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の第Ⅱ相試験：試験 BC1-04（報告書番号 A58308）

参照項目：5.3.4.2.1 A58308

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題： 骨転移を有するホルモン抵抗性[a]前立腺癌患者を対象とした BAY 88-8223（Alpharadin[b]）の多施設共同、二重盲検、無作為化、用量検討、反復投与、第Ⅱ相試験	
治験調整医師：Christopher Parker, BA MD MRCP FRCR (Senior Lecturer and Honorary Consultant in Clinical Oncology Royal Marsden Hospital)	
実施医療機関：21 施設、5 ヵ国（英国、スペイン、ポーランド、チェコ、フランス）	
試験期間： 試験開始日：2006 年 5 月 5 日 第 24 ヵ月の終了日（最後の被験者の完了日）：2009 年 12 月 2 日	**開発のフェーズ**： 第Ⅱ相
目的： 主要目的 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 を異なる 3 用量で反復投与したときの、前立腺特異抗原（PSA）の奏効（PSA がベースラインから 50%以上減少、3 週後の再測定により確定）を示した被験者の割合を比較する。 副次目的 • 第Ⅲ相試験における用量設定を行うため、BAY 88-8223 を異なる 3 用量で反復投与したときの PSA のベースラインからの最大減少率を比較する。 • BAY 88-8223 を異なる 3 用量で投与したときの骨型アルカリホスファターゼ（骨型 ALP）への影響を比較する。 • 骨型 ALP と PSA の相関性を検討する。 • BAY 88-8223 を異なる 3 用量で投与したときの血清Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（血清 CTX-I）への影響を比較する。 • 血清 CTX-I と PSA の相関性を検討する。 • BAY 88-8223 を異なる 3 用量で反復投与したときの骨関連事象（SSE）発現までの期間への影響を検討する。 • 疼痛を有する被験者に対して、BAY 88-8223 を異なる 3 用量で反復投与したときの疼痛に対する影響を検討する。 • BAY 88-8223 を異なる 3 用量で反復投与したときの安全性、忍容性及び晩期毒性を検討する。 • 全生存期間（OS）を検討する。	
試験方法： 本試験は BAY 88-8223 の有効性及び安全性の検討を目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、反復投与、並行群間、用量検討の第Ⅱ相試験であり、すべての用量で実薬投与をした。BAY	

[a] 治験総括報告書には“hormone refractory”（ホルモン抵抗性）と記載されている（治験総括報告書で記載されているホルモン抵抗性は、本資料では以降、「去勢抵抗性」に置き換えた）。

[b] Alpharadin は BAY 88-8223 の古い名称で、現在は用いられていない（治験総括報告書で記載されている Alpharadin は、本資料では以降、「BAY 88-8223」に置き換えた）。

88-8223 は、6 週ごとに 3 回静脈内投与した。被験者は骨転移を有する進行性の CRPC 患者とし、非症候性の患者も含めた。
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、BAY 88-8223 の初回投与前の少なくとも 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、病歴、前立腺癌に関する病歴（Gleason スコア、治療歴、病変の広がり程度を含む）、理学的検査、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）、疼痛日誌、併用薬及び安全性に関する臨床検査。PSA は 1 週間の間隔をあけて 3 回以上測定した。
治験薬投与期間：治験薬投与期間は、BAY 88-8223 の初回投与から 12 週間とした。BAY 88-8223 は 6 週ごとに 3 回静脈内投与した。適格と判断された被験者は、等しい割付け確率で 28、55 又は 88kBq/kg の用量に無作為に割付けられた。被験者は各投与時点で割付けられた用量の BAY 88-8223 の投与を受けた。被験者は、有効性及び安全性の評価のため、治験薬投与期間中は 3 週ごとに来院した。
治験薬投与後期間：治験薬投与後期間は、BAY 88-8223 の最終投与から 12 週間とした。被験者は、BAY 88-8223 の最終投与から 3、6 及び 12 週後（来院日としては初回投与を第 1 週として第 16 週、第 19 週及び第 24 週と規定）に来院した。
追跡調査期間：追跡調査期間は、第 24 週の評価後から第 24 ヵ月までの期間とした。被験者は、安全性、晩期毒性及び OS を評価するため、BAY 88-8223 の初回投与から 9、12、18 及び 24 ヵ月後に来院した。

有効性の評価は、治験薬投与期間及び治験薬投与後期間（第 24 週まで）の中央検査機関での PSA、骨型 ALP、総 ALP 及び血清 CTX-I の測定、SSE の記録、並びに疼痛日誌、鎮痛剤の使用記録及び簡易疼痛調査（BPI）を用いた疼痛の程度により実施した。疼痛日誌を除いて、これらの評価は追跡調査期間中も継続したが、BAY 88-8223 が追跡調査期間中の有効性の評価に影響するとは考えられないため、これらのデータは安全性の評価のために使用された。生存は試験期間を通して評価した。
安全性は、有害事象、理学的検査及び臨床検査により評価した。BAY 88-8223 の初回投与から第 24 週までに発現した有害事象はすべて報告された。第 24 週の評価後に発現した重篤な有害事象を含む有害事象は、治験責任（分担）医師により、治験薬と関連があると判断された場合にのみ報告された。

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
1 回 28kBq/kg、55kBq/kg 又は 88kBq/kg を 6 週間ごとに 3 回、緩徐に静脈内投与する。
投与期間
初回投与から 12 週間

対照薬：なし

診断と選択基準：
対象は、骨転移を有する CRPC 患者で、PSA の増加が認められたものとした。

選択基準
以下の基準をすべて満たすものを組入れた。
(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 の増加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）アンタゴニスト／アゴニスト（試験参加前の少なくとも 8 週間は一定用量を投与）又は両側精巣摘出術によりアンドロゲン除去治療を維持しているもの
- 血清テストステロン値≦50ng/dL
- 前治療としてホルモン療法を受けている患者では、BAY 88-8223 投与の 4 週間前にはフ

ルタミド、ニルタミド又はサイプロトロン酢酸塩の投与を中止し、6週間前にはビカルタミドの投与を中止し、中止後にPSAの増加が確認されたもの

- PSA高値又はPSAの増加：

  ベースラインのPSA≧10ng/mL

  PSAの増加は2回の連続した測定値が過去の基準値（Measure 1）より増加していることと定義した。最初のPSAの増加（Measure 2）はMeasure 1から1週間以上間隔をあけて確認され、Measure 3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を測定し（Measure 4）、この値がMeasure 2の値より高ければ適格とすることとした。

(3)　過去12週間以内の骨シンチグラフィーで多発性骨転移が認められたもの
(4)　ECOG-PSのスコアが2以下のもの
(5)　6ヵ月以上の生存が期待できるもの
(6)　以下の臨床検査値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≧95g/L
総ビリルビンが施設基準値内
AST及びALT≦施設基準値上限の2.5倍
(7)　追跡調査時来院、検査を含めて治験実施計画書（患者日誌の記入を含む）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関して十分な説明を受け、同意書に署名したもの

除外基準

以下のいずれかの基準に該当するものは除外した。

(1)　治験薬の投与前4週間以内に他の治験薬を投与したもの、又は治験薬投与期間及び治験薬投与後期間に他の治験薬の投与を予定しているもの
(2)　治験薬の投与前4週間以内に化学療法、免疫療法、又は外部放射線療法を受けたもの、若しくは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)　過去に細胞傷害性化学療法を2レジメン以上受けたもの。ただし、リン酸エストラムスチンについては、細胞傷害性化学療法の1レジメンと併用した場合は可とした。
(4)　半身外部放射線療法を受けたことがあるもの
(5)　ただちに外部放射線療法が必要なもの
(6)　治験薬の投与前1年以内に骨転移治療のためにストロンチウム 89、サマリウム 153、レニウム 186、レニウム 188による全身放射線療法を受けたもの
(7)　治験薬の投与前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、治験薬投与前に12週間以上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)　全身性ステロイド又はエストロゲン療法を治験薬投与前1週間以内に開始又は中止したもの
(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)　治験薬投与前8週間以内に腹部又は骨盤CT並びに磁気共鳴画像法（MRI）によって前立腺癌からの臓器転移が認められたもの、又は6週間以内に胸部X線検査によって肺転移が認められたもの。この除外基準には、腹部又は骨盤リンパ節転移は含まず許容される（ただし、各リンパ節のサイズは短径が1cmを超えてはならない）
(12)　巨大な局所病変を有するもの
(13)　その他の重篤な疾患又は以下のような内科的疾患が認められるもの

- コントロール不良の感染症

- 重度の心疾患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〔例えば、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

（14）　臨床所見又はMRIにより切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫を有するもの

有効性の評価項目：

OSを除く有効性評価項目は、第24週までのデータを用いて解析した。なお、骨痛及びSSEについては、それぞれ第12ヵ月及び第24ヵ月までデータ収集を行ったが、追跡調査期間におけるデータの統計学的な解析は計画されていなかった。

主要評価項目：

- PSAの奏効率

PSAの奏効を認めた被験者の割合。PSAがベースラインから50%以上減少した場合を奏効とし、3週以降（少なくとも19日間以上）の再測定をもって確定とした。PSAの奏効までの期間も評価した。

副次評価項目：

- PSA
  - PSAの最大減少率

    いずれかの時点で測定値がベースラインから減少した被験者における、最も減少した時点の変化率
  - PSAの変化率
  - PSAの増悪を認めた被験者の割合
  - PSAの増悪までの期間

    PSAの奏効を認めた被験者の場合、投与開始日からPSAが最下点から50%以上、かつ、実測値で5ng/mL以上の増加が認められた日までと定義した。PSAの増加は、3週以降（19日間以上）の再測定で確定することとした。

    PSAの奏効を示さない被験者の場合、投与開始日からPSAが最下点から25%以上、かつ、実測値で5ng/mL以上の増加が認められた日までと定義した。PSAの増加は、3週以降（19日間以上）の再測定で確定することとした。

    PSA増悪の認められなかった被験者については、最終観察日又は第24週の来院日のうち、遅い方の日で打ち切りとした。

- 骨型ALP

骨型ALPの奏効率、骨型ALPの奏効までの期間、骨型ALPの変化率、骨型ALPの増悪を認めた被験者の割合、骨型ALPの増悪までの期間
（それぞれの定義はPSAと同様）

- 血清CTX-I

血清CTX-Iの奏効率、血清CTX-Iの奏効までの期間、血清CTX-Iの変化率、血清CTX-Iの増悪を認めた被験者の割合、血清CTX-Iの増悪までの期間
（それぞれの定義はPSAと同様）

- SSE

以下に規定するSSEの初回発現までの期間及び被験者あたりの総SSE数

- 過去1週間の平均疼痛の悪化
- 鎮痛剤使用の増加
- 前立腺癌の骨病変に伴う神経症状
- 新規の病的骨折
- 腫瘍に関連した整形外科的処置

- 骨痛緩和のための外部放射線療法の施行
- 新規の SSE を緩和するための放射性同位元素の使用
- 骨病変の増悪に対する化学療法の施行
- 骨痛又は骨病変の増悪に対するビスホスホネートの使用
- 骨痛緩和を目的としたコルチコステロイドの使用
- 骨病変の増悪に対するホルモン剤の使用

- 疼痛
  - BPI 疼痛スコア

    BPI 質問票 3（過去 1 週間の平均疼痛）及び鎮痛剤使用を組み合わせた複合疼痛指標により算出した。鎮痛剤使用の変化は World Health Organisation（WHO）ラダースコアを用いて判定した（減少、増加又は維持）。

    BPI 疼痛スコアの分類

Pain respons	Pain Index (combined change scor)	Percent change in BPI item 3 score	Change in analgesic use
Complete	1	Decrease ≥ 90	Stable or redced
Marked	2	Decrease ≥ 50 - < 90	Stable or reduced
Moderate	3	Decrease ≥ 33 - < 50	Stabe or reduced
Minimal	4	Decrease ≥ 20 - < 33	Stable or reduced
No response	5	Decrease < 20 or increase < 20	Stable
Pain progression	6	Increase ≥ 20	Increased

  - 疼痛の悪化（BPI 疼痛スコア：6）までの期間
  - BPI 疼痛重症度スコア：BPI 質問票 1～4 を平均したスコア
  - BPI 機能障害スコア：BPI 質問票 6～12 を平均したスコア
  - BPI 質問票 5（過去 24 時間の薬剤による疼痛緩和）
  - 疼痛日誌における疼痛評価の変化
- 鎮痛剤の使用状況

  WHO ラダースコア（レベル 0～4）を用いて判定した鎮痛剤使用の変化（減少、増加、維持）
- 全生存期間（OS）

  初回投与から 2 年後の日又は第 24 ヵ月の来院日のいずれか遅い方までに記録された死亡日までの期間とした。試験を中止した被験者では、同意が得られた被験者についてこの情報を試験中止後も記録した。

安全性の評価項目（初回投与から第 24 ヵ月までの評価）：

初回投与から第 24 週までは BAY 88-8223 との関連の有無にかかわらず、すべての有害事象を記録した。第 24 週から第 24 ヵ月までの追跡調査期間中では、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した重篤な有害事象を含む有害事象のみを記録した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 9.0 を用いて分類した。

理学的検査、ECOG-PS、病変の広がり程度、臨床検査、晩期毒性、病勢進行

被験者数： 計画時：117 例 解析時： Intention-to-treat（ITT）集団：122 例 安全性解析対象集団（SAF）：122 例 Per protocol set（PPS）112 例 被験者数の設定根拠 本試験の被験者数は、88kBq/kg 群と 28kBq/kg 群での PSA の奏効率についての仮説に基づいて設定した。88kBq/kg 群及び 28kBq/kg 群の PSA の奏効率をそれぞれ 50%及び 20%と仮定し、検出力を 80%、片側有意水準を 5%としたとき、各群に必要な評価可能被験者数は 31 例となった。更に、主要解析に用いる PPS における脱落率を 20%と仮定し、各群 39 例、合計で 117 例とした。
解析方法： • 有効性主要評価項目（PSA の奏効率）、有効性副次評価項目（PSA の増悪、骨型 ALP の奏効又は増悪及び血清 CTX-I の奏効又は増悪を認めた被験者の割合、生存した被験者の割合）の用量反応性の解析には、Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。Jonckheere-Terpstra 検定で統計学的な有意差（$p<0.05$）が認められた場合、投与群間の対比較を Fisher の直接確率検定を用いて実施した。 • 連続及び順序データ〔有効性副次評価項目（PSA、骨型 ALP、血清 CTX-I、BPI 疼痛スコア及び BPI 変数の変化）〕の統計解析は、Jonckheere-Terpstra 検定により実施した。 • Time-to-event 型のデータ〔有効性副次評価項目（PSA の増悪、骨型 ALP の増悪、血清 CTX-I の増悪及び疼痛の悪化までの期間、OS）〕の統計解析には Log-rank 検定を用い、観察例数、中央値、最小値、最大値、イベント発現例数並びに打ち切り例数を示した。中央値の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。被験者の同意が得られた場合、初回投与の 24 ヵ月後までに試験を中止した場合でも生存データを収集した。生存データの収集は初回投与から 2 年後の日、又は初回投与の 2 年後の日以降も得られた場合は第 24 ヵ月の来院日までとした。他の有効性評価変数については、いずれの事象も発現しなかった被験者では、来院可能な最後の日又は第 24 週の来院日のいずれか遅い方まで収集した。 • PSA と骨型 ALP、PSA と血清 CTX-I、骨型 ALP と血清 CTX-I の相関については、来院ごと及び投与群ごとに併合したデータにより検討した。これらの項目では個体差が大きいためにデータに偏りがあることが予測されたことから、スピアマンの順位相関係数を用いた。

2.7.6.5.2 試験方法

2.7.6.5.2.1 用量調整

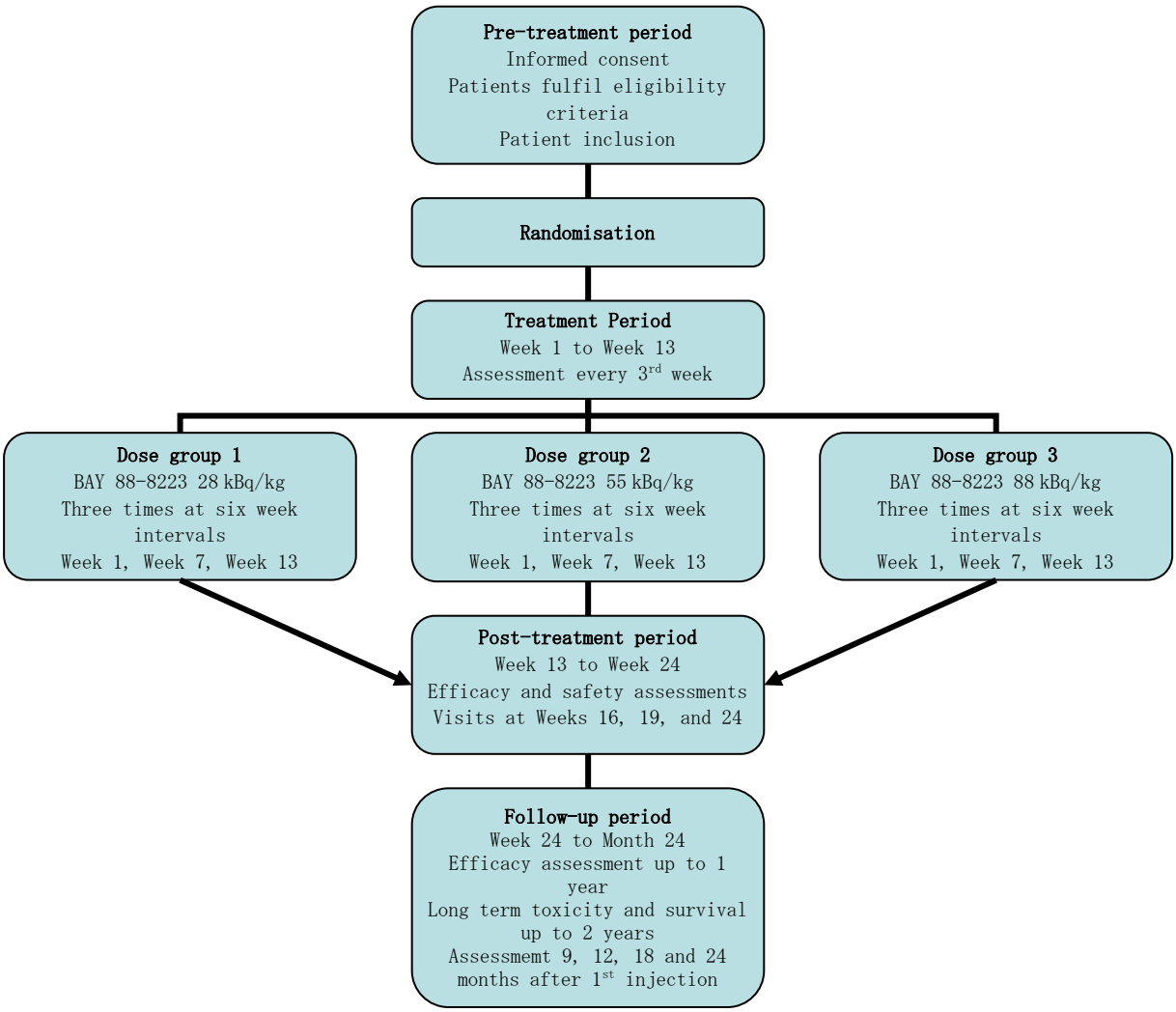
用量調整は行わないこととした。

2.7.6.5.2.2 投与延期と投与中止

被験者には、可能な限り予定された投与をすべて行うこととした。治験薬投与の延期は 2 週間まで許容された。2 週間を超えて投与が延期される場合、以降の投与は中止することとした。

2.7.6.5.2.3 試験のフローチャートと評価スケジュール

被験者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に参加することとした。試験のフローチャートを図 2.7.6.5- 1 に示し、有効性及び安全性の評価スケジュールを表 2.7.6.5- 1 に示す。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 1

図 2.7.6.5- 1　試験のフローチャート

表 2.7.6.5- 1　評価スケジュール

	Pre-treat-ment	Treatment													Post-treatment									Follow-up			
		M0			M1				M2				M3				M4				M5		M6	M9	M12	M18	M24
		w1	w2	w3	w4	w5	w6	w7	w8	w9	w10	w11	w12	w13	w14	w15	w16	w17	w18	w19	w20	w23	w24				
	-3w	D1			D1			D1			D1			D1			D1			D1			D1				
Event/Assessment		Inj 1						Inj 2						Inj 3													
Hospital visit	X	X			X			X			X			X			X			X			X	X	X	X	X
Telephone call			x	x			x			x			x			x			x			x					
Informed consent	X																										
Eligibility criteria	X																										
PSA local lab	X				x			x			x			x			x			x			x	x	x	x	x
Testosterone	X																										
Haematology	X				x			x			x			x			x			x			x	x	x	x	x
Clinical chemistry	X				x			x			x			x			x			x			x	x	x	x	x
Physical examination	X				x			x			x			x			x			x			x	x	x	x	x
Medical history	X																										
Bone scan; abdominal/pelvic CT; chest X-ray	X																						x		x		
	X																										
Serum markers of tumour activity		x			x			x			x			x			x			x			x	x	x		
Pain assessment	◄►		◄►			◄►			◄►			◄►				◄►			◄►			◄►					
BPI		x			x			x			x			x			x			x			x	x	x		
Concomitant medication /therapy incl. palliative	X	◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►	◄	—	—	—	►
Adverse events		◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►	◄	—	—	—	►
Survival		◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	►

