

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 2018（2019 年更新版）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}Ra) 注射液ゾーフィゴ[®] 静注**Xofigo[®]**
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION

剤形	注射液（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 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}Ra ）としてラジウム223を6160kBq 含有（検定日時において）
一般名	和名：塩化ラジウム（ ^{223}Ra ） 洋名：Radium (^{223}Ra) chloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2016年 6月 1日
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・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30 （土、日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本IFは 2025年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂しました。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、

I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	01
2. 製品の治療学的特性.....	02
3. 製品の製剤学的特性.....	02
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	03
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	03
(1)承認条件.....	03
(2)流通・使用上の制限事項.....	03
6. RMPの概要.....	04

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	05
(1)和名.....	05
(2)洋名.....	05
(3)名称の由来.....	05
2. 一般名.....	05
(1)和名（命名法）.....	05
(2)洋名（命名法）.....	05
(3)ステム.....	05
3. 構造式又は示性式.....	05
4. 分子式及び分子量.....	05
5. 化学名（命名法）又は本質.....	05
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	05

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	06
(1)外観・性状.....	06
(2)溶解性.....	06
(3)吸湿性.....	06
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点.....	06
(5)酸塩基解離定数.....	06
(6)分配係数.....	06
(7)その他の主な示性値.....	06
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	07
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	07

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	08
(1)剤形の区別.....	08
(2)製剤の外観及び性状.....	08
(3)識別コード.....	08
(4)製剤の物性.....	08
(5)その他.....	08
2. 製剤の組成.....	08
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	08
(2)電解質等の濃度.....	08
(3)熱量.....	08
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	08
4. 力価.....	08
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	08
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	09
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	09
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	09
9. 溶出性.....	09

10. 容器・包装.....	09
(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	09
(2)包装.....	09
(3)予備容量.....	09
(4)容器の材質.....	09
11. 別途提供される資材類.....	09
12. その他.....	09

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 用法及び用量.....	10
(1)用法及び用量の解説.....	10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠.....	11
4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
5. 臨床成績.....	12
(1)臨床データパッケージ.....	12
(2)臨床薬理試験.....	13
(3)用量反応探索試験.....	13
(4)検証の試験.....	14
1)有効性検証試験.....	14
2)安全性試験.....	30
(5)患者・病態別試験.....	30
(6)治療の使用.....	30
1)使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容.....	30
2)承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要.....	32
(7)その他.....	32

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.....	33
2. 薬理作用.....	33
(1)作用部位・作用機序.....	33
(2)薬効を裏付ける試験成績.....	33
(3)作用発現時間・持続時間.....	40

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移.....	41
(1)治療上有効な血中濃度.....	41
(2)臨床試験で確認された血中濃度.....	41
(3)中毒域.....	42
(4)食事・併用薬の影響.....	42
2. 薬物速度論的パラメータ.....	42
(1)解析方法.....	42
(2)吸収速度定数.....	42
(3)消失速度定数.....	42
(4)クリアランス.....	42
(5)分布容積.....	42
(6)その他.....	42

目 次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	42
(1)解析方法	42
(2)パラメータ変動要因	42
4. 吸収	43
5. 分布	43
(1)血液－脳関門通過性	43
(2)血液－胎盤関門通過性	43
(3)乳汁への移行性	43
(4)髄液への移行性	43
(5)その他の組織への移行性	43
(6)血漿蛋白結合率	44
6. 代謝	44
(1)代謝部位及び代謝経路	44
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	44
(3)初回通過効果の有無及びその割合	45
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	45
7. 排泄	45
8. トランスポーターに関する情報	45
9. 透析等による除去率	45
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	45

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	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
(1)合併症・既往歴等のある患者	47
(2)腎機能障害患者	48
(3)肝機能障害患者	48
(4)生殖能を有する者	48
(5)妊婦	48
(6)授乳婦	49
(7)小児等	49
(8)高齢者	49
7. 相互作用	49
(1)併用禁忌とその理由	49
(2)併用注意とその理由	49
8. 副作用	49
(1)重大な副作用と初期症状	49
(2)その他の副作用	52
(3)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 一覧	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
10. 過量投与	60
11. 適用上の注意	61
12. その他の注意	62
(1)臨床使用に基づく情報	62
(2)非臨床試験に基づく情報	62

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	63
(1)薬効薬理試験	63
(2)安全性薬理試験	63
(3)その他の薬理試験	63
2. 毒性試験	63
(1)単回投与毒性試験	63
(2)反復投与毒性試験	64
(3)遺伝毒性試験	65
(4)がん原性試験	65
(5)生殖発生毒性試験	65
(6)局所刺激性試験	65
(7)その他の特殊毒性	65

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	66
2. 有効期間	66
3. 包装状態での貯法	66
4. 取扱い上の注意	66
5. 患者向け資材	66
6. 同一成分・同効薬	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	66
9. 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	66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	67
11. 再審査期間	67
12. 投薬期間制限に関する情報	67
13. 各種コード	67
14. 保険給付上の注意	67

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	68
2. その他の参考文献	69

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	70
2. 海外における臨床支援情報	72
(1)妊婦に関する記載	72
(2)小児に関する記載	73

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	74
(1)粉碎	74
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	74
2. その他の関連資料	74

略語表

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the time-activity curve	血中放射能濃度-時間曲線下面積
BP	bisphosphonate	ビスホスホネート
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査
Bq	becquerel	ベクレル
BSoC	best standard of care	標準的治療
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximum drug concentration in blood	最高血中濃度
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTX-I	type I collagen cross-linked C-terminal telopeptide	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
CV	coefficient of variation	変動係数
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EBRT	external beam radiation therapy	外部放射線療法
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	-
EDTMP	ethylenediamine tetra(methylene phosphonic acid)	エチレンジアミンテトラ（メチレンホスホン酸）
EOT	end of treatment	投与終了
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension	-
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Gy	gray	グレイ
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQOL	health-related QOL	健康関連QOL
ICH	International Conference on Harmonization	日米EU 医薬品規制調和国際会議
ICH GCP	ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice	-
ICTP	carboxyterminal telopeptide of type I collagen	I型コラーゲンC末端テロペプチド
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ITT	intention to treat	-
kBq	kilo becquerel	キロベクレル
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LOCF	last observation carried forward	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MeV	mega electron volt	メガ電子ボルト
MIRD	Medical Internal Radiation Dose	-
NIST	National Institute of Standards and Technology	米国立標準技術研究所
OS	overall survival	全生存期間

略語表

略語	英語	日本語
OLINDA ／EXM	Organ Level Internal Dose Assessment ／Exponential Modeling	-
PINP	procollagen I N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval in ECG	心電図のQT 間隔
QTc	corrected QT interval in ECG	心電図の補正QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SSE	symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
$t_{1/2}$	half-life	半減期
vs.	versus (as opposed to)	に対し（対比を示す）
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

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}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。本剤の開発は Algeta ASA 社 (現 Bayer AS 社) により開始され、現在の開発は Bayer HealthCare 社が実施している。

ゾーフィゴは、ラジウム223を活性本体とするアルファ線を放出する放射性医薬品である。ラジウム223は、カルシウムに類似した特性を有しており、骨転移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、近接する腫瘍細胞においてDNA二重鎖切断を誘発し、骨転移に対して抗腫瘍効果を示す。なお、アルファ線の組織内飛程は100 μm 未満であり、骨髄など周辺の正常組織における放射線量*は限定的とされている。

*ドシメトリーによる吸収線量

ゾーフィゴは、骨転移を有する症候性のCRPC患者を対象に、全生存期間を主要評価項目とした国外第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA試験: 海外データ) が実施された。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患者を対象に、線量測定、体内分布及び薬物動態に関する第Ⅰ相試験が実施された。更に、日本人の骨転移を有する症候性のCRPC患者を対象に、有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験が実施された。以上の国内外の臨床試験成績を評価資料として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」を効能又は効果として2016年3月に承認を取得した。

本剤が使用された患者を対象とした使用成績調査や、通常の医薬品安全性監視活動により収集した安全性及び有効性データをまとめて2024年6月に再審査申請を行った。その結果、2025年3月5日付で厚生労働省の再審査結果通知書 (医薬薬審発0305第1号) にて、本剤の「効能又は効果、用法及び用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果が公示された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- ① ゾーフィゴは、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対して承認された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-5. 臨床成績」の項参照）
- ② ゾーフィゴの活性本体であるラジウム223は、カルシウム類似体として骨転移巣のような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、腫瘍細胞のDNA二重鎖切断を誘発する。アルファ線の組織内飛程は100 μ m 未満であり、周辺組織に対する吸収線量^{*1}は限定的である。（「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）

^{*1}: ドシメトリーによる吸収線量

- ③ ゾーフィゴは、腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示した (*in vitro*)。また、破骨細胞の分化を濃度依存的に阻害した一方で破骨細胞自体の活性には影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。前駆細胞から骨芽細胞への分化を濃度依存的に阻害し、骨芽細胞活性に対しては低濃度では軽度活性化したが、高濃度では阻害作用を示した (*in vitro*)。さらに、乳癌骨転移マウスモデルにおいて抗腫瘍効果を示した (マウス)。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- ④ ゾーフィゴは、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。（「V. 治療に関する項目-3. 用法及び用量」の項参照）

