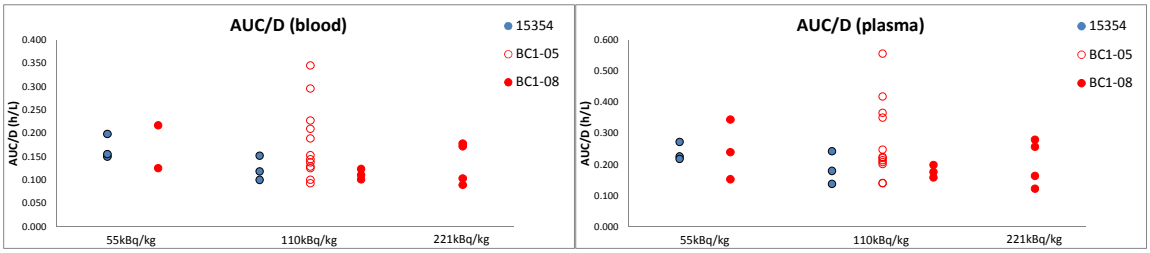
薬物動態の民族差比較のために、国外第 I 相試験 BC1-05 及び BC1-08 の血中放射能濃度を用いてノンコンパートメントモデル解析より薬物動態学的パラメータを算出し、国内第 I 相試験 15354 で得られた結果と比較した。

試験 15354、試験 BC1-05 及び試験 BC1-08 で算出した BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の薬物動態学的パラメータの個別値のプロットを図 2.7.2.3-3～図 2.7.2.3-9 に示す。



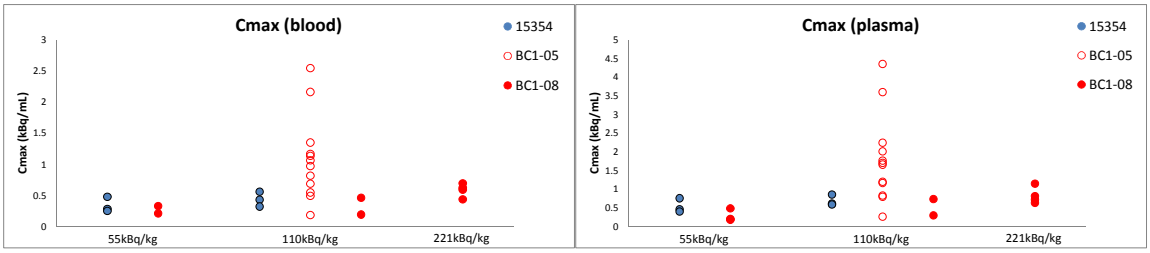
Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-5

図 2.7.2.3-3 国内外第 I 相試験における BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の AUC（個別値）（左：血液、右：血漿、青：日本人、赤：非日本人）



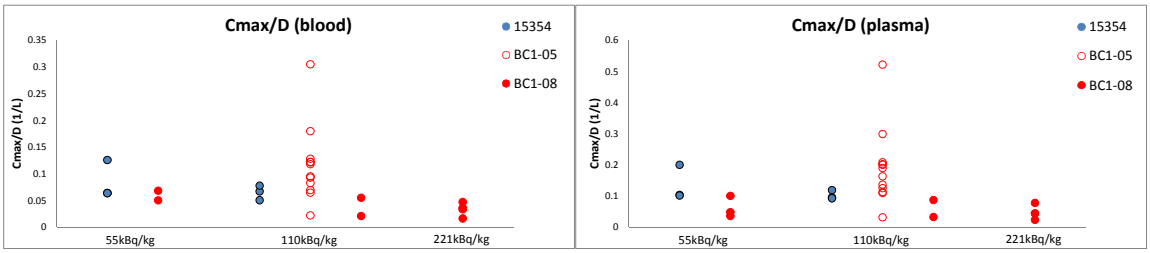
Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-6