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Text Table 1

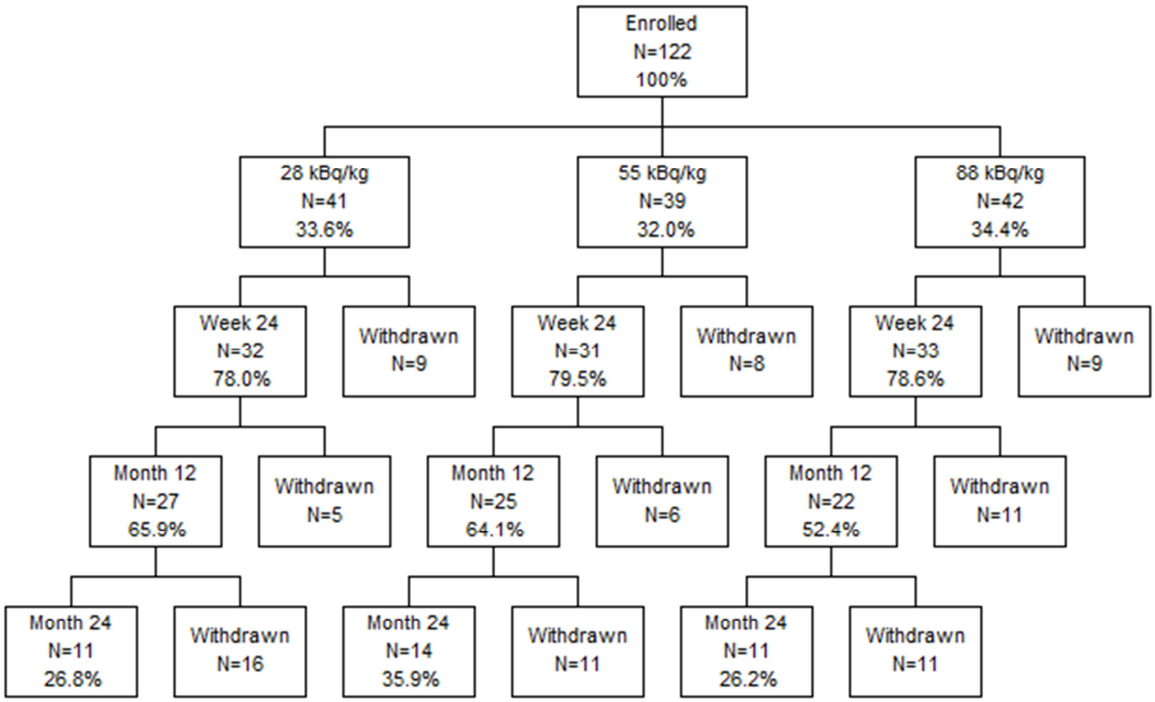
2.7.6.5.3 成績

2.7.6.5.3.1　試験対象集団

2.7.6.5.3.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5- 2 に示す。SAF のうち、第 24 週までの期間（治験薬投与期間及び治験薬投与後期間）を完了した被験者数、並びに第 12 ヵ月及び第 24 ヵ月の追跡調査期間を完了した被験者数について示した。

合計 122 例が組入れられ、各群において 39 例（32.0%）から 42 例（34.4%）が 1 回以上の BAY 88-8223 投与を受けた。96 例が第 24 週までの期間（治験薬投与期間及び治験薬投与後期間）を完了し、いずれの群も同程度の割合であった。74 例が第 12 ヵ月までの追跡調査期間を完了し、36 例が第 24 ヵ月までの追跡調査期間を完了した。



Source 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.1.2, 14.1.1.5.a

図 2.7.6.5- 2　被験者の内訳（SAF）

SAF における試験中止の理由を表 2.7.6.5- 2 に示す。最も多くみられた試験中止の理由は死亡であった。62 例が死亡により試験を中止し、その内訳は、28kBq/kg 群で 24 例、55kBq/kg 群で 19 例、88kBq/kg 群で 19 例であった。病勢進行により試験を中止した被験者数は、28kBq/kg 群（4 例）と比較し、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でやや多かった（それぞれ 8 例）。それ以外の理由で試験を中止した被験者は比較的少なく、投与群間で差異はみられなかった。

第 24 週までに 26 例、第 24 週の評価後から第 12 ヵ月までに 22 例、第 12 ヵ月の評価後から第 24 ヵ月まで 38 例が試験を中止した。86 例が最終来院日である第 24 ヵ月以前に試験を中止し、

その内訳は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でそれぞれ 30 例、25 例及び 31 例であった。

表 2.7.6.5- 2　試験中止の理由（SAF）

	Dose group			Total
	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	
Number of patients	41	39	42	122
Total withdrawals (from Day of 1st injection to Month 24)	30	25	31	86
Death	24	19	19	62
Disease progression	4	8	8	20
Adverse event	3	1	2	6
Investigator's request	0	0	2	2
Patient's request	1	0	1	2
Other	5	4	5	14
Withdrawals at or before Week 24	9	8	9	26
Death	8	6	3	17
Disease progression	1	4	4	9
Adverse event	3	1	2	6
Investigator's request	0	0	2	2
Patient's request	0	0	1	1
Other	1	2	1	4
Withdrawals after week 24 and before Month 12	5	6	11	22
Death	4	3	7	14
Disease progression	2	3	2	7
Other	0	1	2	3
Withdrawals after Month 12 and before Month 24	16	11	11	38
Death	12	10	9	31
Disease progression	1	1	2	4
Patient's request	1	0	0	1
Other	4	1	2	7

More than one reason could be recorded.

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

2.7.6.5.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.5- 3 に示す。

重大な治験実施計画書からの逸脱は 10 例に 13 件あった。重大な逸脱例の 10 例は PPS から除外された。最も多く報告された逸脱は、許容された投与期間内で 2 回の投与を受けなかったこと（8 例）であった。PPS から除外された被験者数は各投与群で同程度であった。

表 2.7.6.5- 3　重大な治験実施計画書からの逸脱（SAF）

	Dose group			Total
	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	
Number of patients	41	39	42	122
Number of patients with at least one protocol deviation	4	3	3	10
Total number of deviations	5	3	5	13
	Patient number			
Patients not having two injections within accepted time window	801 1402 904	603 805	401 1904 2609	8
Patients not having two post baseline measurements of PSA within accepted time window	1402	208	401 1904	4
Patients not having measurement of PSA at baseline	2101			1

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Listing 16.2.5.1, 16.2.5.3, 16.2.6.1.a

2 例で選択基準に関する逸脱が報告された。被験者番号 402（88kBq/kg 群）は選択基準 2 の 1 つ目の項目を満たしておらず、ベースラインでビカルタミドが投与されていた。被験者番号 2309（55kBq/kg 群）では選択基準 2 の 2 つ目及び 3 つ目の項目を満たしておらず、血清テストステロン値が 50ng/dL 以下で、アンドロゲン除去治療が維持されていなかった。これらの被験者は PPS から除外しなかった。

被験者番号 1001 は誤って 3 回とも 55kBq/kg ではなく、88kBq/kg の用量で投与を受けたが、解析に含まれた。

2.7.6.5.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

解析対象集団ごとの被験者数を投与群別に表 2.7.6.5- 4 に示す。

ITT は、BAY 88-8223 の投与を 1 回以上受け、ベースライン以降に 1 回以上来院した被験者と定義した。

PPS は BAY 88-8223 の投与を 6 週±10 日の間隔で少なくとも 2 回受け、PSA のベースライン値が 10ng/mL 超かつ、ベースライン以降に PSA が 19 日以上の間隔で 2 回以上測定されている被験者と定義した。

SAF は BAY 88-8223 を 1 回以上投与された被験者と定義した。

被験者番号 1402（28kBq/kg 群）は BAY 88-8223 の投与を 1 回受け、電話による追跡調査を受けたが、予定していた 1 回目の投与後来院前に死亡したため、ITT の定義を完全には満たさなかった。しかしながら、本被験者は、データベースロック及びその後の盲検解除後に ITT に含めることが決定された。規定に従い、本被験者は PPS から除外された。

被験者番号 1001 は、無作為に割付けられた 55kBq/kg ではなく 88kBq/kg の投与を受け、当初実際に投与された 88kBq/kg 群として解析されていた。本被験者を割付けられた群に含め、再度主要解析を行った結果、試験の結論は変わらないことが確認された。本被験者は ITT では、割付けられた投与群（55kBq/kg 群）に含めることとし、SAF 及び PPS では、実際に投与された投与群（88kBq/kg 群）に含めることとした。なお、ITT は主要評価項目の解析にのみ用いられた。

表 2.7.6.5- 4 解析対象集団

Analysis Set	Dose group*			All
	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	
Safety Set (SAF)	41	39	42	122
Intention-to-treat Set (ITT)	41	40	41	122
Per-protocol Set (PPS)	37	36	39	112
With baseline diary pain > 0.0	28	29	33	90
With baseline item 3 on BPI ≥ 2	17	20	29	66

* One patient was randomised to the 55 kBq/kg dose group but in error was treated with 88 kBq/kg. He is included in the Safety and Per-protocol Sets as treated (88 kBq/kg) and in the Intention-to-treat Set as randomised (55 kBq/kg).

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.1.3, 14.2.17, 14.1.2.9.3.c

2.7.6.5.3.1.4 被験者背景

2.7.6.5.3.1.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.5- 5 に示す。年齢及び体重は、28kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群（平均値：それぞれ、71.6 歳及び 81.01kg、69.4 歳及び 82.27kg）と比べて、55kBq/kg 群（平均値：66.8 歳、86.11kg）では若干年齢が低く、体重が重かった。Body mass index（BMI）は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.5- 5 スクリーニング時の人口統計学的特性（SAF）

Parameter	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients		41	39	42
Age (years)	Mean	71.6	66.8	69.4
	SD	6.73	9.35	8.50
	Median	71.0	68.0	71.0
	Range	59 to 89	45 to 82	48 to 82
Height (cm)	Mean	171.62	174.16	172.16
	SD	7.076	6.601	6.189
	Median	170.0	176.0	171.0
	Range	158 to 189	159 to 186	158 to 185
Weight (kg)	Mean	81.01	86.11	82.27
	SD	11.868	17.517	12.865
	Median	79.50	81.00	81.00
	Range	58.0 to 118.0	58.0 to 130.0	55.0 to 106.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	27.38	28.30	27.94
	SD	4.091	5.496	3.308
	Median	26.51	26.76	27.22
	Range	18.9 to 35.9	21.0 to 44.5	19.8 to 35.3

SD: Standard deviation

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.1.1.a, 14.1.2.1.2.a, 14.1.2.1.3.a

ECOG-PS

SAF のベースラインの ECOG-PS を表 2.7.6.5- 6 に示す。いずれの群でもほとんどの被験者において、ベースラインの ECOG-PS は 0 又は 1 であった。

表 2.7.6.5- 6　ベースラインの ECOG-PS（SAF）

	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	41		39		42	
0	16	39.0%	22	56.4%	15	35.7%
1	20	48.8%	12	30.8%	22	52.4%
2	4	9.8%	3	7.7%	4	9.5%
Missing	1	2.4%	2	5.1%	1	2.4%

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.7.a

ベースラインにおける疾患の重症度に関するマーカー

ベースラインにおける疾患の重症度に関する主要なマーカーを表 2.7.6.5- 7 に示す。ベースラインのヘモグロビン（中央値 125.00～130.00g/L）、アルブミン（41.4～42.5g/L）及び乳酸脱水素酵素（LDH、372.0～422.0U/L）は投与群間でおおむね同程度であった。骨型 ALP 及び PSA の分布は、一部の被験者では極めて高い値が示されたため、各投与群で偏りが大きく、それぞれの中央値は 28kBq/kg 群で最も高く、55kBq/kg 群で最も低かった。

表 2.7.6.5- 7　ベースラインにおける疾患の重症度に関するマーカー（SAF）

Parameter	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients		41	39	42
Haemoglobin (g/L)	n observations	39	38	42
	Mean	124.59	125.74	126.21
	SD	13.33	18.97	13.96
	Median	125.00	130.00	128.00
	Range	100.0 to 150.0	74.0 to 168.0	96.0 to 160.0
Albumin (g/L)	n observations	34	35	34
	Mean	41.6	42.0	40.9
	SD	4.6	7.2	3.9
	Median	42.5	42.0	41.4
	Range	28 to 48	26 to 70	32 to 50
Lactate dehydrogenase (U/L)	n observations	39	33	35
	Mean	438.1	539.5	430.0
	SD	652.9	427.5	285.0
	Median	372.0	422.0	377.0
	Range	131 to 4314	150 to 2138	138 to 1595
Bone-ALP (ng/mL)	n observations	40	39	41
	Mean	139.36	96.39	114.90
	SD	178.88	123.58	157.30
	Median	73.13	39.47	46.90
	Range	13.6 to 989.1	11.0 to 522.8	5.4 to 749.6
PSA (UG/L)	n observations	38	37	41
	Mean	323.81	193.00	372.88
	SD	505.37	255.17	663.48
	Median	147.35	96.10	128.90
	Range	17.5 to 2509.0	14.5 to 1075.0	12.5 to 3458.0

SD: Standard deviation, Bone-ALP: Bone-specific alkaline phosphatase, PSA: Prostate specific antigen

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.10.3.a, 14.1.2.10.15.a, 14.1.2.10.21.a, 14.1.2.10.26.a, 14.3.4.5.2.1, 14.3.4.5.2.2, 14.3.4.5.2.3

2.7.6.5.3.1.4.2　前立腺癌以外の病歴

投与開始前の来院にて、全体で 108 例（88.5%）が前立腺癌以外の臨床的に重要な病歴を有しており、投与群別では、28kBq/kg 群で 36 例（87.8%）、55kBq/kg 群で 33 例（84.6%）、88kBq/kg で 39 例（92.9%）であった（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.1.2.2.1.a）。投与開始前の来院時に記録された被験者の病歴及びベースラインの症状を表 2.7.6.5- 8 に示す。被験者の中には、各分類に 2 件以上の診断件数を含むものもあった。

既往歴、合併症を問わず、いずれの投与群でも最も多く報告されたものは「心臓障害」であった。「心臓障害」は合併症に限った場合でも最も多かった。既往歴では、「胃腸障害」及び「腎および尿路障害」が多かった。

総じて、既往歴及び合併症に投与群間で大きな差異は認められなかった。しかし、「胃腸障害」の合併症を有する被験者及び「内分泌障害」の合併症を有する被験者の割合は、28kBq/kg 群ではそれぞれ 36.6%及び 31.7%であり、55kBq/kg 群の 23.1%及び 28.2%、88kBq/kg 群の 19.0%及び 19.0%と比べて高かった。

表 2.7.6.5- 8 前立腺癌以外の病歴及びベースラインの症状（SAF）

	Dose group								
	28 kBq/kg			55 kBq/kg			88 kBq/kg		
Number of patients	41			39			42		
System organ class	Past	Current	Past or current	Past	Current	Past or current	Past	Current	Past or current
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardio-vascular	7 (17.1)	21 (51.2)	23 (56.1)	7 (17.9)	18 (46.2)	19 (48.7)	9 (21.4)	24 (57.1)	28 (66.7)
Musculo-skeletal	6 (14.6)	17 (41.5)	19 (46.3)	8 (20.5)	14 (35.9)	18 (46.2)	8 (19.0)	20 (47.6)	23 (54.8)
Digestive	10 (24.4)	15 (36.6)	19 (46.3)	8 (20.5)	9 (23.1)	15 (38.5)	11 (26.2)	8 (19.0)	17 (40.5)
Endocrine/ metabolism	4 (9.8)	13 (31.7)	16 (39.0)	2 (5.1)	11 (28.2)	13 (33.3)	2 (4.8)	8 (19.0)	10 (23.8)
Urinary	10 (24.4)	5 (12.2)	14 (34.1)	10 (25.6)	5 (12.8)	13 (33.3)	7 (16.7)	8 (19.0)	11 (26.2)
Respiratory	3 (7.3)	6 (14.6)	8 (19.5)	3 (7.7)	6 (15.4)	9 (23.1)	3 (7.1)	7 (16.7)	9 (21.4)
Integumentary	5 (12.2)	4 (9.8)	9 (22.0)	4 (10.3)	3 (7.7)	6 (15.4)	5 (11.9)	3 (7.1)	6 (14.3)
CNS	3 (7.3)	1 (2.4)	4 (9.8)	1 (2.6)	3 (7.7)	4 (10.3)	3 (7.1)	2 (4.8)	4 (9.5)
Allergies	-	2 (4.9)	2 (4.9)	-	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.4)	5 (11.9)	6 (14.3)
Psychiatric	-	3 (7.3)	3 (7.3)	1 (2.6)	3 (7.7)	4 (10.3)	2 (4.8)	1 (2.4)	3 (7.1)
Hematopoietic	-	-	-	-	2 (5.1)	2 (5.1)	-	3 (7.1)	3 (7.1)
Immune	-	-	-	2 (5.1)	2 (5.1)	4 (10.3)	1 (2.4)	-	1 (2.4)
Reproductive	-	-	-	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)	2 (4.8)	-	2 (4.8)
Other	11 (26.8)	11 (26.8)	17 (41.5)	10 (25.6)	9 (23.1)	12 (30.8)	13 (31.0)	6 (14.3)	18 (42.9)

CNS: Central nervous system

Coded using MedDRA version 9.1

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.2.2.a

2.7.6.5.3.1.4.3 前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴

前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴を表 2.7.6.5- 9 に示す。各投与群で、前立腺癌と診断されてからスクリーニング来院までの期間〔82～4,102 日（約 3 ヵ月～11 年超）〕及び骨転移と診断されてからスクリーニング来院までの期間〔0～3,153 日（約 8.5 年）〕には大きな幅があったが、それぞれの中央値には大きな差異はみられなかった〔中央値はそれぞれ、1112.0～1137.5 日（約 3 年 1 ヵ月）、435.0～474.0 日（約 1 年 3 ヵ月）〕。

表 2.7.6.5- 9 前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴（SAF）

Parameter	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients		41	39	42
Time since diagnosis of prostate cancer (days)	n observations	29	31	30
	Mean	1268.1	1425.8	1486.4
	SD	770.58	991.35	1066.5
	Median	1112.0	1126.0	1137.5
	Range	170 to 3471	287 to 4102	82 to 3884
Time since diagnosis of bone metastases (days)	n observations	29	31	27
	Mean	696.2	581.4	627.4
	SD	726.57	447.66	651.48
	Median	474.0	435.0	436.0
	Range	6 to 2709	0 to 1839	0 to 3153
EOD at screening	1: <6	13 31.7%	12 30.8%	11 26.2%
	2: 6-20	11 26.8%	15 38.5%	19 45.2%
	3: >20	14 34.1%	10 25.6%	8 19.0%
	4: Superscan	3 7.3%	2 5.1%	4 9.5%
Number of metastatic deposits at screening	Mean	14.3	11.0	9.3
	SD	19.61	10.03	7.12
	Median	6.5	6.0	9.0
	Range	2 to 80	1 to 40	1 to 30
Combined Gleason score	Mean	7.8	7.4	7.5
	SD	1.1	1.4	1.5
	Median	8.0	7.0	8.0
	Range	5 to 9	3 to 10	3 to 10

SD: Standard deviation, EOD: Extent of disease

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.2.3.a, 14.1.2.3.a, 14.1.2.4.a, 14.1.2.5.a

2.7.6.5.3.1.4.4 前立腺癌及び骨転移に対する前治療及び併用療法

前治療及び併用療法

投与開始前の来院時に記録された前立腺癌及び骨転移に対する前治療及び併用療法を表 2.7.6.5- 10 に示す。治験実施計画書の規定どおり、CRPC に対し、95%以上の被験者が抗アンドロゲン療法による治療を受けていた。各投与群で合計 73～80%が LHRH アンタゴニスト／アゴニストにより治療され、15～27%が両側精巣摘出術を受けていた。化学療法、外部放射線療法又は全身放射線療法及びビスホスホネートは多くの被験者で使用されていた。前立腺癌に対する前治療及び併用療法に、投与群間で明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.6.5- 10　投与開始前における前立腺癌及び骨転移に対する前治療及び併用療法（SAF）

	Dose group					
Parameter	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	41		39		42	
Anti-androgens	40	97.6%	36	92.3%	41	97.6%
LHRH agonist	30	73.2%	31	79.5%	31	73.8%
Palliative medicine	22	53.7%	17	43.6%	25	59.5%
Bisphosphonates	13	31.7%	16	41.0%	17	40.5%
Chemotherapy	13	31.7%	14	35.9%	11	26.2%
Orchiectomy	11	26.8%	6	15.4%	10	23.8%
External radiotherapy to skeleton	12	29.3%	17	43.6%	15	35.7%
External radiotherapy for prostate cancer	11	26.8%	13	33.3%	13	31.0%
Prostatectomy	10	24.4%	3	7.7%	11	26.2%
Systemic radiotherapy	3	7.3%	2	5.1%	2	4.8%
Surgery	1	2.4%	0		2	4.8%
Brachytherapy	0		1	2.6%	0	

LHRH: Luteinizing hormone-releasing hormone

Number and percent of patients

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.6.a

前立腺癌に対するその他の併用療法

前立腺癌に対してその他の併用療法を受けていた被験者の割合を、投与群ごと及び観察期間ごとに表 2.7.6.5- 11 に示す。

その他の併用療法の中で多く行われていたものは、輸血、外部放射線療法、化学療法であった。輸血及び外部放射線療法は、治験薬投与期間及び治験薬投与後期間（第 24 週まで）を通して多く行われていた併用療法であった。

