2.7.6　　個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	【国外試験】骨転移を有する進行性がん患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 ATI-BC-1（報告書番号 A58312）
2.7.6.2	【国外試験】骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 BC1-05（報告書番号 A58309）
2.7.6.3	【国外試験】骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 BC1-08（報告書番号 A58798）
2.7.6.4	【国内試験】日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 15354（報告書番号 PH-37860）
2.7.6.5	【国外試験】骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 BC1-04（報告書番号 A58308）
2.7.6.6	【国外試験】骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 BC1-06（報告書番号 PH-38025）
2.7.6.7	【国外試験】骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（追跡調査）：試験 BC1-06（報告書番号 PH-38018）
2.7.6.8	【国外試験】有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（12 ヵ月報告書）：試験 BC1-02（報告書番号 A58302）
2.7.6.9	【国外試験】有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（24 ヵ月報告書）：試験 BC1-02（報告書番号 A58313）
2.7.6.10	【国外試験】去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（12 ヵ月報告書）：試験 BC1-03（報告書番号 A58307）
2.7.6.11	【国外試験】去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（24 ヵ月報告書）：試験 BC1-03（報告書番号 A58314）
2.7.6.12	【国内試験】骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 16430（報告書 PH-38445）
2.7.6.13	【国外試験】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第Ⅱ相試験：試験 BC1-09（報告書番号 R-8779）

本項には、本申請で評価資料又は参考資料として用いた試験の概要を記載する（表 2.7.6-1）。

表 2.7.6- 1 臨床試験一覧

試験の種類（相）	治験実施計画書番号	報告書番号（添付場所）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の投与方法及び投与経路[a]	投与例数	健康被験者又は患者の診断名[b]	試験の進行状況報告書の種類
PK/PD 試験（第Ⅰ相）	ATI-BC-1 (15522)	A58312 (5.3.3.2.1)	安全性、忍容性、有効性、薬物動態	多施設共同 非盲検 用量漸増	単回投与、静注 51kBq/kg、103kBq/kg、180kBq/kg、235kBq/kg、276kBq/kg 再投与（単回）、静注 合計276kBq/kg 反復投与、静注 55kBq/kg：3週ごとに5回投与 138kBq/kg：6週ごとに2回投与	前立腺癌：21 例 乳癌：10 例	骨転移を有する前立腺癌又は乳癌患者	完了 完全な報告書
	BC1-05 (15302)	A58309 (5.3.3.2.2)	薬物動態、体内分布、線量測定、安全性、有効性	単施設 非盲検	反復投与、静注 110kBq/kg：6 週ごとに 2 回投与	6 例	骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者	完了 完全な報告書
	BC1-08 (15303)	A58798 (5.3.3.2.3)	安全性、薬物動態、体内分布、線量測定、有効性	単施設 非盲検	単回投与、静注 55kBq/kg、110kBq/kg、221kBq/kg	10 例	骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者	完了 完全な報告書
	15354	PH-37860 (5.3.3.2.4)	安全性、薬物動態、体内分布、線量測定、有効性	多施設共同 非盲検	単回＋反復投与、静注 コホート 1：55kBq/kg＋55kBq/kg を 4 週ごとに最大 5 回投与 コホート 2:110kBq/kg＋55kBq/kg を 4 週ごとに最大 4 回投与 拡大コホート:55kBq/kg を 4 週ごとに最大 6 回投与	コホート 1：3 例 コホート 2：3 例 拡大コホート：13 例	骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者	進行中 完全な報告書
用量検討試験（第Ⅱ相）	BC1-04 (15304)	A58308 (5.3.4.2.1)	有効性、安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 用量検討	反復投与、静注 28kBq/kg、55kBq/kg、88kBq/kg: 6 週ごとに 3 回投与	28kBq/kg：41 例 55kBq/kg：39 例 88kBq/kg：42 例	骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧（続き）

試験の種類（相）	治験実施計画書番号	報告書番号（添付場所）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の投与方法及び投与経路[a]	投与例数	健康被験者又は患者の診断名[b]	試験の進行状況報告書の種類
比較対照試験（第Ⅲ相）	BC1-06 (15245)	PH-38025 (5.3.5.1.1) PH-38018 (5.3.5.1.2)（長期継続投与）	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	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	55kBq/kg：600例 プラセボ：301例	骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者	完了 完全な報告書
比較対照試験（第Ⅱ相）	BC1-02 (15280)	A58302 (5.3.5.1.6)（12ヵ月報告） A58313 (5.3.5.1.7)（24ヵ月報告）	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	反復投与、静注 55kBq/kg：4週ごとに4回投与 プラセボ：4週ごとに4回投与	55kBq/kg：33例 プラセボ：31例	有痛性骨転移を有する前立腺癌患者	完了 完全な報告書
	BC1-03 (15305)	A58307 (5.3.5.1.8)（12ヵ月報告） A58314 (5.3.5.1.9)（24ヵ月報告）	有効性、安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検、用量反応	単回投与、静注 6kBq/kg、28kBq/kg、55kBq/kg、110kBq/kg	6kBq/kg:26例 28kBq/kg:25例 55kBq/kg:25例 110kBq/kg:24例	有痛性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者	完了 完全な報告書
非対照試験（第Ⅱ相）	16430	PH-38445 (5.3.5.2.6)	有効性、安全性	多施設共同 非盲検	反復投与、静注 55kBq/kg：4週ごとに6回投与	55kBq/kg：49例	骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者	進行中 完全な報告書
	BC1-09 (15468)	R-8779 (5.3.5.2.2)	有効性、安全性	多施設共同 非盲検	反復投与、静注 55kBq/kg：4週ごとに4回投与	23例	骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者	完了 完全な報告書

a: BAY 88-8223の投与量は、2015年に報告された新しいNIST標準に基づいて換算した値で表示する。

b:「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、「去勢抵抗性」に置き換えた。

臨床試験の総括報告書及び関連する統計解析報告書などの原資料は、2014 年以前の NIST 一次標準による放射能量で投与量及び薬物動態成績を記載している。ただし、国外第 I 相試験（試験 BC1-05）の総括報告書 A58309 及び国内第 I 相試験（試験 15354）の総括報告書 PH-37860 は、2015 年に行われた NIST 一次標準の誤差補正（2.3.P.6 参照）に対応し、吸収線量の再解析を行い、報告書を改訂した。

2.7.6 個々の試験のまとめの項においては、BAY 88-8223 の投与量の表示を新しい標準に基づく換算値（表 2.5-1）で記載することとした。また、標準の変更による影響を受けるデータについては、新しい標準に基づいて換算した結果を記載する。

2.7.6.1 【国外試験】骨転移を有する進行性がん患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 ATI-BC-1（報告書番号 A58312）

参照項目：5.3.3.2.1 A58312

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：
骨転移を有する進行性がん患者を対象とした BAY 88-8223 の多施設共同、非盲検、用量漸増、第Ⅰ相試験

治験責任医師：
Sten Nilsson, MD, PhD (Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden)
[redacted] ([redacted] Norway)
[redacted] ([redacted] Norway)

実施医療機関：3 施設、2 ヵ国（ノルウェー、スウェーデン）
[redacted]

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2001 年 8 月 14 日 最後の被験者の完了日： 2003 年 6 月 25 日	第Ⅰ相

目的：

主要目的：
骨転移を有する進行性がん患者に BAY 88-8223 を用量漸増投与したときの安全性及び忍容性並びに可能性のある用量制限毒性を検討する。

副次目的：
・放射能の血液からの消失クリアランスに基づき組織移行性を評価する。
・BAY 88-8223 投与による Quality of Life (QOL) への影響を質問票を用いて評価する。

試験方法：

本試験は、骨転移を有する進行性がん患者を対象とした多施設共同、非盲検、用量漸増試験である。

BAY 88-8223 注射液は 691kBq/mL 及び 1,381kBq/mL（いずれも検定日時点）の放射能濃度溶液であり、被験者の体重に応じて BAY 88-8223 注射液の注射液量を調整し、定められた用量を 5 分間かけて静脈内投与した。

有害事象は共通毒性規準 (CTC) version 2.0 を用いてグレード分類した。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。最下点が血小板数 20×10^9/L 未満（グレード 3）、又は好中球数 0.5×10^9/L 未満（グレード 4）となった場合を用量制限毒性 (DLT) とした。最大耐量 (MTD) は被験者に対して安全に投与できる最大用量であり、問題となる毒性が認められるが、その毒性が管理可能であり可逆的である最大用量と定義した。

パート 1a：

コホートごとに用量を増量し、各被験者に対して BAY 88-8223 を単回投与した。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 において用量をぞれぞれ 103、180、235 及び 276kBq/kg に増量した。増量の際は、事前に決めた血液毒性の有無を評価した。

治験薬投与前期間は、BAY 88-8223 投与前の 15 日以内とした。

追跡調査期間は、BAY 88-8223 投与後 8 週間とした。

パート 1b：

再投与：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。1 回目と 2 回目の合計用量が 276kBq/kg となるように投与を行った（グループ 6）。

反復投与：最大投与量 276kBq/kg を 1/5 に分割（55kBq/kg×5 回）及び 1/2 に分割（138kBq/kg×2 回）し、以下の投与を行った。

a）被験者 3 例に対して、1 回 55kBq/kg の投与を 3 週ごとに 5 回実施した（グループ 7a）。
b）被験者 3 例に対して、1 回 138kBq/kg の投与を 6 週ごとに 2 回実施した（グループ 7b）。

追跡調査期間は、BAY 88-8223 最終投与後 8 週間とした。

被験薬：
BAY 88-8223 注射液（バイアル）
有効成分の名称：塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、BAY 88-8223）

用法・用量：
パート 1a
グループ 1～5：体重 1kg あたり 51、103、180、235 又は 276kBq を単回投与
パート 1b
グループ 6：1 回目と 2 回目の合計用量が体重 1kg あたり 276kBq となる用量で 2 回投与
グループ 7a：体重 1kg あたり 1 回 55kBq を 3 週ごとに 5 回投与
グループ 7b：体重 1kg あたり 1 回 138kBq を 6 週ごとに 2 回投与

投与方法：
5 分間かけて静脈内投与

投与期間：
パート 1a
グループ 1～5：1 日（単回投与）
パート 1b
グループ 6：初回投与から 10～11 ヵ月（初回投与 10～11 ヵ月後に 2 回目投与を実施）
グループ 7a：初回投与から 12 週間
グループ 7b：初回投与から 6 週間

対照薬：なし

診断と選択・除外基準：

診断
下記の選択基準に該当し、除外基準に抵触しない、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、骨シンチグラフィで骨転移を有すると診断された成人患者を対象とした。

選択基準
(1)　年齢 30 歳以上のもの
(2)　組織学的又は細胞学的に乳癌又は前立腺癌が確認されたもの
(3)　過去 4 週間以内の骨シンチグラフィで骨転移が認められたもの
(4)　過去に実施した放射線療法（外照射）後に骨の新たな病巣の再発があるもの
(5)　8 週間以上（パート 1a）又は 5 ヵ月以上（パート 1b）の生存が期待できるもの
(6)　Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 2 以下で全身状態が良好であるもの
(7)　骨髄、肝臓、腎臓及び心臓の機能が正常であるもの
(8)　投与開始前 7 日以内に実施した血液生化学的検査値が事前に規定した範囲内にあるもの
(9)　追跡調査時来院、検査を含めて本治験実施計画書に従う意思があり、これを遵守できるもの
(10)　本試験に関する情報について十分な説明を受け、同意書に署名したもの

(11) 女性の場合：閉経後である、外科的手術で妊娠可能性がない、又は適切な避妊を行うことができるもの

除外基準
(1) 過去に本試験に参加したもの〔本基準は単回投与の被験者に対して適用、再投与又は反復投与（パート 1b）の被験者には適用外〕
(2) i)過去 4 週間以内に治験薬（本試験の治験薬を含む）を投与したもの、又は本試験の治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後 8 週以内に他の治験薬の投与を予定しているもの（本基準は単回投与及び再投与の被験者に対して適用）
ii)本試験の治験薬の初回投与前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けたもの、又は本試験の治験薬の反復投与期間中又は投与終了後 8 週間以内に他の治験薬の投与を予定しているもの（本基準は反復投与の被験者に対して適用）
(3) 本試験の組入れ前 4 週間以内に化学療法、免疫療法、又は放射線療法を受けたもの
(4) 生存期間が 8 週未満と考えられる他の活動性、重篤、死に至る疾患を有するもの
(5) コントロール不能な感染症を有するもの
(6) 肺転移による酸素投与が必要なもの
(7) 腎機能が不良なもの〔血清クレアチニン値＞150mmol/L（男性）、＞100mmol/L（女性）〕
(8) ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）分類クラスⅢ又はⅣの心不全の所見を有するもの
(9) 妊娠中又は授乳中のもの
(10) 女性の場合：妊娠可能な女性で適切な避妊法を行えないもの

有効性の評価項目：
欧州癌治療研究機構（European Organization for Research and Treatment of Cancer）のがん治療の QOL に関する質問票（EORTC QLQ-C30 version 3.0）に対する被験者の回答

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン、理学的検査

薬物動態の評価項目：
単回投与（パート 1a）での、投与前、投与 10 分、1、4、24、48 時間及び 7 日後における血液中放射能濃度

被験者数：
被験者数の設定根拠
各投与群の被験者数は他の第Ⅰ相試験（ラジウム 223 以外の他のラジオアイソトープの試験）で一般的に設定される例数とした。計画された用量範囲内で用量制限毒性が発現した場合、以降の用量漸増が中止となるため、組入れ被験者数の根拠となる検出力の算出は行わなかった。

計画時：
パート 1a（単回投与）：25 例（各用量 5 例）
パート 1b（再投与）：最大 3 例
パート 1b（反復投与）：6 例（各用量 3 例）
組入れ時：31 例
パート 1a（単回投与）：25 例（各用量 5 例：グループ 1～5）
パート 1b（再投与）：2 例（パート 1a の 2 例を対象：グループ 6）
パート 1b（反復投与）：6 例（各用量 3 例：パート 1a とは別の被験者：グループ 7a 及び 7b）
解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：31 例
パート 1a（単回投与）：25 例（各用量 5 例：グループ 1～5）
パート 1b（再投与）：2 例（パート 1a の 2 例を対象：グループ 6）
パート 1b（反復投与）：6 例（各用量 3 例：パート 1a とは別の被験者：グループ 7a 及び 7b）
有効性解析対象集団：31 例
パート 1a（単回投与）：25 例（各用量 5 例：グループ 1～5）

パート 1b（再投与）：2 例（パート 1a の 2 例を対象：グループ 6）
パート 1b（反復投与）：6 例（各用量 3 例：パート 1a とは別の被験者：グループ 7a 及び 7b）

解析方法：

安全性

有害事象：有害事象が認められた被験者の割合を要約した。

バイタルサイン：各評価時点のベースラインからの変化量について、平均値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値を要約した。

臨床検査値：ベースラインと投与後のすべての値の散布図を作成し、ベースラインからの変化の傾向及び個々の被験者における大きな変化を評価した。各評価項目及び各評価時点において 1 件以上認められた a）投与後の基準値範囲の逸脱値、b）基準値範囲内の 80%を超える変化（定性的項目を除く）を要約した。また、各評価時点の臨床検査値のベースラインからの変化量について、平均値、SD、最小値及び最大値を要約し、更に基準値範囲からの変動表による集計を行った。血液学的検査値については、ベースラインから最下点までの変化量の用量反応性を Jonckheere-Terpstra 検定を用いて評価した。

薬物動態

薬物動態特性は、2-コンパートメントモデルに基づいて、WinNonlin Professional 3.3 を用いて解析した。

有効性

疼痛スコア：EORTC QLQ-C30 のマニュアルの標準的な採点手順に従って QLQ 質問（quality of life questionnaire）事項を解析した。スコアの絶対値及びベースラインからの変化量に関して、平均値、SD、最小値及び最大値を要約した。パート 1a の被験者における疼痛スコアの減少は、Exact Wilcoxon Signed Rank 検定を用いて評価した。用量反応関係（用量の増加に伴い疼痛スコアが減少すること）は、Jonckheere-Terpstra 検定を用いて評価した。

2.7.6.1.2 試験方法

2.7.6.1.2.1 試験の評価スケジュール

投与日に BAY 88-8223 を 5 分間かけて静脈内投与した。静脈内投与終了時を 0 時点（T_0）とした。定められた時点において、放射線核種の血液クリアランス（パート 1a のみ）、血液学及び血液生化学的検査用の血液検体並びに尿検査用のスポット尿を採取した。また、バイタルサインの測定、理学的検査及び ECOG-PS の評価を行った。更に被験者から EORTC QLQ-C30 の回答を得た。治験薬投与終了後 8 週間は、週 1 回、試験スケジュールに定めた試験手順を実施した。

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.1- 1～表 2.7.6.1- 3 に示す。

表 2.7.6.1- 1 評価スケジュール（パート 1a：グループ 1～5）

Time pre-injection		T_0 [a]	Time post-injection												
		Dosing day=D_0													
	Screening	Base line	10m	1h	4h	24h	48h	D_7	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8
Informed consent [b]	X														
Inclusion/exclusion criteria	X														
Medical history	X														
Physical examination [c]		X				x	x	x			x				X
ECOG performance	X	X				X									X
QoL questionnaire		X						X			X				X
Bone Scintigraphy [d]	X														
Serum chemistry Hematology		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood clearance of radioactivity		X	X	X	X	X	X	X							
Urinalysis		X				X		X			X				X
Vital signs (T, HR, RR, BP) [e]		X		X		X									X
Administration of study drug			X												
Concurrent medication	Recorded from 14 days pre-injection to 8 weeks after														
Baseline sign and symptoms		X													
Adverse event recording			Recorded from injection of study drug to 8 weeks after												

a: T_0 = Time Zero = the end of study drug infusion

b: Informed consent must be obtained prior to performing any study specific procedures

c: Full physical examinations were conducted at screening and at the last follow-up examination (X). Abbreviated physical examinations were conducted at all other time points (x).

d: Bone scintigraphy is only required if not performed in the 2 weeks before screening, or is not available for review by the investigator on or before dosing day

e: T = oral/tympanic temperature, HR = heart rate, RR = respiratory rate, BP = blood pressure (systolic and diastolic).

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 9.1.2-1

表 2.7.6.1- 2 評価スケジュール（パート 1b：グループ 7a）

		1. inj.							2. inj.						3. inj.						4. inj.						5. inj.		8 weeks follow-up period				
		D_0		D1	D2	W 1	W 2		W3		D1	D2	W 4	W 5		W6		D1	D2	W 7	W 8		W9		D1	D2	W 10	W 11		W12		D1	D2	W 13	W 17	W 20
Informed consent	X																																
Incl/exclusion criteria	X																																
Bone Scintigraphy	X			(X)	(X)	(X)			(X)		(X)	(X)				(X)		(X)	(X)	(X)			(X)	(X)	(X)	(X)	(X)			(X)	(X)	(X)	(X)		(X)
Medical history	X																																
QLQ-C30		X				X			X				X			X				X			X				X			X		X	X	X
Physical examination [a]	X	X							X							X							X				X			X		X	X	X
Vital signs (HR, BP)		X	X						X	X						X	X						X	X			X			X	X	X	X	X
Baseline signs and symptoms		X																																
Injection of study drug			X						X							X							X					X						
Blood sampling [b]	X	X			X	X	X		X			X	X	X		X			X	X	X		X			X	X	X		X			X	X	X
Urinalysis	X	X							X							X							X					X					X	X	X
Adverse events recording [c]			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Concurrent medication			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X

a: Extended physical examination at doctors visit before each injection of BAY 88-8223, and at study end. Includes ECOG performance status

b: Haematology and Serum chemistry

c: Adverse Event recording every week, telephone contact by study nurse

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 9.1.2-2

表 2.7.6.1- 3 評価スケジュール（パート 1b：グループ 7b）

		1. inj.									2. inj.		8 weeks follow-up period								
		D_0		D 1	D 2	W 1	W 2	W 3	W 4	W 5	W6		D 1	D 2	W 7	W 8	W 9	W 10	W 11	W 12	W 13	W 14
	Screen	Before	After								Before	After										
Informed consent	X																				
Incl/exclusion criteria	X																				
Bone Scintigraphy	X		(X)	(X)	(X)	(X)						(X)	(X)	(X)	(X)							(X)
Medical history	X																				
QLQ-C30		X				X		X			X				X			X				X
Physical examination [a]	X	X									X				X			X				X
Vital signs (HR, BP)		X	X								X	X			X			X				X
Baseline signs and symptoms		X																				
Injection of study drug		X									X											
Blood sampling [b]	X	X				X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X									X											X
Adverse events recording [c]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concurrent medication			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: Extended physical examination at doctors visit before each injection of BAY 88-8223, and at study end. Includes ECOG performance status

b: Haematology and Serum chemistry

c: Adverse Event recording every week, telephone contact by study nurse

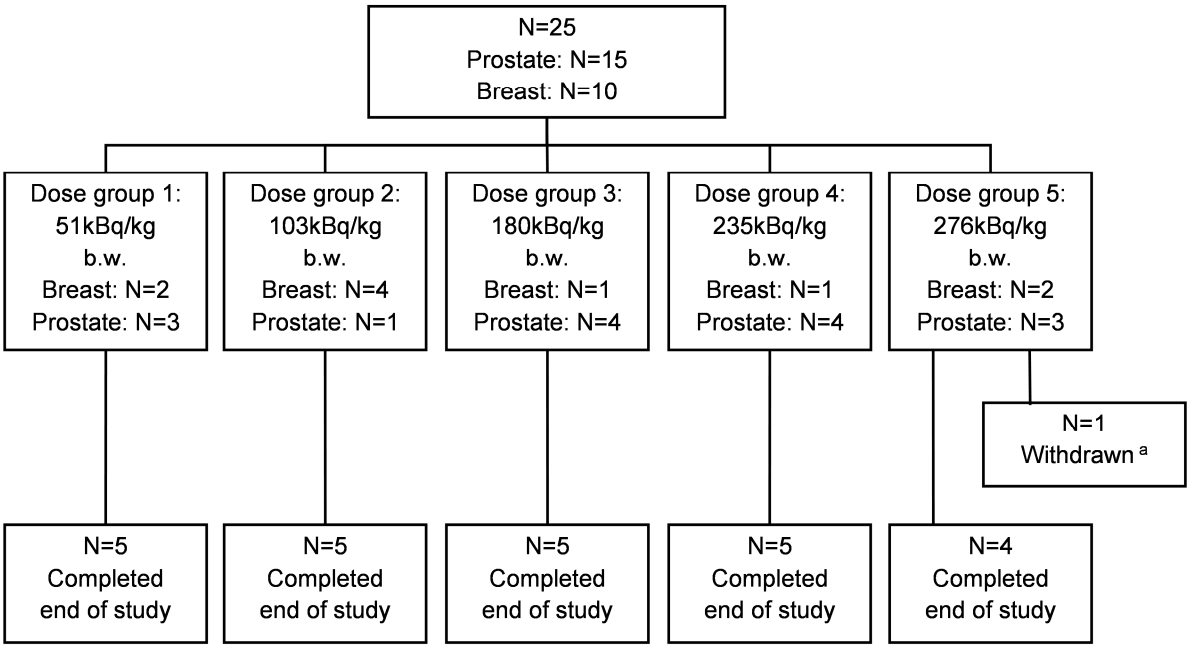
Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 9.1.2-3

2.7.6.1.3 成績

2.7.6.1.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1- 1 及び図 2.7.6.1- 2 に示す。

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。

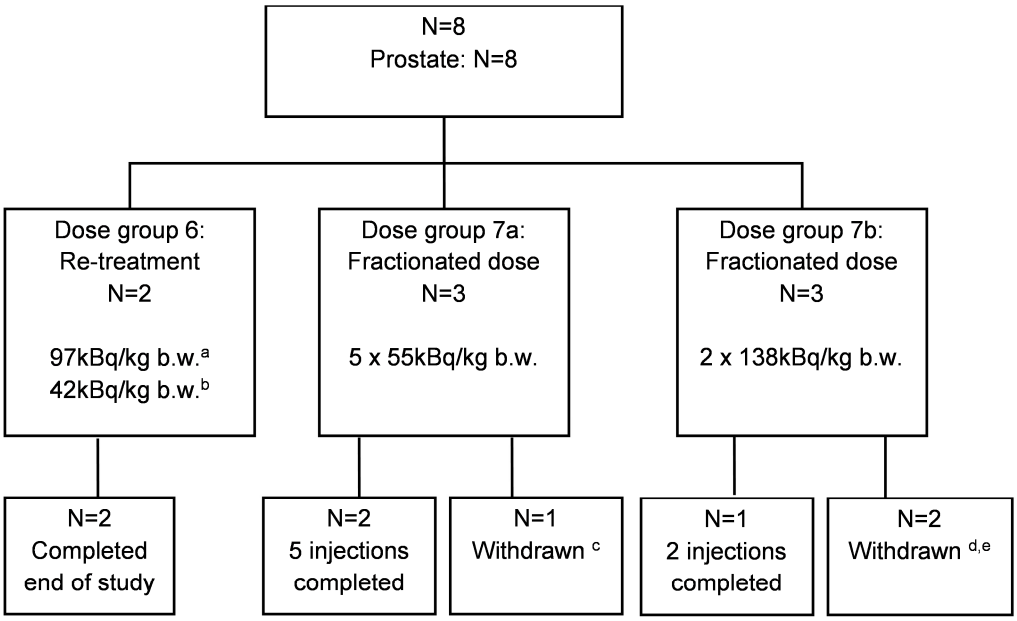


Centre 3 did not include patients in dose group 1 (51kBq/kg) and 2 (103kBq/kg). Centre 1 and 2 did not include patients in dose group 4 (235kBq/kg) and 5 (276kBq/kg).

a: Patient (5311). End of study visit was not done due to general worsening in health, due to the patient's prostate cancer.

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.1.1.1, 14.1.1.3

図 2.7.6.1- 1 被験者の内訳（単回投与：パート 1a）



Only Centre 3 included patients in study part 1b.

a: The patient (6302) was in study part 1a treated in dose group 3 (180kBq/kg b.w.) with number (3302)

b: The patient (6305) was study part 1a treated in dose group 4 (235kBq/kg b.w.) with number (4305)

c: Patient (7317): Reason for not completing the treatment as planned was due to an AE; elevated liver enzyme due to disease progression.

d: Patient (7318): Reason for not completing the treatment as planned was due to an AE; elevated liver enzymes, with outcome death.

e: Patient (7319): Reason for not completing the treatment as planned was due to an SAE; elevated liver enzymes and syspnoea (cardic decompensation). The dyspnoea required hospitalization and thus constitutes a SAE.

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.1.1.1, 14.1.1.2, 14.1.1.3

図 2.7.6.1- 2 被験者の内訳（再投与及び反復投与：パート 1b）

2.7.6.1.3.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.1- 4 に示す。

試験に組入れた 31 例中 15 例に逸脱が認められたが、重大な逸脱はなかった。

表 2.7.6.1- 4　治験実施計画書からの逸脱

Patient number	Actual Deviation	Management
1102	Inclusion criteria (4), no previous radiotherapy for bone metastases.	
1201	Actual dose 47.1kBq/kg and not 51kBq/kg as planned, due to limited drug available.	
1203	Inclusion criteria (8), S-creatinine at dosing day above level stated in the criterium.	Included since the value fluctuated, was below at screening. Lead to amendment no.1.
2105	Inclusion criteria (4), no previous radiotherapy for bone metastases.	
2106	Inclusion criteria (4), no previous radiotherapy for bone metastases.	
3107	Inclusion criteria (4), no previous radiotherapy for bone metastases.	
4305	Inclusion criteria (4), no new distinct foci.	Included as progression judged from uptake in previous known foci (>30).
4307	Inclusion criteria (3), skeletal scintigraphic imaging 5 weeks old as treatment was initially planned to start earlier.	Included.
4308	Inclusion criteria (4), no new foci.	Included since bone scan showed progressive disease with larger lesions with higher uptake than earlier scan.
5309	Inclusion criteria (4), no previously radiotherapy.	
5313	Exclusion criteria (3), the patient was treated with Capecitabine until 06 SEP 2002.	Included since Capecitabine does not markedly affect bone marrow.
6305	Inclusion criteria (3) no confirmation by scintigraphic imaging within the 4 previous weeks of bony metastases.	Included since patient had clinically progressing disease, and with previously shown bone metastases.
6305	Amendment 3 stated that retreatment should be given to patients from dose group 1, 2 or 3. This patient was originally from dose group 4 (4305).	The patient was included as the re-treatment dose was adjusted so that total dose injected during study part Ia and Ib did not exceed 276kBq/kg b.w.
7316	Inclusion criteria (4).	Included since patient had rapid progressing metastatic disease with known lesion in the skeleton.
7317	Inclusion criteria (4) and (8).	Included since patient had rapidly progressing disease with multiple symptomatic bone metastases.
7319	Inclusion criteria (4), no previous radiotherapy.	Included since the patient had multiple bone lesions with several pain foci.

The number shown in parentheses is deviated criteria descrived in section 2.7.6.1.1

Source: 5.3.3.2.1　A58312/listing 16.1.1, 16.1.5

2.7.6.1.3.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上行った全被験者を安全性及び有効性の評価に含めた。

2.7.6.1.3.4　被験者背景

人口統計学的特性

各用量群の男性及び女性の被験者の割合は同様ではなかった。グループ 2 では、女性 4 例で男性 1 例であった。単回投与（パート 1a）では男性 15 例及び女性 10 例の被験者に治験薬投与が行われたが、再投与又は反復投与（パート 1b）では男性のみが対象となった。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。本試験の被験者は、すべて白人であった（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.2.1.1a-b、Table 14.2.1.2、listing 16.1.2 参照）。

全身状態（ECOG-PS、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）

ベースラインの ECOG-PS の最大値は 2（選択基準の上限）であり、単回投与（パート 1a）の男性被験者の 20%及び女性被験者の 10%で ECOG-PS が 2 であった。再投与又は反復投与を行った被験者の ECOG-PS の最大値は 1 であった。再投与及び反復投与（パート 1b）の被験者のそれぞれ 50%及び 100%で ECOG-PS が 1 であった（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.5.1.3 参照）。

病歴

大部分の被験者（26 例）が筋骨格系の病歴を有していた。次に消化器系（16 例）及び尿路系（15 例）の病歴を有する被験者が多かった。他の高頻度で認められた病歴は、緑内障、聴力に関する異常及び疲労であった（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.2.2.1a-c、Table 14.3.1.1-2、listing 16.1.3 参照）。

骨転移の詳細

骨転移は ^{99m}Tc-methylen diphosphonate（^{99m}Tc-MDP）を用いた骨シンチグラフィによって診断された。^{99m}Tc-MDP 放射能の集積部位（ホットスポット）は、骨のカルシウムターンオーバーと関連した部位であり、骨芽細胞活性と関係がある。各実施医療機関の核医学医師は、本試験の組入れ前 4 週間以内に実施した被験者の骨シンチグラフィ画像からホットスポット数を記録した。骨転移の詳細は以下の通りであった（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.2.2.2a-d 参照）。

ホットスポットが 5 個以下、6～20 個、21 個以上、及びスーパースキャン（Superscan：^{99m}Tc-MDP 放射能がおおむね骨全体に広がり、ホットスポット数がカウントできないもの）の 4 段階のカテゴリーに従って病変の広がり程度を評価した。4 例が骨シンチグラフィによりスーパースキャンに分類された。その内訳は、単回投与の前立腺癌の被験者（被験者番号 3205）及び乳癌の被験者（被験者番号 4308）並びに反復投与の前立腺癌の被験者 2 例〔被験者番号 7317（グループ 7a）及び被験者番号 7315（グループ 7b）〕であった。

単回投与の 9 例及び反復投与の 4 例はホットスポットが 21 個以上であった。単回投与の 9 例〔再投与の 1 例（被験者番号 6305）を含む〕はホットスポットが 6～20 個、5 例は 5 個以下であった（被験者番号 3107、4302、4307、5309 及び 5311）。

着目すべき点として、グループ 4（235kBq/kg）の被験者（被験者番号 6305）の初回投与前の骨シンチグラフィでは 28 個のホットスポットが確認されたが、9 ヵ月後の再投与前のスキャンで確認されたのは 15 個のみであった。もう 1 例の再投与の被験者（被験者番号 6302）に関しては、初回投与前（180kBq/kg）に認められたホットスポットが 7 個であった。本被験者は 2 回目の投与前に PET スキャンを実施したが、本検査ではホットスポット数の評価ができなかった。

骨転移を有する前立腺癌などのがん患者の ALP 値は、病勢進行の予測因子として利用される。このため、ホットスポットが 20 個未満の被験者よりもスーパースキャンの被験者の方がベースラインの ALP の平均値が概して高かった。

疼痛

ベースラインにおいて、すべての被験者が有痛性骨転移を伴っていた。しかし、疼痛に関する QLQ 質問票による評価では、3 例（被験者番号 3301、4307、7315）は疼痛が全くない（no pain at all）と回答した。また、ベースラインにおいて 8 例は疼痛がわずか（a little）、16 例は疼痛が相当ある（quite a bit）、6 例は疼痛が非常に強い（very much）と回答した（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.6.2.4 参照）。

前治療

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。転移性疾患に対する放射線療法を受けていなかった 6 例（被験者番号 1102、2105、2106、3107、5309 及び 7319）のうち 2 例（被験者番号 2106 及び 3107）は原発腫瘍に対する放射線療法が行われていた（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.4、listing 16.1.4、listing 16.1.5 参照）。

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（被験者番号 4306、7316 及び 7317）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。骨転移に対してビスホスホネート剤が投与されていた被験者は、男性 1 例（被験者番号 7317）、女性 8 例であった（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.4、listing 16.1.4、listing 16.1.5 参照）。

併用薬

3 例（被験者番号 2204、3302 及び 4307）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（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.2.3.1～14.2.3.8、listing 16.5.1.1、listing 16.5.1.2 参照）。

鎮痛剤のうち、アヘンアルカロイドが最も多かった（47 件）。また、アニリド（23 件）、酢酸誘導体及び関連物質（17 件）並びにフェニルプロピルアミン誘導体（15 件）が多く使用されていた。

その他では、次の薬効分類の薬剤の使用頻度が高かった：内分泌治療（36 件）、制酸剤/消化性潰瘍治療薬（20 件）、全身性コルチコステロイド（19 件）、止瀉薬/胃腸薬/抗炎症薬（18 件）、精神安定薬（14 件）、下剤（12 件）及び利尿剤（12 件）。

2.7.6.1.3.5　治験薬の投与状況

用量群ごとの被験者に対する実投与量の要約を表 2.7.6.1- 5 及び表 2.7.6.1- 6 に示す。なお、グループ 1 及び 2 では 691kBq/mL、グループ 3、4 及び 5 では 1,381kBq/mL、並びにグループ 6、7a 及び 7b ではいずれかの放射能濃度溶液を含むバイアルを用いた。

表 2.7.6.1- 5 用量群別の実投与量の要約（単回投与：パート 1a）

Dosing Parameters		Actual Doses given				
Dose group		1 (n=5)	2 (n=5)	3 (n=5)	4 (n=5)	5 (n=5)
		51kBq/kg b.w.	103kBq/kg b.w.	180kBq/kg b.w.	235kBq/kg b.w.	276kBq/kg b.w.
Dosage (kBq/kg bw)	Mean	50.2	99.5	178.1	235.5	274.9
	SD	1.83	5.92	6.53	1.43	3.48
	Min	47.1	89.0	168.3	234.3	268.7
	Max	51.6	102.9	185.6	237.9	277.1
Volume (mL)	Mean	6.72	9.10	9.30	13.28	15.16
	SD	0.80	1.69	2.40	3.01	3.31
	Min	5.90	6.70	6.40	9.10	12.20
	Max	8.00	11.10	13.00	17.00	20.80

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.2.4.1 a, 14.2.4.2 a

表 2.7.6.1- 6 用量群別の実投与量の要約（再投与及び反復投与：パート 1b）

Dosing Parameters		Actual Doses given				
Dose group		6 (n=2)	7a (n=3)		7b (n=3)	
		Re-treatment kBq/kg b.w.	5 x 55 kBq/kg b.w.	Total dose kBq/kg b.w.	2 x 138 kBq/kg b.w.	Total dose kBq/kg b.w.
Dosage (kBq/kg bw)	Mean	NA	55.2	257.6	138.4	184.5
	SD	NA	1.06	30.3	0.497	79.5
	Min	40.9	52.6	222.7	138.1	138.1
	Max	91.7	56.7	275.1	139.1	276.2
Volume (mL)	Mean	NA	4.23	19.71	7.48	9.97
	SD	NA	0.91	3.15	0.78	3.46
	Min	1.60	3.00	16.50	6.90	7.40
	Max	12.00	5.80	22.80	8.60	13.90

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.2.4.1 a-c, 14.2.4.2 a-c

2.7.6.1.3.6 有効性の結果

EORTC-QLQ C30 質問票を用いて Quality of Life（QOL）の評価を行った。骨を標的とした市販されている放射線核種製剤は疼痛緩和のみが適応となっているため、主に疼痛緩和に対する治験薬の効果を検討した。

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。これらの被験者に関しては疼痛緩和の解析から除外した。

単回投与の各評価時点（第 1、第 4 及び第 8 週）のベースラインからの疼痛スコアの変化量を表 2.7.6.1- 7 に示す。全用量群の併合データを用いた評価では、投与後の各評価時点において、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（$p<0.05$）。

各用量群別のベースラインからの疼痛スコアの変化量の解析では、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。各用量群の個別の解析では、p 値が 5%未満とな

るためには評価例数が十分ではなかった（評価例数が 6 例/群以上必要）。高用量において疼痛緩和がより大きくなるという仮説の検証に関しては、すべての p 値が 0.05 より大きく、統計学的に有意な用量反応を示すことができなかった。

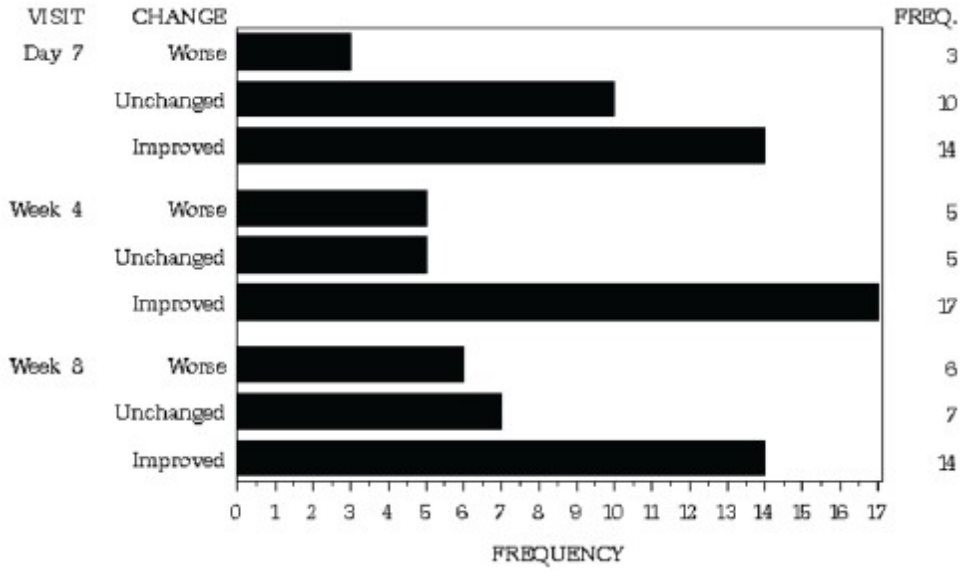
表 2.7.6.1- 7　疼痛スコアのベースラインからの変化量

Dose	Change in pain score from baseline					
	Week 1		Week 4		Week 8	
	Mean	P-value	Mean	P-value	Mean	P-value
All doses	-0.7	0.0096	-1.0	0.0262	-0.9	0.0052
51	-0.6	0.3750	-0.8	0.5000	-1.4	0.1250
103	-0.4	1.0000	-1.4	0.2500	-1.4	0.3750
180	-0.3	1.0000	-0.8	1.0000	-1.0	0.7500
235	-1.5	0.2500	-1.8	0.1250	-1.5	0.2500
276	-1.0	0.3125	-0.6	1.0000	-1.2	0.7500
Dose-response (p-value)	NA	0.1802	NA	0.3764	NA	0.6531

Source: 5.3.3.2.1　A58312/Appendix 16.6 Table 3

単回投与の 25 例及び再投与の 2 例でベースラインから第 1、第 4 及び第 8 週の疼痛スコアが悪化、不変及び改善した被験者数を図 2.7.6.1- 3 に示す。

第 1 週では、27 例中 14 例（52%）が臨床的に意味のある疼痛緩和（ベースラインからの疼痛スコアの 10 点を超える改善）を示した。第 4 及び第 8 週では、それぞれ 27 例中 17 例（63%）及び 27 例中 14 例（52%）が疼痛スコアの改善を示した。一方、第 1、第 4 及び第 8 週にそれぞれ 3 例、5 例及び 6 例が疼痛スコアの悪化を示した。

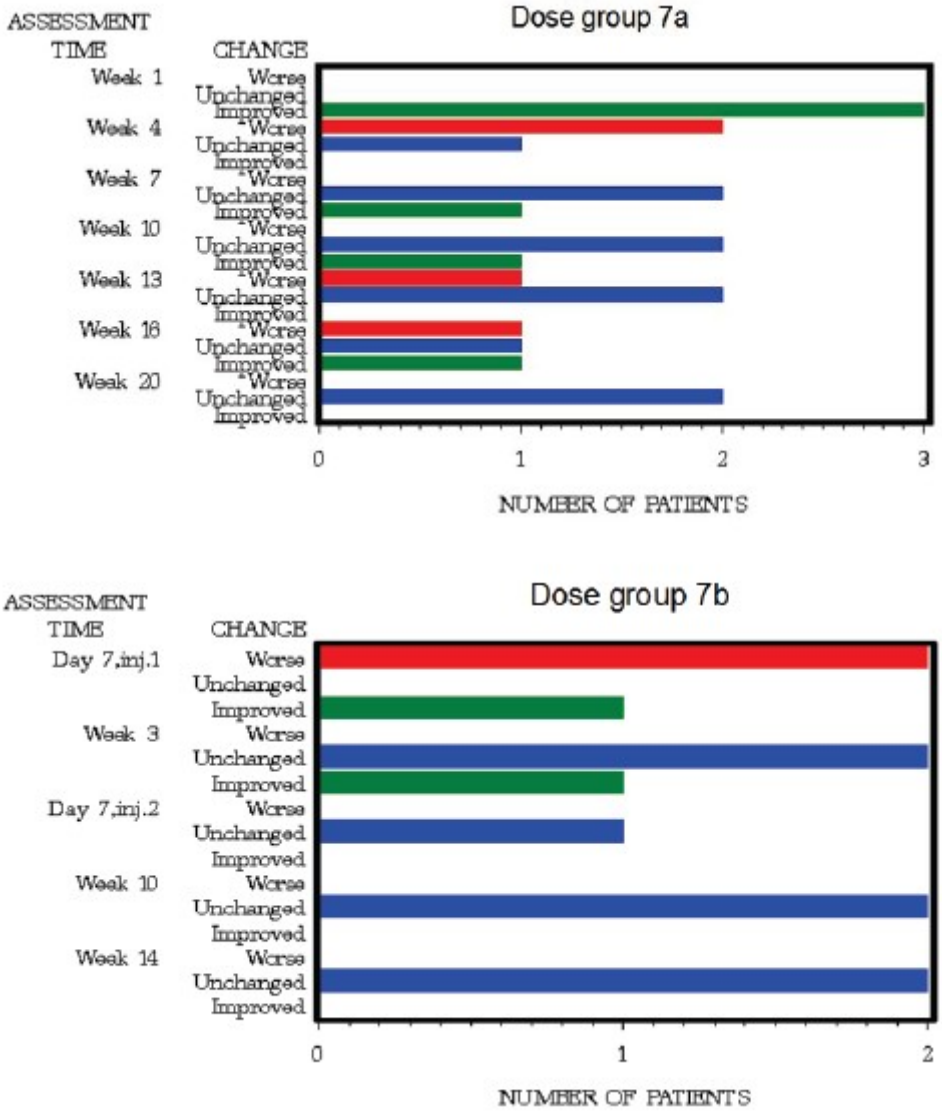


Source: 5.3.3.2.1　A58312/Figure 12.1.1-2

図 2.7.6.1- 3　ベースラインと比較して各評価時点で疼痛スコアが悪化、不変及び改善した被験者数（グループ 1～6）

反復投与のグループ 7a 及び 7b のベースラインから各評価時点における疼痛スコアの変化が悪化、不変及び改善した被験者数を図 2.7.6.1- 4 に示す。

第 1 週の時点において、反復投与のグループ 7a の全 3 例、グループ 7b の 1 例で疼痛が改善した。グループ 7b の他の 2 例では疼痛が悪化した。その後の評価時点では、グループ 7a 及び 7b ともに疼痛スコアが不変の被験者が多かった。



Source: 5.3.3.2.1　A58312/Figure 12.1.1-3

図 2.7.6.1- 4　ベースラインと比較して各評価時点で疼痛が悪化、不変及び改善した被験者数（グループ 7a 及び 7b）

全般的健康（Global Health Status）の平均値の推移には、投与群間に明らかな差は認められなかったものの、グループ 6 及び 7b では、ベースラインのスコアと比べて追跡調査期間終了時の全般的健康の平均値の低下が認められた。グループ 6 及び 7b の追跡調査期間終了時のスコアは低下したものの、そのスコアはベースラインの平均値から 1 標準偏差の範囲内であった。

2.7.6.1.3.7　安全性の結果

2.7.6.1.3.7.1　有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.1- 8 に示す。また、治験薬との関連別の有害事象及び重篤な有害事象（SAE）発現件数を表 2.7.6.1- 9 に示す。有害事象と治験薬との関連は、「関連なし」、「不明」又は「関連あり」の分類で判定された。

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（76%）から中等度（22%）であり、高度な有害事象は 2%のみであった。

9 例の被験者に合計 16 件の SAE が認められた。16 件の SAE のうち 1 件（嘔吐：被験者番号 5312）は治験薬と関連あり、1 件（上室性不整脈：被験者番号 2204）は治験薬との関連不明であり、他の 14 件は治験薬と関連なしであった。16 件のうち 13 件の SAE は単回投与（パート 1a）の被験者、3 件は反復投与（パート 1b）の被験者に認められた事象であった。

グループ 7b の 1 例（被験者番号 7319）が入院を必要とする高度な呼吸困難（非代償性心不全）の有害事象のため試験を完了できなかった。本 SAE は被験者の合併症の状態に関連したものであると判断された。

グループ 7b の他の 1 例（被験者番号 7318）が初回投与 6 週後に死亡した。死亡は被験者の原疾患に関連したものであると判断された。

表 2.7.6.1- 8　有害事象の発現例数

	Number of Adverse Events								
	Dose Group [a] (N)								
	1 (5)	2 (5)	3 (5)	4 (5)	5 (5)	6 [b] (2)	7a (3)	7b (3)	All (33)
Number of patients with AE	4	3	5	5	5	2	3	3	30
Number of patients with SAE	1	2	0	1	3	0	0	2	9
Not completed end study visit due to AE	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	1	1

a: Treatment groups: 1=51, 2=103, 3=180, 4=235, 5=276, 6=re-treatment, 7a= 5 x 55, 7b= 2 x 138. All doses in kBq/kg b.w.

b: 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.

