


## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

放射性医薬品・抗悪性腫瘍剤  
放射性医薬品基準 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 注射液

**ゾーフィゴ<sup>®</sup> 静注**

**Xofigo<sup>®</sup>**  
radium Ra 223 dichloride  
SOLUTION FOR INJECTION

剤 形	注射液
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	1 バイアル (5.6mL) 中, 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) としてラジウム 223 を 6,160kBq 含有 (検定日時において)
一 般 名	和名: 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 洋名: Radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) chloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 2016年3月28日 薬価基準収載年月日: 2016年5月25日 発 売 年 月 日: 2016年6月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入): バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	バイエル薬品株式会社・くすり相談  TEL: 0120-106-398 受付時間: 9:00~17:30 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 IF は 2018 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するもの

とし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 01
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 02

## II. 名称に関する項目

1. 販売名
  - 1-1 和 名…………… 03
  - 1-2 洋 名…………… 03
  - 1-3 名称の由来…………… 03
2. 一般名
  - 2-1 和 名（命名法）…………… 03
  - 2-2 洋 名（命名法）…………… 03
  - 2-3 ステム…………… 03
3. 構造式又は示性式…………… 03
4. 分子式及び分子量…………… 03
5. 化学名（命名法）…………… 03
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 03
7. CAS登録番号…………… 03

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
  - 1-1 外観・性状…………… 04
  - 1-2 溶 解 性…………… 04
  - 1-3 吸 湿 性…………… 04
  - 1-4 融点（分解点）、沸点、凝固点…………… 04
  - 1-5 酸塩基解離定数…………… 04
  - 1-6 分配係数…………… 04
  - 1-7 その他の主な示性値…………… 04
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 05
3. 有効成分の確認試験法…………… 05
4. 有効成分の定量法…………… 05

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
  - 1-1 剤形の区別、規格及び性状…………… 06
  - 1-2 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等…………… 06
  - 1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 06
2. 製剤の組成
  - 2-1 有効成分（活性成分）の含量…………… 06
  - 2-2 添加物…………… 06
  - 2-3 電解質の濃度…………… 06
  - 2-4 添付溶解液の組成及び容量…………… 06
  - 2-5 その他…………… 06

3. 注射剤の調製法…………… 06
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 06
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 07
6. 溶解後の安定性…………… 07
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 07
8. 生物学的試験法…………… 07
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 07
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 07
11. 力 価…………… 07
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 07
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 07
14. その他…………… 07

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 08
2. 用法及び用量…………… 09
3. 臨床成績
  - 3-1 臨床データパッケージ…………… 10
  - 3-2 臨床効果…………… 11
  - 3-3 臨床薬理試験…………… 11
  - 3-4 探索的試験…………… 12
  - 3-5 検証的試験…………… 16
  - 3-6 治療的使用…………… 19

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 20
2. 薬理作用
  - 2-1 作用部位・作用機序…………… 20
  - 2-2 薬効を裏付ける試験成績…………… 20
  - 2-3 作用発現時間・持続時間…………… 25

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
  - 1-1 治療上有効な血中濃度…………… 26
  - 1-2 最高血中濃度到達時間…………… 26
  - 1-3 臨床試験で確認された血中濃度…………… 26
  - 1-4 中毒域…………… 27
  - 1-5 食事・併用薬の影響…………… 27
  - 1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 27
2. 薬物速度論的パラメータ
  - 2-1 解析方法…………… 27
  - 2-2 吸収速度定数…………… 27

2-3	バイオアベイラビリティ	27
2-4	消失速度定数	27
2-5	クリアランス	27
2-6	分布容積	27
2-7	血漿蛋白結合率	27
3.	吸収	27
4.	分布	
4-1	血液-脳関門通過性	27
4-2	血液-胎盤関門通過性	28
4-3	乳汁への移行性	28
4-4	髄液への移行性	28
4-5	その他の組織への移行性	28
5.	代謝	
5-1	代謝部位及び代謝経路	29
5-2	代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	29
5-3	初回通過効果の有無及びその割合	29
5-4	代謝物の活性の有無及び比率	29
5-5	活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6.	排泄	
6-1	排泄部位及び経路	30
6-2	排泄率	30
6-3	排泄速度	30
7.	トランスポーターに関する情報	30
8.	透析等による除去率	30

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1.	警告内容とその理由	31
2.	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	31
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5.	慎重投与と内容とその理由	32
6.	重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	33
7.	相互作用	
7-1	併用禁忌とその理由	34
7-2	併用注意とその理由	34

8.	副作用	
8-1	副作用の概要	34
8-2	重大な副作用と初期症状	35
8-3	その他の副作用	37
8-4	項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	38
8-5	基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現頻度	44
8-6	薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	45
9.	高齢者への投与	45
10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11.	小児等への投与	46
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	46
13.	過量投与	46
14.	適用上の注意	47
15.	その他の注意	48
16.	その他	49

## IX. 非臨床試験に関する項目

1.	薬理試験	
1-1	薬効薬理試験	50
1-2	副次的薬理試験	50
1-3	安全性薬理試験	50
1-4	その他の薬理試験	50
2.	毒性試験	
2-1	単回投与毒性試験	51
2-2	反復投与毒性試験	51
2-3	生殖発生毒性試験	52
2-4	その他の特殊毒性	52
2-5	その他	53

## X. 管理的事項に関する項目

1.	規制区分	54
2.	有効期間又は使用期限	54
3.	貯法・保存条件	54
4.	薬剤取扱い上の注意点	
4-1	薬局での取り扱いについて	54
4-2	薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	54
4-3	調剤時の留意点について	54
5.	承認条件等	54
6.	包装	54
7.	容器の材質	54

---

8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
11. 薬価基準収載年月日	55
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	55
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	55
14. 再審査期間	55
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55

## X I . 文 献

1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	56

## X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	59

## X III . 備 考

その他の関連資料	61
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ゾーフィゴ®静注【一般名 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) : 以下、ゾーフィゴ】は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の治療薬として開発された世界初のアルファ線放出放射性医薬品である。

ラジウムは、カルシウムと同族のアルカリ土類金属であることから、ゾーフィゴは、体内において、カルシウムと同様に骨転移など骨代謝の亢進した部位に集積する特性を有する。ゾーフィゴは、高LET (線エネルギー付与) 放射線であるアルファ線を放出し、隣接する細胞において高頻度にDNA二重鎖切断をもたらし、骨転移に対して抗腫瘍効果を発揮する。また、アルファ線の組織内飛程は $100\mu\text{m}$ 未満であり、周辺組織に対する放射線量\*は限定的である。

\*ドシメトリーによる吸収線量

ゾーフィゴは、症候性骨転移を有するCRPC患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA試験) において、プラセボ投与群と比較し、全生存期間の有意な延長を示した [ハザード比: 0.691 (0.578~0.827)、 $p=0.00005$  (層別log-rank検定)]。また、副次評価項目である症候性骨関連事象 (SSE) 発現までの期間、ALP変化率及びALP無増悪期間、PSA変化率及びPSA無増悪期間についても有意に改善した。本試験成績に基づき、各国で承認申請が行われ、米国では2013年5月に、欧州では2013年11月に承認を取得した。

本邦では、2012年より臨床開発が開始され、日本人の骨転移を有するCRPC患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験において、日本人と非日本人でゾーフィゴの薬物動態、忍容性に顕著な差がないことが確認された。更に、日本人の症候性骨転移を有するCRPC患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験が実施され、主要評価項目であるALP変化率において、国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA試験) の結果と一貫性が示され、日本人においてもゾーフィゴの有用性が示唆された。以上の国内外の臨床試験成績を評価資料として、本邦では2015年4月に承認申請を行い、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌を効能・効果として2016年3月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

1. ゴーフイゴは、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する有効性が確認された世界初のアルファ線放出放射性医薬品である。（「V. 治療に関する項目-3. 臨床成績」の項参照）
2. ゴーフイゴは、カルシウム類似体として骨代謝の亢進した骨転移部位に取り込まれ、高エネルギーのアルファ線により腫瘍細胞のDNA二重鎖を切断する。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2-1. 作用部位・作用機序」の項参照）
3. 症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験（ALSYMPCA試験）において、ゴーフイゴは、プラセボと比較し、全生存期間、症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間を有意に延長した。（「V. 治療に関する項目-3-5. 検証的試験」の項参照）
4. 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験16430）において、ゴーフイゴが投与された49例中27例（55.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血15例（30.6%）、リンパ球減少12例（24.5%）、血小板減少6例（12.2%）、下痢5例（10.2%）、悪心5例（10.2%）等であった。（承認時）  
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA試験）において、ゴーフイゴが投与された600例中386例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心125例（20.8%）、貧血110例（18.3%）、下痢100例（16.7%）、骨痛95例（15.8%）、疲労73例（12.2%）等であった。（承認時）  
重大な副作用として、骨髄抑制〔好中球減少（3.9%）、血小板減少（7.4%）、貧血（19.3%）、白血球減少（3.2%）、リンパ球減少（2.0%）、汎血球減少（1.7%）等〕があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8. 副作用」の項参照）  
※副作用の頻度は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験のゴーフイゴ群の集計に基づき記載した。
5. ゴーフイゴは、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、ゴーフイゴの投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること、また、治療開始に先立ち、患者又はその家族にゴーフイゴの有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与することが求められている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-1. 警告内容とその理由」の項参照）



## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
1-1. 和名	ゾーフィゴ®静注
1-2. 洋名	Xofigo® injection
1-3. 名称の由来	特になし
2. 一般名	
2-1. 和名(命名法)	塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ )、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 注射液 (放射性医薬品基準)
2-2. 洋名(命名法)	Radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) chloride
2-3. ステム	該当しない
3. 構造式又は示性式	$^{223}\text{RaCl}_2$
4. 分子式及び分子量	分子式: $^{223}\text{RaCl}_2$ 分子量: 293.91
5. 化学名(命名法)	日本名: 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 英名: Radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) chloride
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	治験番号: BAY 88-8223 別名: Alpharadin、アルファラディン
7. CAS登録番号	444811-40-9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1. 外観・性状

該当資料なし

1-2. 溶解性

該当資料なし

(本剤に含まれる塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) は、放射性であり、極微量であるため、その溶解性を実験的に測定していない。なお、塩化ラジウムの水に対する溶解性は、25℃において、水 100g 当たり 24.5g である。)

1-3. 吸湿性

該当資料なし

1-4. 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

該当資料なし

1-5. 酸塩基解離定数

該当資料なし

1-6. 分配係数

該当資料なし

1-7. その他の主な示性値

放射性核種の特性 ( $^{223}\text{Ra}$ として)

物理的半減期：11.43日

アルファ線エネルギー：5.0～7.5MeV (95.3%)

ベータ線エネルギー(平均)：0.445MeV, 0.492MeV (3.6%)

ガンマ線エネルギー：0.01～1.27MeV (1.1%)

減衰表

経過日数	減衰係数	経過日数	減衰係数
-14	2.39	1	0.96
-13	2.24	2	0.90
-12	2.11	3	0.85
-11	1.99	4	0.80
-10	1.87	5	0.75
-9	1.76	6	0.71
-8	1.66	7	0.67
-7	1.56	8	0.63
-6	1.47	9	0.59
-5	1.38	10	0.56
-4	1.30	11	0.52
-3	1.22	12	0.49
-2	1.15	13	0.46
-1	1.08	14	0.44
0	1.02		

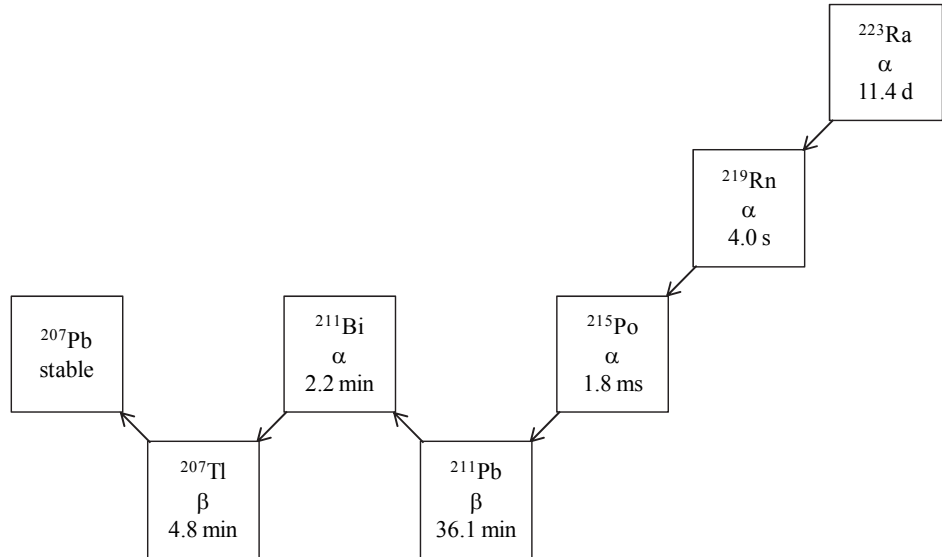
注) 経過日数は、検定日の前(－)又は後の日数を示す。

<参考：ラジウム223の主な放射性壊変系列>

ラジウム223は、4段階のアルファ壊変、2段階のベータ壊変により、物理的半減期の短い子孫核種を経て、最終的に安定な鉛207へと変化する。

壊変に伴い、アルファ線・ベータ線に付随してガンマ線も放出する。ラジウム223及びその子孫核種から放出されるエネルギーの内訳は、アルファ線が95.3%、ベータ線が3.6%、ガンマ線が1.1%である。

■ラジウム223の主な放射性壊変系列（分岐比0.5%未満は省略）



2. 有効成分の各種条件下における安定性

放射性核種であり該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

ガンマ線測定法

(ラジウム223のガンマ線に対応する0.144、0.154、0.270、0.324及び0.338MeV、ビスマス211のガンマ線に対応する0.351MeV、ラドン219のガンマ線に対応する0.402MeV、並びに、鉛211のガンマ線に対応する0.427、0.705及び0.832MeVにピークを認める)

4. 有効成分の定量法

ガンマ線測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### 1-1. 剤形の区別、規格及び性状

剤形	注射剤（溶液）
成分・含量	1バイアル（5.6mL）中、塩化ラジウム（ <sup>223</sup> Ra）としてラジウム223を6,160kBq含有する（検定日時において）。
容器の種類	ガラス製バイアル
性状	無色澄明の注射液

#### 1-2. 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.0～8.0  
 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1  
 粘度、比重、安定なpH域等：該当資料なし

#### 1-3. 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### 2-1. 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル（5.6mL）中、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）としてラジウム223を6,160kBq含有する（検定日時において）。

#### 2-2. 添加物

塩化ナトリウム：35.3mg  
 クエン酸ナトリウム水和物：46.5mg  
 pH調整剤

#### 2-3. 電解質の濃度

該当資料なし

#### 2-4. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 2-5. その他

特になし

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ガラス製バイアル (鉛容器保存)	4週間*	4週間*まで安定
加速試験	40°C/75%RH	ガラス製バイアル (鉛容器保存)	4週間*	4週間*まで安定
苛酷試験 (温度)	60°C	ガラス製バイアル (鉛容器保存)	4週間*	4週間*まで安定
苛酷試験 (サイクル試験)	-20°C/室温	ガラス製バイアル (鉛容器保存)	3日間 (3サイクル)	3日間まで安定

\*：検定日より14日間に相当する。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認  
試験法

ガンマ線測定法  
(ラジウム223のガンマ線に対応する0.144、0.154、0.270、0.324及び0.338MeV、  
ビスマス211のガンマ線に対応する0.351MeV、ラドン219のガンマ線に対応する  
0.271及び0.402MeV並びに鉛211のガンマ線に対応する0.405、0.427、0.705及  
び0.832MeVにピークを認める)

10. 製剤中の有効成分の定  
量法

ガンマ線測定法

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性の  
ある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外  
観が特殊な容器に関す  
る情報

特になし

14. そ の 他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 【解説】

- (1) 本剤は「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」を効能・効果として承認された。本剤の使用対象としては、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC：Castration-Resistant Prostate Cancer）、即ち、外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された前立腺癌患者を適切に選択すること。