表 2.7.6.5- 11　組入れ後に開始した前立腺癌及び骨転移に対するその他の併用療法（SAF）

Parameter	Dose group								
	28 kBq/kg			55 kBq/kg			88 kBq/kg		
Number of patients	41			39			42		
Time period*	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood transfusion	8 (19.5)	4 (9.8)	5 (12.2)	10 (25.6)	5 (12.8)	7 (17.9)	8 (19.0)	9 (21.4)	9 (21.4)
External radiation	6 (14.6)	9 (22.0)	5 (12.2)	9 (23.1)	8 (20.5)	8 (20.5)	6 (14.3)	7 (16.7)	6 (14.3)
Systemic radiation	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.6)	4 (10.3)	0	1 (2.4)	2 (4.8)
Chemotherapy	3 (7.3)	8 (19.5)	6 (14.6)	4 (10.3)	4 (10.3)	6 (15.4)	4 (9.5)	5 (11.9)	7 (16.7)
Hormonal treatment	1 (2.4)	4 (9.8)	4 (9.8)	5 (12.8)	4 (10.3)	4 (10.3)	5 (11.9)	3 (7.1)	3 (7.1)
Bisphosphonates	0	4 (9.8)	2 (4.9)	1 (2.6)	4 (10.3)	5 (12.8)	3 (7.1)	4 (9.5)	3 (7.1)
Surgical intervention	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (2.4)
Other	6 (14.6)	5 (12.2)	4 (9.8)	3 (7.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (9.5)	2 (4.8)	1 (2.4)

＊1: Baseline to Week 24; 2: Week 24 to Month 12; 3: Month 12 to Month 24

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.3.6.13

前立腺癌及び骨転移に対する治療薬

前立腺癌及び骨転移に対する治療薬で BAY 88-8223 の初回投与前に中止した薬剤、及び初回投与時に継続していた薬剤を、それぞれ表 2.7.6.5- 12 及び表 2.7.6.5- 13 に示す。

治験実施計画書では、前治療としてホルモン療法を受けていた被験者は、フルタミド、ニルタミド又はサイプロトロン酢酸塩の場合は BAY 88-8223 投与の 4 週間前に、ビカルタミドの場合は BAY 88-8223 投与の 6 週間前には投与を中止することとし、投与中止後に病勢進行を確認することとした。BAY 88-8223 の初回投与前に中止した薬剤の中で最も多かったものは抗アンドロゲン剤であり、被験者数は投与群間で同程度であった。また、他の抗がん療法についても、BAY 88-8223 の初回投与前に中止した被験者数は投与群間で同程度であった。投与群間で、試験の妥当性に影響するような前治療薬及び併用薬の違いはみられなかった。

表 2.7.6.5- 12　BAY 88-8223 の初回投与前に中止した前立腺癌及び骨転移に対する治療薬（SAF）

	Dose group		
Parameter	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients	41	39	42
Anti-neoplastic agents			
Anthracyclines and related substances	0	1	0
Other antineoplastic agents	5	1	5
Taxanes	8	8	8
Endocrine therapy			
Anti-androgens	37	32	36
Estrogens	0	2	3
Gonadotrophin releasing hormone analogues	2	2	1
Sex hormones and modulators of the genital system			
Antiandrogens, plain preparations	10	2	7
Therapeutic radiopharmaceuticals	1	1	2

Source 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.3.5.2.a

表 2.7.6.5- 13 BAY 88-8223 の初回投与時に継続していた前立腺癌及び骨転移に対する治療薬（SAF）

	Dose group		
Parameter	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients	41	39	42
Anti-neoplastic agents			
Taxanes	0	1	0
Endocrine therapy			
Anti-androgens	0	1	2
Estrogens	1	0	2
Gonadotrophin releasing hormone analogues	22	28	27
Progestogens	1	1	1

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.3.5.2.a

2.7.6.5.3.1.4.5　ベースラインでの疼痛及び鎮痛剤の使用

ベースラインにおける BPI 質問票により評価した BPI 疼痛重症度スコア、BPI 機能障害スコア及び BPI 質問票 5（薬剤による疼痛緩和）のスコアを投与群別に表 2.7.6.5- 14 に示す。BPI 質問票に対する回答は被験者間で大きなばらつきがあったものの、ベースライン時の BPI スコアは、おおむね 28kBq/kg 群で低く、88kBq/kg 群で高い傾向がみられた（BPI 疼痛重症度スコアの中央値：28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 1.25、2.25 及び 3.00、BPI 機能障害スコアの中央値：それぞれ 1.67、1.50 及び 3.14）。

表 2.7.6.5- 14　ベースラインにおける BPI 疼痛スコア（SAF）

Parameter	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients		41	39	42
Pain severity index (BPI questions 1-4)	n observations	39	38	42
	Mean	2.21	2.72	2.89
	SD	2.380	2.254	1.918
	Median	1.25	2.25	3.00
	Range	0.0 to 8.3	0.0 to 8.0	0.0 to 7.0
Pain functional interference index (BPI questions 6-12)	n observations	37	36	42
	Mean	2.69	2.37	2.98
	SD	2.898	2.494	2.572
	Median	1.67	1.50	3.14
	Range	0.0 to 9.7	0.0 to 9.0	0.0 to 7.9
BPI questions 5	n observations	31	32	38
	Mean	4.3	4.1	4.6
	SD	3.83	3.60	3.45
	Median	4.0	5.0	5.0
	Range	0 to 10	0 to 10	0 to 10

BPI: Brief Pain Inventory, SD: Standard deviation

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.2.9.13.a, 14.1.2.9.14.a, 14.1.2.9.5.a

WHO ラダースコアに基づき、ベースラインで使用されていた最も高いグレードの鎮痛剤を投与群ごとに表 2.7.6.5- 15 に示す。いずれの投与群も、レベル 2 の鎮痛剤を使用している被験者の割合は約 10%、レベル 3 の鎮痛剤は約 25%であり、投与群間で大きな差異はみられなかった。しかしながら、レベル 1 の鎮痛剤を使用している被験者の割合は、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群（両群とも 33.3%）と比べて、28kBq/kg 群でやや低かった（24.4%）。ベースラインで鎮痛剤を使用していない被験者の割合は、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群（30.8%及び 31.0%）と比べて 28kBq/kg 群（41.5%）で高かった。

表 2.7.6.5- 15　ベースラインで使用されていた最も高いグレードの鎮痛剤：WHO ラダースコア*（SAF）

	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	41		39		42	
	n	%	n	%	n	%
WHO level 0 (non-analgesia)	17	41.5	12	30.8	13	31.0
WHO level 1 (non-opioids)	10	24.4	13	33.3	14	33.3
WHO level 2 (weak opioids)	4	9.8	4	10.3	4	9.5
WHO level 3 (strong opioids)	10	24.4	10	25.6	11	26.2

WHO: World Health Organization

* See 5.3.4.2.1 A58308/Text Table 5 for full description of each level.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.3.7.a

疼痛の有無（疼痛による生活障害の程度、BPI 質問票 1 から 4 に基づく）及び鎮痛剤使用の有無（WHO ラダースコアで 1、2 又は 3 の鎮痛剤の使用に基づく）を投与群ごとに表 2.7.6.5- 16 に示す。ベースライン時に疼痛を有し、鎮痛剤を使用していた被験者の割合は、各投与群で

51.2～59.5%であった。ベースライン時に疼痛のなかった被験者は 19 例であり、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 19.5%、17.9%及び 9.5%であった。

表 2.7.6.5- 16　ベースラインにおける疼痛及び鎮痛剤使用の有無（SAF）

		Dose group					
		28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients		41		39		42	
		n	%	n	%	n	%
Pain at baseline (BPI items 1 to 4)	Yes	33	80.5	32	82.1	38	90.5
	No	8	19.5	7	17.9	4	9.5
Use of analgesics at baseline	No (WHO 0)	17	41.5	12	30.8	13	31.0
Pain status at baseline	No pain; no analgesia	5	12.2	2	5.1	0	
	No pain; analgesia	3	7.3	5	12.8	4	9.5
	Pain; no analgesia	12	29.3	10	25.6	13	31.0
	Pain; analgesia	21	51.2	22	56.4	25	59.5

BPI: Brief Pain Inventory,　WHO: World Health Organization

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.3.7.a

2.7.6.5.3.2　有効性の結果

OS を除き、有効性の評価は第 24 週の来院までに収集したデータに基づいて行った。

2.7.6.5.3.2.1　治験薬の投与状況

BAY 88-8223 の投与を 1 回、2 回又は 3 回受けた被験者数を投与群ごとに表 2.7.6.5- 17 に示す。全体で、122 例中 107 例が 3 回の投与を受けており、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でそれぞれ、38/41 例、34/39 例及び 35/42 例であった。

表 2.7.6.5- 17　BAY 88-8223 投与を 1 回、2 回又は 3 回受けた被験者数（SAF）

	Dose group		
Number of injections	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients	41	39	42
1	2	2	3
2	1	3	4
3	38	34	35

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.3.2.a

投与間隔の日数の範囲は 34～56 日、中央値は 42 日であり、治験実施計画書（目標を 42 日、許容される最大の間隔日を 56 日とし、最小の間隔日は設定していなかった）の設定と合致していた（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.1.3.1.2.a）。

2.7.6.5.3.2.2　主要評価項目

有効性主要評価項目は、PSA の奏効率〔PSA がベースラインから 50%以上減少した場合を奏効とし、3 週以降（少なくとも 19 日間以上）の再測定をもって確定〕であった。PPS（主たる解析

対象集団）及び ITT における PSA の奏効率を表 2.7.6.5- 18 に示す。Jonckheere-Terpstra 検定による解析では、PPS（p＝0.0297）及び ITT（p＝0.0290）の両解析対象集団で統計学的に有意な用量反応性が認められた（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.1.1、14.2.1.2）。次いで、2 群ごとに PSA の奏効率の差を対比較で検定したところ、28kBq/kg 群と 55kBq/kg 群間及び 55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間ではそれぞれ p＝0.2397 及び p＝0.4329 であり、28kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間では p＝0.0548 であった（PPS での Fisher の直接確率検定、5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.1.3、14.2.1.4、14.2.1.5）。

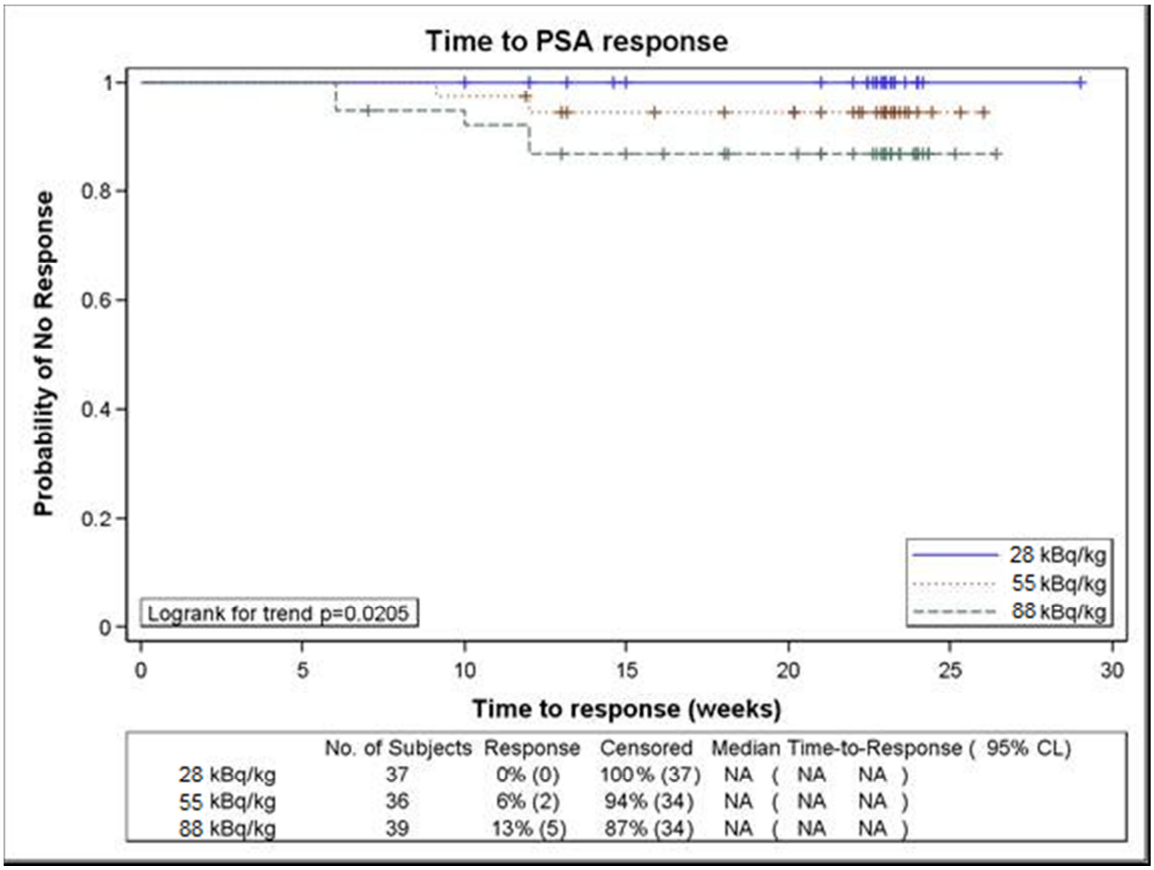
表 2.7.6.5- 18　PSA の奏効率（PPS、ITT）

	Dose group		
	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Per-protocol Set			
Total Number	37	36	39
Number of patients and percentage of Responder	0　0%	2　5.56%	5　12.82%
Intention-to-treat			
Total Number	41	40	41
Number of patients and percentage of Responder	0　0%	2　5.00%	5　12.20%

Jonckheere-Terpstra test: p=0.0297 (Per-protocol Set), p=0.0290 (Intention-to-treat)

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.1.1, 14.2.1.2

投与群別の初回投与日から PSA の奏効までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5- 3 に示す。なお、奏効しなかった被験者については、最終観察日又は第 24 週の来院日のうち、遅い方の日で打ち切りとした。奏効を示した被験者数が少なかったため、中央値は算出できなかった。Log-rank 検定による p 値は 0.0205 であった。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.1

図 2.7.6.5- 3　PSA の奏効の Kaplan-Meier 曲線（PPS）

2.7.6.5.3.2.3　副次評価項目

2.7.6.5.3.2.3.1　PSA

PSA の最大減少率

ベースラインからの PSA の最大減少率を表 2.7.6.5- 19 に示す。PSA の最大減少率の平均値は 55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群で、それぞれ 40.4%及び 35.5%と同程度であり、両群共 28kBq/kg 群（平均値：16.8%）を上回っていたが、統計学的に有意な用量反応性は認められなかった。PSA の最大減少までの期間の中央値は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 10.0 週、11.5 週及び 10.0 週であり、投与群間で類似していた（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.2.1）。

表 2.7.6.5- 19　PSA の最大減少率（%）（PPS）

	Dose group		
	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients	37	36	39
n with any decrease	17	18	23
Mean (SD)	16.8 (14.13)	40.4 (26.91)	35.5 (31.40)
Median	14.3	39.6	25.3
Range	2 to 51	8 to 97	0 to 100

SD: Standard deviation

Jonckheere-Terpstra test: p=0.2823

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.2.1, 14.2.2.2

PSA の変化率

PSA のベースラインからの変化率を投与群別に表 2.7.6.5- 20 及び図 2.7.6.5- 4 に示す。PSA のベースラインからの変化率の中央値及び平均値は、いずれの群においてもベースラインに比べてすべての評価時点で正の値であった。第 10 週以降のすべての評価時点で、28kBq/kg 群の PSA の変化率の中央値は投与群間で最も高かった。55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群の PSA の変化率の中央値はほぼ同程度であった。

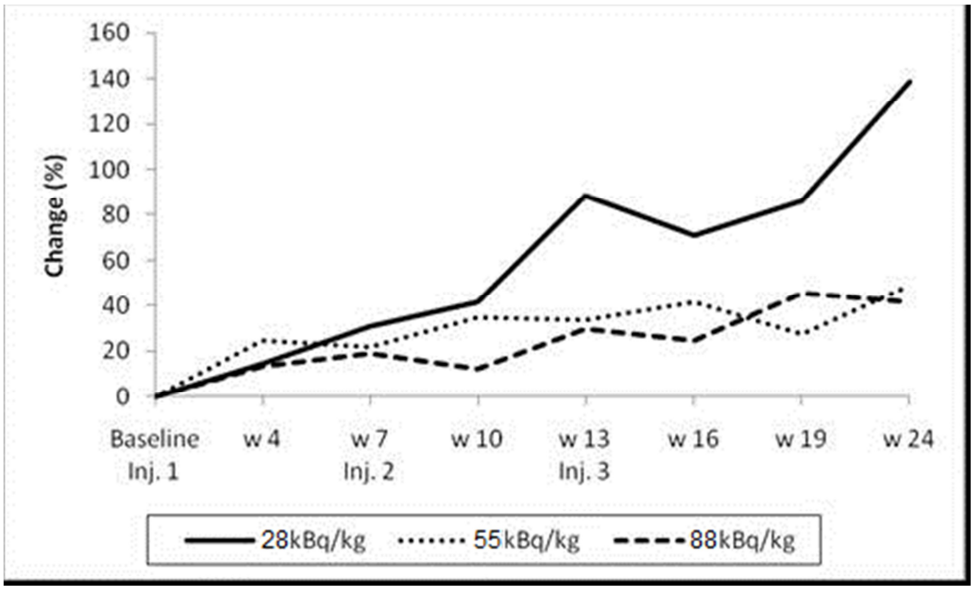
表 2.7.6.5- 20　PSA のベースラインからの変化率（PPS）

		Dose group			
	Statistics	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	p-value*
Absolute values at baseline					
Baseline (ng/mL)	n observations	37	36	39	
	Mean (SD)	436.4 (750.73)	219.4 (351.83)	690.9 (1257.5)	
	Median	221.4	94.6	251.6	
	Range	18 to 4483	20 to 1834	14 to 6000	
Percent change in PSA compared with baseline					
Week 4	n observations	37	36	39	0.837
	Mean (SD)	17.7% (26.44)	35.9% (47.51)	25.5% (53.12)	
	Median	14.4%	24.6%	13.4%	
	Range	-18% to 108%	-38% to 146%	-54% to 164%	
Week 7	n observations	37	36	39	0.412
	Mean (SD)	42.1% (45.40)	46.0% (74.90)	42.9% (82.10)	
	Median	30.9%	21.7%	18.8%	
	Range	-16% to 170%	-52% to 284%	-73% to 309%	
Week 10	n observations	37	36	38	0.075
	Mean (SD)	75.9% (89.13)	73.8% (123.54)	58.2% (136.01)	
	Median	41.6%	34.6%	12.0%	
	Range	-51% to 322%	-97% to 444%	-85% to 636%	
Week 13	n observations	36	36	38	0.052
	Mean (SD)	100.7% (92.18)	205.2% (762.51)	66.1% (132.28)	
	Median	88.2%	33.6%	29.7%	
	Range	-40% to 274%	-68% to 4599%	-93% to 484%	
Week 16	n observations	34	33	37	0.050
	Mean (SD)	117.3% (131.19)	114.8% (174.90)	104.0% (273.93)	
	Median	71.1%	41.8%	24.4%	
	Range	-16% to 617%	-69% to 558%	-92% to 1500%	
Week 19	n observations	32	32	35	0.203
	Mean (SD)	157.3% (209.69)	134.9% (237.40)	108.8% (202.06)	
	Median	86.3%	27.5%	45.5%	
	Range	-46% to 844%	-77% to 941%	-100% to 893%	
Week 24	n observations	32	31	33	0.052
	Mean (SD)	214.0% (322.61)	165.1% (315.70)	199.0% (654.21)	
	Median	138.8%	48.8%	41.8%	
	Range	-31% to 1577%	-83% to 1311%	-100% to 3723%	

SD: Standard deviation

* Jonckheere-Terpstra test

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.3



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.3

図 2.7.6.5- 4　PSA のベースラインからの変化率：中央値（PPS）

PSA の増悪までの期間

PSA の増悪が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5- 21 に示す。用量反応性について、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5- 21　PSA の増悪*が認められた被験者の割合（PPS）