AE=adverse event, N=number of patients, SAE=serious adverse event

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.4.1.1, Table 14.4.3.1, listing 16.2.1.6, listing 16.4.1.1-2

表 2.7.6.1- 9 治験薬との関連別の有害事象及び重篤な有害事象の発現件数

	Number of Adverse Events								
	Dose Group [a] (N)								
	1 (5)	2 (5)	3 (5)	4 (5)	5 (5)	6 [b] (2)	7a (3)	7b (3)	All (33)
Total AE	18	6	32	21	54	6	30	22	189
Related	1	0	16	4	21	1	5	4	52
Unknown relation	11	2	10	8	10	3	10	1	55
Not related	6	4	6	9	23	2	15	17	82
Total SAE	3	3	0	2	5	0	0	3	16
Related	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Unknown relation	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Not related	2	2	0	2	4	0	0	3	14

a: Treatment groups: 1=51, 2=103, 3=180, 4=235, 5=276, 6=re-treatment, 7a= 5 x 55, 7b= 2 x 138. All doses in kBq/kg b.w.

b: 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.

AE=adverse event, N=number of patients, SAE=serious adverse event

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.4.1.1, Table 14.4.1.3 a, Table 14.4.3.1, Table 14.4.3.2, listing 16.4.1.1-2

各用量群別の器官別大分類別の有害事象の発現件数を表 2.7.6.1- 10 に示す。

発現件数が多かった器官別大分類別の有害事象は、「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。

189 件のうち 52 件は治験薬と関連あり、55 件は治験薬との関連不明及び 82 件は治験薬と関連なしと判断された。107 件の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）のうち 45 件（42.1%）が「胃腸障害」であり、19 件（17.8%）が「筋骨格系および結合組織障害」、15 件（14.0%）が「全身障害および投与局所様態」、7 件が「神経系障害」（6.5%）であった。

表 2.7.6.1- 10 器官別大分類別の有害事象発現件数

System organ class	器官別大分類	Number of Adverse Events								
		Dose Goup [a] (N)								
		1 (5)	2 (5)	3 (5)	4 (5)	5 (5)	6 [b] (2)	7a (3)	7b (3)	All (33)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	4	0	1	1	6
Cardiac disorders	心臓障害	0	1	0	1	1	0	1	0	4
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8	1	12	9	24	1	6	4	65
General disorders and administration site disorders	全身障害および投与局所様態	2	0	6	4	7	1	4	5	29
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1	0	2	0	5	0	8
Investigations	臨床検査	2	0	1	1	1	1	1	2	9
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1	0	1	0	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4	2	8	2	9	2	5	4	36
Neoplasms benign, malignant and unspecified (inc 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）	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1	3	2	0	2	3	11
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1	1	2	0	2	0	0	0	6
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	0	0	1	3	5
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	0	0	1	0	1
All	すべての事象	18	5	31	21	56	6	30	22	189

MedDRA version 4.1

a: Treatment groups: 1=51, 2=103, 3=180, 4=235, 5=276, 6=re-treatment, 7a= 5 x 55, 7b= 2 x 138. All doses in kBq/kg b.w.

b: 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 14.4.1.2a

各グループのすべての有害事象を付録の表 2.7.6.1- 15 に示す。

個々の有害事象で発現件数が多かった事象は、下痢（27 件）、疲労（18 件）、嘔気（16 件）、骨痛（16 件）、骨痛増悪（11 件）及び嘔吐（12 件）であった。同一被験者において、同じ事象が複数の時点で報告された事象として、下痢が単回投与の 13 例で 25 件報告された。

高用量群（グループ 4 及び 5）の被験者では、低用量群に比べて嘔気、嘔吐及び疲労の発現割合が高かった。他の有害事象については、各用量群で同程度であった。

グループ 6（再投与）の 1 例（被験者番号 3302／6302）では、本被験者のパート 1a と同様の有害事象が報告された。パート 1b における BAY 88-8223 の再投与において、第 1 日に一過性の骨痛増悪を伴うフレア反応及び一過性の下痢が認められた。これらの有害事象は、本被験者のパート 1a でも認められた。

グループ 6 の他の 1 例（被験者番号 4305／6305）では、パート 1a で BAY 88-8223 を 235kBq/kg 投与後に下痢、嘔吐及び浮動性めまいが認められた。一方、再投与時（パート 1b）の 42kBq/kg の BAY 88-8223 投与後には、疲労、心雑音及び骨痛が認められた。

放射性治療薬で知られている腫瘍のフレア現象は、腫瘍痛や骨痛の拡散などの症状が特徴であり、治療開始と関連して発現し、症状が悪化した後に減弱する。10 例の被験者（グループ 1：2 例、グループ 3：4 例、グループ 5：1 例、グループ 6：1 例、グループ 7a：1 例及びグループ 7b：1 例）において、治験薬投与後 1 週間以内の一過性の骨痛増悪が認められた。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のうちで発現割合の高いものであった。骨痛増悪の 11 件のうち 9 件は治験薬と関連あり、2 件は関連不明と判断された。

発現割合の高い有害事象のうち、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。

2.7.6.1.3.7.2　死亡

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（ALP 78.9U/L、LDH 212U/L、AST 20.75U/L、ALT 4.42U/L 及びγ-GTP 19.5U/L）。臨床検査値異常は高度であり、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、被験者は肝臓の超音波検査を行うために入院した。入院 5 日後に被験者は死亡した。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がないと判断された。

2.7.6.1.3.7.3　重篤な有害事象

試験期間中に発現したすべての SAE を表 2.7.6.1- 11 に示す。

パート 1a の 7 例に 13 件、パート 1b の 2 例に 3 件の SAE が発現した。被験者番号 2204 に発現した上室性不整脈及び不整脈を除くすべての事象において、入院期間の延長が必要となった。上室性不整脈は、重症度が高度であり、直ちに生命を脅かす状態となった。電気的除細動を行い、正常洞調律に回復した。本事象と治験薬との関連は不明と判断されたが、本被験者に関しては、早期のがん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。不整脈に関しては、重症度が高度であり、被験者の病歴に関連したものであると判断された。本被験者は試験終了時までに回復した。

治験薬と関連のある SAE は、被験者番号 5312 の 1 件のみであった。本被験者は乳癌患者であり、BAY 88-8223 投与後に嘔気が持続していた。高度な嘔吐（グレード 3）が発現し、入院となった。入院時点では飲食が困難な状態であったが、その後、被験者の症状は回復した。

その他の SAE は、原疾患（13 件）又は併用薬（1 件）と関連したものであると判断された。

表 2.7.6.1- 11 SAE の一覧

Patient number	Dose (kBq/kg b.w.)	Serious Adverse Event		Action taken	Intensity (Toxicity [a])	Most likely cause	Outcome at study end
1203	51	Haematuria	血尿	Treatment given	Severe	Concomitant medication	Resolved
1203	51	Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	Treatment given	Moderate	Medical condition	Resolved
1203	51	Metastases to spine	脊椎転移	Treatment given	Moderate	Medical condition	Not resolved
2104	103	Bone pain	骨痛	Treatment given	Moderate	Medical condition	Not resolved
2204	103	Supraventricular arrhythmia nos [b]	上室性不整脈 NOS	Treatment given	Severe (4)	Unknown	Resolved
2204	103	Arrhythmia nos [b]	不整脈 NOS	Treatment given	Severe	Medical condition	Resolved
4308	235	Dyspnoea nos [b]	呼吸困難 NOS	None	Moderate	Medical condition	Not resolved
4308	235	Tachycardia nos [b]	頻脈 NOS	None	Mild	Medical condition	Resolved
5310	276	Bone pain	骨痛	Treatment given	Moderate	Medical condition	Resolved
5310	276	Vomiting nos [b]	嘔吐 NOS	None	Moderate	Medical condition	Resolved
5311	276	Bone pain	骨痛	Treatment given	Moderate	Medical condition	Resolved
5311	276	Muscle weakness aggravated	筋脱力増悪	None	Moderate	Medical condition	Not resolved
5312	276	Vomiting nos [b]	嘔吐 NOS	Treatment given	Severe (3)	Investigational drug	Resolved
7318	Fractionated a 138	Liver function tests nos [b] abnormal	肝機能検査 NOS 異常	Inv drug stopped	Severe	Medical condition	Death
7319	Fractionated a 138	Bone pain	骨痛	Treatment given	Moderate	Medical condition	Resolved
7319	Fractionated a 138	Dyspnoea nos [b]	呼吸困難 NOS	Treatment given	Severe	Medical condition	Not resolved

MedDRA version 4.1

a: Toxicity only indicated for adverse event related to investigational drug or of unknown relationship.

b: Not otherwise specified, i.e. not further sub-categorised.

Source: 5.3.3.2.1 A58312/listing 16.4.1.2

2.7.6.1.3.7.4　　臨床検査値

2.7.6.1.3.7.4.1　　血液学的検査

パート 1a 及びパート 1b の被験者のベースラインの血小板数、好中球数、白血球数及びヘモグロビン値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 15～20 日で最大になり、その後、第 40～50 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。

血小板数、好中球数及び白血球数の投与後の最下点におけるベースラインからの変化量は、用量の増加に伴って統計学的に有意に増大した（表 2.7.6.1- 12）。

表 2.7.6.1- 12　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

		Mean change: NADIR - Baseline			
Dose group	N	Hemoglobin	Neutrophils	Platelets	WBC
1	5	-0.80	-1.17	-13.8	-1.46
2	5	-0.86	-1.90	-94.6	-2.34
3	5	-1.18	-2.77	-94.0	-3.04
4	5	-0.34	-3.42	-63.4	-4.36
5	5	-1.24	-4.06	-28.8	-5.42
Dose-Response (p-value)	NA	0.3391	0.0004	0.0292	0.0001

Source: 5.3.3.2.1　A58312/Appendix 16.6 Table 1

共通毒性規準：骨髄抑制（CTCAE グレード別）

用量群ごとの血液毒性の CTCAE グレード別発現例数を表 2.7.6.1- 13 に示す。

血液毒性は単回投与（パート 1a）並びに再投与及び反復投与（パート 1b）のいずれにおいても認められた。

血小板に関しては、グレード 1 の事象が最悪グレードであった。グレード 1 の事象が認められたのは、グループ 3 の 1 例（被験者番号 3302）、グループ 5 の 3 例（被験者番号 5310、5311、5312）及びグループ 7a の 1 例（被験者番号 7316）であった。

グループ 6 及び 7b では、好中球数に関する毒性は認められなかった。他の用量群では、数例の被験者において好中球数が基準値下限を下回る減少が認められた。好中球の最悪グレードはグレード 3 であり、グループ 3 の 1 例（被験者番号 3205）及びグループ 5 の 1 例（被験者 5312）でグレード 3 の事象が認められた。

グループ 6 では、白血球数が基準値下限を下回った被験者は認められなかった。他の用量群では、数例の被験者において白血球数のグレード 1～3 の事象が認められた。

ヘモグロビン値に関しては、すべての用量群の数例の被験者において事象が認められた。ヘモグロビン値の事象の最悪グレードはグレード 2 で、グループ 5 及び 6 を除くすべての用量群でグレード 2 の事象が認められた。

全体的には、用量増加に伴って骨髄抑制が増加する傾向が認められた。反復投与ではこの傾向は明確ではなく、パート 1b ではグレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.6.1- 13　血液毒性の CTCAE グレード別発現例数

Parameters	Toxicity CTC Grade	Dose Group [a]							
		1 (5)	2 (5)	3 (5)	4 (5)	5 (5)	6 [b] (2)	7a [c] (3)	7b [d] (3)
Platelets	0	5	5	4	5	2	2	2	3
	1	0	0	1	0	3	0	1	0
Neutrophils	0	4	3	3	2	2	2	1	3
	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	2	1	1	1	2	2	0	2	0
	3	0	0	1	0	1	0	0	0
White Blood	0	4	4	3	2	2	2	1	2
Cells	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	1	1	2	2	0	2	1
	3	0	0	1	1	1	0	0	0
Hemoglobin	0	4	2	4	2	2	1	0	0
	1	0	2	0	2	3	1	2	1
	2	1	1	1	1	0	0	1	2

CTCAE version 2.0

a: Treatment groups: 1=51, 2=103, 3=180, 4=235, 5=276, 6=re-treatment, 7a= 5 x 55, 7b= 2 x 138. All doses in kBq/kg b.w.

b: The 2 patients in dose group 6 were re-treated with a single dose of BAY 88-8223. These patients had previously completed the study in dose group 3 and 4 respectively.

c: 2 patients received 5 injections of the dose, 1 patient received 4 injections.

d: 1 patient received 2 injections of the dose, 2 patients received 1 injections.

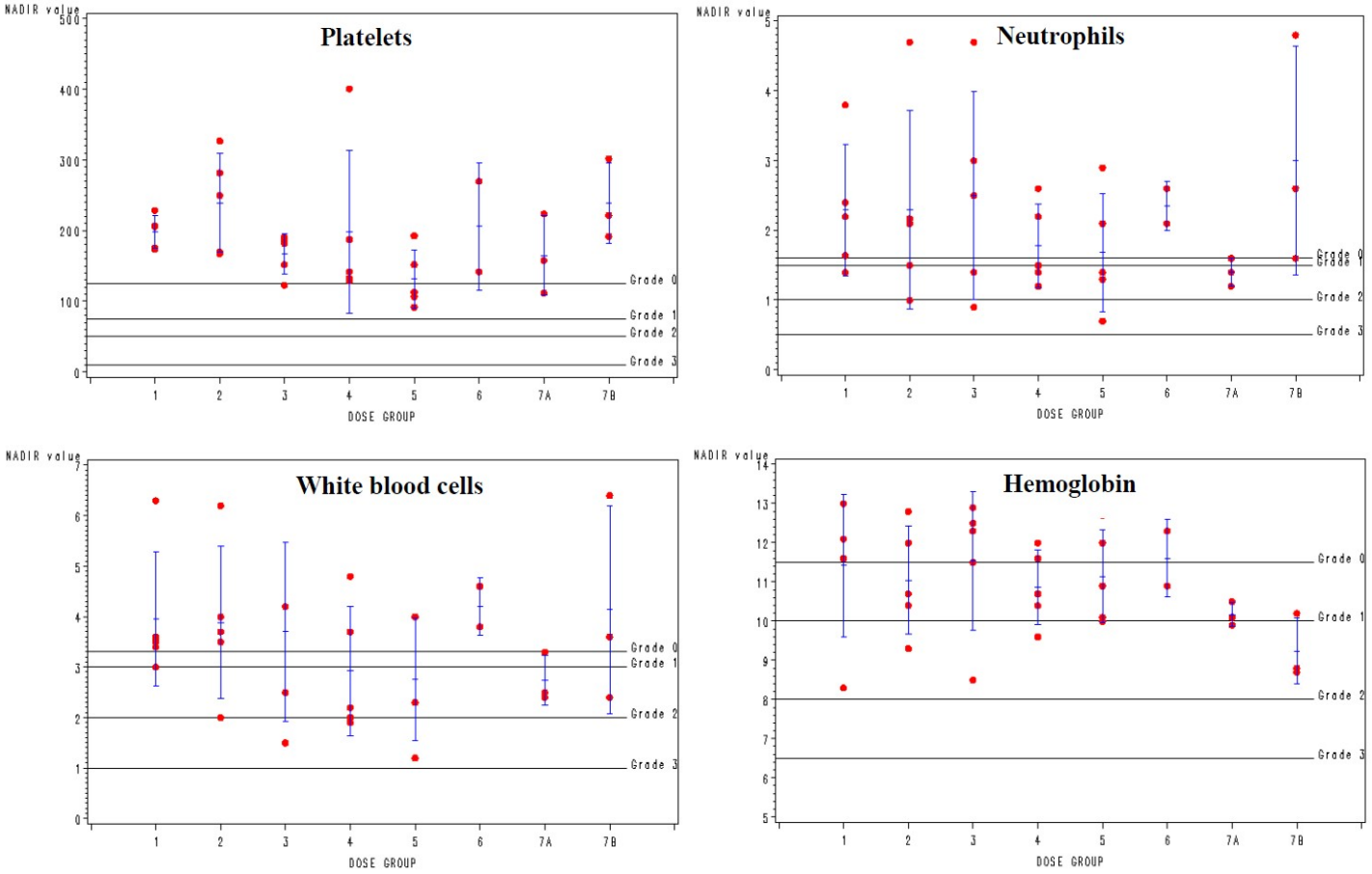
Source: 5.3.3.2.1　A58312/Table 14.4.4.7.1-4 a-c, 14.4.4.9.1-4

各用量群の被験者の血小板数、好中球数、白血球数及びヘモグロビン値の最下点（平均値±SD）を図 2.7.6.1- 5 に示す。反復投与の被験者については、各被験者の各投与後の最下点を記録し、各被験者の最下点の中で最も低い値を用いた。

血小板数、好中球数、白血球数及びヘモグロビン値の最下点の平均値には、用量群間でわずかな差が認められた。しかし、用量群ごとの最下点の平均値はほとんどが他の平均値の 1 標準偏差値の範囲内であった。また、グループ 5 と 7a の最下点の平均値に明らかな差はなかった。

再投与の 2 例（被験者番号 4305/6305 及び 3302/6302）では、血小板数、好中球数、白血球数及びヘモグロビン値の最下点の平均値は他と比較して低いものではなかった。ヘモグロビン値の最下点の平均値のわずかな減少がみられたが、グレードの比較において、各投与後の最下点は同程度であった（グレード 0）。

認められた骨髄抑制は、概して一過性であり、投与 2～4 週後に最下点となり、その後追跡調査期間中に回復した。



The different toxicity levels are indicated. Each spot represent a value for one patient.
Values in the figure located between grade 0 and grade 1 have toxicity grade 1, values between grade 1 and grade 2 have toxicity grade 2 etc.

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Figures 14.9.1.4.1-4

図 2.7.6.1- 5 用量群ごとの血液学的検査値の最下点（平均値±SD）

用量制限毒性となる血液毒性

治験薬投与後の試験期間中に用量制限毒性となる血液毒性（血小板数 20×10^9/L 未満、及び／又は好中球数 0.5×10^9/L 未満）は認められなかった。

2.7.6.1.3.7.4.2　血液生化学的検査

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。

肝機能検査値（AST、ALT、LDH、γ-GTP 及びビリルビン値）の基準値からの逸脱

肝機能検査値（AST、ALT、LDH、γ-GTP 及びビリルビン値）の基準値範囲内から範囲外への変動を被験者ごとに集計した。

ALT、LDH 及びビリルビン値に関しては、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）による基準値からの逸脱は認められなかった（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.4.5.4.12、Table 14.4.5.4.14、Table 14.5.4.17 参照）。

AST に関しては、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（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.4.5.4.16 参照）。

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（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.4.5.4.15 参照）。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逸脱が認められた（1 例は 1 回目の投与後の死亡例：被験者番号 7318、2.7.6.1.3.7.2 参照）。

総 ALP の変動

単回投与のグループ 1、3 及び 6 では総 ALP に対する影響はないと考えられたが、他の用量群では総 ALP の低下傾向が認められた。グループ 2 では総 ALP の基準値上限を超える値から基準値範囲内への低下が 5 例中 4 例で認められ、グループ 4 及び 5（各 5 例）でも、総 ALP の基準値上限を超える値から基準値範囲内への低下が 2 例で認められた。また、同様の傾向は反復投与のグループ 7a 及び 7b でも認められ、両群ともに総 ALP の基準値下限未満への低下が 3 例中 1 例で認められた（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.4.5.4.13 参照）。

試験期間中に総 ALP の上昇が 6 例（被験者番号 3301、5312、6305、7316、7318 及び 7319）に認められた。このうち再投与の 1 例（被験者番号 6305、初回投与時では 4305）では、初回投与での高用量投与時には総 ALP が低下したため、2 回目の投与では低用量を投与した。6 例中 2 例は投与前値が高く、被験者番号 7318 のベースラインの総 ALP は 4589U/L で、第 6 週には 6838U/L に上昇した。本被験者は、その後、病状悪化（肝静脈転移）のため死亡した。被験者番号 7319 のベースラインの総 ALP は 2429U/L で、第 20 週に 3533U/L に上昇した。

これらの数例の被験者で病勢進行の指標と考えられる総 ALP の上昇がみられたものの、治験薬投与後に総 ALP の明らかな低下が認められた。また、総 ALP は用量の増加に伴い低下する傾向を示した（5.3.3.2.1　A58312/Figure 11.4.2.2-3、Figure 14.9.2.2.13.a-h 参照）。

ほとんどの被験者において、投与後に総 ALP が低下し、総 ALP の低下は試験終了時でも継続していた。また、ほとんどの用量群で投与後数日は総 ALP が上昇し、その後、総 ALP は第 1 週終了時までに低下した。総 ALP が上昇した被験者のうち数例では、特に治療効果が減弱すると考えられる試験終了時点の上昇であった。

総 ALP の低下は、女性被験者よりも男性被験者の方が大きかった。また、ベースラインの総 ALP が高かった数例の被験者では、総 ALP の低下が特に顕著であった。

骨型 ALP の変動

グループ 7a 及び 7b の被験者において、骨型 ALP の評価を行った。

グループ 7a の 3 例中 2 例（被験者番号 7314 及び 7316）において、ベースライン値の 80%を超える骨型 ALP の上昇が認められた。また、他の 1 例（被験者番号 7317）では、ベースライン値の 40%を超える骨型 ALP の上昇が認められた。グループ 7b では、3 例中 1 例（被験者番号 7319）でベースライン値の 80%を超える骨型 ALP の上昇が認められたが、被験者番号 7315 では 40%を超える骨型 ALP の低下が認められた（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.5.1.19a 参照）。

2.7.6.1.3.7.4.3　尿検査

1 例（被験者番号 1203）で臨床的に意味のある高度な血尿が発現した。本被験者は入院加療により血尿は回復した。この血尿は SAE として分類された（表 2.7.6.1- 11）。他の被験者に関しては、試験期間中に臨床的に問題となる尿検査の異常は認められなかった。

2.7.6.1.3.7.5　バイタルサイン

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、本治験薬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。

心拍数に関しては、グループ 5 のベースラインから追跡調査期間終了時までの心拍数の平均値が 10bpm 増加した。

血圧に関しては、グループ 3 及び 7a のベースラインから追跡調査期間終了時までの収縮期血圧の平均値がそれぞれ 28.3 及び 20.0mmHg 低下した。

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。

2.7.6.1.3.7.6　全身状態（ECOG-PS）

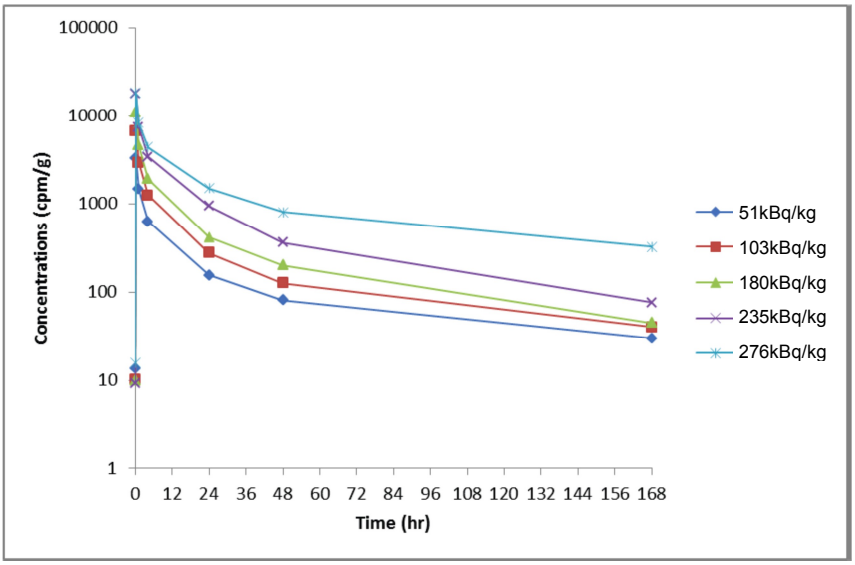
いずれの用量群においても、ECOG-PS の 1 段階を超える変化を示した被験者は認められなかった（5.3.3.2.1　A58312/Table 14.5.1.1-2 a-c、Table 14.5.1.3-4、listing 16.2.1.3 参照）。

2.7.6.1.3.8　薬物動態の結果

単回投与を行った被験者（パート 1a）の血液中放射能濃度を測定した。投与前、投与 10 分、1、4、24、48 時間後及び 7 日後に血液検体を採取した。ヨウ化ナトリウム（NaI）検出器を用いて血液中放射能濃度を測定した。

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

薬物動態学的パラメータの解析は、静脈内持続投与による 2-コンパートメントモデルに当てはめて行った。分布相の消失半減期は非常に短く、投与した放射能が体循環血中から全身に速やかに分布することを示唆した。薬物動態解析の結果から、5 用量群間の薬物動態特性は類似しており、薬物動態は検討した用量範囲においてほぼ線形であることが示唆された（図 2.7.6.1- 6、表 2.7.6.1- 14）。



Source: 5.3.3.2.1　A58312/Appendix 16.4 Figure 1

図 2.7.6.1- 6　BAY 88-8223 単回投与後の血液中放射能濃度推移（平均値）

表 2.7.6.1- 14　BAY 88-8223 単回投与後の用量群別の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値、%CV）

PK Parameters	Units	Dose (kBq/kg)				
		51	103	180	235	276
AUC	h·IU/g	12500 (58)	25500 (39)	40900 (26)	79600 (38)	86200 (47)
C_{max}	IU/g	3440 (40)	7350 (24)	11500 (37)	19100 (30)	20000 (37)
$t_{1/2}$	h	10.0 (27)	9.24 (30)	10.3 (31)	12.0 (18)	11.9 (24)
CL	IU/(h·IU/g)	0.22 (58)	0.22 (39)	0.24 (26)	0.16 (38)	0.17 (46)
V_{ss}	IU/(IU/g)	2.72 (42)	2.47 (21)	3.03 (50)	2.44 (37)	2.60 (36)

IU represent cpm (counts per minute)

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

2.7.6.1.4 結論

骨転移を有する進行性前立腺癌及び乳癌患者における BAY 88-8223 投与の安全性の検討を主目的として本試験を実施した。

試験期間中に発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。高用量において下痢や嘔気／嘔吐などの胃腸障害が多く発現した。発現した下痢の 56%、嘔気の 44%及び嘔吐の 17%は治験薬と関連があると判断された。胃腸障害に関連した有害事象の発現割合が高いのは、ラジウム 223 の排泄経路に関連していると推察される。ラジウム 223 は、ラジウム 224 と同様に肝胆系／腸管分泌を介して糞中に排泄されると考えられる。なお、肝胆系／腸管分泌経路の排泄については、ラジウム 224 で報告されている。一方、本試験においてオピオイドが多く併用されており、嘔気や便秘はオピオイドの有害事象として一般的に認められる事象であるので、胃腸系の有害事象は予測されたものであり、発現した胃腸系の有害事象のいくつかの事象はオピオイドの有害事象で説明可能と考えられる。

用量制限毒性に該当する血液毒性は認められなかった。血小板数では、33 例中 5 例にグレード 1 の事象が認められた。好中球数では、33 例中 2 例に最悪グレードでグレード 3 の骨髄抑制が認められた。白血球数では、33 例中 3 例にグレード 3 の白血球減少が認められた。血液学的検査値は最下点に達した後、ほとんどが 1 週間で正常化しており、骨髄抑制は短期かつ一過性であった。最下点は第 2～第 4 週に認められ、第 6～第 8 週には回復した。

着目すべき点として、スーパースキャンの被験者では、骨髄機能が低く、通常は治療が困難であるにも関わらず、BAY 88-8223 投与では用量制限の血液毒性のレベルには至らなかった。

他の安全性パラメータについては、投与による影響はなく、単回投与と反復投与に明確な安全性の差は認められなかった。予想排泄経路（肝胆系／腸管）のマーカーに対する持続的な影響はなかった。

骨転移を確認するために骨シンチグラフィによるホットスポットの検出を行った。男性被験者では、ベースラインのホットスポット数が多い場合、ほとんどが ALP 高値であった。ALP 高値は前立腺癌などの骨芽細胞活性を伴う骨転移患者では多く認められる。試験期間中、多くの被験者で ALP の低下が認められた。この結果は、ラジウム 223 が骨芽細胞活性を抑制し、骨転移の微小環境を変化させる可能性を示唆している。興味深い点として、これまでに ALP 低下[1)]又は ALP 上昇の抑制が前立腺癌患者に有用であることが示唆されている。今後実施される試験において、ALP に対するラジウム 223 の影響と前立腺癌の進行について評価することが重要である。

ベースラインのホットスポット数と EORTC QLQ-C30 で評価した疼痛との関連は認められなかった。単回投与の被験者（再投与の被験者を含む）では、各評価時点で 51%（第 1 週）、63%（第 4 週）及び 54%（第 8 週）に疼痛緩和が認められた。しかし、本試験ではプラセボ投与の被験者を組入れていないため、これらの結果の解釈には注意する必要がある。ストロンチウム（^{89}Sr）の投与では 50%～80%の患者で疼痛緩和が報告[2)]されているが、この疼痛緩和に用量相関は認められなかった。

また、EORTC QLQ-C30 で評価した疼痛に対する BAY 88-8223 の効果の評価は、鎮痛剤の併用を考慮する必要がある。本試験の被験者は非オピオイド系から非経口オピオイド系までの鎮痛剤を使用しており、鎮痛剤をまったく使用していない被験者は 3 例のみであった。鎮痛剤未使用の 3 例中 2 例は第 1 及び第 4 週に一過性の疼痛緩和が認められた。他の 1 例は第 1 及び第 4 週後は疼痛反応に変化がなく、第 8 週には疼痛の悪化が認められた。

本試験の被験者集団において、BAY 88-8223 は良好な忍容性を示した。臨床用量となる可能性がある用量での BAY 88-8223 投与後に軽度から中等度で一過性の血液毒性が認められた。これらは、骨指向性の放射性同位元素を用いた内用療法としての BAY 88-8223 の有効性を探索するために今後実施する試験の正当性を支持する結果であった。

2.7.6.1.5 付録

表 2.7.6.1- 15 すべての有害事象の用量群別発現例数

System Organ Class/Preferred Term 器官別大分類／基本語			Total No. of AE	Dose Group							
				1	2	3	4	5	6	7a	7b
			N	N	N	N	N	N	N	N	N
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	anaemia nos	貧血 NOS	2	0	0	0	0	0	0	1	1
	leukopenia nos	白血球減少症 NOS	2	0	0	0	0	2	0	0	0
	neutropenia	好中球減少症	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Cardiac disorders 心臓障害	arrhythmia nos	不整脈 NOS	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	palpitations	動悸	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	supraventricular arrhythmia nos	上室性不整脈 NOS	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	tachycardia nos	頻脈 NOS	2	0	0	0	1	1	0	0	0
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害	hyperacusis	聴覚過敏	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Eye disorders 眼障害	conjunctival haemorrhage	結膜出血	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	abdominal pain nos	腹痛 NOS	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	constipation	便秘	5	0	0	0	0	4	0	0	1
	diarrhoea nos	下痢 NOS	27	6	1	9	6	3	1	0	1
	dry mouth	口内乾燥	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	nausea	嘔気	16	1	0	2	2	8	0	3	0
	nausea aggravated	嘔気増悪	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	reflux oesophagitis	逆流性食道炎	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	toothache	歯痛	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	vomiting nos	嘔吐 NOS	12	1	0	1	1	7	0	1	1
General disorders and administration site conditions 全身障害および投与局所様態	fatigue	疲労	18	0	0	3	3	4	1	3	4
	malaise	倦怠感	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	mucosal inflammation nos	粘膜の炎症 NOS	4	2	0	0	0	1	0	0	0
	oedema peripheral	末梢性浮腫	2	0	0	0	0	1	0	0	1
	pitting oedema	圧痕浮腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	pyrexia	発熱	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	rigors	悪寒	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	weakness	脱力	1	0	0	1	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1- 15 すべての有害事象の用量群別発現例数（続き）

System Organ Class/Preferred Term 器官別大分類／基本語			Total No. of AE	Dose Group							
				1	2	3	4	5	6	7a	7b
			N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	herpes zoster	帯状疱疹	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	infection nos	感染 NOS	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	influenza	インフルエンザ	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2	0	0	0	0	0	0	2	0
	oral candidiasis	口腔カンジダ症	2	0	0	0	0	0	0	2	0
Investigations 臨床検査	aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	cardiac murmur nos	心雑音 NOS	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	liver function tests nos abnormal	肝機能検査 NOS 異常	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	weight decreased	体重減少	3	0	0	1	1	1	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	hypoglycaemia nos	低血糖症 NOS	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	underweight	過少体重	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	bone pain	骨痛	16	0	2	2	1	6	1	1	3
	bone pain aggravated	骨痛増悪	11	2	0	5	0	1	1	1	1
	groin pain	鼠径部痛	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	muscle stiffness	筋硬直	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	muscle weakness aggravated	筋脱力増悪	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	myalgia	筋痛	4	0	0	1	1	1	0	1	0
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）	metastases to spine	脊椎転移	1	1	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1- 15 すべての有害事象の用量群別発現例数（続き）

System Organ Class/Preferred Term 器官別大分類／基本語			Total No. of AE	Dose Group							
				1	2	3	4	5	6	7a	7b
			N	N	N	N	N	N	N	N	N
Nervous system disorders 神経系障害	dizziness	浮動性めまい	6	0	0	0	3	1	0	0	2
	dysgeusia	味覚異常	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	headache nos	頭痛 NOS	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	hypoaesthesia	感覚減退	2	0	0	0	0	1	0	1	0
	restless leg syndrome	下肢静止不能症候群	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders 精神障害	confusion	錯乱	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	depression	うつ病	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	sleep disorder due to general medical condition, insomnia type	一般身体疾患による睡眠障害、不眠型	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害	haematuria	血尿	3	1	0	2	0	0	0	0	0
	urinary tract infection nos	尿路感染 NOS	3	0	1	0	0	2	0	0	0
Reproductive system and breast disorders 生殖系および乳房障害	scrotal oedema	陰嚢浮腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	dyspnoea nos	呼吸困難 NOS	4	0	0	0	1	0	0	0	3
	sputum viscosity increased	喀痰粘性増加	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	contusion	挫傷	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Vascular disorders 血管障害	hypotension nos	低血圧 NOS	1	0	0	0	0	0	0	1	0
All すべての事象			189	18	6	32	21	54	6	30	22

MedDRA version 4.1

Source: 5.3.3.2.1 A58312/Table 14.4.1.2a

参考文献

1) Sciuto R et al., J Nucl Med 2002:43(1):79-86

2) Serafini AN, J Nucl Med 2001:42(6):895-906

2.7.6.2 【国外試験】骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験：試験 BC1-05（報告書番号 A58309）

参照項目：5.3.3.2.2 A58309

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：
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 BAY 88-8223 の線量測定、体内分布、薬物動態を検討するための非盲検第 I 相試験

治験責任医師：
Christopher Parker, MD (Academic Urology Unit, Institute of Cancer Research and The Royal Marsden Hospital, Sutton, UK)

実施医療機関：1 施設（英国）
[redacted]
UK

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2007 年 7 月 16 日 最後の被験者の完了日： 2008 年 12 月 3 日	第 I 相

目的：

主要目的：
BAY 88-8223 110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回静脈内投与したときの線量測定、体内分布及び薬物動態を検討する。

副次目的：
・BAY 88-8223 110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回静脈内投与したときの安全性を評価する。
・BAY 88-8223 110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回静脈内投与したときの効果（造骨性骨転移における抗腫瘍効果）を評価する。
・第 6 及び第 12 ヵ月における放射線の晩期毒性を評価する。

試験方法：

本試験は、骨転移を有する CRPC 患者を対象とした非盲検第 I 相試験である。

被験者の体重に応じて BAY 88-8223 注射液（1,100kBq/mL：検定日時点）の注射液量を調整し、110kBq/kg の用量を 2～5 分間かけて静脈内投与した。

有害事象は有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 を用いてグレード分類した。
試験期間は治験薬投与前期間、治験薬投与期間、治験薬投与後期間及び追跡調査期間とした。
治験薬投与前期間：治験薬投与前期間は、初回投与前の約 2 週間とし、この間に被験者の適格性を判断した。書面による同意取得後、以下のスクリーニング及びベースライン評価を実施した：患者背景、身体測定、病歴、前立腺癌及び骨転移に関する病歴（組織学的タイプ、Gleason スコア、病変の広がり程度を含む）、内臓転移の有無、骨転移数、病変数、前治療、併用薬、理学的検査、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）、過去の PSA 値、臨床検査、バイタルサイン及び心電図。前立腺特異抗原（PSA）を 1 週間以上の間隔で 3 回測定し、PSA が上昇していることを確認した。3 回目の PSA の測定は BAY 88-8223 投与前 2 週間以内に実施した。血液学的検査は BAY 88-8223 投与前 1 週間以内に実施した。

治験薬投与期間：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 週間とした。

治験薬投与期間中に 2 種類の方法（2m アーク検出器及びガンマカメラ）を用いて、各被験者の全身放

射能を測定した。2m アーク検出器による 1 回目の全身放射能の測定は、BAY 88-8223 の投与直後（最初の排尿前）に行った。以後の測定は、初回投与日（第 1 日）は 2 時間ごとに、その後は被験者の入院期間中（2 日間）、1 日 2 回以上実施した。2m アーク検出器による総放射能の測定の後にガンマカメライメージングを実施した。

ガンマカメライメージングでは、全身の平面像及び選択した身体部位（正常臓器及び腫瘍部位を含む）の静止画像の評価を行った。撮像は、初回投与及び 2 回目投与共に、BAY 88-8223 投与後 4 時間以内に実施し、その後は投与 24±4 時間後（1 日後）、48±24 時間後（2 日後）、96±24 時間後（4 日後）及び 144±24 時間後（6 日後）に実施した。

安全性を評価するため、有害事象の発現割合、バイタルサイン、心電図、臨床検査値の変動を評価した。安全性の評価は、2 回目投与 6 週後まで実施した。

すべての被験者に対して、PSA 値の測定及び ^{18}F-ポジトロン断層撮影（PET）／コンピュータ断層撮影（CT）を実施し、抗腫瘍効果を評価した。^{18}F-PET／CT 撮像は、BAY 88-8223 の初回投与前（ベースライン）、初回投与 6 週後（2 回目投与の約 2 日前）及び 2 回目投与 6 週後に実施した。

各臓器及びがん組織における吸収線量の評価は、MIRD（Medical Internal Radiation Dose Committee）法に従って実施した。計算にはアルファ線の特性を考慮した仮定を設け、計算ソフトウェア OLINDA-EXM を使用した。

追跡調査期間：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。被験者は、晩期毒性の評価のため、初回投与から 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に来院した。

PSA 値は、ベースライン、各投与前、追跡調査期間中は 2 ヵ月ごとに第 12 ヵ月まで評価した。

被験薬：BAY 88-8223 注射液（バイアル）
有効成分の名称：塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、BAY 88-8223）
用法・用量：
体重 1kg あたり 110kBq を 6 週ごとに 2 回投与