- ⑤ 骨転移を有する症候性の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：海外データ) において、主要評価項目である全生存期間について、プラセボ群に対するゾーフィゴ群の優越性が検証された (ハザード比：0.69、 $p = 0.00005$ 、検証的解析結果)^{*2}。（「V. 治療に関する項目-5. (4) 検証的試験」の項参照）

^{*2}: p 値は層別log-rank検定 [層別化因子 総ALP値 (IFCC法)：220 (U/L) 以上/未満、ビスホスホネート製剤併用：あり/なし、ドセタキセル治療歴：あり/なし] により算出

- ⑥ 重大な副作用として、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%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。

国外第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA試験：海外データ) において、600例中386例 (64.3%) に副作用が認められました。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 (「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))

- ⑦ ゾーフィゴは、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、ゾーフィ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ゾーフィ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）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2016年3月製造販売承認取得時、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」との承認条件が付されたが、使用成績調査の実施により、使用実態下における骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者の安全性データを集積したことから、2025年3月承認条件解除となった。
(V. 5. (5) 1参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤での治療を実施する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9及び同第30条の11に規定する使用室等の構造設備等が、同第30条の13～第30条の26に規定する基準に準拠する基準に適合していることを、所管の都道府県知事等から認められた施設であること。

また、本剤での治療を実施する病院等の管理者は、医療の安全確保、本剤の安全性取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者に対して、あらかじめ日本核医学会及び関連学会が主催する「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いたRI内用療法における適正使用に関する安全性取扱講習会」（以下、安全取扱講習会という）を受講させなければならない。また、本治療は、以下のような病院等の組織的な医療安全に係る安全管理体制の中に組み込まれた“Ra-223注射液を用いるRI内用療法”の実施体制により行うこと。

- ・本剤での治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を取得したと認定された医師の中から本治療に関する放射線安全管理責任者を指名すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療に携わる医師等に対して教育を実施させるとともに、本治療の指揮・監督に当たるものとする。
- ・本剤での治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を取得したと認定された診療放射線技師又は看護師等の中から病院等の状況に応じて放射線安全管理責任者の指揮の下、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事するものとする。

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

該当しない

(参考)

本品目の医薬品リスク管理計画に設定された有効性に関する検討事項に関して、「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」の患者を対象とした使用成績調査結果をまとめて2024年6月に再審査申請を行った。その結果、本品目の医薬品リスク管理計画に設定された安全性に関する検討事項に関して、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件が満たされたものとPMDAに判断され、2025年3月電子添文の承認条件の記載が削除になった。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

ゾーフィゴ®静注

(2) 洋名

Xofigo® iv injection

(3) 名称の由来

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

塩化ラジウム（ ^{223}Ra ）、塩化ラジウム（ ^{223}Ra ）注射液（放射性医薬品基準）

(2) 洋名（命名法）

Radium（ ^{223}Ra ）chloride

(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）又は本質

日本名：塩化ラジウム（ ^{223}Ra ）

英 名：Radium（ ^{223}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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の水性液剤

(2) 溶解性

該当資料なし

(本剤に含まれる塩化ラジウム (^{223}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°C において、水100g当たり24.5gである。)

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

放射性核種の特性 (^{223}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。

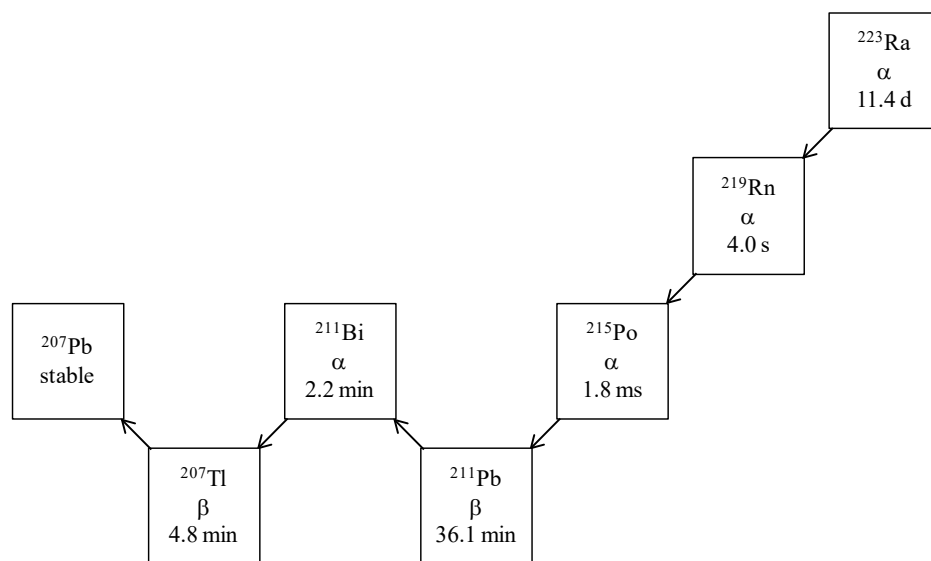
Ⅲ. 有効成分に関する項目

＜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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

色・性状：無色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.0～8.0

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゾーフイゴ静注
有効成分	1バイアル（5.6mL）中 塩化ラジウム（ ²²³ Ra）としてラジウム223を6160kBq含有 （検定日時において）
添加剤	1バイアル（5.6mL）中 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：適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 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℃／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℃／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℃	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℃／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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1バイアル（5.6mL）中、塩化ラジウム（ ^{223}Ra ）としてラジウム223を6160kBq含有（検定日時において）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

【解説】

本剤は「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」を効能又は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。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

【解説】

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。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.2 「17.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。[17.1.1、17.1.2参照]

【解説】

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、電子添文「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-5. 臨床成績」の項参照

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

【解説】

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。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の有効性及び安全性の評価に用いた国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA試験）及び国内第Ⅱ相試験（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、通常成人には本剤55kBq/kgを4週間間隔で6回投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

【解説】

本剤の有効性及び安全性の評価に用いた国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA試験）及び国内第Ⅱ相試験（試験16430）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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 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。

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】

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。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌の承認時

■評価資料

試験 の相	試験番号	対象	試験概要	資料 区分
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 ・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) ・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) ・拡大コホート (n=13) : 55kBq/kgを4週毎に最大6 回投与	◎
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 ・55kBq/kg: 4週毎に6回投与	◎
国外*1 第Ⅲ相	BC1-06 [ALSYMPCA] (15245)	骨転移を有する 症候性のCRPC患者 (n=921)	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 ・55kBq/kg: 4週毎に6回投与+BSoC ・プラセボ: 4週毎に6回投与+BSoC	◎
国外 第Ⅰ相	ATI-BC-1 (15522) *2	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 ・51、103、180、235、276kBq/kg単回投与 ・55kBq/kg: 3週毎に5回投与 ・138kBq/kg: 6週毎に2回投与	○
	BC1-05 (15302) *3	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 ・110kBq/kg: 6週毎に2回投与	○
	BC1-08 (15303) *4	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 ・55、110、221kBq/kg単回投与	○
国外 第Ⅱ相	BC1-04 (15304) *5	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 ・28、55、88kBq/kg: 6週毎に3回投与	○
	BC1-02 (15280) *6	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 ・55kBq/kg: 4週毎に4回投与 ・プラセボ: 4週毎に4回投与	○
	BC1-03 (15305) *7	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 ・6、28、55、110kBq/kg単回投与	○
	BC1-09 (15468) *8	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 ・55kBq/kg: 4週毎に4回投与	○

◎評価資料、○参考資料

BSoC: Best Standard of Care. 施設毎の標準的治療を指す。局所の外部放射線療法、ステロイド剤、抗アンドロゲン剤
(第一世代)、エストロゲン剤、ビスホスホネート製剤など CRPC: 去勢抵抗性前立腺癌

*1: 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

*2: ノルウェー、スウェーデン

*3: 英国

*4: 米国

*5: 英国、スペイン、ポーランド、チェコ、フランス

*6: スウェーデン、ノルウェー、英国

*7: スウェーデン、ドイツ、フランス、英国

*8: 英国、ベルギー、ノルウェー

V. 治療に関する項目

(2) 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）¹⁾ 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（²²³Ra）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（²²³Ra）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（²²³Ra）55kBq/kg を 4 週毎に 6 回投与する拡大コホートに 13 例を組み入れた。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及び用量は、「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²⁾

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（²²³Ra）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（²²³Ra）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) 用量反応探索試験

① 国外第Ⅰ相試験（試験 AT1-BC-1）³⁾

試験の目的	骨転移を有する、前立腺癌患者及び乳癌患者を対象に、塩化ラジウム（ ²²³ Ra）の単回投与時及び反復投与時の忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験
対象	骨転移を有する、前立腺癌患者（21 例）及び乳癌患者（10 例）
主な選択基準	・ 過去 4 週間以内の骨シンチグラフィーで骨転移が認められたもの ・ 過去に実施した放射線療法（外照射）後に骨の新たな病巣の再発があるもの ・ ECOG PS ≤ 2、全身状態が良好
主な除外基準	・ 本試験の組み入れ前 4 週間以内に化学療法、免疫療法、又は放射線療法を受けたもの ・ 腎機能が不良なもの〔血清クレアチニン値 > 150mmol/L（男性）、> 100mmol/L（女性）〕 ・ NYHA 分類クラスⅢ又はⅣの心不全の所見を有するもの
試験方法	塩化ラジウム（ ²²³ 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

