2.7.3 臨床的有効性の目次

略語一覧 4
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 臨床試験の概要 6
2.7.3.1.2 各試験計画の概要 10
2.7.3.1.2.1 国外第Ⅲ相試験 10
2.7.3.1.2.1.1 試験 BC1-06 10
2.7.3.1.2.2 国外第Ⅱ相試験 12
2.7.3.1.2.2.1 試験 BC1-02 12
2.7.3.1.2.2.2 試験 BC1-03 12
2.7.3.1.2.2.3 試験 BC1-04 13
2.7.3.1.2.3 国内第Ⅱ相試験 13
2.7.3.1.2.3.1 試験 16430 13
2.7.3.1.2.4 国外第Ⅰ相試験 14
2.7.3.1.2.4.1 試験 ATI-BC-1 14
2.7.3.1.2.4.2 試験 BC1-05 14
2.7.3.1.2.4.3 試験 BC1-08 14
2.7.3.1.2.5 国内第Ⅰ相試験 15
2.7.3.1.2.5.1 試験 15354 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 国外第Ⅲ相試験 15
2.7.3.2.1.1 試験 BC1-06 15
2.7.3.2.1.1.1 被験者の内訳 16
2.7.3.2.1.1.2 有効性の結果 16
2.7.3.2.2 国外第Ⅱ相試験 19
2.7.3.2.2.1 試験 BC1-02 19
2.7.3.2.2.1.1 被験者の内訳 19
2.7.3.2.2.1.2 有効性の結果 20
2.7.3.2.2.2 試験 BC1-03 20
2.7.3.2.2.2.1 被験者の内訳 20
2.7.3.2.2.2.2 有効性の結果 21
2.7.3.2.2.3 試験 BC1-04 22
2.7.3.2.2.3.1 被験者の内訳 22
2.7.3.2.2.3.2 有効性の結果 22
2.7.3.2.3 国内第Ⅱ相試験 23

2.7.3.2.3.1　試験 16430 23
2.7.3.2.3.1.1　被験者の内訳 23
2.7.3.2.3.1.2　有効性の結果 23
2.7.3.2.4　国外第Ⅰ相試験 24
2.7.3.2.4.1　試験 ATI-BC-1 24
2.7.3.2.4.1.1　被験者の内訳 24
2.7.3.2.4.1.2　有効性の結果 24
2.7.3.2.4.2　試験 BC1-05 24
2.7.3.2.4.2.1　被験者の内訳 24
2.7.3.2.4.2.2　有効性の結果 25
2.7.3.2.4.3　試験 BC1-08 25
2.7.3.2.4.3.1　被験者の内訳 25
2.7.3.2.4.3.2　有効性の結果 25
2.7.3.2.5　国内第Ⅰ相試験 26
2.7.3.2.5.1　試験 15354 26
2.7.3.2.5.1.1　被験者の内訳 26
2.7.3.2.5.1.2　有効性の結果 26
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.3.1　試験対象集団 29
2.7.3.3.1.1　選択・除外基準 29
2.7.3.3.1.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 30
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 35
2.7.3.3.2.1　全生存期間（OS） 35
2.7.3.3.2.1.1　全生存期間（OS）の評価 35
2.7.3.3.2.1.2　6ヵ月生存率 38
2.7.3.3.2.2　症候性骨関連事象（SSE） 39
2.7.3.3.2.2.1　症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間 39
2.7.3.3.2.2.2　症候性骨関連事象（SSE）の6ヵ月時点の非イベント発現率 43
2.7.3.3.2.3　疼痛 44
2.7.3.3.2.4　骨代謝マーカー 46
2.7.3.3.2.4.1　総 ALP 及び骨型 ALP のベースラインからの変化率 47
2.7.3.3.2.4.2　ALP の奏効率 50
2.7.3.3.2.4.3　ALP の正常化率 52
2.7.3.3.2.4.4　ALP の増悪までの期間 53
2.7.3.3.2.4.5　ALP のベースラインからの経時的変化（規定の投与回数完了例） 56

2.7.3.3.2.4.6　骨形成及び骨吸収の血清マーカーのベースラインからの変化率 61
2.7.3.3.2.5　PSA 63
2.7.3.3.2.5.1　PSA のベースラインからの変化率 63
2.7.3.3.2.5.2　PSA の奏効率 65
2.7.3.3.2.5.3　PSA の増悪までの期間 68
2.7.3.3.3　日本人集団と非日本人集団との有効性の比較 70
2.7.3.3.4　全生存期間の部分集団解析（試験 BC1-06） 70
2.7.3.3.5　有効性のまとめ 74
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
2.7.3.4.1　推奨用法・用量 75
2.7.3.4.2　国外第Ⅲ相試験の用法・用量の設定 75
2.7.3.4.2.1　用量（55kBq/kg） 75
2.7.3.4.2.1.1　安全性及び忍容性 75
2.7.3.4.2.1.2　薬物動態 75
2.7.3.4.2.1.3　用量反応性 76
2.7.3.4.2.1.4　体重に基づく用量の妥当性 77
2.7.3.4.2.2　投与間隔（4 週間） 77
2.7.3.4.2.3　投与回数（6 回） 78
2.7.3.4.2.4　国外における推奨用法・用量の設定根拠 79
2.7.3.4.3　日本人における推奨用法・用量の設定根拠 79
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 80
2.7.3.6　付録 81
参考文献一覧 87

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査
BSoC	best standard of care	標準的治療
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EBRT	external beam radiation therapy	外部放射線療法
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	-
EOD	extent of disease	病変の広がり程度
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州癌治療研究機構
EOT	end of treatment	投与終了
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension	-
EU	European Union	ヨーロッパ連合
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
ICH GCP	ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice	-
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

略語	英語名称	日本語名称
ITT	intention to treat	-
LDH	lactic dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward	-
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptide	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OS	overall survival	全生存期間
PET	positron emission tomography	ポジトロン放射断層撮影法
PINP	procollagen I N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
QLQ	quality of life questionnaire	-
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
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
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

BAY 88-8223 注射液（バイアル）は、アルファ線を放出するラジウム 223 を塩化ラジウム（^{223}Ra）として含有する。ラジウム 223 は骨親和性を有し、骨代謝が亢進した部位に選択的に集積し、骨構造の約 50%を占めるヒドロキシアパタイトと複合体を形成する。ラジウム 223 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。腫瘍細胞を含む標的部位において、高エネルギーのアルファ線はデオキシリボ核酸（DNA）の二重鎖切断を誘発し、抗腫瘍効果をもたらす。アルファ線の飛程は 100μm 未満とベータ線に比べて短いため、骨髄などの隣接する正常な組織への影響を抑えることができると考えられる（2.6.2.1 参照）。

BAY 88-8223 の臨床開発は 2001 年 8 月から開始され、国外において第Ⅰ相から第Ⅲ相試験を実施した（表 2.7.3.1- 1）。骨転移を有する進行性がん患者を対象にした第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1）では、単回投与又は反復投与した BAY 88-8223 により疼痛スコアの改善傾向が認められた。有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象にした二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験（試験 BC1-02）では、BAY 88-8223 の 55kBq/kg の 4 週ごとの 4 回投与により全生存期間（OS）の延長が示唆された。また、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象にした用量検討第Ⅱ相試験（試験 BC1-03、試験 BC1-04）では、BAY 88-8223 の単回投与又は反復投与により用量依存的な疼痛緩和、骨型アルカリホスファターゼ（ALP）減少が認められた。特に試験 BC1-02 で OS の延長が示唆されたことを受け、骨転移を有する症候性の CRPC 患者を対象にした、二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）を実施した。試験 BC1-06 において、BAY 88-8223 55kBq/kg の 4 週ごとの 6 回投与により、主要評価項目である OS のプラセボに対する有意な延長が示された。これらの試験成績に基づき、米国では 2013 年 5 月に、ヨーロッパ連合（EU）では 2013 年 11 月に、骨転移のある CRPC を適応症として承認された。BAY 88-8223 は、現在 40 ヵ国以上の国及び地域で承認されている。

国内においても、CRPC 患者に対する治療は進歩してきたものの、未だ十分ではない。日本人の骨転移を有する CRPC 患者に対しても、BAY 88-8223 の有効性が期待されることから、国内での臨床開発を 2012 年 3 月より開始した。

2.7.3.1.1 臨床試験の概要

CRPC 患者における BAY 88-8223 の有効性は以下の試験において検討した。臨床試験一覧を表 2.7.3.1- 1 に示す。

国外試験

- 第Ⅰ相試験の 3 試験（試験 ATI-BC-1、試験 BC1-05、試験 BC1-08）
- 第Ⅱ相試験の 3 試験（試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04）
- 第Ⅲ相試験の 1 試験（試験 BC1-06）

国内試験

- 第Ⅰ相試験の 1 試験（試験 15354）
- 第Ⅱ相試験の 1 試験（試験 16430）

これらの試験はすべて、ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP) 、ヘルシンキ宣言、及び試験実施時点で適用を受ける当該国の法規制に従って実施した。治験実施計画書及びその改訂は、独立倫理委員会又は治験審査委員会の審査を受けて承認された。

表 2.7.3.1- 1　CRPC 患者における BAY 88-8223 の有効性を評価した臨床試験の一覧

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	主な有効性解析集団及び例数	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	有効性解析対象集団：31 例 パート 1a（単回投与）：25 例 パート 1b（再投与）：2 例 パート 1b（反復投与）：6 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	有効性解析対象集団：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	有効性解析対象集団：10 例 55kBq/kg：3 例 110kBq/kg：3 例 221kBq/kg：4 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	有効性解析対象集団：19 例 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	PPS：112 例 28kBq/kg：37 例 55kBq/kg：36 例 88kBq/kg：39 例	A58308 5.3.4.2.1、 2.7.6.5

表 2.7.3.1- 1　CRPC 患者における BAY 88-8223 の有効性を評価した臨床試験の一覧（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	主な有効性解析対象集団及び例数	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	PPS：58 例 55kBq/kg：31 例 プラセボ：27 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 6、28、55、110kBq/kg	PPS：93 例 6kBq/kg：26 例 28kBq/kg：24 例 55kBq/kg：20 例 110kBq/kg：23 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
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	有効性解析対象集団：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	中間解析 ITT：809 例 55kBq/kg：541 例 プラセボ：268 例 2 回目の解析 ITT：921 例 55kBq/kg：614 例 プラセボ：307 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

PPS: per protocol set, ITT: intention to treat

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）。

以下、有効性の検証試験である第Ⅲ相試験 BC1-06 について最初に述べ、その後、国内試験を含む第Ⅱ相試験、国内試験を含む第Ⅰ相試験について述べる。各評価項目の定義は 2.7.3.1.2 並びに 2.7.3.3 に示す。

2.7.3.1.2　各試験計画の概要

2.7.3.1.2.1 国外第Ⅲ相試験

2.7.3.1.2.1.1　試験 BC1-06

参照項目：2.7.6.6.1

試験 BC1-06 は、骨転移を有する症候性の CRPC 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であった。BAY 88-8223＋標準的治療（BSoC）[a]とプラセボ（生理食塩液）＋BSoC の有効性及び安全性を比較した。BSoC は各施設における通常の標準的な治療と定義した。標準的な治療に、化学療法、半身放射線照射又は放射線核種を使用した治療が含まれていた患者は試験の対象から除外した。

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た。BAY 88-8223 55kBq/kg 又はプラセボ（生理食塩液）を静脈内投与した。BAY 88-8223 又はプラセボの投与は 4 週ごとに 6 回とした。

試験 BC1-06 の有効性の主要評価項目は OS とした。

有効性の重要な副次評価項目は、1. 総 ALP の増悪までの期間、2. 第 12 週の総 ALP の奏効、3. 症候性骨関連事象（SSE）[b]の初回発現までの期間、4. 第 12 週の総 ALP の正常化、5. 前立腺特異抗原（PSA）の増悪までの期間とし、全体の有意水準をコントロールするために、各評価項目と記載順の前の段階のすべての評価項目で両側 p 値が 0.05 以下であった場合にのみ、その評価項目について検証的な主張ができるとする gatekeeping 法を用いた。

各評価項目の定義を以下に示す。

- 総 ALP の増悪までの期間

  1）総 ALP がベースラインから減少しなかった被験者の場合：ベースラインから 12 週以降の時点で、総 ALP がベースラインから 25%以上の増加を認めるまでの期間。

  2）初期に総 ALP がベースラインから減少した被験者の場合：初期に総 ALP がベースラインから減少した値の最下点から 25%以上の増加を認めるまでの期間。なお、増加を認めた時点から 3 週以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。

- 第 12 週の総 ALP の奏効（確定した 30%以上の減少）

  第 12 週に総 ALP がベースラインから 30%以上減少し、約 4 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる場合。

---

[a] 以下、投与群は単に「BAY 88-8223 群」及び「プラセボ群」と呼ぶ（投与群の名称では BSoC に特に言及しない）。

[b] 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、骨関連事象（SRE：skeletal-related event）と区別するため、臨床的有効性の項では、症候性骨関連事象（SSE：symptomatic skeletal event）と記載する。

- SSE の初回発現までの期間

  骨症状緩和のための外部放射線療法（EBRT）の使用、新たな症候性の病的骨折（椎骨又は非椎骨）の発現、脊髄圧迫の発現、腫瘍による整形外科的処置を SSE とする。

- 第 12 週の総 ALP の正常化

  ベースラインの総 ALP が基準値上限（ULN）を超えていた被験者において、第 12 週の総 ALP が基準値範囲内であり、2 週間以上間隔をあけた 2 回連続の測定でも基準値範囲内であった場合とする。

- PSA の増悪までの期間

  1）PSA がベースラインから減少しなかった被験者の場合：ベースラインから 12 週以降の時点で、PSA がベースラインから変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上の増加を認めるまでの期間。

  2）初期に PSA がベースラインから減少した被験者の場合：初期に PSA がベースラインから減少した値の最下点から変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上の増加を認めるまでの期間。なお、増加を認めた時点から 3 週以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。

全死亡事象の約 50%が観察された時点で事前に計画した中間解析を実施することとした。

Intention to treat（ITT）を有効性並びに臨床的有用性の評価項目の主要解析対象集団とした。OS の主要解析として、無作為化時の 3 つの層別因子（総 ALP、ビスホスホネート製剤の併用、ドセタキセルの治療歴）で調整した層別 Log-rank 検定を行うこととした。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は有効性の主要評価項目の中間解析における副次解析に用いた。PPS は ITT の被験者のうち、BAY 88-8223 を 3 回以上投与し、かつ重大な治験実施計画書違反又は逸脱がなかった被験者と定義した。探索的に、潜在的予後予測因子が OS に及ぼす影響も検討した。

Time-to-event 型の評価項目については、ベースラインの潜在的予後予測因子で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて探索的解析を実施した。その他の有効性の副次評価項目（PSA の奏効率並びに総 ALP の奏効率及び正常化率）については、無作為割付時の 3 つの層別因子によって層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定による解析を行った。

安全性について、有害事象、理学的検査、12 誘導心電図（ECG）所見及び臨床検査値を評価した。安全性及び臨床的有用性の評価項目〔Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）並びに QOL（EuroQol-5 Dimension：EQ-5D 及び Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate：FACT-P）〕については記述統計量を算出した。

また、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を詳細に評価するために、一部の被験者を対象に ECG のサブスタディを実施した。

2.7.3.1.2.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.3.1.2.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.1、2.7.6.9.1

試験 BC1-02 は、有痛性骨転移に対して緩和的な EBRT が適応となる前立腺癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱ相試験であった。

被験者を EBRT 施行前に BAY 88-8223 群又はプラセボ群に 1：1 の割合で無作為割付けした。すべての被験者に対し単回若しくは分割の EBRT を実施した後、7 日以内に BAY 88-8223 55kBq/kg 又はプラセボ（生理食塩液）の静脈内投与を行った。BAY 88-8223 又はプラセボの投与は 4 週ごとに 4 回とした。

有効性の主要評価項目は SSE の初回発現までの期間及び骨型 ALP の最終投与後 4 週のベーラインからの変化率とした。本試験では専門家委員会が SSE を定義した（表 2.7.3.3- 8）。

有効性の副次評価項目は、カテゴリー別の SSE 発現件数、SSE を発現した被験者の割合、一定期間内に SSE を発現した被験者の割合、骨代謝のバイオマーカーの変化〔総 ALP、I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（PINP）、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX-I）及び I 型コラーゲン C 末端テロペプチド（ICTP）〕、PSA の変化、疼痛レベルの変化、鎮痛剤の使用の変化、QOL 評価、OS であった。

安全性について、有害事象並びに血液学的検査、腎機能検査及び肝機能検査のパラメータを含む臨床検査値の評価を行った。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間では、主に、OS 及び晩期毒性についての評価を行った。

2.7.3.1.2.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.1、2.7.6.11.1

試験 BC1-03 は、有痛性骨転移を有する CRPC 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、用量反応、第Ⅱ相試験であり、4 段階の用量レベルの BAY 88-8223 を単回投与した際の疼痛緩和に対する用量反応を評価した。

被験者を BAY 88-8223 の 4 投与群（6kBq/kg 群、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群又は 110kBq/kg 群）のいずれかに 1：1：1：1 の割合で無作為割付けした。6kBq/kg 群はプラセボ対照の必要性を除くために選択した。被験者にいずれかの用量の BAY 88-8223 を単回、静脈内投与した。

有効性の主要評価項目は、疼痛日誌評価〔被験者が視覚的アナログ尺度（VAS）により記録〕の変化と鎮痛剤使用の変化を組み合わせた複合疼痛指標とした。

有効性の副次評価項目は、簡易疼痛調査（BPI：Brief Pain Inventory）による疼痛の変化（BPI 疼痛重症度スコアの平均及び合計、BPI 機能障害スコアの平均及び合計、薬剤による疼痛緩和）、安静時及び活動時の疼痛の変化（VAS により記録）、疼痛緩和期間、OS であった[1,2,3]。

安全性について、有害事象、骨型 ALP 及び PSA を含む臨床検査値、理学的検査所見を評価した。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間では、主に、OS 及び晩期毒性についての評価を行った。

2.7.3.1.2.2.3 試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.1

試験 BC1-04 は、骨転移を有する非症候性又は症候性の CRPC 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、用量検討、第Ⅱ相試験であった。

被験者を BAY 88-8223 の 3 投与群（28kBq/kg 群、55kBq/kg 群又は 88kBq/kg 群）のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為割付けした。BAY 88-8223 の投与は 6 週ごとに 3 回とした（3 回とも同一用量を投与）。用量及び投与間隔は BAY 88-8223 の安全性プロファイル及び予想される臨床的有用性に基づいて選択した。高用量は、累積投与量が試験 ATI-BC-1 の用量漸増パートでの最高用量である 276kBq/kg 以下になるように設定した。6 週間の投与間隔は、被験者の利便性及び 55kBq/kg を大きく上回る用量を考慮し、骨髄抑制が発現した場合でも、その完全な回復を確保するために選択した。

有効性の主要評価項目は、PSA の奏効率（確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合）であった。用量反応性の解析には、Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。Jonckheere-Terpstra 検定で統計学的に有意な用量反応性（$p<0.05$）が認められた場合、投与群間の対比較を Fisher の直接確率検定を用いて実施した。

有効性の副次評価項目は、PSA、骨型 ALP、CTX-I、SSE、疼痛、鎮痛剤の使用状況、OS であった。

安全性について、有害事象、理学的検査所見、臨床検査値、ECOG-PS、病変の広がり程度（EOD）、晩期毒性の評価を行った。

2.7.3.1.2.3 国内第Ⅱ相試験

2.7.3.1.2.3.1 試験 16430

参照項目：2.7.6.12.1

試験 16430 は、骨転移を有する日本人の症候性 CRPC 患者を対象とした、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験であった。

BAY 88-8223 の用量は 55kBq/kg とし、4 週ごとに 6 回投与とした。投与スケジュールは主たる有効性評価試験である試験 BC1-06 に合わせた。

有効性の主要評価項目は、総 ALP の第 12 週におけるベースラインからの変化率とし、総 ALP の変化率についての 95%信頼区間（CI）を算出した。第 12 週の測定値が欠測している場合は、last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測の直前の測定値（ベースラインを含む）を第 12 週の測定値とみなした。95% CI の上限値が 0 を下回った場合、総 ALP について試験 BC1-06 と本試験の結果の一貫性が示されるとした。

有効性の副次評価項目は、総 ALP の変化率〔投与終了（EOT）来院時〕、骨型 ALP の変化率（第 12 週及び EOT 来院時）、総 ALP 及び骨型 ALP の奏効率（第 12 週及び EOT 来院時）、総 ALP 及び骨型 ALP の正常化率（第 12 週及び EOT 来院時）、骨代謝マーカーの変化率（各評価時点）、PSA の増悪までの期間及び OS であった。

安全性について、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び ECOG-PS の評価を行った。

2.7.3.1.2.4　国外第 I 相試験

2.7.3.1.2.4.1　試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.1

試験 ATI-BC-1 は、骨転移を有する進行性の、前立腺癌及び乳癌患者を対象とした、多施設共同、非盲検、用量漸増試験であった。

この試験の用量漸増パート（「パート 1a」とする）では、事前に規定した 5 段階の用量レベルの BAY 88-8223 を各コホート（5 例）に単回投与した。開始用量は 51kBq/kg とし、103kBq/kg、180kBq/kg、235kBq/kg、276kBq/kg の順に用量を漸増した。これら 5 用量レベルの終了後、治験実施計画書を改訂し、BAY 88-8223 を反復投与する被験者を追加した（「パート 1b」とする）。用量漸増パート（パート 1a）に参加した被験者には、総用量が 276kBq/kg を超えない範囲で 2 回目の投与を行えることとした。パート 1b では、BAY 88-8223 を反復投与する被験者を 55kBq/kg の 3 週ごとの 5 回投与又は 138kBq/kg の 6 週ごとの 2 回投与に割付けた。すべての被験者について、BAY 88-8223 の単回投与後（パート 1a）又は最終投与後（パート 1b）8 週間にわたって追跡調査を行った。

有効性の評価項目は、欧州癌治療研究機構（EORTC）quality of life questionnaire（QLQ）-C30 に対する被験者の回答（疼痛尺度による疼痛の被験者自己評価）であった。

安全性について、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び理学的検査所見を評価した。

2.7.3.1.2.4.2　試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.1

試験 BC1-05 は、骨転移を有する無症候性又は症候性の CRPC 患者を対象とした、単施設、非盲検、第 I 相試験であった。

BAY 88-8223 の用量は 110kBq/kg とし、6 週ごとに 2 回投与とした。BAY 88-8223 の初回投与後 12 ヵ月にわたって追跡調査を行った。

有効性の評価項目は、PSA の奏効（ベースラインから 50%以上の減少）を示した被験者数及び PSA の奏効を示した後の PSA 増悪までの期間であった。また、^{18}F-ポジトロン放射断層撮影法（PET）／コンピュータ断層撮影法（CT）で腫瘍縮小効果を評価した。

安全性について、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG、理学的検査所見の評価を行った。また、晩期毒性を評価した。

2.7.3.1.2.4.3　試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.1

試験 BC1-08 は、骨転移を有する無症候性又は症候性の CRPC 患者を対象とした、単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験であった。

BAY 88-8223 の用量は 55、110 又は 221kBq/kg とし、単回静脈内投与とした。初回投与後 6 週間の安全性評価を実施した後、被験者に治療効果がみられ、安全性に問題がないと治験責任（分担）医師が判定した場合、2 回目の BAY 88-8223 の投与を可とした。2 回目投与の用量は、初回投与の用量にかかわらず、いずれの被験者に対しても 55kBq/kg とした。BAY 88-8223 の初回投与後 12 ヵ月にわたって追跡調査を行った。

有効性の評価項目は、PSA の奏効及び増悪、骨マーカー及び循環腫瘍細胞数の変動であった。

安全性について、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG、理学的検査所見、晩期毒性、骨髄生検を評価した。

2.7.3.1.2.5 国内第Ⅰ相試験

2.7.3.1.2.5.1 試験 15354

参照項目：2.7.6.4.1

試験 15354 は、骨転移を有する日本人の CRPC 患者を対象とした、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅰ相試験であった。

サイクル 1 において、コホート 1 の被験者には BAY 88-8223 を 55kBq/kg、コホート 2 の被験者には 110kBq/kg を単回投与した。明らかな病勢進行がみられず、安全性にも問題がない場合にサイクル 2 に入ることを可とし、サイクル 2 以降は 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）。いずれのサイクルも 1 サイクルを 28 日間とした。

コホート 1 の単回投与の安全性が確認された後、拡大コホートとして追加の被験者を組入れた。拡大コホートの被験者には、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与した。

有効性の評価項目は、PSA、骨マーカー（総 ALP、骨型 ALP、PINP、CTX-I、ICTP）などとした。

安全性について、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECOG-PS、12 誘導 ECG を評価した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国外第Ⅲ相試験

2.7.3.2.1.1 試験 BC1-06

参照項目：2.7.6.6

OS について、必要とされるイベント（死亡）数の約 50%に当たる 316 のイベントが発現した時点で中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）を実施した。このイベント数に基づき Lan-DeMets のα消費関数を用いて算出した O'Brien-Fleming 型の棄却域（両側有意水準）は、0.00285 であった。有効性主要評価項目である OS が事前に規定された有効性の閾値を越え、OS、副次評価項目及び安全性の検討を基にした独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告に従い、2011 年 7 月 1 日に盲検を解除した（データロック：2011 年 6 月 30 日）。プラセボ群の被験者に対し、BAY 88-8223 投与に切り替えること（クロスオーバー）を可とした。クロスオーバーの対象としたのは、試験を継続中であり、かつその時点で適格性基準を満たす被験者であり、BAY 88-8223 を全コース（55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与）投与することとした。

中間解析のデータカットオフ（カットオフ日 2010 年 10 月 14 日）以降に 2 回目のデータカットオフ（カットオフ日 2011 年 7 月 15 日）を実施した。2 回目のデータカットオフ時点ではプラセボ群の被験者のうち、BAY 88-8223 投与を開始（クロスオーバー）した被験者はいなかった。中間解析及び 2 回目のデータカットオフに基づく解析（2 回目の解析）の結果を以下に示す。

なお、中間解析の報告書 5.3.5.4.1 A58799、及び 2 回目の解析の報告書 5.3.5.4.2 A58800 をそれぞれ作成した後、各データベースの齟齬（Errata list に含まれる）を修正したデータベースを基に再解析を実施し、報告書 5.3.5.1.1 PH-38025 を作成した。

2.7.3.2.1.1.1 被験者の内訳

中間解析では、ITT に 809 例（BAY 88-8223 群：541 例、プラセボ群：268 例）が含まれた。PPS には 575 例（BAY 88-8223 群：402 例、プラセボ群：173 例）が含まれた。809 例中 350 例（43.3%）が試験を中止した。ITT における治験薬の投与回数の中央値は、BAY 88-8223 群で 6.0 回、プラセボ群で 4.0 回であった。全 6 回の投与を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 50.3%、プラセボ群で 35.4%であった。被験者の大多数が白人であり、平均年齢は 70.4 歳（範囲：44～94 歳）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性について、全般的に両群間で顕著な差は認められなかった（表 2.7.3.3- 4）。

2 回目の解析では、ITT に 921 例（BAY 88-8223 群：614 例、プラセボ群：307 例）が含まれた。全 6 回の投与を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 63.0%、プラセボ群で 47.2%であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、中間解析におけるものと類似していた。

2.7.3.2.1.1.2 有効性の結果

全生存期間（OS）

主要評価項目は OS であった。OS は無作為割付日から死亡日（死因にかかわらない）までの期間と定義した。データカットオフ時に生存している被験者又は追跡不能な被験者は、確認されている最終生存日で打ち切りとした。

中間解析及び 2 回目の解析における ITT についての結果を表 2.7.3.2- 1、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2- 1 に示す。

中間解析の主要解析において、BAY 88-8223 群の中央値は 14.0 ヵ月、プラセボ群の中央値は 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（BAY 88-8223／プラセボ）は、0.681（95% CI：0.542～0.857）であった。PPS における副次解析でも ITT と同様の結果が得られた。

2 回目の解析でも、中間解析の結果と同様の傾向がみられた。

部分集団解析においても全体集団と同様に、BAY 88-8223 投与による OS の延長傾向が認められた（2.7.3.3.4 参照）。

表 2.7.3.2- 1 試験 BC1-06：全生存期間（OS）（ITT）

	ITT Population	BAY 88-8223	Placebo	Hazard ratio[a] (95% CI)	p-value[b]
Interim analysis		N = 541	N = 268		
	Number (%) of patients:				
	Experiencing death	191 (35.3)	125 (46.6)		
	Censored	350 (64.7)	143 (53.4)		
	Overall survival time (months)	14.0	11.1	0.681	0.00096
	Median (95% CI)	(12.0 – 15.8)	(8.8 – 12.9)	(0.542 – 0.857)	
Updated analysis		N = 614	N = 307		
	Number (%) of patients:				
	Experiencing death	335 (54.6)	196 (63.8)		
	Censored	279 (45.4)	111 (36.2)		
	Overall survival time (months)	14.9	11.3	0.691	0.00005
	Median (95% CI)	(13.9 – 16.1)	(10.1 – 12.8)	(0.578 – 0.827)	

ITT: intention to treat, CI: confidence interval

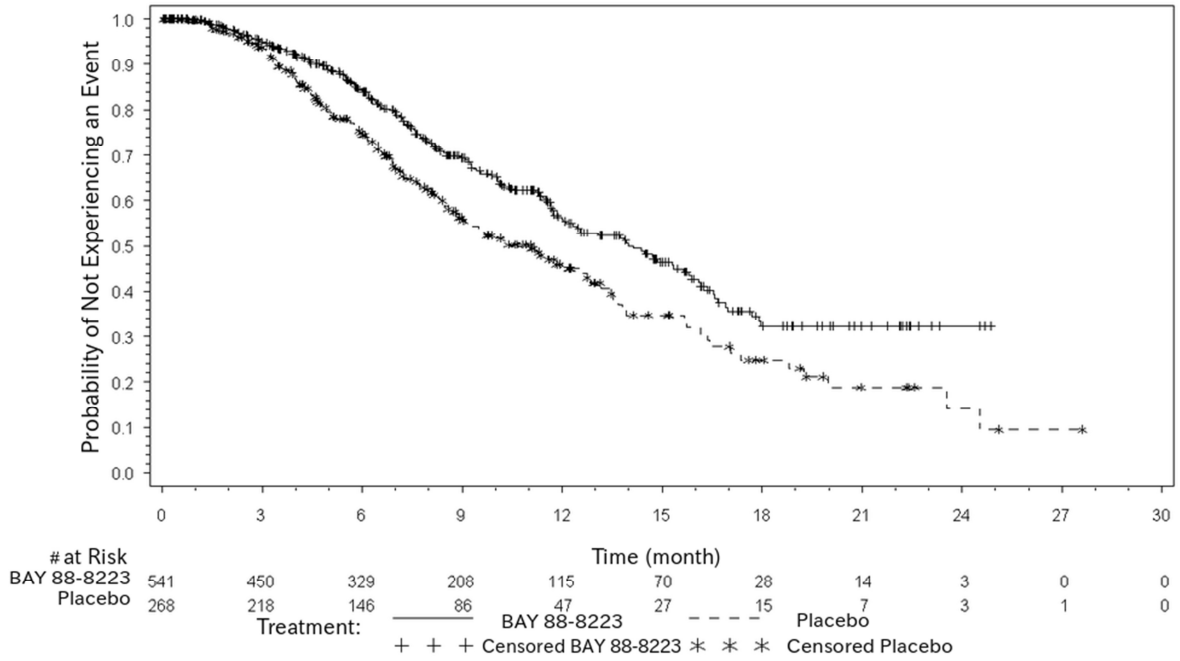
Note: p-values for updated analyses are for descriptive purposes only.

a: The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel. HR <1 favors BAY 88-8223.

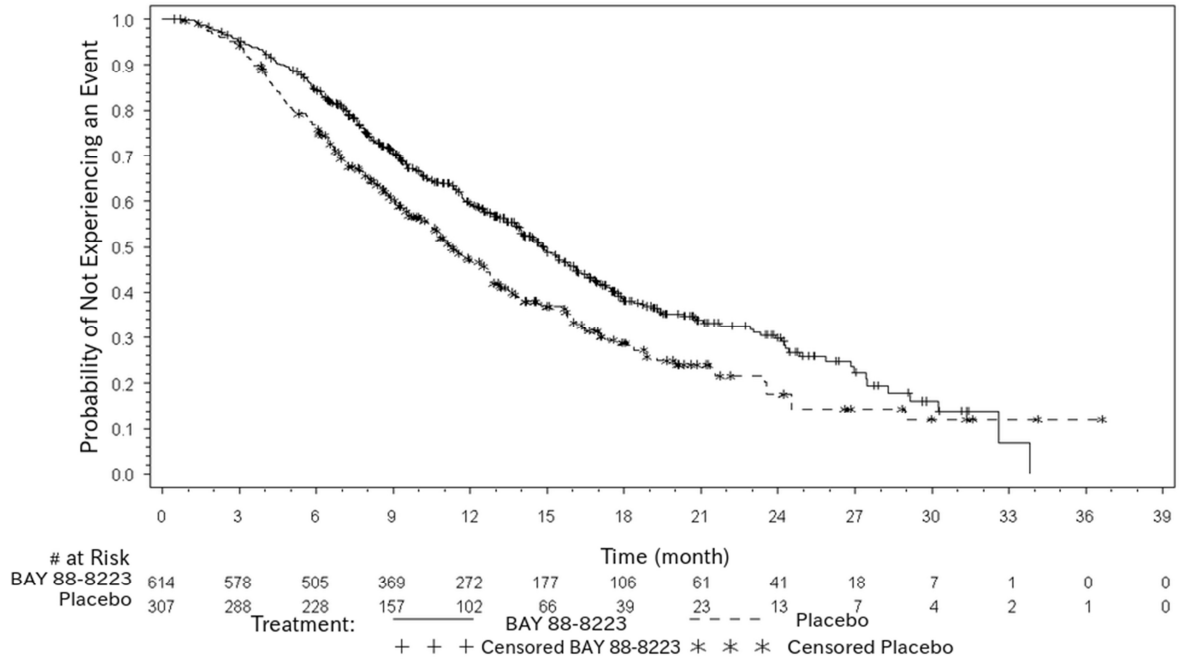
b: Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 9.1.M, Section 18.3, Table 9.1.M

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 2.7.3.2- 1　試験 BC1-06：全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

OS に対する共変量（予後予測因子）の影響

感度分析として、ベースラインの変数〔アルブミン、ヘモグロビン、乳酸脱水素酵素（LDH）、ECOG-PS、PSA、総 ALP 及び年齢〕が OS に及ぼす影響を検討した。各共変量と治療で交互作用が有意でないことを確認した上で、Cox 比例ハザードモデルを用いて個別に評価した。前述した共変量が統計学的に有意であったことから、これらが OS の予後予測因子と考えられたが、多変量モデル及び変数選択モデルで評価した結果、ヘモグロビンが有意な因子ではなかったため、最終モデルからは除外した。その結果、ハザード比は 0.736（p＝0.0103、中間解析）となり、主要解析の結果と大きく異なることはなかった。2 回目の解析でも同様であった。

重要な副次評価項目

中間解析では、ITT について、5 つの重要な副次評価項目（総 ALP の増悪までの期間、第 12 週の確定した総 ALP の奏効、SSE の初回発現までの期間、第 12 週の総 ALP の正常化、PSA の増悪までの期間）のすべてについて gatekeeping 法により全体の有意水準の調整を行った。

すべての 5 つの重要な副次評価項目について、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意な差が示された。

- 総 ALP の増悪までの期間の中央値は、BAY 88-8223 群では算出できず、プラセボ群では 3.7 ヵ月であった。BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比べて、総 ALP の増悪までの期間の延長が認められた（ハザード比：0.166、95% CI：0.123～0.224、p＜0.00001）。
- 第 12 週において、確定した総 ALP の 30%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 46.2%、プラセボ群で 2.5%であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p＜0.001）。
- SSE の初回発現までの期間は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて有意に延長した（ハザード比：0.603、p＝0.00025）。SSE の初回発現までの期間の中央値は、BAY 88-8223 群では 13.5 ヵ月、プラセボ群では 7.9 ヵ月であった。
- 第 12 週で総 ALP の正常化がみられた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 32.9%（252 例中 83 例）、プラセボ群で 0.9%（107 例中 1 例）であった（p＜0.001）。
- PSA の増悪までの期間は、BAY 88-8223 群（中央値 3.6 ヵ月）でプラセボ群（中央値 3.4 ヵ月）に比べて有意に延長した（ハザード比：0.667、p＝0.00012）。

2 回目の解析について、いずれの評価項目でも中間解析と同様の結果であった。

2.7.3.2.2　国外第Ⅱ相試験

2.7.3.2.2.1　試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8、2.7.6.9

2.7.3.2.2.1.1　被験者の内訳

合計 64 例が無作為に割付けられ、すべての被験者に BAY 88-8223 又はプラセボが投与された（BAY 88-8223 群：33 例、プラセボ群：31 例）。4 回の投与を完了した被験者の割合は、BAY 88-8223 群では 85%（33 例中 28 例）、プラセボ群では 68%（31 例中 21 例）であった。最大の

解析対象集団（FAS）にはBAY 88-8223群33例、プラセボ群31例、PPSにはそれぞれ31例、27例が含まれた。

初回投与後12ヵ月の追跡調査来院を完了した被験者数は、31例（BAY 88-8223群：19例、プラセボ群：12例）であった。

被験者はいずれも白人であった。FASについて、両群の平均年齢は類似していたが（BAY 88-8223群：72.8歳、プラセボ群：71.7歳）、75歳以上の被験者の割合はBAY 88-8223群（42%）でプラセボ群（29%）に比べて高かった（表2.7.3.3- 4）。

2.7.3.2.2.1.2 有効性の結果

主要評価項目は、SSEの初回発現までの期間、及び骨型ALPの最終投与後4週（第16週）におけるベースラインからの変化率であった。

- SSEの初回発現までの期間の中央値は、PPSにおいてBAY 88-8223群で16.0週、プラセボ群で11.0週であった（p＝0.2144、Log-rank検定）。ベースラインの予後予測因子（ヘモグロビン、LDH、アルブミン、総ALP、PSA、ECOG-PS及び年齢）で調整したハザード比は1.815（BAY 88-8223／プラセボ）（95% CI：0.979～3.365、p＝0.059）であった。

- 骨型ALPの最終投与後4週におけるベースラインからの変化率の中央値は、PPSにおいてBAY 88-8223群で－66%、プラセボ群で9%であった（p＜0.001、施設／国で層別化したWilcoxon順位和検定）。

副次評価項目及びその他の評価項目の結果（PPS）の概要を以下に示す。

- PSAの最終投与後4週（第16週）でのベースラインからの変化率の中央値は、BAY 88-8223群で－33%、プラセボ群で48%であった。確定したPSAの50%以上の減少を示した被験者の割合はBAY 88-8223群でプラセボ群よりも高く（それぞれ、37%、19%）、PSA増悪までの期間の延長（中央値：BAY 88-8223群26.0週、プラセボ群8.0週）も認められた。

- 第16週までの新規SSEの発現について、BAY 88-8223群では31例中16例（52%）に34件、プラセボ群では27例中17例（63%）に42件であった。

- 12ヵ月報告におけるOSの中央値は、BAY 88-8223群で61.6週、プラセボ群46.4週であり、BAY 88-8223群でプラセボ群に比べて延長が示唆された。24ヵ月報告における中央値は、BAY 88-8223群では71.0週、プラセボ群では46.4週であった。

- その他の骨代謝マーカー（CTX-I、ICTP、PINP）でも、プラセボ群ではベースラインからの増加がみられたのに対し、BAY 88-8223群では減少がみられたか、増加の程度がプラセボ群に比べて小さかった。

2.7.3.2.2.2 試験BC1-03

参照項目：2.7.6.10、2.7.6.11

2.7.3.2.2.2.1 被験者の内訳

合計100例の被験者が4つの投与群（6kBq/kg群、28kBq/kg群、55kBq/kg群及び110kBq/kg群）に無作為に割付けられ、すべての被験者にBAY 88-8223が投与された（それぞれ26例、25

例、25 例及び 24 例）。BAY 88-8223 を投与された 100 例を ITT 及び安全性解析対象集団（SAF）とし、PPS には 93 例（6kBq/kg 群 26 例、28kBq/kg 群 24 例、55kBq/kg 群 20 例、110kBq/kg 群 23 例）が含まれた。第 16 週までの期間を完了した被験者は合計 78 例（78.0%）であった。

被験者はすべて白人であった。ITT について、被験者の平均年齢は 68.9 歳（46～82 歳）であった。全般的に用量群間で人口統計学的特性に顕著な差はなかった（表 2.7.3.3- 4）。

2.7.3.2.2.2.2　有効性の結果

主要評価項目である複合疼痛指標は、疼痛日誌評価の変化及び鎮痛剤使用の変化の組み合わせで、6 段階で評価した。PPS での時点別の複合疼痛指標及び Jonckheere-Terpstra 検定の結果を表 2.7.3.2- 2 に示す。

複合疼痛指標について、第 2 週には有意な用量反応性がみられ、第 4 週及び第 8 週には用量反応を示す傾向がみられた。第 8 週までは、110kBq/kg 群で最も値が低かった。ITT でも PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.3.2- 2　試験 BC1-03：複合疼痛指標（PPS）

Visit	Mean (SD) Median Min, Max				Jonckheere-Terpsta test for trends
	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg	
Week 2	N=25 4.8 (1.4) 5.0 2, 6	N=23 4.1 (1.8) 5.0 1, 6	N=20 3.9 (1.4) 4.0 1, 6	N=23 3.9 (1.6) 5.0 1, 6	p=0.035*
Week 4	N=26 4.0 (1.8) 3.5 1, 6	N=22 3.9 (1.9) 4.0 1, 6	N=19 3.6 (1.6) 4.0 1, 6	N=22 3.3 (1.8) 3.0 1, 6	p=0.123
Week 8	N=20 4.2 (1.8) 5.0 1, 6	N=19 3.6 (2.0) 3.0 1, 6	N=18 3.8 (1.9) 4.0 1, 6	N=21 3.1 (1.7) 2.0 1, 6	p=0.103
Week 12	N=20 3.9 (2.2) 4.0 1, 6	N=18 3.6 (2.3) 3.5 1, 6	N=17 4.6 (1.8) 5.0 1, 6	N=20 3.8 (1.8) 3.0 2, 6	p=0.717
Week 16	N=16 4.3 (2.1) 5.5 1, 6	N=16 3.1 (2.0) 2.0 1, 6	N=16 4.2 (2.0) 5.0 1, 6	N=17 3.4 (2.1) 2.0 1, 6	p=0.598

SD: standard deviation

Pain index: 1 = complete pain response; 2 = marked pain response; 3 = moderate pain response; 4 = minimal pain response; 5 = no pain response; 6 = pain progression

* Denotes statistical significance at $p<0.05$.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.1.16W.1

鎮痛剤使用が増加した被験者の割合は、第 8 週までは低用量の 2 群で高用量の 2 群に比べて高かった。

12 ヵ月報告における OS の中央値は、28kBq/kg 群で 40.4 週、110kBq/kg で 44.7 週であり、6 及び 55kBq/kg 群では中央値の算出はできなかった。投与群間で OS に明らかな差はみられなかった（p＝0.78、Log-rank 検定）。24 ヵ月報告においても、投与群間で OS に明らかな差はみられなかった（p＝0.57、Log-rank 検定）。

骨型 ALP の変化率の平均値について、BAY 88-8223 投与後に高用量の 2 群でベースラインからの減少がみられた。

2.7.3.2.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5

2.7.3.2.2.3.1　被験者の内訳

合計 122 例の被験者が 3 つの投与群（28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群）に無作為に割付けられ、すべての被験者に BAY 88-8223 が投与された（それぞれ 41 例、39 例及び 42 例）。122 例全例が ITT に含まれた。PPS には 112 例（それぞれ 37 例、36 例及び 39 例）が含まれた。

122 例中 96 例（78.7%）が第 24 週までの試験期間を完了し、完了例の割合は各投与群で同程度であった。

ITT について、被験者の大半（97.5%）は白人であった。平均年齢は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でそれぞれ 71.6 歳、66.8 歳、及び 69.4 歳であった。全般的に用量群間で人口統計学的特性に顕著な差はなかった（表 2.7.3.3- 4）

2.7.3.2.2.3.2　有効性の結果

有効性の主要評価項目は、PSA の奏効率（確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合）であった。

PPS において、PSA の奏効率は用量の増加に伴い高くなり、用量反応性も統計学的に有意であった（p=0.0297、Jonckheere-Terpstra 検定）（表 2.7.3.2- 3）。ITT でも同様の結果が得られた（p＝0.0290）。

表 2.7.3.2- 3　試験 BC1-04：PSA の奏効率（PPS）

	n	Number (%) of responders	p-value Jonckheere-Terpstra test
28 kBq/kg	37	0	0.0297
55 kBq/kg	36	2 (5.56)	
88 kBq/kg	39	5 (12.82)	

PSA = prostate specific antigen

PSA response defined as 50% reduction from baseline confirmed >18 days later.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.1.2

骨型 ALP の奏効率に用量反応性が認められた（p＜0.0001、Jonckheere-Terpstra 検定）。投与群間の対比較では、骨型 ALP の奏効率に、28kBq/kg 群と 55kBq/kg 群間（p＜0.0001）及び 28kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間（p＜0.0001）で統計学的に有意な差が認められたが、55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間には有意差は認められなかった（p＝1.0000、いずれも Fisher の直接確率検定）。

ベースライン時に疼痛を有していた被験者の部分集団（BPI 質問票 3 の BPI 疼痛スコアが 2 以上）では、疼痛に対して奏効を示した被験者の割合は、28kBq/kg 群で 33.3～60.0%、55kBq/kg 群で 60.0～75.0%、88kBq/kg 群で 48.3～60.7%であった。

初回投与から 2 年後までに全体で 70 例の死亡が報告された（28kBq/kg 群：26 例、55kBq/kg 群：22 例、88kBq/kg 群：22 例）。

OS の中央値は 28kBq/kg 群では 18.0 ヵ月、55kBq/kg 群では 18.7 ヵ月、88kBq/kg 群では 19.9 ヵ月であった。

2.7.3.2.3　国内第Ⅱ相試験

2.7.3.2.3.1　試験 16430

参照項目：2.7.6.12

2.7.3.2.3.1.1　被験者の内訳

合計 67 例が試験に組入れられ、このうち 18 例がスクリーニング不適格となり、49 例が BAY 88-8223 投与を受けた。49 例のうち、データカットオフ時点（2015 年 2 月 2 日）で 21 例が治験薬投与期間に投与を中止し、28 例が完了した。有効性解析対象集団には、全 49 例が含まれた。

37 例が追跡調査期間を完了し、12 例は同意撤回又は追跡不能のため追跡調査を中止した（それぞれ 5 例及び 7 例）。37 例が生存追跡調査期間を継続中であり、12 例は死亡又は同意撤回により生存追跡調査を中止した（それぞれ 8 例及び 4 例）。

被験者はいずれもアジア人（日本人）の男性であった。平均年齢は 73.2 歳（範囲：61～83 歳）であった（表 2.7.3.3- 5）。

2.7.3.2.3.1.2　有効性の結果

主要評価項目は、第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率であった。第 12 週におけるベースラインからの総 ALP の変化率（LOCF）の平均値は－19.3%（95% CI：－28.0～－10.7）であり、95% CI の上限が 0 未満であり、本試験で事前に設定した規準（試験 BC1-06 との一貫性の規準）を満たした。

副次評価項目及びその他の評価項目の結果の概略を以下に示す。

- 総 ALP は第 12 週まで経時的に減少した。第 12 週において、確定した総 ALP の 30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者数は、それぞれ 15 例（30.6%）及び 5 例（10.2%）であった。

- 骨型 ALP は総 ALP と同様の推移を示した。第 12 週における骨型 ALP のベースラインからの変化率（LOCF）の平均値は－29.4%であった。第 12 週において、確定した骨型 ALP の 30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者数は、それぞれ 23 例（46.9%）及び 11 例（22.4%）であった。

- PSA の増悪がみられた被験者数は、データカットオフ時点では 8 例（16.3%）であった。PSA の増悪までの期間の中央値は打ち切りデータのため算出できなかった。

- PINP 及び ICTP は経時的に増加する傾向がみられた。その他の骨マーカー〔血清 CTX-I、尿中 CTX-I 及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）〕には大きな変化はみられなかった。

- 2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点までに 8 例（16.3%）の死亡が報告された。OS の中央値は 12.5 ヵ月であった。

2.7.3.2.4 国外第 I 相試験

2.7.3.2.4.1 試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1

2.7.3.2.4.1.1 被験者の内訳

合計 31 例（乳癌被験者：10 例、前立腺癌被験者：21 例）を試験に組入れた。パート 1a では 25 例（各用量群 5 例）に BAY 88-8223 を単回投与した。パート 1b では、パート 1a の 2 例に再投与を行い、また新たに組み入れた 6 例（55kBq/kg 3 例、138kBq/kg 3 例）に反復投与を行った。

パート 1a では 25 例中 24 例が試験を完了した。パート 1b（再投与）では対象となったパート 1a の 2 例が再投与を完了した。パート 1b（反復投与）では 6 例中 3 例が反復投与を完了し、3 例が基礎疾患に関連すると判定された有害事象により試験を中止した。

パート 1a には男性 15 例、女性 10 例が含まれ、パート 1b には男性のみが含まれた。すべての被験者が白人であった。パート 1a の女性及び男性被験者の平均年齢は、それぞれ 51.7 歳及び 72.7 歳であった。パート 1b の被験者の平均年齢は、再投与で 79.1 歳、反復投与で 67.2 歳であった。

2.7.3.2.4.1.2 有効性の結果

単回投与（パート 1a）の 25 例中 2 例は、ベースライン時に疼痛を認めなかった。これらの被験者は疼痛緩和の解析から除外した。

単回投与後の各評価時点において、全用量群の併合データを用いた評価では、ベースラインからの統計学的に有意な疼痛スコアの低下が認められた（$p < 0.05$）。各用量群のベースラインからの疼痛スコアの変化量の評価では、用量と疼痛緩和の間に統計学的に有意な関係を示すことができなかった。

2.7.3.2.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2

2.7.3.2.4.2.1 被験者の内訳

6 例が試験に組入れられた。各被験者に 110kBq/kg の用量の BAY 88-8223 を 6 週ごとに 2 回投与した。初回投与後 12 ヵ月までの追跡調査期間中に 2 例が試験を早期中止した（1 例は病勢進行によって死亡し、1 例は体調不良によって 12 ヵ月後の追跡調査の来院ができなかった）。4 例が試験を完了した。

5 例（83.3%）が白人、1 例（16.7%）がアジア人であった。被験者の平均年齢は 65.8 歳（範囲：57～77 歳）であった。

2.7.3.2.4.2.2 有効性の結果

ベースラインから 50%以上の PSA の減少を示した被験者はいなかった。第 6 週及び第 12 週における PSA の平均変化率（6 例）は、それぞれ-1.7%及び-17.2%であった。追跡調査期間中、PSA は徐々に増加し、第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月の PSA の平均変化率は、それぞれ 45.4%（5 例）及び 220.8%（4 例）であった。

^{18}F-PET／CT 評価を行った 5 例中 3 例で第 12 週までに骨転移部位におけるベースラインからの変化が認められた。1 例は病変部位数が減少し、かつ大部分の病変部位で集積が低下した。1 例では大部分の病変部位で集積が低下した。また、他の 1 例では、集積の亢進及び低下の両方が認められた。

追跡調査期間中に 1 例が病勢進行のため死亡した。6 例中 5 例は生存していた。

2.7.3.2.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3

2.7.3.2.4.3.1 被験者の内訳

合計 10 例の被験者が試験に組入れられ、BAY 88-8223 が投与された（55kBq/kg 群及び 110kBq/kg 群：各 3 例、221kBq/kg 群：4 例）。6 例（各投与群 2 例）が試験を完了した。4 例が試験を中止した。各投与群の 1 例が死亡により中止し（55kBq/kg 群：初回投与 109 日後に病勢進行により死亡、110kBq/kg 群：初回投与 9 ヵ月後に死亡、221kBq/kg 群：初回投与 3 ヵ月後に死亡）、221kBq/kg 群の 1 例が初回投与 5 週間後に同意撤回により中止した。

すべての被験者が白人であった。全被験者の平均年齢は 69.3 歳〔標準偏差（SD）：7.98 歳〕であった。

2.7.3.2.4.3.2 有効性の結果

いずれの時点でも PSA の奏効（BAY 88-8223 の投与前 2 週間以内のベースラインの PSA が 10ng/mL 超の被験者において、PSA がベースラインから 50%以上減少）を示した被験者はいなかった。

第 12 週又はそれ以前に PSA の増悪が、6 例（55kBq/kg 群 3 例中 3 例、110kBq/kg 群 3 例中 2 例、221kBq/kg 群 4 例中 1 例）に認められた。第 12 週までの PSA の増悪までの期間の中央値（55kBq/kg 群 41.0 日、110kBq/kg 群 15.5 日、221kBq/kg 群 22.0 日）に関する明らかな用量反応性は認められなかった。

すべての投与群で BAY 88-8223 投与後に骨型 ALP の平均値及び中央値の減少が認められた。

10 例中 6 例でベースラインの循環腫瘍細胞が検出されない又は未測定であり、循環腫瘍細胞についての結論は得られなかった。

2.7.3.2.5 国内第Ⅰ相試験

2.7.3.2.5.1 試験 15354

参照項目：2.7.6.4

2.7.3.2.5.1.1 被験者の内訳

合計 23 例が本試験に組入れられ、そのうち 4 例はスクリーニング不適格例であった。19 例に BAY 88-8223 が投与された（コホート 1：3 例、コホート 2：3 例、拡大コホート：13 例）。

投与期間中に 9 例（コホート 2：1 例、拡大コホート：8 例）が主に病勢進行のために早期中止となった。他の 10 例（コホート 1：3 例、コホート 2：2 例、拡大コホート：5 例）は投与期間を完了した。

19 例全例がアジア人（日本人）男性であった。平均年齢は 71.7 歳（範囲：65～81 歳）であり、全例が 65 歳以上であった。全般的にコホート間で人口統計学的特性に顕著な差はなかった（表 2.7.3.3- 5）。

2.7.3.2.5.1.2 有効性の結果

BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与したコホート（コホート 1＋拡大コホート：16 例）の第 12 週の結果を以下に示す。

PSA について、ベースラインから 30%以上の減少を示した被験者の割合は 9.1%（1/11）であり、50%以上の減少を示した被験者はいなかった。

総 ALP について、ベースラインから 30%以上の減少を示した被験者の割合は 54.5%（6/11）であり、50%以上の減少を示した被験者の割合は 9.1%（1/11）であった。

骨型 ALP について、ベースラインから 30%以上の減少を示した被験者の割合は 81.8%（9/11）であり、50%以上の減少を示した被験者の割合は 36.4%（4/11）であった。

PINP について、ベースラインからの平均変化率は－42.1%であった。骨吸収マーカーである CTX-I 及び ICTP について、BAY 88-8223 投与後に特に変化は認められなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

CRPC 患者における BAY 88-8223 の有効性を評価するにあたり、OS 並びに SSE の発現、疼痛緩和、PSA の変化、ALP をはじめとする骨代謝マーカーの変化等を評価項目として用いた。

骨転移を有する CRPC 患者を対象に BAY 88-8223 55kBq/kg の投与を行った、国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）及び国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04）、並びに国内第Ⅱ相試験（試験 16430）及び国内第Ⅰ相試験（試験 15354）について、有効性成績を比較検討し、試験間での有効性成績の一貫性、並びに日本人集団と非日本人集団での有効性の類似性を検討した。

なお、有効性の検証試験である試験 BC1-06 では、プラセボを対照とし、主要評価項目として OS を、副次評価項目として総 ALP の変化、SSE の初回発現までの期間等を評価した。もう一つのプラセボ対照試験である、試験 BC1-02 では、SSE の初回発現までの期間及び骨型 ALP の変化率を主要評価項目とし、OS を副次評価項目として評価した。試験 BC1-03 では疼痛緩和を、試験 BC1-04 では PSA の変化を主要評価項目として BAY 88-8223 の用量反応を評価しており、BAY 88-8223 の臨床用量に関する適切性の根拠としている。試験 16430 では、総 ALP の変化率を主要評価項目とし、試験 BC1-06 の結果との一貫性を検討した。また、骨型 ALP を含む骨代謝マーカーの変化、OS などを副次評価項目と設定した。試験 15354 では総 ALP、骨型 ALP を含む骨代謝マーカー等を評価項目とした。

各試験の試験デザインの概要を表 2.7.3.3- 1 に示す。

表 2.7.3.3- 1　各試験の試験デザインの概要

試験	BC1-06	BC1-02	BC1-03	BC1-04	16430	15354
相	第Ⅲ相	第Ⅱ相	第Ⅱ相	第Ⅱ相	第Ⅱ相	第Ⅰ相
治験実施国	ヨーロッパ、北米（カナダ、米国）、オーストラリア、アジア（シンガポール、香港）、イスラエル、南米（ブラジル）	ヨーロッパ	ヨーロッパ	ヨーロッパ	日本	日本
対照	プラセボ	プラセボ	なし	なし	なし	なし
用量(kBq/kg)	55、プラセボ	55、プラセボ	6、28、55、110	28、55、88	55	55 110（コホート 2 の 1 サイクルのみ）
投与回数	6 回	4 回	単回	3 回	6 回	5 回又は 6 回
投与間隔	4 週ごと	4 週ごと		6 週ごと	4 週ごと	4 週ごと
無作為化	2：1	1：1	1：1：1：1	1：1：1	なし	なし
層別因子	総 ALP（220U/L 未満：220U/L 以上） ビスホスホネートの併用（あり：なし） ドセタキセル治療歴（あり：なし）	施設	なし	なし	該当せず	該当せず
抗がん療法の併用	BSoC	EBRT	なし	なし	BSoC	なし
有効性の主要評価項目	全生存期間	SSE の初回発現までの期間 骨型 ALP の変化率	複合疼痛指標	PSA の奏効率	第 12 週の総 ALP の変化率	NA
追跡調査期間	3 年	2 年	2 年	2 年	3 年	3 年

ALP: alkaline phosphatase, EBRT: external beam radiation therapy, SSE: symptomatic skeletal event, PSA: prostate specific antigen, BSoC: best standard of care, NA: not applicable

各試験における主な有効性の評価項目を表 2.7.3.3- 2 に示す。

表 2.7.3.3- 2　各試験における主な有効性の評価項目

評価項目	国外試験				国内試験	
	第Ⅲ相	第Ⅱ相			第Ⅱ相	第Ⅰ相
試験	BC1-06	BC1-02	BC1-03	BC1-04	16430	15354
OS	◎	○	○	○	○	NA
SSE	○	◎	NA	○	○	NA
疼痛	○	○	◎	○	○	NA
骨代謝マーカー						
総 ALP	○	○	○	○	◎	○
骨型 ALP	NA	◎	○	○	○	○
PINP	NA	○	NA	NA	○	○
CTX-I	NA	○	NA	○	○	○
ICTP	NA	○	NA	NA	○	○
PSA	○	○	○	◎	○	○

OS: overall survival, SSE: symptomatic skeletal event, ALP: alkaline phosphatase, PINP: procollagen I N-terminal propeptide, CTX-I: C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, ICTP: type I collagen cross-linked C-telopeptide, PSA: prostate specific antigen, NA: not applicable

◎：主要評価項目、○：副次又はその他の評価項目

各試験における ALP、PSA 及びその他のバイオマーカーの測定ポイントを表 2.7.3.3- 3 に示す。試験 BC1-06、試験 BC1-02、試験 16430 及び試験 15354 ではほぼ同じタイミングで測定を行った。

表 2.7.3.3- 3　各試験におけるバイオマーカーの測定ポイント

時点 試験	Pre	W0 D0	W1	W2	W3	W4	W6	W8	W9	W12	W15	W16	W18	W20	W23	M6 W24	M7	M8	M9	M12	M16	M18	M20	M24	M28	M32	M36
BC1-06	○	▼ ○				▼ ○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		○		○		○	○		○	○	○	○	○
BC1-02		▼ ○		○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		○				○			○	○							
BC1-03	○	▼ ○		○		○		○		○		○								○		○		○			
BC1-04[a]	○	▼ ○			○		▼ ○		○	▼ ○	○		○		○				○	○		○		○			
16430	○	▼ ○				▼ ○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		○	○	○	○								
15354	○[b]	▼ ○		○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		▼ ○		○	○	○									

W: week, D: day, M: month

▼：投与、○：サンプリング（同じ欄に「投与」がある場合、投与前にサンプリングを行う）

a: W1D1 に投与し、W4、W7、W10、W13、W16、W19、W24、M9、M12、M18、M24 に測定を行ったが、他の試験と投与開始時期を揃えて表記した。

b: PSA のみ

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　選択・除外基準

いずれの試験も骨転移を有する CRPC 患者を対象に実施した。各試験の重要な選択・除外基準を付表 2.7.3.6- 1 に示す。試験 BC1-02 では EBRT による骨痛の治療が適応となる患者を組入れた。

2.7.3.3.1.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性について、国外試験の要約を表 2.7.3.3- 4 に、国内試験の要約を表 2.7.3.3- 5 に示す。

平均年齢はいずれの試験でも同様であった。平均体重は国外試験で国内試験よりも約 20kg 重かった。国外試験では被験者の大半又は全被験者が白人であった。国内試験では全被験者がアジア人であった。

試験間で、骨転移の基準を含む選択・除外基準に差異はあったものの、OS の予後予測因子と考えられたアルブミン、総 ALP、PSA、LDH、ECOG-PS 及び年齢（2.7.3.2.1.1.2 参照）について、試験間で大きな違いは認められなかった。

いずれの試験でも被験者の大半は ECOG-PS が 0 又は 1 であった。前立腺癌の診断時の Gleason スコアのデータを収集した 5 試験（試験 BC1-03 以外）において、スコアの平均値及び中央値は同様であった。いずれの試験でも、被験者の大半は EOD がグレード 2（転移病変数 6～20）又はグレード 3（転移病変数 20 個超）であった。PSA の平均値及び中央値には試験間でやや違いがみられたものの、予後に関連すると考えられたその他の臨床検査値（アルブミン、LDH 及び総 ALP）の中央値はいずれの試験でも同様であった。