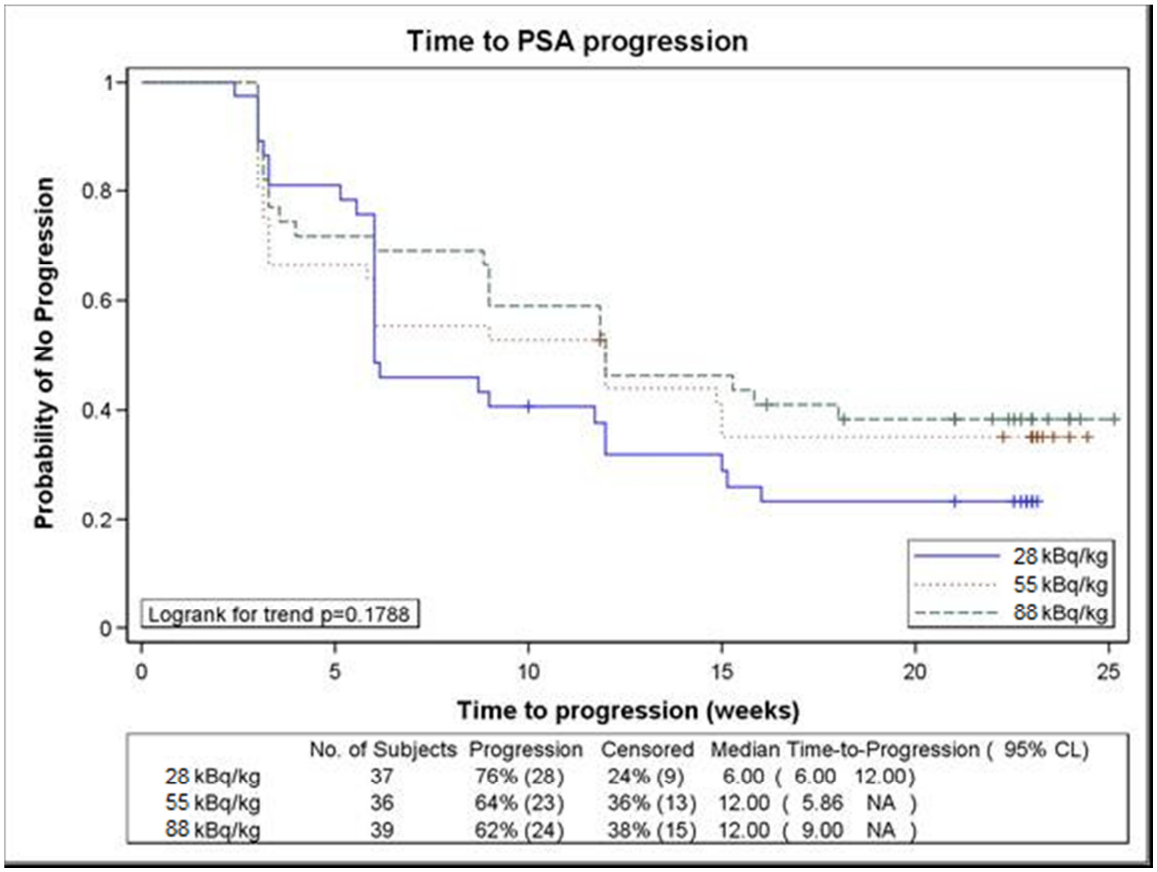
	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	37		36		39	
Number of patients and percentage with confirmed PSA progression	28	75.68%	23	63.89%	24	61.54%

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

Jonckheere-Terpstra test: p=0.2179

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.4

PSA の増悪までの期間を図 2.7.6.5- 5 に示す。PSA の増悪までの期間の中央値は、28kBq/kg 群で 6 週、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群では 12 週であった。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.4.1

図 2.7.6.5- 5　PSA の増悪の Kaplan-Meier 曲線（PPS）

2.7.6.5.3.2.3.2　骨型 ALP

骨型 ALP の奏効

骨型 ALP の奏効率を投与群別に表 2.7.6.5- 22 に示す。Jonckheere-Terpstra 検定により統計学的に有意な用量反応性がみられた（p＜0.0001）。次いで、投与群間の対比較では、骨型 ALP の奏効率に、28kBq/kg 群と 55kBq/kg 群間（p＜0.0001、5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.5.2）及び 28kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間（p＜0.0001、5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.5.3）で統計学的に有意な差が認められたが、55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群間には有意差は認められなかった（p＝1.00、Fisher の直接確率検定、5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.5.4）。

表 2.7.6.5- 22　骨型 ALP の奏効率（PPS）

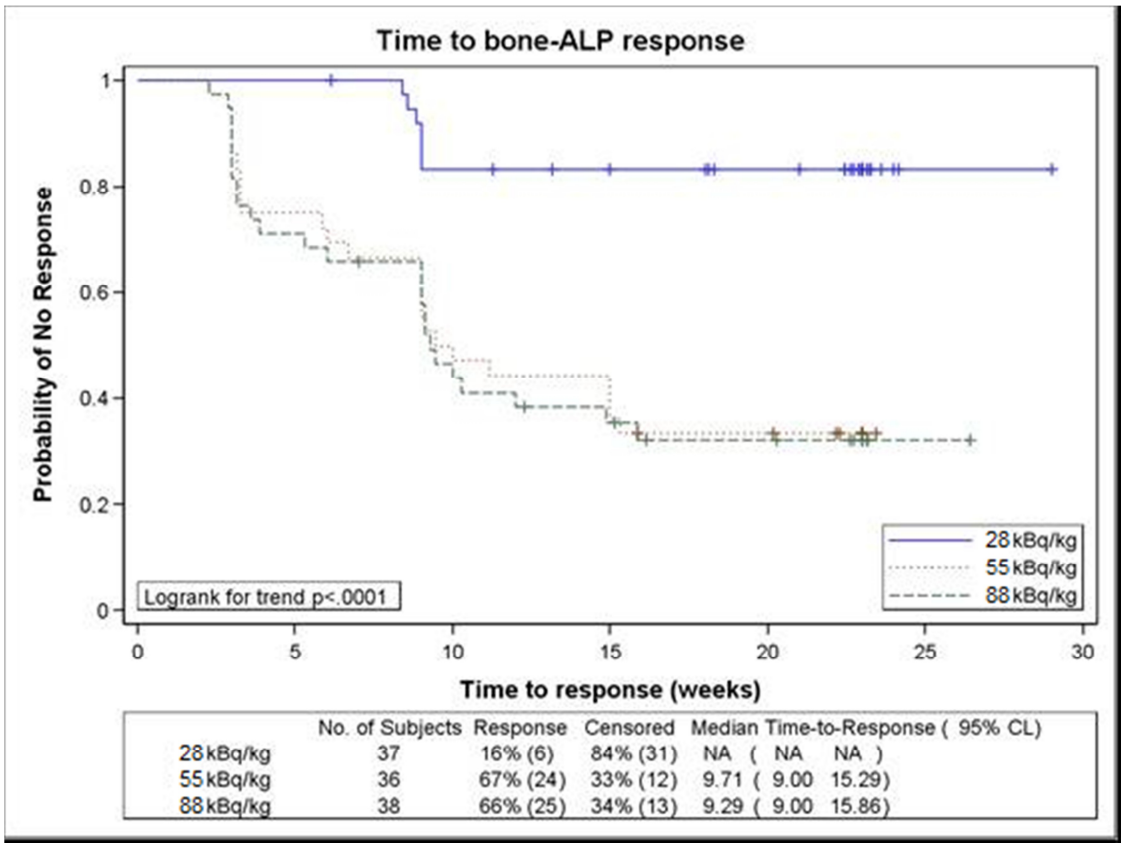
	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	37		36		38	
Number of patients and percentage with confirmed bone-ALP response	6	16.22%	24	66.67%	25	65.79%

Bone-ALP: Bone-specific alkaline phosphatase

Jonckheere-Terpstra test: p<0.0001.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.5.1

骨型 ALP の奏効の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5- 6 に示す。骨型 ALP の奏効の中央値は、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群では 9～10 週であり、28kBq/kg 群では奏効した被験者数が少なかったため算出できなかった（用量反応性：p＜0.0001）。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.5

図 2.7.6.5- 6　骨型 ALP の奏効の Kaplan-Meier 曲線（PPS）

骨型 ALP の変化率

骨型 ALP の各評価時点におけるベースラインからの変化率を投与群別に表 2.7.6.5- 23 及び図 2.7.6.5- 7 に示す。

治験薬投与期間及び治験薬投与後期間（第 24 週まで）のすべての評価時点において、いずれの投与群でも骨型 ALP の測定値はベースラインから減少する方向に変化し、特に 55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群では顕著な減少がみられた。すべての投与群で、骨型 ALP の変化率の中央値は、BAY 88-8223 の 2 回目及び 3 回目の投与日（第 7 週及び第 13 週）に比べて、その 3 週後（第 10 週及び第 16 週）に更に大きな減少を示した。3 回目の投与からの期間が更に長い第 19 週及び第 24 週では、骨型 ALP の変化率の中央値の大きさは第 16 週に比べると小さくなった。Jonckheere-Terpstra 検定により、すべての評価時点において統計学的な有意差が認められた。

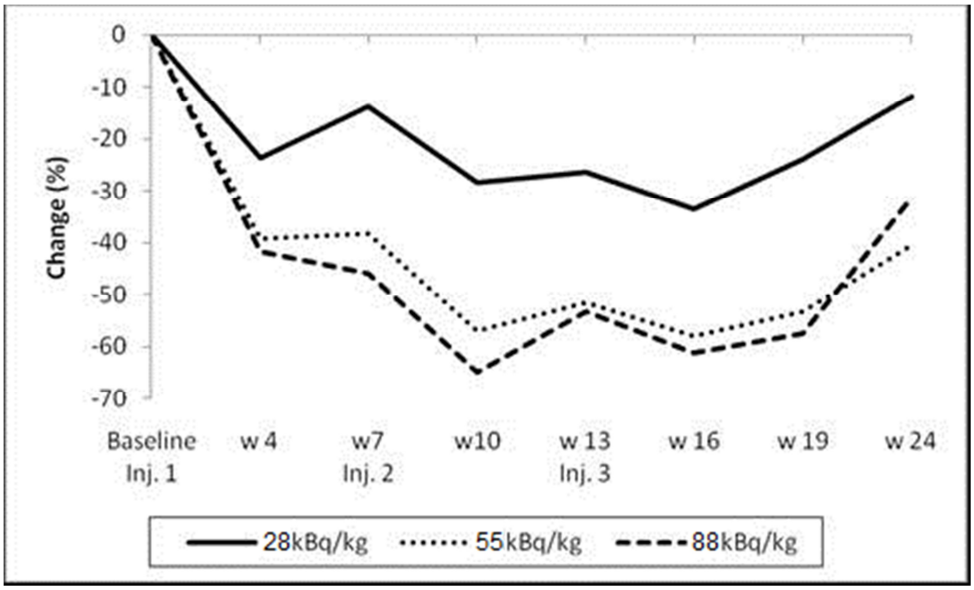
表 2.7.6.5- 23 骨型 ALP のベースラインからの変化率（PPS）

		Dose group			
	Statistics	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	p-value*
Absolute values at baseline					
Baseline (ng/mL)	n observations	37	36	38	
	Mean (SD)	143.8 (184.44)	84.8 (104.40)	111.0 (153.04)	
	Median	73.6	39.2	49.1	
	Range	14 to 989	11 to 519	5 to 750	
Percent change from baseline					
Week 4	n observations	37	36	38	<0.001
	Mean (SD)	-14.8% (32.98)	-37.6% (20.48)	-41.9% (21.46)	
	Median	-23.7%	-39.3%	-41.7%	
	Range	-58% to 133%	-70% to 20%	-78% to 1%	
Week 7	n observations	37	36	38	<0.001
	Mean (SD)	-1.0% (43.76)	-33.2% (27.58)	-39.6% (25.91)	
	Median	-13.9%	-38.2%	-45.8%	
	Range	-42% to 163%	-86% to 31%	-80% to 19%	
Week 10	n observations	36	36	37	<0.001
	Mean (SD)	-14.5% (53.76)	-54.8% (19.03)	-57.4% (27.42)	
	Median	-28.4%	-56.9%	-65.0%	
	Range	-60% to 211%	-97% to -12%	-91% to 30%	
Week 13	n observations	36	36	36	<0.001
	Mean (SD)	1.8% (77.81)	-31.8% (91.59)	-51.2% (26.25)	
	Median	-26.4%	-51.6%	-53.3%	
	Range	-81% to 344%	-91% to 472%	-90% to -6%	
Week 16	n observations	33	33	36	<0.001
	Mean (SD)	-22.7% (44.74)	-52.3% (34.83)	-59.4% (24.65)	
	Median	-33.6%	-57.9%	-61.3%	
	Range	-75% to 124%	-95% to 109%	-94% to -3%	
Week 19	n observations	31	32	33	<0.001
	Mean (SD)	-9.4% (45.35)	-42.1% (52.91)	-51.9% (26.14)	
	Median	-24.0%	-53.3%	-57.4%	
	Range	-73% to 100%	-96% to 214%	-92% to 2%	
Week 24	n observations	28	31	31	0.050
	Mean (SD)	10.2% (69.01)	-16.2% (77.23)	-24.6% (44.23)	
	Median	-11.9%	-40.5%	-31.2%	
	Range	-70% to 217%	-95% to 285%	-89% to 118%	

SD: Standard deviation

* Jonckheere-Terpstra test

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.6



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.6

図 2.7.6.5- 7　骨型 ALP のベースラインからの変化率：中央値（PPS）

骨型 ALP の増悪

骨型 ALP の増悪を示した被験者の割合を表 2.7.6.5- 24 に、骨型 ALP の増悪の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5- 8 に示す。骨型 ALP の増悪を示した被験者の割合及び増悪までの期間について、全体集団又は骨型 ALP の奏効を示した集団及び骨型 ALP の奏効を示さなかった集団の、いずれにおいても統計学的に有意な用量反応性は認められなかった（5.3.4.2.1　A58308/Figure 14.2.7.2、14.2.7.3）。打ち切り例数が多かったため、骨型 ALP の増悪までの期間の中央値は算出できなかった。

表 2.7.6.5- 24　骨型 ALP の増悪*が認められた被験者の割合（PPS）

	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	37		36		38†	
Number of patients and percentage with confirmed bone-ALP progression	15	40.54%	8	22.22%	11	28.95%

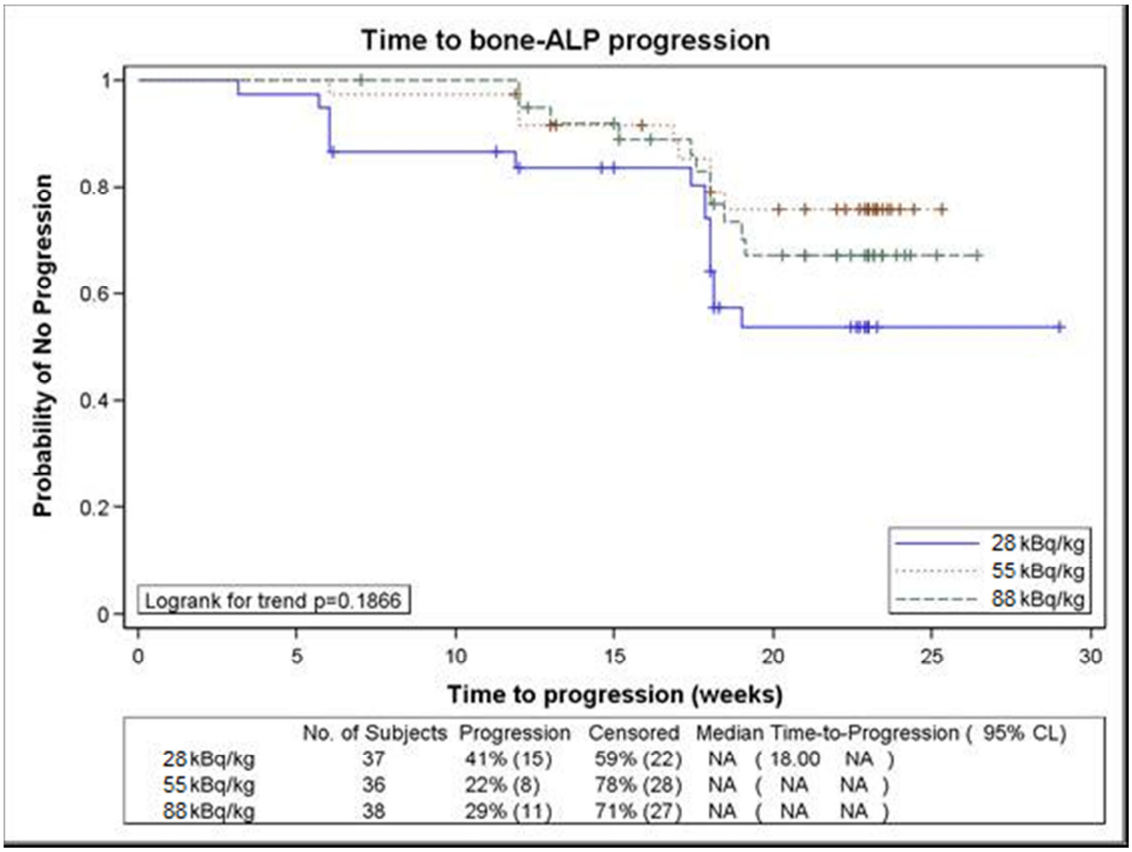
Bone-ALP: Bone-specific alkaline phosphatase

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

† One patient (Patient 2306) did not have a baseline measurement

Jonckheere-Terpstra test: p=0.3175

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.7



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.7.1

図 2.7.6.5- 8　骨型 ALP の増悪の Kaplan-Meier 曲線（PPS）

2.7.6.5.3.2.3.3　血清 CTX-I

血清 CTX-I の奏効

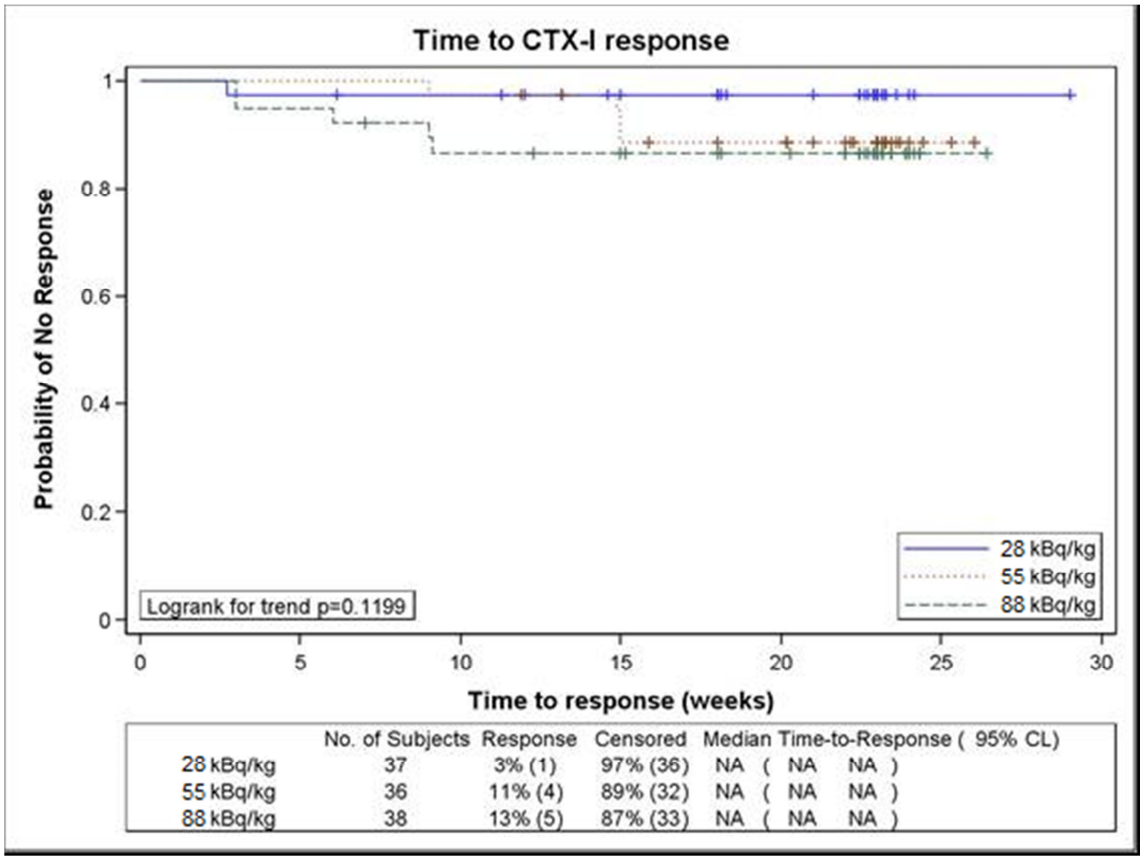
血清 CTX-I の奏効率を投与群別に表 2.7.6.5- 25 に、血清 CTX-I の奏効までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5- 9 に示す。全体で 10 例が血清 CTX-I の奏効を示した。血清 CTX-I の奏効率又は奏効までの期間に用量反応性は認められなかった。打ち切り例数が多かったため、奏効までの期間の中央値は算出できなかった。

表 2.7.6.5- 25　血清 CTX-I の奏効率（PPS）

	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	37		36		38	
Number of patients and percentage with confirmed s-CTX-I response	1	2.70%	4	11.11%	5	13.16%