V. 治療に関する項目

	反復投与時（いずれも総投与量276kBq/kg）
評価項目	有効性の評価項目： ・EORTC QLQ-C30 version 3.0に対する被験者の回答 安全性の評価項目： ・有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン、理学的検査 薬物動態の評価項目： ・単回投与（パート1a）での、投与前、投与10分、1、4、24、48時間及び7日後における血液中放射能濃度
試験結果	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及び用量は、「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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-03）⁴⁾

試験の目的	主要目的： 有痛性骨転移を有する前立腺癌患者を対象とし、BAY 88-8223 の骨痛の緩和に対する用量反応性を検討する。 副次目的： 安全性が許容される最も有効な用量を検討する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、用量反応、多施設共同、第Ⅱ相試験
対象	有痛性骨転移を有する去勢抵抗性^a前立腺癌患者〔前立腺癌の多発性骨転移に起因する骨痛〔簡易疼痛調査（BPI：Brief Pain Inventory）の疼痛スコアの平均が2以上〕を有する患者〕 a：治験総括報告書には“hormone refractory”（ホルモン抵抗性）と記載されている（治験総括報告書で記載されているホルモン抵抗性は、「去勢抵抗性」に置き換えた）。
主な選択基準	・過去6週間以内の骨シンチグラフィーで確認された多発性骨転移（2つ以上）を有するもの ・適切な鎮痛剤使用下でもBPI疼痛スコアの平均が2以上で、骨シンチグラフィーの取込み増大部位（骨芽細胞活性）と関連性がある骨痛を有するもの ・ECOG-PSが0～2又はKPS≥60%のもの
主な除外基準	・治験薬投与前4週間以内に他の治験薬を投与した、又は試験期間中に他の治験薬の投与を予定しているもの ・試験参加前4週間以内に、化学療法、免疫療法、又は外部放射線療法（EBRT）を受けたもの、又は4週間より前に投与された薬剤の有害事象から回復していないもの ・治験薬投与前3ヵ月以内にビスホスホネート製剤の投与を開始したもの ・ホルモン離脱症候群を有する、又は抗アンドロゲン療法中止後4週間以内

V. 治療に関する項目

	(ビカルタミドの場合6週間以内)のもの ・ 治験薬投与前4週間以内にステロイド剤の投与を開始、又はステロイド療法を変更したもの
試験方法	・ 有痛部位の骨芽細胞性転移性病変及び骨芽細胞活性を確認するため、BAY 88-8223投与前6週間以内に骨シンチグラフィーを実施した。 ・ 本試験では治験実施計画書改訂2において、試験デザインを、乳癌及び前立腺癌患者を対象としたBAY 88-8223 110kBq/kgを評価する非盲検試験から、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした BAY 88-8223の4段階の用量（6、28、55及び110kBq/kg）で評価する二重盲検、無作為化、用量検討試験に変更した。患者の組み入れはすべて治験実施計画書改訂後に行われた。 ・ BAY 88-8223は体重1kgあたり6、28、55又は110kBqを、緩徐に静脈内に単回投与した。 ・ BAY 88-8223投与予定日の少なくとも1週間前までに実施医療機関に来院（スクリーニング来院）し、同意取得及び適格性を確認した。 ・ ベースライン期間：BAY 88-8223投与前の1週間で、被験者はベースラインの鎮痛剤使用と疼痛評価〔視覚的アナログ尺度（VAS）で24時間ごとに測定〕に関する日誌の記入を行った。 ・ 治験薬投与日：ベースライン期間の終了時に、被験者は BAY 88-8223投与のため実施医療機関に来院した。BAY 88-8223投与前の評価を行い、その後、無作為割付けされた投与群の用量及び各被験者の体重に基づき BAY 88-8223の投与量を算出し、緩徐に静脈内に単回投与した。 ・ 治験薬投与後期間（16週間）：第2、4、8、12及び16週に来院し、疼痛（VAS及びBPIを用いる）、鎮痛剤使用及び安全性の評価を行った。治験薬投与後期間中、被験者は疼痛日誌の記入を継続した。 ・ 追跡調査期間：第16週から第24ヵ月までを追跡調査期間とした。全被験者を対象に、第6、9、12及び24ヵ月に病勢進行、全生存期間（OS）及び晩期毒性を評価した。この期間に、治験責任（分担）医師の判断によりBAY 88-8223の2回目の投与（固定用量：55kBq/kg）を被験者に提案してもよいこととした。該当する場合、2回目投与から2週間後及び4週間後にBPIによる疼痛評価、臨床検査及びECOG-PS（又はKPS）の評価を行った。なお、2回目投与から2週間後の評価は電話確認も可とした。本試験は二重盲検試験であったが、最後の被験者の第16週までの治験薬投与後期間の終了時に無作為化コードが開示されたため、追跡調査期間に盲検が解除された。
評価項目	有効性の評価項目： 主要評価項目： ・ 主要評価項目は、ベースラインから第2、4、8、12及び16週までの、疼痛日誌評価の変化〔被験者がVASを用いて0mm（疼痛なし）から100mm（最大疼痛）までのスケールで記録した〕及び鎮痛剤使用の変化の複合疼痛指標とした。複合疼痛指標は、1＝完全奏効（complete response）、2＝顕著な奏効（marked response）、3＝中等度の奏効（moderate response）、4＝わずかな奏効（minimalresponse）、5＝無効（no pain response）、6＝疼痛増悪（pain progression）の6段階とした。 ・ 複合疼痛指標による評価は、2名の医学専門家と治験依頼者の臨床開発責任者

V. 治療に関する項目

	で構成される判定委員会により、盲検解除前に行われた。 副次評価項目 ・ ベースラインから第2、4、8、12及び16週までのBPI（12項目の質問から成り、0～10スコア又は0～100%で評価）による疼痛の変化 ✓ BPI疼痛重症度スコアの平均及び合計スコア〔過去1週間における最大、最小及び平均の疼痛、現在の疼痛（項目1～4）の平均並びに合計スコア〕 ✓ BPI機能障害スコアの平均及び合計スコア〔過去1週間に疼痛による影響を受けた、全般的活動、気分、歩行能力、通常の仕事、対人関係、睡眠及び生活の楽しみ（項目6～12）の平均及び合計スコア〕 ✓ 薬剤による疼痛緩和（項目5） ・ ベースラインから第2、4、8、12及び16週までの安静時及び活動時のVASによる疼痛の変化 ・ 疼痛緩和期間 疼痛日誌から得られたVAS疼痛評価が疼痛緩和効果の基準を満たした最初の日から疼痛緩和効果が持続した日数とした。 ・ 全生存期間（OS） 安全性の評価項目： ・ 有害事象（追跡調査期間中は、治験薬と関連があると判断された有害事象のみを報告することとした）、骨型アルカリホスファターゼ（骨型ALP）及びPSAを含む臨床検査値、理学的検査
試験結果	・ 100例が組み入れられ、全被験者がBAY 88-8223投与を受けた。被験者は各投与群にほぼ均等に割付けられ、6、28、55及び110kBq/kgの投与例数はそれぞれ26、25、25及び24例であった。 ・ BAY 88-8223を投与された100例をITT（intention to treat）及びSAF（safety analysis set）とした。PPS（per protocol set）はBAY 88-8223を投与された被験者で、ベースライン時のBPI疼痛スコアの平均値が2以上、かつ疼痛日誌によるVAS疼痛評価のベースライン期間中の平均値が20mm以上の被験者を対象とした。BAY 88-8223を投与された100例のうち7例はベースライン期間中の疼痛日誌によるVAS疼痛評価の平均が20mm未満であったため、PPSから除外した。 ・ BAY 88-8223は、前立腺癌に伴う有痛性骨転移を有する被験者の骨痛を低下させた。 ・ BAY 88-8223投与後（6、28、55及び110kBq/kg）、主要評価項目（複合疼痛指標）において、第2週では統計学的に有意な用量反応性がみられ、第4週及び第8週には用量反応性を示す傾向が認められた。 ・ 複合疼痛指標で最大の疼痛緩和がみられたのは、110kBq/kg群で第8週であった。 ・ 有効性副次評価項目（BPI疼痛重症度スコア、BPI機能障害スコア、活動時及び安静時の疼痛）では、第8週までの各評価時点においてベースラインからの改善が徐々にみられ、第16週でも持続していた。いずれの投与群でも変化が認められたが、6kBq/kg群での効果は概して小さかった。 ・ BAY 88-8223の安全性プロファイルはいずれの投与量でも良好であった。本試験では、BAY 88-8223の投与量増加に伴い、有害事象、重篤な有害事象、又は死亡の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