表 2.7.3.3- 4　人口統計学的特性及び疾患特性：国外第Ⅱ相及び国外第Ⅲ相試験

	Study BC1-06 (ITT)				Study BC1-02 (FAS)		Study BC1-03 (ITT)				Study BC1-04 (ITT)		
	Interim analysis		Updated analysis										
Dose [kBq/kg]	55	Placebo	55	Placebo	55	Placebo	6	28	55	110	28	55	88
	N = 541	N = 268	N = 614	N = 307	N = 33	N = 31	N = 26	N = 25	N = 25	N = 24	N = 41	N = 40	N = 41
Age (years)													
n	541	268	614	307			26	25	25	24	41	40	41
Mean (SD)	70.2	70.7	70.2	70.8	72.8	71.7	69.7	69.1	67.4	69.4	71.6	66.9	69.4
	(8.08)	(7.81)	(8.10)	(7879)	(7.4)	(6.6)	(6.8)	(9.2)	(6.8)	(7.3)	(6.73)	(9.25)	(8.60)
Median	71.0	70.5	71.0	71.0	73	72	73	70	67	71	71.0	68.5	71.0
Min - Max	49 - 90	44 - 94	49 - 90	44 - 94	57 - 88	60 - 84	54 -81	46 - 82	56 -82	58 -81	59 - 89	45 - 82	48 - 82
Age category [n (%)]													
<65 years	139 (25.7)	65 (24.3)	158 (25.7)	73 (23.8)	19 (58)	22 (71)	18 (69)	17 (68)	21 (84)	17 (71)	NC	NC	NC
65 - 75 years	252 (46.6)	125 (46.6)	285 (46.4)	144 (46.9)									
>75 years	150 (27.7)	78 (29.1)	171 (27.9)	90 (29.3)	14 (42)	9 (29)	8 (31)	8 (32)	4 (16)	7 (29)			
>85 years													
Race [n (%)]													
Caucasian	507 (93.7)	252 (94.0)	575 (93.6)	290 (94.5)	33 (100)	31 (100)	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	41 (100)	38 (95.0)	40 (97.6)
Hispanic	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)									
Black	10 (1.8)	3 (1.1)	10 (1.6)	3 (1.0)									
Asian	19 (3.5)	12 (4.5)	21 (3.4)	12 (3.9)									1 (2.4)
Other	5 (0.9)	0	7 (1.1)	1 (0.3)								2 (5.0)	
Weight (kg)													
n	537	266	610	305									
Mean (SD)	82.9	82.5	83.0	82.7	82.9	82.3	84.6	81.1	77.3	82.4	80.27	85.56	81.14
	(14.78)	(14.87)	(14.62)	(14.87)	(14.8)	(13.4)	(11.3)	(12.4)	(11.8)	(12.9)	(12.473)	(17.200)	(12.291)
Median	82.0	81.9	82.0	82.0	80	84	83	81	77	83	78.00	80.00	78.00
Min - Max	40 - 139	47 - 130	40 - 139	47 - 130	56 - 109	54 - 107	64 - 117	59 - 100	58 - 109	63 - 106	57.0 - 118.0	56.0 - 130.0	60.0 - 106.0
ECOG-PS [n (%)]							24	19	21	20			
0	137 (25.4)	62 (23.2)	165 (26.9)	78 (25.5)	9 (27)	6 (19)	6 (25.0)	2 (10.5)	3 (14.3)	0	16 (39.0)	22 (55.0)	15 (36.6)
1	332 (61.5)	167 (62.5)	371 (60.5)	187 (61.1)	18 (55)	20 (65)	12 (50.0)	12 (63.2)	11 (52.4)	11 (55.0)	20 (48.0)	12 (30.0)	22 (53.7)
2	70 (13.0)	37 (13.9)	76 (12.4)	40 (13.1)	6 (18)	5 (16)	6 (25.0)	5 (26.3)	7 (33.3)	9 (45.0)	4 (9.8)	4 (10.0)	3 (7.3)
3	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)									
Missing, n	1	1	1	1							1 (2.4)	2 (5.0)	1 (2.4)

表 2.7.3.3- 4　人口統計学的特性及び疾患特性：国外第Ⅱ相及び国外第Ⅲ相試験（続き）

	Study BC1-06 (ITT)				Study BC1-02 (FAS)		Study BC1-03 (ITT)				Study BC1-04 (ITT)		
	Interim analysis		Updated analysis										
Dose [kBq/kg]	55	Placebo	55	Placebo	55	Placebo	6	28	55	110	28	55	88
	N = 541	N = 268	N = 614	N = 307	N = 33	N = 31	N = 26	N = 25	N = 25	N = 24	N = 41	N = 40	N = 41
Combined Gleason Score at time of PC diagnosis													
n	473	235	542	270	26	21	NA	NA	NA	NA	34	35	33
Mean (SD)	7.5 (1.29)	7.8 (1.21)	7.5 (1.25)	7.7 (1.30)	6.88 (1.56)	7.00 (1.38)					7.8 (1.09)	7.4 (1.44)	7.5 (1.52)
Median	7.0	8.0	7.0	8.0	7.0	7.0					8.0	7.0	8.0
Min – Max	3 – 10	2 – 10	3 – 10	2 – 10	4.0 – 10.0	4.0 – 9.0					5 – 9	3 – 10	3 – 10
PSA (μg/L)													
n	490	251	576	297			26	24	24	22	38	38	40
Mean (SD)	437.14	522.47	430.24	497.48	510.9	479.9	707.26	355.76	357.85	420.28	323.81	278.92	295.75
	(832.770)	(1213.008)	(826.724)	(1141.257)	(1105.6)	(830.8)	(1245.33)	(624.36)	(724.17)	(553.36)	(505.37)	(586.41)	(448.71)
Median	159.05	190.00	146.27	172.88	167	233	228.2	138.5	157.2	129.5	147.35	97.05	126.95
Min – Max	3.8 –	1.5 –	3.8 –	1.5 –	10 –	1 –	6.1 –	10.5 –	5.6 –	8.7 –	17.5 –	14.5 –	12.5 –
	6026.0	14500.0	6026.0	14500.0	6000	4002	5548.0	2820.0	3662.0	2223.9	2509.0	3458.0	2322.0
≥2hot spots on latest bone scan [n (%)]	541 (100.0)	266 (99.6)	610 (100.0)	305 (99.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Extent of disease							22	24	24	23			
EOD 1 (<6 mets)	88 (16.3)	33 (12.4)	101 (16.5)	38 (12.4)	12 (36)	7 (23)	2 (9.1)	5 (20.8)	4 (16.7)	1 (4.3)	13 (31.7)	12 (30.0)	11 (26.8)
EOD 2 (6-20 mets)	233 (43.1)	129 (48.3)	258 (42.2)	146 (47.7)	10 (30)	13 (42)	9 (40.9)	9 (37.5)	5 (20.8)	8 (34.8)	11 (26.8)	16 (40.0)	18 (43.9)
EOD 3 (>20 mets)	171 (31.7)	80 (30.0)	198 (32.4)	92 (30.1)	10 (30)	10 (32)	9 (40.9)	9 (37.5)	11 (45.8)	10 (43.5)	14 (34.1)	10 (25.0)	8 (19.5)
EOD 4 (superscan)	48 (8.9)	25 (9.4)	54 (8.8)	30 (9.8)	1 (3)	1 (3)	2 (9.1)	1 (4.2)	4 (16.7)	4 (17.4)	3 (7.3)	2 (5.0)	4 (9.8)
Missing	1	1	3	1									
Albumin (g/L)													
n	539	268	612	307	32[a]	30[a]	21	22	21	20	34	36	33
Mean (SD)	39.4	39.5	39.5	39.4	38.91	38.52	38.73	36.91	39.27	40.62	41.6 (4.6)	42.2	40.7
	(4.62)	(4.72)	(4.67)	(4.63)	(4.26)	(4.44)	(5.07)	(4.76)	(3.37)	(13.17)		(7.2)	(3.6)
Median	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	38.0	39.0	37.0	39.0	38.0	42.5	42.0	41.0
Min – Max	24 – 53	23 – 50	24 – 53	23 – 50	28.0 – 46.0	30.0 – 47.0	31.0 – 47.0	28.0 – 44.0	33.6 – 45.0	26.3 – 90.0	28 – 48	26 – 70	32 – 50

表 2.7.3.3- 4 人口統計学的特性及び疾患特性：国外第Ⅱ相及び国外第Ⅲ相試験（続き）

	Study BC1-06 (ITT)				Study BC1-02 (FAS)		Study BC1-03 (ITT)				Study BC1-04 (ITT)		
	Interim analysis		Updated analysis										
Dose [kBq/kg]	55	Placebo	55	Placebo	55	Placebo	6	28	55	110	28	55	88
	N = 541	N = 268	N = 614	N = 307	N = 33	N = 31	N = 26	N = 25	N = 25	N = 24	N = 41	N = 40	N = 41
Hemoglobin (g/dL)													
n	541	268	614	307	33[a]	30[a]	26	25	25	24	39	39	41
Mean (SD)	12.09	12.05	12.11	12.05	12.479	12.537	12.042	11.928	12.728	12.113	12.459	12.554	12.641
	(1.460)	(1.493)	(1.463)	(1.474)	(1.095)	(1.463)	(1.346)	(1.557)	(1.797)	(1.869)	(1.333)	(1.876)	(1.408)
Median	12.20	12.10	12.20	12.10	12.60	12.75	11.85	12.20	13.10	12.35	12.500	13.000	12.800
Min - Max	8.5 -	8.5 -	8.5 -	8.5 -	10.00 -	9.90 -	9.60 -	9.00 -	9.30 -	8.60 -	10.00 -	7.40 -	9.60 -
	15.7	16.4	15.7	16.4	15.30	14.90	15.00	14.20	15.50	15.20	15.00	16.80	16.00
LDH (U/L)													
n	535	267	608	306	30[a]	29[a]	24	24	22	23	39	34	34
Mean (SD)	395.2	445.2	394.1	445.6	366.20	435.48	451.31	377.58	330.09	506.65	438.1	529.8	436.5
	(277.33)	(420.80)	(277.21)	(420.79)	(159.56)	(276.66)	(272.94)	(342.40)	(170.48)	(462.95)	(652.9)	(424.8)	(286.7)
Median	317.0	328.0	315.5	335.5	359.0	348.0	376.0	285.0	266.5	326.0	372.0	414.0	384.5
Min - Max	108 -	132 -	108 -	132 -	156.0 -	144.0 -	3.4 -	138.0 -	138.0 -	88.0 -	131 -	150 -	138 -
	2171	3856	2171	3856	750.0	1284.0	1198.0	1792.0	684.0	1840.0	4314	2138	1595
Total ALP (U/L)													
n	541	268	614	307	33	31	26	25	25	24	36	38	36
Mean (SD)	369.3	382.2	378.9	385.8	436	501	451.38	507.12	517.96	565.92	393.7	368.7	365.0
	(460.32)	(477.48)	(526.78)	(505.22)	(580)	(518)	(475.67)	(504.92)	(492.01)	(661.05)	(359.9)	(614.9)	(440.0)
Median	213.0	224.0	211.0	223.0	228	279	265.0	312.0	324.0	391.5	260.0	189.0	177.5
Min - Max	32 - 4661	29 - 3225	32 - 6431	29 - 4805	80 - 3047	51 - 2280	53 - 1913	52 - 1769	72 - 1725	72 - 2725	90 - 1821	54 - 3714	51 - 1772

ALP: alkaline phosphatase, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EOD: extent of disease, FAS: full analysis set, ITT: intention to treat, LDH: lactate dehydrogenase, NA: not applicable, NC: not calculated, PC: prostate cancer, PS: performance status, PSA: prostate specific antigen, SD: standard deviation

BC1-02: Age categories are <75 and ≥75 years; Extent of disease: graded using the number of metastatic deposits identified on bone scan.

BC1-03: Age categories are <75 and ≥75 years; 14 patients had a Karnofsky performance score. The overall mean (SD) score was 79.4 (11.4) [normal activity with some effort]

a: Safety analysis set

Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 1.6, 2.2, 3.1, 4, Section 18.3, Table 1.6, 2.2, 3.1, 4; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.2.1, 14.1.2.7, 14.1.2.9, 14.1.2.15, 14.1.2.21, 14.2.3.40, 14.3.5.1, 14.3.5.2, 14.3.5.37, 14.3.5.38, 14.3.5.41, 14.3.5.42; BC1-03: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.2.16W.1, 14.1.2.16W.5, 14.1.2.16W.8, 14.1.2.16W.9, 14.3.38.16W.9-12, 14.3.38.16W.72-75, 14.3.38.16W.96-99, 14.3.38.16W.112-115, 14.3.38.16W.116-119; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.1.1.b, 14.1.2.1.3.b, 14.1.2.2.3.b, 14.1.2.5.b, 14.1.2.7.b, 14.1.2.10.3.b, 14.1.2.10.15.b, 14.1.2.10.21.b, 14.1.2.10.25.b, 14.1.2.10.26.b

表 2.7.3.3- 5 人口統計学的特性及び疾患特性：国内第Ⅰ相及び国内第Ⅱ相試験

	Study 16430 (SAF)	Study 15354 (SAF)
Dose [kBq/kg]	55	55 or 110
	N = 49	N = 19
Age (years) n	49	19
Mean (SD)	73.2 (6.7)	71.7 (4.9)
Median	74.0	72.0
Min – Max	61 – 83	65 – 81
Age category	NA	NA
Race [n (%)]		
Asian	49 (100)	19 (100)
Weight (kg) n	49	19
Mean (SD)	64.52 (10.36)	62.77 (7.02)
Median	65.40	62.30
Min – Max	41.0 – 84.8	50.0 – 74.3
ECOG-PS [n (%)]		
0	34 (69.4)	17 (89.5)
1	13 (26.5)	2 (10.5)
2	2 (4.1)	0
Combined Gleason Score at time of PC diagnosis		
n	49	19
Mean (SD)	8.4 (1.0)	8.89 (0.57)
Median	9.0	9.00
Min – Max	6 – 10	8.0 – 10.0
PSA (μg/L) n	49	16[a]
Mean (SD)	320.454 (474.735)	316.52 (472.15)
Median	73.300	181.30
Min – Max	5.50 – 2350.00	16.7 – 1967.0
≥2 hot spots on latest bone scan [n (%)]	NA	NA
Extent of disease n	49	19
EOD 1 (<6 mets)	3 (6.1)	3 (15.8)
EOD 2 (6-20 mets)	19 (38.8)	9 (47.4)
EOD 3 (>20 mets)	26 (53.1)	7 (36.8)
EOD 4 (superscan)	1 (2.0)	0
Albumin (g/dL) n	49	
Mean (SD)	3.97 (0.50)	NA
Median	4.00	NA
Min – Max	2.9 – 5.2	NA
Hemoglobin (g/dL) n	49	19
Mean (SD)	12.03 (1.17)	12.36 (1.57)
Median	12.10	12.30
Min – Max	10.1 – 14.6	10.3 – 16.0
LDH (U/L) n	49	19
Mean (SD)	255.5 (116.9)	302.8 (172.0)
Median	229.0	242.0
Min – Max	118 – 747	143 – 736
Total ALP (U/L) n	49	16[a]
Mean (SD)	630.5 (903.1)	869.2 (967.6)
Median	316.0	510.5
Min – Max	82 – 5150	149 – 4116
Bone ALP (U/L) n	49	16[a]
Mean (SD)	57.96 (107.74)	86.406 (114.428)
Median	22.50	42.900
Min – Max	5.1 – 651.0	9.50 – 478.40

SAF: safety analysis set, SD: standard deviation, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PC: prostate cancer, PSA: prostate specific antigen, EOD: extent of disease, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, NA: not applicable

a: Cohort 1 + expansion cohort

Source: 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/5, 14.1/7, 14.3.4/5; 15354: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.1/5, 14.1/8, 14.2/1, 14.2/2, 14.2/8, 14.3.4/5

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　全生存期間（OS）

2.7.3.3.2.1.1　全生存期間（OS）の評価

規制当局のガイドラインに記載されているようにがんの臨床試験では OS が妥当な主要評価項目とされており、治療の有効性の直接的な指標として用いられている[4,5,6]。

試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験）は BAY 88-8223 群でのプラセボ群に対する OS の延長を示すことを目的とした検証試験であった。試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04 及び試験 16430 では副次評価項目として OS の評価を行った。

試験 BC1-06 では、OS を無作為割付日から死亡日までの期間と定義した。第Ⅱ相試験ではいずれも、初回投与日から死亡日までの期間と定義した。プラセボ対照試験である試験 BC1-06 及び試験 BC1-02 では、ハザード比の検討を行った。

試験 BC1-06 の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2- 1、試験 BC1-02、試験 BC1-04 及び試験 16430 の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3- 1 に示す。また、試験 BC1-06、試験 BC1-02、試験 BC1-03、及び試験 BC1-04 の OS の要約を表 2.7.3.3- 6 に示す。

試験 BC1-06 の中間解析において、BAY 88-8223 群の中央値は 14.0 ヵ月、プラセボ群の中央値は 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（BAY 88-8223/プラセボ）は、0.681（95% CI：0.542～0.857）であった。2 回目の解析においても OS の結果は中間解析の結果と同様の傾向がみられた（BAY 88-8223 群 14.9 ヵ月、プラセボ群 11.3 ヵ月、ハザード比：0.691）。

試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験）の 24 ヵ月報告（FAS）では、OS の中央値は BAY 88-8223 群で 15.0 ヵ月、プラセボ群で 10.7 ヵ月であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS の延長が示唆された（p＝0.0556）。ハザード比（BAY 88-8223/プラセボ）は、0.476（95% CI：0.258～0.877）であった。

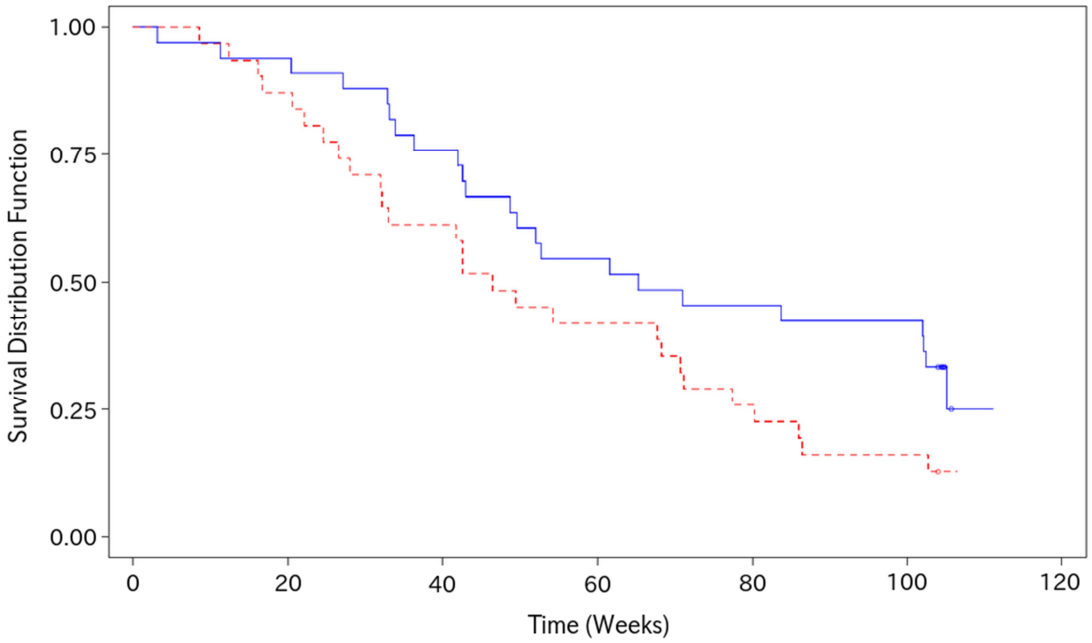
試験 BC1-03（国外第Ⅱ相試験）の 24 ヵ月報告（SAF）では、OS の中央値は 6kBq/kg 群、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 110kBq/kg 群でそれぞれ 12.6 ヵ月、9.3 ヵ月、13.3 ヵ月及び 10.3 ヵ月であった。

試験 BC1-04（国外第Ⅱ相試験）の SAF では、初回投与後 2 年以内の死亡例は、28kBq/kg 群が 26 例、55kBq/kg 群が 22 例、88kBq/kg 群が 22 例であった。OS の中央値は、それぞれ 18.0 ヵ月、18.7 ヵ月、19.9 ヵ月であった。

試験 16430（国内第Ⅱ相試験）では、OS の中央値は 12.5 ヵ月であった。

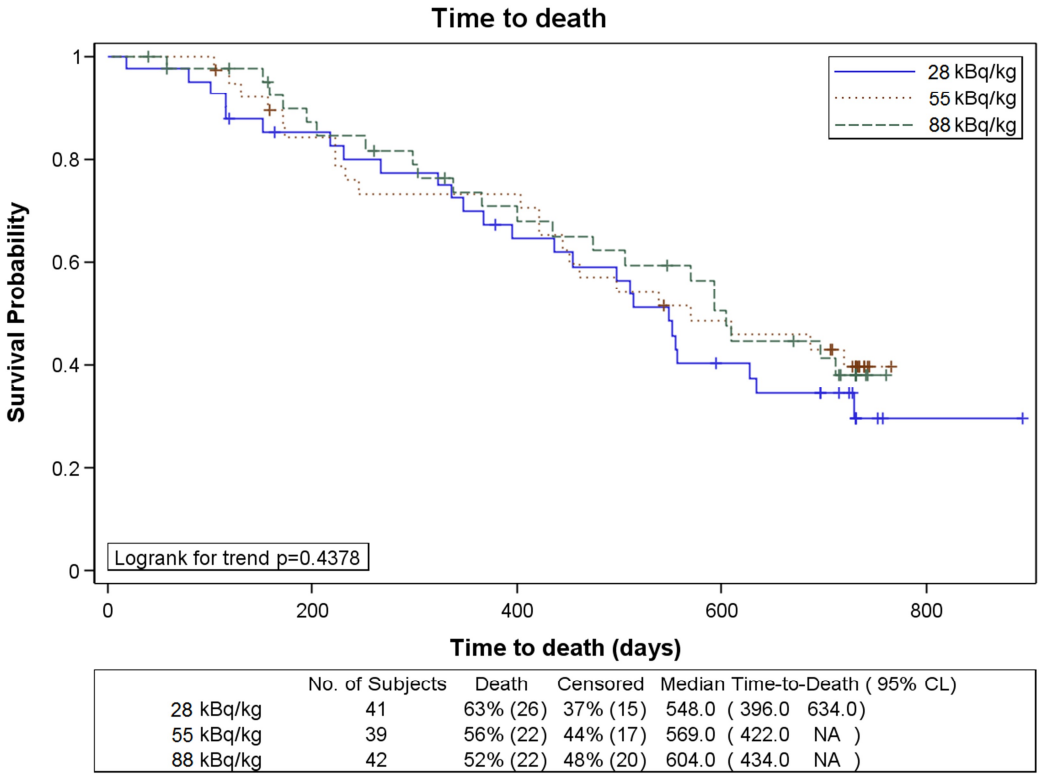
以上、試験 BC1-06 では BAY 88-8223 群でプラセボ群に対する OS の延長が検証された。試験 BC1-02 でも OS の延長が示唆された。

試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験、FAS、24 ヵ月報告）



BAY 88-8223 Group:
Placebo Group:

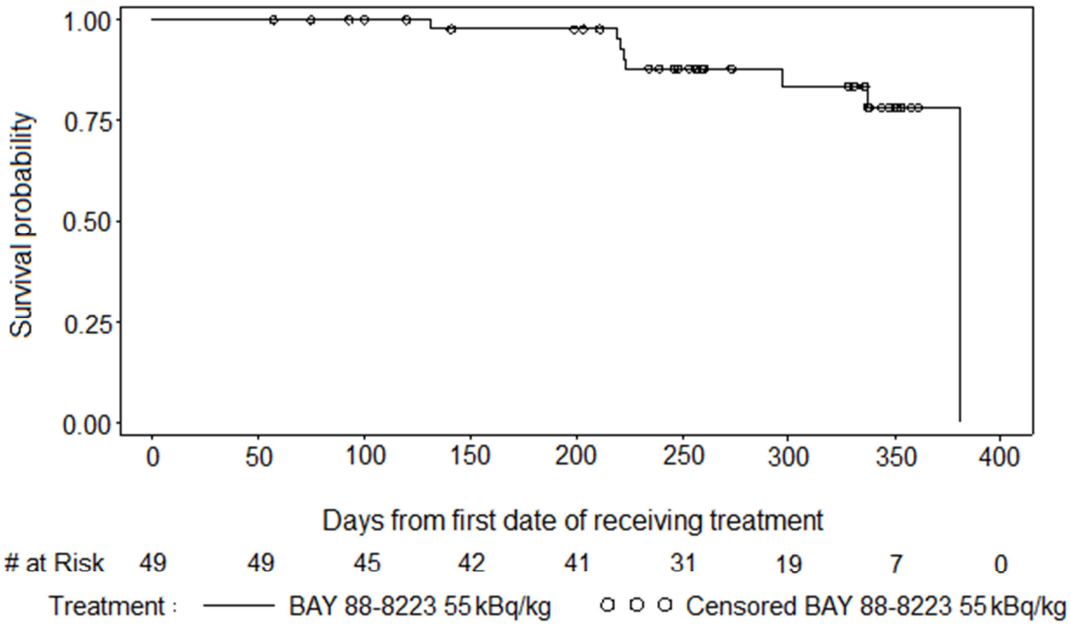
試験 BC1-04（国外第Ⅱ相試験、SAF）



	No. of Subjects	Death	Censored	Median Time-to-Death (95% CL)
28 kBq/kg	41	63% (26)	37% (15)	548.0 (396.0 634.0)
55 kBq/kg	39	56% (22)	44% (17)	569.0 (422.0 NA)
88 kBq/kg	42	52% (22)	48% (20)	604.0 (434.0 NA)

図 2.7.3.3- 1　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線

試験 16430（国内第Ⅱ相試験、有効性解析対象集団）



Source: BC1-02: 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 4; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.18; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/5

図 2.7.3.3- 1　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線（続き）

表 2.7.3.3- 6 全生存期間（OS）

Study		Analysis set	Study treatment	Overall survival Median (95% CI) [months]	Hazard ratio (95% CI)	p-value
BC1-06 Phase Ⅲ	Interim analysis	ITT	55 kBq/kg	14.0 (12.0 - 15.8)	0.681	0.00096
			Placebo	11.1 (8.8 - 12.9)	(0.542 - 0.857)	
	Updated analysis	ITT	55 kBq/kg	14.9 (13.9 - 16.1)	0.691	0.00005
			Placebo	11.3 (10.1 - 12.8)	(0.578 - 0.827)	
BC1-02 Phase Ⅱ		FAS	55 kBq/kg	15.0	0.476	0.0556
			Placebo	10.7	(0.258 - 0.877)	
BC1-03 Phase Ⅱ		Safety	6 kBq/kg	12.6	NA	0.57
			28 kBq/kg	9.3	NA	
			55 kBq/kg	13.3	NA	
			110 kBq/kg	10.3	NA	
BC1-04 Phase Ⅱ		Safety	28 kBq/kg	18.0	NA	0.4378
			55 kBq/kg	18.7	NA	
			88 kBq/kg	19.9	NA	
16430 Phase Ⅱ		Assigned to treatment	55 kBq/kg	12.5	NA	NA

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, ITT: intention to treat, NA: not applicable

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.

Study BC1-03, BC1-04: Overall survival assessed up to 24 months. 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); BC1-03: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.2.24M.4; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.18; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/9

2.7.3.3.2.1.2 6ヵ月生存率

試験 16430（国内第Ⅱ相試験）では解析時点での追跡調査期間が短かったため、Kaplan-Meier 曲線を用いた OS の評価は困難であった。投与開始からの観察期間の中央値は 6 ヵ月を超えていたことから、6 ヵ月時点における非イベント発現率（6 ヵ月生存率）を検討することとした。比較のため、試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験）についても 6 ヵ月生存率を検討した（表 2.7.3.3-7）。

非イベント発現率の解析は、試験 BC1-06 は 2011 年 7 月 15 日、試験 16430 は 2015 年 2 月 2 日時点のデータに基づいて実施した。試験 BC1-06 は BAY 88-8223 群のみの結果とした。

6 ヵ月生存率は、試験 16430 で 0.98、試験 BC1-06 で 0.84 であり、試験 16430 と試験 BC1-06 間に顕著な差はなかった。

表 2.7.3.3- 7 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)
BC1-06	335/614 (54.6%)	329.5	14	1029	0.84 (0.82, 0.87)
16430	8/ 49 (16.3%)	259.0	57	381	0.98 (0.85, 1.00)

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

2.7.3.3.2.2 症候性骨関連事象（SSE）

骨転移に伴う疼痛、病的骨折、脊髄圧迫等は患者の QOL を低下させるため、骨転移を伴う CRPC 患者における SSE の予防・治療は、QOL の維持、延いては生存期間の延長にもかかわる。SSE を減少させることは、生命予後の改善の意味でも重要と考えられる。

試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験）、試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験）、試験 16430 国内第Ⅱ相試験）における SSE の定義を表 2.7.3.3- 8 に示す。

表 2.7.3.3- 8 SSE の定義：試験 BC1-06、試験 BC1-02 及び試験 16430

試験	BC1-06、16430	BC1-02
EBRT	・骨症状緩和のための EBRT 施行	・骨転移に対する EBRT 施行
放射性同位元素療法	--	・新規の SSE を緩和するための放射性同位元素療法の施行
骨折	・新規の病的骨折（脊椎及び非脊椎）	・新規の病的骨折（脊椎及び非脊椎）
手術	・骨転移に対する整形外科的処置	・骨転移に対する整形外科的処置
脊髄圧迫	・脊髄圧迫の出現	--
神経系	--	・前立腺癌の骨病変発現に伴う神経症状
疼痛	--	・過去 1 週間の疼痛重症度スコアの上昇 ・鎮痛剤使用量の増加
抗がん剤との併用療法	--	・骨病変の増悪に対する化学療法の施行 ・骨痛又は骨病変の増悪に対するビスホスホネートの使用 ・骨痛に対するコルチコステロイドの使用（疼痛緩和を目的とした用量に限定） ・骨病変の増悪に対する治療介入としてのホルモン剤の使用

2.7.3.3.2.2.1 症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間

SSE の初回発現までの期間は、試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験）の有効性の重要な副次評価項目のひとつであり、試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験）の主要評価項目であった。試験 16430（国内第Ⅱ相試験）でも評価を行った。

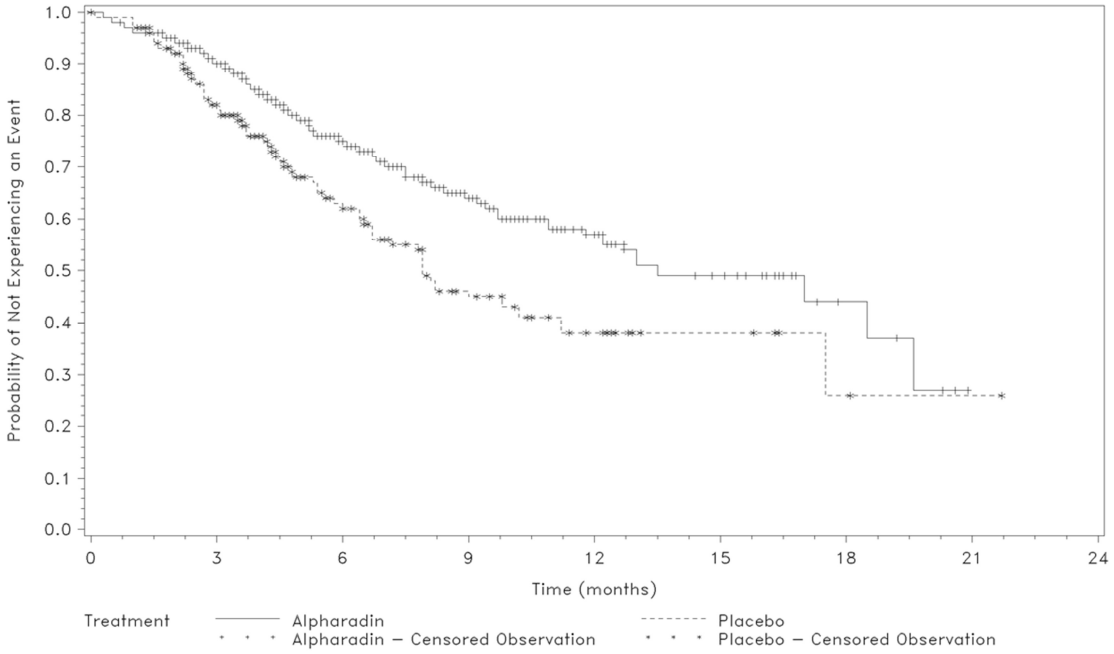
試験 BC1-06（中間解析）、試験 BC1-02 及び試験 16430 における SSE の初回発現の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3- 2 に示す。また、SSE を発現した被験者の割合及び SSE の初回発現までの期間を表 2.7.3.3- 9 に示す。なお、試験 16430 では、解析時点でほとんどの被験者でイベントが発現していなかったことから中央値を推定することができなかった。

試験 BC1-06 の中間解析において、SSE を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群 25.3%、プラセボ群 32.1%であった。SSE の初回発現までの期間（中央値）は、BAY 88-8223 群 13.5 ヵ月、プラセボ群 7.9 ヵ月であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて有意に延長した（p＝0.00025）。ハザード比は 0.603 であった。2 回目の解析では、SSE の初回発現までの期間（中央値）は BAY 88-8223 群 15.6 ヵ月、プラセボ群 8.1 ヵ月であり、中間解析と同様の結果であった。

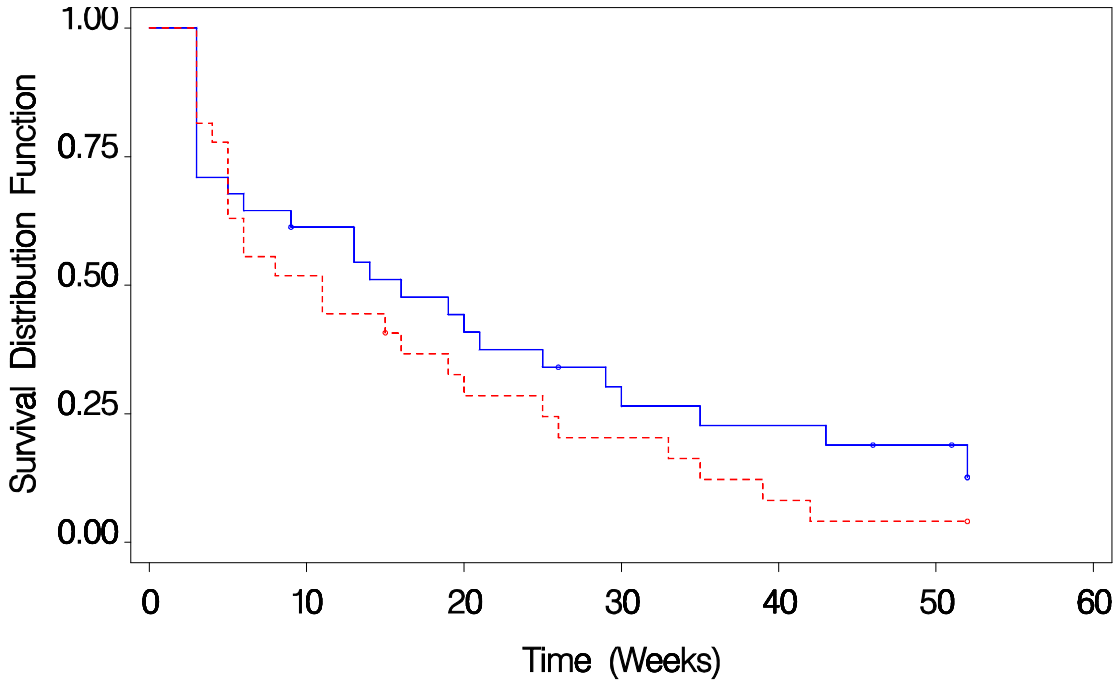
試験 BC1-02（12 ヵ月報告）では、SSE を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群 78.8%、プラセボ群 83.9%であった。SSE の初回発現までの期間（中央値）は、BAY 88-8223 群 3.2 ヵ月、プラセボ群 2.5 ヵ月であり、統計学的に有意ではなかったものの、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて延長する傾向がみられた。

以上、SSE の初回発現までの期間は試験 BC1-06 において BAY 88-8223 群でプラセボ群よりも延長し、試験 BC1-02 でも延長が示唆された。

試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験、ITT、中間解析）



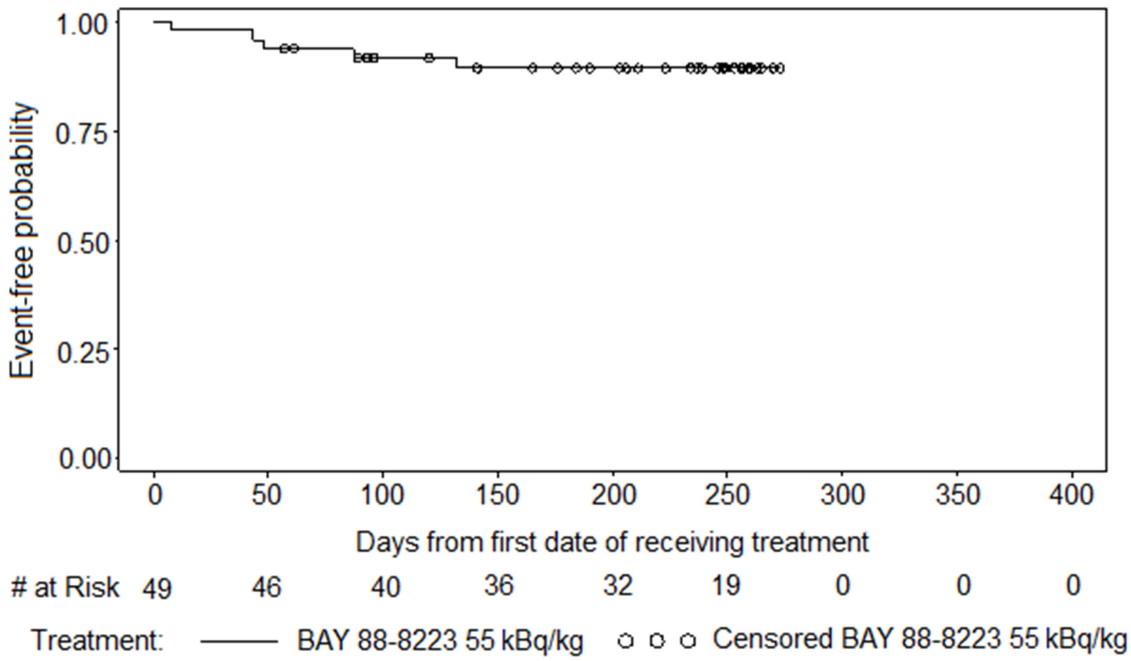
試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験：PPS）



BAY 88-8223 Group:
Placebo Group:

図 2.7.3.3- 2　SSE の初回発現の Kaplan-Meier 曲線

試験 16430（国内第Ⅱ相試験、有効性解析対象集団）



Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2, Figure 2.M; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Figure 14.4.1.1; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/8

Alpharadin = BAY 88-8223

図 2.7.3.3- 2　SSE の初回発現の Kaplan-Meier 曲線（続き）

表 2.7.3.3- 9 SSE を発現した被験者の割合及び SSE の初回発現までの期間

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

2.7.3.3.2.2.2 症候性骨関連事象（SSE）の 6 ヵ月時点の非イベント発現率

試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験）及び試験 16430（国内第Ⅱ相試験）について、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検討した。試験 16430 では、6 ヵ月時点で SSE を発現した被験者数は 5 例（10.2%）であった。

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 と両試験で同様であった（表 2.7.3.3- 10）。

表 2.7.3.3- 10 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	
BC1-06	209/614 (34.0%)	198.0	1	876	0.77 (0.73, 0.80)
16430	5/ 49 (10.2%)	246.0	7	273	0.89 (0.76, 0.95)

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

2.7.3.3.2.3 疼痛

疼痛は、QOL に重大な影響を及ぼし、また骨転移を有する転移性 CRPC 患者の OS の予後予測因子であるとの報告[7)]がある。

各試験における疼痛についての評価項目を表 2.7.3.3- 11 に示す。国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-02、試験 BC1-03 及び試験 BC1-04）では、疼痛と鎮痛剤使用の複合指標を用いて疼痛の評価を行った。試験 BC1-02 及び試験 BC1-03 では疼痛を試験組入れの必要条件としたが、試験 BC1-04 では必要条件としなかった（ただし、大半の被験者に疼痛があった）。

表 2.7.3.3- 11 疼痛についての主な評価項目

	試験	評価項目
国外第Ⅲ相	試験 BC1-06	• 疼痛関連の QOL（FACT-P QOL 調査票の疼痛に関する質問） • 骨症状緩和のための EBRT の使用
国外第Ⅱ相	試験 BC1-02	• BPI • 疼痛及び鎮痛剤の使用を合わせた疼痛緩和反応（奏効例の割合）
	試験 BC1-03	• 疼痛日誌評価の変化（VAS を用いる）及び鎮痛剤使用の変化の複合疼痛指標 • BPI 等 • 複合疼痛指標に基づく奏効率（事後解析）
	試験 BC1-04	• BPI 質問票 3（過去 1 週間の平均疼痛）及び鎮痛剤使用を組み合わせた複合疼痛指標 • 複合疼痛指標に基づく奏効率
国内第Ⅱ相	試験 16430	• BPI • 疼痛関連の QOL（FACT-P QOL 調査票の疼痛に関する質問）

QOL: quality of life, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate, EBRT: external beam radiation therapy, BPI: Brief Pain Inventory, VAS: visual analogue scale

試験 BC1-03 において、高用量群（55～110kBq/kg）では低用量群（6～28kBq/kg）より複合疼痛指標の平均値が低く、疼痛緩和効果が高い傾向が認められた。また、第 8 週まで、鎮痛剤使用が減少した又は安定していた被験者の割合は高用量群では低用量群より高かった。更に、高用量群では疼痛緩和の持続期間の延長の傾向が認められた（2.7.6.10.3.3.1 参照）。試験 BC1-04 において高用量群（55、88kBq/kg）では疼痛悪化までの期間の延長の傾向が認められた（2.7.6.5.3.2.3 参照）。

国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-02、試験 BC1-03 及び試験 BC1-04）における、疼痛に対する奏効率（疼痛緩和を示した被験者の割合）を表 2.7.3.3- 12 に示す。試験 BC1-02 では、第 16 週に完全奏効又は部分奏効を示した被験者は BAY 88-8223 群で 13 例（42%）、プラセボ群で 7 例（26%）であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて多かった。試験 BC1-03 では、複合疼痛指標に基づく奏効率の事後解析を実施した。第 4 週に疼痛緩和を示した被験者の割合は、6kBq/kg 群で 53.8%、28kBq/kg 群で 59.1%、55kBq/kg 群で 68.4%及び 110kBq/kg 群で 68.2%であった。28kBq/kg 群以外の投与群では第 16 週には奏効率が低下し、6kBq/kg 群で奏効率が最も低かった。試験 BC1-04 では、第 19 週に各投与群の被験者の約 50%に疼痛緩和が認められた。第 24 週には奏効率が各投与群で若干低下していた（43.5～51.7%）。

試験 BC1-02 では BPI 縮小版による疼痛評価も行った。疼痛重症度スコア（最大の疼痛、最小の疼痛、平均の疼痛及び現在の疼痛）のベースラインからの変化量の中央値は、BAY 88-8223 群で＋1～－1、プラセボ群では 0～－2 であり、投与群間に差はみられなかった（2.7.6.8.3.2.2.4.4 参照）。試験 BC1-03 ではいずれの投与群においても、BPI の疼痛重症度スコア及び機能障害スコアに改善がみられ、疼痛重症度スコアの変化率（減少）は高用量群で大きかった（2.7.6.10.3.3.2 参照）。試験 16430 では BPI（縮小版）による評価にて、平均疼痛スコア及び最大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（変化量の平均値±SD：平均疼痛スコアが－1.0±1.9、最大の疼痛スコアが－1.5±2.5）。第 20 週の値（最大の疼痛スコア及び平均疼痛スコアの平均値）は、ベースラインとほぼ同様であった（2.7.6.12.3.2.4.6 参照）。

試験 BC1-06 の中間解析では、初めて EBRT を実施するまでの期間は BAY 88-8223 群（中央値：17.0 ヵ月）でプラセボ群（中央値：8.2 ヵ月）に比べて延長した（ハザード比：0.628、95% CI：0.471～0.837、p＝0.00140）（2.7.6.6.3.2.4 参照）。

試験 BC1-06 の中間解析では、FACT-P QOL 調査票の疼痛に関する質問による疼痛関連の QOL 評価に、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比較してスコア（中央値）の減少程度が小さかった（2.7.6.6.3.2.5.2 参照）。試験 16430 でも、FACT-P のスコア〔総スコア、TOI スコア、Functional Assessment of Cancer Therapy – General（FACT-G）スコア〕に改善傾向が認められた（2.7.6.12.3.2.4.6 参照）。

以上、いずれの試験においても、BAY 88-8223 による疼痛緩和が認められた。

表 2.7.3.3- 12 疼痛に対する奏効率（疼痛緩和を示した被験者の割合）

Study	Time point	Study treatment	Response	n/N (%)	p-value[b]
BC1-02 (PPS)[a]	Week 16 (end of treatment period)	55 kBq/kg	No response	18/31 (58)	0.081
			Partial response	7/31 (23)	
			Complete response	6/31 (19)	
		Placebo	No response	20/27 (74)	
			Partial response	7/27 (26)	
			Complete response	0	
BC1-03 (PPS)	Week 4	6 kBq/kg	Non-responder	12/26 (46.2)	NA
			Responder	14/26 (53.8)	
		28 kBq/kg	Non-responder	9/22 (40.9)	
			Responder	13/22 (59.1)	
		55 kBq/kg	Non-responder	6/19 (31.6)	
			Responder	13/19 (68.4)	
		110 kBq/kg	Non-responder	7/22 (31.8)	
			Responder	15/22 (68.2)	
	Week 8	6 kBq/kg	Non-responder	12/20 (60.0)	NA
			Responder	8/20 (40.0)	
		28 kBq/kg	Non-responder	7/19 (36.8)	
			Responder	12/19 (63.2)	
		55 kBq/kg	Non-responder	8/18 (44.4)	
			Responder	10/18 (55.6)	
		110 kBq/kg	Non-responder	6/21 (28.6)	
			Responder	15/21 (71.4)	
BC1-04 (PPS)	Week 19 (end of treatment period)	28 kBq/kg	Non-responder	10/20 (50.0)	0.844
			Responder	10/20 (50.0)	
		55 kBq/kg	Non-responder	11/24 (45.8)	
			Responder	13/24 (54.2)	
		88 kBq/kg	Non-responder	14/30 (46.7)	
			Responder	16/30 (53.3)	
	Week 24 (end of post treatment period)	28 kBq/kg	Non-responder	11/20 (55.0)	0.601
			Responder	9/20 (45.0)	
		55 kBq/kg	Non-responder	13/23 (56.5)	
			Responder	10/23 (43.5)	
		88 kBq/kg	Non-responder	14/29 (48.3)	
			Responder	15/29 (51.7)	

NA: not applicable; PPS: per-protocol set

a: Result adjusted for presence of SSEs. If present, pain response set to No response. Last observation carried forward used for missing observations/drop-outs.

b: For Study BC1-02: Wilcoxon rank sum and for Study BC1-04: Jonckheere-Terpstra test for trends

Source: BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.8.15; BC1-03: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.3.16W.23; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.13.4

2.7.3.3.2.4 骨代謝マーカー

骨代謝マーカーは大きく、骨形成マーカー（総 ALP、骨型 ALP、PINP を含む）と骨吸収マーカー（CTX-I、ICTP を含む）に分類される。なかでも、ALP は実臨床で広く用いられている。ALP のアイソザイムの一つである骨型 ALP は骨形成を担う骨芽細胞の細胞膜に結合しており、骨芽細胞が活性化されているとき、すなわち骨形成の際に血清中の骨型 ALP 濃度が増加する。このとき、骨型 ALP 濃度に相関して総 ALP 濃度も増加する。PINP は I 型コラーゲンが N 末端より切断されてできたペプチドで、骨芽細胞の活動亢進に伴って血清中濃度が増加する。一方、CTX-I 及び

ICTP は破骨細胞による I 型コラーゲンの分解産物であり、骨吸収亢進時に血清中濃度が増加することが知られている。

前立腺癌では造骨性の骨転移が高率にみられるが、骨転移部の腫瘍浸潤先進部では骨吸収が起こっており、破骨細胞の活性化も伴うことから、骨形成マーカーに加え骨吸収マーカーの増加も伴う。従って、骨形成マーカーの減少は骨芽細胞の、骨吸収マーカーの減少は破骨細胞の活性低下を反映するものと考えられ、骨代謝マーカーの減少は、前立腺癌の骨転移部における骨病変の活動性低下を示唆するものと考えられる。

2.7.3.3.2.4.1 総 ALP 及び骨型 ALP のベースラインからの変化率

転移性の CRPC 患者に認められる骨障害の程度に関して、実臨床で広く用いられている骨代謝マーカーである ALP[8,9]を評価することにより、BAY 88-8223 の生物学的作用の検討を行った。

ALP の測定は国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）、国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04）、国内第Ⅱ相試験（試験 16430）及び国内第Ⅰ相試験（試験 15354）のいずれの試験でも行った。試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04、試験 16430 及び試験 15354 では総 ALP 及び骨型 ALP、試験 BC1-06 では総 ALP を測定した。ALP のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3- 13 に示す。なお、試験 15354 の結果は、コホート 1 と拡大コホートの被験者の総計（BAY 88-8223 55kBq/kg を 6 回投与）で示す。

総 ALP

試験 BC1-06 の中間解析において、総 ALP の変化率の平均値（第 12 週）は BAY 88-8223 群で－31.5%、プラセボ群で＋38.9%であった。2 回目の解析においても同様の結果が得られた。

試験 BC1-02 において、総 ALP の変化率の平均値（第 16 週）は BAY 88-8223 群で－47.1%、プラセボ群で＋29.5%であった。試験 BC1-03 において、総 ALP の変化率の平均値（第 4 週）は BAY 88-8223 55kBq/kg で－22.6%であった。試験 BC1-04 において、総 ALP の変化率の平均値（第 24 週）は BAY 88-8223 群 55kBq/kg で－19.69%であった。

試験 16430 では、総 ALP の変化率の平均値（第 12 週、LOCF）は－19.3%であり、その 95% CI は－28.0～－10.7 であった。試験 16430 において試験 BC1-06 との一貫性の規準とした「95% CI の上限値が 0 を下回った場合」が満たされた。

試験 15354 では、総 ALP の変化率の平均値（第 12 週）は－30.42%であった。

以上、試験 BC1-06 での第 12 週の総 ALP のベースラインからの変化率（平均値）について、プラセボ群ではベースラインからの増加がみられたのに対し、BAY 88-8223 群では減少がみられた。試験 16430 での総 ALP の減少の程度は試験 BC1-06 及び試験 BC1-02 の BAY 88-8223 群に比べてやや小さかったものの、試験 16430 及び試験 15354 のいずれの試験においても総 ALP のベースラインからの減少が認められた。

骨型 ALP

試験 BC1-02 において、骨型 ALP の変化率の平均値（第 16 週）は BAY 88-8223 群で－67.2%、プラセボ群で＋47.1%であった。試験 BC1-03 及び試験 BC1-04 において、55kBq/kg 群での骨型 ALP の変化率の平均値は、それぞれ－26.8%（第 4 週）及び－16.2%（第 24 週）であり、減少の程度は高用量群で最も大きかった。

試験 16430 では、骨型 ALP の変化率の平均値（第 12 週、LOCF）は－29.4％であった。試験 15354 では、骨型 ALP の変化率の平均値（第 12 週）は－46.24％であった。

以上、試験 BC1-02 での第 16 週の骨型 ALP のベースラインからの変化率（平均値）について、プラセボ群ではベースラインからの増加がみられたのに対し、BAY 88-8223 群では減少がみられた。また、試験 BC1-03、試験 BC1-04、試験 16430 及び試験 15354 でも BAY 88-8223 群 55kBq/kg でベースラインからの減少が認められた。

表 2.7.3.3- 13 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]	NA	
Phase Ⅲ	analysis		Total	Placebo	Week 12	+38.9[a]	NA	<0.001[b]
	Updated	ITT	Total	55 kBq/kg	Week 12	−32.2[a]	NA	
	analysis		Total	Placebo	Week 12	+37.2[a]	NA	<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]
			Bone	55 kBq/kg	Week 16	−67.2	−67	
			Bone	Placebo	Week 16	+47.1	+8	<0.001[c]
BC1-03		Safety	Total	6 kBq/kg	Week 4	5.8	4	
Phase Ⅱ			Total	28 kBq/kg	Week 4	−0.1	−9	
			Total	55 kBq/kg	Week 4	−22.6	−18	
			Total	110 kBq/kg	Week 4	−37.0	−38	NA
		Safety	Bone	6 kBq/kg	Week 4	+20	−2	
			Bone	28 kBq/kg	Week 4	+2.8	−4	
			Bone	55 kBq/kg	Week 4	−26.8	−29	
			Bone	110 kBq/kg	Week 4	−42.9	−46	NA
BC1-04		PPS	Total	28 kBq/kg	Week 24	+22.98	−5.64	
Phase Ⅱ			Total	55 kBq/kg	Week 24	−19.69	−28.67	
			Total	88 kBq/kg	Week 24	−2.25	−0.60	NA
		PPS	Bone	28 kBq/kg	Week 24	+10.2	−11.9	
			Bone	55 kBq/kg	Week 24	−16.2	−40.5	
			Bone	88 kBq/kg	Week 24	−24.6	−31.2	0.050[d]
16430		Efficacy	Total	55 kBq/kg	Week 12 (LOCF)	−19.3	−23.5	NA
Phase Ⅱ		analysis	Bone	55 kBq/kg	Week 12 (LOCF)	−29.4	−33.9	NA
		set						
15354[e]		Efficacy	Total	55 kBq/kg	Week 12	−30.42	−32.51	NA
Phase Ⅰ		analysis	Bone	55 kBq/kg	Week 12	−46.24	−46.11	NA
		set						

ALP: alkaline phosphatase, FAS: full analysis set, ITT: intention to treat, LOCF: last observation carried forward, NA: not applicable, PPS: per protocol set

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)

d: trend between dose levels using Jonckheere-Terpstra test at Week 24

e: Cohort 1 + Expansion Cohort

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; BC1-03: 5.3.5.1.8 A58307/ Table 14.3.16W.32, 14.3.38.16W.112, 14.3.38.16W.113, 14.3.38.16W.114, 14.3.38.16W.115; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.6, Table 14.3.4.1.73, Table 14.3.4.1.74, Table 14.3.4.1.75; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/1, 14.2/2; 15354: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/2

2.7.3.3.2.4.2 ALP の奏効率

各試験における、ALP の減少についての評価項目及びその定義を表 2.7.3.3- 14 に示す。試験 BC1-03 を除く 5 試験で、ALP の奏効率（減少を示した被験者の割合）を評価した。

表 2.7.3.3- 14 ALP の減少についての評価項目及びその定義

	試験	ALP アイソザイム	評価項目及び定義
国外第Ⅲ相	試験 BC1-06	総 ALP	• 確定した 30%以上の減少：ベースラインから 30%以上減少し、約 4 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる • 確定した 50%以上の減少：ベースラインから 50%以上減少し、約 4 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる • ベースラインからの 30%以上及び 50%以上の減少
国外第Ⅱ相	試験 BC1-02	骨型 ALP	• 確定した 50%以上の減少：ベースラインから 50%以上減少し、約 4 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる • ベースラインからの 50%以上の減少
	試験 BC1-04	骨型 ALP	• 確定した 50%以上の減少：ベースラインから 50%以上減少し、約 3 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる
国内第Ⅱ相	試験 16430	総 ALP、骨型 ALP	試験 BC1-06 に同じ
国内第Ⅰ相	試験 15354	総 ALP、骨型 ALP	• ベースラインからの 30%以上及び 50%以上の減少

ALP: alkaline phosphatase

ALP の「50%以上の減少」及び「確定した 50%以上の減少」を示した被験者の割合を表 2.7.3.3- 15 に示す。

総 ALP

試験 BC1-06 の中間解析では第 12 週において、総 ALP の 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 32.3%、プラセボ群で 1.3%と、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。同様に、確定した総 ALP の 50%以上の減少を示した被験者の割合も BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。30%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群 60.1%、プラセボ群で 6.3%であった。確定した総 ALP の 30%以上の減少を示した被験者の割合も、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。2 回目の解析でも同様の結果が得られた。

試験 16430 では第 12 週（LOCF）において、50%以上の減少及び確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合は、いずれも 10.2%であった。30%以上の減少を示した被験者の割合は 36.7%、確定した 30%以上の減少を示した被験者の割合は 28.6%であった。

試験 15354 では第 12 週において、50%以上の減少を示した被験者の割合は 9.1%、30%以上の減少を示した被験者の割合は 54.5%であった。

以上、試験 BC1-06 において、総 ALP の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。30%以上の減少を示した被験者の割合は、いずれの試験においても 35%以上であった。50%以上の減少を示した被験者の割合は、試験 16430 及び試験 15354 で試験 BC1-06 に比べて低かった。

骨型 ALP

試験 BC1-02 の PPS では最終投与後 4 週（第 16 週）までに、骨型 ALP の 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 84%、プラセボ群で 26%であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて有意に高かった。確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 74%、プラセボ群で 15%であった。

試験 BC1-04 の 55kBq/kg 群では、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合は 66.67%であった。統計学的に有意な用量反応性が認められた。

試験 16430 では第 12 週（LOCF）において、50%以上の減少を示した被験者の割合は 26.5%、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合は 22.4%であった。30%以上の減少を示した被験者の割合は 55.1%、確定した 30%以上の減少を示した被験者の割合は 46.9%であった。

試験 15354 では第 12 週において、50%以上の減少を示した被験者の割合は 36.4%であった。30%以上の減少を示した被験者の割合は 81.8%であった。

以上、試験 BC1-02 において、骨型 ALP の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。骨型 ALP の減少を示した被験者の割合は、国内試験（試験 16430 及び試験 15354）で国外試験（試験 BC1-02 及び試験 BC1-04）に比べて低かった。

表 2.7.3.3- 15 ALP の奏効率：ALP の 50%以上の減少又は確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合

Study		Analysis set	Study treatment	ALP isozyme	Time point	≥50% reductin in ALP blood level n/N (%)	p-value	Confirmed ALP response (50%)[a] n/N (%)	p-value
BC1-06 Phase Ⅲ	Interim analysis	ITT	55 kBq/kg	Total	Week 12	123/381 (32.3)		104/381 (27.3)	
			Placebo	Total	Week 12	2/160 (1.3)	<0.001[b]	0/160	<0.001[b]
	Updated analysis	ITT	55 kBq/kg	Total	Week 12	162/497 (32.6)	<0.001[b]	135/497 (27.2)	<0.001[b]
			Placebo	Total	Week 12	3/211 (1.4)		2/211 (0.9)	
BC1-02 Phase Ⅱ		PPS	55 kBq/kg	Bone	Week 16	26/31 (84)		23/31 (74)	
			Placebo	Bone	Week 16	7/27 (26)	0.0000[c]	4/27 (15)	0.0000[c]
		FAS	55 kBq/kg	Bone	Week 16	27/33 (82)	0.0000[c]	24/33 (73)	0.0000[c]
			Placebo	Bone	Week 16	7/28 (25)		4/28 (14)	
BC1-04 Phase Ⅱ		PPS	28 kBq/kg	Bone	Week 24	NA	NA	6/37 (16.22)	
			55 kBq/kg	Bone	Week 24	NA	NA	24/36 (66.67)	
			88 kBq/kg	Bone	Week 24	NA	NA	25/38 (65.79)	<0.001[d]
16430 Phase Ⅱ		Efficacy analysis set	55 kBq/kg	Total	Week 12[e]	5/49 (10.2)	NA	5/49 (10.2)	NA
			55 kBq/kg	Bone	Week 12[e]	13/49 (26.5)	NA	11/49 (22.4)	NA
15354[f] Phase Ⅰ		Efficacy analysis set	55 kBq/kg	Total	Week 12	1/11 (9.1)	NA	NA	NA
			55 kBq/kg	Bone	Week 12	4/11 (36.4)	NA	NA	NA

ALP: alkaline phosphatase, FAS: full analysis set, ITT: intention to treat, NA: not applicable, PPS: per protocol set

n/N = number of responses/total number of responses

a: Study BC1-06 confirmed by a second total ALP by ≥4 weeks later; for Study BC1-02 confirmed 4 weeks later; for Study BC1-04 confirmed 3 weeks (at least 19 days) later

b: Taken from CMH analysis adjusting for binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel

c: p-value stratified Cochrane-Mantel-Haenszel 2-sided

d: Jonckheere-Terpstra test for dose response

e: last observation carried forward

f: Cohort 1 + Expansion Cohort was used for Study 15354

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 14.2.3.5, and 14.2.4.5; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.5.1; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/6; 15354: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/4, 14.2/5

2.7.3.3.2.4.3 ALP の正常化率

ALP の正常化を評価したのは、試験 BC1-06（総 ALP）、試験 16430（総 ALP、骨型 ALP）及び試験 15354（総 ALP、骨型 ALP）であった。ALP の正常化はいずれの試験でも、「ベースラインの ALP が ULN を超えていた被験者を対象とし、第 12 週の ALP が基準値範囲内であり、2 週間以上間隔をあけた 2 回連続の測定でも ALP が基準値範囲内であった場合」とした。

各試験における第 12 週の ALP の正常化率（正常化を示した被験者の割合）を表 2.7.3.3- 16 に示す。

総 ALP

試験 BC1-06 の中間解析では、BAY 88-8223 群では対象となる被験者の 32.9%で総 ALP の正常化が認められたが、プラセボ群では 0.9%であった（p＜0.001）。2 回目の解析でも同様の結果であった。

試験 16430 では、対象となる被験者の 23.1%で総 ALP の正常化が認められた。試験 15354 では、対象となる被験者の 33.3%で総 ALP の正常化が認められた。

以上、試験 BC1-06 において、総 ALP の正常化を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群よりも高かった。試験 16430 及び試験 15354 において、総 ALP の正常化を示した被験者の割合は試験 BC1-06 と同様であった。

骨型 ALP

試験 16430 では、対象となる被験者の 33.3%で骨型 ALP の正常化が認められた。試験 15354 では、対象となる被験者の 30.8%で骨型 ALP の正常化が認められた。

以上、骨型 ALP の正常化を示した被験者の割合は、試験 16430 と試験 15354 で同様であった。

表 2.7.3.3- 16 第 12 週の ALP の正常化率（正常化を示した被験者の割合）

Study		Analysis set	Study treatment	ALP isozyme	Total ALP or bone ALP normalization[a] n/N (%)	p-value
BC1-06 Phase Ⅲ	Interim analysis	ITT	55 kBq/kg	Total	83/252 (32.9)	<0.001[b]
			Placebo	Total	1/107 (0.9)	
	Updated analysis	ITT	55 kBq/kg	Total	109/321 (34.0)	<0.001[b]
			Placebo	Total	2/140 (1.4)	
16430 Phase Ⅱ		Efficacy analysis set	55 kBq/kg	Total	6/26 (23.1)	NA
			55 kBq/kg	Bone	10/30 (33.3)	NA
15354[c] Phase Ⅰ		Efficacy analysis set	55 kBq/kg	Total	4/12 (33.3)	NA
			55 kBq/kg	Bone	4/13 (30.8)	NA

ALP: alkaline phosphatase, ITT: intention to treat, NA: not applicable

Note: p-values for updated analyses are for descriptive purposes only.

a: Defined as the return of total ALP value to within normal range at 12 weeks in 2 consecutive measurements (at least 2 weeks apart) after start of treatment in patients who have their total ALP above ULN at baseline

b: Taken from CMH analysis adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel

c: Cohort 1 + Expansion Cohort was used for Study 15354.

Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 21.2.1, Section 18.3, Table 21.2.1; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/5; 15354: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/6, 14.2/7

2.7.3.3.2.4.4 ALP の増悪までの期間

試験 BC1-06、試験 BC1-02、試験 BC1-04 及び試験 16430 において、ALP の増悪までの期間を評価した。各試験における、ALP の増悪の定義を表 2.7.3.3- 17 に示す。

表 2.7.3.3- 17　ALP の増悪の定義

	試験	ALP アイソザイム	ALP の増悪の定義
国外第Ⅲ相	試験 BC1-06	総 ALP	1）ALP がベースラインから減少しなかった被験者の場合：ベースラインから第 12 週以降の時点でベースラインより変化率で 25%以上の増加を認める。 2）初期に ALP がベースラインから減少した被験者の場合：初期のベースラインから減少した値の最下点より変化率で 25%以上の増加を認める。なお、増加を認めた時点から 3 週以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。
国外第Ⅱ相	試験 BC1-02	骨型 ALP	1）ALP の奏効（ベースラインから 50%以上の減少）を認めた被験者の場合：最下点より 50%以上の増加を認める。 2）ALP の奏効（ベースラインから 50%以上の減少）を認めなかった被験者の場合：最下点又はベースラインより 25%以上の増加を認める。
	試験 BC1-04	骨型 ALP	1）ALP の奏効（確定した 50%以上の減少）を認めた被験者の場合：投与開始日から ALP が最下点より変化率で 50%以上、かつ、実測値で 5ng/mL 以上の増加を認める。ALP の増加は、3 週以降（19 日間以上）の再測定で確定する。 2）ALP の奏効（確定した 50%以上の減少）を認めなかった被験者の場合：投与開始日から ALP が最下点より変化率で 25%以上、かつ、実測値で 5ng/mL 以上の増加を認める。ALP の増加は、3 週以降（19 日間以上）の再測定で確定する。
国内第Ⅱ相	試験 16430	総 ALP、骨型 ALP	試験 BC1-06 に同じ

ALP: alkaline phosphatase

試験 BC1-06、試験 BC1-02 及び試験 16430 について、ALP の増悪までの期間を表 2.7.3.3- 18 に示す。なお、試験 BC1-04 では打ち切りになった被験者数が多かったため、増悪までの期間の中央値は推定できなかった。

総 ALP

試験 BC1-06 の中間解析では、第 12 週において総 ALP の増悪がみられた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 14.8%、プラセボ群で 43.3%と、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった。総 ALP の増悪までの期間の中央値は BAY 88-8223 群では算出できず、プラセボ群では 3.7 ヵ月であった（$p<0.00001$、Log-rank 検定）。ハザード比（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 回目の解析では、総 ALP の増悪までの期間の中央値は BAY 88-8223 群で 7.4 ヵ月、プラセボ群では 3.8 ヵ月であり、中間解析と同様の結果が得られた。

試験 16430 では、総 ALP の増悪までの期間の中央値は推定できなかった。

以上、総 ALP の増悪までの期間は、試験 BC1-06 において、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて延長した。試験 16430 でも、総 ALP の増悪までの期間に試験 BC1-06（2 回目の解析）と大きな違いはなかった。

骨型 ALP

試験 BC1-02 では、骨型 ALP の増悪までの期間の中央値は BAY 88-8223 群では 39.0 週（9.0 ヵ月）、プラセボ群では 12.0 週（2.8 ヵ月）であった。

試験 16430 では、骨型 ALP の増悪までの期間の中央値は推定できなかった。

以上、骨型 ALP の増悪までの期間は、試験 BC1-02 において、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて延長した。試験 16430 でも、骨型 ALP の増悪までの期間に試験 BC1-02 と大きな違いはなかった（図 2.7.6.12- 11 参照）。

表 2.7.3.3- 18 ALP の増悪までの期間

Study		Analysis set	Study treatment	ALP isozyme	Median time to ALP progression	Hazard ratio (95% CI) [c]	p-value[d]
BC1-06[a] Phase Ⅲ	Interim analysis	ITT	55 kBq/kg	Total	NE	0.166 (0.123-0.224)	<0.00001
			Placebo	Total	3.7 months (95% CI: 3.5-4.1)		
	Updated analysis	ITT	55 kBq/kg	Total	7.4 months (95% CI: 7.1-NE)	0.170 (0.131-0.220)	<0.00001
			Placebo	Total	3.8 months (95% CI: 3.6-4.2)		
BC1-02[b] Phase Ⅱ		FAS	55 kBq/kg	Bone	39.0 weeks (95% CI: NA) [9.0 months]	not reported	0.0452
			Placebo	Bone	12.0 weeks (95% CI: NA) [2.8 months]		
16430 Phase Ⅱ		Efficacy analysis set	55 kBq/kg	Total	NA (95% CI: 228-NA)	NA	-
			55 kBq/kg	Bone	NA (95% CI: 232-NA)		-

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, ITT: intention to treat, FAS: full analysis set, NE: not estimable, NA: not applicable

a: Time to onset of total ALP progression was defined (1) in patients with no total ALP decline from baseline as: ≥ 25% increase from the baseline value, at least 12 weeks from baseline; (2) in patients with an initial total ALP decline from baseline as: ≥ 25% increase above the nadir value, which was confirmed by a second value obtained ≥ 3 weeks later.

b: If 50% bone ALP, response defined as 50% increase from nadir, otherwise 25% increase compared with nadir or baseline.

c: For 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.

d: For Study BC1-06, p-value was determined from the log rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel; for Study BC1-02, p-value was determined by a 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 21.1.1.M, Section 18.3, Table 21.1.1.M; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.12; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/18, 14.2/19

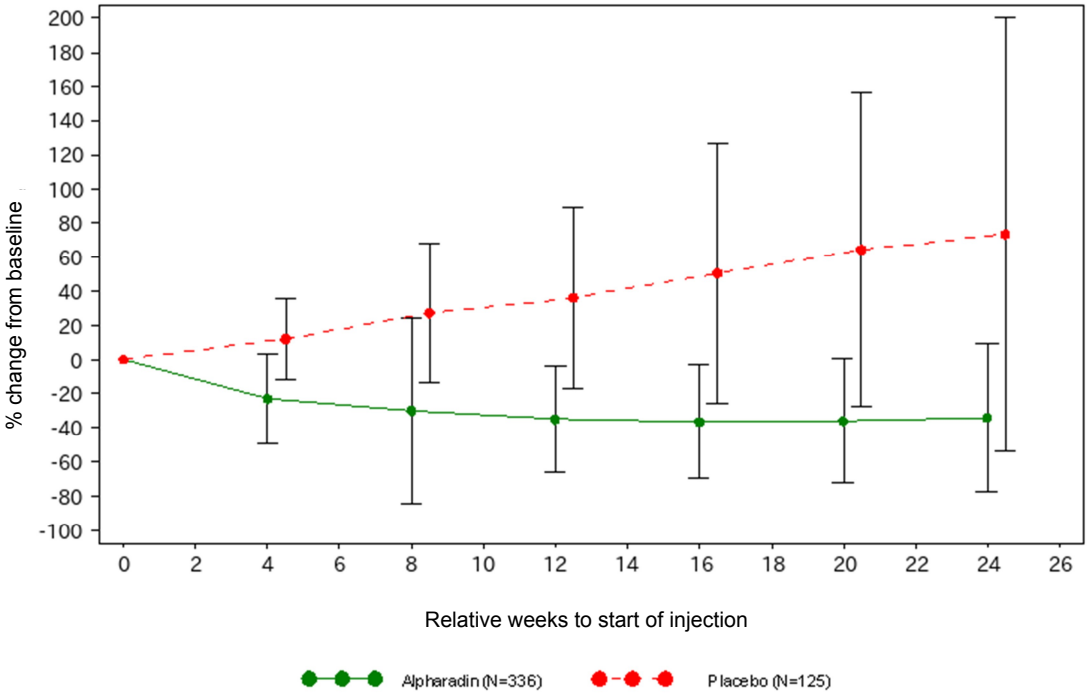
2.7.3.3.2.4.5　ALP のベースラインからの経時的変化（規定の投与回数完了例）

総 ALP

試験 BC1-06（2 回目の解析）、試験 16430 及び試験 15354 について、55kBq/kg の 6 回投与を完了した被験者における総 ALP のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3- 3 に示す。

試験 BC1-06 では、BAY 88-8223 投与後に総 ALP は第 12 週まで経時的に減少傾向を示し、第 12 週で得られた変化率が第 24 週まで安定して維持された。試験 16430 及び試験 15354 においても、試験 BC1-06 とほぼ同様の傾向が認められた。

試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験、ITT、2 回目の解析）



試験 16430（国内第Ⅱ相試験、有効性解析対象集団）

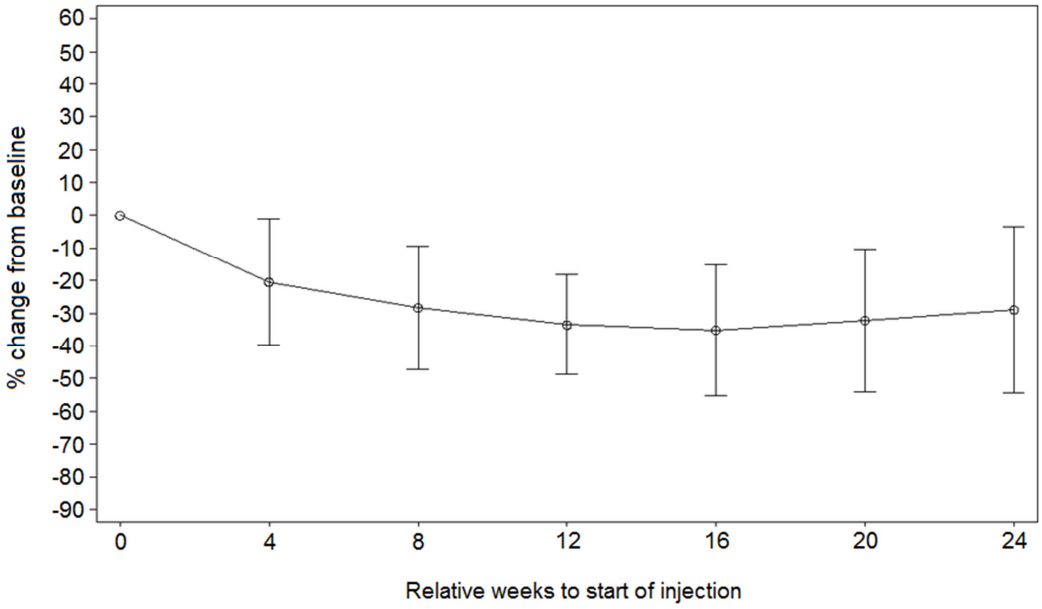
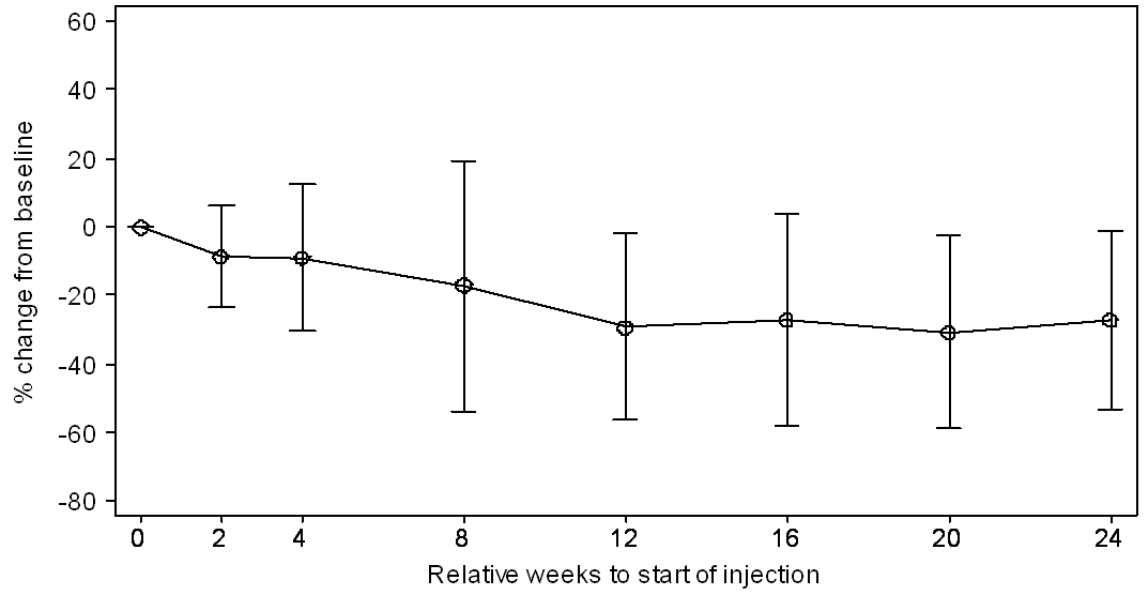


図 2.7.3.3- 3　総 ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、6 回投与完了例）

試験 15354:国内第Ⅰ相試験、コホート 1＋拡大コホート）



投与量及び規定投与回数：BAY 88-8223 55kBq/kg 又はプラセボを 4 週ごと 6 回投与（試験 BC1-06）、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごと 6 回投与（試験 15354、試験 16430）

試験 BC1-06：BAY 88-8223 336 例、プラセボ群 125 例、試験 16430：27 例、試験 15354：8 例

Alpharadin= BAY 88-8223

Source: BC1-06: 5.3.5.1.12 BC1-06_J-table 4/Figure 1/3; 16430: 5.3.5.2.7 16430_add 4/Figure 1/3; 15354: 5.3.3.2.5 15354_add 1/Figure 1/3

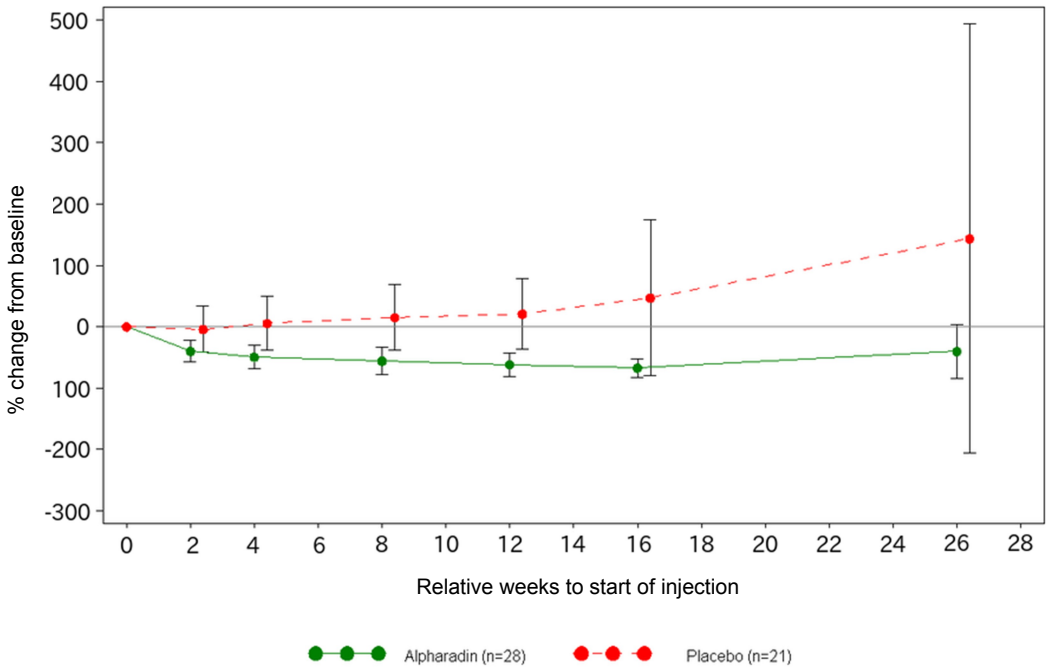
図 2.7.3.3- 3　総 ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、6 回投与完了例）（続き）

骨型 ALP

試験 BC1-02、試験 BC1-04、試験 16430 及び試験 15354 について、規定の投与回数を完了した被験者における、骨型 ALP のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3- 4 に示す。各試験の規定投与回数は、試験 BC1-02 では 4 週ごと 4 回投与、試験 BC1-04 では 6 週ごと 3 回投与、試験 16430 及び試験 15354 では 4 週ごと 6 回投与であった。

試験 BC1-02、試験 16430 及び試験 15354 では、BAY 88-8223 投与後に骨型 ALP は第 12 週まで経時的な減少傾向を示し、第 12 週での変化率が第 24 週まで安定して維持された。試験 BC1-04 の BAY 88-8223 28kBq/kg 群では、投与前後でほとんど変動はみられなかったが、BAY 88-8223 55kBq/kg 群及び BAY 88-8223 88kBq/kg 群では、ばらつきが大きいものの、骨型 ALP は減少する傾向が認められた。

試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験：FAS の 4 回投与完了例）



試験 BC1-04（国外第Ⅱ相試験：PPS の 3 回投与完了例）

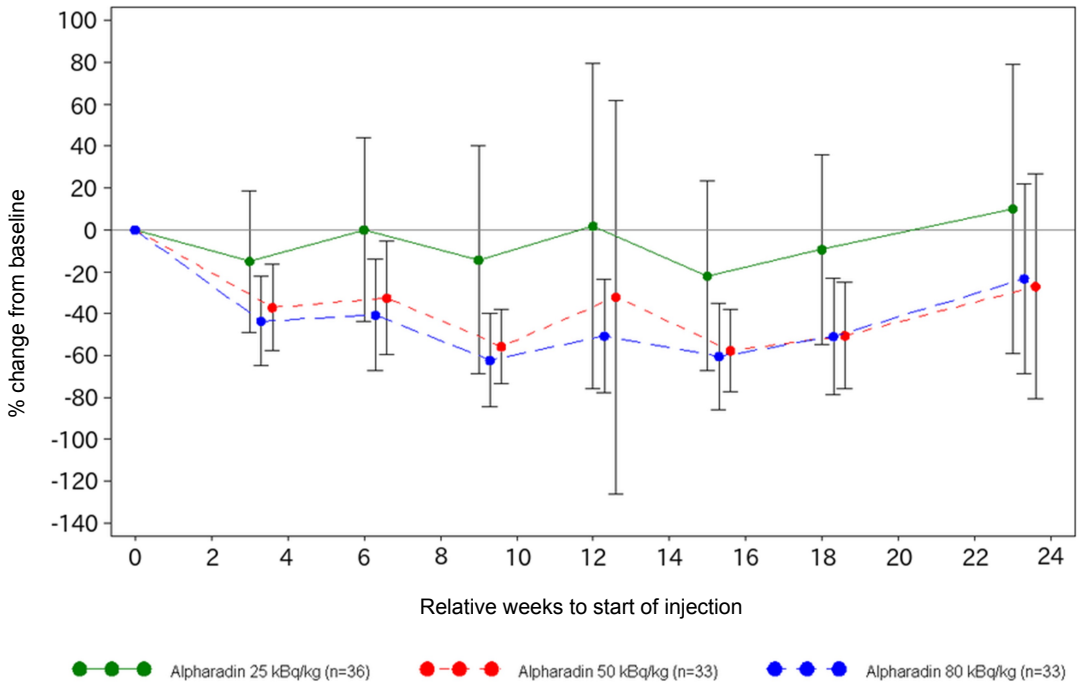
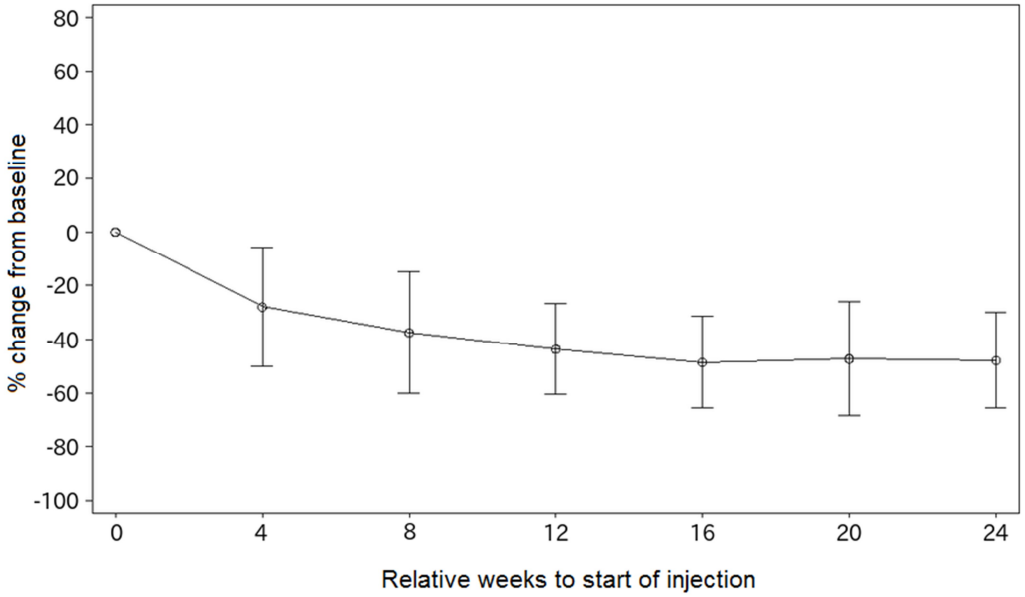
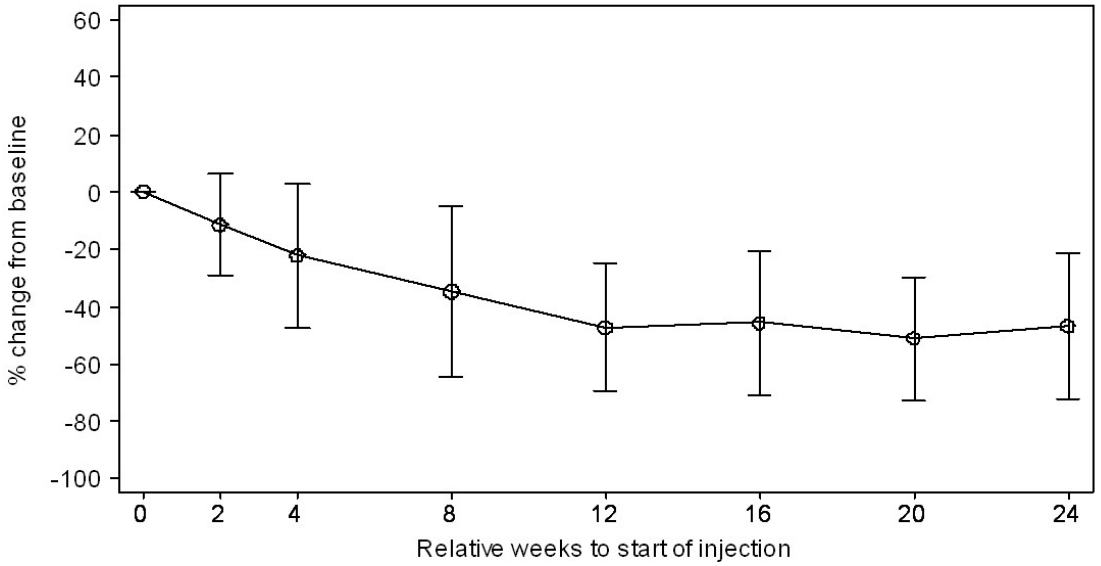


図 2.7.3.3- 4　骨型 ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、規定の投与回数完了例）

試験 16430（国内第Ⅱ相試験、有効性解析対象集団の 6 回投与完了例）



試験 15354（国内第Ⅰ相試験、有効性解析対象集団の 6 回投与完了例）



投与量及び規定投与回数：BAY 88-8223 55kBq/kg 又はプラセボを 4 週ごと 4 回投与（試験 BC1-02）、BAY 88-8223 28、55 又は 88kBq/kg を 6 週ごと 3 回投与（試験 BC1-04）、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごと 6 回投与（試験 15354、試験 16430）
試験 BC1-02:BAY 88-8223 55kBq/kg 群 28 例、プラセボ群 21 例）、試験 BC1-04:BAY 88-8223 28kBq/kg 群 36 例、BAY 88-8223 55kBq/kg 群 33 例、BAY 88-8223 88kBq/kg 群 33 例、試験 16430：BAY 88-8223 55kBq/kg 群 27 例、試験 15354：BAY 88-8223 55kBq/kg 群 8 例
Alpharadin= BAY 88-8223
Source: BC1-02: 5.3.5.1.14 BC1-02_J-table 1 Figure 1 / 5; BC1-04: 5.3.4.2.2 BC1-04_J-table 1 Figure 1 / 3; 16430: 5.3.5.2.7 16430_add 4/Figure 1/3; 15354：5.3.3.2.5 15354_add 1/Figure 1/3

図 2.7.3.3- 4　骨型 ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、規定の投与回数完了例）（続き）

2.7.3.3.2.4.6　骨形成及び骨吸収の血清マーカーのベースラインからの変化率

試験 BC1-02、試験 16430 及び試験 15354 において、骨形成マーカー（総 ALP、骨型 ALP、PINP）及び骨吸収マーカー（CTX-I、ICTP）の測定を行った。また、試験 BC1-04 においても CTX-I の測定を行った。

試験 BC1-02 における最終投与後 4 週時点（LOCF）での各血清マーカーのベースラインからの変化率を表 2.7.3.3- 19 に示す。また、試験 16430 及び試験 15354 における第 12 週での各血清マーカーのベースラインからの変化率を表 2.7.3.3- 20 に示す。

試験 BC1-02（最終投与後 4 週）において、いずれの血清マーカーでも、変化率の平均値及び中央値について、プラセボ群ではベースラインからの増加がみられたのに対し、BAY 88-8223 群では減少がみられたか、増加の程度がプラセボ群に比べて小さかった。BAY 88-8223 群における、総 ALP、骨型 ALP 及び PINP の最終投与後 4 週時点（LOCF）での変化率の平均値は、それぞれ－41.0%、－58.3%及び－42.1%であった。ICTP 及び CTX-I の変化率の平均値は、それぞれ 17.2%、－5.4%であった（表 2.7.3.3- 19）。試験 BC1-04 においても、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、第 24 週まで CTX-I の減少が認められた（5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.9）。

試験 16430 では、総 ALP、骨型 ALP 及び PINP の第 12 週の変化率の平均値は、それぞれ－20.8%、－31.2%及び 7.1%であった。ICTP 及び CTX-I の変化率の平均値は、それぞれ 27.0%、22.9%であった。試験 15354 では、総 ALP、骨型 ALP 及び PINP の第 12 週の変化率の平均値は、それぞれ－30.42%、－46.24%及び－42.11%であった。ICTP 及び CTX-I の変化率の平均値は、それぞれ 14.31%、－20.81%であった（表 2.7.3.3- 20）。

以上、試験 BC1-02 において、骨形成及び骨吸収の血清マーカーについて、最終投与後 4 週（LOCF）で、プラセボ群ではベースラインからの増加がみられたのに対し、BAY 88-8223 群では減少がみられたか、増加の程度がプラセボ群に比べて小さかった。試験 16430 では第 12 週で PINP、ICTP 及び CTX-I がベースラインに比べて増加した。試験 15354 ではこれらの変化率に試験 BC1-02 と大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3- 19 試験 BC1-02：最終投与後 4 週時点（LOCF）における骨吸収及び骨形成の血清マーカーのベースラインからの変化率（FAS）

			BAY 88-8223 55 kBq/kg i.v. (4-weeks interval) N = 33	Placebo N = 31	p-value [a]
		n	33	29[b]	
Bone formation	Total ALP	Mean (SD)	−41.0 (33.9)	33.8 (69.6)	
		Median	−46	31	<0.001
	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

Note: Timeframe from baseline to 4 weeks post-last injection (Last Observation Carried Forward)

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

表 2.7.3.3- 20 試験 16430 及び試験 15354：第 12 週における骨吸収及び骨形成の血清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）

			Study 16430 N = 49	Study 15354[a] N = 19
		n	39	11
Bone formation	Total ALP	Mean (SD)	-20.8 (30.4)	-30.42 (23.58)
		Median	-25.4	-32.51
	Bone ALP	Mean (SD)	-31.2 (33.0)	-46.24 (18.73)
		Median	-40.0	-46.11
	PINP	Mean (SD)	7.1 (67.6)	-42.11 (25.01)
		Median	-6.6	-52.89
Bone resorption	ICTP	Mean (SD)	27.0 (48.7)	14.31 (38.25)
		Median	9.1	5.13
	CTX-I	Mean (SD)	22.9 (45.8)	-20.81 (24.06)
		Median	16.7	-20.00

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

a: Cohort 1 + Expansion cohort was used for study 15354 analysis.

Source: 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/4; 15354: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/2

2.7.3.3.2.5 PSA

PSA は、前立腺から分泌されるプロテアーゼ活性を有する糖タンパクであり、前立腺癌に対する特異性が高いため、前立腺癌患者における PSA の減少は前立腺癌細胞の減少を意味するものと考えられている。しかしながら、CRPC 患者の治療後の OS に関するサロゲートマーカーとしては確立していない。

2.7.3.3.2.5.1 PSA のベースラインからの変化率

6 試験すべてで PSA の測定を行った。PSA のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3- 21 に示す。

試験 BC1-06 の中間解析において、PSA の変化率の平均値（第 12 週）は BAY 88-8223 群で 96.1%、プラセボ群で 674.8%と、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さかった。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 の変化率の平均値（最終投与後 4 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小さかった。

試験 BC1-03 において、PSA の変化率の平均値及び中央値（第 16 週）に、用量依存的な傾向はみられなかったが、第 4 週までは、BAY 88-8223 の低用量の 2 群（6kBq/kg、28kBq/kg）では高用量の 2 群（55kBq/kg、110kBq/kg）より全般的に変化率（増加）が大きかった。

試験 BC1-04 において、PSA の変化率の平均値（第 24 週）は、BAY 88-8223 の 55kBq/kg 群で 165.1%、88kBq/kg 群で 199.0%であり、28kBq/kg 群の 214.0%に比べて小さい傾向にあった。

試験 16430 では、PSA の変化率（第 12 週、LOCF）の平均値は 97.4%であり、中央値は 54.4%であった。試験 15354 では、PSA の変化率の平均値（第 12 週）は 83.47%であり、中央値は 87.90%であった。

以上、試験 BC1-06 及び試験 BC1-02 において、PSA の変化率（増加の程度）は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さかった。BAY 88-8223 55kBq/kg 投与時の PSA の変化率の平均値は、試験 BC1-02 で他試験に比べて小さかった。

表 2.7.3.3- 21 PSA のベースラインからの変化率

Study		Analysis set	Time point	Study treatment	Percentage change from baseline for PSA		p-value[a]
					Mean (%)	Median (%)	
BC1-06 Phase Ⅲ	Interim analysis	ITT	Week 12	55 kBq/kg	96.1[b]	NA	0.146
				Placebo	674.8[b]	NA	
	Updated analysis	ITT	Week 12	55 kBq/kg	83.3[b]	NA	0.160
				Placebo	543.8[b]	NA	
BC1-02 Phase Ⅱ		FAS	4 weeks after last injection	55 kBq/kg	5.1	-24	
				Placebo	98.9	45	0.002
		PPS	4 weeks after last injection	55 kBq/kg	3.5	-33	
				Placebo	104.8	48	0.001
BC1-03 Phase Ⅱ		Safety	Week 16	6 kBq/kg	318.6	73	
				28 kBq/kg	70.1	70	
				55 kBq/kg	283.6	96	
				110 kBq/kg	122.0	63	NA
BC1-04 Phase Ⅱ		PPS	Week 24	28 kBq/kg	214.0	138.8	
				55 kBq/kg	165.1	48.8	
				88 kBq/kg	199.0	41.8	0.052
16430 Phase Ⅱ		Efficacy analysis set	Week 12 (LOCF)	55 kBq/kg	97.4	54.4	NA
15354[c] Phase Ⅰ		Efficacy analysis set	Week 12	55 kBq/kg	83.47	87.90	NA

FAS: full analysis set, ITT: intention to treat, NA: not applicable, PPS: per protocol set, PSA: prostate specific antigen, LOCF: last observation carried forward

a: Study BC1-06: taken from ANCOVA adjusting for binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel; Study BC1-02: stratified Wilcoxon rank sum test (pooling small centers); Study BC1-04: Jonckheere-Terpstra test

b: Least square means (4 weeks post-injection)

c: Cohort 1 + Expansion

Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 20.2.1, Section 18.3, Table 20.2.1; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.2.3.14, 14.2.4.14; BC1-03: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.38.16W.116-14.3.38.16W.119; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.3; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/10; 15354: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/1

2.7.3.3.2.5.2 PSAの奏効率

各試験における、PSA の減少についての評価項目及びその定義を表 2.7.3.3- 22 に示す。試験 BC1-04 では、確定した PSA の 50%以上の減少が主要評価項目であった。試験 BC1-06 及び試験 BC1-02 では、PSA の減少は副次評価項目であり、試験 16430 ではその他の評価項目であった。試験 15354 でも PSA 値の評価を行った。

表 2.7.3.3- 22 PSAの減少についての評価項目及びその定義

	試験	評価項目及び定義
国外第Ⅲ相	試験 BC1-06	• 確定した 50%以上の減少：ベースラインから 50%以上減少し、約 4 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる • ベースラインからの 30%以上及び 50%以上の減少
国外第Ⅱ相	試験 BC1-02	• 確定した 50%以上の減少：ベースラインから 50%以上減少し、約 4 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる • ベースラインからの 10%以上、30%以上及び 50%以上の減少
	試験 BC1-04	• 確定した 50%以上の減少：ベースラインから 50%以上減少し、約 3 週以降の 2 回目の測定値でも確認できる
国内第Ⅱ相	試験 16430	試験 BC1-06 に同じ
国内第Ⅰ相	試験 15354	• ベースラインからの 30%以上及び 50%以上の減少

PSA: prostate specific antigen

PSA の減少を示した被験者の割合を表 2.7.3.3- 23 に示す。

試験 BC1-06 の中間解析では、第 12 週において、50%以上の PSA の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 7.7%、プラセボ群で 3.8%であった。確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合はそれぞれ 6.1%、1.3%であった。30%以上の PSA の減少を示した被験者の割合は、それぞれ 16.7%、6.3%であった。2 回目の解析でも同様であった。

試験 BC1-02 の FAS において、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合は BAY 88-8223 群で 35%、プラセボ群で 18%であった。30%以上の減少を示した被験者の割合は BAY 88-8223 群で 68%、プラセボ群で 25%であった。PPS でも同様の傾向が認められた。なお、試験 BC1-02 ではすべての被験者がベースラインに EBRT を受けていた。

試験 BC1-04 (PPS) の 55kBq/kg 群において、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合は 5.56%であった。統計学的に有意な用量反応性が、PPS (p＝0.0297) と ITT (p＝0.0290) のいずれでもみられた。

試験 16430 では、第 12 週 (LOCF) において、50%以上の減少を示した被験者の割合は 4.1%であり、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合も 4.1%であった。30%以上の減少を示した被験者の割合は 6.1%であった。

試験 15354 では、第 12 週において、50%以上の減少を示した被験者の割合は 0%、30%以上の減少を示した被験者の割合は 9.1%であった。

以上、プラセボ対照試験である試験 BC1-06 と試験 BC1-02 のいずれにおいても、PSA の 50%以上又は 30%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。

また、これらの試験において、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合も、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。試験 BC1-04 では、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合に統計学的に有意な用量反応性が確認された。試験 16430 の第 12 週（LOCF）において、確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合は 4.1%であり、試験 BC1-06 の 6.1%とほぼ同様の値であった。

表 2.7.3.3- 23 PSA の奏効率：30%以上の減少、50%以上の減少又は確定した 50%以上の減少を示した被験者の割合）

Study	Study treatment	≥30% reduction in blood PSA level n/N (%)	p-value[d]	≥50% reduction in PSA blood level n/N (%)	P value[d]	Confirmed PSA response (50%)[a] n/N (%)	p-value[e]
BC1-06[b]							
ITT Interim analysis	55 kBq/kg	63/378 (16.7)	0.002	29/378 (7.7)	0.113	23/378 (6.1)	0.020
	Placebo	10/159 (6.3)		6/159 (3.8)		2/159 (1.3)	
ITT Updated analysis	55 kBq/kg	81/493 (16.4)	<0.001	38/493 (7.7)	0.106	28/493 (5.7)	0.032
	Placebo	13/210 (6.2)		9/210 (4.3)		4/210 (1.9)	
BC1-02[c]							
PPS	55 kBq/kg	21/30 (70)		15/30 (50)	0.0341	11/30 (37)	0.1504
	Placebo	7/27 (26)	0.0012	6/27 (22)		5/27 (19)	
FAS	55 kBq/kg	21/31 (68)		15/31 (48)	0.0324	11/31 (35)	0.1492
	Placebo	7/28 (25)	0.0011	6/28 (21)		5/28 (18)	
BC1-04[d]							
PPS	28 kBq/Kg	NA		NA		0/37 (0)	
	55 kBq/Kg	NA		NA		2/36 (5.56)	
	88 kBq/Kg	NA	NA	NA	NA	5/39 (12.82)	0.0297
ITT	28 kBq/Kg	NA		NA		0/41 (0)	
	55 kBq/Kg	NA		NA		2/40 (5.00)	
	88 kBq/Kg	NA	NA	NA	NA	5/41 (12.20)	0.0290
16430[b] Efficacy analysis set	55 kBq/Kg	3/49 (6.1)	NA	2/49 (4.1)	NA	2/49 (4.1)	NA
15354[b,f] Efficacy analysis set	55 kBq/Kg	1/11 (9.1)	NA	0/11 (0.0)	NA	NA	NA

FAS: full analysis set, ITT: intention to treat, NA: not applicable, PPS: per protocol set, PSA: prostate specific antigen

a: Studies BC1-02 and BC1-06: defined as: ≥50% reduction of the blood level, compared to the baseline value, confirmed by a second PSA value approximately 4 or more weeks later. Study BC1-04: defined as a decrease in PSA levels from baseline of at least 50% confirmed 3 weeks (at least 19 days) later.

b: data at Week 12 visit (4 weeks post-injection)

c: data at Week 16 visit (4 weeks post-injection)

d: data at Week 24 visit

e: Study BC1-06: Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) analysis adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel. Study BC1-02: p-value stratified CMH 2-sided; Study BC1-04: Jonckheere-Terpstra test

f: Cohort 1 + Expansion Cohort was used for study 15354 analysis.

Source: BC1-06: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 20.2.1, Section 18.3, Table 20.2.1; BC1-02: 5.3.5.1.6 A58302/ Table 14.2.3.17, 14.2.3.22, 14.2.4.17, 14.2.4.22; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.1.1, 14.2.1.2; 16430: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/13; 15354: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/3

2.7.3.3.2.5.3 PSA の増悪までの期間

転移性前立腺癌では、PSA のレベルが病勢の指標となることが知られている[10]。試験 BC1-06、試験 BC1-02、試験 BC1-04 及び試験 16430 で PSA の増悪までの期間を評価した。PSA の増悪の定義を表 2.7.3.3- 24 に示す。

表 2.7.3.3- 24 PSA の増悪の定義

	試験	PSA の増悪の定義
国外第Ⅲ相	試験 BC1-06	1）PSA がベースラインから減少しなかった被験者の場合：ベースラインから第 12 週以降の時点でベースラインより変化率で 25%以上、かつ実測値で 2ng/mL 以上の増加を認める。 2）初期に PSA がベースラインから減少した被験者の場合：初期のベースラインから減少した値の最下点より変化率で 25%以上、かつ実測値で 2ng/mL 以上の増加を認めること。なお、増加を認めた時点から 3 週以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。
国外第Ⅱ相	試験 BC1-02	ベースライン（又は減少を示した被験者については最下点）より変化率で 25%以上、かつ実測値で 5ng/mL 以上の増加を認める。
	試験 BC1-04	1）PSA の奏効を認めた被験者の場合：投与開始日から PSA が最下点より変化率で 50%以上、かつ、実測値で 5ng/mL 以上の増加を認める。PSA の増加は、3 週以降（19 日間以上）の再測定で確定する。 2）PSA の奏効を認めなかった被験者の場合：投与開始日から PSA が最下点より変化率で 25%以上、かつ、実測値で 5ng/mL 以上の増加を認める。PSA の増加は、3 週以降（19 日間以上）の再測定で確定する。
国内第Ⅱ相	試験 16430	試験 BC1-06 に同じ

PSA: prostate specific antigen

試験 BC1-06、試験 BC1-02、試験 BC1-04 における、PSA の増悪までの期間を表 2.7.3.3- 25 に示す。試験 16430 では、PSA の増悪を示した被験者数が少なく（49 例中 8 例）、PSA の増悪までの期間の中央値は推定できなかった。

試験 BC1-06 の中間解析において、PSA の増悪までの期間の中央値は BAY 88-8223 群で 3.6 ヵ月、プラセボ群で 3.4 ヵ月であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて有意に延長した。2 回目の解析でも同様の結果が得られた。

試験 BC1-02 において、PSA の増悪までの期間の中央値は BAY 88-8223 群で 6.0 ヵ月、プラセボ群で 1.8 ヵ月であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて有意に延長した。

試験 BC1-04 では、BAY 88-8223 55kBq/kg 群における PSA の増悪までの期間の中央値は 2.8 ヵ月であった。統計学的に有意ではなかったものの、BAY 88-8223 の高用量群（88kBq/kg）で低用量群（28kBq/kg）に比べて PSA の増悪までの期間の中央値が延長した。

以上、PSA の増悪までの期間は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて延長することが示された。

表 2.7.3.3- 25 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	Interim analysis	55 kBq/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	55 kBq/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		55 kBq/kg	26.0 weeks (range: 2 - 52) [6.0 months]	NA	0.0478
		Placebo	8.0 weeks (range: 2 - 52) [1.8 months]		
Study BC1-04[a] Phase Ⅱ PPS		28 kBq/kg	6.00 weeks (95% CI: 6.00 - 12.00) [1.4 months]	NA	
		55 kBq/kg	12.00 weeks (95% CI: 5.86 - NA) [2.8 months]	NA	
		88 kBq/kg	12.00 weeks (95% CI: 9.00 - NA) [2.8 months]	NA	0.1788

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

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.
Study BC1-04: For patients with confirmed PSA response: defined as the interval from first day of treatment until the day the PSA increased by at least 50% from the nadir to at least 5 ng/mL, confirmed at the following visit at least 3 weeks (at least 19 days) later. For non-responders, this was defined as the interval from the first day of treatment until the day the PSA had increased at least 25% above the nadir, provided that the increase was at minimum 5 ng/mL confirmed at the following visit 3 weeks (at least 19 days) later.

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)
Study BC1-04: Log rank for trend

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; BC1-04: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.4.1

2.7.3.3.3　日本人集団と非日本人集団との有効性の比較

有効性について国外試験成績と国内試験成績を比較し、非日本人集団と日本人集団での有効性の類似性を検討した。有効性は、OS、SSE など、副次的に検討した項目も含めて総合的に評価した。

6 ヵ月生存率は、試験 16430 で試験 BC1-06 と同様の結果が得られた（2.7.3.3.2.1.2 参照）。

SSE について、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 と両試験で同様であった（2.7.3.3.2.2.2 参照）。

疼痛に関し、試験 16430 では簡易疼痛調査（BPI）縮小版により疼痛を評価し、BAY 88-8223 による疼痛緩和が認められた。国外試験でも疼痛緩和が認められた（2.7.3.3.2.3 参照）。

総 ALP 及び骨型 ALP について、試験 16430 及び試験 15354 で第 12 週においてベースラインからの減少が認められた。総 ALP の減少の程度は、試験 16430 で試験 BC1-06 に比べてやや小さく、骨型 ALP の減少の程度は、試験 16430 及び試験 15354 で試験 BC1-02 に比べてやや小さかったものの、同様の傾向が認められた（2.7.3.3.2.4.1 参照）。試験 16430 では、第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率の 95% CI の上限値が 0 を下回っており、事前に設定した試験 BC1-06 との一貫性の規準を満たした（2.7.3.2.3.1.2 参照）。総 ALP の奏効率は、試験 16430 及び試験 15354 で試験 BC1-06 に比べて低かったものの、正常化率は同程度であった。骨型 ALP の奏効率は、試験 16430 及び試験 15354 で試験 BC1-02 に比べて低かった。総 ALP 及び骨型 ALP の増悪までの期間に、試験 16430 と試験 BC1-06 又は試験 BC1-02 の間に大きな違いはなかった。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されている ALP が、国内外の臨床試験において一貫して低下傾向を示していることから、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ものと考えられた。

その他の骨代謝マーカーである PINP、ICTP 及び CTX-I について、試験 BC1-02 では、プラセボ群ではベースラインからの増加がみられたのに対し、BAY 88-8223 群では減少がみられたか、増加の程度がプラセボ群に比べて小さかった。試験 16430 では第 12 週でベースラインに比べて増加がみられた。試験 15354 ではこれらの変化率に試験 BC1-02 と大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.2.4.6 参照）。

PSA について、試験 BC1-06 及び試験 BC1-02 におけるベースラインからの変化率（増加の程度）は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さかった。試験 16430 及び試験 15354 における PSA のベースラインからの変化率は、試験 BC1-06 とほぼ同程度であった（2.7.3.3.2.5.1 参照）。

2.7.3.3.4　全生存期間の部分集団解析（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.2.2.1

試験 BC1-06 では、ITT を対象に、有効性の主要評価項目である OS について、以下に示すベースライン特性別の部分集団解析を実施した。なお、これらの部分集団解析は探索的なものである。

- ベースラインの総 ALP（220U/L 未満又は 220U/L 以上）
- ビスホスホネートの併用（あり又はなし）
- ドセタキセルの治療歴（あり又はなし）
- ベースラインの ECOG-PS（グレード 1 以下又は 2 以上）

- ベースラインの EOD（4 区分）

- ベースラインの疼痛（あり又はなし）

- ベースラインの鎮痛剤の使用（あり又はなし）〔＝WHO ラダースコアがレベル 2 以上 vs. 1 以下〕

- 人種（白人又は白人以外）

試験 BC1-06 における、各部分集団でのハザード比（BAY 88-8223／プラセボ）及び 95% CI を表 2.7.3.3- 26（中間解析）及び図 2.7.3.3- 5（中間解析及び 2 回目の解析）に示す。非白人集団以外の部分集団では、ハザード比は 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（50 例）、結果の解釈は困難である。2 回目の解析では非白人集団も含め、いずれの部分集団でもハザード比は 1 未満であった。

更に、OS について体重（80kg 未満、80～100kg、100kg 超）別の部分集団解析も探索的に行ったが、いずれの部分集団でもハザード比は 1 未満であった。

様々な背景を有する CRPC 患者において、BAY 88-8223 の有効性が期待できることが示された。

表 2.7.3.3- 26 試験 BC1-06：全生存期間（OS）のベースライン特性別の部分集団解析（中間解析、ITT）

Factor	Subjects with an event N, n (%) BAY 88-8223	Subjects with an event N, n (%) Placebo	Hazard ratio	95% CI	p-value
ALP					
< 220 U/L	305, 90 (29.5)	147, 58 (39.5)	0.682[a]	0.490 – 0.950	0.02270[b]
≥ 220 U/L	236, 101 (42.8)	121, 67 (55.4)	0.672[a]	0.493 – 0.915	0.01124[b]
Current use of bisphosphonates					
Yes	220, 60 (27.3)	111, 48 (43.2)	0.570[a]	0.390 – 0.833	0.00332[b]
No	321, 131 (40.8)	157, 77 (49.0)	0.736[a]	0.555 – 0.975	0.03233[b]
Prior use of docetaxel					
Yes	314, 120 (38.2)	156, 77 (49.4)	0.736[a]	0.552 – 0.981	0.03567[b]
No	227, 71 (31.3)	112, 48 (42.9)	0.602[a]	0.417 – 0.869	0.00623[b]
ECOG status					
0-1	469, 155 (33.0)	229, 102 (44.5)	0.676[c]	0.524 – 0.872	0.00242[d]
≥ 2	71, 36 (50.7)	38, 22 (57.9)	0.700[c]	0.385 – 1.274	0.24084[d]
EOD					
1 (<6 metastases)	88, 11 (12.5)	33, 6 (18.2)	0.812[c]	0.294 – 2.241	0.68692[d]
2 (6-20 metastases)	233, 89 (38.2)	129, 58 (45.0)	0.674[c]	0.479 – 0.948	0.02268[d]
3 (>20 lesions but not a Superscan)	171, 71 (41.5)	80, 49 (61.3)	0.661[c]	0.448 – 0.974	0.03539[d]
4 (Superscan)	48, 20 (41.7)	25, 12 (48.0)	0.632[c]	0.279 – 1.429	0.26651[d]
Baseline pain					
Present	529, 191 (36.1)	266, 124 (46.6)	0.687[c]	0.546 – 0.864	0.00125[d]
Absent	12, 0 (0)	2, 1 (50.0)	NE	NE	NE
Opiate use					
Yes	305, 115 (37.7)	149, 77 (51.7)	0.678[c]	0.505 – 0.910	0.00912[d]
No	236, 76 (32.3)	119, 48 (40.3)	0.709[c]	0.488 – 1.029	0.06931[d]
Ethnicity					
Caucasian	507, 180 (35.5)	252, 122 (48.4)	0.665[c]	0.526 – 0.840	0.00057[d]
Non-Caucasian[e]	34, 11 (32.4)	16, 3 (18.8)	1.226[c]	0.307 – 4.900	0.77283[d]

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EOD: extent of disease, NE: not estimable

Note: Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

a: The hazard ratio (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model.

b: Taken from the Log-rank test.

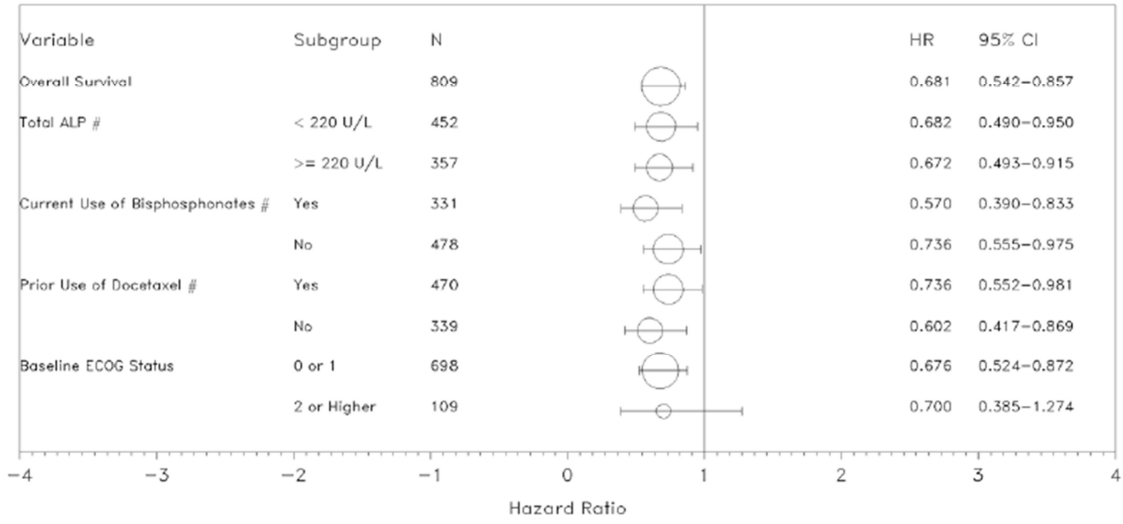
c: The hazard ratio (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

d: Taken from the Log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

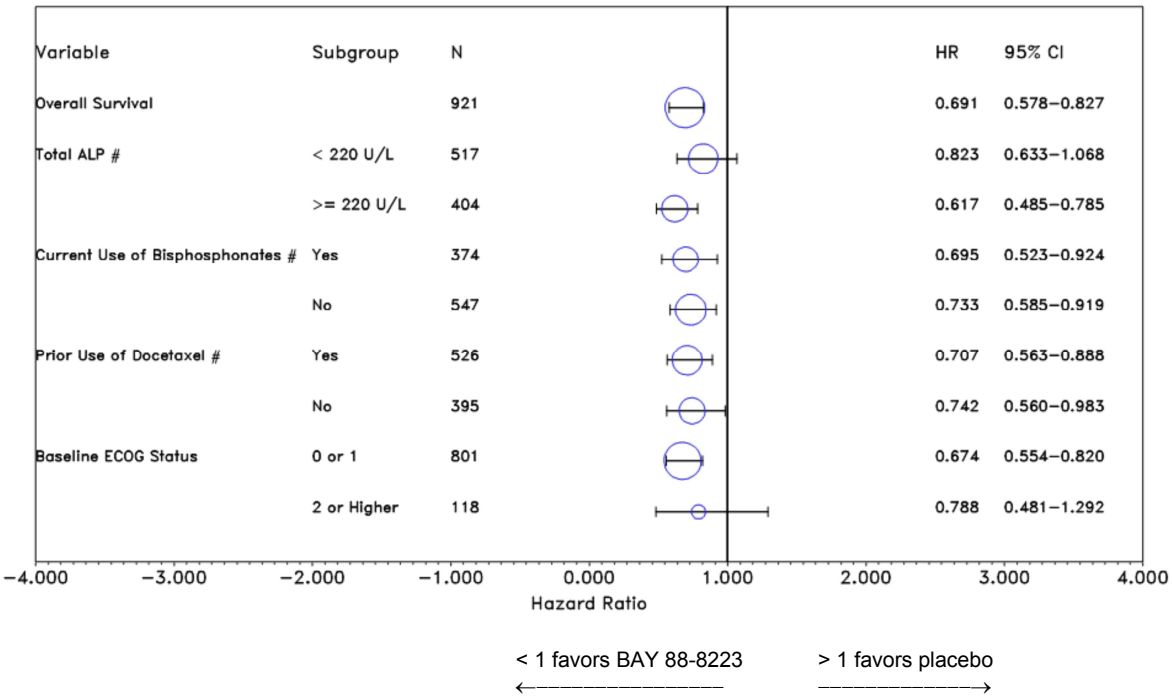
e: Defined as Hispanic, Black, Asian, and Other.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1, Table 9.3.1.M, 9.3.2.M, 9.4.1.M, 9.4.2.M, 9.5.1.M, 9.5.2.M, 9.6.1.M, 9.6.2.M, 9.7.1.M, 9.7.2.M, 9.7.3.M, 9.7.4.M, 9.8.1.M, 9.8.2.M, 9.9.1.M, 9.9.2.M, 9.10.1.M, 9.10.2.M

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 2.7.3.3- 5　試験 BC1-06：全生存期間（OS）のベースライン特性別の部分集団解析：Forest プロット（ITT）

2.7.3.3.5　有効性のまとめ

試験 BC1-06（国外第Ⅲ相試験）の中間解析において、BAY 88-8223 投与による OS の延長（ハザード比：0.681）が検証され、2 回目の解析においても確認された。試験 BC1-02（国外第Ⅱ相試験）でも OS の延長が示唆された。試験 16430（国内第Ⅱ相試験）の 6 ヵ月生存率は、試験 BC1-06 と同様であった。

試験 BC1-06 のベースライン特性〔総 ALP（220U/L 未満又は 220U/L 以上）、ビスホスホネートの併用の有無、ドセタキセルの治療歴の有無、ECOG-PS（グレード 1 以下又は 2 以上）〕別の部分集団解析において、いずれの部分集団でもハザード比は 1 未満であり、OS の延長が確認された。

SSE の初回発現までの期間は、試験 BC1-06（中間解析及び 2 回目の解析）において、BAY 88-8223 群でプラセボ群よりも延長し、試験 BC1-02 でも延長が示唆された。試験 16430 の 6 ヵ月時点における非イベント発現率は、試験 BC1-06 と同様であった。

いずれの試験（試験 BC1-06、試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04、試験 16430）においても、BAY 88-8223 による疼痛緩和が認められた。

骨代謝マーカーである総 ALP について、試験 BC1-06 の中間解析でのベースラインからの変化率の平均値（第 12 週）は BAY 88-8223 群で－31.5%、プラセボ群で＋38.9%であった。試験 16430 では、総 ALP のベースラインからの変化率の平均値（第 12 週、LOCF）は－19.3%（95% CI：－28.0～－10.7）と、減少の程度は試験 BC1-06 に比べてやや小さかったものの、試験 BC1-06 との一貫性の規準とした「95% CI の上限値が 0 を下回った場合」が満たされた。試験 15354 でも総 ALP のベースラインからの減少（第 12 週の変化率の平均値：－30.42%）が認められた。骨型 ALP についても、試験 BC1-02 において、プラセボ群ではベースラインからの増加がみられたのに対し、BAY 88-8223 群では減少がみられた。また、試験 BC1-03、試験 BC1-04、試験 16430 及び試験 15354 でも BAY 88-8223 群でベースラインからの減少が認められた。

ALP の奏効率（30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者の割合）及び正常化率は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった（試験 BC1-06：総 ALP、試験 BC1-02：骨型 ALP）。国内試験（試験 16430、試験 15354）では国外試験に比べて ALP の奏効率が低かったものの、正常化率は同程度であった。ALP の増悪までの期間についても、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて延長した（試験 BC1-06：総 ALP、試験 BC1-02：骨型 ALP）。ALP の増悪までの期間に、国内試験（試験 16430）と国外試験（試験 BC1-06、試験 BC1-02）間で大きな違いはなかった。

以上、未だメディカルニーズが満たされていない骨転移を有する症候性の CRPC 患者に対する BAY 88-8223 の臨床的有効性が示された。国内試験においても国外試験と同様の有効性成績が得られていることから、日本人患者に対しても BAY 88-8223 の有効性が期待できると考える。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

BAY 88-8223 は以下のように静脈内投与することが推奨される。

用量：55kBq/kg（0.00149mCi/kg）

投与間隔：4 週ごと

投与回数：6 回

上記、推奨用法・用量は、国外第Ⅲ相試験成績に基づくものである。国外第Ⅲ相試験の検討用法・用量は、国外第Ⅰ相及び国外第Ⅱ相試験の成績をもとに決定した。日本人集団と非日本人集団の間に人種差が認められなかったことから、国内でも国外と同一の推奨用法・用量を設定することとした。以下に設定根拠を示す。

2.7.3.4.2 国外第Ⅲ相試験の用法・用量の設定

2.7.3.4.2.1 用量（55kBq/kg）

臨床試験において、単回投与（範囲：6～276kBq/kg）及び反復投与（範囲：28～138kBq/kg）による BAY 88-8223 の評価を行った。以下の成績により、55kBq/kg を第Ⅲ相試験での検討用量とした。

2.7.3.4.2.1.1 安全性及び忍容性

骨転移を有する前立腺癌患者又は乳癌患者を対象に実施した第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1）において、BAY 88-8223 の 51kBq/kg、103kBq/kg、180kBq/kg、235kBq/kg 又は 276kBq/kg（25 例）を単回投与（パート 1a）若しくは 55kBq/kg を 3 週ごとに 5 回（3 例）又は 138kBq/kg を 6 週ごとに 2 回（3 例）反復投与（パート 1b）した。

用量漸増単回投与（パート 1a）で、治験実施計画書で規定されている用量制限毒性となる血液毒性は認められなかったが、最高用量（276kBq/kg）群では有害事象の件数が多い傾向が認められた。グレード 3 の好中球減少が 2 例（180kBq/kg 及び 276kBq/kg 群の各 1 例）に認められた。最高用量群では悪心及び嘔吐の発現割合が高い傾向が認められた。更に、血液学的検査値の用量に関連した減少が認められ、投与 2～4 週後に最下点となり、追跡調査期間中に回復した（2.7.6.1 参照）。総 ALP の減少によって確認された有効性は、群間に大きな違いはなかった。

反復投与（パート 1b）において、55kBq/kg 及び 138kBq/kg の反復投与の忍容性が確認され、反復投与中に新たな血液毒性は認められなかった。

2.7.3.4.2.1.2 薬物動態

参照項目：2.7.2.3.1

国内外第Ⅰ相試験（試験 ATI-BC-1、試験 BC1-05、試験 BC1-08）において、BAY 88-8223 投与後、血中及び血漿中放射能濃度は速やかに減少した。

国外第Ⅰ相試験（試験 BC1-05 及び試験 BC1-08）における血液中、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から、ラジウム 223 は主に骨に取り込まれるか、又は小腸内に排出されることが示された。

薬物動態解析において、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。

2.7.3.4.2.1.3　用量反応性

2 つの第Ⅱ相試験 BC1-04（反復投与）及び試験 BC1-03（単回投与）において、骨型 ALP 及び PSA についての用量反応性を検討した。

骨型 ALP（試験 BC1-04 及び試験 BC1-03）

試験 BC1-04 では、PPS における確定した骨型 ALP の奏効を示した被験者の割合は、28kBq/kg 群で 16.22%（6 例）、55kBq/kg 群で 66.67%（24 例）、88kBq/kg 群で 65.79%（25 例）であり、用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定：p＜0.0001）。投与群間の対比較では、28kBq/kg 群と 55kBq/kg 群間（p＜0.0001）及び 28kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間（p＜0.0001）で統計学的に有意な差が認められたが、55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間には有意差は認められなかった（p＝1.0000、いずれも Fisher の直接確率検定）。