Jonckheere-Terpstra test: p=0.1573

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.8



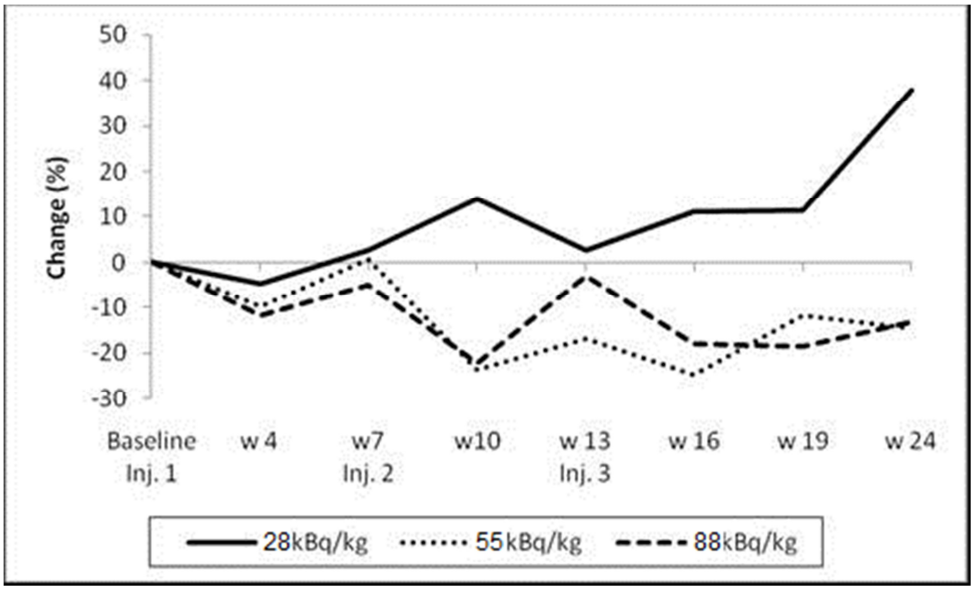
Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.8

図 2.7.6.5- 9　血清 CTX-I の奏効の Kaplan-Meier 曲線（PPS）

血清 CTX-I の変化率

血清 CTX-I の各評価時点におけるベースラインからの変化率を投与群ごとに図 2.7.6.5- 10 に示す。

ベースラインでの各投与群の血清 CTX-I の測定値はおおむね低く、また投与群間で同程度であった（中央値：28kBq/kg 群 1.0ng/mL、55kBq/kg 群 0.8ng/mL、88kBq/kg 群 0.6ng/mL、5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.9）。第 24 週まで、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群の値はほぼ一定であるか、又はわずかに減少した。28kBq/kg 群では、特に第 7 週以降は増加傾向を示した。55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群の 2 回目及び 3 回目の投与において、それぞれの投与の 3 週後に血清 CTX-I 値の変化率の中央値の顕著な減少がみられた。Jonckheere-Terpstra 検定では、第 16 週、第 19 週及び第 24 週において統計学的な有意差が認められた。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.9

図 2.7.6.5- 10　血清 CTX-I のベースラインからの変化率：中央値（PPS）

血清 CTX-I の増悪

血清 CTX-I の増悪が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5- 26 に、血清 CTX-I の増悪までの期間を図 2.7.6.5- 11 に示す。

血清 CTX-I の増悪が認められた被験者の割合について、統計学的に有意な用量反応性は認められなかったが、増悪までの期間については、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p＝0.037）。血清 CTX-I の増悪までの期間の中央値は、28kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 12.00 週及び 18.29 週であり、55kBq/kg 群では打ち切り例数が多かったため中央値は算出できなかった。

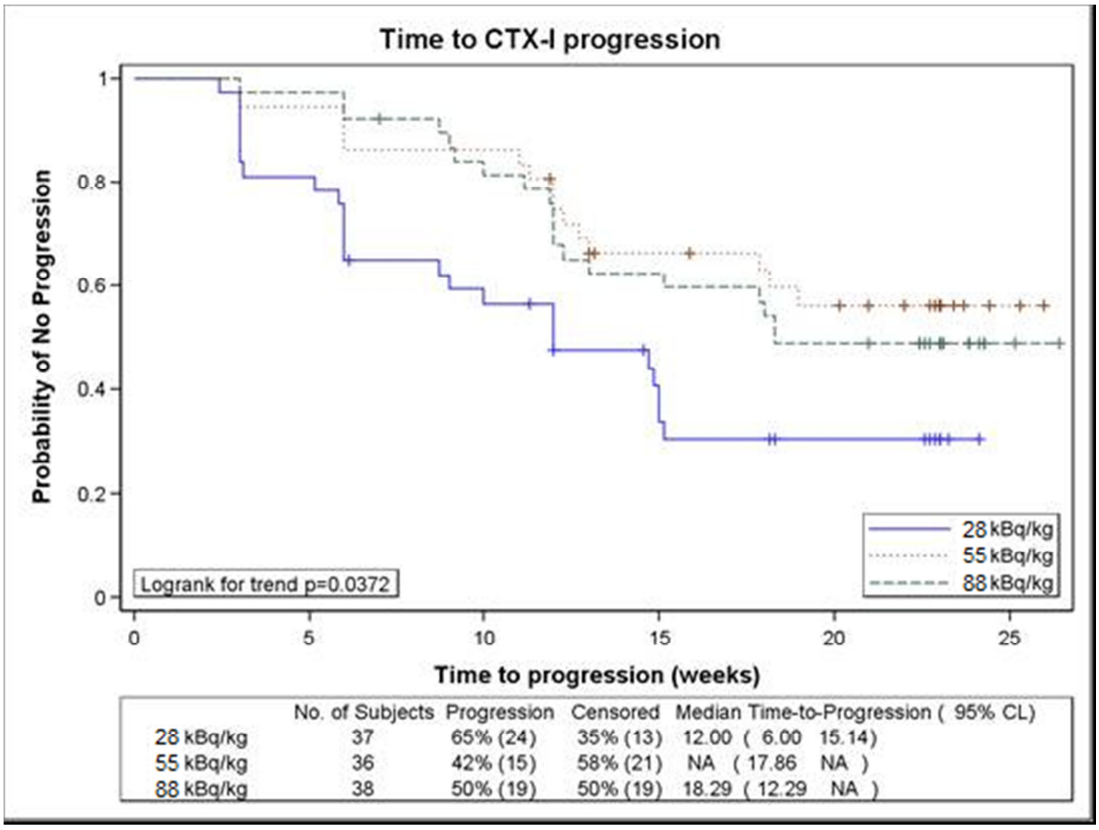
表 2.7.6.5- 26　血清 CTX-I の増悪*が認められた被験者の割合（PPS）

	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	37		36		38	
Number of patients and percentage with confirmed s-CTX-I progression	24	64.86%	15	41.67%	19	50.00%

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

Jonckheere-Terpstra test: p=0.2166

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.10



Source: 5.3.4.2.1 A58308/ Figure 14.2.10.1

図 2.7.6.5- 11　血清 CTX-I の増悪の Kaplan-Meier 曲線（PPS）

PSA、骨型 ALP 及び血清 CTX-I の相関

PSA、骨型 ALP 及び血清 CTX-I の絶対値の相関性を、スピアマンの順位相関係数により、各評価時点ですべての投与群をプールした集団について、各評価時点ごとに解析した。プールした集団における相関係数は、PSA と骨型 ALP 間で 0.382～0.462、骨型 ALP と血清 CTX-I 間で 0.594～0.731、PSA と血清 CTX-I 間で 0.258～0.398 であった（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.16）。

2.7.6.5.3.2.3.4　SSE

第 24 週までに発現した SSE 数及び 1 件以上の SSE が発現した被験者数を、投与群別に表 2.7.6.5- 27 に示す。

全体では、112 例中 50 例に 1 件以上の SSE が報告され、55kBq/kg 群（50.0%）では他の投与群（40.5%及び 43.6%）に比べて SSE が発現した被験者の割合が若干高かった。SSE が発現した被験者のうち 50 例中 34 例は 1 件のみの報告であり、2 件又は 3 件の SSE が報告された被験者はそれぞれ 11 例及び 5 例であった。

表 2.7.6.5- 27 初回投与から第 24 週までに報告された被験者あたりの SSE 数（PPS）

		Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients		37	36	39
Number (%) of patients with no SSE		22 (59.5)	18 (50.0)	22 (56.4)
Number (%) of patients with	Any SSE	15 (40.5)	18 (50.0)	17 (43.6)
	1 SSE	11 (29.7)	12 (33.3)	11 (28.2)
	2 SSE	3 (8.1)	5 (13.9)	3 (7.7)
	3 SSE	1 (2.7)	1 (2.8)	3 (7.7)

SSE: symptomatic skeletal events

Each type of event counted only once per patient.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.11.2

第 24 週までに発現した SSE 数及び 1 件以上の SSE が発現した被験者数を、SSE のカテゴリー別に表 2.7.6.5- 28 に示す。

カテゴリー別の SSE 数は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 20 件、25 件及び 26 件であった。報告の多かった SSE は疼痛に関連するものであり、平均疼痛の悪化が 14 件、及び鎮痛剤の使用の増加が 20 件であった。

表 2.7.6.5- 28 第 24 週までに報告されたカテゴリー別の SSE 数（PPS）

	Dose group		
	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Number of patients	37	36	39
Number SSEs	20	25	26
SSE category	n (%)	n (%)	n (%)
1. Increase in average pain	4 (10.8)	3 (8.3)	7 (17.9)
2. Increase in analgesic consumption	8 (21.6)	5 (13.9)	7 (17.9)
3. Neurological symptoms	2 (5.4)	2 (5.6)	2 (5.1)
4. New pathological bone fracture	1 (2.7)	-	-
5. Tumor-related orthopaedic surgery	-	-	-
6. External radiotherapy	1 (2.7)	7 (19.4)	4 (10.3)
7. Radioisotopes	-	-	-
8. Chemotherapy	2 (5.4)	5 (13.9)	2 (5.1)
9. Bisphosphonates	-	-	2 (5.1)
10. Corticosteroids for skeletal pain	2 (5.4)	1 (2.8)	2 (5.1)
11. Hormones	-	2 (5.6)	-

SSE: symptomatic skeletal events

Each type of event counted only once per patient.

Source 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.11.1, 14.2.11.2

2.7.6.5.3.2.3.5 鎮痛剤の使用

PPS の全被験者を対象に、WHO ラダースコア分類によるベースラインで使用されていた鎮痛剤を投与群ごとに表 2.7.6.5- 29 に示す。ベースラインで鎮痛剤を使用していた被験者の割合は、

28kBq/kg 群（56.8%）で、他の群と比べてがわずかに低かった（55kBq/kg 群、88kBq/kg 群共に66.7%）。約 1/4 の被験者が強オピオイドを使用しており、約 10%が弱オピオイドを使用していた。その他は非オピオイドであった。

表 2.7.6.5- 29　ベースラインで使用されていた鎮痛剤：WHO ラダースコア*（PPS）

		Dose group					
		28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients		37		36		39	
0	No analgesia	16	43.2%	12	33.3%	12†	30.8%
	Any analgesia	21	56.8%	24	66.7%	26†	66.7%
1	Non-opioids	8	21.6%	10	27.8%	13	33.3%
2	Weak opioids	4	10.8%	4	11.1%	4	10.3%
3	Strong opioids	9	24.3%	10	27.8%	9	23.1%

* See 5.3.4.2.1 A58308/Text Table 5 for full description of each level.

† 1 missing; however, following review of the CRF, this patient was considered evaluable for determining change from baseline.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.12.1, 14.2.12.2, 14.2.12.3

第 24 週までの BPI 疼痛スコアの算出に用いた鎮痛剤の使用を表 2.7.6.5- 30 に示す。

いずれの投与群でも、すべての評価時点において多くの被験者（76～95%）で、鎮痛剤使用は維持されていた。鎮痛剤使用が増加又は減少した被験者の割合は、評価時点及び投与群間でばらつきがあった。第 24 週までの期間を通して鎮痛剤使用が減少した被験者数は、いずれの群においても各評価時点で 3 例以下と少なかった。鎮痛剤使用が増加した被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であり、投与群間で大きな差異はみられなかった。

表 2.7.6.5- 30　第 24 週までの鎮痛剤使用（PPS）

	Dose group					
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients	37		36		39	
Visit	n	%	n	%	n	%
Week 4						
Decreased		-	2	(5.6)	1	(2.6)
Stable	34	(91.9)	33	(91.7)	37	(94.9)
Increased	3	(8.1)	1	(2.8)	1	(2.6)
Week 7						
Decreased		-	3	(8.3)	1	(2.6)
Stable	32	(86.5)	31	(86.1)	37	(94.9)
Increased	5	(13.5)	2	(5.6)	1	(2.6)
Week 10						
Decreased		-	3	(8.3)	2	(5.3)
Stable	32	(86.5)	29	(80.6)	32	(84.2)
Increased	5	(13.5)	4	(11.1)	4	(10.5)
Week 13						
Decreased	1	(2.7)	3	(8.3)	1	(2.6)
Stable	30	(81.1)	29	(80.6)	32	(84.2)
Increased	6	(16.2)	4	(11.1)	5	(13.2)
Week 16						
Decreased		-	3	(9.1)	1	(2.7)
Stable	30	(88.2)	27	(81.8)	29	(78.4)
Increased	4	(11.8)	3	(9.1)	7	(18.9)
Week 19						
Decreased	1	(3.1)	2	(6.3)	1	(2.9)
Stable	29	(90.6)	25	(78.1)	27	(77.1)
Increased	2	(6.3)	5	(15.6)	7	(20.0)
Week 24						
Decreased	2	(6.3)	2	(6.5)	1	(3.0)
Stable	28	(87.5)	25	(80.6)	25	(75.8)
Increased	2	(6.3)	4	(12.9)	7	(21.2)

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.12.4, 14.2.12.5, 14.2.12.6

2.7.6.5.3.2.3.6　疼痛

BPI 疼痛スコア

PPS において、疼痛に対して奏効を示した被験者（BPI 疼痛スコアが 1～4 であった被験者）と奏効を示さなかった被験者（BPI 疼痛スコアが 5 又は 6 であった被験者）を表 2.7.6.5- 31 に示す。

疼痛に対して奏効を示した被験者の割合は、28kBq/kg 群では他の群と比べて第 13 週までは少ない傾向がみられたものの、第 16 週及び第 19 週では、すべての群においておよそ半数の被験者（50～60%）が奏効を示した。各投与群において、疼痛に対する奏効を示した被験者の割合は、第 24 週で 43.5～51.7%とやや減少した。なお、疼痛に対する奏効は、ベースライン時の疼痛の有無にかかわらず全被験者を対象に評価された。

表 2.7.6.5- 31 BPI 疼痛スコアに基づく、疼痛に対して奏効を示した被験者と奏効を示さなかった被験者（PPS）

Dose group	Week	N observations	Responders†		Non-responders†		p-value*
			n	%	n	%	
	4	25	8	32.0	17	68.0	0.387
	7	25	9	36.0	16	64.0	0.389
	10	25	9	36.0	16	64.0	0.536
28 kBq/kg	13	25	7	28.0	18	72.0	0.061
	16	22	11	50.0	11	50.0	0.717
	19	20	10	50.0	10	50.0	0.844
	24	20	9	45.0	11	55.0	0.601
	4	28	15	53.6	13	46.4	
	7	28	14	50.0	14	50.0	
	10	28	14	50.0	14	50.0	
55 kBq/kg	13	28	15	53.6	13	46.4	
	16	25	15	60.0	10	40.0	
	19	24	13	54.2	11	45.8	
	24	23	10	43.5	13	56.5	
	4	33	15	45.5	18	54.5	
	7	33	16	48.5	17	51.5	
	10	33	15	45.5	18	54.5	
88 kBq/kg	13	33	18	54.5	15	45.5	
	16	32	18	56.3	14	43.8	
	19	30	16	53.3	14	46.7	
	24	29	15	51.7	14	48.3	

* Jonckheere-Terpstra test for trends

† A responder was defined as having a pain index score of 1, 2, 3 or 4; a non-responder was defined as having a pain index score of 5 or 6.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.13.4

PPS において、ベースライン時に疼痛を有していた被験者の部分集団（BPI 質問票 3 の BPI 疼痛スコアが 2 以上）で、疼痛に対して奏効を示した被験者と奏効を示さなかった被験者を表 2.7.6.5- 32 に示す。

疼痛に対して奏効を示した被験者の割合は、28kBq/kg 群（33.3～60.0%）及び 88kBq/kg 群（48.3～60.7%）に比べて、55kBq/kg 群では一貫して高かった（60.0～75.0%）。ベースライン時に疼痛を有していた被験者の割合は、88kBq/kg 群で高かった。

表 2.7.6.5- 32　疼痛に対して奏効を示した被験者と奏効を示さなかった被験者（ベースライン時の BPI 質問票 3 のスコアが 2 以上、PPS）

Dose group	Week	N observations	Responders†		Non-responders†		p-value*
			n	%	n	%	
	4	18	6	33.3	12	66.7	0.524
	7	18	8	44.4	10	55.6	0.814
	10	18	8	44.4	10	55.6	0.957
28 kBq/kg	13	18	7	38.9	11	61.1	0.280
	16	16	8	50.0	8	50.0	0.651
	19	15	9	60.0	6	40.0	0.689
	24	15	8	53.3	7	46.7	0.927
	4	20	13	65.0	7	35.0	
	7	20	13	65.0	7	35.0	
	10	20	12	60.0	8	40.0	
55 kBq/kg	13	20	13	65.0	7	35.0	
	16	17	12	70.6	5	29.4	
	19	16	12	75.0	4	25.0	
	24	15	9	60.0	6	40.0	
	4	29	14	48.3	15	51.7	
	7	29	15	51.7	14	48.3	
	10	29	14	48.3	15	51.7	
88 kBq/kg	13	29	17	58.6	12	41.4	
	16	28	17	60.7	11	39.3	
	19	26	15	57.7	11	42.3	
	24	25	14	56.0	11	44.0	

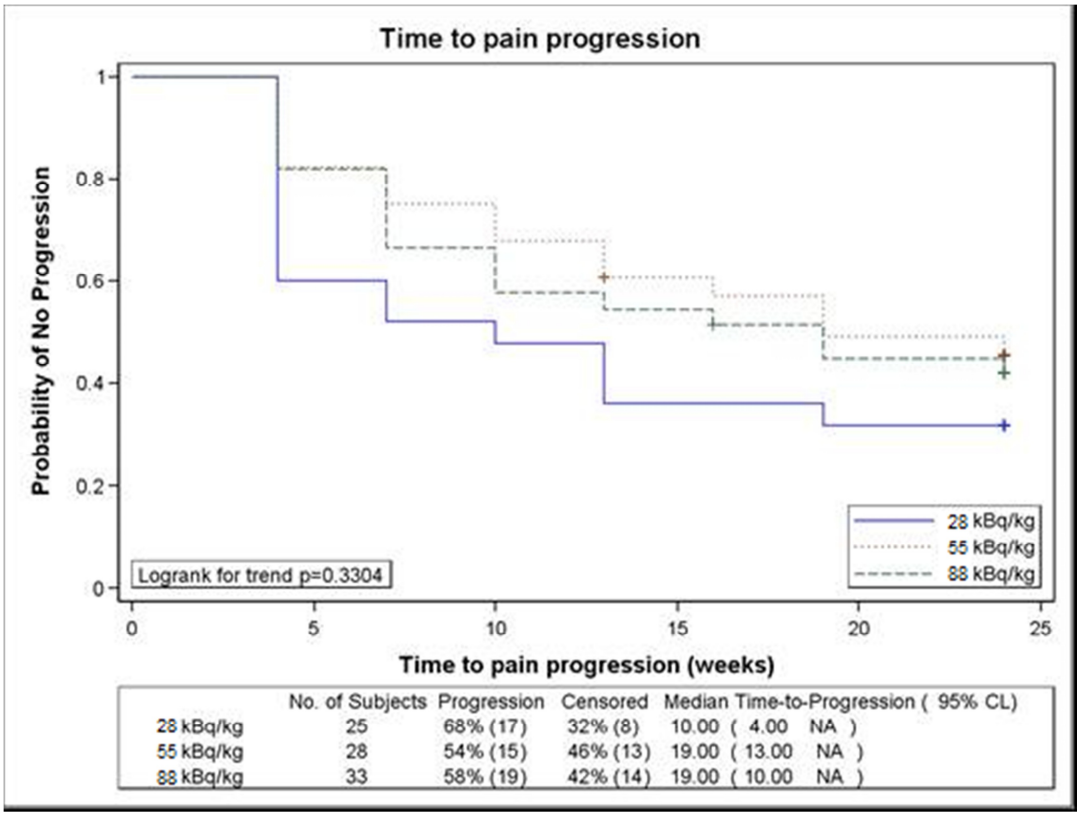
* Jonckheere-Terpstra test for trends

† A responder was defined as having a pain index score of 1, 2, 3 or 4; a non-responder was defined as having a pain index score of 5 or 6.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.13.2

PPS の全被験者における疼痛の悪化（BPI 疼痛スコア：6）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-12 に示す。

28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 68.00%、53.57%及び 57.58%が疼痛の悪化（BPI 疼痛スコア：6）を認めた。疼痛の悪化までの期間の中央値は、28kBq/kg 群で 10 週、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で 19 週であった。これらの差は統計学的に有意ではなかった（p＝0.48、5.3.4.2.1　A58308/Table 14.2.14）。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.14

図 2.7.6.5- 12　疼痛の悪化（BPI 疼痛スコア：6）の Kaplan-Meier 曲線（PPS）

BPI 疼痛重症度スコア

PPS において、評価時点ごとの BPI 疼痛重症度スコア及びベースラインからの変化率を表 2.7.6.5- 33 に示す。

BPI 疼痛重症度スコアの分布は偏っていたため、中央値を用いて示した。ベースラインでは、BPI 疼痛重症度スコアは 28kBq/kg 群で最も低く（1.3）、次いで 55kBq/kg 群（2.3）であり、88kBq/kg 群で最も高かった（2.8）。28kBq/kg 群では、ベースラインからの変化率の中央値はすべての評価時点で 0 であった。55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群では、スコアの中央値が BAY 88-8223 投与後のすべての評価時点で一貫して減少した。BPI 疼痛重症度スコアのベースラインからの変化について、第 4 週、第 7 週及び第 10 週で統計学的に有意な用量反応性が認められた。