V. 治療に関する項目

	・発現割合の高かった有害事象は、悪心、疲労、嘔吐、下痢、便秘、尿路感染、ヘモグロビン減少、末梢性浮腫、貧血及び骨痛であった。これらは本試験対象患者やBAY 88-8223のこれまでの経験から予想される結果であった。 ・BAY 88-8223投与後に骨型ALPは110kBq/kg群では主に減少し、他の投与群では主に増加がみられた。 ・高用量の2群において血小板数、白血球数及び好中球数にわずかな減少がみられた。BAY 88-8223投与後2週間以内に減少するが、その後ベースラインの値に回復する傾向がみられた。 ・疼痛緩和効果、骨マーカーに対する効果及び安全性プロファイルはいずれもBAY 88-8223の他の臨床試験の結果と一致していた。本単回投与試験から、55及び110kBq/kgは安全で忍容性も良好と考えられた。12ヵ月間の追跡調査期間中、晩期毒性を示す所見は認められなかった。 <初回投与後第12ヵ月から第24ヵ月の追跡調査期間における検討> ・第12ヵ月から第24ヵ月の期間に100例中26例が試験を中止し、投与群別の内訳は、6kBq/kg群で7/26例（26.9％）、28kBq/kg群で5/25例（20.0％）、55kBq/kg群で6/25例（24.0％）、110kBq/kg群で8/24例（33.3％）であった。 ・BAY 88-8223初回投与から第24ヵ月まで、晩期毒性を示す所見は認められなかった。 ・BAY 88-8223の4用量の投与群間でOSに差異は認められなかった。 ・第12ヵ月から第24ヵ月の追跡調査期間に認められた有害事象及び治験責任（分担）医師の見解が得られた死亡はすべて、治験薬との関連性は考えにくいと判断された。 ・24ヵ月間の追跡調査結果より、本試験対象集団において、6、28、55及び110kBq/kgのBAY 88-8223の単回投与は、概して安全であり、かつ忍容性は良好であると考えられた。
--	---

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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 国外第Ⅱ相試験（試験 BC1-04）⁵⁾

試験の目的	主要目的： ・骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象に、BAY 88-8223を異なる3用量で反復投与したときの、前立腺特異抗原（PSA）の奏効（PSAがベースラインから50%以上減少、3週後の再測定により確定）を示した被験者の割合を比較する。 副次目的： ・第Ⅲ相試験における用量設定を行うため、BAY 88-8223を異なる3用量で反復投与したときのPSAのベースラインからの最大減少率を比較する。 ・BAY 88-8223を異なる3用量で投与したときの骨型ALPへの影響を比較する。 ・骨型ALPとPSAの相関性を検討する。 ・BAY 88-8223を異なる3用量で投与したときの血清I型コラーゲン架橋C-テロペ
-------	--

V. 治療に関する項目

	プチド（血清CTX-I）への影響を比較する。 ・血清CTX-IとPSAの相関性を検討する。 ・BAY 88-8223を異なる3用量で反復投与したときの骨関連事象（SSE）発現までの期間への影響を検討する。 ・疼痛を有する被験者に対して、BAY 88-8223を異なる3用量で反復投与したときの疼痛に対する影響を検討する。 ・BAY 88-8223を異なる3用量で反復投与したときの安全性、忍容性及び晩期毒性を検討する。 ・全生存期間（OS）を検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、用量検討、反復投与、第Ⅱ相試験
対象	骨転移を有するホルモン抵抗性^a前立腺癌患者 a：治験総括報告書には“hormone refractory”（ホルモン抵抗性）と記載されている（治験総括報告書で記載されているホルモン抵抗性は、「去勢抵抗性」に置き換えた）
主な選択基準	・過去12週間以内の骨シンチグラフィーで多発性骨転移が認められたもの ・ECOG-PSのスコアが2以下のもの
主な除外基準	・治験薬の投与前4週間以内に他の治験薬を投与したもの、又は治験薬投与期間及び治験薬投与後期間に他の治験薬の投与を予定しているもの ・治験薬の投与前4週間以内に化学療法、免疫療法、又は外部放射線療法を受けたもの、若しくは4週間以前に投与された薬剤により有害事象を発現して回復していないもの ・過去に細胞傷害性化学療法を2レジメン以上受けたもの。ただし、リン酸エストラムスチンについては、細胞傷害性化学療法の1レジメンと併用した場合は可とした。 ・治験薬の投与前3ヵ月以内にビスホスホネートによる治療を開始したもの。ただし、治験薬投与前に12週間以上一定用量にてビスホスホネートの治療を受けているものは可とした。 ・過去4週間以内（ビカルタミドの場合には6週間以内）に抗アンドロゲン療法を受けたもの ・全身性ステロイド又はエストロゲン療法を治験薬投与前1週間以内に開始又は中止したもの
試験方法	・本試験において、BAY 88-8223は1回28kBq/kg、55kBq/kg又は88kBq/kgを6週間ごとに3回、緩徐に静脈内投与した。 ・被験者は骨転移を有する進行性のCRPC患者とし、非症候性の患者も含めた。 ・試験期間は、治験薬投与前期間、治験薬投与期間、治験薬投与後期間及び追跡調査期間とした。 ・治験薬投与前期間：治験薬投与前期間は、BAY 88-8223の初回投与前の少なくとも2週間とし、この間に被験者の適格性を判断した。 書面による同意取得後、以下のスクリーニング及びベースライン評価を実施した：患者背景、病歴、前立腺癌に関する病歴（Gleasonスコア、治療歴、病変の広がり程度を含む）、理学的検査、ECOG-PS、疼痛日誌、併用薬及び安全性に関する臨床検査。 PSAは1週間の間隔をあけて3回以上測定した。 ・治験薬投与期間：治験薬投与期間は、BAY 88-8223の初回投与から12週間とし

V. 治療に関する項目

	た。適格と判断された被験者は、等しい割付け確率で28、55又は88kBq/kgの用量に無作為に割付けられた。被験者は各投与時点で割付けられた用量のBAY 88-8223の投与を受けた。被験者は、有効性及び安全性の評価のため、治験薬投与期間中は3週ごとに来院した。 ・ 治験薬投与後期間：治験薬投与後期間は、BAY 88-8223の最終投与から12週間とした。被験者は、BAY 88-8223の最終投与から3、6及び12週後（来院日としては初回投与を第1週として第16週、第19週及び第24週と規定）に来院した。 ・ 追跡調査期間：追跡調査期間は、第24週の評価後から第24ヵ月までの期間とした。被験者は、安全性、晩期毒性及びOSを評価するため、BAY 88-8223の初回投与から 9、12、18及び24ヵ月後に来院した。 ・ 有効性の評価は、治験薬投与期間及び治験薬投与後期間（第24週まで）の中央検査機関でのPSA、骨型ALP、総ALP及び血清CTX-Iの測定、SSEの記録、並びに疼痛日誌、鎮痛剤の使用記録及び簡易疼痛調査（BPI）を用いた疼痛の程度により実施した。疼痛日誌を除いて、これらの評価は追跡調査期間中も継続したが、BAY 88-8223が追跡調査期間中の有効性の評価に影響するとは考えられないため、これらのデータは安全性の評価のために使用された。生存は試験期間を通して評価した。 ・ 安全性は、有害事象、理学的検査及び臨床検査により評価した。BAY 88-8223の初回投与から第24週までに発現した有害事象はすべて報告された。第24週の評価後に発現した重篤な有害事象を含む有害事象は、治験責任（分担）医師により、治験薬と関連があると判断された場合にのみ報告された。
評価項目	有効性の評価項目： ・ OSを除く有効性評価項目は、第24週までのデータを用いて解析した。なお、骨痛及びSSEについては、それぞれ第12ヵ月及び第24ヵ月までデータ収集を行ったが、追跡調査期間におけるデータの統計学的な解析は計画されていなかった。 主要評価項目： ・ PSAの奏効率 PSAの奏効を認めた被験者の割合。PSAがベースラインから50%以上減少した場合を奏効とし、3週以降（少なくとも19日間以上）の再測定をもって確定とした。PSAの奏効までの期間も評価した。 副次評価項目： ・ PSA ・ PSAの最大減少率 いずれかの時点で測定値がベースラインから減少した被験者における、最も減少した時点の変化率 ・ PSAの変化率 ・ PSAの増悪を認めた被験者の割合 ・ PSAの増悪までの期間 PSAの奏効を認めた被験者の場合、投与開始日からPSAが最下点から50%以上、かつ、実測値で5ng/mL以上の増加が認められた日までと定義した。PSAの増加は、3 週以降（19日間以上）の再測定で確定することとした。 PSAの奏効を示さない被験者の場合、投与開始日からPSAが最下点から25%以