投与方法：
2～5 分間かけて緩徐に静脈内投与

投与期間：
初回投与から 2 回目投与の 6 週間後までの 12 週間

対照薬：なし

診断と選択・除外基準：
診断

骨転移及び PSA 値の上昇が確認された無症候又は症候性（骨痛など）の CRPC 患者を対象とした。

以下の選択基準に該当し、除外基準に抵触しない、投与前 2 週間以内の評価で適格とされた患者を本試験に組入れた。

選択基準

(1)　組織学的又は細胞学的に前立腺癌が確認されたもの
(2)　PSA 値の上昇に基づいて去勢抵抗性が確認されたもの
- 黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト（試験組入れの 8 週間前までに一定用量を投与済み）又は両側精巣摘出術によりアンドロゲン除去療法を維持するもの
- 血清テストステロン値≦50ng/dL
- 抗アンドロゲン剤の前治療を受けているもの
  - 治験薬投与の 4 週間以上前にフルタミド、ニルタミド又は酢酸シプロテロンを中止し、治療中止によって、以下の定義に示した PSA 値の上昇が確認されたもの
  - 治験薬投与の 6 週間以上前にビカルタミドを中止し、治療中止によって、以下の定義に

示したPSA値の上昇が確認されたもの
- PSA値の上昇：
  - PSA値の上昇は2回の連続した測定値が過去の基準値（Measure 1）より上昇していることと定義した。最初のPSA値の測定（Measure 2）はMeasure 1から1週間以上間隔をあけ、Measure 3ではMeasure 2から更に1週間以上間隔をあけることとした。Measure 3がその前の値より低かった場合、再度PSA値を測定し（Measure 4）、この値がMeasure 2の値より高ければ適合することとした。

(3)　過去6ヵ月以内の骨シンチグラフィで骨転移が認められたもの
(4)　ECOG-PSが2以下のもの
(5)　6ヵ月以上の生存が期待できるもの
(6)　臨床検査値が以下の基準を満たすもの
好中球数≧1.5×10^9/L
血小板数≧100×10^9/L
ヘモグロビン値≧95g/L
総ビリルビン値が施設の基準値範囲内
AST及びALT値≦施設の基準値上限の2.5倍
血清クレアチニン値≦施設の基準値上限の1.5倍
(7)　追跡調査時来院、検査を含めて本治験実施計画書に従う意思があり、これを遵守できるもの
(8)　本試験に関する情報について十分な説明を受け、同意書に署名したもの

除外基準
(1)　治験薬の初回投与前4週間以内に他の治験薬の投与を受けたもの、あるいは本試験の治験薬投与期間中及び投与後の追跡調査期間中に他の治験薬の投与を予定しているもの
(2)　治験薬の初回投与前4週間以内に化学療法、免疫療法又は放射線療法（外照射）を受けた、若しくは治験薬投与前4週間以前に投与された薬剤により有害事象を発現して回復していないもの
(3)　過去に細胞障害性化学療法を2回以上受けたもの
(4)　半身の放射線治療（外照射）を受けたことがあるもの
(5)　直ちに放射線治療（外照射）が必要なもの
(6)　治験薬の初回投与前1年以内に骨転移治療のためにラジウム 223、ストロンチウム 89、サマリウム 153、レニウム 186、レニウム 188による全身投与を受けたもの
(7)　治験薬の初回投与前3ヵ月以内にビスホスホネートによる治療を開始したもの。ただし、治験薬投与の12週間以上前から一定用量にてビスホスホネートの治療を受けているものは可とした。
(8)　過去4週間以内（ビカルタミドの場合には6週間以内）に抗アンドロゲン療法を受けたもの
(9)　治験薬の初回投与前1週間以内に全身性ステロイド剤投与を開始又は中止したもの、あるいは全身性ステロイド剤の変更が予定されているもの
(10)　前立腺癌からの転移以外に、現在活動性（過去3年以内に再発）の悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）を有するもの
(11)　治験薬の初回投与前6週間以内に実施した腹部又は骨盤CT並びに胸部レントゲン撮影によって前立腺に由来する臓器転移（肝臓、肺など）が検出されたもの
(12)　短軸径2cmを超えるリンパ節転移があるもの
(13)　巨大な局所病変を有するもの
(14)　以下のような他の重篤な疾患又は臨床所見が認められるもの
- コントロール不良の感染症
- 重度の心不全を有し活動に重大な制限がある、安静時のみ安定である、又はそれよりも重度の心不全患者〔New York Heart Association（NYHA）による心機能分類でⅢ度又はⅣ度の心不全〕
- クローン病又は潰瘍性大腸炎

有効性の評価項目：

PSA 奏効

- ベースラインから 50%以上の PSA 値の低下を認めた被験者数（PSA 値低下被験者数）
- PSA 奏効を示した後の PSA 増悪までの期間

安全性の評価項目：

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

薬物動態の評価項目：

線量測定の評価として、全身放射能の評価、全身画像の関心領域（ROI）のカウント数並びに血液、尿及び糞中の放射能計測を行い、以下について検討した。

- 治験薬投与後の各評価時点における全身放射能残存率の推定
- 治験薬投与後の各評価時点における放射能の各臓器への取り込み及び残存率の推定
- 血液中の放射能残存率の推定
- 尿及び糞中の放射能排泄率の推定
- 標的臓器への推定吸収線量の算出
- 薬物動態学的パラメータの算出

以下の項目を副次評価項目として評価した。

画像評価

- 初回及び 2 回目投与後の体内分布及び吸収線量の比較
- 放射能の移行量並びに移行及び排泄の時間推移を考慮した BAY 88-8223 の体内分布及び吸収線量の被験者間比較
- 投与前後の ^{18}F-PET／CT スキャン結果の比較による造骨性骨転移部位の代謝活性の変動

被験者数：

被験者数の設定根拠

仮定に基づいた被験者数の算出は実施しなかった。本試験では 6 例以上 10 例までの被験者の組入れを計画した。被験者の組入れ率を 1 ヵ月あたり 2 例と予測し、可能であれば 2 例を同じ日に組入れた。被験者の登録は、少なくとも 6 例が 2 回の治験薬投与を行い、スキャン結果による放射性核種の取り込みの定量化が可能となるまで継続した。

計画時：6～10 例
組入れ時：6 例

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：6 例
有効性解析対象集団：6 例

解析方法：

結果は記述統計量を用いて要約した。評価時点ごとに以下の項目を算出した。
連続変数：評価例数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、最大値、中央値
カテゴリー変数：度数及び比率（%）

2.7.6.2.2 試験方法

2.7.6.2.2.1　投与延期と投与中止

被験者には、可能な限り予定された 2 回の投与をすべて行うこととした。2 回目の投与の延期は 2 週間を超えないこととした。血液学的パラメータの変動が、最下点に達してから 8 週間以内に正常値に復さないため 2 回目の投与が延期された場合、以降の投与は行わないこととした。

2.7.6.2.2.2　試験のフローチャートと評価スケジュール

試験のフローチャートを図 2.7.6.2- 1 に示し、計画の線量測定、体内分布、薬物動態、安全性及び有効性の評価スケジュールを表 2.7.6.2- 1 に示す。

Pre-study Treatment Period

Patients to fulfil eligibility criteria
Informed consent
Patient inclusion

|

Study Treatment Period (12 weeks)

|

FIRST TREATMENT (0 – 6 weeks)

Injection of BAY 88-8223
The patients were to be hospitalised the first 2 days after injection (48 hours), thereafter imaging was to be performed at discrete post-imaging time points

Efficacy assessment

Repeated imaging and collection of blood, urine and faeces for assessment of biodistribution, dosimetry and pharmacokinetics

Safety assessments

SECOND TREATMENT (7 – 12 weeks)

Injection of BAY 88-8223
The patients were to be hospitalised the first 2 days after injection (48 hours), thereafter imaging was to be performed at discrete post-imaging time points

Efficacy assessment

Repeated imaging and collection of blood, urine and faeces for assessment of biodistribution, dosimetry and pharmacokinetics

Safety assessments

|

Follow-up Period (12 – 52 weeks)

|

Long-term toxicity and survival

Assessments at Months 6 and 12 after the first BAY 88-8223 injection

PSA

Assessment at 2-month intervals during the 12-month follow-up period

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 9-1

図 2.7.6.2- 1　試験のフローチャート

表 2.7.6.2- 1　評価スケジュール

	Pre-study	Study Period																														follow-up	
		W1										W2	W3	W4	W5	W6	W7									W8	W9	W10	W11	W12		M6	M12
		Day 0			D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 10					Day 0			D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 10							
		Before Inj. A [a]															Before Inj. A [a]																	
In-patient [b]		X	X	X	X	X											X	X	X	X	X													
Out-patient / hospital Visit	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Informed Consent	X																																	
Demographics	X																X																	
Medical history	X																																	
Concurrent medication	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Study Drug Injection BAY 88-8223			1st															2nd														(3rd) [k]		
Physical exam	X																X														X	X	X
Vital signs / ECG		X		X		X											X		X		X										X		
Performance status		X															X														X	X	X
Hematology	X	X										X	X	X	X	X	X										X	X	X	X	X	X	X
Serum chemistry	X	X											X			X	X											X			X	X	X
PSA measurement [c]	X															X															X	X	X
Blood sampling: PK [d]		X		X	X	X		X		X							X		X	X	X		X		X								
Urine / faeces collection [e]		X		X		X											X		X		X												
Whole Body Counts [f]				X	X	X		X		X									X	X	X		X		X								
Whole Body Scan [g]				X	X	X		X		X									X	X	X		X		X								
Planar static spot views [g,h]				X	X	X		X		X									X	X	X		X		X								
CT	X																																
Body Scan [i]	X																																
^{18}F-Fluoride PET / CT [j]	X															X															X		
Adverse Events				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

AEs = adverse events; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; Inj = injection; PK = pharmacokinetics; PET = positron emission tomography; PSA = prostate specific antigen

a: A = After injection on Day 0.

b: For up to 2 days (48 hours) after each injection.

c: Every two months during the follow-up period.

d: Activity in blood samples was to be measured at baseline, and ～15, ～30 and ～45 minutes, and at 1 (± 15 minutes), 2 (± 15 minutes) and 4 (± 15 minutes) hours post-injection. Thereafter, daily until counts were no longer significant from background counts.

e: Activity counting of urine and faeces samples; 48-hour collection post-injection.

f: Whole body counts were to be performed immediately after BAY 88-8223 injection and thereafter every two hours during the first day and after that at least twice a day up to 48 hours.

g: Whole body scans and planar static images were to be performed within 4 hours after injection and then daily until Day 6, if applicable.

h: Spot conjugate (anterior-posterior) views of the abdomen, within 4 hours post-injection, to include lungs, heart, inferior liver, spleen, kidneys, gastrointestinal tract and lumbar vertebrae bone marrow for quantitative dosimetry.

i: ^{99m}Tc-Methyl diphosphonate whole body scan.

j: ^{18}F-Fluoride PET/CT scans to assess treatment response; before first injection (baseline), immediately before second injection and 6 weeks after second injection.

k: No patients received a third injection

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Table 9-1

2.7.6.2.3 成績

2.7.6.2.3.1　試験対象集団

2.7.6.2.3.1.1　被験者の内訳

6 例の被験者を本試験に組入れ、全例が 2 回の投与を完了した。

初回投与の 12 ヵ月後までの追跡調査期間中に 2 例が試験中止となった。他の 4 例については試験を完了した。試験中止例 2 例の中止理由は、死亡（転移性前立腺癌の悪化による死亡）及びその他の理由（体調不良のため 12 ヵ月間の追跡調査の来院不能）であった。

2.7.6.2.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

3 例の被験者において、治験実施計画書の適格性基準からの逸脱が確認された。

被験者番号 102：ビリルビンのわずかな高値が認められたが、他の肝機能検査値は基準を満たしていた。本被験者は他のすべての適格性基準を満たしていたため組入れ可能とされた。

被験者番号 103：前立腺癌の組織学的な確認なく組入れられた。本被験者は PSA 高値によって前立腺癌と診断された。直腸検査における T4 病変及び骨転移を有していた。このため適格であると判断された。

被験者 104：選択基準（2）の血清テストステロン値 50ng/dL 以下を満たさなかったが、適格性評価時点において組入れ可能と判断された。

その他、計画された時間範囲外の測定や評価の未実施に関する逸脱の要約を表 2.7.6.2- 2 に示す。

表 2.7.6.2- 2 治験実施計画書からの逸脱

Protocol Deviation	Number of Patients with Deviation in Time N=6	Number of Patients with Assessments not done N=6
Pre-injection PSA measurement taken outside scheduled time window[a]	3	1
Whole body scan recorded outside scheduled time windows[b]	3	6
Planar static spot views recorded outside scheduled time windows[b]	2	1
Vital signs recorded outside scheduled time windows[c]	4	1
Whole body count recorded outside scheduled time windows[d]	6	6
Collection of blood for activity measurements performed outside scheduled time windows[e]	6	6
ECGs recorded outside scheduled time windows[c]	3	2

a: Not within 2 hours before injection.
b: Not within the time windows as specified in the protocol.
c: Not within 2 hours prior to injection and/or not within 24 ± 4 hours and/or 48 ± 4 hours post-injection.
d: Not within 30 minutes prior to injection or if immediately after injection, not within 15 minutes post-injection.
e: Not within 30 minutes prior to injection and/or not within 15 ± 5 minutes, 30 ± 5 minutes and/or 45 ± 5 minutes post-injection.
Source: 5.3.3.2.2 A58309/Table 14-2

2.7.6.2.3.1.3 被験者の取扱い及び解析対象集団

試験に組入れた 6 例全例に BAY 88-8223 110kBq/kg を 6 週ごとに 2 回投与したため、6 例全例を安全性及び有効性の解析対象とした。

2.7.6.2.3.1.4 被験者背景

人口統計学的特性

試験に組入れられた 6 例のうち、5 例（83.3%）は白人、1 例（16.7%）はアジア人であった。本試験の被験者の年齢、体重、身長及び BMI の平均値±SD は、それぞれ 65.8±7.6 歳（範囲：57～77 歳）、83.3±17.1kg（範囲：65～110kg）、174.2±7.6cm（範囲：160～181cm）及び 26.3±3.5kg/m^2（範囲：22～32kg/m^2）であり、人口統計学的特性に大きな偏りはなかった。

ベースラインの疾患の状態

6 例（100%）の前立腺癌はいずれも腺がんであり、最初の診断からの平均罹患期間は 2.8 年であった。6 例中 4 例は最初の Gleason スコアが 7～10 であった。

ベースラインのECOG-PSは、3例が0、他の3例が1であった。

1例（被験者番号102）において、ベースラインに中等度の呼吸困難、中等度の咳嗽及び軽度の結膜炎の症状が認められた。軽度の結膜炎は本試験の組入れ日以降継続していた。

骨転移の詳細

被験者全体のベースラインの骨シンチグラフィに基づく病変の広がり程度（EOD）分類[a)]のグレード範囲は1～4であった。内訳は、EOD分類のグレード1が1例、グレード2が2例、グレード3が1例、グレード4が2例であった。ベースラインの腹部及び骨盤CTスキャンにおいて、6例はいずれも軟部組織の臓器転移を認めなかった。

1例（被験者番号101）において、^{18}F-PET／CTスキャンを完了できなかった。他の5例に関しては、ベースラインのスキャンにおいて原発性骨腫瘍は認められなかったが、いずれも骨盤、胸部及び脊椎などへの骨転移の存在が示された。また、^{18}F-PET／CTスキャンの結果から、被験者番号103、105及び106では、頭蓋骨、骨盤、脊椎、胸部及びすべての四肢への転移があり、骨転移の全身への広がりが確認された。

病歴及び合併症

ベースラインにおいて、6例中3例は前立腺癌以外の病歴を有していた。2例は1件以上の活動性の心血管又は呼吸器疾患（高血圧1例、高血圧、高コレステロール血症及び喘息1例）を有していた。また、1例は2件の非活動性の疾患（背部痛及び尿路症状）の病歴を有していた。複数の被験者（2例）が有していたベースラインの活動性の疾患は高血圧のみであった。

前立腺癌及び骨転移に対する前治療及び併用療法

試験開始前に化学療法を行っていた被験者は2例（33.3%）であった（被験者番号105：ミトキサントロン、被験者番号106：ドセタキセル）。すべての被験者が、BAY 88-8223投与前12週間以内に1種類以上のホルモン療法を行っており、ホルモン療法は試験期間中も継続された。試験期間中継続されたホルモン療法では、ゴセレリン投与が4例（被験者番号101、104、105及び106）と最も多かった。2例（33.3%）は試験開始前に放射線療法を行っていた（被験者番号102及び103）。

2.7.6.2.3.2　治験薬の投与状況

6例全例に対して、第1週及び第7週の第0日（投与日）にBAY 88-8223（110kBq/kg）の2回の投与を行った。各被験者の1回目及び2回目の投与量を表2.7.6.2- 3に示す。

a）EOD分類グレード1：集積部位が1～5部位、グレード2：集積部位が6～20部位、グレード3：集積部位が20部位より多いがスーパースキャン状態ではない、グレード4：スーパースキャン状態（放射能が概ね骨全体に広がり、集積部位がカウントできない）

表 2.7.6.2- 3　BAY 88-8223 の投与量（個別値）

Patient number	Visit	Body weight (kg)	BAY 88-8223 dose injected (kBq) [a]
101	Week 1, Day 0	73	7956
	Week 7, Day 0	73	8331
102	Week 1, Day 0	65	6597
	Week 7, Day 0	65	7083
103	Week 1, Day 0	75	8365
	Week 7, Day 0	78	8785
104	Week 1, Day 0	98	11061
	Week 7, Day 0	97	10619
105	Week 1, Day 0	110	12276
	Week 7, Day 0	111	12022
106	Week 1, Day 0	79	8983
	Week 7, Day 0	80	8840

a: Calculated as follows: Radioactivity in syringe before injection - Radioactivity in syringe after injection. The dose to be injected was 110kBq/kg b.w. Injected dose is within the range of ±10%.

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.2

2.7.6.2.3.3　有効性の結果

2.7.6.2.3.3.1　^{18}F-PET／CT で評価した腫瘍縮小効果

^{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。

2.7.6.2.3.3.2　PSA

本試験の初回及び 2 回目投与期並びに追跡調査期間における PSA 値の要約を表 2.7.6.2- 4 に示す。また、試験期間中の PSA 値の変化率の推移を図 2.7.6.2- 2 に示す。

すべての被験者のベースラインの PSA 値は 10ng/mL 以上であった。試験期間中の評価時点において、PSA 奏効（PSA 値が 50%以上の低下）を示した被験者は認められなかった。第 6 週において、1 例（被験者番号 105）で PSA 値の上昇（16.7%）が認められた。6 例中 4 例（被験者番号 101～104）では PSA 値がベースラインから第 12 週まで低下した。また、他の 2 例（被験者番号 105 及び 106）では PSA 値が第 12 週まで上昇した。

第 6 週及び第 12 週におけるすべての被験者（6 例）の PSA 値の平均変化率は、それぞれ－1.7%及び－17.2%であった。

追跡調査期間中、PSA 値は徐々に上昇し、第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月の PSA 値の平均上昇率は、それぞれ 45%（5 例）及び 221%（4 例）であった。

第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月において、3 例の PSA 値がベースライン（初回又は 2 回目投与前値）から上昇した（被験者番号 102、104 及び 106）。

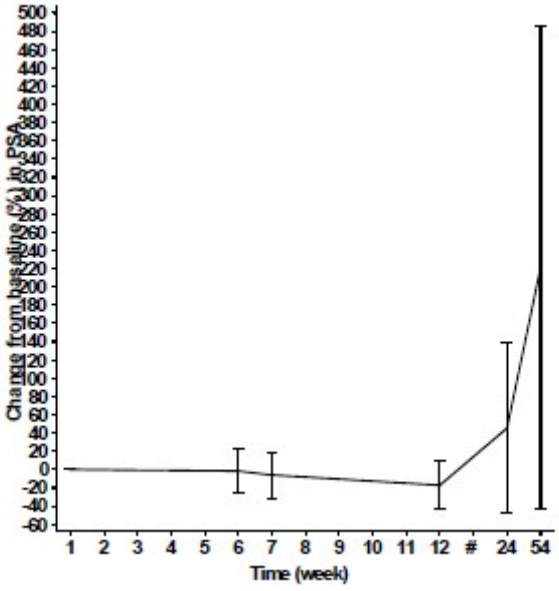
表 2.7.6.2- 4　試験期間中の PSA 値

			BAY 88-8223 110kBq/kg b.w. N=6		
Time	n	Mean (SD) (ng/mL)	Range [a] (ng/mL)	Mean Change (SD)	Mean % Change (SD)
Period 1, Pre-injection	6	299.3 (202.0)	77～535		
Week 6	5	308.8 (261.3)	49～674	14.2 (84.8)	-1.7 (24.7)
Period 2, Pre-injection	6	286.8 (223.0)	54～649	-12.5 (89.7)	-6.0 (25.2)
Week 12	6	261.7 (208.6)	51～607	-37.7 (99.6)	-17.2 (26.3)
Month 6	5	396.8 (367.7)	66～965	142.2 (297.0)	45.4 (93.7)
Month 12	4	833.0 (904.6)	37～1885	648.5 (781.4)	220.8 (264.2)

a: All values were within detectable limits.

Note: Baseline was Week 1, Day 0.

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Table 14-17, Table 14-18



Note: First and second injections were performed at Week 1 and Week 7, respectively. Baseline was pre-injection Week 1. Vertical lines represent standard deviation limits.

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Figure 14-1

図 2.7.6.2- 2　試験期間中の PSA 値の平均変化率の推移

2.7.6.2.3.4　安全性の結果

2.7.6.2.3.4.1　有害事象

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。悪心、疲労及び骨痛の発現割合が高かった（各 2 例、33.3%）。

有害事象と治験薬との関連については「関連性は考えにくい」、「関連があるかもしれない」及び「おそらく関連あり」に分類した。

2 例以上の被験者で認められた治験薬と「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は、悪心（2 例、33.3%）のみであった。

追跡調査期間中に 1 例（被験者番号 103）が死亡した。また、12 週間の投与期間中に 2 例（被験者番号 103 及び 105）が重篤な有害事象（SAE）のため入院となった。

1 例（被験者番号 103）で認められたヘモグロビン値の変動は臨床的に意味があると治験責任（分担）医師により判定された。その後、本事象は、SAE として報告された。その他の血液学的検査において臨床的に意味のある変動は認められなかった。

その他重大な有害事象は認められず、また有害事象による中止症例もなかった。

2.7.6.2.3.4.2　死亡及び重篤な有害事象

試験期間中に発現した死亡及び SAE の一覧を表 2.7.6.2- 5 に示す。

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。被験者番号 103 は、BAY 88-8223 110kBq/kg の初回投与 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。

また、2 例（被験者番号 103 及び 105）に SAE が発現した。発現した SAE は、被験者番号 103 の初回投与後に発現した貧血（発現後 2 日目に回復）及び被験者番号 105 の初回投与後に発現した疼痛－胸部／胸郭（発現後 2 日目に回復）であった。これらの死亡及び SAE については、表 2.7.6.2- 5 に詳細を示す。

表 2.7.6.2- 5　試験期間中に発現した死亡及び SAE の一覧

Patient number	SAE		Duration (days)	Highest CTC Grade	Relationship to BAY 88-8223	Outcome
103	Anaemia	貧血	2	2	Possible	Recovered
	Disease progression (death)	病勢進行（死亡）	1	5	Unlikely	Death
105	Pain - chest/thorax	疼痛-胸部/胸郭	2	3	Possible	Recovered

CTC = common toxicity criteria; SAE = serious adverse event

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.2

2.7.6.2.3.4.3 臨床検査値

2.7.6.2.3.4.3.1 血液学的検査

1 例（被験者番号 103）において、ヘモグロビン値の臨床的に意味のある異常が認められた。その後、本被験者に関しては、SAE として貧血が報告された。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（5.3.3.2.2 A58309/Table 14-26 参照）。

2.7.6.2.3.4.3.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査値において、臨床的に意味のある異常は認められなかった（5.3.3.2.2 A58309/Table 14-28 参照）。

2.7.6.2.3.4.3.3 総 ALP の変動

骨型 ALP は骨転移の活性のマーカーとして知られている。試験期間中の総 ALP 値を表 2.7.6.2- 6 に示す。

BAY 88-8223 の初回及び 2 回目投与後において、総 ALP 値の低下が認められた。初回投与後 6 週時及び 2 回目投与後 6 週時（第 12 週）のベースラインからの総 ALP 値の平均変化率は、それぞれ－34.9%及び－45.3%であった。追跡調査期間の第 6 ヵ月の総 ALP 値は、ベースラインに対して平均で 9.1%低下した。一方、第 12 ヵ月では総 ALP 値の上昇が認められた（ベースラインに対する平均変化率：140.8%）（表 2.7.6.2- 6）。この結果は、BAY 88-8223 投与が総 ALP 値に対して影響を与えることを示唆しており、投与期のすべての被験者において総 ALP 値の低下が認められた。この総 ALP 変動は骨転移のマーカーである骨型 ALP の変動を反映していると思われる。

表 2.7.6.2- 6 試験期間中における総 ALP 値

		BAY 88-8223 110kBq/kg b.w. N=6			
Time	n	Mean (SD) (ng/mL)	Range (ng/mL)	Mean Change (SD)	Mean % Change (SD)
Pre-treatment	6	252.5 (280.3)	50～761		
Period 1, Week 1	6	267.8 (306.8)	59～842		
Period 1, Week 6	5	183.2 (172.4)	40～406	-123.0 (217.9)	-34.9
Period 2, Week 7	6	149.7 (142.6)	39～358	-118.2 (205.9)	-36.6
Period 2, Week 9	5	131.2 (123.8)	35～275	-164.0 (229.3)	-49.1
Period 2, Week 12	6	120.3 (108.8)	34～290	-147.5 (231.8)	-45.3
Follow-up 1	3	240.3 (295.0)	48～580	-85.3 (153.6)	-9.1
Follow-up 2	3	682.3 (911.3)	73～1730	482.3 (742.4)	140.8

Note: baseline was Week 1, Day 0.

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Table 14-27

2.7.6.2.3.4.4 バイタルサイン及びその他の安全性項目

初回投与の投与 24 及び 48 時間後の収縮期及び拡張期血圧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 回目の投与の投与 24 及び 48 時間後の収縮期及び拡張期血圧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。また、第 12 週の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、＋9.6mmHg/＋5.6mmHg であった（5.3.3.2.2　A58309/Table 14-32 参照）。本試験では被験者数が少なく、収縮期及び拡張期血圧の平均値に関する傾向を明確にできなかった。

試験期間中の理学的検査において、ベースラインからの変化を認めた被験者はいなかった（5.3.3.2.2　A58309/Table 14-33 参照）。

2.7.6.2.3.4.5　全身状態（ECOG-PS）

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（5.3.3.2.2　A58309/Table 12.8、Table 14-11、Table 14-34 参照）。

2.7.6.2.3.4.6　心電図

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（5.3.3.2.2　A58309/Table 14-35 参照）。

2.7.6.2.3.4.7　晩期毒性

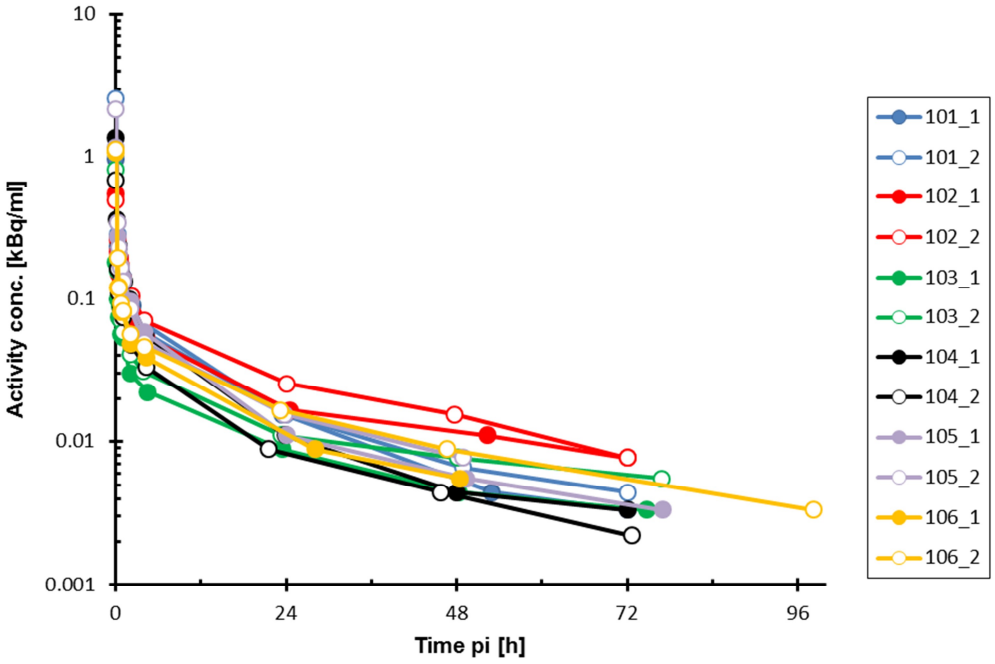
追跡調査期間中に新たに急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍又は他の疾患と診断された被験者は認められなかった。

2.7.6.2.3.5　薬物動態の結果

2.7.6.2.3.5.1　血液及び血漿中の放射能濃度

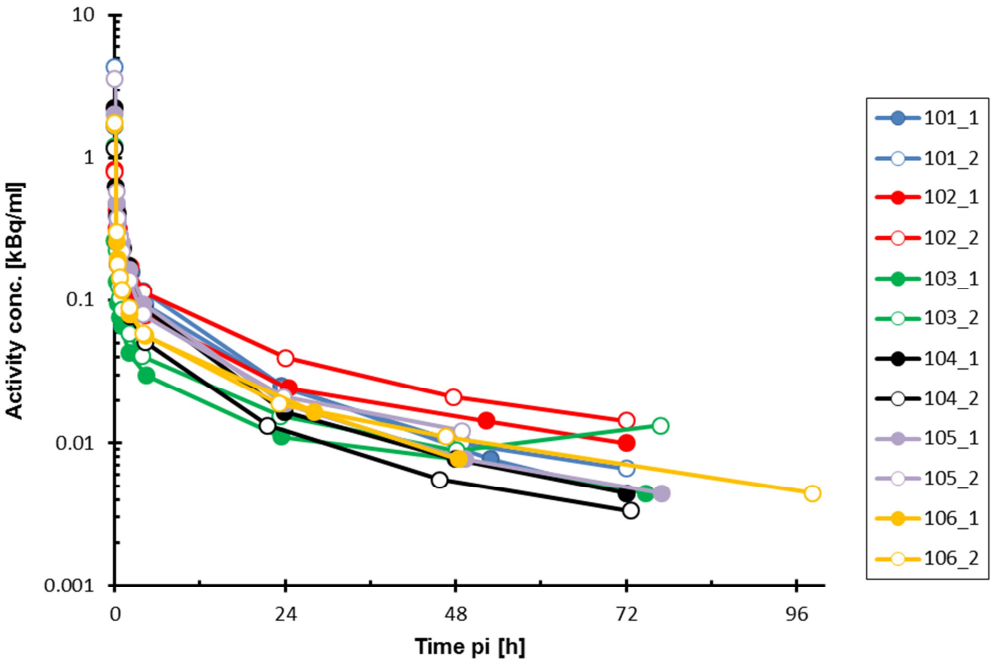
初回及び 2 回目投与 0（投与直後）、15、30、45 分、1、2、4 時間後、及び 1（±4 時間）、2（±1 日）、4（±1 日）及び 6 日（±1 日）後に血液検体を採取した。各被験者の各投与後における血液及び血漿中放射能濃度の時間推移をそれぞれ図 2.7.6.2- 3 及び図 2.7.6.2- 4 に示す。

血液中からの消失及び体内分布の結果（2.7.6.2.3.6 参照）から、放射能の一部は速やかに骨に取り込まれ、一部は小腸を介して速やかに腸管内に排出され腸管内容物に取り込まれることが示唆された。血液及び血漿中放射能濃度の時間推移の結果から、放射能濃度消失には、終末相を含めると 4 つの消失相が認められた。



Source: 5.3.3.2.2　A58309/Figure 11-1

図 2.7.6.2- 3　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の血液中放射能濃度の推移（個別値）



Source: 5.3.3.2.2　A58309/Figure 11-2

図 2.7.6.2- 4　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の血漿中放射能濃度の推移（個別値）

血液及び血漿中放射能濃度からノンコンパートメントモデル解析によって得られた薬物動態学的パラメータの平均値を表 2.7.6.2- 7 に示す。

投与直後の消失半減期は、投与初期の採血ポイント数が限られていたため推定値を算出できなかったが、およそ 2～4 分であると考えられた。第 2、3 及び 4 相での消失半減期は、それぞれ約 10 分、2 及び 30 時間と推定された。また、投与直後の分布相における採血ポイント数が限られていたため、血液又は血漿中での初濃度（C_0）が低く見積もられた。そのため、中央コンパートメント分布容積（V_c）の推定値よりも、実際の V_c は小さくなり、血液量に近づくと考えられる。

表 2.7.6.2- 7　血液中及び血漿中放射能の薬物動態学的パラメータ（平均値±SD）

	Blood	Plasma
AUC (kBq･h/mL)	1.66 ± 0.45	2.51 ± 0.80
CL (L/h)	6.1 ± 2.1	4.1 ± 1.5
V_c (L)	12.6 ± 8.2	8.1 ± 6.0
V_d (L)	273 ± 117	170 ± 69
$t_{1/2,\ 1st}$ (h)[a]	ND	ND
$t_{1/2,\ 2nd}$ (h)	0.16 ± 0.04	0.17 ± 0.01
$t_{1/2,\ 3rd}$ (h)	2.0 ± 0.2	1.7 ± 0.1
$t_{1/2,\ 4th}$ (h)	31.7 ± 7.7	28.9 ± 4.8

V_c: central volume of distribution, V_d: apparent volume of distribution (calculated based on the 4th elimination phase)

a: $t_{1/2,1st}$ is not determined (ND) due to limited number of sampling points within the initial distribution phase.Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.13

2.7.6.2.3.5.2　　放射能の尿中及び糞中排泄

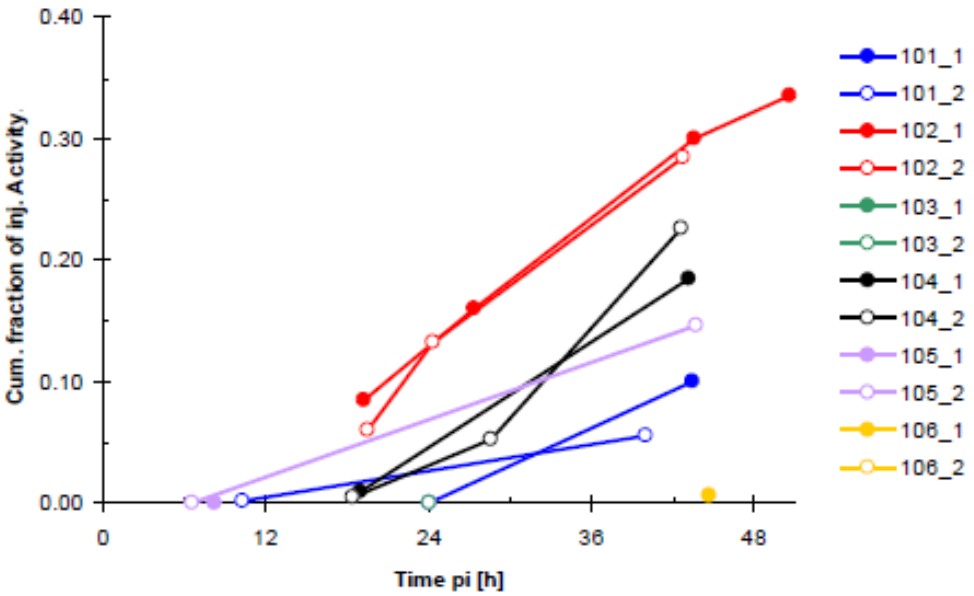
糞中排泄

糞中放射能測定用の検体採取は初回及び 2 回目投与の投与 48 時間後まで行った。各被験者の糞中への放射能の累積排泄率の推移を図 2.7.6.2- 5 に示す。累積排泄率は、各評価時点までの累積糞中排泄放射能量を投与放射能量で除して算出した。

投与 24 時間後までの糞中排泄率（平均値±SD）は 2±5%（範囲：1%未満～13%）であった。また、投与 48 時間後（退院時）までの累積糞中排泄率は 13±12%（範囲：1%未満～34%）であった。累積糞中排泄率は、最終の検体採取時点まで増加した。全身放射能量の推移（図 2.7.6.2- 7 及び図 2.7.6.2- 8 参照）から、放射能の糞中への排泄は、各被験者の退院後も続いていたと考えられる。

糞中排泄は、体内からの放射能の主要な消失経路であった。排便頻度は通常 1 日 1 回から週 1 回の範囲であり、被験者間で放射能の消化管通過速度に大きなばらつきがみられた。

全身放射能の残存率の時間推移は、骨への残存と試験期間中の排便の頻度によって主に影響を受けると考えられる。



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

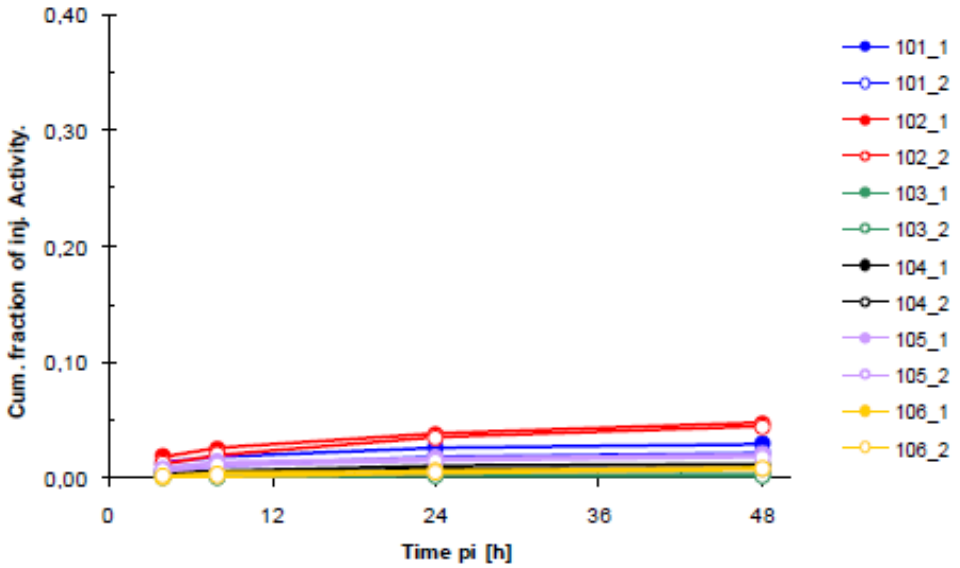
Source: 5.3.3.2.2　A58309/Figure 11-3

図 2.7.6.2- 5　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の累積糞中排泄率（個別値）

尿中排泄

尿中の放射能測定用の検体採取は初回及び 2 回目投与の投与 48 時間後まで行った。各被験者における放射能の尿中への累積排泄率の推移を図 2.7.6.2- 6 に示す。累積排泄率は、各評価時点までの累積尿中排泄放射能量を投与放射能量で除して算出した。

投与 24 時間後までの尿中排泄率（平均値±SD）は 2±1%（範囲：1%未満～4%）であった。また、投与 48 時間後（退院時）までの累積尿中排泄率は 2±2%（範囲：1%未満～5%）であった。測定時点ごとの放射能の尿中排泄率は、被験者の入院期間中（投与 48 時間後まで）減少傾向を示したことから、退院後の放射能の尿中排泄はごくわずかであると考えられた。



Both Injections; “_1” Denoting First Injection and “_2” Denoting Second Injection.
Data Points for 103_1 and 103_2 Overlap.
Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 11-4

図 2.7.6.2- 6　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の累積尿中排泄率（個別値）

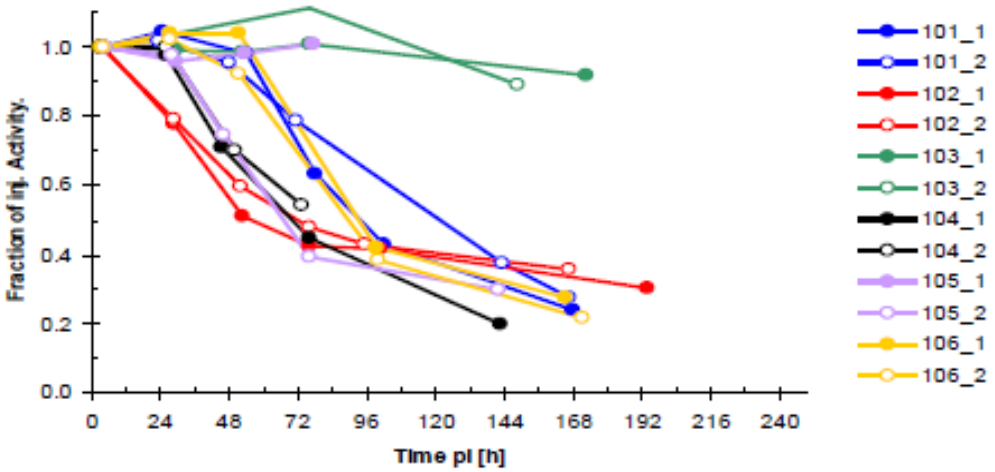
2.7.6.2.3.6　体内分布

2.7.6.2.3.6.1　全身の放射能

各被験者において、2 回の BAY 88-8223 投与後にガンマカメライメージング及び 2m アーク検出器で測定した全身放射能（投与放射能量に対する割合）の時間推移を、それぞれ図 2.7.6.2-7 及び図 2.7.6.2- 8 に示す。

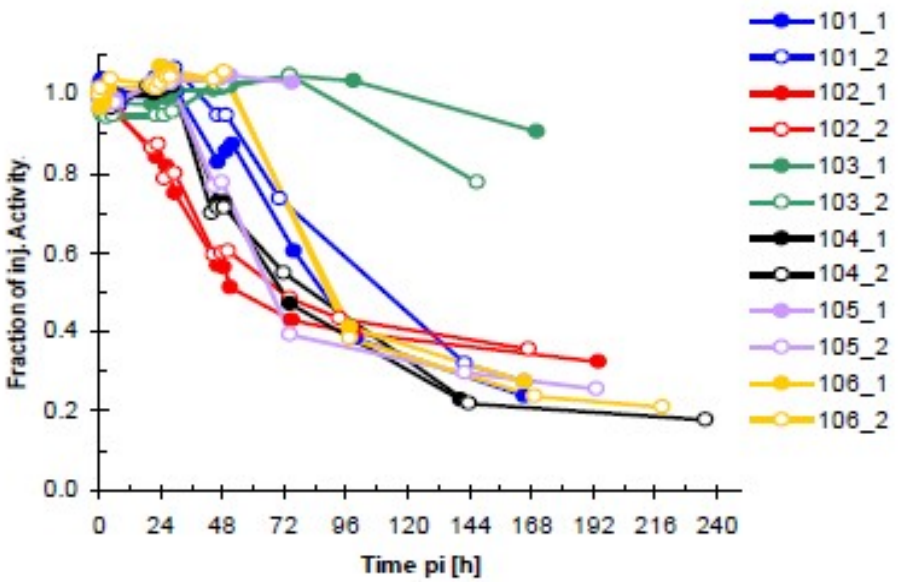
それぞれの測定法に基づく全身放射能残存率の時間推移曲線は、ほぼ同様であった。被験者番号 103 の放射能残存率が測定期間を通して高かった。被験者番号 103 の結果に関しては、骨への分布率が高く、かつ測定期間中の糞中及び尿中への放射能の排泄が少なかったことによるものであると考えられた。被験者番号 103 は、^{99m}Tc-MDP シンチによる評価において、広範な骨への転移が認められた（スーパースキャン）。