また、本剤の有効性及び安全性は、主として、内臓転移がなく、症候性の骨転移のあるCRPC患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験(ALSYMPCA試験)、並びに、内臓転移がなく、症候性の骨転移のあるCRPC患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(試験16430)の成績に基づいて評価された。内臓転移のある患者における本剤の有効性及び安全性は、現時点において検討されていないため、患者選択にあたり留意すること。

- (2) 本剤の有効性及び安全性の評価に用いたALSYMPCA試験及び試験16430は、ドセタキセル水和物に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移のあるCRPC患者を対象に、標準的治療の併用下で実施された。これらの試験では、内臓転移及び短径3cmを超えるリンパ節腫脹を有する患者、クローン病又は潰瘍性大腸炎の患者、半身外部放射線治療歴のある患者、切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫を有する患者は除外されている。適応患者は、添付文書「臨床成績」の項の内容を熟読し、臨床試験に組み入れられたこのような患者背景並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に選択すること。

「V. 治療に関する項目-3-2. 臨床効果」の項参照

## 2. 用法及び用量

通常、成人には、1回 55kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。[「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照]

### 本剤の投与延期・中止の目安

副作用	処置
グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。
グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。
グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。

グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0に準じる。

### 【解説】

- (1) 本剤の有効性及び安全性の評価に用いた国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA 試験) 及び国内第Ⅱ相臨床試験 (試験 16430) は、本剤 55kBq/kg を4週間間隔で6回投与される試験計画であったこと、並びに6回を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、治療計画は、通常成人には本剤 55kBq/kg を4週間間隔で6回投与とすること。

なお、副作用の発現状況に応じて、次項(2)に基づき本剤の投与延期・中止を検討すること。

また、上記2試験では、両側精巣摘出術が施行された患者、又は、試験期間中に黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) アナログ又は抗アンドロゲン剤の併用療法を維持している患者を対象とした。外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していないので、本剤使用にあたっては留意すること。

- (2) 上記の投与延期・中止の基準は、臨床試験で用いた投与延期及び中止基準を踏まえて設定した。

なお、本剤の有効性及び安全性の評価に用いた ALSYMPCA 試験において、好中球減少症、血小板減少症、下痢、悪心及び嘔吐は、プラセボ群より本剤群で発現頻度の高い傾向がみられた副作用として確認された。また、当該試験に組み入れられた患者は貧血の発現頻度が高いことが確認された。本剤を用いた治療期間中に、グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少等の血球減少があらわれた場合は、上記の基準を考慮し、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。

また、本剤の主な排泄経路が糞中であること、並びに、本剤は放射性医薬品であることを考慮し、下痢、悪心、嘔吐、便秘等の消化器症状があらわれた場合には、これらの症状を増悪させるおそれがあるため、グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認してから投与を再開すること。

グレード4以上のその他の有害事象が7日を超えて持続する場合は投与を中止すること。

### 3. 臨床成績

#### 3-1. 臨床データ パッケージ

##### ■評価資料

試験の相	試験番号	対象	試験概要
国内 第Ⅰ相	15354	骨転移を有するCRPC患者 (n=19)	日本人における安全性、薬物動態、有効性等を検討 <ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート1 (n=3) : 55kBq/kg 単回投与 (追加投与可能 : 55kBq/kg を4週毎に最大5回投与)</li> <li>・コホート2 (n=3) : 110kBq/kg 単回投与 (追加投与可能 : 55kBq/kg を4週毎に最大4回投与)</li> <li>・拡大コホート (n=13) : 55kBq/kg を4週毎に最大6回投与</li> </ul>
国内 第Ⅱ相	16430	骨転移を有する症候性のCRPC患者 (n=49)	日本人における有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>・55kBq/kg : 4週毎に6回投与</li> </ul>
国外* 第Ⅲ相	BC1-06 [ALSYMPCA] (15245)	骨転移を有する症候性のCRPC患者 (n=901)	外国人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>・55kBq/kg : 4週毎に6回投与</li> <li>・プラセボ : 4週毎に6回投与</li> </ul>

CRPC : 去勢抵抗性前立腺癌

\*オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、香港、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、シンガポール、スロバキア、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカ

##### ■参考資料

試験の相	試験番号	実施国	対象	試験概要
国外第Ⅰ相試験	ATI-BC-1 (15522)	ノルウェー、スウェーデン	骨転移を有する前立腺癌 (n=21) 乳癌 (n=10)	安全性、忍容性、用量制限毒性を検討 <ul style="list-style-type: none"> <li>・51、103、180、235、276kBq/kg 単回投与</li> <li>・55kBq/kg : 3週毎に5回投与</li> <li>・138kBq/kg : 6週毎に2回投与</li> </ul>
	BC1-05 (15302)	英国	骨転移を有するCRPC患者 (n=6)	薬物動態、安全性、有効性等を検討 <ul style="list-style-type: none"> <li>・110kBq/kg : 6週毎に2回投与</li> </ul>
	BC1-08 (15303)	米国	骨転移を有するCRPC患者 (n=10)	安全性、薬物動態、有効性等を検討 <ul style="list-style-type: none"> <li>・55、110、221kBq/kg 単回投与</li> </ul>
国外第Ⅱ相試験	BC1-04 (15304)	英国、スペイン、ポーランド、チェコ、フランス	骨転移を有するCRPC患者 (n=122)	多施設共同、無作為化、二重盲検、用量検討試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>・28、55、88kBq/kg : 6週毎に3回投与</li> </ul>
	BC1-02 (15280)	スウェーデン、ノルウェー、英国	有痛性骨転移を有する前立腺癌患者 (n=64)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>・55kBq/kg : 4週毎に4回投与</li> <li>・プラセボ : 4週毎に4回投与</li> </ul>
	BC1-03 (15305)	スウェーデン、ドイツ、フランス、英国	有痛性骨転移を有するCRPC患者 (n=100)	多施設共同、無作為化、二重盲検、用量反応試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>・6、28、55、110kBq/kg 単回投与</li> </ul>
	BC1-09 (15468)	英国、ベルギー、ノルウェー	骨転移を有する内分泌療法抵抗性の乳癌患者 (n=23)	多施設共同非盲検試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>・55kBq/kg : 4週毎に4回投与</li> </ul>

CRPC : 去勢抵抗性前立腺癌



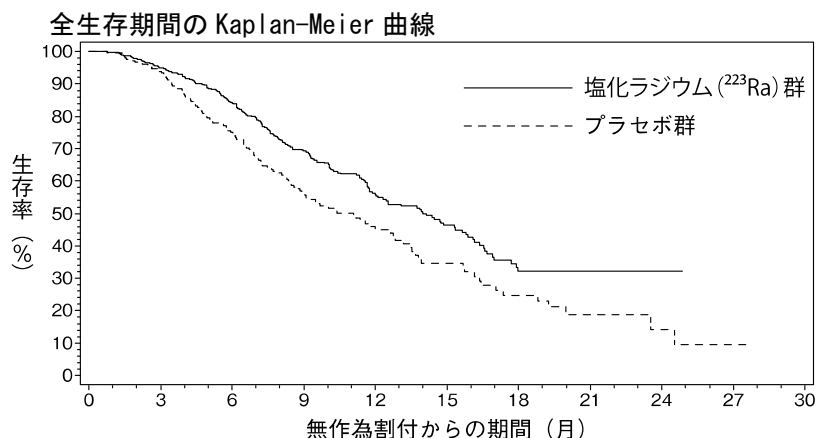
### 3-2. 臨床効果

#### (1) 国内第Ⅱ相試験（試験 16430）<sup>1)</sup>

ドセタキセル水和物に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>※1</sup>を対象に、標準的治療<sup>※2</sup>との併用で、本剤 55kBq/kg を 4 週間間隔で 6 回投与する非盲検非対照試験を実施した。本剤が投与された 49 例において、主要評価項目である投与開始後 12 週時点における総 ALP のベースラインからの変化率の平均値 (95%信頼区間) は -19.3 (-28.0 ~ -10.7) % であった。

#### (2) 国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA 試験）<sup>2)</sup>

ドセタキセル水和物に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>※1</sup>を対象に、標準的治療<sup>※2</sup>との併用で、本剤 55kBq/kg 又はプラセボを 4 週間間隔で 6 回投与する二重盲検無作為化比較試験を実施した。主要評価項目である全生存期間 (OS) の中間解析 (本剤群 541 例、プラセボ群 268 例) において、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められた [中央値 (95%信頼区間) : 本剤群 14.0 (12.0 ~ 15.8) カ月、プラセボ群 11.1 (8.8 ~ 12.9) カ月、ハザード比 (95%信頼区間) : 0.681 (0.542 ~ 0.857), p=0.00096 (層別 log-rank 検定), 2010 年 10 月 14 日データカットオフ]。



塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) 群	541	450	329	208	115	70	28	14	3	0	0
プラセボ群	268	218	146	86	47	27	15	7	3	1	0

※1: 内臓転移又は短径 3cm を超えるリンパ節腫脹のある患者、クローン病又は潰瘍性大腸炎の患者、半身外部放射線治療歴のある患者、切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫のある患者は除外した。

※2: 局所的な外部放射線治療、鎮痛剤、コルチコステロイド製剤、LH-RH アゴニスト製剤、LH-RH アンタゴニスト製剤、抗アンドロゲン製剤、エストロゲン製剤、ビスホスホネート製剤、デノスマブ (遺伝子組換え) 等。なお、デノスマブ (遺伝子組換え) は国内第Ⅱ相試験でのみ併用が許容された。

### 3-3. 臨床薬理試験

#### (1) 忍容性試験

##### ■単回投与/反復投与

国内第Ⅰ相試験 (試験 15354)<sup>3)</sup> では、日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) 55kBq/kg (コホート 1) 又は 110kBq/kg (コホート 2) を各 3 例に単回投与した。オプションとして、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) 55kBq/kg を 4 週毎に総投与量 330kBq/kg まで投与することを可能とした。また、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) 55kBq/kg を 4 週毎に 6 回投与する拡大コホートに 13 例を組入れた。用量制限毒性は単回投与後 28 日間の期間内に認められなかった。有害事象として貧血、嘔吐、体重減少などが認められたが、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

## (2) QT/QTc評価試験<sup>4)</sup>

日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（試験15354）において安全性評価項目として、各サイクルの第1日及び追跡調査期間の最終投与12週後又は投与中止時における12誘導心電図を評価した。その結果、得られた心電図データに塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）55kBq/kg投与によるQTc間隔の有意な延長又は催不整脈作用を示唆するエビデンスは認められず、他の心電図パラメータにも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA試験）のサブスタディ（29例対象）において、PR間隔、QRS間隔、心拍数、QT間隔、QTc間隔及び心電図波形の評価を行った。その結果、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）55kBq/kg投与によるQTc間隔の延長を示唆する所見は認められなかった。その他の心電図パラメータにも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

## 3-4. 探索的試験

### (1) 国外第Ⅰ相臨床試験（試験ATI-BC-1）<sup>5)</sup>

多施設共同、非盲検、用量漸増試験として、骨転移を有する、前立腺癌患者（21例）及び乳癌患者（10例）を対象に、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）の51kBq/kg～最高276kBq/kgまでの単回投与時の忍容性、及び55kBq/kgを3週間毎に5回反復投与時並びに138kBq/kgを6週間毎に2回反復投与時（いずれも総投与量276kBq/kg）の忍容性を検討した。

用量制限毒性は認められず、軽度から中等度の一過性の骨髄抑制がみられた。薬物動態評価において、放射能は速やかに血中から消失し、検討した用量範囲において薬物動態はおおむね線形であることが示唆された。有効性評価においては、疼痛緩和効果は50%を超える患者で認められた。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

### (2) 国内第Ⅱ相試験（試験16430）<sup>1)</sup>

〔「Ⅴ. 治療に関する項目-3-2. 臨床効果（1）」の項参照〕

試験の目的	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、塩化ラジウム（ <sup>223</sup> Ra）の有効性及び安全性を検討。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験
対象	骨転移を有する日本人の症候性CRPC患者49例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・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）</li><li>・組織学的又は細胞学的に診断された前立腺癌</li><li>・内科的又は外科的な去勢（テストステロン50ng/dL以下）</li><li>・PSAが5ng/mL以上で2回連続して増加</li><li>・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ヵ所以上の骨転移あり</li><li>・投与開始後6ヵ月以内に抗がん化学療法実施の予定なし</li><li>・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）、又は投与開始前12週間以内に外部放射線療法を受けたもの</li><li>・20歳以上、ECOG-PSが0～2等</li></ul>

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与期間中に抗がん化学療法を予定しているもの</li> <li>・半身外部放射線療法を受けたもの</li> <li>・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 などによる全身放射線療法を受けたもの</li> <li>・過去にラジウム 223 による治療を受けたもの</li> <li>・臓器転移、又は転移性脳腫瘍あり</li> <li>・リンパ節転移の短径が 3 cm 超</li> <li>・脊髄圧迫の可能性のある又は既に認められるもの 等</li> </ul>
試験方法	塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) (体重 1kg あたり 55kBq) を 4 週毎に計 6 回静脈内投与
評価項目	<p>主要評価項目：第 12 週におけるベースラインからの総 ALP の変化率</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終投与後 4 週の来院時におけるベースラインからの総 ALP の変化率</li> <li>・第 12 週及び最終投与後 4 週の来院時におけるベースラインからの骨型 ALP の変化率</li> <li>・各評価時点におけるベースラインからの血清中骨代謝マーカーの変化率</li> <li>・第 12 週及び最終投与後 4 週の来院時における総 ALP 及び骨型 ALP の正常化率</li> <li>・総 ALP 及び骨型 ALP の奏効率</li> <li>・PSA が増悪するまでの期間</li> <li>・全生存期間 等</li> </ul>

ALP：アルカリホスファターゼ、PSA：前立腺特異抗原

#### a) 有効性の結果

##### ■総ALPの第12週におけるベースラインからの変化率

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、事前に規定した規準 (95%CIの上限值が0を下回る) を満たした。国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA試験)<sup>2)</sup> の結果と一貫性が示された。

\*欠測値はLOCF法を用いて直前の測定値で補完した。

平均±SD	中央値	95%CI
-19.3±30.1%	-23.5%	[-28.0%, -10.7%]

SD:標準偏差、CI:信頼区間

##### ■総ALPに対する効果

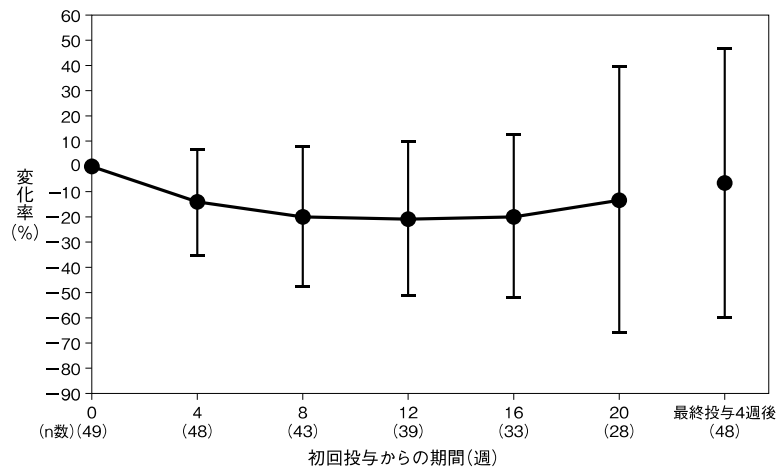
###### ①総ALPの変化率の推移

最終投与後4週の来院時における総ALPのベースラインからの変化率\*の平均値は-1.9% (95%CI：-19.7%~15.8%) であった。

\*欠測値はLOCF法を用いて直前の測定値で補完した。

総ALPのベースラインからの変化率 (平均値±SD) は、第12週時まで経時的に低下し続け (-20.8±30.4%)、第16週時はほぼ同様に推移し (-19.9±32.2%)、第20週時は-13.4±52.7%であった。

総ALPのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）



## ②総ALPの正常化率及び奏効率

総ALPの正常化率\*は、第12週で23.1%（6/26例）、最終投与後4週の来院時で7.7%（2/26例）であった。

総ALPが30%以上及び50%以上の減少を示した患者\*\*数は、第12週ではそれぞれ15例（30.6%）及び5例（10.2%）であり、最終投与後4週の来院時ではそれぞれ11例（22.4%）及び4例（8.2%）であった。