図 2.7.2.3-4 国内外第 I 相試験における BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の AUC/D（個別値）（左：血液、右：血漿、青：日本人、赤：非日本人）



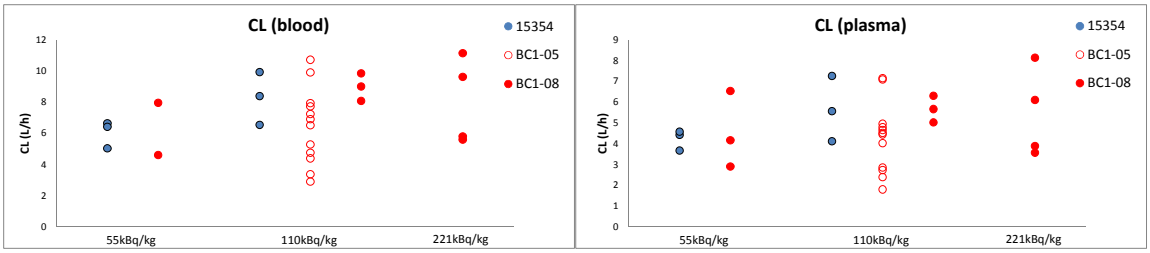
Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-3

図 2.7.2.3-5 国内外第 I 相試験における BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の C_{max}（個別値）（左：血液、右：血漿、青：日本人、赤：非日本人）



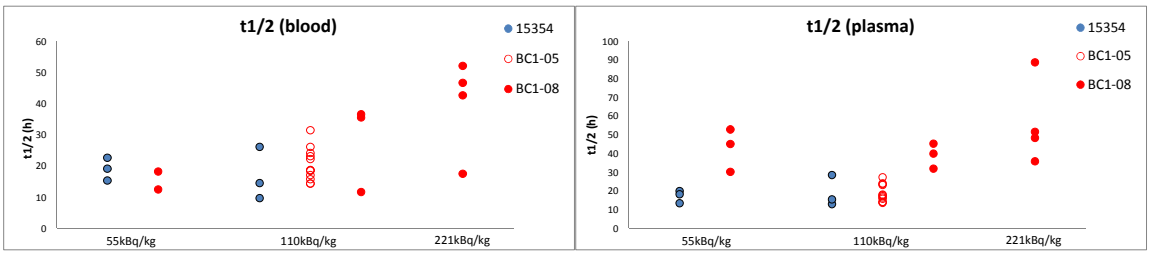
Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-4

図 2.7.2.3-6 国内外第 I 相試験における BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の C_{max}/D（個別値）（左：血液、右：血漿、青：日本人、赤：非日本人）



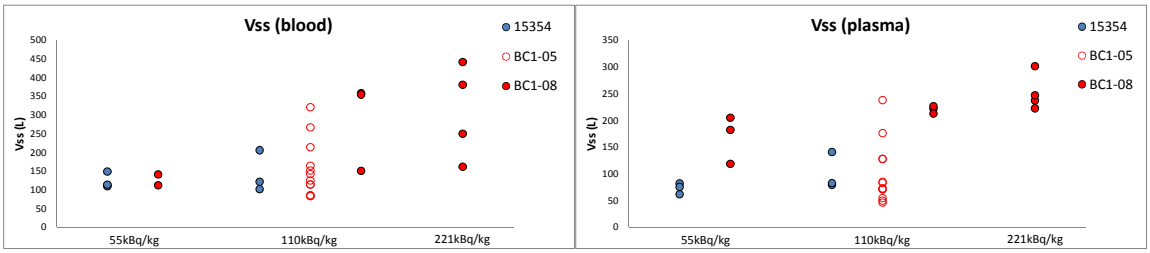
Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-9

図 2.7.2.3-7 国内外第 I 相試験における BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の CL（個別値）（左：血液、右：血漿、青：日本人、赤：非日本人）



Source: 5.3.3.2.7 Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-11

図 2.7.2.3-8 国内外第 I 相試験における BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の $t_{1/2}$（個別値）（左：血液、右：血漿、青：日本人、赤：非日本人）



