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）

参照項目：5.3.5.1.7 A58313

本 2.7.6.9 では、試験 BC1-02 の追跡調査期間における治験薬投与後の第 12 ヵ月以降第 24 ヵ月の来院時までに得られた結果を示す。

2.7.6.9.1 試験計画の概要

<table>
<tr><td colspan="2">試験の標題：有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象とした BAY 88-8223 反復投与時の有効性を評価する、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅱ相試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験調整医師：Sten Nilsson, MD, PhD, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：11 施設、3 ヵ国（スウェーデン、ノルウェー、英国）</td></tr>
<tr><td>試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2004 年 2 月
最後の被験者の最終投与日：2005 年 7 月 27 日
最後の被験者の 24 ヵ月追跡調査の完了日（データカットオフ）：2007 年 5 月</td><td>開発のフェーズ：
第Ⅱ相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間の以下の項目について検討する。
• 全生存期間（OS）
• 晩期毒性
• 治験薬と関連のある有害事象
• 臨床検査値</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験方法：
2.7.6.8.1 参照。
追跡調査期間では、OS の調査を重視し、晩期毒性の検討を行い、治験薬と関連のある有害事象及び臨床検査値についても検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験薬：
12 ヵ月報告書と同一（2.7.6.8.1 参照）。
第 12 ヵ月から第 24 ヵ月までの追跡調査期間で新たな治験薬の投与は計画していなかった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">対照薬：
12 ヵ月報告書と同一（2.7.6.8.1 参照）</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断と選択基準：
12 ヵ月報告書と同一（2.7.6.8.1 参照）</td></tr>
<tr><td colspan="2">有効性の評価項目：
OS</td></tr>
<tr><td colspan="2">安全性の評価項目：
• 晩期毒性
• 治験薬と関連のある有害事象
• 臨床検査値</td></tr>
</table>

被験者数：

	BAY 88-8223	プラセボ
計画時	30	30
安全性解析対象集団（SAF）	33	31
最大の解析対象集団（FAS）	33	31
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）	31	27

被験者数の設定根拠
12ヵ月報告書と同一（2.7.6.8.1参照）

解析方法：
有効性の解析はPPS及びFASを用いて実施した。第12ヵ月から第24ヵ月の期間に得られたデータの解析は、以下の2種類のデータに対応する方法を用いて実施した。第12ヵ月から第24ヵ月の期間にいかなる逸脱が発生したとしても、解析データセットの変更は行わなかった。
Time-to-event型データ
有効性の評価項目である「OS」について、下記仮説を検定した。
H_0：2種類の治療法の生存時間分布は同一である。
H_1：2種類の治療法の生存時間分布は同一ではない。
帰無仮説の検定には、Log-rank検定を用いた。観察例数、平均値、標準偏差（SD）、最小及び最大値、中央値、第1及び第3四分位数（中央値、第1及び第3四分位数にはKaplan-Meier推定値を用いる）を算出し、打ち切り例数も表示した。施設別及び全体で、群ごとに表示を行い、更にグラフによる提示も行った。
臨床検査値の連続又は整数データ
特に血小板、好中球、白血球、及びヘモグロビンに着目した。これらに関し、第52週から第104週の期間における最下点の要約統計量を提示し、両群間で比較した。
下記仮説を検定した。
H_0：2種類の治療法のデータ分布は同一である。
H_1：2種類の治療法のデータ分布は異なる。
帰無仮説の検定には、施設／国で層別したWilcoxonの順位和検定を用いた。

2.7.6.9.2 試験方法

第12ヵ月から第24ヵ月までの期間に新たな治験薬の投与は計画していなかった。

2.7.6.9.2.1　試験のフローチャートと評価スケジュール

12ヵ月報告書と同一（2.7.6.8.2.3参照）。

2.7.6.9.3 成績

2.7.6.9.3.1　試験対象集団

2.7.6.9.3.1.1　被験者の内訳

合計64例が組入れられ、33例がBAY 88-8223群に、31例がプラセボ群に無作為に割付けられ、治験薬の投与を受けた。

割付けられた64例のうち31例（48%）が第12ヵ月の追跡調査来院を完了した。完了した被験者の割合は、BAY 88-8223群（19／33例、58%）がプラセボ群（12／31例、39%）よりも高かった。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間における被験者の内訳を表 2.7.6.9- 1 に示す。この期間に、各群 9 例、計 18 例が試験を中止した（BAY 88-8223 群：9／33 例、27%、プラセボ群：9／31 例、29%）。両群で最も多かった中止理由は死亡であった（BAY 88-8223 群：8／33 例、24%、プラセボ群：8／31 例、26%）。BAY 88-8223 群の 1 例が治療成績不良のために試験を中止し、プラセボ群の 1 例が臨床的病勢進行のために試験を中止した。

表 2.7.6.9- 1　被験者の内訳（第 12 ヵ月から第 24 ヵ月）

Number (%) of patients	BAY 88-8223		Placebo	
Baseline	33	(100)	31	(100)
Completed				
12 months visit	19	(58)	12	(39)
18 months visit	13	(39)	5	(16)
24 months visit	10	(30)	3	(10)
Reason for withdrawal, 12 to 24 months	9	(27)	9	(29)
Death	8	(24)	8	(26)
Bad performance	1	(3)	0	
Clinical progression	0		1	(3)
Alive*at				
12 months	19	(58)	14	(45)
18 months	15	(45)	8	(26)
24 months	10	(30)	4	(13)

* Information about survival was collected also for withdrawn patients; thus, more patients may be alive than those completing the visit.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Table 14.1.1.1, 14.2.9.4, 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 1, 5, Appendix 3 List 7

2.7.6.9.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。

2.7.6.9.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

解析対象集団は 12 ヵ月報告書と同一（2.7.6.8.3.1.3 参照）。

2.7.6.9.3.1.4　被験者背景

2.7.6.9.3.1.4.1　人口統計学的特性及びベースラインの特性

試験対象集団全体の人口統計学的特性及びベースラインにおける特定の臨床検査値は 12 ヵ月報告書（2.7.6.8.3.1.4.1）を参照。

第 12 ヵ月に生存していた被験者（FAS）における人口統計学的特性及びベースラインの特定の臨床検査値を表 2.7.6.9- 2 に示す。平均年齢は BAY 88-8223 群（19 例）で 71.8 歳、プラセボ群（14 例）で 69.8 歳であり、両群でほぼ同程度であったが、BAY 88-8223 群では 75 歳以上の被験者の割合が高く〔BAY 88-8223 群：8 例（42%）、プラセボ群：2 例（14%）〕、また、body mass index（BMI）が 30kg/m^2 以上の被験者の割合が高かった〔BAY 88-8223 群：7 例（37%）、プラセボ群：3 例（21%）〕（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 2 Table 1）。過半数の被験者でベ

ースラインの Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）が 1 であった〔BAY 88-8223 群：13 例（68%）、プラセボ群：9 例（64%）〕。

表 2.7.6.9- 2　人口統計学的特性及びベースラインにおける臨床検査値（第 12 ヵ月に生存していた被験者、FAS）

Variable		BAY 88-8223	Placebo
Number (unless otherwise stated)		19	14
Age (years)	Mean (SD)	71.8 (6.8)	69.8 (5.5)
	Median	71	70
	Range	57 to 81	60 to 79
Weight (kg)	Mean (SD)	86.1 (13.9)	86.0 (11.0)
	Median	86	87
	Range	65 to 109	70 to 107
Body mass index (kg/m^2)	Mean (SD)	28.1 (4.7)	27.6 (3.0)
	Median	27	28
	Range	22 to 38	22 to 33
ECOG Performance Status	0	5 patients, 26%	4 patients, 29%
	1	13 patients, 68%	9 patients, 64%
	2	1 patient, 5%	1 patient, 7%
Haemoglobin (g/L)	Mean (SD)	128.42 (9.00)	130.50 (13.35)
	Median	129.0	130.5
	Range	110.0 to 153.0	105.0 to 149.0
Albumin (g/L)	Mean (SD)	39.53 (3.99)	40.54 (3.49)
	Median	40.0	41.0
	Range	28.0 to 44.0	36.0 to 47.0
LDH (U/L)	Number	16	14
	Mean (SD)	364.81 (171.29)	522.50 (321.31)
	Median	357.0	416.0
	Range	156.0 to 745.0	180.0 to 1284.0
Total ALP (U/L)	Mean (SD)	303 (349)	426 (476)
	Median	165	247
	Range	80 to 1462	51 to 1590
Bone-ALP (ng/mL)	Mean (SD)	71.0 (94.6)	105.3 (124.7)
	Median	31	62
	Range	13 to 419	11 to 413
Extent of disease grading: number skeletal metastases (patients)	1: <6	8 42%	4 29%
	2: 6 to 20	6 32%	7 50%
	3: >20	4 21%	3 21%
	4: Superscan	1 5%	0
PSA at baseline (ng/mL)	Mean (SD)	355.3 (616.8)	566.2 (691.6)
	Median	88	276
	Range	10 to 2370	47 to 2427
	≥ 20	17 patients, 89%	14 patients, 100%
Pain severity index	Mean (SD)	4.053 (1.792)	3.107 (1.365)
	Median	3.75	3.38
	Range	1.50 to 7.75	0.75 to 5.25

SD: standard deviation, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, PSA: prostate specific antigen

Source: 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 2 Table 1 to 10

2.7.6.9.3.1.4.2　併用療法

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月では、前立腺癌に対する治療のみを記録した。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月における前立腺癌に対する治療を表 2.7.6.9- 3 に示す。鎮痛剤とコルチコステロイドの使用は、該当する調査期間中に報告されなかった。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間にドセタキセルの治療を受けた被験者は、BAY 88-8223 群で 4 例（26.7%）、プラセボ群で 1 例（16.7%）であった。

1 例（被験者番号 901）は、本試験の追跡調査期間中に、他の 2 つの臨床試験に参加していた。1 つは本試験の初回投与後 76.9 週に参加した BAY 88-8223 以外の治験薬の臨床試験（試験 CP7587）であった。もう 1 つは BAY 88-8223 の別の臨床試験（試験 BC1-04）であり、本試験の初回投与後 96.7 週～102.7 週に BAY 88-8223 が 3 回投与された。

表 2.7.6.9- 3　第 12 ヵ月から第 24 ヵ月までの前立腺癌に対する治療：各期間に各治療を 1 回以上受けた被験者数（第 12 ヵ月以降のデータを有していた被験者、FAS）

Time of starting	Month 12 to 18				After Month 18			
Treatment group	BAY 88-8223		Placebo		BAY 88-8223		Placebo	
Radiotherapy								
Number*	14		8		12		3	
Radiotherapy (EBRT)	4	28.6%	5	62.5%	3	25.0%	1	33.3%
Systemic radiotherapy, strontium	1	7.1%			1	8.3%		
Medical therapy								
Number*	15		7		13		6	
Cytotoxic chemotherapy								
Cyclophosphamide	1	6.7%						
Docetaxel	4	26.7%					1	16.7%
Drugs affecting bone structure and mineralisation	2	13.3%			1	7.7%		
Zoledronic acid								
Hormones and related agents	3	20.0%	1	14.3%				
Goserelin	1	6.7%						
Megestrol acetate	2	13.3%	1	14.3%				
Anti-androgens								
Bicalutamide	1	6.7%			1	7.7%		
Other								
Investigational drug	1	6.7%			1	7.7%		

EBRT: external beam radiation therapy

* Based on number of patients with a visit or with data in the relevant time period; a patient could have data in some but not other categories, e.g., for radiotherapy but not medical therapy.

Source: 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 15, 17

2.7.6.9.3.1.5　治験薬の投与状況

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月までの期間で新たな治験薬の投与は計画していなかった。しかし、1 例がこの期間中に BAY 88-8223 の他の臨床試験に参加し、投与を受けた（2.7.6.9.3.1.4.2 参照）。

2.7.6.9.3.2　有効性の結果

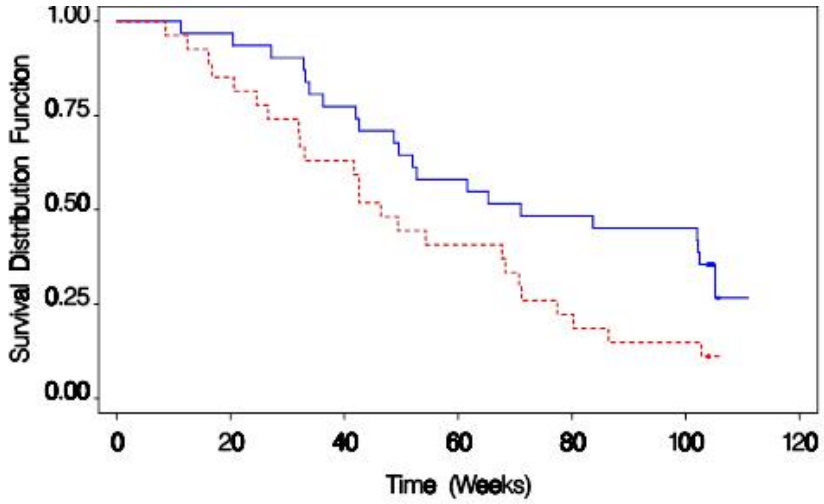
2.7.6.9.3.2.1　OS

第 24 ヵ月までに死亡した被験者（FAS）は、BAY 88-8223 群で 23 例（70%）、プラセボ群で 27 例（87%）であった（BAY 88-8223 群の 1 例は初回投与から 105.1 週後に死亡したが、第 24 ヵ月までの死亡例に含めた）。第 24 ヵ月の時点で生存していた被験者は、BAY 88-8223 群で 10 例（30%）、プラセボ群で 4 例（13%）であった。この生存例には、死亡以外の理由で試験を中止した被験者の打ち切り例も含まれていた（5.3.5.1.7　A58313/Appendix 1 Table 5）。

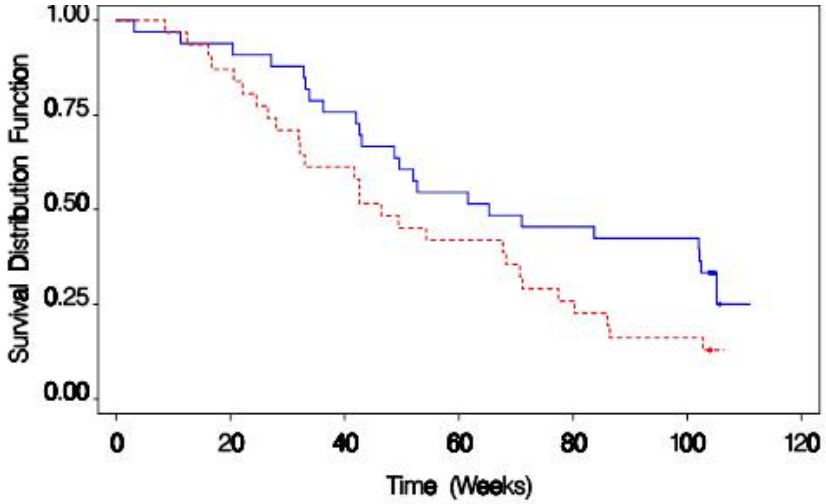
第 24 ヵ月までのいずれかの時点の死亡で最も多く報告された死因は病勢進行であり、BAY 88-8223 群で 16 例（死亡例の 70%、被験者の 48%）、プラセボ群で 23 例（死亡例の 85%、被験者の 74%）にみられた。

OS（PPS、FAS）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.9- 1 に、Kaplan-Meier 推定値を含む記述統計量を表 2.7.6.9- 4 に示す。PPS での OS の中央値は、プラセボ群で 46.4 週、BAY 88-8223 群で 71.0 週であり（p＝0.0254）、FAS での OS の中央値は、プラセボ群で 46.4 週、BAY 88-8223 群で 65.3 週であった（p＝0.0556）。BAY 88-8223 の投与により OS の中央値が延長した。

Per-protocol Set



Full Analysis Set



Y-axis: Proportion of patients who have not yet died

BAY 88-8223 Group: ——————

Placebo Group: - - - - - - - -

Note　observations censored at 24 months.

Source: 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 4

図 2.7.6.9- 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（PPS、FAS）

表 2.7.6.9- 4　OS の要約（FAS、PPS）

Data set		BAY 88-8223	Placebo	p-value*
FAS	Number	33	31	0.0556
	N obs	23	27	
	Median (week)	65.3	46.4	
	N Censored (%)	10 (30.3%)	4 (12.9%)	
PPS	Number	31	27	0.0254
	N obs	21	24	
	Median (week)	71.0	46.4	
	N Censored (%)	10 (32.3%)	3 (11.1%)	

FAS: full analysis set, PPS: per protocol set, obs: observation

Note　observations censored at 24 months.

* Log-rank test

Source: 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 2, 3

共変量〔ヘモグロビン、乳酸脱水素酵素（LDH）、アルブミン、総アルカリホスファターゼ（ALP）、前立腺特異抗原（PSA）、ECOG-PS 及び年齢のベースライン値〕で調整した OS のハザード比（プラセボ群／BAY 88-8223 群）は、PPS では 2.249〔95%信頼区間（CI）：1.175～4.31、p＝0.014〕、FAS では 2.103（95％CI：1.140～3.88、p＝0.017）であった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 16.1.9）。

BAY 88-8223 群の 4 例（被験者番号 510、601、703 及び 901）及びプラセボ群の 1 例（被験者番号 701）が、第 12 ヵ月から第 24 ヵ月までの期間にドセタキセルの治療を受けた。被験者番号 901 は本試験以外の他の 2 つの臨床試験に参加していた。これらの 5 例の被験者はすべて、初回投与の 2 年後である追跡調査期間終了時に生存していた。

初回投与から第 24 ヵ月までの全期間で、ドセタキセルの治療を受けた被験者は、BAY 88-8223 群で 5 例、プラセボ群で 3 例であった。ドセタキセルの治療時期は、BAY 88-8223 群の 5 例中 4 例が第 60 週以降の本試験の終盤に投与されていた。したがって、OS における BAY 88-8223 の好ましい結果は、ドセタキセルの治療による影響を受けたものではないと考えられた。また、この見解は、ドセタキセルの治療を開始した時点で打ち切った場合の OS の中央値の群間差が、もとの解析と比較しても十分に大きかったことからも支持された（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 16.1.9）。

2.7.6.9.3.2.2　有効性の結論

第 24 ヵ月（第 104 週）の時点で生存していた被験者（FAS）は、BAY 88-8223 群で 10 例（30%）、プラセボ群で 4 例（13%）であった（BAY 88-8223 群の 1 例は初回投与から 105.1 週後に死亡したが、第 24 ヵ月までに死亡した被験者に含めた）。

PPS では、BAY 88-8223 の投与により OS の中央値が延長し、プラセボ群で 46.4 週、BAY 88-8223 群で 71.0 週であった（p＝0.0254）。FAS では、OS の中央値はプラセボ群で 46.4 週、BAY 88-8223 群で 65.3 週であった（p＝0.0556）。共変量のベースライン値で調整した OS のハザード比（プラセボ群／BAY 88-8223 群）は、PPS では 2.249（95%CI：1.175～4.31、p＝0.014）、FAS では 2.103（95%CI：1.140～3.88、p＝0.017）であった。

2.7.6.9.3.3　安全性の結果

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間では、死亡（死亡率）及び晩期毒性の可能性のある所見（白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍、及びその他の所見）に関する情報が報告された。その他の有害事象は、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した場合にのみ報告された。

2.7.6.9.3.3.1　有害事象の要約

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に、治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった。BAY 88-8223 群で 19 例中 9 例が死亡し、プラセボ群で 14 例中 10 例が死亡した。BAY 88-8223 群の 3 例が二次がん（直腸癌、膵癌、膀胱癌、各 1 例）を発現した。

2.7.6.9.3.3.2　死亡

第 24 ヵ月までに死亡した被験者（FAS）は、BAY 88-8223 群で 23 例（70%）、プラセボ群で 27 例（87%）であった（BAY 88-8223 群の 1 例は初回投与から 105.1 週後に死亡したが、第 24 ヵ月までに死亡した被験者に含めた）。

2.7.6.9.3.3.2.1　第 12 ヵ月までの死亡

第 12 ヵ月までに死亡した被験者は、BAY 88-8223 群で 14 例（42%）、プラセボ群で 17 例（55%）であり、これらについては 12 ヵ月報告書に示した（2.7.6.8.3.3.3 参照）。この期間中に最も多く報告された死因は病勢進行であり、BAY 88-8223 群で 10 例（30%）、プラセボ群で 14 例（45%）にみられた。

2.7.6.9.3.3.2.2　第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間の死亡

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に死亡した被験者は、BAY 88-8223 群で 9／19 例（47%）、プラセボ群で 10／14 例（71%）であった。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に認められたすべての死亡例の死因を表 2.7.6.9- 5 に示す。この一覧表には、死亡以外の理由で試験を中止した後に死亡した被験者も含まれており、死亡の総数は、被験者の内訳（表 2.7.6.9- 1）で示した死亡による試験中止例よりも多くなっている。

表 2.7.6.9- 5 第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に認められた死亡

Patient number	Week of death*	Cause of death	Site(s) of metastases	Relation to study drug
BAY 88-8223				
603	52.7	Myocardial infarction		No
506	61.6	Disease progression	Skeletal	No
508	65.3	Disease progression	Skeletal	No
305	71.0	Disease progression	Skeletal	No
105	83.7	Disease progression & pancreas cancer	Skeletal; liver	No
204	102.0	Disease progression	Skeletal	No
515	102.1	Disease progression & pneumonia	Skeletal	No
805	102.4	Bronchopneumonia		No
402	105.1†	Cerebral vascular infarction		No
Placebo				
507	54.3	Disease progression	Skeletal	No
554	67.7	Disease progression	Skeletal	No
806	68.3	Disease progression	Skeletal	No
101	70.7	Disease progression	Skeletal; liver	No
804	71.1	Disease progression, carcinomatosis	Skeletal	No
401	77.4	Disease progression	Skeletal	No
551	80.3	Disease progression	Skeletal; liver; lung	No
604	86.0	Not known		Missing
807	86.4	Not known		Missing
512	102.7	Disease progression	Skeletal	No

Note disease progression = progression of metastatic prostate cancer; sites of metastasis are listed where reported as cause of death. All patients had skeletal metastases as an inclusion criterion.

* Relative to 1st injection of study medication

† Greater than 24 months but included in this report

Source: 5.3.5.1.7 A58313/Appendix 3 List 3

2.7.6.9.3.3.2.3 第 24 ヵ月までの死亡のまとめ

第 24 ヵ月までの期間中の、すべての死亡の死因の要約を表 2.7.6.9- 6 に示す。なお、本試験への無作為割付け時に、すべての被験者が骨転移を有していたが、本表には治験責任（分担）医師が死因として判定した骨転移の増悪のみを示す。

第 24 ヵ月までに死亡した被験者は、BAY 88-8223 群で 23／33 例（70%）、プラセボ群で 27／31 例（87%）であった。最も多く報告された死因は病勢進行であり、BAY 88-8223 群で 16 例（死亡例の 70%、被験者の 48%）、プラセボ群で 23 例（死亡例の 85%、被験者の 74%）にみられた。

病勢進行以外の死因として 2 例以上に認められたものは、肺炎が BAY 88-8223 群で 4 例、プラセボ群で 1 例、心筋梗塞が BAY 88-8223 群で 2 例（治験薬の初回投与から 3.1 週後及び 52.7 週後に死亡と報告）、プラセボ群で 0 例であり、その他の死因による死亡例数はいずれも 1 例のみであった。治験薬と関連があると判断された死亡はなく、1 例（BAY 88-8223 群）で関連性不明

と判断された。この 1 例は、被験者番号 206（肺炎及び敗血症に起因すると考えられる心房細動）で治験薬投与期間中に死亡しており、詳細は 12 ヵ月報告書に示した（2.7.6.8.3.3.3 参照）。

報告された死因をまとめると、BAY 88-8223 群で病勢進行 16／33 例（48.5%）、肺炎 3／33 例（9.1%）、心筋梗塞 2／33 例（6.1%）、脳梗塞 1／33 例（3.0%）、肺炎及び敗血症に起因する心房細動 1／33 例（3.0%）、肝不全 1／33 例（3.0%）、膵癌 1／33 例（3.0%）及び膀胱タンポナーデ 1／33 例（3.0%）であり、プラセボ群で病勢進行 23／31 例（74.2%）、発熱を伴う感染 1／31 例（3.2%）、肺炎 1／31 例（3.2%）、敗血症及び肺水腫 1／31 例（3.2%）、並びに大動脈瘤破裂疑い 1／31 例（3.2%）であった。このうち BAY 88-8223 群の肺炎及び敗血症に起因する心房細動 1 例は、治験薬との関連性が否定されなかった。プラセボ群では治験薬との関連性が否定されなかった死亡例はなかった。

表 2.7.6.9- 6　第 24 ヵ月までに認められた死亡の死因（FAS）

	BAY 88-8223		Placebo	
Number of patients	33		31	
Number of deaths	23	70%	27	87%
Progression of metastatic cancer* (% of total deaths)	16	70%	23	85%
Skeletal metastases	15	65%	22	81%
Liver metastases	2	9%	2	7%
Lung metastases			2	7%
Other (patient number; % of total deaths)	10	43%	4	15%
Cerebral vascular infarction	1 (402)	4%		
Coronary incompensation, atrial fibrillation probably due to pneumonia and sepsis	1 (206)	4%		
Liver insufficiency	1 (405)	4%		
Infection with fever			1 (505)	4%
Myocardial infarction	2 (552, 603)	9%		
Pancreas cancer	1 (105)	4%		
Pneumonia/bronchopneumonia	3 (515,803,805)	13%	1 (103)	4%
Sepsis and pulmonary edema			1 (205)	4%
Suspected rupture of aortic aneurysm			1 (404)	4%
Urinary bladder tamponade	1 (514)	4%		
Not known			2 (604, 807)	7%

CRF: case report form

Patients may have had more than one cause of death, e.g., Progression of metastatic cancer and Other. Thus, the number of causes of death exceeds the number of deaths.

* Two patients, Patient 702 (BAY 88-8223 Group) and Patient 602 (Placebo Group) had evidence of progression of metastatic cancer documented, but kind of metastases not recorded in the CRF. All patients with liver and lung metastases also had skeletal metastases crossed as cause of death.