ガンマカメライメージング法により被験者の放射能の定量化を行った。定量可能な放射能の取り込みが認められた臓器を関心領域（ROI）とした。イメージング法により定量可能な放射能の取り込みが認められた臓器又は器官は、全身（WB）、骨、小腸（SI、小腸壁及び内容物を含む）、大腸上部（ULI、大腸壁及び内容物を含む）及び大腸下部（LLI、大腸壁及び内容物を含む）であった。



Both Injections; “_1” Denoting First Injection and “_2” Denoting Second Injection.
Note that patient 105 did not Return for Imaging After Day 3 Following the First Injection.
Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 11-5

図 2.7.6.2- 7　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の全身放射能残存率の時間推移：ガンマカメライメージング法による測定（個別値）



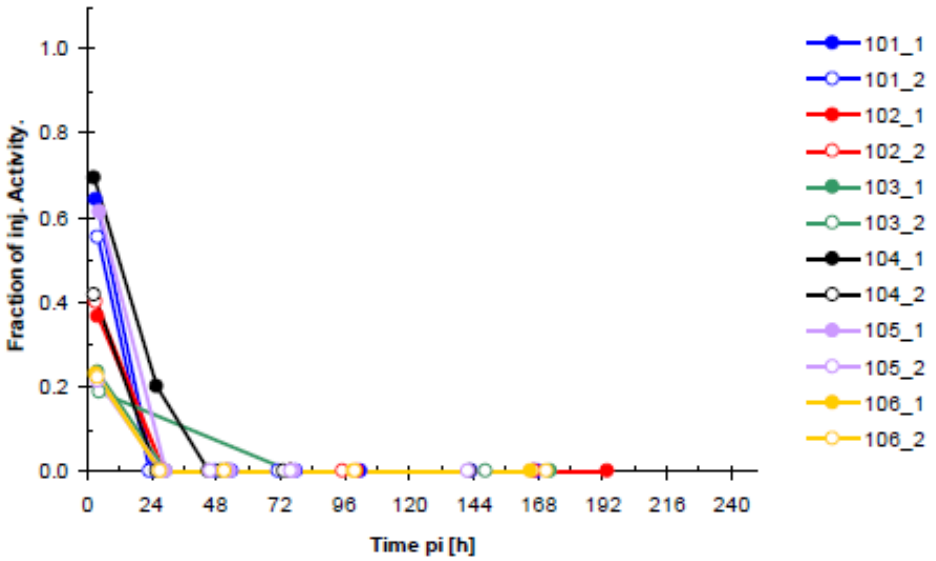
Both Injections; “_1” Denoting First Injection and “_2” Denoting Second Injection.
Note that patient 105 did not Return for Imaging After Day 3 Following the First Injection.
Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 11-6

図 2.7.6.2- 8　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の全身放射能残存率の時間推移：2m アーク検出器による測定（個別値）

2.7.6.2.3.6.2　　腸管内の放射能

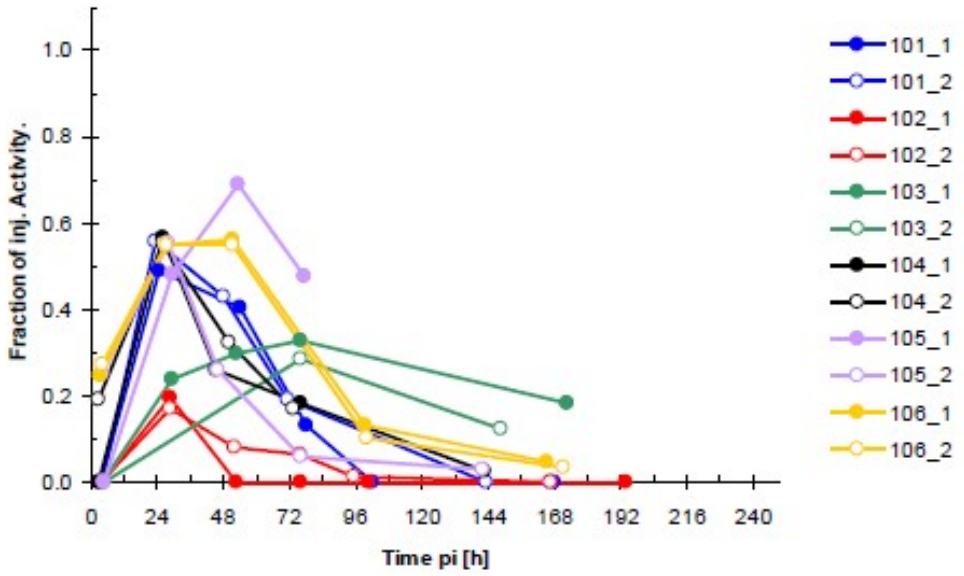
各被験者において 2 回の BAY 88-8223 投与時の小腸、大腸上部及び大腸下部での放射能残存率の推移をそれぞれ図 2.7.6.2- 9、図 2.7.6.2- 10 及び図 2.7.6.2- 11 に示す。

投与放射能の 49±16%（平均値±SD、範囲：19%～69%）が投与 4 時間後までに消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部）に排出された。投与 24 時間後には、小腸内放射能の大部分は大腸に移行した。ほとんどの被験者において、投与 24 時間後に大腸上部の放射能量が最大となり、投与 24～72 時間後には大腸下部の放射能量が最大となった。腸管の各部位での放射能の通過速度は、被験者の腸管蠕動に依存するため、大きな個体間変動を示した。被験者番号 103 に関しては、初回投与後の放射能測定期間中の糞便検体が採取されず（排便なし）、2 回目投与後についても 1 検体のみの採取であった。このため、本被験者に関しては、評価期間中の腸管内放射能量はほぼ一定であった。



Both Injections; “_1” Denoting First Injection And “_2” Denoting Second Injection.
Note that patient 105 did not Return for Imaging After Day 3 Following the First Injection.
Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 11-7

図 2.7.6.2- 9　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の小腸内残存率の時間推移（個別値）

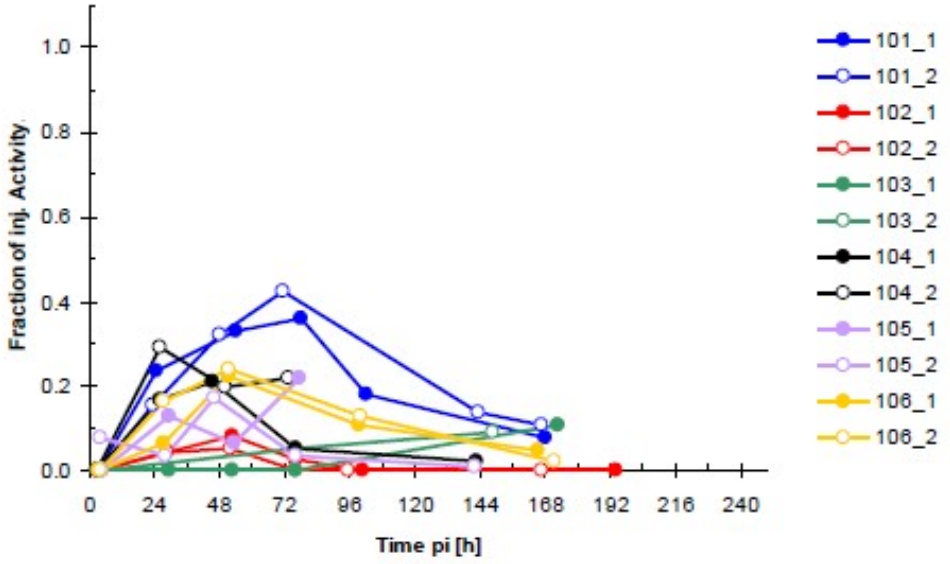


Both Injections; "_1" Denoting First Injection and "_2" Denoting Second Injection.

Note that patient 105 did not Return for Imaging After Day 3 Following the First Injection.

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 11-8

図 2.7.6.2- 10　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の大腸上部内残存率の時間推移（個別値）



Both Injections; "_1" Denoting First Injection and "_2" Denoting Second Injection.

Note that patient 105 did not Return for Imaging After Day 3 Following the First Injection.

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 11-9

図 2.7.6.2- 11　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の大腸下部内残存率の時間推移（個別値）

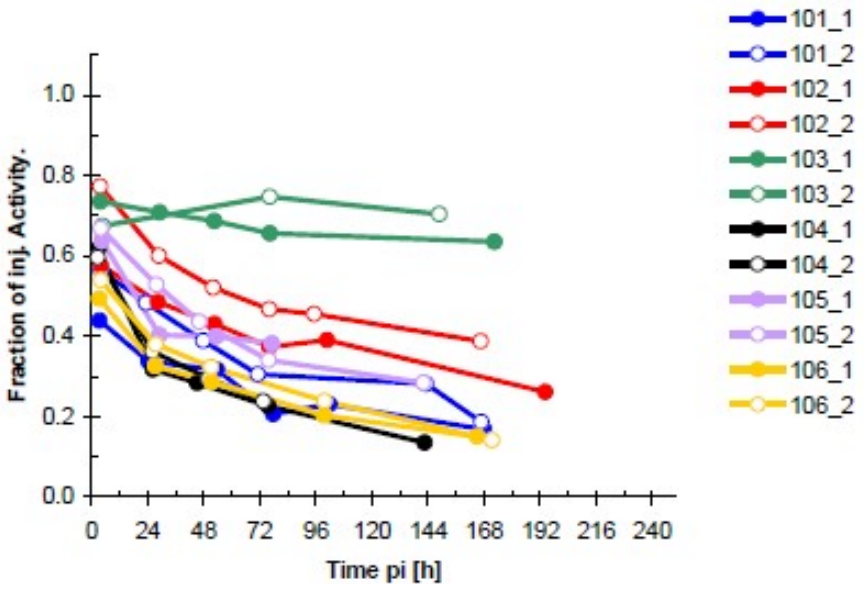
2.7.6.2.3.6.3　　骨の放射能

骨の放射能は、頭部及び両下肢における単位重量当たりの平均放射能濃度として算出した。全身骨の放射能量は、単位重量当たりの平均放射能濃度に全身骨の重量を乗じて算出した。骨へのラジウム 223 の取り込みを測定するために頭部及び両下肢を選定したのは、腸管及び腫瘍部位での放射能の影響を避けるためである。

各被験者の骨中放射能残存率の時間推移を図 2.7.6.2- 12 に示す。

放射能は、速やかに骨に取り込まれた。投与放射能に対する投与 4 時間後に骨に取り込まれた放射能の割合（平均値±SD）は、61±10%（範囲：44%～77%）であった。骨シンチグラフィでスーパースキャンを示した被験者（番号 103、EOD グレード 4）を除くすべての被験者において、骨中放射能は同様の速度で減少した。被験者番号 103 では、骨中放射能は試験期間を通して高かった。これは、本被験者の全身骨の放射能算出に用いた骨（頭部及び両下肢）においても骨転移が広範に進展していたためと考えられる。被験者番号 106 も EOD グレード 4 であったが、投与後の骨に取り込まれた放射能は少ない方であった。本被験者は骨全体に広範なびまん性病変を有していた。

初回及び 2 回目投与後の投与放射能に対する骨中放射能量の時間推移は、すべての被験者においてほぼ同様であった。



Both Injections; “_1” Denoting First Injection and “_2” Denoting Second Injection.
Note that patient 105 did not Return for Imaging After Day 3 Following the First Injection.
Source: 5.3.3.2.2 A58309/Figure 11-10

図 2.7.6.2- 12　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の放射能の骨中残存率の時間推移（個別値）

2.7.6.2.3.6.4　　他の臓器又は組織の放射能

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

2.7.6.2.3.7　線量測定

2.7.6.2.3.7.1　　累積放射能及び滞留時間

血液及び血漿中の累積放射能濃度の算出値及び評価対象臓器の滞留時間を表 2.7.6.2- 8 に示す。表 2.7.6.2- 8 に示されていない臓器に関しては、放射能の分布がなく、滞留時間がごくわずか（実質的に 0）であったと考えられる。

全身滞留時間に関しては、被験者番号 103 で 2 回の投与時のいずれにおいても滞留時間が他の被験者より極めて長かった。また、被験者番号 103 では、骨の滞留時間（赤色骨髄、皮質骨、海綿骨の滞留時間）も他の被験者に比べて長かった。本被験者は、骨転移が広範に進展（^{99m}Tc-MDP スキャンにおいてスーパースキャン）していたためと考えられる。

また、被験者番号 105 の初回投与についても全身滞留時間が他の被験者より明らかに長く、その他の部位の滞留時間（表 2.7.6.2- 8 の各臓器の滞留時間の合計と全身の滞留時間の差から算出）も他の被験者よりも長いものであった。これらは、本被験者の初回投与後に得られた画像データが投与 72 時間後までのデータのみであり、72 時間目以降の画像データが欠測していたことに起因すると考えられた。すべての画像データが得られた本被験者の 2 回目投与後の滞留時間は、他の被験者（被験者番号 103 を除く）の全身滞留時間の値と同様であった。

以上のことから、被験者番号 103 のデータ及び被験者番号 105 の初回投与後のデータについては、吸収線量の平均値の算出から除外した。

表 2.7.6.2- 8 BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の血液及び血漿中の累積放射線濃度、並びに各臓器の滞留時間の要約

Tissue	Cumulated activity concentration (MBq·h/mL)											
	101_1 [a]	101_2	102_1	102_2	103_1	103_2	104_1	104_2	105_1	105_2	106_1	106_2
Whole blood (BL) [b]	1.29E-03	1.39E-03	1.69E-03	2.22E-03	7.43E-04	1.10E-03	1.13E-03	7.69E-04	1.20E-03	1.47E-03	9.35E-04	1.45E-03
Plasma (PL) [b]	2.21E-03	2.20E-03	2.36E-03	3.37E-03	1.05E-03	1.45E-03	1.86E-03	1.14E-03	1.93E-03	2.15E-03	1.81E-03	1.69E-03
	Residence time (h)											
Cortical bone (CortB)	2.06E+01	2.19E+01	3.43E+01	4.98E+01	9.32E+01	5.12E+01	1.65E+01	1.62E+01	5.33E+01	3.52E+01	1.98E+01	1.98E+01
Trabecular bone (TrabB)	3.33E+01	3.55E+01	5.54E+01	8.04E+01	1.51E+02	8.27E+01	2.67E+01	2.62E+01	8.61E+01	5.68E+01	3.20E+01	3.21E+01
Red marrow (RM)	1.25E-01	1.18E-01	1.61E-01	2.13E-01	5.60E-02	7.37E-02	7.51E-02	4.79E-02	7.04E-02	7.86E-02	9.06E-02	8.55E-02
Small intestine (SI)	6.77E+00	5.37E+00	4.51E+00	5.10E+00	3.00E+00	1.16E+01	1.20E+01	4.88E+00	7.57E+00	2.52E+00	2.74E+00	2.62E+00
Upper large intestine (ULI)	2.36E+01	2.84E+01	4.46E+00	7.22E+00	4.73E+01	1.34E+01	2.56E+01	2.76E+01	5.17E+01	2.37E+01	4.17E+01	3.95E+01
Lower large intestine (LLI)	3.15E+01	3.79E+01	6.56E+00	2.05E+00	3.06E+01	1.44E+01	1.13E+01	8.37E+01	7.78E+01	7.06E+00	1.65E+01	1.83E+01
Liver (LI)	3.77E-01	3.58E-01	4.86E-01	6.44E-01	1.70E-01	2.23E-01	2.27E-01	1.45E-01	2.13E-01	2.38E-01	2.74E-01	2.59E-01
Kidney (KI)	6.32E-02	6.00E-02	8.14E-02	1.08E-01	2.84E-02	3.74E-02	3.81E-02	2.43E-02	3.57E-02	3.98E-02	4.59E-02	4.34E-02
Heart wall (HW)	8.23E-03	8.46E-03	1.30E-02	1.59E-02	4.50E-03	6.39E-03	8.51E-03	5.42E-03	7.98E-03	8.90E-03	1.03E-02	9.69E-03
Heart content (HC)	8.11E-02	8.33E-02	1.28E-01	1.57E-01	4.44E-02	6.30E-02	5.08E-02	3.62E-02	4.92E-02	6.00E-02	5.21E-02	8.20E-02
Blood content (BLCont)	1.03E-01	1.49E-01	1.66E-01	2.45E-01	2.86E-02	2.25E-02	5.52E-02	4.62E-02	4.13E-02	5.96E-02	4.65E-02	3.35E-02
Whole body (WB)	1.05E+02	1.09E+02	1.07E+02	1.20E+02	3.02E+02	2.35E+02	7.86E+01	8.66E+01	3.93E+02	9.90E+01	1.13E+02	1.00E+02
Rest of body (RB) [c]	0.00E+00	0.00E+00	1.13E+00	0.00E+00	0.00E+00	6.12E+01	0.00E+00	0.00E+00	1.16E+02	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00

a: The first three digits designate patient number and the last digit designates injection number, for example, 101_1 corresponds to injection 1 for patient No. 101.

b: Blood and plasma cumulated activity concentrations (CAC) are in units of MBq·h/mL.

c: RB is rest of body calculated as the difference between the whole-body (WB) and the sum of each organ's residence time. Negative values are replaced by zero.

Source: 5.3.3.2.2 A58309/Table 11-2

2.7.6.2.3.7.2　　吸収線量

各臓器の吸収線量の平均値を表 2.7.6.2- 9 に示す。吸収線量は OLINDA/EXM を用いて推定した。親核種及びそれぞれの子孫核種の線量推定のために OLINDA プログラムを 7 回実行した。子孫核種は親核種が壊変した部位で壊変すると考えられるため、各時点で同じ滞留時間のデータセットを用いた。各臓器での吸収線量は、各臓器でのラジウム 223 の壊変系における各子孫核種の生成量で重み付けし、それらを合計することで推定した。

骨形成細胞、赤色骨髄及び大腸壁下部では吸収線量が高く、それぞれ 1.15、0.139 及び 0.0465Gy/MBq であった。

本試験では、ラジウム 223（投与する注射液は親核種であるラジウム 223 と平衡状態にある子孫核種からなる）が投与されるので、核種の選別など何らかの処理を行うことは実際的ではなく、投与時点における子孫核種の影響の計算は、以下の仮定に基づいて行った。

ラドン 211 は肺で壊変すると仮定し、また放出されたアルファ線及びベータ線が肺で完全に吸収されると仮定した。

鉛 211 は赤血球に局在すると仮定し、血液中で壊変が起こると考えられるため、標的臓器である赤色骨髄中にある血液画分を壊変部位とした。

ビスマス 211 は、腎臓に局在すると仮定し、すべての壊変が腎臓で起こるとした。このため、放出されたエネルギーが腎臓で完全に吸収されると仮定して、腎臓におけるアルファ線及びベータ線の吸収量を算出した。

投与時にラジウム 223 と平衡状態で存在する子孫核種を考慮して算出した吸収線量は、ラジウム 223 自体の吸収線量のみを評価した場合に比べ、極めてわずかしか増加しなかった。このことは、注射液中に存在する子孫核種の重要臓器での吸収線量に対する寄与は、無視できる程度であることを示している。

表 2.7.6.2- 9　BAY 88-8223 初回及び 2 回目投与後の各臓器の吸収線量（平均値）[a]

	Individual emission contributions (Gy/MBq)			Total	CV	Organ Dose in a 73-kg Adult given 55kBq/kg
Target organ	Alpha	Beta	Gamma	(Gy/MBq)	(%)	Gy
Adrenals	0.00E+00	2.35E-05	9.41E-05	0.00012	56	0.0005
Brain	0.00E+00	2.35E-05	7.52E-05	0.00010	80	0.0004
Breasts	0.00E+00	2.35E-05	2.53E-05	0.00005	120	0.0002
Gallbladder wall	0.00E+00	2.35E-05	2.05E-04	0.00023	14	0.0009
LLI wall	0.00E+00	4.56E-02	8.49E-04	0.04645	83	0.187
Small intestine wall	3.19E-03	3.60E-03	4.71E-04	0.00726	45	0.0292
Stomach wall	0.00E+00	2.35E-05	1.15E-04	0.00014	22	0.0006
ULI wall	0.00E+00	3.15E-02	8.24E-04	0.03232	50	0.130
Heart wall	1.61E-03	7.07E-05	4.67E-05	0.00173	42	0.0069
Kidneys	2.99E-03	1.08E-04	1.06E-04	0.00320	36	0.0129
Liver	2.79E-03	1.02E-04	8.22E-05	0.00298	36	0.0119
Lungs	0.00E+00	2.35E-05	4.85E-05	0.00007	90	0.0003
Muscle	0.00E+00	2.35E-05	9.54E-05	0.00012	41	0.0005
Ovaries	0.00E+00	2.35E-05	4.62E-04	0.00049	40	0.0019
Pancreas	0.00E+00	2.35E-05	8.82E-05	0.00011	43	0.0004
Red marrow [b]	1.32E-01	6.42E-03	2.02E-04	0.13879	41	0.557
Osteogenic cells	1.14E+00	1.49E-02	2.98E-04	1.15206	41	4.63
Skin	0.00E+00	2.35E-05	4.86E-05	0.00007	79	0.0003
Spleen	0.00E+00	2.35E-05	6.65E-05	0.00009	54	0.0004
Testes	0.00E+00	2.35E-05	5.96E-05	0.00008	59	0.0003
Thymus	0.00E+00	2.35E-05	3.35E-05	0.00006	109	0.0002
Thyroid	0.00E+00	2.35E-05	4.80E-05	0.00007	96	0.0003
U. bladder wall	3.71E-03	1.61E-04	1.56E-04	0.00403	63	0.0162
Uterus	0.00E+00	2.35E-05	2.32E-04	0.00026	28	0.0010
Whole body	2.22E-02	8.08E-04	1.19E-04	0.02311	16	0.0928

Note that absorbed doses were calculated using OLINDA-EXM for all organs except for the intestines (small and large intestines), red marrow, bone/osteogenic cells. For these organs additional assumptions were made to account for the limited radiation range of alpha particles.

a: Patient 103 both injections (103_1, 103_2) and patient 105 first injection (105_1) excluded.

b: Average red marrow absorbed dose cannot be used to predict toxicity; the majority of marrow cells will get less than the average absorbed dose.

Source: 5.3.3.2.2　A58309/Appendix 16.1.15 Table 8

2.7.6.2.4 結論

骨転移を有する CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 投与時の線量測定、体内分布、薬物動態、安全性及び有効性を検討するための単施設、非盲検試験を実施した。本試験において組入れられた被験者 6 例に対して BAY 88-8223（110kBq/kg）を 6 週ごとに 2 回投与した。6 例全例が治験薬の 2 回の投与を完了し、これら 6 例の被験者全例を安全性及び有効性の解析に含めた。

本試験の成績から以下の結論が得られた。

- BAY 88-8223 投与後、血液中放射能濃度は速やかに減少し、放射能は主に骨及び腸管内に分布した。

- 主要排泄経路は糞中であった。
- 尿中の放射能濃度は低く、腎臓における吸収線量は低かった。
- ガンマカメライメージングにおいて、心臓、肝臓、胆嚢、腎臓、膀胱、胃及び脾臓などの臓器への放射能の特異的な取り込みは認められなかった。
- BAY 88-8223 投与後、骨転移に関連する骨表面の骨形成細胞に吸収線量の大部分が認められた。
- 非骨格系臓器への吸収線量は、毒性発現レベルよりも十分に低かった。
- 骨（骨形成細胞）及び赤色骨髄の吸収線量は、それぞれ 1.15Gy/MBq 及び 0.139Gy/MBq であった。
- 主な排泄経路である腸管の吸収線量は、小腸壁が 0.00726Gy/MBq、大腸壁上部が 0.0323Gy/MBq 及び大腸壁下部が 0.00465Gy/MBq と低かった。
- 赤色骨髄及び骨形成細胞の吸収線量の推定値は明らかに高かったが、これらの臓器又は器官における吸収線量が高いことと BAY 88-8223 の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の安全性データとは必ずしも一致した結果ではなかった。この結果から、これらの臓器又は器官における吸収線量の推定値は、アルファ線放出の範囲や空間分布に対する細胞の立体配置に関する前提条件を単純化したため、過大評価された可能性が考えられる。
- BAY 88-8223 を 6 週ごとに 2 回投与したとき、わずかに血液毒性がみられたものの、おおむね忍容性は良好であった。
- 試験期間中に 6 例中 1 例が転移性前立腺癌の病勢進行によって死亡した。本事象については、治験薬との関連性は考えにくいと判断された。
- 本試験において、晩期毒性は認められなかった。

2.7.6.3 【国外試験】骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 BC1-08（報告書番号 A58798）

参照項目：5.3.3.2.3 A58798

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：
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 BAY 88-8223 を静脈内投与時の安全性、薬物動態、体内分布及び線量測定を検討するための非盲検、単回投与、用量漸増、第Ⅰ相試験

治験責任医師：
Michael J Morris, MD (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA)

実施医療機関：1 施設（米国）
[redacted] USA

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2008 年 8 月 11 日 最後の被験者の完了日： 2010 年 9 月 7 日	第Ⅰ相

目的：

主要目的：BAY 88-8223 の 3 用量を静脈内投与後の放射線による晩期毒性を含む安全性、体内分布、線量測定及び薬物動態を検討する。

副次目的：BAY 88-8223 投与後の 3 用量を静脈内投与後の前立腺特異抗原（PSA）、骨代謝マーカー、画像及び循環腫瘍細胞の変化を指標とした有効性を評価する（造骨性骨転移における抗腫瘍効果）。

試験方法：

本試験は、骨転移を有する CRPC 患者を対象とした非盲検、単回投与、用量漸増、第Ⅰ相試験である。

被験者の体重に応じて BAY 88-8223（1,100kBq/mL：検定日時点）の注射液量を調整し、定められた用量を 2～5 分かけて静脈内投与した。

BAY 88-8223 は 3 用量〔55、110 及び 221kBq/kg（それぞれ 0.00149、0.00297 及び 0.00597mCi/kg に相当）〕を用い、抗悪性腫瘍薬で一般的に用いられる 3 例＋3 例の用量漸増試験法〔低用量群から 3 例（必要に応じて 3 例追加）で評価を行い、順次増量する方法〕で評価を行った。次用量群へ移行する前に、治験実施計画書で定めた基準に従って前用量群の安全性評価、体内分布、薬物動態解析及びガンマカメライメージングで可視化できるすべての臓器の線量を評価した。

有害事象は有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 を用いてグレード分類した。用量制限毒性（DLT）は、グレード 3 以上の非血液毒性、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与後 2 週間以内に回復しないグレード 3 又は 4 の好中球減少症、又は 7 日以上持続するグレード 4 の血小板減少症とした。

治験薬投与前には被験者の適格性、特に血液学的パラメータを確認し、投与を実施した。

試験は、2 週間の投与前期（スクリーニング期）、12 週間の治験薬投与期及び初回投与 12 ヵ月後までの追跡調査期間からなり、投与期には、割付けられた用量を単回投与した。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、オプションの 2 回目の投与を可能とした。

治験薬投与前期間：治験薬投与前期間は、初回投与前の少なくとも 2 週間とした。文書による同意取得後、スクリーニングを実施し、患者背景、病歴、前立腺癌に関する病歴、理学的検査、Karnofsky performance status（KPS）、併用薬、安全性に関する臨床検査、病変の広がりを評価するための骨スキャン、胸部、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）、並びに造骨性骨転移の代謝活性を評

価するための骨髄生検及びフルオロデオキシグルコース（FDG）－ポジトロン断層撮影（PET）／CT スキャンを実施した。また、PSA 上昇を確認するために PSA 値の測定を行った。

治験薬投与期間：治験薬投与期間は、初回投与から 12 週間とした。各被験者に割付けられた BAY 88-8223 の用量を単回投与し、被験者を詳細にモニタリングした。薬物動態、体内分布及び線量測定を検討するため、全身カウンター及びガンマカメライメージングによる腹部の平面画像などの評価を行った。1 回目の全身計測は投与直後に実施し、その後の全身計測は、ガンマカメライメージングの各評価時点と同様の時点（投与後、最初の排尿前、排尿後及び投与 24、48、96 及び 144 時間後並びにこれ以降の 1 時点）において実施した。投与前に実施した ^{99m}Tc-メチレンジホスホネート（^{99m}Tc-MDP）による骨シンチグラフィ及び FDG-PET 画像と比較するため、全身ガンマカメライメージングを投与 24 時間後に実施した。経時的な画像データを用いて、ラジウム 223 の分布及び残存が認められた臓器での動態を評価した。また、血液及び血漿中の薬物動態評価のために経時的に血液検体を採取した。固形がんの治療効果判定のための基準、PSA 値、骨マーカー及び骨シンチグラフィの成績を用いて、有効性及び薬力学の評価を行った。更に有効性の探索的な指標として、循環腫瘍細胞の評価を行った。

オプションの 2 回目の投与を行った場合、2 回目の投与 12 週後まで安全性評価のみを実施した。

追跡調査期間：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。被験者は、安全性の評価のため、初回投与から 6 ヵ月及び 12 ヵ月後に来院した。

PSA 値、骨マーカー及び循環腫瘍細胞は、ベースライン、各投与前、投与 6 日、3、6 及び 12 週後、追跡調査期間中は病勢進行までの 12 週ごと、並びに第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月に追跡評価した。

安全性は、有害事象、併用薬及び他の併用療法、理学的検査、KPS、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、潜在的な晩期毒性の情報及び初回投与 12 ヵ月後の骨髄生検の結果を用いて評価した。最終投与後 12 週間以内に発現したすべての有害事象を記録した。遅発性の有害事象については、治験責任（分担）医師が着目し、治験薬と関連のある有害事象のみを収集した。

被験薬：BAY 88-8223 注射液（バイアル）
有効成分の名称：塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、BAY 88-8223）
用法・用量：
体重 1 kgあたり 55、110 及び 221kBq を単回投与

投与方法：
2～5 分間かけて静脈内投与

投与期間：
1 日（単回投与）

対照薬：なし

診断と選択・除外基準：
診断

画像診断又は PSA 値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）患者を対象とした。

以下の選択に該当し、除外基準に抵触しない、投与前 2 週間以内の評価で適格とされた患者を本試験に組入れた。

選択基準
(1)　年齢 18 歳以上のもの
(2)　組織学的又は細胞学的に前立腺癌が確認されたもの
(3)　以下の 1 つ以上の項目で進行性の転移性 CRPC が確認されているもの
画像診断
- 放射線核種による骨シンチグラフィ：新規の骨病変
- 核磁気共鳴画像（MRI）又は CT 画像：標的病変の最長径の和が 20%以上増加

生化学的進行

- 1週間以上の間隔で行ったPSAの3回以上の測定値又は2週間以上の間隔で行った2回の測定値が4ng/mL以上であり、かつベースライン値に対する上昇が25%以上

(4)　過去4週間以内の骨シンチグラフィで2ヵ所以上の骨転移が認められたもの

(5)　テストステロン値が去勢レベル（＜50ng/mL）であるもの（テストステロン値の去勢レベルを維持するための治療の継続が必要）

(6)　抗アンドロゲン剤との併用で、精巣摘出術又は性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）作動薬を用いた初回内分泌療法に抵抗性を示しているものは、試験参加可能となる前に、抗アンドロゲン除去症候群を経験している必要がある。抗アンドロゲン除去症候群の最低期間は4週間とする。

(7)　KPSが60%以上のもの

(8)　6ヵ月以上の生存が期待できるもの

(9)　臨床検査値が以下の範囲にあるもの

- 白血球数≧3,000/mm^3
- 好中球数≧1,500/mm^3
- 血小板数≧100,000/mm^3
- ヘモグロビン値≧10mg/dL
- ビリルビン値＜2.0mg/dL（ジルベール症候群でない場合）
- AST及びALT値≦施設の基準値上限の2.5倍
- 血清クレアチニン値≦2.0mg/dL

(10)　実施医療機関の規定に従い、本試験の研究的側面を理解し、自由意思による文書による同意が得られる患者で、保護されている医療情報の利用及び開示について文書による承諾が得られるもの

(11)　追跡調査時来院、検査を含めて本治験実施計画書に従う意思があり、これを遵守できるもの

除外基準

(1)　治験薬の初回投与前4週間以内に他の治験薬の投与を受けたもの、あるいは本試験の治験薬投与期間中及び投与後の追跡調査期間中に他の治験薬の投与を予定しているもの

(2)　治験薬の初回投与前4週間以内に化学療法、免疫療法又は放射線治療（外照射）を受けたもの、若しくは上記療法により有害事象を発現して回復していないもの

(3)　半身の放射線治療（外照射）を受けたことがあるもの

(4)　直ちに放射線治療（外照射）が必要なもの

(5)　治験薬の初回投与前24週間以内に骨転移治療のためにラジウム 223、ストロンチウム 89、サマリウム 153、レニウム 186又はレニウム 188の全身放射線治療を受けたもの

(6)　ビスホスホネート剤による治療を行っている場合、治験薬の初回投与前4週間以内にビスホスホネートの用量変更があったもの

(7)　治験薬の初回投与前1週間以内に全身性ステロイド剤投与を開始又は中止したもの、あるいは全身性ステロイド剤の変更が予定されているもの

(8)　臨床所見及び／又はMRIによって脊髄圧迫が確認されている又は可能性があるもの

(9)　前立腺癌転移ではない現在活動性（過去3年以内の再発）の悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）を有するもの

(10)　小細胞がんを有するもの

(11)　主要な臓器への転移（3ヵ所以上の肺又は肝臓の病変）又は症候性のリンパ節腫脹（陰嚢又は足部浮腫）を有するもの

(12)　以下のような他の重篤な疾患又は臨床所見が認められるもの

- コントロール不能な感染症
- 身体活動が高度に制限され、安静時のみ安定している心不全、又はより高度な心不全〔ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）分類クラスⅢ又はⅣ〕
- クローン病又は潰瘍性大腸炎

有効性の評価項目：PSA 値（PSA 奏効又は増悪）

- PSA 奏効：ベースラインから 50%以上の PSA の低下（投与前 2 週間以内の PSA 値が 10ng/mL 超の被験者のみの評価）
- PSA 増悪：
  PSA 奏効がみられなかった被験者：ベースライン又は最下点のいずれか低い値に対する 25%を超える上昇、かつ実測値で 5ng/mL 以上の上昇
  PSA 奏効がみられた被験者：最下点から 50%を超える上昇、かつ実測値で 5ng/mL 以上の上昇

骨マーカー

- 投与前後の骨マーカーの変動

循環腫瘍細胞

- 有効性の有無を評価するための指標として循環腫瘍細胞数を測定
- 治験薬投与に対する反応及び感受性の予測における循環腫瘍細胞の分子プロファイルの役割

安全性の評価項目：

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

薬物動態の評価項目：

薬物動態、体内分布及び線量測定

- 血液及び血漿中放射能の濃度
- 治験薬投与後の各評価時点における放射能の全身分布
- 投与後の各評価時点における各臓器の放射能分布及び残存率
- 標的臓器における吸収線量推定値

画像評価

- 体内分布及び線量測定の被験者間及び用量間比較
- 骨シンチグラフィ（^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィ平面画像）又は RECIST 基準による他の画像診断で評価した病変の広がり程度（EOD）の変動
- 治験薬投与前の FDG-PET／CT による造骨性骨転移の代謝活性

被験者数：

被験者数の設定根拠

仮定に基づいた被験者数の算出は実施しなかった。本試験の目的は最大耐量（MTD）の検討ではなかったが、抗悪性腫瘍薬で一般的に用いられる 3 例+3 例の用量漸増試験法を用いた試験計画とした。この試験法に基づいて、本試験における被験者の組入れは、最少 9 例、最大 18 例とした。

計画時：9～18 例（各用量につき 3～6 例）
組入れ時：10 例（55kBq/kg 群 3 例、110kBq/kg 群 3 例、221kBq/kg 群 4 例）

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：10 例
有効性解析対象集団：10 例
（安全性及び有効性解析対象集団共に 55kBq/kg 群 3 例、110kBq/kg 群 3 例、221kBq/kg 群 4 例）

解析方法：

統計学的な仮説検定は行わなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性、副次的な有効性指標並びに安全性データは、評価時点ごとに記述統計量又は定性値を示した。特に記載がない場合、連続変数は、評価例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリー変数は、度数及び比率（%）を要約した。評価時点ごとの要約データについては、計画された評価時点を用いた。ベースラインからの変化量は、初回投与前の最も直近に得られたデータをベースライン値として算出した。

2.7.6.3.2 試験方法

2.7.6.3.2.1　試験の評価スケジュール

試験の有効性、安全性及び薬物動態の評価スケジュールを表 2.7.6.3- 1 に示す。また、2 回目投与を行った場合の有効性及び安全性の評価スケジュールを表 2.7.6.3- 2 に示す。

表 2.7.6.3- 1 評価スケジュール

Test Type	Pre-study (within 4 weeks)	D0 Dosing Day	D1 (24±6h)	D2 (48±12h)	D4 (96±24h)	D6 (144 ±24h)	Week 2 (D14 ±3 days)	Week 3 (D21 ±3 days)	Week 4 (D28 ±3 days)	Week 6 (D42 ±3 days)	Week 12 [a] (D84 ±3 days)	Week 26 (±2 weeks)	Week 39 (±2 weeks)	Week 52 (±2 weeks)
Screen														
Informed consent	X													
Demographics	X													
Medical history	X													
Testosterone	X													
Symptoms before injection		X												
BAY 88-8223 injection		X [b]												
Efficacy														
PSA	X	X				X		X		X	X	X	X	X
Bone markers [c]		X				X		X		X	X	X	X	X
Bone scan	X										X			
CT or MRI (chest, abdomen / pelvis)	X										X			
FDG PET / CT images	X													
Circulating tumor cells		X				X		X		X	X	X	X	X
Safety														
AE [d]														
Concomitant medication [d]	X	X				X	X	X	X	X	X			
Haematology [c]	X [e]	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochemistry [c]	X [e]	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Creatinine clearance	X											X [f]	X [f]	X [f]
Physical examination	X	X						X		X	X	X	X	X
Vital signs / ECG [g]		X						X		X	X	X	X	X
Karnofsky Performance Status	X	X						X		X	X	X	X	X
Bone marrow biopsy	X													X [h]
Pharmacokinetic														
Radioactivity in blood [i]		X	X	X	X	X								
Whole body counts [j]		X	X	X	X	X								
Gamma camera images [k]		X	X	X	X	X								

a: Week 12 safety and disease state assessments were repeated every 12 weeks until disease progression or another termination event as defined in 5.3.3.2.3 A58798/Section 9.3.3. Follow-up safety assessments described for Week 26 and Week 52 were performed for all patients.

b: An optional second injection of BAY 88-8223 could be administered 6 weeks after the initial dose if the patient showed a treatment benefit (see 5.3.3.2.3 A58798/Section 9.4.5)

c: See 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 7 for list of parameters

d: Monitored at all shaded time points

e: Within 1 week of Day 0

f: If serum creatinine had increased by 20 % or more from baseline

g: Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressures and respiratory rate) and ECG were recorded immediately (up to 1 hour) before injection of BAY 88-8223, as soon as feasible following the injection, and 30 ±10 minutes after the first post-injection ECG.

h: If the patient continued to be followed at MSKCC and was medically fit to undergo the procedure

i: Activity was measured in blood samples taken at baseline; 1, 5, 15, 30, 45, 60 and 120 minutes after injection; approximately 4 hours after injection when the gamma camera images were performed; and daily until counts were no longer significantly different from background

j: Immediately post injection; before the first void; post-voiding (within 0 to 6 h) post-injection; on imaging days until the counts were no longer above background

k: See 5.3.3.2.3 A58798/Section 9.5.2.1

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 1

表 2.7.6.3- 2 評価スケジュール（2 回目投与を行った場合の有効性及び安全性評価）

Test Type	Week 7 2nd injection [l]	Week 8 7±2 days after 2nd injection	Week 12 [m] 35±3 days after 2nd injection	Week 15 56±3 days after 2nd injection	Week 19 84±3 days after 2nd injection
Symptoms before injection	X				
2nd BAY 88-8223 injection (55kBq/kg)	X				
Efficacy					
PSA measurement			X		
Bone markers			X		
Circulating tumor cells			X		
Bone scan			X		
CT or MRI (chest, abdomen / pelvis)			X		
Safety					
AE [n]					
Concomitant medication [n]					
Haematology [o]	X	X	X	X	X
Biochemistry [o]	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X	X	X	X
Vital signs / ECG			X		
Performance Status	X	X	X	X	X

l: All safety assessments were performed before injection

m: Same as Week 12 in 表 2.7.6.3- 1

n: Monitored at all shaded time points

o: See 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 7 for list of parameters

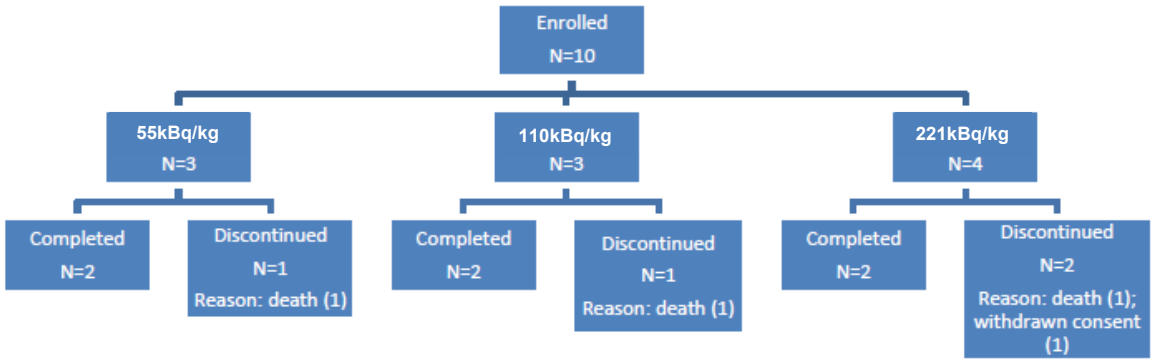
Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 2

2.7.6.3.3 成績

2.7.6.3.3.1　試験対象集団

2.7.6.3.3.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3- 1 に示す。組入れられた 10 例中 6 例（各用量群 2 例ずつ）の被験者が試験を完了した。



Source: 5.3.3.2.3　A58798/Section 14.1.1 Table 1; Appendix 16.2.2.1, Listing 34

図 2.7.6.3- 1　被験者の内訳

2.7.6.3.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

用量漸増計画に関する重大な変更を行った。この変更は、最高用量である 221kBq/kg 群の 1 例目の被験者（被験者番号 108）に DLT が発現したため、この用量において追加の被験者 3 例の組入れを適用しないとする変更であった。本試験は 3 例＋3 例の用量漸増試験法による試験であったが、MTD を決定又は確認することを目的とした試験ではなかった。被験者番号 108 に対する代替被験者の組入れを行い、221kBq/kg 群における線量測定の評価に必要な 3 例の評価可能例を確保した。このため、新たな被験者に投与を行わなくても試験の目的を達成することが可能と考えられた。実施されていた BAY 88-8223 の他の臨床試験の投与量は 55kBq/kg であり、追加例を加えた 221kBq/kg 投与の特性評価は適切ではなく、最高用量である 221kBq/kg 群（試験の最終群）では治験実施計画書で定めた 6 例までの組入れを適用せずに試験を終了することとした。

数例の被験者において、被験者の居住地が遠方である、休日又は病勢進行などの理由による検体採取時間又は検査に関するその他の逸脱が認められた（5.3.3.2.3　A58798/Listing 33 参照）。

2.7.6.3.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験において BAY 88-8223 投与を受け、投与後のデータが得られた 10 例全例のデータを評価した。Intent-to-treat 又は Per protocol などの解析集団は規定しなかった。

