2.7.6.12 【国内試験】骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 16430（報告書 PH-38445）

参照項目：5.3.5.2.6 PH-38445

最後の被験者の投与終了（EOT）から 12 週後の評価が終了した時点（2015 年 2 月 2 日）でデータカットオフを行った。このデータに基づく成績を以下に示す。

2.7.6.12.1 試験計画の概要

試験の標題：骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした BAY 88-8223 の非対照、非盲検、多施設共同、第Ⅱ相試験	
治験責任医師： [redacted] ら	
実施医療機関： 17 施設（日本）	
試験期間： 最初の被験者の組入れ日： 2013 年 9 月 30 日 最後の被験者の EOT から 12 週後の評価完了日：2015 年 2 月 2 日（データカットオフ日）	**開発のフェーズ**： 第Ⅱ相
目的： 骨転移を有する日本人の症候性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象に、BAY 88-8223 の有効性及び安全性を検討する。	
試験方法： 本試験は、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験である。骨転移を有する日本人の症候性 CRPC 患者を対象とし、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに計 6 回静脈内投与した。 スクリーニング期間： スクリーニング期間は、BAY 88-8223 の初回投与前 28 日以内とし、この間に被験者の適格性を判断した。書面による同意取得後、以下のスクリーニング及びベースライン評価を実施した：被験者背景、前立腺癌及び骨転移に関する病歴、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）を含む理学的検査、骨マーカー、前立腺特異抗原（PSA）、心電図検査、併用薬、臨床検査、バイタルサイン、骨シンチグラフィ、胸部／腹部／骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）など。 治験薬投与期間： BAY 88-8223 の初回投与から最終投与後 4 週まで（24 週間）の期間とし、BAY 88-8223 を 4 週ごとに 6 回静脈内投与した。1 サイクルは 28 日間とし、サイクル 1 の第 1 日を初回投与日とした。投与前に血液検査を行い、投与の可否を確認した。前立腺癌に対するその他の治療として、通常診療で行われている標準的治療（BSoC）を、治験責任（分担）医師の判断に基づき実施することとした。BSoC は、CRPC 患者に対して、各実施医療機関で日常的に実施している治療法とした（例：局所外部放射線療法、コルチコステロイド、抗アンドロゲン剤、エストロゲン製剤、ケトコナゾール、ビスホスホネート製剤、デノスマブなど）。投与期間中に、抗がん化学療法、その他の全身投与放射性同位体、又は半身外部放射線療法の治療が必要と判断された場合は、その後の BAY 88-8223 の投与を中止することとした（その他の中止基準は 2.7.6.12.2.2 参照）。BAY 88-8223 の最終投与後 4 週の来院を EOT 来院とした。 有効性の評価として、中央検査機関での総アルカリホスファターゼ（ALP）、骨型 ALP、I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（PINP）、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX-I）、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド（ICTP、血清中及び尿中）、PSA、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）の測定のほか、症候性骨関連事象（SSE）の記録、生活の質（QOL）の評価〔Functional Assessment of Cancer Therapy for prostate cancer（FACT-P）、EuroQol-5 Dimension（EQ-5D）及び簡易疼痛調査（BPI）縮小版〕、骨シンチグラフィによる病変の広がり程度（EOD）の評価を実施した。 安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、ECOG-PS を含む理学的検査により評価	

した。

追跡調査期間：

EOT から 12 週後までを追跡調査期間とし、EOT から 4、8 及び 12 週後に、有効性及び安全性の評価を実施した。EOD 以外の評価項目は、治験薬投与期間と同様のものとした。ただし、治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された場合に必ず報告されることとした。治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象は、治験薬投与完了後に発現した有害事象として集計した。

生存追跡調査期間：

EOT から 12 週後の来院から、BAY 88-8223 初回投与の 36 ヵ月後までを生存追跡調査期間とした。初回投与の 12 ヵ月後から 36 ヵ月後まで、6 ヵ月ごとに生存追跡調査を実施した。生存追跡調査では、被験者の状態（死亡の場合は死亡日及び原因）、治験薬と関連のある有害事象、SSE、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、再生不良性貧血、原発性骨肉腫、又はその他の二次性原発癌に関する情報を収集した。

被験薬：BAY 88-8223 注射液（バイアル）

有効成分の名称：塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、BAY 88-8223）

用法用量：

体重 1kg あたり 55kBq を 4 週ごとに 6 回、約 1 分間かけて静脈内に投与する。

投与期間：

24 週間

対照薬：なし

診断と選択・除外基準：

本試験は、2 ヵ所以上の骨転移を有し、かつ臓器転移を認めない症候性の CRPC 患者を対象とした。「症候性」とは、次のいずれかの基準を満たすものとした。

- 骨転移に伴うレベル 1 以上の骨痛〔World Health Organization（WHO）ラダースコア〕に対して、継続的に鎮痛剤の投与を受けているもの（屯用は除く）。ビスホスホネートは、症候性の判断には用いないこととした。
- 骨転移に伴う骨痛に対して、BAY 88-8223 の初回投与前 12 週間以内に外部放射線療法を受けたもの

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を組入れた。

(1)　同意説明文書の内容が理解でき、文書による同意が本試験で定めた検査前に得られたもの
(2)　ドセタキセルの治療歴のあるもの、又はドセタキセルの治療を受ける予定のないもの（ドセタキセルの適応とならないもの、又はドセタキセルの治療を希望しないもの）
(3)　組織学的又は細胞学的に前立腺癌と診断されているもの
(4)　内科的又は外科的な去勢としてテストステロンが 50ng/dL 以下のもの（1.7nmol/L 以下）。両側精巣摘出術を受けていないものについては、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト又はアンタゴニスト、抗アンドロゲン剤の併用療法（CAB）又は単独療法が初回の治験薬投与の 4 週間以上前に開始され、試験期間中を通して投与予定のあるもの
(5)　PSA が 5ng/mL（μg/L）以上のもの
(6)　初回の治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に測定した PSA が、ベースラインの測定値よりも 2 回続けて増加しているもの（ベースライン＜1 回目の増加値＜2 回目の増加値）。各測定は、1 週間以上の間隔を空けて測定していること。
(7)　治験薬投与開始前 12 週間以内に実施した骨シンチグラフィーにて、2 ヵ所以上の骨転移が確認されるもの
(8)　治験薬投与開始後 6 ヵ月以内に抗がん化学療法実施の予定のないもの
(9)　骨転移に対する治療のため継続的に鎮痛剤の投与を受けているもの（屯用及びビスホスホネート製剤が単独で投与されている場合は除く）、又は治験薬投与開始前 12 週間以内に外部放射線療法を受けたもの
(10)　20 歳以上
(11)　ECOG-PS が 0～2 のもの

(12)　6ヵ月以上の生存が期待されるもの
(13)　以下の臨床検査値であるもの
- 絶対好中球数：1,500/mm^{3}以上
- 血小板数：100,000/mm^{3}以上
- ヘモグロビン：10g/dL 以上
- 総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍以下
- 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）：施設基準値上限の 2.5 倍以下
- 血清クレアチニン：施設基準値上限の 1.5 倍以下、かつ推定糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^{2}以上〔Modified Diet in Renal Disease（MDRD）式〕

(14)　追跡期間中の来院及び検査を含め、治験実施計画書に従うことができるもの
(15)　パートナーのいる患者においては、治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与から 6 ヵ月間は適切なバリア法による避妊処置（コンドームなど）を行うことができるもの
(16)　前立腺癌に対する BSoC が行われているもの

除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。

(1)　治験薬の投与開始前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けたもの、又は治験薬投与期間中に他の治験薬の投与を受ける予定があるもの
(2)　治験薬の投与開始前 4 週間以内に抗がん化学療法を受けた、又は治験薬投与期間中に抗がん化学療法を予定している、若しくは、治験薬投与開始 4 週間以上前に前治療として実施された抗がん化学療法による有害事象から回復していない〔Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version 4.03 によりグレード 3 以上〕もの
(3)　半身外部放射線療法を受けたもの
(4)　治験薬の投与開始前 24 週間以内に、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 による全身放射線療法を受けたもの
(5)　過去にラジウム 223 による治療を受けたもの
(6)　同意取得前 3 ヵ月以内に、消化管出血又は潰瘍の既往歴のあるもの
(7)　同意取得前 5 年以内に、他の悪性腫瘍に対する治療歴のあるもの（ただし、非メラノーマ性皮膚癌又は低グレードの表在性膀胱癌は除く）
(8)　臓器転移の既往、又はスクリーニング期間中に実施する画像検査により臓器転移が認められるもの
(9)　転移性脳腫瘍の既往又は確認されているもの
(10)　リンパ節転移の短径が 3 cmを超えるもの
(11)　臨床所見又は磁気共鳴画像法（MRI）により、脊髄圧迫の可能性がある又は既に認められるもの
(12)　以下のような重篤な疾患又は状態のもの
- コントロール不良の感染症
- New York Heart Association（NYHA）クラス 3 以上の心不全
- クローン病又は潰瘍性大腸炎
- MDS

(13)　管理不能の便失禁のもの
(14)　試験への参加又は試験結果の評価に影響を与えるような薬物乱用、医学的、精神的、社会的状態にあるもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）におけるベースライン（サイクル 1 の第 1 日）からの総 ALP の変化率

副次評価項目

- EOT 来院時におけるベースラインからの総 ALP の変化率
- 第 12 週及び EOT 来院時におけるベースラインからの骨型 ALP の変化率
- 各評価時点におけるベースラインからの骨代謝マーカーの変化率
  - 血清中骨形成マーカー：骨型 ALP、PINP
  - 血清中骨吸収マーカー：CTX-I、ICTP
- 第 12 週及び EOT 来院時における総 ALP 及び骨型 ALP の正常化率

  総 ALP 及び骨型 ALP の正常化率は、第 12 週の測定値が基準値範囲内となり、2 週間以上間隔をあけた 2 回連続の測定でも測定値が基準値範囲内であった被験者の割合とした。なお、本評価はベースラインの測定値が基準値上限を超えていた被験者についてのみ行った。
- 総 ALP 及び骨型 ALP の奏効率

  総 ALP 及び骨型 ALP の奏効率は、以下の 4 項目について評価した。
  - 30%以上の減少（第 12 週及び EOT 来院時）：ベースラインと比較して 30%以上減少した被験者の割合
  - 50%以上の減少（第 12 週及び EOT 来院時）：ベースラインと比較して 50%以上減少した被験者の割合
  - 確定した 30%以上の減少（第 12 週及び EOT 来院時）：ベースラインと比較して 30%以上減少した被験者の割合。減少が認められた時点から約 4 週間以降に得られた 2 回目の検査値によって確定した。
  - 確定した 50%以上の減少（第 12 週及び EOT 来院時）：ベースラインと比較して 50%以上減少した被験者の割合。減少が認められた時点から約 4 週間以降に得られた 2 回目の検査値によって確定した。
- PSA が増悪するまでの期間

  PSA が増悪するまでの期間は、治験薬投与開始日から PSA が増悪するまでの期間とした。解析時までに PSA が増悪しない被験者又は治験薬投与を中止した被験者は、最終評価日までの期間をもって打ち切りとした。なお、以下に該当する場合を PSA の増悪とした。
  - PSA がベースラインから減少しなかった被験者：ベースラインから第 12 週以降の時点でベースラインより変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上の増加を認めた場合。
  - 初期に PSA がベースラインから減少した被験者：ベースラインから減少した最下点より変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上の増加を認めた場合。なお、増加を認めた時点から 3 週間以降に得られた 2 回目の検査値によって確定した。
- 全生存期間

  治験薬投与開始日から、あらゆる原因による死亡までの期間とした。解析時までに死亡が認められない被験者については、生存が確認できた最終日までの期間をもって打ち切りとした。

その他の評価項目

- 第 12 週及び EOT 来院時におけるベースラインからの PSA の変化率
- 第 12 週及び EOT 来院時における PSA の奏効率

  ALP と同様の定義とした。
- 各評価時点におけるベースラインからの骨代謝マーカーの変化率
  - 尿中骨吸収マーカー：尿中 CTX-I、NTX
- 第 12 週及び EOT 来院時におけるベースラインからの EOD の変化
- 総 ALP 及び骨型 ALP の増悪までの期間

  総 ALP 及び骨型 ALP が増悪するまでの期間は、治験薬投与開始日から ALP が増悪するまでの期間とした。解析時までに ALP が増悪しない被験者又は治験薬投与を中止した被験者は、最終評価日までの期間をもって打ち切りとした。なお、以下に該当する場合を ALP の増悪とした。

- ALP がベースラインから減少しなかった被験者：ベースラインから第 12 週以降の時点でベースラインより変化率で 25%以上の増加を認める。
- 初期に ALP がベースラインから減少した被験者：ベースラインから減少した最下点より変化率で 25%以上の増加を認める。なお、増加を認めた時点から 3 週間以降に得られた 2 回目の検査値によって確定した。

• SSE の初回発現までの期間

治験薬投与開始日から SSE の発現日〔骨症状緩和のための外部放射線療法の使用、新たな症候性の病的骨折（椎骨又は非椎骨）の発現、脊髄圧迫の発現、腫瘍による整形外科的処置のうち、最も早い日〕までの期間とした。解析時までに SSE が発現しなかった被験者又は治験薬投与を中止した被験者は、最終評価日までの期間をもって打ち切りとした。

• QOL〔FACT-P、EQ-5D 及び BPI 縮小版〕

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

被験者数：
計画時 43 例
解析時：49 例
有効性解析対象集団：49 例
安全性解析対象集団（SAF）：49 例

被験者数の設定根拠
試験 BC1-06 での第 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率は、プラセボ群で＋37%、BAY 88-8223 群で－32%であり、その標準偏差（SD）は約 40%であった。これらの変化率の中間点が＋2.5%であることから、変化率の低下を指標とすると保守的な方向となる 0%を試験 BC1-06 と本試験の有効性における一貫性を示す規準とした。
なお、総 ALP の変化率の 95%信頼区間（CI）を算出し、その上限値が 0 を下回った場合、上述の規準を満たしたとした。仮に、本試験の被験者集団における真の変化率を－20%又はそれ以下（20%又はそれ以上の減少）とすると、43 例における検出力は 90%を超える。また、試験 BC1-02 の結果に基づくと、EOT 来院時（第 16 週）における骨型 ALP と PINP のベースラインからの変化率は、BAY 88-8223 群で、それぞれ約－58%及び－42%（プラセボ群では＋45%及び＋78%）、SD は、それぞれ 37%及び 52%であった。真の変化率を－30%とすると、総 ALP と同様の規準を適用する場合、対象被験者数 43 例では骨型 ALP 及び PINP 共に検出力は 90%を超えると計算された。

解析方法：
主要評価項目として、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて、第 12 週におけるベースラインからの総 ALP の変化率について 95%CI を算出した。95%CI の上限値が 0 を下回った場合、総 ALP について試験 BC1-06 と本試験の結果の間に一貫性が示されるものとした。
副次評価項目の解析として、EOT 来院時における総 ALP の変化率及びその 95%CI を算出した。また、骨型 ALP 及び PINP についても、第 12 週及び EOT 来院時における変化率及び 95%CI を算出した。更に、総 ALP とすべての骨代謝マーカーについて、ベースラインからの変化率を記述統計的方法により要約した。第 12 週及び EOT 来院時における総 ALP 及び骨型 ALP の正常化率並びに奏効率を算出した。
Time-to-event 型のデータについては、Kaplan-Meier 法による推定値及び生存曲線を示した。
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.1 を用いて分類した。

2.7.6.12.2　試験方法

2.7.6.12.2.1 用量調整

用量調整は行わないこととした。

2.7.6.12.2.2 投与延期と投与中止

治験薬投与期間中に、骨髄抑制（CTCAE グレード 3～4 の好中球減少症、血小板減少症又は貧血）、胃腸障害（下痢、悪心／嘔吐、便秘）が発現した場合、治験薬の投与は CTCAE グレード 2 以下に回復するまで延期することとした。体重支持骨の外傷性骨折（非病的骨折）が起こった場合、治験薬の投与は骨折から 2～4 週間延期することとした。脊髄圧迫が認められる場合は治療を行い、治験薬投与の許容期間内（最大 8 週間の投与間隔内）に十分な回復が得られた場合は治験薬の投与を継続してもよいこととした。病的骨折の治療においては最良の機能状態と QOL が維持される方法を採用し、治験薬の投与は予定どおり継続してよいこととした。また外科的処置（手術）が必要となった場合でも、治験責任（分担）医師が安全と判断すれば治験薬の投与を継続できることとした。

以下に該当する場合、治験薬の投与を中止することとした：1）CTCAE グレード 3～4 の好中球減少症、血小板減少症又は貧血が 14 日を超えて持続した場合、2）CTCAE グレード 4 の非血液学的毒性が、適切な治療をしたにもかかわらず、7 日間を超えて継続した場合、3）投与の延期期間が 4 週間を超えた（投与間隔が 8 週間を超えた）場合。

治験薬の投与を中止した場合（死亡及び追跡不能の場合を除く）は、治験責任（担当）医師により中止が決定された日から 14 日以内に EOT の評価を実施することとした。その後、追跡調査期間に移行し、初回投与の 12 ヵ月後から 36 ヵ月後までは 6 ヵ月ごとに生存追跡調査を行うものとした。

2.7.6.12.2.3 試験の評価スケジュール

試験期間は、スクリーニング期間、治験薬投与期間、追跡調査期間及び生存追跡調査期間から構成されていた。

有効性及び安全性の評価スケジュールを表 2.7.6.12- 1 に示す。

表 2.7.6.12- 1　評価スケジュール

Procedures/examinations	Screening Period	Treatment Period[1] (-3 days to + 7 days)						(-3 days to + 7 days)	Active Follow-Up Period			Survival Follow-Up Period
	Day -28 to C1D1	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	EOT	4 weeks after EOT (±7d)	8 weeks after EOT (±7d)	12 weeks after EOT (±7d)	M12 to M36 (±30d)
Informed Consent	X (Before any study-related procedure)											
Patient registration, including next planned visit date	X	X	X	X	X	X						
Demographics	X											
Confirm Eligibility Criteria[9]	X											
Medical History[4]	X											
Bone scintigraphy	X[2]				X[2]			X[2]				
Abdomino-pelvic CT[3]	X											
ECOG-PS	X (within 14 days)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination[10]	X (within 14 days)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vital sign	X (within 14 days)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X (within 14 days)											
Weight	X (within 14 days)	X	X	X	X	X	X	X				
PSA	X (within 14 days) [5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Testosterone level	X (within 14 days)											
Hematology[6]	X (within 7 days)	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	X	X	X	X	
Biochemistry[8]	X (within 14 days)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urinalysis[12]	X (within 14 days)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Electrocardiogram	X (within 14 days)		X					X				
Concomitant Medication /Treatment (including analgesics)	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Administration of BAY 88-8223		X	X	X	X	X	X					
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]
Bone markers	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SSE recording		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
QOL FACT-P form		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 2.7.6.12- 1　評価スケジュール（続き）

Procedures/examinations	Screening Period	Treatment Period[1] (-3 days to + 7 days)						(-3 days to + 7 days)	Active Follow-Up Period			Survival Follow-Up Period
	Day -28 to C1D1	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	EOT	4 weeks after EOT (±7d)	8 weeks after EOT (±7d)	12 weeks after EOT (±7d)	M12 to M36 (±30d)
QOL EQ-5D form		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BPI short form		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Survival status[11]												X

1. All assessments at the visit had to be performed before study drug administration.
2. Careful identification of all disease-related hotspots was required. The EOD grading had to be determined.
3. Abdominal/pelvic MRI was accepted in place of abdominal/pelvic CT.
4. Obtained complete medical history; detailed information about medical history of the prostate cancer and bone metastases; documentation of time from the beginning of hormonal treatment until failure, documentation of time from first chemotherapy until progression.
5. In all subjects, PSA values from 3 assessments within 6 months prior to the first treatment had to be provided.
   Recorded 1 previous reference value and 2 subsequent increased PSA values, which needed to be at least 1 week apart. (The reference value time point 1 was defined as the last PSA measured before increases were documented, with subsequent values obtained a minimum of 1 week apart. If the PSA at time point 3 was greater than the PSA at time point 2, then eligibility was to be met. If the PSA at time point 3 was not greater than the PSA at time point 2, but the PSA value at time point 4 and/or time point 5 was greater than the PSA at time point 2, the subject was eligible assuming that other criteria were met).
6. Hematocrit, hemoglobin, platelet counts, red blood cell (RBC) counts, white blood cell (WBC) counts, WBC differential.
7. Blood sample for hematology was to be taken within 1 day before study drug administration, and the results were to be assessed and documented prior to the treatment.
8. ALT, AST, gamma-glutamyltransferase (γ-GTP), ALP (total and bone), total bilirubin, lactic dehydrogenase (LDH), calcium, phosphates, sodium, potassium, chloride, magnesium, serum creatinine, creatine kinase, blood urea nitrogen (BUN), total protein, and albumin
9. Including record of past cancer chemotherapy, radiotherapy (anatomical site dose and fractionation), and surgery.
10. Abbreviated physical examination including demographic data (at screening) with ECOG-PS and assessment of disease related events.
11. To be completed every 6 months.
12. pH, glucose, protein, ketones, bilirubin, urobilinogen, blood; microscopic analysis for RBC, WBC, epithelial cells, and bacteria
13. All adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) occurring beyond 30 days after the last treatment had to be documented and reported if considered to be related to study medication, as well as any events considered to be related to a SSE. However, all occurrences of AML, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and primary bone cancer or any other second primary malignancy had to be reported regardless of the investigator's causality assessment.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 7-1

2.7.6.12.3　成績

2.7.6.12.3.1 試験対象集団

2.7.6.12.3.1.1　　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12- 2 に示す。

合計 67 例が組入れられ、このうち 18 例がスクリーニング不適格となり、49 例が 1 回以上の BAY 88-8223 の投与を受けた。データカットオフ時点で、49 例のうち 21 例が治験薬投与期間に投与を中止し、28 例が完了した（5.3.5.2.6　PH-38445/Listing 16.2.1.2/1）。投与中止の主な理由は、臨床的に確認された病勢進行（12 例、57.1%）、放射線学的に確認された病勢進行（4 例、19.0%）、臨床的な病勢進行に関連しない有害事象（2 例、9.5%）、治験薬の供給困難（2 例、9.5%）及び同意撤回（1 例、7.1%）であった。

投与を中止して追跡調査期間に移行した被験者は、試験中止に含めなかった。37 例が追跡調査期間を完了し、12 例は同意撤回（5 例、41.7%）又は追跡不能（7 例、58.3%）により追跡調査を中止した。

データカットオフ時点で 37 例が生存追跡調査を継続中であり、12 例が死亡（8 例、66.7%）又は同意撤回（4 例、33.3%）により生存追跡調査を中止した（5.3.5.2.6　PH-38445/Listing 16.2.1.2/1）。

表 2.7.6.12- 2　被験者の内訳（組入れられたすべての被験者）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg
Number (%) of subjects	
Enrolled	67
Screening failures	18
Primary reason[a]	
SCREEN FAILURE	18 (100)
Assigned to treatment	49 (100)
Study drug never administered	0
Started treatment	49 (100)
Discontinued study treatment	21 (42.9)
Primary reason[a]	
ADVERSE EVENT NOT ASSOCIATED WITH CLINICAL DISEASE PROGRESSION	2 (9.5)
LOGISTICAL DIFFICULTIES	2 (9.5)
PROGRESSIVE DISEASE - CLINICAL PROGRESSION	12 (57.1)
PROGRESSIVE DISEASE - RADIOLOGICAL PROGRESSION	4 (19.0)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (4.8)
End of active follow-up: Completed	37 (75.5)
End of active follow-up: Discontinued	12 (24.5)
Primary reason[a]	
LOST TO FOLLOW-UP	7 (58.3)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	5 (41.7)
Ended survival follow-up: Completed	0
Ended survival follow-up: Discontinued	12 (24.5)
Primary reason[a]	
DEATH	8 (66.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	4 (33.3)

a: Uses prior row count as denominator

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/3

2.7.6.12.3.1.2　　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.12- 3 に示す。

49 例のうち 15 例（30.6%）に 1 件以上の治験実施計画書からの逸脱がみられた。内訳は手順の逸脱が 8 例、スケジュールの逸脱が 5 例及び投与の逸脱が 4 例で、いずれも軽微な逸脱と判断された。

表 2.7.6.12- 3　治験実施計画書からの逸脱（SAF）

Protocol deviation coded term	Category	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%) n (%)
Any type	MINOR	15 (30.6)
	Total	15 (30.6)
Procedure deviations	MINOR	8 (16.3)
	Total	8 (16.3)
Time schedule deviations	MINOR	5 (10.2)
	Total	5 (10.2)
Treatment deviations	MINOR	4 (8.2)
	Total	4 (8.2)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/4

2.7.6.12.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

BAY 88-8223 が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を SAF に含めた。BAY 88-8223 が少なくとも 1 回投与され、かつ総 ALP が少なくとも 1 回（ベースラインのみでもよい）測定された被験者を有効性解析対象集団に含めた。

SAF 及び有効性解析対象集団の被験者数は、いずれも 49 例であった。

2.7.6.12.3.1.4　被験者背景

2.7.6.12.3.1.4.1　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

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.12- 4 に示す。

被験者はいずれもアジア人（日本人）の男性であった。平均年齢は 73.2 歳（範囲：61～83 歳）であった。体重、身長及び body mass index（BMI）の平均値は、それぞれ 64.52kg、163.83cm 及び 24.02kg/m^2 であった。

表 2.7.6.12- 4　人口統計学的特性（SAF）

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

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

Nmiss: the number of missing values

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/5

ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.12- 5 に示す。

ベースラインでの前立腺癌の組織学的診断はいずれの被験者でも腺癌 NOS（not otherwise specified）であり、がんの病期はいずれもステージ IV であった。ECOG-PS はほとんどの被験者が 0（34 例、69.4%）又は 1（13 例、26.5%）であり、2 例（4.1%）のみで ECOG-PS が 2 で

あった。前立腺癌の診断からの期間の中央値は 203.29 週、骨転移の診断からの期間の中央値は 122.29 週であった。最初の診断時の Gleason スコアの平均値は 8.4（範囲：6～10）であった。EOD は、ほとんどの被験者で 2～3 であった〔EOD 1 が 3 例（6.1%）、EOD 2 が 19 例（38.8%）、EOD 3 が 26 例（53.1%）、EOD 4 が 1 例（2.0%）〕。

表 2.7.6.12- 5　ベースラインの疾患特性（SAF）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
ECOG performance status at screening	
AMBULATORY AND CAPABLE OF ALL SELF-CARE	2 (4.1%)
FULLY ACTIVE	34 (69.4%)
RESTRICTED ACTIVE	13 (26.5%)
Prostate cancer: Time since initial diagnosis (weeks)	
n	49
Mean	244.46
SD	169.55
Min	33.3
Median	203.29
Max	726.7
Prostate cancer: Time since first progression (weeks)	
n	49
Mean	160.03
SD	135.73
Min	9.1
Median	124.14
Max	526.1
Prostate cancer: Time since most recent progression (weeks)	
n	49
Mean	5.06
SD	8.34
Min	0.3
Median	3.14
Max	57.3
Prostate cancer: Type of assessment at first progression	
CLINICAL JUDGMENT	48 (98.0%)
MEASUREMENT PROVEN	1 (2.0%)
Prostate cancer: Type of assessment at most recent progression	
CLINICAL JUDGMENT	47 (95.9%)
MEASUREMENT PROVEN	2 (4.1%)
Bone metastases: Time since initial diagnosis (weeks)	
n	49
Mean	154.98
SD	122.51
Min	9.0
Median	122.29
Max	724.0
Bone metastases: Time since first progression (weeks)	
n	49
Mean	64.65
SD	74.61
Min	0.3
Median	40.29
Max	355.9

表 2.7.6.12- 5　ベースラインの疾患特性（SAF）（続き）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Bone metastases: Time since most recent progression (weeks)	
n	49
Mean	22.89
SD	49.53
Min	0.3
Median	3.86
Max	261.4
Gleason score at initial diagnosis	
n	49
Mean	8.4
SD	1.0
Min	6
Median	9.0
Max	10
Histology of prostate cancer	
ADENOCARCINOMA NOS	49 (100%)
TNM classification of prostate cancer	
STAGE IV	49 (100%)
Extent of disease (EOD) at screening	
EOD 1 = Fewer than six metastatic sites	3 (6.1%)
EOD 2 = 6 to 20 metastatic sites	19 (38.8%)
EOD 3 = More than 20 lesions but not a Superscan	26 (53.1%)
EOD 4 = Superscan	1 (2.0%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, NOS: not otherwise specified, TNM: tumor, node, metastasis, EOD: extent of disease
Note: Percentages were calculated including missing values.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/7

ベースラインの PSA、総 ALP 及び他の骨マーカーの値の要約を表 2.7.6.12- 6 に示す。

各検査値の中央値は、PSA が 73.300μg/L、総 ALP が 316.0U/L、骨型 ALP が 22.50μg/L、CTX-I が 0.100μg/L、PINP が 45.20μg/L、尿中 NTX が 140.5560nmol/g 及び尿中 CTX-I が 34400.0ng/mmol であった。

表 2.7.6.12- 6　ベースラインにおける PSA 及び骨マーカーの値（SAF）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Prostate Specific Antigen (μg/L) at screening	
n	49
Mean	320.454
SD	474.735
Min	5.50
Median	73.300
Max	2350.00
Alkaline Phosphatase (U/L) at screening	
n	49
Mean	630.5
SD	903.1
Min	82
Median	316.0
Max	5150
Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) at screening	
n	49
Mean	57.96
SD	107.74
Min	5.1
Median	22.50
Max	651.0
C-Terminal Telopeptide (μg/L) at screening	
n	49
Mean	0.235
SD	0.247
Min	0.03
Median	0.100
Max	0.93
Procollagen 1 N-Terminal Propeptide (μg/L) at screening	
n	49
Mean	92.49
SD	112.94
Min	7.6
Median	45.20
Max	544.1
N-telopeptide/Creatinine (nmol/g) at screening	
n	49
Mean	315.0287
SD	336.5273
Min	62.764
Median	140.5560
Max	1396.720
Type I Collagen C-Telopeptides /Creat. (ng/mmol) at screening	
n	49
Mean	116200.0
SD	158818.5
Min	3500
Median	34400.0
Max	562000

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

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/7

2.7.6.12.3.1.4.2　病歴

よくみられた病歴は MedDRA の高位用語（HLT）で「骨関連徴候および症状」（45 例、91.8%）であり、次いで「血管性高血圧障害 not elsewhere classified（NEC）」（23 例、46.9%）、「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」（22 例、44.9%）、「入眠および睡眠維持障害」（20 例、40.8%）、「前立腺新生物および肥大症」（11 例、22.4%）及び「膀胱および尿道症状」（10 例、20.4%）であった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.1/14）。

2.7.6.12.3.1.4.3　前治療及び併用療法

前治療薬は 20 例（40.8%）が使用しており、治験薬投与開始以降の試験期間中にすべての被験者が何らかの併用薬を使用していた。比較的使用頻度が高かった前治療薬は、抗腫瘍薬（5 例、10.2%）、抗炎症及び抗リウマチ製剤（5 例、10.2%）であった。使用頻度が高かった（50%以上の被験者で使用）併用薬は、抗炎症及び抗リウマチ製剤（47 例、95.9%）、酸関連疾患治療薬（46 例、93.9%）、鎮痛剤（35 例、71.4%）、抗腫瘍薬（32 例、65.3%）、精神安定薬（32 例、65.3%）、骨疾患治療薬（31 例、63.3%）、ミネラルサプリメント（31 例、63.3%）、緩下剤（26 例、53.1%）、眼科薬（25 例、51.0%）であった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.1/16、14.1/17）。

がんに対して過去に実施した治療法及び処置を表 2.7.6.12- 7 に示す。

診断検査及び全身抗がん療法はすべての被験者で、放射線療法は約半数の被験者（23 例、46.9%）で実施されていた。

表 2.7.6.12- 7　がんに対して過去に実施した治療法及び処置（有効性解析対象集団）

Prior anti-cancer	Any procedure	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%) n (%)
Any prior therapeutic procedure	yes	4 (8.2)
	no	45 (91.8)
Any prior diagnostic procedure	yes	49 (100)
	no	0
Any prior systemic anti-cancer therapy	yes	49 (100)
	no	0
Any prior radiotherapy	yes	23 (46.9)
	no	26 (53.1)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/9