V. 治療に関する項目

	上、かつ、実測値で5ng/mL以上の増加が認められた日までと定義した。PSAの増加は、3週以降（19日間以上）の再測定で確定することとした。 PSA増悪の認められなかった被験者については、最終観察日又は第24週の来院日のうち、遅い方で打ち切りとした。 • 骨型ALP 骨型ALPの奏効率、骨型ALPの奏効までの期間、骨型ALPの変化率、骨型ALPの増悪を認めた被験者の割合、骨型ALPの増悪までの期間（それぞれの定義はPSAと同様） • 血清CTX-I 血清CTX-Iの奏効率、血清CTX-Iの奏効までの期間、血清CTX-Iの変化率、血清CTX-Iの増悪を認めた被験者の割合、血清CTX-Iの増悪までの期間（それぞれの定義はPSAと同様） • SSE 以下に規定するSSEの初回発現までの期間及び被験者あたりの総SSE数 ✓ 過去1週間の平均疼痛の悪化 ✓ 鎮痛剤使用の増加 ✓ 前立腺癌の骨病変に伴う神経症状 ✓ 新規の病的骨折 ✓ 腫瘍に関連した整形外科的処置 ✓ 骨痛緩和のための外部放射線療法の施行 ✓ 新規のSSEを緩和するための放射性同位元素の使用 ✓ 骨病変の増悪に対する化学療法の施行 ✓ 骨痛又は骨病変の増悪に対するビスホスホネートの使用 ✓ 骨痛緩和を目的としたコルチコステロイドの使用 ✓ 骨病変の増悪に対するホルモン剤の使用 • 疼痛 ✓ BPI疼痛スコア BPI質問票3（過去1週間の平均疼痛）及び鎮痛剤使用を組み合わせた複合疼痛指標により算出した。鎮痛剤使用の変化はWHOラダースコアを用いて判定した（減少、増加又は維持） ✓ 疼痛の悪化（BPI疼痛スコア：6）までの期間 ✓ BPI疼痛重症度スコア：BPI質問票1～4を平均したスコア ✓ BPI機能障害スコア：BPI質問票6～12を平均したスコア ✓ BPI質問票 5（過去24時間の薬剤による疼痛緩和） ✓ 疼痛日誌における疼痛評価の変化 • 鎮痛剤の使用状況 WHOラダースコア（レベル0～4）を用いて判定した鎮痛剤使用の変化（減少、増加、維持） • 全生存期間（OS） 初回投与から2年後の日又は第24ヵ月の来院日のいずれか遅い方までに記録された死亡日までの期間とした。試験を中止した被験者では、同意が得られた被験者についてこの情報を試験中止後も記録した。 安全性の評価項目（初回投与から第24ヵ月までの評価）：
--	--

V. 治療に関する項目

	・初回投与から第24週まではBAY 88-8223との関連の有無にかかわらず、すべての有害事象を記録した。第24週から第24ヵ月までの追跡調査期間中では、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した重篤な有害事象を含む有害事象のみを記録した。有害事象は ICH MedDRA Version 9.0を用いて分類した。 ・理学的検査、ECOG-PS、病変の広がり程度、臨床検査、晩期毒性、病勢進行
解析方法	・有効性主要評価項目（PSAの奏効率）、有効性副次評価項目（PSAの増悪、骨型 ALPの奏効又は増悪及び血清CTX-Iの奏効又は増悪を認めた被験者の割合、生存した被験者の割合）の用量反応性の解析には、Jonckheere-Terpstra検定を用いた。Jonckheere-Terpstra検定で統計学的な有意差（$p < 0.05$）が認められた場合、投与群間の対比較をFisherの直接確率検定を用いて実施した。 ・連続及び順序データ〔有効性副次評価項目（PSA、骨型ALP、血清CTX-I、BPI疼痛スコア及びBPI変数の変化）〕の統計解析は、Jonckheere-Terpstra検定により実施した。 ・Time-to-event型のデータ〔有効性副次評価項目（PSAの増悪、骨型ALPの増悪、血清CTX-Iの増悪及び疼痛の悪化までの期間、OS）〕の統計解析にはLog-rank検定を用い、観察例数、中央値、最小値、最大値、イベント発現例数並びに打ち切り例数を示した。中央値の推定にはKaplan-Meier法を用いた。被験者の同意が得られた場合、初回投与の24ヵ月後までに試験を中止した場合でも生存データを収集した。生存データの収集は初回投与から2年後の日、又は初回投与の2年後の日以降も得られた場合は第24ヵ月の来院日までとした。他の有効性評価変数については、いずれの事象も発現しなかった被験者では、来院可能な最後の日又は第24週の来院日のいずれか遅い方まで収集した。 ・PSAと骨型ALP、PSAと血清CTX-I、骨型ALPと血清CTX-Iの相関については、来院ごと及び投与群ごとに併合したデータにより検討した。これらの項目では個体差が大きいためにデータに偏りがあることが予測されたことから、スピアマンの順位相関係数を用いた。
試験結果	・合計122例が組み入れられ、28kBq/kg群で41例（33.6%）、55kBq/kg群で39例（32.0%）、88kBq/kg群で42例（34.4%）が1回以上のBAY 88-8223投与を受けた。 ・ITT（122例）はBAY 88-8223の投与を1回以上受け、ベースライン以降に1回以上来院した被験者と定義した。PPS（112例）はBAY 88-8223の投与を6週±10日の間隔で少なくとも2回受け、PSAのベースライン値が10ng/mL超かつ、ベースライン以降にPSAが19日以上の間隔で2回以上測定されている被験者と定義した。SAF（122例）はBAY 88-8223を1回以上投与された被験者と定義した。 ・本試験の主要目的は骨転移を有するCRPC患者を対象に、BAY 88-8223を異なる3用量で反復投与したときのPSAの奏効率を比較することであった。試験の結果、PSAの奏効率には統計学的に有意な用量反応性があることが示された。また、PSAの奏効までの期間においても、統計学的に有意な用量反応性が認められた。骨型ALPの奏効率は、PSAの奏効率よりも高く、用量反応性が認められ、骨転移を有する前立腺癌に特異的なBAY 88-8223の作用機序を裏付けるものであった。疼痛に対して奏効を示した被験者の割合は、28kBq/kg群（33.3

V. 治療に関する項目

	～60.0%) 及び88kBq/kg群 (48.3～60.7%) と比較し、55kBq/kg群 (60.0～75.0%) で一貫して高かった。 • BAY 88-8223の88kBq/kgまでの用量で3回までの投与における忍容性は良好であり、進行した前立腺癌の被験者における有害事象の発現プロファイルは予想されたものであり、明確に用量依存的に発現が増加した有害事象は認められなかった。白血球数減少及び血小板数減少（これらは用量制限毒性ではない）が BAY 88-8223投与後に認められた。これらは軽度なものであり、治験薬投与期間の完了後、ベースライン値近くまで回復していたが、BAY 88-8223投与に関連した変化が最もよくみられたものと考えられた。また、ヘモグロビンの緩やかな減少がすべての投与群で認められ、88kBq/kg群で他の群に比べて減少の程度が大きい傾向がみられたが、全体的にベースラインから第24ヵ月までの変化率は小さかった。 • 本試験において、BAY 88-8223は骨転移を有するCRPC患者に有用であり、かつ忍容性は良好であることが示された。BAY 88-8223が骨型ALPに対して顕著に作用することは、転移性の骨疾患に対し強い効果を有することを示している。PSAの奏効が用量に依存することが確認されたものの、骨型ALPに比べ、PSAの奏効が低かったのは、おそらく血清PSAが総腫瘍量を反映していることに起因しており、このことから、BAY 88-8223が骨外病変に対して効果を示すことは期待できないことが予想される。骨転移を有するCRPC患者の骨病変が生存と強く関連していることより、今回得られたデータから、BAY 88-8223が本試験と同様な対象患者集団に対してOSの延長効果を示すことが期待された。
--	---

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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つの国外第Ⅱ相試験（BC1-03及びBC1-04）において、BAP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（²²³Ra）は55kBq/kg以上の用量で同程度の結果が得られた。

③国内第Ⅱ相試験（試験16430）⁶⁾

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（ ²²³ Ra）の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非対照、非盲検、多施設共同第Ⅱ相試験
対象	骨転移を有する*1症候性*2のCRPC患者49例 *1：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は除外された。リンパ節転移の短径が3cmを超えるものは除外された。 *2：骨転移に伴うレベル1以上の骨痛（WHO癌性疼痛ラダー）に対して継続的に鎮痛剤の投与を受けているもの（頓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
主な選択基準	• ドセタキセル治療歴のあるもの、又はドセタキセル治療を受ける予定のないもの（ドセタキセル不適応、又はドセタキセル治療を希望しないもの） • 組織学的又は細胞学的に診断された前立腺癌 • 内科的又は外科的な去勢（テストステロン50ng/dL以下）

V. 治療に関する項目

	・PSAが5ng/mL以上で2回連続して増加 ・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 ・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 ・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（頓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 ・20歳以上、ECOG-PSが0～2 等
主な除外基準	・投与期間中に抗がん化学療法を予定しているもの ・半身外部放射線療法を受けたもの ・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などによる全身放射線療法を受けたもの ・過去にラジウム223による治療を受けたもの ・臓器転移、又は転移性脳腫瘍あり ・リンパ節転移の短径が3cm超 ・脊髄圧迫の可能性がある又は既に認められるもの 等
試験方法	塩化ラジウム (^{223}Ra) 55kBq/kgを4週毎に6回静脈内投与＋標準的治療 (BSoC)
主要評価項目	12週時の総ALPの変化率 [検証的解析項目]
副次評価項目	総ALP・BAPの変化率・正常化率・奏効率、骨代謝マーカーの変化率、全生存期間 (OS) 等
その他の評価項目	PSAの変化率・奏効率 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、ECOG-PS
解析方法	・主要評価項目は、LOCF法を用いて、12週時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について国外第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA試験：海外データ) と本試験の結果の間に一貫性が示されるものとした。(ALSYMPCA試験での12週時の総ALP変化率は、プラセボ群で+37.2%、ゾーフィゴ群で-32.2%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ALSYMPCA試験と本試験の有効性における一貫性を示す規準とした) ・副次評価項目は、最終投与後4週時における総ALPの変化率 (95%CIを含む)、12週時及び最終投与後4週時におけるBAPの変化率 (95%CIを含む)、総ALP・BAPの正常化率・奏効率を算出した。また、総ALPと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。
試験結果	■主要評価項目 ・12週時の総ALP変化率 [検証的解析結果] : 総ALPの12週時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。事前に定めた規準に基づき、総ALPについて国外第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA試験：海外データ)⁷⁾ と本試験の結果の間に一貫性が示された。 *：欠測値はLOCF法を用いて直前の測定値で補完した

