

再審査報告書

令和 6 年 12 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゾーフィゴ静注
有 効 成 分 名	塩化ラジウム (^{223}Ra)
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、1 回 55 kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。
承 認 年 月 日	平成 28 年 3 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年間
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゾーフィゴ静注（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクとして、平成 30 年 10 月に「アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の安全性」が、令和元年 9 月に「エンザルタミドとの併用時の骨折」が新たに設定された（「6. 措置報告及び研究報告」の項参照）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ <u>骨髄抑制</u>	・二次性悪性腫瘍 ・アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の安全性 ・エンザルタミドとの併用時の骨折	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ <u>骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用実態下での有効性</u>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ <u>骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査</u>	・ <u>骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用成績調査</u>	該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査－骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌－	
目的	本調査は、使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を検討する目的で実施する。 ・未知の副作用等 ・医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 ・安全性及び有効性等に影響を与えられ得る要因
安全性検討事項	骨髄抑制
有効性に関する検討事項	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者における使用実態下での有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者を本調査の対象とする。
実施期間	平成 28 年 6 月～令和 5 年 4 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤の投与開始から最終投与後 1 カ月経過時点まで（最長 6 カ月間）
実施施設数	128 施設
収集症例数	325 例
安全性解析対象症例数	322 例
有効性解析対象症例数	322 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであった。重篤な骨髄抑制（11 例 15 件）の内訳は、赤血球減少症 6 件、血小板減少症 4 件、白血球減少症及び好中球減少症各 2 件、汎血球減少症 1 件であった。また、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の全副作用のうち、重篤な副作用（2 例 2 件）の内訳は、ホルモン不応性前立腺癌及び血小板減少症各 1 件であり、骨折又は死亡が認められた症例はなかった。エンザルタミドとの併用時の骨折の報告はなかった。

安全性検討事項については、承認時までの試験と比較して、発現割合及び重篤度について臨床上の新たな懸念は認められなかったこと、現行添付文書或いは製品情報サイト（適正使用ガイドの補遺）等に記載して注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

表 4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	322 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
骨髄抑制 ^{※1}	11（3.4）	61（18.9）
重要な潜在的リスク	—	—
二次性悪性腫瘍 ^{※2}	0	0
アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の全副作用 ^{※3、注1}	2（3.6）	14（25.5）
アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の骨折 ^{※4、注1}	0	0
アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の死亡 ^{※5、注1}	0	0
エンザルタミドとの併用時の骨折 ^{※6、注2}	0	0

MedDRA/J version（25.1）

※1：調査票の「骨髄抑制」欄に記載された副作用（MedDRA PT；赤血球減少症、好中球減少症、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症を含む）

※2：副作用のうち、MedDRA SOC；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）に内包される以下を除いた PT

- ・原疾患の悪化に該当する MedDRA PT
- ・既往歴・併存疾患と重複する MedDRA PT

※3：アビラテロン酢酸エステルを併用した最も早い投与日以降に発現した副作用（アビラテロン酢酸エステル併用前に発現した事象を除く）

※4：※3に該当する副作用のうち、「骨折」の表記がある MedDRA PT

※5：※3に該当する副作用のうち、転帰が「死亡」

※6：エンザルタミドを併用した最も早い投与日以降に発現した副作用（エンザルタミド併用前に発現した事象は除く）のうち、

「骨折」の表記がある MedDRA PT

注1：アピラテロン酢酸エステル併用症例（55 例）を母数として発現割合を算出した。

注2：エンザルタミド併用症例（61 例）を母数として発現割合を算出した。

SOC：器官別大分類、PT：基本語

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 194 例 273 件、予測できない重篤な副作用は 559 例 745 件、予測できない非重篤な副作用は 384 例 517 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上収集された主な副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患、合併症等の患者要因、併用薬、前治療の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、情報が不十分であり、本剤との因果関係が不明であること等から、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	854	1,262	559	745	384	517
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)	282	331	281	329	2	2
骨転移	46	46	46	46	0	0
肝転移	30	30	30	30	0	0
前立腺癌	20	20	20	20	0	0
ホルモン不応性前立腺癌	166	167	165	166	0	0
代謝および栄養障害	65	82	20	20	46	62
低アルブミン血症	36	36	0	0	36	36
低カルシウム血症	14	14	0	0	14	14
食欲減退	15	15	15	15	0	0
神経系障害	44	50	24	30	20	20
感覚鈍麻	13	13	0	0	13	13
胃腸障害	44	53	38	47	6	6
下痢	10	10	10	10	0	0
悪心	13	14	13	14	0	0
肝胆道系障害	14	14	4	4	10	10
肝機能異常	10	10	2	2	8	8
筋骨格系および結合組織障害	86	91	43	46	43	45
背部痛	21	22	5	5	16	17
骨痛	13	14	13	14	0	0
病的骨折	14	15	5	6	9	9
顎骨壊死	15	15	15	15	0	0
腎および尿路障害	59	62	45	46	15	16
慢性腎臓病	35	35	35	35	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	177	183	82	84	96	99
死亡	31	31	31	31	0	0
倦怠感	13	13	13	13	0	0
疼痛	84	85	5	5	80	80
疾患進行	20	20	17	17	3	3
臨床検査	131	167	9	12	122	155
血中クレアチニン増加	13	13	0	0	13	13
血中乳酸脱水素酵素増加	27	27	0	0	27	27
前立腺特異性抗原増加	57	57	3	3	54	54