がんに対して併用した治療法及び処置を表 2.7.6.12- 8 に示す。

診断検査及び治療処置はいずれの被験者でも実施されなかった。放射線療法は 4 例（8.2%）、全身抗がん療法は 5 例（10.2%）で実施されていた。

表 2.7.6.12- 8　がんに対して併用した治療法及び処置（有効性解析対象集団）

Prior anti-cancer	Any procedure	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%) n (%)
Any concurrent radiotherapy?	yes	4 (8.2)
	no	45 (91.8)
Any concurrent diagnostic and therapeutic procedure?	yes	0
	no	49 (100)
Any concomitant systemic anti-cancer therapy?	yes	5 (10.2)
	no	44 (89.8)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/20

2.7.6.12.3.2 有効性の結果

2.7.6.12.3.2.1　　治験薬の投与状況

有効性解析対象集団での BAY 88-8223 の投与回数を表 2.7.6.12- 9 に示す。

BAY 88-8223 の投与回数の中央値は 6.0 回（平均値±SD：4.9±1.5 回）であり、各投与間隔の中央値は 29.0 日であった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.1/31）。28 例が 6 回すべての投与を受けた（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.1/33）。

表 2.7.6.12- 9　投与回数（有効性解析対象集団）

		BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number of injections of treatment	n	49
	Minimum	1
	Median	6.0
	Maximum	6
	Mean	4.9
	SD	1.5

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.1/29

2.7.6.12.3.2.2　　主要評価項目

総 ALP の第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）におけるベースラインからの変化率を表 2.7.6.12-10 に示す。欠測値は LOCF 法を用いて直前の測定値で補完した。

総 ALP の第 12 週におけるベースラインからの変化率の平均値は－19.3%（95%CI：－28.0～－10.7）であり、95%CI の上限は、0 を下回った。

表 2.7.6.12- 10　第 12 週におけるベースラインからの総 ALP の変化率（LOCF、有効性解析対象集団）

Parameter: Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum								
Treatment		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI
BAY 88-8223 55 kBq/kg (N=49)	Change from baseline at 12 weeks (LOCF, %)	49	-19.3	30.1	-75	-23.5	110	[-28.0, -10.7]

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, CI: confidence interval (2-sided)

12 weeks after the first treatment: Cycle 4 Day 1

If the value at week 12 was missing, the last observation (including baseline) carried forward (LOCF) method was used to impute the missing values when calculating the percentage change from baseline.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/1

2.7.6.12.3.2.3　副次評価項目

2.7.6.12.3.2.3.1　総 ALP

総 ALP の変化率

総 ALP の EOT 来院時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.6.12- 11 に示す。総 ALP の変化率の平均値は－1.9％（95％CI：－19.7～15.8）であった。

表 2.7.6.12- 11　総 ALP の EOT 来院時におけるベースラインからの変化率（LOCF、有効性解析対象集団）

Parameter: Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum								
Treatment		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI
BAY 88-8223 55 kBq/kg (N=49)	Change from baseline at EOT (LOCF, %)	49	-1.9	61.9	-65	-13.8	262	[-19.7, 15.8]

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, CI: confidence interval (2-sided),
EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)

12 weeks after the first treatment: Cycle 4 Day 1

If the value at week 12 or EOT was missing, the last observation (including baseline) carried forward (LOCF) method was used to impute the missing values when calculating the percentage change from baseline.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/2

各評価時点における総 ALP の値及びベースラインからの変化率を表 2.7.6.12- 12 に、変化率の平均値の推移を図 2.7.6.12- 1 に示す。

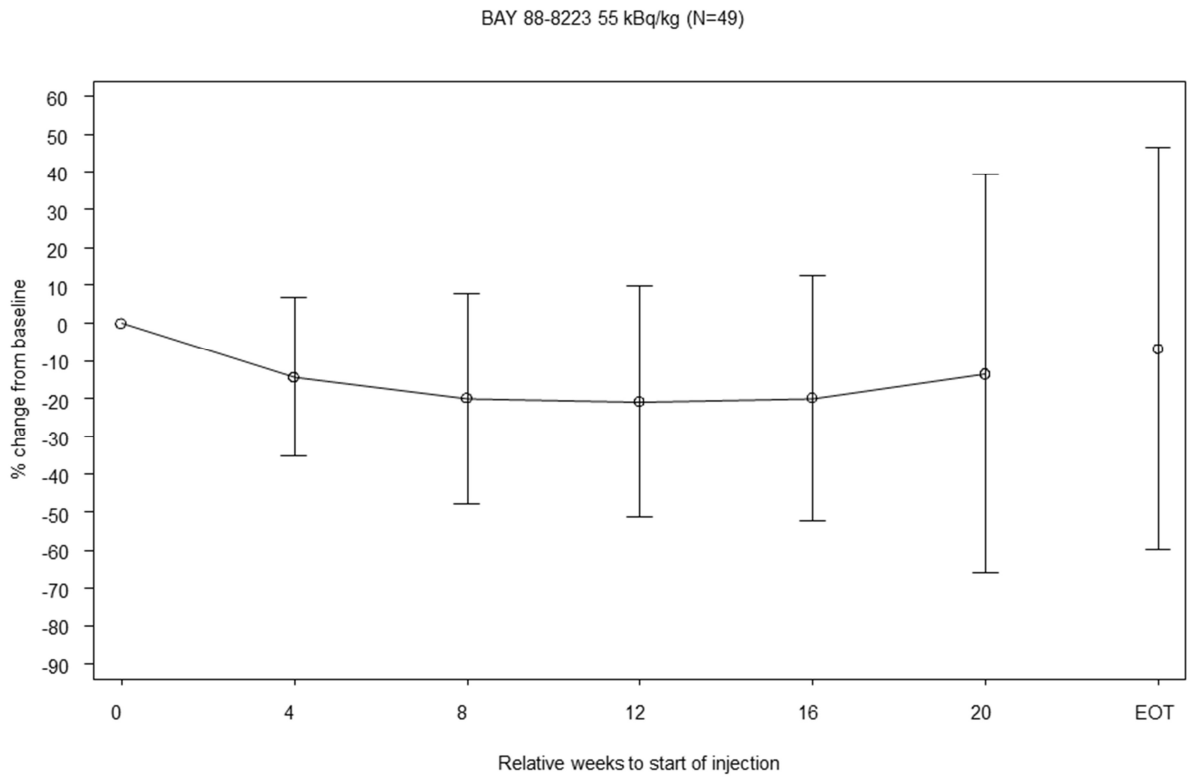
総 ALP の変化率の平均値は、ベースラインから第 12 週（サイクル 4 の第 1 日）まで負の方向に経時的に増大した。変化率の平均値（±SD）は、第 12 週（－20.8±30.4％）と第 16 週（サイクル 5 の第 1 日、－19.9±32.2％）でほぼ同様であり、第 20 週（サイクル 6 の第 1 日、－13.4±52.7％）ではやや小さかった。

表 2.7.6.12- 12　各評価時点における総 ALP の値及びベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Parameter: Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum

		Value at Visit						Percent Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BAY 88-8223 55 kBq/kg (N=49)	Screen-ing	49	630.5	903.1	82	316.0	5150						
	Cycle 1 Day 1	49	753.4	1324.6	91	335.0	8265						
	Cycle 2 Day 1	48	499.9	655.3	103	273.5	3865	48	-14.2	21.0	-59	-17.8	23
	Cycle 3 Day 1	43	403.9	417.6	98	230.0	2105	43	-19.9	27.9	-75	-22.7	63
	Cycle 4 Day 1	39	366.5	335.4	102	265.0	1472	39	-20.8	30.4	-64	-25.4	110
	Cycle 5 Day 1	33	346.1	302.9	108	229.0	1443	33	-19.9	32.2	-64	-24.0	111
	Cycle 6 Day 1	28	348.6	344.6	129	211.5	1833	28	-13.4	52.7	-63	-21.3	222
	EOT	48	571.6	996.1	62	260.5	6440	48	-6.6	53.1	-65	-15.2	262

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum,
EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Cycle 1 Day 1: baseline
Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1, Cycle 4 Day 1, Cycle 5 Day 1, and Cycle 6 Day 1: 4, 8, 12, 16, and 20 weeks after the first treatment, respectively
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/4



EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/1

図 2.7.6.12- 1 総 ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、有効性解析対象集団）

総 ALP の正常化率及び奏効率

第 12 週及び EOT 来院時における総 ALP の正常化率を表 2.7.6.12- 13 に示す。

総 ALP の正常化率は、第 12 週で 23.1%（6/26 例）、EOT 来院時で 7.7%（2/26 例）であった。

表 2.7.6.12- 13 第 12 週及び EOT 来院時における総 ALP の正常化率（有効性解析対象集団）

Treatment	Parameter	Period	n	Normalization rate (%)	95% CI
BAY 88-8223 55 kBq/kg (N=49)	Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	26	6 (23.1%)	[9.0%, 43.6%]
		EOT	26	2 (7.7%)	[0.9%, 25.1%]

CI: confidence interval (2-sided), by exact binomial calculation,
EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration),
n: the number of subjects whose ALP levels are above the upper limits of the normal at baseline (Cycle 1, Day 1)

The denominator represents the number of subjects with higher than normal range.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/5

第12週及びEOT来院時における総ALPの奏効率を表2.7.6.12- 14に示す。

総ALPの30%以上の減少を示した被験者数は、第12週で18例（36.7%）及びEOT来院時で17例（34.7%）であり、50%以上の減少を示した被験者数は、第12週で5例（10.2%）及びEOT来院時で7例（14.3%）であった。

確定した総ALPの30%以上及び50%以上の減少を示した被験者数は、第12週ではそれぞれ15例（30.6%）及び5例（10.2%）であり、EOT来院時ではそれぞれ11例（22.4%）及び4例（8.2%）であった。

表2.7.6.12- 14　第12週及びEOT来院時における総ALPの奏効率（LOCF、有効性解析対象集団）

				BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	
	Parameter	Period	n	Response rate (%)	95% Cl
=> 30% reduction	Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	18 (36.7%)	[23.4%, 51.7%]
		EOT	49	17 (34.7%)	[21.7%, 49.6%]
=> 50% reduction	Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	5 (10.2%)	[3.4%, 22.2%]
		EOT	49	7 (14.3%)	[5.9%, 27.2%]
=> 30% confirmed response	Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	15 (30.6%)	[18.3%, 45.4%]
		EOT	49	11 (22.4%)	[11.8%, 36.6%]
=> 50% confirmed response	Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	5 (10.2%)	[3.4%, 22.2%]
		EOT	49	4 (8.2%)	[2.3%, 19.6%]

CI: confidence interval (2-sided), by exact binomial calculation,
EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/6

2.7.6.12.3.2.3.2　骨型ALP及びPINP（骨形成マーカー）

骨型ALP及びPINPの変化率

骨型ALPの第12週及びEOT来院時におけるベースラインからの変化率を表2.7.6.12- 15に示す。

骨型ALPの変化率の平均値は、第12週で－29.4%（95%CI：－38.7～－20.1）、EOT来院時で－10.4%（95%CI：－34.3～13.6）であった。

表 2.7.6.12- 15　第 12 週及び EOT 来院時におけるベースラインからの骨型 ALP の変化率（LOCF、有効性解析対象集団）

Parameter: Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) in Serum								
Treatment		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI
BAY 88-8223 55 kBq/kg (N=49)	Change from baseline at 12 weeks (LOCF,%)	49	-29.4	32.4	-79	-33.9	107	[-38.7, -20.1]
	Change from baseline at EOT (LOCF,%)	49	-10.4	83.4	-75	-29.6	363	[-34.3, 13.6]

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, CI: confidence interval (2-sided),
EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration),
12 weeks after the first treatment: Cycle 4 Day 1

If the value at week 12 or EOT was missing, the last observation (including baseline) carried forward (LOCF) method was used to impute the missing values when calculating the percentage change from baseline.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/2

各評価時点における骨型 ALP 及び PINP の値並びにベースラインからの変化率を表 2.7.6.12-16 に、変化率の平均値の推移を図 2.7.6.12- 2 及び図 2.7.6.12- 3 に示す。

骨型 ALP の変化率の平均値は、ベースラインから第 12 週まで負の方向に経時的に増大し、総 ALP と同様の推移を示した。変化率の平均値（±SD）は、第 12 週（－31.2±33.0%）と第 16 週（－30.7±37.7%）でほぼ同様であり、第 20 週（－23.2±66.9%）ではやや小さかった。

一方、PINP の変化率の平均値は、治験薬投与期間をつうじて正の方向にわずかに増大し、第 20 週で 31.3%（SD:±117.3）と最も大きかった。

表 2.7.6.12- 16　各評価時点における骨型 ALP 及び PINP の値並びにベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Parameter: Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) in Serum

		Value at Visit						Percent Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BAY 88-8223	Screening	49	57.955	107.738	5.10	22.500	651.00						
55 kBq/kg	Cycle 1 Day 1	49	74.661	173.872	5.90	24.500	1100.00						
(N=49)	Cycle 2 Day 1	48	42.850	80.074	4.70	17.400	491.00	48	-22.4	22.6	-69	-28.7	51
	Cycle 3 Day 1	43	31.172	45.552	4.90	13.400	231.00	43	-29.7	27.7	-84	-32.9	52
	Cycle 4 Day 1	39	26.518	32.058	3.90	13.200	123.00	39	-31.2	33.0	-69	-40.0	107
	Cycle 5 Day 1	33	25.624	33.364	4.00	11.900	160.00	33	-30.7	37.7	-74	-38.1	107
	Cycle 6 Day 1	28	25.282	37.602	5.20	10.150	182.00	28	-23.2	66.9	-68	-39.0	287
	EOT	48	47.713	114.281	3.40	13.150	732.00	48	-16.6	72.0	-75	-31.3	363

Parameter: Procollagen 1 N-Terminal Propeptide (μg/L) in Blood*

		Value at Visit						Percent Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BAY 88-8223	Screening	49	92.49	112.94	7.6	45.20	544.1						
55 kBq/kg	Cycle 1 Day 1	49	97.35	113.90	8.9	49.70	535.2						
(N=49)	Cycle 2 Day 1	48	97.03	140.02	9.9	45.40	769.4	48	5.8	47.1	-57	0.3	269
	Cycle 3 Day 1	43	87.33	118.03	9.9	44.30	690.2	43	6.1	59.8	-75	0.0	303
	Cycle 4 Day 1	39	83.42	97.94	8.4	46.40	504.0	39	7.1	67.6	-78	-6.6	294
	Cycle 5 Day 1	33	73.76	74.17	9.2	38.70	305.0	33	9.1	75.3	-83	-20.5	279
	Cycle 6 Day 1	28	80.82	93.69	10.3	36.25	428.4	28	31.3	117.3	-84	8.6	424
	EOT	48	137.06	238.99	9.7	66.05	1533.0	48	55.4	128.8	-88	11.5	485

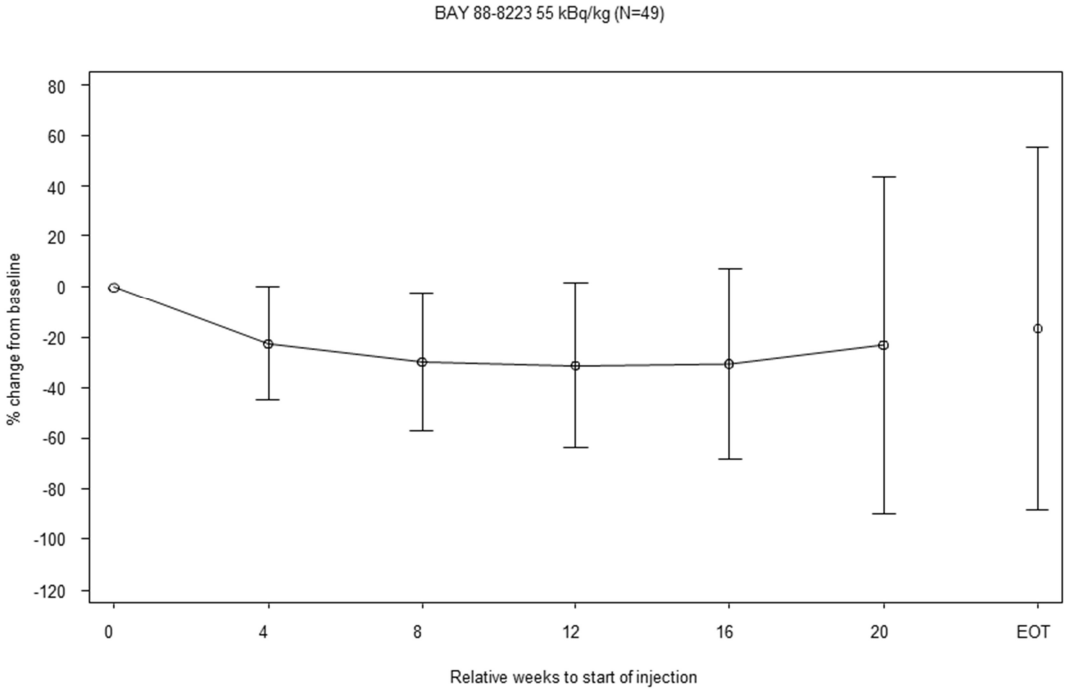
SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)

Cycle 1 Day 1: baseline

Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1, Cycle 4 Day 1, Cycle 5 Day 1, and Cycle 6 Day 1: 4, 8, 12, 16, and 20 weeks after the first treatment, respectively

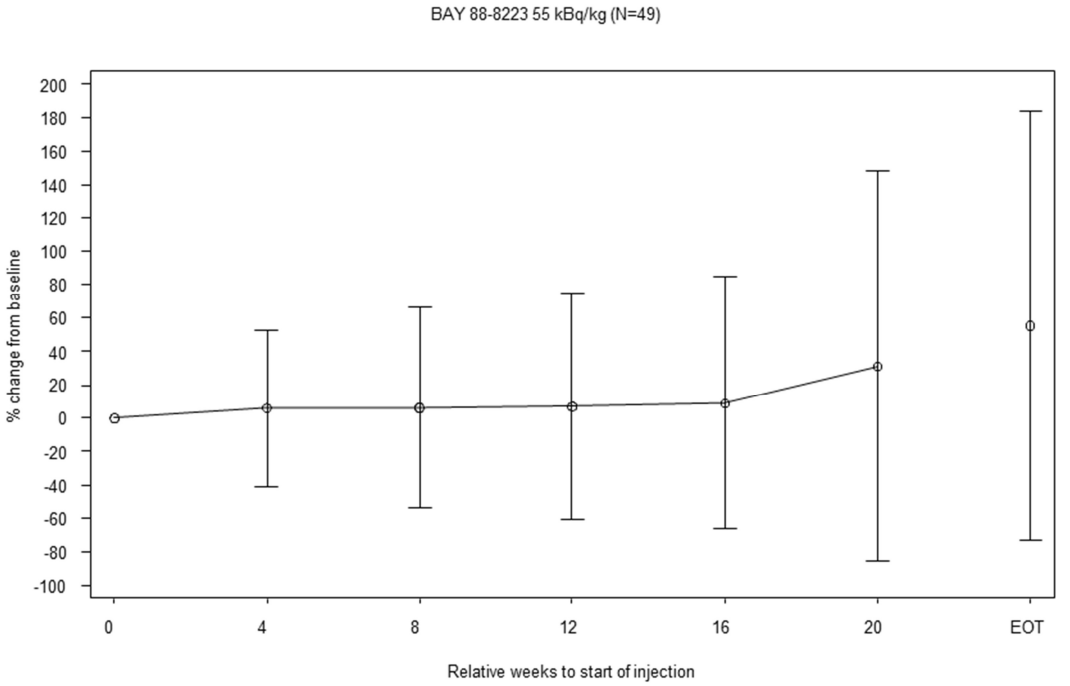
*: Procollagen 1 N-Terminal Propeptide was measured in serum samples.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/4



EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/1

図 2.7.6.12- 2 骨型 ALP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、有効性解析対象集団）



EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/1

図 2.7.6.12- 3 PINP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、有効性解析対象集団）

骨型 ALP の正常化率及び奏効率

第 12 週及び EOT 来院時における骨型 ALP の正常化率を表 2.7.6.12- 17 に示す。

骨型 ALP の正常化率は、第 12 週で 33.3%（10/30 例）、EOT 来院時で 23.3%（7/30 例）であった。

表 2.7.6.12- 17　第 12 週及び EOT 来院時における骨型 ALP の正常化率（有効性解析対象集団）

Treatment	Parameter	Period	n	Normalization rate (%)	95% CI
BAY 88-8223 55 kBq/kg (N=49)	Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	30	10 (33.3%)	[17.3%, 52.8%]
		EOT	30	7 (23.3%)	[9.9%, 42.3%]

CI: confidence interval (2-sided), by exact binomial calculation
EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
n: the number of subjects whose ALP levels are above the upper limits of the normal at baseline (Cycle 1, Day 1)

The denominator represents the number of subjects with higher than normal range.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/5

第 12 週及び EOT 来院時における骨型 ALP の奏効率を表 2.7.6.12- 18 に示す。

第 12 週に骨型 ALP の 30%以上及び 50%以上の減少を示した被験者数は、それぞれ 27 例（55.1%）及び 13 例（26.5%）で、確定した 30%以上及び 50%以上の減少を示した被験者数は、それぞれ 23 例（46.9%）及び 11 例（22.4%）であった。第 12 週と EOT 来院時で、骨型 ALP の 30%以上（それぞれ、55.1%、49.0%）及び 50%以上（それぞれ、26.5%、32.7%）の減少を示した被験者の割合は同程度であった。一方、骨型 ALP の確定した 30%以上及び 50%以上の減少を示した被験者数は、第 12 週ではそれぞれ 23 例（46.9%）及び 11 例（22.4%）であったのに対し、EOT 来院時ではそれぞれ 15 例(30.6%)及び 7 例（14.3%）であり、確定した減少を示した被験者の割合は第 12 週の方が EOT 来院時より高かった。

表 2.7.6.12- 18　第 12 週及び EOT 来院時における骨型 ALP の奏効率（LOCF、有効性解析対象集団）

				BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	
	Parameter	Period	n	Response rate (%)	95% Cl
=> 30% reduction	Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	27 (55.1%)	[40.2%, 69.3%]
		EOT	49	24 (49.0%)	[34.4%, 63.7%]
=> 50% reduction	Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	13 (26.5%)	[14.9%, 41.1%]
		EOT	49	16 (32.7%)	[19.9%, 47.5%]
=> 30% confirmed response	Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	23 (46.9%)	[32.5%, 61.7%]
		EOT	49	15 (30.6%)	[18.3%, 45.4%]
=> 50% confirmed response	Bone Specific Alkaline Phosphatase (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	11 (22.4%)	[11.8%, 36.6%]
		EOT	49	7 (14.3%)	[5.9%, 27.2%]

CI: confidence interval (2-sided), by exact binomial calculation, EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/6

2.7.6.12.3.2.3.3　CTX-I 及び ICTP（血清中骨吸収マーカー）

CTX-I 及び ICTP の変化率

各評価時点における CTX-I 及び ICTP の値並びにベースラインからの変化率を表 2.7.6.12- 19 に、変化率の平均値の推移を図 2.7.6.12- 4 及び図 2.7.6.12- 5 に示す。

CTX-I の変化率の平均値は、治験薬投与期間をつうじて正の値であり、第 8 週（サイクル 3 の第 1 日、平均値±SD：23.3±80.9%）が最も大きかった。

ICTP の変化率の平均値は、治験薬投与期間をつうじて経時的に正の方向に増大し、第 20 週では 34.1%（SD:±61.3）であった。

表 2.7.6.12- 19　各評価時点における CTX-I 及び ICTP の値並びにベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Parameter: C-Terminal Telopeptide (μg/L) in Serum

		Value at Visit						Percent Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BAY 88-8223	Screening	49	0.235	0.247	0.03	0.100	0.93						
55 kBq/kg	Cycle 1 Day 1	49	0.244	0.278	0.03	0.110	1.23						
(N=49)	Cycle 2 Day 1	48	0.271	0.322	0.04	0.100	1.39	48	11.0	30.4	-38	12.7	114
	Cycle 3 Day 1	43	0.254	0.277	0.04	0.120	1.05	43	23.3	80.9	-40	9.1	492
	Cycle 4 Day 1	39	0.280	0.371	0.03	0.120	1.87	39	22.9	45.8	-48	16.7	150
	Cycle 5 Day 1	33	0.196	0.204	0.04	0.110	0.87	33	14.4	50.8	-65	11.1	180
	Cycle 6 Day 1	28	0.168	0.125	0.03	0.130	0.48	28	20.9	50.5	-57	6.1	160
	EOT	48	0.342	0.404	0.04	0.150	1.84	48	60.3	145.9	-59	23.6	908

Parameter: Type I Collagen C-Telopeptides (μg/L) in Serum

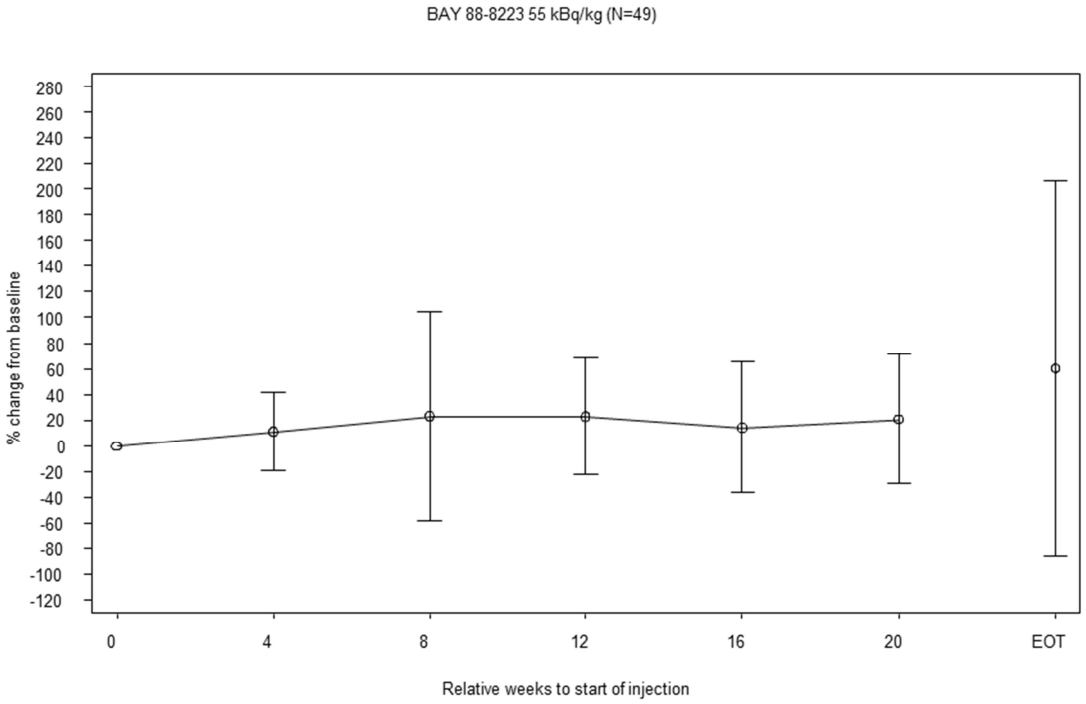
		Value at Visit						Percent Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BAY 88-8223	Screening	49	7.263	4.994	2.40	6.200	28.50						
55 kBq/kg	Cycle 1 Day 1	49	7.267	4.769	2.50	5.900	24.80						
(N=49)	Cycle 2 Day 1	48	7.752	5.607	2.10	6.800	33.70	48	7.6	21.5	-33	5.3	75
	Cycle 3 Day 1	43	7.765	4.284	2.00	6.300	22.40	43	16.8	35.6	-29	8.0	164
	Cycle 4 Day 1	39	7.949	4.241	2.60	7.200	24.50	39	27.0	48.7	-19	9.1	178
	Cycle 5 Day 1	33	7.648	3.751	2.10	6.800	17.40	33	26.9	53.3	-25	5.9	205
	Cycle 6 Day 1	28	7.789	3.903	2.40	7.100	18.70	28	34.1	61.3	-18	3.4	228
	EOT	48	11.204	10.306	2.10	8.950	65.00	48	59.1	86.0	-32	33.0	322

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)

Cycle 1 Day 1: baseline

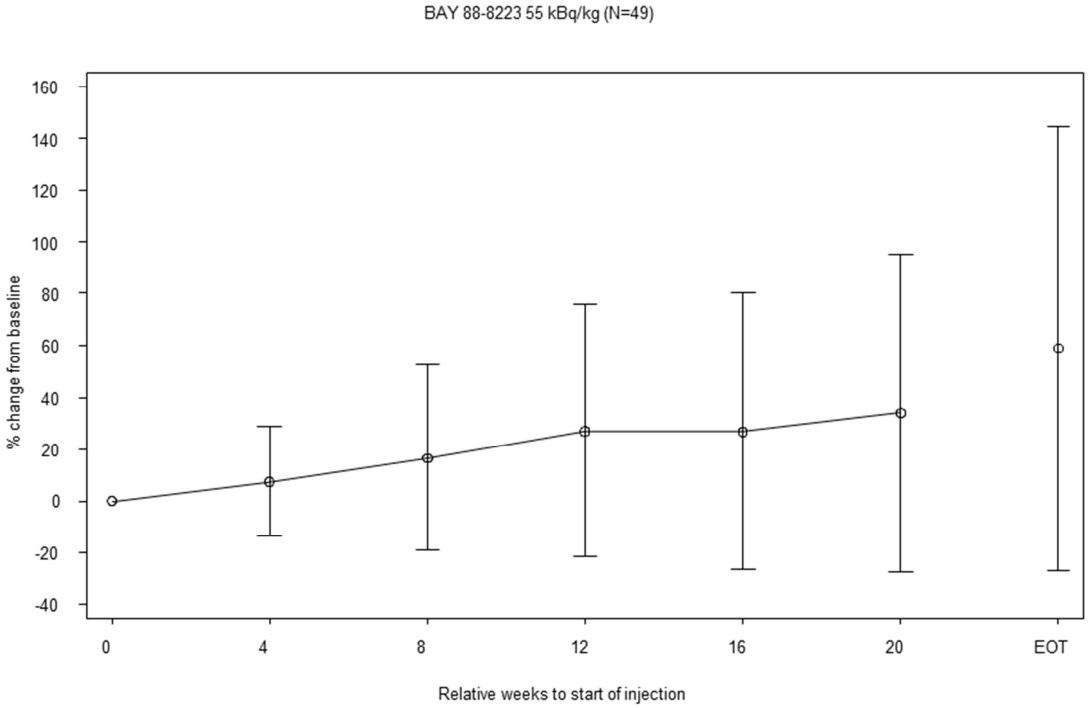
Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1, Cycle 4 Day 1, Cycle 5 Day 1, and Cycle 6 Day 1: 4, 8, 12, 16, and 20 weeks after the first treatment, respectively

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/4



EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/1

図 2.7.6.12- 4　CTX-I のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、有効性解析対象集団）



EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/1

図 2.7.6.12- 5　ICTP のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、有効性解析対象集団）

2.7.6.12.3.2.3.4　PSA の増悪までの期間

PSA の増悪までの期間の要約を表 2.7.6.12- 20 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12- 6 に示す。

PSA の増悪がみられた被験者数は、データカットオフ時点では 8 例（16.3%）であった。PSA の増悪までの期間の中央値は、イベントを発現した被験者が少なかったため算出できなかった。

表 2.7.6.12- 20　PSA の増悪までの期間（有効性解析対象集団）

		BAY 88-8223 55 kBq/kg	
N		49	(100)
Number (%) of subjects with event		8	(16.3)
Number (%) of subjects censored		41	(83.7)
25th percentile [95% CI]	(days)	A	[113, A]
Median [95% CI]	(days)	A	[A, A]
75th percentile [95% CI]	(days)	A	[A, A]
Range (including censored values)	(days)	(57**-273**)	
Range (without censored values)	(days)	(84-120)	
Progression free rate at	1 year [95% CI]	0.82	[0.68, 0.91]

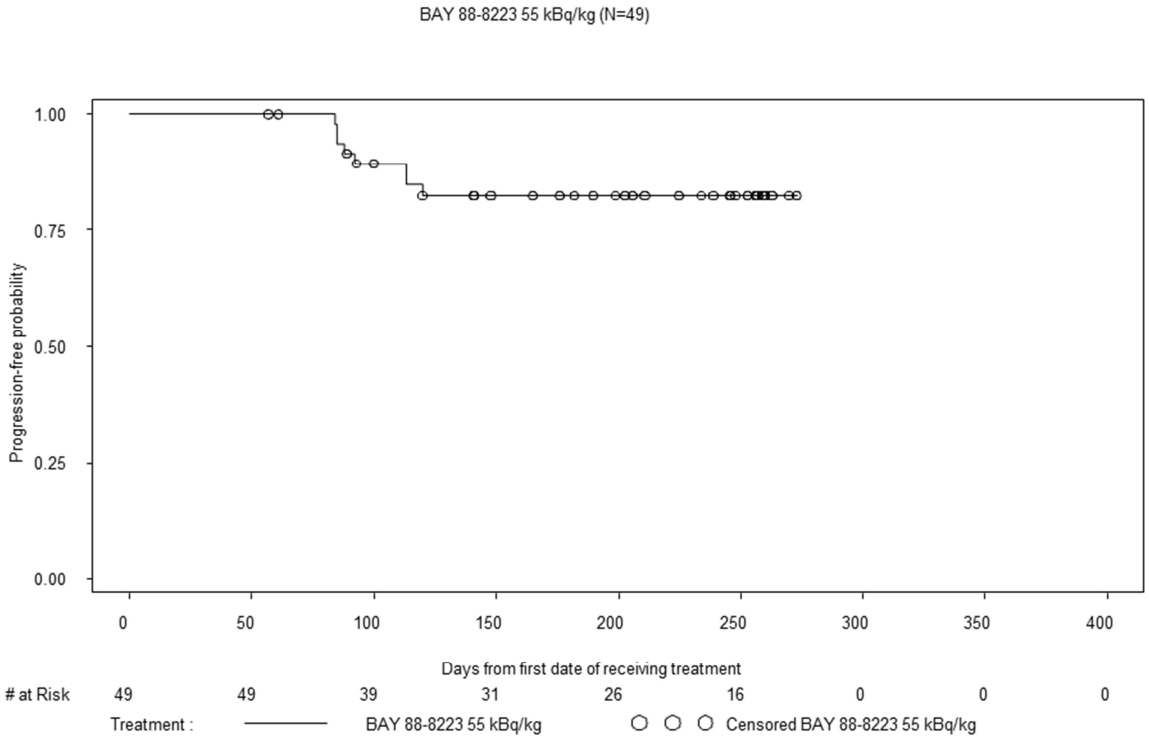
CI: confidence interval

** censored observation

A: Value cannot be estimated due to censored data.