2.7.6.3.3.1.4　　被験者背景

各用量群の被験者数が 3 例又は 4 例であり、平均値や SD は外れ値による影響を大きく受けるため、用量群ごとの記述統計量は中央値及び範囲を示す。

人口統計学的特性及び身体測定値

被験者はいずれも白人男性であった。被験者全体（10 例）の平均年齢±SD は 69.3±7.98 歳であった。用量群間のベースライン特性にばらつきがあり、特に 55kBq/kg 群の被験者は、110 及び 221kBq/kg 群よりも身長が高く、BMI が低い傾向が認められた。221kBq/kg 群の 4 例中 1 例は高度肥満（BMI：41.1kg/m^2）であった。

前立腺癌

各用量群の診断からの期間の中央値は、7.28～14.79 年の範囲であり、用量群間のばらつきが大きかったが、各用量群の病勢進行からの期間の中央値（2.49～4.60 年）は、診断からの期間よりもばらつきが小さかった。

選択基準に基づいて、すべての被験者が骨シンチグラフィ（EOD 分類グレード 1～4）及び FDG-PET／CT スキャンで確認された骨転移を有していた。ベースラインの腹部及び骨盤 CT スキャン又は FDG-PET／CT スキャンにおいて、臓器転移が認められた被験者はなかった。CT スキャン及び／又は FDG-PET／CT スキャンにおいて、5 例（55kBq/kg 群 2 例、110kBq/kg 群 2 例、221kBq/kg 群 1 例）にリンパ節腫大が認められた。

CRPC 患者が対象であったことから、すべての被験者がホルモン療法を受けていた。また、ほとんどの被験者がビスホスホネート剤治療、放射線療法及び化学療法も行っていた。他の治療を行っていた被験者は少数であった。疾患の重症度に関する主な指標のベースライン値の要約を表 2.7.6.3- 3 に示す。

ベースラインのヘモグロビン値、アルブミン値及び KPS の範囲は、各用量群間でほぼ同様であった。骨型 ALP 値及び PSA 値は、用量群ごとに非常に高い値が存在し、偏りがみられた。これらの中央値は、低用量群（55kBq/kg 群）で最も高かった。

表 2.7.6.3- 3　疾患の重症度に関する指標のベースライン値の要約

Parameter	Statistics	Dose group		
		55kBq/kg	110kBq/kg	221kBq/kg
	Number of patients	3	3	4
Haemoglobin (g/dL)	Median	11.3	12.4	10.8
Reference range: 13-17g/dL	Range	9.9-13.7	9.7-13.2	9.9-12.2
Albumin (g/dL)	Median	4.5	4.5	4.3
Reference range: 4.0-5.2g/dL	Range	3.5-4.9	4.2-4.6	3.9-4.8
Bone-ALP (U/L)	Median	98.0	26.0	26.4
Reference range: 15-41.3U/L	Range	42-131	24-65	16-164
PSA (ng/mL)	Median	111.8	19.5	40.9
Reference range: 0-4ng/mL	Range	91-400	13-323	3.6-98
Karnofsky perfomance status	Median	80	80	80
	Range	80-80	70-80	80-80

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Table 11, Table 14, Table 23, Table 24, Table 37

病歴及びベースラインの前立腺癌以外の合併症

組入れられた被験者の、主に高齢男性集団において一般的に認められると考えられる多様な病歴及び合併症が確認されたが、本試験の組入れに不適格となるような疾患は認められなかった。

ベースラインで、8 例に 26 件の合併症が認められた〔55kBq/kg 群：2 例（13 件）、110kBq/kg 群：2 例（8 件）、221kBq/kg 群：4 例（5 件）〕。合併症の大部分（23 件）は、軽度であり、3 件は中等度であった。

2.7.6.3.3.2　治験薬の投与状況

各用量群における投与状況を表 2.7.6.3- 4 に示す。治験実施計画書に従って、2 回目の投与を行った場合は、初回投与の用量にかかわらず 2 回目の用量を 55kBq/kg に固定した。なお、2 回目の投与を実施したのは、各用量群 2 例ずつであった。

表 2.7.6.3- 4　各用量群の投与状況

	Dose group					
	55kBq/kg		110kBq/kg		221kBq/kg	
Number of patients	3		3		4	
Number of injections	1	2[a]	1	2[a]	1	2[a]
Number of patients	1	2	1	2	2	2

a: second injection set to 55 kBq/kg

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Appendix 16.2.2.1, Listing 12

2.7.6.3.3.3　有効性の結果

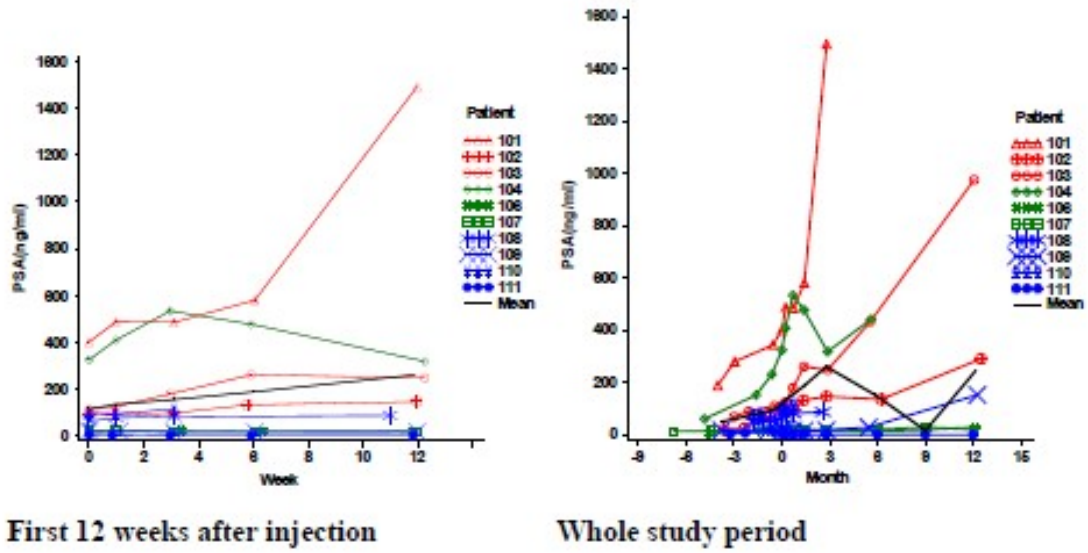
2.7.6.3.3.3.1　　血清中のマーカー

PSA 値

各被験者の PSA 値の推移を図 2.7.6.3- 2 に示す。

投与後一定の期間、PSA 値はおおむね一定の値を示したが、数例の被験者において、試験期間の後半に急速な PSA 値の上昇が認められた。この PSA 値の上昇は、特に低用量群（55kBq/kg 群）で顕著であった。5 例（110kBq/kg 群 2 例、221kBq/kg 群 3 例）では、第 12 週までの期間において、PSA 値のベースラインからの低下が認められた。しかしながら、PSA 奏効（ベースラインから 50%以上の低下）を示した被験者は認められなかった。

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）において、第 12 週又はそれ以前に PSA 値の上昇が認められた。3 例（110kBq/kg 群 1 例、221kBq/kg 群 2 例）は第 12 週までの病勢は安定していた。第 12 週までの PSA の無増悪期間の中央値（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。



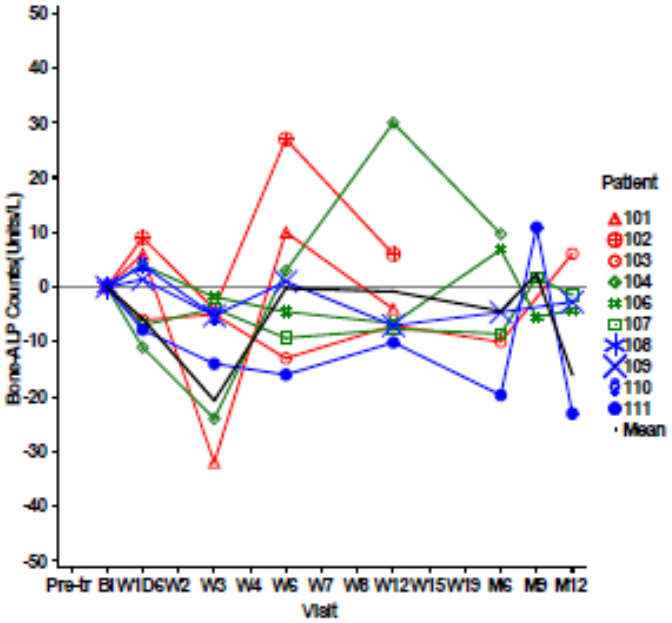
Source: 5.3.3.2.3　A58798/Figure 1, Figure 2

図 2.7.6.3- 2　PSA 値の推移（個別値）

骨マーカー

各被験者の骨型 ALP の推移を図 2.7.6.3- 3 に示す。

投与期では、すべての用量群において骨型 ALP の平均値及び中央値が低下した〔第 12 週の変化量の平均値（中央値）：55kBq/kg 群－1.67（－4.00）U/L、110kBq/kg 群－1.87（－3.00）U/L、221kBq/kg 群－8.55（－8.55）U/L〕。他の骨マーカーに関しては、BAY 88-8223 の用量又は投与後の経時的変化に明らかな傾向は認められなかった。



Source: 5.3.3.2.3　A58798/Figure 5

図 2.7.6.3- 3　骨型 ALP 値の推移（個別値）

循環腫瘍細胞

10 例中 6 例は、ベースラインにおいて循環腫瘍細胞が検出されなかった、又はベースラインの循環腫瘍細胞が未測定であった。循環腫瘍細胞の結果から結論は得られなかった。

2.7.6.3.3.3.2　　病勢進行

第 12 週で 10 例中 8 例、第 9 ヵ月で 10 例中 3 例の病勢進行に関する評価を行った。

各被験者の PSA 値及び画像の結果に基づく病勢進行が認められた時期を表 2.7.6.3- 5 に示す。

55kBq/kg 群の 3 例全例で第 6 週までに生化学的な進行（PSA 値の上昇）が認められ、このうち 2 例に関しては、以降の画像評価で進行が認められた。110kBq/kg 群の 1 例では第 1 週に進行が確認された。他の 2 例に関しては、PSA 値の上昇が認められたが、再測定の結果で進行は確認されなかった。221kBq/kg 群の 4 例中 1 例は第 3 週のデータがなく、他の 1 例では第 3 週に進行が確認された。しかしながら、他の 2 例については、1 例は第 12 ヵ月まで進行がなく、1 例は第 12 ヵ月まで安定であった。安定が持続した被験者（被験者番号 111）は第 9 ヵ月で EOD グレードが 1 段階低下した。

表 2.7.6.3- 5　病勢進行が認められた時期

Dose group	Subject #	Biochemical (PSA) progression	Imaging progression
55kBq/kg	101	Week 1	Week 12
	102	Week 6	
	103	Week 3	Month 6
110kBq/kg	104	Week 1	Week 12
	106	Week 3 & Month 12; unconfirmed	
	107	Month 9; unconfired	
221kBq/kg	108	Week 3	
	109	Month 12	
	110	No information after Week 3	
	111	No	

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Appendix 16.2.2.1, Listing 4, Listing 5, Listing 16, Listing 19

2.7.6.3.3.4　安全性の結果

2.7.6.3.3.4.1　有害事象

各用量群の有害事象の要約を表 2.7.6.3- 6 に示す。すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。発現した有害事象の総数は 148 件であった。これらのうち死亡例 1 例を含めて、3 例の被験者に 12 件の重篤な有害事象（SAE）が認められた。また、6 例の被験者に 23 件の CTCAE グレード 3 以上又は重症度が高度の有害事象が認められた。試験中止又は延期に至った有害事象は認められなかった。

有害事象と治験薬との関連については「関連性は考えにくい」、「関連があるかもしれない」及び「おそらく関連あり」と分類した。「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。半数の有害事象（74/148 件）は治験薬と関連のある有害事象と判断されたが、用量との明らかな関係は認められなかった。

表 2.7.6.3- 6　有害事象の要約

Adverse event	Dose group					
	55kBq/kg		110kBq/kg		221kBq/kg	
Number of patients	3		3		4	
	n	AEs	n	AEs	n	AEs
Any adverse event	3	3	3	48	4	57
Events with outcome of death	1	1	0	0	0	0
Serious adverse events (SAEs)	2	5	0	0	1	7
CTCAE grade ≥3 or intensity severe	2	4	2	5	2	14
Related events (possibly or probably)	3	19	3	31	4	24
Events resulting in delay or discontinuation of study edication	0	0	0	0	0	0

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

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Section 14.3.1, Table 17; Appendix 16.2.2, Listing 21

いずれかの用量群で 2 件以上発現した有害事象の基本語別の発現例数及び件数を表 2.7.6.3-7 に示す。

比較的多く報告された器官別大分類別の有害事象は、「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）及び「全身障害および投与局所様態」（5 例 10 件）であった。また、比較的多く報告された基本語別の有害事象は、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。

本試験では各用量群の被験者数が少なく、有害事象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。

表 2.7.6.3- 7　有害事象：いずれかの用量群で 2 件以上

Adverse events (System Organ Class / Preferred term) MedDRA (version 11.1)	Number of patients	Dose group 55kBq/kg		110kBq/kg		221kBq/kg	
		3		3		4	
		n	AEs	n	AEs	n	AEs
All events	全事象	3	43	3	48	4	57
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3	6	3	8	4	10
Anaemia	貧血	2	3	3	5	1	1
Leukopenia/lymphopenia	白血球減少症／リンパ球減少症	2	3	1	3	4	8
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2	5	3	9	4	10
Diarrhoea	下痢	1	1	2	7	3	4
Nausea	悪心	1	3	2	2	2	3
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	2	2
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	2	4	3	6	0	0
Fatigue	疲労	2	3	3	5	0	0
Investigations	臨床検査	3	18	3	12	4	26
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0	0	1	2	2	2
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2	3	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1	2
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	2	2	1	2	2	5
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1	1	1	2
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2	4	1	1	1	1
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	0	0	0	1	4
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1	1	0	0	1	2
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1	1	1	1	1	2
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	2	3	1	1
Platelet count decreased	血小板数減少	2	3	0	0	1	3
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2	3	2	3	1	1
Anorexia/decreased appetite	食欲不振／食欲減退	2	3	2	3	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	1	2	2	3	3
Arthralgia	関節痛	0	0	1	1	2	2
Nervous system disorders	神経系障害	3	4	0	0	1	1
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	2	2	0	0	1	1

At least 2 events in any dose group

n: number of patients with at least one event in the category; AEs: number of AEs in the category

Note that each occurrence of an event in a patient is reported in this table.

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Table 19

2.7.6.3.3.4.2　有害事象の発現時期及び持続期間

すべての用量群において、血液学的パラメータの変動（貧血、白血球減少症／リンパ球減少症）の発現時期の中央値は投与後約 11 日であり、持続期間の中央値は約 2 週間であった。血小板数減少の発現時期は、これらの変化よりもやや遅く（中央値：23 日）、持続期間（中央値：29 日）は長かった。下痢の発現時期及び持続期間の中央値は 8 日及び 13 日であった。一方、悪心、疲

労及び食欲不振の発現時期は下痢よりも遅く（それぞれ 22、25 及び 23 日）、持続期間（それぞれ 24、22 及び 29 日）は下痢よりも長かった。

2.7.6.3.3.4.3　治験薬と関連のある有害事象

用量群全体で 3 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.3- 8 に示す。比較的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。

本試験では各用量群の被験者数が少なく、有害事象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の発現割合がやや高かった。

表 2.7.6.3- 8　治験薬と関連のある有害事象[a]：用量群全体で 3 例以上

Adverse events (System Organ Class / Preferred term) MedDRA (version 11.1)	Dose group		
	55kBq/kg	110kBq/kg	221kBq/kg
Number of patients	3	3	4
	n	n	n
All events／全事象	3	3	4
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	3	3	4
Anaemia／貧血	2	3	1
Leukopenia/lymphopenia／白血球減少症／リンパ球減少症	2	1	4
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	2	3	4
Diarrhoea／下痢	1	2	3
Nausea／悪心	1	2	2
General disorders and administration site conditions 全身障害および投与局所様態	2	3	0
Fatigue／疲労	2	3	0
Investigations 臨床検査	3	3	4
Blood calcium decreased／血中カルシウム減少	2	1	2
Platelet count decreased／血小板数減少	2	0	1
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	2	2	1
Anorexia/decreased appetite／食欲不振／食欲減退	2	2	1

n: number of patients with at least one event in the category

a: causal relation possible or probable

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Table 19

2.7.6.3.3.4.4　重症度別の有害事象

CTCAE グレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.3- 9 に示す。ほとんどの有害事象の重症度（CTCAE グレード）は、グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレードの定義がない 3 件（1 例）の有害事象については、軽度、中等度又は高度の分類を行った。これらの 3 件の有害事象はいずれも軽度であった。

グレード 5 の有害事象は 1 件（55kBq/kg 群の 1 例：疾患進行による死亡）、グレード 4 の有害事象は 2 件（221kBq/kg 群の 1 例：白血球減少症／リンパ球減少症及び肺炎）であったが、これらは、同時に発現したものではなく、肺炎については好中球数は正常であった。グレード 3 以上と判断された有害事象のうち、2 例以上に認められ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。

高用量群（221kBq/kg 群）の被験者に認められたグレード 3 以上の有害事象は、他の用量群よりも多かったが、11 件中 10 件は同一被験者（被験者番号 108）で発現した有害事象であった。本被験者に関しては、それぞれが関連する複数の有害事象を有していた。

表 2.7.6.3- 9　有害事象：CTCAE グレード 3 以上

Adverse events (System Organ Class / Preferred term) MedDRA (version 11.1)	Dose group		
	55kBq/kg	110kBq/kg	221kBq/kg
Number of patients	3	3	4
Number of patients (events) with CTCAE events grade ≥3	2 (4)	2 (3)	2 (11)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	0	1	2
Anaemia／貧血	0	1	0
Leukopenia／白血球減少症	0	1	2
Neutropenia／好中球減少症	0	0	1
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	0	1	1
Diarrhoea／下痢	0	1	1
Nausea／悪心	0	0	1
General disorders and administration site conditions 全身障害および投与局所様態	1	0	0
Disease progression／疾患進行	1	0	0
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	0	0	1
Pneumonia／肺炎	0	0	1
Urinary tract infection／尿路感染	0	0	1
Investigations 臨床検査	1	0	1
Aspartate aminotransferase increased／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0
Blood calcium decreased／血中カルシウム減少	0	0	1
Platelet count decreased／血小板数減少	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	1	0	1
Back pain／背部痛	1	0	1
Nervous system disorders 神経系障害	0	0	1
Peripheral motor neuropathy／末梢性運動ニューロパチー	0	0	1
Psychiatric disorders 精神障害	0	0	1
Confusional state／錯乱状態	0	0	1

n: number of patients with at least one event in the category

When a patient reported the same event more than once, only the greatest severity is counted for this table

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Table 19

2.7.6.3.3.4.5　死亡

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（被験者番号 104 及び 108）が有害事象の報告期間以降に死亡した。被験者番号 104 は BAY 88-8223（110kBq/kg）の初回投与 9 ヵ月後に死亡し、被験

者番号 108 は BAY 88-8223（221kBq/kg）の初回投与 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例は認められなかった。

2.7.6.3.3.4.6　重篤な有害事象

本試験で認められた SAE の一覧を表 2.7.6.3- 10 に示す。3 例に 12 件の SAE が認められた（疾患進行による死亡 1 例を含む）。認められた SAE は、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 例に認められた 7 件の SAE のうち 4 件（悪心、嘔吐、下痢及び好中球減少症）は治験薬と関連のある SAE と判断された。悪心及び下痢はグレード 3 であり、用量制限毒性となった。

表 2.7.6.3- 10　SAE の一覧

		Dose group				
		55kBq/kg		110kBq/kg	221kBq/kg	
	Nmber of patients	3		3	4	
		n	SAEs	n	n	SAEs
Serious events		2	5	0	1	7
Serious criterion						
Patient died		1	1	NA	0	0
Hospitalisation		1	1	NA	1	7
Medically important		1	3	NA	0	0
System organ class	Preferred term					
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ球系障害	Neutropenia／好中球減少症	0	0	0	1	1
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	Diarrhoea／下痢	0	0	0	1	1
	Nausea／悪心	0	0	0	1	1
	Vomiting／嘔吐	0	0	0	1	1
General disorders and administration site conditions 全身障害および投与局所様態	Disease progression／疾患進行	1	1	0	0	0
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	Pneumonia／肺炎	0	0	0	1	1
Investigations 臨床検査	Alanine aminotransferase increased／アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	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	1	1	0	0	0
	Platelet count decreased／血小板数減少	1	1	0	0	0
Musculoskeltal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	Back pain／背部痛	1	1	0	1	1
Nervous system disorders 神経系障害	Peripheral motor neuropathy／末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	1	1

MedDRA (version 11.1)

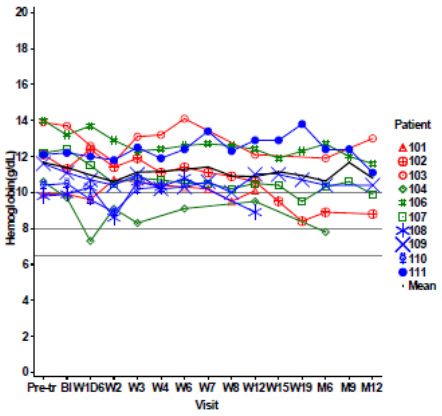
n: number of patients with at least one event in the category; AEs: number of AEs in the category

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Table 20, Appendix 16.2.2.1 Listing 22

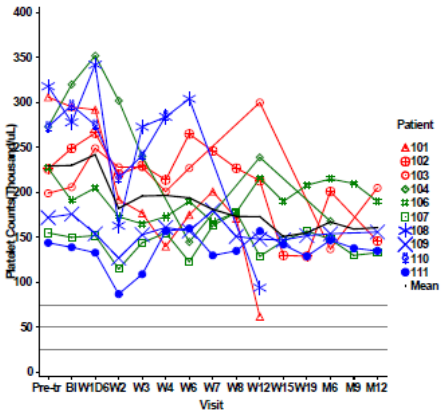
2.7.6.3.3.4.7　臨床検査値

2.7.6.3.3.4.7.1　血液学的検査

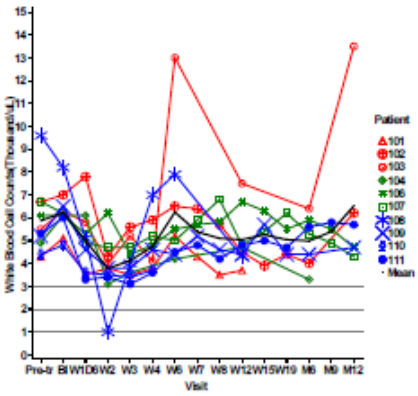
各被験者の血液学的検査値（ヘモグロビン値、血小板数、総白血球数、好中球数及びリンパ球数）の経時的推移を図 2.7.6.3- 4 に示す。



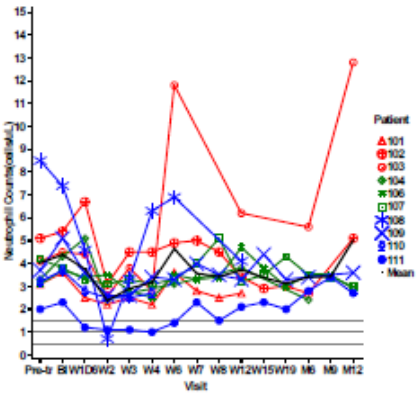
Haemoglobin



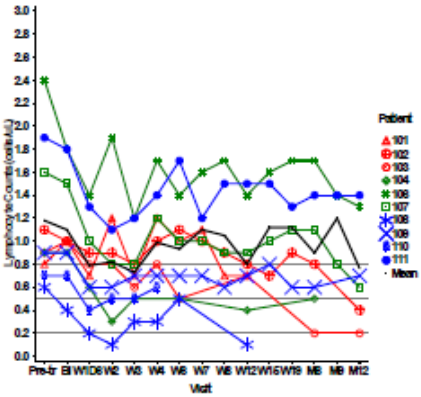
Platelets



Total white blood cell count



Absolute neutrophil count



Lymphocyte count

Horizontal lines represent CTCAE grades. The lower line represents the border between grade 3 and grade 4, the mid line represents the border between grade 3 and grade 2, and the upper line represents the border between grade 2 and grade 1.

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 11

図 2.7.6.3- 4　血液学的パラメータの経時的推移（個別値）

ヘモグロビン値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用量群間で一定の傾向は認められなかった。

ほとんどの被験者において、投与後に血小板数が減少し、投与 2 又は 3 週後に最下点に達した。その後、若干回復したが、12 ヵ月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用量群間の傾向は認められなかった。低用量群（55kBq/kg 群）の 1 例において、血小板数の最大グレード（グレード 2）が認められた。

総白血球数及び好中球数も投与後に減少し、投与 2 又は 3 週後に最下点に達した。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。55kBq/kg 群及び 110kBq/kg 群の総白血球数及び好中球数の最下点（最大グレード 1）の差はほとんどなかったが、221kBq/kg 群の被験者の総白血球数及び好中球数の最下点は、他の用量群よりも低かった（グレード 3 が 1 例、グレード 2 が 1 例）。

リンパ球数は、ほとんどの被験者において投与前（スクリーニング期からベースラインの間）及び投与後に減少傾向を示した。1 例において、リンパ球数が投与後まもなく最下点（グレード 3）に達したが、この被験者の値は既に減少傾向がみられており、スクリーニング期ではグレード 1、ベースラインではグレード 2 であった。

2.7.6.3.3.4.7.2　血液生化学的検査

血液生化学的検査値の評価において、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 例のみがグレード 3（55kBq/kg 群：γ-GTP 値）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。

2.7.6.3.3.4.8　バイタルサイン

1 例（被験者番号 104）において、BAY 88-8223（110kBq/kg）の投与 6 週後にグレード 2 の洞性頻脈が認められた。本事象は転帰不明であり、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。本被験者に関しては、第 3、第 6 及び第 12 週の心電図評価において洞性頻脈が認められた。投与 12 週後以降では心電図評価は実施されなかった。本被験者のバイタルサインに関しては、第 3、第 6、第 12 週及び第 6 ヵ月の心拍数はそれぞれ 114、125、63 及び 61bpm であった（ベースライン：87bpm）。

2.7.6.3.3.4.9　心電図

心電図の異常が散見されたが、これらの異常については臨床的に意味はなく、BAY 88-8223 の用量又は投与後の経過時間と関連はなかった。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 30msec を超えた被験者、又は QTc 間隔が 500msec 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 480～500msec の範囲であった。

2.7.6.3.3.4.10　全身状態を含む理学的検査

死亡例の被験者番号 108 では、BAY 88-8223（221kBq/kg）の投与 3 日後から投与 3 ヵ月後の死亡時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 SAE が認められた。

他の被験者の経時的な performance status 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。

2.7.6.3.3.4.11　晩期毒性

10 例中 6 例において初回投与 12 ヵ月後までの追跡評価を行った。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）は認められなかった。

ベースラインの骨髄生検において、2 例が低形成、他の 2 例が前立腺細胞の所見を示した。

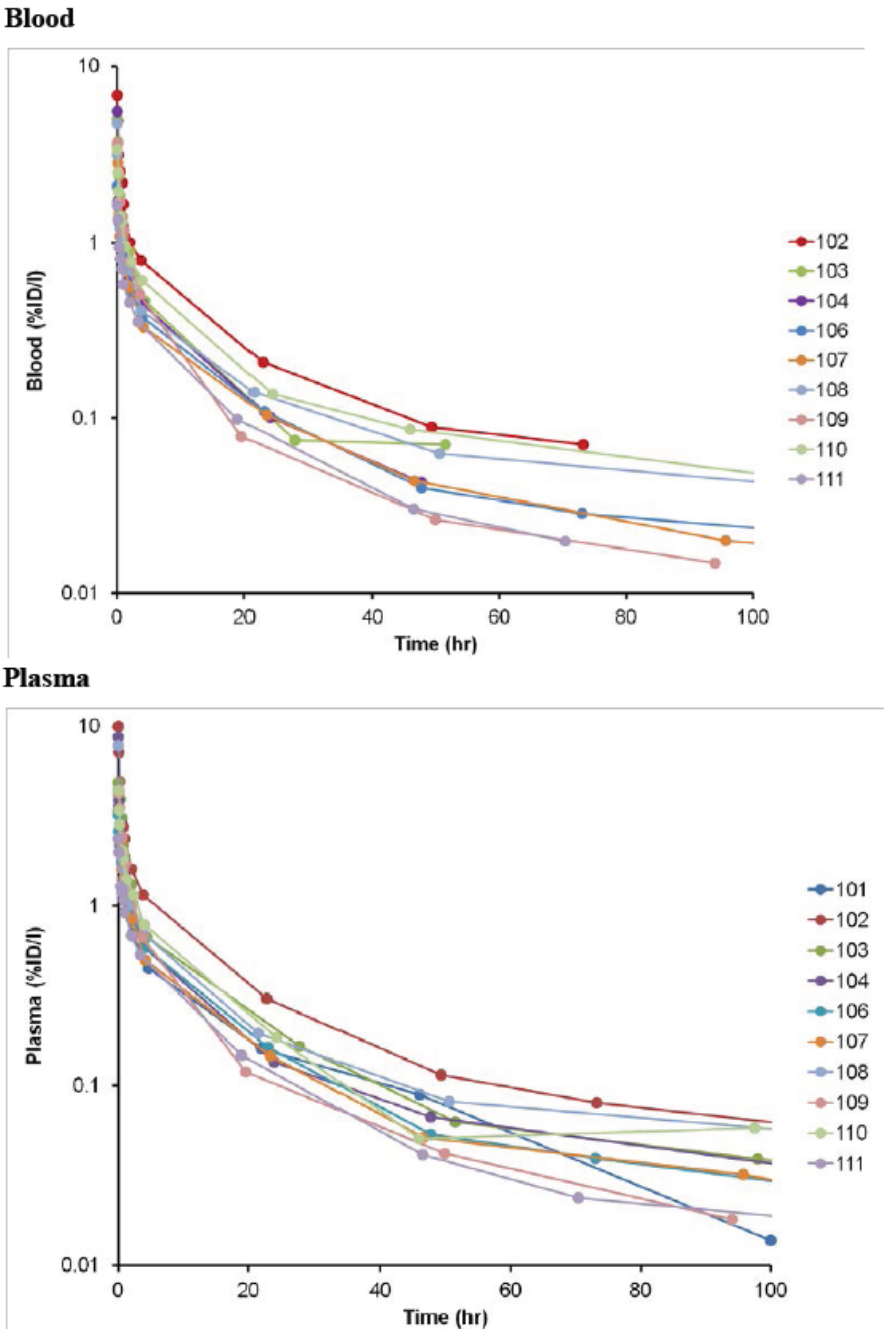
6 例は、1 年後の骨髄生検の追跡検査を実施しなかった（死亡 3 例、同意拒否 2 例、理由なし 1 例）。骨髄生検の追跡検査を実施した 4 例（55kBq/kg 群 1 例、110kBq/kg 群 2 例、221kBq/kg 群 1 例）において、骨髄に影響する晩期毒性を示唆する病理学的変化は認められなかった。

1 例（被験者番号 111、221kBq/kg 群）の骨髄生検では、ベースラインで過形成及び追跡検査で低形成の所見がみられた。本被験者の追跡検査の骨髄生検は、脆弱性骨折の悪化による疼痛に対して実施した椎体形成術中に採取されたものであり、生検した部位は過去の放射線照射部位であった。本被験者は、臨床経過において治療、放射線照射及び病勢進行が原因と考えられる血球減少症を有していた。

2.7.6.3.3.5　薬物動態の結果

2.7.6.3.3.5.1　血液及び血漿中の放射能濃度

被験者番号 101 を除くすべての被験者で血液及び血漿中の放射能濃度を測定した（被験者番号 101 は血漿中濃度のみ測定）。投与前、投与 1、5、15、30、45 分後、1 及び 2 時間後並びに放射能の画像評価時点（投与約 4 時間後）に血液検体を採取した。また、投与日以降については、各被験者の画像評価の来院日に、放射能のカウント値がバックグランド値に低下するまで血液検体を採取した。物理学的減衰を補正（以下、減衰補正）した放射能濃度（単位容積当たりの投与放射能に対する割合：%ID/L）の投与後の各測定時点の推移を図 2.7.6.3- 5 に示す。



Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 3

図 2.7.6.3- 5　BAY 88-8223 単回投与後の血液及び血漿中放射能濃度の推移（個別値）

血液及び血漿中放射能の薬物動態学的パラメータ（減衰補正済み）を表 2.7.6.3- 11 に示す。

表 2.7.6.3- 11 BAY 88-8223 単回投与後の血液及び血漿中放射能の薬物動態学的パラメータ

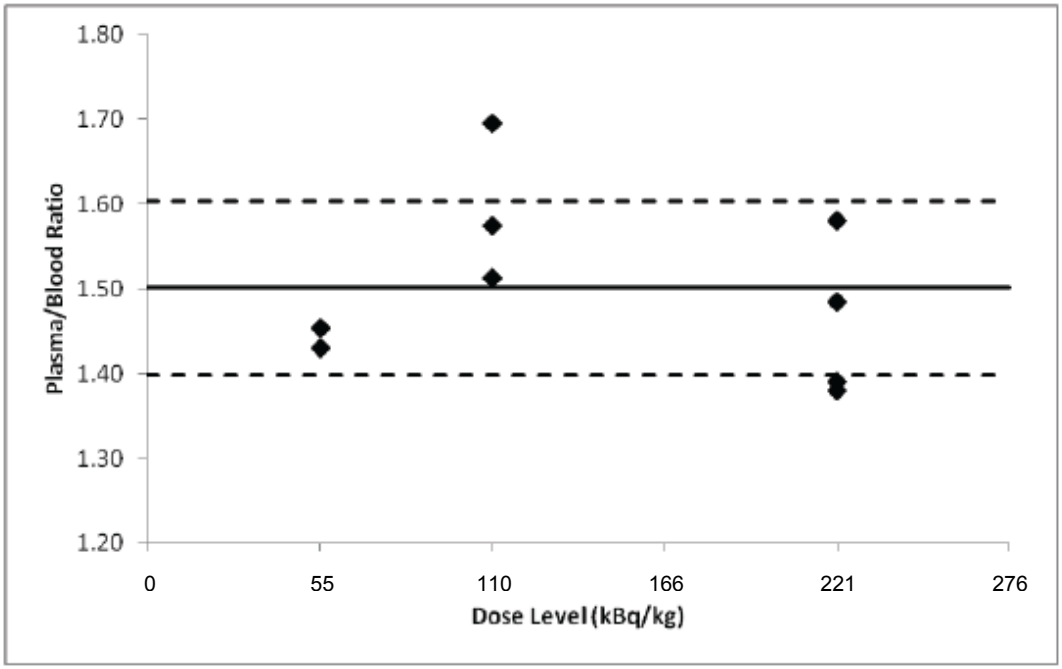
Parameter	Dose			All doses combined	
	55kBq/kg Median (range)	110kBq/kg Median (range)	221kBq/kg Median (range)	Median (range)	Mean ± SD
Blood					
n	2	3	4	9	
C_{meas} (%ID/L)	5.9 (5.0-6.8)	2.8 (2.1-5.5)	3.5 (1.6-4.7)	3.6 (1.6-6.8)	3.9 ± 1.7
C_{max} (%ID/L)	5.2 (4.6-5.7)	1.6 (1.5-1.8)	2.8 (1.1-3.2)	2.6 (1.1-5.7)	2.8 ± 1.5
$t_{1/2\ fast}$ (h)	0.3 (0.25-0.3)	1.2 (0.7-1.3)	0.7 (0.3-1.2)	0.7 (0.25-1.3)	0.7 ± 0.5
$t_{1/2\ slow}$ (h)	7.4 (6.1-8.7)	22 (14-37)	20 (11-30)	16 (6.1-37)	19 ± 10
V_d (L)	19 (17-22)	64 (55-67)	36 (32-87)	39 (17-87)	46 ± 23
AUC (%ID·h/L)	14 (10-17)	9.7 (9.3-9.8)	10 (7-14)	9.8 (7-17)	11 ± 3
CL (L/h)	8.0 (6-10)	10 (10-11)	10 (7-14)	10 (6-14)	10 ± 3
Plasma					
n	3	3	4	10	
C_{meas} (%ID/L)	4.9 (3.4-10)	4.3 (3.2-8.7)	4.3 (2.4-7.8)	4.3 (2.4-10)	5.5 ± 2.6
C_{max} (%ID/L)	3.9 (3.2-7.4)	2.4 (2.2-3.8)	3.8 (1.7-5.0)	3.7 (1.7-7.4)	3.8 ± 1.7
$t_{1/2\ fast}$ (h)	0.5 (0.4-1.2)	1.3 (0.6-1.4)	0.8 (0.3-1.2)	0.8 (0.3-1.4)	0.9 ± 0.4
$t_{1/2\ slow}$ (h)	20 (17-35)	22 (14-44)	16 (11-23)	19 (11-44)	22 ± 11
V_d (L)	26 (14-31)	41 (26-45)	27 (20-60)	27 (14-60)	32 ± 14
AUC (%ID·h/L)	18 (14-28)	14 (13.5-14.1)	15 (10-18)	14 (10-28)	16 ± 5
CL (L/h)	5.5 (3.6-7.0)	7.3 (7.1-7.4)	6.9 (5.6-9.9)	7.1 (3.6-9.9)	6.7 ± 1.8

Definitions: ID, injected dose; C_{meas}, %ID/L measured immediately after injection; C_{max}, %ID/L intercept at t=0 (the time of injection) from fitted curves; $t_{1/2\ fast}$ and $t_{1/2\ slow}$, biologic clearance half-times for bi-exponential fits; V_d, apparent volume of distribution; AUC, area under the decay-corrected time-activity curve; CL, volume cleared of administered material per unit time.

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 16

静脈内投与直後の血液及び血漿中放射能濃度の実測値 C_{max}（血液：中央値 3.6%ID/L、血漿：中央値 4.3%ID/L）は、2-コンパートメントモデルに当てはめて推定した C_{max} よりも有意に高かった（$p<0.05$、paired t-test）。この結果は、得られた薬物動態成績には 2-コンパートメントモデルでは十分に捉えることのできない初期の速やかな消失相が含まれることを示唆している。血液中の放射能の 98%以上は血漿中に存在したことから、血液中の細胞成分との結合はほとんどないことが示唆された。血液中に対する血漿中の放射能濃度の比の平均値は 1.5±0.1

（n=9）であった。各用量群（55、110 及び 221kBq/kg 群）の各被験者の測定値に基づく血漿／血液の放射能濃度の比を図 2.7.6.3- 6 に示す。



Average value of plasma: blood activity concentration ratio shown for each patient, corrected for decay, together with the overall mean (solid line) and standard deviation (dashed line).

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 4

図 2.7.6.3- 6　血漿／血液の放射能濃度の比（個別値）

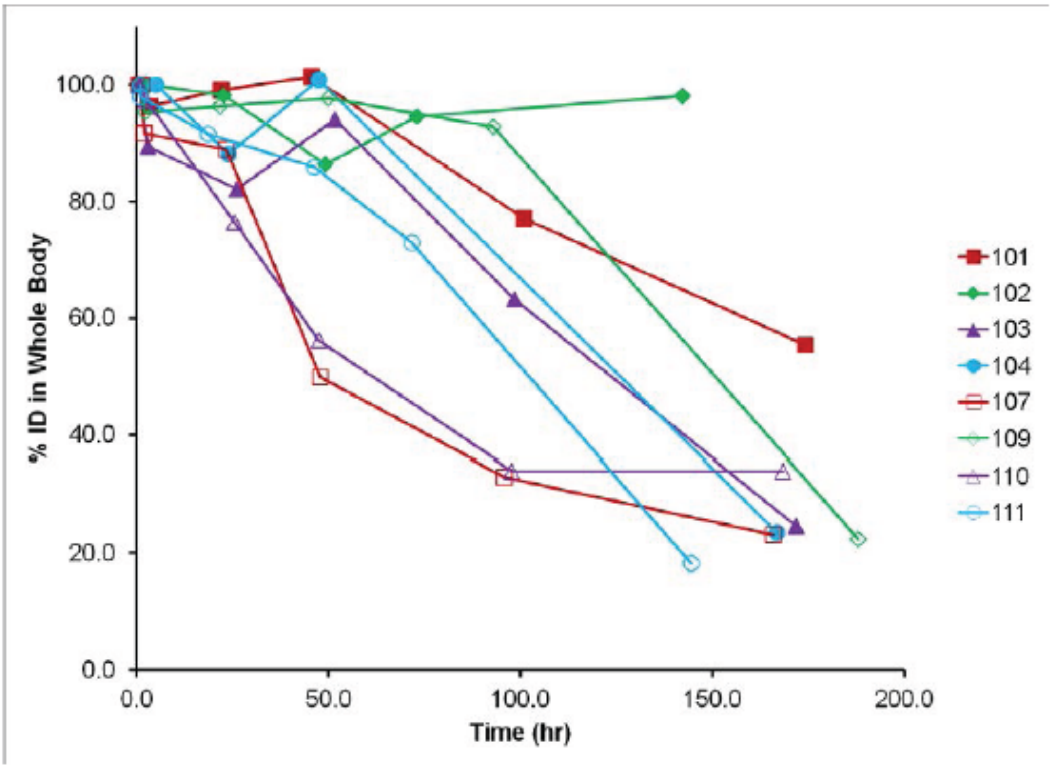
薬物動態学的パラメータに関して、評価した 3 用量群間（55、110 及び 221kBq/kg 群）に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.3.3.6　体内分布

2.7.6.3.3.6.1　全身の放射能及び放射能の排泄

全身カウンターの測定値に基づく 10 例中 8 例の全身放射能量の推移を図 2.7.6.3- 7 に示す。全身放射能量は、投与放射能に対する割合（%ID：減衰補正済み）として示した。被験者番号 106 及び 108 の 2 例については、全身放射能の評価から除外した（被験者番号 106：投与 24 時間後より前に実施した全身放射能の測定が信頼性に欠ける、被験者番号 108：背部痛のため投与翌日以降の全身放射能の測定が実施できなかった）。

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

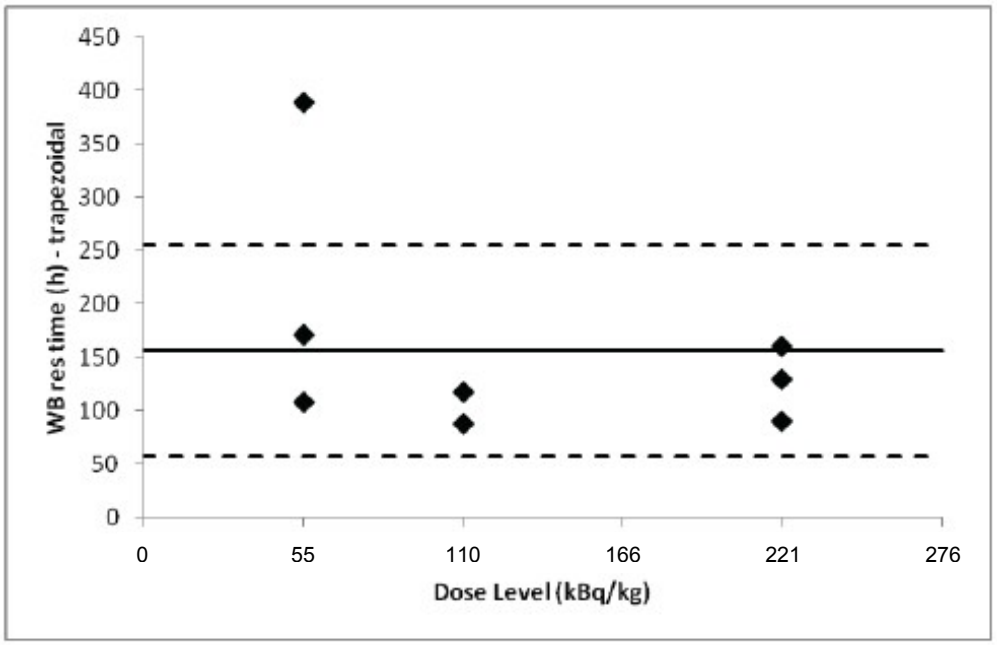


Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 5

図 2.7.6.3- 7　BAY 88-8223 単回投与後の全身放射能の時間推移（減衰補正済み：個別値）

台形法で求めた放射能濃度時間曲線下面積を用いて計算した全身放射能の滞留時間（減衰補正なし）を図 2.7.6.3- 8 に示す。

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



Whole body residence time shown for each patient together with the overall mean (solid line) and standard deviation (dashed line).