血中アルカリホスファターゼ減少	11	11	0	0	11	11
血中アルカリホスファターゼ増加	11	11	0	0	11	11
傷害、中毒および処置合併症	60	64	33	34	30	30
転倒	11	11	0	0	11	11
脊椎圧迫骨折	12	12	12	12	0	0

MedDRA/J version (26.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性の評価項目として、総アルカリホスファターゼ（以下、「総 ALP」）、前立腺特異抗原（以下、「PSA」）、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）の変化率を検討した。

総 ALP の変化率：有効性解析対象症例 322 例のうち測定が行われた 282 例において、本剤投与後の総 ALP のベースラインからの変化率の平均値〔中央値（25%値、75%値）、以下同様〕は、本剤投与後 12 週で-13.2% [-18.6 (-35.3、-3.3) %]、24 週で-16.1% [-19.4 (-39.1、0.0) %] であった。

また、Waterfall Plot を用いて総 ALP の変化率を求めた結果、本剤投与後 12 週で総 ALP がベースラインより低下していた症例割合は 77.8% (168/216 例)、24 週で 74.8% (98/131 例) であった。

承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内第Ⅱ相試験（16430 試験）における本剤投与後 12 週の総 ALP のベースラインからの変化率の平均値は-19.3%、総 ALP がベースラインより低下していた症例割合は 77.6% (38/49 例) であり、本調査の結果は 16430 試験と同様の傾向が認められた。

PSA の変化率：有効性解析対象症例 322 例のうち測定が行われた 265 例において、本剤投与後の PSA のベースラインからの変化率の平均値は、本剤投与後 12 週で 125.4% [48.9 (-9.8、147.9) %]、24 週で 248.5% [79.5 (0.0、251.1) %] であった。

また、Waterfall Plot を用いて PSA の変化率を求めた結果、本剤投与後 12 週で PSA がベースラインより低下していた症例割合は 28.4% (55/194 例)、24 週で 24.8% (30/121 例) であった。

承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、16430 試験における本剤投与後 12 週の PSA のベースラインからの変化率の平均値は 97.4%、PSA がベースラインより低下していた症例割合は 18.4% (9/49 例) であり、本調査の結果は 16430 試験と同様の傾向が認められた。

LDH の変化率：有効性解析対象症例 322 例のうち測定が行われた 281 例において、LDH のベースラインからの変化率の平均値は、本剤投与後 12 週で 10.6% [-0.8 (-8.2、12.7) %]、24 週で 6.1 [-2.5 (-11.7、8.9) %] であった。なお、16430 試験において、LDH の変化率は検討されていなかった。

以上より、本調査における本剤の有効性に特段の懸念は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 2 件であった。これらの概要を表 6 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、措置報告及び研究報告①を踏まえ、本邦においては、平成 30 年 9 月に添付文書を改訂し、「重要な基本的注意」の項に本剤とアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンの併用投与は推奨されない旨を追記、「その他の注意」の項に 15396 試験¹⁾の結果の概要を追記した。また、同年 10 月に本剤の医薬品リスク管理計画書に重要な潜在的リスクとして「アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用時の安全性」を設定した。さらに、研究報告②を踏まえ、令和元年 9 月に本剤の医薬品リスク管理計画書に重要な潜在的リスクとして「エンザルタミドとの併用時の骨折」を設定した。

なお、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	15396 試験において、本剤とアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン／プレドニゾロン併用による死亡及び骨折のリスク増加が認められたことに基づき、本剤とこれらの薬剤を併用することに対する注意喚起が欧州及び米国で行われたとの情報（2 件）
研究報告	① 15396 試験において、本剤とアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン／プレドニゾロン併用による症候性骨関連事象無症候生存期間の改善が認められなかったこと及び骨折リスクの増加が認められたとする研究報告（平成 29 年 11 月） ② PEACE3 試験 ²⁾ の実施中に判明した安全性の懸念とその予防効果に関する研究報告（令和元年 5 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

¹⁾ 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌を対象に、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン（国内未承認）／プレドニゾロンとの併用で、本剤又はプラセボを投与する二重盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験

²⁾ 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、エンザルタミド群と本剤／エンザルタミド併用群を比較する医師主導第Ⅲ相試験