Source: 5.3.5.1.6 A58302/Listing 16.2.1, 5.3.5.1.7 A58313/ text Table 7

2.7.6.9.3.3.3　重篤な有害事象

該当なし

2.7.6.9.3.3.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.9.3.3.5　晩期毒性

晩期毒性のエビデンスについて、被験者を綿密にモニタリングした。白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、又は原発性骨腫瘍は報告されなかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 19）。

治験責任（分担）医師は、その他の問題のある所見についても報告することとなっていた。BAY 88-8223 群では、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月の来院時に 3 例で新規の事象として膀胱表在性乳頭状移行上皮癌、膵癌及び肺塞栓症が報告された（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 20, 21, 22）。

プラセボ群では、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月の来院時に 1 件の新規の事象が報告され、初回投与から 57.1 週後に「心臓疾患を伴う糖尿病」と診断された（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 20, 21, 22）。

2.7.6.9.3.3.6　臨床検査値

2.7.6.9.3.3.6.1　血液学的検査

両群間の経時的な比較では、中止例数の差が結果に影響することに注意する必要がある。特にプラセボ群では、第 18 ヵ月の検査値を有する被験者数は 5 例、第 24 ヵ月では 3 例であり、記述統計量は慎重に解釈する必要がある。更に、本患者集団は重篤な疾患を有し、他の治療薬も併用しているため、試験期間中の検査値が変動し、平均値に影響し、SD が大きくなる可能性がある。したがって、経時的な臨床検査値の変動については、中央値を用いて検討した。

2.7.6.9.3.3.6.1.1　赤血球に関連する臨床検査項目

両群共に、ヘモグロビンの中央値は経時的に減少する傾向がみられた。ヘモグロビンの第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月のベースラインからの変化量の中央値は、BAY 88-8223 群でそれぞれ－14.0g/L 及び－17.5g/L であり、プラセボ群でそれぞれ－17.0g/L 及び－13.0g/L であった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 23、24）。ベースラインが基準値を下回る被験者、及び基準値範囲内から基準値未満にシフトする被験者の割合が高かったため、第 24 ヵ月では両群のほとんどすべての被験者が基準値未満となったが、両群間で明らかな不均衡はみられなかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 82）。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間におけるヘモグロビンの最下点の実測値の解析では、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（中央値：BAY 88-8223 群 118.0g/L、プラセボ群 110.5g/L、p＝0.750）（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 80）。ヘマトクリットの変化は、ヘモグロビンの変化と同様な推移を示した（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 25、26、83）。しかし、赤血球数の変化量は BAY 88-8223 群でやや大きかった。赤血球数の第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月のベースラインからの変化量の中央値は、BAY 88-8223 群でそれぞれ－0.6×10^{12}/L 及び－0.8×10^{12}/L、プラセボ群でそれぞれ－0.3×10^{12}/L 及び－0.4×10^{12}/L であった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 27、28、76、84）。

2.7.6.9.3.3.6.1.2　白血球に関連する臨床検査項目

総白血球数、好中球数、好酸球数、又は好塩基球数の各臨床検査項目において経時的変化及び各評価時点での群間差に一貫した傾向は認められなかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 29、30、33、34、39、40、41、42、85、87、90、91）。第12ヵ月から第24ヵ月の期間における最下点の実測値の解析では、好中球数（中央値：BAY 88-8223 群 4.5×10^9/L、プラセボ群 4.3×10^9/L、p＝0.709）又は総白血球数（中央値：BAY 88-8223 群 7.1×10^9/L、プラセボ群 5.8×10^9/L、p＝0.817）に統計学的に有意な群間差は認められなかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 80）。リンパ球数の中央値は、両群でベースラインと比較して第18ヵ月及び第24ヵ月のどちらも減少し、基準値範囲内から基準値未満にシフトした被験者もいたが、両群間に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 35、36、88）。単球数は、BAY 88-8223群で経時的にわずかな減少がみられ（第18ヵ月：0.0×10^9/L、第24ヵ月：-0.1×10^9/L）、プラセボ群ではわずかな増加がみられたが（第18ヵ月：0.1×10^9/L、第24ヵ月：0.2×10^9/L）が、いずれの群でも基準値外へのシフトはほとんど認められなかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 37、38、89）。

2.7.6.9.3.3.6.1.3　血小板数

両群で、血小板数の中央値がベースラインよりも第18ヵ月及び第24ヵ月で減少する傾向がみられたが、一定の傾向はみられず、変化量の中央値は第18ヵ月ではBAY 88-8223 群（BAY 88-8223 群：-36.0×10^9/L、プラセボ群：0.0×10^9/L）で、第24ヵ月ではプラセボ群で大きかった（BAY 88-8223 群：-53.0×10^9/L、プラセボ群：-67.0×10^9/L）（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 31、32）。BAY 88-8223 群で基準値範囲内から基準値未満へシフトした被験者が少数みられた（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 86）。第12ヵ月から第24ヵ月の期間における血小板数の最下点の実測値の解析では、統計学的に有意な差は認められなかった（最下点の中央値：BAY 88-8223 群 222.5×10^9/L、プラセボ群 233.0×10^9/L、p＝0.851）（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 80）。

2.7.6.9.3.3.6.2　血液生化学的検査

BAY 88-8223 群では、総ALPは基準値に近く、ベースライン（中央値：117.0U/L）よりも低値で維持され、中央値（範囲、基準値を上回る被験者の割合）は、第18ヵ月で79.0U/L（41.0～114.0U/L、9％）、第24ヵ月で84.0U/L（30.0～271.0U/L、30％）であった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 71）。同様に、プラセボ群でも総ALPはベースライン（中央値738.0U/L）よりも低値であり、中央値（範囲、基準値を上回る被験者の割合）は、第18ヵ月で552.0U/L（78.0～2832.0U/L、50％）、第24ヵ月で487.0U/L（216.0～1056.0U/L、100％）であった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 72）。なお、プラセボ群では各時点で検査値を有する被験者が異なるため、測定値の解釈には留意すべきである。

肝機能検査及び腎機能検査を含むその他の血液生化学的検査のパラメータについて、両群間で意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 43～70、76、92～105）。

2.7.6.9.3.3.6.3　PSA

大多数の被験者で、第18ヵ月及び第24ヵ月のPSAは基準値を超えていた。中央値はBAY 88-8223 群（第18ヵ月で186.0ng/mL、第24ヵ月で96.0ng/mL）でプラセボ群（それぞれ1320.0ng/mL及び541.0ng/mL）と比較して低値であった。同様に、ベースラインからの変化量の中央値は、BAY 88-8223 群（第18ヵ月で41.7ng/mL、第24ヵ月で56.4ng/mL）でプラセボ群

（それぞれ 588.3ng/mL 及び 220.8ng/mL）より小さかった（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 73、74）。被験者数が少なく、一部の被験者は PSA に影響する可能性のある治験薬以外の治療を受けていたため、これらの長期データの解釈は難しい。

2.7.6.9.3.3.6.4　臨床的に意味がある個々の臨床検査値異常

2 件のヘモグロビン低値が、治験責任（分担）医師により臨床的に意味があると判断された。1 件は BAY 88-8223 群で、第 18 ヵ月に認められ（被験者番号 403、ヘモグロビン 90.00g/L）、もう 1 件はプラセボ群で第 24 ヵ月に認められた（被験者番号 503、ヘモグロビン 92.00g/L）。PSA の臨床的に意味がある異常変動が、BAY 88-8223 群で第 24 ヵ月に 1 件認められた（被験者番号 901、3320μg/L）（5.3.5.1.7 A58313/Appndix 3 Listing 10）。

すべての臨床検査の結果は、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード（Version 3.0）を用いて重症度が評価された。各期間内の最小値及び最大値のみを評価し、ベースライン値を考慮せず、観察された臨床検査値がベースラインからの変化を意味するかどうかの評価は行わなかった。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間において、CTCAE グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常が以下の 2 例で報告された。BAY 88-8223 群では、CTCAE グレード 4 のガンマグルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加が 1 例（被験者番号 703）で認められ、第 24 ヵ月のγ-GTP は 1085U/L であった（第 18 ヵ月は 118U/L）。プラセボ群では、第 18 ヵ月に CTCAE グレード 3 の低ナトリウム血症（128mmol/L）が 1 例（被験者番号 807）に認められた（5.3.5.1.7 A58313/Appendix 1 Table 77、78、79）。

2.7.6.9.3.3.7　安全性の結論

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間における安全性評価では、被験者の死亡率及び晩期毒性のエビデンスを重視した。データを入手できた被験者は、BAY 88-8223 群で 33 例中 19 例（58%）、プラセボ群で 31 例中 14 例（45%）であった。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間中、BAY 88-8223 群で 19 例中 9 例（47%）、プラセボ群で 14 例中 10 例（71%）の被験者が死亡した。全体として、治験薬の初回投与から第 24 ヵ月までの期間における死亡率は、プラセボ群（87%、27／31 例）の方が BAY 88-8223 群（70%、23／33 例）より高かった。両群共に、初回投与から 1 年後及び 2 年後のいずれの期間でも最も多く報告された死因は病勢進行であり、BAY 88-8223 群で 33 例中 16 例（48%）、プラセボ群で 31 例中 23 例（74%）にみられた。その他の死因は、この被験者集団で予測されたものと一致しており、死因として 2 例以上で報告されたのは、肺炎（BAY 88-8223 群 4 例、プラセボ群 1 例）及び心筋梗塞（BAY 88-8223 群 2 例、プラセボ群 0 例）であった。

白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、又は原発性骨腫瘍は報告されなかった。BAY 88-8223 群の被験者 3 例でその他の悪性腫瘍（直腸癌、膵癌、膀胱癌、各 1 例）が認められたが、プラセボ群では認められなかった。

臨床的に意味がある個々の臨床検査値異常の報告は少なく、BAY 88-8223 の投与との関連性を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.6.9.4 結論

12 ヵ月報告書において、前立腺癌が確認され、有痛性骨転移の症状緩和を目的とする放射線療法（EBRT）が適応となる被験者に対し、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週間ごとに 4 回静脈内投与した結果、安全性と忍容性が確認され、更に骨型 ALP 及び PSA を含む疾患のバイオマーカーの

減少も確認された。臨床評価項目〔症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間、疼痛レベル、Edmonton Symptom Assessment Scale（ESAS）、OS など〕に関して BAY 88-8223 群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差はみられなかった（共変量で調整した OS には有意な差があった）が、すべての評価項目でプラセボ群に比べて BAY 88-8223 群で治療上の有益性が上回る傾向が認められた。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間における結果は、12 ヵ月報告書の結果と矛盾がないものであり、BAY 88-8223 投与による OS の延長は、12 ヵ月時点の評価結果と比較して 24 ヵ月時点の評価結果で群間差が大きかった。FAS の被験者では、第 24 ヵ月の OS の中央値がプラセボ群では 46.4 週であったのに対して、BAY 88-8223 群では 65.3 週であった（Log-rank 検定、p＝0.0556）。臨床的に意味がある個々の臨床検査値異常の報告は少なく、BAY 88-8223 の投与との関連性を示すエビデンスは認められなかった。また、晩期毒性のエビデンスは認められなかった。

以上、第 24 ヵ月の追跡調査結果により、第 12 ヵ月時点でみられた OS の延長が確認され、良好な安全性プロファイルも確認された。

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）

参照項目：5.3.5.1.8 A58307

2.7.6.10.1 試験計画の概要

試験の標題：去勢抵抗性[a]前立腺癌患者を対象とし、有痛性骨転移の緩和を目的とした、BAY 88-8223 の二重盲検、用量反応、多施設共同、第Ⅱ相試験	
治験調整医師：Sten Nilsson, MD, PhD, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden	
実施医療機関：16 施設、4 ヵ国（スウェーデン、ドイツ、フランス、英国）	
試験期間： 最初の被験者の投与日：2005 年 5 月 30 日 最後の被験者の第 12 ヵ月追跡調査の完了日：2008 年 11 月 27 日	開発のフェーズ： 第Ⅱ相
目的： 主要目的 有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象とし、BAY 88-8223 の骨痛の緩和に対する用量反応性を検討する。 副次目的 安全性が許容される最も有効な用量を検討する。	
試験方法： 本試験は BAY 88-8223 の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験である。対象集団は、前立腺癌の多発性骨転移に起因する骨痛〔簡易疼痛調査（BPI：Brief Pain Inventory）の疼痛スコアの平均が 2 以上〕を有する患者とした。有痛部位の骨芽細胞性転移性病変及び骨芽細胞活性を確認するため、BAY 88-8223 投与前 6 週間以内に骨シンチグラフィーを実施した。本試験では治験実施計画書改訂 2 において、試験デザインを、乳癌及び前立腺癌患者を対象とした BAY 88-8223 110kBq/kg を評価する非盲検試験から、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした BAY 88-8223 の 4 段階の用量（6、28、55 及び 110kBq/kg）で評価する二重盲検、無作為化、用量検討試験に変更した。患者の組入れはすべて治験実施計画書改訂 2 後に行われた。 BAY 88-8223 投与予定日の少なくとも 1 週間前までに実施医療機関に来院（スクリーニング来院）し、同意取得及び適格性を確認した。 ベースライン期間：BAY 88-8223 投与前の 1 週間で、被験者はベースラインの鎮痛剤使用と疼痛評価〔視覚的アナログ尺度（VAS）で 24 時間ごとに測定〕に関する日誌の記入を行った。 治験薬投与日：ベースライン期間の終了時に、被験者は BAY 88-8223 投与のため実施医療機関に来院した。BAY 88-8223 投与前の評価を行い、その後、無作為割付けされた投与群の用量及び各被験者の体重に基づき BAY 88-8223 の投与量を算出し、緩徐に静脈内に単回投与した。 治験薬投与後期間（16 週間）：第 2、4、8、12 及び 16 週に来院し、疼痛（VAS 及び BPI を用いる）、鎮痛剤使用及び安全性の評価を行った。治験薬投与後期間中、被験者は疼痛日誌の記入を継続した。 追跡調査期間：第 16 週から第 24 ヵ月までを追跡調査期間とした。全被験者を対象に、第 6、9、12 及び 24 ヵ月に病勢進行、全生存期間（OS）及び晩期毒性を評価した。この期間に、治験責任（分担）医師の判断により BAY 88-8223 の 2 回目の投与（固定用量：55kBq/kg）を被験者に提案してもよいこととした。該当する場合、2 回目投与から 2 週間後及び 4 週間後に BPI による疼痛評価、臨床検査及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）〔又は	

[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）。

Karnofsky Performance Status（KPS）〕の評価を行った。なお、2回目投与から2週間後の評価は電話確認も可とした。
本試験は二重盲検試験であったが、最後の被験者の第16週までの治験薬投与後期間の終了時に無作為化コードが開示されたため、追跡調査期間に盲検が解除された。
本2.7.6.10では第12ヵ月の追跡調査来院時までの結果を示し、第12ヵ月以降第24ヵ月までの結果は2.7.6.11に示す。

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6、28、55又は110kBqを、緩徐に静脈内に単回投与する。
投与期間：
単回投与〔第16週から第24ヵ月までの追跡調査期間中、治験責任（分担）医師の判断によりBAY 88-8223の2回目の投与（固定用量：55kBq/kg）を実施してもよいこととした。〕

診断と選択・除外基準：
選択基準
以下の基準をすべて満たす患者を組入れた。
(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)　明らかな病勢進行を有する去勢抵抗性前立腺癌のもの
- 黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニストよるアンドロゲン除去療法を継続している、又は去勢レベルのリン酸ポリエストラジオールを投与している、又は両側精巣摘出術を施行済みのもの
- テストステロン濃度≦50ng/dL
- フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、リン酸ポリエストラジオール、アミノグルテチミド及びケトコナゾールを最近開始又は中止した場合、病勢進行が認められ、これら薬剤の開始又は中止から少なくとも4週間が経過していること（ビカルタミドの場合は6週間）
- 1週間以上の間隔で測定した前立腺特異抗原（PSA）値が2回連続で増加し、基準値（最下点）より高く、かつ最終PSA値が5ng/mL以上である。
  - PSAの基準値（最下点）の測定は、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、リン酸ポリエストラジオール、アミノグルテチミド及びケトコナゾールの開始又は中止から4週間以降、ビカルタミドの開始又は中止から6週間以降に行うこととした。
  - 3回目のPSA値が2回目の値より低い場合、3回目のPSA測定から1週間以降に測定した4回目のPSA値が2回目のPSA値より高く、かつ5ng/mL以上であれば適格とした。

(3)　過去6週間以内の骨シンチグラフィーで確認された多発性骨転移（2つ以上）を有するもの
(4)　適切な鎮痛剤使用下でもBPI疼痛スコアの平均が2以上で、骨シンチグラフィーの取込み増大部位（骨芽細胞活性）と関連性がある骨痛を有するもの
(5)　ECOG-PSが0～2又はKPS≧60%のもの
(6)　3ヵ月以上の生存が期待できるもの
(7)　41歳以上のもの
(8)　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、ビリルビン施設基準値内、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）＜基準値上限（ULN）の2.5倍
(9)　治験実施計画書（疼痛日誌及び疼痛評価票の記入を含む）を遵守する能力及び意思があり、追跡調査と検査のための来院に同意できるもの
(10)　試験に関するすべての情報の説明を受け、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抵触する患者は除外した。

(1)　治験薬投与前4週間以内に他の治験薬を投与した、又は試験期間中に他の治験薬　の投与を予定しているもの

(2)　試験参加前4週間以内に、化学療法、免疫療法、又は外部放射線療法（EBRT）を受けたもの、又は4週間より前に投与された薬剤の有害事象から回復していないもの

(3)　半身EBRTを受けたことがあるもの

(4)　組入れ前1年以内に骨転移の治療を目的として、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の全身放射線療法を受けたもの

(5)　治験薬投与前3ヵ月以内にビスホスホネート製剤の投与を開始したもの

(6)　ホルモン離脱症候群を有する、又は抗アンドロゲン療法の中止後4週間以内（ビカルタミドの場合6週間以内）のもの

(7)　治験薬投与前4週間以内にステロイド剤の投与を開始、又はステロイド療法を変更したもの

(8)　疼痛評価の妨げとなる可能性がある、臨床的に問題となる疾患又は症候性の疾患（脊髄圧迫、神経叢、神　　経根又は末梢神経の圧迫又は浸潤など）を有するもの

(9)　その他の活動性（過去3年以内に再発）の悪性腫瘍（メラノーマ以外の皮膚癌は可）、又は脳転移又は臓器転移が臨床像により明らかなもの

(10)　その他の重篤な疾患又は病状を有するもの

- コントロール不良の感染症
- New York Heart Association（NYHA）分類Ⅲ又はⅣの心不全
- クローン病又は潰瘍性大腸炎
- 8週間以内の骨折

(11)　臨床所見又は磁気共鳴画像法（MRI）に基づき脊髄圧迫の可能性が高い又はその診断が確定しているもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

主要評価項目は、ベースラインから第2、4、8、12及び16週までの、疼痛日誌評価の変化〔被験者がVASを用いて0㎜（疼痛なし）から100㎜（最大疼痛）までのスケールで記録した〕及び鎮痛剤使用の変化の複合疼痛指標とした。複合疼痛指標は、1＝完全奏効（complete response）、2＝顕著な奏効（marked response）、3＝中等度の奏効（moderate response）、4＝わずかな奏効（minimal response）、5＝無効（no pain response）、6＝疼痛増悪（pain progression）の6段階とした。複合疼痛指標による評価は、2名の医学専門家と治験依頼者の臨床開発責任者で構成される判定委員会により、盲検解除前に行われた。

複合疼痛指標

Pain Response	Pain Idex	Diary Pain Rating Change From Baseline (%)	Analgesic Intake Compared With Baseline
Complete	1	Decrease ≥90	Stable or reduced
Marked	2	Decrease ≥50 to <90	Stable or reduced
Moderate	3	Decrease ≥3 to <50	Stable or reduced
Minimal	4	Decrease ≥20 to <33	Stable or reduced
None	5	Decrease <20 or increase <20	Stable
Pain progression	6	Increase ≥20 Decrease <20 or increase <20	Stable or increased Increased

副次評価項目

- ベースラインから第2、4、8、12及び16週までのBPI（12項目の質問から成り、0～10スコア又は0～100%で評価）による疼痛の変化

- BPI 疼痛重症度スコアの平均及び合計スコア〔過去 1 週間における最大、最小及び平均の疼痛、現在の疼痛（項目 1～4）の平均並びに合計スコア〕
- BPI 機能障害スコアの平均及び合計スコア〔過去 1 週間に疼痛による影響を受けた、全般的活動、気分、歩行能力、通常の仕事、対人関係、睡眠及び生活の楽しみ（項目 6～12）の平均及び合計スコア〕
- 薬剤による疼痛緩和（項目 5）

- ベースラインから第 2、4、8、12 及び 16 週までの安静時及び活動時の VAS による疼痛の変化
- 疼痛緩和期間

  疼痛日誌から得られた VAS 疼痛評価が疼痛緩和効果の基準を満たした最初の日から疼痛緩和効果が持続した日数とした。
- 全生存期間（OS）

安全性の評価項目：

有害事象（追跡調査期間中は、治験薬と関連があると判断された有害事象のみを報告することとした）、骨型アルカリホスファターゼ（骨型 ALP）及び PSA を含む臨床検査値、理学的検査

被験者数：

計画時：100 例

解析時：

Intention to treat（ITT）：100 例

安全性解析対象集団（SAF）：100 例

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：93 例

被験者数の設定根拠

治験実施計画書改訂 2 への改訂時、試験実施上の観点から設定し、本試験として妥当な被験者数であると判断し、目標被験者数を各投与群あたり 25 例（計 100 例）とした。目標とした被験者数において、複合疼痛指標についての解析を Jonckheere-Terpstra 検定を用いて実施した場合に 80%の検出力を確保できるエフェクトサイズを推定するために、シミュレーションを実施した。各投与群の複合疼痛指標が下表に示した確率で得られると仮定すると、用量反応性を検出するための検出力は、ほぼ 80%となった。

各投与群で得られる複合疼痛指標の確率

	Pain index score					
	6	5	4	3	2	1
6 kBq/kg	0.35	0.45	0.10	0.05	0.03	0.02
28 kBq/kg	0.30	0.40	0.13	0.08	0.06	0.03
55 kBq/kg	0.20	0.35	0.20	0.0	0.10	0.05
110 kBq/kg	0.16	0.27	0.25	0.14	0.11	0.07

例：55kBq/kg 群のある被験者の複合疼痛指標が 4 となる確率は 20%

解析時点で各投与群の全被験者が評価可能ではないことを想定し、各投与群の被験者数を 22 例と仮定した場合にも、検出力は 75%を超えると算出された。

解析方法：

有効性データは要約統計量を用いて示した。更に、有効性主要評価項目などの連続データ及び順序データの解析では、用量反応性の検討に Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。主要な有効性評価項目の検定では有意水準を 5%とした。有効性評価項目のすべての統計解析は、PPS の被験者データを用いて行った。結果の一貫性をみるため、ITT に対しても主要な有効性の解析を実施した。OS は、Kaplan-Meier 推定値を算出し、Log-rank 検定を実施した。安全性データについては要約統計量を用いて示した。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。

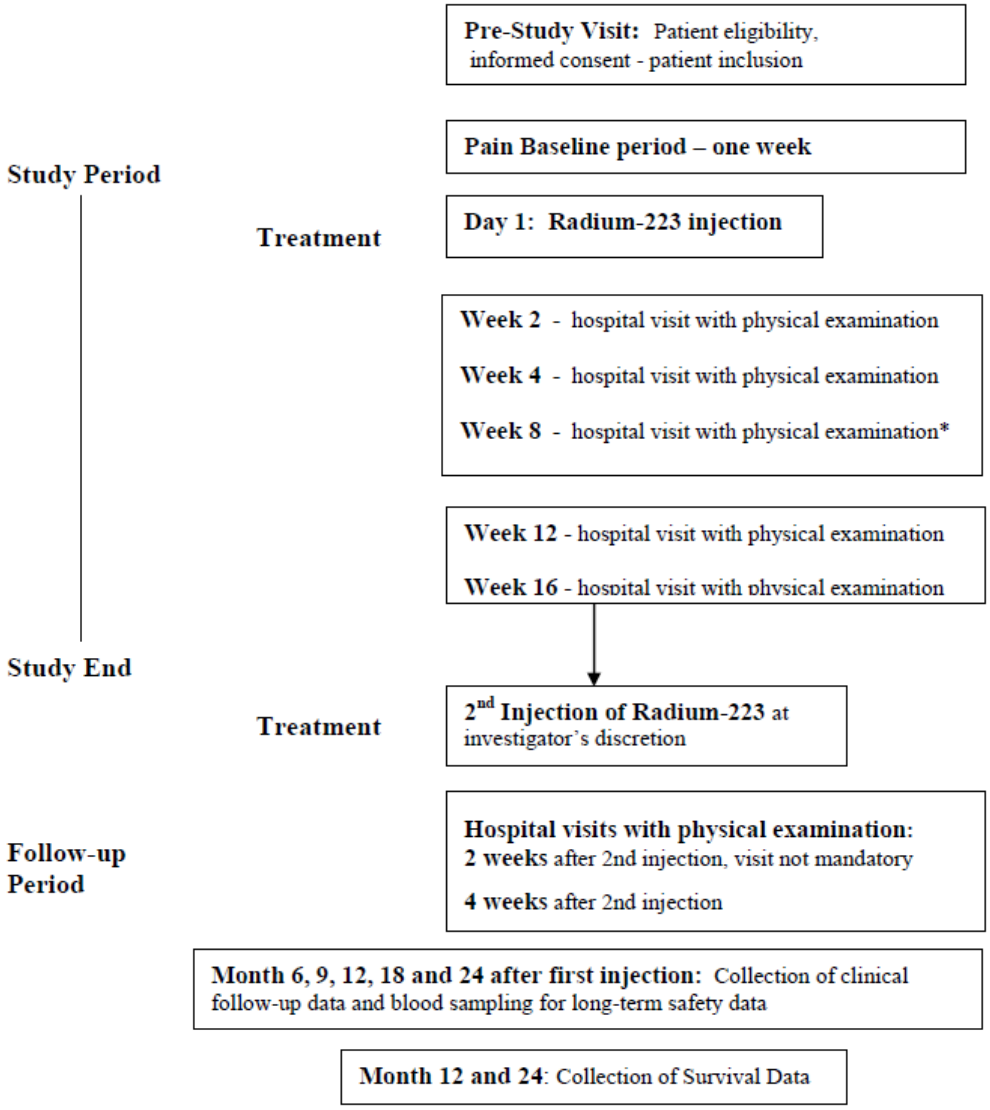
2.7.6.10.2 試験方法

2.7.6.10.2.1　用量調整

無作為割付けした用量の変更は行わないこととした。

2.7.6.10.2.2　試験のフローチャートと評価スケジュール

追跡調査期間を含む試験のフローチャートを図 2.7.6.10- 1 に示し、有効性及び安全性評価スケジュールを、スクリーニングから治験薬投与後期間について表 2.7.6.10- 1 に、追跡調査期間について表 2.7.6.10- 2 に示す。



* For patients with no palliative response to the study drug within 4 weeks post-injection, the efficacy follow-up could be terminated after one additional month, i.e., after 8 weeks post-injection.

Source：5.3.5.1.8 A58307/Text Figure 1

図 2.7.6.10- 1　試験のフローチャート

表 2.7.6.10- 1　評価スケジュール：スクリーニングから治験薬投与後期間

Assessment	Pre-study (Screen) Visit	Baseline Period (1–10 days)	Treatment Day		Post-treatment Period (up to 16 weeks)				
					Week [a]				
			Pre-dose (Baseline)	Post-dose	2	4	8	12	16
Informed consent	X								
Bone scintigraphy	X [b]								
Eligibility criteria	X		X [c]						
Demographics	X								
Medical history/baseline conditions	X								
Extent of disease grade	X								
Prior and concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests	X		X		X	X	X	X	X
BPI average pain assessment	X								
PSA	X [d]		X		X	X	X	X	X
Testosterone	X								
b-ALP			X		X	X	X	X	X
Randomisation	X								
Patient diary completion (bone pain [VAS] and analgesic consumption) [e]		X----------							----------X
Physical examination			X		X	X	X	X	X
Performance status			X		X	X	X	X	X
VAS for pain while resting and moving			X		X	X	X	X	X
BPI assessment (12 questions)			X		X	X	X	X	X
Symptoms			X						
Dose administration				X					
AE check				X----------					----------X

BPI: Brief Pain Inventory, PSA: prostate specific antigen, b-ALP: bone alkaline phosphatase, VAS: visual analogue scale, AE: adverse event

a:　Telephone contact was made on a weekly basis at Weeks 1, 3, 5-7, 9-11 and 13-15. Blood tests (haematology) were performed at Week 6 at the patient's local hospital, if possible.

b:　Performed up to 6 weeks prior to the study.

c:　The patient's average pain over the previous 7 days and the need for adjustment of analgesic medication were checked before study drug administration.

d:　Historical data to include two consecutive measurements with at least 1 week apart.

e:　The patient completed a daily diary to record bone pain experienced during the previous 24 hours (using a VAS scale) and analgesic consumption for bone pain. The information was reviewed and transcribed in the CRF by study personnel when the patient returned to the study centre.

Source：5.3.5.1.8 A58307/Text Table 2

表 2.7.6.10- 2　評価スケジュール：追跡調査期間

Assessment	Follow-up Period (up to 24 months)				
	Month*				
	6	9	12	18	24
Hospital visit	X	X	X	X	X
Diagnostic imaging (when clinically indicated)	(X)		(X)		
Physical examination	X	X	X	X	X
Disease progression	X	X	X	X	X
Performance status	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests (haematology, chemistry, PSA, b-ALP)	X	X	X	X	X
Survival data			X		X

PSA: prostate specific antigen, b-ALP: bone alkaline phosphatase

* With respect to first injection, given Week/Month 0.