V. 治療に関する項目

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

LOCF (Last Observation Carried Forward) 法を用いて算出した。すなわち、12週時のデータが欠測の場合は、直前の測定値 (Last Observation) を繰り越して (Carried Forward) 欠測値を補完し、平均変化率を算出した。SD:標準偏差、CI:信頼区間

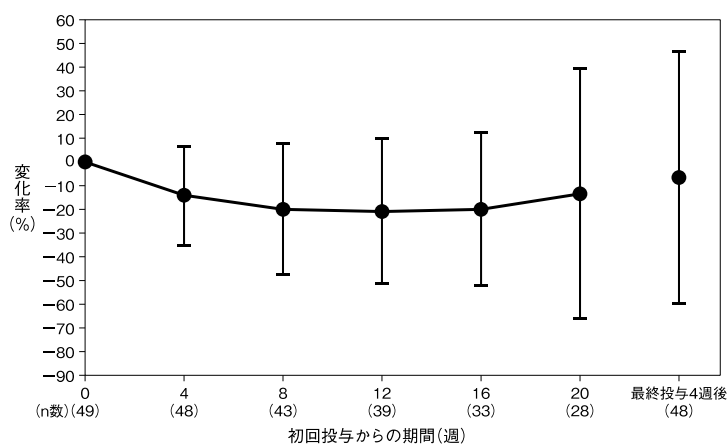
■ 副次評価項目

総ALPに対する効果：

1. 総ALPの変化率の推移

総ALPのベースラインからの変化率 (平均値±SD) は、12週時は-20.8±30.4%、16週時は-19.9±32.2%、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正常化率・奏効率

総ALP正常化率^{*1}は、12週時で23.1% (6/26例)、最終投与後4週時で7.7% (2/26例) であった。

総ALP奏効率^{*2}は、12週時で30.6% (15/49例、最終投与後4週時で22.4% (11/49例) であった。

*1：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

*2：30%以上の低下が4週間以上持続した患者の割合

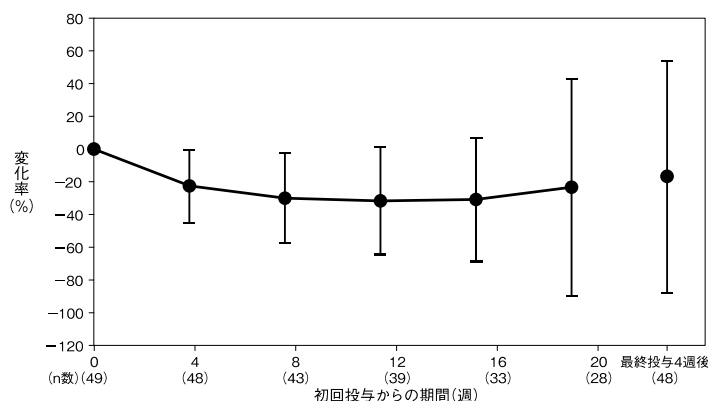
V. 治療に関する項目

骨形成マーカー<BAP及びPINP>に対する効果：

1. BAP変化率の推移

BAPのベースラインからの変化率（平均値±SD）は、12週時は $-31.2 \pm 33.0\%$ 、16週時は $-30.7 \pm 37.7\%$ 、20週時は $-23.2 \pm 66.9\%$ であった。

BAPのベースラインからの変化率の推移（平均値±SD）



2. BAPの正常化率及び奏効率

BAP正常化率^{*1}は、12週時で33.3%（10／30例）、最終投与後4週時で23.3%（7／30例）であった。

BAP奏効率^{*2}は、12週時で46.9%（23／49例）、最終投与後4週時で30.6%（15／49例）であった。

*1：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。

*2：30%以上の低下が4週間以上持続した患者の割合

■その他の評価項目

PSAに対する効果：

1. PSA変化率

PSA変化率^{*1}は、12週時で97.4%、最終投与後4週時で280.5%であった。

2. PSA奏効率

PSA奏効率^{*2}は、12週時で6.1%（3／49例）、最終投与後4週時で8.2%（4／49例）であった。

*1：平均変化率をLOCF法を用いて算出した。すなわち、12週時のデータが欠測の場合は、直前の測定値（Last Observation）を繰り越して（Carried Forward）欠測値を補完し、平均変化率を算出した

*2：30%以上の低下が4週間以上持続した患者の割合

安全性：

- ・安全性解析対象例49例中27例（55.1%）に副作用が認められた。このうち、グレード3以上の副作用は10例（20.4%）であった。
- ・主な副作用（10%以上）は、貧血15例（30.6%）、リンパ球減少12例（24.5%）、血小板数減少6例（12.2%）、下痢5例（10.2%）、悪心5例（10.2%）であった。
- ・重篤な副作用は3例報告された。〔貧血、汎血球減少症、骨痛 各1例〕
- ・副作用による投与中止例は2例報告された。〔貧血 2例〕
- ・副作用による死亡例は報告されなかった。

BAP：Bone Specific Alkaline Phosphatase（骨型アルカリフォスファターゼ）

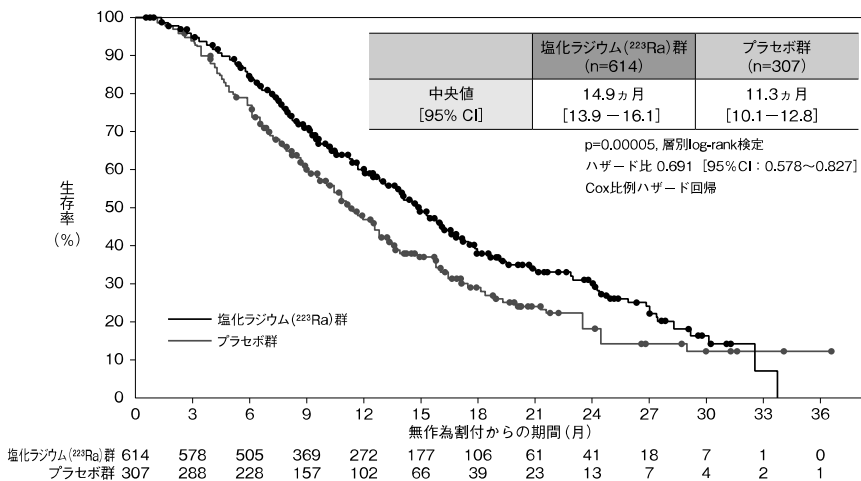
BSoc：Best Standard of Care. 施設毎の標準的治療を指す。局所の外部放射線療法、ステロイド剤、抗アンドロゲン剤（第一世代）、エストロゲン剤、ビスホスホネート製剤、デノスマブ等

V. 治療に関する項目

④ 国外第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA試験)^{7, 8)}

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）患者を対象として、全生存期間（OS）について、塩化ラジウム（ ²²³ Ra）のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
対象	骨転移を有する*1症候性*2のCRPC患者921例 （²²³Ra群：614例、プラセボ群：307例） *1：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患者は除外された。短径で3cmを超える悪性のリンパ節腫脹がある患者は除外された。 *2：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、又は外部放射線療法を受けたもの
主な選択基準	・組織学的又は細胞学的に確認された前立腺癌 ✓ 去勢抵抗性を持つ －血清テストステロン ≤ 50ng/dL（1.7nmol/L） －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 －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） ✓ 血清PSA ≥ 5ng/mL ・過去12週間以内の骨シンチグラフィーにおいて、多発性骨転移（2ヵ所以上のホットスポット）が認められたもの ・今後6ヵ月以内に細胞傷害性化学療法実施の予定なし ・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 ・18歳以上、ECOG-PSが0～2 等
主な除外基準	・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患者 ・投与期間中に細胞傷害性化学療法投与を予定している ・半身外部放射線療法を受けたもの ・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 ・塩化ラジウム（²²³Ra）の治療を受けたもの ・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 ・短径で3cmを超える悪性のリンパ節腫脹があるもの ・切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫を有する 等
試験方法	3つの層別化因子*3を用いて、患者を²²³Ra群又はプラセボ群に2：1の割合でランダム化した。 ²²³Ra群：55kBq/kgを4週間毎に6回静脈内投与＋BSoC プラセボ群：生理食塩水を4週間毎に6回静脈内投与＋BSoC *3：層別化因子〔総ALP値（IFCC法）：220（U/L）以上／未満、ビスホスホネート製剤併用：あり／なし、ドセタキセル治療歴：あり／なし〕
主要評価項目	OS：ランダム割付け日から死亡日までの期間〔検証的解析項目〕
副次	骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間、総ALPの変化率・奏効率・正常化