いずれの時点でもすべての投与群で骨型 ALP のベースラインからの変化率（中央値）について、ベースラインからの減少がみられ、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群では特に顕著であった（すべての時点で用量反応に関する p 値が 0.05 以下、Jonckheere-Terpstra 検定）。第 16 週以降は、骨型 ALP の中央値はベースラインに近づいた。55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群の間には骨型 ALP の変化率（中央値）に大きな違いはみられなかった（2.7.6.5.3.2.3.2 参照）。

試験 BC1-03 において、110kBq/kg 群では骨型 ALP のベースラインからの変化率の平均値は第 2 及び 4 週で約－40%であり、第 12 週までベースラインからの減少が認められた。55kBq/kg 群でも減少が認められたが、6kBq/kg 群及び 28kBq/kg 群ではベースラインからの増加が認められた（2.7.6.10.3.4.6.1 参照）。

以上、55kBq/kg 以上の用量では、骨型 ALP の変化について、異なる用量間で差は小さいか、同程度であった。

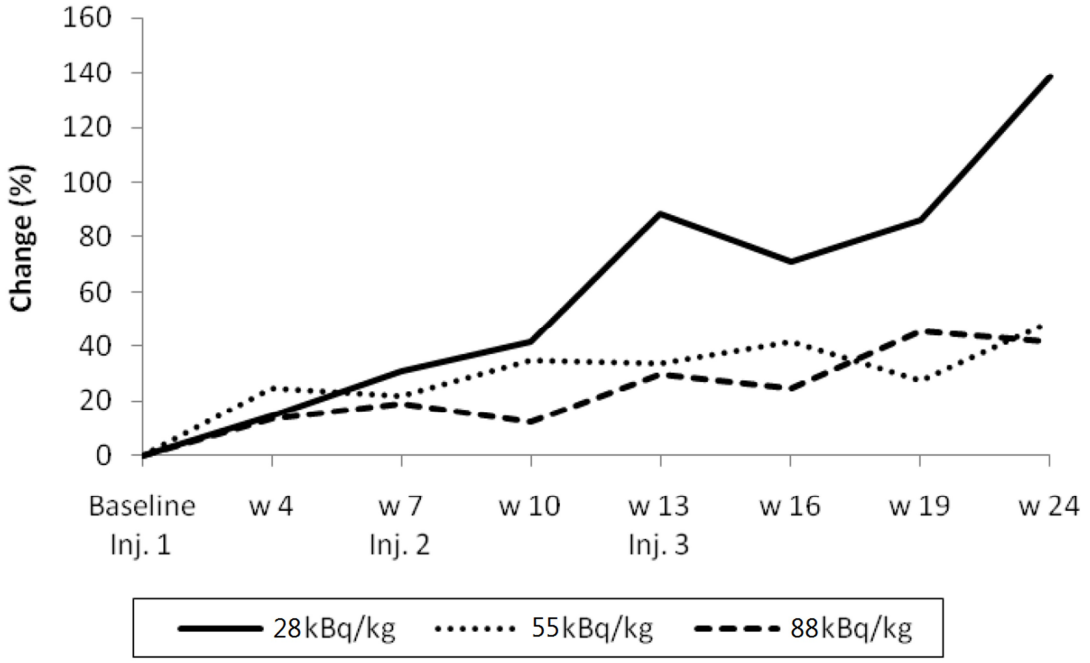
前立腺特異抗原（PSA）（試験 BC1-04）

試験 BC1-04 において、PPS における確定した PSA の奏効を示した被験者の割合は、28kBq/kg 群では 0%（0／37 例）、55kBq/kg 群では 5.56%（2／36 例）、88kBq/kg 群では 12.82%（5／39 例）であった。PSA の奏効率は用量の増加に伴い高くなり、用量反応性も統計学的に有意であった（p=0.0297、Jonckheere-Terpstra 検定）。

PSA が減少した被験者（各投与群の約半数の被験者）における PSA の最大変化率の平均値は、55kBq/kg 群（40.4%）と 88kBq/kg 群（35.5%）で同程度であり、いずれも 28kBq/kg 群（16.8%）より大きかった。

PSA のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.4- 1 に示す。PSA のベースラインからの変化率（中央値）について、すべての投与群でいずれの時点でもベースラインからの増加がみられた。55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群では、PSA の変化率（増加）が 28kBq/kg 群より小さ

く、高用量（55kBq/kg 及び 88kBq/kg 群）では PSA の増加が抑制される傾向がみられた。55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群では PSA のベースラインからの変化率は類似していた。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.3

図 2.7.3.4- 1　試験 BC1-04：PSA のベースラインからの変化率（中央値）の推移（PPS）

2.7.3.4.2.1.4　体重に基づく用量の妥当性

被験者別の至適個別用量を決定するためには、まず、臨床用量よりも低用量を投与し、ガンマカメラ画像を用いて放射線分布を評価する必要があるが、実施は難しい。また、BAY 88-8223 からのガンマ粒子放出量は少ないので、特に、臨床用量よりも低用量では十分な撮像を得ることはできない。したがって、画像に基づく放射線分布パターンによって被験者ごとに用量を決定することは、困難又は不可能である。

更に、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験によって BAY 88-8223 の治療域の広さが明らかになっている。ATI-BC-1（第Ⅰ相試験）において 276kBq/kg までの用量の単回投与の忍容性が確認され、用量制限毒性は認められず、この用量範囲全体で総 ALP の減少が認められた。

BAY 88-8223 の安全域の広さを考慮すると、体重に基づく用量の妥当性が考えられた。

2.7.3.4.2.2　投与間隔（4 週間）

試験 ATI-BC-1 において、用量漸増単回投与（パート 1a）及び反復投与（パート 1b）での検討を行った。

パート 1a では、事前に規定した 5 用量の BAY 88-8223 を 5 例のコホートに単回投与した。開始用量は 51kBq/kg であり、103kBq/kg、180kBq/kg、235kBq/kg、276kBq/kg の順に用量を漸増した。パート 1a には 25 例を組入れた。これら 5 用量レベルでの投与終了後、パート 1b を開始した。パート 1a で 51kBq/kg、103kBq/kg 又は 180kBq/kg を投与した被験者に対して、1 回目と 2

回目の合計用量が 276kBq/kg となるように 2 回目の投与を行った。パート 1a を完了した被験者のうち 2 回目の投与を行ったのは 2 例（初回投与コホート：180kBq/kg 及び 235kBq/kg）のみであった。パート 1b の他の被験者は、2 つのコホート〔3 週ごとに 55kBq/kg の 5 回投与（3 例）又は 6 週ごとに 138kBq/kg の 2 回投与（3 例）〕に割付けた。

この試験には合計 31 例を組入れた（パート 1a：25 例、パート 1b：6 例）。BAY 88-8223 を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析対象集団とした。投与後、白血球数、好中球数及び血小板数の平均値がいずれも同様に減少し、15～20 日後に最下点が観察され、40～50 日後に回復した。ヘモグロビンへの顕著な影響は認められなかった。試験期間中の変化は 8 週間の追跡調査期間中にほぼ回復していた。白血球数、好中球数及び血小板数のベースラインから最下点までの変化量は用量の増加に伴い大きくなり、統計学的に有意であった（表 2.7.3.4- 1）。

表 2.7.3.4- 1　試験 ATI-BC-1：血液学的検査値の投与後の最下点におけるベースラインからの平均変化量及び用量反応関係の評価

Dose group (kBq/kg)	N	Mean change (nadir minus baseline)			
		Hemoglobin (g/L)	Neutrophils ($\times10^9$/L)	Platelets ($\times10^9$/L)	White blood count ($\times10^9$/L)
Group 1 (51)	5	−0.80	−1.17	−13.8	−1.46
Group 2 (103)	5	−0.86	−1.90	−94.6	−2.34
Group 3 (180)	5	−1.18	−2.77	−94.0	−3.04
Group 4 (235)	5	−0.34	−3.42	−63.4	−4.36
Group 5 (276)	5	−1.24	−4.06	−28.8	−5.42
Dose-response (p-value)		0.3391	0.0004	0.0292	0.0001

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Appendix 16.6 Table 1

最低用量（51kBq/kg）における好中球数の最下点（15～20 日後、回復は 1～2 週後）に基づいて、試験 BC1-02 及びその後の試験では投与間隔として試験 ATI-BC-1 のパート 1b で採用した 3 週間ではなく 4 週間を選択した。

2.7.3.4.2.3　投与回数（6 回）

試験 BC1-02 では、55kBq/kg の BAY 88-8223 を 4 週ごとに 4 回投与した。試験 BC1-02 において、試験 ATI-BC-1 の場合と同様の良好な安全性プロファイルが認められた。有効性に関しては、プラセボと比較して有意な骨型 ALP の減少、SSE の初回発現までの期間（有効性の主要評価項目）の延長傾向、PSA の増悪までの期間の延長及び骨代謝マーカーへの作用が認められた。骨代謝マーカー（骨型 ALP、CTX-I、ICTP、PINP）及び PSA の結果から、投与期間中及び投与終了後 1～2 ヵ月間にわたる BAY 88-8223 の影響が考えられた。

また、試験 BC1-02 において、副次評価項目として評価した OS の延長が BAY 88-8223 投与により認められた。FAS における OS の中央値（24 ヵ月報告）は、BAY 88-8223 群では 65.3 週（15.0 ヵ月）、プラセボ群では 46.4 週（10.7 ヵ月）であった。晩期毒性のエビデンスは認められなかった。

試験 BC1-02 における OS の延長及び良好な安全性プロファイルから、第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）では投与回数を 6 回投与（4 週ごと）に増やした。

2.7.3.4.2.4　国外における推奨用法・用量の設定根拠

BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに 6 回投与した試験 BC1-06 の中間解析において、BAY 88-8223 による統計学的に有意な OS の延長が検証された。2 回目の解析においても、同様の結果が得られた。また、OS のベースライン特性別（総 ALP、ビスホスホネートの併用の有無、ドセタキセルの治療歴の有無、ECOG-PS、EOD、疼痛の有無、鎮痛剤の使用の有無、人種、体重）の部分集団解析においても、ハザード比は全体集団と同様に 1 未満（中間解析での白人以外の部分集団を除く）であったことから、様々な背景を有する CRPC 患者においても BAY 88-8223 の有効性が期待できることが示された。更に、BAY 88-8223 による、SSE の初回発現までの期間の延長、疼痛緩和、総 ALP のベースラインからの減少（変化率の平均値による評価）、総 ALP の奏効率及び正常化率の増加、総 ALP の増悪までの期間の延長等も示された。

試験 BC1-06 において、BAY 88-8223 の安全性プロファイルは概して良好であった。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて概して低く、死亡に至った TEAE の発現割合も BAY 88-8223 群でプラセボ群よりも低かった。ほとんどの死亡に至った TEAE は治験薬と関連がないと判断された。最も発現割合の高かった TEAE はいずれの投与群でも骨痛であり、次いで悪心、貧血、疲労及び下痢であった。死亡に至った TEAE のうち最も発現割合の高かったものは疾患進行であった。晩期毒性に関して、再生不良性貧血が BAY 88-8223 群の 1 例に認められ、新規原発性癌が 4 例に認められたが、これらの原発性癌で BAY 88-8223 に起因する可能性があると判断されたものはなかった（2.7.4.4.4.1 参照）。投与回数の増加（4 回から第Ⅲ相試験での 6 回への増加）により、それ以前に得られたデータに基づく安全性プロファイルは大きく変化しなかった。高齢者若しくは腎障害又は肝障害のある患者への用量調整は不要と考えられた（2.7.4.5.1 参照）。

これらのデータに基づき、骨転移を有する CRPC 患者に対し、BAY 88-8223 55kBq/kg の 4 週ごとの 6 回投与を推奨用法・用量として設定した。

2.7.3.4.3　日本人における推奨用法・用量の設定根拠

試験 15354 及び試験 16430 において、試験 BC1-06 と同一の用法・用量を用い、骨転移を有する日本人の CRPC 患者における BAY 88-8223 の有効性、安全性を評価した。試験 15354 では薬物動態の検討も行った。

BAY 88-8223 の薬物動態特性、並びに国内第Ⅰ相試験（試験 15354）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ついて民族差はないと考えられた（2.7.2.3.4.5 参照）。

試験 16430 において、第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率の 95% CI の上限値が 0 を下回っていたことから、試験 BC1-06 の結果との一貫性が示されたと判断した。また、PSA についても、両試験で同様の傾向が示された。

試験 16430 及び試験 15354 でみられた有害事象の発現プロファイルは、国外試験でみられたものとおおむね同様であり、全体を通して日本人集団において新たな安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.6 参照）。

以上より、BAY 88-8223 55kBq/kg の 4 週ごとに 6 回投与の投与スケジュールは日本人の CRPC 患者に対しても適用できるものと判断し、これを推奨用法・用量として設定した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

OS を有効性の主要評価項目とした臨床試験において、効果の持続に関する検討は行わなかった。効果の持続、耐薬性に関するデータは得られていない。

2.7.3.6 付録

付表 2.7.3.6- 1　有効性評価に用いた主な臨床試験の重要な選択／除外基準

	Study BC1-06	Study BC1-02	Study BC1-03	Study BC1-04	Study 16430	Study 15354
Key inclusion criteria						
Prostate cancer, cytologically or histologically confirmed	•	•	•	•	•	•
Hormone refractory (some differences in definition):						
Serum testosterone level	≤50 ng/dL	not defined	≤50 ng/dL	≤50 ng/dL	≤50 ng/dL	≤50 ng/dL
Orchiectomy or maintenance on androgen ablation therapy	•	•	•	•	•	•
Serum PSA progression (some differences in definition)	•[a]	•[b]	•[c]	•[d]	•[e]	•[f]
Skeletal metastases	Multiple skeletal metastases (≥2 hot spots) on bone scintigraphy within last 12 weeks	positive bone scan within last 2 months (one painful cancer-related lesion)	multifocal within last 6 weeks	multifocal within last 12 weeks	Multiple bone metastases (≥ 2 hot spots) on bone scintigraphy within previous 12 weeks	at least 2 bone metastases, confirmed by scintigraphic imaging within the previous 4 weeks
Bone pain	previous treatment[g]	referral for EBRT	BPI average pain ≥2 despite analgesics	not defined Note: patients could be symptomatic or asymptomatic	previous treatment[g]	not defined
ECOG performance status ≤2	•	•	•	•	•	•
Laboratory requirements						
Neutrophil count	≥1.5 × 10^9/L	≥1.5 × 10^9/L	≥1.5 × 10^9/L	≥1.5 × 10^9/L	≥1.5 × 10^9/L	≥1.5 × 10^9/L
Platelet count	≥100 ×10^9/L	≥100 × 10^9/L	≥100 × 10^9/L	≥100 × 10^9/L	≥100 × 10^9/L	≥100 × 10^9/L
Hemoglobin	≥10.0 g/dL	>100 g/L	>95 g/L	≥95 g/L	≥10.0 g/dL	≥10 g/dL
Hepatic function	total bilirubin level ≤1.5 institutional ULN	bilirubin within normal institutional limits	bilirubin within normal institutional limits	bilirubin within normal institutional limits	total bilirubin level ≤1.5 institutional ULN	bilirubin ≤ 2.0 mg/dL
	AST and ALT ≤2.5× ULN	AST and ALT <2.5 × ULN	AST and ALT <2.5 × ULN	AST and ALT ≤2.5 × ULN	AST and ALT ≤2.5 × ULN	AST and ALT ≤ 2.5 × ULN; ALP > ULN
Albumin	>25 g/L	[not defined]	[not defined]	[not defined]	[not defined]	[not defined]

付表 2.7.3.6- 1 有効性評価に用いた主な臨床試験の重要な選択／除外基準（続き）

	Study BC1-06	Study BC1-02	Study BC1-03	Study BC1-04	Study 16430	Study 15354
Renal function	creatinine ≤1.5 × ULN	creatinine <1.5 × ULN	not defined	not defined	creatinine ≤1.5 × ULN; eGFR ≥ 30mL/min/1.73m^2	creatinine ≤2.0 mg/dL
Age (years)	≥18	>40	>40	not defined[i]	≥20	≥20
Life expectancy (months)	≥6	≥3	≥3	≥6	≥6	≥8 weeks
Key exclusion criteria						
Investigational drug (previous 4 weeks or scheduled during planned treatment period)	•	•	•	•	•	•
Chemotherapy, immuno-therapy or EBRT	cytotoxic chemotherapy within previous 4 weeks, or planned during treatment period, or failure to recover from AEs due to cytotoxic chemotherapy administered >4 weeks earlier [ongoing neuropathy permitted]; prior hemibody external radiotherapy. No intention to use cytotoxic chemotherapy within next 6 months[h]	within 6 weeks before study drug administration	within 4 weeks prior to entering the study; prior hemibody external radiotherapy	within 4 weeks before study drug administration; prior hemibody external radiotherapy; more than one regimen of previous cytotoxic chemotherapy (Estramustine phosphate was allowed in addition to one regiment of cytotoxic chemotherapy)	anticancer-chemotherapy within previous 4 weeks, or planned during the treatment period, or failure to recover (CTCAE Grade > 2) from AEs due to anticancer-chemotherapy conducted more than 4 weeks ago; Prior hemibody external radiotherapy; No intention to use cytotoxic chemotherapy within next 6 months[h]	chemo-, immuno-, or radiotherapy within the last 4 weeks prior to entry in the study, or had not recovered from acute adverse events as a result of such therapy; prior hemibody external radiotherapy
Eligible for docetaxel (i.e. patients who were fit enough, willing and where docetaxel is available)	•	not defined	not defined	not defined	•	not defined

付表 2.7.3.6- 1　有効性評価に用いた主な臨床試験の重要な選択／除外基準（続き）

	Study BC1-06	Study BC1-02	Study BC1-03	Study BC1-04	Study 16430	Study 15354
Bisphosphonates	[not excluded][g]	within 3 months before study drug administration	started treatment with bisphosphonates <3 months prior to study drug administration	started treatment <3 months before study drug injection. Allowed provided dose was stable for at least 12 weeks before injection of study drug	[not excluded] [g]	changed the dose within 4 weeks before administration of study drug when receiving bisphosphonates
Systemic radiotherapy with strontium, samarium or rhenium	within 24 weeks	•	within the last year prior to inclusion	within the last year before study drug injection	within 24 weeks	within 24 weeks prior to administration of study drug
Changed hormonal therapy	[not excluded]	within 6 weeks before study drug administration	experiencing hormone withdrawal syndrome or was ≤4 weeks post withdrawal of anti-androgen therapy (6 weeks for bicalutamide)	≤4 weeks post withdrawal of anti-androgen therapy (6 weeks for bicalutamide)	[not excluded]	[not excluded]
Other active malignancy	other malignancy treated within the last 5 years (except non-melanoma skin cancer or low-grade superficial bladder cancer)	active (relapse within last 3 years) malignancy (except non-melanoma skin cancer)	active (relapse within last 3 years) malignancy (except non-melanoma skin cancer)	active (relapse within last 3 years) malignancy (except non-melanoma skin cancer)	other malignancy treated within the last 5 years (except non-melanoma skin cancer or low-grade superficial bladder cancer)	other currently active (relapse within the last 3 years) malignancies (except non-melanoma skin cancer)
Blood transfusion	blood transfusion or erythropoietin stimulating agents within previous 4 weeks	within last month	not defined	not defined	not defined	not defined

付表 2.7.3.6- 1 有効性評価に用いた主な臨床試験の重要な選択／除外基準（続き）

	Study BC1-06	Study BC1-02	Study BC1-03	Study BC1-04	Study 16430	Study 15354
Steroids	not defined	not defined	started steroids or changed to treatment with steroids within the last 4 weeks prior to study drug administration	started or stopped systemic steroids or estrogens within 1 week before study drug administration	not defined	started or stopped systemic steroids within a week prior to study drug administration, or was expected to change the systemic steroid medication
Imminent or established spinal cord compression	•	not defined	•	•	•	•
Visceral metastases	•	• (dominating clinical picture)	• (dominating clinical picture)	• (by abdominal/ pelvic CT or MRI within 8 weeks before study drug administration or lung lesions by chest X-ray within 6 weeks)	• (by imaging examination)	predominant visceral metastases (≥ 3 lung or liver lesions)
Malignant lymphadenopathy	exceeding 3 cm in short-axis diameter	• (dominating clinical picture)	•	exceeding 1 cm in short diameter	exceeding 3 cm in short-axis diameter	symptomatic lymph-adenopathy (scrotal or pedal edema)
Other serious illness or medical condition	•	•	•	•	•	•

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BPI: Brief Pain Inventory, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EBRT: external beam radiation therapy, PSA: prostate specific antigen, ULN: upper limit of normal, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, eGFR: estimated glomerular filtration rate

• = present

a: PSA progression defined as 2 consecutive increases in PSA over a previous reference value, each measurement within at least 1 week apart (entry PSA serum value ≥5 ng/mL required).

b: Patients included with either metastatic disease with positive bone scan within 2 months before treatment with more than 1 painful cancer related lesion or with 1 painful cancer related lesion in the presence of an increase in PSA levels defined as PSA >5 ng/mL with increases on at least 2 successive occasions at least 2 weeks

apart.

c: PSA progression defined as an increase in PSA (nadir) levels in 2 consecutive measurements with at least 1 week apart, demonstrating an increase over the reference (nadir) value, and with the final PSA ≥5 ng/mL. A reference PSA value was measured at least 4 weeks after the start or discontinuation of flutamide, nilutamide, megestrol acetate, polyestradiolphosphate, aminoglutethimide and ketoconazole, and at least 6 weeks after the start or discontinuation of bicalutamide. If the third PSA value was lower than the second value, the patient could still have been eligible provided a fourth measurement obtained at least 1 week after the third PSA value was greater than the second PSA value and was ≥5 ng/mL.

d: Patients must have stopped flutamide, nilutamide or cyproterone acetate at least 4 weeks and bicalutamide at least 6 weeks before injection of BAY 88-8223 with progression demonstrated after cessation. Progression of PSA defined as a baseline PSA ≥10 ng/mL with 2 consecutive increases over a previous reference value (Measure 1). The first increase in PSA (Measure 2) should have been documented a minimum of 1 week from Measure 1 and confirmed (Measure 3) after a further minimum of 1 week. If Measure 3 was less than the previous value, the patient would have been eligible provided the next PSA measure (Measure 4) was greater than the second PSA value (Measure 2).

e: PSA progression with 2 consecutive rises over a previous reference value within 6 months prior to the first treatment (thus, reference value < progression value 1 < progression value 2). The progression values had to be at least one week apart (entry PSA serum value ≥5 ng/mL required).

f: A minimum of three rising PSA values from a baseline that were obtained 1 week or more apart, or 2 measurements 2 or more weeks apart (entry PSA serum value ≥4 ng/mL required)

g: Either regular (not occasional) analgesic medication use for cancer-related bone pain or treatment with EBRT for bone pain within previous 12 weeks (Study 16430; except for use of bisphosphonate alone for cancer-related bone pain)

h: Included as an inclusion criterion

i: Patients recruited were ≥45 years of age.

参考文献一覧

1) Hølen JC et al., Clin J of Pain 2008:24(3):219-225

2) Tan G et al., The Journal of Pain 2004:5(2):133-137

3) Tittle MB et al. Oncology Nursing Forum 2003:30(2):325-330

4) Armstrong AJ et al., Oncologist 2009:14(8):816-827

5) CHMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [14 December 2005]. Accessed September 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf

6) FDA Public workshop on clinical trial endpoints in prostate cancer, June 21-22,2004, Bethesda, Maryland, Accessed September 2011. http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm120857.pdf

7) Halabi S et al., J Clin Oncol 2008:26:2544-2549

8) Sonpavde G et al., Urol Oncol 2010:30:607-613

9) Kamiya N et al., Int J Urol 2012:19:968-979

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

2.7.4 臨床的安全性の目次

略語一覧 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 11
2.7.4.1.1.2　国外第Ⅱ相試験 12
2.7.4.1.1.2.1　試験 BC1-02 12
2.7.4.1.1.2.2　試験 BC1-03 13
2.7.4.1.1.2.3　試験 BC1-04 13
2.7.4.1.1.2.4　試験 BC1-09 14
2.7.4.1.1.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 14
2.7.4.1.1.4　国外第Ⅰ相試験 15
2.7.4.1.1.4.1　試験 ATI-BC-1 15
2.7.4.1.1.4.2　試験 BC1-05 16
2.7.4.1.1.4.3　試験 BC1-08 16
2.7.4.1.1.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 17
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 17
2.7.4.1.2.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 17
2.7.4.1.2.2　国外第Ⅱ相試験 20
2.7.4.1.2.2.1　試験 BC1-02 20
2.7.4.1.2.2.2　試験 BC1-03 21
2.7.4.1.2.2.3　試験 BC1-04 23
2.7.4.1.2.2.4　試験 BC1-09 25
2.7.4.1.2.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 25
2.7.4.1.2.4　国外第Ⅰ相試験 25
2.7.4.1.2.4.1　試験 ATI-BC-1 25
2.7.4.1.2.4.2　試験 BC1-05 26
2.7.4.1.2.4.3　試験 BC1-08 26
2.7.4.1.2.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 26
2.7.4.1.2.6　国内外試験における累積投与量 26
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.7.4.1.3.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 27
2.7.4.1.3.2　国外第Ⅱ相試験 32
2.7.4.1.3.2.1　試験 BC1-02 32
2.7.4.1.3.2.2　試験 BC1-03 32

2.7.4.1.3.2.3　試験 BC1-04 33
2.7.4.1.3.2.4　試験 BC1-09 33
2.7.4.1.3.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 33
2.7.4.1.3.4　国外第Ⅰ相試験 36
2.7.4.1.3.4.1　試験 ATI-BC-1 36
2.7.4.1.3.4.2　試験 BC1-05 36
2.7.4.1.3.4.3　試験 BC1-08 36
2.7.4.1.3.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 36
2.7.4.2　有害事象 39
2.7.4.2.1　有害事象の解析 39
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 39
2.7.4.2.1.1.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 39
2.7.4.2.1.1.2　国外第Ⅱ相試験 56
2.7.4.2.1.1.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 65
2.7.4.2.1.1.4　国外第Ⅰ相試験 68
2.7.4.2.1.1.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 71
2.7.4.2.1.1.6　現在進行中の試験における有害事象 76
2.7.4.2.1.2　死亡 76
2.7.4.2.1.2.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 76
2.7.4.2.1.2.2　国外第Ⅱ相試験 81
2.7.4.2.1.2.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 83
2.7.4.2.1.2.4　国外第Ⅰ相試験 83
2.7.4.2.1.2.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 84
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 84
2.7.4.2.1.3.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 84
2.7.4.2.1.3.2　国外第Ⅱ相試験 87
2.7.4.2.1.3.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 89
2.7.4.2.1.3.4　国外第Ⅰ相試験 89
2.7.4.2.1.3.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 90
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 90
2.7.4.2.1.4.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 90
2.7.4.2.1.4.2　国外第Ⅱ相試験 99
2.7.4.2.1.4.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 100
2.7.4.2.1.4.4　国外第Ⅰ相試験 100
2.7.4.2.1.4.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 101
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 101

2.7.4.2.1.6 日本人集団と非日本人集団における有害事象の類似性 102
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 102
2.7.4.3 臨床検査値の評価 103
2.7.4.3.1 血液学的検査 103
2.7.4.3.1.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 103
2.7.4.3.1.1.1 重症度別の血液学的検査値のベースラインからの変化 109
2.7.4.3.1.1.2 BAY 88-8223 投与後に行った細胞傷害性化学療法の安全性 112
2.7.4.3.1.2 国外第Ⅱ相試験 113
2.7.4.3.1.2.1 試験 BC1-02 113
2.7.4.3.1.2.2 試験 BC1-03 114
2.7.4.3.1.2.3 試験 BC1-04 115
2.7.4.3.1.2.4 試験 BC1-09 116
2.7.4.3.1.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 116
2.7.4.3.1.4 国外第Ⅰ相試験 117
2.7.4.3.1.4.1 試験 ATI-BC-1 117
2.7.4.3.1.4.2 試験 BC1-05 117
2.7.4.3.1.4.3 試験 BC1-08 117
2.7.4.3.1.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 118
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 118
2.7.4.3.2.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 118
2.7.4.3.2.2 国外第Ⅱ相試験 118
2.7.4.3.2.2.1 試験 BC1-02 118
2.7.4.3.2.2.2 試験 BC1-03 118
2.7.4.3.2.2.3 試験 BC1-04 119
2.7.4.3.2.2.4 試験 BC1-09 119
2.7.4.3.2.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 119
2.7.4.3.2.4 国外第Ⅰ相試験 120
2.7.4.3.2.4.1 試験 ATI-BC-1 120
2.7.4.3.2.4.2 試験 BC1-05 120
2.7.4.3.2.4.3 試験 BC1-08 120
2.7.4.3.2.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 120
2.7.4.3.2.6 肝機能のまとめ 120
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 122
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び理学的検査 122
2.7.4.4.1.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 122

2.7.4.4.1.2 国外第Ⅱ相試験 122
2.7.4.4.1.2.1 試験 BC1-02 122
2.7.4.4.1.2.2 試験 BC1-03 122
2.7.4.4.1.2.3 試験 BC1-04 122
2.7.4.4.1.2.4 試験 BC1-09 122
2.7.4.4.1.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 122
2.7.4.4.1.4 国外第Ⅰ相試験 123
2.7.4.4.1.4.1 試験 ATI-BC-1 123
2.7.4.4.1.4.2 試験 BC1-05 123
2.7.4.4.1.4.3 試験 BC1-08 123
2.7.4.4.1.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 123
2.7.4.4.2 心電図 123
2.7.4.4.2.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 123
2.7.4.4.2.2 国外第Ⅱ相試験 124
2.7.4.4.2.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 124
2.7.4.4.2.4 国外第Ⅰ相試験 124
2.7.4.4.2.4.1 試験 BC1-05 124
2.7.4.4.2.4.2 試験 BC1-08 124
2.7.4.4.2.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 125
2.7.4.4.3 ECOG-PS 又は KPS 125
2.7.4.4.3.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 125
2.7.4.4.3.2 国外第Ⅱ相試験における ECOG-PS 125
2.7.4.4.3.2.1 試験 BC1-02 125
2.7.4.4.3.2.2 試験 BC1-03 126
2.7.4.4.3.2.3 試験 BC1-04 126
2.7.4.4.3.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430） 126
2.7.4.4.3.4 国外第Ⅰ相試験 126
2.7.4.4.3.4.1 試験 ATI-BC-1 126
2.7.4.4.3.4.2 試験 BC1-05 126
2.7.4.4.3.4.3 試験 BC1-08 126
2.7.4.4.3.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354） 127
2.7.4.4.4 晩期毒性及び新規原発性悪性腫瘍 127
2.7.4.4.4.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06） 127
2.7.4.4.4.2 国外第Ⅱ相試験 128
2.7.4.4.4.2.1 試験 BC1-02 128
2.7.4.4.4.2.2 試験 BC1-03 128
2.7.4.4.4.2.3 試験 BC1-04 128

2.7.4.4.4.2.4　試験 BC1-09.....128
2.7.4.4.4.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430）.....128
2.7.4.4.4.4　国外第Ⅰ相試験.....129
2.7.4.4.4.4.1　試験 ATI-BC-1.....129
2.7.4.4.4.4.2　試験 BC1-05.....129
2.7.4.4.4.4.3　試験 BC1-08.....129
2.7.4.4.4.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354）.....129
2.7.4.4.5　国外及び国内臨床試験における安全性のまとめ.....129
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....131
2.7.4.5.1　内因性要因.....131
2.7.4.5.1.1　年齢.....131
2.7.4.5.1.2　人種.....131
2.7.4.5.1.3　肝機能.....131
2.7.4.5.1.4　腎機能.....131
2.7.4.5.2　外因性要因.....131
2.7.4.5.3　薬物相互作用.....132
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用.....132
2.7.4.5.5　過量投与.....132
2.7.4.5.6　薬物乱用.....132
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....132
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....132
2.7.4.6　市販後データ.....133
参考文献一覧.....139

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
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
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	－
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査
BSoC	best standard of care	標準的治療
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 enzymes	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EBRT	external beam radiation therapy	外部放射線療法
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	－
EOD	extent of disease	病変の広がり程度
EOS	end of study	試験終了
EOT	end of treatment	投与終了
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICTP	type I collagen cross-linked C-telopeptide	I 型コラーゲン C 末端テロペプチド
ITT	intention to treat	－
KPS	Karnofsky Performance Status	－
LDH	lactic dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LOCF	last observation carried forward	－
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NEC	not elsewhere classified	－
NOS	not otherwise specified	－
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptide	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド

略語	英語名称	日本語名称
OS	overall survival	全生存期間
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	－
PINP	procollagen I N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PSUR	Periodic Safety Update Report	－
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT data by Bazett correction	Bazett 補正 QT 間隔
QTcF	QT data by Fridericia correction	Fridericia 補正 QT 間隔
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

BAY 88-8223 の安全性評価は、計 10 試験の国内及び国外臨床試験から得られた安全性成績を用いて行った。10 試験のうち、7 試験は骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象とした試験で、1 試験は骨転移を有する前立腺癌又は乳癌患者を対象とした試験、1 試験は骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした試験、1 試験は骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者を対象とした試験であった。

有効性及び安全性を検討した国外第Ⅲ相試験の試験 BC1-06、日本人患者を対象として実施した国内第Ⅰ相試験の試験 15354 及び国内第Ⅱ相試験の試験 16430 を評価資料に用いた。国外第Ⅰ相試験の試験 ATI-BC-1、試験 BC1-05 及び試験 BC1-08、国外第Ⅱ相試験の試験 BC1-02、試験 BC1-03 及び試験 BC1-04 を参考資料として用いた。乳癌患者を対象とした試験 BC1-09 は、申請用法・用量で投与した BAY 88-8823 の安全性を評価したことから参考資料に含めた。

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1- 1 に示す。

表 2.7.4.1- 1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

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	安全性解析対象集団の被験者数	試験番号、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 （再投与では、単回投与の被験者に対し、1 回目と 2 回目の合計用量が 276kBq/kg となるように投与） 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	31 例 パート 1a（単回投与）：25 例 パート 1b（再投与）：2 例 パート 1b（反復投与）：6 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	骨転移を有する CRPC 患者	単回投与、静注 55、110、221kBq/kg	10 例 55kBq/kg：3 例 110kBq/kg：3 例 221kBq/kg：4 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 及び拡大コホート：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	19 例 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	122 例 28kBq/kg：41 例 55kBq/kg：39 例 88kBq/kg：42 例	A58308 5.3.4.2.1、2.7.6.5
	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	64 例 55kBq/kg：33 例 プラセボ：31 例	A58302（12 ヵ月報告書） 5.3.5.1.6、2.7.6.8 A58313（24 ヵ月報告書） 5.3.5.1.7、2.7.6.9

表 2.7.4.1- 1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（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	安全性解析対象集団の被験者数	試験番号、参照項目
国外 第Ⅱ相	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 6、28、55、 110kBq/kg,	100 例 6kBq/kg：26 例 28kBq/kg：25 例 55kBq/kg：25 例 110kBq/kg：24 例	A58307 （12 ヵ月報告書） 5.3.5.1.8、 2.7.6.10 A58314 （24 ヵ月報告書） 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	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	中間解析 762 例 55kBq/kg：509 例 プラセボ：253 例 2 回目の解析 901 例 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。

本臨床的安全性の項において、国外及び国内で実施した各臨床試験の安全性データを試験ごとに提示する。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて分類し評価した。有害事象の重症度は、軽度、中等度又は高度、若しくは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 2.0、3.0 又は 4.03 のグレード分類に基づいて分類した〔試験 ATI-BC-1 ではカナダ国立がん研究所の有害事象共通毒性基準（NCIC-CTC）Version 2.0 に基づいて分類した〕。有害事象について、発現期間（発現及び消失日）、重症度、治験薬との関連性、処置の有無などを記録した。

評価資料における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の定義は、国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）では治験薬の初回投与後から最終投与後 12 週以内に発現又は悪化したすべての有害事象、国内第Ⅱ相試験（試験 16430）では BAY 88-8223 の初回投与後から最終投与後 30 日以内に発現又は悪化したすべての有害事象、国内第Ⅰ相試験（試験 15354）では BAY 88-8223 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とした。

有害事象の分類及び評価に用いた MedDRA 及び CTCAE の各バージョンを試験ごとに表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1- 2　MedDRA 及び CTCAE のバージョン

		Clinical studies	MedDRA version	CTCAE version
国外試験	第Ⅰ相試験	ATI-BC-1	4.1	2.0[a]
		BC1-05	9.0	3.0
		BC1-08	11.1	3.0
	第Ⅱ相試験	BC1-02	7.0	2.0
		BC1-03	9.0	3.0
		BC1-04	9.0	3.0
		BC1-09	12.1	3.0
	第Ⅲ相試験	BC1-06	11.0	3.0
国内試験	第Ⅰ相試験	15354	16.1	4.03
	第Ⅱ相試験	16430	17.1	4.03

CTCAE: common terminology criteria for adverse events

a:　NCIC-CTC = National Cancer Institute of Canada-common toxicity criteria Version 2.0.

2.7.4.1.1.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6、2.7.6.7

試験 BC1-06 は、骨転移を有する症候性の CRPC 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、反復投与、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であった。BAY 88-8223 又はプラセボ（生理食塩液）を標準的治療（BSoC）と併用投与した場合の有効性及び安全性を比較した。BSoC は実施医療機関ごとの日常診療で用いられる標準的な治療法と定義した。BSoC には、局所的な外部放射線療法（EBRT）、コルチコステロイド、エストロゲン（スチルベストロールなど）、抗アンドロゲン薬、エストラムスチン、ケトコナゾールなどが含まれた。

対象患者は、BSoC を受けている進行性の症候性の CRPC 患者で、骨シンチグラフィーで 2 ヵ所以上の骨転移が確認された患者で、ドセタキセルの治療歴があるか、ドセタキセルが適応外であるか、ドセタキセルの投与を望んでいないか又はその他の理由によりドセタキセルによる治療を行うことができなかった患者とした。

BAY 88-8223 55kBq/kg 又は生理食塩液（プラセボ群）を 4 週ごとに最大 6 回静脈内投与した。安全性解析対象集団（SAF）は、無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された被験者を対象とした。

安全性評価項目は、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、心電図及び理学的検査とした。

治験薬投与期間は初回投与から最終投与 4 週までの期間（通常 24 週間）とし、追跡調査期間は治験薬の最終投与後 4 週から初回投与後 3 年が経過するまでとした。

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 TEAE とした。最終投与後 12 週を過ぎた期間は、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した有害事象のみ報告された。治験責任（分担）医師は、治験薬投与期間終了後から初回投与後 36 ヵ月までの追跡調査期間中も被験者の評価を行った。追跡調査期間中、初回投与の 1 年後までは 2 ヵ月に 1 回、その後は、3 年後まで 4 ヵ月に 1 回の間隔で評価を行った。治験責任（分担）医師は晩期毒性として、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍又は他の原発性悪性腫瘍などを評価した。

なお、心拍数で補正した QT（QTc）間隔延長の可能性を評価するため一部の実施医療機関で試験 BC1-06 のサブスタディを実施した。サブスタディでは、PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、QT 間隔、QTc 間隔及び波形の異常について評価した。主要評価項目は Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）とし、BAY 88-8223 群とプラセボ群の差の評価であった（2.7.2.3.2 参照）。

本試験については、中間解析(2010 年 10 月 14 日データカットオフ)及び 2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）の詳細は 2.7.6.6、クロスオーバーを含む 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日データベースロックにおける詳細は 2.7.6.7 に示す。臨床的安全性の項においては、特に断りのない限り本臨床的安全性では 2011 年 7 月カットオフ（2 回目の解析）の結果を示す。

2.7.4.1.1.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.4.1.1.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8、2.7.6.9

試験 BC1-02 は、有痛性骨転移を有し、緩和的な EBRT が適応となる前立腺癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱ相試験であった。

対象患者は、緩和的な EBRT が適応となり、有痛性のがん関連病変を 2 つ以上有するもの、若しくは有痛性のがん関連病変を 1 つ有し、かつ、2 週間以上の間隔で測定した前立腺特異抗原（PSA）が 2 回以上連続して 5ng/mL 以上であった前立腺癌患者とした。

BAY 88-8223 55kBq/kg 又は生理食塩液（プラセボ群）を 4 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。

治験薬投与期間は初回投与から 12 週間とし、追跡調査期間は初回投与後 12 週から初回投与後 24 ヵ月までとした。

安全性評価項目は、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、理学的検査とした。各来院時に、治験責任（分担）医師は、Eastern Cooperative Oncology Group Perfomance Status（ECOG-PS）及び病勢進行の評価を行った。

治験薬投与期間中及び最終投与後 4 週以内に発現した有害事象は、治験薬との関連性の有無にかかわらず、すべて報告された。最終投与後 4 週を過ぎて発現した有害事象については、治験責任（分担）医師が治験薬と関連がある（「関連あり」又は「不明」）と判断した場合のみ報告された。

晩期毒性（白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血又は原発性骨腫瘍）の評価は、治験薬の初回投与後 24 ヵ月まで行った。

2.7.4.1.1.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10、2.7.6.11

試験 BC1-03 は、有痛性骨転移を有する CRPC 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、用量反応、第Ⅱ相試験であり、4 用量の BAY 88-8223 を単回投与した際の骨痛緩和を評価した。

対象患者は、病勢進行が確認され、過去 6 週間以内の骨シンチグラフィーで確認された多発性骨転移を有し、適切な鎮痛剤使用下でも骨痛〔簡易疼痛調査（BPI）の「平均の疼痛」のスコアが 2 以上で、骨シンチグラフィーの取込み増大部位と関連性がある骨痛〕を有する CRPC 患者とした。

BAY 88-8223 の 6、28、55 及び 110kBq/kg を単回静脈内投与した。

治験薬投与後期間は BAY 88-8223 単回投与から第 16 週までとし、追跡調査期間は第 16 週から第 24 ヵ月までとした。

安全性評価項目は、有害事象、骨型アルカリホスファターゼ（ALP）及び PSA を含む臨床検査、理学的検査とした。

有害事象は、BAY 88-8223 投与後に発現した事象とした。発現日が治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）の有害事象、又は発現日が 2 回目投与から 4 週間以内の有害事象は、すべて報告することとした。追跡調査期間（第 16 週から第 24 ヵ月）中は、治験薬と関連があると判断された有害事象のみを報告することとした。

晩期毒性の可能性に関する情報（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血又は原発性骨腫瘍）も記録した。

2.7.4.1.1.2.3 試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5

試験 BC1-04 は、骨転移を有する非症候性又は症候性の CRPC 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、反復投与、並行群間、用量検討、第Ⅱ相試験であった。

対象患者は、組織学的又は細胞学的に前立腺癌が確認されており、症候性又は非症候性で、PSA 上昇に基づき去勢抵抗性が確認され、骨シンチグラフィーで多発性骨転移が確認されている患者とした。

BAY 88-8223 の 28、55 又は 88kBq/kg を 6 週ごとに最大 3 回静脈内投与した。

治験薬投与期間はBAY 88-8223の初回投与から12週間とし、治験薬投与後期間はBAY 88-8223の最終投与から12週間とした。追跡調査期間は、第24週の評価後から第24ヵ月までの期間とした。

安全性評価項目は、有害事象、理学的検査、ECOG-PS、病変の広がり程度（EOD）、臨床検査、晩期毒性及び病勢進行とした。

有害事象は、BAY 88-8223 の初回投与から第 24 週までに発現又は悪化したすべての事象とし、治験薬との関連の有無にかかわらず、すべて報告した。第24週から第24ヵ月までに発現した重篤な有害事象を含む有害事象は、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した場合に限り報告した。骨関連事象及び晩期毒性（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血及び原発性骨腫瘍又はその他の重篤な疾患など）の可能性に関する情報は、BAY 88-8223の初回投与から最長24ヵ月後まで収集した。

2.7.4.1.1.2.4　試験BC1-09

参照項目：2.7.6.13

試験 BC1-09 は、骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者を対象とし、BAY 88-8223 の安全性及び有効性を検討する探索的、非盲検、非無作為化、第Ⅱ相試験であった。

対象患者は、組織学的及び細胞学的に原発性乳癌が確認された患者で、内分泌療法中に病勢進行し、過去 12 週間以内に平面骨シンチグラフィー又は単光子放射型コンピューター断層撮影（SPECT）による検査で 1 ヵ所以上の放射線照射を受けていない骨転移が確認されている患者とした。

BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。

治験薬投与期間は BAY 88-8223 の初回投与から最終投与後 4 週までの約 16 週間とし、追跡調査期間は最終投与後 4 週を経過した時点から初回投与後 12 ヵ月までとした。

安全性評価項目は、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、バイタルサイン、理学的検査及び晩期毒性とした。

有害事象は、同意取得日から BAY 88-8223 の最終投与後 4 週以内に発現したすべての事象について報告することとした。BAY 88-8223 初回投与後に発現した有害事象を TEAE とした。BAY 88-8223 最終投与後 4 週を経過した時点から試験終了時までに発現した有害事象は、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した場合にのみ報告することとした。

2.7.4.1.1.3　国内第Ⅱ相試験（試験16430）

参照項目：2.7.6.12

試験 16430 は、骨転移を有する日本人の症候性 CRPC 患者を対象とし、BAY 88-8223 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験であった。

対象患者は、組織学的又は細胞学的に前立腺癌と診断されており、ドセタキセルの治療歴がある又はドセタキセルの治療を受ける予定がなく（ドセタキセルの適応とならない又はドセタキセルの治療を希望しない）、治験薬投与開始前 12 週間以内に実施した骨シンチグラフィーにて、2 ヵ所以上の骨転移が確認される患者とした。

BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに最大 6 回静脈内投与した。

治験薬投与期間は BAY 88-8223 の初回投与から最終投与後 4 週までとし、追跡調査期間は最終投与後 4 週から 12 週までとした。最終投与後 12 週から初回投与の 36 ヵ月後までを生存追跡調査期間とした。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、ECOG-PS とした。

BAY 88-8223 の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あらゆる事象を TEAE とした。治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象は、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には、必ず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癌が発現した場合は、治験薬との関連性及び発現時期を問わず重篤な有害事象として報告することとした。

本申請においては、最後の被験者の投与終了（EOT）から 12 週後の評価が終了した時点（2015 年 2 月 2 日データカットオフ）までの安全性を評価した結果を示す。

2.7.4.1.1.4　国外第 I 相試験

2.7.4.1.1.4.1　　試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1

試験 ATI-BC-1 は、骨転移を有する進行性の CRPC 又は乳癌患者を対象とした、多施設共同、非盲検、用量漸増試験であった。

対象患者は、組織学的又は細胞学的に乳癌又は前立腺癌であることが確認され、骨シンチグラフィーで骨転移を有すると診断された成人患者とした。

本試験は 2 つのパートに分けて実施した。試験パート 1a では、被験者を 5 段階の用量レベルから成るコホート（グループ 1～5）のいずれかに割付けた。グループ 1 の開始用量は 51kBq/kg とし、グループ 2、3、4 及び 5 において用量をそれぞれ 103、180、235 及び 276kBq/kg に増量して単回静脈内投与した。増量の際は、事前に決めた血液毒性の有無を評価した。

5 段階の用量での投与が終了した後、試験パート 1b を開始した。試験パート 1b では、「再投与」（グループ 6）として、パート 1a の被験者 2 例に対して、初回投与 10～11 ヵ月後に 2 回目の単回投与を行った。再投与では 1 回目と 2 回目の合計用量が 276kBq/kg となるように静脈内投与した。また、「反復投与」（グループ 7）として、被験者 3 例に対して、1 回 55kBq/kg の投与を 3 週ごとに 5 回（グループ 7a）、被験者 3 例に対して、1 回 138kBq/kg の投与を 6 週ごとに 2 回（グループ 7b）静脈内投与した。

追跡調査期間は、試験パート 1a では BAY 88-8223 投与後 8 週間とし、試験パート 1b では BAY 88-8223 の最終投与後 8 週間とした。

安全性評価項目は、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び理学的検査とした。

血液毒性の評価として、8 週間の追跡調査期間までの好中球数及び血小板数のベースラインから最下点までの低下を記録した。用量制限毒性（DLT）は、最下点が血小板数 20×10^9/L（グレード 3）未満又は好中球数 0.5×10^9/L 未満（グレード 4）となった場合とした。

2.7.4.1.1.4.2　試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2

試験 BC1-05 は、骨転移を有する非症候性又は症候性の CRPC 患者を対象とした、単施設、非盲検、第 I 相試験であった。

対象患者は、PSA の上昇に基づいて去勢抵抗性が確認され、過去 6 ヵ月以内の骨シンチグラフィーで骨転移が認められた前立腺癌患者とした。

BAY 88-8223 の 110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回静脈内投与した。

治験薬投与期間は初回投与から 2 回目投与の 6 週間後までの 12 週間とし、追跡調査期間は初回投与の 12 週間後から 12 ヵ月後までの期間とした。

安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査及び臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）とした。

追跡調査期間中の初回投与から 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に、晩期毒性（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍及び他の疾患）に関する情報について記録した。

2.7.4.1.1.4.3　試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3

試験 BC1-08 は、骨転移を有する CRPC 患者を対象とした、単施設、非盲検、単回投与、用量漸増、第 I 相試験であった。

対象患者は、画像診断又は PSA の上昇によって骨転移及び病勢進行が確認された CRPC（無症候又は症候性）患者とした。

BAY 88-8223 の 3 用量（55、110、221kBq/kg）を、用量漸増試験法で低用量から順次、単回静脈内投与し、検討した（1 コホートあたり 3～6 例）。6 週間の安全性評価を実施した後、治療効果がみられ安全性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、任意で BAY 88-8223 の 2 回目投与（55kBq/kg の固定用量）をしてもよいこととした。

治験薬投与期間は初回投与から 12 週間とし、追跡調査期間は初回投与の 12 週間後から 12 ヵ月後までとした。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査、晩期毒性、骨髄生検とした。

最終投与後の 12 週間以内に発現した有害事象はすべて報告することとした。それより後に発現した重篤な有害事象を含む有害事象については、治験責任（分担）医師が BAY 88-8223 と関連があると判断した場合に限り報告した。

晩期毒性の評価については、各追跡調査来院時に、治験責任（分担）医師が急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血及び原発性骨腫瘍の有無を確認した。

2.7.4.1.1.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4

試験 15354 は、骨転移を有する日本人の CRPC 患者を対象として、BAY 88-8223 単回投与時の安全性、体内分布、線量測定及び薬物動態（PK）を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅰ相試験であった。

対象患者は、組織学的又は細胞学的に前立腺癌であり、画像診断又は PSA によって進行性去勢抵抗性転移性疾患が確認され、骨シンチグラフィーで骨転移が 2 ヵ所以上確認された患者とした。

1 コホートあたり 3 例で構成される 6 例に、コホート 1 では初回投与量 55kBq/kg、コホート 2 では初回投与量 110kBq/kg を単回静脈内投与した。2 回目以降の投与量はすべての被験者で 55kBq/kg とし、コホート 1 は計 6 回まで、コホート 2 は計 5 回まで、4 週ごとに投与した。また、拡大コホートで被験者を 13 例追加し、BAY 88-8223 の 55kBq/kg を 4 週ごとに計 6 回まで投与した。

治験薬投与期間は、BAY 88-8223 の初回投与（サイクル 1）の 28 日目まで、又は 2 サイクル目以降の投与を行った場合は最終投与 14 日後までとした。コホート 1 及び 2 の 28 日間、又は拡大コホートの 8 日間被験者は入院し、安全性評価を行った。追跡調査期間は初回投与 36 ヵ月後までとし、最終投与から 4、8 及び 12 週後並びに 6 ヵ月後、以後 6 ヵ月ごとに安全性評価を実施した。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、心電図及び ECOG-PS とした。

BAY 88-8223 の初回投与から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象を TEAE とした。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。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3、2.7.6.7.3

中間解析

中間解析までに無作為割付けされた 809 例のうち、762 例〔BAY 88-8223 群：93.9%（508/541 例）、プラセボ群：94.8%（254/268 例）〕に治験薬が 1 回以上投与された。治験薬未投与の被験者は、治験薬投与前に中止した被験者〔1.8%（10/541 例）、1.9%（5/268 例）〕、又は試験に組入れられているが、データカットオフ時点で初回投与を受けていない被験者であった。被験者番号 026/014 は、プラセボ群に割付けられたが、第 0 週に BAY 88-8223 が投与されたため、intention to treat（ITT）ではプラセボ群に、SAF では BAY 88-8223 群に含められた。このため、SAF の BAY 88-8223 群は 509 例、プラセボ群は 253 例となった。

ITT は、無作為割付けされたすべての被験者を含めた。ITT における治験薬の投与回数の中央値は、BAY 88-8223 群で 6.0 回、プラセボ群で 4.0 回であった。治験薬の投与期間（中央値）に、投与群間で差がみられた（BAY 88-8223 群：141.0 日、プラセボ群：113.0 日）。

2 回目の解析

被験者の内訳及び投与状況を表 2.7.4.1- 3 に示す。

無作為割付けされた 921 例のうち、901 例〔BAY 88-8223 群：600 例（97.7%、600/614 例）、プラセボ群：301 例（98.0%、301/307 例）〕に治験薬が 1 回以上投与された。無作為割付けされたが治験薬が投与されなかった被験者は 20 例であった。上述のとおり、被験者番号 026/014 は ITT ではプラセボ群に、SAF では BAY 88-8223 群に含められたため、SAF の BAY 88-8223 群は 600 例、プラセボ群は 301 例であった。

ITT において、593 例（64.4%、593/921 例）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は BAY 88-8223 群（61.4%、377/614 例）でプラセボ群（70.4%、216/307 例）と比べて低かった。試験中止の主な理由は、死亡（41.5%、382/921 例）であり、その割合は BAY 88-8223 群（39.1%、240/614 例）でプラセボ群（46.3%、142/307 例）と比べて低かった。治験薬投与期間中に試験を中止したのは 336 例（36.5%、336/921 例）であり、BAY 88-8223 群（32.7%、201/614 例）ではプラセボ群（44.0%、135/307 例）と比べて低かった。試験を中止した残りの 257 例（27.9%、257/921 例）は、3 年間の追跡調査期間中に試験を中止した。追跡調査期間中に試験を中止した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（28.7%、176/614 例）とプラセボ群（26.4%、81/307 例）で同程度であった。このうち、データカットオフまでに 3 年間の追跡調査期間を完了した被験者はいなかった。

SAF における治験薬の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 回であった。治験薬の投与期間（中央値）は、BAY 88-8223 群（141.0 日間）の方がプラセボ群（128.0 日間）より長かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 22.1.A）。

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日データベースロック

20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日データベースロックのデータでは、921 例が組入れ期間終了までに組入れられ、その内訳は、BAY 88-8223 群 614 例、プラセボ群 307 例であった。プラセボ群のうち 26 例が、治験薬投与期間完了後に、BAY 88-8223 を投与するクロスオーバー群に組入れられた。このうち 24 例（92.3%、24/26 例）が BAY 88-8223 の投与を 1 回以上受け、2 例は BAY 88-8223 の投与を受けなかった。

表 2.7.4.1- 3 被験者の内訳及び投与状況（試験 BC1-06、2 回目の解析、ITT）

Disposition	BAY 88-8223	Placebo	Overall
Number of subjects enrolled	614	307	921
Number (%) of subjects randomized (ITT population)	614 (100)	307 (100)	921 (100)
Number (%) of subjects included in the Safety population	600 (97.7)[a]	301 (98.0)[a]	901 (97.8)
Number (%) of subjects treated	599 (97.6)[a]	302 (98.4)[a]	901 (97.8)
Received only 1 injection	18 (2.9)	21 (6.8)	39 (4.2)
Received only 2 injections	37 (6.0)	36 (11.7)	73 (7.9)
Received only 3 injections	48 (7.8)	37 (12.1)	85 (9.2)
Received only 4 injections	60 (9.8)	34 (11.1)	94 (10.2)
Received only 5 injections	49 (8.0)	29 (9.4)	78 (8.5)
Received all 6 injections[b]	387 (63.0)	145 (47.2)	532 (57.8)
Number (%) of subjects withdrawn early from the study	377 (61.4)	216 (70.4)	593 (64.4)
Withdrawn during the treatment period	201 (32.7)	135 (44.0)	336 (36.5)
Withdrawn during the 3-year follow-up period	176 (28.7)	81 (26.4)	257 (27.9)
Primary reason for early withdrawal from the study			
AE	30 (4.9)	22 (7.2)	52 (5.6)
Subject request	44 (7.2)	21 (6.8)	65 (7.1)
Investigator request	13 (2.1)	7 (2.3)	20 (2.2)
Death	240 (39.1)	142 (46.3)	382 (41.5)
Lost to follow-up	4 (0.7)	0	4 (0.4)
Other	10 (1.6)	3 (1.0)	13 (1.4)
Disease Progression	35 (5.7)	21 (6.8)	56 (6.1)
Missing	1	0	1
Number (%) of subjects withdrawn relative to first injection			
Before first injection	13 (2.1)	5 (1.6)	18 (2.0)
Within 1 week	1 (0.2)	0	1 (0.1)
1 - < 4 weeks	5 (0.8)	4 (1.3)	9 (1.0)
4 - < 8 weeks	16 (2.6)	14 (4.6)	30 (3.3)
8 - < 12 weeks	16 (2.6)	19 (6.2)	35 (3.8)
12 - < 16 weeks	24 (3.9)	28 (9.1)	52 (5.6)
16 - < 20 weeks	31 (5.0)	19 (6.2)	50 (5.4)
20 - < 24 weeks	34 (5.5)	12 (3.9)	46 (5.0)
24 - < 52 weeks	136 (22.1)	72 (23.5)	208 (22.6)
> 52 weeks	97 (15.8)	42 (13.7)	139 (15.1)
Missing[c]	4 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.5)
Number (%) of subjects who entered 3-year follow-up period[d]	371 (60.4)	158 (51.5)	529 (57.4)

AE: adverse event, ITT: intention to treat

Note Percentages were calculated based on the number of subjects randomized in each treatment group and overall.

a: Subject 026/014 was randomized to placebo but received BAY 88-8223 at Week 0. Hence, this subject is summarized as randomized in the ITT population (placebo group) and in the BAY 88-8223 group for the Safety population. In this summary this subject is counted as having received BAY 88-8223 in the Safety population row only.

b: Eight subjects received all 6 injections but were not included in the “completed all 6 injections” count because their Treatment Completion Page has not yet been received; 6 subjects in the BAY 88-8223 group and 2 subjects in the placebo group.

c: Five subjects (Subjects 040/008, 043/006, 128/002, 154/005 and 155/008) had missing dates of withdrawal.

d: No subject had completed the 3-year follow-up period at the time of data cut-off.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 1.2, 1.3

2.7.4.1.2.2　国外第Ⅱ相試験

2.7.4.1.2.2.1　試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3、2.7.6.9.3

SAF は、本試験に組入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。本試験では、最大の解析対象集団（FAS）も、治験薬を 1 回以上投与された被験者としたため、SAF と FAS は同一であった。

被験者の内訳及び投与状況を表 2.7.4.1- 4 に示す。

SAF の被験者数は 64 例で、その内訳は、BAY 88-8223 群 33 例、プラセボ群 31 例であった。4 回の投与を完了した被験者の割合は BAY 88-8223 群（85%）の方がプラセボ群（68%）より高かった。更に、第 12 ヵ月の追跡調査来院を完了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。12 ヵ月間の追跡調査期間中の中止理由で最も多かったのは両投与群共に死亡であった（BAY 88-8223 群 30%、プラセボ群 39%）。24 ヵ月後の結果もおおむね同様であった。

表 2.7.4.1- 4 被験者の内訳及び投与状況（試験 BC1-02）

	BAY 88-8223	Placebo	Total
Included in	33 (100)	31 (100)	64 (100)
Safety analysis set[a]	33 (100)	31 (100)	64 (100)
Full analysis set[b]	33 (100)	31 (100)	64 (100)
Per protocol set[c]	31 (94)	27 (87)	58 (91)
Given 1st injection	33 (100)	31 (100)	64 (100)
2nd injection	32 (97)	27 (87)	59 (92)
3rd injection	30 (91)	22 (71)	52 (81)
4th injection	28 (85)	21 (68)	49 (77)
Completed 16 week visit	29 (88)	22 (71)	51 (80)
6 month visit	27 (82)	20 (65)	47 (73)
12 month visit	19 (58)	12 (39)	31 (48)
18 month visit	13 (39)	5 (16)	18 (28)
24 month visit	10 (30)	3 (10)	13 (20)
Withdrawn within 12 months	14 (42)	19 (61)	33 (52)
Main reasons for withdrawal			
AE	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Consent withdrawn		5 (16)	5 (8)
Death	10 (30)	12 (39)	22 (34)
Other	3 (9)	1 (3)	4 (6)

AE: adverse event

Figures denote number (%) of patients.

a: Safety analysis set: All patients who received at least one dose of study medication. Therefore, the safety analysis set was the same as the full analysis set.

b: Full analysis set: All patients who received at least one dose of study medication.

c: Per protocol set: All patients from the full analysis set who received at least two doses of study medication; fulfilled all inclusion and none of the exclusion criteria (except deviations that were accepted in notes to the file); and did not experience other protocol deviations or other events that may affect study results.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.1.1, 14.1.1.4, 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 1

2.7.4.1.2.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3、2.7.6.11.3

SAF は BAY 88-8223 を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。ITT も BAY 88-8223 を 1 回以上投与されたすべての被験者としたため、SAF と ITT は同一であった。

第 12 ヵ月までの被験者の内訳及び投与状況を表 2.7.4.1- 5 に示す。

100 例が BAY 88-8223 の 4 用量（6、28、55 及び 110kBq/kg）の投与群に無作為割付けされた。22 例が 16 週間の治験薬投与後期間に試験を中止し、このうち 12 例は死亡による中止であった。34 例が第 12 ヵ月まで完了した。

表 2.7.4.1- 5 被験者の内訳及び投与状況（第 12 ヵ月、試験 BC1-03、無作為割付けされた被験者）

BAY 88-8223 dose	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg	Total
Included in					
Safety analysis set	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
Intention to treat	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
Per protocol set	26 (100)	24 (96.0)	20 (80.0)	23 (95.8)	93 (93.0)
Randomized	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
Injected with BAY 88-8223	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
Week 2 or later	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
Week 4 or later	26 (100)	24 (96.0)	24 (96.0)	23 (95.8)	97 (97.0)
Week 8 or later	21 (80.8)	20 (80.0)	23 (92.0)	22 (91.7)	86 (86.0)
Week 12 or later	21 (80.8)	19 (76.0)	21 (84.0)	21 (87.5)	82 (82.0)
Week 16 or later	17 (65.4)	18 (72.0)	20 (80.0)	18 (75.0)	73 (73.0)[a]
Completed 16 weeks	19 (73.1)	18 (72.0)	20 (80.0)	21 (87.5)	78 (78.0)[b]
Withdrawn within 16 weeks	7 (26.9)	7 (28.0)	5 (20.0)	3 (12.5)	22 (22.0)
Death	4 (15.4)	5 (20.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
Other	1 (3.8)	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	6 (6.0)
Consent withdrawn	2 (7.7)	0	1 (4.0)	0	3 (3.0)
AE	0	1[d] (4.0)	0	0	1 (1.0)
Month 6 or later	12 (46.2)	11 (44.0)	12 (48.0)	14 (58.3)	49 (49.0)
Month 9 or later	11 (42.3)	7 (28.0)	10 (40.0)	11 (45.8)	39 (39.0)
Month 12 or later	10 (38.5)	6 (24.0)	8 (32.0)	8 (33.3)	32 (32.0)
Completed 12 months	11 (42.3)	6 (24.0)	8 (32.0)	9 (37.5)	34 (34.0)[c]
Withdrawn Week 16 to Month 12	8 (30.8)	12 (48.0)	12 (48.0)	12 (50.0)	44 (44.0)
Death	6 (23.1)	6 (24.0)	7 (28.0)	10 (41.7)	29 (29.0)
Other	0	6 (24.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
Consent withdrawn	1 (3.8)	0	1 (4.0)	0	2 (2.0)
AE	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)

AE: adverse event

Figures denote number (%) of patients.

a: Patients 1407, 1603, 1609, 2303 and 7002 did not have a visit at Week 16. However, they were not withdrawn within the 16-week post-treatment period.

b: Patients 1010, 1016 and 1702 were withdrawn at Week 16; they are included in the number who completed 16 weeks.

c: Patients 1305 and 1707 did not have a visit at Month 12. However, they were not withdrawn within the 12-month follow-up period.

d: Patient 4001 was withdrawn due to an AE but died within 16 weeks after injection.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.1.1, 14.1.1.16W.1, 14.1.1.16W.4

第 16 週以降の追跡調査期間中、治験責任（分担）医師の判断により BAY 88-8223 の 2 回目の投与（固定用量 55kBq/kg）を被験者に提案してもよいこととした。2 回目投与を行ったのは 6 例で、内訳は、6kBq/kg 群で 0 例、28kBq/kg 群で 1 例、55kBq/kg 群で 3 例、110kBq/kg 群で 2 例であった。

8 例が第 24 ヵ月を完了し、内訳は、6kBq/kg 群で 4/26 例（15.4%）、28kBq/kg 群で 1/25 例（4.0%）、55kBq/kg 群で 2/25 例（8.0%）、110kBq/kg 群で 1/24 例（4.2%）であった。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に中止した被験者は 26 例で、死亡による中止が 20 例であった。

2.7.4.1.2.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3

被験者の内訳及び投与状況を表 2.7.4.1- 6 に示す。本試験に組入れられ、BAY 88-8223 を 1 回以上投与された 122 例を SAF に含めた。被験者の内訳は、28kBq/kg 群で 41 例、55kBq/kg 群で 39 例、88kBq/kg 群で 42 例であった。投与回数が 3 回の被験者は、28kBq/kg 群で 38 例（92.7%）、55kBq/kg 群で 34 例（87.2%）、88kBq/kg 群で 35 例（83.3%）であった。

表 2.7.4.1- 6 被験者の内訳及び投与状況（試験 BC1-04）

BAY 88-8223 dose	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	Total
Included in				
Safety analysis set[a]	41 (33.6)	39 (32.0)	42 (34.4)	122 (100)
Intention to treat[b]	41 (33.6)	40 (32.8)	41 (33.6)	122 (100)
Per protocol set[c]	37 (33.0)	36 (32.1)	39 (34.8)	112 (100)
Injections for safety analysis set	n=41	n=39	n=42	n=122
Received only 1 injection	2 (4.9)	2 (5.1)	3 (7.1)	7 (5.7)
Received only 2 injections	1 (2.4)	3 (7.7)	4 (9.5)	8 (6.6)
Received all 3 injections	38 (92.7)	34 (87.2)	35 (83.3)	107 (87.7)
Withdrawals for safety analysis set	n=41	n=39	n=42	n=122
Total withdrawals (from Day of 1st injection to Month 24)	30 (73.2)	25 (64.1)	31 (73.8)	86 (70.5)
Death	24 (58.5)	19 (48.7)	19 (45.2)	62 (50.8)
Disease progression	4 (9.8)	8 (20.5)	8 (19.0)	20 (16.4)
AE	3 (7.3)	1 (2.6)	2 (4.8)	6 (4.9)
Investigator's request	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Patient's request	0	0	1 (2.4)	2 (1.6)
Other	5 (12.2)	4 (10.3)	5 (11.9)	14 (11.5)
Withdrawal at or before Week 24	9 (22.0)	8 (20.5)	9 (21.4)	26 (21.3)
Main reasons for withdrawal				
AE	3 (7.3)	1 (2.6)	2 (4.8)	6 (4.9)
Disease progression	1 (2.4)	4 (10.3)	4 (9.5)	9 (7.4)
Death	8 (19.5)	6 (15.4)	3 (7.1)	17 (13.9)
Investigator's request	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Patient's request	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Other	1 (2.4)	2 (5.1)	1 (2.4)	4 (3.3)
Withdrawal after Week 24 and before Month 12	5 (12.2)	6 (15.4)	11 (26.2)	22 (18.0)
Death	4 (9.8)	3 (7.7)	7 (16.7)	14 (11.5)
Disease progression	2 (4.9)	3 (7.7)	2 (4.8)	7 (5.7)
Other	0	1 (2.6)	2 (4.8)	3 (2.5)
Withdrawal after Month 12 and before Month 24	16 (39.0)	11 (28.2)	11 (26.2)	38 (31.1)
Death	12 (29.3)	10 (25.6)	9 (21.4)	31 (25.4)
Disease progression	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (4.8)	4 (3.3)
Patient's request	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
Other	4 (9.8)	1 (2.6)	2 (4.8)	7 (5.7)

AE: adverse event

Figures denote number (%) of patients.