Source：5.3.5.1.8 A58307/Text Table 4

2 回目投与をした場合の評価スケジュールを表 2.7.6.10- 3 に示す。

16 週間の治験薬投与後期間が完了した被験者は、治験責任（分担）医師の判断のもと、2 回目の投与を受けてもよいこととした。2 回目投与前に、選択基準の項目 8 に規定する臨床検査値の基準を満たしていることを確認した。投与量は 55kBq/kg の固定用量とした。

表 2.7.6.10- 3　評価スケジュール：2 回目投与をした場合

Assessment	Week*		
	0	2	4
Hospital visit	X	X[a]	X
Eligibility criteria	X		
Physical examination	X	X	X
Dose administration	X		X
VAS for pain while resting and moving	X		X
BPI assessment (12 questions)	X		X
Performance status	X	X	X
Clinical laboratory tests (haematology, chemistry, PSA, b-ALP)	X	X[b]	X
AE check	X	X	X

VAS: visual analogue scale, BPI: Brief Pain Inventory, PSA: prostate specific antigen, b-ALP: bone alkaline phosphatase, AE: adverse event

* With respect to second injection, given Week 0

a:　Telephone assessment permitted

b:　Haematology only

Source：5.3.5.1.8 A58307/Text Table 3

2.7.6.10.3成績

2.7.6.10.3.1　試験対象集団

2.7.6.10.3.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10- 2 及び表 2.7.6.10- 4 に示す。

治験薬投与日

100 例が組入れられ、全被験者が BAY 88-8223 投与を受けた。被験者は各投与群にほぼ均等に割付けられ、6、28、55 及び 110kBq/kg の投与例数はそれぞれ 26、25、25 及び 24 例であった。

治験薬投与後期間

試験対象集団全体で 100 例中 78 例が第 16 週までの治験薬投与後期間を完了した。100 例中 22 例が治験薬投与後期間に試験を中止した。中止例の割合は低用量の 2 群で高く、6 及び 28kBq/kg 群で、それぞれ 26.9%（7/26 例）及び 28.0%（7/25 例）であった。高用量の 2 群の中止例の割合は、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 20.0%（5/25 例）及び 12.5%（3/24 例）であった。

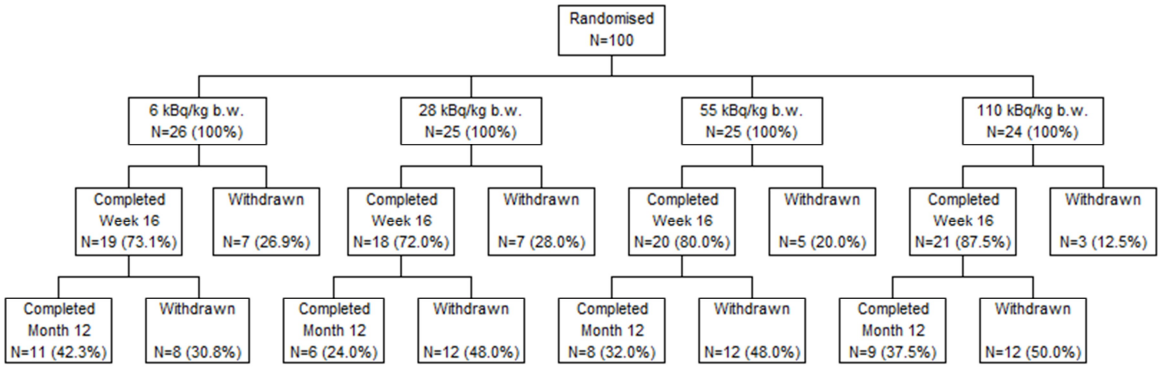
治験薬投与後期間において、全体で最も多い中止理由は死亡であった（12/100 例）。死亡例の割合が高かったのは低用量の 2 群で、6 及び 28kBq/kg 群で、それぞれ 15.4%（4/26 例）及び 20.0%（5/25 例）であった。一方、高用量の 2 群の死亡例は合計 3 例であった。他の中止理由は、「その他」（6/100 例）、同意撤回（3/100 例）及び有害事象（1/100 例）であった。「その他」のうち、成績不良（被験者番号 1701、6kBq/kg 群）、病勢進行（被験者番号 1103、28kBq/kg 群）は各 1 例にみられた（5.3.5.1.8　A58307/Listing 16.2.1.16W.1、16.2.1.1）。

追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）

試験対象集団全体で 100 例中 34 例が第 12 ヵ月の追跡調査を完了した。投与群別の内訳は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 11/26 例（42.3%）、6/25 例（24.0%）、8/25 例（32.0%）及び 9/24 例（37.5%）であり、中止例の割合と用量に関連性を示す傾向はみられなかった。

追跡調査期間において、最も多い中止理由は死亡であり、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 6/26 例（23.1%）、6/25 例（24.0%）、7/25 例（28.0%）及び 10/24 例（41.7%）であった。次に多い中止理由は「その他」であり、28、55 及び 110kBq/kg 群でそれぞれ 6/25 例（24.0%）、4/25 例（16.0%）及び 2/24 例（8.3%）であった。有害事象による中止が 6kBq/kg 群で 1 例、同意撤回が 6kBq/kg 群で 1 例（全身状態不良のため）及び 55kBq/kg 群で 1 例（長い通院距離と疼痛のため）であった。

中止理由の「その他」のうち最も多かったのは、追跡不能であった（28kBq/kg 群：被験者番号 1302、1404、1406、1608、55kBq/kg 群：被験者番号 1307、1502、1604、110kBq/kg 群：被験者番号 1405）。「その他」とされた他の理由は、不全対麻痺（非悪性、被験者番号 1001、28kBq/kg 群）、病勢進行による不安（被験者番号 7003、28kBq/kg 群）、試験終了（被験者番号 1607、55kBq/kg 群）及び被験者が追跡調査にこれ以上の参加を希望せず（被験者番号 6003、110kBq/kg 群）であった（5.3.5.1.8　A58307/Listing 16.2.1.1）。



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

図 2.7.6.10- 2　被験者の内訳

表 2.7.6.10- 4　被験者の内訳（無作為割付けされた被験者）

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

AE: adverse event

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

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

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

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

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

2.7.6.10.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱として、選択基準又は除外基準からの逸脱が、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 9 例、11 例、14 例及び 9 例にみられた（5.3.5.1.8 A58307/Listing 16.2.2.16W.1）。

2.7.6.10.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.10- 5 に示す。

BAY 88-8223 を投与された 100 例を ITT 及び SAF とした。PPS は BAY 88-8223 を投与された被験者で、ベースライン時の BPI 疼痛スコアの平均値が 2 以上、かつ疼痛日誌による VAS 疼痛評価のベースライン期間中の平均値が 20 ㎜以上の被験者を対象とした。BAY 88-8223 を投与された 100 例のうち 7 例はベースライン期間中の疼痛日誌による VAS 疼痛評価の平均が 20 ㎜未満であ

ったため、PPS から除外した。PPS からの除外例は、55kBq/kg 群で 5 例と最も多く、6 及び 110kBq/kg 群で各 1 例であった（5.3.5.1.8　A58307/Listing 16.2.3.16W.1）。

有効性のすべての解析は、PPS を対象とした。有効性主要評価項目に関する解析は、ITT についても実施した。

表 2.7.6.10- 5　解析対象集団

Analysis Set	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg	Total
SAF	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
ITT	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
PPS	26 (100)	24 (96.0)	20 (80.0)	23 (95.8)	93 (93.0)

SAF: safety analysis set, ITT: intention to treat, PPS: per protocol set

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.1.16W.4

2.7.6.10.3.1.4　被験者背景

2.7.6.10.3.1.4.1　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 2.7.6.10- 6 に示す。被験者はすべて白人であった。被験者の年齢の平均値は 68.9 歳〔標準偏差（SD）：7.5〕で、75 歳以上の被験者は 27 例（27%）であった。各投与群の年齢の平均値は同程度であったが、75 歳未満の被験者の割合は、55kBq/kg 群（84%）で他の群（68～71%）より少し高かった。その他の人口統計学的特性について投与群間で大きな差異はみられなかった。

ECOG-PS の評価が行われた被験者の約半数（46/84 例、54.8%）は ECOG-PS が 1 であり、27 例（32.1%）が 2、11 例（13.1%）が 0 であった。ECOG-PS が 0 の被験者は 110kBq/kg 群ではみられなかったが、6kBq/kg 群で 6 例（25.0%）であった。これに対し、ECOG-PS が 2 の被験者の割合は 55 及び 110kBq/kg 群で高かった。高用量の 2 群ではベースラインの状態が悪く、投与群間でベースラインの ECOG-PS に多少の不均衡がみられた可能性がある。

KPS の評価が行われた 14 例では、スコアの平均値（SD）は 79.4（11.4）であった。一部の被験者では、スコアが 70 や 60 などやや低かった。

ベースラインの骨型 ALP の平均値は、110kBq/kg 群で他の投与群と比べて高かったが、いずれの投与群でも値に大きなばらつきがみられた。

表 2.7.6.10- 6 人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT）

Parameter	Statistic	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Age (years)	Mean (SD)	69.7 (6.8)	69.1 (9.2)	67.4 (6.8)	69.4 (7.3)	68.9 (7.5)
	Median	73	70	67	71	70
	Min, Max	54, 81	46, 82	56, 82	58, 81	46, 82
Age N (%)	<75 years	18 (69)	17 (68)	21 (84)	17 (71)	73 (73)
	≥75 years	8 (31)	8 (32)	4 (16)	7 (29)	27 (27)
Race N (%)	Caucasian	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
Weight (kg)	Mean (SD)	84.6 (11.3)	81.1 (12.4)	77.3 (11.8)	82.4 (12.9)	81.3 (12.2)
	Median	83	81	77	83	81
	Min, Max	64, 117	59, 100	58, 109	63, 106	58, 117
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.2 (3.1)	26.9 (3.8)	25.6 (3.8)	26.8 (4.3)	26.6 (3.8)
	Median	27	26	25	27	26
	Min, Max	20, 34	19, 36	20, 36	20, 37	19, 37
ECOG	n	24	19	21	20	84
performance	0	6 (25.0)	2 (10.5)	3 (14.3)	0	11 (13.1)
status	1	12 (50.0)	12 (63.2)	11 (52.4)	11 (55.0)	46 (54.8)
N (%)	2	6 (25.0)	5 (26.3)	7 (33.3)	9 (45.0)	27 (32.1)
Karnofsky	n	1	5	4	4	14
score	Mean (SD)	90.0 (NA)	72.0 (8.4)	85.0 (12.9)	80.3 (11.3)	79.4 (11.4)
	Median	90	70	85	78	80
	Min, Max	90, 90	60, 80	70, 100	70, 96	60, 100
Laboratory values at baseline						
Haemoglobin	Mean	120.42	119.28	127.28	121.13	NC
(g/L)	(SD)	(13.46)	(15.57)	(17.97)	(18.69)	
	Median	118.5	122.0	131.0	123.5	
	Min, Max	96.0, 150.0	90.0, 142.0	93.0, 155.0	86.0, 152.0	
Albumin (g/L)	Mean	38.73	36.91	39.27	40.62	NC
	(SD)	(5.07)	(4.76)	(3.37)	(13.17)	
	Median	39.0	37.0	39.0	38.0	
	Min, Max	31.0, 47.0	28.0, 44.0	33.6, 45.0	26.3, 90.0	
Lactate	Mean	451.31	377.58	330.09	506.65	NC
dehydrogenase	(SD)	(272.94)	(342.40)	(170.48)	(462.95)	
(U/L)	Median	376.0	285.0	266.5	326.0	
	Min, Max	3.4, 1198.0	138.0, 1792.0	138.0, 684.0	88.0, 1840.0	
b-ALP (ng/mL)	Mean	163.4	167.4	166.3	246.7	184.7
	(SD)	(195.4)	(309.1)	(186.9)	(454.5)	(298.2)
	Median	89	72	98	124	96
	Min, Max	9, 845	10, 1425	10, 828	10, 2000	9, 2000

NA: not applicable, NC: not calculated, SD: standard deviation, BMI: body mass index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, b-ALP: bone alkaline phosphatase, Min: minimum, Max: maximum

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.2.16W.1, 14.1.2.16W.8, 14.1.2.16W.9, 14.3.16W.32, 14.3.38.9-14.3.38.12, 14.3.38.72-14.3.38.75, 14.3.38.96-14.3.38.99

2.7.6.10.3.1.4.2 前立腺癌及び骨転移の病歴

前立腺癌の病歴を表 2.7.6.10- 7 に示す。

前立腺癌の診断から BAY 88-8223 投与までの期間に被験者間で大きな幅がみられた。全体では、診断からの期間は 0.06～19.98 年で、平均値（SD）は 5.303（4.329）年であった。診断からの

期間の平均値及び中央値は、6kBq/kg 群（平均値：約 7 年）で他の投与群（平均値：約 4～5 年）に比べて少し長かった。

同様に、骨転移の診断から BAY 88-8223 投与までの期間にも被験者間で大きな幅がみられた。全体では、診断からの期間は 0.04～16.46 年で、平均値（SD）は 2.222（2.595）年であった。

前立腺癌の診断から骨転移の診断までの期間が 0～1 年の被験者は、全体の約 1/3（37.8%）であった。前立腺癌の診断から骨転移の診断までの期間が 1～4 年及び 4 年超の被験者の割合は、いずれも 27.6%であった。前立腺癌の診断より先に骨転移と診断された被験者は 7 例（7.1%）であった（最長で 0.3 年、5.3.5.1.8　A58307/Table 14.1.2.16W.4）。

大多数の被験者の病変の広がり程度（EOD）はグレード 2（骨転移の病変数が 6～20 個）又は 3（骨転移の病変数が 20 個超）で、それぞれのグレードの被験者の割合は 33.3%及び 41.9%であった。EOD グレード 1（骨転移の病変数が 6 個未満）の被験者の割合（12.9%）及びグレード 4（スーパースキャン）の被験者の割合（11.8%）は低かった。高用量の 2 群では低用量の 2 群より EOD グレード 3 又は 4 の被験者が多かった。ECOG-PS のデータと同様に、高用量の 2 群の被験者の病状が重い傾向がみられた。

ベースラインの PSA の平均値は、他の群と比べ 6kBq/kg 群で高かったが、いずれの投与群でも個々の被験者の値に大きなばらつきがみられた。

表 2.7.6.10- 7　前立腺癌の病歴（ITT）

Parameter	Statistic	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Time since diagnosis of prostate cancer (years)	Mean	7.047	4.041	5.223	4.811	5.303
	(SD)	(5.838)	(2.894)	(4.360)	(3.102)	(4.329)
	Median	5.86	3.26	3.76	3.71	3.65
	Min, Max	0.97, 19.98	0.06, 10.62	1.15, 14.83	1.13, 11.66	0.06, 19.98
Time since diagnosis of bone metastases (years)	Mean	2.167	2.153	2.532	2.042	2.222
	(SD)	(3.461)	(2.008)	(2.381)	(2.426)	(2.595)
	Median	1.25	1.63	1.85	1.21	1.36
	Min, Max	0.08, 16.46	0.04, 8.56	0.26, 11.02	0.04, 8.77	0.04, 16.46
Time between diagnosis of prostate cancer and bone metastases N (%)	Negative	1 (4.0)	3 (12.0)	0	3 (12.5)	7 (7.1)
	0–1 year	9 (36.0)	10 (40.0)	11 (45.8)	7 (29.2)	37 (37.8)
	1–4 years	4 (16.0)	7 (28.0)	7 (29.2)	9 (37.5)	27 (27.6)
	>4 years	11 (44.0)	5 (20.0)	6 (25.0)	5 (20.8)	27 (27.6)
Extent of disease grading at baseline: number of skeletal metastases N (%)	1:<6	2 (9.1)	5 (20.8)	4 (16.7)	1 (4.3)	12 (12.9)
	2:6–20	9 (40.9)	9 (37.5)	5 (20.8)	8 (34.8)	31 (33.3)
	3:>20	9 (40.9)	9 (37.5)	11 (45.8)	10 (43.5)	39 (41.9)
	4:Superscan	2 (9.1)	1 (4.2)	4 (16.7)	4 (17.4)	11 (11.8)
PSA at baseline (µg/L)	Mean	707.26	355.76	357.85	420.28	NC
	(SD)	(1245.33)	(624.36)	(724.17)	(553.36)	
	Median	228.2	138.5	157.2	129.5	
	Min, Max	6.1, 5548.0	10.5, 2820.0	5.6, 3662.0	8.7, 2223.9	

NC: data not calculated, SD: standard deviation, PSA: prostate specific antigen, Min: minimum, Max: maximum

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.2.16W.3, 14.1.2.16W.5, 14.3.38.116-14.3.38.119

2.7.6.10.3.1.4.3　前治療及び併用療法

2.7.6.10.3.1.4.3.1　前立腺癌及び骨転移に対する前治療

前立腺癌及び骨転移に対する前治療（薬物による前治療を除く）が行われていた被験者は 100 例中 80 例で、110kBq/kg 群（66.7%）で他の投与群（80.0～88.0%）に比べてわずかに少なかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.1.2.16W.6）。

最も多く用いられた前治療は EBRT で、100 例中 61 例で施行されており、投与群別の内訳は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 14/26 例（53.8%）、19/25 例（76.0%）、16/25 例（64.0%）及び 12/24 例（50.0%）であった。次いで、前立腺全摘出術が 100 例中 19 例、輸血が 100 例中 16 例で施行されていた。前立腺全摘出術は、6 及び 28kBq/kg 群（それぞれ 7.7%及び 16.0%）に比べ、55 及び 110kBq/kg 群（それぞれ 28.0%及び 25.0%）で多かった。輸血は、110kBq/kg 群（29.2%）で他の投与群（4.0～19.2%）に比べ多かった。両側精巣摘出術及び経尿道的前立腺切除術は、いずれも 100 例中 13 例（13.0%）で施行されていた。その他の治療はいずれも全被験者の 10%未満であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.1.2.16W.6）。

前立腺癌に対する薬物による前治療（BAY 88-8223 投与前に終了）は 100 例中 87 例で行われており、110kBq/kg 群（75.0％）で他の投与群（88.0～96.2％）に比べて若干低かった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.1.2.16W.7）。

最も多く用いられた前治療薬はビカルタミドで、100 例中 62 例で投与されており、投与群別の内訳は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 20/26 例（76.9%）、14/25 例（56.0%）、14/25 例（56.0%）及び 14/24 例（58.3%）であった。その他の多く用いられた前治療薬は、ドセタキセル（36/100 例、36.0%）、リュープロレリン酢酸塩（22/100 例、22.0%）、酢酸シプロテロン（19/100 例、19.0%）、ゴセレリン（18/100 例、18.0%）、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム（17/100 例、17.0%）、ゾレドロン酸及びフルタミド（いずれも 12/100 例、12.0%）であった。その他の前治療薬が投与されていたのは、全被験者の 10%未満であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.1.2.16W.7）。

ベースラインにおける World Health Organization（WHO）ラダースコアによる鎮痛剤レベル別の被験者数を表 2.7.6.10- 8 に示す。ベースライン時に WHO レベル 3 以上の薬物療法（強オピオイド）を受けていた被験者の割合は 110kBq/kg 群が最も高かった。WHO レベル 1 の薬物療法（非オピオイド）を受けていた被験者の割合は 110kBq/kg 群が最も低かった。

表 2.7.6.10- 8　ベースラインにおける WHO レベル（ITT）

WHO Level	Number (%)* of Patients				
	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
1	9 (34.6)	5 (20.0)	5 (20.0)	2 (8.7)	21 (21.2)
2	6 (23.1)	9 (36.0)	9 (36.0)	6 (26.1)	30 (30.3)
3	11 (42.3)	11 (44.0)	10 (40.0)	15 (65.2)	47 (47.5)

WHO: World Health Organization

* Based on number of observations.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.3.16W.5

2.7.6.10.3.1.4.3.2　併用療法（ベースラインから第 16 週）

第 16 週までに行われた非薬物併用療法を表 2.7.6.10- 9 に示す。1 回以上の非薬物併用療法を受けた被験者は 100 例中 41 例であり、110kBq/kg 群（25.0%）で他の投与群（40.0～50.0%）に比べて割合がわずかに低かった。

非薬物併用療法の多くは、輸血（全被験者の 23.0%）及び EBRT（全被験者の 26.0%）であった。110kBq/kg 群では、他の投与群に比べて転移病変数が多く、ECOG-PS が高く、病状は重いものの、EBRT を施行した被験者の割合は 110kBq/kg 群（8.3%）で他の投与群（30.8～32.0%）に比べて低かった。

表 2.7.6.10- 9　ベースラインから第 16 週までの非薬物併用療法（ITT）

Therapy Type	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Number (%) patients with ≥1 therapy	13 (50.0)	12 (48.0)	10 (40.0)	6 (25.0)	41 (41.0)
External radiotherapy	8 (30.8)	8 (32.0)	8 (32.0)	2 (8.3)	26 (26.0)
Blood transfusion	8 (30.8)	5 (20.0)	4 (16.0)	6 (25.0)	23 (23.0)
Surgery, transurethral prostatectomy	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	2 (2.0)
Surgery, hand fracture	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Surgery, skin metastases	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Surgery, nephrostomy	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Surgery, pathological fracture	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Surgery, not coded	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)

ITT: intention to treat

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.3.16W.4

第 16 週までに 10%以上の被験者が使用した鎮痛剤を表 2.7.6.10- 10 に示す。

いずれの投与群においても 75%以上の被験者がオピオイド投与を受けており、その割合は 110kBq/kg 群でわずかに高かった（110kBq/kg 群ではベースラインで強オピオイドを使用している被験者の割合も高かった）。

他の解熱鎮痛剤を投与された被験者の割合は、いずれの投与群でも高く、その中で 110kBq/kg 群の割合が最も低かった。いずれの投与群においても、約半数の被験者が非ステロイド性抗炎症薬又は抗リウマチ薬を投与されており、約 1/4 の被験者が疼痛緩和のため全身性コルチコステロイドを投与されていた。

表 2.7.6.10- 10　ベースラインから第 16 週までに 10%以上の被験者が使用した鎮痛剤（ITT）

Therapy Type	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Opioids	23 (88.5)	19 (76.0)	20 (80.0)	23 (95.8)	85 (85.0)
Other analgesics and antipyretics	21 (80.8)	22 (88.0)	22 (88.0)	18 (75.0)	83 (83.0)
Anti-inflammatory/ anti-rheumatic products, non-steroids* (WHO level 1)	13 (50.0)	13 (52.0)	13 (52.0)	13 (54.2)	52 (52.0)
Corticosteroids for systemic use, plain* (WHO level 1)	5 (19.2)	7 (28.0)	6 (24.0)	5 (20.8)	23 (23.0)
Antiepileptics* (WHO level 1)	3 (11.5)	3 (12.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	12 (12.0)

ITT: intention to treat, WHO: World Health Organization

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

* These medications were judged as used for pain palliation, and scored as WHO level 1.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.3.16W.2

いずれの投与群においても、大多数の被験者が鎮痛剤以外の併用薬を使用した（≧96.0%、5.3.5.1.8　A58307/Table 14.1.3.16W.3）。10%以上の被験者が使用した鎮痛剤以外の併用薬の種類を表 2.7.6.10- 11 に示す。

表 2.7.6.10- 11　ベースラインから第 16 週までに 10%以上の被験者が使用した併用薬（鎮痛剤以外）（ITT）

Therapy Type	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Hormones and related agents	17 (65.4)	17 (68.0)	17 (68.0)	20 (83.3)	71 (71.0)
Drugs for peptic ulcer and gord	18 (69.2)	15 (60.0)	9 (36.0)	10 (41.7)	52 (52.0)
Laxatives	15 (57.7)	12 (48.0)	12 (48.0)	7 (29.2)	46 (46.0)
Corticosteroids for systemic use, plain	11 (42.3)	11 (44.0)	10 (40.0)	10 (41.7)	42 (42.0)
Anti-thrombotic agents	15 (57.7)	10 (40.0)	6 (24.0)	10 (41.7)	41 (41.0)
Propulsives	12 (46.2)	6 (24.0)	5 (20.0)	9 (37.5)	32 (32.0)
Beta-blocking agents	7 (26.9)	3 (12.0)	6 (24.0)	7 (29.2)	23 (23.0)
Drugs affecting bone structure and mineralisation	6 (23.1)	5 (20.0)	4 (16.0)	8 (33.3)	23 (23.0)
Hormone antagonists and related agents	4 (15.4)	4 (16.0)	6 (24.0)	6 (25.0)	20 (20.0)
Anti-histamines for systemic use	5 (19.2)	6 (24.0)	5 (20.0)	3 (12.5)	19 (19.0)
Hypnotics and sedatives	8 (30.8)	6 (24.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	17 (17.0)
Lipid modifying agents	7 (26.9)	5 (20.0)	1 (4.0)	3 (12.5)	16 (16.0)
Quinolone antibacterials	6 (23.1)	4 (16.0)	1 (4.0)	4 (16.7)	15 (15.0)
High-ceiling diuretics	7 (26.9)	3 (12.0)	1 (4.0)	3 (12.5)	14 (14.0)
ACE inhibitors, plain	6 (23.1)	3 (12.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	13 (13.0)
Anxiolytics	4 (15.4)	5 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	13 (13.0)
Other beta-lactam antibacterials	6 (23.1)	4 (16.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	13 (13.0)
Anti-depressants	4 (15.4)	2 (8.0)	3 (12.0)	2 (8.3)	11 (11.0)
Anti-emetics and anti-nauseants	7 (26.9)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	11 (11.0)
Selective calcium channel blockers with mainly vascular effect	3 (11.5)	2 (8.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	11 (11.0)

ACE: angiotensin-converting enzyme, ITT: intention to treat

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.3.16W.3

ベースライン及び BAY 88-8223 投与後に併用又は開始したがん薬物療法及び EBRT を表 2.7.6.10- 12 に示す。

ベースラインでコルチコステロイドを投与された被験者の割合は、6kBq/kg 群で他の投与群に比べて高かった。骨構造及びミネラル化に影響を及ぼす薬剤、並びにホルモン拮抗薬及びその類薬を使用した被験者の割合は、110kBq/kg 群で高かった。

BAY 88-8223 投与後の最初の 4 週間に併用されたがん薬物療法は、コルチコステロイドのみであった。その後の 4 週間（第 4 週から第 8 週）も、コルチコステロイドを投与された被験者数は最初の 4 週間と同程度であり、骨構造及びミネラル化に影響を及ぼす薬剤を使用した被験者は 2 例（6kBq/kg 群及び 28kBq/kg 群で各 1 例）であった。

多くの被験者が第 8 週から第 16 週にがん薬物療法を併用し、その大部分はコルチコステロイド（全被験者の 20.0%）であった。コルチコステロイドを投与された被験者の割合は 110kBq/kg 群で他の投与群に比べ低かった。第 8 週から第 16 週に 6kBq/kg 群の 2 例及び 55kBq/kg 群の 1 例の計 3 例が化学療法を受けた。

表 2.7.6.10- 12　ベースラインから第 16 週までにがん薬物療法又は EBRT を併用又は開始した被験者数（ITT）

Therapy Type	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Baseline					
Corticosteroids	9 (34.6)	4 (16.0)	5 (20.0)	3 (12.5)	21 (21.0)
Hormone antagonists and related agents	4 (15.4)	4 (16.0)	6 (24.0)	6 (25.0)	20 (20.0)
Drugs affecting bone structure and mineralisation	3 (11.5)	3 (12.0)	4 (16.0)	6 (25.0)	16 (16.0)
Chemotherapy	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
0–4 weeks					
Corticosteroids	2 (7.7)	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	9 (9.0)
External radiotherapy*	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
4–8 weeks					
Corticosteroids	2 (7.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	7 (7.0)
Drugs affecting bone structure and mineralisation	1 (3.8)	1 (4.0)	0	0	2 (2.0)
External radiotherapy*	3 (11.5)	3 (12.0)	0	0	6 (6.0)
8–16 weeks					
Corticosteroids	5 (19.2)	5 (20.0)	6 (24.0)	4 (16.7)	20 (20.0)
Drugs affecting bone structure and mineralisation	3 (11.5)	1 (4.0)	0	1 (4.2)	5 (5.0)
Chemotherapy	2 (7.7)	0	1 (4.0)	0	3 (3.0)
External radiotherapy*	6 (23.1)	5 (20.0)	8 (32.0)	2 (8.3)	21 (21.0)

ITT: intention to treat

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

* External radiotherapy is included in this table because such treatment can have palliative effect (according to the detailed description in 5.3.5.1.8 A58307/Section 10.3.5.2, external radiotherapy was almost exclusively given to patients defined with pain progression or to patients who have stopped their diary recording).