表 2.7.6.5- 33 BPI 疼痛重症度スコア (PPS)

Dose group	Week	Pain severity index (1-4)						Change from first measurement						
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value*
28 kBq/kg	Base-line	36	2.1	2.40	1.3	0	8							
	4	36	2.1	2.56	1.5	0	10	35	-0.1	1.05	0.0	-4	2	0.020
	7	37	2.2	2.27	1.8	0	9	36	-0.0	1.49	0.0	-5	3	0.041
	10	36	1.9	1.76	1.5	0	6	36	-0.2	1.83	0.0	-6	4	0.037
	13	35	1.9	2.12	1.3	0	9	35	-0.2	1.80	0.0	-6	2	0.060
	16	30	1.5	1.68	0.9	0	5	30	-0.3	1.71	0.0	-5	4	0.182
	19	28	1.4	1.85	0.8	0	6	28	-0.3	1.74	0.0	-5	3	0.092
	24	29	1.9	2.11	1.3	0	8	29	0.2	2.34	0.0	-5	7	0.121
55 kBq/kg	Base-line	35	2.6	2.23	2.3	0	8							
	4	31	2.0	1.75	1.5	0	6	31	-0.6	1.20	-0.3	-4	2	
	7	34	1.8	1.70	1.5	0	6	34	-0.9	1.69	-0.4	-7	2	
	10	34	2.0	2.09	1.8	0	7	33	-0.7	1.45	-0.3	-4	2	
	13	35	1.6	1.57	1.5	0	6	34	-1.0	1.54	-0.8	-5	2	
	16	31	1.7	1.73	1.5	0	6	30	-0.9	1.32	-0.6	-5	1	
	19	28	1.7	1.62	1.1	0	7	27	-1.0	1.94	-0.3	-6	3	
	24	28	1.8	1.57	1.8	0	6	27	-0.6	1.56	-0.3	-4	2	
88 kBq/kg	Base-line	39	2.8	1.94	2.8	0	7							
	4	38	2.2	1.86	2.0	0	7	38	-0.6	1.25	-0.3	-4	2	
	7	39	2.2	1.67	2.0	0	6	39	-0.6	1.58	-0.5	-5	3	
	10	37	2.1	2.06	2.0	0	10	37	-0.7	1.58	-0.5	-4	3	
	13	37	2.5	2.11	1.8	0	8	37	-0.3	2.39	-0.5	-4	8	
	16	34	2.3	1.90	1.9	0	6	34	-0.6	2.10	-0.5	-4	4	
	19	30	2.1	2.15	1.8	0	10	30	-0.7	2.31	-0.9	-5	8	
	24	28	2.6	2.16	2.9	0	10	28	-0.3	2.36	-0.5	-4	8	

SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

* Jonckheere-Terpstra test for trends

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.15.1

BPI 機能障害スコア

機能障害スコアの分布は偏っていたため、中央値を用いて示した。ベースラインでは、機能障害スコアは 28kBq/kg 群（1.6）と 55kBq/kg 群（1.3）でほぼ同程度であり、88kBq/kg 群（3.1）で高かった（5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.15.2）。機能障害スコアのベースラインからの変化について、第 19 週で統計学的に有意な用量反応性がみられた。

BPI 質問票 5（薬剤による疼痛緩和）

BPI 質問票 5 のスコアの分布に偏りがみられ、すべての評価時点で 0 から 10 までの幅があった。ベースラインでは、BPI 質問票 5 のスコアは 28kBq/kg 群で 3.0、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で 5.0 であった（5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.15.3）。BPI 質問票 5 のスコアのベースラインからの変化にばらつきがみられたが、ほとんどの評価時点においてベースラインからの変化の中央値は 0 であった。

疼痛日誌における疼痛評価の変化

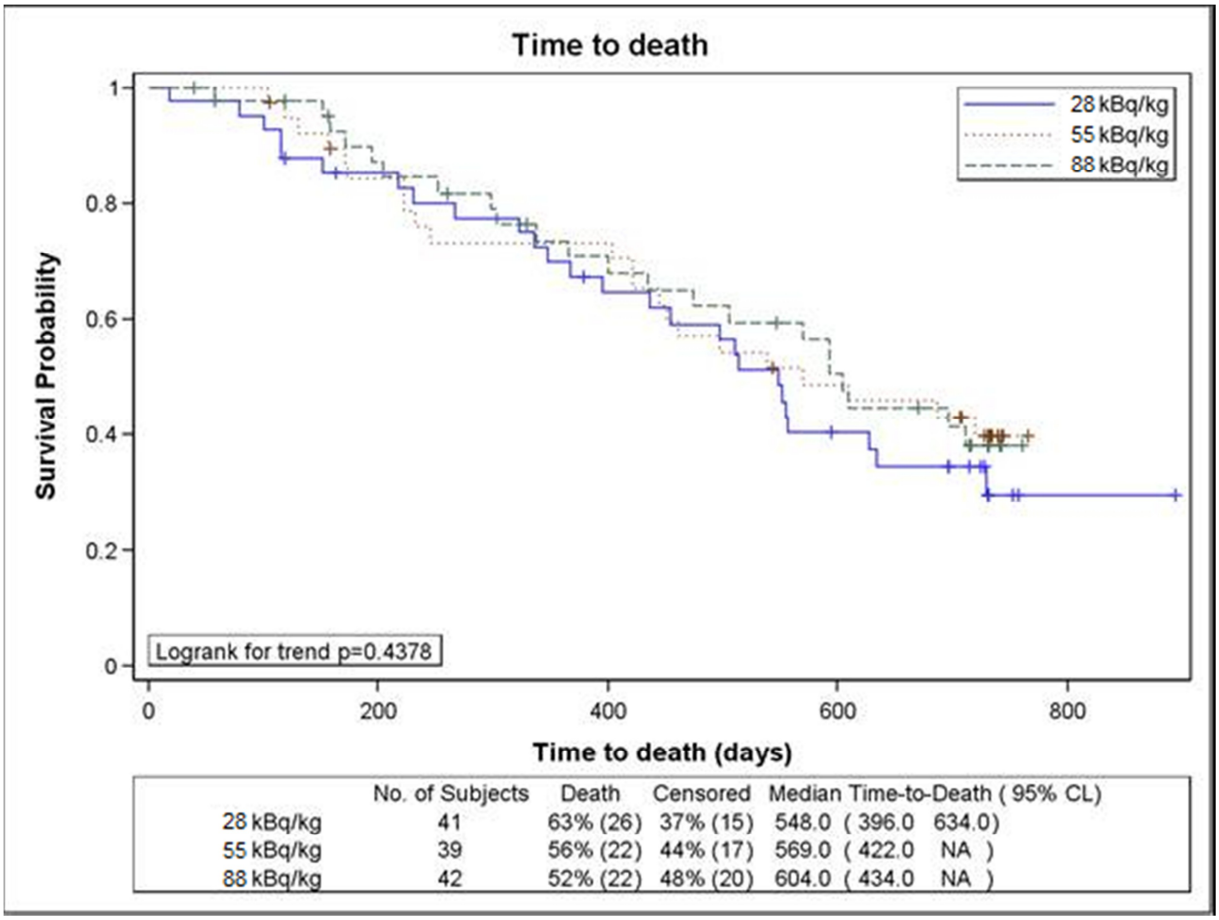
疼痛日誌における疼痛評価のスコアの分布は偏っていたため、中央値を用いて示した。ベースラインでは、疼痛日誌における疼痛評価のスコアは、28kBq/kg 群で 2.79、55kBq/kg 群で 2.71、88kBq/kg 群で 3.14 であった（5.3.4.2.1 A58308/Table 14.2.17）。疼痛日誌における疼痛評価のスコアのベースラインからの変化の中央値は、28kBq/kg 群の第 13 週で 0.00 であった以外は、すべての群の各評価時点で減少した。第 13 週までは、28kBq/kg 群に比べて 55kBq/kg 群と 88kBq/kg 群でベースラインからの変化の中央値が大きい傾向がみられたが、第 13 週以降は一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.5.3.2.3.7　全生存期間

初回投与から 2 年後の日又は第 24 ヵ月の来院日のいずれか遅い方まで収集した、死亡までの期間に関して入手したすべての情報を解析に用いた。死亡以外の理由で試験を中止した被験者についても死亡日を知り得た場合には解析に含めた。したがって、解析に使用した死亡例数は、死亡のために試験を中止した被験者数より多かった。1 例（被験者番号 1702、28kBq/kg 群）は、初回投与から 2 年後に該当する日の数日前に第 24 ヵ月の来院があったが、その第 24 ヵ月の来院日と 2 年後の日の間に死亡しており、この被験者の死亡は解析に加えられた。

全体で、初回投与から 2 年後までに 70 例の死亡が報告され、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 26 例、22 例及び 22 例であった。図 2.7.6.5- 13 に OS の Kaplan-Meier 曲線を示す。

OS の中央値は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でそれぞれ 548 日、569 日及び 604 日であった。



Source: 5.3.4.2.1 A58308/Figure 14.2.18

図 2.7.6.5- 13 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SAF）

2.7.6.5.3.3 安全性の結果

安全性の評価は、本試験に組入れられた被験者のうち、BAY 88-8223 の投与を 1 回以上受けた 122 例の SAF について行われた。

全体で、122 例中 96 例（78.7%）が第 24 週までの期間（治験薬投与期間及び治験薬投与後期間）を完了し、その割合は各群で同程度であった（28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 78.0%、79.5%及び 78.6%）。122 例中 74 例（60.7%）が第 12 ヵ月までの追跡調査期間を完了し（それぞれ 65.9%、64.1%及び 52.4%）、122 例中 36 例（29.5%）が第 24 ヵ月までの追跡調査期間を完了した（それぞれ 26.8％、35.9％及び 26.2％）（5.3.4.2.1 A58308/Table 14.1.1.2）。

2.7.6.5.3.3.1 有害事象の要約

有害事象の要約を投与群別に表 2.7.6.5- 34 に示す。

第 24 週までに、122 例中 112 例（92%）に 1 件以上の有害事象が報告された。1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合に群間で若干差異がみられた（28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 83%、95%及び 98%）。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、

各群でそれぞれ、22%（9 例）、18%（7 例）及び 31%（13 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、それぞれ、3 例、1 例及び 2 例であった。治験薬の投与中止理由が死亡であった被験者数は、それぞれ 8 例、6 例及び 3 例であった。

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

表 2.7.6.5- 34　有害事象の要約（SAF）

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

SAF: safety analysis set

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

* Relation possible or probable

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

2.7.6.5.3.3.2　有害事象

BAY 88-8223 の初回投与から第 24 週までに発現又は悪化したすべての事象を有害事象として収集した。第 24 週から第 24 ヵ月までに発現した重篤な有害事象を含む有害事象は、治験薬と関連のある場合にのみ記録した。治験責任（分担）医師は、有害事象について CTCAE グレード分類を用いて重症度を分類した。

2.7.6.5.3.3.2.1　第 24 週までの有害事象

器官別大分類別の有害事象の発現例数を表 2.7.6.5- 35 に示す。

発現割合の高かった器官別大分類は、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「全身障害および投与局所様態」（それぞれ、54.1%、53.3%及び 45.9%）であった。これらの器官別大分類の発現割合について、投与群間で大きな差異はみられなかった。

表 2.7.6.5- 35 第 24 週までの器官別大分類別の有害事象（SAF）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class	器官別大分類	Dose group			Total
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	
Number of patients		41	39	42	122
Number (%) of patients with AE by group					
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22 (53.7)	23 (59.0)	21 (50.0)	66 (54.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	22 (53.7)	20 (51.3)	23 (54.8)	65 (53.3)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	17 (41.5)	20 (51.3)	19 (45.2)	56 (45.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	10 (24.4)	10 (25.6)	13 (31.0)	33 (27.0)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (19.5)	11 (28.2)	13 (31.0)	32 (26.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (14.6)	7 (17.9)	14 (33.3)	27 (22.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (12.2)	10 (25.6)	7 (16.7)	22 (18.0)
Investigations	臨床検査	5 (12.2)	9 (23.1)	4 (9.5)	18 (14.8)
Psychiatric disorders	精神障害	6 (14.6)	5 (12.8)	4 (9.5)	15 (12.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.9)	6 (15.4)	6 (14.3)	14 (11.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (9.8)	6 (15.4)	3 (7.1)	13 (10.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (9.8)	5 (12.8)	3 (7.1)	12 (9.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (7.3)	3 (7.7)	2 (4.8)	8 (6.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (4.9)	4 (10.3)	2 (4.8)	8 (6.6)
Vascular disorders	血管障害	4 (9.8)	3 (7.7)	-	7 (5.7)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (4.9)	1 (2.6)	1 (2.4)	4 (3.3)
Eye disorders	眼障害	-	2 (5.1)	1 (2.4)	3 (2.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	-	1 (2.6)	1 (2.4)	2 (1.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	-	-	1 (2.4)	1 (0.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.4)	-	-	1 (0.8)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.4)	-	-	1 (0.8)

AE: Adverse event, SAF: safety analysis set

Each patient counted once per system organ class.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.1.2

全被験者の 5%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.5- 36 に示す。

最も発現割合の高かった有害事象は骨痛であり、次いで悪心、貧血、下痢、疲労、便秘、嘔吐、食欲不振であった。いずれの有害事象も投与群間で大きな差異は認められなかった。

表 2.7.6.5- 36　第 24 週までに認められた有害事象：全被験者の 5%以上（SAF）

MedDRA Ver. 9.0		Dose group			Total
Preferred term	基本語	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	
Number of patients		41	39	42	122
Number (%) of patients with AE by group					
Bone pain	骨痛	18 (43.9)	16 (41.0)	21 (50.0)	55 (45.1)
Nausea	悪心	7 (17.1)	13 (33.3)	13 (31.0)	33 (27.0)
Anaemia	貧血	10 (24.4)	10 (25.6)	12 (28.6)	32 (26.2)
Diarrhoea	下痢	10 (24.4)	8 (20.5)	13 (31.0)	31 (25.4)
Fatigue	疲労	7 (17.1)	12 (30.8)	9 (21.4)	28 (23.0)
Constipation	便秘	10 (24.4)	9 (23.1)	4 (9.5)	23 (18.9)
Vomiting	嘔吐	8 (19.5)	7 (17.9)	3 (7.1)	18 (14.8)
Anorexia	食欲不振	3 (7.3)	7 (17.9)	5 (11.9)	15 (12.3)
Asthenia	無力症	3 (7.3)	6 (15.4)	2 (4.8)	11 (9.0)
Back pain	背部痛	3 (7.3)	4 (10.3)	1 (2.4)	8 (6.6)
Dyspepsia	消化不良	-	5 (12.8)	2 (4.8)	7 (5.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (7.3)	2 (5.1)	2 (4.8)	7 (5.7)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.4)	3 (7.7)	3 (7.1)	7 (5.7)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.4)	3 (7.7)	3 (7.1)	7 (5.7)

AE: adverse event, SAF: safety analysis set

Reported by at least 5% (6 patients) overall.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.1.3

被験者番号 102（28kBq/kg 群）は、以前実施された試験にて、BAY 88-8223 55kBq/kg が 4 回投与されていた。当該被験者の 2 試験の合計曝露量は、各試験で計画された最大の曝露量より多いことから、被験者の有害事象及び臨床検査値の結果について重要な所見がないかを検討した。試験組入れ時、被験者のヘモグロビンは基準値を下回っていた（CTCAE グレード 1）。この値は、第 4 週に CTCAE グレード 2 に悪化し、この時輸血を受けた。その後の試験期間中、CTCAE グレード 1～3 の間を変動し、被験者は合計で 10 回の輸血を受けた。血小板数は、試験組入れ時に基準値の範囲内にあり、第 13 週に CTCAE グレード 1 に、第 16 週に CTCAE グレード 2 に、第 19 週に CTCAE グレード 3 に悪化し、その後 CTCAE グレード 1 又は 2 に回復した。

有害事象の発現時期及び持続期間

下痢及び悪心については、多く（それぞれ、31 件中 21 件、33 件中 19 件）の有害事象の発現時期は 1 回目と 2 回目の投与の間であった。その他の発現割合の高かった有害事象については、1 回目、2 回目又は 3 回目投与後の発現件数に大きな差異は認められず、明らかな用量との関連は認められなかった（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.3.1.1.10）。

有害事象の発現時期及び持続期間には大きなばらつきがみられた（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.3.1.1.9、14.3.1.1.11）。

持続期間の算出では、有害事象の消失日が記録された有害事象のみを対象とした。特に、骨痛、貧血及び疲労の事象のうちの多くは、試験終了時に転帰が未回復又は不明であり、消失していなかったため、消失した少数の事象から算出された持続期間は実際より短い可能性が高い。悪心、

下痢及び嘔吐の持続期間は概して短時間（中央値：2 又は 3 日間）であったのに対し、便秘、食欲不振及び無力症の持続時間は長かった（中央値：28 日間以上）。

発現割合の高かった有害事象の発現時期及び持続期間に、明らかな用量との関連は認められなかった。

重症度別の有害事象

発現割合の高かった高度（CTCAE グレード 3 以上）の有害事象を、投与群別に表 2.7.6.5- 37 に示す。

ほとんどの有害事象は、軽度（CTCAE グレード 1）又は中等度（CTCAE グレード 2）であった（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.3.1.1.5）。最も発現割合の高かった高度の有害事象は骨痛（筋骨格系および結合組織障害）であった。本事象及び他の高度な有害事象について、投与群間で大きな差異は認められなかった。

表 2.7.6.5- 37 第 24 週までの発現割合の高かった高度（CTCAE グレード 3 以上）の有害事象（SAF）

Dose group		28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg	
Number of patients		41		39		42	
Intensity		Severe	Total	Severe	Total	Severe	Total
MedDRA Ver. 9.0		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
System Organ Class	器官別大分類						
Preferred term	基本語						
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (14.6)**	**22 (53.7)**	**2 (5.1)**	**20 (51.3)**	**8 (19.0)**	**23 (54.8)**
Bone pain	骨痛	5 (12.2)	18 (43.9)	2 (5.1)	16 (41.0)	8 (19.0)	21 (50.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**5 (12.2)**	**17 (41.5)**	**3 (7.7)**	**20 (51.3)**	**3 (7.1)**	**19 (45.2)**
Asthenia	無力症	1 (2.4)	3 (7.3)	1 (2.6)	6 (15.4)	-	2 (4.8)
Disease progression	疾患進行	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (5.1)	2 (5.1)	-	1 (2.4)
Fatigue	疲労	2 (4.9)	7 (17.1)	1 (2.6)	12 (30.8)	1 (2.4)	9 (21.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**-**	**22 (53.7)**	**3 (7.7)**	**23 (59.0)**	**3 (7.1)**	**21 (50.0)**
Vomiting	嘔吐	-	8 (19.5)	1 (2.6)	7 (17.9)	1 (2.4)	3 (7.1)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**4 (9.8)**	**10 (24.4)**	**5 (12.8)**	**10 (25.6)**	**2 (4.8)**	**13 (31.0)**
Anaemia	貧血	3 (7.3)	10 (24.4)	5 (12.8)	10 (25.6)	2 (4.8)	12 (28.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (2.4)**	**8 (19.5)**	**4 (10.3)**	**11 (28.2)**	**3 (7.1)**	**13 (31.0)**
Spinal cord compression	脊髄圧迫	-	1 (2.4)	2 (5.1)	2 (5.1)	3 (7.1)	3 (7.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**2 (4.9)**	**3 (7.3)**	**3 (7.7)**	**3 (7.7)**	**1 (2.4)**	**2 (4.8)**
Prostate cancer	前立腺癌	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
Investigations	**臨床検査**	**3 (7.3)**	**5 (12.2)**	**2 (5.1)**	**9 (23.1)**	**-**	**4 (9.5)**
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.4)	2 (4.9)	1 (2.6)	3 (7.7)	-	-
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (5.1)	-	-
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (2.4)**	**4 (9.8)**	**2 (5.1)**	**5 (12.8)**	**2 (4.8)**	**3 (7.1)**
Urinary retention	尿閉	-	1 (2.4)	2 (5.1)	3 (7.7)	1 (2.4)	2 (4.8)

SAF: safety analysis set

Reported by at least 5% (6 patients) overall within a SOC or by at least 1% (2 patients) overall within a preferred term.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.1.2, 14.3.1.1.3, 14.3.1.1.4, 14.3.1.1.5

治験薬と関連のある有害事象

全被験者の 5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.5- 38 に示す。治験薬との関連性は、「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「関連性は考えにくい」に分類され、このうち「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。

全体のおおよそ 1/4 の有害事象（145/551 件、26%）が治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断され、内訳は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 33 件、57 件及び 55 件であった。

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

表 2.7.6.5- 38　第 24 週までに発現した治験薬と関連のある有害事象：全被験者の 5%以上（SAF）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred term	器官別大分類 基本語	Dose group 28 kBq/kg	 55 kBq/kg	 88 kBq/kg	Total
Number of patients		41	39	42	122
Number (%) of patients with AE by group					
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**11 (26.8)**	**13 (33.3)**	**18 (42.9)**	**42 (34.4)**
Diarrhoea	下痢	8 (19.5)	7 (17.9)	10 (23.8)	25 (20.5)
Nausea	悪心	3 (7.3)	6 (15.4)	10 (23.8)	19 (15.6)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**7 (17.1)**	**12 (30.8)**	**7 (16.7)**	**26 (21.3)**
Asthenia	無力症	2 (4.9)	3 (7.7)	1 (2.4)	6 (4.9)
Fatigue	疲労	1 (2.4)	8 (20.5)	5 (11.9)	14 (11.5)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (7.3)**	**6 (15.4)**	**10 (23.8)**	**19 (15.6)**
Anaemia	貧血	3 (7.3)	6 (15.4)	8 (19.1)	17 (13.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**-**	**3 (7.7)**	**4 (9.5)**	**7 (5.7)**
Investigations	**臨床検査**	**1 (2.4)**	**4 (10.3)**	**2 (4.8)**	**7 (5.7)**

SAF: safety analysis set, AE: Adverse event

Reported by at least 5% (6 patients) overall.