Source: 5.3.3.2.7　Pharmacokinetic Report Study BC1-05, BC1-08 and 15354/Figure 5-10

図 2.7.2.3-9　国内外第 I 相試験における BAY 88-8223 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 221kBq/kg 投与時の V_{ss}（個別値）（左：血液、右：血漿、青：日本人、赤：非日本人）

AUC については、試験 15354 及び試験 BC1-08 の 55kBq/kg 投与時の結果を比べると、明らかな差は認められなかった。一方、110kBq/kg 投与時では、試験 15354 及び試験 BC1-08 の結果には明らかな差はなかったものの、試験 BC1-05 から得られた結果では他の 2 試験と比較して高値を示した被験者がみられた（図 2.7.2.3-3）。試験 15354 及び試験 BC1-08 における結果はおおむね試験 BC1-05 で認められた範囲内であり、例数は各 3 例と限りがあることを考慮すると、試験間のばらつきが要因の 1 つであると考えられた。更に、投与放射能量で補正した AUC（AUC/D）で比較すると試験間の差は小さくなった（図 2.7.2.3-4）。C_{max} 及び C_{max}/D についてもおおむね同様の傾向がみられた（図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-6）。試験 BC1-05 で認められた C_{max} における大きなばらつきは、採血時点が投与終了 1 分後付近であり、血中濃度が急速に減少する時間であるため、採血時点のわずかな違いや静脈内投与時間の違いの影響を受けたと考えられる。CL については、日本人及び非日本人集団でおおむね同様の分布を示すと考えられた（図 2.7.2.3-7）。血漿中消失半減期については試験 15354 及び試験 BC1-05 の結果は同程度であったが、試験 BC1-08 の結果は他の 2 試験と比較して長い傾向を示した（図 2.7.2.3-8）。試験 15354 及び試験 BC1-05 では最終定量可能時点が 72 時間付近までであるのに対し、試験 BC1-08 では、最終定量可能時点が 144 時間付近までと異なるためこの違いが生じたと考えられる。定常状態分布容積（V_{ss}）についても同様の影響を受けた結果であると考えられた（図 2.7.2.3-9）。

例数には限りがあるものの、試験デザインの違い及び国内外第 I 相試験でみられた試験間差を含むばらつきを考慮すると、日本人及び非日本人集団間の薬物動態学的パラメータに明らかな差はないと考えられた。したがって、BAY 88-8223 の血液及び血漿中放射能濃度に民族差はないと考えられた。

尿中排泄

試験 BC1-05 及び試験 15354 では、放射能の尿中排泄量を評価した。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。また、国内で実施した試験 15354 では、投与 48 時間後まで採尿を行い、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 2 試験の結果から、両集団において投与放射能に対する尿中排泄の寄与はわずかであり、臨床的に意味のある差はないことが示された。

糞中排泄

試験 BC1-05 では、投与 48 時間後までに採取した糞検体の放射能を直接測定し、糞中排泄を評価した。また、国内で実施した試験 15354 では、投与 72 時間後までに採取した糞検体をガンマカメラで撮像し、糞中の放射能を測定して、糞中排泄を評価した。

試験 BC1-05 の結果では、投与 24 時間後までの糞中排泄率の平均値は 2%（範囲：1%未満～13%）であり、投与 48 時間後（退院前）までの累積糞中排泄率の平均値は 13%（範囲：1%未満～34%）であった。

一方、国内試験（試験 15354）の結果では、投与 24 時間後までの累積糞中排泄率の平均値は 17%（範囲：0%～56%）であり、投与 48 時間後（退院前）までの累積糞中排泄率の平均値は 52%（範囲：6%～91%）であった。なお、投与 72 時間後までの累積糞中排泄率は 64%（範囲：29%～95%）であった。試験 BC1-05 と試験 15354 の累積糞中排泄率に差が認められたが、放射能の消化管から体外への排泄には被験者間の消化管内容物の消化管内滞留時間が関係し、試験 BC1-05 の被験者では排便が 1 日 1 回から週 1 回とばらつきが大きかったことが影響していると考えられる。