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.3.16W.4, 14.1.3.16W.6, 14.1.3.16W.7, 14.1.3.16W.8, 14.1.3.16W.9, 14.1.3.16W.15, Listing 16.2.9.16W.3

2.7.6.10.3.1.4.3.3　追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）での併用療法

追跡調査期間中（第 16 週から第 12 ヵ月）に継続又は開始したがん薬物療法を表 2.7.6.10-13 に、追跡調査期間中に開始した他の治療法を表 2.7.6.10- 14 に示す。

追跡調査期間中にがん薬物療法を受けた被験者の割合は全被験者の 28.0%、その他の治療法を受けた被験者の割合は全被験者の 40.0%であった。治療を受けた被験者の割合に投与群間で大きな差異はみられなかった。多く用いられたがん薬物療法は、植物アルカロイド（ドセタキセル）、ホルモン剤及びその類薬（エストロゲン及び LHRH 作動薬）、並びに骨構造及び骨ミネラル化に影響を及ぼす薬剤（ビスホスホネート）であった。多く用いられた他の治療法は、EBRT 及び輸血であった。その他のがん薬物療法又はその他の治療法を受けた被験者はいずれの投与群においても 0～1 例であった。

表 2.7.6.10- 13　追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）にがん薬物療法を継続又は開始した被験者数（SAF）

Therapy Type	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Any	8 (30.8)	6 (24.0)	9 (36.0)	5 (20.8)	28 (28.0)
Plant alkaloids and other natural products	3 (11.5)	3 (12.0)	6 (24.0)	3 (12.5)	15 (15.0)
Hormones and related agents	3 (11.5)	3 (12.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
Drugs affecting bone structure and mineralization	3 (11.5)	2 (8.0)	3 (12.0)	0	8 (8.0)
Alkylating agents	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	4 (4.0)
Anti-metabolites	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	3 (3.0)
Anti-androgens	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Cytotoxic antibiotics	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Hormone antagonists and related agents	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Hypothalamic hormones	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Other antineoplastic agents	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)

SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.3.2

表 2.7.6.10- 14　追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）に他の治療法を開始した被験者数（SAF）

Therapy Type	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Any	9 (34.6)	10 (40.0)	10 (40.0)	11 (45.8)	40 (40.0)
External radiotherapy	8 (30.8)	7 (28.0)	6 (24.0)	7 (29.2)	28 (28.0)
Blood transfusion	5 (19.2)	4 (16.0)	7 (28.0)	3 (12.5)	19 (19.0)
Systemic radiotherapy					
Samarium-153	0	0	1 (4.0)	1 (4.2)	2 (2.0)
Rhenium-186	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)
Surgery					
Brain tumour operation	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Hip arthroplasty	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Inguinal hernia	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Paraparesis	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Transurethral prostatectomy	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)

SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.1.3.3

2.7.6.10.3.2　治験薬の投与状況

100 例が BAY 88-8223 の 4 用量（6、28、55 及び 110kBq/kg）の投与群に無作為割付けされ、その内訳は、6kBq/kg が 26 例、28kBq/kg が 25 例、55kBq/kg が 25 例、及び 110kBq/kg が 24 例であった。このうち、22 例が 16 週間の治験薬投与後期間に試験を中止し、34 例が第 12 ヵ月まで完了した。2 回目投与を行ったのは 6 例で、内訳は、6kBq/kg 群で 0 例、28kBq/kg 群で 1 例、55kBq/kg 群で 3 例、110kBq/kg 群で 2 例であった。

2.7.6.10.3.3　有効性の結果

OS の評価を除き、すべての有効性評価は治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）のみを対象に行った。

2.7.6.10.3.3.1　主要評価項目

2.7.6.10.3.3.1.1　複合疼痛指標

複合疼痛指標は、疼痛日誌に記録されたベースラインからの疼痛（VAS）の変化と鎮痛剤の使用の変化の組み合わせで、1＝完全奏効（complete response）、2＝顕著な奏効（marked response）、3＝中等度の奏効（moderate response）、4＝わずかな奏効（minimal response）、5＝無効（no pain response）、6＝疼痛増悪（pain progression）の 6 段階で評価した。

PPS における各投与群及び各来院時の複合疼痛指標の結果を表 2.7.6.10- 15 に示す。

第 2 週における複合疼痛指標の平均値は、6kBq/kg 群では 4.8 と 28kBq/kg 群の 4.1 に比べ高く、55 及び 110kBq/kg 群ではいずれも 3.9 であった。Jonckheere-Terpstra 検定では統計学的に有意であり（p＝0.035）、この時点で用量反応性が示された。

第 4 週では、各投与群で複合疼痛指標の平均値及び中央値の減少が持続し、この時点でも疼痛緩和効果が認められた。複合疼痛指標の平均値及び中央値が最も良好であったのは 110kBq/kg 群であった。

第 8 週でも、複合疼痛指標の平均値及び中央値は、110kBq/kg 群で最も低く良好であり、第 4 週と比べ更に疼痛緩和効果が認められた。また、110kBq/kg 群では、第 8 週の中央値は 2.0 であり、ベースラインの中央値 5.0 と比べて顕著な疼痛緩和効果が認められた。第 12 週及び第 16 週でも、110kBq/kg 群の複合疼痛指標の平均値及び中央値はおおむね維持されており、第 8 週から第 16 週を通じて中等度から顕著な疼痛緩和効果が持続していることが示された。

第 8 週では、110kBq/kg 群と同程度ではないものの、28kBq/kg 群でも複合疼痛指標の減少がみられた。この減少は第 12 週及び第 16 週でも持続していた。28kBq/kg 群で顕著な疼痛緩和効果がみられたのは、28kBq/kg 群では 16 週間の治験薬投与後期間中に試験を中止した被験者が多く、中止した被験者では疼痛緩和効果が最小であったことが関係した可能性がある。

Jonckheere-Terpstra 検定により解析した結果、第 4 週及び第 8 週では統計学的に有意ではなかった。しかし、110kBq/kg 群で疼痛緩和効果が最も高く、第 4 週及び第 8 週の用量反応性を示す傾向がみられた。第 12 週及び第 16 週では統計学的に有意な用量反応性はみられなかった。

ITT における複合疼痛指標は、第 4 週及び第 8 週では、特に 110kBq/kg 群で疼痛緩和効果が高く、この結果は PPS の結果を支持するものであった。第 12 週及び第 16 週でも 28 及び 110kBq/kg 群の 2 群で中等度の疼痛緩和効果がみられた。いずれの評価時点においても Jonckheere-Terpstra 検定では統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.1.16W.2）。

表 2.7.6.10- 15　複合疼痛指標（PPS）

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

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, PPS: per protocol set

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

* Denotes statistical significance at p<0.05.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.1.16W.1

2.7.6.10.3.3.1.2　有効性主要評価項目の構成要素

2.7.6.10.3.3.1.2.1　疼痛日誌における VAS 疼痛評価

疼痛日誌における VAS 疼痛評価を投与群別及び来院別に表 2.7.6.10- 16 に示す。

VAS は 0 から 100 までのスケールで 0 は疼痛なし、100 は最も疼痛の程度が大きいこととして評価した。ベースラインの VAS 疼痛評価の平均値はいずれの投与群でも同程度であった（41.4～47.7mm）。事後に計画した投与群間の対比較では、ベースラインの VAS 疼痛評価に統計学的有意差はみられなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.3.16W.9～14.2.3.16W.14）。ベースラインの個々の被験者の VAS 疼痛評価は約 20～85mm の範囲であり、いずれの投与群においてもばらつきが大きかった。

第 2 週では、いずれの投与群でも VAS 疼痛評価の平均値は減少し、低用量の 2 群（38.2 mm及び 38.0mm）に比べ高用量の 2 群（30.1 mm及び 34.5mm）の方がわずかに低かった。いずれの投与群でも、第 4 週及び第 8 週でも VAS 疼痛評価の平均値は減少を続けた。

第 12 週及び第 16 週では、いずれの投与群でも VAS 疼痛評価の平均値はベースラインよりおおむね低かった（第 16 週の VAS 疼痛評価の平均値：19.3～22.4mm）。

個々の被験者の VAS 疼痛評価の改善も大きく、いずれの投与群でも VAS 疼痛評価の最小値はおおむね 0 又は 1 で、特に第 4 週以降はその傾向が強かった。VAS 疼痛評価の最大値についても、いずれの投与群でも、ほとんどの評価時点でベースラインと比べて低かった。

表 2.7.6.10- 16 疼痛日誌における VAS 疼痛評価（mm）（PPS）

Visit	Mean (SD) Median Min, Max			
	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg
Week 0	N=26 41.8 (13.4) 40 22, 85	N=24 47.7 (16.5) 46 24, 84	N=20 41.4 (13.1) 37 25, 68	N=22 43.4 (13.9) 45 23, 75
Week 2	N=26 38.2 (17.9) 35 8, 77	N=24 38.0 (24.6) 35 2, 87	N=20 30.1 (17.4) 33 0, 57	N=23 34.5 (21.5) 35 1, 78
Week 4	N=26 30.0 (21.2) 25 0, 78	N=23 26.6 (22.5) 22 0, 80	N=19 27.4 (19.1) 28 0, 76	N=22 25.1 (22.5) 19 0, 74
Week 8	N=20 27.0 (17.6) 26 1, 67	N=19 21.3 (18.6) 18 0, 77	N=18 21.6 (12.9) 24 1, 47	N=21 22.6 (18.9) 16 0, 66
Week 12	N=20 23.0 (17.1) 23 1, 58	N=18 23.1 (23.8) 12 0, 77	N=17 27.1 (19.7) 27 1, 62	N=20 25.2 (19.2) 19 3, 66
Week 16	N=16 22.4 (19.9) 18 0, 71	N=16 19.3 (23.5) 8 0, 77	N=16 20.5 (18.5) 13 1, 62	N=17 22.4 (19.1) 18 0, 66

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, PPS: per protocol set

Week 0 = Baseline Period (average of the VAS score from Day -7 to -1).

The pain was assessed on a VAS scale ranging from 0 to 100, where 0 was no pain and 100 was worst possible pain.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.2.16W.1

VAS 疼痛評価のベースラインからの変化量を表 2.7.6.10- 17 に示す。VAS 疼痛評価のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの投与群でも第 2 週で負の値となり、第 4 週及び第 8 週では変化量の絶対値は更に大きくなった。いずれの投与群でも、第 16 週まで VAS 疼痛評価の改善は持続した。ベースラインからの変化量の平均値の減少が最大であったのは 28kBq/kg 群（最大減少 27.4mm）で、最小であったのは主に 6kBq/kg 群であった。

ベースラインからの変化率についても、いずれも負の値を示し、変化率の平均値の絶対値が最大であったのは、ほとんどの評価時点で 28kBq/kg 群であった(5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.2.16W.1)。

表 2.7.6.10- 17　疼痛日誌における VAS 疼痛評価のベースラインからの変化量（mm）（PPS）

Visit	Mean (SD) Min, Max			
	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg
Week 2	N=25 -3.8 (13.3) -24, 33	N=23 -10.1 (18.8) -46, 25	N=20 -11.2 (14.4) -50, 10	N=23 -9.1 (16.1) -44, 22
Week 4	N=26 -11.8 (17.9) -40, 36	N=22 -22.2 (18.9) -65, 11	N=19 -14.7 (16.9) -41, 32	N=22 -18.0 (16.8) -48, 16
Week 8	N=20 -13.6 (19.1) -51, 12	N=19 -26.8 (19.8) -56, 6	N=18 -20.8 (14.2) -48, 10	N=21 -19.1 (18.6) -48, 18
Week 12	N=20 -17.5 (21.0) -45, 22	N=18 -23.4 (26.1) -65, 28	N=17 -14.9 (17.6) -44, 32	N=20 -15.8 (21.6) -47, 22
Week 16	N=16 -18.4 (23.0) -48, 45	N=16 -27.4 (22.4) -62, 14	N=16 -20.8 (15.7) -42, 11	N=17 -19.1 (21.5) -47, 36

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, PPS: per protocol set

The change to each time point was calculated for each individual patient, relative to the patient's average diary pain during the Baseline Period.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.2.16W.1

2.7.6.10.3.3.1.2.2　骨痛に対する鎮痛剤使用

各評価時点においてベースラインからの鎮痛剤使用が、減少、安定又は増加した被験者数及び割合を表 2.7.6.10- 18 に、鎮痛剤使用が増加した被験者の割合を図 2.7.6.10- 3 に示す。

骨痛に対する鎮痛剤使用が安定していた被験者の割合は、第 2 週及び第 4 週では、高用量の 2 群（55 及び 110kBq/kg 群）で低用量の 2 群（6 及び 28kBq/kg 群）より高く、第 8 週では 110kBq/kg 群が最も高かった。鎮痛剤使用が増加した被験者の割合は、第 2 週及び第 4 週では、低用量の 2 群の方が高用量の 2 群より高かった。

表 2.7.6.10- 18　鎮痛剤使用のベースラインからの変化（PPS）

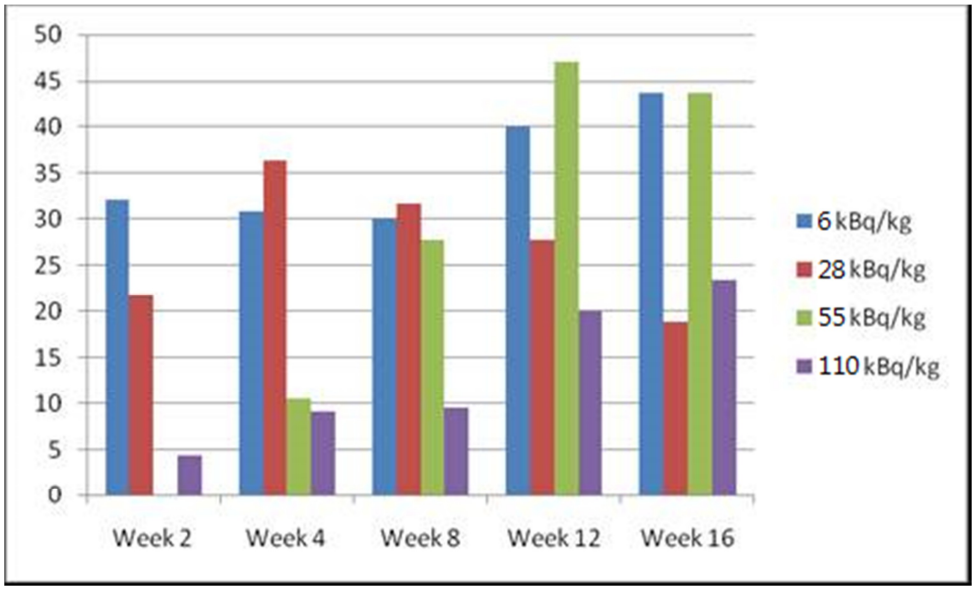
Visit		Number (%)* of Patients			
		6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg
Week 2	N	25	23	20	23
	Reduced	1 (4.0)	1 (4.3)	2 (10.0)	1 (4.3)
	Stable	16 (64.0)	17 (73.9)	18 (90.0)	21 (91.3)
	Increased	8 (32.0)	5 (21.7)	0	1 (4.3)
Week 4	N	26	22	19	22
	Reduced	1 (3.8)	4 (18.2)	2 (10.5)	1 (4.5)
	Stable	17 (65.4)	10 (45.5)	15 (78.9)	19 (86.4)
	Increased	8 (30.8)	8 (36.4)	2 (10.5)	2 (9.1)
Week 8	N	20	19	18	21
	Reduced	1 (5.0)	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (9.5)
	Stable	13 (65.0)	11 (57.9)	11 (61.1)	17 (81.0)
	Increased	6 (30.0)	6 (31.6)	5 (27.8)	2 (9.5)
Week 12	N	20	18	17	20
	Reduced	1 (5.0)	1 (5.6)	2 (11.8)	3 (15.0)
	Stable	11 (55.0)	12 (66.7)	7 (41.2)	13 (65.0)
	Increased	8 (40.0)	5 (27.8)	8 (47.1)	4 (20.0)
Week 16	N	16	16	16	17
	Reduced	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (17.6)
	Stable	8 (50.0)	12 (75.0)	7 (43.8)	10 (58.8)
	Increased	7 (43.8)	3 (18.8)	7 (43.8)	4 (23.5)

PPS: per protocol set

The change to each time point was calculated for each individual patient, relative to the patient's bone pain analgesic consumption during the Baseline Period.

* The percentage was calculated based on the number available for each time point and dose group.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.2.16W.3



Source: 5.3.5.1.8 A58307/Text Figure 3

図 2.7.6.10- 3　鎮痛剤使用がベースラインから増加した被験者の割合（%）（PPS）

6kBq/kg 群と 28kBq/kg 群の合計、及び 55kBq/kg 群と 110kBq/kg 群の合計ごとに、鎮痛剤使用が増加した被験者数と割合を表 2.7.6.10- 19 に示し、鎮痛剤使用が増加した被験者の割合を図 2.7.6.10- 4 に示す。第 8 週までは、鎮痛剤使用が増加した被験者の割合に、低用量の 2 群と高用量の 2 群の間に差異がみられた。

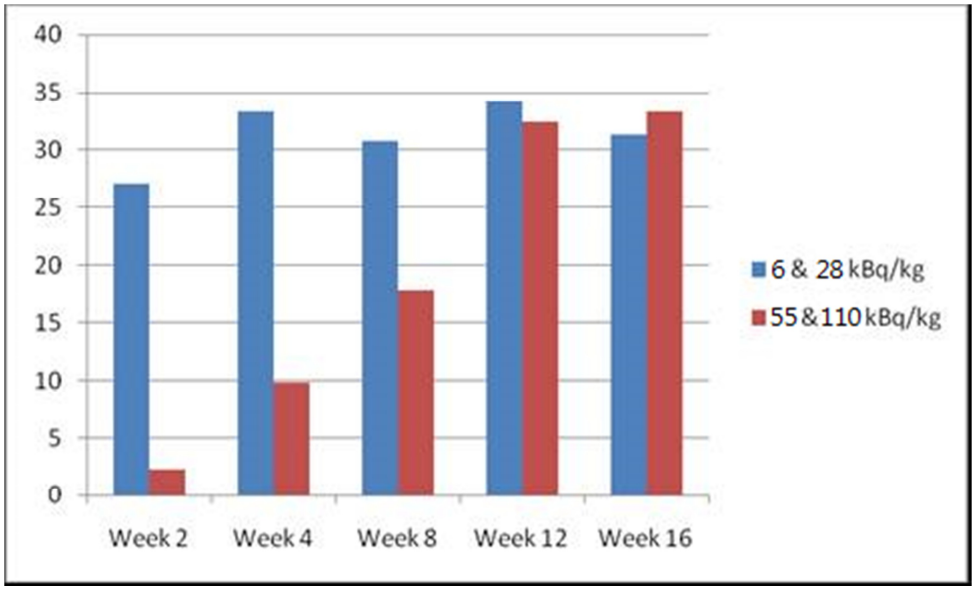
表 2.7.6.10- 19　鎮痛剤使用がベースラインから増加した被験者：低用量の 2 群と高用量の 2 群の比較（PPS）

Visit	Number (%)* of Patients	
	6 kBq/kg + 28 kBq/kg	55 kBq/kg + 110 kBq/kg
Week 2	13 (27.1)	1 (2.3)
Week 4	16 (33.3)	4 (9.8)
Week 8	12 (30.8)	7 (17.9)
Week 12	13 (34.2)	12 (32.4)
Week 16	10 (31.3)	11 (33.3)

The change to each time point was calculated for each individual patient, relative to the patient's bone pain analgesic consumption during the Baseline Period.

* The percentage was calculated based on the number available for each time point and dose group.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.3.16W.21



Source: 5.3.5.1.8 A58307/Text Figure 4

図 2.7.6.10- 4　鎮痛剤使用がベースラインから増加した被験者の割合（%）：低用量の 2 群と高用量の 2 群の比較（PPS）

複合疼痛指標に基づく奏効例の事後解析

各評価時点における奏効例（複合疼痛指標：1～4）及び非奏効例（複合疼痛指標：5、6）の被験者数を表 2.7.6.10- 20 に示す。また、奏効例の割合を図 2.7.6.10- 5 に示す。

第 4 週の奏効例の割合は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 53.8%、59.1%、68.4%及び 68.2%であった。第 8 週の奏効例の割合は、それぞれ 40.0%、63.2%、55.6%及び 71.4%であった。

6kBq/kg 群では、第 4 週を除くほとんどの評価時点において非奏効例の割合が高かった。28 及び 110kBq/kg 群では、第 2 週を除くほとんどの評価時点において奏効例の割合が高かった。55kBq/kg 群では、第 2 週、第 4 週及び第 8 週で奏効例の割合が高かったが、第 12 週及び第 16 週では非奏効例の割合が高かった。

表 2.7.6.10- 20　複合疼痛指標に基づく奏効例及び非奏効例（事後解析、PPS）

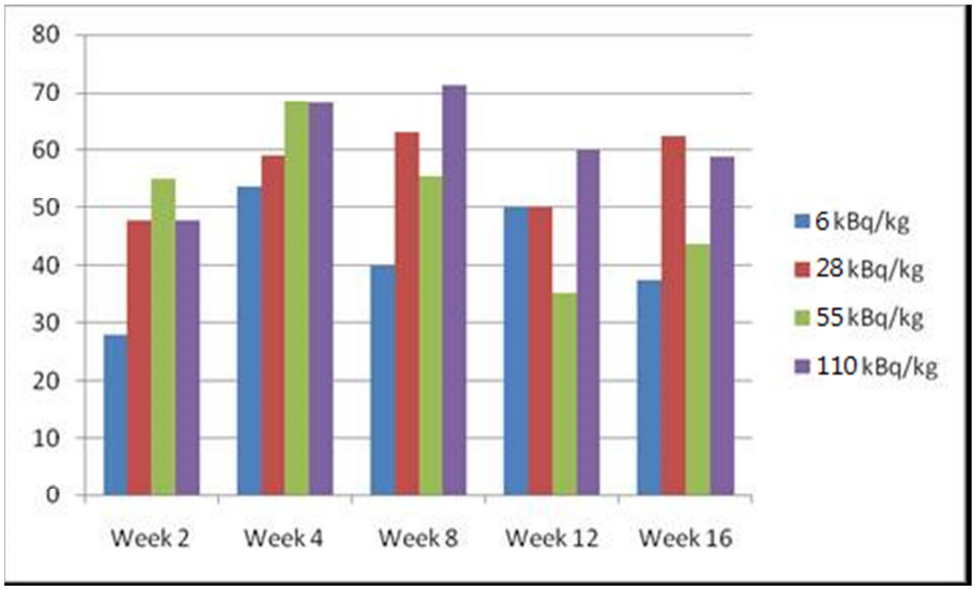
Visit	Number (%) of Patients				
	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg	Total
Week 2					
Responders	7 (28.0)	11 (47.8)	11 (55.0)	11 (47.8)	40 (44.0)
Non-responders	18 (72.0)	12 (52.2)	9 (45.0)	12 (52.2)	51 (56.0)
Week 4					
Responders	14 (53.8)	13 (59.1)	13 (68.4)	15 (68.2)	55 (61.8)
Non-responders	12 (46.2)	9 (40.9)	6 (31.6)	7 (31.8)	34 (38.2)
Week 8					
Responders	8 (40.0)	12 (63.2)	10 (55.6)	15 (71.4)	45 (57.7)
Non-responders	12 (60.0)	7 (36.8)	8 (44.4)	6 (28.6)	33 (42.3)
Week 12					
Responders	10 (50.0)	9 (50.0)	6 (35.3)	12 (60.0)	37 (49.3)
Non-responders	10 (50.0)	9 (50.0)	11 (64.7)	8 (40.0)	38 (50.7)
Week 16					
Responders	6 (37.5)	10 (62.5)	7 (43.8)	10 (58.8)	33 (50.8)
Non-responders	10 (62.5)	6 (37.5)	9 (56.3)	7 (41.2)	32 (49.2)

PPS: per protocol set

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: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.3.16W.23



Source: 5.3.5.1.8 A58307/Text Figure 5

図 2.7.6.10- 5　複合疼痛指標に基づく奏効例の割合（%）（事後解析、PPS）

2.7.6.10.3.3.2　副次評価項目

2.7.6.10.3.3.2.1　簡易疼痛調査（BPI）

BPI は、過去 1 週間の最大、最小及び平均の疼痛、現在の疼痛、並びに過去 1 週間の疼痛による影響を受けた全般的活動、気分、歩行能力、通常の仕事、対人関係、睡眠及び生活の楽しみに関する質問で構成され、各来院前に記入が行われた。更に、現時点の疼痛及び過去 24 時間の疼痛緩和に関する質問が別途行われた。

(1)　BPI 疼痛重症度スコアの平均スコアの変化（BPI 項目 1～4 の平均スコア）

BPI 疼痛重症度スコアの平均スコアは、過去 1 週間の最大、最小及び平均の疼痛、現在の疼痛（BPI 項目 1～4）の平均スコアとした。

ベースライン（治験薬投与前）の BPI 疼痛重症度スコアの平均スコアの平均値（SD）は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 3.9（1.3）、4.2（1.8）、4.1（1.5）及び 4.4（1.3）であり、いずれの投与群でも同程度であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.5）。

平均スコアの平均値（及び中央値）は、いずれの投与群でも第 2、4 及び 8 週では徐々に減少した。第 8 週での平均値（SD）は 6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 2.9（1.7）、2.8（2.3）、2.7（1.2）及び 2.4（1.4）であった。第 12 週及び第 16 週においても、平均スコアの平均値のベースラインからの減少はいずれの投与群でも持続し、6kBq/kg 群でも BPI 疼痛重症度スコアの改善が示された（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.5）。

ベースラインからの変化量について Jonckheere-Terpstra 検定により解析した結果、第 8 週では統計学的に有意であり（p＝0.04）、この時点における用量反応性が示された。第 8 週のベースラインからの変化率の平均値は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ－19.5%、

－28.4％、－29.1％及び－40.1％であり、減少が最も大きかったのは 110kBq/kg 群であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.5）。

第 12 週及び第 16 週でも、ベースラインからの減少は、低用量の 2 群と比べて高用量の 2 群の方が大きかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.5）。

(2) BPI 疼痛重症度スコアの合計スコアの変化（BPI 項目 1～4 の合計スコア）

BPI 疼痛重症度スコアの合計スコアは、過去 1 週間の最大、最小及び平均の疼痛、現在の疼痛（BPI 項目 1～4）の合計スコアとした。

ベースラインの BPI 疼痛重症度スコアの合計スコアの平均値（SD）は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 15.7（5.2）、16.9（7.3）、16.3（5.9）及び 17.6（5.4）であり、いずれの投与群でも同程度であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.6）。

合計スコアの平均値は、いずれの投与群でも第 2、4 及び 8 週では徐々に減少し、第 8 週の平均値（SD）は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 11.7（6.9）、11.2（9.1）、10.8（4.8）及び 9.7（5.5）であった。第 12 週及び第 16 週においても、合計スコアの平均値のベースラインからの減少は、いずれの投与群でも持続していた（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.6）。

ベースラインからの変化量について Jonckheere-Terpstra 検定により解析した結果、第 8 週では統計学的に有意であり（p＝0.04）、この時点における用量反応性が示された。ベースラインからの変化率の平均値は、被験者内の変化率であるため、疼痛重症度スコアの平均スコアと同じであった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.6）。

(3) BPI 機能障害スコアの平均スコアの変化（BPI 項目 6～12 の平均スコア）

BPI 機能障害スコアの平均スコアは、過去 1 週間に疼痛による影響を受けた、全般的活動、気分、歩行能力、通常の仕事、対人関係、睡眠及び生活の楽しみ（BPI 項目 6～12）の平均スコアとした。

BPI 機能障害スコアの平均スコアの平均値は、いずれの投与群でも第 2、4 及び 8 週ではベースラインから徐々に減少した。第 12 週及び第 16 週においても、ベースラインからの減少は、いずれの投与群でも持続した（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.7）。

ベースラインからの変化量について、用量反応性を Jonckheere-Terpstra 検定により解析した結果、いずれの時点においても統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.7）。

(4) BPI 機能障害スコアの合計スコアの変化（BPI 項目 6～12 の合計スコア）

BPI 機能障害スコアの合計スコアは、過去 1 週間に疼痛による影響を受けた、全般的活動、気分、歩行能力、通常の仕事、対人関係、睡眠及び生活の楽しみ（BPI 項目 6～12）の合計スコアとした。

BPI 機能障害スコアの合計スコアの平均値は、いずれの投与群でも第 2、4、及び 8 週ではベースラインから徐々に減少した。第 16 週においても、ベースラインからの減少はいずれの投与群でも持続した（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.8）。

ベースラインからの変化量について、用量反応性を Jonckheere-Terpstra 検定により解析した結果、いずれの時点においても統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.8）。

(5)　項目 5（薬剤による疼痛緩和）の変化

薬剤による疼痛緩和の変化について、経時的又は投与群間で明らかな一定の傾向はみられず、いずれの評価時点においてもベースラインからの変化量の平均値はおおむね 10 以下の増加又は減少を示した（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.9）。

ベースラインからの変化率（増加）の平均値は、第 8 週、第 12 週及び第 16 週では 28kBq/kg 群で他の群に比べて大きく、変化率（増加）の平均値の最大値は第 12 週の 133.0%であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.9）。

2.7.6.10.3.3.2.2　活動時及び安静時の疼痛

(1)　活動時の疼痛の変化

ベースラインにおける活動時の VAS 疼痛評価の平均値（SD）は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 38.4（24.2）、46.3（21.4）、36.5（23.7）及び 36.6（23.1）であり、28kBq/kg 群で他の投与群に比べて高かった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.10）。

各評価時点の活動時の VAS 疼痛評価の平均値は、いずれの投与群でもベースラインから減少した。第 8 週のベースラインからの変化量の平均値は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ－11.6、－23.3、－17.6 及び－18.4 であった。第 12 週及び第 16 週においても、VAS 疼痛評価の平均値のベースラインからの減少は持続した（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.10）。

ベースラインからの変化率に一定の傾向はみられなかった。110kBq/kg 群では、ベースラインから大きく増加したデータがあったために変化率の平均値が大きくなったことが考えられた（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.10）。

ベースラインからの変化量について、用量反応性を Jonckheere-Terpstra 検定により解析した結果、いずれの時点においても統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.10）。

(2)　安静時の疼痛の変化

各投与群のベースラインにおける安静時の VAS 疼痛評価の平均値（SD）は、活動時の平均値より低く、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 29.1（17.5）、36.3（22.8）、33.4（23.8）及び 28.0（20.8）であった。安静時でも、ベースラインの VAS 疼痛評価の平均値及び中央値は、28kBq/kg 群で他の投与群に比べて高かった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.11）。

各評価時点の安静時の VAS 疼痛評価の平均値は、いずれの投与群でもベースラインから減少した。第 8 週のベースラインからの変化量の平均値は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ－8.9、－16.3、－12.4 及び－13.3 であり、活動時より変化量は小さかった。第 16 週においても、いずれの投与群でも VAS 疼痛評価の平均値のベースラインからの減少は持続した（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.11）。

ベースラインからの変化量について、用量反応性を Jonckheere-Terpstra 検定により解析した結果、いずれの時点においても統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.11）。

2.7.6.10.3.3.2.3　疼痛緩和期間

疼痛緩和期間は、VAS 疼痛評価が、疼痛緩和効果の基準を満たした最初の日から疼痛緩和効果が持続した日数とした。VAS 疼痛評価は日ごとに大きく変動することが予想されたため、疼痛緩和期間は 7 日間の移動平均に基づいた日数とした。つまり、最初の疼痛緩和効果が第 4 日に認められた場合、第 1 日から第 7 日の VAS 疼痛評価の平均値を第 4 日の値とし、最終の疼痛緩和効果が第 109 日に認められた場合、第 106 日から第 112 日までの VAS 疼痛評価の平均値を第 109 日の値とした。1 週間に 4 回以上の VAS 疼痛評価が得られた場合のみ、平均値の算出を可能とした。

疼痛緩和期間を表 2.7.6.10- 21 に示す。疼痛緩和期間の平均値は、高用量の 2 群（43.5 及び 43.9 日間）で 6 及び 28kBq/kg 群（それぞれ 28.4 及び 35.3 日間）と比べて長かった。いずれの投与群でも疼痛緩和期間が 100 日以上であった被験者もみられた。Jonckheere-Terpstra 検定では統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2.16W.12）。

表 2.7.6.10- 21　疼痛緩和期間（日）（PPS）

Statistic	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg	Total
n	26	24	20	23	93
Mean (SD)	28.4 (32.4)	35.3 (34.9)	43.5 (29.5)	43.9 (41.8)	37.2 (35.1)
Median	12.5	18.5	42.0	37.0	28.0
Min, Max	0, 103	0, 101	5, 106	0, 106	0, 106

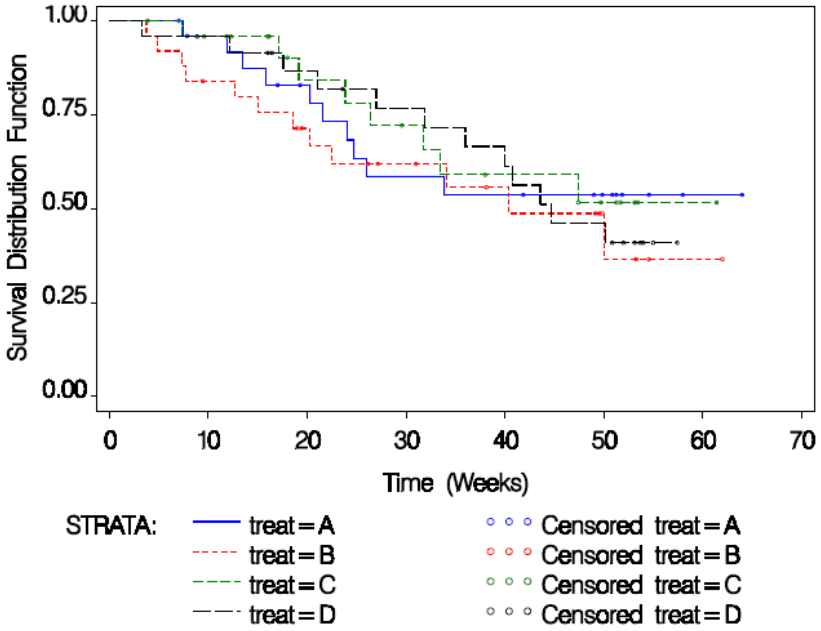
PPS: per protocol set, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.2.16W.12

2.7.6.10.3.3.2.4　全生存期間

第 12 ヵ月までの死亡例は 42 例で、投与群別の内訳は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 10 例（38.5%）、12 例（48.0%）、8 例（32.0%）及び 12 例（50.0%）であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.1）。

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）中の死亡例は 13 例であり、投与群別の内訳は、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 4 例、6 例、1 例及び 2 例であった。追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）中の死亡例は 29 例であり、投与群別の内訳は、それぞれ 6 例、6 例、7 例及び 10 例であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.1）。OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-6 に示す。



If survival beyond Month 12 or withdrawn before Month 12, observations were censored at the week of the last study related contact.