Causal relation possible or probable.

Each patient counted once per category.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.1.6, 14.3.1.1.7

CTCAE グレード別の治験薬と関連のある有害事象を器官別大分類別に表 2.7.6.5- 39 に示す。

治験薬と関連のある有害事象の多くは CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 は 10 件、CTCAE グレード 4 は 2 件であった。

CTCAE グレード 3 及び 4 の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.5- 40 に示す。

CTCAE グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象のほとんどは臨床検査（貧血／ヘモグロビン減少及び血小板数減少）に関するものであった。

表 2.7.6.5- 39　第 24 週までに発現した CTCAE グレード別の治験薬と関連のある有害事象：器官別大分類（SAF）

		Dose group															Total				
		28 kBq/kg					55 kBq/kg					88 kBq/kg									
MedDRA Ver. 9.0		N ADR	CTC toxicity grade				N ADR	CTC toxicity grade				N ADR	CTC toxicity grade				N ADR	CTC toxicity grade			
System Organ Class	器官別大分類		1	2	3	4		1	2	3	4		1	2	3	4		1	2	3	4
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18	16	2	-	-	18	18	-	-	-	23	20	2	1	-	59	54	4	1	-
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	7	5	2	-	-	15	10	5	-	-	7	6	1	-	-	29	21	8	-	-
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4	1	3	-	-	7	-	3	3	1	9	2	6	1	-	20	3	12	4	1
Investigations	臨床検査	2	-	-	2	-	7	3	2	1	1	3	-	3	-	-	12	3	5	3	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	-	-	-	-	3	2	-	1	-	3	-	2	1	-	6	2	2	2	-
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1	1	-	-	-	2	-	2	-	-	2	2	-	-	-	5	3	2	-	-
Nervous system disorders	神経系障害	0	-	-	-	-	2	2	-	-	-	2	-	2	-	-	4	2	2	-	-
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	-	-	-	-	2	1	1	-	-	1	-	1	-	-	3	1	2	-	-

SAF: safety analysis set, N ADR: No. of ADRs with CTC grade

Causal relation possible or probable.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.2.3

表 2.7.6.5- 40　第 24 週までに発現した CTCAE グレード 3 及び 4 の治験薬と関連のある有害事象（SAF）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred term	器官別大分類 基本語	Dose group 28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg		Total	
Number of patients		41		39		42		122	
CTC Grade		3	4	3	4	3	4	3	4
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	-	-	**3**	**1**	**1**	-	**4**	**1**
Anaemia	貧血	-	-	3	1	1	-	4	1
Investigations	**臨床検査**	**2**	-	**1**	**1**	-	-	**3**	**1**
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1	-	1	-	-	-	2	-
Platelet count decreased	血小板数減少	1	-	-	1	-	-	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	-	-	**1**	-	**1**	-	**2**	-
Bone pain	骨痛	-	-	1	-	1	-	2	-
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	-	-	-	-	**1**	-	**1**	-
Constipation	便秘	-	-	-	-	1	-	1	-

SAF: safety analysis set

Causal relation possible or probable.

Each patient counted once per category.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.1.2.3

2.7.6.5.3.3.2.2　第 24 週の評価後から第 24 ヵ月までの有害事象

第 24 週の評価後に発現した有害事象は、治験薬と関連があると判断された場合にのみ記録した。表 2.7.6.5- 41 に第 24 週の評価後から第 24 ヵ月までに発現した有害事象を示す。

第 24 週以降に発現した治験薬と関連のある有害事象として、28kBq/kg 群の骨痛 1 件が報告された。

第 24 週以前に発現し、第 24 週以降も持続していた治験薬と関連のある有害事象で、最も多かった事象は血液検査に関するものであり、ヘモグロビン減少（3 件）及び血小板数減少（1 件）であった。これらの事象は全投与群で発現し、28kBq/kg 群及び 55kBq/kg 群で各 1 件、88kBq/kg 群で 2 件が報告された。このうち 2 件は、第 24 週以降に最悪 CTCAE グレードが 2 から 3 へ悪化したもので、このうち 1 件は 55kBq/kg 群、もう 1 件は 88kBq/kg 群であった。更に、第 24 週以降も持続していた有害事象として、最悪 CTCAE グレード 2 の疲労 1 件も 88kBq/kg 群で報告された。

表 2.7.6.5- 41　第 24 週から第 24 ヵ月までに発現した有害事象（SAF）

Parameter		Dose group 28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	All
Number of patients		41	39	42	122
New events					
Bone pain	骨痛	1			1
Adverse events with onset before Week 24, continuing					
Haemoglobin-anaemia-low level of haemoglobin	ヘモグロビン-貧血-ヘモグロビン減少		1	2	3
Platelets low	血小板数減少	1*			1
Fatigue	疲労			1	1

SAF: safety analysis set

* Patient 102: this patient had previously been exposed to BAY 88-8223 in an earlier study.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Listing 16.2.7.4

2.7.6.5.3.3.3　死亡

第 24 週以前に死亡に至った有害事象は 6 例に認められ、その内訳は、28kBq/kg 群の 3 例（心不全、疾患進行及び肝転移）、55kBq/kg 群の 2 例（遠隔転移を伴う原発不明の扁平上皮癌及び前立腺癌）及び 88kBq/kg 群の 1 例（胸痛）であった。いずれも治験薬との関連性は考えにくいと判断された（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.3.1.1.8）。

合計で 83 例の死亡が報告され、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 29 例、25 例及び 29 例であった。70 例は初回投与から 24 ヵ月以内の死亡であり、13 例は初回投与から 2 年後以降、すなわち第 24 ヵ月の評価完了後の死亡であった（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.3.3.1）。

死亡した 83 例のうち、21 例が初回投与から第 24 週までに、18 例が第 24 週から第 12 ヵ月の間に、31 例が第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の間に、13 例が第 24 ヵ月の評価完了後の死亡であった（5.3.4.2.1　A58308/Table 14.3.3.1）。

死因を表 2.7.6.5- 42 に示す。死因は 79 例で記録されていた（4 例は不明）。73 例は前立腺癌により死亡していた。6 例（28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で、それぞれ 3 例、2 例及び 1 例）は、死因が「前立腺癌以外」として記録されていた。そのうち 2 例は記載の誤りと考えられ、被験者番号 2601（28kBq/kg 群）及び被験者番号 2609（88kBq/kg 群）は、それぞれ病勢進行と癌の進行が死因であったが、「その他」と記録されていた。残りの 4 例の死因は、腎不全（被験者番号 407、28kBq/kg 群）、高齢患者におけるビブリオ症の臨床症状の悪化（被験者番号 2603、28kBq/kg 群）、原発不明の遠隔転移を伴う扁平上皮癌（被験者番号 208、55kBq/kg 群、有害事象として報告された）及び呼吸器感染症を伴う譫妄（被験者番号 2608、55kBq/kg 群）であった。すべての死亡例は治験薬との関連性は考えにくいと判断された。

表 2.7.6.5- 42　死因と判定された事象（SAF の死亡例）

Reason for death	Dose group						Total	
	28 kBq/kg		55 kBq/kg		88 kBq/kg			
Number of patients	29		25		29		83	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prostate cancer	25	86.2	22	88.0	26	89.7	73	88.0
Cancer Progression	1	3.4	-	-	1	3.4	2	2.4
Clinical deterioration in context viriosis in an elderly patient	1	3.4	-	-	-	-	1	1.2
Delirium. Respiratory infection	-	-	1	4.0	-	-	1	1.2
Metastatic squamous cell carcinoma	-	-	1	4.0	-	-	1	1.2
Renal Failure	1	3.4	-	-	-	-	1	1.2
Missing	1	3.4	1	4.0	2	6.9	4	4.8

SAF: safety analysis set

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.3.5

2.7.6.5.3.3.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.5- 43 に示す。

第 24 週までに、全体で 29 例（24%）に 40 件の重篤な有害事象が報告され、その内訳は、28kBq/kg 群で 9 例（22%）12 件、55kBq/kg 群で 7 例（18%）12 件、及び 88kBq/kg 群で 13 例（31%）16 件であった。

最も発現割合の高かった重篤な有害事象の器官別大分類は、「筋骨格系および結合組織障害」及び「全身障害および投与局所様態」（各 7 件）、並びに「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）」及び「神経系障害」（各 6 件）であった。発現割合の高かった重篤な有害事象は骨痛（6 件）、貧血、疾患進行及び前立腺癌（各 4 件）、並びに脊髄圧迫（3 件）であった。これらの事象のほとんどが原疾患に起因するものと考えられた。

表 2.7.6.5- 43 重篤な有害事象（SAF）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred term	器官別大分類 基本語	Dose group 28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg	All
Number of patients		41	39	42	122
Number of patients with any serious adverse event		9 22%	7 18%	13 31%	29 24%
Number of serious adverse events		12	12	16	40
Number of related serious adverse events*		0	1	3	4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2**	**2**	**3**	**7**
Bone pain	骨痛	2	2	2	6
Muscular weakness	筋力低下	-	-	1	1
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**2**	**2**	**3**	**7**
Chest pain	胸痛	-	-	1	1
Disease progression	疾患進行	1	2	1	4
fatigue	疲労	1	-	-	1
Pain	疼痛	-	-	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**2**	**3**	**1**	**6**
Metastases to liver	肝転移	1	-	-	1
Metastatic squamous cell carcinoma	転移性扁平上皮癌	-	1	-	1
Prostate cancer	前立腺癌	1	2	1	4
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2**	**2**	**2**	**6**
Neuropathy	ニューロパシー	-	1	-	1
Speech disorder	会話障害	2	-	-	2
Spinal cord compression	脊髄圧迫	-	1	2	3
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2**	**1**	**1**	**4**
Anaemia	貧血	2	1	1	4
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**-**	**-**	**2**	**2**
Urinary retention	尿閉	-	-	1	1
Urine flow decreased	尿流量減少	-	-	1	1
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1**	**-**	**-**	**1**
Cardiac failure	心不全	1	-	-	1
Eye disorders	**眼障害**	**-**	**1**	**-**	**1**
Blindness unilateral	片側盲	-	1	-	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**-**	**-**	**1**	**1**
Constipation	便秘	-	-	1	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**-**	**-**	**1**	**1**
Upper respiratory tract infection	上気道感染	-	-	1	1
Investigations	**臨床検査**	**1**	**-**	**-**	**1**
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1	-	-	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**-**	**1**	**-**	**1**
Dehydration	脱水	-	1	-	1
Psychiatric disorders	**精神障害**	**-**	**-**	**1**	**1**
Confusional state	錯乱状態	-	-	1	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**-**	**-**	**1**	**1**
Cough	咳嗽	-	-	1	1

SAF: safety analysis set

* Relation, as assessed by investigator, possible or probable.

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.2.1.1, 14.3.2.1.2, 14.3.2.1.3, 14.3.2.1.6

4 件の重篤な有害事象が、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。これら 4 件のほかに、治験責任（分担）医師により治験薬と関連はないと報告されたが治験依頼者により治験薬と関連があると判断された 4 件を合わせた計 8 件の重篤な有害事象について表 2.7.6.5- 44 に示す。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象 4 件の内訳は、骨痛 2 件（被験者番号 603：55kBq/kg 群、被験者番号 207：88kBq/kg 群）、便秘 1 件（被験者番号 305：88kBq/kg 群）及び筋力低下（被験者番号 316：88kBq/kg 群）であった。治験依頼者のみにより治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象 4 件の内訳は、貧血 2 件（いずれも被験者番号 901：28kBq/kg 群）、骨痛 1 件（被験者番号 111：55kBq/kg 群）及び前立腺癌 1 件（被験者番号 903：55kBq/kg 群）であった。

表 2.7.6.5- 44　治験薬と関連のある重篤な有害事象（SAF）

Dose group	Patient number	MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class	器官別大分類	Preferred term	基本語	CTCAE grade
28 kBq/kg	901	Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Anaemia (event 1)†	貧血（事象 1）†	3
				Anaemia (event 2)†	貧血（事象 2）†	3
55 kBq/kg	111	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Bone pain†	骨痛†	3
	603	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Bone pain	骨痛	3
	903	Neoplasms benign, malignant and unspecified	良性、悪性および詳細不明の新生物	Prostate cancer †	前立腺癌†	Not graded
88 kBq/kg	207	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Bone pain	骨痛	3
	305	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	3
	316	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Muscular weakness	筋力低下	2

SAF: safety analysis set

Considered related by the Investigator and/or by the Sponsor.

† Not considered related by the Investigator but reported as considered related by Sponsor.

Source: CIOMS forms, 5.3.4.2.1 A58308/Listing 16.2.7.2

2.7.6.5.3.3.5　試験中止に至った有害事象

6 例が有害事象のために治験薬投与期間及び治験薬投与後期間中に試験を中止し、その内訳は、28kBq/kg 群で 3 例、55kBq/kg 群で 1 例及び 88kBq/kg 群で 2 例であった。表 2.7.6.5- 45 に試験中止に至った有害事象を示す。

最も多く報告された試験中止に至った有害事象は前立腺癌の進行（6 例中 3 例）であった。全体で、6 例中 5 例が試験の中止前に 3 回の BAY 88-8223 の投与を完了しており、有害事象により BAY 88-8223 投与を中止した被験者は 1 例のみであった。

表 2.7.6.5- 45　有害事象により試験を中止した被験者（SAF）

Dose group	Patient number	AE term	AE term	Serious?	Total number of BAY 88-8223 injections received
28 kBq/kg	901	Fatigue	疲労	Yes	3
	904	Heart failure	心不全	Yes	3
	2302	Progression of prostate cancer	前立腺癌進行	Yes	3
55 kBq/kg	903	Progression of prostate cancer	前立腺癌進行	Yes	3
88 kBq/kg	401	Dyspnoea	呼吸困難	No	1
	2306	Progression of prostate cancer	前立腺癌進行	Yes	3

AE: Adverse event, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Listing 16.2.5.1, 16.2.7.1, 16.2.17.b

2.7.6.5.3.3.6　臨床検査値

2.7.6.5.3.3.6.1　血液学的検査

BAY 88-8223 の各投与前（ベースライン、第 7 週投与前、第 13 週投与前）、各投与後の最下点〔ベースラインから第 7 週までの最下点、第 7 週から第 13 週までの最下点、第 13 週から第 24 週までの最下点（リンパ球は除く）〕及び追跡調査期間の各評価時点における白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数及びヘモグロビンの平均値、中央値及び範囲を投与群別に表 2.7.6.5- 46～表 2.7.6.5- 50 に示す。

ベースラインにおける白血球、好中球、血小板数及びヘモグロビンの平均値及び中央値は、各投与群で同程度であったが、被験者間で大きなばらつきがあった。

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の中央値及び平均値は、第 4 週、第 10 週及び第 16 週、すなわち各投与後の最初の来院時で、各投与前の値と比較し低かった（5.3.4.2.1 A58308/Figure 3M.1、3M.5、3M.6、3M.9）。経時的な減少は、28kBq/kg 群に比べ 55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群で大きかった。治験薬投与期間後に、これらの値はベースライン値近くまで回復し、投与群間で明らかな差異は認められなかった。

ヘモグロビンの中央値及び平均値は、ベースラインから第 24 ヵ月にかけて、おおむね減少傾向を示した。88kBq/kg 群では他の群に比べてわずかながら減少傾向を示したが、いずれの群でも第 24 ヵ月のデータを有する被験者数は少なかった。全体的に第 24 ヵ月の評価時点におけるベースラインからの変化率は小さかった。

表 2.7.6.5- 46　白血球数の推移（SAF）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	39	38	42
	Mean	6.718	6.777	7.131
	SD	1.812	2.014	2.614
	Median	6.350	6.410	6.250
	Range	3.60 to 11.91	3.70 to 11.90	3.42 to 17.00
Nadir, Baseline to Week 7	n observations	41	39	42
	Mean	5.556	4.920	4.904
	SD	1.511	1.439	1.922
	Median	5.200	4.900	4.500
	Range	3.50 to 9.70	2.46 to 8.10	2.10 to 9.40
Week 7	n observations	40	38	40
	Mean	6.793	6.193	6.023
	SD	2.256	2.230	2.555
	Median	6.440	5.550	5.155
	Range	3.90 to 14.15	3.11 to 13.30	3.40 to 14.10
Nadir, Week 7 to Week 13	n observations	40	39	40
	Mean	5.407	5.033	4.640
	SD	1.429	1.850	1.999
	Median	5.350	4.700	4.000
	Range	2.78 to 8.70	2.30 to 10.60	2.10 to 10.50
Week 13	n observations	40	37	37
	Mean	6.557	5.943	5.799
	SD	2.322	1.958	2.195
	Median	6.460	5.580	5.500
	Range	2.80 to 16.54	3.36 to 13.50	2.40 to 12.43
Nadir, Week 13 to Week 24	n observations	40	37	39
	Mean	5.769	4.616	4.324
	SD	2.436	1.850	1.732
	Median	5.200	4.300	4.290
	Range	2.40 to 16.54	2.20 to 13.50	1.80 to 9.72
Week 24	n observations	33	31	33
	Mean	6.572	5.824	6.269
	SD	2.044	1.848	2.298
	Median	6.200	5.600	6.000
	Range	3.90 to 14.20	2.75 to 12.32	2.30 to 11.80
Month 9	n observations	29	23	27
	Mean	6.719	7.159	6.878
	SD	2.040	3.545	3.144
	Median	6.620	6.700	6.600
	Range	1.40 to 11.20	3.60 to 20.78	2.40 to 18.03
Month 12	n observations	25	23	22
	Mean	7.249	6.375	6.700
	SD	2.703	2.095	2.820
	Median	7.200	6.500	6.310
	Range	1.10 to 12.79	2.20 to 9.60	2.62 to 14.06
Month 18	n observations	14	19	14
	Mean	7.715	5.792	6.331
	SD	2.221	1.652	2.892
	Median	7.100	5.530	5.350
	Range	4.90 to 13.40	3.20 to 8.32	2.90 to 12.90

表 2.7.6.5- 46　白血球数の推移（SAF）（続き）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Month 24	n observations	11	13	10
	Mean	7.586	6.528	7.131
	SD	2.488	2.308	2.936
	Median	7.200	6.100	7.125
	Range	4.40 to 13.40	3.00 to 10.60	3.00 to 10.80

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: $X10^9/L$

Source 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.1.1, 14.3.4.1.2, 14.3.4.1.3, 14.3.4.3.1

表 2.7.6.5- 47　好中球数の推移（SAF）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	39	38	41
	Mean	4.456	4.501	4.713
	SD	1.587	1.923	2.140
	Median	4.300	3.900	4.210
	Range	2.16 to 9.71	1.70 to 9.98	1.76 to 12.92
Nadir, Baseline to Week 7	n observations	41	39	42
	Mean	3.359	3.038	3.037
	SD	1.219	1.285	1.480
	Median	3.250	2.700	2.765
	Range	1.63 to 8.10	1.29 to 6.60	1.00 to 7.70
Week 7	n observations	40	38	40
	Mean	4.496	4.047	3.816
	SD	2.067	1.986	1.539
	Median	4.000	3.416	3.507
	Range	2.10 to 12.48	1.56 to 11.20	1.89 to 8.92
Nadir, Week 7 to Week 13	n observations	40	39	40
	Mean	3.381	3.137	2.797
	SD	1.101	1.533	1.166
	Median	3.309	2.630	2.650
	Range	1.52 to 6.10	1.56 to 7.27	0.90 to 6.02
Week 13	n observations	40	36	36
	Mean	4.306	4.037	3.771
	SD	2.114	1.860	1.353
	Median	3.900	3.659	3.564
	Range	1.99 to 14.46	1.42 to 12.00	1.40 to 7.00
Nadir, Week 13 to Week 24	n observations	40	37	39
	Mean	3.692	2.893	2.672
	SD	2.173	1.839	1.006
	Median	3.320	2.520	2.660
	Range	1.60 to 14.46	1.03 to 12.00	1.04 to 4.79
Week 24	n observations	33	28	33
	Mean	4.335	3.949	4.353
	SD	1.661	1.784	1.590
	Median	4.023	3.862	4.490
	Range	1.79 to 10.78	1.10 to 9.11	1.40 to 7.82
Month 9	n observations	29	22	25
	Mean	4.655	4.477	4.509
	SD	1.745	1.628	1.812
	Median	4.500	4.409	4.500
	Range	0.84 to 8.30	2.10 to 9.00	1.50 to 8.97
Month 12	n observations	25	22	22
	Mean	5.090	4.345	4.525
	SD	2.522	1.827	2.000
	Median	4.800	3.725	3.974
	Range	0.71 to 11.89	1.50 to 8.70	1.41 to 9.60
Month 18	n observations	13	18	14
	Mean	5.631	3.973	3.851
	SD	2.068	1.488	2.183
	Median	5.300	3.763	3.980
	Range	2.80 to 11.10	1.40 to 6.80	1.33 to 9.60