Median, percentile and other 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/8



Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/4

図 2.7.6.12- 6　PSA の増悪の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

2.7.6.12.3.2.3.5　全生存期間

全生存期間の要約を表 2.7.6.12- 21 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12- 7 に示す。

データカットオフ時点までに 8 例（16.3%）の死亡が報告された。全生存期間の中央値は 381 日であった。

表 2.7.6.12- 21　全生存期間（有効性解析対象集団）

		BAY 88-8223 55 kBq/kg	
N		49	(100)
Number (%) of subjects with event		8	(16.3)
Number (%) of subjects censored		41	(83.7)
25th percentile [95% CI]	(days)	381	[223, 381]
Median [95% CI]	(days)	381	[A, A]
75th percentile [95% CI]	(days)	381	[A, A]
Range (including censored values)	(days)	(57**-381)	
Range (without censored values)	(days)	(131-381)	
Overall survival rate at	1 year [95% CI]	0.78	[0.58, 0.90]

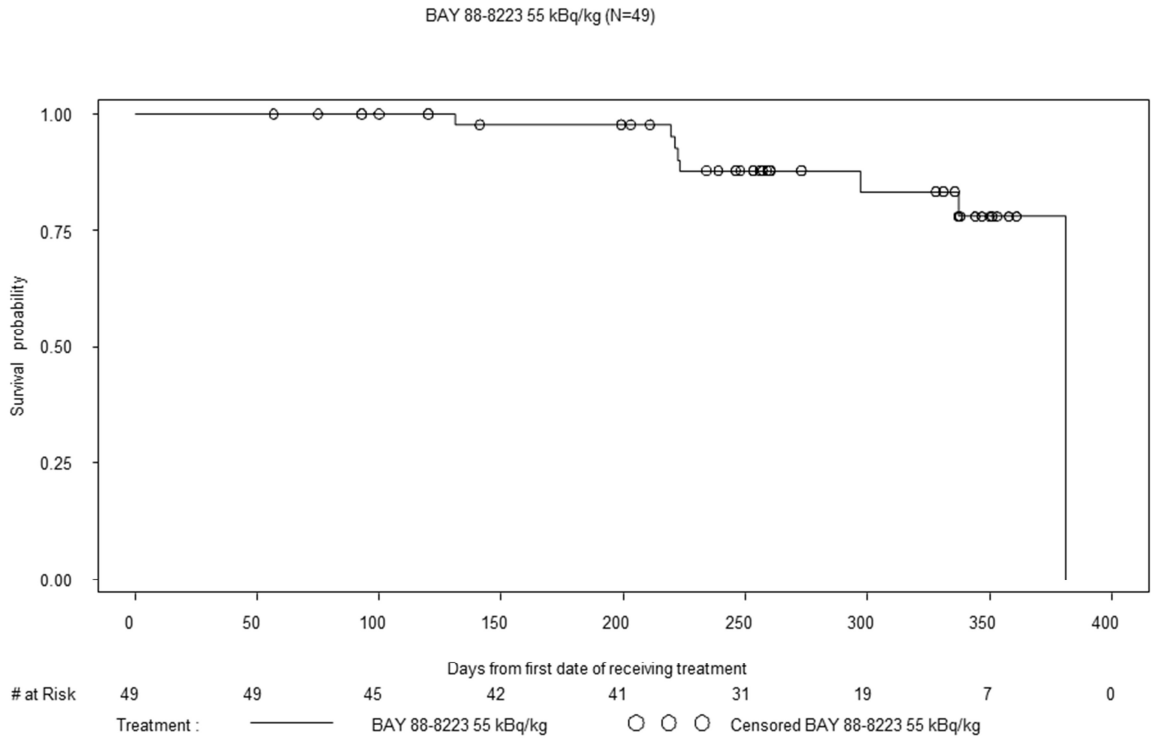
CI: confidence interval

** censored observation

A: Value cannot be estimated due to censored data.

Median, percentile and other 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/9



Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/5

図 2.7.6.12- 7　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

2.7.6.12.3.2.4　その他の評価項目

2.7.6.12.3.2.4.1　PSA

PSA の変化率

PSA の第 12 週及び EOT 来院時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.6.12- 22 に示す。

PSA のベースラインからの変化率の平均値は、第 12 週で 97.4%（95%CI：50.1～144.8）、EOT 来院時で 280.5%（95%CI：136.7～424.4）であった。

表 2.7.6.12- 22　PSA の第 12 週及び EOT 来院時における変化率（LOCF、有効性解析対象集団）

Parameter: Prostate Specific Antigen (μg/L) in Serum								
Treatment		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI
BAY 88-8223 55 kBq/kg (N=49)	Change from baseline at 12 weeks (LOCF,%)	49	97.4	164.9	-81	54.4	914	[50.1, 144.8]
	Change from baseline at EOT (LOCF,%)	49	280.5	500.8	-99	86.1	2403	[136.7, 424.4]

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, CI: confidence interval (2-sided),
EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
12 weeks after the first treatment: Cycle 4 Day 1
If the value at week 12 or EOT was missing, the last observation (including baseline) carried forward (LOCF) method was used to impute the missing values when calculating the percentage change from baseline.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/10

PSA の奏効率

第 12 週及び EOT 来院時における PSA の奏効率を表 2.7.6.12- 23 に示す。

第 12 週に PSA の 30%以上及び 50%以上の減少を示した被験者数は、それぞれ 3 例（6.1%）及び 2 例（4.1%）であり、いずれもその後の測定により確定した 30%以上及び 50%以上の減少となった。

EOT 来院時に PSA の 30%以上及び 50%以上の減少を示した被験者数は、それぞれ 4 例（8.2%）及び 3 例（6.1%）であり、いずれもその後の測定により確定した 30%以上及び 50%以上の減少となった。

表 2.7.6.12- 23　第 12 週及び EOT 来院時における PSA の奏効率（LOCF、有効性解析対象集団）

				BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	
	Parameter	Period	n	Response rate (%)	95% Cl
=> 30% reduction	Prostate Specific Antigen (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	3 (6.1%)	[1.3%, 16.9%]
		EOT	49	4 (8.2%)	[2.3%, 19.6%]
=> 50% reduction	Prostate Specific Antigen (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	2 (4.1%)	[0.5%, 14.0%]
		EOT	49	3 (6.1%)	[1.3%, 16.9%]
=> 30% confirmed response	Prostate Specific Antigen (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	3 (6.1%)	[1.3%, 16.9%]
		EOT	49	4 (8.2%)	[2.3%, 19.6%]
=> 50% confirmed response	Prostate Specific Antigen (μg/L) in Serum	Cycle 4 Day 1 (12 weeks)	49	2 (4.1%)	[0.5%, 14.0%]
		EOT	49	3 (6.1%)	[1.3%, 16.9%]

CI: confidence interval (2-sided), by exact binomial calculation

EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/13

2.7.6.12.3.2.4.2　尿中 CTX-I 及び尿中 NTX（骨吸収マーカー）

各評価時点における尿中 CTX-I 及び尿中 NTX の値並びにベースラインからの変化率を表 2.7.6.12- 24 に、変化率の平均値の推移を図 2.7.6.12- 8 及び図 2.7.6.12- 9 に示す。なお、2014 年 8 月カットオフデータに基づく総括報告書（5.3.5.2.1 PH-38005）では、尿中 CTX-I が検出限界未満であった検体については、その評価時点の解析から除外した。本報告書の尿中 CTX-I の解析では、検出限界未満の測定値を検出限界値で補完し、これらの測定結果を解析に含めた。

尿中 CTX-I の変化率の平均値は、ベースラインから第 8 週（平均値±SD：46.6±169.3%）まで正の方向に増大し、その後第 16 週では－16.4±59.0%、第 20 週では－15.0±51.1%と、負の値を示した。

尿中 NTX の変化率の平均値は、治験薬投与期間をつうじて正の値であり、第 20 週（12.3±67.9%）が最も大きかった。

表 2.7.6.12- 24　各評価時点における尿中 CTX-I 及び尿中 NTX の値並びにベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

Parameter: Type I Collagen C-Telopeptides/Creat. (ng/mmol) in Urine – Calculated

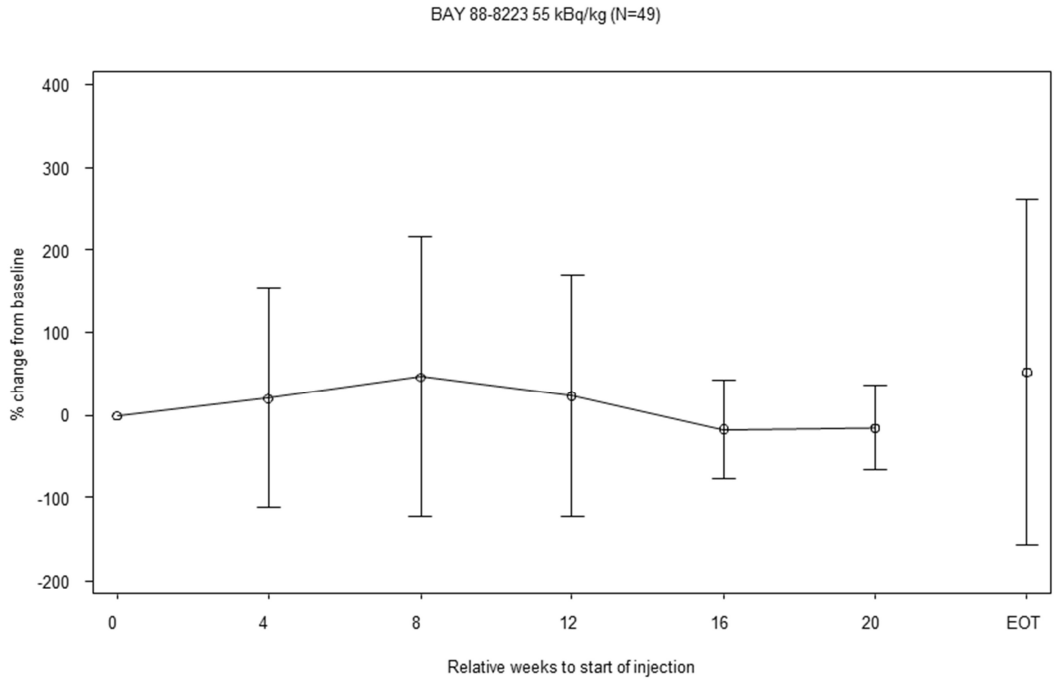
		Value at Visit						Percent Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BAY 88-8223	Screening	49	116200.00	158818.48	3500.0	34400.00	562000.0						
55 kBq/kg	Cycle 1 Day 1	49	121669.39	168817.29	5200.0	39800.00	669000.0						
(N=49)	Cycle 2 Day 1	47	153834.04	263218.80	3400.0	31600.00	1080000.0	47	21.1	132.7	-74	-8.2	829
	Cycle 3 Day 1	43	129393.02	176472.38	3200.0	40500.00	762000.0	43	46.6	169.3	-86	-9.8	874
	Cycle 4 Day 1	39	125605.13	200561.46	4300.0	33400.00	850000.0	39	23.5	145.7	-76	-17.3	816
	Cycle 5 Day 1	33	77915.15	143630.02	5300.0	22000.00	753000.0	33	-16.4	59.0	-94	-38.0	209
	Cycle 6 Day 1	28	62035.71	74112.13	5700.0	19200.00	262000.0	28	-15.0	51.1	-83	-24.2	129
	EOT	48	153037.50	235112.96	3500.0	39300.00	1150000.0	48	52.1	208.6	-90	-6.6	1011

Parameter: N-telopeptide/Creatinine (nmol/g) in Urine – Calculated

		Value at Visit						Percent Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BAY 88-8223	Screening	49	315.029	336.527	62.76	140.556	1396.72						
55 kBq/kg	Cycle 1 Day 1	49	364.551	374.334	56.58	206.856	1865.24						
(N=49)	Cycle 2 Day 1	47	397.988	498.785	42.43	205.088	1989.00	47	1.3	40.7	-61	-6.0	126
	Cycle 3 Day 1	43	372.205	391.600	60.11	217.464	1794.52	43	11.0	56.1	-51	0.6	248
	Cycle 4 Day 1	39	361.012	368.760	63.65	209.508	1511.64	39	8.6	50.7	-65	0.9	166
	Cycle 5 Day 1	33	314.677	344.571	73.37	179.452	1635.40	33	4.7	50.1	-62	-6.3	172
	Cycle 6 Day 1	28	263.874	194.455	85.75	222.326	919.36	28	12.3	67.9	-52	-5.8	284
	EOT	48	409.237	434.285	53.04	242.658	1900.60	48	22.3	62.6	-77	13.3	227

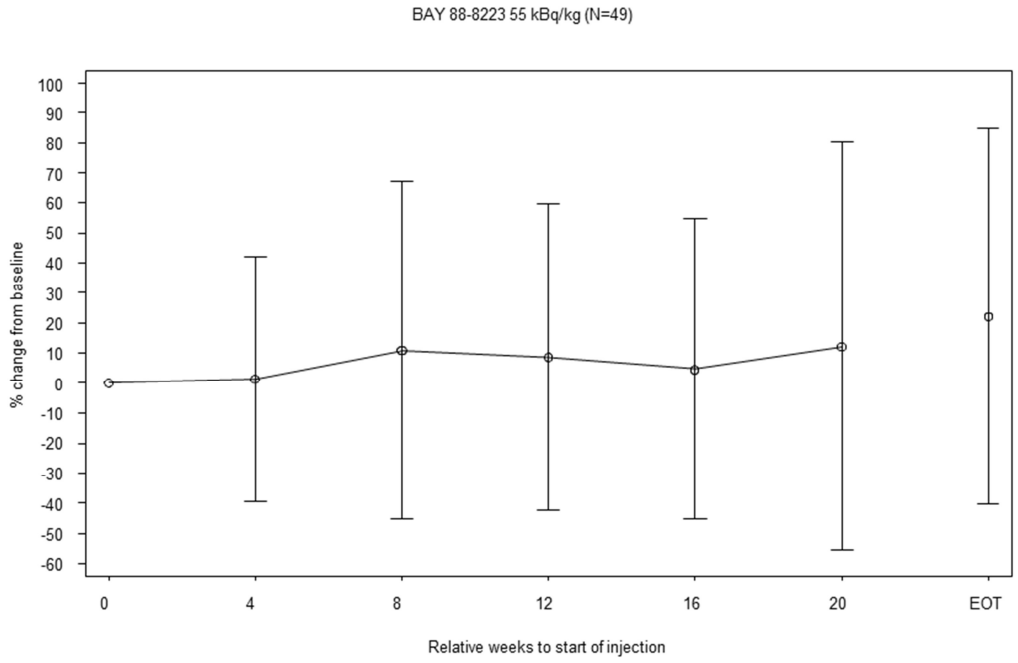
SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Cycle 1 Day 1: baseline

Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1, Cycle 4 Day 1, Cycle 5 Day 1, and Cycle 6 Day 1: 4, 8, 12, 16, and 20 weeks after the first treatment, respectively
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/15



EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/3

図 2.7.6.12- 8　尿中 CTX-I のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、有効性解析対象集団）



EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/3

図 2.7.6.12- 9　尿中 NTX のベースラインからの変化率の推移（平均値±SD、有効性解析対象集団）

2.7.6.12.3.2.4.3　EOD

EOD の要約を表 2.7.6.12- 25 に、第 12 週及び EOT 来院時におけるベースラインからの変化を表 2.7.6.12- 26 に示す。

ほとんどの被験者では、第 12 週（36/39 例、92.3%）及び EOT 来院時（26/30 例、86.7%）に EOD がベースラインから変動しなかった。

表 2.7.6.12- 25　各評価時点における EOD（有効性解析対象集団）

	Period	n	EOD 0	EOD 1	EOD 2	EOD 3	EOD 4
BAY 88-8223	Baseline	49	0	3 (6.1%)	19 (38.8%)	26 (53.1%)	1 (2.0%)
55 kBq/kg	Cycle 4 Day 1	39	0	4 (10.3%)	12 (30.8%)	23 (59.0%)	0
(N=49)	(Week 12)						
	EOT	30	0	3 (10.0%)	9 (30.0%)	17 (56.7%)	1 (3.3%)

EOD: extent of disease, EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
EOD 0: Normal or abnormal because of benign bone disease, EOD 1: Fewer than six metastatic sites, EOD 2: 6 to 20 metastatic sites, EOD 3: More than 20 lesions but not a superscan, EOD 4: Superscan
Baseline: Screening
Cycle 4 Day 1: 12 weeks after the first treatment
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/16

表 2.7.6.12- 26　EOD の第 12 週及び EOT 来院時におけるベースラインからの変化（有効性解析対象集団）

	Period	n	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
BAY 88-8223	Cycle 4 Day 1	39	0	0	0	1 (2.6%)	36 (92.3%)	2 (5.1%)	0	0	0
55 kBq/kg	(Week 12)										
(N=49)	EOT	30	0	0	0	1 (3.3%)	26 (86.7%)	3 (10.0%)	0	0	0

EOT: end of treatment (4 weeks after the last administration)
Baseline: Screening
n: the number of subjects who had values at baseline and at the visit
Changes in category from baseline is indicated as "+" if the number of metastatic deposits increased (e.g. +1: EOD 0 -> EOD 1)
Cycle 4 Day 1: 12 weeks after the first treatment
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/17

2.7.6.12.3.2.4.4　総 ALP 及び骨型 ALP の増悪までの期間

総 ALP の増悪までの期間の要約を表 2.7.6.12- 27 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12- 10 に示す。

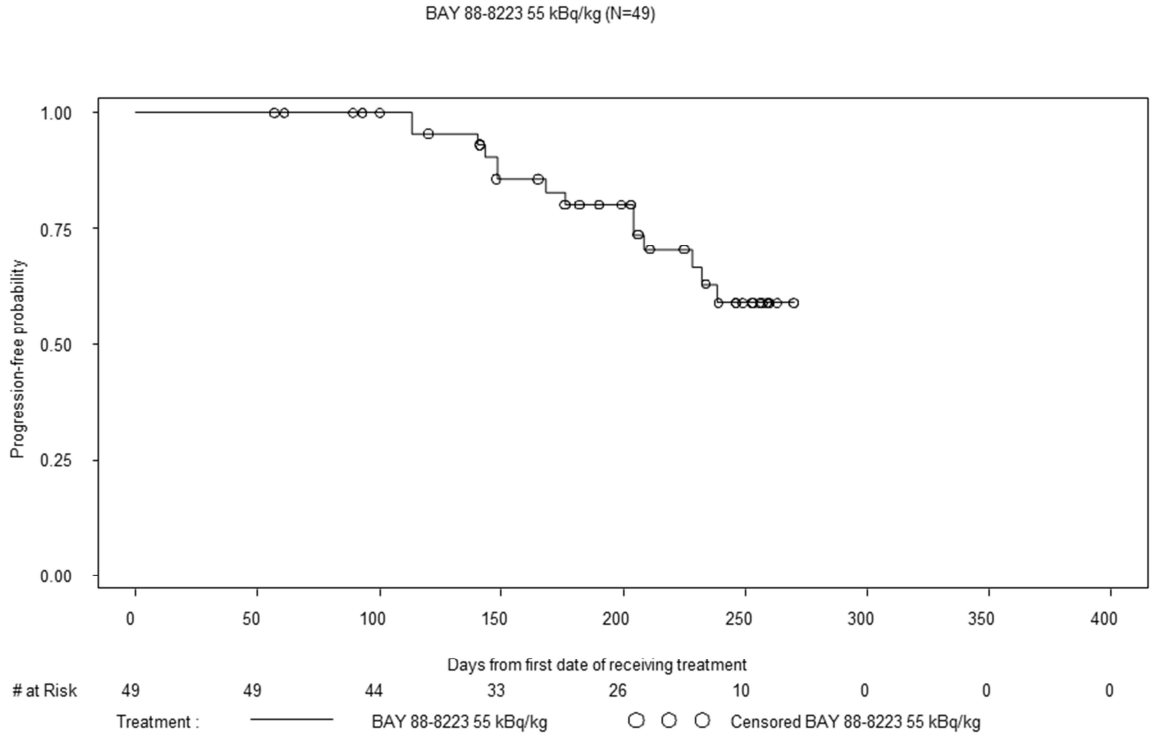
総 ALP の増悪がみられた被験者数は、データカットオフ時点では 14 例（28.6%）であり、総 ALP の増悪までの期間の中央値は算出できなかった。25 パーセンタイルは 204 日（95%CI：148～238 日）であった。

表 2.7.6.12- 27　総 ALP の増悪までの期間（有効性解析対象集団）

		BAY 88-8223 55 kBq/kg	
N		49	(100)
Number (%) of subjects with event		14	(28.6)
Number (%) of subjects censored		35	(71.4)
25th percentile [95% CI]	(days)	204	[148, 238]
Median [95% CI]	(days)	A	[228, A]
75th percentile [95% CI]	(days)	A	[A, A]
Range (including censored values)	(days)	(57**-270**)	
Progression free rate at	1 year [95% CI]	0.59	[0.40, 0.74]

CI: confidence interval
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile and other 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/18



Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/6

図 2.7.6.12- 10　総 ALP の増悪の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

骨型 ALP の増悪までの期間の要約を表 2.7.6.12- 28 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12- 11 に示す。

骨型 ALP の増悪がみられた被験者数は、データカットオフ時点では 13 例（26.5%）であり、骨型 ALP の増悪までの期間の中央値は算出できなかった。25 パーセンタイルは 208 日、95%CI の下限は 168 日であった。

表 2.7.6.12- 28　骨型 ALP の増悪までの期間（有効性解析対象集団）

		BAY 88-8223 55 kBq/kg	
N		49	(100)
Number (%) of subjects with event		13	(26.5)
Number (%) of subjects censored		36	(73.5)
25th percentile [95% CI]	(days)	208	[168, A]
Median [95% CI]	(days)	A	[232, A]
75th percentile [95% CI]	(days)	A	[A, A]
Range (including censored values)	(days)	(57**-273**)	
Progression free rate at	1 year [95% CI]	0.62	[0.43, 0.77]

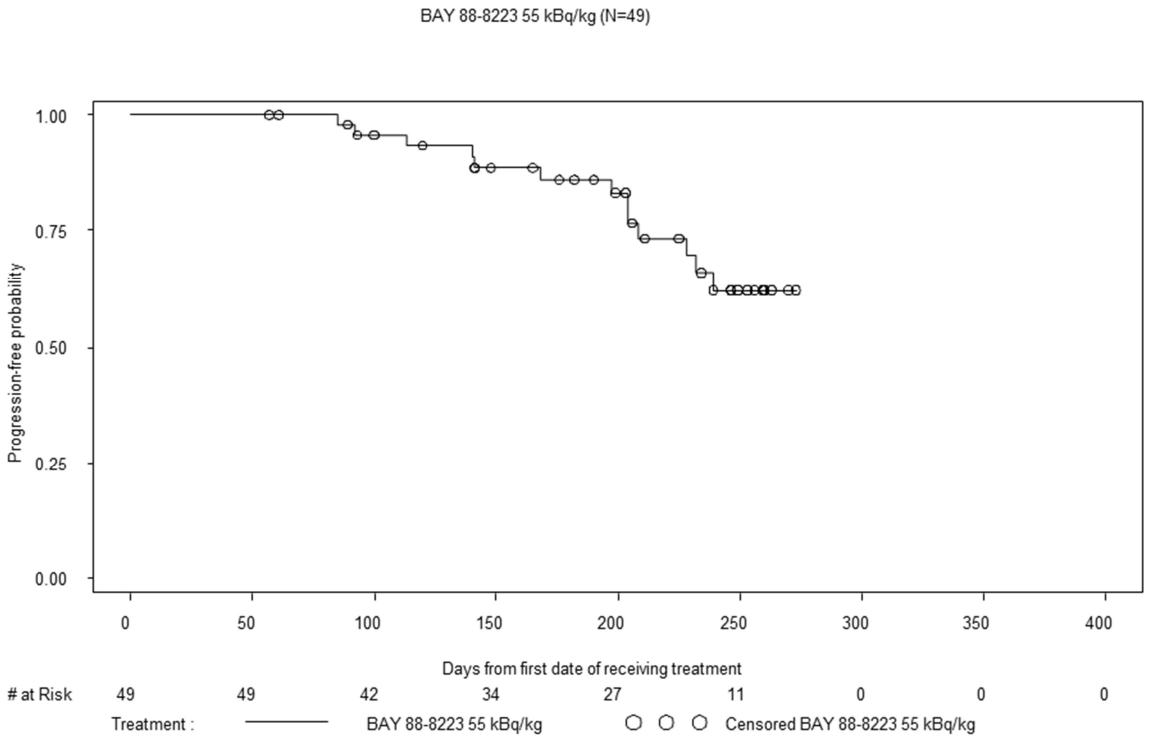
CI: confidence interval

** censored observation

A: Value cannot be estimated due to censored data.

Median, percentile and other 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/19



Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/7

図 2.7.6.12- 11　骨型 ALP の増悪の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

2.7.6.12.3.2.4.5　SSE の初回発現までの期間

SSE の初回発現までの期間の要約を表 2.7.6.12- 29 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12- 12 に示す。

SSE が発現した被験者数は、データカットオフ時点では 5 例（10.2%）と少なかったため、SSE の初回発現までの期間の中央値、並びに 25 及び 75 パーセンタイルは算出できなかった。

表 2.7.6.12- 29　SSE の初回発現までの期間（有効性解析対象集団）

		BAY 88-8223 55 kBq/kg	
N		49	(100)
Number (%) of subjects with event		5	(10.2)
Number (%) of subjects censored		44	(89.8)
25th percentile [95% CI]	(days)	A	[A, A]
Median [95% CI]	(days)	A	[A, A]
75th percentile [95% CI]	(days)	A	[A, A]
Range (including censored values)	(days)	(7-273**)	
SSE free rate at	1 year [95% CI]	0.89	[0.76, 0.95]

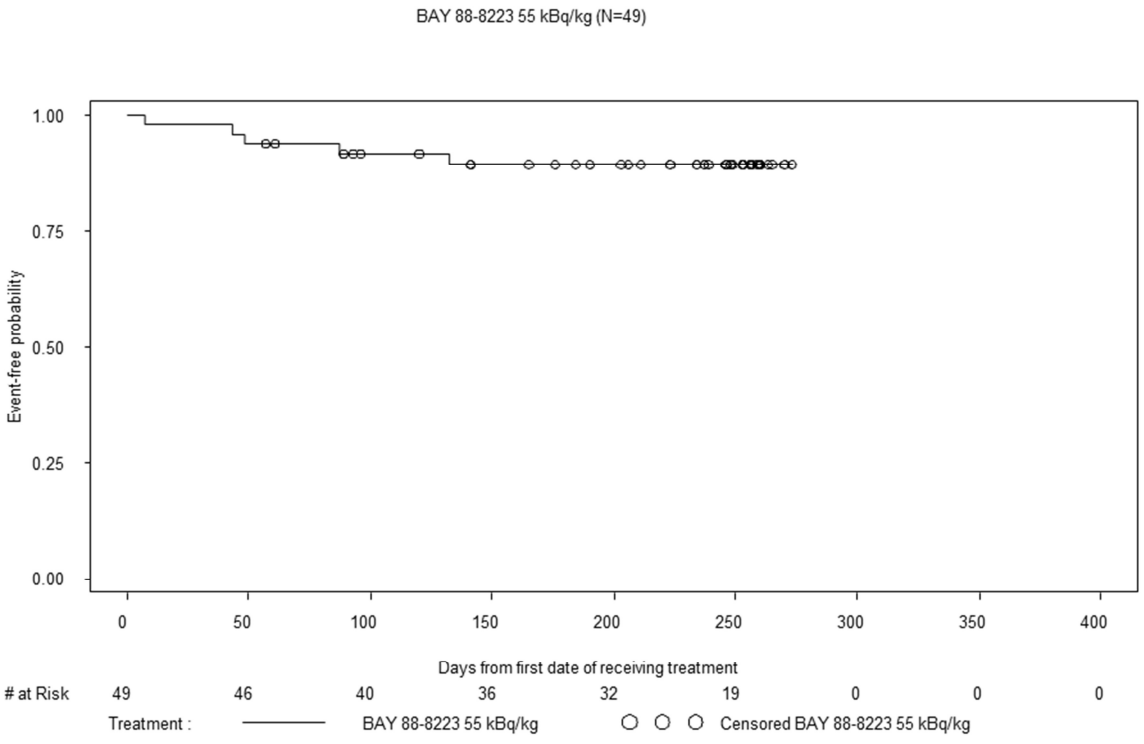
CI: confidence interval

** censored observation

A: Value cannot be estimated due to censored data.