Treat=A, B, C and D is referring to the 6, 28, 55 and 110 kBq/kg b.w. dose groups, respectively.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.5

図 2.7.6.10- 6　第 12 ヵ月までの全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

第 12 ヵ月までに、投与群間で OS に明らかな差異はみられなかった（p＝0.78、Log-rank 検定）。全投与群における最大値及び最小値は、それぞれ 64 週間及び 3 週間であった。打ち切りとなった被験者数は全体で 58 例（58.0%）であった。OS の中央値は、28kBq/kg 群で 40.4 週、110kBq/kg 群で 44.7 週であり、6 及び 55kBq/kg 群では中央値の算出はできなかった（5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.4）。

大多数の死亡例（42 例中 36 例）の死因は病勢進行で、投与群別では、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 9 例、11 例、6 例及び 10 例であった。このうちほとんどの死亡例（36 例中 34 例）に骨転移が認められ、投与群別では、6、28、55 及び 110kBq/kg 群で、それぞれ 8 例、11 例、5 例及び 10 例であった。更に、肝転移が 36 例中 5 例に認められた（それぞれ、1 例、0 例、2 例及び 2 例）。肺転移が 3 例に、リンパ節転移及び脳転移がそれぞれ 2 例に認められた。病勢進行による死亡の 36 例のうち 2 例では、別の要因として慢性閉塞性肺疾患（28kBq/kg 群の 1 例）及び冠動脈硬化症（55kBq/kg 群の 1 例）が認められた（5.3.5.1.8 A58307/Table 14.2.2）。

病勢進行以外の死因による死亡例は 6 例のみで、6kBq/kg 群で 1 例（脳出血）、28kBq/kg 群で 1 例（冠動脈疾患の可能性）、55kBq/kg 群で 2 例（急性腹膜炎、好中球減少を伴わない感染症）、110kBq/kg 群で 2 例（パフォーマンス低下、心停止）であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.2、Listing 14.3.2.2）。

治験責任（分担）医師が治験薬との関連性を評価した死亡では、いずれの死亡も、治験薬との関連性は考えにくいと判断された（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.2.3）。

2.7.6.10.3.3.3　有効性の結論

主要目的は、BAY 88-8223 投与後の複合疼痛指標のベースラインからの変化に基づいて、骨痛の緩和に対する BAY 88-8223 の用量反応性を検討することであった。主要評価項目である複合疼痛指標は、第 2 週に統計学的に有意な用量反応性がみられ（p＝0.035、Jonckheere-Terpstra 検定）、この時点で、BAY 88-8223 の投与量の増加に伴って疼痛緩和効果が高くなった。第 4 週及び第 8 週においても、用量反応性を示す傾向がみられた。複合疼痛指標の平均値及び中央値は、110kBq/kg 群では、第 4 週及び第 8 週で最も低く、第 2 週から第 8 週にかけて疼痛緩和が徐々に大きくなることが示された。第 12 週及び第 16 週においても、複合疼痛指標の平均値及び中央値は維持又は減少した。

28kBq/kg 群においても複合疼痛指標の平均値及び中央値は減少し、55kBq/kg 群の結果と同程度若しくは更に良好な結果を示した。しかし、16 週間の治験薬投与後期間中、28kBq/kg 群では複合疼痛指標が最も高かった被験者を含めて他の投与群より多くの被験者が試験を中止しており、これが 28kBq/kg 群での結果に影響を及ぼした可能性があった。複合疼痛指標を算出するために用いた疼痛日誌データ及び鎮痛剤使用データの詳細な検討から、投与群間に差異がみられる項目があった。

VAS 疼痛評価の平均値はいずれの投与群でも減少し、第 16 週ではベースラインより低値であったが、変化量の平均値の絶対値が最も大きかったのは 28kBq/kg 群であった。16 週間の治験薬投与後期間中、併用した鎮痛剤の使用について、低用量の 2 群と高用量の 2 群の間に差がみられ、特に第 8 週まではその差が顕著であった。第 2 週及び第 4 週では、鎮痛剤使用が増加した被験者の割合は、6 及び 28kBq/kg 群の方が 55 及び 110kBq/kg 群より高く、安定していた被験者の割合は、55 及び 110kBq/kg 群の方が高かった。

BPI による疼痛スコアでは、いずれの投与群においても、疼痛重症度スコア及び機能障害スコアに改善がみられた。BPI 疼痛重症度スコアの平均及び合計スコアについて、第 8 週における用量反応性に関して Jonckheere-Terpstra 検定により統計学的な有意差が認められ、この時点で、BAY 88-8223 の投与量の増加に伴って BPI 疼痛重症度スコアがより改善したことが示された。第 12 週及び第 16 週において、疼痛重症度スコアのベースラインからの変化率の減少の程度が大きかった（改善した）のは高用量の 2 群であった。

BPI の項目 5 及び活動時並びに安静時の VAS 疼痛評価については、いずれの投与群でも VAS 疼痛評価の平均値の減少がみられたが、用量反応性に一定の傾向はみられず、VAS 疼痛評価の変化量の平均値のベースラインからの減少が最も小さかったのは概して 6kBq/kg 群であった。

疼痛緩和期間の平均値及び中央値は、高用量の 2 群の方が低用量の 2 群より長かった。

BAY 88-8223 初回投与から第 12 ヵ月までの死亡例は 42 例で、6、28、55 及び 110kBq/kg 群における被験者数（死亡例の割合）は、それぞれ 10 例（38.5％）、12 例（48.0％）、8 例（32.0％）及び 12 例（50.0％）であった。いずれの死亡についても、治験責任（分担）医師は治験薬との関連性は考えにくいと判断した。大部分の死亡例（42 例中 36 例）の死因は病勢進行であった。投与群間で OS に明らかな差異はみられなかった。

本試験は疼痛に対する用量反応性の可能性を検出する目的で計画された。試験結果から、BAY 88-8223 投与後（6～110kBq/kg）、主要評価項目である複合疼痛指標に、第 2 週では統計学的に有意な用量反応性がみられ、第 4 週及び第 8 週では用量反応性を示す傾向がみられた。

2.7.6.10.3.4　安全性の結果

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

2.7.6.10.3.4.1　有害事象の要約

1 回目投与後の治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.10- 22 に示す。100 例中 97 例に 564 件の有害事象が発現した。いずれの投与群でもほとんどの被験者（≧92%）に有害事象が発現した。

用量の増加に伴い有害事象又は重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

治験薬と関連のある有害事象の発現は、110kBq/kg 群（66.7%）で他の 3 投与群（50.0～56.0%）より高かった。

表 2.7.6.10- 22　有害事象の要約（治験薬投与後期間、SAF）

	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Number (%) of patients					
With at least one AE	26 (100)	23 (92.0)	25 (100)	23 (95.8)	97 (97.0)
With at least one related[a] AE	13 (50.0)	14 (56.0)	14 (56.0)	16 (66.7)	57 (57.0)
With at least one SAE	15 (57.7)	16 (64.0)	10 (40.0)	8 (33.3)	49 (49.0)
With at least one AE leading to withdrawal		1 (4.0)			1 (1.0)
Died in 16-week Post-treatment Period	4 (15.4)	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	13 (13.0)
Total reported as died[b]	5 (19.2)	6 (24.0)	1 (4.0)	4 (16.7)	16 (16.0)
With at least one AE with outcome of death[c]	5 (19.2)	6 (24.0)	1 (4.0)	4 (16.7)	16 (16.0)
With death recorded on termination page	4 (15.4)	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	13 (13.0)
Withdrawn due to death	4 (15.4)	5 (20.0)[d]	1 (4.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
Number of adverse events					
Number of AEs	166	140	135	123	564
Number of related[a] AEs	25	29	30	44	128
Number of SAEs	33	38	14	16	101

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, SAF: safety analysis set

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

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

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

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

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.1, Listing 14.3.2.16W.1, 14.3.2.16W.2

重篤な有害事象及び死亡について、低用量の 2 群の併合及び高用量の 2 群を併合した結果を表 2.7.6.10- 23 に示す。重篤な有害事象は、全体で 100 例中 49 例に 101 件発現した。重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、低用量の 2 群より高用量の 2 群の方が低く、死亡例の割合も高用量の 2 群の方が低かった。

表 2.7.6.10- 23　低用量の 2 群と高用量の 2 群別の重篤な有害事象及び死亡（治験薬投与後期間、SAF）

	6 kBq/kg + 28 kBq/kg (N=51)	55 kBq/kg + 110 kBq/kg (N=49)
Number (%) of patients with at least one SAE	31 (60.8)	18 (36.7)
Number (%) of deaths	10 (19.6)	3 (6.1)
Number of SAEs	71 / 101	30 / 101

SAE: serious adverse event, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.1

2.7.6.10.3.4.2　有害事象

2.7.6.10.3.4.2.1　治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）

器官別大分類別の有害事象を発現した被験者数及び発現割合を表 2.7.6.10- 24 に示す。

発現割合の高かった有害事象（全被験者の 20%以上に発現）の器官別大分類は、「胃腸障害」（74.0%）、「全身障害および投与局所様態」（55.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（33.0%）、「感染症および寄生虫症」（30.0%）、「臨床検査」（29.0%）及び「神経系障害」（24.0%）であった。このうち、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」については、6kBq/kg 群で、他の投与群より発現割合が高かった。

表 2.7.6.10- 24　器官別大分類別の有害事象（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver.9.0		Number (%) of Patients				
System Organ Class	器官別大分類	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Number of patients with any AE		26 (100)	23 (92.0)	25 (100)	23 (95.8)	97 (97.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (88.5)	19 (76.0)	17 (68.0)	15 (62.5)	74 (74.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	17 (65.4)	14 (56.0)	12 (48.0)	12 (50.0)	55 (55.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (26.9)	10 (40.0)	9 (36.0)	7 (29.2)	33 (33.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (46.2)	7 (28.0)	5 (20.0)	6 (25.0)	30 (30.0)
Investigations	臨床検査	10 (38.5)	6 (24.0)	5 (20.0)	8 (33.3)	29 (29.0)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (26.9)	8 (32.0)	6 (24.0)	3 (12.5)	24 (24.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (15.4)	6 (24.0)	2 (8.0)	7 (29.2)	19 (19.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (19.2)	3 (12.0)	5 (20.0)	3 (12.5)	16 (16.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (11.5)	5 (20.0)	3 (12.0)	5 (20.8)	16 (16.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (11.5)	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (20.8)	13 (13.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (11.5)	4 (16.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	11 (11.0)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (19.2)	4 (16.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	11 (11.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cycts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (11.5)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (12.5)	9 (9.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (11.5)	0	4 (16.0)	2 (8.3)	9 (9.0)
Vascular disorders	血管障害	5 (19.2)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	9 (9.0)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	5 (5.0)
Eye disorders	眼障害	1 (3.8)	0	1 (4.0)	3 (12.5)	5 (5.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.8)	0	1 (4.0)	0	2 (2.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)

AE: adverse event, SAF: safety analysis set

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

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

全被験者の 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.10- 25 に示す。全被験者の 10%以上に発現した有害事象は、悪心（43.0%）、疲労（26.0%）、嘔吐（24.0%）、下痢（22.0%）、便秘（20.0%）、ヘモグロビン減少（15.0%）、尿路感染（14.0%）、末梢性浮腫（12.0%）、貧血（11.0%）及び骨痛（11.0%）であった。これらの有害事象について、投与量の増加に伴う発現割合の明らかな増加はみられなかった。

比較的発現割合が低かった薬理作用から予想される有害事象のうち、腫瘍フレア及び骨痛の発現割合は低用量の 2 群で高かった。

リンパ球減少症、血小板数減少、白血球数減少及び食欲不振の多くは、高用量の 2 群で報告された。

表 2.7.6.10- 25　有害事象：全被験者の 5%以上（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0		Number (%) of Patients				
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**4 (15.4)**	**6 (24.0)**	**2 (8.0)**	**7 (29.2)**	**19 (19.0)**
Anaemia	貧血	4 (15.4)	4 (16.0)	0	3 (12.5)	11 (11.0)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (20.8)	7 (7.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**23 (88.5)**	**19 (76.0)**	**17 (68.0)**	**15 (62.5)**	**74 (74.0)**
Nausea	悪心	13 (50.0)	9 (36.0)	9 (36.0)	12 (50.0)	43 (43.0)
Vomiting	嘔吐	6 (23.1)	9 (36.0)	4 (16.0)	5 (20.8)	24 (24.0)
Diarrhoea	下痢	4 (15.4)	7 (28.0)	6 (24.0)	5 (20.8)	22 (22.0)
Constipation	便秘	6 (23.1)	5 (20.0)	7 (28.0)	2 (8.3)	20 (20.0)
Abdominal pain	腹痛	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	7 (7.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**17 (65.4)**	**14 (56.0)**	**12 (48.0)**	**12 (50.0)**	**55 (55.0)**
Fatigue	疲労	8 (30.8)	6 (24.0)	4 (16.0)	8 (33.3)	26 (26.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (15.4)	5 (20.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (7.7)	3 (12.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	9 (9.0)
Pyrexia	発熱	3 (11.5)	1 (4.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	8 (8.0)
Asthenia	無力症	1 (3.8)	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	6 (6.0)
Disease progression	疾患進行	2 (7.7)	3 (12.0)	0	0	5 (5.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**12 (46.2)**	**7 (28.0)**	**5 (20.0)**	**6 (25.0)**	**30 (30.0)**
Urinary tract infection	尿路感染	4 (15.4)	4 (16.0)	2 (8.0)	4 (16.7)	14 (14.0)
Investigations	**臨床検査**	**10 (38.5)**	**6 (24.0)**	**5 (20.0)**	**8 (33.3)**	**29 (29.0)**
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	5 (19.2)	2 (8.0)	4 (16.0)	4 (16.7)	15 (15.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (3.8)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (16.7)	9 (9.0)
Weight decreased	体重減少	4 (15.4)	2 (8.0)	0	0	6 (6.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	2 (8.0)	4 (16.7)	6 (6.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (11.5)**	**5 (20.0)**	**3 (12.0)**	**5 (20.8)**	**16 (16.0)**
Anorexia	食欲不振	1 (3.8)	2 (8.0)	3 (12.0)	3 (12.5)	9 (9.0)

表 2.7.6.10- 25　有害事象：全被験者の 5%以上（治験薬投与後期間、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number (%) of Patients 6 kBq/kg (N=26)	 28 kBq/kg (N=25)	 55 kBq/kg (N=25)	 110 kBq/kg (N=24)	 Total (N=100)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**7 (26.9)**	**10 (40.0)**	**9 (36.0)**	**7 (29.2)**	**33 (33.0)**
Bone pain	骨痛	2 (7.7)	5 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.3)	11 (11.0)
Muscular weakness	筋力低下	2 (7.7)	2 (8.0)	3 (12.0)	1 (4.2)	8 (8.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cycts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**3 (11.5)**	**2 (8.0)**	**1 (4.0)**	**3 (12.5)**	**9 (9.0)**
Tumour flare	腫瘍フレア	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	6 (6.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**7 (26.9)**	**8 (32.0)**	**6 (24.0)**	**2 (12.5)**	**24 (24.0)**
Spinal cord compression	脊髄圧迫	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	6 (6.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**5 (19.2)**	**4 (16.0)**	**1 (4.0)**	**1 (4.2)**	**11 (11.0)**
Depression	うつ病	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	6 (6.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (11.5)**	**4 (16.0)**	**3 (12.0)**	**1 (4.2)**	**11 (11.0)**
Dyspnoea	呼吸困難	0	4 (16.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	6 (6.0)

SAF: safety analysis set

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

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

重症度が高度（又は CTCAE グレード 3～5）の有害事象

全被験者の 3%以上に発現した高度（又は CTCAE グレード 3～5）の有害事象を表 2.7.6.10-26 に示す。

全被験者の 3%以上に発現した高度（又は CTCAE グレード 3～5）の有害事象は、疲労（8.0%）、骨痛（7.0%）、全身健康状態低下及び脊髄圧迫（各 6.0%）、疾患進行及び筋力低下（各 5.0%）、悪心、末梢性浮腫及びヘモグロビン減少（各 4.0%）、リンパ球減少症、便秘、無力症及び食欲不振（各 3.0%）であった。このうち、高用量の 2 群で発現割合の高かった高度の有害事象は、リンパ球減少症、疲労、ヘモグロビン減少及び食欲不振であった。

表 2.7.6.10- 26　高度の有害事象：全被験者の 3%以上（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0		Number (%) of Patients				
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	0	3 (12.5)	3 (3.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Nausea	悪心	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	0	4 (4.0)
Constipation	便秘	2 (7.7)	1 (4.0)	0	0	3 (3.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**					
Fatigue	疲労	2 (7.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (12.5)	8 (8.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (3.8)	2 (8.0)	3 (12.0)	0	6 (6.0)
Disease progression	疾患進行	2 (7.7)	3 (12.0)	0	0	5 (5.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.8)	2 (8.0)	0	1 (4.2)	4 (4.0)
Asthenia	無力症	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	3 (3.0)
Investigations	**臨床検査**					
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (3.8)	0	2 (8.0)	1 (4.2)	4 (4.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Anorexia	食欲不振	0	1 (4.0)	2 (8.0)	0	3 (3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Bone pain	骨痛	1 (3.8)	4 (16.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	7 (7.0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	5 (5.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Spinal cord compression	脊髄圧迫	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	6 (6.0)

SAF: safety analysis set

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

Note: If a CTCAE grade was used to describe severity, it was translated as:

Grade 1 = Mild; Grade 2 = Moderate; Grades 3-5 = Severe

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.7, 14.3.16W.8, 14.3.16W.9, 14.3.16W.10, 14.3.16W.11

治験薬と関連のある有害事象

治験薬との関連性は「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連性は考えにくい」に分類され、「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を治験薬と関連のある有害事象とした。

全被験者の 3%以上に発現した治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.10- 27 に示す。

発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、主に「胃腸障害」に分類される事象で、悪心（20.0%）、下痢（16.0%）及び嘔吐（8.0%）であった。その他、治験薬と関連のある有害事象で発現割合の高かったものは、貧血及び疲労（各 8.0%）、血小板数減少（7.0%）、白血球数減少（6.0%）、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少及び腫瘍フレア（各 5.0%）であった。

表 2.7.6.10- 27　治験薬と関連のある有害事象：全被験者の 3%以上（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0		Number (%) of Patients				
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Any related AE		13 (50.0)	14 (56.0)	14 (56.0)	16 (66.7)	57 (57.0)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	2 (7.7)	4 (16.0)	0	2 (8.3)	8 (8.0)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	1 (4.0)	4 (16.7)	5 (5.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Nausea	悪心	2 (7.7)	3 (12.0)	5 (20.0)	10 (41.7)	20 (20.0)
Diarrhoea	下痢	3 (11.5)	4 (16.0)	5 (20.0)	4 (16.7)	16 (16.0)
Vomiting	嘔吐	2 (7.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (12.5)	8 (8.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**					
Fatigue	疲労	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	4 (16.7)	8 (8.0)
Investigations	**臨床検査**					
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (12.5)	7 (7.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	2 (8.0)	4 (16.7)	6 (6.0)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	5 (5.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cycts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Tumour flare	腫瘍フレア	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	5 (5.0)

AE: adverse event, SAF: safety analysis set

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

Relationship to study drug classified as possible or probable.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.7, 14.3.16W.8, 14.3.16W.9, 14.3.16W.10, 14.3.16W.11

有害事象の発現までの期間

全被験者の 10%以上に発現した有害事象の発現までの期間を表 2.7.6.10- 28 に示す。

発現割合の高かった有害事象の発現までの平均期間は、ほとんどが BAY 88-8223 投与後 30 日以降であった。一方、下痢の発現までの平均期間は、6kBq/kg 群では投与後 1 週間以内であったが、28、55 及び 110kBq/kg 群では投与後 2～4 週間であった。また、悪心の発現までの平均期間

は 1～7 週間であった。各投与群でそれぞれの有害事象が発現した被験者数は比較的少ないため、データの解釈は慎重に行う必要があるものの、いずれの事象においても用量反応性はみられなかった。

表 2.7.6.10- 28　有害事象の発現までの期間（日）：全被験者の 10%以上（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0 Preferred Term	基本語	Mean (SD) Min, Max 6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg	Total
Anaemia	貧血	n=3 32.3 (37.1) 8, 75	n=4 47.0 (29.6) 16, 84	n=0	n=3 40.0 (45.0) 14, 92	n=10 40.5 (33.0) 8, 92
Constipation	便秘	n=4 45.5 (26.5) 13, 69	n=4 33.0 (44.2) 3, 97	n=7 47.1 (29.2) 25, 104	n=2 82.5 (31.8) 60, 105	n=17 47.6 (33.0) 3, 105
Diarrhoea	下痢	n=4 3.5 (1.9) 2, 6	n=6 31.8 (36.4) 1, 97	n=6 18.0 (35.8) 2, 91	n=5 15.6 (26.1) 1, 62	n=21 18.6 (29.8) 1, 97
Nausea	悪心	n=13 45.7 (33.9) 1, 97	n=9 18.3 (26.9) 1, 82	n=8 22.1 (29.5) 1, 84	n=11 7.3 (16.3) 1, 56	n=41 24.8 (30.7) 1, 97
Vomiting	嘔吐	n=5 43.6 (43.6) 4, 98	n=9 36.6 (32.3) 3, 97	n=4 29.8 (49.7) 1, 104	n=5 24.0 (40.0) 1, 94	n=23 34.2 (37.5) 1, 104
Fatigue	疲労	n=6 40.3 (26.5) 7, 83	n=4 43.5 (49.2) 1, 90	n=3 43.0 (36.9) 1, 70	n=5 13.2 (18.4) 1, 45	n=18 33.9 (32.4) 1, 90
Oedema peripheral	末梢性浮腫	n=4 42.0 (26.0) 12, 70	n=4 58.3 (40.2) 21, 113	n=1 117.0 (-) 117, 117	n=1 8.0 (-) 8, 8	n=10 52.6 (38.9) 8, 117
Urinary tract infection	尿路感染	n=2 32.5 (29.0) 12, 53	n=4 25.5 (26.6) 3, 62	n=2 100.5 (4.9) 97, 104	n=4 25.3 (37.7) 1, 81	n=12 39.1 (38.6) 1, 104
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	n=4 39.5 (47.7) 14, 111	n=2 17.5 (14.8) 7, 28	n=4 52.8 (50.8) 7, 112	n=4 40.8 (35.1) 9, 83	n=14 40.5 (39.4) 7, 112
Bone pain	骨痛	n=2 4.5 (3.5) 2, 7	n=4 33.5 (44.4) 1, 99	n=2 60.0 (45.3) 28, 92	n=2 95.0 (15.6) 84, 106	n=10 45.3 (44.1) 1, 106

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, SAF: safety analysis set

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

Note: If an event occurred more than once in a patient, only the first onset time was used in the summary statistics.

Note: Only AEs with non-missing start and stop dates are included and AEs starting after baseline.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.17, 14.3.16W.18, 14.3.16W.19, 14.3.16W.20, 14.3.16W.21

有害事象の持続時間

全被験者の 10%以上に発現した有害事象の持続期間を表 2.7.6.10- 29 に示す。

発現割合の高い有害事象の投与群ごとの平均持続期間について、明らかな用量反応性を示す傾向はみられなかった。便秘、下痢、悪心、嘔吐及び尿路感染の持続期間はおおむね 1 ヵ月未満であったが、疲労は約 1～2 ヵ月とより長く持続する傾向がみられた。なお、要約統計量の対象は消失日の記録がある有害事象に限定したため、各投与群でそれぞれの有害事象が発現した被験者数が比較的少なかった。

表 2.7.6.10- 29　有害事象の持続期間（日）：全被験者の 10%以上（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0 Preferred Term	基本語	Mean (SD) Min[a], Max 6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg	Total
Anaemia	貧血	n=1 41.0 (-) 41, 41	n=3 63.0 (31.0) 28, 87	n=0	n=2 31.5 (14.8) 21, 42	n=6 48.8 (26.1) 21, 87
Constipation	便秘	n=3 53.3 (54.0) 4, 111	n=3 15.7 (8.5) 6, 22	n=4 18.3 (19.3) 1, 40	n=2 17.0 (11.3) 9, 25	n=12 26.2 (30.4) 1, 111
Diarrhoea	下痢	n=4 1.0 (1.2) 0, 2	n=4 18.5 (16.1) 2, 40	n=6 2.0 (4.4) 0, 11	n=5 11.4 (11.8) 1, 31	n=19 7.7 (11.4) 0, 40
Nausea	悪心	n=9 18.1 (24.2) 0, 77	n=8 29.5 (41.6) 2, 126	n=7 14.9 (10.6) 0, 26	n=9 19.7 (30.4) 0, 93	n=33 20.6 (28.4) 0, 126
Vomiting	嘔吐	n=4 0.8 (1.5) 0, 3	n=8 19.0 (43.8) 0, 126	n=4 5.0 (3.7) 0, 9	n=4 1.0 (1.2) 0, 2	n=20 9.0 (28.0) 0, 126
Fatigue	疲労	n=3 65.0 (18.5) 44, 79	n=1 36.0 (-) 36, 36	n=1 13.0 (-) 13, 13	n=3 64.7 (91.8) 2, 170	n=8 54.8 (53.8) 2, 170
Oedema peripheral	末梢性浮腫	n=1 34.0 (-) 34, 34	n=2 18.0 (1.4) 17, 19	n=0	n=0	n=3 23.3 (9.3) 17, 34
Urinary tract infection	尿路感染	n=1 2.0 (-) 2, 2	n=4 15.5 (14.8) 3, 35	n=2 11.0 (4.2) 8, 14	n=4 14.8 (6.3) 7, 22	n=11 13.2 (9.8) 2, 35
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	n=1 16.0 (-) 16, 16	n=1 30.0 (-) 30, 30	n=2 10.5 (12.0) 2, 19	n=1 110.0 (-) 110, 110	n=5 35.4 (42.9) 2, 110
Bone pain	骨痛	n=1 2.0 (-) 2, 2	n=4 5.8 (4.8) 2, 12	n=0	n=1 13.0 (-) 13, 13	n=6 6.3 (5.2) 2, 13

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, SAF: safety analysis set

a:　Min = 0: a duration of <24 hours.

Note: Summary statistics were calculated using available data for each parameter and dose level.

Note: If an event occurred more than once in a patient, the sum of the durations was used in the summary statistics.