\* ベースラインの測定値が基準値上限を超えていた患者のみを対象とした。

\*\* ベースラインと比較して30%及び50%以上減少した患者。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。

## ■骨形成マーカー<骨型ALP及びPINP（I型プロコラーゲン-N-プロペプチド）>に対する効果

### ①骨型ALP及びPINPの変化率の推移

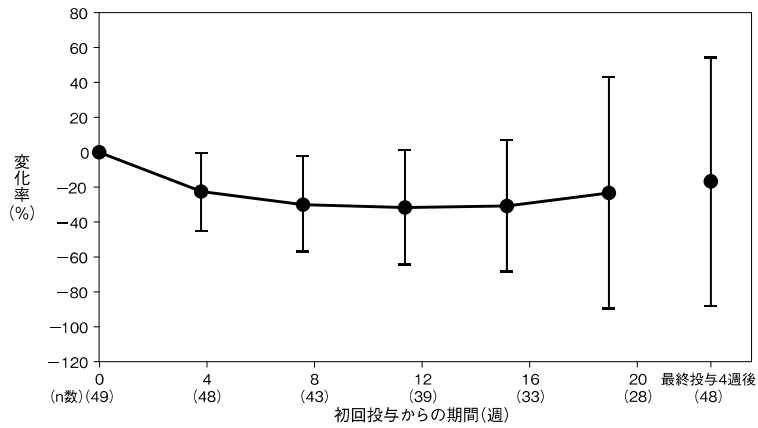
骨型ALPのベースラインからの変化率\*の平均値は、第12週で-29.4%（95%CI：-38.7%～-20.1%）、最終投与後4週の来院時で-10.4%（95%CI：-34.3%～13.6%）であった。

\* 欠測値はLOCF法を用いて直前の測定値で補完した。

骨型ALPのベースラインからの変化率（平均値±SD）は、第12週時まで経時的に低下し続け、総ALPと同様の推移を示した。第12週時（-31.2±33.0%）と第16週時（-30.7±37.7%）はほぼ同様で、第20週時は-23.2±66.9%であった。

一方、PINPの変化率の平均値は、投与期間を通じてわずかに増大し、第20週が31.3±117.3%と最も大きかった。

骨型ALPのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）



## ②骨型ALPの正常化率及び奏効率

骨型ALPの正常化率\*は、第12週で33.3%（10/30例）、最終投与後4週の来院時で23.3%（7/30例）であった。

骨型ALPが30%以上及び50%以上の減少を示した患者\*\*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、最終投与後4週の来院時にはそれぞれ15例（30.6%）及び7例（14.3%）であった。

\*ベースラインの測定値が基準値上限を超えていた患者のみを対象とした。

\*\*ベースラインと比較して30%及び50%以上減少した患者。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。

## ■血清中骨吸収マーカー<CTX-I（I型コラーゲン架橋C-テロペプチド）及びICTP（I型コラーゲンC末端テロペプチド）>の変化率の推移

### ①CTX-Iの変化率の推移

CTX-Iのベースラインからの変化率の平均値は、投与期間を通じて正の値で、第8週（平均値±SD：23.3±80.9%）が最も大きかった。

### ②ICTPの変化率の推移

ICTPのベースラインからの変化率の平均値は、投与期間を通じて経時的に増大し、第20週では34.1±61.3%であった。

## ■PSAに対する効果

### ①PSAの増悪までの期間

PSAの増悪がみられた患者数は、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患者が少なかったため算出できなかった。

### ②PSAの変化率

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）、最終投与後4週の来院時で280.5%（95%CI：136.7～424.4）であった。

### ③PSAの奏効率

第12週にPSAが30%以上及び50%以上の減少を示した患者\*数は、それぞれ3例（6.1%）及び2例（4.1%）であった。

最終投与後4週の来院時にPSAが30%以上及び50%以上の減少を示した患者\*

数は、それぞれ4例（8.2%）及び3例（6.1%）であった。

\*ベースラインと比較して30%及び50%以上減少した患者。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。

#### ■全生存期間

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。

#### b) 安全性の結果

49例中27例（55.1%）に副作用が認められた。

主な副作用の発現例数（発現率）は、貧血15例（30.6%）、リンパ球減少12例（24.5%）及び血小板減少6例（12.2%）、悪心5例（10.2%）及び下痢5例（10.2%）であった。

### 3-5. 検証的試験

#### (1) 無作為並行用量反応試験

（無作為化二重盲検用量反応試験・無作為化二重盲検用量検討試験）

2つの国外第Ⅱ相試験（BC1-03及びBC1-04）において、骨型ALP及びPSAについての用量反応性を検討したところ、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）は55kBq/kg以上の用量で同程度の結果が得られた。

ALP：アルカリホスファターゼ、PSA：前立腺特異抗原

#### 国外第Ⅱ相試験（試験BC1-03）<sup>6)</sup>

多施設共同、無作為化、二重盲検、用量反応、第Ⅱ相試験として、有痛性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者100例を対象に、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）単回投与時の用量反応性を検討した。

6kBq/kg群、28kBq/kg群、55kBq/kg群及び110kBq/kg群に無作為に割付け、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）を単回投与した。

骨型ALP変化率（平均値）は、高用量の2群でベースラインからの減少を認めた。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回 55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

#### 国外第Ⅱ相試験（試験BC1-04）<sup>7)</sup>

多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、用量検討、第Ⅱ相試験として、骨転移を有する非症候性又は症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者122例を対象に、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）反復投与時の用量反応性を検討した。

28kBq/kg群、55kBq/kg群及び88kBq/kg群に無作為に割付け、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）は6週毎に3回投与された（3回とも同一用量を投与）。

PSA奏効率は用量の増加に伴い高くなり、用量反応性が認められた。

また、骨型ALP奏効率にも用量反応性が認められ、投与群間の比較では、骨型ALP奏効率に、28kBq/kg群と55kBq/kg群間及び28kBq/kg群と88kBq/kg群間で統計学的に有意な差が認められた。55kBq/kg群と88kBq/kg群間には有意差は認められなかった。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回 55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

## (2) 比較試験

国外第Ⅲ相試験(ALSYMPCA試験)<sup>2)</sup>

試験の目的	骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象に、標準的治療（BSoC）*の併用下で塩化ラジウム（ <sup>223</sup> Ra）又はプラセボを投与し、全生存期間（OS）を有効性主要評価項目として塩化ラジウム（ <sup>223</sup> Ra）の有効性をプラセボと比較検討。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、反復投与、多施設共同、第Ⅲ相試験
対象	骨転移を有する症候性の CRPC 患者 921 例 ( <sup>223</sup> Ra 群：614 例、プラセボ群：307 例)
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織学的又は細胞学的に確認された前立腺癌</li> <li>・去勢抵抗性を持つ <ul style="list-style-type: none"> <li>－血清テストステロン<math>\leq</math>50ng/dL (1.7nmol/L)</li> <li>－両側精巣摘出又は試験期間中にアンドロゲン除去療法を維持</li> <li>－血清 PSA の増悪（1 週間以上間隔をあけた測定で PSA が過去の基準値から 2 回連続の増加）</li> </ul> </li> <li>・血清 PSA<math>\geq</math>5ng/mL</li> <li>・過去 12 週間以内の骨シンチグラフィにおいて、多発骨転移（2 ヶ所以上のホットスポット）が認められたもの</li> <li>・今後 6 ヶ月以内に細胞傷害性化学療法実施の予定なし</li> <li>・過去 12 週間以内に骨痛に対して定期的な（頓用ではない）鎮痛剤の投与、又は EBRT を受けたもの</li> <li>・18 歳以上、ECOG-PS が 0～2 等</li> </ul>
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ドセタキセルの治療に適合し、ドセタキセル治療を受ける意思があり、ドセタキセルの治療が可能であるなど、ドセタキセルの初回治療が可能なる患者</li> <li>・投与期間中に細胞傷害性化学療法投与を予定している</li> <li>・半身外部放射線療法を受けたもの</li> <li>・過去 24 週間以内に骨転移治療のためにストロンチウム 89 などの放射性同位元素の全身投与を受けたもの</li> <li>・塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）の治療を受けたもの</li> <li>・臓器転移の既往歴がある、又は過去 8 週間以内に腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）又は胸部 X 線検査によって臓器転移が認められたもの</li> <li>・短径で 3cm を超える悪性のリンパ節腫脹があるもの</li> <li>・切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫を有する 等</li> </ul>
試験方法	3 つの 2 値変数（総 ALP：220U/L 未満又は以上、ビスホスホネート併用の有無、ドセタキセル治療歴の有無）を層として、患者を <sup>223</sup> Ra 群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割付けた。 <sup>223</sup> Ra 群：1 回 55kBq/kg を 4 週間毎に 6 回、静脈内投与 プラセボ群：生理食塩液を 4 週間毎に 6 回、静脈内投与
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>OS：無作為割付け日から死亡日までの期間</p> <p>主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・総 ALP の増悪までの期間</li> <li>・総 ALP の奏効及び正常化</li> <li>・骨関連事象（SSE）**の初回発現までの期間</li> <li>・PSA の増悪までの期間</li> </ul>

\*標準的治療（BSoC）としては、局所的な外部放射線療法（EBRT）、コルチコステロイド、エストロゲン、抗アンドロゲン薬、エストラムスチン、ケトコナゾールなどが含まれた。

\*\*SSE の定義：骨症状緩和のための EBRT 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

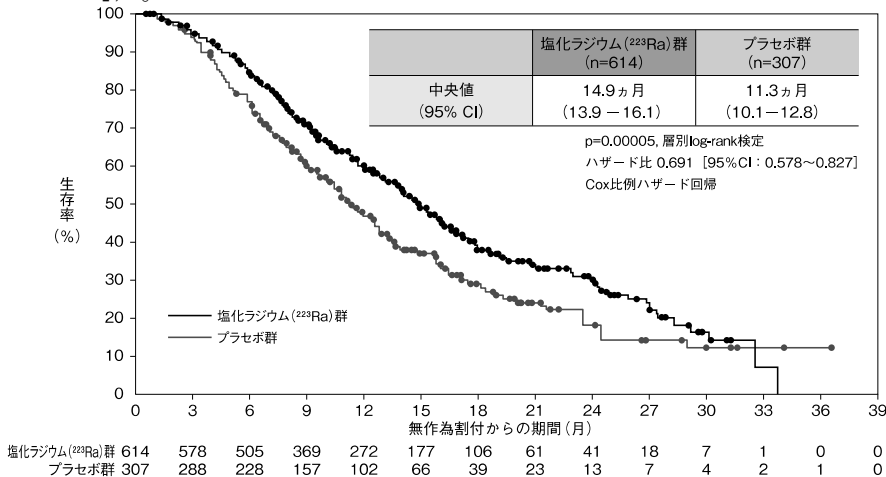
**a) 中間解析の結果**

「V. 治療に関する項目-3-2. 臨床効果 (2)」の項参照

**b) 有効性の結果**

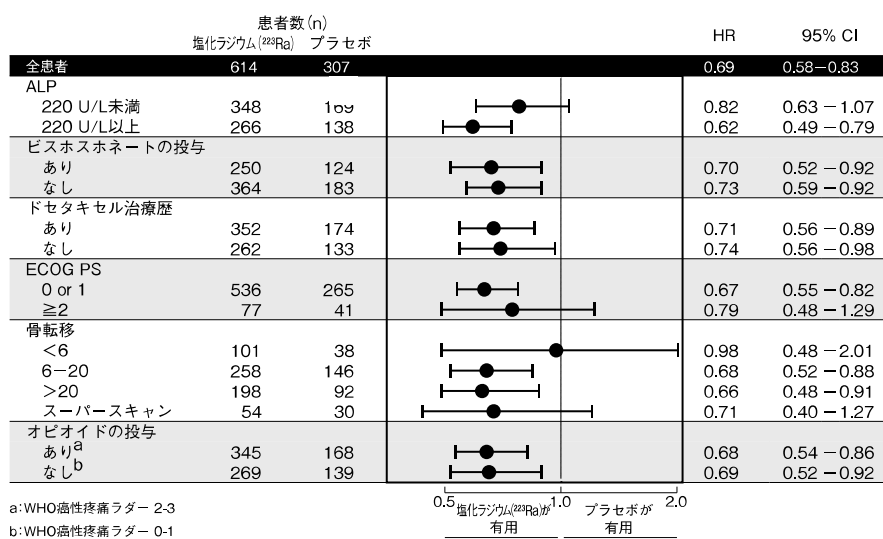
■全生存期間 (OS)

OS中央値は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群で14.9ヵ月であり、プラセボ群の11.3ヵ月に比べて有意に延長した ( $p=0.00005$ 、ハザード比0.691[95%CI : 0.578~0.827])。



**全生存期間の部分集団解析**

ドセタキセルの治療歴の有無、ビスホスホネート併用の有無等にかかわらず、すべての部分集団において、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群の一貫した有用性が示唆された。



■総ALPの増悪までの期間

総ALPの増悪までの期間中央値は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群で7.4ヵ月であり、プラセボ群の3.8ヵ月と比べて有意な延長が認められた ( $p<0.00001$ 、ハザード比 : 0.170[95%CI : 0.131~0.220])。

■総ALPの奏効及び正常化

第12週の総ALPは、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群ではベースラインと比較して減少し、プラセボ群では増加した (変化率の平均値 : 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群[497例] : -32.2%、プラセボ群[211例] : 37.2%、 $p<0.001$ )。



第12週に総ALPの30%以上又は50%以上の減少を示した患者\*の割合は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群 (それぞれ46.9% [233/497例]、27.2% [135/497例]) でプラセボ群 (それぞれ3.3% [7/211例]、0.9% [2/211例]) に比べて高かった ( $p < 0.001$ )。

第12週に総ALPが正常化した患者の割合\*\*は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群では34.0% (109/321例) であったのに対し、プラセボ群では1.4% (2/140例) であった ( $p < 0.001$ )。

\* 総ALPがベースラインから30%又は50%以上減少し、約4週以降の2回目の測定値でも確認できた患者。

\*\* ベースラインの測定値が基準値上限を超えていた患者のみを対象とした。

#### ■ 骨関連事象 (SSE) の初回発現までの期間

SSEの初回発現までの期間中央値は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群で15.6ヵ月であり、プラセボ群の8.1ヵ月と比べて有意に延長した ( $p = 0.00004$ 、ハザード比 : 0.624 [95%CI : 0.497~0.783])。

#### ■ PSAの増悪までの期間

PSAの増悪までの期間中央値は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群で3.6ヵ月であり、プラセボ群3.4ヵ月と比べて有意に延長した ( $p < 0.00001$ 、ハザード比 : 0.643 [95%CI : 0.539~0.768])。

#### c) 安全性の結果

安全性解析対象例は901例 (塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群 : 600例、プラセボ群 : 301例) であった。

副作用は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群で600例中386例 (64.3%)、プラセボ群で301例中170例 (56.5%) に認められた。

主なものは悪心 [塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群 : 20.8% (125例)、プラセボ群 : 15.6% (47例)]、貧血 [18.3% (110例)、17.3% (52例)]、下痢 [16.7% (100例)、7.6% (23例)]、骨痛 [15.8% (95例)、16.9% (51例)] 及び疲労 [12.2% (73例)、10.3% (31例)] であった。

#### (3) 安全性試験 (長期投与試験及び薬物依存性試験)

該当資料なし

#### (4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### 3-6. 治療的使用

#### (1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない

#### (2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

2-1. 作用部位・  
作用機序

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の活性本体であるラジウム223は、カルシウムに類似した性質を有しており、骨転移巣のように骨代謝が亢進している部位に集積し、高エネルギーのアルファ線を放出することにより、近接する腫瘍細胞等に対してDNA二重鎖切断等を誘発し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>8-10)</sup>。

2-2. 薬効を裏付ける  
試験成績

### (1) 腫瘍細胞に対する作用 (*in vitro*)

腫瘍細胞における塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の殺細胞作用を検討した。

#### 1) 吸収線量依存性<sup>11)</sup>

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 曝露後の子宮頸癌細胞のコロニー生存率は、細胞吸収線量 (0.06~1.3Gy) に依存して低下したことから、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) から放出されるアルファ線による殺細胞作用が示された。(詳細データ省略)