投与された放射能は消化管内に排出された後、糞を介して排泄されると考えられる。国外試験の結果から得られた投与放射能に対する投与 24 時間後の消化管内の放射能の割合から考えると、少なくとも投与放射能の 50%～60%は糞中排泄されると推定される。また、試験 15354 でも投与 24 時間後の消化管の放射能の割合は 52%（範囲：32%～78%）であり、日本人及び非日本人集団で最終的な累積糞中排泄率はほぼ同じであると考えられた。

投与された放射能の主要排泄経路は糞中排泄であり、これはラジウム 223 が他の二価陽イオンであるカルシウム、マグネシウム、バリウム等と同じように血液から消化管へ排出されるためと考えられた。

体内分布

試験 BC1-05 では、2m アーク検出器を用いて全身放射能の計測を行った。2m アーク検出器による測定は、投与日には、投与直後及び 2 時間ごと、投与翌日から投与 48 時間後までは 2 回以上実施した。また、可能であれば、ガンマカメライメージングによる測定を投与後 4 時間以内、投与翌日から第 6 日までは 1 日 1 回実施し、全身スキャン及び平面静止画像の評価を行った。投与後 4 時間以内に、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、消化管及び腰椎骨髄を含む 8 枚の腹部のスポット画像（前後画像）の撮影を行った。国内試験（試験 15354）では、投与後 8 日間で最大 7 回のガンマカメライメージングを実施した。

いずれの試験においても、全身放射能残存率には大きなばらつきが認められた（図 2.7.2.2-9 及び図 2.7.2.2-20）。これらの試験で認められたばらつきには、消化管（排泄臓器）及び骨（作用部位）へのラジウム 223 の分布が関連している可能性が高い。試験期間全体で体内の放射能が高かった被験者のうち、試験 BC1-05 の被験者番号 103 は、放射能の骨への取り込みが多く、糞中排泄がわずかであった（2.7.2.2.2 参照）。他のほとんどの被験者に関しては、投与 7 日後の全身放射能残存率は、ほぼ 10%～40%の範囲であった。

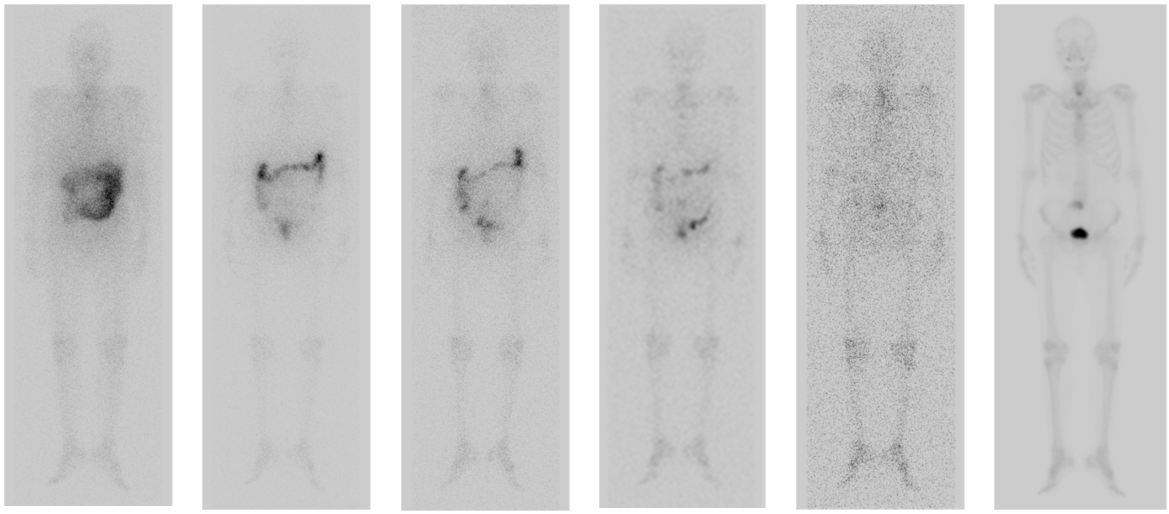
いずれの試験においても、投与された放射能は投与後速やかに骨又は小腸に移行することが示された。投与 24 時間後にはほとんどの被験者において、大腸上部での放射能が最大となり、続いて投与 24～72 時間後に大腸下部での放射能が最大となった。腎臓、膀胱、肝臓、胆嚢、胃、心臓及び脾臓など他の臓器における特異的な取り込みは認められなかった。