Note: Only AEs with non-missing start and stop dates are included and AEs starting after baseline.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.22, 14.3.16W.23, 14.3.16W.24, 14.3.16W.25, 14.3.16W.26

CTCAE グレード 3 以上又は高度の治験薬と関連のある有害事象

CTCAE グレード 3 以上又は高度の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.10- 30 に、治験薬と関連のある CTCAE グレード 3 以上又は高度の有害事象及び全有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.10- 31 に示す。

治験薬と関連のある有害事象の重症度については、CTCAE グレード又は重症度分類（軽度、中等度及び高度）に従った。CTCAE グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象が発現した被験者は認められなかった。

CTCAE グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は 3 例に認められ、ヘモグロビン減少（110kBq/kg 群）、血小板数減少及び呼吸困難（いずれも 28kBq/kg 群）が各 1 例ずつに発現した。

CTCAE グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は 11 例に 17 件発現した。発現被験者数が多かったのは高用量の 2 群であった。最も多く報告されたのはリンパ球減少症（3 例）で、いずれも 110kBq/kg 群であった。その他は、疲労及び腫瘍フレア（各 2 例）、貧血、好中球減少症、下痢、悪心、上部消化管出血、嘔吐、末梢性浮腫、リンパ球数減少、白血球数減少及び脊髄圧迫（各 1 例）であった。

治験薬と関連のある有害事象で、高度であった事象は 2 例 2 件認められ、無力症及び鼻出血であった。

表 2.7.6.10- 30　治験薬と関連のある CTCAE グレード 3 以上又は高度の有害事象（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0		Number of Patients											
		Toxicity Grade/Severity											
		3				4				Severe[a]			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Dose level (kBq/kg)				Dose level (kBq/kg)				Dose level (kBq/kg)			
		6	28	55	110	6	28	55	110	6	28	55	110
Any AE		2	2	3	4	0	2	0	1	0	1	1	0
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**												
Anaemia	貧血		1										
Lymphopenia	リンパ球減少症				3								
Neutropenia	好中球減少症				1								
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**												
Diarrhoea	下痢		1										
Nausea	悪心		1										
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血			1									
Vomiting	嘔吐		1										
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**												
Asthenia	無力症											1	
Fatigue	疲労	1		1									
Oedema peripheral	末梢性浮腫		1										

表 2.7.6.10- 30 治験薬と関連のある CTCAE グレード 3 以上又は高度の有害事象（治験薬投与後期間、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Patients Toxicity Grade/Severity 3 Dose level (kBq/kg)				4 Dose level (kBq/kg)				Severe[a] Dose level (kBq/kg)			
		6	28	55	110	6	28	55	110	6	28	55	110
Investigations	**臨床検査**												
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少								1				
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少				1								
Platelet count decreased	血小板数減少						1						
White blood cell count decreased	白血球数減少				1								
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cycts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**												
Tumour flare	腫瘍フレア		1	1									
Nervous system disorders	**神経系障害**												
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**												
Dyspnoea	呼吸困難						1						
Epistaxis	鼻出血										1		

AE: adverse event, SAF: safety analysis set

Note: Relationship to study drug classified as possible or probable.

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

No patients had a related AE that was Grade 5.

a: When a CTCAE grade is not applicable severity has been scored as mild, moderate, or severe.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.12, 14.3.16W.13, 14.3.16W.14, 14.3.16W.15

表 2.7.6.10- 31　治験薬と関連のある CTCAE グレード 3 以上又は高度の有害事象及び全有害事象（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Toxicity Grade/Severity							
		≧3, Severe[a]				Total			
		Dose level (kBq/kg)				Dose level (kBq/kg)			
		6	28	55	110	6	28	55	110
Any AE		2	5	4	5	13	14	14	16
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**								
Anaemia	貧血		1			2	4		2
Leukopenia	白血球減少症							1	
Lymphopenia	リンパ球減少症				3			1	4
Neutropenia	好中球減少症				1				1
Thrombocytopenia	血小板減少症						1		
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**								
Tinnitus	耳鳴					1			
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**								
Abdominal pain	腹痛							2	
Constipation	便秘						1		
Diarrhoea	下痢		1			3	4	5	4
Nausea	悪心		1			2	3	5	10
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血			1				1	
Vomiting	嘔吐		1			2	1	2	3
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**								
Asthenia	無力症			1				2	
Chest pain	胸痛					1			
Fatigue	疲労	1		1		1	2	1	4
Oedema peripheral	末梢性浮腫		1			1	1		
Pyrexia	発熱								
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**								
Urosepsis	尿路性敗血症					1			
Investigations	**臨床検査**								
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少								1
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少				1	1	1	1	2
Platelet count decreased	血小板数減少					1	2	1	3
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少				1				1
Monocyte count increased	単球数増加							1	
Neutrophil count decreased	好中球数減少							1	1
Platelet count decreased	血小板数減少		1					1	3
Red blood cell count decreased	赤血球数減少								1
White blood cell count decreased	白血球数減少				1			2	4
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**								
Anorexia	食欲不振					1			1

表 2.7.6.10- 31 治験薬と関連のある CTCAE グレード 3 以上又は高度の有害事象及び全有害事象（治験薬投与後期間、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Toxicity Grade/Severity							
		≧3, Severe[a]				Total			
		Dose level (kBq/kg)				Dose level (kBq/kg)			
		6	28	55	110	6	28	55	110
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**								
Bone pain	骨痛					1	1		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cycts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**								
Tumour flare	腫瘍フレア		1	1		2	1	1	1
Nervous system disorders	**神経系障害**								
Headache	頭痛							1	
Paraesthesia	錯感覚						2		
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1				1			
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**								
Chromaturia	着色尿						1		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**								
Dyspnoea	呼吸困難		1				1		
Epistaxis	鼻出血		1				2		
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**								
Hyperhidrosis	多汗症								1
Petechiae	点状出血							1	
Rash	発疹					1			
Vascular disorders	**血管障害**								
Flushing	潮紅							1	

SAF: safety analysis set

Note: Relationship to study drug classified as possible or probable.

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

No patients had a related AE that was Grade 5.

a: When a CTCAE grade is not applicable severity has been scored as mild, moderate, or severe.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.12, 14.3.16W.13, 14.3.16W.14, 14.3.16W.15

2.7.6.10.3.4.2.2 2 回目投与

2 回目投与を受けた 6 例のうち、2 例に計 3 件の有害事象（疲労、疼痛、下痢）が報告された。治験薬と関連があると判断されたのは 1 件のみで、55kBq/kg 群の被験者で 2 回目投与の約 2 日後に発現した CTCAE グレード 1 の下痢であり、持続期間は 12 日間であった（5.3.5.1.8 A58307/Listing 14.3.2.6）。

2.7.6.10.3.4.2.3 追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）

追跡調査期間中は、治験薬と関連のある有害事象のみを報告することとした。しかし、治験薬との関連性は考えにくいと判断された有害事象も報告された。2 回目投与に関連する有害事象は、3 件であった。治験薬と関連のない有害事象は、6kBq/kg 群で 0 例、28kBq/kg 群で 1 例に 5 件、

55kBq/kg 群で 5 例に 9 件、110kBq/kg 群で 5 例に 13 件発現した。発現割合の高かった有害事象は、臨床的に意味のある臨床検査値の変化に関するものであった（それぞれ、0、2、2 及び 10 件）（5.3.5.1.8　A58307/Listing 14.3.2.6、16.2.7.1）。

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、又は原発性骨腫瘍の報告はなかった。「その他」の病状として無気肺の報告が 1 件あった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.6、Listing 14.3.2.5）。

2.7.6.10.3.4.3　死亡

(1)　治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）の死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を表 2.7.6.10- 32 に示す。なお、この結果は、16 週間の治験薬投与後期間中に発現した有害事象を対象としているが、このうち 4 例の実際の死亡日は治験薬投与後期間終了後であった（被験者番号 1706：6kBq/kg 群、被験者番号 2302：28kBq/kg 群、被験者番号 1603 及び 1609：110kBq/kg 群）。

死亡に至った有害事象は、全体では 16 例に 33 件認められ、投与群別では 6kBq/kg 群で 5 例に 5 件、28kBq/kg 群で 6 例に 20 件、55kBq/kg 群で 1 例に 2 件、110kBq/kg 群で 4 例に 6 件であった。最も発現割合の高かった死亡に至った有害事象は、5 例に認められた疾患進行であり、次いで疲労が 3 例、全身健康状態低下、心停止、呼吸困難及び末梢性浮腫が各 2 例、心肺停止、胃腸出血、悪心、嘔吐、体重減少、食欲不振、血小板減少症、貧血、肩痛、便秘、浮動性めまい、無力症、腸管穿孔、感染、急性腎不全、肝転移、対麻痺、血小板数減少が各 1 例に認められた。このうち、各 1 例に発現した呼吸困難、末梢神経浮腫、血小板減少症、貧血及び便秘は、治験薬との関連性が否定されなかった。なお、死亡時に複数の有害事象が継続していた被験者が一部にみられ、実際の死因が病勢進行の場合であっても、症例報告書（CRF）上の有害事象の転帰が「死亡」と入力されていた被験者が認められたことに、データの評価の際は注意する必要がある。

治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は 2 例（いずれも 28kBq/kg 群）に発現した。被験者番号 2302 に発現した血小板減少症及び貧血の発現時期は、それぞれ BAY 88-8223 投与から 6 週間後及び 8 週間後であった。被験者番号 7001 に発現した便秘、呼吸困難及び末梢性浮腫の発現時期は、それぞれ BAY 88-8223 投与から 1 週間以内、3 週間後及び 3 週間後であった。

表 2.7.6.10- 32　死亡に至った有害事象（治験薬投与後期間、SAF）

	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Number (%) of patients with ≥1 AE with an outcome of death[a]	5 (19.2)	6 (24.0)	1 (4.0)	4 (16.7)	16 (16.0)
Number (%) of patients with ≥1 related[b] AE with outcome of death	0	2 (8.0)	0	0	2 (2.0)
Number of AEs with outcome of death	5	21 [c]	2	6	34

MedDRA Ver. 9.0 Preferred term	基本語	Patient Numbers				n (%)
Disease progression	疾患進行	1201, 1606	2302, 7001, 9003			5 (5.0)
Fatigue	疲労	1706			1603, 1605	3 (3.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下		2301, 2302			2 (2.0)
Cardiac arrest	心停止		1313		1403	2 (2.0)
Dyspnoea	呼吸困難		2302, 7001[b]			2 (2.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫		7001[b], 2302			2 (2.0)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1601				1 (1.0)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	4008				1 (1.0)
Nausea	悪心		2302			1 (1.0)
Vomiting	嘔吐		2302			1 (1.0)
Weight decreased	体重減少		2302			1 (1.0)
Anorexia	食欲不振		2302			1 (1.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症		2302[b]			1 (1.0)
Anaemia	貧血		2302[b]			1 (1.0)
Shoulder pain	肩部痛		2302			1 (1.0)
Constipation	便秘		7001[b]			1 (1.0)
Dizziness	浮動性めまい		7001[d]			1 (1.0)
Asthenia	無力症		7001[d]			1 (1.0)
Intestinal perforation	腸管穿孔		9005			1 (1.0)
Infection	感染			6002		1 (1.0)
Renal failure acute	急性腎不全			6002		1 (1.0)
Metastases to liver	肝転移				1605	1 (1.0)
Paraplegia	対麻痺				1605	1 (1.0)
Platelet count decreased	血小板数減少				1609	1 (1.0)

AE: adverse event、SAF: safety analysis set

Note: the same preferred term is counted only once for a patient.

a: All AEs had a date of onset within the 16-week Post-treatment Period. However, the date of death was >16 weeks after the study drug injection for Patients 1603, 1609, 1706 and 2302.

b: Relationship of possible or probable.

c: For some patients, e.g. Patient 2302, the cause of death was disease progression. However, a number of other AEs were ongoing at the time of death, and the outcome of 'death' was ticked on the CRF because there were no other means to indicate they were unresolved.

d: No causality was recorded.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Listing 14.3.2.16W.1.

(2)　追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）の死亡に至った有害事象

追跡調査期間中は、治験薬と関連のある有害事象のみを報告することとしたため、CRF の最終のページに死亡と記録された被験者の多くでは、死亡に至った有害事象の報告が行われなかった。追跡調査期間中に新たに報告された死亡に至った有害事象は、被験者番号 1102（28kBq/kg 群）の全身状態の変化のみであった。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

(3)　全期間（第 0 週から第 12 ヵ月）の死亡

CRF の最終ページに「死亡」と記録された被験者の一覧を表 2.7.6.10- 33 に示す。

投与開始から第 12 ヵ月までの死亡例は全体で 42/100 例で、投与群別では 6kBq/kg 群 10 例、28kBq/kg 群 12 例、55kBq/kg 群 8 例、110kBq/kg 群 12 例であった。死因は、ほとんど（36/42 例）が病勢進行であった。その他の死因は、心停止が 2 例（うち 1 例は、元々存在した冠動脈疾患が恐らく原因とされた）、感染（好中球数は正常で急性腎不全を伴った）、脳出血、急性腹膜炎及びパフォーマンス低下が各 1 例であった。治験責任（分担）医師が治験薬との関連性を評価した死亡では、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.10- 33　試験中止例で CRF の最終ページに死亡と記録された被験者一覧（全期間、SAF）

Dose group	Patient Number	Week[a]	Immediate Cause of Death	Cause of Death by Disease	Relation to Study Drug
6 kBq/kg	1601	7.4	Heart and lung failure	Disease progression	Unlikely
	1201	11.9	Unknown	Disease progression	Unlikely
	4008	13.4	Acute haemorrhage from stomach	Disease progression	Unlikely
	1606	15.9	Extreme fatigue	Disease progression	Unlikely
	1014	20.3	Skeletal metastases. Progression of metastatic prostate cancer	Disease progression	
	1407	21.6	Cardiac arrest	Disease progression	Unlikely
	1008	24.0	Cerebral haemorrhage	Cerebral haemorrhage	Unlikely
	1015	24.7	Skeletal metastases. Progression of metastatic prostate cancer	Disease progression	
	7005	26.0	Progressive disease	Disease progression	Unlikely
	5002	33.9	Metastatic prostate carcinoma	Disease progression	Unlikely
28 kBq/kg	7001	3.7	Malignant disease	Disease progression	Unlikely
	9005	4.9	Bowel perforation	Disease progression	Unlikely
	1313	7.3	Cardiac arrest	Possibly caused by coronary artery disease	Unlikely
	9003	7.7	Disease progression	Disease progression	Unlikely
	4001[b]	12.7	Pneumonia	Disease progression, COPD	Unlikely
	2301	15.0	Tumour toxic multiple organ failure due to disease progression	Disease progression	Unlikely
	2302	18.6	Prostate cancer disease progression	Disease progression	Unlikely
	1016	20.3	Prostate cancer	Disease progression	Unlikely
	1010	22.4	Prostate cancer	Disease progression	Unlikely
	1102	34.1	Progression of disease	Disease progression	Unlikely
	6004	40.4	Metastatic prostate cancer	Disease progression	Unlikely
	1311	50.0	Death without defined cause in the context of the terminal illness	Disease progression	Unlikely
55 kBq/kg	6002	7.3	Infection with normal ANC	Infection with normal ANC	Unlikely
	1702	17.1	Acute peritonitis	Acute peritonitis	Unlikely
	4005	19.1	Heart failure	Disease progression, coronary sclerosis	Unlikely
	1304	23.9	Evolution of the tumorage disease	Disease progression	Unlikely
	9006	26.4	Disease progression	Disease progression	Unlikely
	5001	31.7	Metastatic prostate carcinoma	Disease progression	Unlikely
	1012	33.4	Prostate cancer	Disease progression	Unlikely
	9002	47.4	Pulmonary oedema, LV dysfunction, mixed AVD	Disease progression	

表 2.7.6.10- 33　試験中止例で CRF の最終ページに死亡と記録された被験者一覧（全期間、SAF）（続き）

Dose group	Patient Number	Week[a]	Immediate Cause of Death	Cause of Death by Disease	Relation to Study Drug
110 kBq/kg	1403	3.3	Worsening of health (due to cancer)	Heart attack, i.e. cardiac arrest	Unlikely
	1605	12.1	Paraplegia, tetraplegia	Disease progression	Unlikely
	1603	17.6	Extreme fatigue	Disease progression	Unlikely
	7002	21.0	Disease progression - skeletal and lymph node metastases	Disease progression	Unlikely
	1609	27.0	Progression of disease	Disease progression	Unlikely
	9004	31.9	Disease progression	Disease progression	
	1708	36.0	Acute peritonitis	Bad performance	Unlikely
	1301	40.0	Multivisceral failure	Disease progression	Unlikely
	1303	40.7	Multivisceral failure	Disease progression	Unlikely
	6001	43.6	Metastatic prostate cancer	Disease progression	Unlikely
	2201	44.7	Respiratory global insufficiency	Disease progression	Unlikely
	1009	50.1	Prostate cancer	Disease progression	Unlikely

ANC: absolute neutrophil count, AVD: aortic valve disease, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, LV: left ventricular, SAF: safety analysis set

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

a:　Week of death relative to injection.

b:　This patient was withdrawn due to an AE (disease progression), but death was recorded on the termination page. The immediate cause of death was recorded as pneumonia, but this was not recorded as an AE. Hence, this patient is not included in Table 2.7.6.10-34.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Listing 14.3.2.2

2.7.6.10.3.4.4　重篤な有害事象

(1)　治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）

重篤な有害事象を発現した被験者数及び発現割合（%）を表 2.7.6.10- 34 に示す。

重篤な有害事象は、全体で 49/100 例に認められ、投与群別の内訳は 6kBq/kg 群で 15/26 例（57.7%）、28kBq/kg 群で 16/25 例（64.0%）、55kBq/kg 群で 10/25 例（40.0%）、110kBq/kg 群で 8/24 例（33.3%）であった。重篤な有害事象の発現割合は、高用量の 2 群より低用量の 2 群の方が高かった。

器官別大分類で 10%超の被験者に発現した重篤な有害事象は、「全身障害および投与局所様態」（19.0%）、「胃腸障害」（14.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（12.0%）であった。発現割合が高かった重篤な有害事象は、悪心、疾患進行、疲労、全身健康状態低下、骨痛、筋力低下及び脊髄圧迫（各 5.0%）であった。

高用量の 2 群で明らかに発現割合が高い重篤な有害事象はみられなかった。重篤な有害事象とされた疾患進行は、いずれも 6 及び 28kBq/kg 群でみられた。

表 2.7.6.10- 34 重篤な有害事象（治験薬投与後期間、SAF）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Total number (%) patients reporting ≥1 SAE		15 (57.7)	16 (64.0)	10 (40.0)	8 (33.3)	49 (49.0)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	0	2 (8.0)	0	1 (4.2)	3 (3.0)
Anaemia	貧血	0	1 (4.0)	0	1 (4.2)	2 (2.0)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	2 (7.7)	1 (4.0)	0	1 (4.2)	4 (4.0)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (4.0)	0	1 (4.2)	2 (2.0)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Eye disorders	**眼障害**	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)
Diplopia	複視	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	6 (23.1)	6 (24.0)	2 (8.0)	0	14 (14.0)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.8)	1 (4.0)	0	0	2 (2.0)
Constipation	便秘	2 (7.7)	0	0	0	2 (2.0)
Diarrhoea	下痢	0	2 (8.0)	0	0	2 (2.0)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Intestinal perforation	腸管穿孔	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Nausea	悪心	1 (3.8)	3 (12.0)	1 (4.0)	0	5 (5.0)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Vomiting	嘔吐	0	3 (12.0)	0	0	3 (3.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	9 (34.6)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.5)	19 (19.0)
Asthenia	無力症	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Chest pain	胸痛	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Disease progression	疾患進行	2 (7.7)	3 (12.0)	0	0	5 (5.0)
Fatigue	疲労	2 (7.7)	0	1 (4.0)	2 (8.3)	5 (5.0)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	5 (5.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	2 (2.0)
Pyrexia	発熱	2 (7.7)	0	0	0	2 (2.0)

表 2.7.6.10- 34　重篤な有害事象（治験薬投与後期間、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	3 (11.5)	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	8 (8.0)
Infection	感染	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Pneumonia	肺炎	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Sepsis	敗血症	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (12.0)	0	1 (4.2)	4 (4.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	3 (3.0)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Hand fracture	手骨折	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Investigations	**臨床検査**	2 (7.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	6 (6.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (7.7)	0	1 (4.0)	1 (4.2)	4 (4.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	1 (3.8)	1 (4.0)	0	0	2 (2.0)
Dehydration	脱水	1 (3.8)	1 (4.0)	0	0	2 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	1 (3.8)	5 (20.0)	4 (16.0)	2 (8.3)	12 (12.0)
Back pain	背部痛	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Bone pain	骨痛	0	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	5 (5.0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	5 (5.0)
Shoulder pain	肩部痛	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cycts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	0	1 (4.0)	0	2 (8.3)	3 (3.0)
Metastases to liver	肝転移	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)
Metastases to skin	皮膚転移	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Metastatic pain	転移部痛	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)

表 2.7.6.10- 34　重篤な有害事象（治験薬投与後期間、SAF）（続き）

MedDRA Ver. 9.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	6 kBq/kg (N=26)	28 kBq/kg (N=25)	55 kBq/kg (N=25)	110 kBq/kg (N=24)	Total (N=100)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (7.7)**	**2 (8.0)**	**2 (8.0)**	**1 (4.2)**	**7 (7.0)**
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Paraplegia	対麻痺	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	2 (7.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	0	5 (5.0)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.2)	4 (4.0)
Bladder obstruction	膀胱閉塞	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Haematuria	血尿	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.0)
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Urinary retention	尿閉	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	1 (3.8)	1 (4.0)	0	0	2 (2.0)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Vascular disorders	**血管障害**	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)
Hypotension	低血圧	1 (3.8)	0	0	0	1 (1.0)

SAF: safety analysis set

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

SAEs classed as possibly or probably related to study drug are summarised in Table 2.7.6.10-37.
These SAEs were reported most frequently in the 28 kBq/kg b.w. dose group.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.27, 14.3.16W.28, 14.3.16W.29, 14.3.16W.30, 14.3.16W.31

治験薬と関連のある重篤な有害事象を表 2.7.6.10- 35 に示す。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、全体で 11 例に 15 件認められた。投与群別では、6kBq/kg 群で 3 例 3 件、28kBq/kg 群で 4 例 7 件、55kBq/kg 群で 2 例 2 件、110kBq/kg 群で 2 例 3 件であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の最悪グレードは CTCAE グレード 4 で、血小板数減少（28kBq/kg 群）及びヘモグロビン減少（110kBq/kg 群）の 2 件であった。

CTCAE グレード 3 又は高度の治験薬と関連のある重篤な有害事象は、疲労及び脊髄圧迫（6kBq/kg 群）、下痢、悪心、嘔吐及び鼻出血（28kBq/kg 群）、上部消化管出血及び疲労（55kBq/kg 群）であった。

その他の治験薬と関連のある重篤な有害事象は、いずれも CTCAE グレード 2（又は中等度）であった。

表 2.7.6.10- 35　治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験薬投与後期間、SAF）

Dose group	Patient Number	Preferred Term	基本語	Week[a]	Intensity[b] /Toxicity	Relation to Study Drug	Outcome
6 kBq/kg	1018	Spinal cord compression	脊髄圧迫	6.9	3	Possible	Not recovered
	1706	Fatigue	疲労	3.0	3	Probable	Recovered
	2303	Chest pain	胸痛	0.4	Moderate	Possible	Recovered
28 kBq/kg	1103	Platelet count decreased	血小板数減少	1.1	4	Possible	Recovered
	2302	Anaemia	貧血	8.0	2	Possible	Death
		Epistaxis	鼻出血	14.7	Severe	Possible	Recovered
	4001	Diarrhoea	下痢	4.4	3	Possible	Not recovered
	7003	Paraesthesia	錯感覚	0.0	2	Possible	Recovered
		Nausea	悪心	0.1	3	Possible	Recovered with sequelae
		Vomiting	嘔吐	4.6	3	Possible	Recovered
55 kBq/kg	1002	Fatigue	疲労	0.1	3	Probable	Recovered
	1705	Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2.7	3	Possible	Recovered
110 kBq/kg	1301	Anaemia	貧血	13.1	2	Possible	Not recovered
	1603	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2.1	4	Possible	Not recovered
		Red blood cell count decreased	赤血球数減少	2.1	2	Possible	Not recovered

SAF: safety analysis set

Note: Where an AE occurred more than once in the same patient, the first time of onset (relative to the injection) is given, and the worst severity/grade is given.

a:　Week of SAE onset relative to injection.

b:　When a CTCAE grade is not applicable severity has been scored as mild, moderate, or severe.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Listing 14.3.2.16W.5

(2)　追跡調査期間（第 16 週から第 12 ヵ月）

追跡調査期間中は、治験薬と関連のある有害事象に限り報告することとした。治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。しかし、2 例で発現した 4 件の重篤な有害事象について、治験薬と関連性は考えにくいと判断されたにもかかわらず報告された。これらの事象の要約を以下に示す（5.3.5.1.8　A58307/Listing 14.3.2.4）。

被験者番号 1102（28kBq/kg 群）：初回投与から 23.7 週間後、CTC グレード 2 の錯乱及び咳嗽が発現。被験者は回復した。

被験者番号 1102（28kBq/kg 群）：初回投与から 34.1 週間後、高度の全身状態の変化が発現。転帰は死亡であった。

被験者番号 6001（110kBq/kg 群）：初回投与から 17.1 週間後、CTC グレード 3 の胸部感染が発現。被験者は回復した。

2.7.6.10.3.4.5　その他の重要な有害事象

有害事象のため試験を中止した被験者は 2 例であった（5.3.5.1.8　A58307/Listing 14.3.2.16W.4）。

被験者番号 1105（6kBq/kg 群）は、第 17 週に中等度の全身健康状態低下が発現した。治験薬との関連性は考えにくいと判断され、転帰は不明であった。

被験者番号 4001（28kBq/kg 群）は、第 5 週に重症度不明の全身健康状態低下が発現した。治験薬との関連性は考えにくいと判断され、転帰は不明であった。その後、BAY 88-8223 投与から約 13 週間後に肺炎が発現し、本被験者は死亡した。

2.7.6.10.3.4.6　臨床検査値

2.7.6.10.3.4.6.1　骨型 ALP 及び総 ALP

骨型 ALP の各評価時点のベースラインからの変化率の平均値及び中央値を表 2.7.6.10- 36 に示す。110kBq/kg 群では、第 12 週までの各評価時点で骨型 ALP のベースラインからの減少（変化率で負の値）がみられ、第 2 週及び第 4 週でベースラインからの変化率の平均値の減少が大きかった（－42.9～－44.3%）。55kBq/kg 群では、第 4 週で減少がみられ、変化率の平均値は－26.8%であった。低用量の 2 群では、骨型 ALP のベースラインからの増加（変化率の正の値）がみられた。

追跡調査期間のうち第 6 ヵ月から第 12 ヵ月では、いずれの投与群でも骨型 ALP の増加がみられ、特に 110kBq/kg 群で増加が大きかった。

表 2.7.6.10- 36　骨型 ALP のベースラインからの変化率（SAF）

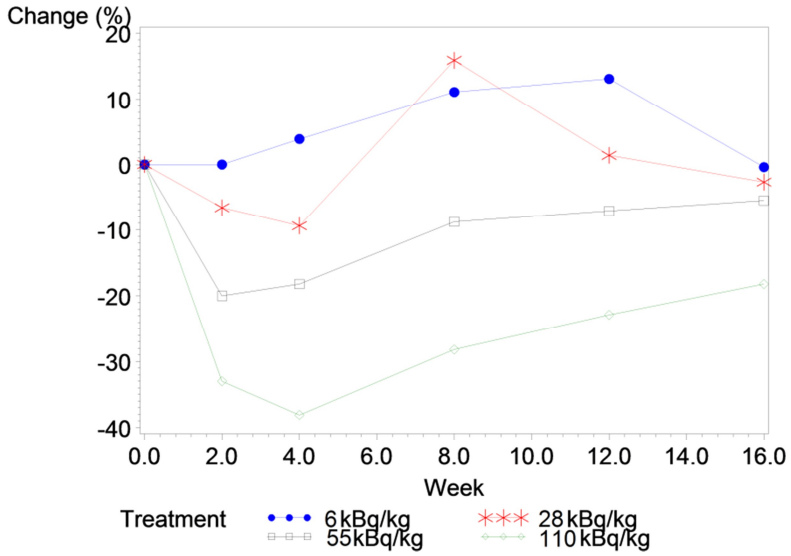
	Mean (Median) Percentage* Change							
	6 kBq/kg		28 kBq/kg		55 kBq/kg		110 kBq/kg	
Visit	n	Mean (Median)	n	Mean (Median)	n	Mean (Median)	n	Mean (Median)
Week 2	18	9.0 (3)	21	1.0 (-7)	23	111.6 (-22)	20	-44.3 (-42)
Week 4	18	20.0 (-2)	21	2.8 (-4)	20	-26.8 (-29)	19	-42.9 (-46)
Week 8	14	10.4 (10)	16	33.2 (13)	21	4.2 (3)	16	-34.1 (-37)
Week 12	15	16.3 (13)	14	53.8 (18)	18	40.2 (14)	16	-8.4 (-29)
Week 16	12	22.3 (6)	13	44.8 (-1)	18	61.8 (10)	12	37.7 (3)
Month 6	7	29.9 (36)	5	36.0 (33)	10	56.3 (8)	8	95.1 (78)
Month 9	3	92.7 (87)	5	135.9 (18)	7	84.1 (-13)	5	313.4 (93)
Month 12	3	78.8 (116)	5	129.5 (143)	4	51.0 (34)	4	281.5 (292)

SAF: safety analysis set

* The percentage was calculated based on the number available for each time point and dose group.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.32, 14.3.1