[試験方法] NHIK3025 細胞 (子宮頸癌) を、放射能濃度 1~28kBq/mL (細胞吸収線量率は 0.009~0.217Gy/h) の塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) を含む培養液中で 1~24 時間培養した後、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) を含まない通常の培地に交換し、更に 10~14 日間培養後、コロニー生存率を算出し、殺細胞作用を検討した。

#### 2) 細胞増殖期依存性<sup>12)</sup>

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の殺細胞作用は細胞の増殖期/非増殖期に依存しないことが示唆された。

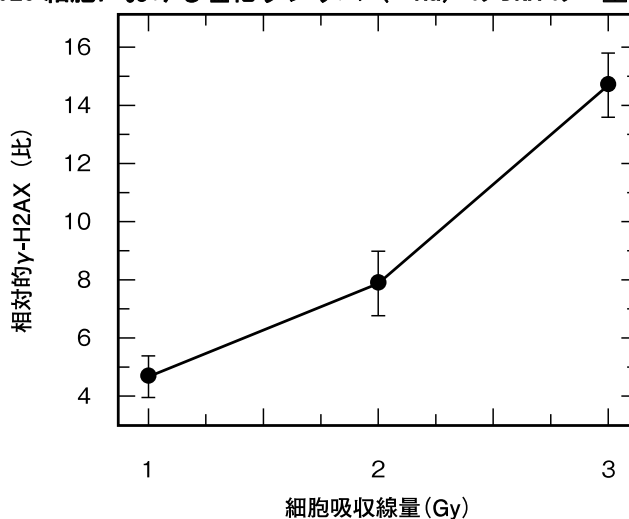
細胞吸収線量	コロニー生存率 (平均値±SE)	
	対数増殖期細胞	非対数増殖期細胞
0.42Gy	0.224±0.036	0.207±0.023
1.04Gy	0.012±0.011	0.021±0.006

[試験方法] 細胞の増殖期/非増殖期での殺細胞作用の違いを検討するため、対数増殖期もしくは非対数増殖期の NHIK3025 細胞 (子宮頸癌) を用い、細胞吸収線量として 0.42 及び 1.04Gy に相当する濃度の塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) に 24 時間曝露し、コロニー生存率を測定した。

### 3) DNA 分子二重鎖切断誘発作用<sup>10)</sup>

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) は、細胞吸収線量依存的に DNA の二重鎖切断を誘発することが示された。

#### NHIK3025 細胞における塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の DNA の二重鎖切断誘発作用



[試験方法] 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) による DNA 分子の二重鎖切断誘発作用を検討するため、NHIK3025 細胞 (子宮頸癌) を、1、2 及び 3Gy の細胞吸収線量に相当する塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) で 4 時間処理した。細胞を fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識した抗リン酸化ヒストン H2AX ( $\gamma$ -H2AX) 又は陰性対照抗体の FITC 標識抗マウス IgG 抗体で染色した。その後 Fluorescence activated cell sorting (FACS) により、二重鎖切断に伴って生じる  $\gamma$ -H2AX のシグナルを解析した。

### 4) 細胞周期に対する作用及び細胞周期依存性<sup>13)</sup>

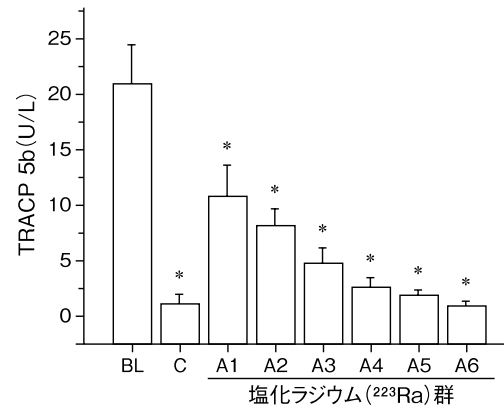
どの処理条件においても、おおむね細胞吸収線量に依存して G2/M 期の割合が高くなっていることから、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の曝露により子宮頸癌細胞は G2/M 期で停止することが示唆された。また、コロニー生存率は細胞周期に依存せずほぼ一定であったことから、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の殺細胞作用は、細胞周期に依存しないことが示唆された。(詳細データ省略)

[試験方法] 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の細胞周期に及ぼす影響を検討するため、NHIK3025 細胞 (子宮頸癌) を用い、0.009~0.043Gy/h で 6、12 及び 24 時間、又は 0.09~0.2Gy/h で 1、2、3 及び 6 時間塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) に曝露後、核染色色素 propidium iodide で染色し Fluorescence activated cell sorting (FACS) を用いて細胞の DNA 量から細胞周期の分布を解析した。また、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の殺細胞作用の細胞周期の違いによる影響を検討するため、細胞周期を同調させた NHIK3025 細胞を異なる細胞周期ステージで、それぞれ 0.48Gy/h の塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) に 1 時間曝露し、コロニー生存率を測定した。

## (2) 破骨細胞の分化及び活性に対する作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) は、破骨細胞前駆細胞の分化を濃度依存的に阻害した。一方、破骨細胞活性には影響を及ぼさなかった。

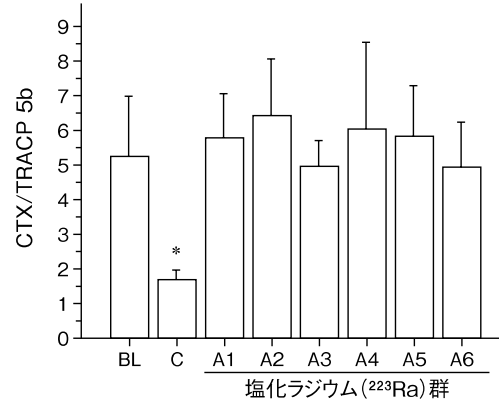
### 塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の破骨細胞分化に対する作用



BL : ベースライン群、C: 対照群、A1:55Bq/mL、A2:110Bq/mL、A3:221Bq/mL、A4:442Bq/mL、A5:884Bq/mL、A6:1,768Bq/mL、  
平均値±SD (n=8)、\*:p<0.001 (ANOVA and Dunnett's test, vs BL)

[試験方法] 破骨細胞はヒト骨髄CD34+前駆細胞を用い、骨スライス上で各種濃度の塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) を加えた培地で7日間培養後、培養上清を回収し、TRACP 5b (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b : 骨代謝において骨吸収を行う破骨細胞から分泌される酵素) を測定した。陽性対照として破骨細胞分化抑制因子Osteoprotegerinを添加した。

### 塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の破骨細胞活性に対する作用



BL : ベースライン群、C: 対照群、A1:55Bq/mL、A2:110Bq/mL、A3:221Bq/mL、A4:442Bq/mL、A5:884Bq/mL、A6:1,768Bq/mL、  
平均値±SD(n=8)、\*:p<0.001(ANOVA and Dunnett's test, vs BL)

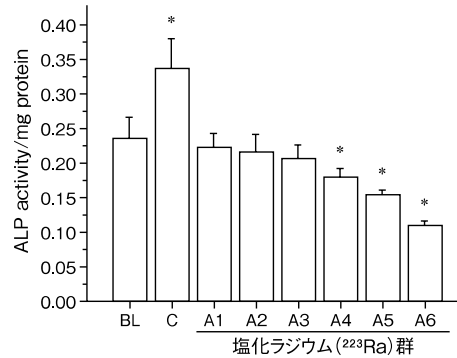
[試験方法] ヒト骨髄CD34+前駆細胞を用い、骨スライス上で7日間培養し破骨細胞分化が完了した後、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) を加え、更に3日間培養した。7日目の培養上清のTRACP 5bと10日目の培養上清のCTX (type I collagen cross-linked C-telopeptide : 骨吸収時に破骨細胞が骨基質であるI型コラーゲンを分解する際に放出する産物) を測定し、CTX/TRACP 5bを算出した。陽性対照としてシステインプロテアーゼ阻害剤であるB64を添加した。

### (3) 骨芽細胞の分化及び活性に対する作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) は骨芽細胞分化を濃度依存的に阻害した。

また塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) が低濃度では、軽度に骨芽細胞活性を活性化し、高濃度では骨芽細胞活性を阻害した。

#### 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の骨芽細胞分化に対する作用

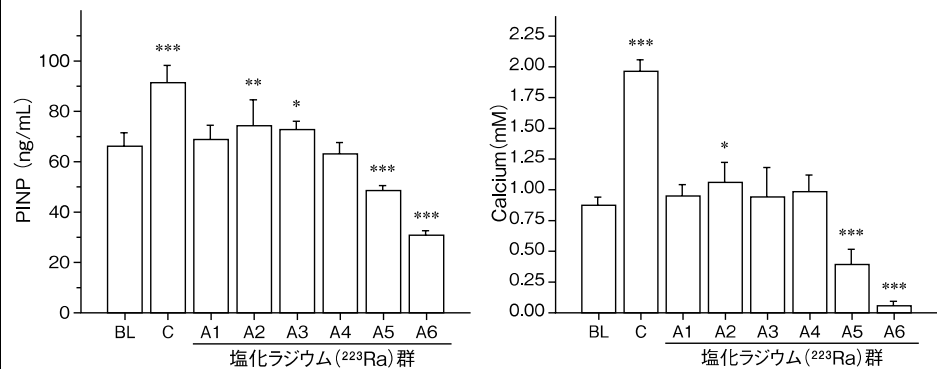


BL : ベースライン群、C : 対照群、A1 : 55Bq/mL、A2 : 110Bq/mL、A3 : 221Bq/mL、A4 : 442Bq/mL、A5 : 884Bq/mL、A6 : 1,768Bq/mL

平均値±SD (n=8)、\*:p<0.001 (ANOVA and Dunnett's test, vs BL)

[試験方法] マウス前骨芽細胞株KS483を用い、アスコルビン酸、 $\beta$ -glycerophosphate及び各種濃度の塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) を加えた培地で8日間培養後、骨芽細胞分化の指標として細胞のALP活性を測定した。陽性対照として骨芽細胞の分化及び活性を刺激する17 $\beta$ -estradiolを添加した。

#### 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の骨芽細胞活性に対する作用



BL : ベースライン群、C : 対照群、A1 : 55Bq/mL、A2 : 110Bq/mL、A3 : 221Bq/mL、A4 : 442Bq/mL、A5 : 884Bq/mL、A6 : 1,768Bq/mL

平均値±SD (n=8)、\*:p<0.05, \*\*:p<0.01, \*\*\*:p<0.001 (ANOVA and Dunnett's test, vs BL)

[試験方法] マウス前骨芽細胞株KS483を用い、アスコルビン酸、 $\beta$ -glycerophosphate及び各種濃度の塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) を加えた培地で11日間培養後、PINP (N-terminal propeptide of type I procollagen) を測定し、13日間培養後にカルシウムを測定し、骨芽細胞活性に対する作用を検討した。陽性対照として17 $\beta$ -estradiolを添加した。

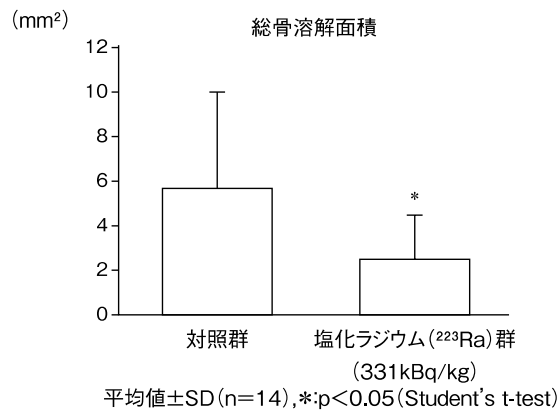
#### (4) 乳癌骨転移マウスモデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)<sup>16)</sup>

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群では対照群に比し総骨溶解面積及び全腫瘍量の有意な減少が認められた。

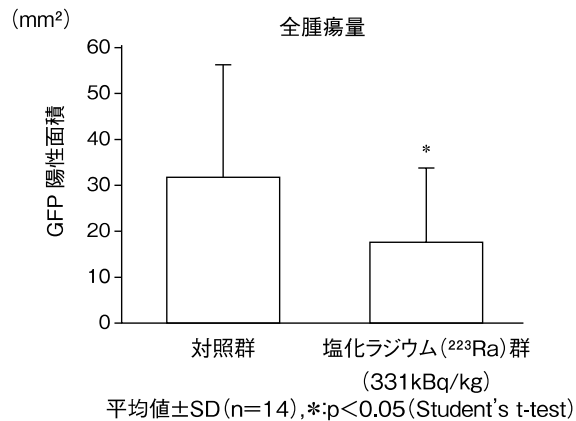
腫瘍/骨境界面の組織学的評価では、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群で破骨細胞数の有意な減少が認められた。一方、骨芽細胞数には変化は認められなかった。無麻痺生存期間は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群で有意な延長が認められた。

[試験方法] ノードマウスにGFP (Green Fluorescent Protein) を安定導入したヒト乳癌細胞株MDA-MB-231 (SA) を投与して、蛍光イメージング及びX線により骨転移の形成を確認した乳癌骨転移モデルを作製した。塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 331kBq/kgを腫瘍細胞移植15もしくは16日後に単回静脈内投与し抗腫瘍効果を検討した。対照は、クエン酸ナトリウムを投与した。

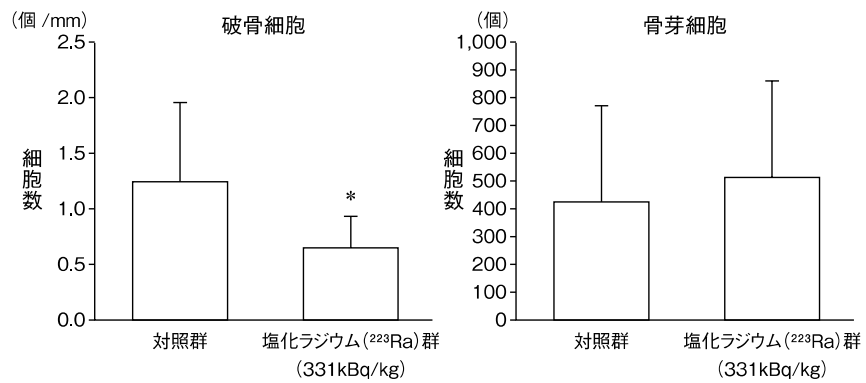
#### 乳癌骨転移マウスモデルにおける塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の総骨溶解面積 (X線評価) に対する作用



#### 乳癌骨転移マウスモデルにおける塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の全腫瘍量 (蛍光分析) に対する作用

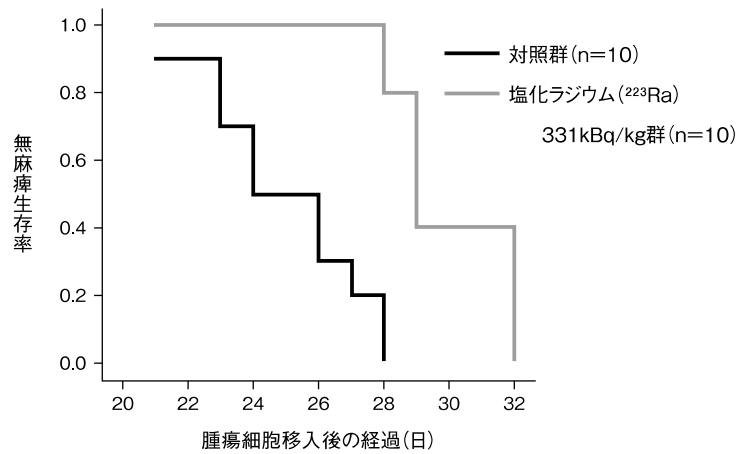


乳癌骨転移マウスモデルにおける塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の破骨細胞数及び骨芽細胞数への影響



平均値±SD (n=14), \*:p<0.01 (Student's t-test)

乳癌骨転移マウスモデルにおける塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の無麻痺生存期間に対する作用



(p<0.001:Log-Rank test, vs対照群)

(無麻痺生存期間中央値: 塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 群29日、対照群25日)

2-3. 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

1-1. 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2. 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