Note One patient was randomised to the 55 kBq/kg dose group but in error was treated with 88 kBq/kg. The patient is included in the safety and per protocol sets as treated (88 kBq/kg) and in the intention to treat set as randomised (55 kBq/kg).

a: Safety analysis set: All patients who received at least one dose of study medication.

b: Intention to treat: All patients who received at least one dose of study medication and had at least one post-baseline visit.

c: Per protocol set: All patients who received at least two doses of study medication with an interval of 6 weeks ± 10 days, a baseline PSA >10 ng/mL, and at least two post-baseline measurements of PSA separated by at least 19 days.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.1.3, 14.1.3.2.a, 14.1.1.5.a, 14.1.1.6.a, 14.1.1.7.a, 14.1.1.8.a

第 24 週までの期間（治験薬投与期間及び治験薬投与後期間）を完了したのは、全体で 122 例中 96 例（78.7%）であり、各投与群における割合は同程度であった（28kBq/kg 群：78.0%、55kBq/kg 群：79.5%、88kBq/kg 群：78.6%）。第 12 ヵ月の追跡調査を完了した被験者は全体で 60.7%（65.9%、64.1%、52.4%）、第 24 ヵ月の追跡調査を完了した被験者は全体で 29.5%（26.8%、35.9%、26.2%）であった（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.1.1.2）。

第 24 週までに試験を中止した被験者は、全体で 26 例（21.3%）、第 24 週から第 12 ヵ月までに試験を中止した被験者は 22 例（18.0%）、第 12 ヵ月から第 24 ヵ月までに試験を中止した被験者は 38 例（31.1%）であった。最も多かった試験中止の理由は死亡であった。

2.7.4.1.2.2.4　試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3

本試験に組入れられた 23 例のうち、14 例が追跡調査期間を含むすべての試験期間を完了し、9 例が試験を完了しなかった。

23 例のうち、BAY 88-8223 投与を完了しなかったのは 8 例であった。BAY 88-8223 投与を完了した 15 例のうち、6 例が追跡調査来院を完了しなかった。

BAY 88-8223 投与を完了した 15 例（65.2%）が、BAY 88-8223 の 55kBq/kg の 4 回投与を受けた。BAY 88-8223 が 3 回以上投与されたのは 19 例（82.6%）であり、2 回以上投与されたのは全例の 23 例であった。BAY 88-8223 の平均投与量は目標とする用量とほぼ同程度であった。

2.7.4.1.2.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3

本試験には 67 例が組入れられ、49 例が 1 回以上の BAY 88-8223 投与を受けた。データカットオフ時点（2015 年 2 月 2 日）で 21 例が治験薬投与期間に投与を中止し、28 例が完了した。投与中止の主な理由は、臨床的に確認された病勢進行（12 例、57.1%）、放射線学的に確認された病勢進行（4 例、19.0%）、臨床的な病勢進行に関連しない有害事象（2 例、9.5%）、治験薬の供給困難（2 例、9.5%）及び同意撤回（1 例、7.1%）であった。

37 例が追跡調査期間を完了し、12 例は同意撤回（5 例、41.7%）又は追跡不能（7 例、58.3%）により追跡調査を中止した。

BAY 88-8223 の投与回数の中央値は 6.0 回〔平均値±標準偏差（SD）：4.9±1.5 回〕、各投与間隔の中央値は 29.0 日であった。28 例が 6 回すべての投与を受けた。

BAY 88-8223 の投与回数の中央値は、試験 BC1-06 と本試験で同じであった。

2.7.4.1.2.4　国外第Ⅰ相試験

2.7.4.1.2.4.1　試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3

合計 31 例（前立腺癌 21 例／乳癌 10 例）を本試験に組入れた。パート 1a（単回投与）では 25 例中 24 例が試験を完了した。パート 1b（再投与）では対象となったパート 1a の 2 例が再投与を完了した。パート 1b（反復投与）では新たに 6 例（グループ 7a：3 例、グループ 7b：3 例）を組入れ、グループ 7a では 2 例が 5 回の投与を完了し、グループ 7b では 1 例が 2 回の投与を完了した。

パート 1a の 1 例が、前立腺癌の進行のため試験を中止した。パート 1b の 3 例が、原疾患に関連すると判断された有害事象のため試験を中止した。

2.7.4.1.2.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3

本試験には 6 例が組入れられた。すべての被験者に BAY 88-8223 の 110kBq/kg が 6 週ごとに 2 回静脈内投与された。1 例（被験者番号 103）は、重篤な有害事象（CTCAE グレード 2 の貧血）で入院したため 2 回目の投与を延期した。試験の中止例は、追跡調査期間に 2 例認められ、中止理由は、1 例が病勢進行による死亡のため、他の 1 例が体調不良により第 12 ヵ月に来院しなかったためであった。試験完了例は 4 例であった。

2.7.4.1.2.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3

本試験には 10 例が組入れられた。BAY 88-8223 の 55kBq/kg 群及び 110kBq/kg 群が各 3 例、221kBq/kg 群が 4 例であった。6 例（各投与群 2 例）が試験を完了し、4 例が試験を中止した。死亡例は各投与群 1 例で、55kBq/kg 群の 1 例は、初回投与から 109 日後に疾患進行により死亡、110kBq/kg 群の 1 例は、初回投与から 9 ヵ月後に死亡、221kBq/kg 群の 1 例は、初回投与から 3 ヵ月後に死亡した。221kBq/kg 群の 1 例は初回投与から 5 週間後に同意撤回した。

投与回数が 2 回の被験者は各投与群で 2 例であった。

2.7.4.1.2.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3

本試験にはデータカットオフ時点（2014 年 3 月 6 日）までに 23 例が組入れられ、このうち 19 例が BAY 88-8223 の投与を受けた（コホート 1：3 例、コホート 2：3 例、拡大コホート：13 例）。10 例（3 例、2 例、5 例）が投与を完了し、9 例（0 例、1 例、8 例）が投与を中止した。

BAY 88-8223 投与を完了できなかった被験者に対しても追跡調査を行った。7 例（2 例、1 例、4 例）が最終投与から 12 週間の追跡調査期間を完了し、12 例（1 例、2 例、9 例）が追跡調査を中止した。

SAF において、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。

2.7.4.1.2.6 国内外試験における累積投与量

用量漸増試験 ATI-BC-1 での BAY 88-8223 の最大投与量は 276kBq/kg 単回投与であり、DLT は認められなかった。第Ⅱ相試験の試験 BC1-04 での最大累積投与量は 12 週間で 88kBq/kg の 3 回投与、試験 BC1-02 では 12 週間で 55kBq/kg の 4 回投与であった。第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）の最大累積投与量は 20 週間で 55kBq/kg の 6 回投与であった。国内第Ⅰ相試験（試験 15354）及び国内第Ⅱ相試験（試験 16430）での最大累積投与量は、20 週間で 55kBq/kg の 6 回投与であった。

累積投与量が、用量漸増試験での単回最大投与量を上回った場合もあるが、いずれも 1 回の投与量が単回最大投与量を上回ることはなかった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.1.4

人口統計学的及びベースライン特性

中間解析

SAF の 762 例では、大多数の被験者が白人で平均年齢は 70.4 歳であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は両投与群でおおむね均衡していた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 2.1）。

2 回目の解析

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1- 7 に示す。

概して、両投与群間で人口統計学的及びベースライン特性に差異は認められなかった。SAF の大多数は白人で、平均年齢は 70.4 歳であった。半数を上回る被験者では、ALP が 220U/L 未満で、ドセタキセルの治療歴があり、無作為割付け時にビスホスホネートの治療を受けていなかった。

表 2.7.4.1- 7 人口統計学的及びベースライン特性（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

		BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301	Overall N=901
Age (years)	n	600	301	901
	Mean (SD)	70.2 (8.08)	70.8 (7.74)	70.4 (7.97)
	Median	71.0	71.0	71.0
	Min - Max	49 - 90	44 - 89	44 - 90
Age category, n (%)	<65 years	153 (25.5)	71 (23.6)	224 (24.9)
	65 - 75 years	278 (46.3)	142 (47.2)	420 (46.6)
	>75 years	169 (28.2)	88 (29.2)	257 (28.5)
Race, n (%)	Caucasian	562 (93.7)	284 (94.4)	846 (93.9)
	Hispanic	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
	Black	10 (1.7)	3 (1.0)	13 (1.4)
	Asian	21 (3.5)	12 (4.0)	33 (3.7)
	Other	6 (1.0)	1 (0.3)	7 (0.8)
Weight (kg)	n	596	299	895
	Mean (SD)	83.1 (14.68)	82.8 (14.85)	83.0 (14.73)
	Median	82.3	82.0	82.0
	Min - Max	40 - 139	47 - 130	40 - 139
Total ALP, n (%)	<220 U/L	345 (57.5)	165 (54.8)	510 (56.6)
	≥220 U/L	255 (42.5)	136 (45.2)	391 (43.4)
Current use of bisphosphonates, n (%)	Yes	244 (40.7)	120 (39.9)	364 (40.4)
	No	356 (59.3)	181 (60.1)	537 (59.6)
Any prior use of docetaxel, n (%)	Yes	347 (57.8)	171 (56.8)	518 (57.5)
	No	253 (42.2)	130 (43.2)	383 (42.5)
ECOG-PS grade[a], n (%)	0	162 (27.0)	77 (25.7)	239 (26.6)
	1	366 (61.0)	183 (61.0)	549 (61.0)
	2	71 (11.8)	39 (13.0)	110 (12.2)
	3	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
	Missing, n	0	1	1
WHO ladder for cancer pain, n (%)	0	12 (2.0)	2 (0.7)	14 (1.6)
	1	251 (41.8)	136 (45.2)	387 (43.0)
	2	148 (24.7)	78 (25.9)	226 (25.1)
	3	189 (31.5)	85 (28.2)	274 (30.4)
EBRT within 12 weeks of screening, n (%)	Yes	98 (16.3)	47 (15.6)	145 (16.1)
	No	502 (83.7)	254 (84.4)	756 (83.9)

ALP: alkaline phosphatase, EBRT: external beam radiation therapy, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation, WHO: World Health Organization

a: Baseline was defined as the value recorded at screening.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 2.1

前治療

2 回目の解析

ITT において最も多く用いられた前治療は、抗アンドロゲン薬（BAY 88-8223 群：86.6%、プラセボ群：86.0%）及び細胞傷害性化学療法（58.1%、57.0%）で、いずれの割合も両投与群で同程度であった（表 2.7.4.1- 8）。前立腺癌に対する EBRT 施行歴ありの割合は、BAY 88-8223 群で 35.2%、プラセボ群で 29.0%であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。前

立腺全摘出術を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 19.4%、プラセボ群で 10.1%であり、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。

表 2.7.4.1- 8　前立腺癌及び骨転移の診断と前治療（試験 BC1-06、2 回目の解析、ITT）

Subject status	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	Overall N=921
Time since diagnosis of PC (months)[a], n	543	271	814
Mean (SD)	69.35 (46.406)	63.85 (48.793)	67.52 (47.256)
Median	58.83	52.00	56.82
Min - Max	7.6 - 312.5	1.2 - 347.2	1.2 - 347.2
Time since diagnosis of bone metastases[a] (months), n	526	258	784
Mean (SD)	30.51 (27.236)	30.05 (27.052)	30.36 (27.159)
Median	24.80	22.03	23.93
Min - Max	0.0 - 254.2	0.2 - 183.2	0.0 - 254.2
Time between diagnosis of PC and bone metastases (years), n, n (%)	484	234	718
<0[b]	38 (7.9)	31 (13.2)	69 (9.6)
0 - 1	167 (34.5)	95 (40.6)	262 (36.5)
1 - 5	152 (31.4)	57 (24.4)	209 (29.1)
>5	127 (26.2)	51 (21.8)	178 (24.8)
Missing, n	130	73	203
Extent of Disease (EOD) Grading, n (%)			
EOD 1 (<6 metastases)	101 (16.5)	38 (12.4)	139 (15.2)
EOD 2 (6-20 metastases)	258 (42.2)	146 (47.7)	404 (44.1)
EOD 3 (>20 lesions but not a Superscan)	198 (32.4)	92 (30.1)	290 (31.6)
EOD 4 (Superscan)	54 (8.8)	30 (9.8)	84 (9.2)
Missing, n	3	1	4
Received any previous treatment for PC, n (%)	605 (98.5)	303 (98.7)	908 (98.6)
Radical prostatectomy	119 (19.4)	31 (10.1)	150 (16.3)
External radiotherapy to the prostate	216 (35.2)	89 (29.0)	305 (33.1)
Brachytherapy	15 (2.4)	9 (2.9)	24 (2.6)
Orchiectomy bilateral	94 (15.3)	49 (16.0)	143 (15.5)
LHRH agonists	213 (34.7)	97 (31.6)	310 (33.7)
Antiandrogens	532 (86.6)	264 (86.0)	796 (86.4)
Cytotoxic chemotherapy	357 (58.1)	175 (57.0)	532 (57.8)
Bisphosphonates	122 (19.9)	55 (17.9)	177 (19.2)
Systemic radiotherapy	24 (3.9)	8 (2.6)	32 (3.5)
External radiotherapy to bone	307 (50.0)	149 (48.5)	456 (49.5)
Other	163 (26.5)	84 (27.4)	247 (26.8)

LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone, Max: maximum, Min: minimum, PC: prostate cancer, SD: standard deviation

a:　Calculation relative to time of randomization.

b:　Bone metastases discovered prior to diagnosis of prostate cancer.

Superscan is defined as diffuse, intense, skeletal uptake of the tracer with absent and renal background activity.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 3.1, 3.2, 4

併用療法

2 回目の解析

ほとんどの被験者（BAY 88-8223 群 97.6%、プラセボ群 98.4%）が、初回投与から最終投与後 12 週までに併用薬を 1 回以上使用していた。最終投与後 12 週から試験終了（EOS）までは、両投与群のすべての被験者が併用薬を使用していた。

各投与群で、初回投与から最終投与後 12 週までに多く使用された併用薬（50%以上）は、抗炎症薬／抗リウマチ薬／非ステロイド性抗炎症薬（BAY 88-8223 群：51.6%、プラセボ群：56.0%）、コルチコステロイドの全身投与（60.1%、72.6%）、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤とその予防薬（53.7%、60.3%）、ホルモン剤及び関連薬剤（82.4%、84.4%）、オピオイド（74.3%、78.8%）、その他の鎮痛剤及び解熱剤（62.1%、63.8%）であった。

また、両投与群の大多数の被験者はがんに関連する薬剤を併用しており、初回投与から最終投与後 12 週までに併用した被験者の割合は、ITT において BAY 88-8223 群で 91.4%、プラセボ群で 93.5%、最終投与後 12 週から EOS まででは、それぞれ 93.6%、95.0%であった。

前立腺癌に対する併用薬を表 2.7.4.1- 9 に示す。使用割合が最も高かった薬剤は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬であった（BAY 88-8223 群：82.6%、プラセボ群：84.4%）。LHRH 作動薬は、両側精巣摘出術未実施かつリン酸ポリエストラジオール未投与の被験者に対し、治験実施計画書の規定で投与が必要とされた。抗アンドロゲン薬を併用投与した被験者数は、BAY 88-8223 群でプラセボ群より少なく、特に治験薬投与期間ではその差異が顕著であった（23.5%、36.1%）。細胞傷害性化学療法を受けた被験者の割合は、投与終了（EOT）から 1 年後までの期間では、BAY 88-8223 群で 15.6%（85/545 例）、プラセボ群で 17.8%（48/269 例）であり、初回投与後 1 年から 2 年の間では BAY 88-8223 群（21.2%、51/241 例）でプラセボ群（28.7%、27/94 例）に比べて低かった。

疼痛緩和のために EBRT を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群（41.5%）でプラセボ群（48.2%）よりわずかに低かった。

無作為割付け時から EOT までに輸血を受けた被験者は約 22%（BAY 88-8223 群：22.6%、プラセボ群：23.1%）で、全血輸血（4.6%、7.8%）に比べ、赤血球の補充療法（18.2%、15.6%）の方が多かった。

表 2.7.4.1- 9 前立腺癌に対する併用薬（試験 BC1-06、2 回目の解析、ITT）

	BAY 88-8223 (N=614)			Placebo (N=307)		
Category	N[a]	n[b]	(%)	N[a]	n[b]	(%)
Concomitant Medication for Prostate Cancer[c]						
Number (%) of Patients Who Received a Concomitant Medication for Prostate Cancer	614	583	(95.0%)	307	295	(96.1%)
From Randomisation to 1st Injection	614	562	(91.5%)	307	287	(93.5%)
From 1st Injection to EOT	599	558	(93.2%)	302	287	(95.0%)
From EOT to 1 Year	545	509	(93.4%)	269	255	(94.8%)
From 1-2 Years	241	230	(95.4%)	94	90	(95.7%)
From 2-3 Years	31	29	(93.5%)	9	8	(88.9%)
Cytotoxic Drug						
Number (%) of Patients Who Received a Cytotoxic Drug	614	102	(16.6%)	307	53	(17.3%)
From Randomisation to 1st Injection	614	0	(0.0%)	307	0	(0.0%)
From 1st Injection to EOT	599	15	(2.5%)	302	12	(4.0%)
From EOT to 1 Year	545	85	(15.6%)	269	48	(17.8%)
From 1-2 Years	241	51	(21.2%)	94	27	(28.7%)
From 2-3 Years	31	10	(32.3%)	9	4	(44.4%)
LHRH Agonist[d]						
Number (%) of Patients Who Received an LHRH Agonist	614	507	(82.6%)	307	259	(84.4%)
From Randomisation to 1st Injection	614	497	(80.9%)	307	257	(83.7%)
From 1st Injection to EOT	599	490	(81.8%)	302	252	(83.4%)
From EOT to 1 Year	545	440	(80.7%)	269	224	(83.3%)
From 1-2 Years	241	193	(80.1%)	94	73	(77.7%)
From 2-3 Years	31	26	(83.9%)	9	5	(55.6%)
Antiandrogen[d]						
Number (%) of Patients Who Received an Antiandrogen	614	201	(32.7%)	307	132	(43.0%)
From Randomisation to 1st Injection	614	123	(20.0%)	307	93	(30.3%)
From 1st Injection to EOT	599	141	(23.5%)	302	109	(36.1%)
From EOT to 1 Year	545	154	(28.3%)	269	98	(36.4%)
From 1-2 Years	241	77	(32.0%)	94	39	(41.5%)
From 2-3 Years	31	7	(22.6%)	9	4	(44.4%)
Bisphosphonate[d]						
Number (%) of Patients Who Received a Bisphosphonate	614	316	(51.5%)	307	155	(50.5%)
From Randomisation to 1st Injection	614	252	(41.0%)	307	126	(41.0%)
From 1st Injection to EOT	599	273	(45.6%)	302	135	(44.7%)
From EOT to 1 Year	545	249	(45.7%)	269	125	(46.5%)
From 1-2 Years	241	130	(53.9%)	94	41	(43.6%)
From 2-3 Years	31	17	(54.8%)	9	4	(44.4%)
Steroid[d]						
Number (%) of Patients Who Received a Steroid	614	397	(64.7%)	307	238	(77.5%)
From Randomisation to 1st Injection	614	262	(42.7%)	307	135	(44.0%)
From 1st Injection to EOT	599	335	(55.9%)	302	199	(65.9%)
From EOT to 1 Year	545	322	(59.1%)	269	192	(71.4%)
From 1-2 Years	241	131	(54.4%)	94	58	(61.7%)
From 2-3 Years	31	17	(54.8%)	9	6	(66.7%)

表 2.7.4.1- 9 前立腺癌に対する併用薬（試験 BC1-06、2 回目の解析、ITT）（続き）

Category	BAY 88-8223 (N=614) N[a]	BAY 88-8223 (N=614) n[b] (%)	Placebo (N=307) N[a]	Placebo (N=307) n[b] (%)
Another Cancer-related Medication[c]				
Number (%) of Patients Who Received Another Cancer-related Medication	614	36 (5.9%)	307	18 (5.9%)
From Randomisation to 1st Injection	614	14 (2.3%)	307	2 (0.7%)
From 1st Injection to EOT	599	17 (2.8%)	302	5 (1.7%)
From EOT to 1 Year	545	24 (4.4%)	269	11 (4.1%)
From 1-2 Years	241	13 (5.4%)	94	8 (8.5%)
From 2-3 Years	31	2 (6.5%)	9	3 (33.3%)

EOT = end of treatment, LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone
Note End of treatment is considered 4 weeks after last injection.
a: number of subjects in time period.
b: number of subjects with medication in time period.
c : Excluding analgesics.
d : the concomitant medications were re-examined from the CSR and re-aggregated.
Source: 5.3.5.1.16 BC1-06_J-table 7/ Table 1/1

2.7.4.1.3.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.4.1.3.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.1.4

SAF における人口統計学的特性はおおむね両投与群で類似していた。平均年齢は BAY 88-8223 群（72.8 歳）とプラセボ群（71.7 歳）で類似していたが、75 歳以上の被験者の割合は BAY 88-8223 群の方が高かった〔BAY 88-8223 群：14/33 例（42%）、プラセボ群：9/31 例（29%）〕。

治験薬投与期間中及び追跡調査期間中に、EBRT に加え、他の疼痛緩和療法が行われた。これには抗炎症薬又は抗リウマチ薬、コルチコステロイド及び骨構造とミネラル化に影響を及ぼす薬剤（ビスホスホネート）などが含まれた。ベースライン時にオピオイドを使用していた被験者数は両群で類似していた。ベースライン後に弱オピオイドを使用開始した被験者数は、プラセボ群より BAY 88-8223 群の方が少なかった。ベースライン後に強オピオイドを使用開始した被験者数は同程度であった。全例が治験薬投与開始前 7 日以内に EBRT を受けていた。照射野の数は被験者あたり 1～3 ヵ所であった。照射部位で多かったのは、骨盤（37%）及び腰椎（24%）であった。被験者あたりの総照射面積は両投与群で同程度であった。

2.7.4.1.3.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.1.4

SAF では、被験者はすべて白人であった。全被験者の平均年齢は 68.9 歳で、各投与群の平均年齢は同程度であったが、75 歳未満の被験者の割合は、55kBq/kg 群〔84%（21/25 例）〕の方が他の群〔6kBq/kg 群：69%（18/26 例）、28kBq/kg 群：68%（17/25 例）、110kBq/kg 群：71%（17/24 例）〕よりわずかに高かった。

第 16 週までに 1 回以上の非薬物併用療法を受けた被験者は 100 例中 41 例であり、110kBq/kg 群（25.0%）で他の投与群（40.0～50.0%）に比べて割合がわずかに低かった。非薬物併用療法の多くは、輸血（全被験者の 23.0%）及び EBRT（全被験者の 26.0%）であった。110kBq/kg 群

では、他の投与群に比べて転移病変数が多く、ECOG-PS が高く、病状は重いものの、EBRT を施行した被験者の割合は 110kBq/kg 群（8.3%）で他の投与群（30.8～32.0%）に比べて低かった。

いずれの投与群においても 75%以上の被験者がオピオイド投与を受けており、その割合は 110kBq/kg 群でわずかに高かった。

がん薬物療法では、ベースラインでコルチコステロイドを投与された被験者の割合は、6kBq/kg 群で他の投与群に比べて高かった。骨構造及びミネラル化に影響を及ぼす薬剤、並びにホルモン拮抗薬及びその類薬を使用した被験者の割合は、110kBq/kg 群で他の投与群に比べて高かった。BAY 88-8223 投与後の最初の 4 週間に併用されたがん薬物療法は、コルチコステロイドのみであった。多くの被験者が第 8 週から第 16 週にがん薬物療法を併用し、その大部分はコルチコステロイド（全被験者の 20.0%）であった。コルチコステロイドを投与された被験者の割合は 110kBq/kg 群で他の投与群に比べ低かった。

2.7.4.1.3.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.1.4

SAF では、55kBq/kg 群（平均年齢 66.8 歳、平均体重 86.11kg）で、28kBq/kg 群（71.6 歳、81.01kg）及び 88kBq/kg 群（69.4 歳、82.27kg）と比べてわずかに年齢が低く、体重が重かった。

前治療では、95%以上の被験者が抗アンドロゲン療法による治療を受けていた。各投与群で 73～80%が LHRH アンタゴニスト／アゴニストにより治療され、15～27%が両側精巣摘出術を受けていた。化学療法、外部放射線療法又は全身放射線療法及びビスホスホネートは、多くの被験者で使用されていた。前立腺癌に対する前治療及び併用療法に、投与群間で明らかな差異は認められなかった。その他の併用療法で多かったのは、輸血、外部放射線療法、化学療法であった。輸血及び外部放射線療法は、治験薬投与期間及び治験薬投与後期間（第 24 週まで）を通して多く行われていた併用療法であった。

2.7.4.1.3.2.4　試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.1.4

SAF では、すべての被験者が女性乳癌患者であった。被験者の大多数（21 例、91.3%）が白人であった。全 23 例の平均年齢は 59.6 歳であった。

すべての被験者が、乳癌に対するビスホスホネート及び放射線療法の前治療又は併用療法を受けていた。ほとんどの被験者が、内分泌療法又は LHRH アゴニスト（22 例、95.7%）、化学療法（20 例、87.0%）及び外科手術（16 例、69.6%）による治療も受けていた。

多く投与された併用薬は、疼痛、不安、高血圧、骨粗鬆症、便秘、高コレステロール血症に対する薬剤であった。

2.7.4.1.3.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.1.4

SAF の人口統計学的特性を表 2.7.4.1- 10 に示す。

被験者はすべてアジア人（日本人）の男性であった。平均年齢は 73.2 歳（範囲：61～83 歳）であった。

ベースラインの前立腺癌の組織学的診断はいずれの被験者でも腺癌 NOS（not otherwise specified）であり、がんの病期はいずれもステージⅣであった。ほとんどの被験者では ECOG-PS が 0（34 例、69.4%）又は 1（13 例、26.5%）であり、2 例（4.1%）のみで ECOG-PS が 2 であった。前立腺癌の診断からの期間の中央値は 203.29 週、骨転移の診断からの期間の中央値は 122.29 週であった。最初の診断時の Gleason スコアの平均値は 8.4（範囲：6～10）であった。EOD は、ほとんどの被験者で 2 又は 3 であった〔1 が 3 例（6.1%）、2 が 19 例（38.8%）、3 が 26 例（53.1%）、4 が 1 例（2.0%）〕。

臨床検査値のベースラインにおける中央値は、PSA が 73.300μg/L、総 ALP が 316.0U/L、骨型 ALP が 22.50μg/L、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX-I）が 0.100μg/L、I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（PINP）が 45.20μg/L、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）が 140.5560nmol/g 及び尿中 CTX-I が 34400.0ng/mmol であった。

最も多かった病歴は、MedDRA の高位用語で「骨関連徴候および症状」（45 例、91.8%）であり、次いで「血管性高血圧障害 NEC（not elsewhere classified）」（23 例、46.9%）、「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」（22 例、44.9%）、「入眠および睡眠維持障害」（20 例、40.8%）、「前立腺新生物および肥大症」（11 例、22.4%）及び「膀胱および尿道症状」（10 例、20.4%）であった。

前治療薬は 20 例（40.8%）で使用されており、使用割合が高かった前治療薬は、抗腫瘍薬（5 例、10.2%）、抗炎症及び抗リウマチ製剤（5 例、10.2%）であった。50%以上の被験者で使用されていた併用薬は、抗炎症及び抗リウマチ製剤（47 例、95.9%）、酸関連疾患治療薬（46 例、93.9%）、鎮痛剤（35 例、71.4%）、抗腫瘍薬（32 例、65.3%）、精神安定薬（32 例、65.3%）、骨疾患治療薬（31 例、63.3%）、ミネラルサプリメント（31 例、63.3%）、緩下剤（26 例、53.1%）、眼科薬（25 例、51.0%）であった。

治験薬投与開始以降の試験期間中、すべての被験者が併用薬を使用していた。がんに対する前治療として、すべての被験者で診断検査及び全身抗がん療法が実施されていた。治療処置は数例の被験者（4 例、8.2%）で実施され、放射線療法は約半数の被験者（23 例、46.9%）で実施されていた。

がんに対する試験期間中の併用療法として、診断検査及び治療処置はいずれの被験者でも実施されなかった。放射線療法（4 例、8.2%）及び全身抗がん剤治療（5 例、10.2%）は数例で実施された。

人口統計学的特性、前立腺癌に関するベースライン特性について、試験 BC1-06 と本試験で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1- 10 人口統計学的特性（試験 16430、SAF）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Sex	
Male	49 (100%)
Race	
ASIAN	49 (100%)
Ethnicity	
NOT HISPANIC OR LATINO	49 (100%)
Age (YEARS)	
n	49
Nmiss	0
Mean	73.2
SD	6.7
Min	61
Median	74.0
Max	83
Weight (kg)	
n	49
Nmiss	0
Mean	64.52
SD	10.36
Min	41.0
Median	65.40
Max	84.8
Height (cm)	
n	49
Nmiss	0
Mean	163.83
SD	6.89
Min	148.0
Median	164.60
Max	180.4
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	49
Nmiss	0
Mean	24.02
SD	3.13
Min	16.7
Median	24.00
Max	30.7

Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Nmiss: the number of missing values.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/5

2.7.4.1.3.4 国外第 I 相試験

2.7.4.1.3.4.1 試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3.4

すべての被験者が白人であった。骨転移を有する女性乳癌被験者 10 例及び骨転移を有する男性前立腺癌被験者 21 例が組入れられた。単回投与を行った女性及び男性被験者の平均年齢は、それぞれ 51.7 及び 72.7 歳であった。また、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。

前治療で、原発腫瘍及び転移性疾患に対する放射線療法を受けていなかった被験者は、それぞれ 22 例及び 6 例であった。原発腫瘍に対する化学療法を受けていた男性被験者はなく、3 例が転移性病変に対する化学療法を受けていた。女性被験者では、7 例が原発腫瘍に対する化学療法を受けており、6 例が転移性病変に対する化学療法を受けていた。

併用薬として、3 例を除くすべての被験者が 1 剤以上の鎮痛剤を使用していた。多く使用された併用薬の薬効分類は、鎮痛剤、内分泌治療、制酸剤／消化性潰瘍治療薬、全身性コルチコステロイド、止瀉薬／胃腸薬／抗炎症薬、精神安定薬、下剤、利尿剤であった。

2.7.4.1.3.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.1.4

試験に組入れられた 6 例のうち、白人が 5 例、アジア人が 1 例であった。平均年齢は 65.8 歳であった。

2 例（33.3%）に化学療法歴があり、1 例はミトキサントロン、もう 1 例はドセタキセルの治療を受けていた。すべての被験者は内分泌療法を受けており、内分泌療法は試験期間中も継続された。

2.7.4.1.3.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.1.4

試験に組入れられた 10 例すべては白人男性であり、平均年齢は 69.3 歳であった。

全例が去勢抵抗性の要件を満たし、内分泌療法を受けていた。また、ほとんどの被験者がビスホスホネート、放射線療法及び化学療法を受けていた。これ以外の治療を受けていた被験者は少数であった。

2.7.4.1.3.5 国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.1.4

SAF での各コホートの人口統計学的特性を表 2.7.4.1- 11 に示す。

すべての被験者が 65 歳以上のアジア人（日本人）男性であった。年齢、体重、身長及び BMI はコホート 1、コホート 2、拡大コホート、コホート 1＋拡大コホートの間で大きな違いはなかった。

大部分の被験者（89.5%、17/19 例）のベースラインにおける ECOG-PS は 0 で、拡大コホートの 2 例（15.4%、2/13 例）のみ、ECOG-PS が 1 であった。全体で、前立腺癌の初回診断からの期間の中央値は 48.0 ヵ月であり、直近の進行からの期間の中央値は 1.5 ヵ月であった。骨転移の

診断からの期間の中央値は、コホート 1、コホート 2 及び拡大コホートで 50.2 ヵ月、11.9 ヵ月及び 20.7 ヵ月であった。全体で、初回診断時の Gleason スコアの中央値は 9.00 であった。いずれの被験者も前立腺癌の組織は腺がん NOS、前立腺癌の TNM 分類はステージⅣであった。

既往歴又は合併症で多かったのは、MedDRA の器官別大分類では、「血管障害」（73.7%）、「胃腸障害」（47.3%）、「代謝および栄養障害」（36.8%）、「筋骨格および結合組織障害」（36.8%）、「眼障害」（31.6%）、「腎および尿路障害」（26.3%）及び「生殖系および乳房障害」（26.3%）であった。その他の器官ではいずれも 20%未満であった。病歴を有する被験者は、コホート 1 及びコホート 2 より拡大コホートで多くみられた。

すべての被験者が 1 回以上の併用薬の投与を受けた。

がんに対する前治療として、すべての被験者が診断検査又は全身抗がん剤治療を受けていた。コホート 1 の 1 例（33.3%）、コホート 2 の 1 例（33.3%）、拡大コホートの 2 例（15.4%）、コホート 1＋拡大コホートの 3 例（18.8%）が治療処置を受けていた。コホート 2 の 1 例（33.3%）、拡大コホートの 3 例（23.1%）、コホート 1＋拡大コホートの 3 例（18.8%）が放射線療法を受けていた。局所抗がん剤治療を受けた被験者はいなかった。

表 2.7.4.1- 11 各コホートの人口統計学的特性（試験 15354、SAF）

	Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)	Total N=19 (100%)
Sex					
Male	3 (100.0%)	3 (100.0%)	13 (100.0%)	16 (100.0%)	19 (100.0%)
Race					
Asian	3 (100.0%)	3 (100.0%)	13 (100.0%)	16 (100.0%)	19 (100.0%)
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	3 (100.0%)	3 (100.0%)	13 (100.0%)	16 (100.0%)	19 (100.0%)
Age (years)					
n	3	3	13	16	19
Nmiss	0	0	0	0	0
Mean	73.3	71.7	71.3	71.7	71.7
SD	6.7	5.9	4.7	4.9	4.9
Min	66	65	65	65	65
Median	75.0	74.0	71.0	71.5	72.0
Max	79	76	81	81	81
Weight (kg)					
n	3	3	13	16	19
Nmiss	0	0	0	0	0
Mean	67.70	60.07	62.26	63.28	62.77
SD	4.17	3.11	7.82	7.49	7.02
Min	65.0	56.5	50.0	50.0	50.0
Median	65.60	61.50	62.30	64.50	62.30
Max	72.5	62.2	74.3	74.3	74.3
Height (cm)					
n	3	3	13	16	19
Nmiss	0	0	0	0	0
Mean	162.50	165.83	163.23	163.09	163.53
SD	4.77	4.07	4.23	4.17	4.17
Min	158.0	163.0	153.5	153.5	153.5
Median	162.00	164.00	164.00	163.95	164.00
Max	167.5	170.5	170.5	170.5	170.5
Body Mass Index (kg/m^2)					
n	3	3	13	16	19
Nmiss	0	0	0	0	0
Mean	25.60	21.87	23.44	23.84	23.53
SD	0.53	1.07	3.38	3.15	2.99
Min	25.0	21.2	18.5	18.5	18.5
Median	25.80	21.30	23.20	24.70	23.20
Max	26.0	23.1	29.1	29.1	29.1

Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Nmiss : the number of missing values.

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.1/5

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.3、2.7.6.7.3.3

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、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。また、最終投与後 12 週を過ぎて発現した有害事象を「投与終了後有害事象」と定義した。なお、投与終了後有害事象については、治験薬と関連のある有害事象のみ収集した。

2.7.4.2.1.1.1.1 有害事象の要約

中間解析

SAF における有害事象の要約を表 2.7.4.2- 1 に示す。

TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（90.0%、458/509 例）でプラセボ群（94.9%、240/253 例）に比べて低かった。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。

SAF では 762 例中 305 例の死亡が報告された〔BAY 88-8223 群：184 例（36.1%）、プラセボ群：121 例（47.8%）〕。死亡時期別では、治験薬投与期間が 39 例〔20 例（3.9%）、19 例（7.5%）〕、3 年間の追跡調査期間が 266 例〔164 例（32.2%）、102 例（40.3%）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 24）。

表 2.7.4.2- 1 有害事象の要約（試験 BC1-06、中間解析、SAF）

	BAY 88-8223 N=509	Placebo N=253
Category	Number (%) subjects	Number (%) subjects
Pre-treatment AE	157 (30.8)	77 (30.4)
TEAE	458 (90.0)	240 (94.9)
Related TEAE	311 (61.1)	140 (55.3)
Serious TEAE	213 (41.8)	139 (54.9)
Serious related TEAE	56 (11.0)	25 (9.9)
TEAE		
CTCAE Grade 3 or 4	257 (50.5)	142 (56.1)
Leading to discontinuation of study treatment	66 (13.0)	48 (19.0)
Leading to death	76 (14.9)	52 (20.6)
Post-treatment AE[a]	9 (1.8)	4 (1.6)
	Number of events	Number of events
Total number of TEAEs	3263	1693

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note CTCAE toxicity grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe, 4 = life-threatening; and 5 = death.

Note Related TEAEs and serious related TEAEs were those events with a causality of possible, probable, or missing.

Note TEAEs with missing serious flag were regarded as serious.

a: Post-treatment events were those that occurred > 12 weeks after the last injection and have a causality of possible, probable, or missing.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.1

2 回目の解析

SAF における有害事象の要約を表 2.7.4.2- 2 に示す。

TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（93.8%、563/600 例）でプラセボ群（96.7%、291/301 例）に比べて低かった。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。

SAF では 901 例中 519 例の死亡が報告された〔BAY 88-8223 群：327 例（54.5%）、プラセボ群：192 例（63.8%）〕。死亡時期別では、治験薬投与期間が 46 例〔24 例（4.0%）、22 例（7.3%）〕、3 年間の追跡調査期間が 473 例〔303 例（50.5%）、170 例（56.5%）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 24）。

表 2.7.4.2- 2 有害事象の要約（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Category	Number (%) subjects	Number (%) subjects
Pre-treatment AE	195 (32.5)	97 (32.2)
TEAE	563 (93.8)	291 (96.7)
Related TEAE	386 (64.3)	170 (56.5)
Serious TEAE	283 (47.2)	182 (60.5)
Serious related TEAE	72 (12.0)	30 (10.0)
TEAE		
CTCAE Grade 3 or 4	348 (58.0)	192 (63.8)
Leading to discontinuation of study treatment	98 (16.3)	62 (20.6)
Leading to death[b]	96 (16.0)	67 (22.3)
Post-treatment AE[a]	21 (3.5)	8 (2.7)
	Number of events	Number of events
Total number of TEAEs	4624	2310

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note CTCAE toxicity grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe, 4 = life-threatening; and 5 = death.

Note Related TEAEs and serious related TEAEs were those events with a causality of possible, probable, or missing.

Note TEAEs with missing serious flag were regarded as serious.

a: Post-treatment events were those that occurred > 12 weeks after the last injection and have a causality of possible, probable, or missing.

b: A total of 531 subjects died during the study. Twelve of these subjects died prior to taking study medication and therefore, they are not included in the Safety population. Of the 519 remaining subjects, 163 experienced TEAEs leading to death.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.1

20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日データベースロック

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データベースロックのデータでは、TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（94.0％、564/600 例）の方がプラセボ群（97.0％、292/301 例）より低かった。クロスオーバー群での TEAE の発現割合は 95.8％（23/24 例）であった。TEAE の総発現件数は、BAY 88-8223 群で 4659 件、プラセボ群で 2321 件、クロスオーバー群で 195 件であった。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（61.1％、184/301 例）及びクロスオーバー群（62.5％、15/24 例）と比べて低かった。

投与回数別の TEAE の要約

中間解析

各投与後の TEAE、重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は、おおむね BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かったが、治験薬と関連のある TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高い場合もあった。

2回目の解析

各投与後の重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに低かったが、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて概して高かった。

2.7.4.2.1.1.1.2 TEAE

TEAE

中間解析

いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現したTEAEを表2.7.4.2- 3に示す。

いずれかの投与群で25%以上に認められたTEAEは、骨痛〔BAY 88-8223群：44.6%（227/509例）、プラセボ群：60.9%（154/253 例）〕、悪心〔34.4%（175/509 例）、31.6%（80/253例）〕、貧血〔27.1%（138/509例）、28.1%（71/253例）〕であった。

悪心、下痢及び嘔吐の発現割合は、BAY 88-8223 群（それぞれ、34.4%、23.4%、18.3%）でプラセボ群（31.6%、13.4%、12.6%）に比べて高かった。これに対し、骨痛の発現割合は BAY 88-8223群（44.6%）でプラセボ群（60.9%）に比べて低かった。

表 2.7.4.2- 3 TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（試験 BC1-06、中間解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=509 n (%)	Events	Placebo N=253 n (%)	Events
Subjects with at least 1 TEAE		458 (90.0)	3263	240 (94.9)	1693
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**167 (32.8)**	**321**	**82 (32.4)**	**117**
Anaemia	貧血	138 (27.1)	205	71 (28.1)	93
Thrombocytopenia	血小板減少症	42 (8.3)	47	14 (5.5)	14
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**316 (62.1)**	**774**	**145 (57.3)**	**311**
Constipation	便秘	90 (17.7)	95	47 (18.6)	51
Diarrhoea	下痢	119 (23.4)	170	34 (13.4)	45
Nausea	悪心	175 (34.4)	240	80 (31.6)	106
Vomiting	嘔吐	93 (18.3)	134	32 (12.6)	42
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**206 (40.5)**	**336**	**117 (46.2)**	**177**
Fatigue	疲労	122 (24.0)	145	62 (24.5)	70
General physical health deterioration	全身健康状態低下	19 (3.7)	20	17 (6.7)	17
Oedema peripheral	末梢性浮腫	47 (9.2)	53	23 (9.1)	25
Pyrexia	発熱	31 (6.1)	50	14 (5.5)	25
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**134 (26.3)**	**191**	**68 (26.9)**	**92**
Urinary tract infection	尿路感染	33 (6.5)	40	18 (7.1)	18
Investigations	**臨床検査**	**82 (16.1)**	**101**	**52 (20.6)**	**70**
Weight decreased	体重減少	57 (11.2)	57	33 (13.0)	34
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**138 (27.1)**	**184**	**66 (26.1)**	**78**
Anorexia	食欲不振	81 (15.9)	88	35 (13.8)	39
Decreased appetite	食欲減退	27 (5.3)	30	11 (4.3)	11
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**266 (52.3)**	**519**	**171 (67.6)**	**366**
Bone pain	骨痛	227 (44.6)	393	154 (60.9)	287
Pathological fracture	病的骨折	15 (2.9)	17	13 (5.1)	15
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**69 (13.6)**	**75**	**48 (19.0)**	**57**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	53 (10.4)	55	37 (14.6)	40
Nervous system disorders	**神経系障害**	**129 (25.3)**	**193**	**89 (35.2)**	**129**
Dizziness	浮動性めまい	30 (5.9)	32	22 (8.7)	25
Spinal cord compression	脊髄圧迫	20 (3.9)	20	17 (6.7)	18
Psychiatric disorders	**精神障害**	**61 (12.0)**	**78**	**41 (16.2)**	**51**
Insomnia	不眠症	20 (3.9)	21	14 (5.5)	14
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**86 (16.9)**	**124**	**42 (16.6)**	**62**
Urinary retention	尿閉	18 (3.5)	19	13 (5.1)	15
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**77 (15.1)**	**106**	**40 (15.8)**	**65**
Dyspnoea	呼吸困難	29 (5.7)	35	17 (6.7)	18

TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.1

2 回目の解析

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4.2- 4 に示す。

いずれかの投与群で 25%以上に認められた TEAE は、骨痛〔BAY 88-8223 群：51.7%（310/600 例）、プラセボ群：63.5%（191/301 例）〕、悪心〔35.5%（213/600 例）、33.9%（102/301 例）〕、貧血〔31.2%（187/600 例）、30.6%（92/301 例）〕、疲労〔26.5%（159/600 例）、25.9%（78/301 例）〕及び下痢〔25.7%（154/600 例）、15.0%（45/301 例）〕であった。

下痢及び嘔吐の発現割合は、BAY 88-8223 群（それぞれ 25.7%及び 19.2%）でプラセボ群（15.0%及び 13.6%）に比べて高かった。

血液学的事象では、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%）に比べて高く、好中球減少症の発現割合（BAY 88-8223 群：5.0%、プラセボ群：1.0%）も同様であった。骨痛の発現割合は、BAY 88-8223 群（51.7%）でプラセボ群（63.5%）に比べて低かった。

表 2.7.4.2- 4 TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	 Events	Placebo N=301 n (%)	 Events
Subjects with at least 1 TEAE		563 (93.8)	4624	291 (96.7)	2310
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**233 (38.8)**	**482**	**106 (35.2)**	**159**
Anaemia	貧血	187 (31.2)	291	92 (30.6)	125
Neutropenia	好中球減少症	30 (5.0)	37	3 (1.0)	5
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5)	82	17 (5.6)	19
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**386 (64.3)**	**1023**	**177 (58.8)**	**410**
Constipation	便秘	109 (18.2)	117	64 (21.3)	72
Diarrhoea	下痢	154 (25.7)	245	45 (15.0)	64
Nausea	悪心	213 (35.5)	301	102 (33.9)	131
Vomiting	嘔吐	115 (19.2)	169	41 (13.6)	52
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**285 (47.5)**	**503**	**142 (47.2)**	**241**
Asthenia	無力症	35 (5.8)	45	18 (6.0)	20
Fatigue	疲労	159 (26.5)	197	78 (25.9)	93
General physical health deterioration	全身健康状態低下	29 (4.8)	31	21 (7.0)	23
Oedema peripheral	末梢性浮腫	77 (12.8)	86	30 (10.0)	36
Pyrexia	発熱	40 (6.7)	67	19 (6.3)	31
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**184 (30.7)**	**276**	**101 (33.6)**	**143**
Pneumonia	肺炎	19 (3.2)	21	16 (5.3)	17
Urinary tract infection	尿路感染	48 (8.0)	59	28 (9.3)	29
Investigations	**臨床検査**	**106 (17.7)**	**133**	**67 (22.3)**	**88**
Weight decreased	体重減少	73 (12.2)	73	44 (14.6)	45
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**187 (31.2)**	**251**	**92 (30.6)**	**109**
Anorexia	食欲不振	107 (17.8)	117	54 (17.9)	58
Decreased appetite	食欲減退	36 (6.0)	39	13 (4.3)	13
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**360 (60.0)**	**740**	**213 (70.8)**	**481**
Bone pain	骨痛	310 (51.7)	548	191 (63.5)	375
Muscular weakness	筋力低下	9 (1.5)	9	16 (5.3)	19
Pathological fracture	病的骨折	24 (4.0)	27	15 (5.0)	18
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**102 (17.0)**	**115**	**59 (19.6)**	**71**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	76 (12.7)	79	45 (15.0)	50
Nervous system disorders	**神経系障害**	**176 (29.3)**	**274**	**117 (38.9)**	**179**
Dizziness	浮動性めまい	45 (7.5)	53	26 (8.6)	30
Spinal cord compression	脊髄圧迫	25 (4.2)	25	23 (7.6)	24
Psychiatric disorders	**精神障害**	**90 (15.0)**	**117**	**54 (17.9)**	**66**
Insomnia	不眠症	31 (5.2)	33	17 (5.6)	17
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**110 (18.3)**	**174**	**63 (20.9)**	**90**
Haematuria	血尿	29 (4.8)	35	15 (5.0)	18
Urinary retention	尿閉	27 (4.5)	30	19 (6.3)	22
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**117 (19.5)**	**169**	**60 (19.9)**	**98**
Dyspnoea	呼吸困難	48 (8.0)	59	26 (8.6)	27

TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1

治験薬と関連のある TEAE

中間解析

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2- 5 に示す。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（53.3%）に認められた。いずれかの投与群で 10%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、悪心（BAY 88-8223 群：20.4%、プラセボ群：15.0%）、貧血（15.9%、16.6%）、骨痛（14.3%、17.4%）、下痢（15.7%、7.9%）、疲労（11.4%、9.1%）であった。多く認められた治験薬と関連のある TEAE の種類は、両投与群とも多く認められた TEAE（治験薬との関連を問わない）と類似していた。

表 2.7.4.2- 5 治験薬と関連のある TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（試験 BC1-06、中間解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=509	Placebo N=253
Subjects with at least 1 related TEAE		311 (61.1)	140 (53.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	98 (19.3)	50 (19.8)
Anaemia	貧血	81 (15.9)	42 (16.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	198 (38.9)	68 (26.9)
Diarrhoea	下痢	80 (15.7)	20 (7.9)
Nausea	悪心	104 (20.4)	38 (15.0)
Vomiting	嘔吐	48 (9.4)	14 (5.5)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	92 (18.1)	36 (14.2)
Fatigue	疲労	58 (11.4)	23 (9.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	38 (7.5)	10 (4.0)
Anorexia	食欲不振	26 (5.1)	7 (2.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	86 (16.9)	51 (20.2)
Bone Pain	骨痛	73 (14.3)	44 (17.4)

TEAE: treatment-emergent adverse event

Figures denote number (%) of subjects.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.3

2 回目の解析

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2- 6 に示す。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%）に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、悪心（BAY 88-8223 群：20.8%、プラセボ群：15.6%）、貧血（18.3%、17.3%）、骨痛（15.8%、16.9%）、下痢（16.7%、7.6%）、疲労（12.2%、10.3%）であっ

た。多く認められた治験薬と関連のある TEAE の種類は、両投与群とも多く認められた TEAE（治験薬との関連を問わない）と類似していた。

表 2.7.4.2- 6 治験薬と関連のある TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Subjects with at least 1 related TEAE		386 (64.3)	170 (56.5)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	140 (23.3)	61 (20.3)
Anaemia	貧血	110 (18.3)	52 (17.3)
Thrombocytopenia	血小板減少症	42 (7.0)	12 (4.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	236 (39.3)	84 (27.9)
Constipation	便秘	26 (4.3)	16 (5.3)
Diarrhoea	下痢	100 (16.7)	23 (7.6)
Nausea	悪心	125 (20.8)	47 (15.6)
Vomiting	嘔吐	55 (9.2)	18 (6.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	120 (20.0)	45 (15.0)
Fatigue	疲労	73 (12.2)	31 (10.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	51 (8.5)	15 (5.0)
Anorexia	食欲不振	34 (5.7)	10 (3.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	112 (18.7)	59 (19.6)
Bone Pain	骨痛	95 (15.8)	51 (16.9)

TEAE: treatment-emergent adverse event

Figures denote number (%) of subjects.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.3

CTCAE グレード別の TEAE

中間解析

CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（50.5%、257/509 例）でプラセボ群（56.1%、142/253 例）に比べて低かった。発現割合が最も高かった CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE は、骨痛〔BAY 88-8223 群：18.5%（94/509 例）、プラセボ群：24.1%（61/253 例）〕で、次いで貧血〔10.8%（55/509 例）、10.3%（26/253 例）〕であった。貧血以外の CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的事象で 2 例以上に発現したものは、白血球減少症〔1.0%（5/509 例）、0%〕、血小板減少症〔4.1%（21/509 例）、1.6%（4/253 例）〕、好中球減少症〔1.6%（8/509 例）、0.8%（2/253 例）〕及び汎血球減少症〔1.0%（5/509 例）、0%〕であった。いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した TEAE を CTCAE グレード別に表 2.7.6.6.a-3（付録）に示す。

2 回目の解析

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE を表 2.7.4.2- 7 に示す。CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE が発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（58.0%）でプラセボ群（63.8%）より低かった。CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE で発現割合が最も高かった事象は、骨痛（BAY 88-8223 群：22.0%、プラセボ群：25.9%）で、次いで貧

血（12.8%、13.0%）であった。貧血以外の CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的事象で、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった事象は、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。その他の CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE で、発現割合に投与群間で 1.0%超の差が認められたのは、疲労（4.3%、6.0%）、全身健康状態低下（1.8%、3.3%）、骨痛（22.0%、25.9%）、筋力低下（0.5%、2.0%）、病的骨折（2.2%、3.3%）、脊髄圧迫（3.3%、5.6%）及び水腎症（1.5%、0.3%）であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.5）。いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した TEAE を CTCAE グレード別に表 2.7.6.6.a-4（付録）に示す。

表 2.7.4.2- 7 CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Subjects with at least 1 CTCAE grade 3 or 4 TEAE		348 (58.0)	192 (63.8)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	113 (18.8)	48 (15.9)
Anaemia	貧血	77 (12.8)	39 (13.0)
Leukopenia	白血球減少症	10 (1.7)	1 (0.3)
Neutropenia	好中球減少症	13 (2.2)	2 (0.7)
Pancytopenia	汎血球減少症	7 (1.2)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	39 (6.5)	6 (2.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	17 (2.8)	11 (3.7)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2)	3 (1.0)
Atrial fibrillation	心房細動	4 (0.7)	3 (1.0)
Cardiac failure	心不全	2 (0.3)	3 (1.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	42 (7.0)	28 (9.3)
Abdominal pain	腹痛	3 (0.5)	3 (1.0)
Constipation	便秘	7 (1.2)	4 (1.3)
Diarrhoea	下痢	8 (1.3)	6 (2.0)
Nausea	悪心	10 (1.7)	6 (2.0)
Vomiting	嘔吐	10 (1.7)	7 (2.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	56 (9.3)	39 (13.0)
Asthenia	無力症	5 (0.8)	4 (1.3)
Fatigue	疲労	26 (4.3)	18 (6.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	11 (1.8)	10 (3.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (1.7)	4 (1.3)
Pyrexia	発熱	3 (0.5)	3 (1.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	52 (8.7)	33 (11.0)
Infection	感染	10 (1.7)	4 (1.3)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	8 (1.3)	2 (0.7)
Pneumonia	肺炎	10 (1.7)	7 (2.3)
Sepsis	敗血症	6 (1.0)	3 (1.0)
Urinary tract infection	尿路感染	9 (1.5)	7 (2.3)
Investigations	**臨床検査**	18 (3.0)	14 (4.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.0)	1 (0.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3)	4 (1.3)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.3)	3 (1.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.0)	2 (0.7)
Weight decreased	体重減少	5 (0.8)	5 (1.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	31 (5.2)	11 (3.7)
Anorexia	食欲不振	9 (1.5)	2 (0.7)
Dehydration	脱水	8 (1.3)	2 (0.7)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	6 (1.0)	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	153 (25.5)	90 (29.9)
Bone pain	骨痛	132 (22.0)	78 (25.9)
Muscular weakness	筋力低下	3 (0.5)	6 (2.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	6 (1.0)	2 (0.7)
Pathological fracture	病的骨折	13 (2.2)	10 (3.3)

表 2.7.4.2- 7 CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	24 (4.0)	12 (4.0)
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	14 (2.3)	5 (1.7)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	6 (1.0)	1 (0.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	45 (7.5)	41 (13.6)
Lethargy	嗜眠	3 (0.5)	3 (1.0)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	2 (0.3)	4 (1.3)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	20 (3.3)	17 (5.6)
Psychiatric disorders	**精神障害**	9 (1.5)	6 (2.0)
Confusional state	錯乱状態	6 (1.0)	2 (0.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	34 (5.7)	15 (5.0)
Haematuria	血尿	7 (1.2)	3 (1.0)
Hydronephrosis	水腎症	9 (1.5)	1 (0.3)
Urinary retention	尿閉	10 (1.7)	6 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	24 (4.0)	15 (5.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	3 (1.0)
Dyspnoea	呼吸困難	11 (1.8)	7 (2.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	7 (1.2)	3 (1.0)

TEAE: treatment-emergent adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events

Note For each subjects, multiple occurrences of the same event are counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.5

投与回数別の TEAE

中間解析

6 回の各投与後 1 週間以内に TEAE が発現した被験者の割合は、1 回目投与及び 3 回目投与を除き、投与群間でおおむね同程度であった。各投与後 1 週間以内の悪心及び嘔吐の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。

6 回の各投与後 4 日以内に発現した骨痛の発現割合は、1 回目及び 5 回目投与後では両投与群で同程度であったが、その他の投与後では BAY 88-8223 群ではプラセボ群に比べて低かった。骨痛の発現時期は、両投与群ともほとんどが各投与後 1 日以内であり、BAY 88-8223 投与後に疼痛増強は認められなかった。