Median, percentile and other 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.2/20



Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Figure 14.2/8

図 2.7.6.12- 12　SSE の初回発現の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

2.7.6.12.3.2.4.6　QOL

2.7.6.12.3.2.4.6.1 FACT-P

FACT-P は、前立腺癌に特化したサブスケールと、全般的ながんに対する質問項目（身体面、社会／家族面、心理面、機能面の 4 つのサブスケール）で構成される QOL の評価尺度である。全般的ながんに対する 4 つのサブスケールから計算される FACT-General（FACT-G）は、他のがん種にも適用される QOL の評価尺度であり、その他、身体面、機能面及び前立腺癌に特化したサブスケールからは Trial Outcome Index（TOI）が計算される。これらの評価尺度は、数値が高いほど QOL が高いことを示す。FACT-P の総スコア、サブスケール、TOI スコア及び FACT-G スコアのベースラインからの変化量の平均値は、第 12 週及び EOT 来院時に負の値であった。ベースラインからの変化量（平均値±SD）は、FACT-P 総スコアが第 12 週で－4.74±16.02、EOT 来院時で－12.14±16.70、FACT-P の TOI スコアが第 12 週で－3.59±11.74、EOT 来院時で－9.93±15.10、FACT-G スコアが第 12 週で－2.95±12.68、EOT 来院時で－8.28±11.83 であった。全体として FACT-P 総スコア、TOI スコア及び FACT-G スコアの平均値は、経時的に減少する傾向がみられた（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.2/21、14.2/22、14.2/23、Figure 14.2/9）。

2.7.6.12.3.2.4.6.2 EQ-5D

EQ-5D はがんに特化していない全般的な QOL の評価尺度であり、5 項目の質問と、健康状態についての視覚的アナログ尺度（VAS）からなる。EQ-5D index は、5 項目の質問の結果から計算される。EQ-5D index 及び VAS は、数値が高いほど QOL が高いことを示す。EQ-5D index 及び VAS スコアの変化量の平均値は、治験薬投与期間をつうじて負の値であった。EQ-5D index のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、第 12 週で－0.05±0.25、EOT 来院時で－0.08±0.24 であった。EQ-5D VAS のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、第 12 週で－7.3±21.4、EOT 来院時で－9.3±24.9 であった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.2/24、14.2/25、14.2/26、Figure 14.2/10）。

2.7.6.12.3.2.4.6.3 簡易疼痛調査（縮小版）

BPI 縮小版は、痛みについての評価尺度であり、値が小さいほど痛みが少ないことを示す。BPI 縮小版における平均疼痛スコア及び最悪の疼痛スコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、第 16 週（平均疼痛スコアが－1.0±1.9、最悪の疼痛スコアが－1.5±2.5）まで負の方向に経時的に増大したが、第 20 週では正の値であった。平均疼痛スコア（平均値±SD）は、ベースラインで 3.1±2.2、第 16 週で 1.9±1.7、第 20 週で 3.1±2.2、最悪の疼痛スコア（平均値±SD）は、それぞれ 3.9±2.6、2.3±2.0、4.0±3.0 であった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.2/27-14.2/33、Figure 14.2/11）。

2.7.6.12.3.2.5　有効性の結論

有効性解析対象集団の 49 例を解析対象に有効性を評価した。

第 12 週におけるベースラインからの総 ALP の変化率の平均値は－19.3%（95%CI：－28.0～－10.7）であり、95%CI の上限値が 0 を下回っていた。事前に定めた規準に基づき、総 ALP について試験 BC1-06 と本試験の結果間の一貫性が示されたと判断した。

総 ALP 及び骨型 ALP は経時的に改善する傾向がみられ、ベースラインからの変化率の平均値は同様の推移を示した。総 ALP 及び骨型 ALP の奏効率（30%以上及び 50%以上の減少、並びに確

定した減少を示した被験者の割合）の結果から CRPC 患者で BAY 88-8223 投与後に総 ALP 及び骨型 ALP が改善することが示唆された。一方、PINP 及び ICTP の変化率の平均値は治験薬投与期間中経時的に増加し、その他の骨マーカー（CTX-I、尿中 CTX-I 及び尿中 NTX）には特徴的な変化はみられなかった。

全生存期間の中央値は 381 日であった。その他のイベント発現までの期間（総 ALP の増悪までの期間、骨型 ALP の増悪までの期間、SSE の初回発現までの期間及び PSA の増悪までの期間）については、イベントを発現した被験者が少なかったため、中央値を算出することができなかった。

2.7.6.12.3.3 安全性の結果

2.7.6.12.3.3.1 有害事象の要約

CTCAE グレード別の有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、用量調整を要した有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.6.12- 30 に示す。

49 例中 44 例（89.8%）に 1 件以上の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められ、27 例（55.1%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。TEAE の最悪 CTCAE グレードは大多数の被験者では 2 又は 3 であった〔CTCAE グレード 2：20 例（40.8%）、CTCAE グレード 3：18 例（36.7%）〕。CTCAE グレード 4 の TEAE は 1 例（2.0%）にのみ認められた。死亡に至った TEAE は認められなかった。

重篤な TEAE は 12 例（24.5%）で報告され、このうち 3 例（6.1%）に発現した重篤な TEAE は治験薬と関連があると判断された。投与中止に至った TEAE は 3 例（6.1%）に発現した。このうち 1 例では前立腺癌の増悪が有害事象として報告された。なお、前立腺癌の増悪は、報告されるべき有害事象としては想定外のものであり、他の被験者では有害事象として報告されなかった。

表 2.7.6.12- 30　有害事象の要約（SAF）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number (%) of subjects	
Any treatment-emergent AE	44 (89.8)
Worst grade Grade 1	5 (10.2)
Grade 2	20 (40.8)
Grade 3	18 (36.7)
Grade 4	1 (2.0)
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	25 (51.0)
Grade 3 or 4	19 (38.8)
Grade 3, 4 or 5	19 (38.8)
Serious	12 (24.5)
Leading to dose modification[a]	1 (2.0)
Leading to permanent discontinuation of study drug	3 (6.1)*
Related to protocol-required procedure	0
Any treatment-emergent study drug-related AE	27 (55.1)
Worst grade Grade 1	7 (14.3)
Grade 2	10 (20.4)
Grade 3	9 (18.4)
Grade 4	1 (2.0)
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	17 (34.7)
Grade 3 or 4	10 (20.4)
Grade 3, 4 or 5	10 (20.4)
Serious	3 (6.1)
Leading to dose modification[a]	1 (2.0)
Leading to permanent discontinuation of study drug	2 (4.1)
Related to protocol-required procedure	0
Any post-treatment AE	15 (30.6)
Worst grade Grade 1	2 (4.1)
Grade 2	7 (14.3)
Grade 3	6 (12.2)
Grade 4	0
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	9 (18.4)
Grade 3 or 4	6 (12.2)
Grade 3, 4 or 5	6 (12.2)
Serious	1 (2.0)
Related to protocol-required procedure	0

表 2.7.6.12- 30 有害事象の要約（SAF）（続き）

	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Any post-treatment study drug-related AE	8 (16.3)
Worst grade Grade 1	1 (2.0)
Grade 2	4 (8.2)
Grade 3	3 (6.1)
Grade 4	0
Grade 5 (death)	0
Grade 1 or 2	5 (10.2)
Grade 3 or 4	3 (6.1)
Grade 3, 4 or 5	3 (6.1)
Serious	0
Related to protocol-required procedure	0

AE: adverse event
"Any AE" also includes subjects with grade not available for all adverse events.
a: Modifications include interruptions and reductions.
Table contains deaths only if due to a treatment-emergent AE. CTCAE Version 4.03

* For one (#200120001) of subjects, aggravation of prostate cancer was unexpectedly recorded as an AE in the eCRF. In the other subjects who experienced discontinuation due to aggravation of prostate cancer, the event was not recorded as an AE.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/1

2.7.6.12.3.3.2 有害事象

2.7.6.12.3.3.2.1 TEAE

BAY 88-8223 初回投与後から最終投与後 30 日までに発現又は悪化したあらゆる事象を、TEAE として集計した。発現したすべての TEAE を表 2.7.6.12.a- 1（付録）に示し、このうち 5%以上の被験者に発現した TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.12- 31 に示す。

49 例中 44 例（89.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。発現割合の高かった（20%以上）TEAE は、貧血（16 例、32.7%）、リンパ球数減少（14 例、28.6%）、食欲減退（13 例、26.5%）、悪心（12 例、24.5%）及び骨痛（10 例、20.4%）であった。

開発の初期に行われた試験で、BAY 88-8223 投与によって一過性の軽度な骨髄抑制が見られたため、血液学的事象について特に注目して検討を行った。本試験で 1 例以上に認められた血液学的事象は、貧血（16 例、32.7%）、白血球減少症（1 例、2.0%）、リンパ球減少症（1 例、2.0%）、好中球減少症（1 例、2.0%）、汎血球減少症（1 例、2.0%）、血小板減少症（1 例、2.0%）、リンパ球数減少（14 例、28.6%）、好中球数減少（2 例、4.1%）、血小板数減少（7 例、14.3%）及び白血球数減少（4 例、8.2%）であった〔表 2.7.6.12.a- 1（付録）〕。

表 2.7.6.12- 31 5%以上の被験者に発現した TEAE（SAF）

MedDRA Ver. 17.1 System organ class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number (%) of subjects All system organ classes		44 (89.8)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**18 (36.7)**
Anaemia	貧血	16 (32.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**26 (53.1)**
Constipation	便秘	8 (16.3)
Dental caries	齲歯	4 (8.2)
Diarrhoea	下痢	7 (14.3)
Nausea	悪心	12 (24.5)
Vomiting	嘔吐	5 (10.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**13 (26.5)**
Malaise	倦怠感	6 (12.2)
Investigations	**臨床検査**	**25 (51.0)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.1)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	14 (28.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (14.3)
Weight decreased	体重減少	8 (16.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (8.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**16 (32.7)**
Decreased appetite	食欲減退	13 (26.5)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	3 (6.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**14 (28.6)**
Bone pain	骨痛	10 (20.4)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/15

治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.12- 32 に示す。治験薬と関連のある TEAE は 27 例（55.1%）に認められた。発現割合が 10%以上であった治験薬と関連のある TEAE は、貧血（15 例、30.6%）、リンパ球数減少（12 例、24.5%）、血小板数減少（6 例、12.2%）、悪心（5 例、10.2%）及び下痢（5 例、10.2%）であった。

表 2.7.6.12- 32 治験薬と関連のある TEAE（SAF）

MedDRA Ver. 17.1 System organ class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number (%) of subjects All system organ classes		27 (55.1)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**16 (32.7)**
Anaemia	貧血	15 (30.6)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**10 (20.4)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.0)
Constipation	便秘	2 (4.1)
Diarrhoea	下痢	5 (10.2)
Nausea	悪心	5 (10.2)
Vomiting	嘔吐	1 (2.0)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (2.0)**
Pyrexia	発熱	1 (2.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (2.0)**
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (2.0)
Investigations	**臨床検査**	**15 (30.6)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (2.0)
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	1 (2.0)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	12 (24.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (2.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (12.2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (8.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (2.0)**
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (2.0)**
Bone pain	骨痛	1 (2.0)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/16

CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE の発現は 19 例（38.8%）に認められた（表 2.7.6.12- 33）。発現割合の高かった（10%以上）CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE は、リンパ球数減少（7 例、14.3%）、貧血（7 例、14.3%）、食欲減退（5 例、10.2%）、骨痛（5 例、10.2%）であった。CTCAE グレード 4 の TEAE は、1 例（2.0%）に発現したリンパ球数減少のみであった（5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/15）。治験薬と関連のある CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE は 10 例（20.4%）に発現し、内訳はリンパ球数減少（6 例、12.2%）、貧血（6 例、12.2%）、汎血球減少症（1 例、2.0%）及び血小板減少症（1 例、2.0%）であった。治験薬と関連のある CTCAE グレード 4 の TEAE は、1 例（2.0%）に発現したリンパ球数減少のみであった（5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/16）。

表 2.7.6.12- 33　CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE（SAF）

MedDRA Ver. 17.1 System organ class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%) Worst CTCAE grade Grade 3+4	Total
Number (%) of subjects All system organ classes		19 (38.8)	44 (89.8)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**7 (14.3)**	**18 (36.7)**
Anaemia	貧血	7 (14.3)	16 (32.7)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (2.0)	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (4.1)**	**26 (53.1)**
Dental caries	齲歯	2 (4.1)	4 (8.2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (2.0)**	**13 (26.5)**
Pneumonia	肺炎	1 (2.0)	1 (2.0)
Investigations	**臨床検査**	**10 (20.4)**	**25 (51.0)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	3 (6.1)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (2.0)	1 (2.0)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	7 (14.3)	14 (28.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (2.0)	7 (14.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**6 (12.2)**	**16 (32.7)**
Decreased appetite	食欲減退	5 (10.2)	13 (26.5)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (4.1)	3 (6.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**5 (10.2)**	**14 (28.6)**
Bone pain	骨痛	5 (10.2)	10 (20.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**2 (4.1)**	**4 (8.2)**
Prostate cancer	前立腺癌	1 (2.0)	1 (2.0)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (2.0)	2 (4.1)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/15

2.7.6.12.3.3.2.2　治験薬投与完了後に発現した有害事象

治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象は、治験薬投与完了後に発現した有害事象として集計した。治験薬投与完了後に発現した有害事象は 15 例（30.6%）に認められた。このうち治験薬と関連のある有害事象は 8 例（16.3%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象の内訳は、リンパ球数減少（4 例、8.2%）、貧血（3 例、6.1%）、血小板数減少（3 例、6.1%）及び白血球数減少（1 例、2.0%）であった。CTCAE グレード 4 以上の有害事象は認められなかった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.1/20、14.3.1/21）。

2.7.6.12.3.3.3　死亡に至った有害事象

データカットオフ時点（2015 年 2 月 2 日）までに死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬投与期間及び治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡例は認められなかった（5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.2/1）。治験薬の最終投与後 30 日以降に 8 例が病勢進行のため死亡した（表 2.7.6.12- 34）。

表 2.7.6.12- 34　治験薬投与開始前又は治験薬の最終投与後 30 日を超えた時点での死亡例（SAF）

Subject ID	Age/ Sex/ Race	Last dose kBq/kg	Study drug Start / Stop date	Weeks on drugs	Date of death	Relative days to Start / Stop of treatment or Informed Consent *	Cause of death
200010003	81/M/A	55	22NOV2013/18APR2014	21.1	07DEC2014	381/234	PROGRESSIVE DISEASE
200010008	76/M/A	55	09APR2014/11JUL2014	13.4	16NOV2014	222/129	PROGRESSIVE DISEASE
200030003	72/M/A	55	25DEC2013/22JAN2014	4.1	26NOV2014	337/309	PROGRESSIVE DISEASE
200090002	72/M/A	55	11APR2014/06JUN2014	8.1	17NOV2014	221/165	PROGRESSIVE DISEASE
200120001	78/M/A	55	27JAN2014/31MAR2014	9.1	06SEP2014	223/160	PROGRESSIVE DISEASE
200190001	72/M/A	55	04FEB2014/24JUN2014	20.1	27NOV2014	297/157	PROGRESSIVE DISEASE
200190002	74/M/A	55	28FEB2014/23MAY2014	12.1	04OCT2014	219/135	PROGRESSIVE DISEASE
200190003	79/M/A	55	11APR2014/09MAY2014	4.1	19AUG2014	131/103	PROGRESSIVE DISEASE

* If subject died before the start of study treatment, the days after date of Informed Consent is displayed.

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.2/2

2.7.6.12.3.3.4　　重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 2.7.6.12- 35 に示す。12 例（24.5%）に重篤な TEAE が発現した。骨痛（3 例、6.1%）及び腫瘍疼痛（2 例、4.1%）を除き、いずれも 1 例にのみ認められた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 3 例（6.1%）に発現し、内訳は貧血、汎血球減少症及び骨痛（各 1 例、2.0%）であった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.1/18）。治験薬と関連のある重篤な TEAE の叙述を、2.7.6.12.a.2 に示す。

表 2.7.6.12- 35　重篤な TEAE (SAF)

MedDRA Ver. 17.1 System organ class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number (%) of subjects All system organ classes		12 (24.5)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (6.1)**
Anaemia	貧血	1 (2.0)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (2.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (4.1)**
Cellulitis	蜂巣炎	1 (2.0)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (2.0)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**4 (8.2)**
Back pain	背部痛	1 (2.0)
Bone pain	骨痛	3 (6.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**3 (6.1)**
Prostate cancer	前立腺癌	1 (2.0)
Tumour pain	腫瘍疼痛	2 (4.1)

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.1/17

2.7.6.12.3.3.5　その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.12- 36 に示す。投与中止に至った TEAE は 3 例 (6.1%) に発現した。このうち 2 例では貧血が報告され、治験薬と関連があると判断された。その他の 1 例では前立腺癌の増悪（医師記載有害事象名）が報告され、治験薬と関連はないと判断された。2.7.6.12.3.3.1 で記載したように、前立腺癌の増悪は報告されるべき有害事象としては想定外のものであり、他の被験者では有害事象として報告されなかった。

表 2.7.6.12- 36　投与中止に至った有害事象（SAF）

Subject/ age/sex/ race	CTCAE category/ NCI CTCAE term/ AEX	Pretreatment, treatment-emergent, post-treatment, long-term toxicities	CTCAE grade	Related to study drug/ protocol -required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify
200120001/ 78/M/A	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)//General disorders and administration site conditions - Other, specify//aggravation of prostate cancer (前立腺癌の増悪)	Treatment-Emergent	CTC-AE grade 3	N/N	Requires or Prolongs Hospitalization	26APR2014/90 17MAY2014/111	22	DRUG WITHDRAWN		RECOVERING/ RESOLVING
200150002/ 78/M/A	Blood and lymphatic system disorders// Anemia//anemia (貧血)	Treatment-Emergent	CTC-AE grade 3	Y/N		17SEP2014/148 ---------/		DRUG INTERRUPTED, DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
200160003/ 67/M/A	Blood and lymphatic system disorders// Anemia//anemia (貧血)	Treatment-Emergent	CTC-AE grade 3	Y/N		01SEP2014/125 ---------/		DRUG WITHDRAWN	Y	

Race: A = Asian.
AEX = adverse event verbatim investigator term.
NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCAE Version 4.03
Sex: M = Male.
Study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.2/4

2.7.6.12.3.3.6　　臨床検査値

2.7.6.12.3.3.6.1　　血液学的検査

ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の要約統計量を表 2.7.6.12-37 に（臨床検査値が正常基準値の範囲を超えた被験者の割合は、5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/3 及び 14.3.4/4）、CTCAE グレード別の血液学的毒性を表 2.7.6.12- 38 に示す。

ヘモグロビンの中央値は、第 8 週（サイクル 3 の第 1 日）に 12.10g/dL まで増加し、第 20 週（サイクル 6 の第 1 日）に 11.55g/dL まで減少した。ヘモグロビンのベースラインからの変化量の中央値は経時的に減少し、第 20 週では－0.85g/dL であった。49 例のうち、ベースライン時に正常基準値の範囲内又は基準値を上回っていた 6 例は、いずれも投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/4）。ベースライン時の値が基準値範囲内若しくはそれ以下で、投与後に基準値を上回った被験者はいなかった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/3）。グレード 3 の貧血が 14 例（28.6%）に発現した。

白血球数、好中球数及びリンパ球数の中央値は、各評価時点でベースラインから減少を示した。しかしながら、白血球数及び好中球数では、第 20 週のベースラインからの変化量の中央値は第 16 週（サイクル 5 の第 1 日）より増加していた。白血球数がベースライン時に基準値範囲内又は基準値を上回っていた 49 例のうち 16 例（32.7%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/4）。白血球数がベースライン時に基準値範囲内又は基準値を下回っていた 40 例のうち 7 例（17.5%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を上回った（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/3）。リンパ球数がベースライン時に基準値範囲内又は基準値を上回っていた 31 例のうち 18 例（58.1%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/4）。リンパ球数がベースライン時に基準値範囲内又は基準値を下回っていた 33 例のうち 2 例（6.1%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を上回った（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/3）。グレード 3 及び 4 の好中球数減少が各 1 例に発現した。グレード 3 のリンパ球数減少が 4 例に、グレード 4 のリンパ球数減少が 1 例に発現した。

血小板数の中央値は、各評価時点でベースラインから減少を示した。ベースライン時に基準値範囲内又は基準値を上回っていた 44 例のうち 18 例（40.9%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を下回った（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/4）。ベースライン時に基準値範囲内又は基準値を下回っていた 46 例のうち 3 例（6.5%）が、投与後の少なくとも 1 回の測定で基準値を上回った（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/3）。グレード 3 の血小板数減少が 3 例に発現した。

表 2.7.6.12- 37　血液学的パラメータの推移及びベースラインからの変化量（SAF）

Hemoglobin (g/dL) in Blood

	Value at Visit						Change from Baseline				
Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Screening	49	12.03	1.17	10.1	12.10	14.6						
Cycle 1 Day 1	49	11.93	1.11	10.0	11.80	14.3						
Cycle 2 Day 1	48	11.83	1.28	9.0	12.00	14.4	48	-0.11	0.70	-1.7	0.00	1.3
Cycle 3 Day 1	43	11.79	1.32	9.1	12.10	14.6	43	-0.29	0.89	-2.6	-0.20	1.6
Cycle 4 Day 1	39	11.45	1.45	8.2	11.70	14.0	39	-0.68	1.01	-3.0	-0.40	1.5
Cycle 5 Day 1	33	11.29	1.51	8.1	11.80	13.1	33	-0.81	1.00	-3.5	-0.70	1.0
Cycle 6 Day 1	28	11.46	1.30	8.4	11.55	13.8	28	-0.81	0.96	-2.8	-0.85	0.8

Leukocytes (GIGA/L) in Blood

	Value at Visit						Change from Baseline				
Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Screening	49	6.881	2.067	3.70	6.800	13.04						
Cycle 1 Day 1	49	6.939	2.129	3.50	6.600	13.80						
Cycle 2 Day 1	48	5.878	1.689	3.07	5.750	10.40	48	-0.918	1.430	-5.13	-0.800	2.20
Cycle 3 Day 1	43	5.930	1.555	3.07	5.810	9.86	43	-0.842	1.451	-4.95	-0.700	2.70
Cycle 4 Day 1	39	5.458	1.744	2.76	4.810	9.10	39	-1.185	1.760	-5.70	-1.200	3.30
Cycle 5 Day 1	33	5.485	1.909	2.88	5.100	11.10	33	-1.078	1.823	-6.00	-1.200	2.50
Cycle 6 Day 1	28	5.559	1.906	2.65	5.080	10.10	28	-0.930	1.838	-4.86	-1.020	3.10

Neutrophils (GIGA/L) in Blood

	Value at Visit						Change from Baseline				
Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Screening	49	4.534	1.685	2.12	4.100	9.30						
Cycle 1 Day 1	49	4.701	1.837	1.81	4.550	9.94						
Cycle 2 Day 1	48	3.845	1.493	1.40	3.439	7.30	48	-0.747	1.393	-4.80	-0.700	2.02
Cycle 3 Day 1	43	3.878	1.453	1.54	3.520	7.20	43	-0.668	1.461	-5.00	-0.600	2.51
Cycle 4 Day 1	39	3.694	1.627	1.24	3.089	7.10	39	-0.737	1.606	-3.95	-0.800	3.60
Cycle 5 Day 1	33	3.614	1.756	1.40	3.005	8.40	33	-0.747	1.681	-4.40	-0.870	2.60
Cycle 6 Day 1	28	3.782	1.857	1.40	3.250	7.90	28	-0.582	1.925	-4.30	-0.658	3.60

Lymphocytes (GIGA/L) in Blood

	Value at Visit						Change from Baseline				
Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Screening	49	1.718	0.771	0.70	1.600	3.58						
Cycle 1 Day 1	49	1.649	0.580	0.43	1.700	3.13						
Cycle 2 Day 1	48	1.484	0.604	0.40	1.499	2.67	48	-0.148	0.296	-0.99	-0.100	0.64
Cycle 3 Day 1	43	1.485	0.570	0.50	1.440	2.73	43	-0.178	0.364	-1.05	-0.139	0.61
Cycle 4 Day 1	39	1.242	0.479	0.32	1.300	2.11	39	-0.420	0.410	-1.38	-0.460	0.82
Cycle 5 Day 1	33	1.327	0.535	0.40	1.359	2.22	33	-0.339	0.414	-1.32	-0.300	0.83
Cycle 6 Day 1	28	1.227	0.566	0.40	1.151	2.73	28	-0.387	0.400	-1.13	-0.403	0.53

表 2.7.6.12- 37　血液学的パラメータの推移及びベースラインからの変化量（SAF）（続き）

Platelets (GIGA/L) in Blood

	Value at Visit						Change from Baseline				
Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Screening	49	249.5	82.4	142	237.0	568						
Cycle 1 Day 1	49	238.8	81.4	127	223.0	612						
Cycle 2 Day 1	48	226.8	66.1	130	207.5	448	48	-12.4	38.6	-164	-6.5	71
Cycle 3 Day 1	43	221.1	60.9	122	208.0	367	43	-21.0	60.2	-306	-11.0	69
Cycle 4 Day 1	39	197.3	52.8	70	197.0	291	39	-39.7	71.2	-321	-17.0	32
Cycle 5 Day 1	33	204.6	57.5	76	210.0	322	33	-36.1	73.9	-315	-20.0	43
Cycle 6 Day 1	28	217.4	70.9	111	205.5	409	28	-18.7	67.2	-262	-19.5	102

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

The value at Cycle 1 Day 1 (measured at the closest timing to the treatment) was used for baseline.

For change from baseline, only subjects with at least one baseline and one post baseline assessment are included.

Cycle 1 Day 1: baseline
Cycle 2 Day 1, Cycle 3 Day 1, Cycle 4 Day 1, Cycle 5 Day 1, and Cycle 6 Day 1: 4, 8, 12, 16, and 20 weeks after the first treatment, respectively

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.4/5

表 2.7.6.12- 38　CTCAE グレード別の血液学的毒性：治験薬投与下で発現した事象（SAF）

Event category (alphabetical order)	NCI CTCAE term (alphabetical order within event category)		Worst CTCAE grade	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49
Number (%) of subjects				
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	Anemia	貧血	Grade 1	26 (53.1%)
			Grade 2	9 (18.4%)
			Grade 3	14 (28.6%)
			Grade 4	0 (0.0%)
			Grade 1-4	49 (100.0%)
			All	49 (100.0%)
INVESTIGATIONS	Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	Grade 1	5 (10.2%)
			Grade 2	10 (20.4%)
			Grade 3	4 (8.2%)
			Grade 4	1 (2.0%)
			Grade 1-4	20 (40.8%)
			All	33 (67.3%)
	Neutrophil count decreased	好中球数減少	Grade 1	1 (2.0%)
			Grade 2	3 (6.1%)
			Grade 3	1 (2.0%)
			Grade 4	1 (2.0%)
			Grade 1-4	6 (12.2%)
			All	36 (73.5%)
	Platelet count decreased	血小板数減少	Grade 1	15 (30.6%)
			Grade 2	5 (10.2%)
			Grade 3	3 (6.1%)
			Grade 4	0 (0.0%)
			Grade 1-4	23 (46.9%)
			All	49 (100.0%)
	White blood cell decreased	白血球減少	Grade 1	7 (14.3%)
			Grade 2	9 (18.4%)
			Grade 3	0 (0.0%)
			Grade 4	0 (0.0%)
			Grade 1-4	16 (32.7%)
			All	49 (100.0%)

NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTCAE Version 4.03

Subject is considered at risk for toxicity if subject had lab measurement for the toxicity.

Denominator and rates for each lab measurement is based on the number of subjects with specific lab values available.

All = number of subjects with values available

Source: 5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.4/1

2.7.6.12.3.3.6.2　血液生化学的検査

ALT、AST、アルブミン、総ビリルビン及びクレアチニンの中央値の変化に一定の傾向は認められなかった。その他の血液生化学的検査項目については、治験薬投与期間中の中央値はおおむね基準値範囲内であった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.4/5）。

2.7.6.12.3.3.7　その他の安全性評価項目

2.7.6.12.3.3.7.1　心電図

心電図パラメータに変化はほとんど認められなかった。第 4 週（サイクル 2 の第 1 日）に、QTc 間隔の延長及び QTcB 延長が、それぞれ 2 例及び 1 例に認められたが、ベースライン時においても QTc 間隔の延長及び QTcB 延長が各 1 例で認められていた。本事象を含め、臨床的に意味のある所見は認められなかった（5.3.5.2.6　PH-38445/Table 14.3.5/2、14.3.5/3）。

本結果より、BAY 88-8223 55kBq/kg の静脈内投与が、QTc 延長や不整脈を誘発する可能性を示すエビデンスは得られなかった。

2.7.6.12.3.3.7.2　バイタルサイン、ECOG-PS

バイタルサイン及び ECOG-PS に臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2.6 PH-38445/Table 14.3.5/1、14.3.5/4）。

2.7.6.12.3.3.8　安全性の結論

安全性解析対象集団の 49 例を解析対象に安全性を評価した。

CRPC 患者に BAY 88-8223 を投与後、副作用として骨髄抑制が発現する可能性が示唆されたが、全体としては BAY 88-8223 の忍容性が確認された。

2.7.6.12.4　結論

試験 BC1-06 及び本試験の総 ALP の結果に一貫性が示されたと判断した。また、日本人 CRPC 患者に、BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 週ごとに計 6 回静脈内投与した場合の忍容性が確認された。

2.7.6.12.a　付録

2.7.6.12.a.1　付表..... 2
表 2.7.6.12.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）..... 3
表 2.7.6.12.a- 2　TEAE の CTCAE グレード別の発現例数（発現割合）：被験者の 10%以上（SAF）..... 8
2.7.6.12.a.2　重篤な有害事象の叙述..... 9
2.7.6.12.a.2.1 被験者番号 200090002..... 9
2.7.6.12.a.2.2 被験者番号 200090004..... 16
2.7.6.12.a.2.3 被験者番号 200090005..... 22

2.7.6.12.a.1　付表

表 2.7.6.12.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	44 (89.8%)	27 (55.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	18 (36.7%)	16 (32.7%)
Anaemia	貧血	16 (32.7%)	15 (30.6%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (2.0%)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (2.0%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.0%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.0%)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (2.0%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.0%)	0
Epidermolysis	表皮融解	1 (2.0%)	0
Eye disorders	眼障害	3 (6.1%)	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (2.0%)	0
Dry eye	眼乾燥	1 (2.0%)	0
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	1 (2.0%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (53.1%)	10 (20.4%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Anal fistula	痔瘻	1 (2.0%)	0
Constipation	便秘	8 (16.3%)	2 (4.1%)
Dental caries	齲歯	4 (8.2%)	0
Diarrhoea	下痢	7 (14.3%)	5 (10.2%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (2.0%)	0

表 2.7.6.12.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Lip swelling	口唇腫脹	1 (2.0%)	0
Nausea	悪心	12 (24.5%)	5 (10.2%)
Periodontal disease	歯周病	2 (4.1%)	0
Vomiting	嘔吐	5 (10.2%)	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (26.5%)	1 (2.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (2.0%)	0
Fatigue	疲労	1 (2.0%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (2.0%)	0
Injection site induration	注射部位硬結	1 (2.0%)	0
Malaise	倦怠感	6 (12.2%)	0
Oedema	浮腫	1 (2.0%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (4.1%)	0
Pyrexia	発熱	2 (4.1%)	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (2.0%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (2.0%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (26.5%)	1 (2.0%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	1 (2.0%)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (2.0%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (4.1%)	1 (2.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (4.1%)	0
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0%)	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (2.0%)	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.0%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (2.0%)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (2.0%)	0

表 2.7.6.12.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.0%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (4.1%)	0
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	1 (2.0%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (8.2%)	0
Fall	転倒	1 (2.0%)	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2 (4.1%)	0
Contusion	挫傷	1 (2.0%)	0
Investigations	臨床検査	25 (51.0%)	15 (30.6%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.1%)	1 (2.0%)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (2.0%)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (2.0%)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	14 (28.6%)	12 (24.5%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (4.1%)	1 (2.0%)
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (14.3%)	6 (12.2%)
Weight decreased	体重減少	8 (16.3%)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (8.2%)	4 (8.2%)
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	1 (2.0%)	1 (2.0%)

表 2.7.6.12.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	16 (32.7%)	1 (2.0%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (2.0%)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	3 (6.1%)	1 (2.0%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (2.0%)	0
Decreased appetite	食欲減退	13 (26.5%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (28.6%)	1 (2.0%)
Arthralgia	関節痛	2 (4.1%)	0
Back pain	背部痛	1 (2.0%)	0
Bone pain	骨痛	10 (20.4%)	1 (2.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.0%)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (2.0%)*	0
Pain in jaw	顎痛	1 (2.0%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (8.2%)	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	2 (4.1%)	0
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	1 (2.0%)	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (2.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (12.2%)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.0%)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (2.0%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (2.0%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.0%)	0
Somnolence	傾眠	1 (2.0%)	0
Tongue biting	咬舌	1 (2.0%)	0