総 ALP のベースラインからの変化率の平均値は、低用量の 2 群では各評価時点でおおむね正の値であったが、高用量の 2 群では平均値及び中央値共に負の値を示した（平均値は 55kBq/kg 群の第 2 週及び第 4 週：-25.6%及び-22.6%、110kBq/kg 群の第 2、4、8 及び 12 週：－30.9%、－37.0％、－24.7％及び－11.4％）（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.16W.114、14.3.38.16W.115）。各投与群の BAY 88-8223 投与後の総 ALP の変化率の中央値の推移を図 2.7.6.10- 7 に示す。



Source: 5.3.5.1.8 A58307/Figure 14.4.36

図 2.7.6.10- 7　総 ALP のベースラインからの変化率の推移（中央値、SAF）

BAY 88-8223 の 2 回目投与（固定用量 55kBq/kg）を受けた 6 例では、第 16 週（新ベースライン）に対する総 ALP の変化率の平均値（中央値）が、2 回目投与後の第 2 週では－15.2％（－18％）、第 4 週では－27.5％（－30％）であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.144）。

追跡調査期間のうち第 6 ヵ月から第 12 ヵ月では、総 ALP の変化量（平均値）に投与群間で経時的な一定の傾向はなく、第 6 ヵ月に 6、28、及び 55kBq/kg 群で、第 9 ヵ月に 55kBq/kg 群で、また第 12 ヵ月に 110kBq/kg 群で減少がみられたが、その他の評価時点では増加がみられた（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.112～14.3.38.115）。

2.7.6.10.3.4.6.2　PSA

PSA の各評価時点のベースラインからの変化率の平均値及び中央値を表 2.7.6.10- 37 に示す。

ベースラインの平均値は 6kBq/kg 群で他の投与群より高かったが、個々の値のばらつきが大きかった。ほとんどの被験者ではベースラインの PSA が基準値範囲を超えており、その後も基準値範囲を超える値が持続した（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.16W.154、14.3.38.188）。

全評価時点で、PSA の変化率の平均値及び中央値は、いずれの投与群でも正の値であった。第 4 週までの PSA の変化率の程度は、高用量の 2 群より低用量の 2 群の方がおおむね大きかった。ベースラインからの PSA の変化率は時間経過と共におおむね大きくなったが、投与量との明らかな関連性はみられなかった。

個々の PSA 変化率の評価（基準値範囲との比較）から、治験薬投与後期間中に PSA が減少した被験者の割合は、低用量の 2 群より高用量の 2 群の方がわずかに高かった（5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.38.16W.120）。追跡調査期間中（第 16 週から第 12 ヵ月）は、各投与群の

80％を超える被験者で、基準値範囲に対して 80％以上の増加がみられた（5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.38.147）。

BAY 88-8223 の 2 回目投与（固定用量 55kBq/kg）を受けた 6 例では、第 16 週（新ベースライン時）に対する PSA 変化率の平均値（中央値）が、2 回目投与の 2 週後では 23.9%（29%）、4 週後では 19.6%（18%）であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.145）。

表 2.7.6.10- 37　PSA のベースラインからの変化率（SAF）

Visit	Mean (Median) Percentage* Change							
	6 kBq/kg		28 kBq/kg		55 kBq/kg		110 kBq/kg	
	n	Mean (Median)	n	Mean (Median)	n	Mean (Median)	n	Mean (Median)
Week 2	23	73.1 (16)	22	27.5 (22)	23	9.3 (4)	22	6.2 (2)
Week 4	23	93.7 (33)	21	44.5 (33)	23	14.1 (12)	21	10.6 (6)
Week 8	18	59.5 (39)	18	43.8 (57)	20	49.2 (24)	19	40.4 (22)
Week 12	18	276.6 (54)	16	76.6 (64)	20	98.5 (70)	17	67.1 (28)
Week 16	17	318.6 (73)	15	70.1 (70)	20	283.6 (96)	15	122.0 (63)
Month 6	12	265.2 (54)	10	146.0 (91)	12	381.9 (66)	13	293.9 (195)
Month 9	9	230.7 (59)	6	195.0 (193)	8	286.9 (214)	8	265.3 (157)
Month 12	9	458.8 (43)	5	504.6 (329)	7	211.2 (320)	7	255.3 (79)

SAF: safety analysis set

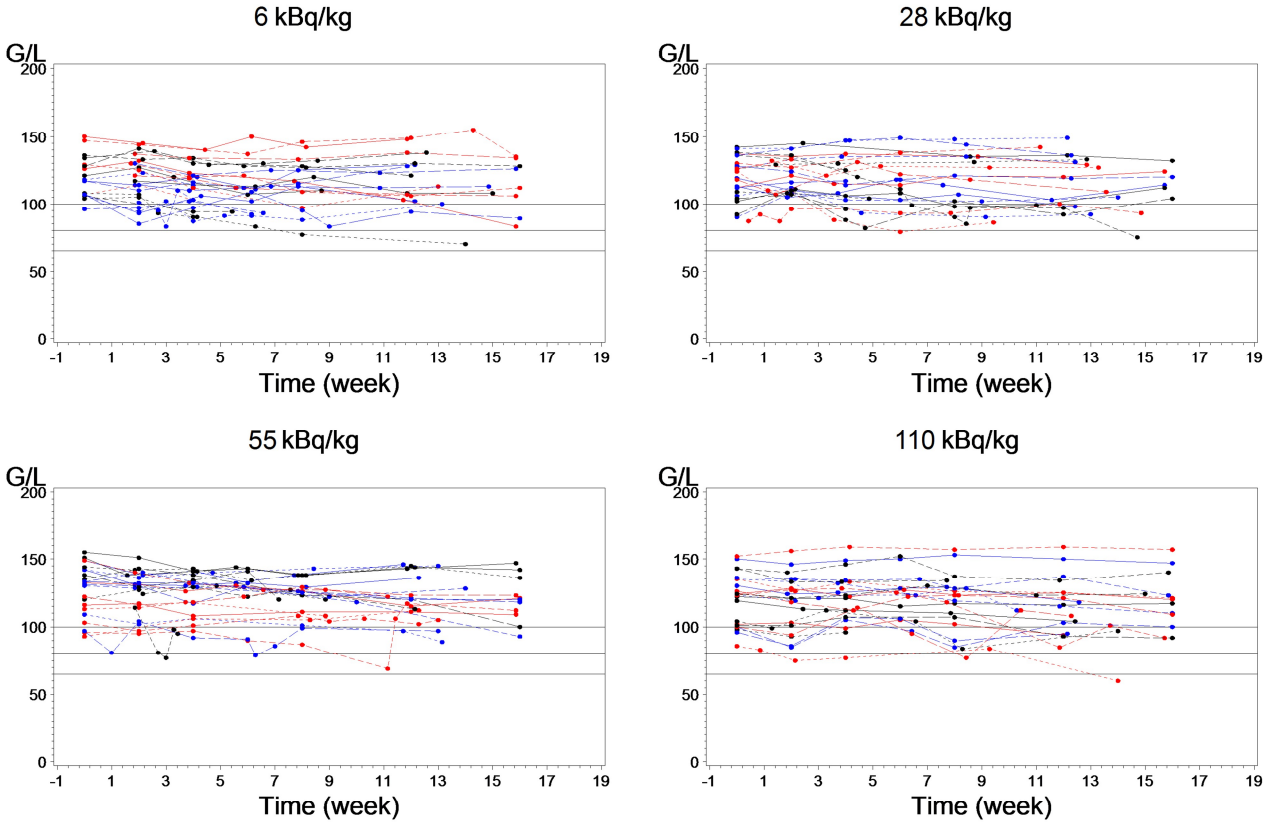
* The percentage was calculated based on the number available for each time point and dose group.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.38.16W.116-14.3.38.16W.119, 14.3.38.116-14.3.38.119

2.7.6.10.3.4.6.3　その他の臨床検査値

ヘモグロビン（治験薬投与後期間、第 0 週から第 16 週）の個々の被験者の投与群間又は経時的な変化について顕著な差異はみられなかった（図 2.7.6.10- 8）。要約統計量でも、BAY 88-8223 投与後の各評価時点の平均値又は中央値に顕著な差異はみられなかった（5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.38.16W.9～14.3.38.16W.12）。同様に、2 回目投与から 2 週後及び 4 週後のヘモグロビンの変化にも一定の傾向はみられなかった(5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.122)。

追跡調査期間中（第 16 週から第 12 ヵ月）、ヘモグロビンの平均値及び中央値はすべての投与群で総じて減少したが（ベースラインからの変化率の平均値：－0.9～－18.5%）、一貫した投与群間の差異はみられなかった(表 2.7.6.10- 38、5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.9～14.3.38.12、Text Figure 11)。



CTCAE Grade 0-1 = >100 g/L; Grade 2 = 80-100 g/L; Grade 3 = 65-80 g/L; Grade 4 = <65 g/L.

* Excludes anomalous values >200 g/L.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Figure 14.4.16W.4

図 2.7.6.10- 8　治験薬投与後期間における被験者ごとのヘモグロビンの推移（ITT）

表 2.7.6.10- 38　追跡調査期間中のヘモグロビンの推移（SAF）

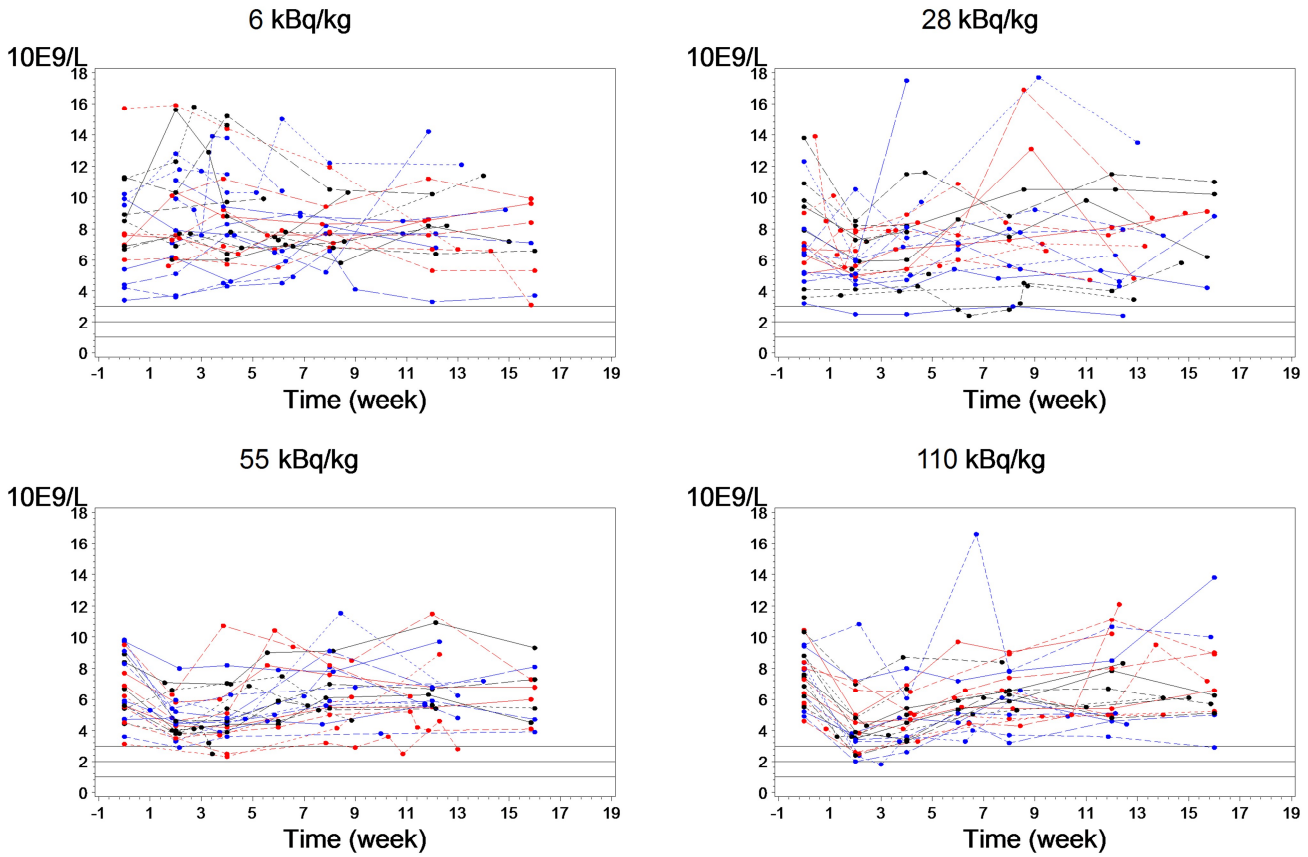
Time point	Parameter	6 kBq/kg	28 kBq/kg	55 kBq/kg	110 kBq/kg
Absolute value (g/L)					
Baseline	n	26	25	25	24
	Mean (SD)	120.42 (13.46)	119.28 (15.57)	127.28 (17.97)	121.13 (18.69)
	Median	118.5	122.0	131.0	123.5
	Range	96.0 to 150.0	90.0 to 142.0	93.0 to 155.0	86.0 to 152.0
Week 16	n	17	16	20	18
	Mean (SD)	115.47 (17.10)	120.63 (16.67)	119.05 (18.13)	115.83 (18.19)
	Median	117.0	122.0	120.5	113.5
	Range	89.0 to 138.0	91.0 to 149.0	89.0 to 147.0	92.0 to 157.0
Month 6	n	12	10	11	13
	Mean (SD)	115.25 (17.09)	121.20 (18.10)	118.82 (15.79)	116.77 (16.76)
	Median	114.0	119.5	115.0	119.0
	Range	86.0 to 141.0	89.0 to 146.0	98.0 to 145.0	94.0 to 153.0
Month 9	n	10	7	8	9
	Mean (SD)	111.80 (17.94)	119.29 (10.06)	114.63 (23.53)	110.22 (18.71)
	Median	113.5	116.0	104.5	113.0
	Range	78.0 to 135.0	108.0 to 137.0	87.0 to 146.0	82.0 to 136.0
Month 12	n	10	6	6	8
	Mean (SD)	109.60 (17.83)	119.67 (20.19)	113.50 (22.12)	107.38 (15.27)
	Median	111.0	119.5	107.0	108.5
	Range	83.0 to 135.0	90.0 to 151.0	87.0 to 141.0	83.0 to 126.0
Percent change from baseline					
Week 16	n	17	16	20	18
	Mean (SD)	-8.0 (7.3)	-0.9 (13.3)	-7.9 (10.8)	-7.4 (7.8)
	Median	-8	2	-7	-6
	Range	-23 to 3	-34 to 15	-30 to 17	-25 to 3
Month 6	n	12	10	11	13
	Mean (SD)	-6.9 (15.6)	-2.8 (8.4)	-14.8 (7.5)	-9.4 (9.3)
	Median	-9	-1	-13	-5
	Range	-36 to 21	-16 to 7	-25 to -6	-25 to 1
Month 9	n	10	7	8	9
	Mean (SD)	-9.6 (14.7)	-3.6 (12.8)	-17.5 (13.7)	-13.6 (14.9)
	Median	-10	-4	-15	-16
	Range	-28 to 15	-15 to 23	-42 to -5	-43 to 10
Month 12	n	10	6	6	8
	Mean (SD)	-11.0 (13.0)	-8.3 (15.1)	-18.5 (9.9)	-17.2 (13.3)
	Median	-13	-4	-18	-16
	Range	-31 to 9	-37 to 7	-32 to -7	-38 to 2

SD: standard deviation, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.38.9, 14.3.38.10, 14.3.38.11, 14.3.38.12

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）の白血球数は、第 2 週に、特に高用量の 2 群の大多数の被験者で減少し、その後、ほぼベースラインの値に回復した（図 2.7.6.10- 9）。6 及び 28kBq/kg 群ではいずれの時点においてもデータの平均値又は中央値に顕著な変化はみられなかったが、55 及び 110kBq/kg 群では、投与直後から減少がみられ、第 2 週に減少が最大となり（それぞれの変化率の平均値：－27.7%及び－39.8%）、以降の時点ではベースラインからの変化率の絶対値は小さくなった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.16W.1～14.3.38.16W.4）。同様に、2 回目投与後にも減少がみられ、2 週後及び 4 週後の変化率の平均値は、それぞれ－16.2%及び－10.0%であった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.120）。

追跡調査期間中（第16週から第12ヵ月）の白血球数について、初回投与後の経時的な傾向や投与群別での一定の傾向はみられなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.1～14.3.38.4、Figure 14.4.1）。



CTCAE Grade 0-1 = >3.0 x10^9/L; Grade 2 = 2.0-3.0 x10^9/L; Grade 3 = 1.0-2.0 x10^9/L; Grade 4 = <1.0 x10^9/L.

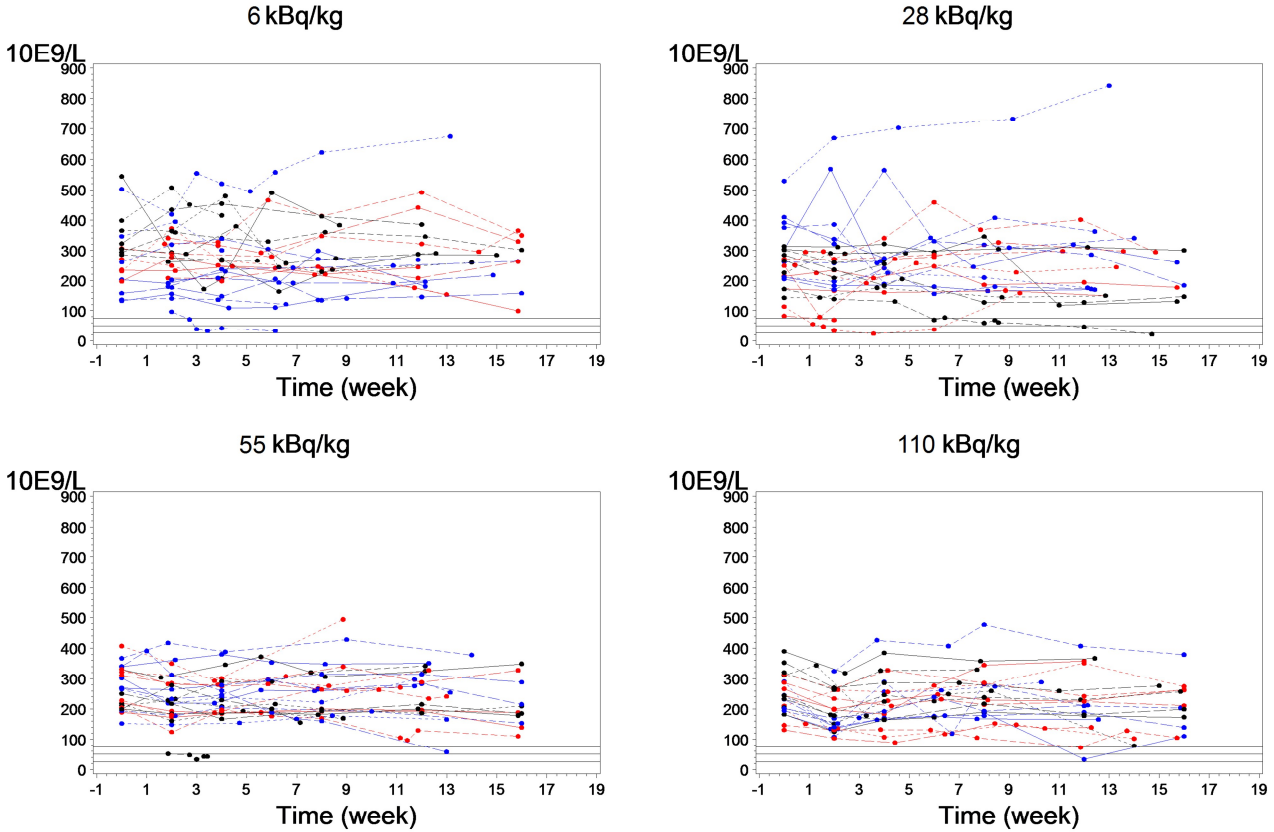
Source: 5.3.5.1.8 A58307/Figure 14.4.1.

図 2.7.6.10- 9　治験薬投与後期間における被験者ごとの白血球数の推移（ITT）

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）の血小板数及び好中球数は、第 2 週に、特に 110kBq/kg 群で減少し、その後はベースライン値近くまで回復がみられ、110kBq/kg 群の変化率が最も大きかった（図 2.7.6.10- 10、図 2.7.6.10- 11、5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.16W.17～14.3.38.16W.20、14.3.38.16W.24～14.3.38.16W.27）。

2 回目投与から 2 週後と 4 週後では、1 回目投与後と比べて血小板数の変化は小さかった（変化率の平均値は、2 回目投与から 2 週後で－9.5%、4 週後で＋4.4%、5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.124）。また、好中球数の変化は 1 回目投与後と同程度であった（変化量の平均値は、第 2 週で－1.18×10^9/L、第 4 週で－1.07×10^9/L、5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.125）。

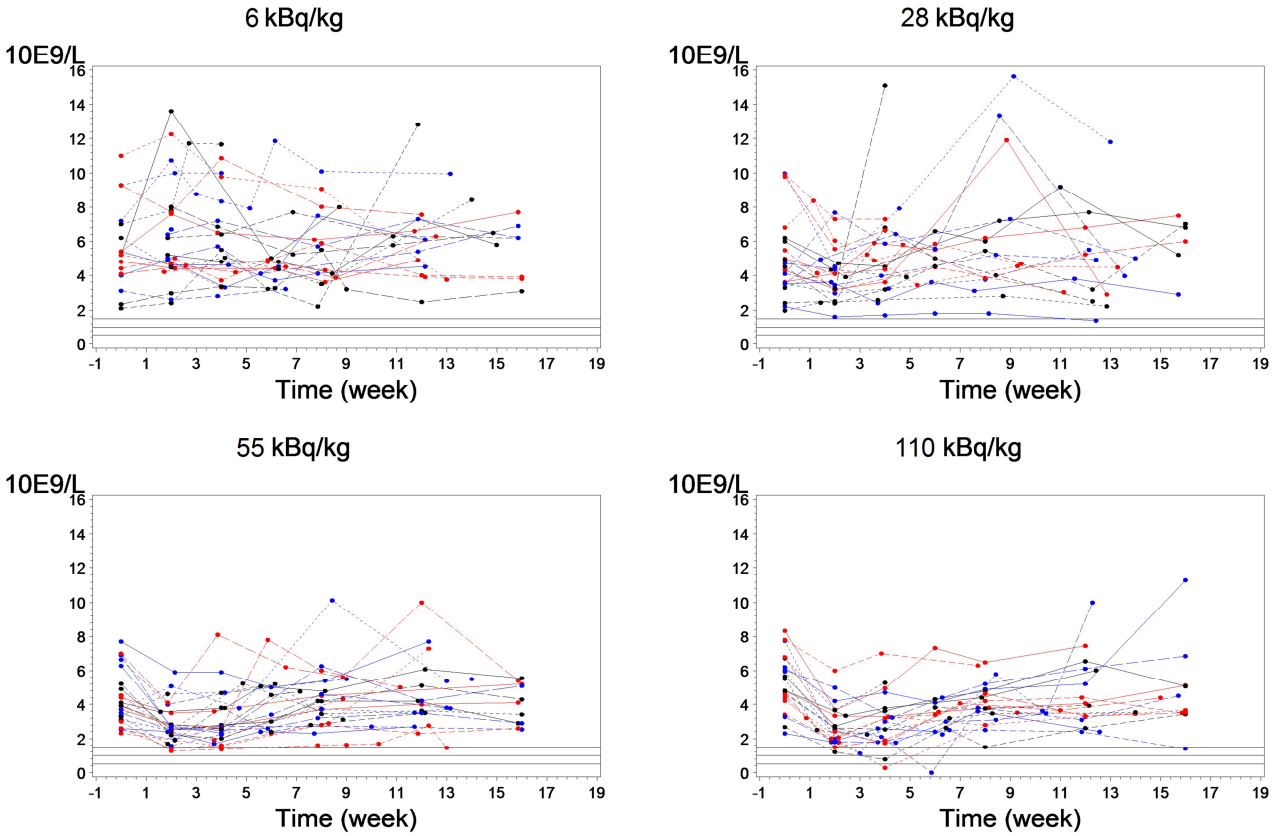
追跡調査期間中（第 16 週から第 12 ヵ月）、血小板数及び好中球数について、BAY 88-8223 投与後の経時的、あるいは投与群別の一定の傾向はみられなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.38.17～14.3.38.20、14.3.38.24～14.3.38.27、Figure 14.4.4、14.4.5）。



CTCAE Grade 0-1 = >75 x10^9/L; Grade 2 = 50-75 x10^9/L; Grade 3 = 25-50 x10^9/L; Grade 4 = <25 x10^9/L.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Figure 14.4.7

図 2.7.6.10- 10　治験薬投与後期間における被験者ごとの血小板数の推移（ITT）



CTCAE Grade 0-1 = >1.5 x10^9/L; Grade 2 = 1.0-1.5 x10^9/L; Grade 3 = 0.5-1.0 x10^9/L; Grade 4 = <0.5 x10^9/L.

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Figure 14.4.8

図 2.7.6.10- 11　治験薬投与後期間における被験者ごとの好中球数の推移（ITT）

2.7.6.10.3.4.7　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.10.3.4.7.1　ECOG-PS

ベースラインにおいて、ECOG-PS が 1 であった被験者の割合は 54.8%で、ECOG-PS が 2 であった被験者の割合は 32.1%であった（表 2.7.6.10- 6）。第 16 週まで ECOG-PS はおおむね安定して推移したが、第 2 週及び第 4 週では特に低用量の 2 群で、ECOG-PS が悪化した被験者が若干みられた（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.16W.33）。

第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月では、110kBq/kg 群で ECOG-PS が 3 以上の被験者がそれぞれ 3 例及び 2 例に認められたが、ECOG-PS はおおむね安定して推移した（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.2）。

なお、KPS の評価が行われた被験者は、治験薬投与後期間では 14 例、追跡調査期間では 5 例であり、各投与群の被験者数は比較的少ないため、結果の解釈は困難であった（5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.16W.34、14.3.3）。

2.7.6.10.3.4.7.2　理学的検査

理学的検査に用量増加に伴う注目すべき傾向はみられなかった（5.3.5.1.8　A58307/Table 14.3.16W.35）。

2.7.6.10.3.4.8　EOD

ベースライン、第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月の EOD カテゴリー別の被験者数及び割合を表 2.7.6.10- 39 に示す。

EOD カテゴリーは、ベースライン、第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月にいずれにおいても全投与群で 3 であった被験者が多い傾向がみられた。なお、第 6 ヵ月及び第 12 ヵ月で評価した被験者数は、全体で 21 例及び 10 例と少数であった。

表 2.7.6.10- 39　EOD カテゴリー別の被験者数及び割合（SAF）

Time point	Parameter	6 kBq/kg		28 kBq/kg		55 kBq/kg		110 kBq/kg	
Screening	n	22		24		24		23	
	EOD 1 (<6)	2	9.1%	5	20.8%	4	16.7%	1	4.3%
	EOD 2 (6 to 20)	9	40.9%	9	37.5%	5	20.8%	8	34.8%
	EOD 3 (>20)	9	40.9%	9	37.5%	11	45.8%	10	43.5%
	EOD 4 (superscan)	2	9.1%	1	4.2%	4	16.7%	4	17.4%
Month 6	n	6		3		5		7	
	EOD 1 (<6)	2	33.3%					1	14.3%
	EOD 2 (6 to 20)			1	33.3%	2	40.0%	2	28.6%
	EOD 3 (>20)	4	66.7%	2	66.7%	3	60.0%	2	28.6%
	EOD 4 (superscan)							2	28.6%
Month 12	n	5		1		2		2	
	EOD 1 (<6)								
	EOD 2 (6 to 20)	2	40.0%						
	EOD 3 (>20)	3	60.0%	1	100%	2	100%	2	100%
	EOD 4 (superscan)								

EOD: extent of disease, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.8 A58307/Table 14.3.5

2.7.6.10.3.4.9　安全性の結論

本試験の対象集団において、6、28、55 及び 110kBq/kg の BAY 88-8223 の単回投与は、概して安全で忍容性は良好であった。

有害事象は主に器官別大分類の「胃腸障害」に分類される事象であり、これは消化管が主要な排泄経路であることから予想されたことであった。予測できない新たな有害事象は認められなかった。全被験者で発現割合が高かった有害事象は、悪心、疲労、嘔吐、下痢、便秘、尿路感染、ヘモグロビン減少、末梢性浮腫、貧血及び骨痛であった。便秘に関連する有害事象のほとんどが治験薬と関連性は考えにくいと判断され、その発現時期は BAY 88-8223 投与から数週間後であった。

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）における重篤な有害事象及び死亡の発現は、低用量の 2 群で多かった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は 2 例（いずれも 28kBq/kg 群）に認められ、その内訳は、血小板減少症及び貧血が発現した 1 例、並びに便秘、呼吸困難及び末梢性浮腫が発現した 1 例であった。

治験薬との関連性が「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された重篤な有害事象の発現割合は、28kBq/kg 群で最も高かった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の最悪 CTCAE グレードは 4 であり、血小板数減少（28kBq/kg 群）及びヘモグロビン減少（110kBq/kg 群）の 2 件であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象で、CTCAE グレード 3 又は高度とされたものは、疲労及び脊髄圧迫（6kBq/kg 群）、下痢、悪心、嘔吐及び鼻出血（28kBq/kg 群）、上部消化管出血及び疲労（55kBq/kg 群）であった。