1-3. 臨床試験で確認された血中濃度

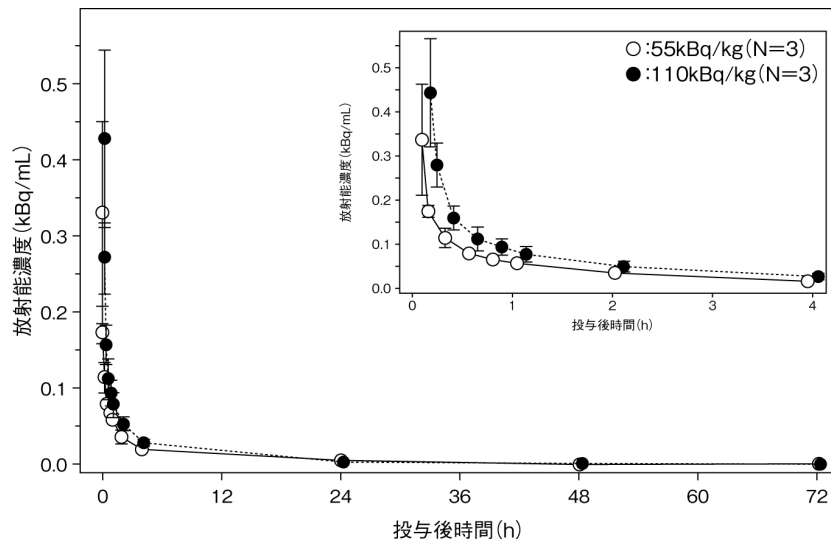
(1) 単回投与時の血中濃度<国内第 I 相試験 (試験15354) ><sup>3)</sup>

日本人の去勢抵抗性前立腺癌患者に、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 55kBq/kg 又は 110kBq/kg を単回投与した。

血中放射能濃度\*は投与直後に速やかに減少した。薬物動態におおむね用量比例性が認められた。

\*放射能濃度はラジウム 223 とその子孫核種から放出された放射能を合わせた値とした。

**塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 単回投与後の血中放射能濃度推移 (算術平均値±標準偏差)**



**塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 単回投与後の血液中放射能の薬物動態学的パラメータ**

投与量	55kBq/kg (n=3)	110kBq/kg (n=3)
AUC (kBq·h/mL)	0.674 (13.9)	0.812 (21.2)
$C_{\max}$ (kBq/mL)	0.323 (35.6)	0.425 (28.3)
$t_{1/2}$ (h)	18.8 (19.7)	15.4 (53.3)
$V_{ss}$ (L)	123 (16.8)	137 (38.0)
CL (L/h)	5.99 (15.3)	8.17 (21.2)

幾何平均値 (幾何CV%)

AUC : 血中放射能濃度-時間曲線下面積、 $C_{\max}$  : 最高血中濃度、 $t_{1/2}$  : 消失半減期、 $V_{ss}$  : 定常状態の分布容積、CL : クリアランス

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。



(2) 反復投与時の血中濃度<国外第 I 相試験 (試験 BC1-05) ><sup>17)</sup>

非日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者 6 例に、6 週毎に塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) 110kBq/kg を 2 回投与した。

反復投与による塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の薬物動態への影響は認められず、蓄積性は臨床的に問題にならなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1 回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

1-4. 中毒域	該当資料なし
1-5. 食事・併用薬の影響	該当資料なし
1-6. 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1. 解析方法	ノンコンパートメントモデル解析
2-2. 吸収速度定数	該当しない
2-3. バイオアベイラビリティ	該当しない
2-4. 消失速度定数	該当資料なし
2-5. クリアランス	「VII. 薬物動態に関する項目-1-3. 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
2-6. 分布容積	「VII. 薬物動態に関する項目-1-3. 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
2-7. 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当しない
4. 分布	
4-1. 血液-脳関門通過性	該当資料なし

4-2. 血液—  
胎盤関門通過性

該当資料なし

4-3. 乳汁への移行性

該当資料なし

4-4. 髄液への移行性

該当資料なし

4-5. その他の組織への  
移行性

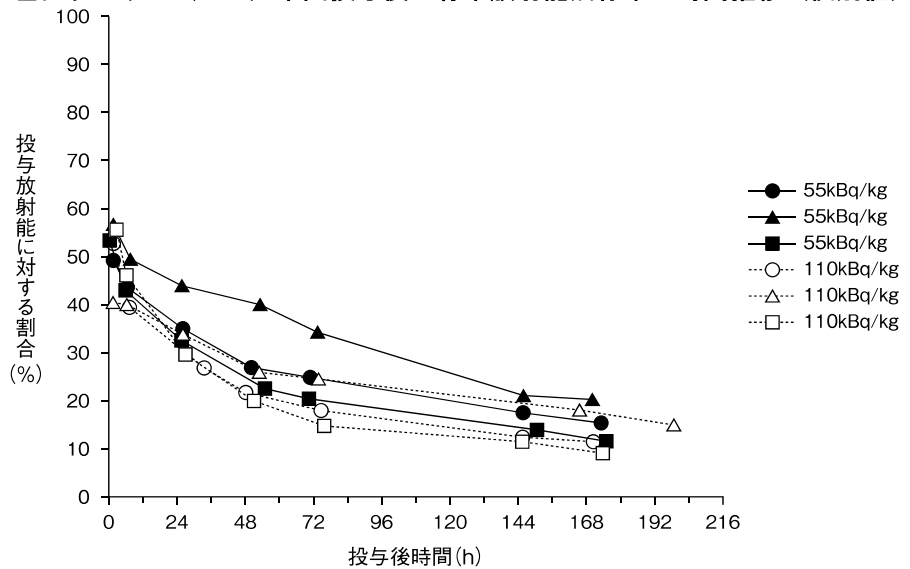
<国内第 I 相試験 (試験15354) ><sup>3)</sup>

日本人の去勢抵抗性前立腺癌患者 6 例に、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 55kBq/kg 及び 110kBq/kg を単回投与した。

骨への放射能の取り込みは投与 2 時間後までに最大となり、骨中放射能の投与放射能に対する割合の平均値は 52%であった。腸管内放射能は投与 6 時間後に最大となり、投与放射能に対する割合の平均値は 64%であった。心臓、肝臓、腎臓、膀胱、脾臓等の臓器への特異的な取り込みは認められなかった。

なお、放射能はラジウム 223 とその子孫核種から放出された放射能を合わせた値とした。

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 単回投与後の骨中放射能残存率の時間推移 (個別値)



注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

**【吸収線量】**

日本人の去勢抵抗性前立腺癌患者4例に、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 55kBq/kg及び110kBq/kgを単回投与した場合の体内分布データから、MIRD法に基づき吸収線量を算出した。

臓器・組織	平均値 (mGy/MBq)	変動係数 (%)
骨形成細胞	761	17
赤色骨髄	91.6	17
大腸壁上部	24.4	41
大腸壁下部	18.8	44
全身	14.0	20
小腸壁	5.42	34
腎臓	2.00	17
肝臓	1.87	17
膀胱壁	1.54	84
心臓壁	0.954	34
卵巣	0.269	36
胆嚢壁	0.151	35
子宮	0.144	33
胃壁	0.0776	32
副腎	0.0637	20
筋肉	0.0606	25
膵臓	0.0605	26
脳	0.0498	17
脾臓	0.0440	26
精巣	0.0330	27
肺	1.17	—*
甲状腺	0.0319	17
皮膚	0.0313	21
胸腺	0.0224	17
胸部	0.0170	18

\*：肺における吸収線量はモデルから推定した平均血中放射能濃度推移に基づき算出したため、変動係数については計算できない。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

5. 代 謝

5-1. 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(ラジウム223は二価陽イオン( $^{223}\text{Ra}^{2+}$ )の放射性同位元素であり、アクチニウム系列の壊変により消失し、代謝は受けない。)

5-2. 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当しない

5-3. 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

5-4. 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

5-5. 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

6-1. 排泄部位及び経路

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 投与後のラジウム223の主要排泄経路は糞中排泄である<sup>3)</sup>。

6-2. 排泄率

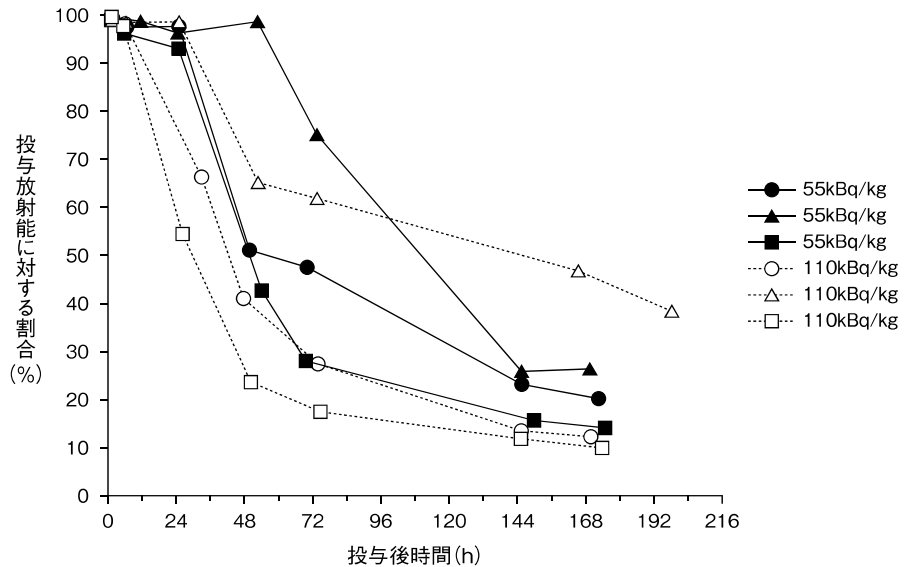
<国内第 I 相試験 (試験15354) ><sup>3)</sup>

日本人の去勢抵抗性前立腺癌患者各 3 例に、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 55kBq/kg 及び 110kBq/kg 単回投与 72 時間後の累積糞中排泄率の平均値はそれぞれ 56% 及び 71%、単回投与 48 時間後の累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ 1.5% 及び 0.3% であった。肝胆道系排泄は認められなかった。

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 55kBq/kg 及び 110kBq/kg 単回投与 7 日後の全身放射能の残存率の平均値は 22% であった。

なお、放射能はラジウム 223 とその子孫核種から放出された放射能を合わせた値とした。

塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 単回投与後の全身放射能残存率の時間推移 (個別値)



注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。」である。

6-3. 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### ■ 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

#### 【解説】

本剤は放射性医薬品であり、悪性腫瘍の患者が対象となるため、放射性医薬品の取扱いに関する適切な基準\*を満たし、かつ、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法及び放射線治療への十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用される必要がある。

また、本剤の有効性及び安全性は、試験で規定された背景を持つ患者を対象とした臨床試験でのみ確認されているので、患者選択にあたっては、添付文書「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適切に適応患者の選択を行うこと。

本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に、本剤の有効性及び安全性並びに放射線防護の必要性について十分に説明を行い、同意を得てから本剤による治療を開始すること。

現時点（販売開始時点）では、添付文書「使用上の注意」において、本剤の重大な副作用として「骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血、白血球減少、リンパ球減少、汎血球減少等）」を記載している。本剤の投与直前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行うこと。

\*：本剤（塩化ラジウム）に関する適正使用マニュアル（2016年発行）の安全管理編において、以下のような施設基準が掲載されている。

- 1) 本治療を実施する病院等は、関係法令に定める施設基準を満たし、かつ、法令上の使用に係る申請を終えていること。
- 2) 本治療を実施する病院等には、放射性医薬品等の放射線取扱いについて所定の研修を受け、十分な知識・経験を持つ医師及び診療放射線技師が常勤しており、かつ、泌尿器の腫瘍に関する治療について十分な知識・経験を持つ医師が勤務していること。
- 3) 本治療に関する放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者は、本マニュアルに規定する所定の教育・講習を受講していること。

（関係法令については「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-15. その他の注意」の項参照）

### 2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）

該当しない

3. 効能又は効果に  
関連する使用上の  
注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に  
関連する使用上の  
注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容と  
その理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- |   |
|---|
| <p>(1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) 炎症性腸疾患（クローン病, 潰瘍性大腸炎等）の患者 [本剤の主な排泄経路は糞中であるため, 症状を増悪させるおそれがある.]</p> |
|---|

**【解説】**

(1) 本剤の有効性及び安全性の評価に用いた国外第Ⅲ相臨床試験（ALSYMPCA 試験）では、プラセボ群と比較して本剤群で好中球減少症、血小板減少症、汎血球減少症等の発現頻度が高い傾向が認められている。本剤の投与に際し、骨髄抑制のある患者では骨髄抑制が増強されるおそれがあるので、患者の状態を十分に観察する等、慎重な対応を行うこと。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8-2. 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 55kBq/kg を単回投与した場合の72時間後の累積糞便中排泄率の平均値は56%であった。また、単回投与 48 時間後の累積尿中排泄率の平均値は 1.5%であった。なお、肝胆道系排泄は認められなかった。このように、本剤の主な排泄経路は糞中であることから、腸内における放射線曝露により炎症性腸疾患の症状を増悪させるおそれがある。炎症性腸疾患の患者に本剤を使用する場合は、リスク・ベネフィット評価を行った上で、慎重に投与すること。

なお、本剤の有効性及び安全性の評価に用いた ALSYMPCA 試験及び国内第Ⅱ相試験（試験 16430）では、クローン病及び潰瘍性大腸炎を有する患者は除外された。これらの患者における有効性及び安全性は検討されていない。

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 脊髄圧迫のある患者又は脊髄圧迫の可能性のある患者には、本剤投与前に適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤は放射性医薬品のため、本剤投与中及び投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (4) 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性<sup>注1)</sup>の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者において、アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン（国内未承認）/プレドニゾン併用投与時に本剤群ではプラセボ群と比較して、死亡率及び骨折の発現率が高い傾向が認められたことから、化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性<sup>注1)</sup>の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者に対する本剤とアピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾンの併用投与は推奨されない。〔「その他の注意」の項参照〕

注1) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) の項目の3（過去24時間で最悪の疼痛）のスコア（0～10）が0（無症候性）又は1～3（軽度症候性）

【解説】

- (1) 本剤の有効性及び安全性の評価に用いた国外第Ⅲ相臨床試験（ALSYMPCA試験）では、プラセボ群と比較して本剤群でグレード3以上の血球減少症（好中球減少症、血小板減少症、汎血球減少症等）の発現頻度が高い傾向が認められている（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8-4. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。本剤を用いた治療期間中は骨髄抑制に注意すること。本剤投与前に血液学的検査を行い、下表の基準を満たしていない場合は、本剤の投与を延期又は中止する等適切な処置を行うこと。患者の状態によっては、G-CSF 製剤の使用や輸血等を考慮すること。

投与基準

好中球数	≥1,000/ $\mu$ L
血小板数	≥50,000/ $\mu$ L
ヘモグロビン	≥8.0g/dL

処置等を行ったにもかかわらず、前回投与から6週間以内に上記の基準値まで回復しない場合は、投与を中止すること。前治療歴等から骨髄機能の予備能が低下している可能性がある場合は、リスク・ベネフィット評価を行った上で投与の可否を判断すること。

（「Ⅴ. 治療に関する項目-2.用法及び用量」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8-2. 重大な副作用と初期症状」の項参照）

- (2) 本剤は骨代謝が亢進している部位に集積する性質があることから、脊髄圧迫のある患者若しくは切迫状態にある患者に対しては脊髄圧迫の治療を優先すること。脊髄圧迫の可能性のある患者に対しては本剤の投与開始前又は各投与前に状態を確認し、必要に応じて脊髄圧迫の治療を行うこと。

- (3) 本剤は放射性医薬品であり、本剤が発する放射線により精子形成に潜在的な影響を及ぼす可能性があるため、本剤投与中及び投与後6ヵ月間は避妊を行うよう患者に指導すること。また、妊孕性に影響を及ぼす潜在的なリスクが否定できないことから、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (4) 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とし、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）/プレドニゾロンを併用した際の有効性及び安全性評価を目的とした多施設共同第Ⅲ相試験（ERA-223 試験）において、2017年11月、安全性の理由（本剤群においてプラセボ群と比較して死亡率及び骨折の発現率が高い）により独立データモニタリング委員会（IDMC）は本試験の早期の盲検解除を行うよう勧告し、バイエル社は本試験の盲検解除を行った。その結果、本剤群ではプラセボ群と比較して、死亡率（本剤群38.5%、プラセボ群35.5%）及び骨折の発現率（本剤群28.6%、プラセボ群11.4%）が高い傾向が認められたことから、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に対する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の注意喚起を「重要な基本的注意」の項に追記した。