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 6

図 2.7.6.3- 8　全身放射能の滞留時間（減衰補正なし：個別値）

初回排尿時の尿中放射能、全身の画像評価時における腸管内の放射能、最終測定時までに排泄された総放射能の推定値（いずれも減衰補正した値）を表 2.7.6.3- 12 に示す。初回排尿時の尿中に排泄された総放射能量は、6 例の被験者から得られた排尿前と排尿後の全身のカウント数の差を用いて推定した。

初回排尿時点の中央値は、投与後 2.4 時間（範囲：1.2～3.3 時間）であった。

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

表 2.7.6.3- 12 BAY 88-8223 単回投与後の全身放射能測定及びイメージングにより推定した尿中及び糞中排泄率（減衰補正した値）

Subject Number	Urine		Faeces	Amount excreted from whole body Whole body count	
	Time of first void (h)	%ID excreted in first void Whole body count	%ID in large intestine at ～24h Whole body scan	Time of last count (days)	Total %ID excreted from whole body
101	3.3	4.3	43	7.3	44.6
102	-	-	61	5.9	1.8
103	3.0	11.1	43	7.2	75.3
104	-	-	52	7.0	76.4
106	-	-	49	-	-
107	2.1	8.5	58	6.9	76.8
109	2.3	5.0	59	7.8	77.6
110	2.5	2.8	40	7.0	66.0
111	1.2	2.0	53	6.0	81.7
Median	2.4	4.7	52	7.0	75.8
Mean ± SD	2.4 ± 0.7	5.6 ± 3.5	51 ± 8	6.9 ± 0.6	62.5 ± 27.2

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 17

2.7.6.3.3.6.2 腸管内の放射能：ガンマカメライメージング法による測定

ガンマカメライメージングによる評価を、肝臓下部、脾臓、腸管、腎臓、腰椎及び膀胱などの解剖学的部位を含む腹部を中心に行った。投与 24 時間後の評価時点までの一連の正面画像において可視化可能であった腸管全体を関心領域とした。投与 24 時間後の全身スキャンで得られた総カウント数に対する腸管のカウント数の 24 時間値の比を用いて、関心領域での投与放射能に対する割合に変換した。消化管における放射能量の経時的変化（減衰補正した値）を表 2.7.6.3- 13 に示す。

ラジウム 223 の小腸への排出は速やかであり、最終的に腸に到達した放射能のほぼ半分は投与 10 分後までに小腸に排出された。腸管内の放射能の割合は、一定した増加を示し、投与 24 時間後には投与放射能の約 50%に達した。表 2.7.6.3- 13 に示した SD が小さかったことから、腸管への排出は、被験者間でほぼ同様であったと考えられる。

表 2.7.6.3- 13 BAY 88-8223 単回投与後の腸管内における放射能量の経時的変化（投与放射能に対する%）（減衰補正した値）

Time	Uptake in intestine % mean injected dose ±SD
10 min	24 ± 3
20 min	25 ± 3
30 min	27 ± 3
40 min	28 ± 3
2.7 ± 0.7 h	40 ± 6
23 ± 2 h	51 ± 8

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 18

投与 24 時間後以降の経時的な画像の目視評価では、ラジウム 223 は腸管上部への排出のばらつきよりも大腸の通過の速度のばらつきの方が大きかった。したがって、全身放射能のデータに

は、放射能が体外へ排泄されるまでの時間に基づいた大きなばらつきがあることを考慮する必要がある。

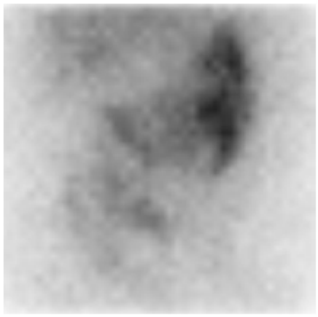
画像の目視評価

小腸については、投与日のガンマカメライメージング法において明確に可視化することができた。胆嚢は、いずれの画像においても可視化できなかった。小腸への放射能の排出は、投与 3 分後から開始したダイナミックスキャンの最初の 10 分間までに認められた。この小腸内への排出を示す放射能は、投与 4 時間後の画像評価時点までは認められたが、投与翌日以降の画像評価時点では認められなかった。小腸に排出された放射能は、その後の画像評価時点では大腸に移行した。投与後の各評価時点での腸管内の放射能には、大きな個体間変動が認められた。すべての被験者において、S 字結腸内に放射能が認められた後に、全身放射能のカウント数に大きな減少がみられた。このことから、被験者間で認められた放射能の大きなばらつきは、排便の習慣（便秘の状態や排便の頻度）に起因することを示唆された。

肝臓や腎臓などの体幹臓器では、投与後初期に低い放射能レベルが可視化された。投与 4 時間後までの画像では、消化管及び数例の被験者の骨を除いて、いずれの臓器も可視化できなかった。骨の放射能残存率は、^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィによって評価される骨病変の量に大きく依存していた。画像の一例（被験者番号 104）を図 2.7.6.3- 9 に示す。



0 – 10 min



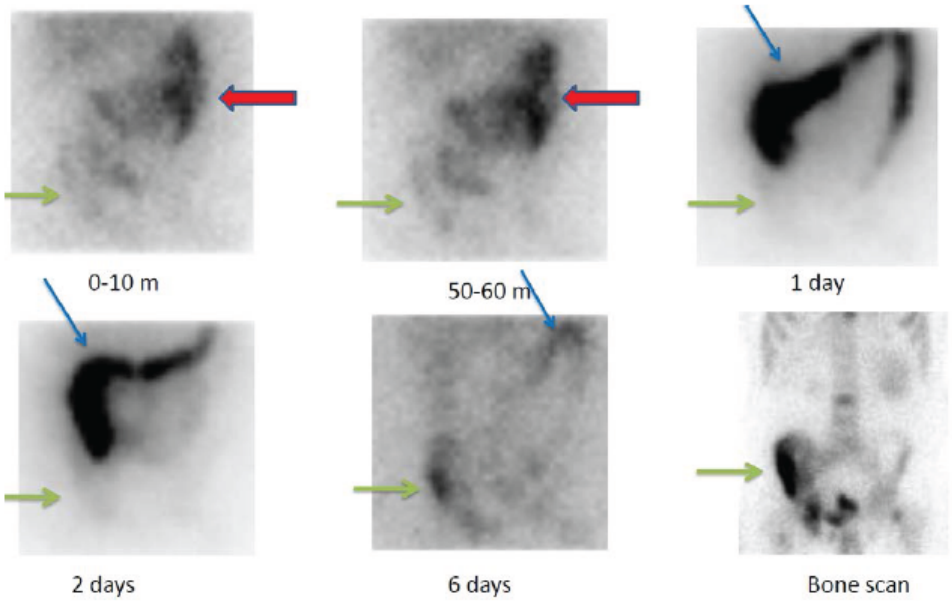
30 – 40 min



CT with oral contrast, small bowel



Volume rendered CT shows small bowel



The initial image shows prompt uptake in small intestine (red arrow) with mild uptake in the liver and no gall bladder visualisation. Serial imaging shows transit from small intestine to ascending and transverse colon (1 day), into descending colon by 2 days and with significant excretion from gut by 6 days (blue arrows) after gut movement. The volume rendered contrast CT shows bowel loops that correspond to the early Ra-223 chloride images. There is prompt uptake in a right pelvic metastasis that persists and improves in contrast over time (green arrows). A ^{99m}Tc-MDP bone scan is included for reference.

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Figure 7

図 2.7.6.3- 9　画像の一例（被験者番号 104）

2.7.6.3.3.6.3 骨の放射能

2.7.6.3.3.6.3.1 骨の体内分布

全身スキャンの結果と各被験者の転移病変部位を確認するために行った直近の骨シンチグラフィを比較した。すべての結果において、2 種類の放射性トレーサー（^{99m}Tc-MDP 及びラジウム 223）の分布に高い相関が認められた。定性的な目視評価による投与放射能に対する骨への移行の程度は、^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィで評価した骨病変の量に関連していた。本試験における全身スキャンの評価時点は投与 24 時間後のみであり、この評価時点における腸管内の放射能が極めて高かったため、骨内のラジウム 223 の放射能残存率を定量的に測定することができなかった。骨内ラジウム 223 の生物学的半減期の推定値は、ラジウム 223 の物理学的半減期である 11.4 日よりもかなり短いものであった。例えば、被験者番号 110 に関しては、骨組織以外の周辺部位も含めた骨の放射能の目視結果であるが、左仙骨部における生物学的半減期は 4 日であった。

2.7.6.3.3.6.3.2 正常骨と骨転移部の放射能の比

ラジウム 223 の病変部位への取り込みに関して、正常骨と比較したデータを収集するため、投与 24 時間後の全身画像から各被験者の放射能集積部位（ホットスポット）を選択し、対側部の推定正常骨と比較した各ホットスポットのカウント数の比を算出した結果を、表 2.7.6.3- 14 に示す。

算出した比は、1.01（被験者番号 101、正常骨とほぼ同様）から 3.15（被験者番号 104、右大腿骨遠位部）の範囲であった。これらの値は、ガンマカメラの空間分解能の限界（全身スキャンで約 6～8mm）よりも対象部位の容積が小さく、病変部と正常骨の放射能の比を過小評価していると考えられ、部分容積効果の大きな補正が必要となる。すなわち、直径 8mm 未満の病変部に関しては、病変部の大きさが小さくなるほど撮影された画像シグナル強度が弱くなり、カウント数が真の値よりも少なくなる。病変部の真の大きさが分からないため、部分容積効果の補正は困難である。ほとんどの場合、ホットスポットは腫瘍病巣と一致するが、被験者番号 106 で認められた退行性骨疾患などの非悪性疾患とも一致する可能性がある。

表 2.7.6.3- 14 骨病変部（ホットスポット）と正常骨のカウント数の比（部分容積効果の補正なし）

Subject Number	Hot spot #1		Hot spot #2	
101	1.01	Left humerus	1.55	Left femur
102	1.28	Right humeral head	1.19	Left iliac
103	1.41	Left femur	1.42	Right humerus
104	3.15	Right distal femur	1.36	Left humeral head
106	1.18	Sacrum	2.04	Degenerative disease right hip
107	1.41	Upper spine	1.14	Acetabulum
109	2.03	Right scapula	1.23	Thoracic spine
110	2.43	Pubic	1.72	Left sacrum
111	1.73	Right humerus		

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 19

2.7.6.3.3.6.4 他の組織又は臓器の放射能

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

2.7.6.3.3.6.5 子孫核種の体内分布

ラジウム 223 壊変後の子孫核種の再分布の有無の検討並びに注射液中に存在する子孫核種の分布の評価を行うため、腹部のすべての観察部位について 5 種類（82、154、269、351 及び 403keV）の光子放出エネルギーピークについてそれぞれ 20%のエネルギーウィンドウ幅で同時にカウントした。ウィンドウ#1、#2 及び#3（それぞれ 82、154 及び 269keV）はラジウム 223 及び 1 番目の子孫核種であるラドン 219 に対応し、ウィンドウ#4（351keV）は、ラジウム 223 壊変系列の最終のアルファ壊変によって生成する子孫核種、ビスマス 211 に対応する。また、このウィンドウでは、親核種の壊変による放射性子孫核種の移転の可能性に関する多くの情報が得られると考えられた。ウィンドウ#5 は、ラドン 219（1 番目の子孫核種）及び鉛 211（3 番目の子孫核種）に対応する。本試験では、ウィンドウ#4（ビスマス 211 の 351keV の放出エネルギーピーク）のカウント数と他の 4 種類のウィンドウのカウント数の和を比較した。表 2.7.6.3- 15 にはビスマス 211 由来のカウント（ウィンドウ#4）と他の子孫核種由来のカウント（ウィンドウ#1、#2、#3、#5 の和）の比を示す。

表 2.7.6.3- 15 ビスマス 211 由来のカウント（ウィンドウ#4）と他の子孫核種由来のカウント（ウィンドウ#1、#2、#3、#5 の和）の比

	Gastro-intestinal	Kidney	Liver	Bone lesion	Total counts	^{223}Ra standard
Time after injection	n=7	n=7	n=6	n=5	n=8	
10 min	0.162±0.011	0.264±0.055	0.255±0.022	0.168±0.010	0.230±0.003	
20 min	0.152±0.009	0.243±0.030	0.260±0.024	0.165±0.013	0.229±0.001	
30 min	0.149±0.007	0.237±0.029	0.266±0.035	0.169±0.021	0.227±0.003	
40 min	0.147±0.006	0.233±0.024	0.278±0.047	0.169±0.008	0.226±0.004	
50 min (n=1)	0.144		0.266		0.229	
1 h (n=1)	0.140		0.279		0.230	
4 h	0.151±0.005			0.169±0.045	0.224±0.004	0.152±0.006
1 day	0.155±0.005				0.225±0.004	0.153±0.006
2 days	0.164				0.229±0.006	0.155±0.006
3 days					0.224±0.007	0.164±0.006
6 or 7 days	0.159				0.242±0.014	0.159±0.006

Values presented as mean ± SD

Source: 5.3.3.2.3 A58798/Text Table 20

各画像評価時点の各被験者の親核種のラジウム 223 から放出される放射線とビスマス 211（ラジウム 223 の壊変系列におけるアルファ線放出の最終子孫核種）からの放射線による画像を目視評価で比較したところ、ほとんど違いは認められなかった。更に、表 2.7.6.3- 15 に示したそれぞれの消化管内、肝臓、骨でのカウント数の比がほぼ一定であったことから、子孫核種の

再分布は起らないと考えられる。以上、子孫核種のビスマス 211 の画像は、壊変系列の上流の親核種の画像を完全に反映し、ラジウム 223 は血液中から消失した後、2 つの主要な蓄積コンパートメント（骨及び消化管）に取り込まれ、子孫核種の再分布は認められないと考えられた。

2.7.6.3.3.7　線量測定

本試験における画像評価法では、すべての臓器の吸収線量の評価ができないため、特定の臓器の吸収線量を推定した。対象となる臓器は見かけ上取り込みが観察された臓器とし、取り込みが一時的な臓器（腸管、肝臓及び腎臓）、又は吸収線量の評価が限定的である可能性のある臓器（赤色骨髄）であっても対象とした。分布の可視化が困難な骨及び本試験の画像評価方法では評価が困難な大腸については、吸収線量の推定を行わなかった。臓器ごとのアルファ線の吸収線量（投与放射能当たりの吸収線量：mGy/MBq）を表 2.7.6.3- 16 に示す。アルファ線の放射能量の推定は、以下の仮説に基づいているため評価の際には注意する必要がある。

赤色骨髄の吸収線量は、血漿中の放射性核種からの照射のみに基づいて推定した。推定の際には、注射液中に平衡状態で存在する鉛（^{211}Pb）が速やかに赤血球中に分布し、赤血球中での壊変の一部が赤色骨髄の照射に寄与するという仮定も考慮した（表 2.7.6.3- 16 の Red Marrow の推定値）。

腎臓の吸収線量は、血漿中の放射性核種からの照射に基づいて推定した。推定の際には、注射液中に平衡状態で存在するビスマス（^{211}Bi）が速やかに腎臓に分布し、腎臓で壊変するという仮定も考慮した（表 2.7.6.3- 16 の Kidney の推定値）。ビスマスの腎臓への特異的な取り込みについては、既に報告されている[1,2]。

腸壁内において放射線障害の影響を最も受けやすいのは、陰窩内の幹細胞である。本試験の体内分布の結果から、ラジウム 223 は投与後速やかに小腸壁を通じて主に腸管内に排出され、糞中に排泄されるまで腸管内容物中に存在することが示されている。そのため、幹細胞を含む小腸壁での吸収線量は、ラジウム 223 が小腸壁の幹細胞を通過し、腸管内容物に排泄されるまでの通過時間の推定値に基づくモデルから算出した。放射能が腸管内容物に到達した後は、臓器内で放出されるアルファ粒子の飛程が短いため（100μm 未満、2～10 細胞径に相当）、上行及び下行結腸の陰窩細胞に対するアルファ線の影響はほとんどないと考えられる。

赤色骨髄におけるアルファ線の吸収線量は、0.9±0.3mGy/MBq であった。この推定値は、骨梁表面に分布したラジウム 223 から受ける線量を含まず、他の試験（BC1-05）における吸収線量の推定値よりも明らかに低いことから、過小評価された値を示していると考えられる。本試験では骨への分布を評価しなかったため、骨梁表面に分布したラジウム 223 からの照射線量の寄与は考慮しなかった。

小腸壁、腎臓及び肝臓の放射線量は、それぞれ 5.2±0.7mGy/MBq、1.8±0.6mGy/MBq 及び 1.6±0.5mGy/MBq であった。

本試験で検討した実投与量 4～27MBq（5.3.3.2.3　A58798/Listing 12 参照）を考慮すると、各臓器の吸収線量は相対的に低く、細胞毒性に関する生物学的効果比（RBE）は 3～5 であり、本試験の吸収線量は急性毒性が発現し始めると予測される範囲（赤色骨髄：＞1,000mGy、腎臓：＞10,000mGy）に入るものではなかった（表 2.7.6.3- 16）。

表 2.7.6.3- 16　BAY 88-8223 単回投与後の各臓器におけるアルファ線の吸収線量
（単位：mGy/MBq）

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

a: Assumes all ^{211}Bi present in the injectate was distributed instantaneously to the kidney and decays in situ.

b: Assumes all ^{211}Pb present in the injectate was distributed instantaneously to red blood cells and decays in situ – a portion of these decays irradiate red marrow.

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Table 21

2.7.6.3.3.7.1　　BAY 88-8223 を投与された被験者から外部放出される放射線量率

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

実効線量率は 3 用量群の結果を平均して評価した（表 2.7.6.3- 17）。

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

表 2.7.6.3- 17　BAY 88-8223 単回投与後の被験者からの実効線量率（単位：μSv/h）

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

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

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

Source: 5.3.3.2.3　A58798/Text Table 24

2.7.6.3.4 結論

本試験の結果から以下の結論が得られた。

- BAY 88-8223 の投与後、血液中放射能は速やかに減少した。
- BAY 88-8223 の体内からの主要排泄経路は糞中であった。投与約 24 時間後の全身画像において、総放射能の 52%（中央値、範囲：40%～61%）は消化管（大腸）に認められた。
- 体内分布の結果から、ラジウム 223 は投与後速やかに主に小腸を介して腸管内へ排出され、糞として排便されるまで腸管内容物中に存在することが示唆された。投与 24 時間後までに投与放射能の約 50%が腸管に排出されるが、そのうちのほぼ半分は投与 10 分後までに腸管に排出された。消化管の排出は、被験者間でほぼ同様であった。
- 投与 4 時間後の画像評価において、腎臓、膀胱、肝臓、胆嚢、胃、心臓及び脾臓などの他の組織又は臓器における特異的な取り込みは認められなかった。
- 壊変系列の上流にある親核種の画像を反映するビスマス 211（ラジウム 223 の壊変系列の最終子孫核種）の画像評価において、ビスマス 211 の再分布は全被験者のいずれの画像評価時点においても認められなかった。したがって、ラジウム 223 は血液中から消失した後、主要な蓄積部位（消化管など）に取り込まれると、子孫核種の再分布は起こらないことが示された。
- 赤色骨髄、小腸壁、腎臓及び肝臓に対するアルファ線による吸収線量の推定値は、それぞれ 0.9±0.3mGy/MBq、5.2±0.7mGy/MBq、1.8±0.6mGy/MBq 及び 1.6±0.5mGy/MBq であった。
- 安全性の結果は、これまでに実施された他の BAY 88-8223 の試験結果と同様であった。白血球減少症／リンパ球減少症の有害事象に関しては、221kBq/kg 群の 4 例中 2 例でグレード 2 及び 3 の好中球減少が認められていることも含めて、BAY 88-8223 の用量と関連する可能性が考えられた。

参考文献

1) Jaggi JS et al., J Am Soc Nephrol 2005:16(9):2677-2689

2) Schwartz J et al., Phys Med Biol 2011:56(3):721-733

2.7.6.4 【国内試験】日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 15354（報告書番号 PH-37860）

参照項目：5.3.3.2.4 PH-37860

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：
日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象に BAY 88-8223 を単回投与したときの安全性、体内分布、線量測定及び薬物動態を検討するための非盲検、非対照、第Ⅰ相試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：3 施設、1 ヵ国（日本）
[redacted]

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2012 年 3 月 13 日 最後の被験者の完了日： 2014 年 3 月 6 日 （データカットオフ日）	第Ⅰ相

目的：

主要目的：

BAY 88-8223 を単回投与したときの安全性、体内分布、吸収線量及び薬物動態を検討する。

副次目的：

前立腺特異抗原（PSA）、骨マーカー、画像解析、晩期毒性及び生存データにより、BAY 88-8223 投与後の効果を評価する。

試験方法：

本試験は、CRPC 患者を対象とした非盲検、非対照、第Ⅰ相試験である。試験に組入れられた被験者に対して、BAY 88-8223 55kBq/kg（コホート 1）又は 110kBq/kg（コホート 2）をサイクル 1 の第 1 日に単回投与した。

被験者の体重に応じて BAY 88-8223 注射液を 2～5 分かけて静脈内投与した。

いずれのコホートにおいても被験者に明らかな病勢進行がなく、臨界毒性がみられないと治験責任（分担）医師が判断し、血液毒性及び非血液毒性がいずれもグレード 2 以下に回復している場合、サイクル 2 に入ることを可能とし、単回投与の 28 日後に BAY 88-8223 を追加投与した。

いずれのサイクルも 1 サイクルを 28 日間とし、サイクル 2 以降は BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに投与した（サイクル 1 の投与を含めてコホート 1 は最大 6 回、コホート 2 は最大 5 回までの投与）。

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。

有害事象は有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いてグレード分類した。

臨界毒性は、次に示す治験薬に起因する毒性の発現と定義した。

- グレード 3 以上の非血液毒性
- 発熱を伴うグレード 3 の好中球減少
- グレード 4 の好中球減少で、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤を投与しても発現後 2 週間

以内にグレード2又はそれ以下に回復しないもの

- グレード4の血小板減少

試験期間は、治験薬投与前期間（スクリーニング期間）、治験薬投与期間、追跡調査期間とした。

治験薬投与前期間：治験薬投与前期間は、BAY 88-8223の投与開始前28日以内とした。書面による同意取得後、スクリーニング及びベースライン評価として、患者背景、病歴、前立腺癌及び骨転移に関する病歴、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG-PS）を含む理学的検査、心電図検査、併用薬、安全性に関する臨床検査、骨シンチグラフィ、胸部／腹部／骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像法（MRI）スキャンなどを実施した。また、PSA上昇を確認するためにPSA値の測定を行った。

治験薬投与期間：治験薬投与期間は、BAY 88-8223の初回投与（サイクル1）の第28日まで、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。この間に以下の検査又は評価を行った。

体内分布及び線量測定：BAY 88-8223の体内分布及び線量測定を評価するため初回投与後から8日間にわたり最大7回ガンマカメライメージングを行った。

薬物動態：血中からの放射能の消失を評価するため治験薬投与後に採血を複数回実施した。尿中放射能測定のため治験薬の初回投与前から投与48時間後まで尿を採取した。糞中放射能測定のため投与72時間後まで糞便を採取した。

PSA及び骨マーカー：PSA、骨形成マーカー、骨吸収マーカーの変動を測定した。

骨シンチグラフィ：スクリーニング時とBAY 88-8223の初回投与12及び24週後に実施した。^{99m}Tcシンチグラフィによる骨シンチグラフィを実施した。

安全性：理学的検査（ECOG-PSを含む）、心電図（ECG）、有害事象及び臨床検査値の結果を評価した。

追跡調査期間：追跡調査期間は、初回投与36ヵ月後までの期間とした。被験者は、安全性の評価のため、治験薬の最終投与から4、8及び12週後並びに6ヵ月後、以後6ヵ月ごとに来院した。

被験薬：BAY 88-8223注射液（バイアル）
有効成分の名称：塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、BAY 88-8223）
用法・用量：
コホート1：体重1kgあたり55kBqを静脈内投与（サイクル1）
（追加投与可能な場合、体重1kgあたり55kBqを4週ごとに最大5回投与）
コホート2：体重1kgあたり110kBqを静脈内投与（サイクル1）
（追加投与可能な場合、体重1kgあたり55kBqを4週ごとに最大4回投与）
拡大コホート：体重1kgあたり55kBqを静脈内投与（4週ごとに最大6回投与）

投与方法：
2～5分間かけて静脈内投与

投与期間：
コホート1：サイクル1（4週間、単回投与）＋サイクル2以降（16週間、5回投与）＋最終投与14日後（2週間）
コホート2：サイクル1（4週間、単回投与）＋サイクル2以降（12週間、4回投与）＋最終投与14日後（2週間）
拡大コホート：サイクル1～6（20週間、6回投与）＋最終投与14日後（2週間）

対照薬：なし

診断と選択・除外基準：

診断

骨転移を有するCRPC患者を対象とした。

下記の選択基準に該当し、除外基準に抵触しない患者を本試験に組入れた。

選択基準

(1)　20歳以上の男性

(2)　組織学的又は細胞学的に前立腺癌が確認されたもの

(3)　治験薬投与前4週間以内の骨シンチグラフィで2ヵ所以上の骨転移が確認されているもの

(4)　抗アンドロゲン剤との併用で、精巣摘出術又は性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）作動薬を用いた初回ホルモン療法に抵抗性を示しているものは、試験参加可能となる前に、抗アンドロゲン除去症候群を経験している必要がある。抗アンドロゲン除去症候群の期間は少なくとも4週間とする。

(5)　進行性去勢抵抗性転移性疾患が、次の少なくとも一つにより確認されているもの

画像診断

放射性核種骨スキャン：新規の骨病変

MRI又CT画像：標的病変の最長径の和が20%以上増加

又は

生化学的進行

1週間以上の間隔で行ったPSAの3回以上の測定値又は2週間以上の間隔で行った2回の測定値が4ng/mL以上であり、かつベースライン値に対する上昇が25%以上

(6)　テストステロンは去勢レベル（＜50ng/dL）で、去勢レベルのテストステロンを維持する治療が継続されているもの

(7)　少なくとも8週間以上の生存が期待されるもの

(8)　ECOG-PSが0～2のもの

(9)　臨床検査値が以下の範囲にあるもの

- 白血球数≧3,000/mm^3
- 絶対好中球数≧1,500/mm^3
- 血小板数≧100,000/mm^3
- ヘモグロビン値≧10g/dL
- ビリルビン値≦2.0mg/dL
- AST及びALT値≦施設基準値上限の2.5倍
- ALP値＞施設基準値上限
- 血清クレアチニン値≦2.0mg/dL

(10)　治験実施計画書に従い、追跡調査期間中及び検査時には来院することに同意するもの

(11)　少なくとも30分間のスキャンに耐えることができるもの

(12)　試験の説明を十分に聞き、同意文書に署名したもの

(13)　両側性精巣摘出術などによる外科的避妊を受けているもの、又は治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与から3ヵ月後まで適切な避妊処置（コンドームの使用など）を講じることができるもの

除外基準

(1)　治験薬の投与前4週間以内に他の治験薬の投与を受けたもの、あるいは治験薬投与期間中又は治験薬の投与後8週間以内に他の治験薬の投与を予定しているもの

(2)　試験組入れ前4週間以内に、化学療法、免疫療法、又は放射線療法を受けたもの、あるいはそれらの治療の結果生じた急性毒性から回復していないもの

(3)　過去に半身の外部放射線照射を受けたことがあるもの

(4)　緊急に外部放射線照射療法が必要なもの

(5)　治験薬の投与前24週間以内に骨転移の治療を目的としてラジウム223、ストロンチウム

89、サマリウム 153、レニウム 186 又はレニウム 188 による全身放射線療法を受けたもの
(6)　ビスホスホネート剤による治療を行っている場合、治験薬の投与前 4 週間以内にビスホスホネート剤の用量変更があったもの
(7)　治験薬の投与開始前 1 週間以内に全身性ステロイド剤投与を開始又は中止したもの、あるいは全身性ステロイド剤の変更が予定されているもの
(8)　その他に重篤な生命に危険が及ぶ疾患を有し、予後が 8 週間以内のもの
(9)　試験組入れ前 3 ヵ月以内に、消化管出血又は潰瘍の病歴のあるもの
(10)　肺転移のために酸素吸入が必要であるもの
(11)　臨床所見又は MRI により、脊髄圧迫の可能性がある又は既に存在するもの
(12)　前立腺癌の転移以外の悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌以外）を有するもの（過去 3 年以内の再発）
(13)　小細胞がんを有するもの
(14)　内臓に主な臓器への転移（3 ヵ所以上の肺又は肝臓の病変）又は症候性リンパ性腺腫（陰嚢又は下肢の水腫）を有するもの
(15)　以下のような他の重篤な疾患又は臨床所見が認められるもの
- コントロール不能な感染症
- 身体活動が高度に制限され、安静時のみ安定している心不全、又はより高度な心不全〔ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）分類クラスⅢ又はⅣ〕
- クローン病又は潰瘍性腸炎

(16)　骨折をして治癒過程にあるもの

有効性の評価項目：
- PSA 値
- 骨マーカー
〔総アルカリホスファターゼ（ALP）、骨型 ALP、Ⅰ型プロコラーゲン架橋 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-1）、Ⅰ型コラーゲン C-テロペプチド（ICTP）〕

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査値、心電図、ECOG-PS

薬物動態の評価項目（サイクル 1 のみ）：
- 薬物動態学的パラメータ（血液及び血漿中の放射能濃度、放射能の尿中及び糞中排泄）
- 体内分布及び線量測定
  - 画像処理及び放射能の定量（標的臓器の累積放射能）
  - 吸収線量

被験者数：
被験者数の設定根拠
被験者数は経験的考察に基づいて決定した。

計画時：各群 3 例（コホート 1 及びコホート 2）
（コホート 1 で安全性確認された場合、拡大コホートとして被験者を追加）
組入れ時：23 例（コホート 1：4 例、コホート 2：4 例、拡大コホート：15 例）

解析時：
安全性解析対象集団及び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）
薬物動態解析対象集団：6 例
（コホート 1：3 例、コホート 2：3 例）

解析方法：

人口統計学的及びベースライン特性

安全性及び薬物動態解析対象集団の人口統計学的及び他のベースライン特性について、記述統計量を用いて要約した。病歴の所見は MedDRA を用いて要約した。前治療及び併用薬は解剖治療学分類法（ATC 分類法）のコードを用いて要約した。

有効性

PSA 値のベースラインからの変化量及び変化率を来院ごとに要約した。骨マーカー（骨形成及び骨吸収）の値、変化量及び変化率についても PSA 値と同様に、来院ごとに記述統計量を用いて要約した。骨シンチグラフィの EOD についても一覧表を作成した。PSA 値、総 ALP 及び骨型 ALP がベースラインから 30%以上及び 50%以上低下した被験者を奏効例とし、第 12 週及び EOT（End of treatment:最終投与時又は投与中止時）での PSA 値及び骨マーカー（総 ALP 及び骨型 ALP）が 30%以上又は 50%以上低下した被験者の割合（奏効率）を算出した。また、第 12 週及び EOT での総 ALP 及び骨型 ALP が正常化した被験者の割合（正常化率）も示した。

総 ALP 及び骨型 ALP の正常化例は以下のように定義した。

ベースラインの総 ALP 又は骨型 ALP が基準値範囲上限を超えた被験者で、投与開始から 12 週以降の時点で、2 週間以上間隔をあけた 2 回連続の測定で、総 ALP 又は骨型 ALP が基準値範囲内になった場合に、総 ALP 又は骨型 ALP が正常化したものとする。

安全性

有害事象は CTCAE version 4.0 を用いてグレード評価を行った。また、一連の有害事象の一覧表は MedDRA version 16.1 を用いて要約した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬と関連がある TEAE 及び重篤な有害事象（SAE）は CTCAE version 4.0 の最悪グレードに基づいて要約した。また、投与終了後の有害事象及び晩期毒性についても要約した。

臨床検査値に基づく血液学的／生化学的毒性は CTCAE version 4.0 の用語及び最悪グレードに基づいて要約した。

バイタルサイン及び心電図は測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を用いて評価時点ごとに要約した。

薬物動態

＜薬物動態学的パラメータ（血液及び血漿中の放射能濃度、放射能の尿中及び糞中排泄）＞

血液及び血漿中の時間－放射能濃度曲線（TAC）を投与群ごとに要約した。記述統計量は評価時点ごとに算出した。

尿中の放射能濃度（kBq/mL）、尿及び糞中の放射能の排泄量（kBq）、及び排出された放射能の投与放射能に対する割合（%ID）を投与群ごとに要約した。記述統計量は評価時点ごとに算出した。

＜体内分布及び線量測定＞

体内分布（画像処理及び放射能の定量）及び線量測定の結果を被験者ごとに一覧表とし、記述統計量を評価時点ごとに示した。

＜画像処理及び放射能の定量＞

関心領域（ROI）の臓器を選択し、重なる臓器及び組織の放射能を補正して ROI 領域の放射能濃度を求めた。標的臓器の累積放射能（CA）（MBq·h）は、各臓器の時間放射能曲線を積分することにより算出した。

＜吸収線量＞
滞留時間（h）は、臓器の CA を投与放射能で除した値（MBq･h/MBq）とした。滞留時間を OLINDA EXM プログラム（OLINDA）の入力データに用いた。吸収線量の推定値は、親核種及び子孫核種について OLINDA プログラムを合計 7 回実行して算出した。

2.7.6.4.2 試験方法

2.7.6.4.2.1　投与延期と投与中止

サイクル 1 及び以降の各サイクルの終了時において、被験者に明らかな病勢進行がなく、臨界毒性がみられないと治験責任（分担）医師が判断した場合、前回の投与の 4 週（28 日）後に BAY 88-8223 の再投与を可能とした。この際、次回の投与までに血液学的及び非血液学的事象がグレード 2 以下に回復していることを条件とした。また、有害事象の回復による 2 回目以降の投与の延期は 4 週間を超えないこととした。投与の延期が 4 週間を超える場合、以降の投与は中止とした。

2.7.6.4.2.2　試験の評価スケジュール

試験の評価スケジュールを表 2.7.6.4- 1 に示す。

表 2.7.6.4- 1 評価スケジュール

Procedures/examinations	Screening Period	Treatment Period											Follow-up Period			
		Cycle 1								Cycle 2 and subsequent cycles		End of treatment[a]	4 weeks after last treatment[b]	8 weeks after last treatment[c]	12 weeks after last treatment/End of follow up[d]	Every 6 months after last treatment up to 36 months after first treatment
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 7	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 15					
Subject Informed Consent	X (w/in 28 days)									X (Cycle 2)						
Demographics	X (w/in 28 days)															
Medical history	X (w/in 28 days)															
Physical examinations	X (w/in 14 days)	X[e]					X	X	X	X[e]	X	X	X	X	X	
Height	X (w/in 14 days)															
Weight	X (w/in 14 days)									X[e]		X	X		X	
12-lead ECG	X (w/in 28 days)	X[f]								X[e]					X	
Bone scan	X (w/in 28 days)									X[g]						
CT or MRI of the c/a/p	X (w/in 28 days)															
ECOG-PS	X (w/in 14 days)	X[e]					X			X[e]	X	X	X	X	X	
Vital signs	X (w/in 14 days)	X[e, f]					X	X	X	X[e]	X	X	X	X	X	
Hematology	X (w/in 14 days)						X	X	X	X[e]	X	X	X	X	X	
Biochemistry	X (w/in 14 days)						X	X	X	X[e]	X	X	X	X	X	
Testosterone level	X (w/in 14 days)															
Urinalysis	X (w/in 14 days)									X[e]						
Bone markers		X[e]						X		X[e]		X	X	X	X	
PSA	X (w/in 28 days)	X[e]						X		X[e]		X	X	X	X	
Survival																X
BAY 88-8223 treatment		X								X[h]						
Concomitant medications	X (w/in 28 days)	◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►	
Adverse events	X (after informed consent)	◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►
Radioactivity in blood[m]		X[i]	X[i]	X[i]	X[i]											
Radioactivity in Urine [m]		X[j]														
Radioactivity in faeces[m]		X[k]														
Serial Gamma Camera images[m]		X[l]														

a: If a subject discontinued all study medication, the end of treatment visit was to be conducted within 14 days after study discontinuation was decided.

b: If a subject discontinued all study medication and the “end of treatment visit” was conducted within 14 days before and after “4 weeks after the last treatment visit”, examinations at “4 weeks after last treatment” were not to be conducted.

c: If a subject discontinued the study due to dose delay of over 28 days and “end of treatment visit” was performed, examinations at “8 weeks after last treatment” were not to be performed.

d: If a subject completed/discontinued the follow-up period, “End of follow up” was to be conducted.

e: Before administration

f: Within 30±10min after administration

g: Bone scans were to be obtained by ^{99m}Tc scintigraphy 12 weeks and 24 weeks after the first administration of BAY 88-8223.

h: The dosage for the second injection and thereafterwas set to be 55kBq/kg for any subject, irrespective of the initial dosage the subject received.

i: Activity in blood samples was to be measured at baseline and 1 (±1min), 5 (±1min), 15 (±2min), 30 (±3min), 45 (±5min) min, and 1 (±5min), 2 (±15min), 4 (±15min), 24 (±3h), 48 (±4h) and 72 (±4h) h post injection.

j: Urine was to be collected pre-dose, 0-4, 4-8, 8-24 and 24-48h post dose.

k: The subject was to be provided with sampling kits to be used for sampling of all faeces for a maximum of 72h after the study drug administration or for the first time if the faeces were not sampled for 72h after the study drug administration.

l: Gamma camera conjugate view (anterior-posterior) images were to be obtained during the early phase (0-6h) after injection. One imaging session was to be performed prior to voiding and a second post voiding. The post void image was to be acquired if the subject was willing and able to tolerate a second imaging period. Thereafter, gamma camera images were to be performed at 24±4h, 48±12h, 72±12h, 96±12h or 144±24h and at one final late time point post injection (Day 8+1) making a maximum of 7 scans per subject. If radioactivity was not detected at 96 or 144h, then the Day 8 scan was to be omitted. Also, if the subject was unable to tolerate the scan duration (for approximately 30min), that scanner acquisition was to be stopped and the data so far collected were to be used to form the image.

m: Not performed in the expansion cohort.