V. 治療に関する項目

評価項目	率、総ALP上昇までの期間、PSA上昇までの期間																																														
その他の評価項目	ECOG-PSの改善及び悪化、QOL																																														
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、晩期毒性、心電図 等																																														
解析方法	- OS、SSE発現までの期間などは、3つの層別化因子*3を用いた層別log-rank検定（有意水準：両側0.05）により解析した。 また、Kaplan-Meier法を用いて中央値〔95%信頼区間（95% CI）を含む〕を推定し、ハザード比（95% CIを含む）を層別Cox比例ハザード回帰により算出した。 - OSの中間解析は、全死亡事象の約50%が観察された時点で行うことが事前に計画されていた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets（O'Brien-Fleming型）のα消費関数を用いた。有意水準は、試験全体で両側0.05と設定した（中間解析時は両側0.00285）。 - OSのサブグループ解析は、層別化因子などを用いて探索的に行うことが事前に計画された。																																														
試験結果	中間解析	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〕ヵ月、プラセボ群11.1〔8.8～12.9〕ヵ月、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〕。																																													
	有効性 ・ アップデート解析	■主要評価項目 全生存期間(OS)〔検証的解析結果〕： 全登録患者921例〔塩化ラジウム（²²³Ra）群614例、プラセボ群307例〕を対象としたアップデート解析についても、OSにおいて、プラセボ群に対する塩化ラジウム（²²³Ra）群の優越性が検証された（ハザード比：0.691〔95% CI：0.578～0.827〕、p = 0.00005、層別log-rank検定）。 OS中央値は、塩化ラジウム（²²³Ra）群で14.9ヵ月、プラセボ群で11.3ヵ月であった。  <table><tr><th></th><th>塩化ラジウム（²²³Ra）群 (n=614)</th><th>プラセボ群 (n=307)</th></tr><tr><td>中央値 [95% CI]</td><td>14.9ヵ月 [13.9 - 16.1]</td><td>11.3ヵ月 [10.1 - 12.8]</td></tr></table> p=0.00005, 層別log-rank検定 ハザード比 0.691 [95% CI : 0.578~0.827] Cox比例ハザード回帰 <table><tr><th></th><th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th></tr><tr><td>塩化ラジウム（²²³Ra）群 614</td><td>578</td><td>505</td><td>369</td><td>272</td><td>177</td><td>106</td><td>61</td><td>41</td><td>18</td><td>7</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>プラセボ群 307</td><td>288</td><td>228</td><td>157</td><td>102</td><td>66</td><td>39</td><td>23</td><td>13</td><td>7</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td></tr></table>		塩化ラジウム（ ²²³ Ra）群 (n=614)	プラセボ群 (n=307)	中央値 [95% CI]	14.9ヵ月 [13.9 - 16.1]	11.3ヵ月 [10.1 - 12.8]		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	塩化ラジウム（ ²²³ Ra）群 614	578	505	369	272	177	106	61	41	18	7	1	0	プラセボ群 307	288	228	157	102	66	39	23	13	7	4	2
	塩化ラジウム（ ²²³ Ra）群 (n=614)	プラセボ群 (n=307)																																													
中央値 [95% CI]	14.9ヵ月 [13.9 - 16.1]	11.3ヵ月 [10.1 - 12.8]																																													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36																																		
塩化ラジウム（ ²²³ Ra）群 614	578	505	369	272	177	106	61	41	18	7	1	0																																			
プラセボ群 307	288	228	157	102	66	39	23	13	7	4	2	1																																			

V. 治療に関する項目

・全生存期間のサブグループ解析：

ドセタキセルの治療歴の有無、ビスホスホネート製剤併用の有無を含む、事前に規定された全てのサブグループにおいて、点推定値が1を下回った。

	患者数 (n)		OSハザード比* (95%CI)	ハザード比	95% CI
	ゾーフィゴ	プラセボ	*ゾーフィゴ群 vs プラセボ群		
全患者	614	307		0.69	0.58-0.83
ALP ^a					
220 U/L未満	348	169		0.82	0.63-1.07
220 U/L以上	266	138		0.62	0.49-0.79
ビスホスホネートの投与					
あり	250	124		0.70	0.52-0.92
なし	364	183		0.73	0.59-0.92
ドセタキセル治療歴					
あり	352	174		0.71	0.56-0.89
なし	262	133		0.74	0.56-0.98
ECOG PS					
0 or 1	536	265		0.67	0.55-0.82
≥2	77	41		0.79	0.48-1.29
骨転移					
<6	101	38		0.98	0.48-2.01
6-20	258	146		0.68	0.52-0.88
>20	198	92		0.66	0.48-0.91
スーパースキャン	54	30		0.71	0.40-1.27
オピオイドの投与					
あり ^b	345	168		0.68	0.54-0.86
なし ^c	269	139		0.69	0.52-0.92

a: IFCC法で測定

b: WHO癌性疼痛ラダー 2-3

c: WHO癌性疼痛ラダー 0-1

■ 副次評価項目

・総ALP上昇までの期間：

総ALP上昇までの期間は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群ではプラセボ群と比べて有意な延長が認められた (ハザード比: 0.17 [95%CI: 0.13~0.22, $p < 0.001$ *¹、層別log-rank検定)。総ALP上昇までの期間中央値は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で7.4ヵ月であった。

*1: 名目上のp値

・総ALPの変化率・奏効率・正常化率

12週時の総ALPは、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群では平均*¹で32.2%低下したのに対し、プラセボ群では37.2%の上昇が認められた (変化率の平均値: 塩化ラジウム (^{223}Ra) 群 [497例]: -32.2%、プラセボ群 [211例]: +37.2%、 $p < 0.001$ *²)。

12週時の総ALP奏効率*³は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群 (それぞれ46.9% [233/497例]) でプラセボ群 (それぞれ3.3% [7/211例]) に比べて高かった ($p < 0.001$ *²)。

12週時の総ALP正常化率*⁴は、塩化ラジウム (^{223}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 ($p < 0.001$ *²)。

*1: 最小二乗平均

*2: 名目上のp値 [12週時の総ALP変化率: ANCOVA (層別化因子を共変量とした)、12週時の総ALP奏効率及び12週時の総ALP正常化率: Cochran-Mantel-Haenszel検定]

*3: 30%以上の総ALP低下が4週間以上持続した患者の割合

*4: ベースラインの総ALP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) 発現までの期間

SSE発現までの期間は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群ではプラセボ群と比べて有意な延長が認められた (ハザード比: 0.62 [95% CI: 0.50~0.78]、 $p = 0.00004$ *¹、層別log-rank検定)。SSE発現までの期間の中央値は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で15.6ヵ月、プラセボ群で8.1ヵ

V. 治療に関する項目

		月であった。 *1：名目上のp値 ・PSA上昇までの期間 PSA上昇までの期間は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群ではプラセボ群に比べて有意な延長が認められた（ハザード比：0.643 [95%CI：0.539～0.768、$p<0.00001$*1、層別log-rank検定]）。PSA上昇までの期間中央値は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で3.6ヵ月、プラセボ群で3.4ヵ月であった。 *1：名目上のp値
		■安全性 ・塩化ラジウム (^{223}Ra) 群の安全性解析対象例600例中386例（64.3%）、プラセボ群301例中170例（56.5%）に副作用が認められた。 ・主な副作用（全グレード、10%以上）は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で悪心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%）、プラセボ群で貧血52例（17.3%）、骨痛51例（16.9%）、悪心47例（15.6%）、疲労31例（10.3%）であった。 ・グレード3以上の副作用は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で140例（23.3%）、プラセボ群で51例（16.9%）であった。 ・主なグレード3以上の副作用は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で貧血46例（7.7%）、血小板減少症25例（4.2%）、骨痛19例（3.2%）、疲労12例（2.0%）、プラセボ群で貧血16例（5.3%）、骨痛13例（4.3%）、疲労4例（1.3%）、血小板減少症4例（1.3%）であった。 ・重篤な副作用は、ゾーフイゴ群で72例、プラセボ群で30例報告された。 [塩化ラジウム (^{223}Ra) 群における重篤例：貧血 36例、血小板減少症 11例、骨痛 6例、嘔吐、脱水 各5例、汎血球減少症、発熱 各4例、好中球減少症、悪心、疲労、全身健康状態低下 各3例、白血球減少症、うっ血性心不全、尿路感染、脳出血、脳血管発作、呼吸困難 各2例、心房細動、便秘、下痢、びらん性十二指腸炎、腸閉塞、口腔内出血、胸痛、死亡、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、細菌性敗血症、胃腸炎、带状疱疹、感染、敗血症、股関節部骨折、上肢骨折、病的骨折、失神、振戦、錯乱状態、血尿、急性腎不全、尿閉、胸水、肺塞栓症、深部静脈血栓症 各1例（重複あり）] [プラセボ群における重篤例：貧血 11例、骨痛 6例、血小板減少症 3例、悪心 2例、好中球減少症、心房粗動、心不全、緑内障、下痢、亜イレウス、嘔吐、疲労、全身健康状態低下、発熱、肺炎、脱水、関節痛、脳出血、多発ニューロパチー、錯乱状態、血尿 各1例（重複あり）] ・副作用による投与中止例は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で30例、プラセボ群で13例報告された。 [塩化ラジウム (^{223}Ra) 群における投与中止例：貧血 12例、血小板減少症 11例、全身健康状態低下 3例、白血球減少症、好中球減少

V. 治療に関する項目

	症、脱水 各2例、悪心、嘔吐、疲労、敗血症、股関節部骨折、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肺転移、脳出血 各1例（重複あり）] [プラセボ群における投与中止例：血小板減少症 4例、貧血 3例、疲労 2例、好中球減少症、心房粗動、下痢、嘔吐、無力症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、脳出血、多発ニューロパチー、血尿 各1例（重複あり）] ・副作用による死亡例は、塩化ラジウム (^{223}Ra) 群で5例（脳出血、脳血管発作、肺塞栓症、腸閉塞、死亡が各1例）報告され、プラセボ群では報告されなかった。
--	---