表 2.7.6.12.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (8.2%)	0
Delirium	譫妄	1 (2.0%)	0
Depression	うつ病	1 (2.0%)	0
Insomnia	不眠症	2 (4.1%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (12.2%)	0
Haematuria	血尿	2 (4.1%)	0
Pollakiuria	頻尿	1 (2.0%)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.0%)	0
Renal disorder	腎障害	1 (2.0%)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.0%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.1%)	0
Cough	咳嗽	1 (2.0%)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (2.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (8.2%)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.0%)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (2.0%)	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.0%)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (2.0%)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (4.1%)	0
Hypotension	低血圧	1 (2.0%)	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (2.0%)	0

*：本被験者では、Osteonecrosis of jaw（顎骨壊死）が、Osteoporosis（骨粗鬆症）と誤って報告された（5.3.5.2.6 Errata for PH-38445）

Source: 5.3.5.2.8 16430_add 5/Table 1.1/1

表 2.7.6.12.a- 2　TEAE の CTCAE グレード別の発現例数（発現割合）：被験者の 10%以上（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 88-8223 55 kBq/kg N=49 (100%) Total	Grade>=3	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害					
Anaemia	貧血	16 (32.7%)	7 (14.3%)	7 (14.3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	8 (16.3%)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	7 (14.3%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	12 (24.5%)	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	5 (10.2%)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態					
Malaise	倦怠感	6 (12.2%)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査					
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	14 (28.6%)	7 (14.3%)	6 (12.2%)	1 (2.0%)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (14.3%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
Weight decreased	体重減少	8 (16.3%)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害					
Decreased appetite	食欲減退	13 (26.5%)	5 (10.2%)	5 (10.2%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	10 (20.4%)	5 (10.2%)	5 (10.2%)	0	0

Source: 5.3.5.2.8 16430_add 5/Table 1.1/2

2.7.6.12.a.2　重篤な有害事象の叙述

2.7.6.12.a.2.1 被験者番号 200090002

Subject identifier	200090002
Year of birth	19[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	166.0
Baseline weight (kg)	65.4
Race	Asian
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	[Cycle 1] 55 kBq / kg on 11 APR 20[redacted] [Cycle 2] 55 kBq / kg on 09 MAY 同年* [Cycle 3] 55 kBq / kg on 06 JUN 同年*
Event	Pancytopenia (MedDRA: Pancytopenia／汎血球減少症)
Intensity	Grade 3
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	25 JUL 同年*　/　28 AUG 同年*
Date of last dose of study drug before event	06 JUN 同年*
Action taken	None
Outcome of event	Recovering / resolving
Date of death	17 NOV 同年*
Relationship to study drug	Investigator's assessment　Sponsor's assessment Yes　Yes

72 歳の男性が本試験に組入れられた。

本被験者の病歴は、高血圧（19[redacted] 年から継続中）、黄斑円孔術後（右眼）（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted]日から継続中）、左水腎症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、齲歯（20[redacted] 年から継続中）、骨痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から継続中）、末梢循環障害（下肢）（20[redacted] 年[redacted]月 [redacted]日から継続中）、アフタ性口内炎（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日から継続中）、排尿障害（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、不眠症（20[redacted] 年から継続中）であった。

前治療薬及び併用薬は以下のとおりである。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

過去に実施した全身抗がん療法

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	Stop Date (YYYY-MM-DD)
CASODEX / Casodex	BICALUTAMIDE	80 mg QD	20[redacted]	20[redacted]
ZOLADEX / Zoladex 3.6mg	GOSERELIN	3.6 mg QM	20[redacted]	20[redacted]
ZOLADEX LA / Zoladex LA 10.8mg	GOSERELIN ACETATE	10.8 mg Q12W	20[redacted]	20[redacted]
DEGARELIX / Gonax 120mg	DEGARELIX	240 mg QM	20[redacted]	20[redacted]
DEGARELIX / Gonax 80mg	DEGARELIX	80 mg QM	20[redacted]	
ODYNE / Odyne	FLUTAMIDE	125 mg TID	20[redacted]	20[redacted]
DEXAMETHASONE [DEXAMETHASONE] / Decadron	DEXAMETHASONE	1 mg QD	20[redacted]	
TAXOTERE / ONE TAXOTERE	DOCETAXEL	70 mg/m^2 Q3W	20[redacted]	20[redacted]
TAXOTERE / ONE TAXOTERE	DOCETAXEL	65 mg/m^2 Q3W	20[redacted]	20[redacted]
TAXOTERE / ONE TAXOTERE	DOCETAXEL	70 mg/m^2 Q3W	20[redacted]	20[redacted]

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
CONIEL / CONIEL	BENIDIPINE HYDROCHLORIDE	Treatment of Concomitant Disease: Hypertension	4 mg, BID	前々年*-07		ONGOING
MICARDIS / MICARDIS	TELMISARTAN	Treatment of Concomitant Disease: Hypertension	40 mg, BID	前々年*-07		ONGOING
ALFAROL / ALFAROL	ALFACALCIDOL	Other: Bone metastasis	0.25 μg, BID	前年*-01-30	同年*-03-18	
DENOSUMAB / Ranmark Subcutaneous Injection	DENOSUMAB	Other: Bone metastasis	120 mg, QM	前年*-01-30	前年*-11-20	
TALION / TALION	BEPOTASTINE	Other: Prophylaxis for injection site reaction due to gonax	10 mg, BID	前年*-03-06	同年*-03-18	
GASTER D / GASTER D	FAMOTIDINE	Other: Prophylaxis for gastritis	20 mg, QD	前年*-04-03		ONGOING
FUROSEMIDE [FUROSEMIDE] / LASIX	FUROSEMIDE	Treatment of Concomitant Disease: Circulatory disorder peripheral (Lower limb)	20 mg, QD	前年*-05-29	同年*-05-09	
SUPER CAL600-MG300 / Denotas Chewable	CALCIUM CARBONATE / COLECALCIFEROL / MAGNESIUM CARBONATE	Other: Bone metastasis	2 Tab, QD	前年*-09-11		ONGOING
AZUNOL [AZULENE SODIUM SULFONATE] / Azunol gargle	AZULENE SODIUM SULFONATE	Treatment of Concomitant Disease: Aphthous Stomatitis	Proper mL, PRN	前年*-12-18		ONGOING
AFTACH / Aftach Adhesive Tablet	TRIAMCINOLONE ACETONIDE	Treatment of Concomitant Disease: Aphthous Stomatitis	25 μg, PRN	同年*-02-05		ONGOING
KENALOG / KENALOG	TRIAMCINOLONE ACETONIDE	Treatment of Concomitant Disease: Aphthous Stomatitis	Proper mg, PRN	同年*-02-16		ONGOING
XYLOCAINE [LIDOCAINE] / Xylocaine	LIDOCAINE	Treatment of Concomitant Disease: Aphthous Stomatitis	Proper mL, PRN	同年*-02-16		ONGOING

＊新薬承認情報提供時に置き換え

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
URIEF / URIEF	SILODOSIN	Treatment of Concomitant Disease: Urination Impaired	4 mg, BID	同年*-02-26		ONGOING
NOVAMIN / NOVAMIN	PROCHLORPERAZINE	Other: Prophylaxis Nausea	5 mg, TID	同年*-04-11	同年*-04-25	
HERBAL PREPARATION / Tsumura Hangeshashinto Extract Granules		Treatment of Concomitant Disease: Aphthous Stomatitis	2.5 g, TID	同年*-05-09	同年*-07-04	
FUROSEMIDE [FUROSEMIDE] / LASIX	FUROSEMIDE	Treatment of Concomitant Disease: Circulatory disorder peripheral(Lower limb)	40 mg, QD	同年*-05-10		ONGOING
ESZOPICLONE / LUNESTA	ESZOPICLONE	Treatment of Concomitant Disease: insomnia	2 mg, PRN	同年*-05-23	同年*-07-31	
MEIACT / MEIACT	CEFDITOREN PIVOXIL	Treatment of Adverse Event: right maxillary sinusitis	100 mg TID	同年*-06-14	同年*-09-12	
ENSURE [AMINO ACIDS NOS,MINERALS NOS,VITAMINS NOS] / ENSURE [AMINO ACIDS NOS,MINERALS NOS,VITAMINS NOS]	AMINO ACIDS NOS / MINERALS NOS / VITAMINS NOS	Treatment of Adverse Event: Anorexia	250 mL TID	同年*-07-04		ONGOING
FERROMIA / FERROMIA	FERROUS CITRATE	Treatment of Adverse Event: Anemia	100 mg QD	同年*-07-04	同年*-07-24	

＊新薬承認情報提供時に置き換え

前治療薬及び併用薬－鎮痛剤

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease: Bone Pain	60 mg TID	同年*-02-16		ONGOING
OXYCODONE HYDROCHLORIDE / OXINORM	OXYCODONE HYDROCHLORIDE	Treatment of Concomitant Disease: Bone Pain	2.5 mg PRN	同年*-03-19	同年*-08-07	
FENTANYL CITRATE / Fentos Tape	FENTANYL CITRATE	Treatment of Concomitant Disease: Bone Pain	1 mg QD	同年*-04-11	同年*-07-29	

被験者は、同* 年4月11日にサイクル1、同* 年5月9日にサイクル2、同* 年6月6日にサイクル3の治験薬（BAY 88-8223）の投与を受けた。

同* 年7月25日に汎血球減少症が発現した。本事象は、入院を要したため重篤と判断された。本事象はCTCAE version 4.03によりグレード3と評価され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。転帰は同* 年8月28日に軽快と判断された。

臨床経過を以下に示した。

同* 年7月4日、ヘモグロビン（Hb）が7.8g/dLであり、貧血（グレード3）と判断されたため、治験薬の投与を延期した。

同* 年7月9日、貧血が悪化した（Hb：7.3g/dL）。日付不詳であるが、前立腺特異抗原（PSA）が増加したため、治験責任（分担）医師は病勢進行と判断し、試験を中止した。治験薬投与を中止し、イクスタンジ（エンザルタミド）の投与を開始した。

同* 年7月25日、貧血が悪化し（Hb：6.0g/dL）、被験者は入院が必要となった。貧血のほか、血小板及び白血球の減少も認めたため、事象名は汎血球減少症（グレード3）に変更された。

輸血を実施したが、同* 年7月27日にHbは6.6g/dLであった。

同* 年7月9日、同* 年7月26日及び同* 年8月4日（計3回）に、ミルセラ（150μg/回）を静脈内投与した。

同* 年8月6日、Hbは6.3g/dLであった。フェロミアの投与を中止し、輸血を実施した。

同* 年8月8日、Hbは6.6g/dLであった。新鮮血を輸血した。白血球（WBC）数は2.1×10^9/Lであった。ノイトロジン（100μg）を投与した。

同* 年8月9日、WBC数は2.9×10^9/Lであった。ノイトロジン（100μg）を投与した。

同* 年8月10日、ノイトロジン（100μg）を投与した。

同* 年8月11日、WBC数は7.3×10^9/Lであり、ノイトロジン（100μg）の投与を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同*　年8月12日、骨髄穿刺を施行した。治験薬投与への処置は「該当せず」であった。

同*　年8月28日、汎血球減少症は軽快した。

同*　年9月1日、同*　年8月12日に実施した骨髄検査の病理組織学的診断が報告され、異型細胞、線維症、又はヘモジデリンはみられなかった。被験者は低形成骨髄と診断された。

同*　年9月12日、輸血を実施した。Hbは5.5g/dL、WBC数は3900/mm^3、赤血球（RBC）数は$196\times10^4/mm^3$であった。

同*　年9月25日、輸血は実施しなかった。Hbは6.5g/dL、WBC数は4200/mm^3、RBC数は$236\times10^4/mm^3$であった。

同*　年10月3日、貧血の症状は認められなかったが、ミルセラ（エポエチンベータ）を投与した。Hbは6.3g/dL、WBC数は5000/mm^3、RBC数は$215\times10^4/mm^3$であった。

汎血球減少症の症状は安定したため、試験での観察は完了し、通常の診察により観察することとした。

治験責任（分担）医師は、汎血球減少症は治験薬と関連があると判断した。

同*　年10月3日、被験者は臨床的な病勢進行のため試験を中止した。

同*　年11月7日、被験者は病勢進行のため死亡した。

被験者に発現した他の有害事象を以下に要約した。

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA Ver. 17.1 Preferred term	基本語	CTCAE Grade	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Relation to Study drug	Action taken with study drug	Outcome
Decreased appetite	食欲減退	1	同年*-04-11		NO	DOSE NOT CHANGED	-
Anaemia	貧血	2	同年*-05-09		YES	DOSE NOT CHANGED	-
Sinusitis	副鼻腔炎	2	同年*-06-14		NO	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Decreased appetite	食欲減退	2	同年*-07-04		NO	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Anaemia	貧血	3	同年*-07-04		YES	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Malaise	倦怠感	2	同年*-07-04		NO	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	2	同年*-07-04		NO	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Pancytopenia	汎血球減少症	3	同年*-08-29		YES	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING

＊新薬承認情報提供時に置き換え

臨床検査の結果を以下に示した。

臨床検査の結果

Collection Date	Leukocytes (GIGA/L)	Neutrophils (GIGA/L)	Hemoglobin (g/dL)	Platelets (GIGA/L)
Normal range	3.9 - 9.7	1.5 - 6.984	13.4 - 17.1	153 - 346
同年*-03-28	6.8	4.2	10.3	458
同年*-04-11	8.1	6.1	10	419
同年*-05-09	6.3	4.7	9.6	347
同年*-06-06	6.8	5.2	9.6	367
同年*-07-04			7.8	
同年*-07-09	5.4	3.3	7.3	210
同年*-07-25	5.9	2.8	6	85
同年*-07-29	3.8			
同年*-08-05	2.9	0.6		
同年*-08-06	2.5	0.6	6.3	69
同年*-08-29	6.2	3.7	7	82
同年*-10-03	5	3.7	6.3	190

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.12.a.2.2 被験者番号 200090004

Subject identifier	200090004
Year of birth	19[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	172.6
Baseline weight (kg)	66.3
Race	Asian
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	[Cycle 1] 55 kBq / kg on 28 MAY 20[redacted] [Cycle 2] 55 kBq / kg on 25 JUN 同年*
Event	Worsening of bone pain (MedDRA: Bone pain／骨痛)
Intensity	Grade 2
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	09 JUL 同年*　/　31 JUL 同年*
Date of last dose of study drug before event	25 JUN 同年*
Action taken	Remedial drug therapy
Outcome of event	Recovered / resolved
Date of death	Not applicable
Relationship to study drug	Investigator's assessment　Sponsor's assessment Yes　No

65 歳の男性が本試験に組入れられた。

本被験者の病歴は、骨痛（20[redacted] 年から継続中）、便秘（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、不安症状（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、貧血（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、アフタ性口内炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、骨髄炎（左上顎）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、根尖性歯周炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）であった。

前治療薬及び併用薬は以下のとおりである。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

過去に実施した全身抗がん療法

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	Stop Date (YYYY-MM-DD)
CASODEX / Casodex	BICALUTAMIDE	80 mg QD	20[redacted]	20[redacted]
LEUPLIN / Leuplin	LEUPRORELIN ACETATE	3.75 mg QM	20[redacted]	20[redacted]
ODYNE / Odyne	FLUTAMIDE	125 mg TID	20[redacted]	20[redacted]
ODYNE / Odyne	FLUTAMIDE	125 mg BID	20[redacted]	20[redacted]
ESTRACYT / Estracyt	ESTRAMUSTINE PHOSPHATE SODIUM	2 cap BID	20[redacted]	20[redacted]
ESTRACYT / Estracyt	ESTRAMUSTINE PHOSPHATE SODIUM	1 cap BID	20[redacted]	20[redacted]
DEXAMETHASONE [DEXAMETHASONE] / Decadron	DEXAMETHASONE	1 mg QD	20[redacted]	20[redacted]
DEXAMETHASONE [DEXAMETHASONE] / Decadron	DEXAMETHASONE	0.5 mg QD	20[redacted]	20[redacted]
TAXOTERE / One Taxotere	DOCETAXEL	70 mg/m^2 QM	20[redacted]	20[redacted]
PREDNISOLONE [PREDNISOLONE] / Prednisolone	PREDNISOLONE	5 mg BID	20[redacted]	20[redacted]
DEXAMETHASONE [DEXAMETHASONE] / Decadron	DEXAMETHASONE	0.5 mg BID	20[redacted]	20[redacted]
DEGARELIX / Gonax	DEGARELIX	240 mg QM	20[redacted]	20[redacted]
DEGARELIX / Gonax	DEGARELIX	80 mg QM	20[redacted]	
DEXAMETHASONE [DEXAMETHASONE] / Decadron	DEXAMETHASONE	1.5 mg/day BID	20[redacted]	20[redacted]
ESTRACYT / Estracyt	ESTRAMUSTINE PHOSPHATE SODIUM	2 cap BID	20[redacted]	20[redacted]
ESTRACYT / Estracyt	ESTRAMUSTINE PHOSPHATE SODIUM	2 cap BID	20[redacted]	20[redacted]
ESTRACYT / Estracyt	ESTRAMUSTINE PHOSPHATE SODIUM	2 cap BID	20[redacted]	20[redacted]

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
MAGNESIUM OXIDE / MAGLAX	MAGNESIUM OXIDE	Treatment of Concomitant Disease: constipation	500 mg PRN	3年前*-07-08		ONGOING
PARIET / PARIET	RABEPRAZOLE SODIUM	Other: Prophylaxis for gastritis	20 mg QD	3年前*-07-08	同年*-09-01	
SOLANAX / SOLANAX	ALPRAZOLAM	Treatment of Concomitant Disease: Anxiety symptoms	0.8 mg BID	3年前*-08-19	同年*-09-17	
TANKARU / TANKARU	CALCIUM CARBONATE	Other: Prophylaxis for gastritis	500 mg QD	前年*-01-25	同年*-09-17	
EDIROL / edirol	ELDECALCITOL	Other: Bone metastasis	0.75 μg QD	前年*-02-02	同年*-09-17	
MUCOSTA / MUCOSTA	REBAMIPIDE	Other: Prophylaxis for gastritis	100 mg TID	前年*-12-25	同年*-09-17	
AFTACH / AFTACH	TRIAMCINOLONE ACETONIDE	Treatment of Concomitant Disease: aphthous stomatitis	25 μg PRN	同年*-04-04		ONGOING
FLOMOX / FLOMOX	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	Other: Treatment of Concomitant Disease (Osteomyelitis [left maxillary], Periapical periodontitis)	100 mg TID	同年*-04-23	同年*-05-07	
FERROMIA / FERROMIA	FERROUS CITRATE	Treatment of Concomitant Disease: Anemia	100 mg QD	同年*-04-30	同年*-09-16	
CLARITH / CLARITH	CLARITHROMYCIN	Other:Treatment of Concomitant Disease (Osteomyelitis [left maxillary], Periapical periodontitis)	200 mg BID	同年*-05-08	同年*-07-22	
PERIOFEEL / PERIOFEEL	MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	Other: Treatment of Concomitant Disease (Osteomyelitis [left maxillary], Periapical periodontitis)	10 mg QD	同年*-05-21	同年*-05-21	
L CARTIN / L-CARTIN	LEVOCARNITINE HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event: Malaise	600 mg TID	同年*-07-09	同年*-09-17	
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / rinderon	BETAMETHASONE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	4 mg QD	同年*-07-11	同年*-07-11	

＊新薬承認情報提供時に置き換え

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / rinderon	BETAMETHASONE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	8 mg QD	同年*-07-12	同年*-07-14	
LYRICA / LYRICA	PREGABALIN	Treatment of Adverse Event: Peripheral sensory neuropathy	25 mg BID	同年*-07-12	同年*-07-31	
TAKEPRON / TAKEPRON	LANSOPRAZOLE	Other: Prophylaxis for gastritis	30 mg QD	同年*-07-12	同年*-07-24	
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / rinderon	BETAMETHASONE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	6 mg QD	同年*-07-15	同年*-07-17	
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / rinderon	BETAMETHASONE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	4 mg QD	同年*-07-18	同年*-07-20	
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / rinderon	BETAMETHASONE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	2 mg QD	同年*-07-21	同年*-07-23	

前治療薬及び併用薬－鎮痛剤

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
CELECOXIB / Celecox	CELECOXIB	Treatment of Concomitant Disease: Bone pain	100 mg BID	同年*-02-26	同年*-09-01	
OXYCONTIN / OXYCONTIN	OXYCODONE HYDROCHLORIDE	Treatment of Concomitant Disease: Bone pain	5 mg PRN	同年*-02-26	同年*-07-24	
FENTANYL CITRATE / E-fenbuccal tablet	FENTANYL CITRATE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	100 μg/L PRN	同年*-07-09	同年*-07-31	
OXYCODONE HYDROCHLORIDE / OXINORM	OXYCODONE HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	5 mg PRN	同年*-07-09	同年*-07-31	
OXYCONTIN / OXYCONTIN	OXYCODONE HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event: worsening of bone pain	15 mg BID	同年*-07-25	同年*-07-31	

被験者は、同* 年5月28日にサイクル1、同* 年6月25日にサイクル2の治験薬（BAY 88-8223）の投与を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同*　年 7 月 9 日、骨痛増悪（MedDRA 基本語：骨痛）が発現した。本事象は、入院のため重篤と判断された。本事象は CTCAE version 4.03 によりグレード 2 と評価され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。転帰は同*　年 7 月 31 日に消失と判断された。

臨床経過を以下に示した。

被験者は、骨痛（20[redacted]年から継続中）の病歴を有していた。

同*　年 5 月 14 日、PSA の検査結果は 70.2ng/mL であった（基準範囲：0～4）。

同*　年 5 月 28 日、PSA は 79.5ng/mL であった。

同*　年 6 月 25 日、被験者は歩行可能であり、疼痛はコントロールされていた。PSA の検査結果は 139ng/mL であった。

同*　年 7 月 6 日、骨痛に起因した背部痛が増悪した。オキシコンチン（オキシコドン塩酸塩）5mg 頓用とセレコキシブ 100mg 1 日 2 回を継続して服用していたが、疼痛はまだ持続していた。

同*　年 7 月 9 日、背部痛が更に増悪した（MedDRA 基本語：骨痛、グレード 2）。被験者は移動に車椅子を使用していた。被験者は背部痛のコントロールのため入院し、オキシノーム（オキシコドン塩酸塩）5mg を頓用で投与開始した。コンピュータ断層撮影（CT）及び骨シンチグラフィーで多発性骨転移（右上腕骨、両側大腿骨、右腸骨、椎体、右肩甲骨）を確認した。腸骨、四肢、右肩甲骨、左仙腸関節への集積が増大していた。

同*　年 7 月 11 日、リンデロン点滴静注投与を開始した。

同*　年 7 月 16 日、Th7-9 に対し放射線療法を開始した。病勢進行のため治験薬投与を中止した。

同*　年 7 月 25 日、オキシコンチンの投与量を 15mg 1 日 2 回に増量し、疼痛はコントロール可能となった。

同*　年 7 月 30 日、放射線療法を終了した。

同*　年 7 月 31 日、骨痛は消失し、被験者は退院した。

治験責任（分担）医師は、治験薬投与後に骨痛が急激に増悪したため、骨痛は治験薬と関連があると判断した。本事象と治験薬の間には、時間的な関連があった。

被験者に発現した他の有害事象を以下に要約した。

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA Ver. 17.1 Preferred term	基本語	CTCAE Grade	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Relation to Study drug	Action taken with study drug	Outcome
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3	同年*-06-25		YES	DOSE NOT CHANGED	-
		2	同年*-08-18	同年*-10-15	YES	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	同年*-07-09	同年*-08-18	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
Malaise	倦怠感	2	同年*-07-09	同年*-09-17	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	2	同年*-07-09	同年*-07-31	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.12.a.2.3 被験者番号 200090005

Subject identifier	200090005
Year of birth	19[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	151.3
Baseline weight (kg)	58.9
Race	Asian
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	[Cycle 1] 55 kBq / kg on 23 MAY 20[redacted] [Cycle 2] 55 kBq / kg on 20 JUN 同年* [Cycle 3] 55 kBq / kg on 18 JUL 同年* [Cycle 4] 55 kBq / kg on 15 AUG 同年* [Cycle 5] 55 kBq / kg on 12 SEP 同年*
Event	1. Anemia (MedDRA: Anaemia／貧血) 2. Anemia (MedDRA: Anaemia／貧血) 3. Anemia (MedDRA: Anaemia／貧血) 4. Anemia (MedDRA: Anaemia／貧血)
Intensity	1. Grade 3 2. Grade 2 3. Grade 3 4. Grade 2
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Yes
Start / stop date of event	1. 07 NOV 同年* / - 2. 19 NOV 同年* / 22 NOV 同年* 3. 06 DEC 同年* / - 4. 10 DEC 同年* / 13 DEC 同年*
Date of last dose of study drug before event	1. 12 SEP 同年* 2. 12 SEP 同年* 3. 12 SEP 同年* 4. 12 SEP 同年*
Action taken	1. None 2. None 3. None 4. None
Outcome of event	1. - 2. Recovering / resolving 3. - 4. Recovering / resolving
Date of death	Not applicable
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Yes / 1. No 2. Yes / 2. No 3. Yes / 3. No 4. Yes / 4. No

79 歳の男性が本試験に組入れられた。

本被験者の病歴は、膀胱カテーテル留置（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、骨痛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、疲労（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続中）、尿閉（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続

＊新薬承認情報提供時に置き換え

中）、アフタ性口内炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から継続中）、結石症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から継続中）であった。

前治療薬及び併用薬は以下のとおりである。

過去に実施した全身抗がん療法

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	Stop Date (YYYY-MM-DD)
CASODEX / Casodex	BICALUTAMIDE	80 mg QD	20[redacted]	20[redacted]
ZOLADEX / Zoladex 3.6mg	GOSERELIN	3.6 mg QM	20[redacted]	20[redacted]
ZOLADEX LA / Zoladex LA	GOSERELIN ACETATE	10.8 mg Q12W	20[redacted]	20[redacted]
DEGARELIX / Gonax 120mg	DEGARELIX	240 mg QM	20[redacted]	20[redacted]
DEGARELIX / Gonax 80mg	DEGARELIX	80 mg QM	20[redacted]	20[redacted]
ODYNE / Odyne	FLUTAMIDE	125 mg TID	20[redacted]	20[redacted]
TAXOTERE / One Taxotere	DOCETAXEL	70 mg/m2 QM	20[redacted]	20[redacted]
DEXAMETHASONE [DEXAMETHASONE] / Decadron	DEXAMETHASONE	1 mg QD	20[redacted]	20[redacted]
ZOLADEX / Zoladex 3.6mg	GOSERELIN	3.6 mg QM	20[redacted]	

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
SUPER CAL600-MG300 / Denotas Chewable	CALCIUM CARBONATE / COLECALCIFEROL / MAGNESIUM CARBONATE	Other: Bone metastasis	2 Tab QD	前年*-06-19	同年*-10-10	
NEXIUM / NEXIUM	ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	Other: Prophylaxis for gastritis	10 mg QD	前年*-07-23		ONGOING
AZULENE SODIUM SULFONATE / AZUNOL	AZULENE SODIUM SULFONATE	Treatment of Concomitant Disease: aphthous stomatitis	proper ml PRN	前年*-10-30		ONGOING
JUZENTAIHOTO / Tsumura Juzen-Taiho-to	HERBAL EXTRACT NOS	Treatment of Concomitant Disease: Fatigue	2.5 g TID	前年*-12-11	同年*-12-06	
FERROUS SODIUM CITRATE / Sodium Ferrous citrate	FERROUS SODIUM CITRATE	Treatment of Adverse Event: anemia	100 mg QD	同年*-10-10	同年*-11-06	

前治療薬及び併用薬－鎮痛剤

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ongoing?
CELECOXIB / Celecox	CELECOXIB	Treatment of Concomitant Disease: Bone pain	100 mg BID	同年*-02-05	同年*-11-08	

被験者は、同*　年 5 月 23 日にサイクル 1、同*　年 6 月 20 日にサイクル 2、同*　年 7 月 18 日にサイクル 3、同*　年 8 月 15 日にサイクル 4、同*　年 9 月 12 日にサイクル 5 の治験薬（BAY 88-8223）の投与を受けた。

同*　年 11 月 7 日、貧血が発現した。本事象は、入院のため重篤と判断された。本事象は CTCAE version 4.03 によりグレード 3 と評価され、同*　年 11 月 19 日にグレード 2 に変更となった。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。転帰は 同* 年 11 月 22 日に軽快と判断された。

同*　年 12 月 6 日、貧血が発現した。本事象は、入院のため重篤と判断された。本事象は CTCAE version 4.03 によりグレード 3 と評価され、同*　年 12 月 10 日にグレード 2 に変更となった。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。転帰は 同* 年 12 月 13 日に軽快と判断された。

臨床経過を以下に示した。

同*　年 5 月 23 日、被験者のベースラインでの臨床検査値は、以下のとおりであった：ヘマトクリット 34.8%、Hb 11.4g/dL、血小板数 $31.7\times10^4/mm^3$、RBC 数 $402\times10^4/mm^3$、WBC 数 $6900/mm^3$。

同*　年 10 月 10 日、Hb は 7.3g/dL、ヘマトクリットは 22.3%であった。PSA の上昇のため、病勢進行が疑われ、試験は中止された。

同*　年 10 月 17 日、Hb は 6.6g/dL、ヘマトクリットは 20.3%であった。試験後の治療としてイクスタンジの投与を開始した。

同*　年 10 月 24 日、Hb は 6.0g/dL、ヘマトクリットは 19.1%であった。血液製剤を投与した。

同*　年 11 月 7 日、貧血の症状が悪化した（Hb：6.0g/dL）。被験者は精密検査のため入院し、輸血を受けた。事象は 同*　年 11 月 7 日に発現し、入院を要した貧血（グレード 3)として報告された。その他の臨床検査値は以下のとおりであった：ヘマトクリット 18.2%、血小板数 $5.9\times10^4/mm^3$、RBC 数 $206\times10^4/mm^3$ 及び WBC 数 $4800/mm^3$。

同*　年 11 月 8 日、Hb は 7.0g/dL であった。フェジン（40mg、静脈内投与）1 日 2 回の投与を開始し、同*　年 11 月 13 日まで投与した。

同*　年 11 月 9 日、ミルセラ（100μg）を投与した。

同*　年 11 月 10 日、Hb は 6.5g/dL であった。

同*　年 11 月 11 日、輸血を実施した。

同*　年 11 月 12 日、Hb は 8.4g/dL であった。

同*　年 11 月 18 日、Hb は 6.9g/dL であり、被験者は輸血を受けた。

同*　年 11 月 19 日、Hb は 8.8g/dL であった。貧血のグレードは、グレード 2 に変更となった。

同*　年 11 月 22 日、貧血（グレード 2）は軽快した。

同*　年 11 月 23 日、被験者は退院した。

同*　年 11 月 23 日、非重篤な貧血（グレード 2）が発現した。

同*　年 12 月 6 日、発熱及び疲労のため、被験者は実施医療機関に来院した。Hb は 6.2g/dL であった。貧血（グレード 3）が疑われ、入院した。臨床検査値は以下のとおりであった：WBC 数 $59000/mm^3$、RBC 数 $210\times10^4/mm^3$、ヘマトクリット 18.9%、血小板数 $5.4\times10^4/mm^3$。被験者は赤血球濃厚液（RCC）2 単位の投与を受けた。

同*　年 12 月 7 日、被験者は RCC 2 単位の投与を受けた。

同*　年 12 月 8 日、Hb は 7.1g/dL であった。被験者は RCC 2 単位の投与を受けた。WBC 数は $4400/mm^3$、RBC 数は $283\times10^4/mm^3$、ヘマトクリットは 21.1%、血小板数は $4.1\times10^4/mm^3$（基準範囲は不明）であった。

同*　年 12 月 10 日、WBC 数（$3600/mm^3$）、RBC 数（$322\times10^4/mm^3$）、ヘマトクリット（28.9%）及び血小板数（$4.9\times10^4/mm^3$）の減少が報告された。NCI-CTCAE グレードは、グレード 2 に変更となった。

同*　年 12 月 12 日、WBC 数（$3300/mm^3$）、RBC 数（$326\times10^4/mm^3$）、ヘマトクリット（29.7%）及び血小板数（$5.6\times10^4/mm^3$）の減少は持続した。

同*　年 12 月（日付は不詳）、被験者は退院した。

貧血は軽快した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同*　年12月14日、非重篤な貧血（グレード2）が発現した。