2 回目の解析

各投与後 1 週間以内に TEAE を発現した被験者の割合は、5 回目投与を除き、2 回目投与後以降、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに低かった。プラセボ群で発現割合が高かった主な要因は骨痛であった。1 回目投与後 1 週間以内の悪心及び下痢の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。各投与後 1 週間以内の悪心及び嘔吐の発現割合は、BAY 88-8223

群でプラセボ群に比べてわずかに高かった。下痢の発現割合は、6 回目投与後を除き BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに高かった。

治験薬投与後 4 日以内に発現した骨痛の発現割合は、いずれの投与後でも、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低いか、同程度であった。骨痛の発現時期は、両投与群ともほとんどの投与後で 1 日以内であり、BAY 88-8223 投与による疼痛増強は認められなかった。

ドセタキセルの治療歴の有無別での注目すべき TEAE

ドセタキセルには毒性があり、特に血液毒性を特徴とするため、ドセタキセルの治療歴の有無別に、TEAE の発現割合を検討した。ドセタキセルの治療歴の有無別の注目すべき TEAE を表 2.7.4.2- 8 に示す。なお、ドセタキセルの治療歴の有無別のすべての TEAE を表 2.7.4.7- 2 に示す。

全体では、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は、ドセタキセルの治療歴ありの被験者で治療歴なしの被験者より高かった。血小板減少症の発現割合は、ドセタキセルの治療歴なしの被験者では、BAY 88-8223 群 6.3%及びプラセボ群 3.1%、ドセタキセル治療歴ありの被験者では、それぞれ 15.3%及び 7.6%であった。好中球減少症の発現割合も、ドセタキセルの治療歴なしの被験者（BAY 88-8223 群：2.4%、プラセボ群：0.8%）では、ドセタキセルの治療歴ありの被験者（6.9%、1.2%）に比べていずれの投与群においても低かった。好中球減少症及び血小板減少症の発現割合は、ドセタキセルの治療歴の有無にかかわらず、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より高かった。

表 2.7.4.2- 8 ドセタキセルの治療歴の有無別の注目すべき TEAE（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0		With prior use of docetaxel		Without prior use of docetaxel	
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=347	Placebo N=171	BAY 88-8223 N=253	Placebo N=130
Subjects with at least 1 TEAE		333 (96.0)	169 (98.8)	230 (90.9)	122 (93.8)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**154 (44.4)**	**68 (39.8)**	**79 (31.2)**	**38 (29.2)**
Anaemia	貧血	120 (34.6)	61 (35.7)	67 (26.5)	31 (23.8)
Leukopenia	白血球減少症	21 (6.1)	1 (0.6)	4 (1.6)	0
Neutropenia	好中球減少症	24 (6.9)	2 (1.2)	6 (2.4)	1 (0.8)
Pancytopenia	汎血球減少症	10 (2.9)	0	2 (0.8)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	53 (15.3)	13 (7.6)	16 (6.3)	4 (3.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**234 (67.4)**	**113 (66.1)**	**152 (60.1)**	**64 (49.2)**
Constipation	便秘	62 (17.9)	35 (20.5)	47 (18.6)	29 (22.3)
Diarrhoea	下痢	88 (25.4)	30 (17.5)	66 (26.1)	15 (11.5)
Nausea	悪心	139 (40.1)	70 (40.9)	74 (29.2)	32 (24.6)
Vomiting	嘔吐	87 (25.1)	24 (14.0)	28 (11.1)	17 (13.1)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**176 (50.7)**	**89 (52.0)**	**109 (43.1)**	**53 (40.8)**
Fatigue	疲労	96 (27.7)	47 (27.5)	63 (24.9)	31 (23.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	40 (11.5)	20 (11.7)	37 (14.6)	10 (7.7)
Investigations	**臨床検査**	**69 (19.9)**	**46 (26.9)**	**37 (14.6)**	**21 (16.2)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.0)	2 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)	6 (3.5)	5 (2.0)	5 (3.8)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	2 (1.2)	0	0
Weight decreased	体重減少	50 (14.4)	33 (19.3)	23 (9.1)	11 (8.5)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**110 (31.7)**	**53 (31.0)**	**77 (30.4)**	**39 (30.0)**
Anorexia	食欲不振	62 (17.9)	33 (19.3)	45 (17.8)	21 (16.2)
Decreased appetite	食欲減退	18 (5.2)	7 (4.1)	18 (7.1)	6 (4.6)
Dehydration	脱水	11 (3.2)	2 (1.2)	9 (3.6)	3 (2.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**225 (64.8)**	**130 (76.0)**	**135 (53.4)**	**83 (63.8)**
Bone pain	骨痛	194 (55.9)	120 (70.2)	116 (45.8)	71 (54.6)
Muscular weakness	筋力低下	7 (2.0)	9 (5.3)	2 (0.8)	7 (5.4)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	15 (4.3)	4 (2.3)	7 (2.8)	6 (4.6)
Osteonecrosis	骨壊死	3 (0.9)	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**112 (32.3)**	**74 (43.3)**	**64 (25.3)**	**43 (33.1)**
Dizziness	浮動性めまい	25 (7.2)	14 (8.2)	20 (7.9)	12 (9.2)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	17 (4.9)	14 (8.2)	8 (3.2)	9 (6.9)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**63 (18.2)**	**34 (19.9)**	**47 (18.6)**	**29 (22.3)**
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.3)	0	0	0
Renal failure	腎不全	6 (1.7)	1 (0.6)	5 (2.0)	1 (0.8)
Renal failure acute	急性腎不全	2 (0.6)	0	2 (0.8)	1 (0.8)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0

TEAE: treatment-emergent adverse event

Figures denote number (%) of subjects.
Source: 5.3.5.1.4 BC1-06_J-table 2/Table 1.1/4

治験薬投与後に用いた細胞傷害性薬の影響

中間解析

治験薬最終投与後に細胞傷害性薬を使用した被験者は、BAY 88-8223 群で 56 例、プラセボ群で 32 例であった。治験薬最終投与から細胞傷害性治療の開始までの期間（中央値）は、BAY 88-8223 群で 57.5 日、プラセボ群で 53.5 日であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 34.3）。

治験薬投与終了後に細胞傷害性薬を投与された被験者では、CTCAE グレード 3 及び 4 の TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群で 48.2%、プラセボ群で 56.3%であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 34.2）。

2 回目の解析

治験薬最終投与後に細胞傷害性薬を使用した被験者は、BAY 88-8223 群で 102 例、プラセボ群で 54 例であった。治験薬最終投与から細胞傷害性治療の開始までの期間（中央値）は、BAY 88-8223 群で 87.5 日、プラセボ群で 64.5 日であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 34.3）。

治験薬投与終了後に細胞傷害性薬を投与された被験者では、CTCAE グレード 3 及び 4 の TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群で 40.2%、プラセボ群で 59.3%であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 34.2）。各投与群における CTCAE グレード 3 及び 4 の TEAE の器官別大分類の発現割合は、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」では、わずかながら BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かったが、これらの結果の解釈に際しては被験者数が少ないことを考慮する必要がある。

2.7.4.2.1.1.1.3 最終投与後 12 週以降の有害事象

20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日データベースロック

試験 BC1-06 の最終投与後 12 週以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.2- 9 に示す。最終被験者の初回投与から 36 ヵ月後まで又は死亡まで、すべての被験者に対し追跡調査を行うこととした。最終投与後 12 週から死亡まで又は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日のデータベースロック日までは、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有害事象に限り、情報収集を行った。

BAY 88-8223 群において、最終投与後 12 週以降に治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した被験者は 600 例中 27 例（4.5%）であった。CTCAE グレード別では、CTCAE グレード 1 又は 2 が 14 例、CTCAE グレード 3 が 7 例、CTCAE グレード 4 が 3 例、CTCAE グレード 5 が 2 例であった。1 例は不明であった（5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.8、23.4.4）。

プラセボ群において、最終投与後 12 週以降に治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した被験者は 301 例中 8 例（2.7%）であった。CTCAE グレード別では、CTCAE グレード 1 又は 2 が

6 例、CTCAE グレード 3 が 1 例、CTCAE グレード 5 が 1 例であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.8、23.4.4）。

クロスオーバー群において、最終投与後 12 週以降に治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した被験者は 24 例中 2 例（8.3%）であった。CTCAE グレード別では、CTCAE グレード 3 及び 4 が各 1 例であった（5.3.5.1.2　PH-38018/Table 14.3/23.3.8、23.4.4）。

貧血は BAY 88-8223 群で 11 例（1.8%、11/600 例）、プラセボ群で 5 例（1.7%、5/301 例）に認められ、クロスオーバー群では認められなかった。血小板減少症は、BAY 88-8223 群で 3 例（0.5%、3/600 例）に認められ、プラセボ群及びクロスオーバー群では認められなかった。好中球減少症は、BAY 88-8223 群で 2 例（0.3%、2/600 例）及びクロスオーバー群で 1 例（4.2%、1/24 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。白血球減少症は BAY 88-8223 群の 2 例（0.3%、2/600 例）に認められ、プラセボ群及びクロスオーバー群では認められなかった。

なお、本試験の 50%近い被験者において、骨痛コントロールを目的として EBRT を行っており骨髄が照射を受けていること、更に全体の約 60%が骨髄抑制化学療法の施行例であり、骨髄毒性（貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症）に影響を及ぼす可能性があったことには留意が必要である。

表 2.7.4.2- 9 最終投与後 12 週以降に発現した治験薬と関連のある有害事象（試験 BC1-06、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データベースロック、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 (N=600)	Placebo (N=301)	Crossover (N=24)
≤1 post-treatment follow-up AE		27 (4.5)	8 (2.7)	2 (8.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	16 (2.7)	5 (1.7)	2 (8.3)
Anaemia	貧血	11 (1.8)	5 (1.7)	0
Aplastic anaemia	再生不良性貧血	1 (0.2)	0	0
Leukopenia	白血球減少症	2 (0.3)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	2 (0.3)	0	1 (4.2)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (0.5)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	1 (4.2)
Cardiac disorders	**心臓障害**	0	1 (0.3)	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	3 (0.5)	1 (0.3)	1 (4.2)
Constipation	便秘	1 (0.2)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.2)	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	1 (4.2)
Nausea	悪心	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.2)	0	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	3 (0.5)	1 (0.3)	0
Fatigue	疲労	1 (0.2)	1 (0.3)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (0.2)	0	0
Multi-organ failure	多臓器不全	1 (0.2)	0	0
Infections and infestigation	**感染症および寄生虫症**	1 (0.2)	0	1 (4.2)
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	0	0	1 (4.2)
Pneumonia	肺炎	1 (0.2)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	0	0	1 (4.2)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	1 (4.2)
Investigations	**臨床検査**	1 (0.2)	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.2)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	1 (0.2)	0	0
Anorexia	食欲不振	1 (0.2)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorder	**筋骨格系および結合組織障害**	4 (0.7)	0	0
Pathological fracture	病的骨折	2 (0.3)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.2)	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.2)	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	1 (0.2)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.2)	0	0

AE: adverse event

Investigators' causality assessment.

Figures denote number (%) of subjects.

Note For each subject, multiple occurrences of the same event are counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Note Post-treatment events are those that occurred more than 12 weeks after last injection and have a causality of 'possible', 'probable' or missing.

Source: 5.3.5.1.2 PH-38018/Table 14.3/23.3.8

2.7.4.2.1.1.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.4.2.1.1.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.3

治験薬投与期間中及び最終投与後 4 週以内に発現した有害事象は、治験薬との関連性の有無にかかわらず報告された。更に、最終投与後 4 週を過ぎて発現した有害事象について、治験責任（分担）医師が治験薬と関連がある（関連あり又は不明）と判断した場合は報告された。

有害事象の要約

試験 BC1-02 の有害事象の要約を表 2.7.4.2- 10 に示す。有害事象、治験薬と関連のある有害事象、死亡に至った有害事象が発現した被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.4.2- 10 有害事象の要約（試験 BC1-02、SAF）

	BAY 88-8223		Placebo	
Number of subjects	N=33		N=31	
With at least one adverse event	31	94％	30	97％
With at least one treatment-related adverse event	20	61％	21	68％
With at least one serious adverse event	8	24％	14	45％
With at least one treatment-related serious adverse event	3	9％	1	3％
Withdrawn from study due to adverse event	1	3％	1	3％
Discontinued or postponed treatment due to adverse event	6	18％	8	26％
With adverse event and outcome of death	2	6％	2	6％
Number of adverse events	155		174	
Number of unique serious adverse events	12		19	

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.14, 14.3.1.36, Listing 14.3.2.1, 14.3.2.3, 14.3.2.4

有害事象

全被験者の 5%以上に発現した有害事象（重症度別を含む）を表 2.7.4.2- 11 に示す。BAY 88-8223 群で発現割合が高かった有害事象は、便秘、骨痛、下痢、悪心、嘔吐及び疲労であった。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象は、骨痛、下痢、悪心、疲労、腫瘍フレア及びヘモグロビン減少であった。便秘の発現割合は、BAY 88-8223 群（36.4%）の方がプラセボ群（6.5%）より顕著に高かった。骨痛の発現割合は、プラセボ群（51.6%）の方が BAY 88-8223 群（30.3%）より高かった。BAY 88-8223 群の 1 例（被験者番号 202）で、第 4 週の理学的検査において外傷性肋骨骨折（第 8 及び第 10 肋骨）が認められた（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.5）。本試験では、非病的骨折とされた有害事象は他に認められなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.5、14.3.1.6）。

治験薬と関連のある有害事象で発現割合が高かったものは、嘔吐（BAY 88-8223 群：18.2%、プラセボ群：19.4%）、下痢（15.2%、22.6%）、悪心（15.2%、19.4%）及び腫瘍フレア（15.2%、16.1%）であった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.16、14.3.1.17）。

表 2.7.4.2- 11 有害事象：重症度別を含む、全被験者の 5%以上（試験 BC1-02、SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred Term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223			Placebo		
Number of subjects		N=33			N=31		
		N subjects (mild/moderate/severe)			N subjects (mild/moderate/severe)		
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Diarrhoea	下痢	9	(6/3/0)	27.3％	10	(5/5/0)	32.3％
Nausea	悪心	9	(6/3/0)	27.3％	10	(6/3/1)	32.3％
Constipation	便秘	12	(6/5/1)	36.4％	2	(0/2/0)	6.5％
Vomiting	嘔吐	8	(4/4/0)	24.2％	6	(3/3/0)	19.4％
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**						
Pyrexia	発熱	3	(1/2/0)	9.1％	4	(1/3/0)	12.9％
Fatigue	疲労	8	(3/5/0)	24.2％	7	(7/0/0)	22.6％
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4	(3/1/0)	12.1％	4	(1/3/0)	12.9％
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Bone pain	骨痛	10	(2/7/1)	30.3％	16	(7/7/2)	51.6％
Myalgia	筋痛	5	(3/2/0)	15.2％	4	(3/1/0)	12.9％
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4	(3/1/0)	12.1％	1	(1/0/0)	3.2％
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dizziness	浮動性めまい	2	(2/0/0)	6.1％	2	(2/0/0)	6.5％
Headache	頭痛	2	(2/0/0)	6.1％	4	(2/2/0)	12.9％
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**						
Tumour flare	腫瘍フレア	6	(2/3/1)	18.2％	7	(1/5/1)	22.6％
Investigations	**臨床検査**						
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	5	(0/5/0)	15.2％	7	(2/3/2)	22.6％
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Anorexia	食欲不振	4	(2/2/0)	12.1％	4	(4/0/0)	12.9％
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Fall	転倒	1	(1/0/0)	3.0％	3	(1/1/1)	9.7％
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Rash	発疹	1	(0/1/0)	3.0％	3	(3/0/0)	9.7％

If an adverse event is reported more than once within a subject, it is counted only once at the highest severity reported.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.15, 14.3.1.16, 14.3.1.17

2.7.4.2.1.1.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4

有害事象は、BAY 88-8223 投与後に発現した有害事象とした。発現日が治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）の有害事象、又は発現日が 2 回目投与から 4 週間以内の有害事象は、すべて報告することとした。追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）中は、治験薬と関連があると判断された有害事象のみを報告することとした。

有害事象の要約

1 回目投与後の治験薬投与後期間に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2- 12 に示す。治験薬投与後期間に、1 件以上の有害事象を発現した被験者は 100 例中 97 例（97.0%）であった。有害事象の発現割合と用量の間に関連性は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、110kBq/kg 群（24 例中 16 例、66.7%）の方が他の群より高かった〔6kBq/kg 群では 26 例中 13 例（50.0%）、28kBq/kg 群及び 55kBq/kg 群では共に 25 例中 14 例（56.0%）〕。

重篤な有害事象が 1 件以上発現した被験者は 100 例中 49 例（49.0%）であった。重篤な有害事象の発現割合と用量の間に関連性は認められなかった。

表 2.7.4.2- 12 治験薬投与後期間の有害事象の要約（試験 BC1-03、SAF）

BAY 88-8223 dose	6 kBq/kg N=26	28 kBq/kg N=25	55 kBq/kg N=25	110 kBq/kg N=24	Total N=100
Number (%) of patients with					
≤1 AE	26 (100)	23 (92.0)	25 (100)	23 (95.8)	97 (97.0)
≤1 related[a] AE	13 (50.0)	14 (56.0)	14 (56.0)	16 (66.7)	57 (57.0)
≤1 SAE	15 (57.7)	16 (64.0)	10 (40.0)	8 (33.3)	49 (49.0)
≤1 AE leading to withdrawal	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Died in 16-week post treatment period	4 (15.4)	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	13 (13.0)
Total reported as died[b]	5 (19.2)	6 (24.0)	1 (4.0)	4 (16.7)	16 (16.0)
≤1 AE with outcome of death[c]	5 (19.2)	6 (24.0)	1 (4.0)	4 (16.7)	16 (16.0)
Death recorded on termination page	4 (15.4)	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	13 (13.0)
Withdrawn due to death	4 (15.4)	5 (20.0)[d]	1 (4.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
Number of adverse events					
Number of AEs	166	140	135	123	564
Number of SAEs	33	38	14	16	101

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Figures denote number (%) of patients.

a: An AE was counted as related if the causality was recorded as possible or probable.

b: AE onset was within the 16-week post-treatment period but date of death could be after the 16-week period.

c: Some patients who had an AE with the outcome of death did not have 'death' recorded on the termination page. Conversely, some patients who had death recorded on termination page did not have an AE with the outcome of death.

d: Patient 4001 had reason for withdrawal as AE, so is not included in this number, bur death was recorded on the termination page.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.1, Listing 14.3.2.16W.1-2, 5.3.5.1.9 A53317/Table 14.2.24M.1

有害事象

1 回目投与後の治験薬投与後期間に全被験者の 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2- 13 に示す。

全体で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類では、「胃腸障害」（74.0%）、「全身障害および投与局所様態」（55.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（33.0%）、「感染症および寄生虫症」（30.0%）、「臨床検査」（29.0%）、「神経系障害」（24.0%）であった。

全体で発現割合の高かった有害事象は、悪心（43.0%）、疲労（26.0%）、嘔吐（24.0%）、下痢（22.0%）、便秘（20.0%）、ヘモグロビン減少（15.0%）、尿路感染（14.0%）、末梢性浮腫（12.0%）、貧血（11.0%）及び骨痛（11.0%）であった。その他の有害事象の発現割合は10%未満であった。

全体で治験薬と関連のある有害事象で発現割合の高かったものは、悪心（20.0%）、下痢（16.0%）、嘔吐、貧血及び疲労（各 8.0%）、血小板数減少（7.0%）、白血球数減少（6.0%）、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少及び腫瘍フレア（各 5.0%）であった。

表 2.7.4.2- 13 治験薬投与後期間に発現した有害事象：全被験者の 5%以上（試験 BC1-03、SAF）

MedDRA Ver. 9.0		Number (%) of Patients				
System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**4 (15.4)**	**6 (24.0)**	**2 (8.0)**	**7 (29.2)**	**19 (19.0)**
Anaemia	貧血	4 (15.4)	4 (16.0)	0	3 (12.5)	11 (11.0)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (20.8)	7 (7.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**23 (88.5)**	**19 (76.0)**	**17 (68.0)**	**15 (62.5)**	**74 (74.0)**
Nausea	悪心	13 (50.0)	9 (36.0)	9 (36.0)	12 (50.0)	43 (43.0)
Vomiting	嘔吐	6 (23.1)	9 (36.0)	4 (16.0)	5 (20.8)	24 (24.0)
Diarrhoea	下痢	4 (15.4)	7 (28.0)	6 (24.0)	5 (20.8)	22 (22.0)
Constipation	便秘	6 (23.1)	5 (20.0)	7 (28.0)	2 (8.3)	20 (20.0)
Abdominal pain	腹痛	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	7 (7.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**17 (65.4)**	**14 (56.0)**	**12 (48.0)**	**12 (50.0)**	**55 (55.0)**
Fatigue	疲労	8 (30.8)	6 (24.0)	4 (16.0)	8 (33.3)	26 (26.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (15.4)	5 (20.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (7.7)	3 (12.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	9 (9.0)
Pyrexia	発熱	3 (11.5)	1 (4.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	8 (8.0)
Asthenia	無力症	1 (3.8)	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	6 (6.0)
Disease progression	疾患進行	2 (7.7)	3 (12.0)	0	0	5 (5.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**12 (46.2)**	**7 (28.0)**	**5 (20.0)**	**6 (25.0)**	**30 (30.0)**
Urinary tract infection	尿路感染	4 (15.4)	4 (16.0)	2 (8.0)	4 (16.7)	14 (14.0)
Investigations	**臨床検査**	**10 (38.5)**	**6 (24.0)**	**5 (20.0)**	**8 (33.3)**	**29 (29.0)**
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	5 (19.2)	2 (8.0)	4 (16.0)	4 (16.7)	15 (15.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (3.8)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (16.7)	9 (9.0)
Weight decreased	体重減少	4 (15.4)	2 (8.0)	0	0	6 (6.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	2 (8.0)	4 (16.7)	6 (6.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (11.5)**	**5 (20.0)**	**3 (12.0)**	**5 (20.8)**	**16 (16.0)**
Anorexia	食欲不振	1 (3.8)	2 (8.0)	3 (12.0)	3 (12.5)	9 (9.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	7 (26.9)	10 (40.0)	9 (36.0)	7 (29.2)	33 (33.0)
Bone pain	骨痛	2 (7.7)	5 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	11 (11.0)
Muscular weakness	筋力低下	2 (7.7)	2 (8.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	8 (8.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cycts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	3 (11.5)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (12.5)	9 (9.0)
Tumour flare	腫瘍フレア	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	6 (6.0)

表 2.7.4.2- 13 治験薬投与後期間に発現した有害事象：全被験者の 5%以上（試験 BC1-03、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 9.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Number (%) of Patients 6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**7 (26.9)**	**8 (32.0)**	**6 (24.0)**	**2 (12.5)**	**24 (24.0)**
Spinal cord compression	脊髄圧迫	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	6 (6.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**5 (19.2)**	**4 (16.0)**	**1 (4.0)**	**1 (4.2)**	**11 (11.0)**
Depression	うつ病	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	6 (6.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (11.5)**	**4 (16.0)**	**3 (12.0)**	**1 (4.2)**	**11 (11.0)**
Dyspnoea	呼吸困難	0	4 (16.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	6 (6.0)

Note A patient is counted only once within each system organ class.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.2, 14.3.16W.3, 14.3.16W.4, 14.3.16W.5, 14.3.16W.6

2.7.4.2.1.1.2.3 試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3

試験 BC1-04 では、BAY 88-8223 の初回投与から第 24 週までに発現又は悪化した有害事象はすべて報告された。第 24 週の評価後に発現した重篤な有害事象を含む有害事象は、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にのみ報告された。

有害事象の要約

試験 BC1-04 の有害事象の要約を表 2.7.4.2- 14 に示す。

BAY 88-8223 の初回投与から第 24 週までに有害事象が発現した被験者は 122 例中 112 例（92%）であった。1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 83%、95%及び 98%であり、投与群間で若干差異が認められた。しかし、発現し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、用量間に関連性は認められなかった。

第 24 週以降に、治験薬と関連のある有害事象は 28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 5%（2 例 2 件）、3%（1 例 1 件）及び 5%（2 例 3 件）に認められ、投与群間で明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2- 14 有害事象の要約（試験 BC1-04、SAF）

Parameter	Dose group			All
	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	
Number of patients	41	39	42	122
All adverse events with onset before Week 24 visit				
Number of patients with any adverse event	34 83%	37 95%	41 98%	112 92%
Number of adverse events	159	212	180	551
Number of related* adverse events	33	57	55	145
Number of patients with any serious adverse event	9 22%	7 18%	13 31%	29 24%
Number of serious adverse events	12	12	16	40
Number of related serious adverse events	0	1	3	4
Number of patients with any adverse event leading to withdrawal	3 7%	1 3%	2 5%	6 5%
Number of patients with death as the reason for withdrawal	8 20%	6 15%	3 7%	17 14%
Related adverse evets with onset after Week 24 visit				
Number of patients with any adverse event	2 5%	1 3%	2 5%	5 4%
Number of adverse events	2	1	3	6
Number of serious adverse events	0	0	0	0

Proportions expressed as percentage of number of patients in the dose group.

* Relation possible or probable.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.1.6.a, 14.3.1.1.1, 14.3.1.2.1, 14.3.2.1.1, 14.3.2.1.6, 14.3.3.2.a, Listing 16.2.7.4, 16.2.7.5

有害事象

全被験者の 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2- 15 に示す。

全体で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類では、「胃腸障害」（54.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」（53.3%）、「全身障害および投与局所様態」（45.9%）であった。これらの器官別大分類について、発現割合と投与量の間に関連性は認められなかった。

全体で発現割合の高かった有害事象は、骨痛（45.1%）、悪心（27.0%）、貧血（26.2%）、下痢（25.4%）、疲労（23.0%）、便秘（18.9%）、嘔吐（14.8%）及び食欲不振（12.3%）であった。有害事象の発現割合と投与量の間に明らかな関連性はみられなかった。なお、悪心の発現割合は 55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で 28kBq/kg 群よりやや高く、便秘及び嘔吐の発現割合は 28kBq/kg 群及び 55kBq/kg 群で 88kBq/kg 群よりやや高かった。

全体で発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、器官別大分類では、「胃腸障害」（34.4%）、「全身障害および投与局所様態」（21.3%）、「血液およびリンパ系障害」（15.6%）であった。発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、下痢（20.5%）、悪心（15.6%）、貧血（13.9%）、疲労（11.5%）及び無力症（4.9%）であった。悪心及び貧血の発現割合は BAY 88-8223 の用量増加に伴って増加した。

表 2.7.4.2- 15 第 24 週までに認められた有害事象：全被験者の 5%以上（試験 BC1-04、SAF）

BAY 88-8223 dose		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	ALL
Number (%) of patients		41 (100)	39 (100)	42 (100)	122 (100)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**10 (24.4)**	**10 (25.6)**	**13 (31.0)**	**33 (27.0)**
Anaemia	貧血	10 (24.4)	10 (25.6)	12 (28.6)	32 (26.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**22 (53.7)**	**23 (59.0)**	**21 (50.0)**	**66 (54.1)**
Constipation	便秘	10 (24.4)	9 (23.1)	4 (9.5)	23 (18.9)
Diarrhoea	下痢	10 (24.4)	8 (20.5)	13 (31.0)	31 (25.4)
Dyspepsia	消化不良	0	5 (12.8)	2 (4.8)	7 (5.7)
Nausea	悪心	7 (17.1)	13 (33.3)	13 (31.0)	33 (27.0)
Vomiting	嘔吐	8 (19.5)	7 (17.9)	3 (7.1)	18 (14.8)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**17 (41.5)**	**20 (51.3)**	**19 (45.2)**	**56 (45.9)**
Asthenia	無力症	3 (7.3)	6 (15.4)	2 (4.8)	11 (9.0)
Fatigue	疲労	7 (17.1)	12 (30.8)	9 (21.4)	28 (23.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (7.3)	2 (5.1)	2 (4.8)	7 (5.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (14.6)**	**7 (17.9)**	**14 (33.3)**	**27 (22.1)**
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.4)	3 (7.7)	3 (7.1)	7 (5.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (12.2)**	**10 (25.6)**	**7 (16.7)**	**22 (18.0)**
Anorexia	食欲不振	3 (7.3)	7 (17.9)	5 (11.9)	15 (12.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**22 (53.7)**	**20 (51.3)**	**23 (54.8)**	**65 (53.3)**
Back pain	背部痛	3 (7.3)	4 (10.3)	1 (2.4)	8 (6.6)
Bone pain	骨痛	18 (43.9)	16 (41.0)	21 (50.0)	55 (45.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (4.9)**	**6 (15.4)**	**6 (14.3)**	**14 (11.5)**
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.4)	3 (7.7)	3 (7.1)	7 (5.7)

Figures denote number (%) of patients.

One patient counted once per preferred term.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.1.2, 14.3.1.1.3

2.7.4.2.1.1.2.4 試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3

試験 BC1-09 では、BAY 88-8223 の初回投与から最終投与後 4 週までに発現又は悪化したすべての事象を TEAE とした。

TEAE の要約

試験 BC1-09 の TEAE の要約を表 2.7.4.2- 16 に示す。

1 件以上の TEAE を発現した被験者数は 20 例（87.0%）であった。これらのうち、3 例 3 件の TEAE が重篤とみなされ（死亡 1 件、入院 2 件）、5 例 17 件の TEAE は CTCAE グレードが 3 以上であった。治験薬の投与延期に至った TEAE は 1 件であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかったが、被験者番号 4004 は死亡に至った重篤な TEAE のため、治験薬の投与を中止した。約半数の TEAE（151 件中 81 件、53.6%）は、治験薬と関連があると判断された。

ほとんどすべての TEAE は治療なし（93 件）又は薬剤処置（51 件）で管理可能であり、その他の管理（処置又はその他）が必要な TEAE は 7 件であった。大多数の TEAE（130 件）は消失した。

表 2.7.4.2- 16　TEAE の要約（試験 BC1-09、SAF）

Adverse event			
Number of patients		N=23	
	n	%	AEs
Any AE	20	87.0	151
Any SAE	3	13.0	3
SAE with outcome of death	1	4.3	1
SAE without outcome of death	2	8.7	2
Related SAE	0	0	0
AE severe intensity (CTCAE Grade 3 to 5)	5	21.7	17
Related AE (possibly or probably)	16	69.6	81
AE resulting in delay or discontinuation of study medication	1	4.3	1

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, SAE: serious adverse event

AEs: number of AEs in the category.

n: number of patients with at least one treatment-emergent event in the category.

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.1, 14.3.1.2

TEAE

2 例以上に発現した TEAE を表 2.7.4.2- 17 に示す。発現割合が高かった TEAE は、悪心（10 例、43.5%）、下痢（8 例、34.8%）、食欲不振（6 例、26.1%）、嘔吐（6 例、26.1%）、疲労（5 例、21.7%）、便秘（5 例、21.7%）及び骨痛（4 例、17.4%）であった。

表 2.7.4.2- 17 TEAE：2 例以上（試験 BC1-09、SAF）

MedDRA Ver. 12.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語			
Number of patients			N=23	
		n	%	AEs
All events		20	87.0	151
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**18**	**78.3**	**51**
Abdominal pain	腹痛	2	8.7	2
Constipation	便秘	5	21.7	6
Diarrhoea	下痢	8	34.8	9
Dyspepsia	消化不良	2	8.7	2
Nausea	悪心	10	43.5	20
Vomiting	嘔吐	6	26.1	8
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**11**	**47.8**	**16**
Fatigue	疲労	5	21.7	9
Gait disturbance	歩行障害	2	8.7	2
Pyrexia	発熱	2	8.7	2
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7**	**30.4**	**9**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2	8.7	2
Investigations	**臨床検査**	**4**	**17.4**	**5**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2	8.7	3
ECOG performance status worsened	ECOG パフォーマンスステータス悪化	2	8.7	2
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**6**	**26.1**	**12**
Anorexia	食欲不振	6	26.1	10
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**10**	**43.5**	**23**
Bone pain	骨痛	4	17.4	6
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2	8.7	2
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4	17.4	4
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2	8.7	4
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4**	**17.4**	**4**
Anxiety	不安	2	8.7	2

AE: adverse event, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

AEs: number of adverse events in the category.

n: number of subjects with at least one event in the category.

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.4

2.7.4.2.1.1.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3

BAY 88-8223 の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あらゆる有害事象を TEAE と定義した。

有害事象の要約

試験 16430 の有害事象の要約を表 2.7.4.2- 18 に示す。

2015 年 2 月 2 日データカットオフ時点で、49 例中 44 例（89.8%）に 1 件以上の TEAE が発現し、27 例（55.1%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した。大多数の被験者に発現した TEAE の最悪 CTCAE グレードは 2 又は 3 であった（CTCAE グレード 2：40.8%、CTCAE グレード 3：36.7%）。CTCAE グレード 4 の TEAE は 1 例（2.0%）のみに認められた。死亡に至った TEAE は認められなかった。

重篤な TEAE は 12 例（24.5%）で報告され、このうち 3 例（6.1%）に発現した重篤な TEAE は治験薬と関連があると判断された。投与中止に至った TEAE は 3 例（6.1%）に発現し、このうち 1 例では前立腺癌の増悪が有害事象として報告された。なお、前立腺癌の増悪は、報告されるべき有害事象としては想定外のものであり、他の被験者では有害事象として報告されなかった。

表 2.7.4.2- 18 有害事象の要約（試験 16430、2015 年 2 月 2 日カットオフ、SAF）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number (%) of subjects	
Any treatment-emergent AE	44 (89.8)
Worst grade Grade 1	5 (10.2)
Grade 2	20 (40.8)
Grade 3	18 (36.7)
Grade 4	1 (2.0)
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	25 (51.0)
Grade 3 or 4	19 (38.8)
Grade 3, 4 or 5	19 (38.8)
Serious	12 (24.5)
Leading to dose modification[a]	1 (2.0)
Leading to permanent discontinuation of study drug	3 (6.1)*
Related to protocol-required procedure	0
Any treatment-emergent study drug-related AE	27 (55.1)
Worst grade Grade 1	7 (14.3)
Grade 2	10 (20.4)
Grade 3	9 (18.4)
Grade 4	1 (2.0)
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	17 (34.7)
Grade 3 or 4	10 (20.4)
Grade 3, 4 or 5	10 (20.4)
Serious	3 (6.1)
Leading to dose modification[a]	1 (2.0)
Leading to permanent discontinuation of study drug	2 (4.1)
Related to protocol-required procedure	0
Any post-treatment AE	15 (30.6)
Worst grade Grade 1	2 (4.1)
Grade 2	7 (14.3)
Grade 3	6 (12.2)
Grade 4	0
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	9 (18.4)
Grade 3 or 4	6 (12.2)
Grade 3, 4 or 5	6 (12.2)
Serious	1 (2.0)
Related to protocol-required procedure	0

表 2.7.4.2- 18 有害事象の要約（試験 16430、2015 年 2 月 2 日カットオフ、SAF）（続き）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Any post-treatment study drug-related AE	8 (16.3)
Worst grade Grade 1	1 (2.0)
Grade 2	4 (8.2)
Grade 3	3 (6.1)
Grade 4	0
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	5 (10.2)
Grade 3 or 4	3 (6.1)
Grade 3, 4 or 5	3 (6.1)
Serious	0
Related to protocol-required procedure	0

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria of adverse events

"Any AE" also includes subjects with grade not available for all adverse events.

a: Modifications include interruptions and reductions.

Table contains deaths only if due to a treatment-emergent AE. CTCAE Version 4.03

* For one (#200120001) of subjects, aggravation of prostate cancer was unexpectedly recorded as an AE in the eCRF. In the other subjects who experienced discontinuation due to aggravation of prostate cancer, the event was not recorded as an AE.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/1

TEAE

全被験者の 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.4.2- 19 に示す。発現割合の高かった（20%以上）TEAE は、貧血（16 例、32.7%）、リンパ球数減少（14 例、28.6%）、食欲減退（13 例、26.5%）、悪心（12 例、24.5%）及び骨痛（10 例、20.4%）であった。

1 例以上に認められた血液学的事象は、貧血（16 例、32.7%）、白血球減少症（1 例、2.0%）、リンパ球減少症（1 例、2.0%）、好中球減少症（1 例、2.0%）、汎血球減少症（1 例、2.0%）、血小板減少症（1 例、2.0%）、リンパ球数減少（14 例、28.6%）、好中球数減少（2 例、4.1%）、血小板数減少（7 例、14.3%）、白血球数減少（4 例、8.2%）であった。

CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE は 19 例（38.8%）に認められ、発現割合の高かったもの（10%以上）は、リンパ球数減少（7 例、14.3%）、貧血（7 例、14.3%）、食欲減退（5 例、10.2%）、骨痛（5 例、10.2%）であった。CTCAE グレード 4 の TEAE は、1 例（2.0%）に発現したリンパ球数減少のみで、本事象は治験薬と関連があると判断された。

治験薬と関連のある TEAE は 27 例（55.1%）に発現した。発現割合が 10%以上であった治験薬と関連のある TEAE は、貧血（15 例、30.6%）、リンパ球数減少（12 例、24.5%）、血小板数減少（6 例、12.2%）、悪心及び下痢（各 5 例、10.2%）であった。

TEAE の発現状況は、試験 BC1-06 と本試験でおおむね類似していた。骨痛の発現割合は本試験の方が低い傾向がみられた。

表 2.7.4.2- 19 TEAE：全被験者の 5%以上（試験 16430、2015 年 2 月 2 日カットオフ、SAF）

MedDRA Ver. 17.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number (%) of subjects		
All system organ classes		44 (89.8)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**18 (36.7)**
Anaemia	貧血	16 (32.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**26 (53.1)**
Constipation	便秘	8 (16.3)
Dental caries	齲歯	4 (8.2)
Diarrhoea	下痢	7 (14.3)
Nausea	悪心	12 (24.5)
Vomiting	嘔吐	5 (10.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**13 (26.5)**
Malaise	倦怠感	6 (12.2)
Investigations	**臨床検査**	**25 (51.0)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.1)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	14 (28.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (14.3)
Weight decreased	体重減少	8 (16.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (8.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**16 (32.7)**
Decreased appetite	食欲減退	13 (26.5)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	3 (6.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**14 (28.6)**
Bone pain	骨痛	10 (20.4)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/15

2.7.4.2.1.1.4 国外第 I 相試験

2.7.4.2.1.1.4.1 試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3.7.1

有害事象の要約

試験 ATⅠ-BC-1 の有害事象の要約を表 2.7.4.2- 20 に示す。

単回投与（パート 1a）を行った 25 例のうち 22 例、及び再投与又は反復投与（パート 1b）を行った 8 例すべてに 1 件以上の有害事象が発現した。合計 189 件（パート 1a：131 件、パート 1b：58 件）の有害事象が報告された。治験薬との関連が否定できない有害事象（関連あり及び関連不明の有害事象）の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は 9 例に認められた。また、グループ 7b の 1 例が死亡した。

表 2.7.4.2- 20 有害事象の要約（試験 ATI-BC-1、SAF）

BAY 88-8223 dose group (kBq/kg)	Group 1 51	Group 2 103	Group 3 180	Group 4 235	Group 5 276	Group 6 re-treatment	Group 7a 5 x 55	Group 7b 2 x 138	All
Number of patients	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=2[a]	N=3	N=3	33
Adverse event	4	3	5	5	5	2	3	3	30
Serious adverse events	1	2	0	1	3	0	0	2	9
Not completed end-study visit due to adverse events	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Figures denote number of patients.

a: The 2 patients in dose group 6 were retreated with a single dose of BAY 88-8223. These patients had previously completed the study in dose group 3 and 4, respectively.

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.4.1.1, 14.4.3.1, Listing 16.2.1.6, 16.4.1.1, 16.4.1.2

有害事象

器官別大分類別で発現割合が高かった有害事象は、「胃腸障害」（65 件、35%）、「筋骨格系および結合組織障害」（36 件、19%）、「全身障害および投与局所様態」（29 件、15%）及び「神経系障害」（11 件、6%）であった。

発現件数が多かった有害事象は、下痢（27 件）、疲労（18 件）、嘔気（16 件）、骨痛及び骨痛増悪（それぞれ、16 件及び 11 件）並びに嘔吐（12 件）であった。件数には、同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合も含まれており、下痢は、単回投与例では 13 例に 25 件発現した。嘔気、嘔吐及び疲労の発現割合は、高用量群（グループ 4 及び 5）の方が低用量群より高かった。その他の有害事象の発現割合に投与群間で大きな差異はみられなかった。

治験薬と関連のある有害事象（関連性あり及び不明）は 107 件認められ、器官別大分類では、「胃腸障害」が 45 件（42.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」が 19 件（17.8%）であった。

骨痛増悪として分類された骨痛は、治験薬と関連のある有害事象で発現割合が高いものであった。骨痛増悪では、11 件中 9 件が治験薬と関連あり、2 件は不明と判断された。その他の発現件数の多かった有害事象のうち、下痢の 27 件中 15 件、疲労の 18 件中 8 件、嘔気の 16 件中 7 件及び嘔吐の 12 件中 2 件が治験薬と関連があると判断された。

2.7.4.2.1.1.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4

有害事象の要約

試験 BC1-05 の有害事象の要約を表 2.7.4.2- 21 に示す。試験期間中に、6 例全例に 1 件以上の有害事象が発現した。12 週間の試験期間中、重篤な有害事象が 2 例に発現した。追跡調査期間に 1 例が転移性前立腺癌の病勢進行のため死亡した。

表 2.7.4.2- 21 有害事象の要約（試験 BC1-05、SAF）

	BAY 88-8223 110 kBq/kg N=6
Number of AEs[a]	16
Number of patients with at least 1 AE	6
Incidence of AEs (%)	100
Number (%) of patients with at least 1 SAE	2 (33.3)
Number (%) of patients with an AE of CTCAE Grade 4 or above	1 (16.7)
Number (%) of patients with an AE of severe intensity (used when CTCAE grade is not applicable)	0
Number of patients discontinued due to AEs	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events

a: Includes total number of AEs; more than one could occur in a single patient.

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Table 14

有害事象

発現割合が最も高かった有害事象は、器官別大分類では、「胃腸障害」（4 例、66.7%）であり、次いで「全身障害および投与局所様態」（3 例、50.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（3 例、50.0%）であった。発現割合が高かった有害事象は、悪心、疲労、骨痛であり、それぞれ 2 例（33.3%）に発現した。治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象のうち、2 例以上に発現した事象は悪心（2 例、33.3%）のみであった。

2.7.4.2.1.1.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4

有害事象の要約

試験 BC1-08 の有害事象の要約を表 2.7.4.2- 22 に示す。10 例全例で有害事象が 1 件以上発現し、有害事象の発現件数は計 148 件であった。このうち、重篤な有害事象は 3 例に 12 件（うち 1 件は死亡）発現し、CTCAE グレード 3 以上又は高度の有害事象は 6 例に 23 件発現した。治験薬の投与中止又は延期に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2- 22 有害事象の要約（試験 BC1-08、SAF）

BAY 88-8223 dose group	55 kBq/kg N=3		110 kBq/kg N=3		221 kBq/kg N=4	
	Number of		Number of		Number of	
	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events
Any adverse event	3	43	3	48	4	57
Events with outcome of death	1	1	0	0	0	0
Serious adverse events	2	5	0	0	1	7
CTCAE grade >3 or intensity severe	3	4	2	5	3	14
Related events (possibly or probably)	6	19	6	31	6	24
Events resulting in delay or discontinuation of study medication	0	0	0	0	0	0

CTCAE: common terminology criteria for adverse events

n was the number of subjects having at least one adverse event in the category. AEs were the total number of adverse events in the category.

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Table 17

有害事象

多く報告された有害事象の器官別大分類別は、「臨床検査」（10 例、56 件）、「血液およびリンパ系障害」（10 例、24 件）、「胃腸障害」（9 例、24 件）、「全身障害および投与局所様態」（5 例、10 件）であった。多く報告された有害事象は、貧血（6 例）、白血球減少症／リンパ球減少症（7 例）、下痢（6 例）及び血中カルシウム減少（5 例）であった。本試験では各投与群の被験者数が少なく、有害事象の発現に関する明確な傾向はみられなかったが、高用量群（221kBq/kg 群）において白血球減少症及び血中カルシウム減少の発現割合がやや高かった。

多く報告された治験薬と関連のある有害事象は、貧血、白血球減少症／リンパ球減少症及び下痢であった。

全体では、CTCAE グレード 5 の有害事象が 1 例（55kBq/kg 群、疾患進行による死亡）、CTCAE グレード 4 の有害事象が 221kBq/kg 群の 1 例に認められ、その内訳は白血球減少症、リンパ球減少症及び肺炎であった。これらの有害事象の発現は同時ではなかった。肺炎発現時の好中球数は正常であった。高度（CTCAE グレード 3 以上）とされた有害事象のうち、2 例以上で発現した事象は、白血球減少症／リンパ球減少症（3 例）、下痢（2 例）及び背部痛（2 例）であった。

2.7.4.2.1.1.5 国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.4.1、2.7.6.4.3.4.2

BAY 88-8223 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を TEAE とした。

有害事象の要約

試験 15354 の有害事象の要約を表 2.7.4.2- 23 に示す。TEAE は全体で 19 例中 18 例（94.7%）、治験薬と関連のある TEAE は 11 例（57.9%）に認められた。重篤な TEAE は 3 例（15.8%）に認められた。

表 2.7.4.2- 23 有害事象の要約（試験 15354、SAF）

	Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)	Total N=19 (100%)
Number (%) of subjects					
Any pre-treatment AE	0	1 (33.3)	5 (38.5)	5 (31.3)	6 (31.6)
Any treatment-emergent AE	2 (66.7)	3 (100)	13 (100)	15 (93.8)	18 (94.7)
Worst grade Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 3 or 4	0	0	7 (53.8)	7 (43.8)	7 (36.8)
Grade 3, 4 or 5	0	0	7 (53.8)	7 (43.8)	7 (36.8)
Serious	0	0	3 (23.1)	3 (18.8)	3 (15.8)
Leading to dose modification[a]	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Any treatment-emergent study drug-related AE	1 (33.3)	3 (100)	7 (53.8)	8 (50.0)	11 (57.9)
Worst grade Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 3 or 4	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Grade 3, 4 or 5	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Serious	0	0	0	0	0
Leading to dose modification[a]	0	0	0	0	0
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Any post-treatment AE	1 (33.3)	2 (66.7)	7 (53.8)	8 (50.0)	10 (52.6)
Worst grade Grade 5 (death)	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Grade 3 or 4	0	0	4 (30.8)	4 (25.0)	4 (21.1)
Grade 3, 4 or 5	0	0	6 (46.2)	6 (37.5)	6 (31.6)
Serious	0	1 (33.3)	4 (30.8)	4 (25.0)	5 (26.3)
Any post-treatment study drug-related AE	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 3 or 4	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Grade 3, 4 or 5	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Serious	0	0	0	0	0
Any long-term toxicity	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Worst grade Grade 5 (death)	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0
Grade 3, 4 or 5	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Serious	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (5.3)

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events

"Any AE" also includes subjects with grade not available for all adverse events.

Table includes deaths only due to a treatment-emergent AE.

CTCAE Version 4.03

a: Modifications include interruptions and reductions.

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.3.1/1

TEAE

いずれかのコホートで 10%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4.2- 24 に示す。

全被験者の 20%以上に発現した TEAE は、貧血〔コホート 1：33.3%（1/3 例）、コホート 2：0%、拡大コホート：61.5%（8/13 例）、コホート 1＋拡大コホート：56.3%（9/16 例）〕、嘔吐〔0%、66.7%（2/3 例）、15.4%（2/13 例）、12.5%（2/16 例）〕、体重減少〔0%、0%、30.8%（4/13 例）、25.0%（4/16 例）〕であった。

TEAE の発現状況はコホート間で類似していたが、便秘、下痢、体重減少、食欲減退、骨痛及び癌性疼痛の発現割合にはコホート間で差がみられた。下痢はコホート 2 でのみ認められた。便秘、体重減少、食欲減退、骨痛、癌性疼痛は拡大コホートでのみ認められた。

CTCAE グレード 4 又は 5 の TEAE は認められなかった。CTCAE グレード 3 の TEAE は拡大コホートでのみ認められ、最も発現割合が高かった TEAE は貧血（21.1%、4/19 例）であった。その他の CTCAE グレード 3 の TEAE はいずれも 1 例（5.3%）ににおける発現であった。

治験薬と関連のある TEAE は、19 例中 11 例（57.9%）に認められた〔コホート 1：33.3%（1/3 例）、コホート 2：100%（3/3 例）、拡大コホート：53.8%（7/13 例）、コホート 1＋拡大コホート：50.0%（8/16 例）〕。いずれかのコホートにおいて 10%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE は、貧血（33.3%、0%、23.1%、25.0%）、下痢（0%、100.0%、0%、0%）、リンパ球数減少（0%、0%、15.4%、12.5%）、血小板数減少（33.3%、0%、15.4%、18.8%）、味覚異常（0%、0%、15.4%、12.5%）及び発疹（0%、33.3%、0%、0%）であった。

表 2.7.4.2- 24　TEAE：いずれかのコホートで 10%以上（試験 15354、SAF）

MedDRA Ver. 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 N=3 (100%) n (%)	Cohort 2 N=3 (100%) n (%)	Expansion Cohort N=13 (100%) n (%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%) n (%)	Total N=19 (100%) n (%)
All system organ classes		2 (66.7)	3 (100)	13 (100)	15 (93.8)	18 (94.7)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (33.3)**	**0**	**8 (61.5)**	**9 (56.3)**	**9 (47.4)**
Anaemia	貧血	1 (33.3)	0	8 (61.5)	9 (56.3)	9 (47.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**3 (100)**	**5 (38.5)**	**5 (31.3)**	**8 (42.1)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.3)
Constipation	便秘	0	0	3 (23.1)	3 (18.8)	3 (15.8)
Diarrhoea	下痢	0	3 (100)	0	0	3 (15.8)
Nausea	悪心	0	1 (33.3)	2 (15.4)	2 (12.5)	3 (15.8)
Vomiting	嘔吐	0	2 (66.7)	2 (15.4)	2 (12.5)	4 (21.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (33.3)**	**4 (30.8)**	**4 (25.0)**	**5 (26.3)**
Chest pain	胸痛	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.3)
Malaise	倦怠感	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Pyrexia	発熱	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**6 (46.2)**	**7 (43.8)**	**8 (42.1)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (33.3)	1 (7.7)	1 (6.3)	2 (10.5)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (5.3)
Investigations	**臨床検査**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**7 (53.8)**	**8 (50.0)**	**9 (47.4)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.3)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.3)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (33.3)	0	2 (15.4)	3 (18.8)	3 (15.8)

表 2.7.4.2- 24 TEAE：いずれかのコホートで 10%以上（試験 15354、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 N=3 (100%) n (%)	Cohort 2 N=3 (100%) n (%)	Expansion Cohort N=13 (100%) n (%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%) n (%)	Total N=19 (100%) n (%)
Weight decreased	体重減少	0	0	4 (30.8)	4 (25.0)	4 (21.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**7 (53.8)**	**7 (43.8)**	**7 (36.8)**
Decreased appetite	食欲減退	0	0	3 (23.1)	3 (18.8)	3 (15.8)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**2 (66.7)**	**4 (30.8)**	**4 (25.0)**	**6 (31.6)**
Back pain	背部痛	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.3)
Bone pain	骨痛	0	0	3 (23.1)	3 (18.8)	3 (15.8)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (33.3)	1 (7.7)	1 (6.3)	2 (10.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**0**	**0**	**3 (23.1)**	**3 (18.8)**	**3 (15.8)**
Cancer pain	癌疼痛	0	0	3 (23.1)	3 (18.8)	3 (15.8)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**5 (38.5)**	**5 (31.3)**	**5 (26.3)**
Dysgeusia	味覚異常	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (33.3)**	**3 (23.1)**	**3 (18.8)**	**4 (21.1)**
Pollakiuria	頻尿	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (33.3)**	**1 (7.7)**	**1 (6.3)**	**2 (10.5)**
Rash	発疹	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**2 (15.4)**	**2 (12.5)**	**2 (10.5)**
Hypotension	低血圧	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)	2 (10.5)

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.3.1/17

2.7.4.2.1.1.6 現在進行中の試験における有害事象

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点において、試験 [redacted]、試験 [redacted]、試験 [redacted]が進行中である。試験 [redacted] 及び試験 [redacted] ではそれぞれ 182 例及び 693 例が組入れられており、試験 [redacted] では 50 例が BAY 88-8223 とドセタキセルの併用投与を受けていた。

進行中の上記 3 試験は長期追跡調査中である。PBRER/PSUR（2013 年 5 月 15 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に確認されたすべての安全性情報について纏められた定期報告書）によると、長期追跡調査期間に発現した有害事象として、試験 [redacted] において皮膚の扁平上皮細胞がんが 1 例、試験 [redacted] において皮膚がん切除が 1 例報告された。試験 [redacted] において、BAY 88-8223 とドセタキセルとの併用による重要な所見は新たに認められていない。概して、現在進行中の試験において、安全性上の新たなリスクは認められていない。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.3.3

中間解析

SAF における死亡の要約（投与前の死亡は除く）を表 2.7.4.2- 25 に示す。

SAF では 762 例中 305 例の死亡が報告された。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%（157/509 例）、プラセボ群：37.9%（96/253 例）〕。前立腺癌関連の死因で最も多かったのは骨転移であった（27.3%、34.4%）。前立腺癌と関連のない死因で最も多かったのは心疾患イベントであり、高齢の被験者集団においては予測されるものと考えられた。

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 3.9%（20/509 例）、プラセボ群で 7.5%（19/253 例）であった。プラセボ群では、BAY 88-8223 群と比べて早期死亡例の割合が高かった。死亡例が最も多かった時期は、1 回目投与の 24 週後から 1 年後であった〔17.1%（87/509 例）、18.2%（46/253 例）〕。

死亡に至った TEAE で最も発現割合が高かったのは、両投与群とも悪性新生物進行であり、BAY 88-8223 群（7.9%、40/509 例）でプラセボ群（11.5%、29/253 例）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かもしれないと判断された死亡は、脳出血（被験者番号 002/013）、肺塞栓症（被験者番号 005/002）、肺炎（被験者番号 011/006）、心筋梗塞疑い又は腸管虚血（被験者番号 035/027）及び骨転移（被験者番号 233/002）であり、いずれも BAY 88-8223 群であった。プラセボ群で治験薬と関連があると判断された死亡はなかった。

表 2.7.4.2- 25 死亡の要約（試験 BC1-06、中間解析、SAF）

Category	BAY 88-8223 N=509 n (%)	Placebo N=253 n (%)
Subjects who died	184 (36.1)	121 (47.8)
During treatment period	20 (3.9)	19 (7.5)
During 3-year follow-up period	164 (32.2)	102 (40.3)
Prostate cancer-related death	157 (30.8)	96 (37.9)
Skeletal metastases	139 (27.3)	87 (34.4)
Liver metastases	14 (2.8)	7 (2.8)
Lung metastases	8 (1.6)	2 (0.8)
Lymph metastases	9 (1.8)	3 (1.2)
Brain metastases	7 (1.4)	2 (0.8)
Other metastases	16 (3.1)	8 (3.2)
Non-prostate cancer-related death	25 (4.9)	24 (9.5)
Relationship between death and study treatment[a]		
Probable	0	0
Possible	5 (1.0)	0
Unrelated	179 (35.2)	121 (47.8)
Time to death from first injection		
0 - ≤ 4 weeks	3 (0.6)	2 (0.8)
4 - ≤ 8 weeks	11 (2.2)	7 (2.8)
8 - ≤ 12 weeks	10 (2.0)	8 (3.2)
12 - ≤ 16 weeks	12 (2.4)	17 (6.7)
16 - ≤ 20 weeks	13 (2.6)	12 (4.7)
20 - ≤ 24 weeks	19 (3.7)	8 (3.2)
24 weeks - ≤ 1 year	87 (17.1)	46 (18.2)
1 year - ≤ 2 years	29 (5.7)	20 (7.9)
> 2 years	0	1 (0.4)

a: According to the investigator's judgment. Subjects with possible relationship were: 002/013, 005/002, 011/006, 035/027, 233/002.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 24

2 回目の解析

SAF における死亡の要約（投与前の死亡は除く）を表 2.7.4.2- 26 に示す。

試験期間中に ITT では 531 例の死亡が報告された。このうち 12 例は治験薬投与前の死亡であったため、SAF における死亡は 901 例中 519 例であり、内訳は BAY 88-8223 群で 54.5%（327/600 例）、プラセボ群で 63.8%（192/301 例）であった。3 年間の追跡調査期間中に死亡した被験者の割合は両投与群で類似していた。

病勢進行により死亡した被験者の割合は、BAY 88-8223 群 48.3%、プラセボ群 49.8%であった。前立腺癌関連の死因で最も多くみられたのは骨転移であった（BAY 88-8223 群 40.7%、プラセボ群 45.2%）。前立腺癌と関連のない死因で最も多くみられたのは心疾患イベントであったが、いずれも治験薬との関連はなく、高齢の被験者集団においては予測されたものである。

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。死亡例の割合が BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに低かった期間は、0～4 週以内、4～8 週以内、8～12 週以内、12～16 週以内、16～20 週以内で

あった。死亡例が最も多かった時期は治験薬の 1 回目投与の 24 週後から 1 年後であった〔BAY 88-8223 群：22.3%（134/600 例）、プラセボ群：25.9%（78/301 例）〕。

表 2.7.4.2- 26 死亡の要約（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Category	n (%)	n (%)
Subjects who died	327 (54.5)	192 (63.8)
During treatment period[a]	24 (4.0)	22 (7.3)
During 3-year follow-up period	303 (50.5)	170 (56.5)
Prostate cancer-related death	290 (48.3)	150 (49.8)
Skeletal metastases	244 (40.7)	136 (45.2)
Liver metastases	24 (4.0)	8 (2.7)
Lung metastases	11 (1.8)	2 (0.7)
Lymph metastases	26 (4.3)	5 (1.7)
Brain metastases	15 (2.5)	5 (1.7)
Other metastases	36 (6.0)	13 (4.3)
Non-prostate cancer-related death	35 (5.8)	41 (13.6)
Relationship between death and study treatment[b]		
Probable	0	1 (0.3)
Possible	7 (1.2)	0
Unrelated	320 (53.3)	191 (63.5)
Time to death from first injection		
0 - ≤ 4 weeks	4 (0.7)	4 (1.3)
4 - ≤ 8 weeks	12 (2.0)	8 (2.7)
8 - ≤ 12 weeks	12 (2.0)	9 (3.0)
12 - ≤ 16 weeks	16 (2.7)	19 (6.3)
16 - ≤ 20 weeks	20 (3.3)	18 (6.0)
20 - ≤ 24 weeks	26 (4.3)	11 (3.7)
24 weeks - ≤ 1 year	134 (22.3)	78 (25.9)
1 year - ≤ 2 years	90 (15.0)	42 (14.0)
> 2 years	11 (1.8)	3 (1.0)
Missing	2 (0.3)	0

a: Treatment period was defined as up to the last dose, which was 28 days.

b: According to the investigator's judgment.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 24

死亡に至った TEAE を表 2.7.4.2- 27 に示す。各投与群の死亡例のおよそ 1/3 は TEAE により死亡に至った（BAY 88-8223 群の死亡 327 例のうち 96 例、プラセボ群の死亡 192 例のうち 67 例）。

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。両投与群において、死亡に至った TEAE で最も発現割合が高かったのは、悪性新生物進行であった（BAY 88-8223 群：9.0%、54/600 例、プラセボ群：11.3%、34/301 例）。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（BAY 88-8223 群：死亡 327 例中 320 例、プラセボ群：死亡 192 例中 191 例）。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

転移が各 1 例、プラセボ群では骨転移が 1 例であった〔死亡に関する治験責任（分担）医師の報告（Death Report）による〕。

試験 BC1-06 における死亡例の一覧を表 2.7.4.7- 12（中間解析）、表 2.7.4.7- 13（2 回目の解析）、表 2.7.4.7- 14（20[redacted]年[redacted]月データベースロック）に示す。

表 2.7.4.2- 27 死亡に至った TEAE（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Subjects with at least 1 TEAE leading to death		96 (16.0)	67 (22.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**
Anaemia	貧血	0	1 (0.3)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**7 (1.2)**	**7 (2.3)**
Angina pectoris	狭心症	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3)
Cardiac failure	心不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	1 (0.3)
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.5)	2 (0.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (0.2)**	**0**
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.2)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**11 (1.8)**	**4 (1.3)**
Death	死亡	4 (0.7)	1 (0.3)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	5 (0.8)	2 (0.7)
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (0.3)	0
Sudden death	突然死	0	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (0.2)**	**0**
Hepatic failure	肝不全	1 (0.2)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7 (1.2)**	**3 (1.0)**
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (0.2)	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	0	1 (0.3)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.2)	0
Pneumonia	肺炎	4 (0.7)	0
Sepsis	敗血症	1 (0.2)	1 (0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (0.2)**	**0**
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**
Cachexia	悪液質	1 (0.2)	1 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**59 (9.8)**	**38 (12.6)**
Bone marrow tumour cell infiltration	腫瘍細胞の骨髄浸潤	1 (0.2)	0
Gastric cancer	胃癌	0	1 (0.3)
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	1 (0.2)	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	54 (9.0)	34 (11.3)
Metastases to bone	骨転移	0	1 (0.3)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	1 (0.3)
Metastases to liver	肝転移	3 (0.5)	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (0.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (0.5)**	**2 (0.7)**
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.2)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (0.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.2)	0

表 2.7.4.2- 27 死亡に至った TEAE（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (0.3)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (0.2)**	**0**
Confusional state	錯乱状態	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (0.2)**	**2 (0.7)**
Renal failure	腎不全	1 (0.2)	2 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (0.3)**	**9 (3.0)**
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.2)	3 (1.0)
Pleural effusion	胸水	0	1 (0.3)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.2)	3 (1.0)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.3)

TEAE: treatment-emergent adverse event

Figures denote number (%) of subjects.