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 7-2

2.7.6.4.3 成績

2.7.6.4.3.1 試験対象集団

2.7.6.4.3.1.1 被験者の内訳

合計 23 例の被験者が本試験に組入れられた。23 例中 4 例はスクリーニング不適格例（コホート 1：1 例、コホート 2：1 例、拡大コホート：2 例）であり、19 例に対してコホートごとに定められた用法・用量に従って BAY 88-8223 を投与した（コホート 1：3 例、コホート 2：3 例、拡大コホート：13 例）。

19 例全例に 1 回以上の治験薬投与を行った。1 回以上の治験薬投与を行った 19 例全例を安全性解析対象集団とした。

治験薬投与期間中に 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脱落となった。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）は治験薬投与期間を完了した。

投与中止となったが追跡調査期間への参加を継続した被験者は試験脱落例とはしなかった。19 例のうち 7 例（コホート 1：2 例、コホート 2：1 例、拡大コホート：4 例）は最終投与から 12 週間の追跡調査期間を完了した。他の 12 例（コホート 1：1 例、コホート 2：2 例、拡大コホート：9 例）は、他の治療への切り替え（8/12 例、66.7%）、死亡（3/12 例、25.0%）又は同意撤回（1/12 例、8.3%）のため、この追跡調査期間中に中止となった。

最終投与から 12 週間以降の追跡調査期間では、12 週間の調査を完了した 7 例中 4 例（コホート 1：0 例、コホート 2：1 例、拡大コホート：3 例）が死亡（3/4 例、75.0%）又は同意撤回（1/4 例、25.0%）のため中止となった。他の 3 例は追跡調査期間の評価を継続中である。

2.7.6.4.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の要約を表 2.7.6.4- 2 に示す。4 例に治験実施計画書からの逸脱が認められた。このうち 2 例（拡大コホート）は治験実施計画書の手順からの逸脱であり、他の 2 例（コホート 2 及び拡大コホート各 1 例）は計画された評価スケジュールからの逸脱であった。いずれも軽微な逸脱であり、治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

表 2.7.6.4- 2 逸脱の種類別の治験実施計画書からの逸脱（安全性解析対象集団）

Category	Protocol deviation coded term	Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Total N=19 (100%)
MINOR	Any type	0	1 (33.3%)	3 (23.1%)	4 (21.1%)
	PROCEDURE DEVIATIONS	0	0	2 (15.4%)	2 (10.5%)
	TIME SCHEDULE DEVIATIONS	0	1 (33.3%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)
Total	Any type	0	1 (33.3%)	3 (23.1%)	4 (21.1%)
	PROCEDURE DEVIATIONS	0	0	2 (15.4%)	2 (10.5%)
	TIME SCHEDULE DEVIATIONS	0	1 (33.3%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.1/4

2.7.6.4.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

BAY 88-8223 投与を行った 19 例を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。また、BAY 88-8223 55kBq/kg を投与した被験者の安全性及び有効性を評価するため、コホート 1 と拡大コホートの併合群（コホート 1＋拡大コホート）の 16 例を対象とした評価も行った。6 例（コホート 1：3 例、コホート 2：3 例）を薬物動態解析対象集団とした。

2.7.6.4.3.1.4　被験者背景

人口統計学的特性

各コホートの人口統計学的特性を表 2.7.6.4- 3 に示す。19 例全例がアジア人（日本人）男性かつ 65 歳以上であった。年齢、体重、身長及び体格指数（BMI）については、コホート 1、コホート 2、拡大コホート、及びコホート 1＋拡大コホートの間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.4- 3　各コホートの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	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

Nmiss：当該背景データなし

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.1/5

ベースラインの疾患の状態

大部分の被験者は、ベースラインの ECOG-PS が 0（17/19 例、89.5%）であった。拡大コホートの 2 例はベースラインの ECOG-PS が 1 であった（2/13 例、15.4%）。コホート 1 又はコホート 2 では ECOG-PS が 1 以上の被験者は認められなかった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 8-5 参照）。

全被験者の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、直近の増悪からの期間の中央値は 1.5 ヵ月であった。コホート 1、コホート 2 及び拡大コホートの骨転移病変の診断からの期間の中央値は、それぞれ 50.2 ヵ月、11.9 ヵ月及び 20.7 ヵ月であった（5.3.3.2.4 PH-37860/Table 8-5 参照）。

全被験者の初回診断時の Gleason スコアの中央値は 9.00 であった。前立腺癌の組織は全例ともに腺癌 NOS であった。前立腺癌の TNM 分類は全例ともにステージⅣであった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 8-5 参照）。

骨転移の詳細

被験者全体のベースラインの骨シンチグラフィに基づく病変の広がりの程度（EOD）分類のグレード範囲は 1～3 であった。内訳は、EOD 分類のグレード 1 が 3 例、グレード 2 が 9 例、グレード 3 が 7 例であった。

病歴及び合併症

MedDRA 器官別大分類に基づく報告で頻度が高かった病歴又は合併症は、「血管障害」（73.7%）、「胃腸障害」（47.3%）、「代謝および栄養障害」（36.8%）、「筋骨格系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%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（26.3%）であった。他の器官における臨床症状の報告は 20%未満であった。拡大コホートでは、コホート 1 又はコホート 2 に比べて、病歴を有する被験者数が多かった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.1/17 参照）。

併用療法

コホート 1（3/3 例）、コホート 2（3/3 例）及び拡大コホート（13/13 例）の全例が 1 回以上の併用薬の投与を行った。

いずれかのコホートの 50%以上の被験者が使用していた使用頻度の高い併用薬は、口腔用薬剤〔コホート 1、コホート 2、拡大コホートの順に（以下同様）、0%、0%、53.8%（7/13 例）〕、酸関連疾患用薬剤〔100%（3/3 例）、100%（3/3 例）、100%（13/13 例）〕、緩下剤〔33.3%（1/3 例）、0%、69.2%（9/13 例）〕、ビタミン剤〔33.3%（1/3 例）、66.7%（2/3 例）、46.2%（6/13 例）〕、ミネラル補充剤〔33.3%（1/3 例）、33.3%（1/3 例）、76.9%（10/13 例）〕、血液代用剤及び灌流液〔0%、0%、61.5%（8/13 例）〕、カルシウム拮抗薬〔0%、33.3%（1/3 例）、53.8%（7/13 例）〕、レニン・アンジオテンシン系作用薬〔66.7%（2/3 例）、66.7%（2/3 例）、38.5%（5/13 例）〕、抗炎症薬及び抗リウマチ薬〔33.3%（1/3 例）、100%（3/3 例）、76.9%（10/13 例）〕、関節痛及び筋肉痛に対する局所薬〔33.3%（1/3 例）、66.7%（2/3 例）、53.8%（7/13 例）〕、骨疾患の治療薬〔33.3%（1/3 例）、100%（3/3 例）、84.6%（11/13 例）〕、鎮痛剤〔0%、33.3%（1/3 例）、61.5%（8/13 例）〕、眼科用薬剤〔33.3%（1/3 例）、0%、61.5%（8/13 例）〕、栄養補給薬〔33.3%（1/3 例）、66.7%（2/3 例）、30.8%（4/13 例）〕であった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.1/19、Table 14.1/20 参照）。

コホート 1、コホート 2、拡大コホート及びコホート 1＋拡大コホートの全例が試験前に何らかの診断又は全身抗がん治療を受けていた。コホート 1（1 例、33.3%）、コホート 2（1 例、33.3%）、拡大コホート（2 例、15.4%）及びコホート 1＋拡大コホート（3 例、18.8%）の被験者は試験前に何らかの治療手技を受けていた。コホート 1（0 例、0.0%）、コホート 2（1 例、33.3%）、拡大コホート（3 例、23.1%）及びコホート 1＋拡大コホート（3 例、18.8%）の被験者は試験前に何らかの放射線療法を行っていた。いずれのコホートにおいても局所の抗がん治療を行っていた被験者はいなかった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 8-7 参照）。

2.7.6.4.3.2　治験薬の投与状況

コホート 1、コホート 2 及び拡大コホートの開始用量は、それぞれ 55kBq/kg、110kBq/kg 及び 55kBq/kg であった。2 回目以降の投与量は、各被験者の初回用量にかかわらず、すべての被験者において 55kBq/kg とした（コホート 1 及び拡大コホートでは初回投与を含めて最大 6 回投与、コホート 2 では最大 5 回投与）。

有効性解析対象集団の治験薬の累積投与量を表 2.7.6.4- 4 に示す。

治験薬の累積投与量の中央値は、コホート 1 では 22214.4kBq、コホート 2 では 18777.9kBq、拡大コホートでは 15735.9kBq、コホート 1＋拡大コホートでは 18983.4kBq とコホート間で差がみられた。累積投与量はコホート 1 が最も高く、次いでコホート 1＋拡大コホート、コホート 2、拡大コホートの順であった。

表 2.7.6.4- 4　治験薬の累積投与量（有効性解析対象集団）

		Activity Injected (kBq)			
		Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Total	N	3	3	13	16
	Minimum	21449	6343	3801	3801
	Median	22214.4	18777.9	15735.9	18983.4
	Maximum	24943	21270	24950	24950
	Mean	22868.5	15463.4	14271.2	15883.2
	Std	1836.5	7996.5	7720.1	7755.1

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.1/31

治験薬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。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、拡大コホート又はコホート 1＋拡大コホートに比べて、コホート 1 又はコホート 2 の方が高かった。

2.7.6.4.3.3　有効性の結果

2.7.6.4.3.3.1　PSA

各コホートの各来院時における PSA 値のベースラインからの変化率を表 2.7.6.4- 5 に示す。また、各コホートの第 12 週及び EOT での PSA の奏効率を表 2.7.6.4- 6 に示す。

コホート 1 の PSA 値は安定していたが、コホート 2 及び拡大コホートの PSA 値は試験期間中に徐々に増加した。コホート 1＋拡大コホートの第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）及び EOT における PSA 値のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ 83.5%及び 182.0%であった。

コホート 1＋拡大コホートの第 12 週及び EOT での PSA 値が 30%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 9.1%（1/11 例）及び 12.5%（2/16 例）であった。

表 2.7.6.4- 5　PSA 値のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

		% change from baseline					
Cohort	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Cohort 1 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	-1.70	10.72	-9.5	-6.12	10.5
	Cycle 2 Day 1	3	9.07	13.05	-2.6	6.69	23.1
	Cycle 3 Day 1	3	0.79	18.33	-18.8	3.56	17.6
	Cycle 4 Day 1	3	-12.64	17.15	-32.4	-3.11	-2.4
	Cycle 5 Day 1	3	-7.74	19.97	-30.1	-1.44	8.3
	Cycle 6 Day 1	3	-10.50	25.14	-37.8	-5.54	11.8
	End of treatment	3	-10.50	25.14	-37.8	-5.54	11.8
Cohort 2 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	30.67	9.07	22.1	29.76	40.2
	Cycle 2 Day 1	2	48.43	9.91	41.4	48.43	55.4
	Cycle 3 Day 1	2	122.51	154.76	13.1	122.51	231.9
	Cycle 4 Day 1	2	191.69	228.81	29.9	191.69	353.5
	Cycle 5 Day 1	2	371.56	450.58	53.0	371.56	690.2
	End of treatment	3	290.06	348.48	53.0	127.05	690.2
Expansion Cohort (N=13)	Cycle 1 Day 1	13	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	13	22.24	19.42	-13.9	19.65	52.2
	Cycle 2 Day 1	11	54.83	30.03	11.1	52.49	104.8
	Cycle 3 Day 1	9	84.24	72.26	6.1	83.88	253.7
	Cycle 4 Day 1	8	119.52	128.95	-12.2	92.73	423.8
	Cycle 5 Day 1	7	185.22	179.43	-2.3	134.04	539.3
	Cycle 6 Day 1	5	118.88	103.64	-32.5	147.69	247.7
	End of treatment	13	226.36	263.23	-32.5	147.69	934.5
Cohort 1 + Expansion Cohort (N=16)	Cycle 1 Day 1	16	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	16	17.75	20.25	-13.9	17.07	52.2
	Cycle 2 Day 1	14	45.02	33.16	-2.6	43.22	104.8
	Cycle 3 Day 1	12	63.38	72.68	-18.8	47.08	253.7
	Cycle 4 Day 1	11	83.47	124.54	-32.4	87.90	423.8
	Cycle 5 Day 1	10	127.33	173.90	-30.1	84.90	539.3
	Cycle 6 Day 1	8	70.36	103.93	-37.8	45.73	247.7
	End of treatment	16	181.95	254.23	-37.8	122.16	934.5

The value at Day 1 of Cycle 1 was used for baseline.
If no baseline data was available, the screening value (measured at the closest timing to the treatment) was used instead.
For change from baseline, only subjects with at least one baseline and one post baseline assessment are included.
Percentage change from baseline = (value at visit-value at baseline)/value at baseline*100

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.2/1

表 2.7.6.4- 6　PSA の奏効率（有効性解析対象集団）

		Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	>=30% reduction	1/3 (33.3%)	0/2 (0.0%)	0/8 (0.0%)	1/11 (9.1%)
	>=50% reduction	0/3 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/8 (0.0%)	0/11 (0.0%)
End of treatment	>=30% reduction	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)	1/13 (7.7%)	2/16 (12.5%)
	>=50% reduction	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/16 (0.0%)

>= 30% reduction: proportion of subjects with PSA reduction by more than or equal to 30% from baseline
>= 50% reduction: proportion of subjects with PSA reduction by more than or equal to 50% from baseline

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/3

2.7.6.4.3.3.2　　総 ALP

各コホートの各来院時における総 ALP 値のベースラインからの変化率を表 2.7.6.4- 7 に示す。また、各コホートの第 12 週及び EOT での総 ALP の奏効率及び総 ALP の正常化率を表 2.7.6.4- 8 及び表 2.7.6.4- 9 に示す。

すべてのコホートにおいて、第 12 週の総 ALP 値は低下した。コホート 1＋拡大コホートの第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）及び EOT における総 ALP 値のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ－30.4%及び－27.7%であった。

コホート 1＋拡大コホートの第 12 週及び EOT での総 ALP 値が 30%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 54.5%（6/11 例）及び 56.3%（9/16 例）であった。また、コホート 1＋拡大コホートの第 12 週及び EOT での総 ALP 値が 50%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 9.1%（1/11 例）及び 25.0%（4/16 例）であった（表 2.7.6.4- 8）。

コホート 1＋拡大コホートの第 12 週及び EOT の総 ALP 値の正常化率は、いずれも 33.3%（4/12 例）であった（表 2.7.6.4- 9）。

これらの結果は、BC1-06 試験〔第 12 週での総 ALP が 30%以上低下した被験者の割合：47%（233/497 例）、総 ALP 正常値化率：34%（109/321 例）〕の結果とほぼ一致するものであった。

表 2.7.6.4- 7　総 ALP 値のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Alkaline Phosphatase, U/L

		% change from baseline					
Cohort	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Cohort 1 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	-7.86	12.66	-16.1	-14.14	6.7
	Cycle 2 Day 1	3	8.20	6.96	4.0	4.33	16.2
	Cycle 3 Day 1	3	20.52	29.34	2.1	5.12	54.4
	Cycle 4 Day 1	3	-1.40	18.16	-22.0	5.76	12.1
	Cycle 5 Day 1	3	5.43	15.73	-5.2	-1.97	23.5
	Cycle 6 Day 1	3	0.65	8.16	-4.2	-3.94	10.1
	End of treatment	3	0.65	8.16	-4.2	-3.94	10.1
Cohort 2 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	-12.78	2.34	-15.4	-12.01	-10.9
	Cycle 2 Day 1	2	4.91	8.61	-1.2	4.91	11.0
	Cycle 3 Day 1	2	-11.10	8.09	-16.8	-11.10	-5.4
	Cycle 4 Day 1	2	-3.69	7.29	-8.8	-3.69	1.5
	Cycle 5 Day 1	2	10.78	4.81	7.4	10.78	14.2
	End of treatment	3	19.01	14.67	7.4	14.18	35.5
Expansion Cohort (N=13)	Cycle 1 Day 1	13	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	13	-13.04	13.84	-34.8	-12.81	19.0
	Cycle 2 Day 1	11	-15.18	15.39	-39.8	-13.93	7.6
	Cycle 3 Day 1	9	-35.24	14.17	-63.0	-34.46	-14.8
	Cycle 4 Day 1	8	-41.30	14.29	-69.1	-39.18	-25.0
	Cycle 5 Day 1	7	-45.90	15.43	-70.3	-44.09	-24.0
	Cycle 6 Day 1	5	-49.39	12.69	-66.5	-51.45	-31.7
	End of treatment	13	-34.24	23.19	-66.5	-38.01	26.0
Cohort 1 + Expansion Cohort (N=16)	Cycle 1 Day 1	16	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	16	-12.07	13.38	-34.8	-13.47	19.0
	Cycle 2 Day 1	14	-10.17	16.99	-39.8	-5.47	16.2
	Cycle 3 Day 1	12	-21.30	30.64	-63.0	-28.65	54.4
	Cycle 4 Day 1	11	-30.42	23.58	-69.1	-32.51	12.1
	Cycle 5 Day 1	10	-30.50	28.79	-70.3	-36.60	23.5
	Cycle 6 Day 1	8	-30.63	27.96	-66.5	-38.16	10.1
	End of treatment	16	-27.70	25.24	-66.5	-31.81	26.0

The value at Day 1 of Cycle 1 was used for baseline.
For change from baseline, only subjects with at least one baseline and one post baseline assessment are included.
Percentage change from baseline = (value at visit-value at baseline)/value at baseline*100

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.2/2

表 2.7.6.4- 8　総 ALP の奏効率（有効性解析対象集団）

		Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	>=30% reduction	0/3 (0.0%)	0/2 (0.0%)	6/8 (75.0%)	6/11 (54.5%)
	>=50% reduction	0/3 (0.0%)	0/2 (0.0%)	1/8 (12.5%)	1/11 (9.1%)
End of treatment	>=30% reduction	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	9/13 (69.2%)	9/16 (56.3%)
	>=50% reduction	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	4/13 (30.8%)	4/16 (25.0%)

>= 30% reduction: proportion of subjects who reduce by more than equal to 30% from baseline
>= 50% reduction: proportion of subjects who reduce by more than equal to 50% from baseline

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/4

表 2.7.6.4- 9　総 ALP 値の正常化率（有効性解析対象集団）

	Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Number of subjects with upper than normal range at baseline	0	3 (100.0%)	12 (92.3%)	12 (75.0%)
Cycle 4 Day 1 (12 weeks) [a]	0	0	4 (33.3%)	4 (33.3%)
End of treatment [a]	0	0	4 (33.3%)	4 (33.3%)

Normalization rate: proportion of subjects who had ALP value returned to normal range in 2 consecutive measurements (at least 2 weeks apart) after start of treatment
a: The denominator represents the number of subjects with upper than normal range

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/6

2.7.6.4.3.3.3　　骨型 ALP

各コホートの各来院時におけるベースラインからの骨型 ALP 値の変化率を表 2.7.6.4- 10 に示す。また、各コホートの第 12 週及び EOT での骨型 ALP の奏効率及び正常化率をそれぞれ表 2.7.6.4- 11 及び表 2.7.6.4- 12 に示す。

すべてのコホートにおいて、第 12 週の骨型 ALP 値は低下した。コホート 1＋拡大コホートの第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）及び EOT における骨型 ALP 値のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ－46.2%及び－48.2%であった。

コホート 1＋拡大コホートの第 12 週及び EOT での骨型 ALP 値が 30%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 81.8% (9/11 例) 及び 81.3% (13/16 例) であった。また、コホート 1＋拡大コホートの第 12 週及び EOT での骨型 ALP 値が 50%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 36.4% (4/11 例) 及び 50.0% (8/16 例) であった。

コホート 1＋拡大コホートの第 12 週及び EOT での骨型 ALP 値の正常化率は、いずれも 30.8% (4/13 例) であった。

表 2.7.6.4- 10 骨型 ALP 値のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Bone Specific Alkaline Phosphatase, ug/L

			% change from baseline				
Cohort	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Cohort 1 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	-8.03	21.25	-31.2	-3.42	10.5
	Cycle 2 Day 1	3	-13.84	16.60	-31.8	-10.53	0.9
	Cycle 3 Day 1	3	-10.35	32.08	-42.0	-11.11	22.1
	Cycle 4 Day 1	3	-28.54	21.87	-52.9	-22.22	-10.5
	Cycle 5 Day 1	3	-26.95	26.75	-53.5	-27.35	0.0
	Cycle 6 Day 1	3	-31.51	20.23	-53.5	-27.35	-13.7
	End of treatment	3	-31.51	20.23	-53.5	-27.35	-13.7
Cohort 2 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	-17.01	14.43	-28.0	-22.36	-0.7
	Cycle 2 Day 1	2	-7.37	1.88	-8.7	-7.37	-6.0
	Cycle 3 Day 1	2	-20.10	10.39	-27.4	-20.10	-12.8
	Cycle 4 Day 1	2	-16.95	0.24	-17.1	-16.95	-16.8
	Cycle 5 Day 1	2	2.92	3.18	0.7	2.92	5.2
	End of treatment	3	15.58	22.05	0.7	5.16	40.9
Expansion Cohort (N=13)	Cycle 1 Day 1	13	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	13	-16.71	15.39	-39.5	-14.94	14.6
	Cycle 2 Day 1	11	-17.84	23.20	-59.2	-18.97	18.5
	Cycle 3 Day 1	9	-44.03	15.10	-69.7	-46.12	-23.4
	Cycle 4 Day 1	8	-52.87	13.41	-78.0	-46.33	-39.9
	Cycle 5 Day 1	7	-55.11	15.58	-79.0	-52.04	-32.3
	Cycle 6 Day 1	5	-62.73	12.61	-75.1	-66.01	-44.8
	End of treatment	13	-52.10	14.68	-75.1	-52.03	-26.9
Cohort 1 + Expansion Cohort (N=16)	Cycle 1 Day 1	16	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	16	-15.08	16.18	-39.5	-13.53	14.6
	Cycle 2 Day 1	14	-16.99	21.43	-59.2	-16.64	18.5
	Cycle 3 Day 1	12	-35.61	24.19	-69.7	-41.17	22.1
	Cycle 4 Day 1	11	-46.24	18.73	-78.0	-46.11	-10.5
	Cycle 5 Day 1	10	-46.66	22.49	-79.0	-50.35	0.0
	Cycle 6 Day 1	8	-51.02	21.65	-75.1	-54.35	-13.7
	End of treatment	16	-48.24	17.20	-75.1	-48.84	-13.7

The value at Day 1 of Cycle 1 was used for baseline.
For change from baseline, only subjects with at least one baseline and one post baseline assessment are included.
Percentage change from baseline = (value at visit-value at baseline)/value at baseline*100

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/2

表 2.7.6.4- 11 骨型 ALP の奏効率（有効性解析対象集団）

		Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	>=30% reduction	1/3 (33.3%)	0/2 (0.0%)	8/8 (100.0%)	9/11 (81.8%)
	>=50% reduction	1/3 (33.3%)	0/2 (0.0%)	3/8 (37.5%)	4/11 (36.4%)
End of treatment	>=30% reduction	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)	12/13(92.3%)	13/16(81.3%)
	>=50% reduction	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)	7/13 (53.8%)	8/16 (50.0%)

>= 30% reduction: proportion of subjects who reduce by more than equal to 30% from baseline
>= 50% reduction: proportion of subjects who reduce by more than equal to 50% from baseline

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/5

表 2.7.6.4- 12 骨型 ALP 値の正常化率（有効性解析対象集団）

	Cohort 1 N=3 (100%)	Cohort 2 N=3 (100%)	Expansion Cohort N=13 (100%)	Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Number of subjects with upper than normal range at baseline	0	2 (66.7%)	13 (100.0%)	13 (81.3%)
Cycle 4 Day 1 (12 weeks) [a]	0	0	4 (30.8%)	4 (30.8%)
End of treatment [a]	0	0	4 (30.8%)	4 (30.8%)

Normalization rate: proportion of subjects who had ALP value returned to normal range in 2 consecutive measurements (at least 2 weeks apart) after start of treatment
a: The denominator represents the number of subjects with upper than normal range

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/7

2.7.6.4.3.3.4 I 型プロコラーゲン架橋 N-プロペプチド（PINP）

各コホートの各来院時における PINP 値のベースラインからの変化率を表 2.7.6.4- 13 に示す。

コホート 1＋拡大コホートの第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）及び EOT での PINP 値のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ－42.1%及び－29.5%であった。

BAY 88-8223 投与後に、PINP 平均値のベースラインからの低下が認められた。

表 2.7.6.4- 13 PINP 値のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Procollagen 1 N-Terminal Propeptide, ug/L

			% change from baseline				
Cohort	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Cohort 1 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	-46.86	9.07	-53.8	-50.23	-36.6
	Cycle 2 Day 1	3	-38.20	9.82	-49.5	-33.23	-31.9
	Cycle 3 Day 1	3	-42.83	26.32	-67.7	-45.57	-15.2
	Cycle 4 Day 1	3	-61.97	7.99	-71.2	-58.03	-56.7
	Cycle 5 Day 1	3	-68.91	9.85	-76.2	-72.79	-57.7
	Cycle 6 Day 1	3	-77.45	3.47	-81.4	-76.07	-74.9
	End of treatment	3	-77.45	3.47	-81.4	-76.07	-74.9
Cohort 2 (N=3)	Cycle 1 Day 1	3	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	3	12.67	50.85	-45.7	36.04	47.6
	Cycle 2 Day 1	2	52.24	115.96	-29.8	52.24	134.2
	Cycle 3 Day 1	2	87.10	192.15	-48.8	87.10	223.0
	Cycle 4 Day 1	2	111.90	230.34	-51.0	111.90	274.8
	Cycle 5 Day 1	2	145.65	277.52	-50.6	145.65	341.9
	End of treatment	3	111.15	205.14	-50.6	42.13	341.9
Expansion Cohort (N=13)	Cycle 1 Day 1	13	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	13	-17.76	21.54	-49.9	-12.17	14.5
	Cycle 2 Day 1	11	-0.49	24.35	-44.4	1.61	37.4
	Cycle 3 Day 1	9	-15.77	27.30	-56.0	-11.96	36.8
	Cycle 4 Day 1	8	-34.66	25.36	-65.9	-39.53	9.7
	Cycle 5 Day 1	7	-40.36	27.04	-66.3	-42.17	2.8
	Cycle 6 Day 1	5	-31.51	34.47	-64.3	-37.45	20.2
	End of treatment	13	-18.37	35.96	-64.3	-21.16	45.9
Cohort 1 + Expansion Cohort (N=16)	Cycle 1 Day 1	16	-	-	-	-	-
	Cycle 1 Day 15	16	-23.21	22.80	-53.8	-28.99	14.5
	Cycle 2 Day 1	14	-8.57	26.99	-49.5	-9.15	37.4
	Cycle 3 Day 1	12	-22.54	28.60	-67.7	-20.61	36.8
	Cycle 4 Day 1	11	-42.11	25.01	-71.2	-52.89	9.7
	Cycle 5 Day 1	10	-48.92	26.44	-76.2	-60.07	2.8
	Cycle 6 Day 1	8	-48.74	35.32	-81.4	-61.68	20.2
	End of treatment	16	-29.45	40.04	-81.4	-29.21	45.9

The value at Day 1 of Cycle 1 was used for baseline.
For change from baseline, only subjects with at least one baseline and one post baseline assessment are included.
Percentage change from baseline = (value at visit-value at baseline)/value at baseline*100

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.2/2

2.7.6.4.3.3.5 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-テロペプチド（ICTP）

コホート 1＋拡大コホートの第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）及び EOT での CTX-I 値のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ－20.8%及び 35.9%であった。一方、ICTP 値は、BAY 88-8223 投与後もほとんど変化は認められなかった（5.3.3.2.4 PH-37860/Table 9-11、Table 9-12 参照）。

2.7.6.4.3.4 安全性の結果

有害事象と治験薬との関連については「関連あり」又は「関連なし」に分類した。

2.7.6.4.3.4.1　TEAE

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。

各コホートにおいて 10%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.4- 14 に、すべての TEAE を表 2.7.6.4.a- 1 に示す。

18 例（94.7%）に TEAE が発現した。全被験者において多く報告された TEAE の器官別大分類（30%以上）は、「血液およびリンパ系障害」（47.4%、9/19 例）、「臨床検査」（47.4%、9/19 例）、「胃腸障害」（42.1%、8/19 例）、「感染症および寄生虫症」（42.1%、8/19 例）、「代謝および栄養障害」（36.8%、7/19 例）、「筋骨格系および結合組織障害」（31.6%、6/19 例）であった。

全被験者において 20%以上の被験者に発現した TEAE は、貧血〔コホート 1、コホート 2、拡大コホート及びコホート 1＋拡大コホートの順に（以下同様）、33.3%（1/3 例）、0%、61.5%（8/13 例）、56.3%（9/16 例）〕、嘔吐〔0%、66.7%（2/3 例）、15.4%（2/13 例）、12.5%（2/16 例）〕及び体重減少〔0%、0%、30.8%（4/13 例）、25%（4/16 例）〕であった。

また、全被験者において 15%以上 20%未満に発現した TEAE は、便秘〔0%、0%、23.1%（3/13 例）、18.8%（3/16 例）〕、下痢〔0%、100%（3/3 例）、0%、0%〕、悪心〔0%、33.3%（1/3 例）、15.4%（2/13 例）、12.5%（2/16 例）〕、血小板数減少〔33.3%（1/3 例）、0%、15.4%（2/13 例）、18.8%（3/16 例）〕、食欲減退〔0%、0%、23.1%（3/13 例）、18.8%（3/16 例）〕、骨痛〔0%、0%、23.1%（3/13 例）、18.8%（3/16 例）〕及び癌疼痛〔0%、0%、23.1%（3/13 例）、18.8%（3/16 例）〕であった。

各コホート間の TEAE の発現プロファイルや発現割合はおおむね類似していたものの、便秘、下痢、体重減少、食欲減退、骨痛及び癌疼痛の発現割合は各コホート間で差が認められた。下痢はコホート 2 のみで認められ、便秘、体重減少、食欲減退、骨痛及び癌疼痛は拡大コホートでのみ認められた。

BAY 88-8223 の過去の試験において、軽度及び一過性の骨髄抑制が認められているため、血液関連事象について特に注目して評価した。2 例以上に認められた血液関連事象は、貧血〔コホート 1、コホート 2、拡大コホート及びコホート 1＋拡大コホートの順に（以下同様）、33.3%（1/3 例）、0%、61.5%（8/13 例）、56.3%（9/16 例）〕、リンパ球数減少〔0%、0%、15.4%（2/13 例）、12.5%（2/16 例）〕、血小板数減少〔33.3%（1/3 例）、0%、15.4%（2/13 例）、18.8%（3/16 例）〕及び白血球数減少〔0%、0%、15.4%（2/13 例）、12.5%（2/16 例）〕であった。

グレード 3 以上の TEAE のまとめを表 2.7.6.4- 15 に示す。グレード 4 又は 5 の TEAE は認められなかった。

拡大コホートの被験者にのみグレード 3 の TEAE が認められた。最も発現割合の高かったグレード 3 の TEAE は、貧血（21.1%、4/19 例）であった。他のグレード 3 の TEAE は、いずれも 1 例（5.3%）に発現し、直腸狭窄、悪心、感染、コントロール不良の糖尿病、低カルシウム血症、低リン酸血症、骨痛、癌疼痛、前立腺癌及び腎機能障害であった。

表 2.7.6.4- 14 各コホートにおいて 10%以上の被験者に認められた TEAE（安全性解析対象集団）

System organ class (SOC) (alphabetical order)	Preferred term (PT) (alphabetical order within SOC)	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%)
All system organ classes すべての器官別大分類	Any／全事象	2 (66.7%)	3 (100.0%)	13 (100.0%)	15 (93.8%)	18 (94.7%)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	Any／全事象	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	Any／全事象	0	3 (100.0%)	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	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	Any／全事象	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	Any／全事象	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	Any／全事象	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%)
	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%)

表 2.7.6.4- 14 各コホートにおいて 10%以上の被験者に認められた TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class (SOC) (alphabetical order)	Preferred term (PT) (alphabetical order within SOC)	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%)
Metabolism and nutrition disorders	Any／全事象	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%)
代謝および栄養障害	Hypophosphataemia／低リン酸血症	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any／全事象	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%)
筋骨格系および結合組織障害	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)	Any／全事象	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%)
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）						
Nervous system disorders	Any／全事象	0	0	5 (38.5%)	5 (31.3%)	5 (26.3%)
神経系障害	Dysgeusia／味覚異常	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)
Renal and urinary disorders	Any／全事象	0	1 (33.3%)	3 (23.1%)	3 (18.8%)	4 (21.1%)
腎および尿路障害	Pollakiuria／頻尿	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Any／全事象	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%)
皮膚および皮下組織障害						
Vascular disorders	Any／全事象	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)
血管障害	Hypotension／低血圧	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)

MedDRA Version 16.1

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.3.1/17

表 2.7.6.4- 15　グレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

System organ class (SOC) (alphabetical order)	Preferred term (PT) (alphabetical order within SOC)	Worst CTCAE grade	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							
All system organ classes すべての器官別大分類	Any／全事象	Grade 3	0	0	7 (53.8%)	7 (43.8%)	7 (36.8%)
Blood and lymphatic system disorders	Any／全事象	Grade 3	0	0	4 (30.8%)	4 (25.0%)	4 (21.1%)
血液およびリンパ系障害	Anaemia／貧血	Grade 3	0	0	4 (30.8%)	4 (25.0%)	4 (21.1%)
Gastrointestinal disorders	Any／全事象	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
胃腸障害	Nausea／悪心	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Rectal stenosis／直腸狭窄	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
Infections and infestations	Any／全事象	Grade 3	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)
感染症および寄生虫症	Infection／感染	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Lung infection／肺感染	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
Investigations	Any／全事象	Grade 3	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)
臨床検査	Lymphocyte count decreased／リンパ球数減少	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	White blood cell count decreased／白血球数減少	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	Any／全事象	Grade 3	0	0	4 (30.8%)	4 (25.0%)	4 (21.1%)
代謝および栄養障害	Decreased appetite／食欲減退	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Diabetes mellitus inadequate control／コントロール不良の糖尿病	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Hypocalcaemia／低カルシウム血症	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Hypophosphataemia／低リン酸血症	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any／全事象	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害	Bone pain／骨痛	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Any／全事象	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
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）	Cancer pain／癌疼痛	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Prostate cancer／前立腺癌	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)

表 2.7.6.4- 15　グレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class (SOC) (alphabetical order)	Preferred term (PT) (alphabetical order within SOC)	Worst CTCAE grade	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%)
Renal and urinary disorders	Any／全事象	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
腎および尿路障害	Renal impairment／腎機能障害	Grade 3	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)

MedDRA Version 16.1

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.3.1/17

2.7.6.4.3.4.2 治験薬と関連のあるTEAE

治験薬と関連のあるTEAEを表2.7.6.4- 16に示す。

19例中11例（57.9%）に治験薬と関連のあるTEAEが認められた〔コホート1、コホート2、拡大コホート及びコホート 1＋拡大コホートの順に（以下同様）、33.3%（1/3 例）、100%（3/3例）、53.8%（7/13例）、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%（1/3 例）、0%、23.1%（3/13 例）、25.0%（4/16 例）〕、下痢〔0%、100.0%（3/3 例）、0%、0%〕、リンパ球数減少〔0%、0%、15.4%（2/13 例）、12.5%（2/16例）〕、血小板数減少〔33.3%（1/3 例）、0%、15.4%（2/13 例）、18.8%（3/16 例）〕、味覚異常〔0%、0%、15.4%（2/13 例）、12.5%（2/16 例）〕及び発疹〔0%、33.3%（1/3 例）、0%、0%〕であった。

グレート4又は5のTEAEは認められなかった。拡大コホートの2例にのみ治験薬と関連のあるグレード3のTEAE（グレード3の貧血：1例、グレード3のリンパ球数減少：1例）が認められた。

各コホート間の治験薬と関連があると判断された TEAE のプロファイルや発現割合はおおむね類似していたものの、便秘、下痢、リンパ球数減少、白血球数減少、骨痛、味覚異常、発疹の発現割合は各コホート間で差が認められた。下痢及び発疹はコホート2のみで認められ、便秘、リンパ球数減少、白血球数減少、骨痛及び味覚異常は拡大コホートでのみ認められた。

表 2.7.6.4- 16 治験薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

System organ class (SOC) (alphabetical order)	Preferred term (PT) (alphabetical order within SOC)	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						
All system organ classes すべての器官別大分類	Any／全事象	1 (33.3%)	3 (100.0%)	7 (53.8%)	8 (50.0%)	11 (57.9%)
Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害	Any／全事象	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	4 (25.0%)	4 (21.1%)
	Anaemia／貧血	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	4 (25.0%)	4 (21.1%)
Gastrointestinal disorders	Any／全事象	0	3 (100.0%)	1 (7.7%)	1 (6.3%)	4 (21.1%)
胃腸障害	Constipation／便秘	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Diarrhoea／下痢	0	3 (100.0%)	0	0	3 (15.8%)
Investigations	Any／全事象	1 (33.3%)	0	4 (30.8%)	5 (31.3%)	5 (26.3%)
臨床検査	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%)
	White blood cell count decreased／白血球数減少	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	Any／全事象	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
	Bone pain／骨痛	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)
Nervous system disorders	Any／全事象	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)
神経系障害	Dysgeusia／味覚異常	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)	2 (10.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	Any／全事象	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
	Rash／発疹	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)

MedDRA Version 16.1

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 14.3.1/18

2.7.6.4.3.4.3　死亡

治験薬投与期間終了後に 3 例（被験者番号 200010003、200030005、200030007）が死亡した。死亡例（23.1%、3/13 例）はいずれも拡大コホートの被験者であり、コホート 1 又はコホート 2 では死亡例はなかった。

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。

2.7.6.4.3.4.4　重篤な有害事象

治験薬投与期間中、拡大コホートの 3 例（被験者番号 200020009、200030005、200030007）に SAE が認められた。コホート 1 及びコホート 2 の被験者には SAE は認められなかった。

拡大コホートで認められた SAE は直腸出血（5.3%、1/19 例）、感染（5.3%、1/19 例）、肺感染（5.3%、1/19 例）、骨痛（5.3%、1/19 例）及び前立腺癌（5.3%、1/19 例）であった。これらの SAE の最悪グレードは、グレード 3（感染、肺感染、骨痛及び前立腺癌）又はグレード 2（直腸出血）であった。これらの SAE はいずれも治験薬と関連がないと判断された。

2.7.6.4.3.4.5　試験中止に至った有害事象

拡大コホートの 2 例（10.5%、2/19 例）に試験中止に至った有害事象が認められた。コホート 1 及びコホート 2 の被験者には試験中止に至った有害事象は認められなかった。

拡大コホートで認められた試験中止に至った有害事象は、治験薬投与期間中の血小板数減少（グレード 2）及び投与終了後の追跡調査期間の胃出血（グレード 3）であった。血小板数減少の事象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がないと判断された。

2.7.6.4.3.4.6　投与終了後の有害事象

治験薬の最終投与 30 日後から最終投与 12 週後までの間に発現又は持続していた有害事象を投与終了後の有害事象と定義した。

拡大コホートの 2 例（10.5%、2/19 例）に 3 件の投与終了後の治験薬と関連のある有害事象が認められた。コホート 1 及びコホート 2 の被験者には投与後の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。拡大コホートで認められた投与終了後の治験薬と関連のある有害事象は貧血 2 例（グレード 2：1 例、グレード 3：1 例）及び血小板数減少 1 例（グレード 4）であった。

2.7.6.4.3.4.7　臨床検査値

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血液学的検査値の中央値のわずかな低下が認められた。しかし、各コホートの血液学的検査値の中央値には差はみられなかった。これらの血液学的検査値の低下はわずかであり、臨床的に重要なものではないと考えられた（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 10-9～10-13 参照）。

2.7.6.4.3.4.8　心電図

コホート 1、コホート 2、拡大コホート及びコホート 1＋拡大コホートの心電図パラメータにほとんど変化は認められなかった。

QT/QTc 間隔の延長に関して、Fridericia 法による補正 QT 間隔（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 500msec を超える延長又はベースラインからの 60msec 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 Bazett 法による補正 QT 間隔（QTcB）がベースラインから 30msec を超え、絶対値で 500msec 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 474msec であり、QTcB（502msec）のみが基準値である 500msec 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 30msec 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 30msec を超える値を示したが、絶対値で 500msec を超える値は認められなかった（5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.3.5/2 参照）。

本試験の心電図データに、BAY 88-8223 55kBq/kg 静脈内投与による QTc 間隔の有意な延長又は催不整脈作用を示唆するエビデンスは認められなかった。他の心電図パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.4.3.4.9　理学的検査

各コホートにおいて、理学的検査での変化は特に認められなかった。

2.7.6.4.3.4.10　晩期毒性

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。

2.7.6.4.3.5　薬物動態の結果

BAY 88-8223 単回投与の薬物動態、体内分布及び線量測定を評価するため、サイクル 1 の第 1 日に、コホート 1 の 3 例に 55kBq/kg、コホート 2 の 3 例に 110kBq/kg の BAY 88-8223 を投与した。コホート 1 及びコホート 2 の初回投与後の検体を薬物動態、体内分布及び線量測定の評価に用いた。なお、評価に際しては、減衰補正した放射能を用いた。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者背景及び投与量を表 2.7.6.4- 17 に示す。コホート 1 の 3 例の平均体重は 67.7kg（範囲：65.0～72.5kg）、コホート 2 の 3 例の平均体重は 60.1kg（範囲：56.5～62.2kg）であった。EOD は、コホート 1 では 1～2、コホート 2 では 1～3 であった。

表 2.7.6.4- 17 コホート 1 及びコホート 2 の被験者背景及び投与量

Subject (Cohort)	200020002 (Cohort 1)	200020003 (Cohort 1)	200020004 (Cohort 1)	200020005 (Cohort 2)	200020007 (Cohort 2)	200020008 (Cohort 2)
Age (y)	66	75	79	76	65	74
Weight (kg)	72.5	65.6	65.0	56.5	61.5	62.2
Extent of disease (EOD grade)	2	2	1	1	3	2
Dosing Arm (kBq/kg)	55	55	55	110	110	110
Injected activity (MBq)	4.43	3.91	3.79	6.39	6.34	7.20
Injected activity (kBq/kg)	61.12	59.58	58.31	113.12	103.13	115.79

Extent of disease (EOD) was graded on the ^{99m}Tc MDP scan taken in the pre-treatment period. The EOD grade was defined as outlined in the clinical study protocol ie:

EOD 0, normal or abnormal because of benign bone disease;

EOD 1, fewer than 6 metastatic sites;

EOD 2, 6 to 20 metastatic sites;

EOD 3, more than 20 lesions but not a superscan;

EOD 4, superscan

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 3, pharmacokinetics and dosimetry report for 15354 study

2.7.6.4.3.5.1 血液及び血漿中の放射能濃度

両コホートの各被験者における BAY 88-8223 単回投与後の血液及び血漿中放射能濃度の時間推移をそれぞれ図 2.7.6.4- 1 及び図 2.7.6.4- 2 に示す。

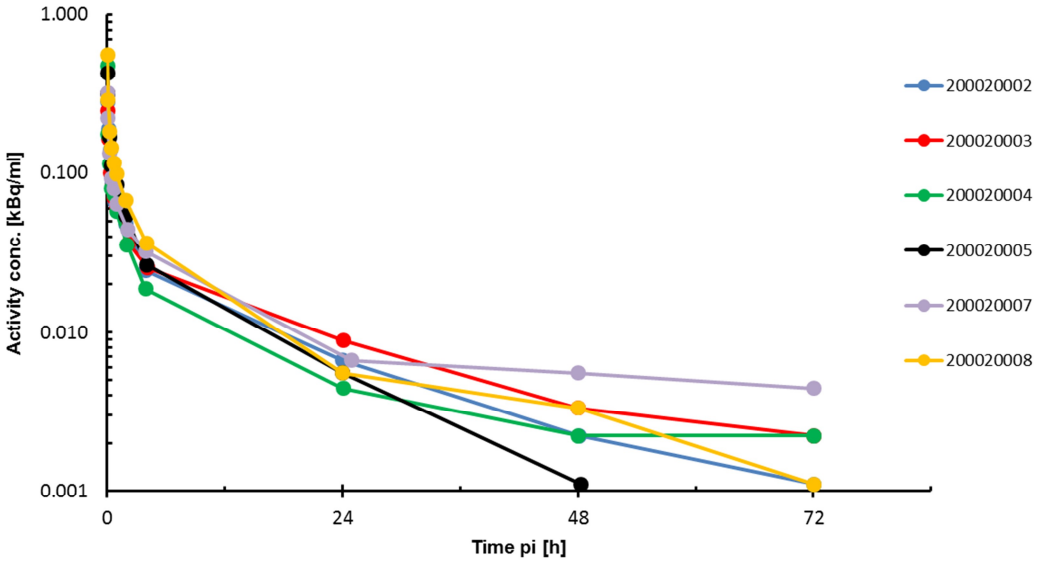
血液及び血漿中放射能濃度は投与直後に速やかに減少し、投与された放射能が速やかに骨に取り込まれ（2.7.6.4.3.5.3.3 参照）、また、速やかに腸管内に排出され内容物に取り込まれる（2.7.6.4.3.5.3.2 参照）ことが示唆された。

BAY 88-8223 単回投与時の血液及び血漿中放射能濃度の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-18 に示す。

BAY 88-8223 単回投与後の血液及び血漿中放射能濃度推移は、コホート 1 及びコホート 2 でほぼ同様であった。BAY 88-8223 投与 1 分後での血液中放射能濃度の C_{max} の幾何平均値は、コホート 1 では 0.323kBq/mL、コホート 2 では 0.425kBq/mL であった。血液中放射能濃度は、多相性の消失相を示して低下し、投与 72 時間後にはコホート 1 では 0.0018kBq/mL、コホート 2 では 0.0022kBq/mL となった。血液中放射能濃度の終末相半減期の幾何平均値は、コホート 1 では 18.8 時間、コホート 2 では 15.4 時間であった。血液中放射能濃度の AUC は、コホート 1 では 0.674kBq·h/mL、コホート 2 では 0.812kBq·h/mL であった。

本試験では各コホートの被験者数は少なかったが、投与放射能量で補正した曝露量〔$AUC(0-t_{last})/D$〕は、コホート 1 で 0.157h/L、コホート 2 で 0.115h/L、C_{max}/D は、コホート 1