日本人及び非日本人被験者に BAY 88-8223 110kBq/kg を単回投与したときの典型的な体内分布の例を図 2.7.2.3-10 に示す。

骨中放射能は初回スキャン時点で最高値を示した。骨に分布した放射能は、日本人集団で投与 0.63～1.5 時間後に投与量の 52%（平均値、範囲：41%～57%）、非日本人集団で投与 4 時間後に 61%（平均値、範囲：44%～77%）であった。また、消化管内に認められた放射能は、投与

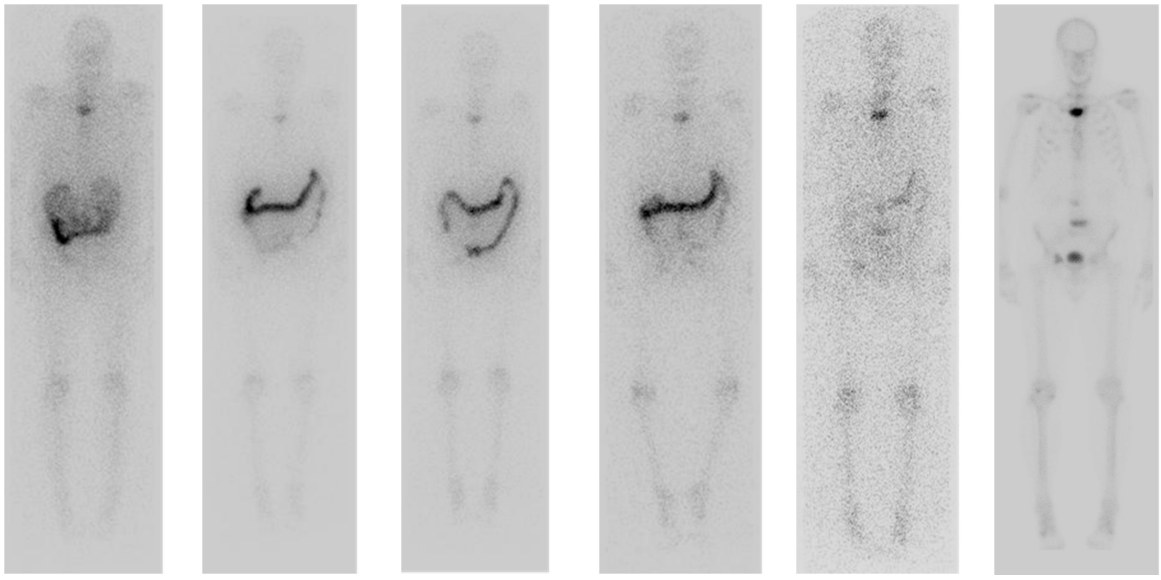
24 時間後に日本人集団で投与量の 52%（平均値、範囲：32%～78%）、非日本人集団で 59%（平均値、範囲：22%～93%）であった。これらの結果から、BAY 88-8223 の体内分布に日本人及び非日本人集団で差はないと考えられる。