同*　年 12 月 19 日、臨床検査値は以下のとおりであった：ヘマトクリット 29.5％、Hb 9.7g/dL、血小板数 $9.0\times10^4/mm^3$、RBC 数 $315\times10^4/mm^3$ 及び WBC 数 $3500/mm^3$。

翌*　年 1 月 9 日、被験者は退院後に重度の疲労を感じ、実施医療機関に来院することができないため、転院を希望した。被験者はこの理由により追跡調査が不可能となった。

非重篤な貧血（グレード2、同*　年11月23日に発現）の転帰は、同*　年12月5日の時点で未回復であった。非重篤な貧血（グレード 2、同*　年 12 月 14 日に発現）の転帰は、未回復であった。

いずれの事象についても処置はなかった。

治験責任（分担）医師によりいずれの事象も治験薬と関連があるが、試験の手順とは関連がないと判断された。

被験者に発現した他の有害事象を以下に要約した。

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA Ver. 17.1 Preferred term	基本語	CTCAE Grade	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Relation to Study drug	Action taken with study drug	Outcome
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2	同年*-08-15		YES	DOSE NOT CHANGED	-
		3	同年*-09-12		YES	DOSE NOT CHANGED	-
		1	同年*-10-10	同年*-10-17	YES	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
Periodontal disease	歯周病	1	同年*-09-12		NO	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	同年*-09-12	同年*-12-08	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Anaemia	貧血	2	同年*-09-12		YES	DOSE NOT CHANGED	-
		3	同年*-10-10	同年*-11-06	YES	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Decreased appetite	食欲減退	1	同年*-10-10		NO	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Platelet count decreased	血小板数減少	1	同年*-10-10		YES	NOT APPLICABLE	-
		2	同年*-11-07		YES	NOT APPLICABLE	-
		3	同年*-11-18		YES	NOT APPLICABLE	-
		2	同年*-12-06		YES	NOT APPLICABLE	-
		3	同年*-12-08		YES	NOT APPLICABLE	-
		2	同年*-12-12		YES	NOT APPLICABLE	-
		1	同年*-12-19		YES	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Anaemia	貧血	2	同年*-11-23	同年*-12-05	YES	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Anaemia	貧血	2	同年*-12-14		YES	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

臨床検査の結果を以下に示した。

臨床検査の結果

Collection Date	Hematocrit (%)	Hemoglobin (g/dL)	Platelets (GIGA/L)	Leukocytes (GIGA/L)
Normal range	40.4 – 51.1	13.4 – 17.1	153 - 346	3.9 – 9.7
同年*-05-09	34.1	10.7	343	6
同年*-05-23	34.8	11.4	317	6.9
同年*-06-20	34.2	11.1	287	6.8
同年*-07-18	33.6	10.7	289	5.7
同年*-08-15	32.1	10.4	254	5.8
同年*-09-12	29.2	9.3	220	5.1
同年*-10-10		7.3	95	4.5
同年*-10-17	20.3	6.6	84	5.4
同年*-11-07	18.2	6	59	4.8
同年*-11-18			39	
同年*-11-19		8.8		
同年*-11-21		8.1		
同年*-12-06		6.2	54	
同年*-12-08			41	
同年*-12-10		9.7		
同年*-12-12		9.9	56	
同年*-12-19	29.5	9.7	90	3.5

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.13 【国外試験】骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 BC1-09（報告書番号 R-8779）

参照項目：5.3.5.2.2　R-8779

2.7.6.13.1　試験計画の概要

試験の標題： 骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者を対象とした BAY 88-8223（Alpharadin[a]）の非盲検、非無作為化、第Ⅱ相試験	
治験調整医師： Professor Robert Coleman (Cancer Research Centre, Academic Unit of Clinical Oncology, Weston Park Hospital, Sheffield, S10 2SJ, UK)	
実施医療機関：4 施設、3 ヵ国（英国、ベルギー、ノルウェー）	
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：2009 年 12 月 23 日 最後の被験者の完了日：2012 年 1 月 24 日	開発のフェーズ： 第Ⅱ相
目的： 主要目的 内分泌療法後に病勢進行した、骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者を対象とし、BAY 88-8223 の反復静脈内投与が骨マーカーに対して影響を及ぼすかどうかについて検討する。 副次目的 • BAY 88-8223 の反復静脈内投与の安全性を評価する。 • BAY 88-8223 の疼痛緩和効果及び抗腫瘍効果についての有用性を検討する。 • 放射線の晩期毒性を評価する。 探索的目的 • BAY 88-8223 投与による骨転移した腫瘍細胞の代謝活性に対する影響を検討する。 • BAY 88-8223 投与による血中循環腫瘍細胞数の変化量を検討する。	
試験方法： 本試験は、内分泌療法後に病勢進行した、骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者を対象に、BAY 88-8223 の安全性と有効性を検討する探索的、非盲検、非無作為化、第Ⅱ相試験である。試験期間はスクリーニング期間、16 週間の治験薬投与期間、及び BAY 88-8223 の最終投与後 4 週から初回投与後 12 ヵ月までの追跡調査期間とした。被験者には BAY 88-8223（55kBq/kg を 4 週間ごとに投与）を 4 回投与した。 スクリーニング期間：被験者から文書による同意を取得後、以下のスクリーニング及びベースライン評価を行った：人口統計学的特性、内科的及び外科的処置歴、骨転移などの乳癌に関する詳細情報を含むすべての病歴、併用薬、併用療法、合併症、理学的検査〔Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）を含む〕、血液学的検査〔白血球分画及び血小板数を含む全血球数（CBC）〕及び生化学的検査を含む安全性に関す	

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

る臨床検査、骨マーカー、血中循環腫瘍細胞、［^{18}F］（フッ素 18 標識）フルオロデオキシグルコース（FDG）陽電子放出断層撮影（PET）／コンピューター断層撮影（CT）画像、あるいは［^{18}F］FDG PET／CT 画像を取得できなかった場合は、臓器転移の有無及び病変の広がり程度（EOD）のグレードを確認するための胸部、腹部、及び骨盤部専用の CT 画像又は磁気共鳴画像（MRI）。

治験薬投与期間：BAY 88-8223 の初回投与から最終投与後 4 週までの約 16 週間を治験薬投与期間とした。この治験薬投与期間中、被験者は治験実施医療機関に定期的に来院し、外来にて BAY 88-8223 の投与を 4 週間ごとに 4 回受けた。

有効性評価は、骨マーカーの測定、疼痛評価〔簡易疼痛調査（BPI）縮小版〕、血中循環腫瘍細胞の測定、［^{18}F］FDG PET／CT 画像判定により行った。

安全性評価は、有害事象、併用薬及び併用療法の記録、理学的検査（ECOG-PS 及びバイタルサインを含む）、臨床検査（血液及び生化学的検査）及び BAY 88-8223 投与に関する情報により行った。BAY 88-8223 との関連性の有無にかかわらず、同意取得日から BAY 88-8223 の最終投与後 4 週までに発現したすべての有害事象を報告対象とした。BAY 88-8223 の初回投与前に発現した有害事象は、ベースライン時の症状として記録した。

追跡調査期間：初回の追跡調査の評価は、中止も含め、BAY 88-8223 の最終投与から少なくとも 4 週間が経過した時点で行われた。また、初回の追跡調査後の追跡調査期間中、被験者は BAY 88-8223 の初回投与後 12 ヵ月までは 3 ヵ月に 1 回の間隔で来院した。

- 初回の追跡調査時：

  有効性評価は、骨マーカーの測定、疼痛評価（BPI 縮小版）、血中循環腫瘍細胞の測定、［^{18}F］FDG PET／CT 画像判定、あるいは［^{18}F］FDG PET／CT 画像を取得できなかった場合は腹部、骨盤部専用の CT 画像又は MRI、並びに平面骨シンチグラフィー又は単光子放射型コンピューター断層撮影（SPECT）画像判定〔可能であれば CT も撮像〕により行った。

  安全性評価は、有害事象（BAY 88-8223 との関連性の有無にかかわらず、同意取得日から BAY 88-8223 の最終投与後 4 週までに発現したすべての有害事象を報告）、併用薬及び併用療法の記録、理学的検査（ECOG-PS 及びバイタルサインを含む）、臨床検査（血液及び生化学的検査）、BAY 88-8223 投与に関する情報により行った。

- 2 回目以降の追跡調査時：

  有効性評価は、がん関連治療の記録を含む病状、疼痛評価（BPI 縮小版）及び血中循環腫瘍細胞の測定により行った。

  安全性評価は、BAY 88-8223 の初回投与から 12 ヵ月が経過する前に試験を中止した場合は中止日と中止理由、有害事象（BAY 88-8223 の最終投与後 4 週を経過した時点から試験終了時までの期間に発現した有害事象は、治験責任（分担）医師に治験薬と関連があると判断された場合にのみ報告された）、併用薬及び併用療法の記録、理学的検査（ECOG-PS 及びバイタルサインを含む）、臨床検査（血液及び生化学的検査）及び晩期毒性の可能性の評価により行った。

被験薬：BAY 88-8223 注射液（バイアル）

有効成分の名称：塩化ラジウム（223Ra）（以下、BAY 88-8223）

用法・用量：

1 回 55kBq/kg を 4 週間ごとに 4 回、緩徐に静脈内投与する。

投与期間：

初回投与から 16 週間

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ものを本試験に組入れた。

(1) 閉経後（月経停止から 1 年超経過）、避妊手術による不妊（両側卵巣摘出術／子宮摘出術を受けたことを文書により確認）、又は黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニストを用いた治療により早発閉経になっている女性。妊娠の可能性がある女性の場合は、治験薬投与開始前に尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピンの妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認しなければならない。

(2) 原発性乳癌が組織学的及び細胞学的に確認されたもの

(3) 過去 12 週間以内に、平面骨シンチグラフィー又は SPECT（可能であれば CT も撮像）による

検査で、1ヵ所以上の放射線照射を受けていない骨転移が認められた（軟部組織、リンパ節又は皮膚への転移の有無を問わない）もの

(4)　内分泌療法中に明らかな病勢進行が認められ、内分泌療法ではこれ以上の有益性が期待できないと判断されたもの。病勢進行については、画像診断又はその他の臨床関連情報に基づいて確認しなければならない。

(5)　治験薬投与開始前に少なくとも3ヵ月間ビスホスホネート療法を実施しているもの（治験実施計画書改訂2に「若しくは、ビスホスホネートの投与を受けておらず、このような治療を治験薬投与期間中に開始する予定のないもの」と追記した）、治験薬投与期間中にビスホスホネート療法を変更する可能性がないもの

(6)　治験薬投与開始の2週間前までに内分泌療法を終了しているもの

(7)　ECOG-PSのスコアが0～2のもの

(8)　6ヵ月以上の生存が期待できるもの

(9)　以下の臨床検査値の基準を満たすもの

- 白血球数≧3,000/mm^3
- 好中球数≧1,500/mm^3
- 血小板数≧100,000/mm^3
- ヘモグロビン≧9g/dL
- ビリルビン≦2.0mg/dL
- 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）≦施設基準値上限の3倍
- 血清クレアチニン≦2.0mg/dL
- 尿中Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド（尿中NTX-I）≧50nmol/mmol（尿中クレアチニン値で補正した）（治験実施計画書改訂1では20nmol/mmolに低減し、治験実施計画書改訂2ではこの要件が削除された）

(10)　本試験が研究を目的としていることを理解し、治験実施医療機関の方針に従い、患者の個人情報の使用及び開示について許可する同意書に署名する意思があり、署名できるもの

(11)　治験実施計画書に従う意思があり、遵守できるもので、追跡調査と検査のために来院することに同意するもの

除外基準

以下のいずれかの基準に該当するものは不適格とした。

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

(2)　治験薬投与前4週間以内に化学療法、免疫療法、又は外部放射線療法を受けたもの、又はこのような治療による急性の副作用から回復していないもの

(3)　16週間の治験薬投与期間中に化学療法又は免疫療法が必要とされるもの

(4)　臨床所見又はMRIにより、切迫状態又は既存の脊髄圧迫が認められるもの

(5)　転移性乳癌以外の活動性の（過去3年以内に再発）悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）を有するもの

(6)　明らかな臓器転移が認められたもの〔治験実施計画書改訂第2版において「治験責任（分担）医師の判定に基づき、今後6ヵ月以内に化学療法による治療を必要とする明らかな臓器転移を有するもの」と修正された〕。脳転移を有するものは、コントロール良好で、症状を伴わない場合のみ可とした。脳転移に対する治療は、治験薬投与開始の8週間前までに完了していることとした。

(7)　以下に示す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
- 著しい活動制限をもたらし、休息時のみ苦痛を伴わない状態であるか、これより重度の状態の心不全〔New York Heart Association（NYHA）による心機能分類でⅢ度又はⅣ度

の心不全］
- クローン病又は潰瘍性大腸炎
- 骨髄異形成症候群
- 管理困難な便失禁

有効性の評価項目：
主要評価項目
以下の項目のベースラインから投与終了時までの変化
- 尿中クレアチニン値で補正した尿中 NTX-I
- 血清骨型アルカリホスファターゼ（血清骨型 ALP）

副次評価項目
- その他の骨代謝のバイオマーカー

尿　：各評価時点の、尿中クレアチニン値で補正した尿中 NTX-I 及び尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（尿中 CTX-I）
血清：各評価時点の、血清骨型 ALP、血清 I 型プロコラーゲン N-プロペプチド（PINP）、及び血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（ICTP）

- 疼痛（BPI 縮小版）
- Cancer antigen（CA）15.3
- ECOG-PS
- 骨病変の増悪までの期間

探索的評価項目
- 腫瘍細胞の代謝活性の変化を測定するための［^{18}F］FDG PET
- 血中循環腫瘍細胞

安全性の評価項目：
- 有害事象
  有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 12.1 を用いて分類した。
- 安全性に関する臨床検査値（血液及び生化学的検査）の変化
- バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、呼吸数、心拍数及び体温）の変化
- 理学的検査パラメータの変化
- 放射線の晩期毒性

被験者数：
計画時：約 20 例
解析時：23 例
安全性解析対象集団（SAF）：23 例
有効性解析対象集団：23 例

被験者数の設定根拠
本試験は探索的試験であったため、被験者数は事前に計算しなかった。BAY 88-8223 が主要評価項目の尿中 NTX-I や副次評価項目に及ぼす影響を探索的に検討するには、20 例の被験者数で十分であると判断した。

解析方法：
すべてのデータは、適切な記述統計量を用いて評価時点ごとに示した。特にことわりのない限り、連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を用いて記述した。カテゴリー変数は、総数及び百分率として要約した。また、データは必要に応じて図示した。スクリーニング時に得られた測定値をベースラインとし、複数の測定値が得られた場合は、初回投与前の直近の測定値をベースラインとして用いた。ベースラインからの変化の検討にもこの値を用いた。

Time-to-event 型の変数については、初回投与日を 1 日としてイベント発現までの期間を検討した。なお、期間の算出については、可能な限り実際の日付を用いた。

2.7.6.13.2　試験方法

2.7.6.13.2.1　用量調整

用量調整は行わないこととした。

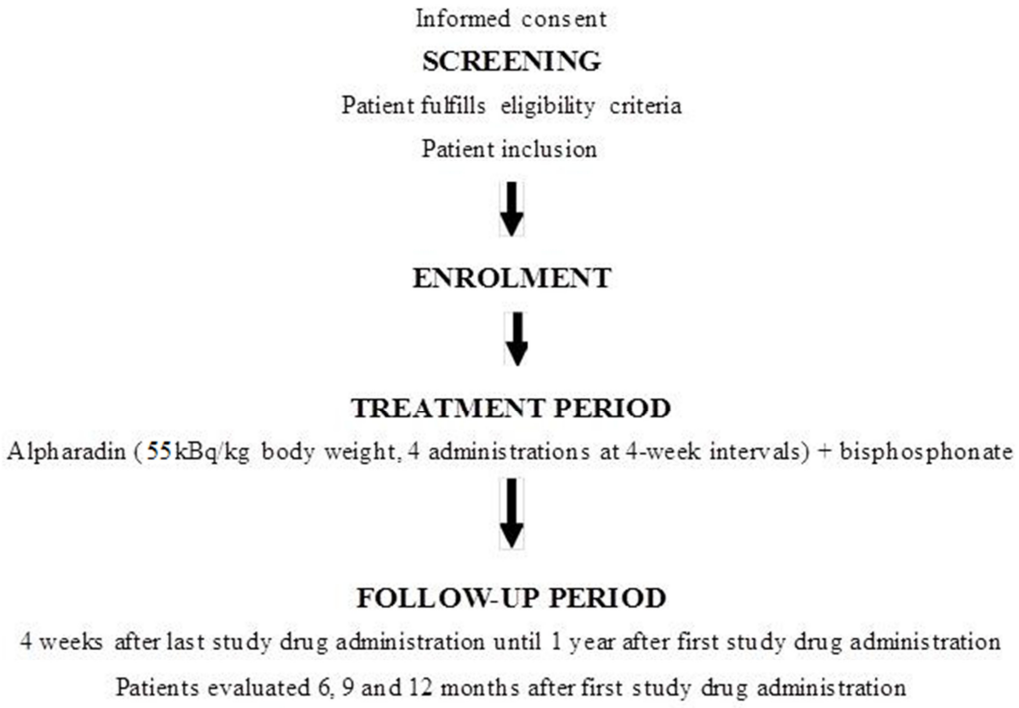
2.7.6.13.2.2　投与延期と投与中止

治験薬投与期間中、被験者は 4 週間ごとに来院し、BAY 88-8223 の投与を受けた。有害事象又は他の理由により BAY 88-8223 の投与を延期する場合、最長 4 週間まで投与を延期できることとした。4 週間を超えて投与が延期される場合、投与は中止することとした。

BAY 88-8223 の 3 回目投与より前に投与を中止した場合は、初回投与の 3 ヵ月後に評価を行うこととした。投与を中止した場合でも、同意が得られた被験者は追跡調査期間に移行することができた。

2.7.6.13.2.3　試験のフローチャートと評価スケジュール

試験のフローチャートを図 2.7.6.13- 1 に、有効性、薬力学、安全性及び薬物動態の評価スケジュールを表 2.7.6.13- 1 に示す。試験期間は、スクリーニング期間、治験薬投与期間（BAY 88-8223 の初回投与から最終投与後 4 週までの約 16 週間）及び追跡調査期間（最終投与後 4 週から初回投与後 12 ヵ月まで）とした。



Alpharadin=BAY 88-8223
Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Text Figure 1

図 2.7.6.13- 1　試験のフローチャート

[1]

表 2.7.6.13- 1　評価スケジュール

	Screening Period	Treatment Period*									Follow-up Period[10]
Study weeks	-3 to 0	W1	W3	W5	W7	W9	W11	W13	W15	W17/ End of treatment	Month 6, 9 and 12**
Study days	-21 to 0	1	15	29	43	57	71	85	99	113 or 28 days after last BAY 88-8223	
Patient visit	X	X		X		X		X		X	X
Informed consent	X										
Eligibility criteria	X										
Medical history	X										
Electrocardiogram (ECG)	X	As clinically indicated									
Pregnancy test[11]	X										
Physical examination[4]	X	X[1]		X[1]		X[1]		X[1]		X	X
ECOG performance status	X	X[1]		X[1]		X[1]		X[1]		X	X
Vital signs[5]	X	X[1]		X[1]		X[1]		X[1]		X	X
Hematology[2]	X	X[1]	X	X[1]	X	X[1]	X	X[1]	X	X	X
Clinical chemistry[3]	X	X[1]	X	X[1]	X	X[1]	X	X[1]	X	X	X
Blood sample, biological markers		X[6]		X[1]		X[1]		X[1]		X	X[7]
Urine sample, bone markers	X[8]	X[9]		X[1]		X[1]		X[1]		X	X
Circulating tumor cells[12]		X		X[1]						X	X
Pain assessment (BPI form)		X[1]		X[1]		X[1]		X[1]		X	X
Planar bone scintigraphy/SPECT ± CT	X (within 12w)									X[13]	
Chest/abdominal/pelvic CT or MRI[14]	X (within 4w)									X[13]	
[^{18}F] FDG PET/CT imaging	X (within 2w)					X[13]				X[13]	
BAY 88-8223		X		X		X		X			
Concomitant medication/therapy	X----------X[15]										
Adverse events	X----------X[15]										
Long-term toxicity											X

[1]
AE: adverse event, BPI: brief pain inventory, CA 15.3: cancer antigen 15.3, CT: computed tomography, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FDG: fluorodeoxyglucose, MRI: magnetic resonance imaging, PET: positron emission tomography, S-bone-ALP: serum bone-specific alkaline phosphatase, S-ICTP: serum C-telopeptide of type I collagen generated by matrix metalloproteinases, S-PINP: serum procollagen of type I N-propeptide, SPECT: single photon emission computer tomography, U-CTX-I: urine C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, U-NTX-I: urine N-telopeptide of type I collagen

* time window of ±3 days　　** time window of ±7 days

1. Assessments to be performed before study drug administration
2. See 5.3.5.2.2 R-8779/Section 9.5.3.3
3. See 5.3.5.2.2 R-8779/Section 9.5.3.3
4. Abbreviated physical examination
5. Vital signs: height (screening only), weight, temperature, systolic/diastolic blood pressure, pulse, respiratory rate.
6. CA 15.3, S-bone-ALP, S-PINP, S-ICTP: within 2 weeks before treatment start, as close as possible to Day 1 (pre-dose)
7. Only bone markers; CA 15.3 not required
8. U-NTX-I only
9. U-NTX-I, U-CTX-I: within 2 weeks prior treatment start, as close as possible to Day 1 (pre-dose). Two baseline measurements were performed on 2 different days.
10. A follow-up visit should be done at Month 3 for patients discontinuing the study prior receiving their third study drug administration
11. Within 1 week prior first study drug administration. Could be a urine or serum test
12. Circulating tumor cells to be measured at baseline, before the second administration of study drug (Week 5), at the end of treatment and at the end of follow up
13. Time window of +/-4 days
14. If no [^{18}F] FDG PET/CT imaging performed
15. During the follow-up period, only cancer-related concomitant therapies and treatment-related AEs were to be recorded

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Text Table 1

2.7.6.13.3　成績

2.7.6.13.3.1　試験対象集団

2.7.6.13.3.1.1　被験者の内訳

本試験に組入れられた 23 例のうち、14 例が追跡調査期間を含むすべての試験期間を完了し、9 例が試験を完了しなかった。試験を完了しなかった理由の中で多かったのは、同意撤回（3 例）、死亡（2 例）であり、その他の理由は、治験実施医療機関が遠いために来院が困難（1 例）、健康障害（1 例）、理由の提供なし（2 例）であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.1、Listing 16.2.1.1）。

23 例のうち、BAY 88-8223 投与を完了しなかったのは 8 例であった。BAY 88-8223 投与を完了しなかった理由で最も多かったのは病勢進行（6 例）であり、その他の理由は死亡（1 例、治験薬と関連なし）、遠距離のため（1 例）であった。BAY 88-8223 投与を完了しなかった被験者（8 例）に対しても、治験実施計画書に従って追跡調査を行った。8 例のうち 3 例が追跡調査を完了せず、このうち 2 例は追跡調査を中止し（1 例は遠距離のため、1 例は死亡のため）、1 例は被験者の意思で追跡調査来院がなされなかった。

BAY 88-8223 投与を完了した 15 例のうち、6 例が追跡調査来院を完了しなかった。追跡調査来院を完了しなかった理由は、死亡（1 例、病勢進行、治験薬と関連なし）、同意撤回（3 例）、その他（2 例、1 例は健康障害、1 例は病勢進行で入院したため来院できず）であった。

2.7.6.13.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

3 例において、1 項目以上の適格性基準からの逸脱が確認された。

- 被験者番号 1001：ベースラインで肺転移が認められた〔除外基準 6、治験責任（分担）医師により、今後 6 ヵ月以内に化学療法による治療が必要となる明らかな臓器転移が存在すると判定された〕。
- 被験者番号 1002：過去の内分泌療法が記録されていなかった〔選択基準 4、内分泌療法中に明らかな病勢進行が認められ、内分泌療法ではこれ以上の有益性が期待できない（病勢進行については、画像診断又はその他の臨床関連情報に基づいて確認しなければならない）、選択基準 6、治験薬投与開始の 2 週間前までに内分泌療法を終了しておかなくてはならない〕。
- 被験者番号 2004：BAY 88-8223 の初回投与の 2 週間前に、エキセメスタンとエベロリムス又はプラセボの投与を中止していた（除外基準 1、BAY 88-8223 の投与開始前の 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けたか、治験薬投与期間中に他の治験薬の投与が予定されている）。

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.2）。

2.7.6.13.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

各解析対象集団を以下のように定義した。

Intention to treat（ITT）：本試験に組入れられ、BAY 88-8223 投与を 1 回以上受けたすべての被験者

SAF：本試験に組入れられ、BAY 88-8223 投与を 1 回以上受けたすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：本試験に組入れられ、BAY 88-8223 投与を 2 回以上受け、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者

有効性の主要解析には ITT を用い、副次的に PPS を用いることとした。本試験ではすべての被験者が 2 回以上の BAY 88-8223 投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱例はなかった。したがって、有効性解析から除外された被験者及びデータはなく、すべての被験者のデータが用いられた。また、PPS での結果を別途示す必要はなかった。

安全性解析においてもすべての利用可能なデータを用いた。

2.7.6.13.3.1.4　被験者背景

2.7.6.13.3.1.4.1　人口統計学的及びベースラインの特性

人口統計学的特性

すべての被験者が女性であった（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.4.1）。被験者の大多数（21 例、91.3%）が白人であった。全 23 例の平均年齢は 59.6 歳（SD：10.4）、平均体重は 65.2kg（SD：11.2）、平均 BMI は 24.5kg/m^2（SD：4.3）であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.2）。

ベースラインの特性

7 例でベースライン時の症状が計 14 件報告された。ベースライン時の症状（疲労 4 件、食欲不振 3 件、筋骨格痛又はこわばり感 4 件、呼吸数の低下 1 件、皮下組織膿瘍 1 件及び悪心 1 件）は、報告された合併症と一致していた。ベースライン時の症状は、ほとんどが有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 であったが、関節痛（被験者番号 1003）、並びに食欲不振及び悪心（被験者番号 3006）は CTCAE グレード 2 であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.14、Listing 16.2.5.3）。

スクリーニング時に認められた臨床的に重要な理学的検査の異常所見は、合併症と一致しており、その内訳は、呼吸の異常（呼吸困難、1 例）、全身状態の異常（無力症、1 例）、その他（疼痛／圧痛 3 例、錯感覚 1 例、指の陥没 1 例）であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.10、Listing 16.2.10.3）。

スクリーニング時に、臨床的に重要な心電図の異常が認められた被験者はいなかった。PR 間隔、RR 間隔、補正なしの QT 間隔、及び QRS 時間の値は許容範囲内であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.12、14.1.13、Listing 16.2.10.2）。

2.7.6.13.3.1.4.2　病歴

多様な既往歴及び合併症が報告された。3 例（13.0%）以上で報告された合併症は以下のとおりであった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.3、Listing 16.2.5.1）。

- 疼痛：関節痛 3 例（13.0%）、背部痛 3 例（13.0%）、骨痛 5 例（21.7%）、四肢痛 3 例（13.0%）、転移部痛 3 例（13.0%）、疼痛（特定されていない）6 例（26.1%）
- 疲労：9 例（39.1%）
- 高血圧：6 例（26.1%）
- 不安：5 例（21.7%）
- 便秘：4 例（17.4%）

- 高コレステロール血症：3例（13.0%）
- 食欲不振：3例（13.0%）
- 甲状腺機能低下症：3例（13.0%）
- 骨粗鬆症：3例（13.0%）

2.7.6.13.3.1.4.3　併用薬

併用薬は合併症に関するものであった。多く処方されていた薬剤は、疼痛〔非ステロイド抗炎症剤（酢酸誘導体、オキシカム、プロピオン酸誘導体）、アニリド（単独又は併用）、天然のアヘンアルカロイド及びその他のオピオイド、その他の鎮痛剤〕、不安（ベンゾジアゼピン及び類縁体）、高血圧（β遮断薬、アンジオテンシンⅡ拮抗薬、ジヒドロピリジン誘導体、サイアザイド）、骨粗鬆症（カルシウム単独又は併用、ビタミンD類似体）、便秘（刺激性下剤、浸透圧作用下剤、膨張性下剤）、高コレステロール血症（3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルCoA還元酵素阻害薬）に対するものであり、その他、抗生剤、止瀉剤（ロペラミド）、ヘパリン類及び甲状腺ホルモンも処方されていた（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.16、Listing 16.2.5.7）。

2.7.6.13.3.1.4.4　乳癌

2.7.6.13.3.1.4.4.1　乳癌の診断

乳癌と診断されてからの平均経過期間は10.2年であった（SD：6.52、範囲：1.8～27.8）。その多くは乳管癌であり（14例、60.9%）、小葉癌が7例（30.4%）、その他の乳癌が2例（8.7%）であった。最初に転移の診断を受けてからの平均経過期間は4.2年であった（SD：2.85、範囲：1.0～10.6）。治験実施計画書で規定されているように、すべての被験者に病勢進行が認められ、直近では組入れ前17週以内に病勢進行が確認された（平均：7.7週、SD：4.33）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.4、Listing 16.2.5.2）。

ほとんどの被験者で、画像診断により病勢進行が確認されており（22例、95.7%）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.5）、広範囲に進行が認められたのはEODが3（病変数が20超）の被験者13例（56.5%）及びEODが4（スーパースキャン）の被験者3例（13.0%）であり、EODが2（転移部位が6～20）の被験者は5例（21.7%）、EODが1（転移部位が6未満）の被験者は2例（8.7%）であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.6）。ほとんどすべての被験者に骨盤（23例、100%）、脊柱（22例、95.7%）及び胸部（19例、82.6%）への骨転移が認められ、これらの被験者数より少ない被験者に、脚への転移が認められた（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.7）。

20例（87.0%）がスクリーニング時にFDG PET／CTスキャンを受け、8例が胸部・腹部・骨盤部CT／MRIをFDG PET／CTスキャンと併用又は単独で受けた。両手法の画像診断に基づき、5例にリンパ節転移が認められ（被験者番号2002、2006、2008、4002、4004）、2例に肺転移が認められた（被験者番号1001、4002）。被験者番号1001は、肺転移のため治験実施計画書からの逸脱例として記録された。被験者番号4002の転移は明確ではないため、除外基準6に抵触しているとはみなされなかった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.8、14.1.9、Listing 16.2.4.4、16.2.4.5、16.2.4.6）。

5例（21.7%）で生化学的再発が認められた（CA 15.3値上昇）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.5、Listing 16.2.10.4）。

ベースラインのECOG-PSは、すべての被験者で0（11例、47.8%）又は1（12例、52.2%）であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.11）。

2.7.6.13.3.1.4.4.2　乳癌に対する前治療又は併用療法

すべての被験者が、乳癌に対するビスホスホネート及び放射線療法の前治療又は併用療法を受けていた（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.1.15）。ほとんどの被験者が、内分泌療法又はLHRHアゴニスト（22例、95.7%）、化学療法（20例、87.0%）及び外科手術（16例、69.6%）による治療も受けていた。内分泌療法を受けていなかった被験者番号1002については、治験実施計画書からの逸脱例として記録された。他の治療を受けた被験者は少なかった。本試験への組入れ時、被験者のほとんどすべての22例（95.7%）がビスホスホネートの投与を受けていた。被験者番号2004は、BAY 88-8223の初回投与の2週間前に、それまで投与されていたエキセメスタンとエベロリムスの投与を中止した。1例（被験者番号2011）が本試験への組入れ時に内分泌療法を中止し、1例（被験者番号3010）が本試験への組入れ時の1ヵ月前に放射線療法を中止した。両被験者共に、BAY 88-8223の初回投与前の期間は、治験実施計画書の基準に合致していた（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.5.5、16.2.5.6）。

被験者番号4003は、継続されていたビスホスホネートに加え、治験薬投与期間中のがん薬物療法としてドセタキセルによる治療を受けた。多くの被験者（18例、78.3%）が、BAY 88-8223投与完了後の試験期間中にがん薬物療法の追加治療を受けた。更に、本試験期間中に、9例（39.1%）が外部放射線療法を受け、2例が輸血を受けた。全身放射線療法、外科手術又はその他の治療を受けた被験者はいなかった（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.5.8～16.2.5.15）。