Note For each subject, multiple occurrences of the same event are counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.7

2.7.4.2.1.2.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.4.2.1.2.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.3.3、2.7.6.9.3.3.2

最終投与後 4 週（第 16 週）までに、死亡に至った有害事象が各投与群で 2 例に認められた。BAY 88-8223 群では心房細動 1 例、心筋梗塞 1 例であった。プラセボ群では心房細動及び敗血症 1 例（同一被験者）、悪液質 1 例であった。最終投与後 4 週以降（第 16 週以降）の死亡については、有害事象とせず記録のみ行った。

第 12 ヵ月に死亡した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（42%、14/33 例）の方がプラセボ群（55%、17/31 例）より低かった。なお、この死亡には試験中止後の他の死因による死亡例も含まれる。そのため総死亡例数は、死亡による試験中止例数より多い。第 12 ヵ月までで最も多かった死因は病勢進行であり、BAY 88-8223 群で 33 例中 10 例（30%）、プラセボ群で 31 例中 14 例（45%）に認められた。記載がなかった 1 例を除き、治験薬との関連性はいずれも否定された。

追跡調査期間である第 12 ヵ月から第 24 ヵ月における死亡例数は、BAY 88-8223 群で 19 例中 9 例（47%）、プラセボ群で 14 例中 10 例（71%）であった。第 12 ヵ月までと同様、第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の両投与群における最も多い死因は病勢進行であった。

初回投与から第 24 ヵ月までの死亡例数は、BAY 88-8223 群で 33 例中 23 例（70%）、プラセボ群で 31 例中 27 例（87%）であった。そのうち、病勢進行による死亡は、BAY 88-8223 群で死亡 23 例中 16 例（70%）、プラセボ群で死亡 27 例中 23 例（85%）であった。

試験 BC1-02 の死亡例の一覧を表 2.7.4.7- 15（12 ヵ月報告）及び表 2.7.4.7- 16（24 ヵ月報告）に示す。

2.7.4.2.1.2.2.2　試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4.3、2.7.6.11.3.4.2

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）の死亡に至った有害事象は全体で 16 例 33 件認められ、その内訳は、6kBq/kg 群で 5 例（19.2%）5 件、28kBq/kg 群で 6 例（24.0%）20 件、55kBq/kg 群で 1 例（4.0%）2 件、110kBq/kg 群で 4 例（16.7%）6 件であった。

死亡に至った有害事象は、疾患進行 5 例、疲労 3 例、全身健康状態低下、心停止、呼吸困難及び末梢性浮腫が各 2 例、心肺停止、胃腸出血、悪心、嘔吐、体重減少、食欲不振、血小板減少症、貧血、肩痛、便秘、浮動性めまい、無力症、腸管穿孔、感染、急性腎不全、肝転移、対麻痺、血小板数減少が各 1 例に認められた。このうち、各 1 例に発現した呼吸困難、末梢神経浮腫、血小板減少症、貧血及び便秘は、治験薬との関連性が否定されなかった。なお、死亡時に複数の有害事象が継続していた被験者が一部にみられ、実際の死因が病勢進行の場合であっても、CRF 上の有害事象の転帰が「死亡」と入力されていた被験者が認められたことに、データの評価の際は注意する必要がある。

投与開始から第 12 ヵ月までの死亡例数は全体で 100 例中 42 例であり、投与群別では 6kBq/kg 群 10 例、28kBq/kg 群 12 例、55kBq/kg 群 8 例、110kBq/kg 群 12 例であった。死因は、ほとんど（36/42 例）が病勢進行であった。治験責任（分担）医師が治験薬との関連性を評価した死亡では、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間での死亡例数は、全体で 20 例であり、内訳は 6kBq/kg 群で 26 例中 7 例、28kBq/kg 群で 25 例中 4 例、55kBq/kg 群で 25 例中 3 例、110kBq/kg 群で 24 例中 6 例であった。大部分（19/20 例）の死因は病勢進行であった。

試験 BC1-03 の死亡例の一覧を表 2.7.4.7- 17（12 ヵ月報告）及び表 2.7.4.7- 18（24 ヵ月報告）に示す。

2.7.4.2.1.2.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3.3

死亡例数は計 83 例であった。内訳は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群、88kBq/kg 群で、それぞれ 29 例、25 例、29 例であった。このうち、初回投与から 24 ヵ月以内の死亡は 70 例、初回投与から 2 年を超えた第 24 ヵ月の来院後の死亡は 13 例であった。

第 24 週までに死亡に至った有害事象は 6 例に認められ、その内訳は、28kBq/kg 群の 3 例（心不全、疾患進行及び肝転移）、55kBq/kg 群の 2 例（転移性扁平上皮癌及び前立腺癌）及び 88kBq/kg 群の 1 例（胸痛）であった。いずれも治験薬との関連性は考えにくいと判断された。

死因が記録されたのは 79 例であり、大多数の死因は前立腺癌であった（73 例）。

試験 BC1-04 の死亡例の一覧を表 2.7.4.7- 19 に示す。

2.7.4.2.1.2.2.4 試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3.2

死亡に至った TEAE が 1 件認められた。被験者番号 4004 は 4 回目の BAY 88-8223 投与の前に、心不全により死亡した。

被験者番号 1002 は、BAY 88-8223 の投与 285 日目に実施した頸部リンパ節の超音波検査で病勢進行が認められ、追跡調査期間中に死亡した。本事象は治験薬と関連はないと判断されたため、有害事象として報告されなかった。

試験 BC1-09 の死亡例の一覧を表 2.7.4.7- 20 に示す。

2.7.4.2.1.2.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.3

試験期間中（2015 年 2 月 2 日データカットオフ）に死亡に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7- 21）。

なお、治験薬投与期間及び治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡例は認められなかった。治験薬の最終投与後 30 日以降に 8 例が病勢進行のため死亡した。

2.7.4.2.1.2.4 国外第 I 相試験

2.7.4.2.1.2.4.1 試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3.7.2

男性被験者 1 例(被験者番号 7318）が試験期間中に死亡した。本被験者は、BAY 88-8223（138kBq/kg、グループ 7b）の初回投与 6 週後に臨床検査値異常を示した〔アルカリホスファターゼ（ALP）：78.9U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）：212U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：20.75U/L、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）：4.42U/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）：19.5U/L〕。臨床検査値異常は高度であり、NCIC CTC グレード 4 と判断された。また、治験薬との関連は不明と報告された。肝機能検査値の上昇のため、2 回目の投与を延期し、本被験者は肝臓の超音波検査を行うために入院し、入院 5 日後に死亡した。剖検の結果、肝静脈の腫瘍血栓及び肝臓のびまん性低分化型腺癌の所見が認められた。治験責任（分担）医師によって、死亡は治験薬と関連はないと判断された。

2.7.4.2.1.2.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.2

追跡調査期間中に 1 例（被験者番号 103）が転移性前立腺癌の病勢進行のため死亡した。本被験者は、BAY 88-8223 110kBq/kg の初回投与の 376 日後に死亡した。本被験者は骨転移を有しており、治験責任（分担）医師によって、死亡と治験薬との関連性は考えにくいと判断された。

2.7.4.2.1.2.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4.5

1 例（被験者番号 101：55kBq/kg 群）が BAY 88-8223 の初回投与 109 日後（2 回目投与 58 日後）に疾患進行のため死亡した。

また、2 例が有害事象の報告期間以降に死亡した。1 例は BAY 88-8223 110kBq/kg の初回投与から 9 ヵ月後に死亡し、もう 1 例は BAY 88-8223 221kBq/kg の初回投与から 3 ヵ月後に疾患進行のため死亡した。治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.5 国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.4.3

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。2 例（被験者番号 200030005、200030007）の死因は前立腺癌の病勢進行であった。他の 1 例（被験者番号 200010003）の死因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。被験者番号 200010003、200030005、200030007 の最終投与から死亡までの期間は、それぞれ 62 日、57 日及び 32 日であった。これらの死亡はいずれも治験薬と関連がないと判断された。

試験 15354 で有害事象の転帰が死亡であった被験者の一覧を表 2.7.4.7- 22 に示す。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.3.4

重篤な有害事象の被験者別の一覧を表 2.7.4.7- 3（中間解析）、表 2.7.4.7- 4（2 回目の解析）、表 2.7.4.7- 5（20[redacted] 年 [redacted]月データベースロック）に示す。

中間解析

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 5%以上の被験者に発現した重篤な 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と考えられた。その他の重篤な TEAE の発現割合はいずれも 5%未満であった。

概して、重篤な TEAE の発現割合に投与群間で意味のある差異は認められなかった。プラセボ群に比べて BAY 88-8223 群で発現割合が 1%以上高かった重篤な TEAE は下気道感染（BAY 88-8223 群：1.4%、プラセボ群：0%）、血小板減少症（1.8%、0.8%）、脱水（1.8%、0.8%）、腎不全（1.4%、0.4%）であった。

2 回目の解析

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を表 2.7.4.2- 28 に示す。

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。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した重篤な 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%）及び脊髄圧迫（3.5%、5.3%）であり、これらは原疾患に由来すると考えられた。その他の重篤な TEAE の発現割合はすべて 5%未満であった。

概して、重篤な TEAE の発現割合に投与群間で大きな差異は認められなかった。プラセボ群に比べて BAY 88-8223 群で発現割合が 1%以上高かった重篤な TEAE は、血小板減少症（BAY 88-8223 群：2.3%、プラセボ群：1.0%）及び脱水（2.0%、1.0%）であった。BAY 88-8223 群に比べてプラセボ群で発現割合が 1%以上高かった重篤な TEAE は、骨痛（10.2%、16.3%）、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%）、病的骨折（2.3%、3.7%）、尿閉（1.7%、3.0%）、尿路感染（0.8%、2.0%）、心不全（0.3%、1.3%）、発熱（1.0%、2.0%）、肺塞栓症（1.0%、2.0%）であった。

2 例以上の被験者で報告された血液学的検査に関連した重篤な TEAE は、貧血〔BAY 88-8223 群：8.2%（49/600 例）、プラセボ群：8.3%（25/301 例）〕以外に、白血球減少症〔0.5%（3/600 例）、0%〕、好中球減少症〔0.5%（3/600 例）、0.3%（1/301 例）〕、汎血球減少症〔0.8%（5/600 例）、0%〕、血小板減少症〔2.3%（14/600 例）、1.0%（3/301 例）〕であった。

重篤な TEAE として非病的骨折が、BAY 88-8223 群で 7 件（1.2%、7/600 例）、プラセボ群で 1 件（0.3%、1/301 例）に認められた。骨折（病的及び非病的）の発現割合に群間差は認められなかった〔BAY 88-8223 群：3.5%（21/600 例）、プラセボ群：4.0%（12/301 例）〕。

表 2.7.4.2- 28 重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Events	Placebo N=301 n (%)	Events
Subjects with at least 1 serious TEAE		283 (47.2)	679	182 (60.5)	389
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**62 (10.3)**	**95**	**28 (9.3)**	**40**
Anaemia	貧血	49 (8.2)	68	25 (8.3)	34
Thrombocytopenia	血小板減少症	14 (2.3)	14	3 (1.0)	3
Cardiac disorders	**心臓障害**	**20 (3.3)**	**24**	**18 (6.0)**	**22**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3
Atrial fibrillation	心房細動	3 (0.5)	3	4 (1.3)	4
Cardiac failure	心不全	2 (0.3)	2	4 (1.3)	4
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.5)	3	3 (1.0)	3
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**39 (6.5)**	**60**	**23 (7.6)**	**29**
Constipation	便秘	7 (1.2)	7	4 (1.3)	4
Diarrhoea	下痢	3 (0.5)	3	4 (1.3)	4
Nausea	悪心	9 (1.5)	10	5 (1.7)	6
Vomiting	嘔吐	11 (1.8)	20	7 (2.3)	7
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**40 (6.7)**	**48**	**27 (9.0)**	**30**
Fatigue	疲労	6 (1.0)	7	9 (3.0)	9
General physical health deterioration	全身健康状態低下	14 (2.3)	14	7 (2.3)	7
Pyrexia	発熱	6 (1.0)	9	6 (2.0)	7
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**57 (9.5)**	**68**	**31 (10.3)**	**39**
Infection	感染	10 (1.7)	12	3 (1.0)	3
Lower respiratory tract infection	下気道感染	8 (1.3)	9	2 (0.7)	2
Pneumonia	肺炎	15 (2.5)	16	7 (2.3)	8
Sepsis	敗血症	7 (1.2)	7	4 (1.3)	4
Urinary tract infection	尿路感染	5 (0.8)	5	6 (2.0)	6
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**22 (3.7)**	**32**	**6 (2.0)**	**6**
Dehydration	脱水	12 (2.0)	20	3 (1.0)	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**81 (13.5)**	**105**	**64 (21.3)**	**74**
Bone pain	骨痛	61 (10.2)	76	49 (16.3)	55
Pathological fracture	病的骨折	14 (2.3)	14	11 (3.7)	11
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**76 (12.7)**	**81**	**43 (14.3)**	**48**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	65 (10.8)	67	37 (12.3)	41
Nervous system disorders	**神経系障害**	**44 (7.3)**	**49**	**36 (12.0)**	**40**
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3
Spinal cord compression	脊髄圧迫	21 (3.5)	21	16 (5.3)	16

表 2.7.4.2- 28 重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）（続き）

MedDRA Ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Events	Placebo N=301 n (%)	Events
Psychiatric disorders	**精神障害**	**7 (1.2)**	**10**	**4 (1.3)**	**4**
Confusional state	錯乱状態	6 (1.0)	6	3 (1.0)	3
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**38 (6.3)**	**49**	**20 (6.6)**	**24**
Haematuria	血尿	11 (1.8)	12	7 (2.3)	9
Hydronephrosis	水腎症	8 (1.3)	10	2 (0.7)	2
Renal failure	腎不全	7 (1.2)	7	2 (0.7)	2
Urinary retention	尿閉	10 (1.7)	10	9 (3.0)	9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**16 (2.7)**	**23**	**21 (7.0)**	**25**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	1	3 (1.0)	4
Dyspnoea	呼吸困難	6 (1.0)	6	5 (1.7)	5
Pleural effusion	胸水	4 (0.7)	8	3 (1.0)	3
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6 (1.0)	6	6 (2.0)	6

TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once within a MedDRA system organ class and preferred term. TEAEs with missing serious flags were regarded as serious.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.2

2.7.4.2.1.3.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.4.2.1.3.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.3.4、2.7.6.9.3.3.3

初回投与から最終投与後 4 週以内に重篤な有害事象が発現した被験者は、BAY 88-8223 群で 33 例中 8 例（24%）、プラセボ群で 31 例中 14 例（45%）であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象（「関連あり」又は「不明」）は、BAY 88-8223 群で 33 例中 3 例（9%）、プラセボ群で 31 例中 1 例（3%）に発現した。BAY 88-8223 群において、治験薬との関連性が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は嘔吐 1 例で、重症度は中等度、転帰は回復であった。治験薬との関連性が「不明」と判断された重篤な有害事象は、肺炎及び敗血症 1 例（同一被験者）、腫瘍フレア 1 例で、重症度はいずれも高度であった。プラセボ群において、治験薬との関連性が「不明」とされた敗血症 1 例は、高度で転帰は死亡であった。その他の事象はいずれも治験薬との関連はないと判断された。

第 24 ヵ月までの追跡調査期間に重篤な有害事象に該当する報告はなかった。

試験 BC1-02 の重篤な有害事象の被験者別の一覧を表 2.7.4.7- 6 に示す。

2.7.4.2.1.3.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4.4

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）に、100 例中 49 例（49.0%）に重篤な有害事象が発現した。内訳は、6kBq/kg 群で 26 例中 15 例（57.7%）、28kBq/kg 群で 25 例中 16 例（64.0%）、55kBq/kg 群で 25 例中 10 例（40.0%）、110kBq/kg 群で 24 例中 8 例（33.3%）であった。

器官別大分類で、10%超の被験者に発現した重篤な有害事象は、「全身障害および投与局所様態」（19.0%）、「胃腸障害」（14.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（12.0%）であった。これらの器官別大分類のうち、発現割合が高かった重篤な有害事象は、悪心、疾患進行、疲労、全身健康状態低下、骨痛及び筋力低下（各 5.0%）であった。このほかの器官別大分類では、「神経系障害」の脊髄圧迫が 5.0%の被験者に発現した。

高用量の 2 群で明らかに発現割合が高かった重篤な有害事象はみられなかった。重篤な有害事象とされた疾患進行は、6kBq/kg 群及び 28kBq/kg 群でみられた。

試験 BC1-03 の重篤な有害事象の被験者別の一覧を表 2.7.4.7- 7 に示す。

2.7.4.2.1.3.2.3 試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3.4

第 24 週までに、122 例中 29 例（24%）に 40 件の重篤な有害事象が発現した。内訳は、28kBq/kg 群で 9 例（22%）に 12 件、55kBq/kg 群で 7 例（18%）に 12 件、88kBq/kg 群で 13 例（31%）に 16 件であった。

発現件数の多かった重篤な有害事象は、骨痛（6 件）、貧血、疾患進行及び前立腺癌（各 4 件）並びに脊髄圧迫（3 件）であった。これらの重篤な有害事象のほとんどが原疾患に起因するものと考えられた。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は 8 件認められ、このうち 4 件は治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断され、他の 4 件は治験責任（分担）医師により治験薬と関連はないと判断されたが治験依頼者により治験薬と関連があると判断された。

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重篤な有害事象 4 件の内訳は、骨痛 2 件（55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群、それぞれ 1 例）、便秘 1 件（88kBq/kg 群）及び筋力低下（88kBq/kg 群）であった。治験依頼者のみにより治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象 4 件の内訳は、貧血 2 件（28kBq/kg 群の同一被験者）、骨痛 1 件（55kBq/kg 群）及び前立腺癌 1 件（55kBq/kg 群）であった。

試験 BC1-04 の重篤な有害事象の被験者別の一覧を表 2.7.4.7- 8 に示す。

2.7.4.2.1.3.2.4 試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3.2

死亡に至らなかった重篤な TEAE は 2 例に発現したうつ病及び感冒（鼻咽頭炎）であり、いずれも入院を要するものであった。感冒を発現した被験者は本事象により BAY 88-8223 の投与が延期された。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連はないと判断された。

試験 BC1-09 の重篤な TEAE の被験者別の一覧を表 2.7.4.7- 9 に示す。

2.7.4.2.1.3.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.4

2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点までに、重篤な TEAE は 12 例（24.5%）に発現した（表 2.7.4.2- 29）。骨痛（3 例、6.1%）及び腫瘍疼痛（2 例、4.1%）を除き、いずれも 1 例のみに認められた。貧血、汎血球減少症及び骨痛（各 1 例、2.0%）については、治験薬と関連があると判断された。

試験 16430 の重篤な TEAE の被験者別の一覧を表 2.7.4.7- 10 に示す。

重篤な TEAE を発現した被験者の割合は試験 BC1-06 に比べて本試験で低かった。重篤な有害事象の発現に本試験で特徴的な傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2- 29 重篤な TEAE（試験 16430、2015 年 2 月 2 日カットオフ、SAF）

MedDRA Ver. 17.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number (%) of subjects All system organ classes		12 (24.5)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (6.1)**
Anaemia	貧血	1 (2.0)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (2.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (4.1)**
Cellulitis	蜂巣炎	1 (2.0)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (2.0)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**4 (8.2)**
Back pain	背部痛	1 (2.0)
Bone pain	骨痛	3 (6.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**3 (6.1)**
Prostate cancer	前立腺癌	1 (2.0)
Tumour pain	腫瘍疼痛	2 (4.1)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/17

2.7.4.2.1.3.4 国外第 I 相試験

2.7.4.2.1.3.4.1 試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3.7.3

重篤な有害事象が 9 例に 16 件認められ、パート 1a（単回投与）で 7 例に 13 件、パート 1b（反復投与）で 2 例に 3 件であった。このうち治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1 件（嘔吐）であり、関連性不明が 1 件（上室性不整脈）及び関連なしが 14 件であった。

103kBq/kg 群の 1 例で発現した上室性不整脈及び不整脈を除き、いずれの重篤な有害事象も入院期間の延長を要した。上室性不整脈は直ちに生命を脅かす状態で、高度であった。電気的除細動により正常洞調律に回復した。治験薬との関連は不明とされた。なお、本被験者には、前治療

に起因すると考えられる不整脈の既往や心電図の変動が記録されていた。不整脈は高度で、被験者の病歴と関連があると判断された。本被験者は試験終了時までに回復した。

2.7.4.2.1.3.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.2

2 例に死亡に至らなかった重篤な有害事象が認められた。1 例は、初回投与後に CTCAE グレード 2 の貧血が発現し、2 日目に回復した。他の 1 例は、初回投与後に CTCAE グレード 3 の疼痛－胸部／胸郭が発現し、2 日目に回復した。いずれも治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

2.7.4.2.1.3.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4.6

3 例に 12 件の重篤な有害事象が発現した（疾患進行による死亡 1 例を含む）。重篤な有害事象を発現した被験者のうち、2 例が入院、1 例が医学的に重大な事象及び死亡であった。221kBq/kg 群の 1 例に発現した 7 件の重篤な有害事象のうち 4 件（悪心、嘔吐、下痢、好中球減少症）は治験薬と関連があると判断された。また、悪心及び下痢は CTCAE グレード 3 であったことから DLT とされた。

2.7.4.2.1.3.5 国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.4.4

治験薬投与期間中、拡大コホートの 3 例に重篤な TEAE が発現した。コホート 1 及び 2 では重篤な TEAE は認められなかった。

拡大コホートで認められた重篤な TEAE は、直腸出血、感染、肺感染、骨痛及び前立腺癌（各 5.3%、各 1/19 例）であった。これらの事象の最悪 CTCAE グレードはグレード 3（感染、肺感染、骨痛、前立腺癌）及びグレード 2（直腸出血）であった。いずれの事象も治験薬と関連はないと判断された。

試験 15354 の重篤な有害事象の被験者別の一覧を表 2.7.4.7- 11 に示す。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象には、投与中止又は試験中止に至った有害事象のほかに、注目すべき有害事象、顎骨壊死、眼障害、注射部位反応に関連する有害事象なども含めた。

2.7.4.2.1.4.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

2.7.4.2.1.4.1.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

参照項目：2.7.6.6.3.3.5

中間解析

治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（13.0%、66/509 例）でプラセボ群（19.0%、48/253 例）に比べて低かった。いずれかの投与群で 1%以上の被験者で報告された事象は、貧血（BAY 88-8223 群：1.6%、プラセボ群：0.8%）、血小板

減少症（1.4%、1.2%）、骨痛（0.6%、2.0%）、疲労（1.0%、2.0%）、全身健康状態低下（1.4%、0.8%）、悪性新生物進行（2.4%、3.6%）、脊髄圧迫（1.2%、1.6%）、発熱（0%、1.2%）であった。

2回目の解析

治験薬の投与中止に至ったTEAEを表2.7.4.2- 30に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE が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%以上の被験者で報告された事象は、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。

表 2.7.4.2- 30 治験薬の投与中止に至った TEAE（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Patients with at least 1 TEAE leading to discontinuation		98 (16.3)	62 (20.6)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	27 (4.5)	6 (2.0)
Anaemia	貧血	14 (2.3)	3 (1.0)
Leukopenia	白血球減少症	2 (0.3)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (0.3)	0
Neutropenia	好中球減少症	3 (0.5)	1 (0.3)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.2)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	11 (1.8)	4 (1.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	1 (0.2)	5 (1.7)
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (0.7)
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (0.3)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3)
Cardiac failure	心不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	2 (0.3)	3 (1.0)
Diarrhoea	下痢	0	1 (0.3)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.3)
Nausea	悪心	2 (0.3)	0
Paresis anal sphincter	肛門括約筋不全麻痺	0	1 (0.3)
Vomiting	嘔吐	1 (0.2)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	19 (3.2)	13 (4.3)
Asthenia	無力症	1 (0.2)	2 (0.7)
Death	死亡	1 (0.2)	0
Fatigue	疲労	5 (0.8)	6 (2.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	10 (1.7)	2 (0.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (0.3)	0
Pyrexia	発熱	0	3 (1.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	2 (0.3)	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.2)	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.2)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	7 (1.2)	5 (1.7)
Bronchitis	気管支炎	1 (0.2)	0
Catheter related infection	カテーテル関連感染	1 (0.2)	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	0	2 (0.7)
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	1 (0.2)	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.3)	1 (0.3)
Sepsis	敗血症	2 (0.3)	1 (0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	2 (0.7)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	1 (0.2)	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.2)	0
Investigations	**臨床検査**	3 (0.5)	3 (1.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)

表 2.7.4.2- 30 治験薬の投与中止に至った TEAE（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）（続き）

MedDRA Ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	2 (0.7)
Weight decreased	体重減少	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	3 (0.5)	1 (0.3)
Anorexia	食欲不振	1 (0.2)	1 (0.3)
Dehydration	脱水	2 (0.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	8 (1.3)	8 (2.7)
Bone pain	骨痛	4 (0.7)	7 (2.3)
Osteonecrosis	骨壊死	2 (0.3)	0
Pathological fracture	病的骨折	2 (0.3)	2 (0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	27 (4.5)	13 (4.3)
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	23 (3.8)	12 (4.0)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	2 (0.3)	1 (0.3)
Metastases to liver	肝転移	3 (0.5)	0
Metastases to lung	肺転移	2 (0.3)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	11 (1.8)	9 (3.0)
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (0.3)	1 (0.3)
Dementia	認知症	0	1 (0.3)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.2)	0
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.2)	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.3)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	1 (0.3)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	7 (1.2)	4 (1.3)
Syncope	失神	0	1 (0.3)
Psychiatric disorders	**精神障害**	2 (0.3)	3 (1.0)
Confusional state	錯乱状態	2 (0.3)	1 (0.3)
Depression	うつ病	0	2 (0.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	3 (0.5)	6 (2.0)
Haematuria	血尿	0	1 (0.3)
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (0.3)
Renal failure	腎不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (0.3)
Urinary retention	尿閉	1 (0.2)	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	2 (0.3)	5 (1.7)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.3)
Pleural effusion	胸水	0	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.3)	1 (0.3)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	1 (0.3)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	1 (0.2)	1 (0.3)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.2)	1 (0.3)
Vascular Disorders	**血管障害**	2 (0.3)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.3)	0

TEAE: treatment-emergent adverse event

Figures denote number (%) of patients.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.6

2.7.4.2.1.4.1.2 顎骨壊死

ゾレドロン酸やデノスマブなどの骨吸収を阻害する薬剤は顎骨壊死と関連が認められることが報告されている[1)]。

試験 BC1-06 において、2 回目の解析では、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（5.3.5.1.1 PH-38025/ Section 18.3 Table 23.3.1）。

BAY 88-8223 群では、報告用語として顎骨壊死、下顎骨壊死及び下顎骨壊死（基本語：骨壊死）並びに下顎骨溶解（基本語：骨溶解）が各 1 例で報告された。これら 4 事象が発現した被験者には、いずれもゾメタ（ゾレドロン酸又はゾレドロネート）及び化学療法の治療歴があった。

プラセボ群では、顎膿瘍が 1 例に認められ、重篤な TEAE（CTCAE グレード 3）とされた。この被験者にもゾメタ（ゾレドロン酸又はゾレドロネート）及び化学療法の治療歴があった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 20.2 Listing 4.5、18.1）。

BAY 88-8223 群で発現した顎骨壊死の叙述の要約について以下に示す。

被験者番号 033/027

58 歳の被験者で、2008 年 6 月に前立腺癌と診断され、ドセタキセル治療を 2009 年 8 月～2010 年 3 月、ゾレドロネート投与を 2009 年 4 月～2010 年 3 月、EBRT を 2010 年 5 月／6 月に受けた。骨シンチグラフィーでスーパースキャンが認められた。2010 年 8 月 3 日、BAY 88-8223 の 6 回投与のうち初回投与を受けた。2010 年 11 月 10 日、非重篤な顎骨壊死（CTCAE グレード 2）が発現した。顎骨壊死の発現前、TEAE として左下顎に歯肉感染及び左顎に不快感が認められていた（2010 年 8 月に発現）。治験責任（分担）医師から、顎骨壊死は未回復、治験薬と関連があると報告された。治験薬の処置はなく、被験者は更に 2 回の投与を受け、最終投与は 2010 年 12 月 21 日であった。

被験者番号 071/004

65 歳の被験者で、2003 年 6 月に前立腺癌と診断された。被験者には複数の化学療法歴があり、内訳はエストラムスチンが 2005 年 4 月～2005 年 6 月、ドセタキセルが 2005 年 12 月～2006 年 4 月及び 2008 年 3 月～2008 年 7 月、ビノレルビンが 2006 年 12 月～2007 年 6 月、ミトキサントロンが 2008 年 12 月～2009 年 6 月であった。ゾレドロネートの投与期間は 2006 年 4 月～2009 年 12 月であった。2009 年 12 月 14 日、BAY 88-8223 の 2 回の投与のうち初回投与を受けた。2010 年 2 月 10 日、抜歯時に CTCAE グレード 3 の非重篤な下顎骨壊死が発現、2010 年 10 月に回復した。治験責任（分担）医師は、治験薬と関連はないと判断した。治験薬の投与は中止された。

被験者番号 071/010

74 歳の被験者で、2002 年から CRPC と診断されていた。抗がん療法歴は、EBRT が 2009 年 7 月、ドセタキセルが 2010 年 4 月～2010 年 7 月、ゾレドロネートが 2010 年 2 月～2010 年 8 月であっ

た。合併症として計画的抜歯の記録があった。2010 年 10 月 29 日、BAY 88-8223 の 2 回の投与のうち初回投与を受けた。2010 年 12 月 22 日、CTCAE グレード 2 の非重篤な下顎骨壊死が発現した。転帰は未回復と報告された。治験責任（分担）医師は治験薬と関連はないと判断した。治験薬の投与は中止された。

被験者番号 149/002

68 歳の被験者で、2001 年から CRPC と診断されていた。抗がん療法歴は、ドセタキセルが 2007 年 4 月～2008 年 5 月及び 2008 年 10 月～2009 年 8 月であった。EBRT は 2002 年 6 月及び 2009 年 7 月に行われた。ゾレドロネートの投与時期は 2002 年～2010 年 2 月 16 日であった。2009 年 11 月 13 日、BAY 88-8223 の 6 回投与を開始した。2009 年 12 月 14 日、CTCAE グレード 1 の非重篤な下顎骨溶解が発現した。本被験者は試験組入れの少し前に抜歯を行った。転帰は未回復と報告された。治験責任（分担）医師は治験薬と関連はないと判断した。本事象に対する治験薬の処置はなかった。

プラセボ群で発現した顎骨壊死について以下に示す。

被験者番号 151/002

69 歳の CRPC を有する被験者で、抗がん療法歴は、ドセタキセルが 2005 年 12 月～2008 年 1 月及び 2009 年 3 月～2009 年 11 月であった。ゾメタ（ゾレドロネート）の投与時期は 2005 年 5 月～2010 年 5 月であった。病歴には糖尿病及び下顎の壊死が含まれた。2010 年 1 月 14 日～2010 年 5 月 6 日まで 5 回のプラセボ投与を受けた。疼痛の悪化により治験薬は中止された。2010 年 6 月 25 日、下顎の壊死部に膿瘍が発現した（CTCAE グレード 3）。本事象により、2010 年 7 月 6 日に入院。本事象に対する治療は行われなかった。2010 年 7 月 16 日、後遺症を残すも回復とされ、同日退院。

顎骨壊死の要約

被験者番号 071/004 の顎骨壊死の診断については、抜歯後に事象が回復しているため疑わしい（報告用語は下顎骨壊死）。抜歯はしばしば顎骨壊死の引き金となることから [1]、下顎骨壊死は顎骨壊死ではなく歯の状態による可能性がある。

BAY 88-8223 群の 4 例の発現時期は BAY 88-8223 の初回投与から 2～3 ヵ月後であった。これらの事象はいずれも非重篤であった。これらの被験者には、化学療法、歯肉感染や抜歯が必要であったなどの歯及び歯肉の状態、そして最も重要なこととしてゾレドロネートの併用又は治療歴といった交絡因子を有していた。ビスホスホネートの骨中半減期は長く[2]、ゾレドロネートの投与中止後 1 年以上経過してから顎骨壊死が発現したとの報告もある[3,4]。本試験で、顎骨壊死が発現した被験者はいずれもゾレドロネート投与例であった。

2.7.4.2.1.4.1.3 眼障害

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（2.6.6.2.2.1 参照）。

試験 BC1-06 の 2 回目の解析では、器官別大分類の「眼障害」の発現割合は、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より低かった〔それぞれ、3.8%（23/600 例）、5.6%（17/301 例）〕。発現割合が 1%以上の有害事象は、BAY 88-8223 群では霧視、プラセボ群では霧視及び眼乾燥であった。網膜剥離及び網膜症を発現した被験者はみられなかった。「眼障害」では、重篤な有害事象は、各群 1 例に発現し、BAY 88-8223 群では白内障、プラセボ群では緑内障であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1、23.3.2）。

2.7.4.2.1.4.1.4　注射部位反応に関連する有害事象

試験 BC1-06 では、注射部位反応及び注射部位疼痛の発現は極めてまれであった。2 回目の解析では、BAY 88-8223 群での発現割合はいずれも 0.3%（2/600 例）であった。BAY 88-8223 群での注射部位発疹、注入部位紅斑及び注射部位腫脹の発現割合はいずれも 0.2%（1/600 例）であった。プラセボ群ではこれらの事象の報告はなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1）。いずれの事象も CTCAE グレード 1 であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.4.1）。

2.7.4.2.1.4.1.5　注目すべき有害事象

参照項目：2.7.6.6.3.3.2

BAY 88-8223 の既知の作用機序及び排泄経路、CRPC の疾患特性、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験での BAY 88-8223 の安全性に基づいて検討した。開発の初期に実施した臨床試験において、軽度で一過性の骨髄抑制を認めたため、血液学的事象については特に注意深く検討した。

中間解析

血液学的事象で 2 例以上に発現した事象は、白血球減少症〔BAY 88-8223 群：2.8%（14/509 例）、プラセボ群：0%〕、好中球減少症〔3.9%（20/509 例）、0.8%（2/253 例）〕、汎血球減少症〔1.8%（9/509 例）、0%〕、血小板減少症〔8.3%（42/509 例）、5.5%（14/253 例）〕であった。白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに高かった。

非血液学的事象で BAY 88-8223 群での発現割合がプラセボ群と比べて高かった主な事象は、下痢（BAY 88-8223 群：23.4%、プラセボ群：13.4%）、腎不全（2.0%、0.4%）及び脱水（2.6%、1.2%）であった。一方、プラセボ群で BAY 88-8223 群と比べて高かった主な事象は、骨痛（44.6%、60.9%）、脊髄圧迫（3.9%、6.7%）及び筋力低下（1.4%、4.7%）であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.1）。

2 回目の解析

血液学的事象を含む注目すべき有害事象を表 2.7.4.2- 31 に示す。

血液学的事象の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群より高く、好中球減少症は BAY 88-8223 群で 5.0%及びプラセボ群で 1.0%、白血球減少症はそれぞれ 4.2%及び 0.3%、リンパ球減少症はそれぞれ 0.8%及び 0.3%、汎血球減少症はそれぞれ 2.0%及び 0%、血小板減少症はそれぞれ 11.5%及び 5.6%であった。

非血液学的事象で BAY 88-8223 群での発現割合がプラセボ群と比べて高かった主な事象は、下痢（BAY 88-8223 群：25.7%、プラセボ群：15.0%）、腎不全（1.8%、0.7%）及び脱水

（3.3%、1.7%）であった。一方、プラセボ群で BAY 88-8223 群と比べて高かった主な事象は、骨痛（51.7%、63.5%）、脊髄圧迫（4.2%、7.6%）及び筋力低下（1.5%、5.3%）であった。

表 2.7.4.2- 31 注目すべき TEAE（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Patients with at least 1 TEAE		563 (93.8)	291 (96.7)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**233 (38.8)**	**106 (35.2)**
Leukopenia	白血球減少症	25 (4.2)	1 (0.3)
Neutropenia	好中球減少症	30 (5.0)	3 (1.0)
Pancytopenia	汎血球減少症	12 (2.0)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5)	17 (5.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**386 (64.3)**	**177 (58.8)**
Constipation	便秘	109 (18.2)	64 (21.3)
Diarrhoea	下痢	154 (25.7)	45 (15.0)
Nausea	悪心	213 (35.5)	102 (33.9)
Vomiting	嘔吐	115 (19.2)	41 (13.6)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**285 (47.5)**	**142 (47.2)**
Fatigue	疲労	159 (26.5)	78 (25.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	77 (12.8)	30 (10.0)
Investigations	**臨床検査**	**106 (17.7)**	**67 (22.3)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.5)	3 (1.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (1.2)	11 (3.7)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	2 (0.7)
Weight decreased	体重減少	73 (12.2)	44 (14.6)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**187 (31.2)**	**92 (30.6)**
Anorexia	食欲不振	107 (17.8)	54 (17.9)
Decreased appetite	食欲減退	36 (6.0)	13 (4.3)
Dehydration	脱水	20 (3.3)	5 (1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**360 (60.0)**	**213 (70.8)**
Bone pain	骨痛	310 (51.7)	191 (63.5)
Muscular weakness	筋力低下	9 (1.5)	16 (5.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	22 (3.7)	10 (3.3)
Osteonecrosis	骨壊死	3 (0.5)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**176 (29.3)**	**117 (38.9)**
Dizziness	浮動性めまい	45 (7.5)	26 (8.6)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	25 (4.2)	23 (7.6)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**110 (18.3)**	**63 (20.9)**
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.2)	0
Renal failure	腎不全	11 (1.8)	2 (0.7)
Renal failure acute	急性腎不全	4 (0.7)	1 (0.3)

TEAE: treatment-emergent sdeverse event

Figures denote number (%) of subjects.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1

2.7.4.2.1.4.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.4.2.1.4.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.3.5、2.7.6.9.3.3.4

死亡に至らない有害事象により試験を中止した被験者が各群 1 例認められた。BAY 88-8223 群では被験者番号 109 が錯乱状態のため試験を中止した。プラセボ群では被験者番号 108 が 4 回の治験薬投与をすべて完了した後、慢性硬膜下血腫の増悪のため試験を中止した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、BAY 88-8223 群で 5 例、プラセボ群で 4 例に認められた。認められた有害事象（いずれも各 1 例に発現）は、BAY 88-8223 群では、錯乱状態、肺炎、敗血症、食欲不振、疲労、悪心、ヘモグロビン減少、発熱、嗅覚錯誤、味覚異常、筋力低下、関節運動範囲減少、心筋梗塞及び骨痛であり、プラセボ群では、心房細動、副腎障害、悪液質、悪心及び骨痛であった。

治験薬の投与延期に至った有害事象は、BAY 88-8223 群で 2 例、プラセボ群で 6 例に認められた（有害事象により投与を中止した被験者も含む）。認められた有害事象（いずれも各 1 例に発現）は、BAY 88-8223 群では脱水及び脊髄圧迫であり、プラセボ群では失調、敗血症、血小板数減少、ヘモグロビン減少、肝機能検査値異常、肝腫大及び腸管閉塞であった。

BAY 88-8223 群では、器官別大分類の「眼障害」の有害事象は認められなかった。プラセボ群では、「眼障害」の有害事象が 31 例中 3 例（9.7%）に 4 件発現し、内訳は、眼瞼炎、眼球突出症、眼痛及び網膜血管障害が各 1 例（3.2%）であった。いずれの事象も治験薬と関連はないと判断された。「眼障害」で重篤な TEAE は認められなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.14、14.3.1.17、14.3.1.36）。第 24 ヵ月までの追跡調査期間中、「眼障害」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4.5、2.7.6.11.3.4.3

試験中止に至った有害事象は 100 例中 2 例（2%）に認められた全身健康状態低下であった。いずれも治験薬との関連性は考えにくいと判断された。

器官別大分類の「眼障害」の有害事象が発現した被験者は、6kBq/kg 群で 26 例中 1 例（3.8%）、28kBq/kg 群で 25 例中 0 例、55kBq/kg 群で 25 例中 1 例（4.0%）、110kBq/kg 群で 24 例中 3 例（12.5%）であった。6kBq/kg 群の眼の障害及び 55kBq/kg 群の霧視は CTCAE グレード 1 であった。110kBq/kg 群では複視 2 例（1 例は CTCAE グレード 2、もう 1 例は CTCAE グレード 3）、霧視 1 例（CTCAE グレード 3）、視覚障害 1 例（軽度）が発現した。「眼障害」の有害事象はいずれも治験薬と関連はないと判断された。これらの事象のうち、重篤と判断された事象は 110kBq/kg 群の CTCAE グレード 2 の複視 1 例であった（5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.2～10、14.3.16W.27～30）。第 24 ヵ月までの追跡調査期間中にその他の「眼障害」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.3 試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3.5

治験薬投与期間及び治験薬投与後期間中に 6 例が有害事象により試験を中止した。内訳は 28kBq/kg 群で 3 例、55kBq/kg 群で 1 例、88kBq/kg 群で 2 例であった。

最も多く報告された試験中止に至った有害事象は、前立腺癌の進行（6 例中 3 例）であった。中止例の 6 例中 5 例が、3 回の BAY 88-8223 投与を完了した。有害事象により BAY 88-8223 の投与中止に至ったのは 1 例のみであった。

器官別大分類の「眼障害」の有害事象は 3 例に発現した。片側盲及び眼充血が 55kBq/kg 群の各 1 例、結膜炎が 88kBq/kg 群の 1 例に認められた。このうち、重篤と判断された事象は片側盲の 1 例（2.6%、1/39 例）であった。本事象は高度であったが、治験薬との関連性は考えにくいと判断された（5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.1.3、14.3.2.1.3、14.3.2.1.5、14.3.2.1.7）。

2.7.4.2.1.4.2.4 試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3.2

1 例（被験者番号 2010）が重篤な TEAE〔感冒（鼻咽頭炎）〕により BAY 88-8223 投与延期となった。その他、BAY 88-8223 の投与延期又は投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.5

2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点までに、投与中止に至った TEAE は 3 例（6.1%）に発現した。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（医師記載による有害事象名）が報告され、治験薬と関連はないと判断された。

器官別大分類の「眼障害」の有害事象が、3 例（6.1%）に発現した。眼精疲労、眼乾燥、視神経乳頭出血が各 1 例（2.0%）に認められたが、いずれも治験薬と関連はないと判断された。

注射部位反応に関連する有害事象は、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。

顎骨壊死が 1 例（2.0%）に認められた（5.3.5.2.6 Errata for PH-38445）。本被験者（被験者番号 200010002）は 62 歳で、前治療でドセタキセル治療を 20[redacted] 年 [redacted]月から 20[redacted] 年 [redacted]月まで受け、ゾレドロン酸の投与を 20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日まで受けた。BAY 88-8223 の初回投与を 20[redacted]年 11 月 6 日に受け、4 回目投与を 翌* 年 2 月 5 日に受けた。翌* 年 2 月 24 日に CTCAE グレード 2 の非重篤な顎骨壊死が発現した。BAY 88-8223 の投与は同意撤回により 4 回で中止された。治験責任（分担）医師から、本事象の転帰は未回復と報告され、治験薬との関連はないと判断された。

2.7.4.2.1.4.4 国外第 I 相試験

2.7.4.2.1.4.4.1 試験 ATI-BC-1

3 例が有害事象により試験を中止した（5.3.3.2.1 A58312/Table 14.1.1.3）。

1 例（被験者番号 7319）が有害事象のため EOS 来院を完了しなかった。本被験者は、入院を要する高度の呼吸困難を発現したが、治験薬との関連はなく、被験者の疾患に関連すると判断された（5.3.3.2.1 A58312/11.2.1）。

器官別大分類の「眼障害」の有害事象として、グループ 7a の 3 例中 1 例に結膜出血が発現し、軽度で治験薬との関連性は不明と判断された。「眼障害」では、重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.2.1 A58312/Table 14.4.1.4、14.4.1.3.a、14.4.3.2）。

*新薬承認時に置き換え

2.7.4.2.1.4.4.2 試験 BC1-05

有害事象により試験を中止した被験者は認められなかった（5.3.3.2.2 A58309/Table 14）。

器官別大分類の「眼障害」において重篤又は非重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.2.2 A58309/Table 16）。

2.7.4.2.1.4.4.3 試験 BC1-08

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.3.2.3 A58798/12.3.1.3）。

器官別大分類の「眼障害」において重篤又は非重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.2.3 A58798/Table 19）。

2.7.4.2.1.4.5 国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.4.5

試験中止に至った有害事象が拡大コホートの 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。血小板数減少は治験薬と関連があると判断された。一方、胃出血は治験薬と関連はないと判断された。

器官別大分類の「眼障害」の TEAE として硝子体出血が、拡大コホートの 1 例（7.7%、1/13 例）に発現したが、治験薬と関連はないと判断された。

注射部位反応に関連する有害事象及び顎骨壊死の発現は認められなかった（5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.3.1/17、18）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国外第Ⅲ相試験の試験 BC1-06、並びに国内試験の試験 16430 及び試験 15354 について、発現割合が高かった TEAE の器官別大分類を以下に示す。

試験 BC1-06（2 回目の解析）で、発現割合がいずれかの投与群で 25%以上であった器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」（BAY 88-8223 群：38.8%、プラセボ群：35.2%）、「胃腸障害」（64.3%、58.8%）、「全身障害および投与局所様態」（47.5%、47.2%）、「感染症および寄生虫症」（30.7%、33.6%）、「代謝および栄養障害」（31.2%、30.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（60.0%、70.8%）、「神経系障害」（29.3%、38.9%）であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1）。また、「眼障害」の発現割合は BAY 88-8223 群 3.8%及びプラセボ群 5.6%であり、「皮膚および皮下組織障害」は、それぞれ 11.7%及び 11.3%であった。

試験 16430 で、発現割合が 25%以上であった器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」（36.7%）、「胃腸障害」（53.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（26.5%）、「感染症および寄生虫症」（26.5%）、「臨床検査」（51.0%）、「代謝および栄養障害」（32.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（28.6%）であった（5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/15）。「眼障害」の発現割合は 6.1%であり、「皮膚および皮下組織障害」は 8.2%であった。

試験 15354 で、発現割合が 30%以上であった器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」（47.4%）、「臨床検査」（47.4%）、「胃腸障害」（42.1%）、「感染症および寄生虫症」（42.1%）、「代謝および栄養障害」（36.8%）及び「筋骨格および結合組織障害」（31.6%）であった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.3.1/17）。「眼障害」は 1 例（5.3%）、「皮膚および皮下組織障害」は 2 例（10.5%）に認められた。

その他の国外第Ⅱ相試験及び第Ⅰ相試験においても、発現割合の高かった有害事象の器官別大分類は類似していた。

2.7.4.2.1.6　日本人集団と非日本人集団における有害事象の類似性

国内第Ⅱ相試験の試験 16430 と国外第Ⅲ相試験の試験 BC1-06 において、主な人口統計学的特性、前立腺癌に関するベースライン特性、BAY 88-8223 の投与回数に大きな違いはみられなかった。

有害事象に関しては、TEAE の発現状況は、試験 BC1-06 と試験 16430 でおおむね類似していた。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。試験 16430 において特徴的な有害事象の発現傾向はみられなかった。

また、国外及び国内で実施したその他の試験においても、有害事象の発現プロファイルはおおむね同様であり、全体を通して日本人集団において新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、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、大きな差異はみられなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

評価資料とした試験 BC1-06、試験 16430 及び試験 15354 における死亡、重篤な TEAE、並びに治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した症例の叙述は治験総括報告書（試験 BC1-06：5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、試験 16430：5.3.5.2.6、試験 15354：5.3.3.2.4）に記載する。また、評価資料のうち、国外試験（試験 BC1-06）の治験薬と関連のある死亡に関する個別症例の叙述と、国内試験の治験薬と関連のある死亡及び重篤な有害事象に関する個別症例の叙述を、それぞれの個々の試験の要約（付録）に示す。評価資料の死亡及び重篤な有害事象の因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解を表 2.7.4.7-23 から表 2.7.4.7-25 に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.3.6.1

被験者は最終投与後に追跡調査期間に移行し、最大で 9 回の追跡調査来院を完了した。追跡調査第 1～3 回来院には±7 日間の許容範囲が設定された（初回投与の約 32、40、48 週間後）。追跡調査第 4 から第 9 回来院は 4 ヵ月ごととし、±14 日間の許容範囲が設定された（それぞれ、約 64、80、96、112、128、144 週間後）。

中間解析の結果と 2 回目の解析の結果は同様であったため、以下に 2 回目の解析の結果を示す。

特に注目すべき血液学的検査項目として、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数について、表 2.7.4.3- 1、表 2.7.4.3- 2、表 2.7.4.3- 3 に示す。投与群ごとに中央値を用いて臨床的に意味のある変化を評価した。これは、外れ値がよくみられる場合のデータ処理に際しては中央値の方が平均値よりも一般に頑健なためである。

データ収集はスクリーニングから追跡調査第 8 回来院（初回投与の 128 週後）まで行ったが、追跡調査第 2 回来院より後は被験者数が非常に少なく、十分な評価は困難であることから、以下の表にはベースライン（投与開始前直近の値）、第 24 週（EOT）、追跡調査第 2 回来院時（初回投与の 40 週間後）の値を示す。血液学的検査値の推移を図 2.7.4.3- 1（ヘモグロビン）、図 2.7.4.3- 2（好中球数）及び図 2.7.4.3- 3（血小板数）に示す。

ヘモグロビン

ヘモグロビン（中央値）は、両投与群共に経時的に緩やかに減少したが、減少の程度は BAY 88-8223 群の方がわずかに大きかった。BAY 88-8223 群の第 24 週（358 例）及び追跡調査第 2 回来院（260 例）でそれぞれ－1.10g/dL 及び－1.60g/dL、プラセボ群の第 24 週（128 例）及び追跡調査第 2 回来院（104 例）でそれぞれ－0.70g/dL 及び－0.90g/dL であった。なお、追跡調査期間の被験者数が両投与群共に少ないこと、また治験薬投与期間及び追跡調査期間に輸血が行われていることから、結果は慎重に解釈する必要がある。

表 2.7.4.3- 1 第 24 週及び追跡調査第 2 回来院におけるヘモグロビンのベースラインからの変化量（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Haemoglobin (g/dL)				
Baseline[a]				
n	595	NA	299	NA
Median	12.20	NA	12.10	NA
Min – Max	8.5 – 15.7	NA	8.7 – 16.4	NA
Week 24				
n	358	358	128	128
Median	11.40	-1.10	11.55	-0.70
Min - Max	5.6 – 16.0	-6.5 – 1.4	6.8 – 15.5	-6.4 – 4.3
Follow-up 2				
n	260	260	104	104
Median	10.80	-1.60	11.20	-0.90
Min – Max	4.3 – 14.6	-8.1 – 1.8	6.6 – 14.9	-6.5 – 2.6

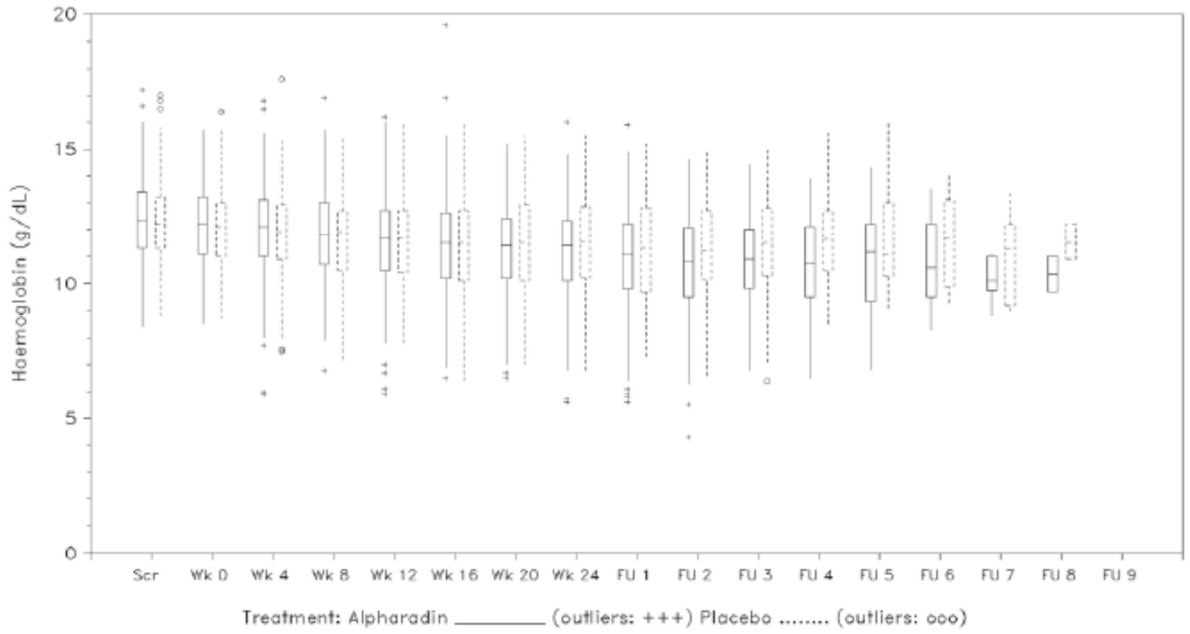
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable

Note Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note If more than 1 assessment 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a: Baseline was defined as the value recorded at Week 0. If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: screening, FU: follow-up, wk: week

Note The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.4 Figure 12.1

図 2.7.4.3- 1 ヘモグロビンの推移（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

白血球数、好中球数、リンパ球数

BAY 88-8223 群では、白血球数、好中球数及びリンパ球数は、ベースラインから第 24 週まで減少したが、追跡調査第 2 回来院までにはある程度回復した。リンパ球数は、BAY 88-8223 群では第 16 週から追跡調査第 3 回来院まで、基準値範囲を下回っていたが、その後基準値範囲内に回復した。プラセボ群のリンパ球数が基準値範囲を下回ったのは追跡調査第 3 回来院時のみであった。

表 2.7.4.3- 2 第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における白血球数、好中球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

Parameter Study time point	BAY 88-8223 (N=600) Actual values	BAY 88-8223 (N=600) Change from baseline[a]	Placebo (N=301) Actual values	Placebo (N=301) Change from baseline[a]
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	595	NA	299	NA
Median	6.89	NA	6.97	NA
Min - Max	2.9 - 21.6	NA	3.0 - 16.3	NA
Week 24				
n	359	359	128	128
Median	4.90	-1.70	6.75	0.00
Min - Max	0.0 - 15.0	-9.1 - 7.8	3.0 - 13.7	-7.7 - 7.1
Follow-up 2				
n	259	259	104	104
Median	5.70	-1.01	6.20	0.30
Min - Max	2.2 - 16.9	-7.9 - 8.3	1.0 - 18.5	-5.8 - 11.4
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	592	NA	299	NA
Median	4.500	NA	4.590	NA
Min - Max	1.20 - 17.14	NA	1.40 - 14.30	NA
Week 24				
n	355	355	128	128
Median	3.300	-1.000	4.499	0.012
Min - Max	0.87 - 12.98	-7.70 - 7.66	1.40 - 11.70	-6.00 - 6.00
Follow-up 2				
n	249	249	100	100
Median	3.900	-0.400	4.330	0.189
Min - Max	0.90 - 12.70	-7.40 - 7.67	0.20 - 16.41	-4.83 - 12.80
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	592	NA	297	NA
Median	1.360	NA	1.382	NA
Min - Max	0.32 - 8.40	NA	0.14 - 4.22	NA
Week 24				
n	354	354	128	128
Median	0.856	-0.510	1.397	-0.085
Min - Max	0.14 - 3.40	-5.90 - 2.90	0.33 - 4.30	-2.29 - 1.78
Follow-up 2				
n	249	249	100	100
Median	1.000	-0.400	1.100	-0.200
Min - Max	0.25 - 3.00	-2.69 - 1.10	0.30 - 7.80	-1.96 - 4.00

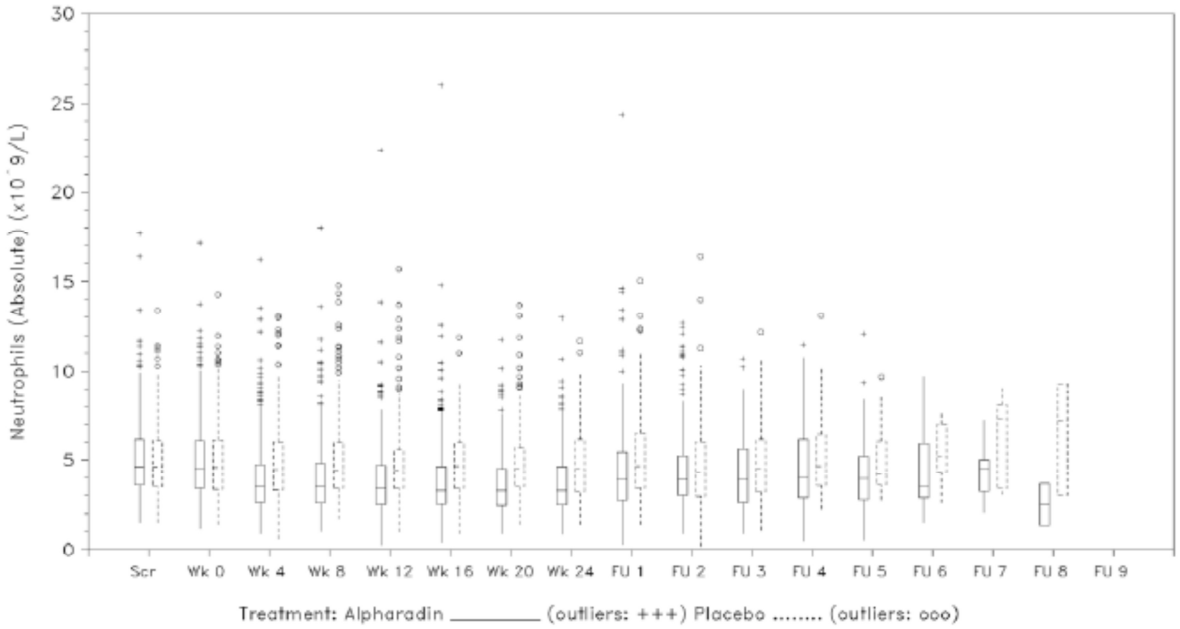
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable

Note Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note If more than 1 assessment occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a: Baseline was defined as the value recorded at Week 0. If this value was missing, then the value recorded at screening was used. If the screening and baseline values were missing, then the data for those subjects were not included.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: screening, FU: follow-up, wk: week

Note The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.4 Figure 12.5

図 2.7.4.3- 2 好中球数の推移（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

血小板数

BAY 88-8223 群及びプラセボ群の血小板数は治験薬投与期間を通して緩やかに減少したが、いずれの投与群においても基準値を下回らなかった。

表 2.7.4.3- 3 第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における血小板数のベースラインからの変化量（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Platelets ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	595	NA	298	NA
Median	244.0	NA	240.0	NA
Min - Max	69 – 645	NA	51 – 580	NA
Week 24				
n	358	358	128	128
Median	201.0	-39.0	232.0	6.5
Min - Max	0 – 695	-405 – 262	20 – 558	-270 – 272
Follow-up 2				
n	259	259	104	104
Median	216.0	-24.0	218.0	-12.5
Min - Max	14 – 557	-533 – 304	27 – 563	-216 – 310

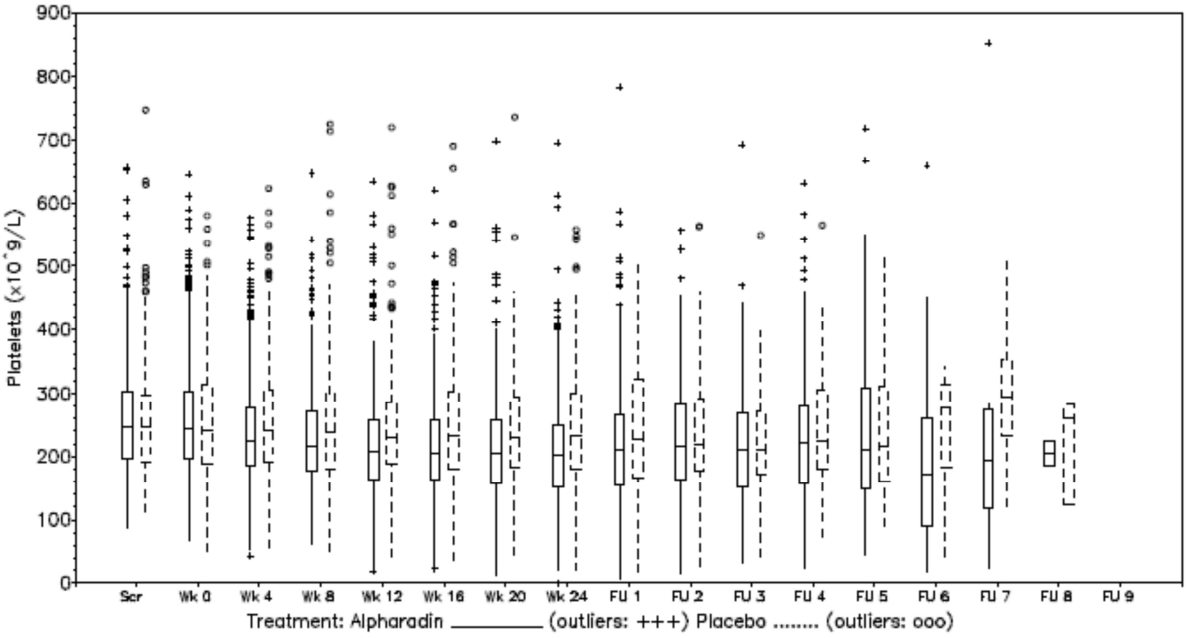
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable

Note Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note If more than 1 assessment occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a: Baseline was defined as the value recorded at Week 0. If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: screening, FU: follow-up, wk: week

Note The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.4 Figure 12.10

図 2.7.4.3- 3 血小板数の推移（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

2.7.4.3.1.1.1 重症度別の血液学的検査値のベースラインからの変化

中間解析の結果と 2 回目の解析の結果は同様であったため、以下に 2 回目の解析の結果を記載した。治験薬投与開始から EOT までの重症度別の血液学的検査値を表 2.7.4.3- 4 に示す。

ヘモグロビン:

初回投与後から EOT までのヘモグロビン減少の CTCAE グレードにおいて、各グレードを示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（CTCAE グレード 1：BAY 88-8223 群 58.9%、プラセボ群 57.7%、CTCAE グレード 2：30.0%、28.3%、CTCAE グレード 3：4.3%、5.2%）。ヘモグロビンの最下点が CTCAE グレード 4 の被験者数は、BAY 88-8223 群で 7 例（1.2%）に対しプラセボ群では 1 例（0.3%）であった。

白血球数:

白血球数が基準値範囲内の被験者の割合は、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群よりも低かった（BAY 88-8223 群：64.3%、プラセボ群：89.5%）。CTCAE グレード 1 又は 2 の白血球数減少を認めた被験者の割合は、BAY 88-8223 群（CTCAE グレード 1：19.5%、CTCAE グレード 2：13.1%）の方がプラセボ群（CTCAE グレード 1：9.8%、CTCAE グレード 2：0.7%）よりも高かった。BAY 88-8223 群では、白血球数減少が CTCAE グレード 3 の被験者は 17 例（2.9%）、CTCAE グレード 4 は 1 例であったが、プラセボ群では CTCAE グレード 3 又は 4 の被験者は認められなかった。