## 7. 相互作用

### 7-1. 併用禁忌とその理由

該当しない

### 7-2. 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### 8-1. 副作用の概要

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された49例中27例（55.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血15例（30.6%）、リンパ球減少12例（24.5%）、血小板減少6例（12.2%）、下痢5例（10.2%）、悪心5例（10.2%）等であった。（承認時）

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された600例中386例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心125例（20.8%）、貧血110例（18.3%）、下痢100例（16.7%）、骨痛95例（15.8%）、疲労73例（12.2%）等であった。（承認時）

副作用の頻度は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。

#### 【解説】

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験16430）及び国外第Ⅲ相臨床試験（ALSYMPCA 試験）において認められた副作用は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-8-4. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示す。



## 8-2. 重大な副作用と 初期症状

### 重大な副作用

**骨髄抑制**：好中球減少（3.9%）、血小板減少（7.4%）、貧血（19.3%）、白血球減少（3.2%）、リンパ球減少（2.0%）、汎血球減少（1.7%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照〕

#### 【解説】

本剤の有効性及び安全性の評価に用いた国外第Ⅲ相臨床試験（ALSYMPCA試験）では、好中球減少、血小板減少、白血球減少及び汎血球減少がいずれもプラセボ群と比較して本剤群で発現頻度が高い傾向がみられた。また、国内第Ⅱ相試験（試験16430）において、貧血及びリンパ球減少が比較的発現頻度の高い副作用として確認されている。上記の副作用の頻度は、ALSYMPCA試験及び試験16430の本剤群の集計に基づき算出\*したものである。

\*：○○○減少症と○○○数減少は同類の副作用と見なし、MedDRA PTベースで足し合わせて頻度を算出した。（例：好中球減少症と好中球数減少の発現例数を足し合わせて好中球減少の頻度として算出した。）

本剤使用中は、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載の基準（「Ⅴ. 治療に関する項目-2. 用法及び用量」の項参照）を考慮し、必要に応じて投与を延期又は中止する等の適切な処置を行うこと。

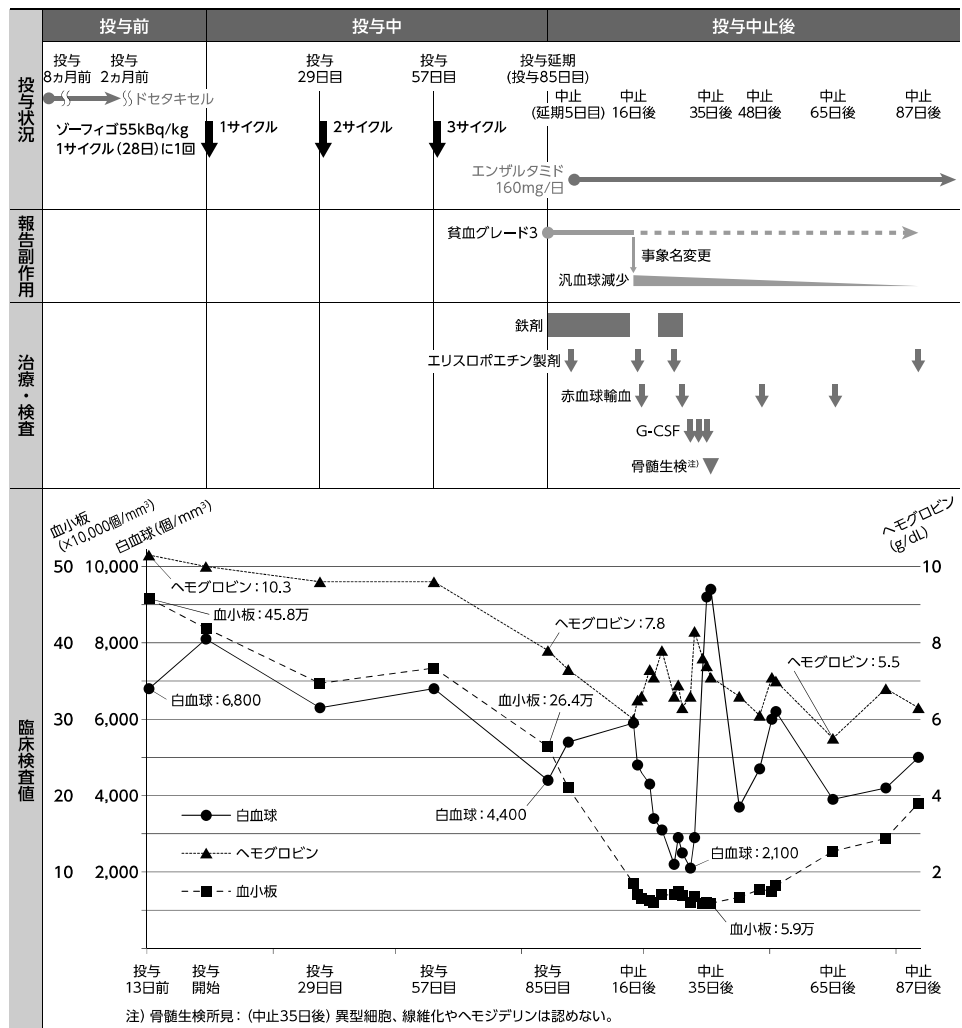
本剤投与前にグレード2以上の血球減少が認められている場合には、血液検査の頻度を（2回/月以上に）増やすことを検討すること。

（「Ⅴ. 治療に関する項目-2. 用法及び用量」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

【国内症例】

参考として、国内第Ⅱ相臨床試験（試験16430）において確認された汎血球減少症（グレード3）の1例を示す。本剤使用中は観察を十分に行い、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。

患者背景			
性別・年齢	男性・70代	原疾患	前立腺癌
併存症	下肢浮腫、骨痛、高血圧、尿閉、左水腎症	全身化学療法歴	ドセタキセル（本剤投与開始8ヵ月前から2ヵ月前まで）
併用薬	デガレリクス酢酸塩、デキサメタゾン、フロセミド、シロドシン、ベニジピン塩酸塩、テルミサルタン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、フェンタニルグエン酸塩、沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム、セフゾトレンピボキシル		



### 8-3. その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神 神経系		浮動性めまい, 嗜眠, 頭痛	
消化器	悪心, 下痢, 嘔吐, 食欲減退	便秘, 腹痛	上腹部痛
呼吸器		呼吸困難	咳嗽
肝臓			AST (GOT) 上昇, γ-GTP 上昇
筋・骨格系	骨痛	関節痛	筋骨格痛
その他	疲労	発熱, 体重減少, 無力症, 味覚異常, 末梢性浮腫, 脱水	全身健康状態低下, 倦怠感, 尿路感染, 注射部位反応, 悪寒

#### 【解説】

本剤の有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験（国内第Ⅱ相臨床試験：試験16430及び国外第Ⅲ相臨床試験：ALSYMPCA試験）において、本剤群で4例（0.62%）以上に認められた副作用を掲載した。なお、骨髄抑制に係る副作用については重大な副作用の項に記載しているため本項には掲載していない。

本剤使用中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載の基準（「V. 治療に関する項目-2. 用法及び用量」の項参照）を考慮し、必要に応じて投与を延期又は中止する等の適切な処置を行うこと。

8-4. 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検  
査値異常一覧

1. 国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA試験）における全副作用

副作用の概括	塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra)	プラセボ
安全性解析例数	600	301
副作用発現例数(%)	386(64.3)	170(56.5)
グレード3以上の副作用例数(%)	140(23.3)	51(16.9)

MedDRA Ver.11.0	塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全事象	386(64.3)	110(18.3)	25( 4.2)	5( 0.8)	170(56.5)	47(15.6)	4( 1.3)	0
血液およびリンパ系障害	140(23.3)	51( 8.5)	19( 3.2)	0	61(20.3)	19( 6.3)	2( 0.7)	0
貧血	110(18.3)	46( 7.7)	3( 0.5)	0	52(17.3)	16( 5.3)	1( 0.3)	0
赤血球減少症	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	17( 2.8)	7( 1.2)	1( 0.2)	0	0	0	0	0
リンパ節症	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	1( 0.2)	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	0
好中球減少症	23( 3.8)	6( 1.0)	2( 0.3)	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	1( 0.3)	0	0	0
汎血球減少症	10( 1.7)	3( 0.5)	3( 0.5)	0	0	0	0	0
血小板減少症	42( 7.0)	9( 1.5)	16( 2.7)	0	12( 4.0)	3( 1.0)	1( 0.3)	0
心臓障害	10( 1.7)	4( 0.7)	0	0	2( 0.7)	1( 0.3)	0	0
狭心症	3( 0.5)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	3( 0.5)	3( 0.5)	0	0	0	0	0	0
心房粗動	0	0	0	0	1( 0.3)	0	0	0
心房頻脈	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	0
うっ血性心不全	2( 0.3)	2( 0.3)	0	0	0	0	0	0
動悸	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	2( 0.3)	0	0	0	1( 0.3)	0	0	0
難聴	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
メニエール病	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	1( 0.3)	0	0	0
内分泌障害	2( 0.3)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	4( 0.7)	1( 0.2)	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	0
複視	1( 0.2)	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0
緑内障	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	0
オキュラーサーフェス疾患	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
光視症	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	236(39.3)	16( 2.7)	0	1( 0.2)	84(27.9)	7( 2.3)	0	0
腹部膨満	2( 0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	7( 1.2)	0	0	0	2( 0.7)	0	0	0
上腹部痛	5( 0.8)	0	0	0	1( 0.3)	0	0	0
大腸炎	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	26( 4.3)	2( 0.3)	0	0	16( 5.3)	0	0	0
便秘切迫	2( 0.3)	1( 0.2)	0	0	0	0	0	0
下痢	100(16.7)	6( 1.0)	0	0	23( 7.6)	2( 0.7)	0	0
口内乾燥	1( 0.2)	0	0	0	1( 0.3)	0	0	0

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類/基本語	塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
消化不良	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
嚥下障害	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
便失禁	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	2 ( 0.7)	1 ( 0.3)	0	0
排便回数増加	2 ( 0.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	2 ( 0.7)	0	0	0
消化管運動障害	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
胃酸過多	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1 ( 0.2)	0	0	1 ( 0.2)	0	0	0	0
口唇腫脹	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	125 (20.8)	3 ( 0.5)	0	0	47 (15.6)	2 ( 0.7)	0	0
肛門括約筋不全麻痺	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
直腸出血	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	2 ( 0.7)	1 ( 0.3)	0	0
胃不快感	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
亜イレウス	0	0	0	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0	0
歯痛	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
嘔吐	55 ( 9.2)	4 ( 0.7)	0	0	18 ( 6.0)	3 ( 1.0)	0	0
全身障害および 投与局所様態	120 (20.0)	19 ( 3.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	45 (15.0)	8 ( 2.7)	0	0
無力症	13 ( 2.2)	2 ( 0.3)	0	0	6 ( 2.0)	2 ( 0.7)	0	0
胸痛	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	4 ( 0.7)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
死亡	1 ( 0.2)	0	0	1 ( 0.2)	0	0	0	0
不快感	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	73 (12.2)	11 ( 1.8)	1 ( 0.2)	0	31 (10.3)	4 ( 1.3)	0	0
冷感	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
全身健康状態低下	6 ( 1.0)	3 ( 0.5)	0	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 ( 0.5)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位発疹	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	5 ( 0.8)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	8 ( 1.3)	2 ( 0.3)	0	0	2 ( 0.7)	0	0	0
疼痛	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	15 ( 2.5)	1 ( 0.2)	0	0	5 ( 1.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	17 ( 2.8)	5 ( 0.8)	3 ( 0.5)	0	3 ( 1.0)	0	0	0
感染性関節炎	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
細菌性敗血症	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類/基本語	塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
膀胱炎	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0
歯肉感染	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
敗血症	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0
尿路感染	5 ( 0.8)	2 ( 0.3)	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	5 ( 0.8)	2 ( 0.3)	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
挫傷	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
股関節部骨折	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
創傷	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	21 ( 3.5)	5 ( 0.8)	0	0	10 ( 3.3)	4 ( 1.3)	0	0
アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増加	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	3 ( 0.5)	3 ( 0.5)	0	0	2 ( 0.7)	1 ( 0.3)	0	0
血中アルカリ ホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 ( 0.7)	2 ( 0.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素 増加	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
血中尿素増加	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
γ-グルタミル トランスフェラーゼ増加	4 ( 0.7)	2 ( 0.3)	0	0	6 ( 2.0)	2 ( 0.7)	0	0
体重減少	14 ( 2.3)	2 ( 0.3)	0	0	5 ( 1.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	51 ( 8.5)	6 ( 1.0)	1 ( 0.2)	0	15 ( 5.0)	0	0	0
食欲不振	34 ( 5.7)	2 ( 0.3)	0	0	10 ( 3.3)	0	0	0
食欲減退	6 ( 1.0)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
脱水	7 ( 1.2)	4 ( 0.7)	0	0	2 ( 0.7)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
高クレアチニン血症	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
高血糖	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.3)	0	0	0
筋骨格系および 結合組織障害	112 (18.7)	22 ( 3.7)	0	0	59 (19.6)	12 ( 4.0)	1 ( 0.3)	0
関節痛	9 ( 1.5)	0	0	0	5 ( 1.7)	0	0	0
背部痛	3 ( 0.5)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
骨痛	95 (15.8)	19 ( 3.2)	0	0	51 (16.9)	12 ( 4.0)	1 ( 0.3)	0
鼠径部痛	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
関節運動範囲減少	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
脊柱後弯症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.11.0	塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
運動性低下	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	5 ( 0.8)	1 ( 0.2)	0	0	2 ( 0.7)	0	0	0
筋痛	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
骨壊死	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
顎痛	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
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 ( 0.3)	0	0	0	0	0	0	0
骨転移	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺転移	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	45 ( 7.5)	4 ( 0.7)	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)	16 ( 5.3)	2 ( 0.7)	1 ( 0.3)	0
味覚消失	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
脳出血	2 ( 0.3)	0	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)	0	0	0
脳血管発作	2 ( 0.3)	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0
浮動性めまい	9 ( 1.5)	0	0	0	4 ( 1.3)	1 ( 0.3)	0	0
味覚異常	10 ( 1.7)	0	0	0	2 ( 0.7)	0	0	0
頭痛	7 ( 1.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
嗜眠	8 ( 1.3)	2 ( 0.3)	0	0	3 ( 1.0)	1 ( 0.3)	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
錯感覚	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
末梢性運動ニューロパシー	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
多発ニューロパシー	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
失神	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
振戦	2 ( 0.3)	0	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0
精神障害	4 ( 0.7)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	5 ( 1.7)	0	0	0
不安	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	3 ( 1.0)	0	0	0
抑うつ気分	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
腎および尿路障害	5 ( 0.8)	0	0	0	4 ( 1.3)	1 ( 0.3)	0	0
血尿	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
頻尿	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
排尿躊躇	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
尿閉	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 ( 0.7)	2 ( 0.3)	0	0	0	0	0	0
乳房圧痛	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
女性化乳房	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類/基本語	塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
陰嚢浮腫	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	18 ( 3.0)	3 ( 0.5)	0	1 ( 0.2)	3 ( 1.0)	1 ( 0.3)	0	0
咳嗽	4 ( 0.7)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	9 ( 1.5)	3 ( 0.5)	0	0	2 ( 0.7)	1 ( 0.3)	0	0
労作性呼吸困難	2 ( 0.3)	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	2 ( 0.3)	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
肺塞栓症	1 ( 0.2)	0	0	1 ( 0.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	19 ( 3.2)	0	0	0	6 ( 2.0)	0	0	0
日光性角化症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
顔面感覚鈍麻	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
挫傷発生の増加傾向	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
間擦疹	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
寝汗	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2 ( 0.3)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
発疹	3 ( 0.5)	0	0	0	2 ( 0.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	2 ( 0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚異常臭	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	9 ( 1.5)	4 ( 0.7)	0	0	6 ( 2.0)	0	0	0
深部静脈血栓症	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	2 ( 0.7)	0	0	0
ほてり	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
高血圧	3 ( 0.5)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
高血圧クレーゼ	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 ( 0.2)	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0
蒼白	1 ( 0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	1 ( 0.3)	0	0	0