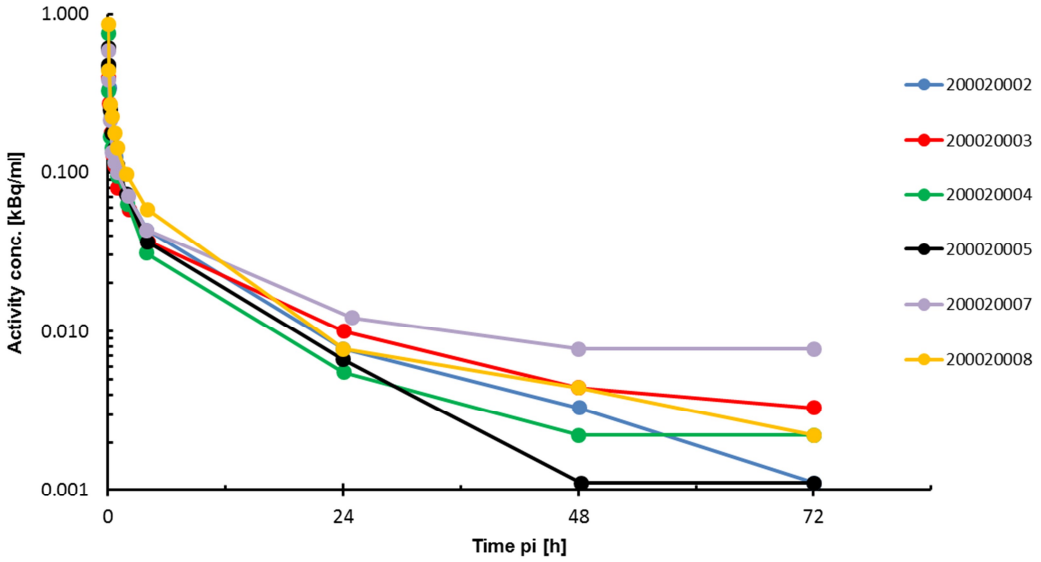
で 0.080/L、コホート 2 で 0.064/L とほぼ同様であったことから、薬物動態におおむね用量比例性が認められた。



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-7

図 2.7.6.4- 1　BAY 88-8223 単回投与後の血液中放射能濃度（kBq/mL）の推移（個別値）



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-8

図 2.7.6.4- 2　BAY 88-8223 単回投与後の血漿中放射能濃度の推移（個別値）

表 2.7.6.4- 18 BAY 88-8223 単回投与後の血液中及び血漿中放射能の薬物動態学的パラメータ（ノンコンパートメント法：薬物動態解析対象集団）

			Blood				Plasma			
Parameter (Unit)	Cohort	n	Geom. Mean	Geom. CV(%)	Min	Max	Geom. Mean	Geom. CV(%)	Min	Max
AUC (kBq·h/mL)	Cohort 1	3	0.674	13.9	0.59	0.78	0.960	13.2	0.83	1.07
	Cohort 2	3	0.812	21.2	0.64	0.97	1.21	29.3	0.88	1.54
$AUC(0-t_{1ast})$ (kBq·h/mL)	Cohort 1	3	0.633	15.1	0.54	0.73	0.917	12.9	0.79	0.99
	Cohort 2	3	0.762	16.8	0.63	0.84	1.13	22.8	0.87	1.30
$AUC(0-t_{1ast})/D$ (h/L)	Cohort 1	3	0.157	14.9	0.14	0.19	0.227	10.1	0.21	0.25
	Cohort 2	3	0.115	15.1	0.10	0.13	0.170	21.1	0.14	0.21
CL (L/h)	Cohort 1	3	5.99	15.3	5.03	6.64	4.20	12.0	3.67	4.58
	Cohort 2	3	8.17	21.2	6.55	9.93	5.50	29.0	4.12	7.26
C_{max} (kBq/mL)	Cohort 1	3	0.323	35.6	0.25	0.48	0.517	34.8	0.40	0.76
	Cohort 2	3	0.425	28.3	0.32	0.56	0.675	20.9	0.59	0.86
C_{max}/D (/L)	Cohort 1	3	0.080	40.9	0.06	0.13	0.128	39.9	0.10	0.20
	Cohort 2	3	0.064	22.0	0.05	0.08	0.102	13.6	0.09	0.12
MRT_{IV} (h)	Cohort 1	3	20.5	19.3	16.5	23.2	17.2	24.3	14.0	22.4
	Cohort 2	3	16.7	62.6	10.2	31.5	17.7	64.8	10.9	34.2
$t_{1/2}$ (h)	Cohort 1	3	18.8	19.7	15.4	22.7	17.0	20.8	13.5	20.0
	Cohort 2	3	15.4	53.3	9.68	26.2	17.9	43.2	13.0	28.6
V_{ss} (L)	Cohort 1	3	123	16.8	109	149	72.4	14.6	61.7	82.0
	Cohort 2	3	137	38.0	102	206	97.2	33.0	79.1	141
V_z (L)	Cohort 1	3	163	22.7	139	210	103	17.1	86.0	120
	Cohort 2	3	182	29.7	139	247	142	16.2	124	170

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

2.7.6.4.3.5.2　　放射能の尿中及び糞中排泄

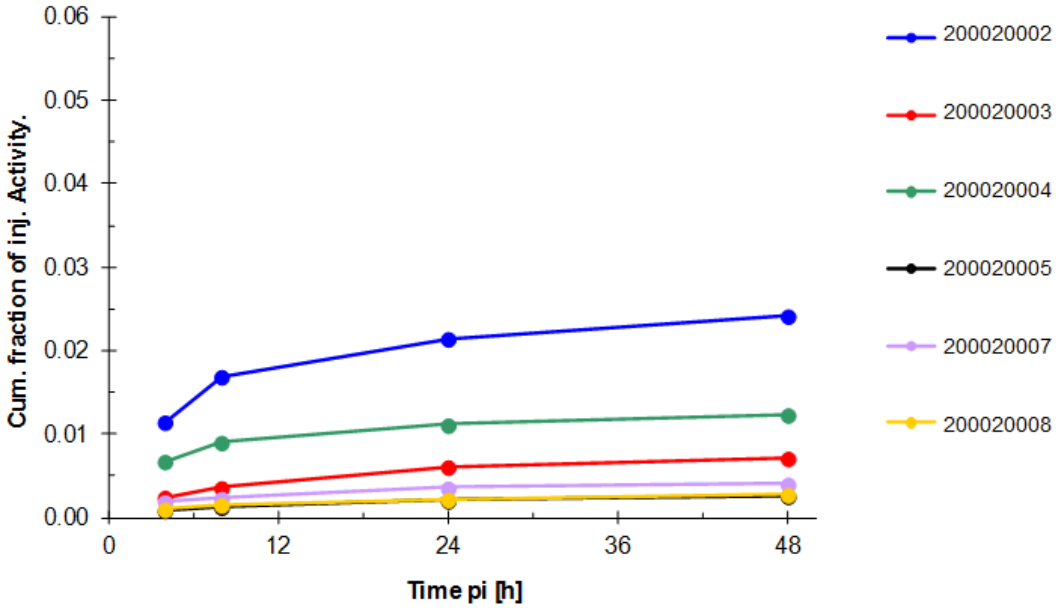
各被験者における放射能の尿中への累積排泄率の推移を図 2.7.6.4- 3 に示す。累積排泄率は、各評価時点における累積尿中排泄放射能を投与放射能量で除して算出した。

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

被験者（番号 200020002）の放射能の尿中排泄率は、他の被験者よりも高かったが、本被験者においても投与 48 時間後までの尿中排泄率は 2.4%であった。被験者の施設入院期間中に尿中への放射能排泄率は時間とともに低下傾向を示したことから、退院後の放射能の尿中排泄量はわずかであると予想された。

BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する尿中放射能の累積排泄率を表 2.7.6.4- 19 に示す。

コホート 1 の投与 4、8、24 及び 48 時間後までの尿中累積排泄率は、それぞれ 0.69%、0.99%、1.29%及び 1.46%であった。また、コホート 2 の投与 4、8、24 及び 48 時間後までの尿中累積排泄率は、それぞれ 0.13%、0.17%、0.26%及び 0.32%であった。コホート 1 では、被験者（番号 200020002）の尿中排泄率が高かったことが影響して、コホート 1 の累積排泄率はコホート 2 よりも高くなった。



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-11

図 2.7.6.4- 3　BAY 88-8223 単回投与後の放射能の累積尿中排泄率（個別値）

表 2.7.6.4- 19　BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する尿中放射能の累積排泄率（% ID）

Cohort	Interval	n	Arithm.Mean	Arithm.SD	Arithm.CV(%)	Min	Max
Cohort 1	00H-04H	3	0.691	0.451	65.3	0.25	1.15
	00H-08H	3	0.987	0.670	67.8	0.36	1.69
	00H-24H	3	1.291	0.783	60.6	0.61	2.15
	00H-48H	3	1.457	0.874	60.0	0.71	2.42
Cohort 2	00H-04H	3	0.130	0.057	44.0	0.09	0.20
	00H-08H	3	0.174	0.054	30.9	0.13	0.23
	00H-24H	3	0.263	0.082	31.4	0.21	0.36
	00H-48H	3	0.315	0.078	24.8	0.26	0.40

Percent of injected activity (%ID) was calculated as activity (kBq)/injected activity (kBq)*100.

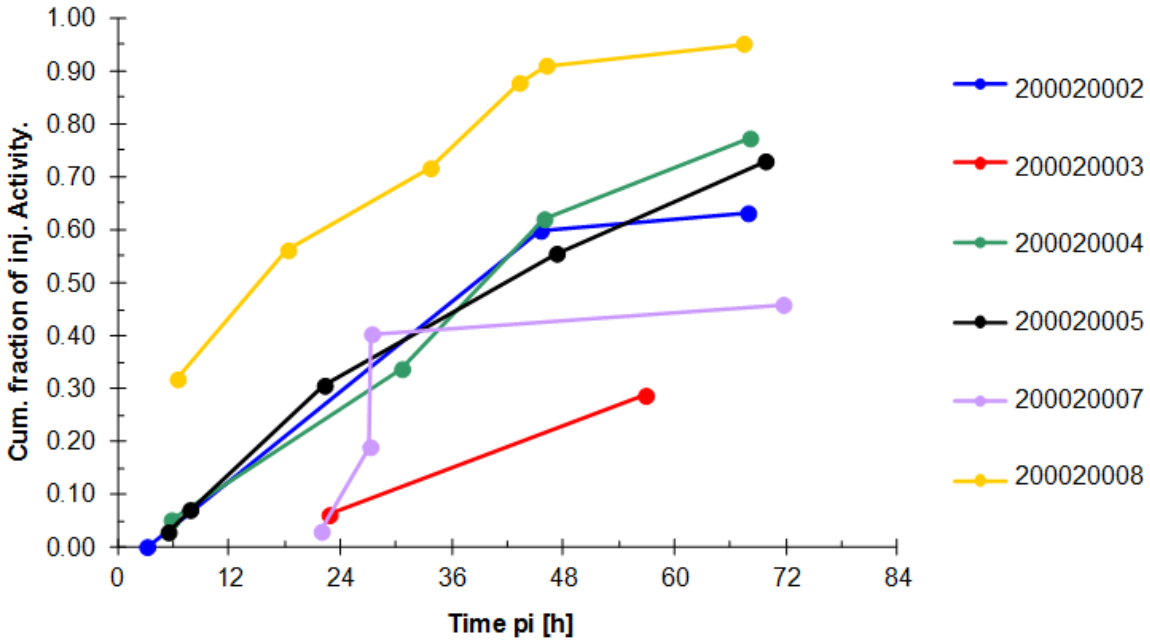
Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.4/11

各被験者の糞中への放射能の累積排泄率の推移を図 2.7.6.4- 4 に示す。累積排泄率は、各評価時点における累積糞中排泄放射能を投与放射能量で除して算出した。

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

BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する糞中放射能の累積排泄率を表 2.7.6.4- 20 に示す。

最終評価時点における糞中への累積排泄率は、コホート 1 では 56.3%、コホート 2 では 71.3%であった。



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-13

図 2.7.6.4- 4　BAY 88-8223 単回投与後の放射能の累積糞中排泄率（個別値）

表 2.7.6.4- 20　BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する糞中放射能の累積排泄率（%ID）

Cohort	Interval	n	Arithm.Mean	Arithm.SD	Arithm.CV(%)	Min	Max
Cohort 1	00H-72H	3	56.3	25.0	44.5	28.6	77.2
Cohort 2	00H-72H	3	71.3	24.7	34.7	45.8	95.1

Percent of injected activity (%ID) was calculated as activity (kBq)/injected activity (kBq)*100.

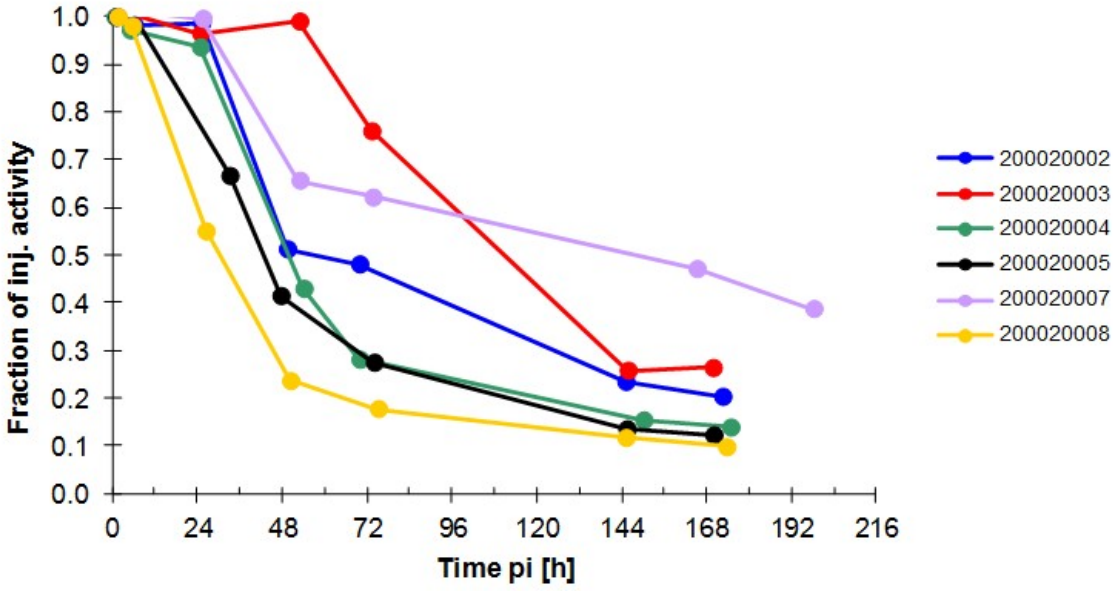
Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Table 14.4/13

2.7.6.4.3.5.3　体内分布

2.7.6.4.3.5.3.1　全身の放射能

各被験者の BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する全身放射能の残存率の推移を図 2.7.6.4- 5 に示す。

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



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-15

図 2.7.6.4- 5　BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する全身放射能残存率の時間推移：ガンマカメライメージング法による測定結果（個別値）

2.7.6.4.3.5.3.2　　腸管内の放射能

各被験者の BAY 88-8223 単回投与後の小腸、大腸上部及び大腸下部の投与放射能に対する放射能残存率の推移をそれぞれ図 2.7.6.4- 6、図 2.7.6.4- 7 及び図 2.7.6.4- 8 に示す。

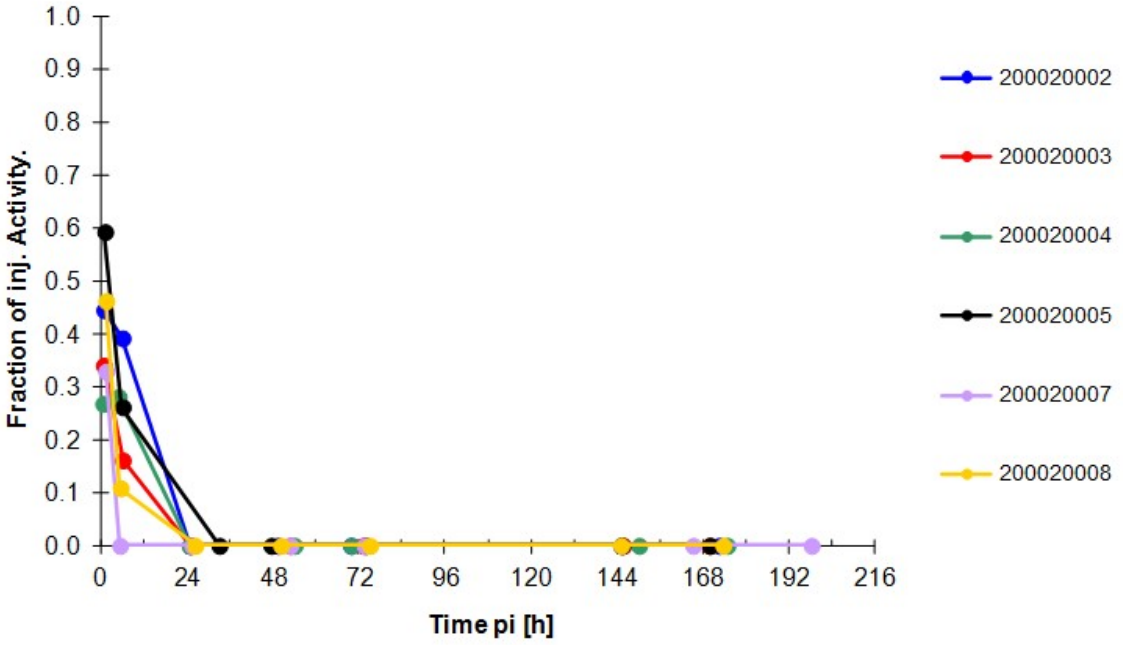
投与 6 時間後の消化管（小腸、大腸上部及び大腸下部の合計）において投与放射能の 64%±23%（平均値±SD、範囲：22%～85%）が検出された。投与放射能に対する消化管の放射能の割合は、投与 24 時間後には 52%±19%（範囲：32%～78%）、投与 48 時間後には 31%±24%（範囲：4%～76%）、投与 72 時間後には 21%±18%（範囲：5%～53%）に低下した。投与 8 日後の最終スキャン時点における投与放射能に対する消化管の放射能の割合は 3%±4%（範囲：0%～9%）であった。

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

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

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

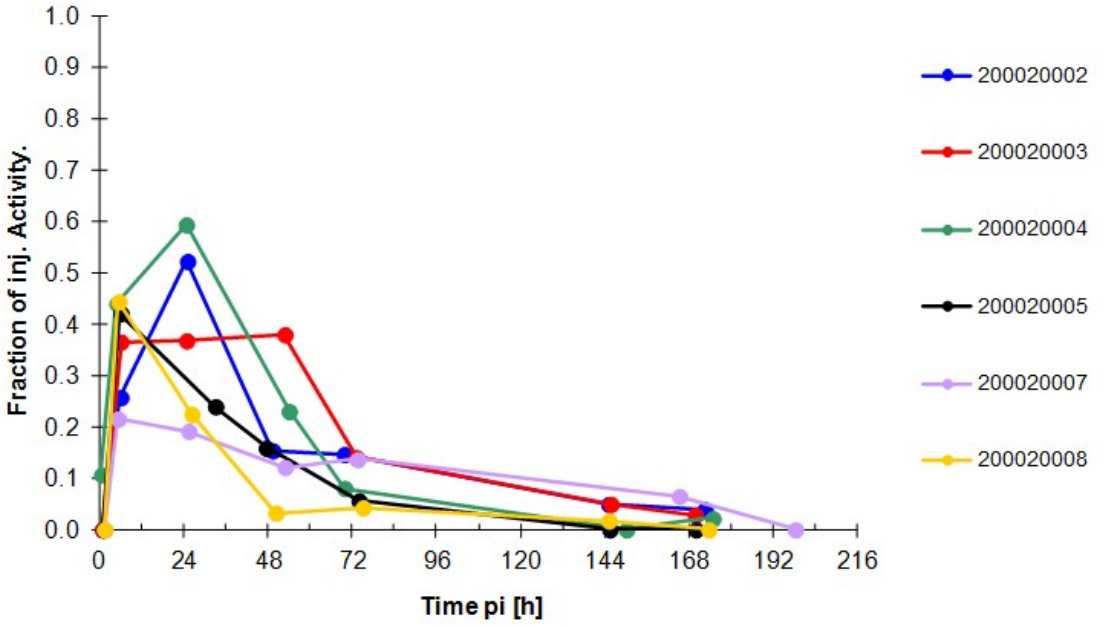
以上より、放射能は速やかに小腸内に排出され、小腸から大腸に移行することが明らかとなった。多くの場合、投与 24 時間後までに大腸上部での放射能が最大となり、投与 24～72 時間後で大腸下部での放射能が最大となった。



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-16

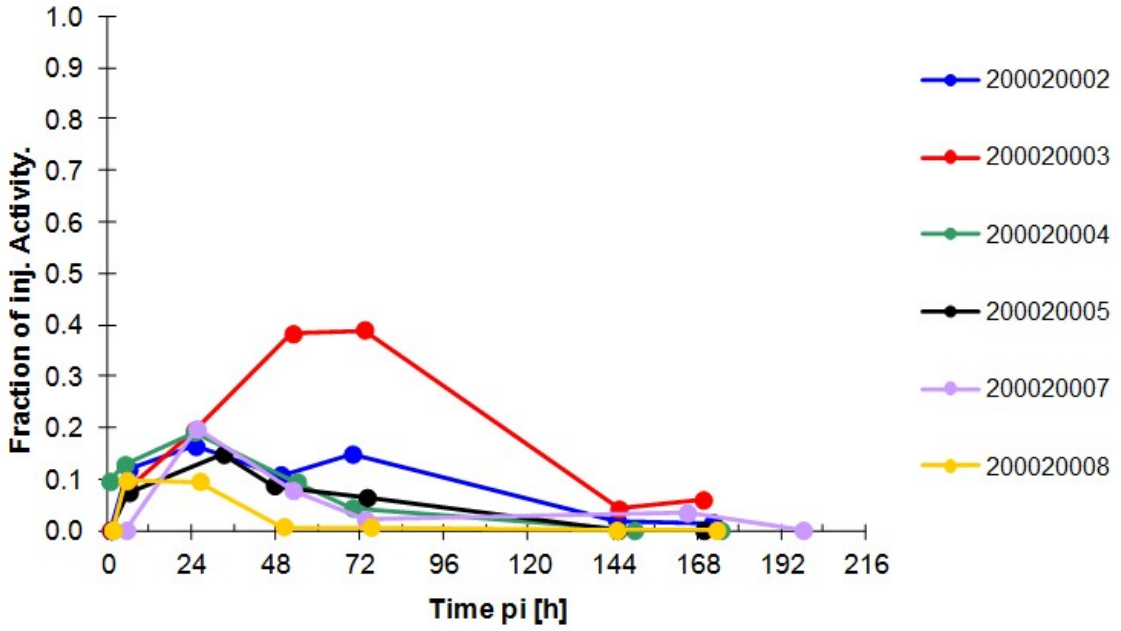
図 2.7.6.4- 6　BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する小腸内放射能残存率の時間推移（個別値）



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-17

図 2.7.6.4- 7　BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する大腸上部放射能残存率の時間推移（個別値）



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-18

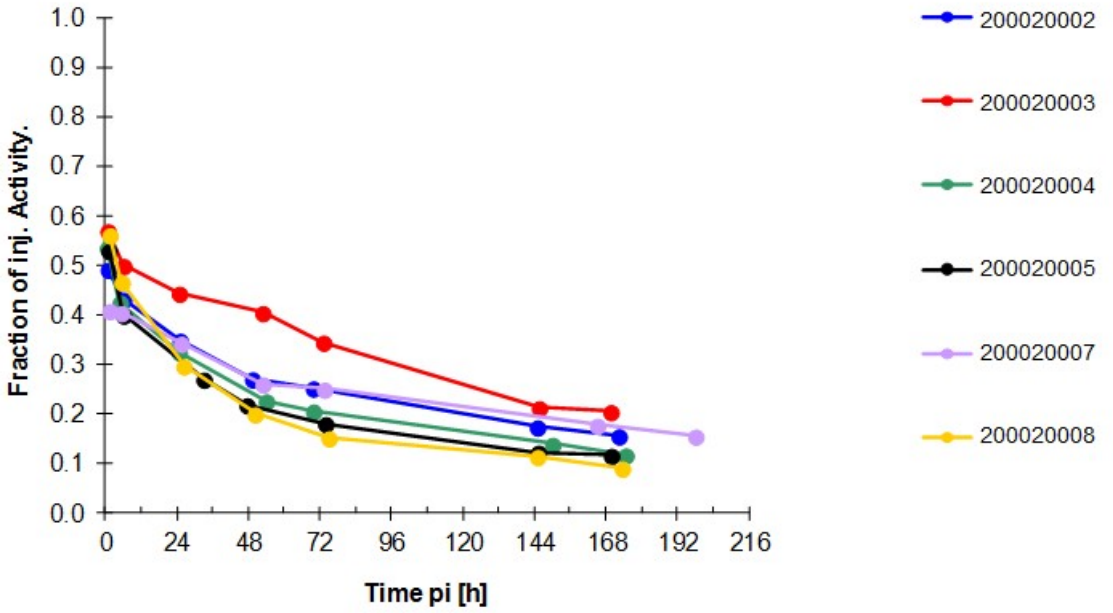
図 2.7.6.4- 8　BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する大腸下部放射能残存率の時間推移（個別値）

2.7.6.4.3.5.3.3　　骨中の放射能

各被験者の BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する骨中放射能残存率の時間推移を図 2.7.6.4- 9 に示す。

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

被験者 1 例（被験者番号 200020003）を除いて、骨中放射能は同様の速度で減少した。被験者 1 例（被験者番号 200020003）では、糞中への放射能の排泄が遅く、腸管内での放射能の残存の程度が大きかった。



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

Source: 5.3.3.2.4　PH-37860/Figure 9-19

図 2.7.6.4- 9　BAY 88-8223 単回投与後の投与放射能に対する骨中放射能残存率の時間推移（個別値）

2.7.6.4.3.5.3.4　　他の臓器の放射能

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

2.7.6.4.3.5.4　　線量測定

2.7.6.4.3.5.4.1　　累積放射能及び滞留時間

血液及び血漿中の累積放射能濃度（CAC、cumulative activity concentration）の算出値及び評価対象臓器の滞留時間を表 2.7.6.4- 21 に示す。表 2.7.6.4- 21 に示されていない臓器及び組織に関しては、放射能の分布がなく、滞留時間がごくわずか（実質的に 0 時間）であったと考えられる。

その他の部位の滞留時間は、被験者 2 例（被験者番号 200020007 及び 200020003）を除いて 0 時間であった。

被験者番号 200020007 は、その他の部位の滞留時間は 45.5 時間と長かった。本被験者は骨転移部位の数が多く、転移はほぼ完全に肋骨及び脊椎に局在していた。また、被験者番号 200020003 は、その他の部位の滞留時間は 3.16 時間であった。本被験者は肋骨に明らかに目視できる 2 個所以上の転移を有していた。

これらの被験者では、足及び腕の骨には輪郭線が明確な病変は認められなかった。これらのことから、全身の放射能の計算において検討対象としなかった骨病変の放射能を反映したため、その他の部位の滞留時間が長く計算されたと考えられる。

表 2.7.6.4- 21 BAY 88-8223 単回投与後の血液及び血漿中の累積放射能濃度並びに各臓器の滞留時間

	Cumulated activity concentration (MBq·h/mL)					
Tissue	200020002	200020003	200020004	200020005	200020007	200020008
Whole blood (BL)[a]	6.29E-04	7.31E-04	4.94E-04	6.42E-04	9.16E-04	6.90E-04
Plasma (PL)[a]	8.86E-04	9.62E-04	6.50E-04	8.29E-04	1.28E-03	1.02E-03
	Residence time (h)					
Cortical bone (CortB)	2.03E+01	3.21E+01	1.68E+01	2.11E+01	2.15E+01	1.34E+01
Trabecular bone (TrabB)	3.28E+01	5.18E+01	2.72E+01	3.40E+01	3.47E+01	2.16E+01
Red marrow (RM)	8.96E-02	1.10E-01	7.69E-02	5.81E-02	9.07E-02	6.34E-02
Small intestine (SI)	5.80E+00	2.81E+00	3.91E+00	5.55E+00	6.36E-01	2.26E+00
Upper large intestine (ULI)	2.71E+01	2.75E+01	2.54E+01	1.25E+01	1.79E+01	9.57E+00
Lower large intestine (LLI)	1.43E+01	4.61E+01	9.86E+00	8.23E+00	9.37E+00	3.28E+00
Liver (LI)	2.71E-01	3.34E-01	2.33E-01	1.76E-01	2.75E-01	1.92E-01
Kidney (KI)	4.54E-02	5.60E-02	3.90E-02	2.94E-02	4.60E-02	3.22E-02
Heart wall (HW)	7.20E-03	9.50E-03	6.61E-03	5.10E-03	7.33E-03	4.86E-03
Heart content (HC)	7.10E-02	9.36E-02	6.51E-02	5.02E-02	7.22E-02	4.78E-02
Bladder content (BLCont)	9.49E-02	1.89E-02	3.36E-02	1.09E-02	9.05E-03	1.53E-02
Whole body (WB)	9.15E+01	1.64E+02	7.54E+01	6.75E+01	1.30E+02	4.98E+01
Rest of body (RB)[b]	0.00E+00	3.16E+00	0.00E+00	0.00E+00	4.55E+01	0.00E+00

a: Blood and plasma cumulated activity concentrations (CAC) are in units of MBq·h/mL.

b: RB is rest of body calculated as the difference between the whole-body (WB) and the sum of each organ's residence time. Negative values are replaced by zero.

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Table 9-17

2.7.6.4.3.5.4.2 吸収線量

各臓器の吸収線量の平均値を表 2.7.6.4- 22 に示す。吸収線量は解析ソフトウェアである OLINDA を用いて推定した。親核種の線量推定を行い、次にそれぞれの子孫核種について線量推定を行うために OLINDA プログラムを 7 回実行した。子孫核種は親核種が壊変した部位で壊変すると考えられるため、子孫核種についてのプログラムの実行時には同じ滞留時間のデータセット（表 2.7.6.4- 21）を用いた。各臓器での吸収線量は、各臓器でのラジウム 223 の壊変系列における各子孫核種の生成量で重み付けし、それらを合計することで推定した。

表 2.7.6.4- 22 に示した吸収線量から、被験者 2 例（被験者番号 200020003 及び 200020007）の結果は、吸収線量の算定の際に生じる外れ値であることが示唆された。

被験者番号 200020007 のいくつかの臓器における吸収線量は、他の被験者のそれらの臓器における吸収線量の 100～1000 倍であった。同様に、被験者番号 200020003 のそれらの臓器の吸収線量は、被験者番号 200020007 を除く他の被験者のそれらの臓器における吸収線量の 10～100 倍であった。

両被験者の結果は、OLINDA ソフトウェアを用いて吸収線量を推算する場合、個々の臓器の滞留時間の合計が全身の滞留時間にならない際に生じるアーチファクトに起因するものであると考

えられる。全身の滞留時間から個々の臓器の滞留時間の合計を引いた「rest of body」での滞留時間が全身のすべての臓器に一様に割り振られ、いくつかの臓器において過度に高い吸収線量が推算された。これらのことを考慮し、吸収線量の表には被験者番号 200020003 及び被験者番号 200020007 の結果を除いた平均値及び SD を示した。

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

表 2.7.6.4- 22 BAY 88-8223 単回投与後の各臓器の吸収線量

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

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

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

Source: 5.3.3.2.4 PH-37860/Appendix 16.1.15 Table 8

2.7.6.4.4 結論

本試験の日本人患者に対する BAY 88-8223 55kBq/kg 投与の忍容性は概して良好であった。総 ALP 及び骨型 ALP によるバイオマーカー解析結果から、BAY 88-8223 55kBq/kg 投与は今後の臨床試験においても CRPC 患者に対して臨床的な反応を示すことが期待される。

2.7.6.4.a　付録

2.7.6.4.a.1　付表..... 2

表 2.7.6.4.a- 1　TEAE（SAF）..... 2

表 2.7.6.4.a- 2　SAE 症例の一覧（SAF）..... 6

表 2.7.6.4.a- 3　死亡例の一覧..... 12

2.7.6.4.a.1 付表

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent Cohort 1 N=3 (100%)	Treatment-emergent Cohort 2 N=3 (100%)	Treatment-emergent Expansion Cohort N=13 (100%)	Treatment-emergent Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	2 (66.7%)	3 (100.0%)	13 (100.0%)	15 (93.8%)
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%)
Anaemia	貧血	1 (33.3%)	0	8 (61.5%)	9 (56.3%)
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (100.0%)	5 (38.5%)	5 (31.3%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (33.3%)	0	0
Constipation	便秘	0	0	3 (23.1%)	3 (18.8%)
Diarrhoea	下痢	0	3 (100.0%)	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Nausea	悪心	0	1 (33.3%)	2 (15.4%)	2 (12.5%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Rectal stenosis	直腸狭窄	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (66.7%)	2 (15.4%)	2 (12.5%)
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%)
Chest pain	胸痛	0	1 (33.3%)	0	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Malaise	倦怠感	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)
Pyrexia	発熱	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE (SAF) (続き)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent Cohort 1 N=3 (100%)	Treatment-emergent Cohort 2 N=3 (100%)	Treatment-emergent Expansion Cohort N=13 (100%)	Treatment-emergent Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
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%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Infection	感染	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (33.3%)	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Lung infection	肺感染	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Investigations	臨床検査	1 (33.3%)	1 (33.3%)	7 (53.8%)	8 (50.0%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (33.3%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (33.3%)	0	2 (15.4%)	3 (18.8%)
Weight decreased	体重減少	0	0	4 (30.8%)	4 (25.0%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	7 (53.8%)	7 (43.8%)
Dehydration	脱水	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	3 (23.1%)	3 (18.8%)

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE (SAF) (続き)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent Cohort 1 N=3 (100%)	Treatment-emergent Cohort 2 N=3 (100%)	Treatment-emergent Expansion Cohort N=13 (100%)	Treatment-emergent Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
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%)
Back pain	背部痛	0	1 (33.3%)	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	3 (23.1%)	3 (18.8%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (33.3%)	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
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）	0	0	3 (23.1%)	3 (18.8%)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	3 (23.1%)	3 (18.8%)
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	5 (38.5%)	5 (31.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Delirium	譫妄	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (33.3%)	3 (23.1%)	3 (18.8%)
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (33.3%)	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
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%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Rash	発疹	0	1 (33.3%)	0	0

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE (SAF) (続き)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent Cohort 1 N=3 (100%)	Treatment-emergent Cohort 2 N=3 (100%)	Treatment-emergent Expansion Cohort N=13 (100%)	Treatment-emergent Cohort 1 + Expansion Cohort N=16 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)
Hypotension	低血圧	0	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)

Source: 5.3.3.2.6 15354 additional safety analysis/Table 1.1/1

表 2.7.6.4.a- 2 SAE 症例の一覧（SAF）

Study No: 15354
Treatment: Cohort 2

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
200020007	JPN	65/M/A	Bone pain	骨痛	1	N	Pre	-11	42	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Diarrhoea	下痢	1	N	TE	2	9	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Rash	発疹	1	N	TE	2	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Nausea	悪心	1	N	TE	8	14	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Vomiting	嘔吐	1	N	TE	8	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Abdominal pain upper	上腹部痛	1	N	TE	9	13	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1	N	TE	15		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Vomiting	嘔吐	1	N	TE	17	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	N	TE	22	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Chest pain	胸痛	2	N	TE	26	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Vomiting	嘔吐	1	N	TE	27		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Bone pain	骨痛	2	Y	Post	32	3	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

Sex is identified as: M = Male.
Race is identified as: A = Asian.
The unit for "Age" is years.
Phase is identified as: Pre = Pre-Treatment, TE = Treatment-Emergent, Post = Post-Treatment, Long = Long-term Toxicities
N/A = The event was recorded during the period for long-term toxicity even though it was not related to study drug.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15354/stat/prod_query04/pgms/t-ae-js4_1.sas bjwzl 02FEB2015 11:35

表 2.7.6.4.a- 2 SAE 症例の一覧（SAF）（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
200010003	JPN	73/M/A	Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1	N	Pre	-12		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Cancer pain	癌疼痛	2	N	TE	3	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Anaemia	貧血	2	N	TE	8		Y	DOSE NOT CHANGED	
			Platelet count decreased	血小板数減少	2	N	TE	21		Y	DRUG WITHDRAWN	
			Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	N	TE	29		N	DOSE NOT CHANGED	
			Vomiting	嘔吐	1	N	Post	35	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Anaemia	貧血	3	N	Post	36		Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	N	Post	36		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Nausea	悪心	2	N	Post	42		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Platelet count decreased	血小板数減少	4	N	Post	49		Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			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	Y	Post	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	Y	Post	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3	N	Post	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2	N	Post	49		N	NOT APPLICABLE	
			Constipation	便秘	2	N	Post	52		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.6.4.a- 2 SAE 症例の一覧（SAF）（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
			Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3	N	Post	53		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Insomnia	不眠症	1	N	Post	59		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
200020009	JPN	81/M/A	Dizziness	浮動性めまい	1	N	TE	32	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Nausea	悪心	1	N	TE	32		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Decreased appetite	食欲減退	1	N	TE	46	23	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Bone pain	骨痛	2	N	TE	46	5	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3	N	TE	46		Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Malaise	倦怠感	1	N	TE	51	18	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Vomiting	嘔吐	1	N	TE	51	18	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Bone pain	骨痛	3	Y	TE	51	18	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
200030004	JPN	68/M/A	Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	N	Pre	-5		N	DOSE NOT CHANGED	
			Upper respiratory tract infection	上気道感染	2	N	TE	8	16	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Cancer pain	癌疼痛	2	N	TE	27		N	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Gastric haemorrhage	胃出血	3	Y	Post	48	15	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
			Tumour associated fever	腫瘍熱	1	N	Post	58		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.6.4.a- 2 SAE 症例の一覧（SAF）（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
			Erythema	紅斑	2	N	Post	59		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Gastric haemorrhage	胃出血	2	N	Post	63		N	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
			Lung infection	肺感染	2	Y	Post	65		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Nausea	悪心	2	N	Post	65		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Prostate cancer	前立腺癌	3	Y	Post	77		N	NOT APPLICABLE	
			Prostate cancer	前立腺癌	5	Y	N/A	111	1	N	NOT APPLICABLE	FATAL
200030005	JPN	72/M/A	Hypoglycaemia	低血糖症	1	N	TE	2	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Vitreous haemorrhage	硝子体出血	2	N	TE	58		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Infection	感染	3	Y	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	
			Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	3	N	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2	N	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Constipation	便秘	1	N	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Anaemia	貧血	3	N	TE	72	20	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Infection	感染	1	Y	TE	75	21	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			Urinary retention	尿閉	2	N	TE	79		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.6.4.a- 2 SAE 症例の一覧（SAF）（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
			Hypotension	低血圧	2	N	TE	92	1	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			Infection	感染	1	N	Post	96	11	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			Hepatic function abnormal	肝機能異常	3	N	Post	106		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Tumour associated fever	腫瘍熱	1	N	Post	106		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Prostate cancer	前立腺癌	4	Y	Post	109		N	NOT APPLICABLE	
			Prostate cancer	前立腺癌	5	Y	Post	118	1	N	NOT APPLICABLE	FATAL
200030007	JPN	79/M/A	Haematuria	血尿	2	N	Pre	1		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Cancer pain	癌疼痛	3	N	TE	2		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Rectal haemorrhage	直腸出血	2	Y	TE	40		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Renal impairment	腎機能障害	3	N	TE	40		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Anaemia	貧血	3	N	TE	41		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2	N	TE	42		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Vomiting	嘔吐	1	N	TE	44		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Nausea	悪心	3	N	TE	44		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Rectal stenosis	直腸狭窄	3	N	TE	45		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.6.4.a- 2 SAE 症例の一覧（SAF）（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
			Malaise	倦怠感	2	N	TE	48		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Delirium	譫妄	1	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Pyrexia	発熱	1	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Hypotension	低血圧	1	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Prostate cancer	前立腺癌	3	Y	TE	49		N	NOT APPLICABLE	
			Lung infection	肺感染	3	Y	TE	58		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Prostate cancer	前立腺癌	5	Y	Post	59	1	N	NOT APPLICABLE	FATAL

Sex is identified as: M = Male.
Race is identified as: A = Asian.
The unit for "Age" is years.
Phase is identified as: Pre = Pre-Treatment, TE = Treatment-Emergent, Post = Post-Treatment, Long = Long-term Toxicities
N/A = The event was recorded during the period for long-term toxicity even though it was not related to study drug.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15354/stat/prod_query04/pgms/t-ae-js4_1.sas bjwzl 02FEB2015 11:35
End of table
Source: 5.3.3.2.6 15354 additional safety analysis/Table 1.4/1

表 2.7.6.4.a- 3 死亡例の一覧

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
200030004	JPN	68/M/A	Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	N	Pre	-5		N	DOSE NOT CHANGED	
			Upper respiratory tract infection	上気道感染	2	N	TE	8	16	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Cancer pain	癌疼痛	2	N	TE	27		N	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Gastric haemorrhage	胃出血	3	Y	Post	48	15	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
			Tumour associated fever	腫瘍熱	1	N	Post	58		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Erythema	紅斑	2	N	Post	59		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Gastric haemorrhage	胃出血	2	N	Post	63		N	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
			Lung infection	肺感染	2	Y	Post	65		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Nausea	悪心	2	N	Post	65		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Prostate cancer	前立腺癌	3	Y	Post	77		N	NOT APPLICABLE	
			Prostate cancer	前立腺癌	5	Y	N/A	111	1	N	NOT APPLICABLE	FATAL
200030005	JPN	72/M/A	Hypoglycaemia	低血糖症	1	N	TE	2	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Vitreous haemorrhage	硝子体出血	2	N	TE	58		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Infection	感染	3	Y	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	
			Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	3	N	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.6.4.a- 3 死亡例の一覧（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
			Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2	N	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Constipation	便秘	1	N	TE	68		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Anaemia	貧血	3	N	TE	72	20	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			Infection	感染	1	Y	TE	75	21	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			Urinary retention	尿閉	2	N	TE	79		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Hypotension	低血圧	2	N	TE	92	1	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			Infection	感染	1	N	Post	96	11	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			Hepatic function abnormal	肝機能異常	3	N	Post	106		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Tumour associated fever	腫瘍熱	1	N	Post	106		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Prostate cancer	前立腺癌	4	Y	Post	109		N	NOT APPLICABLE	
			Prostate cancer	前立腺癌	5	Y	Post	118	1	N	NOT APPLICABLE	FATAL
200030007	JPN	79/M/A	Haematuria	血尿	2	N	Pre	1		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Cancer pain	癌疼痛	3	N	TE	2		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Rectal haemorrhage	直腸出血	2	Y	TE	40		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Renal impairment	腎機能障害	3	N	TE	40		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.6.4.a- 3 死亡例の一覧（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
			Anaemia	貧血	3	N	TE	41		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2	N	TE	42		N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Vomiting	嘔吐	1	N	TE	44		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Nausea	悪心	3	N	TE	44		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Rectal stenosis	直腸狭窄	3	N	TE	45		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Malaise	倦怠感	2	N	TE	48		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Delirium	譫妄	1	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Pyrexia	発熱	1	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Hypotension	低血圧	1	N	TE	49		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Prostate cancer	前立腺癌	3	Y	TE	49		N	NOT APPLICABLE	
			Lung infection	肺感染	3	Y	TE	58		N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.6.4.a- 3　死亡例の一覧（続き）

Study No: 15354
Treatment: Expansion Cohort

Subject ID	Country	Age/ Sex/ Race	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 16.1)	CTCAE grade	SAE	Phase	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
			Prostate cancer	前立腺癌	5	Y	Post	59	1	N	NOT APPLICABLE	FATAL

Sex is identified as: M = Male.
Race is identified as: A = Asian.
The unit for "Age" is years.
Phase is identified as: Pre = Pre-Treatment, TE = Treatment-Emergent, Post = Post-Treatment, Long = Long-term Toxicities
N/A = The event was recorded during the period for long-term toxicity even though it was not related to study drug.
Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15354/stat/prod_query04/pgms/t-ae-js4_2.sas bjwzl 02FEB2015 11:35
End of table
Source: 5.3.3.2.6 15354 additional safety analysis/Table 1.4/2