好中球数：

好中球数の結果は白血球数の結果と同様であった。両投与群の大多数の被験者は、基準値範囲内であった（BAY 88-8223 群：82.7%、プラセボ群：95.4%）が、CTCAE グレード 1 又は 2 の好中球数減少を認めた被験者の割合は BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より高かった。BAY 88-8223 群では、好中球数減少が CTCAE グレード 3 の被験者は 9 例（1.5%）、CTCAE グレード 4 は 3 例（0.5%）であったが、プラセボ群では CTCAE グレード 3 又は 4 の被験者は認められなかった。

リンパ球数：

リンパ球数が基準値範囲内の被験者の割合は、BAY 88-8223 群（28.9%）の方がプラセボ群（46.1%）より低かった。CTCAE グレード 1 のリンパ球数減少を認めた被験者の割合は、両投与群で同程度であった。CTCAE グレード 2（BAY 88-8223 群：31.1%、プラセボ群：20.8%）及びグレード 3（19.7%、6.7%）のリンパ球数減少を認めた被験者の割合は、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より高かった。リンパ球数減少が CTCAE グレード 4 の被験者は、BAY 88-8223 群で 2 例、プラセボ群で 1 例であった。

血小板数：

血小板数が基準値範囲内の被験者の割合は、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より低かった（BAY 88-8223 群：69.6%、408/586 例、プラセボ群：77.6%、222/286 例）。CTCAE グレード 3 の血小板数減少を認めた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 2.0%（12/586 例）、プラセボ群で 1.4%（4/286 例）であった。血小板数減少が CTCAE グレード 4 の被験者は、BAY 88-8223 群で 3 例（0.5%）、プラセボ群で 1 例（0.3%）であった。

表 2.7.4.3- 4 CTCAE グレード別の治験薬投与開始後の最下点（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

		From start of study treatment to EOT[a]	
		BAY 88-8223 (N=600)	Placebo (N=301)
Parameter	CTCAE severity grade for nadir value	n (%)	n (%)
Haemoglobin (g/dL)	N	586	286
	Normal	33 (5.6)	24 (8.4)
	Grade 1	345 (58.9)	165 (57.7)
	Grade 2	176 (30.0)	81 (28.3)
	Grade 3	25 (4.3)	15 (5.2)
	Grade 4	7 (1.2)	1 (0.3)
	Grade 5	0	0
	Missing[b]	14	15
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)	N	586	286
	Normal	377 (64.3)	256 (89.5)
	Grade 1	114 (19.5)	28 (9.8)
	Grade 2	77 (13.1)	2 (0.7)
	Grade 3	17 (2.9)	0
	Grade 4	1 (0.2)	0
	Grade 5	0	0
	Missing[b]	14	15
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	585	285
	Normal	484 (82.7)	272 (95.4)
	Grade 1	47 (8.0)	8 (2.8)
	Grade 2	42 (7.2)	5 (1.8)
	Grade 3	9 (1.5)	0
	Grade 4	3 (0.5)	0
	Grade 5	0	0
	Missing[b]	15	16
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	585	284
	Normal	169 (28.9)	131 (46.1)
	Grade 1	117 (20.0)	74 (26.1)
	Grade 2	182 (31.1)	59 (20.8)
	Grade 3	115 (19.7)	19 (6.7)
	Grade 4	2 (0.3)	1 (0.4)
	Grade 5	0	0
	Missing[b]	15	17
Platelets ($\times 10^9$/L)	N	586	286
	Normal	408 (69.6)	222 (77.6)
	Grade 1	131 (22.4)	49 (17.1)
	Grade 2	32 (5.5)	10 (3.5)
	Grade 3	12 (2.0)	4 (1.4)
	Grade 4	3 (0.5)	1 (0.3)
	Grade 5	0	0
	Missing[b]	14	15

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, EOT: end of treatment

Note CTCAE toxicity grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death.

a: EOT was 4 weeks post last injection.

b: The number of missing are because some subjects have no post-baseline laboratory assessment and therefore have no nadir value.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.5

血液学的検査のまとめ

無作為割付けから最終投与後 4 週（第 24 週）までの血液学的検査値の推移は、両投与群間で差異がみられたものがあった。両投与群で差異が最も顕著であったのは、白血球数、絶対好中球数、絶対リンパ球数及び血小板数の最下点が CTCAE グレード 3 以上であった被験者の割合であり、BAY 88-8223 投与群でプラセボ群に比べて高かった。ヘモグロビンの減少における投与群間の差異はわずかであり、BAY 88-8223 群で CTCAE グレード 4 の割合が高かったことにのみ差異がみられた。

ヘモグロビン 8g/dL 未満を臨床的に重要な異常値とした。ヘモグロビンが 8g/dL 未満の被験者の割合は、治験薬投与期間の大部分の時点で BAY 88-8223 群の方がプラセボ群よりわずかに高く、差異が最大であったのは第 16 週であった（BAY 88-8223 群：9.9%、プラセボ群：7.5%）。この傾向は追跡調査期間まで持続した。試験期間中、両投与群において、貧血は TEAE のすべてのカテゴリー（治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE）の中で最も多く報告された事象の一つであり、ヘモグロビン及び赤血球数の変化に対し特に注意を払った。治験薬投与期間の各来院時にはこれらの項目の測定値が基準値範囲未満であった被験者が多かったものの、両投与群の大多数の被験者に認められた異常値は治験責任（分担）医師により臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.4.3.1.1.2 BAY 88-8223 投与後に行った細胞傷害性化学療法の安全性

2 回目の解析において、治験薬投与終了後に化学療法を施行した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 17%（102/600 例）、プラセボ群で 17.9%（54/301 例）であった。

全体として、治験薬投与終了後に投与された化学療法剤で多かったのは、ドセタキセル（105 例）、ミトキサントロン（23 例）及びシクロホスファミド（19 例）であった。

治験薬投与終了から化学療法開始までの期間の中央値は、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より 23 日長かった（それぞれ 87.5 日及び 64.5 日、表 2.7.4.3- 5）。

治験薬投与終了後の化学療法施行期間（中央値）は、BAY 88-8223 群が 115 日間、プラセボ群が 99.0 日間であった（表 2.7.4.3- 5）。

表 2.7.4.3- 5 治験薬投与終了から化学療法開始までの期間及び施行期間の中央値（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

	BAY 88-8223 N=102	Placebo N=54
Patients receiving chemotherapy* after study drug, n	102	54
Median time to chemotherapy (range)	87.5 (1 – 667) days	64.5 (2 – 448) days
Median duration of chemotherapy (range)	115.0 (1 – 809) days	99.0 (1 – 863) days

If therapy is ongoing at the time of the data cut, or stop date is missing, the duration is calculated as the start date until 15 Jul 2011.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 34.3, 34.4

治験薬最終投与後に化学療法を受けた被験者（156 例）において、ベースラインから第 32 ヵ月までに、ヘモグロビン、好中球数及び血小板数の中央値に投与群間で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.3- 6）。

表 2.7.4.3- 6 治験薬最終投与後に化学療法を受けた被験者における血液学的検査値（試験 BC1-06、2 回目の解析、SAF）

			BAY 88-8223 (N=102)			Placebo (N=54)	
Parameter		n	Median	(min-max)	n	Median	(min-max)
Haemoglobin (g/dL)	Baseline	99	12.50	(9.0-15.7)	53	12.20	(8.7-14.7)
	Month 6	71	11.50	(7.7-14.8)	26	11.70	(8.0-14.3)
	Follow-up 1 (Month 8)	82	11.25	(6.4-14.6)	44	11.25	(7.4-15.2)
	Follow-up 3 (Month 12)	54	11.20	(8.2-13.8)	31	11.20	(7.1-14.6)
	Follow-up 8 (Month 32)	2	10.35	(9.7-11.0)	1	10.90	(10.9-10.9)
Neutrophils (absolute) ($\times 10^9$/L)	Baseline	97	4.100	(1.70-13.75)	53	4.172	(2.13-9.70)
	Month 6	71	3.100	(0.87-7.38)	26	4.230	(2.27-8.37)
	Follow-up 1 (Month 8)	79	4.197	(0.30-24.38)	37	4.540	(1.54-13.10)
	Follow-up 3 (Month 12)	51	3.800	(1.39-7.31)	27	5.590	(1.10-12.20)
	Follow-up 8 (Month 32)	2	2.503	(1.33-3.68)	1	9.300	(9.30-9.30)
Platelets ($\times 10^9$/L)	Baseline	99	250.0	(99-560)	53	261.0	(108-459)
	Month 6	71	212.0	(67-495)	26	236.0	(98-361)
	Follow-up 1 (Month 8)	82	214.5	(52-782)	44	250.0	(83-422)
	Follow-up 3 (Month 12)	54	220.0	(53-692)	31	220.0	(99-387)
	Follow-up 8 (Month 32)	2	204.5	(185-224)	1	262.0	(262-262)

Max: maximum, Min: minimum

Baseline is defined as the value recorded at week 0. If this value is missing, then the value recorded at screening is used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 34.1

以上より、治験薬投与終了後に行った化学療法の血液に関する安全性プロファイルは、BAY 88-8223 群とプラセボ群で同様であり、BAY 88-8223 投与終了後に行われた化学療法は安全性に問題はないと考えられる。

2.7.4.3.1.2 国外第Ⅱ相試験

2.7.4.3.1.2.1 試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.3.6.1

ヘモグロビン

両投与群共に、中央値の経時的な減少傾向を示し、特に治験薬投与期間終了後はその傾向が顕著であった（第 12 ヵ月のベースラインからの変化量の中央値：BAY 88-8223 群－10%、プラセボ群－11%）。12 ヵ月間の追跡調査期間中の最下点に、両投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

好中球数

ベースライン値は、BAY 88-8223 群（中央値 4.1×10^9/L）の方がプラセボ群（中央値 5.7×10^9/L）より低く、治験薬投与期間中及び最終投与後 4 週（第 16 週）まで、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群より中央値の減少傾向が大きかった。ベースラインから第 16 週までの最下点の平均値は、BAY 88-8223 群で 2.78×10^9/L、プラセボ群で 3.74×10^9/L であった。その後 BAY 88-8223 群の好中球数は回復し、第 16 週から第 12 ヵ月までの最下点には両投与群間に差はみられなかった。

白血球数

白血球数の変化は好中球数の変化と同様であった。

リンパ球数

ベースラインのリンパ球数の中央値は、BAY 88-8223 群（1.5×10^9/L）の方がプラセボ群（1.3×10^9/L）よりやや高かった。投与開始後、BAY 88-8223 群の中央値はプラセボ群と同程度まで減少した。

血小板数

治験薬投与後、両投与群共に中央値が減少傾向を示した。いくつかの評価時点で、基準値範囲内から基準値下限未満へシフトした被験者が少数認められたが、投与群間に明らかな差異はみられなかった。ベースラインから第 16 週までの最下点に、両投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.2　試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4.6.3、2.7.6.11.3.4.5.1

ヘモグロビン

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）に、個々の被験者のデータには、投与群間又は経時的な変化について顕著な差異はみられなかった。要約統計量でも、BAY 88-8223 投与後の各評価時点の平均値又は中央値に顕著な差や変化はみられなかった。追跡調査期間（第 16 週～第 12 ヵ月）では、ヘモグロビンの平均値及び中央値はいずれの投与群でも総じて減少したが、投与群間で一貫した差異はみられなかった。

白血球数

第 2 週に大多数の被験者で白血球数が減少し、特に高用量の 2 群では減少の程度が顕著であった。これ以降、測定値は総じてベースライン値まで回復した。2 回目投与から 2 週後及び 4 週後でも同様の減少が認められた。6 及び 28kBq/kg 群ではいずれの評価時点においてもデータの平均値又は中央値に顕著な変化はみられなかったが、55 及び 110kBq/kg 群では、投与直後から減少がみられ、第 2 週に減少が最大であった。追跡調査期間中、白血球数に初回投与後の経時的な傾向や投与群別での一定の傾向はみられなかった。

好中球数

治験薬投与後期間の好中球数は、第 2 週に、特に 110kBq/kg 群で減少し、その後はベースライン値近くまで回復がみられ、110kBq/kg 群の変化率が最も大きかった。

追跡調査期間中、好中球数に BAY 88-8223 投与後の経時的あるいは投与群別の一定の傾向はみられなかった。

リンパ球数

第 2 週にリンパ球数の中央値の減少が認められ、特に 110kBq/kg 群では減少の程度が顕著であった（5.3.5.1.8　A58307/Figure 14.4.3.16W.17）。

血小板数

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）の血小板数は、第 2 週に、特に 110kBq/kg 群で減少し、その後はベースライン値近くまで回復がみられ、110kBq/kg 群の変化率が最も大きかった。2 回目投与から 2 週後及び 4 週後では、1 回目投与後と比べて血小板数の変化は小さかった。

追跡調査期間中、血小板数に BAY 88-8223 投与後の経時的あるいは投与群別の一定の傾向はみられなかった。

第 24 ヵ月追跡調査

ヘモグロビンの中央値及び平均値は、ベースラインから第 24 ヵ月まで経時的に減少した。大多数の被験者で、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月の両評価時点における赤血球数及びヘマトクリット値が基準値を下回っていた。なお、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月ではデータのある被験者数は少なかった。両投与群間に一貫した差異は認められなかった。

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の平均値及び中央値に若干の変動がみられた。追跡調査期間の後期では、110kBq/kg 群の 1 例を除き、初回投与後の経時的、あるいは投与群別での一定の傾向は認められなかった。110kBq/kg 群の 1 例（110kBq/kg 群で第 24 ヵ月の評価を行った唯一の被験者）の白血球数及び好中球数は極めて低値であり（それぞれ 1.40×10^9/L 及び 0.68×10^9/L）、基準値未満であったが、治験責任（分担）医師により臨床的に意味はないと判断された。

2.7.4.3.1.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3.6.1

ベースラインの白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビンの平均値及び中央値は、各投与群で同程度であったが、被験者間でばらつきが大きかった。

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の中央値及び平均値は、第 4 週、第 10 週及び第 16 週（各投与後の最初の来院時）で、各投与前の値と比べて低かった。経時的な減少は、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群の方が 28kBq/kg 群より大きかった。治験薬投与期間終了後、各値はベースライン値近くまで回復し、投与群間で明らかな差異は認められなかった。

第 24 ヵ月まで、ヘモグロビンの中央値及び平均値の減少が認められ、減少の程度は 88kBq/kg 群で他の群よりわずかに顕著であった。なお、第 24 ヵ月の来院時のデータがある被験者は少数であった。全体的に第 24 ヵ月の評価時点におけるベースラインからの変化率は小さかった。

2.7.4.3.1.2.4 試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3.3.1

ヘモグロビンの平均値は、治験薬投与期間を通しておおむね緩やかに減少し、追跡調査期間ではより顕著に減少した。

血小板数は、ほとんどの被験者で、BAY 88-8223 投与後に減少し、各投与後 2 週の検査で最下点であり、その後、次の投与前までには回復していた。治験薬投与期間終了後、血小板数は、追跡調査期間を通して経時的に減少する傾向がみられた。

白血球数及び好中球数も、BAY 88-8223 投与後に減少し、各投与後 2 週の検査で最下点であり、その後回復し、それ以降は顕著な傾向はみられなかった。

リンパ球数は、ほとんどの被験者で、治験薬投与期間を通して減少する傾向がみられた。

2.7.4.3.1.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.6.1

2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点までに、ヘモグロビンの中央値は、第 8 週（サイクル 3 の第 1 日）に 12.10g/dL まで増加し、第 20 週（サイクル 6 の第 1 日）に 11.55g/dL まで減少した。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 週では－0.85g/dL であった。SAF の 49 例のうちベースライン時に基準値範囲内又は基準値を上回っていたのは 6 例であり、いずれも投与後に少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った。ベースラインの値が基準値範囲内若しくはそれ以下で、投与後に基準値を上回った被験者は認められなかった。

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。しかし、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（サイクル 5 の第 1 日）より増加していた。白血球数がベースラインで基準値範囲内又は基準値を上回っていた 49 例のうち、16 例（32.7%）が投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った。白血球数がベースラインで基準値範囲内又は基準値を下回っていた 40 例中 7 例（17.5%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を上回った。リンパ球数がベースラインで基準値範囲内又は基準値を上回っていた 31 例のうち 18 例（58.1%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った。リンパ球数がベースラインで基準値範囲内又は基準値を下回っていた 33 例のうち 2 例（6.1%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を上回った。

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を示した。ベースライン時に基準値範囲内又は基準値を上回っていた 44 例のうち 18 例（40.9%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った。ベースライン時に基準値範囲内又は基準値を下回っていた 46 例のうち 3 例（6.5%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を上回った。

本試験の血液学的検査の結果は、試験 BC1-06 及びその他の国外試験の結果と大きな差異はみられなかった。

2.7.4.3.1.4　国外第Ⅰ相試験

2.7.4.3.1.4.1　試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3.7.4.1

パート 1a 及びパート 1b の被験者のベースライン時のヘモグロビン、血小板数、好中球数及び白血球数の平均値は基準値範囲内であり、男性と女性被験者の間に意味のある差は認められなかった。単回投与後、血小板数、好中球数及び白血球数の平均値が減少した。これらの減少はいずれも第 15 日から第 20 日で最大になり、その後、第 40 日から第 50 日までに回復した。これらの減少に関して用量反応性がみられた。ヘモグロビンに対しては明らかな影響は認められなかった。8 週間にわたる追跡調査期間に、試験期間中に生じた変化の大部分は回復した。

血小板数、好中球数及び白血球数の投与後の最下点のベースラインからの変化量は、投与量の増加に伴い大きくなり、統計学的な有意差がみられた。

血液毒性は、パート 1a（用量漸増、単回投与）及びパート 1b（再投与及び反復投与）のいずれにおいても認められた。血小板の CTCAE の最悪グレードは 1 で、発現例数はグループ 3 が 1 例、グループ 5 が 3 例、グループ 7a が 1 例であった。好中球の最悪グレードは 3 で、発現例数はグループ 3 が 1 例、グループ 5 が 1 例であった。グループ 6 及びグループ 7b では好中球数に関する毒性は認められなかった。他のグループでは、一部の被験者に基準値下限を下回る減少が認められた。

グループ 6 の被験者の白血球数は基準値範囲内であった。他のグループでは、一部の被験者に CTCAE グレード 1～3 の事象が認められた。

ヘモグロビンに関しては、すべてのグループで一部の被験者に事象が認められた。最悪グレードは 2 で、グループ 5 及び 6 を除くすべてのグループで CTCAE グレード 2 の事象が認められた。

全体的に、投与量の増加に伴う骨髄抑制の増加傾向が認められた。この傾向は、反復投与では明確ではなかった。なお、パート 1b では CTCAE グレード 3 の事象の発現は認められなかった。

2.7.4.3.1.4.2　試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.3.1

試験期間中、1 例で臨床的に意味のあるヘモグロビンの異常値（9.5g/dL、基準値範囲 13.0～18.0g/dL）が認められた。本事象は重篤な有害事象として貧血と報告された。これ以外に血液学的検査値における臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.4.3.1.4.3　試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4.7.1

ヘモグロビンの経時的な変動はわずかであり、最下点又は CTCAE グレード判定において投与群間で一定の傾向は認められなかった。

BAY 88-8223 投与後、大部分の被験者で血小板数が減少し、投与後 2 又は 3 週間後に最下点に達した。その後、若干の回復はみられたが、12 ヵ月間の追跡調査期間中に再び減少傾向を示した。血小板数の最下点又は CTCAE グレード判定において投与群間の傾向は認められなかった。

BAY 88-8223 投与後、総白血球数及び好中球数も減少し、投与後 2 又は 3 週間後に最下点に達し、その後、これらの値は回復し、以降は明らかな傾向を示さなかった。リンパ球数は、ほとんどの被験者において投与前及び投与後に減少傾向を示した。

2.7.4.3.1.5　国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.4.7

BAY 88-8223 55kBq/kg を投与したコホート 1、拡大コホート及びコホート 1＋拡大コホートにおいて、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の中央値のわずかな減少が認められた。しかし、各コホート間で中央値には差異はみられなかった。これらの血液学的検査値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。

2.7.4.3.2　血液生化学的検査

2.7.4.3.2.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.3.6.2

ALT、AST、総ビリルビン及びクレアチニンに関しては、中央値の変化に一定の傾向はみられず、また投与群間に差異は認められなかった。アルブミンの中央値には、両投与群で時間経過に伴ってわずかな減少がみられたが、臨床的に意味のある変化ではなかった。

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的検査パラメータの中央値も、おおむね基準値範囲内であった。また経時的及び投与群間でおおむね安定していた。ベースライン後、一部で基準値範囲外への変化がみられたが、ほとんどが一時的で EOT（最終投与から 4 週間後）までに基準値範囲内に回復していた。

2.7.4.3.2.2　国外第Ⅱ相試験

2.7.4.3.2.2.1　試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.3.6.2

血液生化学パラメータ（ナトリウム、カリウム、クロール、リン酸塩、マグネシウム、カルシウム、アルブミン、LDH）、肝機能パラメータ（AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン）及び腎機能パラメータ（クレアチニン、尿素窒素）について、両群間に意味のある差は特に認められなかった。

2.7.4.3.2.2.2　試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4.6.1、2.7.6.10.3.4.6.2、2.7.6.11.3.4.5.2

110kBq/kg 群では、第 12 週までの各評価時点で骨型 ALP のベースラインからの減少（変化率で負の値）がみられ、最も減少した時点の変化率の平均値は、第 2 週の－44.3%及び第 4 週の－42.9%であった。55kBq/kg 群では、第 4 週で減少がみられ、変化率の平均は－26.8%であった。低用量の 2 群では、骨型 ALP のベースラインからの増加（変化率の正の値）がみられた。追跡調査期間のうち第 6 ヵ月から第 12 ヵ月では、いずれの投与群でも骨型 ALP の増加がみられ、特に 110kBq/kg 群で骨型 ALP の増加が大きかった。

総 ALP のベースラインからの変化率の平均値は、低用量の 2 群では各評価時点でおおむね正の値であったが、高用量の 2 群では平均値及び中央値共に負の値を示した（平均値は 55kBq/kg 群の第 2 週及び第 4 週：－25.6%及び－22.6%、110kBq/kg 群の第 2、4、8 及び 12 週：－30.9%、

－37.0%、－24.7%及び－11.4%）。追跡調査期間のうち第 6 ヵ月から第 12 ヵ月では、総 ALP の変化量（平均値）に投与群間で経時的な一定の傾向はみられなかった。

ほとんどの被験者ではベースラインの PSA は基準値範囲を超えており、その後も基準値範囲を超える値が持続した。全評価時点で、PSA の変化率の平均値及び中央値は、いずれの投与群でも正の値であった。第 4 週までの PSA の変化率の程度は、高用量の 2 群より低用量の 2 群の方がおおむね大きかった。ベースラインからの PSA の変化率は時間経過と共におおむね大きくなったが、投与量との明らかな関連性はみられなかった。

BAY 88-8223 の 2 回目投与（固定用量 55kBq/kg）を受けた 6 例では、第 16 週（新ベースライン時）に対する PSA 変化率の平均値（中央値）が、2 回目投与の 2 週後では 23.9%（29%）、4 週後では 19.6%（18%）であった。

第 24 ヵ月追跡調査において、肝機能及び腎機能検査を含む血液生化学的検査項目について、投与群間で意味のある差異はみられなかった。

2.7.4.3.2.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3.6.2

ほとんどのパラメータでは、被験者間でばらつきは大きかったが、全体では、ベースラインの平均値及び中央値は各投与群で同程度であった。

治験薬投与期間及び治験薬投与後期間中、総 ALP は初期に減少し、第 16 週で最下点を示した。減少の程度と BAY 88-8223 の投与量に関連性がみられ、第 16 週のベースラインからの変化率の中央値は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群、88kBq/kg 群で、それぞれ－28%、－45%、－46%であった。その後、中央値はベースライン値近くまで回復した。その他の血液生化学的検査について、期間又は投与量に関連した変化は認められなかった。

追跡調査期間中（第 24 週から第 12 ヵ月）、全投与群で PSA の中央値の増加が認められた。PSA は被験者間及び投与群間で大きくばらついていたが、中央値の増加が最も大きかったのは 88kBq/kg 群であり、中央値の増加が最も小さかったのは 55kBq/kg 群であった。

骨型 ALP 及び CTX-I のいずれも、極めて高い値が少数あるため各投与群内の測定値の分布に偏りがみられた。試験を通して、全般的に測定値は 28kBq/kg 群の方が 55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群より高かった。骨型 ALP はすべての群で大きく減少し、その減少は 55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でより顕著であった。総 ALP の変化は骨型 ALP の変化と同様の推移を示した。

2.7.4.3.2.2.4　試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3.3.2

血液生化学的検査の結果から、明確な経時的変化の傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.6.2

2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点までに、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。その他の生化学的検査項目については、治験薬投与期間中の中央値はおおむね基準値範囲内であった。

2.7.4.3.2.4　国外第Ⅰ相試験

2.7.4.3.2.4.1　試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3.7.4.2

全体的には、血液生化学的検査値に顕著な変動は認められなかった。

ALT、LDH 及びビリルビンは、いずれの被験者においても単回投与（グループ 1～5）、再投与（グループ 6）及び反復投与（グループ 7a 及び 7b）による基準値範囲からの逸脱は認められなかった。

AST は、単回投与（グループ 1～5）及び再投与（グループ 6）による基準値範囲外への変動はみられなかった。一方、反復投与のグループ 7a の 1 例及びグループ 7b の 2 例において、AST の基準値上限を超える上昇が認められた。

γ-GTP に関しては、単回投与のグループ 1～4 において基準値範囲外への変動は認められなかったが、単回投与のグループ 5 の 5 例中 2 例で 8 週間の追跡調査期間中にγ-GTP の基準値上限からの逸脱が認められた。再投与（グループ 6）及び反復投与のグループ 7a では基準値範囲外への変動は認められなかった。一方、反復投与のグループ 7b の 3 例中 2 例において、追跡調査期間中にγ-GTP の基準値上限からの変動が認められた。

2.7.4.3.2.4.2　試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.3.2、2.7.6.2.3.4.3.3

BAY 88-8223 の初回及び 2 回目投与後において、総 ALP の減少が認められた。追跡調査期間の第 6 ヵ月の総 ALP は、ベースラインから平均で 9.1%の減少がみられ、第 12 ヵ月ではベースラインから平均で 140.8%の増加が認められた。

ALT、アルブミン、AST、ビリルビン、カルシウム、クロール、クレアチニン、γ-GTP、LDH、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、ナトリウム及び尿素窒素については、ベースラインからの平均値の変化に臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.2.2　A58309/Table 17）。

2.7.4.3.2.4.3　試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4.7.2

血液生化学的検査値において、BAY 88-8223 の影響はみられなかった。基準値範囲外の値が散見され、基準値範囲外の値に関連する有害事象も数件報告されているが、1 例のみが CTCAE グレード 3（55kBq/kg 群：γ-GTP）であった以外はほとんどが軽度であった。AST、ALT、クレアチニン、γ-GTP 及び総ビリルビンの投与後の最高値は 3 用量群で同程度であった。

2.7.4.3.2.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354）

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みられなかった。また、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（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.3.4/5）。

2.7.4.3.2.6　肝機能のまとめ

BAY 88-8223 の試験に組入れられた被験者では、ベースラインを含む肝機能検査値にしばしば異常が認められた。進行性転移性 CRPC 患者では ALP 増加はよくみられるが、その他の肝機能検

査値が影響を受けることはあまりない。試験期間中、CTCAE グレード 3 及び 4 の肝機能検査値異常（AST、ALT、γ-GTP 及びビリルビン）は非常に少なく、BAY 88-8223 の肝機能検査値に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）において、肝機能検査項目（AST、ALT、ビリルビン）の中央値のベースラインからの変化に特定の傾向は見られず、投与群間に差異は認められなかった（2.7.4.3.2.1 参照）。

国外第Ⅱ相試験でも同様の結果であった（2.7.4.3.2.2 参照）。試験 BC1-02 では、肝機能に関する有害事象の多くは CTCAE グレード 1 及び 2 であり（γ-GTP 及び AST の CTCAE グレード 3 への変化各 1 例を除く）、全般的に BAY 88-8223 群とプラセボ群間で肝機能検査項目に統計学的に有意な差はみられなかった。顕著な差が認められたのは AST 増加であり、プラセボ群での発現割合が高かった。試験 BC1-03 では、CTCAE グレード 3 の肝機能に関する有害事象は計 6 件（AST 1 件、ALT 1 件、γ-GTP 3 件、ビリルビン 1 件）、CTCAE グレード 4 は 2 件（γ-GTP 2 件）であった。試験 BC1-04 では、CTCAE グレード 3 が 4 件（AST 1 件、γ-GTP 2 件、ビリルビン 1 件）、CTCAE グレード 4 が 1 件（γ-GTP 1 件）であった。

国外第Ⅰ相試験について、試験 ATI-BC-1 では、BAY 88-8223 の異なる投与量及び投与レジメンにおいて、肝機能検査項目（ALT、AST、γ-GTP 及びビリルビン）の発現例数又は毒性グレードに特定の傾向はみられなかった。試験 BC1-05 では、ALT 2 件、γ-GTP 2 件及びビリルビン 1 件を除き（いずれも CTCAE グレード 1）、ピーク値はすべて基準値範囲内であった。肝機能検査パラメータで更に高い CTCAE グレードの報告はなかった。試験 BC1-08 では、55kBq/kg 群 1 例に CTCAE グレード 3 の事象（γ-GTP）が 1 件発現した。BAY 88-8223 投与後の AST、ALT、γ-GTP 及び総ビリルビンのピーク値は、3 投与群で同様であった。

国内で実施した第Ⅱ相試験（試験 16430）及び第Ⅰ相試験（試験 15354）において、ALT、AST、総ビリルビンの中央値の変化に一定の傾向は認められず、その他の血液生化学的検査項目については、治験薬投与期間中、中央値はおおむね基準値範囲内であった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン及び理学的検査

2.7.4.4.1.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

投与期間における理学的検査のスクリーニングからの変化を 5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 28 に示す。全体として、大きな変化はみられず、変化がみられても臨床的に意味のあるものではなかった。試験期間中に認められた臨床的に重要な変化は、大部分が全身状態に関するもので病勢進行による可能性があった。

2.7.4.4.1.2　国外第Ⅱ相試験

2.7.4.4.1.2.1　試験 BC1-02

治験責任（分担）医師により有害事象と判断された臨床的に意味のある理学的検査に関する変化については有害事象として報告された。第 16 週までに報告された理学的検査の変化で頻度が高かったのは、痛みの程度に関するもの及び下肢の浮腫の発現であった。これらは基礎疾患の影響から予想されるものであり、投与群間に明確な差異はみられなかった。プラセボ群で 2 例に肝腫大が発現したが、BAY 88-8223 群では認められなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.5、14.3.1.6）。第 6 ヵ月から第 12 ヵ月までの期間で多く報告された所見は、痛みの程度に関するもの及び下肢の浮腫の発現であった。体重減少又は痩せは BAY 88-8223 群で 2 例に発現したのに対し、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.1.6　A58302/Table 14.3.1.8）。

2.7.4.4.1.2.2　試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4.7.2

理学的検査に用量増加に伴う注目すべき傾向はみられなかった。

2.7.4.4.1.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3.7

理学的検査に関し、いずれの評価時点においても臨床的に意味のある変化（直近の検査時からの変化）に、安全性の懸念はなかった。

2.7.4.4.1.2.4　試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3.4

バイタルサインにおいて、変化を示す傾向は認められなかった。

2.7.4.4.1.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.7.2

2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点までに、臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなった。

2.7.4.4.1.4 国外第Ⅰ相試験

2.7.4.4.1.4.1 試験 ATI-BC-1

参照項目：2.7.6.1.3.7.5

試験期間中の血圧及び心拍数に関しては、わずかな変動が認められたのみであった。投与後の血圧及び心拍数による評価において、BAY 88-8223 の投与は被験者に対する明らかなストレスとはならないと考えられた。

ベースラインから追跡調査期間終了時まで呼吸数及び体温に大きな変化はなかった。

2.7.4.4.1.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.4

BAY 88-8223 の初回投与から 24 時間及び 48 時間後の収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）のベースラインからの平均変化量は、それぞれ＋3.7mmHg/＋3.5mmHg 及び－10.8mmHg/－3.3mmHg であった。2 回目投与から 24 時間及び 48 時間後の SBP/DBP の平均値のベースラインからの平均変化量は、それぞれ－2.8mmHg/＋1.8mmHg 及び－6.5mmHg/－0.5mmHg であった。被験者数が少ないため SBP/DBP の平均値の傾向を解釈することは困難であった。

試験期間中、理学的検査にベースラインから何らかの変化が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.4.1.4.3 試験 BC1-08

バイタルサインに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.4.4.1.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354）

いずれのコホートでも、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.3.7.1

心電図パラメータのベースラインからの変化は、両投与群で類似していた。ベースラインで正常であった 2 例（各投与群で 1 例）で、第 24 週までに臨床的に意味のある変化が認められた。また、特定の被験者において、臨床的に重要でないと考えられた心電図パラメータの変化が認められたが、BAY 88-8223 群における変化はプラセボ群と類似していた。両投与群の約 3～6%の被験者で、第 4 週及び第 24 週にベースラインの正常から臨床的に意味のない程度の悪化が認められた。

BAY 88-8223 が QTc 間隔延長を引き起こす可能性を評価するためサブスタディを実施した（2.7.2.3.2 参照）。サブスタディの主な目的は、BAY 88-8223 の臨床的に意味のある QTc 延長の影響の有無を評価し、催不整脈の可能性を検討することであった。

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。

BAY 88-8223 55kBq/kg の静脈内投与が QTc 間隔を延長させるという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。

BAY 88-8223 投与後に測定した 12 誘導心電図の解析からは心臓への影響を示す傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2.2 国外第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験（試験 BC1-02、試験 BC1-03、試験 BC1-04、試験 BC1-09）では心電図に関するデータはない。

2.7.4.4.2.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.7.1

2015 年 2 月 2 日のデータカットオフ時点までに、心電図パラメーター（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔）に特に変化は認められなかった。第 4 週（サイクル 2 の第 1 日）に、QTc 間隔の延長及び QTcB 延長が、それぞれ 2 例及び 1 例に認められたが、ベースライン時に QTc 間隔の延長及び QTcB 延長が各 1 例で認められていた。これらの変化を含め、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.4.4.2.4 国外第Ⅰ相試験

試験 ATI-BC-1 では心電図に関するデータはない。

2.7.4.4.2.4.1 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.6

心電図パラメータのベースラインからの平均変化量に、問題となるような変化は認められなかった。

2.7.4.4.2.4.2 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4.9

心電図の異常が散見されたが、これらの異常は臨床的に重要なものではなく、BAY 88-8223 の用量又は投与後の経過時間と関連は認められなかった。定量的な心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、QT 及び QTc 間隔）に一定の傾向は認められなかった。QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30 ミリ秒を超えた被験者、又は QTc 間隔が 500 ミリ秒を超えた被験者は認められなかった。低用量群（55kBq/kg 群）の 1 例及び高用量群（221kBq/kg 群）の 1 例の QTc 間隔が 480～500 ミリ秒の範囲であった。

試験期間中、1 例で臨床的に意味のある心電図所見が認められた。本被験者は BAY 88-8223（110kBq/kg）単回投与の 6 週間後、CTCAE グレード 2 の洞性頻脈を発現した。本事象は治験薬と関連があるかもしれないとされたが転帰は不明であった。第 3 週、第 6 週及び第 12 週の心電図に洞性頻脈が認められたが、それ以降は記録がなかった。バイタルサインに関しては、第 3 週、第 6 週、第 12 週及び第 6 ヵ月の心拍数が、それぞれ 114、125、63 及び 61 拍/分であった（ベースライン 87 拍/分）。

2.7.4.4.2.5 国内第Ⅰ相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.4.8

いずれのコホートにおいても、心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF、QTcB）にほとんど変化はみられなかった。

QT/QTc 間隔の延長に関して、QTcF の外れ値を解析したところ、BAY 88-8223 投与後において著明な QT 間隔延長、すなわち、QTcF の 500 ミリ秒を超える延長又はベースラインからの 60 ミリ秒を超える延長は認められなかった。

なお、拡大コホートの 1 例において、サイクル 1 の第 1 日における投与 30 分後に QTcB がベースラインから 30 ミリ秒を超え、絶対値で 500 ミリ秒を超える値を示したが、その際の QT 及び QTcF の数値は、それぞれ、424 及び 474 ミリ秒であり、QTcB（502 ミリ秒）のみが基準値である 500 ミリ秒をわずかに上回った。当該被験者の評価時の心拍数は 84 回／分と比較的高く、Bazett 補正法は一般に、増加した心拍数では過大な補正となることから、臨床的には意味のない QTcB の過大な補正による可能性が示唆された。またコホート 1 の 1 例では、サイクル 4 の第 1 日に QTcB がベースラインから 30 ミリ秒を超えていた。QTcF の評価では、拡大コホートの 2 例において、サイクル 1 の第 1 日に QTcF がベースラインから 30 ミリ秒を超える値を示したが、絶対値で 500 ミリ秒を超える値は認められなかった。

BAY 88-8223 55kBq/kg の反復投与による QTc 間隔の延長又は催不整脈作用を示唆するような QTcF の変化は認められず、本試験において臨床的に意味のある心電図の変化はみられなかった。

2.7.4.4.3 ECOG-PS 又は KPS

2.7.4.4.3.1 国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

参照項目：2.7.6.6.3.2.5.1

治験薬投与期間中、プラセボ群で ECOG-PS の悪化が多く認められた。この傾向は治験薬投与期間後期でより顕著であった。第 12 週で ECOG-PS が 2 ポイント悪化した被験者の割合は、プラセボ群で 7.7%（18/233 例）及び BAY 88-8223 群で 3.5%（18/515 例）であった。第 20 週及び第 24 週では、ECOG-PS が 2 ポイント悪化した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて依然として低かった。BAY 88-8223 群で、第 20 週で 5.1%（21/411 例）及び第 24 週で 6.7%（24/356 例）であったのに対し、プラセボ群では、それぞれ 10.5%（17/162 例）及び 11.0%（15/136 例）であった。

2.7.4.4.3.2 国外第Ⅱ相試験における ECOG-PS

2.7.4.4.3.2.1 試験 BC1-02

ECOG-PS スコアの曲線下面積（LOCF）を、第 16 週まで投与群間で統計学的に比較した結果、ベースラインからの変化量（中央値）は BAY 88-8223 群で 0.9、プラセボ群で 1.0 であり、統計学的な有意差は認められなかった（5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.4）。評価時点ごとの ECOG-PS スコア並びに測定値及びベースラインからの変化量（LOCF）の要約統計量を 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.3.1.1、14.3.1.2、14.3.1.3 に示す。なお、最も多い中止理由は死亡（ECOG-PS：5）であることから、LOCF はデータの解釈を歪める可能性がある。

2.7.4.4.3.2.2 試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.10.3.4.7.1

ベースラインにおいて、ECOG-PS が 1 であった被験者の割合は 54.8%で、ECOG-PS が 2 であった被験者の割合は 32.1%であった。第 16 週まで ECOG-PS はおおむね安定して推移したが、第 2 週及び第 4 週では特に低用量の 2 群で、ECOG-PS が悪化した被験者が若干みられた。第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月では、110kBq/kg 群で ECOG-PS が 3 以上の被験者がそれぞれ 3 例及び 2 例に認められたが、ECOG-PS はおおむね安定して推移した。

2.7.4.4.3.2.3 試験 BC1-04

ベースラインの ECOG-PS（中央値）は、28kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群では 1、55kBq/kg 群では 0 であった（5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.7a）。治験薬投与後の中央値にほとんど変化はなく、28kBq/kg 群の中央値は投与後すべて 1 であり、55kBq/kg 群では第 24 週まで 0、その後第 9 ヵ月及び第 12 ヵ月で 1、88kBq/kg 群では第 19 週で 0.5、それ以外は第 12 ヵ月まですべての評価時点で 1 であった。2 年目（第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月）に試験に参加中であった被験者数は少なく、一部 ECOG-PS の悪い被験者も含まれたため、ばらつきは大きかった。投与群間に一貫した傾向はみられなかった。各被験者のデータを 5.3.4.2.1 A58308/Listing 16.2.12、Table 14.3.5.1 に示す。

2.7.4.4.3.3 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

ほとんどの被験者において、ベースラインの ECOG-PS は 0 又は 1 であった。2 例のベースラインの ECOG-PS は 2 であった。2 回目投与を行った日に 1 例で ECOG-PS が 3 を認めたが、その他では ECOG-PS はおおむね一定であった（5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.5/4）。

2.7.4.4.3.4 国外第 I 相試験

2.7.4.4.3.4.1 試験 ATI-BC-1

いずれの用量群においても、ECOG-PS の 1 段階を超える変化を示した被験者は認められなかった。

2.7.4.4.3.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.5

投与前の第 1 週の第 0 日において、3 例の ECOG-PS がスクリーニング時の 1 から 0 に改善した。第 12 週までの投与期間中の ECOG-PS は、6 例全例が 0 であった。追跡調査期間の 6 ヵ月時点では、6 例中 2 例の ECOG-PS が 1 となり、12 ヵ月時点の評価では、試験を継続していた 4 例のうち 2 例が 0、他の 2 例が 1 であった。

2.7.4.4.3.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4.10

1 例（221kBq/kg 群）で、BAY 88-8223 投与の 3 日後から 3 ヵ月後の死亡までの間に新たな理学的所見（疾患の発現及び第 12 週の来院時の KPS の 20 ポイントの低下）を伴う一連の重篤な有害事象が認められた。

その他の被験者の経時的な KPS の変化量は±10（ECOG-PS のグレード 1 段階の範囲）であり、BAY 88-8223 の用量又は投与後の経過時間と関連した変化は認められなかった。

2.7.4.4.3.5　国内第Ⅰ相試験（試験 15354）

いずれのコホートでも、臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.3.5/5）。

2.7.4.4.4　　晩期毒性及び新規原発性悪性腫瘍

2.7.4.4.4.1　国外第Ⅲ相試験（試験 BC1-06）

試験 BC1-06 において、特定の疾患（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍又は他の原発性悪性腫瘍など）について評価した（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 30）。これらの悪性腫瘍は、骨髄及び特に骨に対する BAY 88-8223 の放射線の作用機序に基づき選択した。25Gy を超える総放射線量を照射された被験者の約 1%で放射線誘発性骨肉腫が発現する。二次性骨肉腫が発現するまでの期間は、放射線曝露後約 10～15 年（平均）であるが、3 年から数十年の場合もある。追跡調査期間は、治験薬最終投与後 4 週から治験薬初回投与の 3 年後までと規定した。被験者の評価時期は、6 ヵ月後までは 2 ヵ月ごと、以降 3 年後までは 4 ヵ月ごとであった。これまでのところ、BAY 88-8223 の臨床試験において骨肉腫発現の報告はない。

全有害事象及び重篤な有害事象のレビューにより新規原発性悪性腫瘍の評価も行った。2011 年 7 月カットオフ時点のデータベースレビューで確認された事象の概要を以下に示す。

本試験において、再生不良性貧血が BAY 88-8223 群で 1 例に認められ、プラセボ群では認められなかった。BAY 88-8223 群の 1 例は、最終投与から 1 年後に再生不良性貧血（生検に基づいて確認）と診断され、事象は重篤な有害事象とされた。全身性放射性核種（サマリウム）、EBRT、及び化学療法（ドセタキセル）の治療歴があり、事象は複雑であった。

BAY 88-8223 群では、新規原発性癌が 4 例認められた（4 回投与から 4 週後に CTCAE グレード 1 の非メラノーマ性皮膚癌 1 例、5 回投与から 4 週後に扁平上皮癌 1 例、6 回投与から 4 週後に膀胱癌 1 例、初回投与から 104 週後に前立腺癌由来ではないリンパ節転移 1 例）。プラセボ群では、新規原発性癌が 2 例認められた（5 回投与から 12 週後に胃癌 1 例、5 回投与から 4 週後に皮膚有棘細胞癌 1 例）。更に、悪性とは確認されなかった新生物（左臀部の腫瘍、CTCAE グレード 2、これ以上の情報なし）の報告が 1 例あった（2.7.6.6.3.3.2.3、2.7.6.6.3.3.5 参照）。体内分布並びに放射線誘発性悪性腫瘍（固形がん）の潜伏期間（より長期）から、これら原発性癌で BAY 88-8223 に起因する可能性があると判断されたものはなかった[5,6]。

20■ 年 ■ 月データベースロックまでに得られた晩期毒性の所見を以下に示す（2.7.6.7.3.3.2.3 参照）。

BAY 88-8223 群の 1 例で追跡調査第 1 回来院時に膀胱癌が報告され、前立腺癌に由来しないリンパ節転移が追跡調査第 6 回来院時に 1 例に、再生不良性貧血が追跡調査第 5 回及び 6 回来院時に 1 例に、髄膜腫が追跡調査第 2 回来院時に 1 例に報告された。

プラセボ群で、扁平上皮癌が追跡調査第 2 回来院時に 1 例に、皮膚癌が追跡調査第 7 回及び 8 回来院時に 1 例に、直腸腺癌及び S 状結腸腺癌が追跡調査第 4 回来院時に 1 例に報告された。

クロスオーバー群では、皮膚の扁平上皮癌が追跡調査第 1 回来院時に 1 例で報告された。

これらの事象はすべて治験責任（分担）医師により治験薬との関連性が否定された。その他に、追跡調査第8回来院までに報告された事象はなかった。

2.7.4.4.4.2　国外第Ⅱ相試験

2.7.4.4.4.2.1　試験 BC1-02

参照項目：2.7.6.8.3.3.7、2.7.6.9.3.3.5

安全性評価のための第 12 ヵ月の来院を完了したのは、BAY 88-8223 群で 33 例中 19 例（58%）、プラセボ群で 31 例中 12 例（39%）であった。AML、MDS、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍の発現は認められなかった。BAY 88-8223 群では、直腸癌が 1 例、中部脊柱の骨粗鬆症性圧迫骨折が 1 例に発現した。プラセボ群では晩期毒性の報告が 3 件あり、血小板減少症 1 例、腰痛 1 例、脊髄圧迫 1 例であった。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の間に急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血及び原発性骨腫瘍の発現は認められなかった。BAY 88-8223 群では新規事象が 3 例に発現し、膀胱表在性乳頭状移行上皮癌、膵癌及び肺塞栓症が報告された。プラセボ群では 1 例が、初回投与から 57.1 週間後に「心臓疾患を伴う糖尿病」と診断された。

2.7.4.4.4.2.2　試験 BC1-03

参照項目：2.7.6.11.3.4.4

第 12 ヵ月から 24 ヵ月の期間に試験を中止した被験者の試験終了時の CRF には、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍又はその他の新規診断を受けた疾患の記録はなかった。

2.7.4.4.4.2.3　試験 BC1-04

参照項目：2.7.6.5.3.3.8

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍又はその他の重篤な疾患などは観察されず、晩期毒性の所見は認められなかった。

1 例が転移性扁平上皮癌により死亡した。事象の発現時期は BAY 88-8223 の初回投与から 1 ヵ月後で、死亡時期は初回投与から 3.5 ヵ月後であった。BAY 88-8223 による放射性毒性が原因で生じた可能性は低いと考えられる。

2.7.4.4.4.2.4　試験 BC1-09

参照項目：2.7.6.13.3.3.5

第 6 ヵ月まで追跡調査が可能であった被験者は 23 例中 20 例であり、第 9 ヵ月及び第 12 ヵ月の追跡調査が可能であった被験者はそれぞれ 17 例及び 16 例であった。晩期毒性（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血又は原発性骨腫瘍）が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.4.4.3　国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

参照項目：2.7.6.12.3.3.2.2

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。

2.7.4.4.4.4 国外第 I 相試験

2.7.4.4.4.4.1 試験 ATI-BC-1

第 36 ヵ月までの生存情報及び安全性に関する臨床検査値を収集した。本試験において第 12 ヵ月の生存例は 31 例中 20 例であった。2 年後の生存例は 9 例、3 年後の生存例は 2 例であった。臨床検査の追跡データが利用可能であったのは 31 例中 30 例であった。BAY 88-8223 投与後の急性期（2 ヵ月間）に、中等度の可逆的血液学的毒性が 1 件認められたが DLT とは判断されなかった。骨髄に対する長期的影響の徴候は認められなかった。また、腎機能又は肝機能に対する放射線の長期的影響を示唆する血液生化学的検査の顕著な値はほかに認められなかった（5.3.3.2.1 A58312/11.2.1）。

2.7.4.4.4.4.2 試験 BC1-05

参照項目：2.7.6.2.3.4.7

追跡調査期間中に、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍又は他の疾患と診断された被験者は認められなかった。

2.7.4.4.4.4.3 試験 BC1-08

参照項目：2.7.6.3.3.4.11

初回投与後 12 ヵ月まで追跡調査を行ったのは 10 例中 6 例であった。晩期毒性を示唆する所見（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血又は原発性骨髄腫瘍）が認められた被験者は認められなかった。

2.7.4.4.4.5 国内第 I 相試験（試験 15354）

参照項目：2.7.6.4.3.4.10

治験薬の最終投与 12 週後から初回投与 36 ヵ月後までの間に発現又は持続していた治験薬と関連があると判断された有害事象を晩期毒性と定義した。

本試験では、晩期毒性は認められなかった。

2.7.4.4.5 国外及び国内臨床試験における安全性のまとめ

- 国外第Ⅲ相試験の試験 BC1-06 の中間解析及び 2 回目の解析において、TEAE（2 回目の解析、BAY 88-8223 群：93.8%、プラセボ群：96.7%）、重篤な TEAE（47.2%、60.5%）の発現割合は、プラセボ群に比べて BAY 88-8223 群の方が概して低かった。最も多く認められた 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（35.5%、33.9%）、貧血（31.2%、30.6%）、疲労（26.5%、25.9%）、下痢（25.7%、15.0%）であった。死亡の割合もプラセボ群よりも BAY 88-8223 群の方が低かった。死亡に至った TEAE で最も多かった事象は病勢進行（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。
- 試験 BC1-06 の血液学的事象のうち 2 回目の解析で 1 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い傾向がみられた。

- 国内第Ⅱ相試験の試験16430（2015年2月2日カットオフ）において、49例中44例（89.8%）に1件以上のTEAEが発現し、重篤なTEAEは12例（24.5%）で報告された。発現割合の高かった（20%以上）TEAEは、貧血（16例、32.7%）、リンパ球数減少（14例、28.6%）、食欲減退（13例、26.5%）、悪心（12例、24.5%）及び骨痛（10例、20.4%）であった。
- 国内第Ⅰ相試験の試験15354において、19例中18例（94.7%）に1件以上のTEAEが発現し、重篤な有害事象は3例（15.8%）に認められた。発現割合が高かった（20%以上）TEAEは、貧血（コホート1：33.3%、コホート2：0%、拡大コホート：61.5%、コホート1＋拡大コホート：56.3%）、嘔吐（0%、66.7%、15.4%、12.5%〕、体重減少（0%、0%、30.8%、25.0%）であった。
- 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。

以上より、国外及び国内で実施した臨床試験における安全性評価から、BAY 88-8223 の忍容性及び安全性プロファイルは日本人集団と非日本人集団共に概して良好であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

BAY 88-8223 の安全性について、小児及び 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験における検討は行っていない。

高齢患者について、試験 BC1-06 の年齢別の部分集団（65 歳未満、65 歳以上 74 歳未満、75 歳以上 84 歳未満、85 歳以上）における TEAE の発現割合を表 2.7.4.7- 1 に示す。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、全試験集団における発現割合と同程度であった。これらより、BAY 88-8223 に対する忍容性は高齢者集団（65 歳以上）と非高齢者集団（65 歳未満）で同程度であり、一般的ながん治療における見解と同様であった。

高齢被験者（65 歳以上）と非高齢被験者（65 歳未満）間で、安全性に差異は認められず、高齢被験者に対する投与量の調整は不要と考えられる。

2.7.4.5.1.2 人種

国内で実施した試験 16430 及び試験 15354 における有害事象の発現状況は、国外で実施した試験 BC1-06 とほぼ同様であり、日本人集団及び非日本人集団における安全性プロファイルは類似していた。日本人集団において、新たな安全性上の懸念は特に認められていない（2.7.4.4.5 参照）。

2.7.4.5.1.3 肝機能

BAY 88-8223 の安全性について、肝機能障害を有する患者を対象とした検討は行っていない。

BAY 88-8223 は、肝臓で代謝されず、また胆汁中にも排泄されないため（2.7.2.3.4.3 参照）、肝機能が BAY 88-8223 の PK に影響するとは予想されない。

肝機能障害患者に対する投与量の調整は不要と考えられる。

2.7.4.5.1.4 腎機能

尿中排泄はわずかであり、主要排泄経路は糞中であるため、腎機能が BAY 88-8223 の PK に影響する可能性は低い（2.7.2.3.4.4 参照）。

腎機能障害を有する患者に対する投与量の調整は不要と考えられる。

2.7.4.5.2 外因性要因

ラジウム 223 は放射性同位元素であり肝酵素による代謝を受けない。したがって、併用の可能性がある薬剤で、チトクローム P450（CYP）酵素の代謝を受けるものとの薬物相互作用試験は実施しなかった。また、BAY 88-8223 は静脈内投与であるため食事の影響を評価する必要はなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

肝代謝を受ける薬物との薬物相互作用試験は実施しなかった。

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。BAY 88-8223 と化学療法を併用したときの安全性は確立していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

BAY 88-8223 の使用に際しては、女性は対象とはしていない。妊娠又は授乳中若しくはその可能性のある女性に対し BAY 88-8223 を使用してはならない。

2.7.4.5.5　過量投与

BAY 88-8223 を臨床試験中に誤って過量投与された被験者はない。

特別な解毒剤はない。誤って過量投与した場合、一般的な対症療法（血液毒性及び消化器系毒性の可能性をモニタリングするなど）を行うこと。

過量投与が起こったとしても、有害な影響が生じる可能性は非常に低い。例えば、体重 60kg の被験者に 1 バイアル（基準日で 1100kBq/mL の 6mL 入り）全量を誤って投与したとすると、被験者は 110kBq/kg を投与されたことになり、これは予定用量（55kBq/kg）の 2 倍の用量である。臨床開発中の単回投与の最高用量（予定用量の 5 倍である 276kBq/kg）でも DLT は認められなかった。試験 ATI-BC-1 の血液毒性の血小板数、好中球数、白血球数及びヘモグロビンについて、103～276kBq/kg 投与の 4 投与群におけるグレード 3 以上の事象の発現割合は、好中球数 2 例（180kBq/kg 群及び 276kBq/kg群でそれぞれ 1 例）、白血球数が 3 例（180kBq/kg 群、235kBq/kg 群及び 276kBq/kg群でそれぞれ 1 例）であり、多くはグレード 0～2 の骨髄抑制であった（2.7.6.1.3.7.4.1 参照）。これより、申請用法・用量の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。

2.7.4.5.6　薬物乱用

がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで BAY 88-8223 の投与が適切と判断された患者にのみ投与されることから、薬物乱用の可能性は低い。BAY 88-8223 の乱用又は依存性プロファイルに関する特定の試験は行っていない。これまでのところ臨床試験において乱用又は依存を示唆する有害事象の報告はない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

BAY 88-8223 の離脱症状又は反跳現象を評価する特定の試験は実施していない。BAY 88-8223 の予定用法は単回投与の反復である。離脱症状又は反跳現象を示すエビデンスの報告はない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BAY 88-8223 が自動車を運転する能力又は機械を操作する能力に影響を与えることを示すエビデンスはなく、またそのようなことは予想されない。

2.7.4.6　市販後データ

参照項目：5.3.6.1、5.3.6.2

推定投与患者数の算出方法

2013 年 5 月 15 日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの本薬の供給数は[redacted]バイアルであった。推定投与患者数は、売上数を国外第Ⅲ相試験（試験番号 BC1-06）における平均投与回数（5.1 回）で割って計算した。本解析においては、2013 年 5 月 15 日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに販売された数を分子とした。

市販後の投与患者数＝販売バイアル数／平均投与回数（5.1 回）

したがって、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。

市販後副作用報告状況

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の、国外市販後における副作用の集積の概要を表 2.7.4.6- 1 に示す。総数 307 件の副作用（事象ベース）が報告された。このうち、重篤及び非重篤な副作用の件数は、それぞれ 199 件及び 108 件であった。

表 2.7.4.6- 1　国外市販後における副作用

器官別大分類 基本語	規制当局からの報告及び文献を含む自発報告	非介入市販後調査及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源
報告副作用件数（事象ベース）	271	36
血液およびリンパ系障害	21	5
貧血	5	2
骨髄機能不全	3	2
白血球減少症	1	0
リンパ節症	1	0
好中球減少症	1	0
汎血球減少症	3	1
血小板減少症	7	0
心臓障害	3	0
心房細動	1	0
心停止	1	0
心障害	1	0
眼障害	2	2
虹彩毛様体炎	1	0
網膜毒性	0	1
霧視	1	0
視力低下	0	1
胃腸障害	27	5
嚥下不能	1	0
便秘	1	0
下痢	4	0
小腸炎	0	1
胃腸障害	1	0
胃腸出血	1	2
血便排泄	1	0
口唇浮腫	1	0
悪心	10	1
食道潰瘍	1	0
肛門周囲痛	1	0
嘔吐	5	1
一般・全身障害および投与部位の状態	38	1
無力症	3	0
死亡	8	1
疾患進行	1	0
疲労	2	0
異常感	1	0

表 2.7.4.6- 1　国外市販後における副作用（続き）

器官別大分類 基本語	規制当局からの報告及び文献を含む自発報告	非介入市販後調査及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源
歩行障害	2	0
全身健康状態低下	2	0
炎症	1	0
注射部位疼痛	1	0
局所腫脹	1	0
倦怠感	1	0
末梢性浮腫	3	0
疼痛	7	0
製品効力の問題	1	0
発熱	2	0
腫脹	1	0
評価不能の事象	1	0
肝胆道系障害	3	0
肝機能異常	1	0
肝毒性	1	0
黄疸	1	0
感染症および寄生虫症	9	0
膀胱炎	1	0
サイトメガロウイルス感染	1	0
陰部ヘルペス	1	0
肺炎	4	0
尿路感染	2	0
傷害、中毒および処置合併症	13	0
偶発的製品曝露	1	0
期限切れの薬剤投与	1	0
規定量以上の投与	1	0
転倒	4	0
股関節部骨折	1	0
職業性製品曝露	2	0
職業性放射線被曝	2	0
硬膜下血腫	1	0
臨床検査	51	20
血球数異常	2	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0
ヘマトクリット減少	1	1
ヘモグロビン減少	15	4
国際標準比増加	1	0
肝機能検査異常	1	0
好中球数減少	1	3

表 2.7.4.6- 1　国外市販後における副作用（続き）

器官別大分類 基本語	規制当局からの報告及び文献を含む自発報告	非介入市販後調査及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源
血小板数減少	7	9
前立腺特異性抗原増加	12	0
赤血球数減少	1	1
体重減少	3	0
白血球数減少	6	1
代謝および栄養障害	11	2
アシドーシス	1	0
食欲減退	2	0
脱水	3	2
電解質失調	1	0
水分摂取量減少	1	0
低クロール血症	1	0
低ナトリウム血症	1	0
栄養障害	1	0
筋骨格系および結合組織障害	28	1
関節痛	1	0
背部痛	3	0
骨痛	7	0
運動性低下	2	0
筋萎縮	1	0
筋力低下	1	0
筋骨格痛	1	0
筋骨格硬直	1	0
筋肉痛	0	1
頚部痛	1	0
四肢痛	5	0
病的骨折	3	0
脊柱管狭窄症	1	0
脊椎痛	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17	0
ホルモン不応性前立腺癌	1	0
悪性新生物進行	1	0
骨転移	1	0
中枢神経系転移	1	0
肝転移	4	0
肺転移	2	0
骨盤転移	1	0
軟部組織転移	1	0

表 2.7.4.6- 1　国外市販後における副作用（続き）

器官別大分類 基本語	規制当局からの報告及び文献を含む自発報告	非介入市販後調査及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源
脊椎転移	2	0
遠隔転移を伴う前立腺癌	2	0
腫瘍フレア	1	0
神経系障害	22	0
平衡障害	1	0
脳腫瘤	1	0
脳出血	1	0
脳血管発作	3	0
昏睡	1	0
痙攣	1	0
認知症	1	0
浮動性めまい	2	0
起立障害	1	0
過眠症	1	0
感覚鈍麻	1	0
神経根圧迫	1	0
麻痺	1	0
パーキンソン病	1	0
嗅覚錯誤	1	0
会話障害	1	0
脊髄圧迫	2	0
一過性脳虚血発作	1	0
精神障害	1	0
失見当識	1	0
腎および尿路障害	3	0
排尿困難	1	0
頻尿	1	0
腎血管血栓症	1	0
生殖系および乳房障害	1	0
性器発疹	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0
急性呼吸不全	1	0
間質性肺疾患	1	0
肺浸潤	1	0
肺塞栓症	1	0
皮膚および皮下組織障害	9	0
水疱	1	0
褥瘡性潰瘍	1	0
接触性皮膚炎	1	0

表 2.7.4.6- 1　国外市販後における副作用（続き）

器官別大分類 基本語	規制当局からの報告及び文献を含む自発報告	非介入市販後調査及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源
多汗症	1	0
光線過敏性反応	1	0
皮膚剥脱	1	0
皮膚色素過剰	1	0
中毒性皮疹	1	0
蕁麻疹	1	0
外科および内科処置	4	0
入院	1	0
適応外使用	3	0
血管障害	4	0
深部静脈血栓症	1	0
潮紅	1	0
出血	2	0

結論

米国における承認（2013 年 5 月 15 日）以降 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、国外市販後において報告された副作用は、概して臨床開発段階で観察された安全性プロファイル又は原疾患である骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌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上の懸念は認められていない。

参考文献一覧

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

2) Kimmel DB, J Dent Res 2007:86:1022-1033

3) Borras-Blasco J et al., J Clin Pharm Ther 2007:32:651-654

4) Del Conte A et al., J Oral Maxillofac Surg 2010:68:1179-1182

5) Preston DL et al., Radiat Res 2007:168:1-64

6) Cahan WG et al., Cancer 1948:1:3-29