試験中止に至った有害事象は 2 例に認められた。このうち 1 例は第 17 週に発現した。いずれも低用量の 2 群（6 及び 28kBq/kg 群各 1 例）で発現した全身健康状態低下であった。

高用量の 2 群において、血小板数、白血球数及び好中球数にわずかな減少がみられた。これらの発現時期は BAY 88-8223 投与後 2 週間以内が多かったが、その後ベースラインの値に回復した。

骨型 ALP は、治験薬投与後期間中、110kBq/kg 群では主に減少し、他の投与群では主に増加がみられた。110kBq/kg 群では、BAY 88-8223 投与後の最初の 4 週間において最も減少し、ベースラインからの変化率の平均値は最大約－40%であった。

BAY 88-8223 投与後の ECOG-PS や理学的検査に特に注目すべき点はみられなかった。

2 回目投与（固定用量：55kBq/kg）を受けた被験者は 6 例であった。被験者数は少なかったが、2 回目投与後の有害事象のプロファイル及び血液学的パラメータの変化は初回投与後と同様であった。

治験薬投与後期間（第 0 週から第 16 週）を完了した被験者は 78 例で、このうち 34 例が第 12 ヵ月までの追跡調査期間を完了した。そのため、特に後半の時点では、各投与群の被験者数が少なく、臨床検査値の記述統計量のばらつきが大きかった。晩期毒性の所見は認められなかった。

2.7.6.10.4結論

- BAY 88-8223 は、前立腺癌に伴う有痛性骨転移を有する被験者の骨痛を低下させた。

- BAY 88-8223 投与後（6、28、55 及び 110kBq/kg）、主要評価項目（複合疼痛指標）において、第 2 週では統計学的に有意な用量反応性がみられ、第 4 週及び第 8 週には用量反応性を示す傾向が認められた。
- 複合疼痛指標で最大の疼痛緩和がみられたのは、110kBq/kg 群で第 8 週であった。
- 有効性副次評価項目（BPI 疼痛重症度スコア、BPI 機能障害スコア、活動時及び安静時の疼痛）では、第 8 週までの各評価時点においてベースラインからの改善が徐々にみられ、第 16 週でも持続していた。いずれの投与群でも変化が認められたが、6kBq/kg 群での効果は概して小さかった。
- BAY 88-8223 の安全性プロファイルはいずれの投与量でも良好であった。本試験では、BAY 88-8223 の投与量増加に伴い、有害事象、重篤な有害事象、又は死亡の発現割合が増加する傾向はみられなかった。
- 発現割合の高かった有害事象は、悪心、疲労、嘔吐、下痢、便秘、尿路感染、ヘモグロビン減少、末梢性浮腫、貧血及び骨痛であった。これらは本試験対象患者や BAY 88-8223 のこれまでの経験から予想される結果であった。
- BAY 88-8223 投与後に骨型 ALP は 110kBq/kg 群では主に減少し、他の投与群では主に増加がみられた。
- 高用量の 2 群において血小板数、白血球数及び好中球数にわずかな減少がみられた。BAY 88-8223 投与後 2 週間以内に減少するが、その後ベースラインの値に回復する傾向がみられた。
- 疼痛緩和効果、骨マーカーに対する効果及び安全性プロファイルはいずれも BAY 88-8223 の他の臨床試験の結果と一致していた。本単回投与試験から、55 及び 110kBq/kg は安全で忍容性も良好と考えられた。12 ヵ月間の追跡調査期間中、晩期毒性を示す所見は認められなかった。

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）

参照項目：5.3.5.1.9 A58314

本 2.7.6.11 では、試験 BC1-03 の追跡調査期間における治験薬投与後の第 12 ヵ月以降第 24 ヵ月の来院時までに得られた結果を示す。

2.7.6.11.1 試験計画の概要

試験の標題：去勢抵抗性[a]前立腺癌患者を対象とし、有痛性骨転移の緩和を目的とした、BAY 88-8223 の二重盲検、用量反応、多施設共同、第Ⅱ相試験	
治験調整医師：Sten Nilsson, MD, PhD, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden	
実施医療機関：16 施設、4 ヵ国（スウェーデン、ドイツ、フランス、英国）	
試験期間： 最初の被験者の投与日：2005 年 5 月 30 日 最後の被験者の第 24 ヵ月の追跡調査の完了日：2009 年 10 月 6 日	**開発のフェーズ**： 第Ⅱ相
目的： 初回投与後第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間の以下の項目について検討する。 • 全生存期間（OS） • 晩期毒性 • 治験薬と関連のある有害事象 • 臨床検査値	
試験方法： 2.7.6.10.1 参照。 理学的検査及び臨床検査のデータは、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月の来院時に収集した。第 16 週以降に併用を継続していた又は併用を開始した抗がん療法について記録した。有害事象は、治験薬と関連があると判断された場合のみ記録した。	
被験薬： 12 ヵ月報告書と同一（2.7.6.10.1 参照）。 第 12 ヵ月から第 24 ヵ月までの追跡調査期間で治験薬の投与は行っていない。	
診断と選択基準： 12 ヵ月報告書と同一（2.7.6.10.1 参照）。	
有効性の評価項目： 全生存期間（OS）	
安全性の評価項目： • 晩期毒性 • 治験薬と関連のある有害事象 • 臨床検査 • 理学的検査	

[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）。

解析方法：

- 安全性解析対象集団（SAF、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）の24ヵ月間の追跡調査報告に関する全データを解析した。
- Kaplan-Meier推定値及び投与群間差のLog-rank検定を用いて、OSを評価した。

2.7.6.11.2試験方法

2.7.6.11.2.1　用量調整

該当せず

2.7.6.11.2.2　試験のフローチャートと評価スケジュール

追跡調査期間の評価スケジュールを表2.7.6.11- 1に示す。

表2.7.6.11- 1　評価スケジュール：追跡調査期間（第12ヵ月以降）

Assessment	Follow-up Period (up to 24 months)		
	Month*		
	12	18	24
Hospital visit	X	X	X
Diagnostic imaging (when clinically indicated)	(X)		
Physical examination	X	X	X
Disease progression	X	X	X
Performance status	X	X	X
Clinical laboratory tests (haematology, chemistry, PSA, bone-ALP)	X	X	X
Survival data/Long-term toxicity	◄	———	►
Related AEs	◄	———	►

PSA: prostate specific antigen, ALP: alkaline phosphatase, AE: adverse event

* With respect to first injection, given Week/Month 0

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Text Table 1

2.7.6.11.3成績

2.7.6.11.3.1　試験対象集団

2.7.6.11.3.1.1　被験者の内訳

第24ヵ月までの被験者の内訳を表2.7.6.11- 2に示す。

100例が本試験に組入れられ、少なくとも1回のBAY 88-8223投与を受けた。投与群別の内訳は6kBq/kg群で26例、28kBq/kg群で25例、55kBq/kg群で25例、110kBq/kg群で24例であった。追跡調査期間に2回目投与を受けた被験者は、6、28、55及び110kBq/kg群で、それぞれ0、1、3及び2例の計6例であった。100例中34例が第12ヵ月以降に試験を継続していた。そのうち32例が第12ヵ月の追跡調査来院を完了し、投与群別の内訳は、6kBq/kg群で10例、28kBq/kg群で6例、55kBq/kg群で8例、110kBq/kg群で8例であった。他の2例は第12ヵ月以降に試験を中止したが、第12ヵ月の追跡調査来院は行わなかった。全体で8例が第24ヵ月の追跡調査

来院を完了し、投与群別の内訳は 6kBq/kg 群で 4 例、28kBq/kg群で 1 例、55kBq/kg 群で 2 例、110kBq/kg 群で 1 例であった。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に 100 例中 26 例が試験を中止し、投与群別の内訳は、6kBq/kg 群で 7/26 例（26.9%）、28kBq/kg 群で 5/25 例（20.0%）、55kBq/kg 群で 6/25 例（24.0%）、110kBq/kg 群で 8/24 例（33.3%）であった。この期間における最も多い中止理由は死亡であり、6kBq/kg 群で 7/26 例（26.9%）、28kBq/kg 群で 4/25 例（16.0%）、55kBq/kg 群で 3/25 例（12.0%）、110kBq/kg 群で 6/24 例（25.0%）であった。

表 2.7.6.11- 2　第 24 ヵ月までの被験者の内訳（無作為割付けされた被験者集団）

		Number (%) of Patients				
Variable	Response category	6 kBq/kg (n=26)	28 kBq/kg (n=25)	55 kBq/kg (n=25)	110 kBq/kg (n=24)	Total (n=100)
Injection No. 1	Yes	26 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	100 (100)
Injection No. 2	Yes		1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.3)	6 (6.0)
Number of patients at week-16 or later	Yes	17 (65.4)	18 (72.0)	20 (80.0)	18 (75.0)	73 (73.0)
Number of patients at month-12 or later	Yes	10 (38.5)	6 (24.0)	8 (32.0)	8 (33.3)	32 (32.0)
Number of patients at month-18 or later	Yes	6 (23.1)	1 (4.0)	5 (20.0)	5 (20.8)	17 (17.0)
Number of patients at month-24 or later	Yes	4 (15.4)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	8 (8.0)
Withdrawn within month-12 - month-24 [a]	No. of obs.	11	6	8	9	34
	No	4 (15.4)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.2)	8 (8.0)
	Yes	7 (26.9)	5 (20.0)	6 (24.0)	8 (33.3)	26 (26.0)
Reason for withdrawal month-12 - month-24 [b]	No. of obs.	7	5	6	8	26
	Consent withdrawn		1 (4.0)			1 (1.0)
	Death	7 (26.9)	4 (16.0)	3 (12.0)	6 (25.0)	20 (20.0)
	Other			3 (12.0)	2 (8.3)	5 (5.0)

obs: observation

Note　Patient no. 1305 (dose group: 110 kBq/kg) and 1707 (dose group: 6 kBq/kg) do not have a 12 month or later visit and are not included in the Number of patients at month 12 or later but they are withdrawn more than 12 month after first injection and are included in the reason for withdrawal month 12 - month 24.

[a] No. of obs includes patients that are not withdrawn prior to 12 month after first injection or prior to 12 month visit.

[b] Includes patients that are withdrawn 12 month or more after first injection or at or after 12 month visit.

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.1.1.24M.1

2.7.6.11.3.1.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

すべての評価項目の解析対象集団は SAF の 100 例とした。

2.7.6.11.3.1.3　被験者背景

2.7.6.11.3.1.3.1　人口統計学的特性及びベースラインの特性

試験対象集団全体におけるベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの特定の臨床検査値は 2.7.6.10.3.1.4.1 を参照。

2.7.6.11.3.1.3.2　第 12 ヵ月から第 24 ヵ月までの前立腺癌に対する併用療法

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月（本試験における最終来院日）の期間における前立腺癌に対するがん関連治療を表 2.7.6.11- 3 及び表 2.7.6.11- 4 に示す。

化学療法、放射線療法（EBRT）、全身放射線療法、ビスホスホネートの投与、内分泌療法、骨の手術など、被験者に対して新規治療を行う場合は、治験責任（分担）医師が症例報告書（CRF）に記録することとした。CRF に記録された新規治療の概要を表 2.7.6.11- 5 に示す。

表 2.7.6.11- 3　第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間にがん薬物療法を開始した被験者数（SAF）

Group text	WHO preferred term	6 kBq/kg (n=26) n (%)	28 kBq/kg (n=25) n (%)	55 kBq/kg (n=25) n (%)	110 kBq/kg (n=24) n (%)	Total (n=100) n (%)
Any medication	Total	2 (7.7)		1 (4.0)	2 (8.3)	5 (5.0)
Drugs affecting bone structure and mineralization	Total	1 (3.8)		1 (4.0)	1 (4.2)	3 (3.0)
	Zoledronic acid	1 (3.8)		1 (4.0)	1 (4.2)	3 (3.0)
Hormone antagonists and related agents	Total				1 (4.2)	1 (1.0)
	Bicalutamide				1 (4.2)	1 (1.0)
Plant alkaloids and other natural products	Total	1 (3.8)		1 (4.0)	1 (4.2)	3 (3.0)
	Docetaxel	1 (3.8)		1 (4.0)	1 (4.2)	3 (3.0)

SAF: safety analysis set

Medications are excluded if the start date is after termination date. All medications are listed in appendix 16.2.9.24M.

Number of unique medications are given, where patients are only counted once per WHO preferred term.

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.1.3.24M.1

表 2.7.6.11- 4　第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間の他の治療法（SAF）

Therapy type	6 kBq/kg (n=26) n (%)	28 kBq/kg (n=25) n (%)	55 kBq/kg (n=25) n (%)	110 kBq/kg (n=24) n (%)	Total (n=100) n (%)
Number of unique therapies given	4 (15.4)	1 (4.0)	4 (16.0)	4 (16.7)	13 (13.0)
Number of subjects with at least one therapy	4 (15.4)	1 (4.0)	3 (12.0)	3 (12.5)	11 (11.0)
Blood transfusion	1 (3.8)			1 (4.2)	2 (2.0)
External radiotherapy	3 (11.5)	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.3)	9 (9.0)
Surgery, Arterial stent insertion			1 (4.0)		1 (1.0)
Systematic radiotherapy, Samarium-153				1 (4.2)	1 (1.0)

SAF: safety analysis set

Therapies are excluded if the start date is after termination date. All therapies are listed in appendix 16.2.9.24M.

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.1.3.24M.2

表 2.7.6.11- 5　第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の新規治療（SAF）

New treatment	Response category	6 kBq/kg (n=26) n (%)	28 kBq/kg (n=25) n (%)	55 kBq/kg (n=25) n (%)	110 kBq/kg (n=24) n (%)	Total (n=100) n (%)
Chemotherapy	No. of obs.	10	6	7	9	32
	No	9 (90)	5 (83)	4 (57)	6 (67)	24 (75)
	Yes	1 (10)	1 (17)	3 (43)	3 (33)	8 (25)
External Radiotherapy	No. of obs.	10	6	7	9	32
	No	7 (70)	2 (33)	4 (57)	6 (67)	19 (59)
	Yes	3 (30)	4 (67)	3 (43)	3 (33)	13 (41)
Systemic Radiotherapy	No. of obs.	10	6	7	9	32
	No	10 (100)	6 (100)	7 (100)	9 (100)	32 (100)
Biphosphonates	No. of obs.	10	6	7	9	32
	No	10 (100)	4 (67)	6 (86)	8 (89)	28 (88)
	Yes		2 (33)	1 (14)	1 (11)	4 (13)
Hormonal treatment	No. of obs.	10	6	7	9	32
	No	10 (100)	5 (83)	6 (86)	6 (67)	27 (84)
	Yes		1 (17)	1 (14)	3 (33)	5 (16)
Surgery to bone	No. of obs.	10	6	7	9	32
	No	10 (100)	6 (100)	7 (100)	8 (89)	31 (97)
	Yes				1 (11)	1 (3)
Other treatment	No. of obs.	10	6	8	9	33
	No	10 (100)	6 (100)	8 (100)	9 (100)	33 (100)

SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.1.3.24M.3

2.7.6.11.3.2　治験薬の投与状況

2.7.6.10.3.2 参照。

2.7.6.11.3.3　有効性の結果

2.7.6.11.3.3.1　全生存期間

投与開始から第 24 ヵ月までの全試験期間で、100 例のうち 62 例が死亡し、投与群別の内訳は、6kBq/kg 群で 17 例、28kBq/kg 群で 16 例、55kBq/kg 群で 11 例、110kBq/kg 群で 18 例であった（表 2.7.6.11- 6）。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に死亡した被験者数は 20 例であり、投与群別の内訳は、6kBq/kg 群で 7 例、28kBq/kg 群で 4 例、55kBq/kg 群で 3 例、110kBq/kg 群で 6 例であった。第 12 ヵ月から第 24 ヵ月に死亡が認められた 20 例のうち 19 例の死因が病勢進行であり、治験責任（分担）医師の見解が得られた死亡についてはいずれも治験薬との関連性は考えにくいと判断された（5.3.5.1.9　A58314/Listing 16.2.1.24M.1）。

投与開始から第 24 ヵ月までの OS 及び投与群間差の Log-rank 検定結果を表 2.7.6.11- 7 に示す。OS は投与開始から死亡日までとし、生存している場合は、追跡可能であった最終時点（第 24 ヵ月の来院又は第 24 ヵ月より前に試験を中止した被験者の最終来院）までとした。OS の Log-rank 検定では、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.57）。全体で、OS の最短期間は 3 週、最長期間は 110 週であった。OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.11- 1 に示す。

表 2.7.6.11- 6　第 24 ヵ月までの死亡（SAF）

Time periods	6 kBq/kg (n=26) n (%)	28 kBq/kg (n=25) n (%)	55 kBq/kg (n=25) n (%)	110 kBq/kg (n=24) n (%)	Total (n=100) n (%)
Total No. of deaths (24 months)	17 (65.4)	16 (64.0)	11 (44.0)	18 (75.0)	62 (62.0)
Up to week 16	4 (15.4)	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (8.3)	13 (13.0)
Week 16 - month 12	6 (23.1)	6 (24.0)	7 (28.0)	10 (41.7)	29 (29.0)
Months 12-24	7 (26.9)	4 (16.0)	3 (12.0)	6 (25.0)	20 (20.0)

SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.2.24M.1

表 2.7.6.11- 7　第 24 ヵ月までの全生存期間（週）及び投与群間差の検定（SAF）

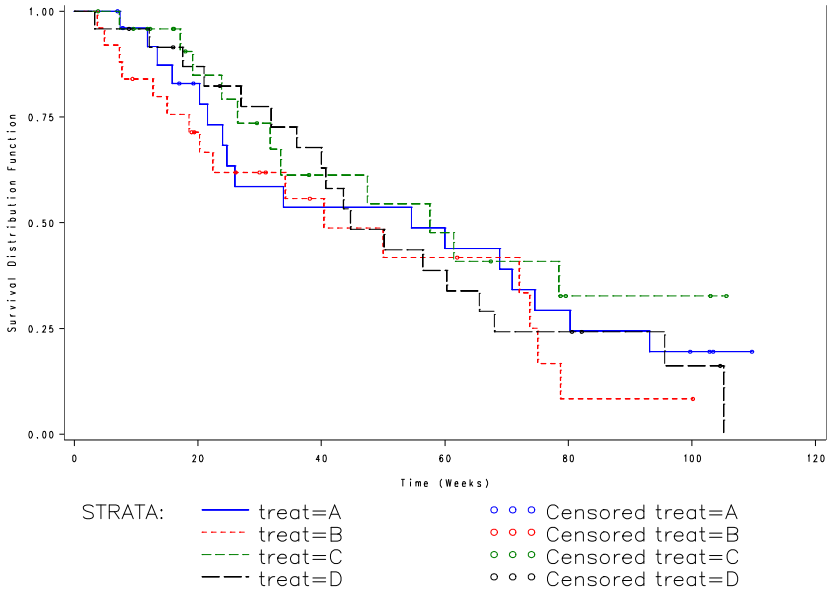
Statistic	6 kBq/kg (n=26)	28 kBq/kg (n=25)	55 kBq/kg (n=25)	110 kBq/kg (n=24)	Total (n=100)
No. of observations	26	25	25	24	100
Median	54.6	40.4	57.6	44.7	50.0
Min, Max	7, 110	4, 100	4, 106	3, 105	3, 110
Censored[a] observations (%)	9 (34.6)	9 (36.0)	14 (56.0)	6 (25.0)	38 (38.0)
Log rank test, for difference between treatments (no other stratification)					statistic=2.0 p=0.57

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set

If patient withdrew before month 24, the observations were recorded at the week in which the last study-related contact occurred; for patients attending the 24-month follow-up visit, survival time was recorded as 24 months.

a: Censored observations are for patients who have either left the study because of other reasons and the death date is not available or the patients are still alive at the 24 months visit.

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.2.24M.4



If survival was beyond Month 24, or if withdrawn before Month 24, observations were recorded as censored at the week of the last study-related contact.

Treat=A, B, C, and D refers to the 6, 28, 55 and 110 kBq/kg b.w. dose groups, respectively.

Censored observations are where patients have either left the study because of other reasons and the death date is not available or the patients are still alive at the 24 months visit.

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.2.24M.5

図 2.7.6.11- 1　第 24 ヵ月までの全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SAF）

2.7.6.11.3.3.2　有効性の結論

投与開始から第 24 ヵ月までに 62 例が死亡し、投与群別の内訳は、6kBq/kg 群で 17 例、28kBq/kg 群で 16 例、55kBq/kg 群で 11 例、110kBq/kg 群で 18 例であった。

24 ヵ月間の試験期間にわたって、BAY 88-8223 投与後の OS に投与群間で差異は認められなかった。Log-rank 検定では、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.57）。全被験者の OS の中央値は 50.0 週であった（最短期間は 3 週、最長期間は 110 週）。

2.7.6.11.3.4　安全性の結果

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間には、死亡及び晩期毒性の可能性のある事象（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍及びその他の所見）を報告することとした。その他の有害事象については、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した場合のみ報告することとした。

2.7.6.11.3.4.1　有害事象

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に、治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった。

なお、この期間中に治験薬との関連性は考えにくいと判断された 3 例 6 件の有害事象が記録された（ヘモグロビン減少 3 件、虚血 1 件、血小板数減少 1 件、リンパ球数減少症 1 件、5.3.5.1.9　A58314/Listing 16.2.7.24M.1）。

2.7.6.11.3.4.2　死亡

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間の死亡の死因を表 2.7.6.11- 8 に示す。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に 20 例が死亡し、投与群別の内訳は 6kBq/kg 群で 7 例、28kBq/kg 群で 4 例、55kBq/kg 群で 3 例、110kBq/kg 群で 6 例であった。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に死亡した 20 例のうち 19 例が、病勢進行により死亡した。19 例中 16 例で骨転移が報告された。その他、脳転移が 1 例、骨転移及び脳転移が 1 例、骨転移、リンパ節転移及び脳転移が 1 例で報告された。20 例中 1 例が病勢進行以外の理由（慢性心不全及び慢性閉塞性肺疾患）で死亡した。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に報告された死亡のうち、1 件を除いたすべての死亡は、治験責任（分担）医師により治験薬との関連性は考えにくいと判断された。1 件の死亡は、治験薬との関連性に関する質問の回答が得られていなかったものであり、BAY 88-8223 の初回投与後 65.6 週の時点で死亡した被験者（110kBq/kg 群、被験者番号 6005）で、治験責任（分担）医師による治験薬との関連性の判定が記録されなかった（5.3.5.1.9　A58314/Listing 16.2.6.24M.2）。

表 2.7.6.11- 8　第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に死亡した被験者の死因

Death caused by underlying disease	6 kBq/kg (n=7) n (%)	28 kBq/kg (n=4) n (%)	55 kBq/kg (n=3) n (%)	110 kBq/kg (n=6) n (%)	Total (n=20) n (%)
Progression of metastatic prostate cancer:					
Brain	1 (14.3)				1 (5.0)
Skeletal	5 (71.4)	3 (75.0)	3 (100)	5 (83.3)	16 (80.0)
Skeletal Brain				1 (16.7)	1 (5.0)
Skeletal Lymph Brain		1 (25.0)			1 (5.0)
Other than metastatic prostate cancer:					
Chronic heart insufficiency and chronic obstructive lung disease	1 (14.3)				1 (5.0)

Percentages are based on the number of deaths in the period 12 to 24 months

Source: 5.3.5.1.9 A58314/Table 14.2.24M.2

2.7.6.11.3.4.3　重篤な有害事象

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に死亡以外のその他の重篤な有害事象は報告されなかった（5.3.5.1.9　A58314/Listing 14.3.2.24M.1、14.3.2.24M.3）。試験中止に至った有害事象はなく、治験薬と関連があると判断された有害事象も報告されなかった（5.3.5.1.9 A58314/Listing 14.3.2.24M.4、14.3.2.24M.5）。

2.7.6.11.3.4.4　晩期毒性

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間に試験を中止した被験者の試験終了時の CRF には、新規に診断された急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍、又はその他の疾

患の記録はなかった（5.3.5.1.9 A58314/Table 14.2.24M.6）。晩期毒性に関する質問への回答は、2 例（55kBq/kg 群 1 例、110kBq/kg 群 1 例）で得られなかった。なお、CRF では、その他の疾患の新規診断に関する質問に対し、「はい」という回答しかできないようになっていたため、未回答の被験者は誤って「晩期毒性と診断せず」にコードされた。ただし、未回答の 37 例のうち、22 例は第 16 週までに試験を中止しており、この 22 例では、晩期毒性の可能性と新規診断に関する情報は第 12 ヵ月から第 24 ヵ月での晩期毒性の評価に関連しないため、情報の入手は必要ないとした。また、第 16 週から第 12 ヵ月までに試験を中止した 14 例でも、その他の疾患の診断に関する回答が得られなかった。他の未回答の 1 例は試験を中止していないため、本被験者の情報は第 12 ヵ月から第 24 ヵ月での評価に関連するものであった。

2.7.6.11.3.4.5 臨床検査値

2.7.6.11.3.4.5.1 血液学的検査

ヘモグロビンの中央値及び平均値は、ベースラインから第 24 ヵ月までほぼ経時的に減少した。大多数の被験者で、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月の両評価時点における赤血球数及びヘマトクリット値が基準値を下回っていた。なお、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月では一部の被験者のデータのみ入手可能であったことから、被験者数は限られていた。これらの変動に投与群間で一貫した差異は認められなかった。

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の平均値及び中央値に若干の変動がみられた。投与群間及び臨床検査項目の間で、変化の大きさは異なっていた。追跡調査期間の後期では、110kBq/kg 群の 1 例を除いて、BAY 88-8223 初回投与後の経時的、あるいは投与群別での一定の傾向はみられなかった。110kBq/kg 群の 1 例は（110kBq/kg 群で第 24 ヵ月に来院した唯一の被験者）、白血球数及び好中球数が極めて低値であり（それぞれ、1.40×10^9/L 及び 0.68×10^9/L）、基準値未満であったが、治験責任（分担）医師により臨床的に意味はないと判断された。

2.7.6.11.3.4.5.2 血液生化学的検査

肝機能検査及び腎機能検査を含む血液生化学的検査の項目に関し、投与群間において臨床的に意味のある差異は示唆されなかった（5.3.5.1.9 A58314/Table 14.3.38.24M.56～119）。

2.7.6.11.3.4.5.3 骨型 ALP

ベースライン、第 12 ヵ月、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月の来院時における骨型 ALP の測定値を表 2.7.6.11- 9 に示す。第 12 ヵ月、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月に測定した骨型 ALP の大部分は基準値上限（22.42ng/mL 又は 23.80ng/mL）を超えていた。

表 2.7.6.11- 9 ベースライン、第 12 ヵ月、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月の骨型 ALP（ng/mL）

	6 kBq/kg			28 kBq/kg			55 kBq/kg			110 kBq/kg		
Visit	n	Mean	Median	n	Mean	Median	n	Mean	Median	n	Mean	Median
Baseline	21	163.4	89	21	167.4	72	23	166.3	98	20	246.7	124
Month 12	4	144.9	108	5	174.8	52	4	107.1	61	5	116.1	79
Month 18	3	165.1	93	1	40.4	40	2	207.6	208	2	40.2	40
Month 24	1	458.8	459				1	71.1	71	1	45.4	45

Source：5.3.5.1.9 A58314/Table 14.3.24M.1

第 12 ヵ月、第 18 ヵ月及び第 24 ヵ月における骨型 ALP のベースラインからの変化率を表 2.7.6.11- 10 に示す。被験者数が少ないため、これらのデータの解釈は困難であった。

表 2.7.6.11- 10　骨型 ALP のベースラインからの変化率（%）

	6 kBq/kg			28 kBq/kg			55 kBq/kg			110 kBq/kg	
Visit	n	Mean	Median	n	Mean	Median	n	Mean	Median	n	Mean	Median
Month 12	4	44.1	41	5	129.5	143	4	51.0	34	4	281.5	292
Month 18	2	62.7	63	1	203.7	204	2	126.5	127	2	29.6	30
Month 24	1	237.2	237				1	51.5	52	1	-29.9	-30

Source：5.3.5.1.9 A58314/ Table 14.3.24M.1

2.7.6.11.3.4.6　安全性の結論

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の期間における安全性評価では、死亡、治験薬に関連のある有害事象及び晩期毒性を評価した。

第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間に 20 例が死亡し、投与群別の内訳は、6kBq/kg 群で 7 例、28kBq/kg 群で 4 例、55kBq/kg 群で 3 例、110kBq/kg 群で 6 例であった。死亡した 20 例中 19 例の死因が病勢進行であり、治験責任（分担）医師の見解が得られた死亡についてはいずれも、治験薬との関連性は考えにくいと判断された。

治験薬と関連があると判断された有害事象は報告されず、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血又は原発性骨腫瘍も認められなかった。

2.7.6.11.4結論

- BAY 88-8223 初回投与から第 24 ヵ月まで、晩期毒性を示す所見は認められなかった。
- BAY 88-8223 の 4 用量の投与群間で OS に差異は認められなかった。
- 第 12 ヵ月から第 24 ヵ月の追跡調査期間に認められた有害事象及び治験責任（分担）医師の見解が得られた死亡はすべて、治験薬との関連性は考えにくいと判断された。
- 24 ヵ月間の追跡調査結果より、本試験対象集団において、6、28、55 及び 110kBq/kg の BAY 88-8223 の単回投与は、概して安全であり、かつ忍容性は良好であると考えられた。