日本人（試験 15354、被験者番号 200020005）



D0　D1　D2　D3　D6　^{99m}Tc

非日本人（試験 BC1-05、被験者番号 104）



D0　D1　D2　D3　D6　^{99m}Tc

Dn:投与日を D0 とし、n 日後を示す。^{99m}Tc：スクリーニング時における骨シンチグラム

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.14, Appendix D, 5.3.3.2.4　PH-37860/Pharmacokinetics and Dosimetry for ^{223}Ra-chloride (BAY 88-8223), Appendix D

図 2.7.2.3-10　日本人及び非日本人被験者に BAY 88-8223 110kBq/kg を単回投与したときの体内分布（シンチグラム）

吸収線量

試験 BC1-05 及び試験 15354 において、線量測定の評価を実施した。日本人（試験 15354）及び非日本人集団（試験 BC1-05）の各臓器・組織の吸収線量を表 2.7.2.3-1 に示す。

日本人及び非日本人集団における骨（骨形成細胞）の平均吸収線量は 0.761 及び 1.15Gy/MBq であり、赤色骨髄の吸収線量は 0.0916 及び 0.139Gy/MBq であった。排泄臓器である消化管の平均吸収線量は、小腸壁 0.00542 及び 0.00726Gy/MBq、大腸壁上部 0.0244 及び 0.0323Gy/MBq、大腸壁下部 0.0188 及び 0.0465Gy/MBq であった。その他の臓器・組織の平均吸収線量は日本人及び非日本人集団共に低かった。

これらの結果から、臓器・組織の吸収線量に日本人及び非日本人集団で顕著な違いはないと考えられた。

表 2.7.2.3-1　BAY 88-8223 投与後の日本人及び非日本人集団の吸収線量

	日本人（15354 試験）[a]		非日本人（BC1-05 試験）[b]	
Target organ	(Gy/MBq)	(%CV)	(Gy/MBq)	(%CV)
Adrenals	0.0000635	20	0.00012	56
Brain	0.0000498	17	0.00010	80
Breasts	0.0000169	18	0.00005	120
Gallbladder wall	0.000151	35	0.00023	14
LLI Wall	0.0188	44	0.0465	83
SI wall	0.00542	34	0.00726	45
Stomach wall	0.0000775	32	0.00014	22
ULI wall	0.0244	41	0.0323	50
Heart wall	0.000954	34	0.00173	42
Kidneys	0.00200	17	0.00320	36
Liver	0.00187	17	0.00298	36
Lungs	0.0000323	18	0.00007	90
Muscle	0.0000605	25	0.00012	41
Ovaries	0.000269	36	0.00049	40
Pancreas	0.0000604	26	0.00011	43
Red marrow	0.0916	17	0.139	41
Osteogenic cells	0.761	17	1.15	41
Skin	0.0000313	21	0.00007	79
Spleen	0.0000439	26	0.00009	54
Testes	0.0000330	27	0.00008	59
Thymus	0.0000223	17	0.00006	109
Thyroid	0.0000318	17	0.00007	96
Urinary bladder wall	0.00154	84	0.00403	63
Uterus	0.000144	33	0.00026	28
Whole body	0.0140	20	0.0231	16

a: Absorbed dose values from patient 200020007 and patient 200020003 were excluded from the mean absorbed dose calculation.
b: Both injections of patient 103 and the first injection of patient 105 were excluded from the mean absorbed dose calculation.

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.15 Table 8, 5.3.3.2.4　PH-37860/Appendix 16.1.15 Table 8