2.7.6.13.3.1.5　治験薬の投与状況

全体で、15例（65.2%）が目標とするBAY 88-8223 55kBq/kgの4回投与（累積曝露量220kBq/kg）を受けていた。BAY 88-8223が3回（165kBq/kg）以上投与されたのは19例（82.6%）であり、2回（110kBq/kg）以上投与されたのは全例の23例であった。BAY 88-8223の平均投与量は、目標とする用量とほぼ同程度であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.3.3）。

2.7.6.13.3.2　有効性の結果

2.7.6.13.3.2.1　主要評価項目

本試験の目的は骨転移を有する乳癌患者に対してBAY 88-8223が臨床効果を示すかどうかを検討することにあった。本試験では骨転移を有する乳癌患者の骨マーカーの中で盛んに発現していると考えられている尿中NTX-Iに対するBAY 88-8223の効果を検討することを主要評価項目の一つとし、また、血清骨型ALPに対する効果についても検討することとした。

2.7.6.13.3.2.1.1　尿中NTX-I（投与終了時）

尿中クレアチニン値で補正した尿中NTX-Iのベースラインからの変化は、実測値のみを用いたものと、欠測値を直前の測定値で補完する手法（Last observation carried forward：LOCF）を用いたもので示すことになっていたが、LOCFによる値は示されなかった。投与終了時（第17週）の尿中NTX-Iのベースラインからの変化量及び変化率を表2.7.6.13- 2に示す。また、投与終了時（第17週）の尿中NTX-Iのベースラインからの変化率をウォーターフォールプロットで図2.7.6.13- 2に示す。

尿中NTX-Iのベースラインの分布は、一部で極めて高い値が認められたことにより偏っていたため、中央値〔36.1nmol BCE/mmol Creatinine（Cr）〕を用いることが適切と考えられた。すべての被験者における投与終了時（第17週）のベースラインからの変化量の中央値は、－10.1nmol BCE/mmol Crであり、変化率の中央値は－32.8%であった。

あらかじめ規定していた、ベースライン値別の部分集団解析では、おおむねベースライン値の高い被験者で変化率の絶対値が大きかった（変化率の中央値は、＜20nmol BCE/mmol Cr：－5.0%、20～50nmol BCE/mmol Cr：－28.4%、＞50nmol BCE/mmol Cr：－58.0%）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.1.2、14.2.1.3、14.2.1.4）。

また、腫瘍型別の部分集団解析では、変化率の中央値（絶対値）は、乳管癌（8 例、－18.7%）より小葉癌（7 例、－33.3%）でやや大きかったが、値のばらつきを考慮に入れると、この差が重要であるかは確かではない。その他の腫瘍型では、ベースラインと投与終了時の両方のデータが得られたのは 1 例のみであった（ベースラインからの変化率：－43.2%）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.1.8）。

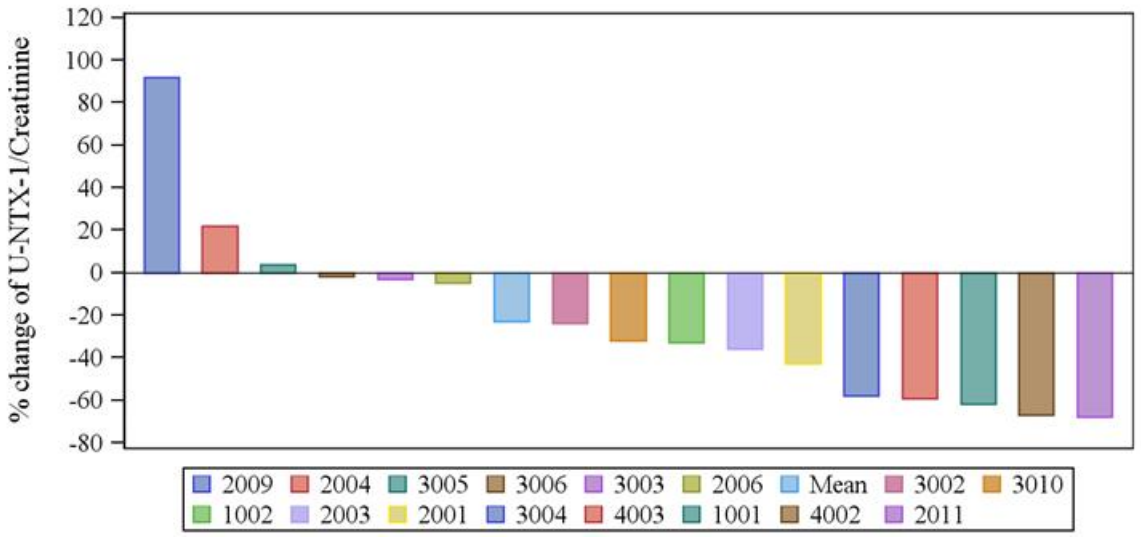
表 2.7.6.13- 2　投与終了時（第 17 週）の尿中 NTX-I のベースラインからの変化量及び変化率（実測値）

	Baseline	End of treatment	Change from baseline	Percent change from baseline
N	23	16	16	16
Mean	49.9	43.4	-16.8	-23.7%
SD	55.4	59.4	22.8	41.5%
Median	36.1	23.6	-10.1	-32.8%
Range	13.1 to 266.3	6.5 to 257.0	-59.0 to 18.4	-68.6% to 91.1%

SD: standard deviation, Cr: creatinine

Unit: nmol BCE/mmol Cr

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.2.1.1



U-NTX-1: urine N-telopeptide of type I collagen

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.19.1

図 2.7.6.13- 2　投与終了時（第 17 週）の尿中 NTX-I のベースラインからの変化率（実測値）

2.7.6.13.3.2.1.2　血清骨型 ALP（投与終了時）

血清骨型 ALP のベースラインからの変化は、実測値のみを用いたものと LOCF を用いたもので示すことになっていたが、LOCF による値は 1 つ示されたのみであった。特にことわらない限り、本項では実測値のみの結果を示した。投与終了時（第 17 週）の血清骨型 ALP の変化量及び変化率を表 2.7.6.13- 3 に、投与終了時（第 17 週）の血清骨型 ALP のベースラインからの変化率をウォーターフォールプロットで図 2.7.6.13- 3 に示す。

血清骨型 ALP のベースラインの分布は、一部で極めて高い値が認められ、偏っていたため、中央値（22.14ng/mL）を用いることが適切と考えられた。すべての被験者における投与終了時（第 17 週）のベースラインからの変化量の中央値は－16.70ng/mL であり、変化率の中央値は－42.0%であった。

尿中 NTX-I と同様に、変化率の中央値（絶対値）は、乳管癌（7 例、－34.8%）より小葉癌（7 例、－55.3%）でやや大きかったが、この差は LOCF 値を用いた場合に縮小した（乳管癌：8 例、－45.7%、小葉癌：7 例、－55.3%）。その他の腫瘍型では、ベースラインと投与終了時の両方のデータが得られたのは 1 例のみであった（ベースラインからの変化率：－33.0%）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.1.9、14.2.1.11）。

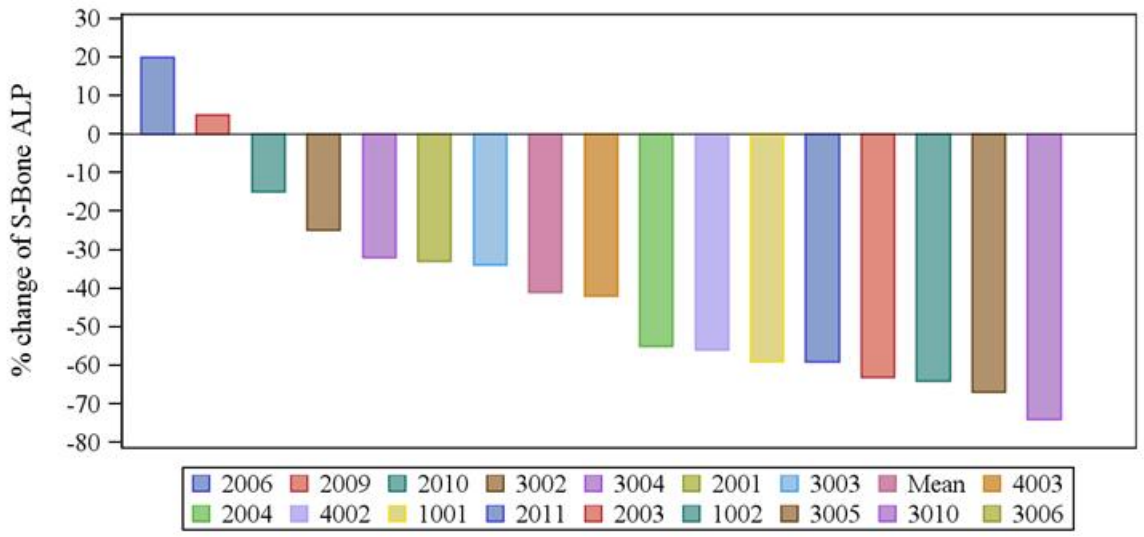
表 2.7.6.13- 3　投与終了時（第 17 週）の血清骨型 ALP の変化量及び変化率（実測値）

	Baseline	End of treatment	Change from baseline	Percent change from baseline
N	22	16	15	15
Mean	26.08	15.75	-14.76	-40.2%
SD	23.47	16.35	12.87	27.3%
Median	22.14	10.93	-16.70	-42.0%
Range	6.24 to 115.63	7.87 to 75.44	-40.19 to 1.56	-74.2% to 19.3%

SD: standard deviation

Unit: ng/mL

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.2.1.6



S bone-ALP: serum bone-specific alkaline phosphatase

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.19.2

図 2.7.6.13- 3　投与終了時（第 17 週）の血清骨型 ALP のベースラインからの変化率（実測値）

2.7.6.13.3.2.2　副次評価項目

2.7.6.13.3.2.2.1　骨代謝のバイオマーカー

尿中 NTX-I

尿中クレアチニン値で補正した尿中 NTX-I の各評価時点の値並びにベースラインからの変化量及び変化率について要約した。また、あらかじめ規定していた部分集団解析も行った。第 9 週の尿中 NTX-I のベースラインからの変化率については、ウォーターフォールプロットを作成し検討した。ベースラインからの変化は、実測値のみを用いたものと、LOCF を用いたもので示すことになっていたが、LOCF による値は示されなかったため、本項では実測値のみの結果を示した。

第 9 週の尿中 NTX-I のベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.13- 4 に示す。また、第 9 週の尿中 NTX-I のベースラインからの変化率をウォーターフォールプロットで図 2.7.6.13- 4 に示す。

すべての被験者での、第 9 週の尿中 NTX-I のベースラインからの変化量の中央値は－4.1nmol BCE/mmol Cr であり、変化率の中央値は－19.9%であった。第 9 週を評価時点とした部分集団解析でも、ベースライン値の高い被験者で変化率の絶対値が大きく（変化率の中央値は、＜20nmol BCE/mmol Cr：＋10.0%、20～50nmol BCE/mmol Cr：－17.0%、＞50nmol BCE/mmol Cr：－46.5%、5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.1.2、14.2.1.3、14.2.1.4）、乳管癌（14 例、－7.6%）と比較して小葉癌（7 例、－21.0%）で変化率の中央値（絶対値）が大きかった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.1.8）。

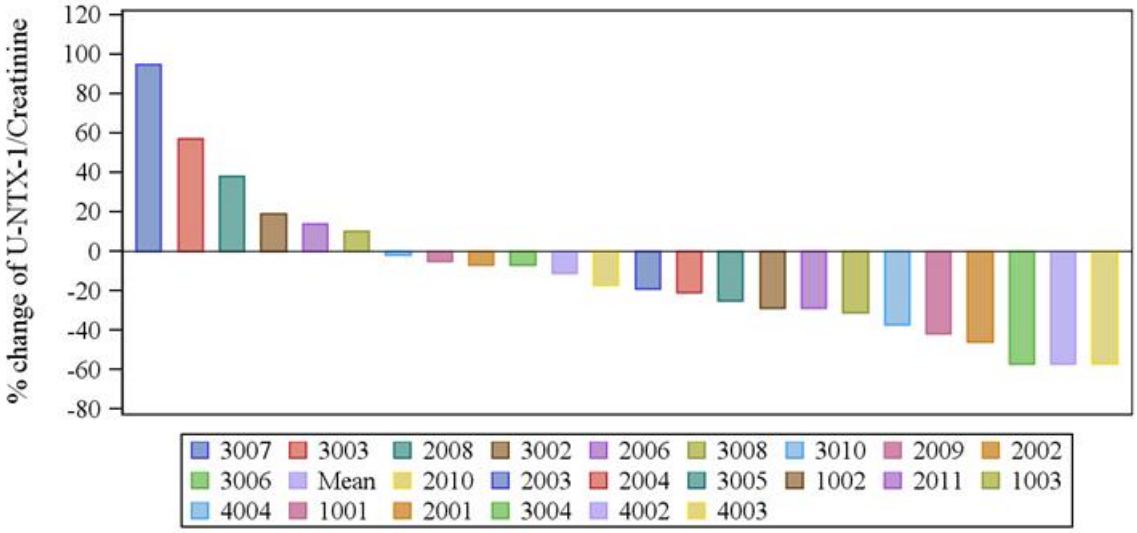
表 2.7.6.13- 4　第 9 週の尿中 NTX-I のベースラインからの変化量及び変化率（実測値）

	Baseline	Week 9	Change from baseline	Percent change from baseline
N	23	23	23	23
Mean	49.9	46.1	-3.8	-11.4%
SD	55.4	82.3	38.4	37.6%
Median	36.1	28.9	-4.1	-19.9%
Range	13.1 to 266.3	8.5 to 417.7	-62.3 to 151.4	-57.3% to 94.8%

SD: standard deviation, Cr: creatinine

Unit: nmol BCE/mmol Cr

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.2.1.1

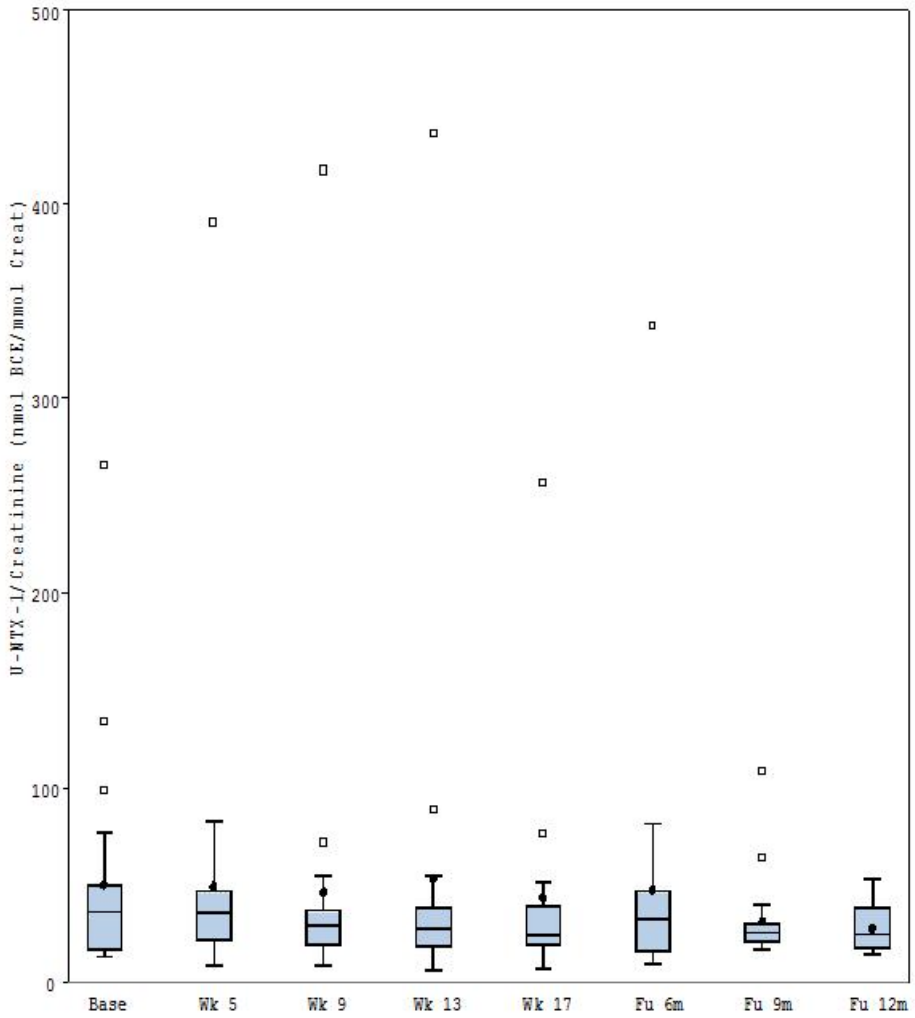


U-NTX-1: Urine N-telopeptide of type I collagen

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.19.1

図 2.7.6.13- 4　第 9 週の尿中 NTX-I のベースラインからの変化率（実測値）

ベースラインから第 12 ヵ月までの尿中 NTX-I の各評価時点の実測値を示した箱ひげ図を図 2.7.6.13- 5 に、ベースラインから第 12 ヵ月までの各評価時点の変化率の平均値（SD）を図 2.7.6.13- 6 に示す。各評価時点で、いくつかの極めて高い値が認められたが、全体的に投与期間の経過に伴い減少し、その後やや増加し、平均値及び中央値は第 12 ヵ月までにほぼベースライン値に回復した。各部分集団においても同様の推移がみられた。

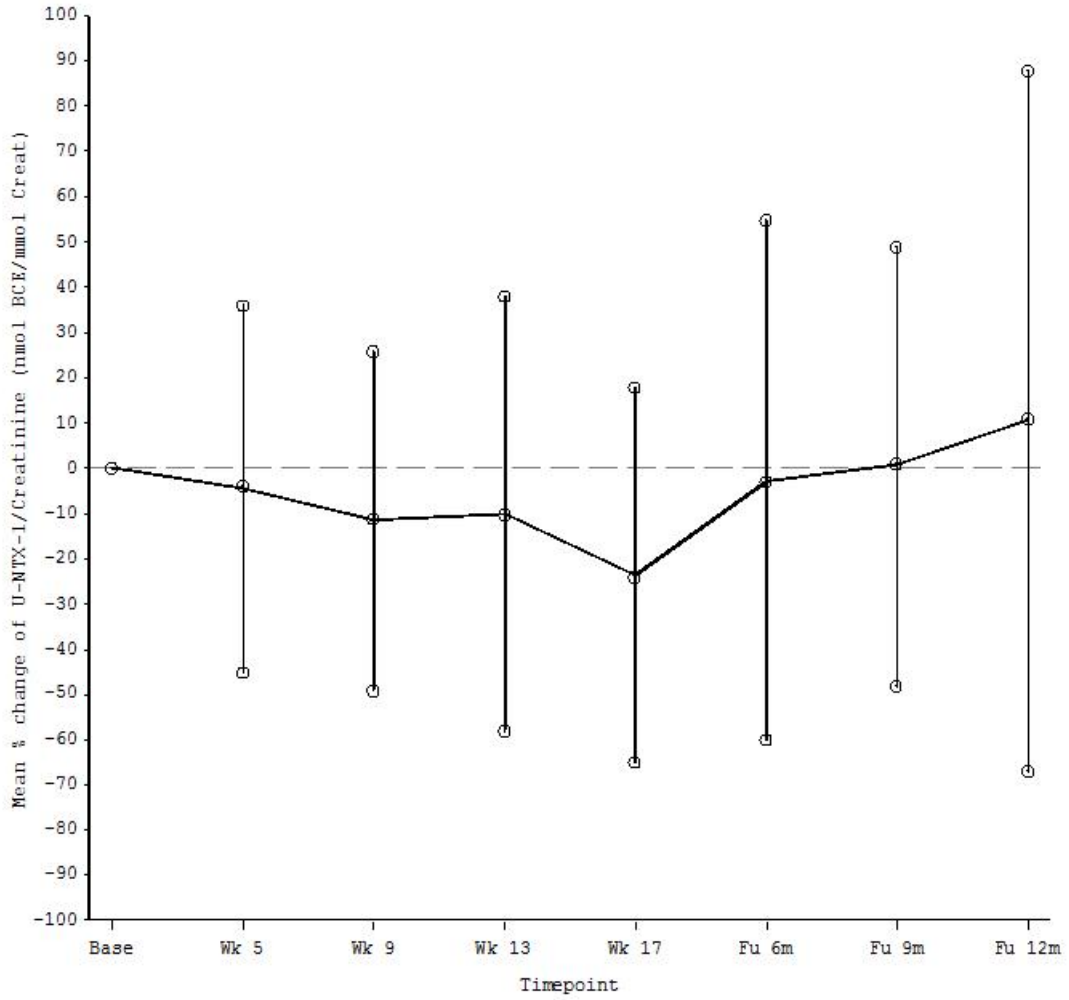


Note: Base = Baseline Wk = Week Fu = Follow up
Legend: Mean (dot), Median(centre line), 25 & 75 percentiles(box), Max & Min(top & bottom)

U-NTX-1: urine N-telopeptide of type I collagen

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.20.1

図 2.7.6.13- 5 ベースラインから第 12 ヵ月までの尿中 NTX-I の推移（実測値）



Note: Base = Baseline m = month Wk = Week Fu = Follow up
Note: High=Mean+SD, Low=Mean-SD

U-NTX-1: urine N-telopeptide of type I collagen, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.21.1

図 2.7.6.13- 6 ベースラインから第 12 ヵ月までの尿中 NTX-I の変化率の平均値の推移

血清骨型 ALP

血清骨型 ALP の各評価時点の値並びにベースラインからの変化量及び変化率について要約した。また、あらかじめ規定した部分集団解析も行った。第 9 週の血清骨型 ALP のベースラインからの変化率については、ウォーターフォールプロットを作成し検討した。血清骨型 ALP のベースラインからの変化は、実測値のみを用いたものと、LOCF を用いたもので示すことになっていたが、用いた LOCF 値は 1 つのみであり、両者の結果は同様であった（5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.2.1.7、14.2.1.11）。

第 9 週の血清骨型 ALP のベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.13- 5 に示す。また、第 9 週の血清骨型 ALP のベースラインからの変化率をウォーターフォールプロットで図 2.7.6.13- 7 に示す。

第 9 週の血清骨型 ALP のベースラインからの変化量の中央値は－3.42ng/mL であり、変化率の中央値は－32.8%であった。

血清骨型 ALP も尿中 NTX-I と同様に、乳管癌（13 例、－27.5%）と比較して小葉癌（7 例、－54.0%）で変化率の中央値（絶対値）は大きかった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.1.9）。

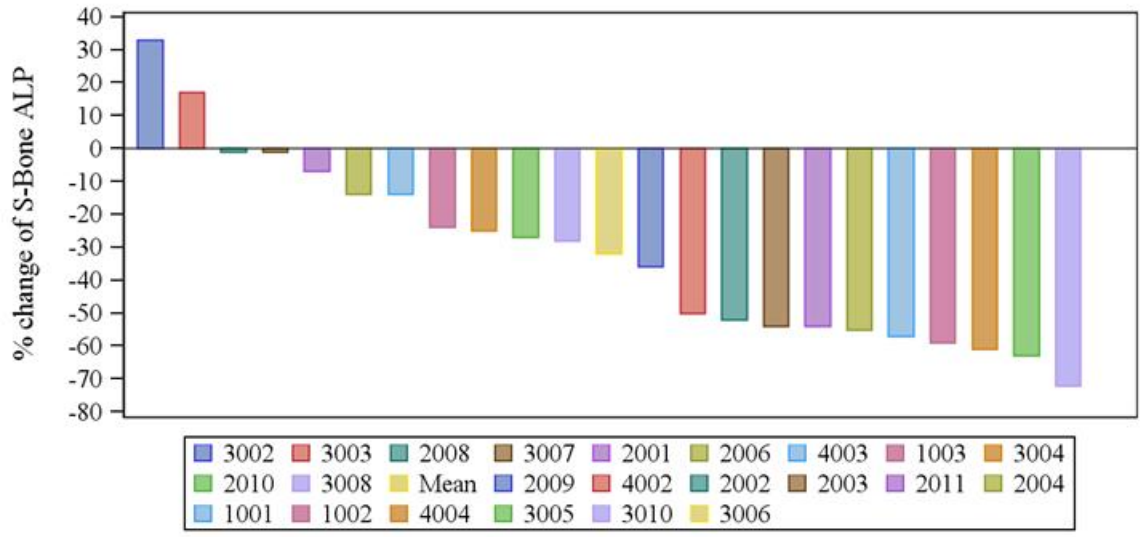
表 2.7.6.13- 5　第 9 週の血清骨型 ALP のベースラインからの変化量及び変化率（実測値）

	Baseline	Week 9	Change from baseline	Percent change from baseline
N	22	23	22	22
Mean	26.08	17.62	-8.32	-32.4%
SD	23.47	26.08	11.80	28.5%
Median	22.14	12.08	-3.42	-32.8%
Range	6.24 to 115.63	4.92 to 134.80	-33.58 to 19.17	-72.1% to 33.0%

SD: standard deviation

Unit: ng/mL

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.2.1.6

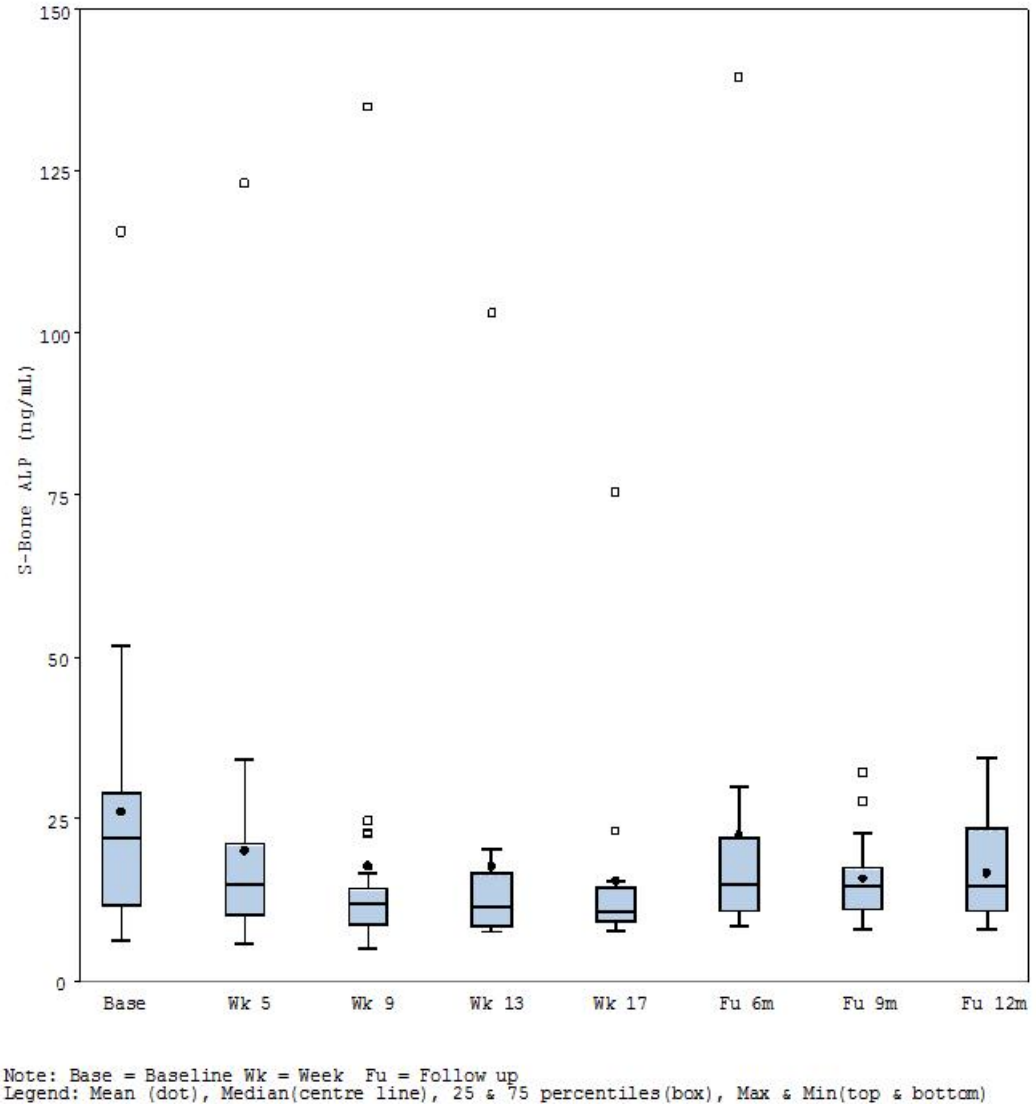


S-bone-ALP: Serum bone-specific alkaline phosphatase

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.19.2

図 2.7.6.13- 7　第 9 週の血清骨型 ALP のベースラインからの変化率（実測値）

ベースラインから第 12 ヵ月までの血清骨型 ALP の各評価時点の実測値を示した箱ひげ図を図 2.7.6.13- 8 に、ベースラインから第 12 ヵ月までの各評価時点の変化率の平均値（SD）を図 2.7.6.13- 9 に示す。各評価時点で、いくつかの極めて高い値が認められたが、全体的に投与期間の経過に伴い減少し、その後やや増加し、平均値及び中央値は、第 12 ヵ月までにほぼベースライン値に回復した。各部分集団においても同様の推移がみられた。

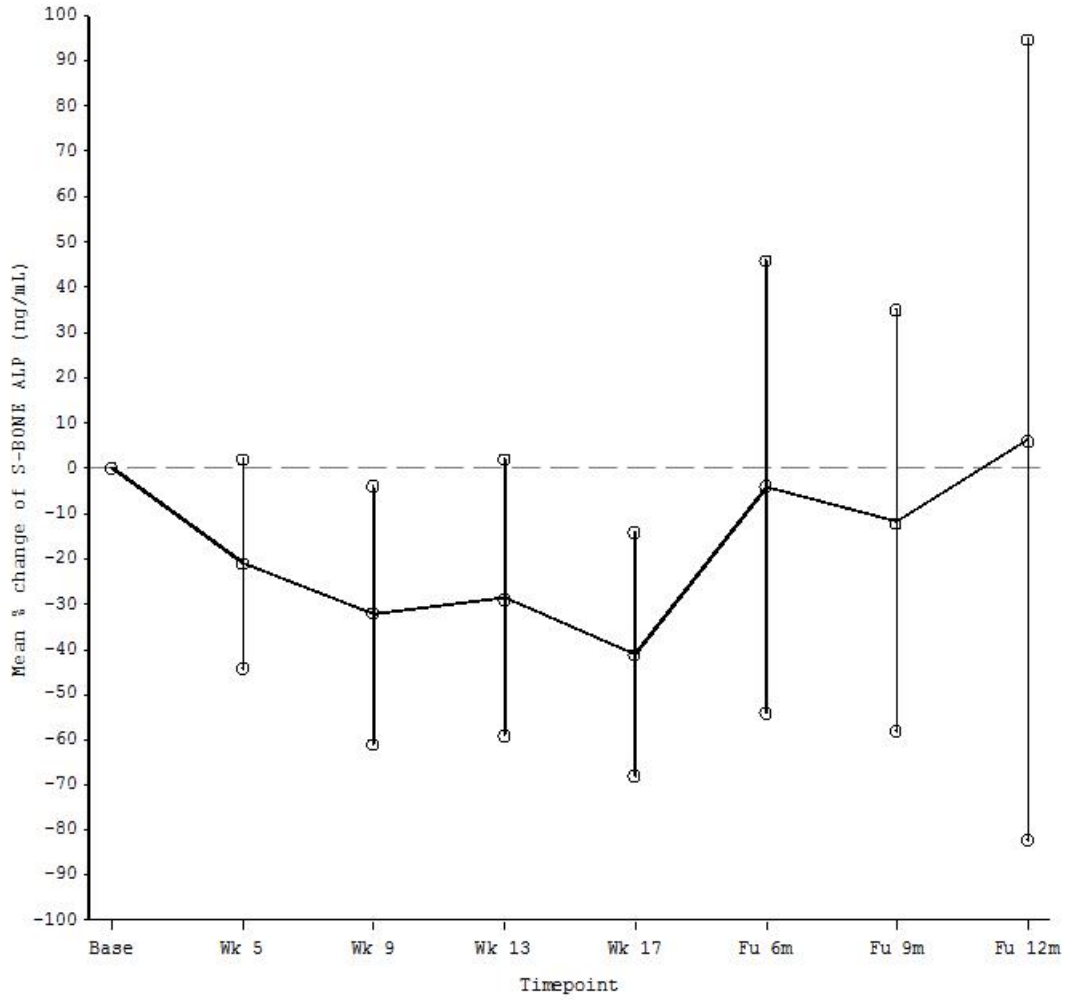


Note: Base = Baseline Wk = Week Fu = Follow up
Legend: Mean (dot), Median(centre line), 25 & 75 percentiles(box), Max & Min(top & bottom)