表 2.7.6.5- 47　好中球数の推移（SAF）（続き）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Month 24	n observations	11	13	10
	Mean	5.420	4.725	4.364
	SD	2.623	2.148	2.470
	Median	4.500	3.600	3.440
	Range	2.70 to 11.60	1.90 to 8.40	0.95 to 7.50

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: $X10^9/L$

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.1.16, 14.3.4.1.17, 14.3.4.1.18, 14.3.4.3.1

表 2.7.6.5- 48　リンパ球数の推移（SAF）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	39	38	41
	Mean	1.550	1.545	1.632
	SD	0.682	0.711	0.976
	Median	1.658	1.415	1.330
	Range	0.52 to 3.10	0.50 to 3.51	0.40 to 6.38
Week 7	n observations	39	38	40
	Mean	1.532	1.453	1.484
	SD	0.663	0.796	1.340
	Median	1.470	1.235	1.150
	Range	0.50 to 3.50	0.20 to 3.30	0.38 to 8.58
Week 13	n observations	40	37	36
	Mean	1.545	1.279	1.353
	SD	0.708	0.621	1.125
	Median	1.415	1.200	1.046
	Range	0.35 to 3.70	0.40 to 3.37	0.50 to 6.92
Week 24	n observations	33	29	33
	Mean	1.485	1.287	1.211
	SD	0.537	0.629	0.978
	Median	1.500	1.100	0.900
	Range	0.40 to 2.50	0.35 to 2.48	0.40 to 5.35
Month 9	n observations	29	23	27
	Mean	1.406	1.381	1.448
	SD	0.646	0.899	1.446
	Median	1.214	1.200	1.030
	Range	0.35 to 2.65	0.39 to 4.32	0.40 to 7.53
Month 12	n observations	25	23	22
	Mean	1.388	1.357	1.426
	SD	0.771	0.811	1.259
	Median	1.200	1.200	1.024
	Range	0.06 to 2.70	0.30 to 3.62	0.38 to 5.64
Month 18	n observations	13	18	14
	Mean	1.609	1.158	1.128
	SD	0.729	0.631	0.750
	Median	1.469	1.090	0.985
	Range	0.45 to 2.89	0.30 to 2.93	0.16 to 3.33
Month 24	n observations	11	13	10
	Mean	1.448	1.222	1.082
	SD	0.826	0.569	0.694
	Median	1.200	1.150	0.955
	Range	0.07 to 3.10	0.30 to 2.30	0.10 to 2.40

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: $X10^9/L$

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.1.25, 14.3.4.1.26, 14.3.4.1.27

表 2.7.6.5- 49　血小板数の推移（SAF）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	39	38	42
	Mean	241.72	259.84	263.61
	SD	70.33	94.85	79.59
	Median	239.00	237.00	261.00
	Range	150.0 to 472.0	148.0 to 546.0	109.0 to 431.0
Nadir, Baseline to Week 7	n observations	41	39	42
	Mean	221.390	210.923	210.664
	SD	59.253	69.788	67.393
	Median	216.000	198.000	201.000
	Range	138.00 to 428.00	81.00 to 379.00	66.00 to 393.00
Week 7	n observations	40	38	40
	Mean	235.15	229.68	235.30
	SD	68.31	99.01	74.86
	Median	232.50	218.00	248.00
	Range	118.0 to 404.0	64.0 to 551.0	88.0 to 408.0
Nadir, Week 7 to Week 13	n observations	40	39	40
	Mean	214.775	200.487	199.788
	SD	61.431	73.670	64.792
	Median	205.500	199.000	188.000
	Range	83.00 to 397.00	38.00 to 384.00	66.00 to 340.00
Week 13	n observations	40	37	37
	Mean	227.83	218.14	229.87
	SD	73.25	82.12	81.88
	Median	229.50	215.00	213.00
	Range	57.0 to 409.0	42.0 to 398.0	61.0 to 397.0
Nadir, Week 13 to Week 24	n observations	40	37	39
	Mean	203.175	184.865	191.977
	SD	67.281	67.717	78.538
	Median	203.500	187.000	198.000
	Range	38.00 to 409.00	23.00 to 362.00	45.00 to 387.00
Week 24	n observations	33	31	32
	Mean	244.55	221.90	255.51
	SD	82.24	67.14	107.35
	Median	240.00	213.00	238.00
	Range	75.0 to 452.0	118.0 to 367.0	67.0 to 501.0
Month 9	n observations	29	23	27
	Mean	247.31	232.13	247.81
	SD	85.72	63.81	98.70
	Median	254.00	212.00	240.00
	Range	64.0 to 478.0	136.0 to 359.0	62.0 to 459.0
Month 12	n observations	25	23	22
	Mean	256.76	222.78	268.77
	SD	121.10	72.40	101.43
	Median	246.00	219.00	244.50
	Range	73.0 to 604.0	51.0 to 394.0	121.0 to 477.0
Month 18	n observations	14	19	14
	Mean	257.86	226.53	217.86
	SD	88.66	74.66	110.11
	Median	243.50	220.00	200.50
	Range	118.0 to 457.0	93.0 to 359.0	88.0 to 482.0

表 2.7.6.5- 49　血小板数の推移（SAF）（続き）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Month 24	n observations	11	13	10
	Mean	249.37	224.69	258.20
	SD	62.37	125.96	141.20
	Median	258.00	233.00	278.00
	Range	156.0 to 377.0	15.0 to 431.0	56.0 to 483.0

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: $X10^9/L$

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.1.13, 14.3.4.1.14, 14.3.4.1.15, 14.3.4.3.1

表 2.7.6.5- 50 ヘモグロビンの推移（SAF）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	39	38	42
	Mean	124.59	125.74	126.21
	SD	13.33	18.97	13.96
	Median	125.00	130.00	128.00
	Range	100.0 to 150.0	74.0 to 168.0	96.0 to 160.0
Nadir, Baseline to Week 7	n observations	41	39	42
	Mean	120.988	120.205	122.226
	SD	14.774	19.616	13.463
	Median	119.000	122.000	121.500
	Range	86.00 to 150.00	74.00 to 168.00	96.00 to 158.00
Week 7	n observations	40	38	40
	Mean	123.82	123.13	122.89
	SD	16.70	17.49	16.54
	Median	125.50	125.00	124.50
	Range	92.0 to 158.0	83.0 to 158.0	90.0 to 165.0
Nadir, Week 7 to Week 13	n observations	40	39	40
	Mean	120.108	119.162	116.620
	SD	17.970	19.580	16.570
	Median	121.000	123.000	116.500
	Range	84.00 to 154.00	73.00 to 158.00	89.80 to 163.00
Week 13	n observations	40	38	37
	Mean	123.36	118.08	115.23
	SD	17.80	21.58	19.56
	Median	126.00	120.50	120.00
	Range	89.0 to 152.0	60.0 to 166.0	81.0 to 161.0
Nadir, Week 13 to Week 24	n observations	40	38	39
	Mean	114.555	108.071	105.126
	SD	21.204	21.668	18.165
	Median	117.050	112.000	108.000
	Range	76.00 to 150.00	60.00 to 153.00	59.00 to 143.00
Week 24	n observations	33	31	33
	Mean	117.78	116.02	111.39
	SD	21.50	20.52	13.99
	Median	120.30	114.00	112.00
	Range	76.0 to 151.0	68.0 to 170.0	85.0 to 143.0
Month 9	n observations	29	23	27
	Mean	118.66	118.11	112.73
	SD	16.55	21.29	20.37
	Median	119.00	119.00	115.00
	Range	83.0 to 145.0	80.0 to 156.0	69.0 to 165.0
Month 12	n observations	25	23	22
	Mean	118.24	115.65	113.06
	SD	15.01	23.98	19.43
	Median	122.00	114.00	114.50
	Range	87.0 to 140.0	62.0 to 163.0	81.5 to 157.0
Month 18	n observations	14	19	14
	Mean	114.29	115.11	105.16
	SD	14.66	22.53	20.27
	Median	111.00	117.00	102.50
	Range	95.0 to 139.0	72.0 to 163.0	77.0 to 143.0

表 2.7.6.5- 50 ヘモグロビンの推移（SAF）（続き）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Month 24	n observations	11	13	10
	Mean	110.55	112.31	97.70
	SD	17.81	15.94	12.71
	Median	112.00	113.00	99.00
	Range	82.0 to 138.0	71.0 to 132.0	79.0 to 124.0

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: g/L

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.1.7, 14.3.4.1.8, 14.3.4.1.9, 14.3.4.3.1

2.7.6.5.3.3.6.2 血液生化学的検査

ほとんどのパラメータ（AST、ALT、総 ALP、クレアチニン及び乳酸脱水素酵素）の測定値に被験者間で大きなばらつきがあったが、全体としては平均値及び中央値は各投与群間で同程度であった。

治験薬投与期間及び治験薬投与後期間中、総 ALP は初期に減少し、第 16 週で最下点を示した。総 ALP の減少の程度に、BAY 88-8223 の用量と関連する傾向がみられた。第 16 週において、ベースラインからの変化率の中央値は、28kBq/kg 群、55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でそれぞれ－28%、－45%及び－46%であった。その後、中央値は増加しベースライン値近くまで回復した。その他の血液生化学的検査項目において、期間又は用量に関連した変化はみられなかった。

2.7.6.5.3.3.6.3 腫瘍マーカー：PSA

第 12 ヵ月までの各評価時点で、中央検査機関で測定した PSA の推移を表 2.7.6.5- 51 に示す。

治験薬投与期間から治験薬投与後期間の間（最大第 24 週まで）での PSA の変化については有効性の項で示した。追跡調査期間（第 24 週の評価後から第 12 ヵ月まで）において、PSA の中央値は全投与群で増加した。PSA は各群の被験者間及び投与群間で大きくばらついていたが、用量による明確な傾向は認められず、中央値の増加は、88kBq/kg で最大であり、55kBq/kg で最小であった。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間において、より顕著な中央値の増加が認められたが、これらの評価時点でデータが得られた被験者数は比較的少なかった。

表 2.7.6.5- 51　PSA の推移（SAF）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	40	39	42
	Mean	559.01	283.32	648.74
	SD	1141.99	455.64	1220.37
	Median	203.20	97.91	139.96
	Range	18.3 to 6000.0	15.1 to 1834.4	13.8 to 6000.0
Week 4	n observations	39	38	41
	Mean	587.81	347.42	677.16
	SD	1101.87	535.50	1282.50
	Median	261.42	120.40	232.08
	Range	18.3 to 5859.9	18.2 to 2189.2	10.9 to 6000.0
Week 7	n observations	39	37	39
	Mean	676.88	467.81	834.69
	SD	1180.66	1046.17	1425.93
	Median	288.06	119.81	261.80
	Range	24.8 to 6000.0	18.3 to 6000.0	12.7 to 6000.0
Week 10	n observations	37	36	39
	Mean	750.54	373.47	844.89
	SD	1294.11	485.79	1394.95
	Median	322.65	119.53	297.35
	Range	23.9 to 6000.0	15.6 to 1615.7	12.4 to 6000.0
Week 13	n observations	38	36	38
	Mean	854.30	636.44	680.81
	SD	1306.83	1146.02	805.60
	Median	334.17	141.03	332.44
	Range	26.0 to 6000.0	18.4 to 6000.0	5.9 to 3074.6
Week 16	n observations	33	31	38
	Mean	837.70	396.01	820.73
	SD	1162.29	570.02	1387.81
	Median	325.80	144.86	339.37
	Range	27.6 to 6000.0	20.7 to 2671.6	6.6 to 6000.0
Week 19	n observations	32	31	34
	Mean	857.46	454.68	865.17
	SD	1265.03	771.42	1417.32
	Median	368.23	142.89	362.66
	Range	27.9 to 6000.0	16.7 to 3992.2	7.3 to 6000.0
Week 24	n observations	29	31	32
	Mean	954.01	426.24	684.6
	SD	1274.90	594.39	824.2
	Median	445.27	133.55	372.5
	Range	28.5 to 6000.0	7.7 to 2036.5	3.0 to 3176.2
Month 9	n observations	27	23	25
	Mean	1283.28	535.86	1005.42
	SD	1935.89	664.82	1397.90
	Median	492.17	146.69	420.66
	Range	6.5 to 6000.0	5.6 to 2077.1	0.3 to 6000.0
Month 12	n observations	20	19	21
	Mean	1479.88	596.23	1050.19
	SD	2130.61	950.16	1177.97
	Median	421.45	172.29	637.34
	Range	35.2 to 6000.0	4.8 to 3652.5	0.3 to 4826.7

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: ng/mL

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.5.1.1, 14.3.4.5.1.2, 14.3.4.5.1.3

2.7.6.5.3.3.6.4　骨関連腫瘍マーカー：骨型 ALP、血清 CTX-I

各時点の骨型 ALP 及び血清 CTX-I の推移を表 2.7.6.5- 52 及び表 2.7.6.5- 53 に示す。

試験期間内での値は、概して 55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群と比べて、28kBq/kg 群で高かった。骨型 ALP はすべての群で大きく減少し、その減少は 55kBq/kg 群及び 88kBq/kg 群でより顕著であった。総 ALP の変化率は骨型 ALP の変化率と同様の推移を示した。

表 2.7.6.5- 52 骨型 ALP の推移 (SAF)

		Dose group		
Time point	Statistics	28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	40	39	41
	Mean	139.36	96.39	114.90
	SD	178.88	123.58	157.30
	Median	73.13	39.47	46.90
	Range	13.6 to 989.1	11.0 to 522.8	5.4 to 749.6
Week 4	n observations	39	38	41
	Mean	113.71	52.68	65.87
	SD	155.94	69.69	92.79
	Median	48.47	26.35	24.17
	Range	11.9 to 768.7	7.7 to 369.0	4.7 to 383.0
Week 7	n observations	39	37	38
	Mean	122.62	48.16	58.07
	SD	131.61	56.64	87.95
	Median	72.57	22.59	21.63
	Range	9.9 to 598.3	8.8 to 289.6	5.6 to 467.3
Week 10	n observations	37	36	38
	Mean	89.08	39.34	38.24
	SD	95.82	81.03	59.10
	Median	39.75	20.16	13.83
	Range	8.7 to 385.0	7.4 to 495.7	3.4 to 310.3
Week 13	n observations	38	36	38
	Mean	106.78	39.78	44.25
	SD	120.37	40.45	67.92
	Median	57.53	27.98	15.52
	Range	9.3 to 561.2	7.6 to 172.3	4.7 to 357.9
Week 16	n observations	33	32	38
	Mean	89.87	25.05	35.83
	SD	101.34	30.73	55.04
	Median	67.43	16.76	12.20
	Range	9.5 to 449.9	5.9 to 175.8	4.4 to 258.3
Week 19	n observations	32	32	33
	Mean	111.56	34.53	34.59
	SD	133.56	46.01	41.41
	Median	66.51	19.77	15.12
	Range	9.1 to 537.4	6.1 to 259.4	5.0 to 167.6
Week 24	n observations	29	31	32
	Mean	132.06	41.03	58.29
	SD	152.28	45.43	85.60
	Median	73.43	22.22	23.97
	Range	10.8 to 514.5	8.5 to 207.9	6.8 to 407.3
Month 9	n observations	27	22	25
	Mean	116.98	44.47	81.01
	SD	117.32	35.82	106.60
	Median	86.35	32.89	36.54
	Range	14.3 to 489.6	8.8 to 157.0	7.6 to 440.0
Month 12	n observations	20	18	21
	Mean	103.81	46.52	76.51
	SD	95.67	34.18	94.56
	Median	52.76	30.93	26.33
	Range	11.2 to 337.5	14.2 to 135.6	5.5 to 397.8

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: ng/mL

Source 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.5.2.1, 14.3.4.5.2.2, 14.3.4.5.2.3

表 2.7.6.5- 53　血清 CTX-I の推移（SAF）

Time point	Statistics	Dose group		
		28 kBq/kg	55 kBq/kg	88 kBq/kg
Baseline	n observations	40	39	41
	Mean	1.25	1.02	0.95
	SD	0.92	0.85	0.86
	Median	1.01	0.84	0.64
	Range	0.1 to 4.9	0.0 to 4.1	0.1 to 3.6
Week 4	n observations	40	37	41
	Mean	1.21	1.14	0.88
	SD	0.96	1.44	0.91
	Median	0.84	0.78	0.49
	Range	0.1 to 5.4	0.0 to 8.1	0.1 to 4.1
Week 7	n observations	37	37	39
	Mean	1.26	1.16	0.89
	SD	0.92	1.19	0.89
	Median	0.89	0.87	0.69
	Range	0.2 to 4.8	0.1 to 5.4	0.1 to 5.0
Week 10	n observations	37	36	39
	Mean	1.32	0.89	0.81
	SD	1.14	1.00	0.96
	Median	0.92	0.63	0.46
	Range	0.1 to 6.5	0.1 to 5.3	0.1 to 5.0
Week 13	n observations	37	35	38
	Mean	1.38	1.10	0.85
	SD	1.23	1.17	0.96
	Median	1.14	0.80	0.51
	Range	0.1 to 7.3	0.1 to 4.7	0.1 to 4.9
Week 16	n observations	32	32	38
	Mean	1.32	0.86	0.71
	SD	1.34	1.10	0.68
	Median	1.04	0.57	0.49
	Range	0.1 to 7.7	0.1 to 5.6	0.1 to 3.5
Week 19	n observations	32	32	34
	Mean	1.29	0.82	0.62
	SD	0.99	0.77	0.47
	Median	0.91	0.57	0.50
	Range	0.1 to 4.5	0.1 to 3.7	0.1 to 2.1
Week 24	n observations	28	31	32
	Mean	1.50	0.70	0.79
	SD	1.45	0.63	0.78
	Median	1.06	0.55	0.48
	Range	0.1 to 7.7	0.1 to 3.4	0.1 to 3.6
Month 9	n observations	26	23	25
	Mean	1.65	0.71	0.81
	SD	1.83	0.60	0.77
	Median	1.14	0.52	0.40
	Range	0.2 to 8.9	0.1 to 2.7	0.1 to 2.9
Month 12	n observations	19	19	21
	Mean	1.17	0.89	0.86
	SD	0.97	0.78	0.80
	Median	0.93	0.69	0.64
	Range	0.3 to 4.1	0.1 to 3.2	0.1 to 3.0

SAF: safety analysis set, SD: Standard deviation

Unit: ng/mL

Source: 5.3.4.2.1 A58308/Table 14.3.4.5.3.1, 14.3.4.5.3.2, 14.3.4.5.3.3

2.7.6.5.3.3.7 バイタルサイン及びその他の安全性項目

理学的検査、ECOG-PS 及び病変の広がり程度の変化、並びに病勢進行が認められた被験者の割合について、安全性の懸念はなかった。

2.7.6.5.3.3.8 晩期毒性

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨悪性腫瘍、又はその他の重篤な疾患などは観察されず、晩期毒性を示す所見は認められなかった。

被験者の 1 例（被験者番号 208）は遠隔転移を伴う原発不明の扁平上皮癌により死亡した。本事象の発現は BAY 88-8223 の初回投与から 1 ヵ月後であり、死亡日は初回投与から 3.5 ヵ月後であった。BAY 88-8223 による放射性毒性が原因で生じた可能性は低いと考える。

2.7.6.5.4 結論

本試験の主要目的は骨転移を有する CRPC 患者を対象に、BAY 88-8223 を異なる 3 用量で反復投与したときの PSA の奏効率を比較することであった。試験の結果、PSA の奏効率には統計学的に有意な用量反応性があることが示された。また、PSA の奏効までの期間においても、統計学的に有意な用量反応性が認められた。骨型 ALP の奏効率は、PSA の奏効率よりも高く、用量反応性が認められ、骨転移を有する前立腺癌に特異的な BAY 88-8223 の作用機序を裏付けるものであった。疼痛に対して奏効を示した被験者の割合は、28kBq/kg 群（33.3～60.0%）及び 88kBq/kg 群（48.3～60.7%）と比較し、55kBq/kg 群（60.0～75.0%）で一貫して高かった。

BAY 88-8223 の 88kBq/kg までの用量で 3 回までの投与における忍容性は良好であり、進行した前立腺癌の被験者における有害事象の発現プロファイルは予想されたものであり、明確に用量依存的に発現が増加した有害事象は認められなかった。白血球数減少及び血小板数減少（これらは用量制限毒性ではない）が BAY 88-8223 投与後に認められた。これらは軽度なものであり、治験薬投与期間の完了後、ベースライン値近くまで回復していたが、BAY 88-8223 投与に関連した変化が最もよくみられたものと考えられた。また、ヘモグロビンの緩やかな減少がすべての投与群で認められ、88kBq/kg 群で他の群に比べて減少の程度が大きい傾向がみられたが、全体的にベースラインから第 24 ヵ月までの変化率は小さかった。

本試験において、BAY 88-8223 は骨転移を有する CRPC 患者に有用であり、かつ忍容性は良好であることが示された。BAY 88-8223 が骨型 ALP に対して顕著に作用することは、転移性の骨疾患に対し強い効果を有することを示している。PSA の奏効が用量に依存することが確認されたものの、骨型 ALP に比べ、PSA の奏効が低かったのは、おそらく血清 PSA が総腫瘍量を反映していることに起因しており、このことから、BAY 88-8223 が骨外病変に対して効果を示すことは期待できないことが予想される。骨転移を有する CRPC 患者の骨病変が生存と強く関連していることより、今回得られたデータから、BAY 88-8223 が本試験と同様な対象患者集団に対して OS の延長効果を示すことが期待された。