要約

日本人及び非日本人集団の血液及び血漿中の消失プロファイルに明らかな差は認められなかった。体内分布の比較においても日本人及び非日本人集団のほとんどの被験者において、投与 7 日後の全身放射能は、ほぼ 10%～40%の範囲であり、同程度と考えられた。尿中排泄については、日本人及び非日本人集団のいずれにおいても放射能の尿中排泄の寄与はわずかであり、臨床的に意味のある差はないことが示された。糞中排泄については、試験 BC1-05 と試験 15354 における累積糞中排泄率に差が認められたが、消化管からの排泄には被験者間の消化管内容物の消化管内滞留時間が関係し、試験 BC1-05 の被験者では排便が 1 日 1 回から週 1 回とばらつきが大きかったことが影響していると考えられる。しかしながら、投与された放射能は消化管内に排出された後、糞を介して排泄されると考えられるため、投与放射能に対する投与 24 時間後の消化管内の放射能の割合から考えると、日本人及び非日本人集団で糞中への最終的な排泄率はほぼ同じであると考えられた。更に、体内分布及び臓器・組織の吸収線量に日本人及び非日本人集団で顕著な違いは認められなかった。

これらの BAY 88-8223 の薬物動態特性及び国内第 I 相試験と国外第 I 相試験の結果の比較から、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。

2.7.2.3.5 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間に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 酵素で代謝される薬剤との相互作用試験は実施していない。

2.7.2.3.6 ラジウム 223 の血液から消化管への排出メカニズム

二価陽イオンであるラジウムの主要排泄経路は糞中排泄であること、消化管における吸収及び排泄に関してはバリウムの特性と似ていることが数十年前から知られている[1,2,3,4]。試験 BC1-05 及び試験 BC1-08 の結果も、ヒトにおけるラジウム 223 の主要排泄経路が糞中排泄であることを示した。試験 BC1-08 の結果から、ラジウム 223 は血液中から小腸壁を介して小腸内に分泌されることが示唆された。しかし、ラジウムに関して血液から腸管内への分泌又は排出経路やその機序について公表された報告はない。

一般に、カルシウムなどの二価陽イオンは電位感受性のカルシウムチャネル[5,6,7,8]又は二価陽イオン選択性の一過性受容体電位チャネル[9,10]を介して細胞内に移行し、能動輸送（細胞膜 Ca^{2+}-ATPase）又はナトリウム-カルシウム交換輸送体によって細胞から排出されると考えられている[11,12,13]。また、細胞外 Ca^{2+}感知受容体[14,15]及び二価金属イオントランスポータのファミリーメンバー[16,17]が二価陽イオンのホメオスタシスに対する役割を行うと考えられている。これらのシステムの多くは完全にカルシウム選択的ではなく、ラジウムについてはこれらの膜透過性は評価されていないものの、マグネシウム、ストロンチウム、バリウム、鉛などの他の二価陽イオンは親和性を示す。

以上より、ラジウム 223 の血液中から小腸壁を介した小腸への排出は、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）の輸送機序を介するものであると考えられる。

2.7.2.4 付録

該当なし

参考文献一覧

1) Rajewsky B et al., Strahlentherapie 1952:88(2):261-275

2) Taylor DM et al., Biochem J 1962:83:25-29

3) Sansom BF et al., Biochem J 1966:99(3):677-681

4) Harrison GE et al., Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1967:13(3):235-247

5) Nelson MT., J Gen Physiol 1986:87(2):201-222

6) Hess P et al., J Gen Physiol 1986:88(3):293-319

7) Bourinet E et al., J Neurosci 1996:16(16):4983-4993

8) Peng S et al., Mol Pharmacol 2002:62(6):1418-1430

9) Seip G et al., Exp Physiol 2001:86(4):461-468

10) Dimke H et al., J Physiol 2011:589(Pt 7):1535-1542

11) Hilgemann DW., Nature 1990:344(6263):242-245

12) Iwamoto T et al., Am J Physiol 1998:275(2 Pt 1):C423-430

13) Linck B et al., Am J Physiol 1998:274(2 Pt 1):C415-423

14) Gama L et al., Am J Physiol 1997:273(4 Pt 1):C1168-1175

15) Hebert SC et al., J Exp Biol 1997:200(Pt 2):295-302

16) Gunshin H et al., Nature 1997:388(6641):482-488

17) Garrick MD et al., Biometals 2003:16(1):41-54