(承認時までの集計)



## 2. 国内第Ⅱ相試験（試験16430）における全副作用

副作用の概括

安全性解析例数	49
副作用発現例数(%)	27(55.1)
グレード3以上の副作用例数(%)	10(20.4)

MedDRA Ver.17.0 器官別大分類/基本語	塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=49)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全事象	27(55.1)	9(18.4)	1(2.0)	0
血液およびリンパ系障害	16(32.7)	6(12.2)	0	0
貧血	15(30.6)	6(12.2)	0	0
好中球減少症	1(2.0)	0	0	0
汎血球減少症	1(2.0)	1(2.0)	0	0
胃腸障害	10(20.4)	0	0	0
腹部不快感	1(2.0)	0	0	0
便秘	2(4.1)	0	0	0
下痢	5(10.2)	0	0	0
悪心	5(10.2)	0	0	0
嘔吐	1(2.0)	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	1(2.0)	0	0	0
発熱	1(2.0)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1(2.0)	0	0	0
帯状疱疹	1(2.0)	0	0	0
臨床検査	15(30.6)	6(12.2)	1(2.0)	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	1(2.0)	0	0	0
好酸球数増加	1(2.0)	0	0	0
肝酵素異常	1(2.0)	0	0	0
リンパ球数減少	12(24.5)	5(10.2)	1(2.0)	0
好中球数減少	1(2.0)	0	0	0
血小板数減少	6(12.2)	1(2.0)	0	0
白血球数減少	4(8.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	1(2.0)	0	0	0
低リン酸血症	1(2.0)	0	0	0
筋骨格系および 結合組織障害	1(2.0)	0	0	0
骨痛	1(2.0)	0	0	0

(承認時までの集計)

8-5. 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1. ドセタキセルによる治療歴の有無別 有害事象発現頻度

国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA 試験）

	ドセタキセル治療歴あり				ドセタキセル治療歴なし			
	塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=347)		プラセボ (n=171)		塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=253)		プラセボ (n=130)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
有害事象	333(96.0)	220(63.4)	169(98.8)	130(76.0)	230(90.9)	149(58.9)	122(93.8)	80(61.5)
重篤な有害事象	173(49.9)	154(44.4)	112(65.5)	96(56.1)	110(43.5)	101(39.9)	70(53.8)	61(46.9)
投与中止に至った有害事象	64(18.4)	56(16.1)	39(22.8)	32(18.7)	34(13.4)	29(11.5)	23(17.7)	17(13.1)

塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) 群において、ドセタキセルの治療歴がある患者で、治療歴がない患者に比べて発現頻度が高い傾向にある有害事象は、血液およびリンパ障害に含まれる貧血（ドセタキセル治療歴有：34.6%、無：26.5%）、白血球減少症（6.1%、1.6%）、好中球減少症（6.9%、2.4%）及び血小板減少症（15.3%、6.3%）、並びに胃腸障害に含まれる悪心（40.1%、29.2%）及び嘔吐（25.1%、11.1%）であった。

また、ドセタキセルの治療歴がある患者で、治療歴がない患者に比べて発現頻度が高く、本剤の投与中止に至った有害事象は、貧血（3.5%、0.8%）及び血小板減少症（2.9%、0.4%）であった。

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

	ドセタキセル治療歴あり		ドセタキセル治療歴なし	
	塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=27)		塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=22)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
有害事象	26(96.3)	14(51.9)	18(81.8)	5(22.7)
重篤な有害事象	9(33.3)	6(22.2)	3(13.6)	1(4.5)
投与中止に至った有害事象	3(11.1)	3(11.1)	0	0

ドセタキセルの治療歴がある患者で、治療歴がない患者に比べて発現頻度が高い有害事象は、血液およびリンパ系障害に含まれる貧血（40.7%、22.7%）、好中球減少症（3.7%、0%）及びリンパ球減少（3.7%、0%）、並びに倦怠感（14.8%、9.1%）、体重減少（22.2%、9.1%）及び骨痛（25.9%、13.6%）であった。

また、ドセタキセルの治療歴がある患者で、治療歴がない患者に比べて発現頻度が高く、本剤の投与中止に至った有害事象は、貧血（7.4%、0%）及び前立腺癌の増悪（3.7%\*、0%）であった。

\*塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)との因果関係否定。

2. ビスホスホネート併用有無別 有害事象発現頻度

国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA 試験）

	ビスホスホネート併用あり				ビスホスホネート併用なし			
	塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=274)		プラセボ (n=135)		塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra) (n=326)		プラセボ (n=166)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
有害事象	263(96.0)	173(63.1)	131(97.0)	100(74.1)	300(92.0)	196(60.1)	160(96.4)	110(66.3)

塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) とビスホスホネートを併用した群と併用していない群との間に、明らかな有害事象の発現頻度の差はみられなかった。

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

	ビスホスホネート併用あり		ビスホスホネート併用なし	
	塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=14)		塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=35)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
有害事象	13(92.9)	6(42.9)	31(88.6)	13(37.1)

塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) とビスホスホネートを併用した群でビスホスホネートを併用していない群に比べて発現頻度が 10%以上高く（全グレード）、差がある傾向がみられた有害事象は、齲歯（ビスホスホネート併用有：21.4%、併用無：2.9%）、下痢（35.7%、5.7%）、悪心（35.7%、20.0%）、低リン酸血症（14.3%、2.9%）であった。

また、グレード 3 以上では、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) とビスホスホネートを併用した群で有害事象の発現頻度が高い傾向を示したものはなかった。

3. デノスマブ併用有無別 有害事象発現頻度

国内第Ⅱ相試験（試験 16430）

	デノスマブ併用あり		デノスマブ併用なし	
	塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=17)		塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) (n=32)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
有害事象	16(94.1)	4(23.5)	28(87.5)	15(46.9)

塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) とデノスマブを併用した群でデノスマブを併用していない群に比べて発現頻度が 10%以上高く（全グレード）、差がある傾向がみられた有害事象は便秘（デノスマブ併用有：23.5%、併用無：12.5%）及び嘔吐（17.6%、6.3%）であった。

また、グレード 3 以上では、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) とデノスマブを併用した群で有害事象の発現頻度が高い傾向を示したものはなかった。

8-6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

【解説】

一般に高齢者では生理機能が低下していると考えられることから、高齢者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分考慮した上で慎重な投与を行うこと。

なお、国外第Ⅲ相臨床試験（ALSYMPCA 試験）において、65 歳以上の成人（高齢者）と 65 歳未満の成人では安全性及び有効性に関して概して相違はなく、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

【解説】

現時点で小児等に対する使用経験はない。このため、小児等に対する安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

臨床試験において、本剤を過量投与した症例は報告されていない。国外第 I 相臨床試験において、本剤単回投与の最高用量である276kBq/kgでは用量制限毒性は認められなかった。

本剤に特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は血液毒性や胃腸障害が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

【解説】

これまでに実施された臨床試験（ALSYMPCA試験、試験16430を含む）において、本剤が過量投与された症例は報告されていない。なお、国外第 I 相臨床試験（試験ATI-BC-1）において、これまでに実施された臨床試験での単回投与の最高用量276kBq/kgが投与されたが、臨床上問題となる毒性は確認されなかった。

（参考：体重60kgの患者に1バイアル全量を誤って投与した場合の用量：110kBq/kg）

本剤に特異的な解毒剤はない。過量投与の際は、患者の状態を十分に観察し、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

#### 14. 適用上の注意

- (1) 投与速度：約1分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
  - (2) 希釈又は他剤と混合しないこと。
  - (3) バイアルは一回限りの使用とすること。
  - (4) 投与前に目視による確認を行い、注射液に変色や微粒子が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。
  - (5) 投与前後に、静脈ラインを生理食塩液でフラッシュすること。
  - (6) 投与量は以下の式で算出する。  

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg)}}{\text{減衰係数}^* \times 1, 100\text{kBq/mL}}$$
- ※：「減衰表」参照

#### 【解説】

- (1) 本剤は放射性医薬品であることから、放射線防護に配慮し、慎重に投与すること。患者に本剤を投与する際には、投与速度の目安として約1分間かけて、緩徐に静脈内投与すること。
- (2) 本剤は調製済みの製剤である。また、配合禁忌を検討した試験は実施していない。このため、他の溶液と混合しないこと。
- (3) 本剤のバイアルは一回限りの使用とし、分注や複数回の使用は控えること。
- (4) 投与前及び投与時にバイアル内容物に異常がないか慎重に確認すること。異常が認められる場合は使用しないこと。
- (5) 静脈内投与時における一般的な注意事項として、本剤投与前後に静脈ラインを生理食塩液でフラッシュすること。
- (6) 体重60kgで経過日数0日の場合、  

$$\text{投与量 (mL)} = (60\text{kg} \times 55\text{kBq/kg}) / (1.02 \times 1, 100\text{kBq/mL}) = 2.94\text{mL}$$
 を約1分間かけて緩徐に静脈内投与することとなる。

#### 減衰表

経過日数	減衰係数	経過日数	減衰係数
-14	2.39	1	0.96
-13	2.24	2	0.90
-12	2.11	3	0.85
-11	1.99	4	0.80
-10	1.87	5	0.75
-9	1.76	6	0.71
-8	1.66	7	0.67
-7	1.56	8	0.63
-6	1.47	9	0.59
-5	1.38	10	0.56
-4	1.30	11	0.52
-3	1.22	12	0.49
-2	1.15	13	0.46
-1	1.08	14	0.44
0	1.02		

注) 経過日数は、検定日の前(－)又は後の日数を示す。

## 15. その他の注意

- (1) 放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。
- (2) 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知（患者退出等を含む）等を遵守し、適正に使用すること。
- (3) 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性<sup>注1)</sup>の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、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相試験の結果、本剤群ではプラセボ群と比較して、死亡率（本剤群38.5%、プラセボ群35.5%）及び骨折の発現率（本剤群28.6%、プラセボ群11.4%）が高い傾向が認められた<sup>18)</sup>。  
注1) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) の項目の3（過去24時間で最悪の疼痛）のスコア（0～10）が0（無症候性）又は1～3（軽度症候性）

### 【解説】

- (1) 本剤は放射性医薬品であるため、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。特に、本剤は骨に集積する性質があることから、骨肉腫や、骨髄異形成症候群あるいは急性骨髄性白血病を引き起こすリスクが増加する可能性が考えられる。

なお、現時点（販売開始時点）では、国内外で行われた臨床試験において、本剤による骨肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次発癌は報告されていない。

本剤使用後においては患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。

- (2) 本剤は放射性医薬品であることから、放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知に基づいて適正に使用する必要がある。以下に、関連する法令、告示又は通知の例を示す。

- ・医療法施行規則第四章（診療用放射線の防護）（昭和23年11月5日厚生省令第50号）
- ・人事院規則10-5（職員の放射線障害の防止）（昭和38年9月25日人事院規則10-5）
- ・電離放射線障害防止規則（昭和47年9月30日労働省令第41号） 等

また、本剤に係る放射線安全管理のために、関連学会\*より適正使用マニュアルが発行されており、その中の安全管理編において、本剤を用いた治療を実施する上での施設基準や実施医師の要件（講習会の受講等）が定められている（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-1. 警告内容とその理由」の項参照）ので、周知徹底すること。

\*： 日本医学放射線学会  
日本核医学会  
日本泌尿器科学会  
日本放射線技術学会  
日本放射線腫瘍学会（五十音順）

(3) 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とし、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）/プレドニゾロンを併用した際の有効性及び安全性評価を目的とした多施設共同第Ⅲ相試験（ERA-223試験）において、2017年11月、安全性の理由（本剤群においてプラセボ群と比較して死亡率及び骨折の発現率が高い）により独立データモニタリング委員会（IDMC）は本試験の早期の盲検解除を行うよう勧告し、バイエル社は本試験の盲検解除を行った。その結果、本剤群ではプラセボ群と比較して、死亡率及び骨折の発現率が高い傾向が認められたことから、当該試験での死亡率及び骨折の発現率のデータを「その他の注意」の項に追記した。

## 16. その他

特になし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### 1-1. 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照すること

#### 1-2. 副次的薬理試験

該当資料なし

#### 1-3. 安全性薬理試験<sup>19)</sup>

試験項目	動物種(数)	投与経路	塩化ラジウム ( <sup>223</sup> Ra) 投与量 [kBq/kg]	試験成績
中枢神経系	雄性ラット (各群 8)	静脈	0* 55 276 1, 105 (単回投与)	臨床症状、体重、自発運動量：影響なし。  前肢・後肢握力の低下及び開脚度の低下が散発的にみられたが、用量依存性は認められなかったことから、投与に関連する変化とは考えられなかった。
心血管系	雄イヌ (4)	静脈	0* 55 166 497 (ラテン方格クロスオーバーデザインで投与**)	血圧、心拍数、左室圧、QTc 間隔を含む心電図パラメータ、体重、臨床症状、体温、自発運動量、血液生化学的パラメータ、肉眼的及び病理組織学的所見：影響なし。  血液学的パラメータ (白血球、血小板、好酸球、網状赤血球、単球及びリンパ球)：用量依存的な増加又は減少。
呼吸器系	雄性ラット (各群 8)	静脈	0* 55 276 1, 105 (単回投与)	呼吸数、1 回換気量及び分時換気量、臨床症状、体重：影響なし。

\*：28mMクエン酸ナトリウム含有塩化ナトリウム溶液、等張液

\*\*：1例あたり4用量のいずれかを4週間毎に投与

#### 1-4. その他の薬理試験

該当資料なし



## 2. 毒性試験

### 2-1. 単回投与毒性試験<sup>20)</sup>

マウス、ラット及びイヌに塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) を単回静脈内投与した。

動物種	雌雄マウス (Balb/c)	雌雄ラット (Wistar)	雌雄イヌ (ビーグル)
概略の致死量(kBq/kg)	2,762	>3,404	497

マウス及びラットの毒性所見として、高用量 (1,000kBq/kg超) で骨髄抑制を示す種々の血液学的変化 (白血球、リンパ球及び好酸球の減少) に加え、体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査では、骨髄毒性 (造血細胞の減少) がみられており、脾臓において代償性の髄外造血亢進が認められた。また、骨における骨細胞及び骨芽細胞の減少 (用量依存性、ごく軽度～中等度) がみられており、関連した所見として、アルカリホスファターゼ (ALP) の減少が認められた。

イヌの毒性所見として、白血球、顆粒球及び血小板の減少 (用量依存性)、一過性の体温上昇 (ほぼ同時期に顆粒球が最小値) を認めた。病理組織学的検査では、第二腰椎椎体において造血細胞密度の低下及び骨髄細胞の減少 (用量依存性) がみられており、本所見は血液学的検査で認められた変化と一致するものであった。497kBq/kg (臨床推奨用量の9倍に相当する用量) を投与したところ、用量制限毒性として骨髄毒性が認められた。166及び497kBq/kg (臨床推奨用量の3～9倍に相当する用量) を投与したところ、網膜無色素上皮の肥厚あるいは網膜無色素上皮及び色素上皮の肥厚を伴う網膜剥離あるいは脈絡膜/網膜下出血がみられた。

### 2-2. 反復投与毒性試験<sup>21)</sup>

ラット及びイヌに塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) を以下のように反復静脈内投与した。

- ・雌雄ラット (Wistar) : 0、22、359及び718kBq/kgを4週間隔で4回投与  
(その後12ヵ月間観察)
- ・雌雄ラット (Wistar) : 0、28、55及び110kBq/kgを4週間隔で12回投与  
(その後4週間観察)
- ・雌雄イヌ (ビーグル) : 0及び55kBq/kgを4週間隔で6回投与  
(その後約35日間観察)

ラットにおいて遅発性放射線毒性を評価したところ、体重及び摂餌量の減少並びに血液学的、血液生化学的及び尿検査で変化が認められた。放射線の骨形成に対する影響に関連したげっ歯類特異的な歯の成長障害がみられた。また、骨肉腫及び骨肉腫以外の腫瘍性変化もみられた。低用量である22kBq/kg群で白血球及びリンパ球に変化が認められたことから、本試験における無毒性量は決定できなかった。