S-bone-ALP: serum bone-specific alkaline phosphatase

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.20.2

図 2.7.6.13- 8　ベースラインから第 12 ヵ月までの血清骨型 ALP の推移（実測値）



Note: Base = Baseline m = month Wk = Week Fu = Follow up
Note: High=Mean+SD, Low=Mean-SD

S-bone-ALP: serum bone-specific alkaline phosphatase

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.2.2.21.2

図 2.7.6.13- 9 ベースラインから第 12 ヵ月までの血清骨型 ALP の変化率の平均値の推移

その他の骨マーカー

尿中 CTX-I 及び PINP の変化率は尿中 NTX-I 及び血清骨型 ALP と同様であり、全体的に投与期間の経過に伴い減少し、その後やや増加し、平均値又は中央値は、第 12 ヵ月までにベースライン値より高値まで回復した。

ICTP の平均値又は中央値は、試験期間中に変化がなかった。

総 ALP の平均値及び中央値は、試験期間を通して減少し（ベースラインからの変化量は約－40U/L であり、第 11 週で、ベースラインで基準値を超えていた 9 例の被験者のうち 7 例が投与期間中に基準値範囲内に収まった）、特に投与期間中はこの傾向が強く認められたが、被験者間のばらつきも大きかった。

2.7.6.13.3.2.2.2　疼痛（BPI 縮小版）

疼痛重症度スコアの平均値は、すべての評価時点について、ベースラインに比べてわずかに減少した〔変化量の中央値（範囲）：－0.25～－1.25（－5.00～＋4.50）〕（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.3.3）。分散分析（ANOVA）を用いた解析では、第 17 週の疼痛重症度スコアの平均値のベースラインからの平均変化量は－0.6284〔95%信頼区間（CI）：－1.4441～0.1873〕であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.3.9）。

機能障害スコアの平均値及び合計値は、投与期間を通して減少した。ANOVA を用いた解析では、第 17 週の機能障害スコアの平均値のベースラインからの平均変化量は－1.0127（95%CI：－1.8271～0.1982）であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.3.9）。

2.7.6.13.3.2.2.3　骨病変の増悪までの期間

適格性基準で定められているように、ベースラインではすべての被験者で骨病変の増悪が認められた。なお骨病変の増悪は、既存の骨病変の明らかな増悪、一つ以上の新規の骨病変の出現又は全身治療を必要とする場合と定義した。BAY 88-8223 投与後に最初に骨病変の増悪が確認された被験者は、第 3 ヵ月では 23 例中 1 例（第 3 ヵ月に骨病変の増悪に関するデータが得られた被験者は 3 例のみであった）、第 6 ヵ月では 23 例中 10 例、第 9 ヵ月では 23 例中 3 例、第 12 ヵ月では 23 例中 2 例であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.4.2）。23 例中 5 例では試験期間中に骨病変の増悪が認められず、2 例では追跡調査が中止された（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.10.4）。骨病変の増悪の大部分は、画像判定により確定された。骨病変の増悪までの期間の中央値は、乳管癌で 190 日（11 例）、小葉癌で 184 日（5 例）であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.4.5）。

2.7.6.13.3.2.2.4　その他の副次評価項目

CA 15.3 又は ECOG-PS の結果に一定の傾向は認められなかった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.2.10、14.2.4.8、14.2.4.9、14.2.4.10）。

2.7.6.13.3.2.3　探索的評価項目

20 例（ベースラインで合計 155 ヵ所の標的病変を確認）について、［^{18}F］FDG PET で腫瘍の代謝活性（SUV）を評価した（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.10.5）。1/3 の標的病変（すなわち、造骨性病変及び代謝亢進性病変）で、BAY 88-8223 を 2 回投与した後に代謝の減少がみられ（第 9 週の奏効率：32.3%）、BAY 88-8223 を 4 回投与した後も効果は持続していた（第 17 週の奏効率：41.5%）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.2.4.1.1）。解析した病変のほとんどは安定しており、これらの病変の多くで放射能の集積が低下していたが、SUVmax のベースラインからの変化率（減少）は、あらかじめ規定していたカットオフ値である 25%に達していなかった。

血中循環腫瘍細胞は、HER2 陽性、HER2 陰性及びこれら全体の 3 つに分類した。各評価時点において、検体の評価が可能であった被験者の約 1/3 から 1/2 が陽性（血液 7.5mL 中、5 個以上の循環腫瘍細胞が観察される場合、陽性と定義した）であり、BAY 88-8223 投与又は治験薬投与期間の長さとの関連性はなかった（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.6.2.8）。ベースラインでは血中循環腫瘍細胞が陽性であることと骨転移の数との間に有意な相関が認められた（p＝0.05、Spearman test）。血中循環腫瘍細胞が陽性であることと、基準値上限を超える骨マーカー（血清骨型 ALP 及び尿中 NTX-I）又は PET スキャンでの反応との間に、有意な相関は認められなかった〔すべての評価時点の比較で、統計学的に有意であったのは 10 時点のうち 1 時点のみ（第 5 週の血清骨型 ALP、p＝0.02）〕。

2.7.6.13.3.2.4　有効性の結論

合計 23 例の骨転移を有する進行性乳癌患者が BAY 88-8223 の投与を受けた。15 例が治験薬投与期間を完了し（BAY 88-8223 55kBq/kg を 4 回投与）、このうち 9 例が 1 年間の追跡調査期間を完了した。

クレアチニン値で補正した尿中 NTX-I

- 主要評価項目の解析において、投与終了時（第 17 週）の尿中 NTX-I のベースラインからの変化量の中央値は－10.1nmol BCE/mmol Cr であり、変化率の中央値は－32.8%であった。

- 第 17 週の部分集団解析では、おおむねベースライン値の高い被験者で変化率の中央値（絶対値）が大きいことが示された（＜20nmol BCE/mmol Cr：－5.0%、20～50nmol BCE/mmol Cr：－28.4%、＞50nmol BCE/mmol Cr：－58.0%）。変化率の中央値（絶対値）は、乳管癌（8 例、－18.7%）に比べて小葉癌（7 例、－33.3%）でやや大きかった。しかしながら、各部分集団の被験者数は比較的少なく（3～8 例）、ばらつきが大きかった。

- 全体的に、投与期間の経過に伴い減少し、その後やや増加し、平均値又は中央値は、第 12 ヵ月までにほぼベースライン値に戻るという経過をたどる推移であった。BAY 88-8223 投与後の変化が速やかに認められ、2 回目の BAY 88-8223 投与直前に変化率が 30%以上であった被験者は 7 例（30.4%）であり、このうち 1 例（4.3%）の変化率は 50%であった。最も大きい変化率は投与終了時（第 17 週）に認められ、30%以上の変化率を示した被験者は 9 例（39.1%）であり、このうち 5 例（21.7%）の変化率は 50%であった。第 12 ヵ月の追跡調査で、30%以上の変化率が維持されていた被験者は 5 例（21.7%）であり、このうち 2 例（8.7%）の変化率は 50%であった（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.6.1.1）。

血清骨型 ALP

- 主要評価項目の解析において、投与終了時（第 17 週）の血清骨型 ALP のベースラインからの変化量の中央値は－16.70ng/mL であり、変化率の中央値は－42.0%であった。変化率の中央値（絶対値）は、乳管癌（7 例、－34.8%）に比べて小葉癌（7 例、－55.3%）でやや大きかった。

- 血清骨型 ALP の変化は尿中 NTX-I の変化と同様の推移を示した。BAY 88-8223 投与後の変化が速やかに認められ、2 回目の BAY 88-8223 投与直前に変化率が 30%以上であった被験者は 8 例（34.8%）であり、このうち 3 例（13.0%）の変化率は 50%であった。最も大きい変化率は投与終了時（第 17 週）に認められ、30%以上の変化率を示した被験者は 12 例（52.2%）であり、このうち 8 例（34.8%）の変化率は 50%であった。第 12 ヵ月の追跡調査で、30%以上の変化率が維持されていた被験者は 7 例（30.4%）であり、このうち 5 例（21.7%）の変化率は 50%であった（5.3.5.2.2　R-8779/Listing 16.2.6.1.2）。

その他の骨マーカー

- 尿中 CTX-I、PINP 及び総 ALP の変化は、尿中 NTX-I 及び血清骨型 ALP の変化とおおむね同様の推移を示した。ICTP には、試験期間中に一定の変化は認められなかった。

疼痛

- 疼痛重症度スコアの平均値は、すべての評価時点について、ベースラインに比べてわずかに減少した（変化量の中央値：－0.25～－1.25）。第17週の疼痛重症度スコアの平均値のベースラインからの平均変化量は－0.6284（95%CI：－1.4441～0.1873）であった。

- 機能障害スコアの平均値及び合計値は、試験期間を通して減少した。第17週の機能障害スコアの平均値のベースラインからの平均変化量は－1.0127（95%CI：－1.8271～0.1982）であった。

骨病変の増悪までの期間

- BAY 88-8223投与後に最初に骨病変の増悪が確認された被験者は、第3ヵ月では23例中1例（第3ヵ月で骨病変の増悪に関するデータが得られた被験者は3例のみであった）、第6ヵ月では23例中10例、第9ヵ月では23例中3例、第12ヵ月では23例中2例であった。23例中5例では試験期間中に骨病変の増悪が認められず、2例では追跡調査が中止された。骨病変の増悪の大部分は、画像判定により確定された。
- 腫瘍型別の骨病変の増悪までの期間の中央値は乳管癌で190日（11例）、小葉癌で184日（5例）であった。

その他の副次評価項目

- CA 15.3又はECOG-PSの結果に一定の傾向は認められなかった。

探索的評価項目

- ［^{18}F］FDG PETにより、腫瘍の代謝活性を解析した。1/3の造骨性病変（標的病変）で、BAY 88-8223を2回投与した後に代謝の有意な減少がみられ（第9週の奏効率：32.3%）、BAY 88-8223を4回投与した後も効果は持続した（第17週の奏効率：41.5%）。解析した病変のほとんどは安定しており、これらの病変の多くで放射能の集積が低下していたが、SUVmaxのベースラインからの変化率（減少）は、有意な代謝反応のカットオフ値である25%に達していなかった。
- 各評価時点において、血中循環腫瘍細胞の検体の評価が可能であった被験者の約1/3から1/2の被験者が陽性であったが、BAY 88-8223投与又は治験薬投与期間の長さとの関連性はなかった。

2.7.6.13.3.3　安全性の結果

2.7.6.13.3.3.1　有害事象

被験者の同意取得からBAY 88-8223の最終投与後4週以内に発現したすべての事象について報告対象とした。BAY 88-8223 の初回投与前に発現した有害事象は、ベースライン時の症状として記録した。BAY 88-8223 初回投与後に発現した有害事象を、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。

2.7.6.13.3.3.1.1　有害事象の要約

TEAEの要約を表2.7.6.13- 6に示す。

被験者の大多数（20 例、87.0%）で 1 件以上の TEAE が報告され、計 151 件の TEAE が報告された。これらのうち、3 例 3 件の TEAE が重篤とみなされ（死亡 1 件、入院 2 件）、5 例 17 件の TEAE は CTCAE グレードが 3 以上であった。治験薬の投与延期に至った TEAE は 1 件であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかったが（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.1.2）、被験者番号 4004 は死亡に至る重篤な TEAE のため治験薬の投与を中止した。約半数の TEAE（151 件中 81 件、53.6%）は、治験薬と関連がある（治験薬と関連があるかもしれない、又はおそらく関連あり）と判断された。

ほとんどすべての TEAE は治療なし（93 件）又は薬剤（51 件）で管理可能であり、その他の管理（処置又はその他）が必要な TEAE は 7 件であった。大多数の TEAE（130 件）は消失した（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.1.2）。

表 2.7.6.13- 6　TEAE の要約

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

AE: adverse event, CTC: Common Terminology Criteria, SAE: serious adverse event

AEs: number of AEs in the category

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

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.1, 14.3.1.2

2.7.6.13.3.3.1.2　有害事象

TEAE を器官別大分類別に表 2.7.6.13- 7 に示す。

器官別大分類別で発現割合の高かった TEAE（20%以上）は、「胃腸障害」（18 例、51 件）、「全身障害および投与局所様態」（11 例、16 件）、「筋骨格系および結合組織障害」（10 例、23 件）、「感染症および寄生虫症」（7 例、9 件）、「代謝および栄養障害」（6 例、12 件）及び「神経系障害」（5 例、6 件）であった。

表 2.7.6.13- 7　器官別大分類別の TEAE

MedDRA. Ver. 12.1 System Organ Class				
Number of patients			N=23	
		n	%	AEs
All events		20	87.0	151
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系傷害	1	4.3	2
Cardiac disorders	心臓障害	1	4.3	3
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1	4.3	2
Eye disorders	眼障害	2	8.7	3
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18	78.3	51
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	11	47.8	16
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7	30.4	9
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2	8.7	2
Investigations	臨床検査	4	17.4	5
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6	26.1	12
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10	43.5	23
Nervous system disorders	神経系障害	5	21.7	6
Psychiatric disorders	精神障害	4	17.4	4
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1	4.3	1
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1	4.3	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	8.7	4
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4	17.4	7

AE: adverse event

AEs: number of AEs in the category

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

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.4

2 例以上に発現した TEAE を基本語ごとに表 2.7.6.13- 8 に示す。最も多く報告された TEAE は悪心（10 例、20 件）で、次いで、食欲不振（6 例、10 件）、下痢（8 例、9 件）、疲労（5 例、9 件）、嘔吐（6 例、8 件）、便秘（5 例、6 件）及び骨痛（4 例、6 件）であった。

表 2.7.6.13- 8　TEAE：2 例以上

MedDRA Ver. 12.1 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語			
Number of patients			N=23	
		n	%	AEs
All events		20	87.0	151
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**18**	**78.3**	**51**
Abdominal pain	腹痛	2	8.7	2
Constipation	便秘	5	21.7	6
Diarrhoea	下痢	8	34.8	9
Dyspepsia	消化不良	2	8.7	2
Nausea	悪心	10	43.5	20
Vomiting	嘔吐	6	26.1	8
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**11**	**47.8**	**16**
Fatigue	疲労	5	21.7	9
Gait disturbance	歩行障害	2	8.7	2
Pyrexia	発熱	2	8.7	2
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7**	**30.4**	**9**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2	8.7	2
Investigations	**臨床検査**	**4**	**17.4**	**5**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2	8.7	3
ECOG performance status worsened	ECOG パフォーマンスステータス悪化	2	8.7	2
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**6**	**26.1**	**12**
Anorexia (MedDRA Ver. 12.0)	食欲不振	6	26.1	10
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**10**	**43.5**	**23**
Bone pain	骨痛	4	17.4	6
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2	8.7	2
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4	17.4	4
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2	8.7	4
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4**	**17.4**	**4**
Anxiety	不安	2	8.7	2

AE: adverse event、AEs: number of adverse events in the category、 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group、n: number of patients with at least one event in the category

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.4

発現割合の高かった TEAE（10%以上）の、TEAE が発現するまでの期間の中央値は 4.0～71.0 日であり、被験者ごとでは 1～87 日であった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.1.5）。

便秘、下痢及び嘔吐の持続期間は、おおむね数日間（中央値：2.5～4.5 日）であったが、3、4 ヵ月（110 日）継続した被験者もいた。悪心、疲労、食欲不振、骨痛及び筋骨格痛の持続期間の中央値は全体的に長かった（29.5～85.0 日）（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.1.5）。

CTCAE グレード 3 以上の TEAE の発現割合を表 2.7.6.13- 9 に示す。ほとんどの TEAE は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 以上の TEAE が 1 件以上発現した被験者は 5 例であり、これらの事象に一定の傾向はみられず、2 例以上の被験者で報告された事象は骨痛のみであった。

2 例で報告された骨痛はいずれも治験薬と関連があると判断された。被験者番号 1003 では、3 回目の BAY 88-8223 投与から 2 週間後に骨痛が発現し、3 日間継続した。治験責任（分担）医師により、本事象は腫瘍フレアによるものと判断された。本被験者は、旅行のため 4 回目の投与を受けなかった。被験者番号 3010 では、初回投与日に骨痛が発現し、140 日間継続した。

表 2.7.6.13- 9 TEAE：CTCAE グレード 3 以上

MedDRA Ver. 12.1 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語				
Number of patients		n	%	N=23 Subject number	Related
All events		5	21.7		
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1**	**4.3**		
Anaemia	貧血	1	4.3	2009	Yes
Neutropenia	好中球減少症	1	4.3	2009	Yes
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1**	**4.3**		
Arrhythmia	不整脈	1	4.3	4004	No
Atrial fibrillation	心房細動	1	4.3	4004	No
Cardiac failure	心不全	1	4.3	4004	No
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1**	**4.3**		
Nausea	悪心	1	4.3	3010	Yes
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**2**	**8.7**		
Fatigue	疲労	1	4.3	1003	Yes
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1	4.3	1003	Yes
Pain	疼痛	1	4.3	2009	No
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1**	**4.3**		
Bronchitis	気管支炎	1	4.3	4004	No
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2**	**8.7**		
Bone pain	骨痛	2	8.7	1003 3010	Yes Yes
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1**	**4.3**		
Epiduritis	硬膜外腔炎症	1	4.3	4004	No
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	1	4.3	4004	No
Psychiatirc disorders	**精神障害**	**1**	**4.3**		
Depression	うつ病	1	4.3	2004	No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1**	**4.3**		
Dyspnoea	呼吸困難	1	4.3	4004	No
Pleural effusion	胸水	1	4.3	4004	No

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

Note that each event (preferred term) is counted once per patient at the greatest intensity in this table.

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.4, Listing 16.2.7.1

追跡調査期間中に発現した有害事象については、治験薬と関連があると判断された事象のみ報告することとしたが、該当する事象は認められなかった（5.3.5.2.2 R-8779/Listing 16.2.7.3.2）。

2.7.6.13.3.3.1.3 治験薬と関連のある有害事象

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された TEAE で、2 例以上に発現した事象を表 2.7.6.13- 10 に示す。多く報告された治験薬と関連のある TEAE は、TEAE と同様であり、悪心（10 例）、下痢（8 例）、食欲不振、疲労及び嘔吐（各 5 例）、便秘及び骨痛（各 3 例）であった。

表 2.7.6.13- 10 治験薬と関連のある TEAE*：2 例以上

MedDRA Ver. 12.1 System Organ Class Preferred term	器官別大分類 基本語		
Number of patients		N=23	
		n	%
All events		16	69.6
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**14**	**60.9**
Constipation	便秘	3	13.0
Diarrhoea	下痢	8	34.8
Nausea	悪心	10	43.5
Vomiting	嘔吐	5	21.7
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**7**	**30.4**
Fatigue	疲労	5	21.7
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5**	**21.7**
Anorexia (MedDRA Ver. 12.0)	食欲不振	5	21.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**5**	**21.7**
Bone pain	骨痛	3	13.0

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

* relation possible or probable

Note that each event (preferred term) is counted once per patient at the highest causality in this table

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.4

2.7.6.13.3.3.2 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った TEAE が 1 件認められた。被験者番号 4004 は 4 回目の BAY 88-8223 投与の前に、心不全により死亡した。本事象は治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.2.2 R-8779/Table 14.3.1.6、Listing 16.2.7.2）。

被験者番号 1002 は、第 285 日に実施した頸部リンパ節の超音波検査で病勢進行が認められ、追跡調査期間中に死亡した。本事象は治験薬と関連なしと判断されたため、有害事象として報告されなかった（5.3.5.2.2 R-8779/Listing 16.2.1.1、16.2.10.4、16.2.10.6）。

2 例に発現した死亡に至らなかった重篤な TEAE は、いずれも入院を要するもので、被験者番号 2004 のうつ病と、被験者番号 2010 の感冒（鼻咽頭炎）であった。被験者番号 2010 はこの重

篤な TEAE により BAY 88-8223 の投与が延期された。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.1.6）。

その他の BAY 88-8223 の投与延期又は投与中止に至った TEAE はなかった。

2.7.6.13.3.3.3　臨床検査値

2.7.6.13.3.3.3.1　血液学的検査

重要な血液学的パラメータであるヘモグロビン、血小板数、白血球数、好中球数及びリンパ球数のそれぞれの値の経時変化を図 2.7.6.13- 10 に示す。

ベースラインのヘモグロビン及びリンパ球数が施設基準値を下回っている被験者の割合は高かった。

追跡調査期間に、第 3 ヵ月の血液検体を採取した 3 例はいずれも病勢進行のため BAY 88-8223 投与を中止していたことから、この時点における記述統計量の結果の解釈については、慎重にすべきである。

ヘモグロビンの平均値は、治験薬投与期間を通しておおむね緩やかに減少し、追跡調査期間ではより顕著に減少した。

ほとんどの被験者で、血小板数は BAY 88-8223 投与後に減少し、各投与後 2 週の検査で最下点であり、その後、次の投与前までには回復していた。治験薬投与期間終了後、血小板数は、追跡調査期間を通して経時的に減少する傾向がみられた。

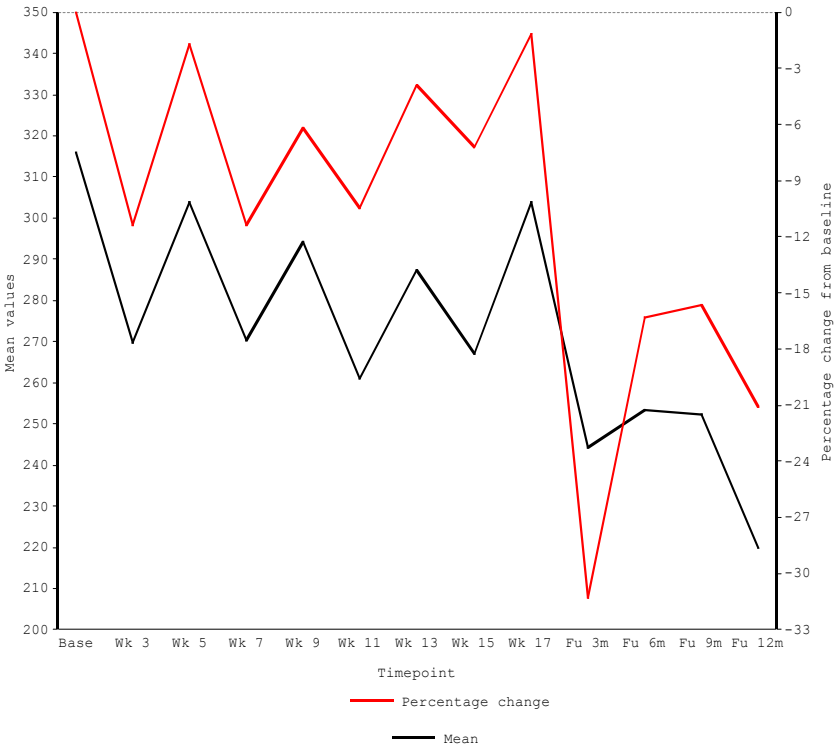
白血球数及び好中球数も、BAY 88-8223 投与後に減少し、各投与後 2 週の検査で最下点であり、その後回復し、それ以降は顕著な傾向はみられなかった。

リンパ球数は、ほとんどの被験者で、治験薬投与期間を通して減少する傾向がみられた。



図 2.7.6.13- 10　血液学的評価項目の経時変化

Platelets（×10^9/L）



Total white blood cell count（×10^9/L）

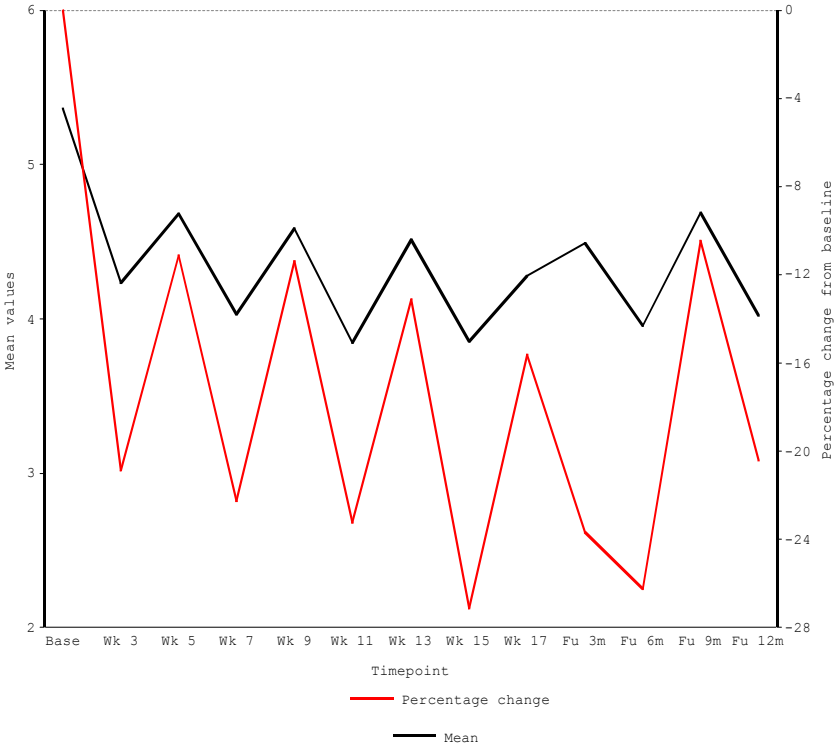
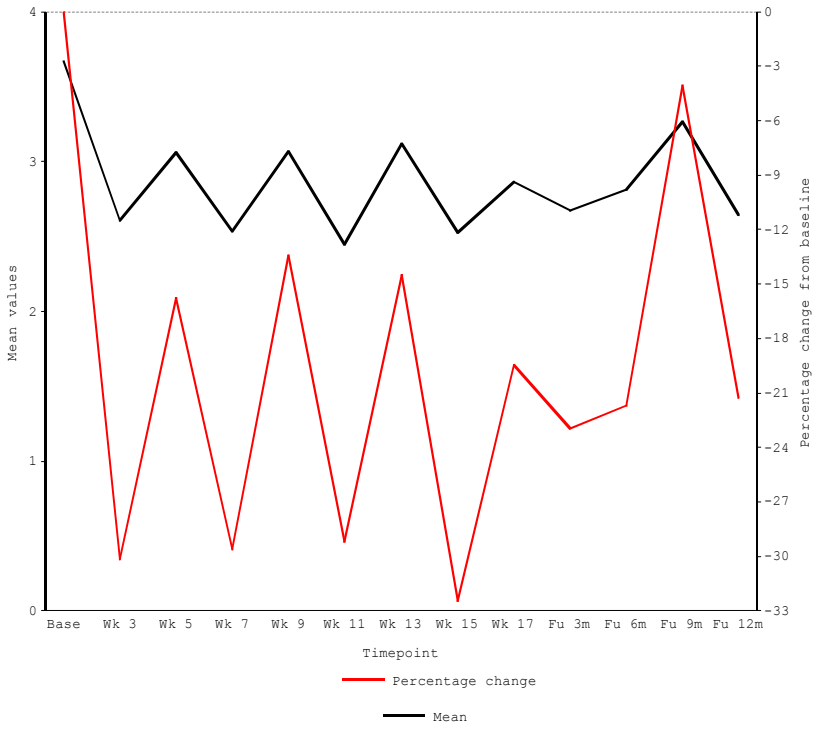


図 2.7.6.13-10　血液学的評価項目の経時変化（続き）

Absolute neutrophil count（×10^9/L）



Lymphocyte count（×10^9/L）



Base: baseline, m: month, Wk: week, Fu: follow up

Source: 5.3.5.2.2 R-8779/Figure 14.3.2.30, 14.3.2.23, 14.3.2.24, 14.3.2.25, 14.3.2.26

図 2.7.6.13-10　血液学的評価項目の経時変化（続き）

2.7.6.13.3.3.3.2　血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果から、明確な経時的変化の傾向は認められなかった。

2.7.6.13.3.3.4　バイタルサイン及びその他の安全性項目

バイタルサインの変化に傾向はなかった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.3.1、14.3.3.2）。

2.7.6.13.3.3.5　晩期毒性

第 6 ヵ月まで追跡調査が可能であった被験者は 23 例中 20 例であり、第 9 ヵ月及び第 12 ヵ月の追跡調査が可能であった被験者はそれぞれ 17 例及び 16 例であった。晩期毒性（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血又は原発性悪性骨髄腫）が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2.2　R-8779/Table 14.3.2.11）。

2.7.6.13.3.3.6　安全性の結論

- 15 例（65.2%）が目標とする BAY 88-8223 55kBq/kg の 4 回投与（累積曝露量 220kBq/kg）を受けていた。3 回（165kBq/kg）投与された被験者は 19 例（82.6%）、2 回（110kBq/kg）投与された被験者は全例の 23 例であった。
- 被験者の大多数（20 例、87.0%）で 1 件以上の TEAE が報告され、計 151 件の TEAE が報告された。最も多く報告された TEAE は悪心（10 例、20 件）であり、次いで食欲不振（6 例、10 件）、下痢（8 例、9 件）、疲労（5 例、9 件）、嘔吐（6 例、8 件）、便秘（5 例、6 件）及び骨痛（4 例、6 件）であった。
- 約半数の TEAE（151 件中 81 件、53.6%）は、治験薬と関連があると判断された。最も多く報告された治験薬と関連のある TEAE は悪心（10 例）であり、次いで下痢（8 例）、食欲不振、疲労及び嘔吐（各 5 例）、便秘及び骨痛（各 3 例）であった。
- ほとんどの TEAE が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 以上であった TEAE は、5 例に 17 件認められた。CTCAE グレード 3 以上の TEAE の発現に一定の傾向はなく、2 例以上の被験者で報告されたのは骨痛のみであった。その他のいくつかの CTCAE グレード 3 以上の TEAE は、治験薬と関連があるかもしれないと判断されたが、懸念すべき傾向はなかった。
- 重篤な TEAE が 3 例に 3 件発現した（死亡 1 件、入院 2 件）。このうち治験薬と関連があると判断された事象はなく、いずれの事象（心房細動及び心不全を伴う病勢進行が原因の死亡、うつ病、鼻咽頭炎）も、この患者集団から予測されたものであった。更に 1 例が病勢進行のため追跡調査期間中に死亡したが、本事象は治験実施計画書に従い有害事象とは報告されなかった。
- BAY 88-8223 の投与延期又は投与中止に至った TEAE はなかった。ほとんどすべての TEAE は治療なし（93 件）又は薬剤（51 件）で管理可能であり、その他の管理（処置又はその他）が必要な TEAE は 7 件であった。
- ほとんどの被験者で、白血球数、好中球数及び血小板数は、BAY 88-8223 投与後に減少し、各投与後 2 週の検査で最下点であり、その後、次の投与前までに回復した。
- ベースラインのヘモグロビン及びリンパ球数が施設基準値を下回っている被験者の割合は高かった。ヘモグロビン及びリンパ球数の平均値は、治験薬投与期間及び追跡調査期間を通して全体的に更に減少していた。
- 血液生化学的検査の結果、明確な経時的変化の傾向は確認できなかった。
- バイタルサインの変化に傾向はなかった。
- 晩期毒性を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.6.13.4　結論

本試験において、内分泌療法後に病勢進行した、骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者に、55kBq/kg の BAY 88-8223 を 4 週間ごとに 4 回静脈内投与することにより、投与終了時の尿中 NTX-I 及び血清骨型 ALP が統計学的に有意に減少することが確認された。本試験では対照群は設定しなかったが、病勢進行が確認された患者を対象としており、このような患者集団において、尿中 NTX-I 及び血清骨型 ALP が経時的に減少したことは、BAY 88-8223 が骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者に対して臨床的に有効であることを示唆するものであった。予測されない安全性所見はみられなかった。用量制限毒性に該当しない軽度の可逆的な血液毒性が認められたが、過去の試験における報告と同様であった。