イヌにおいては、白血球及び顆粒球の減少がみられたが、3回目の投与までに安定し、残りの試験期間を通じて徐々に回復した。血小板も同様であった。骨髄穿刺検査では、骨髄球/赤芽球比に一過性の減少が認められた。大腿骨近位部の骨髄はより膠様になり、胸骨あるいは椎骨骨髄の造血細胞密度に全体的な低下がみられた。腰椎、大腿骨近位部及び片側骨盤における骨密度には影響はなかった。また、投薬に関連した遅発性の骨肉腫はみられなかった。

臨床推奨用量と同じ用量である55kBq/kgを4週間毎に1回、ラット及びイヌに反復投与 (ラット: 12回、イヌ: 6回) した場合、用量制限毒性は認められなかった。

### 2-3. 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(精子形成上皮及び発生／発育中の胚／胎児など急速に分化・増殖する組織は放射線に対して感受性が高いことが知られており、また、患者集団は進行がんを有する者のみであることから、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の生殖発生毒性試験は実施されていない。)

<参考>

単回及び反復投与毒性試験において雌雄動物の生殖器官の病理組織学的検査を実施している。ラットの単回静脈内投与毒性試験<sup>20)</sup>では、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 2, 270kBq/kg以上を単回投与した雄で精巣においてごく少数の異常精母細胞が認められた。また、ラットの単回及び反復投与毒性試験<sup>21)</sup>では、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 359kBq/kg以上を単回及び反復投与した雌で子宮内膜間質ポリープが認められた。

### 2-4. その他の特殊毒性

#### (1) 局所刺激性試験<sup>22)</sup>

ウサギの耳静脈周囲に塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) を投与したところ、わずかに強い局所反応 (紅斑のみ、浮腫及び出血なし) がみられたが、数日で消失した。

#### (2) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(アルファ線放出核種はDNAに対して直接傷害作用を有しており、アルファ線を放出する放射性医薬品の投与により遺伝子突然変異及び染色体異常が誘発される可能性は極めて高いと考えられることから、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の遺伝毒性試験は実施しておらず、今後も実施する予定はない。)

#### (3) がん原性試験

該当資料なし

(塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) は進行した骨転移のある前立腺癌患者の治療を目的として開発されていることから、がん原性試験は実施されていない。)

#### (4) 依存性試験

該当資料なし

(塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) の作用機序を考慮し、また、安全性薬理試験<sup>19)</sup>、単回<sup>20)</sup>及び反復投与毒性試験<sup>21)</sup>などの非臨床安全性試験において中枢神経系への影響はみられなかったことから、依存性試験は実施されていない。)

#### (5) 抗原性試験

該当資料なし

(塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) は低分子の非ペプチド化合物であることから、抗原性試験は実施されていない。)

ドセタキセルとの併用投与毒性試験<sup>23)</sup>

ラットにドセタキセルの4mg/kg、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の55kBq/kg及びドセタキセルの4mg/kgと塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の55kBq/kgを単回静脈内投与した。塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) とドセタキセルの併用投与により、明らかな相加的あるいは相乗的な影響を示す所見は認められなかった。

ラットにドセタキセルの4mg/kg、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の55kBq/kg及びドセタキセルの4mg/kgと塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の55kBq/kgを反復静脈内投与した。本試験では、18週間の投与期間中に、塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) を6週間隔で4回、ドセタキセルを3週間隔で7回の間欠的投与後、4週間の観察期間を設定した。投薬に関連した体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球パラメータの減少（網状赤血球の増加を含む）及び白血球パラメータの減少が認められた。更に、血液生化学的パラメータの変化（カルバミド、クレアチニン及びトリグリセリドの減少）及び器官重量の変化がみられた。全体として、本試験で認められた変化は、雄及びドセタキセルの4mg/kgと塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) の55kBq/kgの併用投与群においてより顕著であった。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 注射液 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注1</sup> 注)注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 毒薬
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：検定日より14日間（ラベルにも記載）
3. 貯法・保存条件	遮光して室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1. 薬局での取り扱いについて	該当しない
4-2. 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-14. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り
4-3. 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること ( <a href="http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html">http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html</a> )
6. 包 装	6, 160kBq 1バイアル
7. 容器の材質	＜一次包装：医療用放射性廃棄物として廃棄される＞ ガラス製バイアル ゴム栓 アルミニウム製フランジキャップ ＜二次包装＞ 鉛容器
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：アピラテロン酢酸エステル、カバジタキセルアセトン付加物、エンザルタミド
9. 国際誕生年月日	2013年5月15日 米国

10. 製造販売承認年月日及び承認番号  
承認年月日：2016年3月28日  
承認番号：22800AMX00383000

11. 薬価基準収載年月日  
2016年5月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
該当しない

14. 再審査期間  
8年：2016年3月28日～2024年3月27日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報  
該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ゾーフィゴ静注	1248920010101	4291432A1025	622489201

17. 保険給付上の注意  
該当しない

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) バイエル薬品社内資料 [症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (試験 16430)] 承認時評価資料【XOF0104】
- 2) バイエル薬品社内資料 [症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA 試験)] 承認時評価資料【XOF0105】
- 3) バイエル薬品社内資料 [去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 (試験 15354)] 承認時評価資料【XOF0101】
- 4) バイエル薬品社内資料 [QT/QTc 評価試験] 承認時評価資料【XOF0115】
- 5) バイエル薬品社内資料 [骨転移を有する前立腺癌、乳癌患者を対象とした国外第Ⅰ相臨床試験 (試験 ATI-BC-1)] 承認時評価資料【XOF0102】
- 6) バイエル薬品社内資料 [去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験 (試験 BC1-03)] 承認時評価資料【XOF0119】
- 7) バイエル薬品社内資料 [去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験 (試験 BC1-04)] 承認時評価資料【XOF0120】
- 8) Bruland OS et al.: Clin. Cancer Res., 12, 6250s-6257s (2006)【XOF0082】
- 9) Kassis AI et al.: J. Nucl. Med., 46, 4s-12s (2005)【XOF0083】
- 10) バイエル薬品社内資料 [腫瘍細胞に対する作用: DNA 分子二重鎖切断誘発作用に関する試験 (*in vitro*)] 承認時評価資料【XOF0106】
- 11) バイエル薬品社内資料 [腫瘍細胞に対する作用: 吸収線量依存性に関する試験 (*in vitro*)] 承認時評価資料【XOF0107】
- 12) バイエル薬品社内資料 [腫瘍細胞に対する作用: 細胞増殖期依存性に関する試験 (*in vitro*)] 承認時評価資料【XOF0116】
- 13) バイエル薬品社内資料 [腫瘍細胞に対する作用: 細胞周期に対する作用及び細胞周期依存性に関する試験 (*in vitro*)] 承認時評価資料【XOF0117】
- 14) バイエル薬品社内資料 [破骨細胞の分化及び活性に対する作用 (*in vitro*)] 承認時評価資料【XOF0108】
- 15) バイエル薬品社内資料 [骨芽細胞の分化及び活性に対する作用 (*in vitro*)] 承認時評価資料【XOF0109】
- 16) バイエル薬品社内資料 [乳癌骨転移マウスモデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)] 承認時評価資料【XOF0110】
- 17) バイエル薬品社内資料 [去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅰ相臨床試験 (試験 BC1-05)] 承認時評価資料【XOF0103】
- 18) バイエル薬品社内資料 [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) /プレドニゾンとの併用に関する二重盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験]【XOF0452】
- 19) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] 承認時評価資料【XOF0111】
- 20) バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験] 承認時評価資料【XOF0112】
- 21) バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験] 承認時評価資料【XOF0113】
- 22) バイエル薬品社内資料 [局所刺激性試験] 承認時評価資料【XOF0014】
- 23) バイエル薬品社内資料 [ドセタキセルとの併用投与毒性試験] 承認時評価資料【XOF0118】

## 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2013年5月15日に米国で最初の承認を取得し、2017年11月現在、欧州連合加盟28カ国を含む52の国又は地域において、前立腺癌に関する効能・効果で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

#### 【効能・効果】

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。[「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照]

本剤の投与延期・中止の目安

副作用	処置
グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。
グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。
グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。

グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0に準じる。

米国における添付文書（2018年8月）の概要

販売名	Xofigo																																																																
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.																																																																
承認年月日	2013年5月15日																																																																
剤形・含量	本剤（塩化ラジウム（ <sup>223</sup> Ra）注射液）は注射液6mLを含有する単回使用バイアルとして供給され、検定日時における放射能濃度は1,100kBq/mL（30μCi/mL）、全放射能は6,600kBq/vial（178μCi/vial）である。																																																																
効能・効果	症候性の骨転移を有し、既知の内臓転移がない、去勢抵抗性前立腺癌患者の治療																																																																
用法・用量 (抜粋)	<p><b>推奨用量</b>            体重1kgあたり55kBq（1.49μCi）を4週間隔で6回投与する。6回を超えて投与した場合の安全性及び有効性は検討されていない。            投与量の算出には、以下の因子を用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>患者の体重（kg）</li> <li>体重1kg当たりの用量（55kBq又は1.49μCi）</li> <li>検定日時における本剤の放射能濃度（1,100kBq/mL；30μCi/mL）</li> <li>ラジウム223の減衰を補正する減衰補正係数</li> </ul> <p>投与量は下記の式で算出する：  <math display="block">\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg 体重)}}{\text{減衰係数} \times 1,100\text{ kBq/mL}}</math>           又は  <math display="block">\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (1.49}\mu\text{Ci/kg 体重)}}{\text{減衰係数} \times 30\mu\text{Ci/mL}}</math></p> <p>表1：減衰補正係数表</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検定日からの日数</th> <th>減衰係数</th> <th>検定日からの日数</th> <th>減衰係数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-14</td><td>2.296</td><td>0</td><td>0.982</td></tr> <tr><td>-13</td><td>2.161</td><td>1</td><td>0.925</td></tr> <tr><td>-12</td><td>2.034</td><td>2</td><td>0.870</td></tr> <tr><td>-11</td><td>1.914</td><td>3</td><td>0.819</td></tr> <tr><td>-10</td><td>1.802</td><td>4</td><td>0.771</td></tr> <tr><td>-9</td><td>1.696</td><td>5</td><td>0.725</td></tr> <tr><td>-8</td><td>1.596</td><td>6</td><td>0.683</td></tr> <tr><td>-7</td><td>1.502</td><td>7</td><td>0.643</td></tr> <tr><td>-6</td><td>1.414</td><td>8</td><td>0.605</td></tr> <tr><td>-5</td><td>1.330</td><td>9</td><td>0.569</td></tr> <tr><td>-4</td><td>1.252</td><td>10</td><td>0.536</td></tr> <tr><td>-3</td><td>1.178</td><td>11</td><td>0.504</td></tr> <tr><td>-2</td><td>1.109</td><td>12</td><td>0.475</td></tr> <tr><td>-1</td><td>1.044</td><td>13</td><td>0.447</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>14</td><td>0.420</td></tr> </tbody> </table> <p>この減衰補正係数表は、中部標準時間(CST)の正午12時を基準としている。減衰補正係数を確定するために、検定日前後の日数を計算する。減衰補正係数表には、製造所における中央ヨーロッパ標準時間(CET)の正午12時と、US CSTにおける正午12時との7時間の時差の補正が含まれている。</p> <p>本剤の投与量は、米国立標準技術研究所(NIST)のラジウム223の標準品(Bayer社より提供可能)で校正された適切なドーズキャリブレーションを用いて投与前及び投与後に測定し、検定日時からの減衰を補正して求めること。ドーズキャリブレーションはラジウム223の測定に初めて用いるとき、測定への影響が考えられる保守点検の終了時、及び1年を超えない期間毎に国の規格に適合した標準線源を用いて校正されなければならない。</p> <p><b>用法</b>            本剤は1分間かけて、緩徐に静脈注射すること。            本剤の投与前後は、静脈ライン又はカニューレを生理食塩水でフラッシュする。</p>	検定日からの日数	減衰係数	検定日からの日数	減衰係数	-14	2.296	0	0.982	-13	2.161	1	0.925	-12	2.034	2	0.870	-11	1.914	3	0.819	-10	1.802	4	0.771	-9	1.696	5	0.725	-8	1.596	6	0.683	-7	1.502	7	0.643	-6	1.414	8	0.605	-5	1.330	9	0.569	-4	1.252	10	0.536	-3	1.178	11	0.504	-2	1.109	12	0.475	-1	1.044	13	0.447			14	0.420
検定日からの日数	減衰係数	検定日からの日数	減衰係数																																																														
-14	2.296	0	0.982																																																														
-13	2.161	1	0.925																																																														
-12	2.034	2	0.870																																																														
-11	1.914	3	0.819																																																														
-10	1.802	4	0.771																																																														
-9	1.696	5	0.725																																																														
-8	1.596	6	0.683																																																														
-7	1.502	7	0.643																																																														
-6	1.414	8	0.605																																																														
-5	1.330	9	0.569																																																														
-4	1.252	10	0.536																																																														
-3	1.178	11	0.504																																																														
-2	1.109	12	0.475																																																														
-1	1.044	13	0.447																																																														
		14	0.420																																																														



欧州製品概要 (summary of product characteristics : SmPC) (2018年6月)の概要

販売名	Xofigo 1100kBq/mL solution for injection
会社名	Bayer AG
承認年月日	2013年11月13日
剤形	注射液。 無色澄明で、pH6.0~8.0で等張の注射液。
効能・効果	症候性の骨転移を有し、既知の内臓転移がない、去勢抵抗性前立腺癌成人患者の治療
用法及び用量 (抜粋)	<p>本剤は、放射性医薬品取り扱いの許可を受けた者のみが指定された医療施設において、専門医による評価を受けた患者に投与すること。</p> <p><u>用法・用量</u> 本剤の用法・用量は、体重1kgあたり55kBqを4週間隔で6回投与する。 6回を超えて投与した場合の安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p><u>投与方法</u> 本剤は静脈注射剤である。本剤は、緩徐に静脈注射すること(通常1分までとする)。本剤の投与前後は、静脈ライン又はカニューレを9mg/mL(0.9%)の生理食塩水でフラッシュする。</p>

2. 海外における  
臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

	分類
FDAの分類 : Pregnancy Category	X (2016年3月)
オーストラリアの分類 : An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	X (2015年5月)

参考：分類の概要

FDAの分類：Pregnancy Category

X : Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

なお、本邦における【使用上の注意】には、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に関する記載はない。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書及び欧州製品概要における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年8月)	<p><u>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</u> <u>8.4 Pediatric Use</u> The safety and efficacy of Xofigo in pediatric patients have not been established. In single- and repeat-dose toxicity studies in rats, findings in the bones (depletion of osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, fibro-osseous lesions, disruption/disorganization of the physis/growth line) and teeth (missing, irregular growth, fibro-osseous lesions in bone socket) correlated with a reduction of osteogenesis that occurred at clinically relevant doses beginning in the range of 22 – 88 kBq (0.59– 2.38 microcurie) per kg body weight.</p> <p><u>12 CLINICAL PHARMACOLOGY</u> <u>12.3 Pharmacokinetics</u> <u>Special Populations</u> <u>Pediatric patients</u> Safety and effectiveness of Xofigo have not been established in children and adolescents below 18 years of age.</p>
欧州製品概要 (summary of product characteristics : SmPC) (2018年6月)	<p><u>4. CLINICAL PARTICULARS</u> <u>4.2 Posology and method of administration</u> <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> There is no relevant use of Xofigo in the paediatric population in the indication of prostate cancer.</p> <p><u>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES</u> <u>5.1 Pharmacodynamic properties</u> <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xofigo in all subsets of the paediatric population in the treatment of all conditions included in the category of malignant neoplasms (except central nervous system tumours, haematopoietic and lymphoid tissue neoplasms) and in the treatment of multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).</p> <p><u>5.2 Pharmacokinetic properties</u> <u>Paediatric population</u> Safety and effectiveness of Xofigo have not been studied in children and adolescents below 18 years of age.</p>

本邦における【使用上の注意】「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

[使用経験がない.]

### XⅢ. 備 考

その他の関連資料

該当しない



**Bayer**

資料請求先

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://byl.bayer.co.jp/>