BSoc : Best Standard of Care. 施設毎の標準的治療を指す。局所の外部放射線療法、ステロイド剤、抗アンドロゲン剤（第一世代）、エストロゲン剤、ビスホスホネート製剤など

SSEの定義 : Symptomatic Skeletal Event. 以下のいずれかに該当する場合 :

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／骨転移に対する整形外科的処置

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 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（終了）⁹⁾

目的	使用実態下における塩化ラジウム (^{223}Ra) の安全性を把握するため、以下の事項を確認する。副作用の発現状況 : ・安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因 ・重点調査項目と定めた副作用（骨髄抑制）の発現状況 ・未知の副作用 等
調査方法	中央登録方式
症例数	334例 [安全性解析対象症例数322例、調査予定症例数300例（安全性解析対象として）]
実施期間	2016年6月～2023年4月
評価項目	安全性検討事項：重点調査項目である骨髄抑制を含む副作用の発現状況 ほか
観察期間	塩化ラジウム (^{223}Ra) の投与開始から最終投与後1ヵ月経過時点まで（最長6ヵ月間）
調査結果	・安全性解析対象症例322例における副作用の発現は、98例（30.4%）で認められた。骨髄抑制（重点調査項目）に関する副作用は65例（20.2%）で認められた。その内訳は、貧血（赤血球減少症）が40例（12.4%）、白血球減少症が27例（8.4%）、血小板減少症が22例（6.8%）、好中球減少症が17例（5.3%）、汎血球減少症が1例（0.3%）であった（重複あり）。 血液学的検査値（血小板数、好中球数等）でグレード 4 に至った症例が 7/300 例（2.3%）確認された。骨髄抑制関連以外で観察された主な副作用（1%以

V. 治療に関する項目

	上)は、多い順に、下痢が16例(5.0%)、食欲減退及び骨痛が各9例(2.8%)、悪心及び倦怠感が各7例(2.2%)であった。 ・骨関連事象の副作用は10例(3.1%)で認められた。その内訳は、骨痛(その他)の8例(2.5%)、背部痛(放射線治療を要するもの)、骨痛(放射線治療を要するもの)及び大腿骨骨折(外科的手術を要するもの)の各1例(0.3%)であった。 ・観察期間(最終投与後1ヵ月まで)終了日までに死亡が報告された症例は8例(2.5%)であり、死因の内訳は、癌の病勢増悪が6例、有害事象が2例(急性心不全及び慢性心不全が各1例)であった。
--	---

②予後追跡調査(終了)¹⁰⁾

2018年の欧州臨床腫瘍学会(ESMO2018)にて報告されたERA223試験*の解析結果を踏まえ、バイエル社は塩化ラジウム(²²³Ra)に関して実施中のいくつかの試験において観察期間を延長し、「骨折」の発現に関する追加の調査を実施した。本邦では、日本の実臨床下における塩化ラジウム(²²³Ra)を用いた治療終了後の骨折事象及び死亡の発現状況の把握を目的として、本調査(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)において、投与開始から最大3年間の骨折の発現に関する追加の調査(予後追跡調査)を実施した。

*：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、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(15396試験)

目的	日本の実臨床下における塩化ラジウム(²²³ Ra)を用いた治療終了後の骨折事象及び死亡の発現状況の把握
調査方法	中央登録方式
症例数	安全性解析対象症例数322例
予後追跡調査期間	使用成績調査期間(塩化ラジウム(²²³ Ra)の投与開始から最終投与後1ヵ月経過時点まで)に続けて予後追跡調査期間(塩化ラジウム(²²³ Ra)の最終投与後1ヵ月経過時点から投与開始後3年経過時点まで)を設定
評価項目	最長3年間における骨折事象(特に、新規ホルモン剤併用例における発現)等を評価するために、日常診療において得られた、患者転帰、予後追跡中の前立腺癌に対する後治療、骨折事象* *：「骨折事象」は、カルテ等に記載された臨床的に意義のある骨折事象のみを収集対象とし、それ以外の有害事象は患者の病歴の一部として取り扱った
調査結果	骨折事象の発現状況： ・骨折事象の有害事象は、25例(7.8%)に認められ、内訳は病的骨折が15例(4.7%)、非病的骨折が9例(2.8%)、不明が1例であった。 ・使用成績調査期間において骨折が発現した症例は8例であり、このうち塩化ラジウム(²²³Ra)投与期間中に新規ホルモン剤を併用していた症例は2例[アビラテロン併用、塩化ラジウム(²²³Ra)6回投与後に発現]であった。 ・予後追跡調査期間(塩化ラジウム(²²³Ra)の最終投与後1ヵ月経過時点から投与開始後3年経過時点まで)に認められた骨折(有害事象)は17例23件で、このうち塩化ラジウム(²²³Ra)との因果関係が否定できないと評価された事象(副作用)は病的骨折の3例4件であった。 ・骨折の発現部位で最も多かったのは椎骨(13例)であった。 骨折事象(有害事象)の発現時期： ・安全性解析対象症例322例において、骨折事象の累積発現割合は、投与開始後24

V. 治療に関する項目

	週で2.56%、48週で4.38%、96週で7.24%、144週で9.24%、最終観察日で9.80%であった。 新規ホルモン剤併用/骨修飾薬有無別の骨折事象（有害事象）発現状況： ・安全性解析対象集団322例のうち、骨修飾薬使用なしの割合は46.9%（151/322例）、骨修飾薬使用ありの割合は53.1%（171/322例）、塩化ラジウム（²²³Ra）と新規ホルモン剤併用なしの割合は66.1%（213/322例）、併用ありの割合は33.9%（109/322例）であった。 ・骨折事象（有害事象）の発現割合は、骨修飾薬使用なし・新規ホルモン剤併用なしで8.1%（8/99例）、同使用なし・併用ありで13.5%（7/52例）、同使用あり・併用なしで7.9%（9/114例）、同使用あり・併用あり1.8%（1/57例）であった。
--	--

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

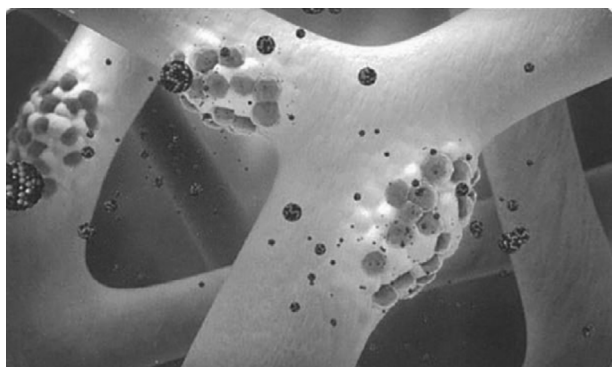
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

塩化ラジウム (^{223}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特性を有しており、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おいて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¹¹⁻¹³⁾。



ゾーフィゴの活性本体であるラジウム223は、骨転移巣のように骨代謝が亢進している部位に集積



骨に集積したラジウム223は、高エネルギー*のアルファ線を放出し、近接する腫瘍細胞等においてDNA二重鎖切断等を誘発し、骨転移に対して抗腫瘍効果を示す

*：高LET（線エネルギー付与）

(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*)

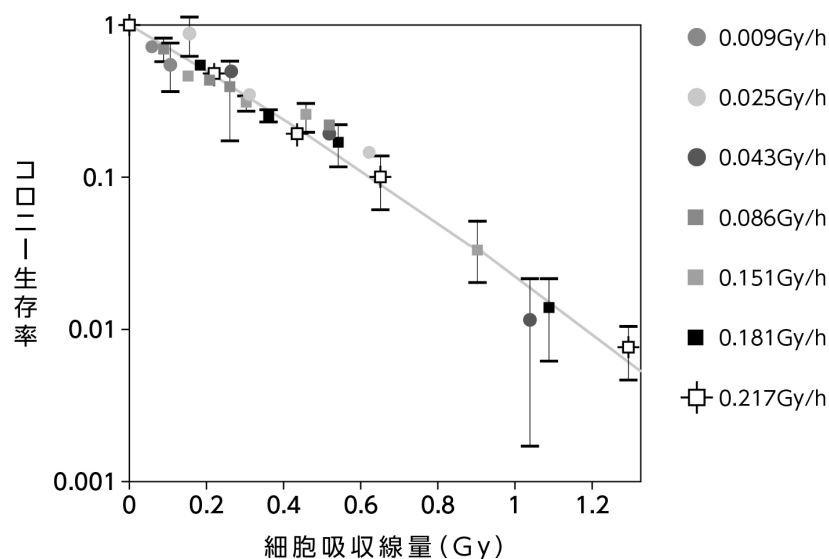
腫瘍細胞における塩化ラジウム (^{223}Ra) の殺細胞作用を検討した。

① 吸収線量依存性¹⁴⁾

塩化ラジウム (^{223}Ra) は子宮頸癌細胞に対して、吸収線量依存的な殺細胞作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

細胞吸収線量 (Gy) のコロニー生存率 (SF) に対する作用



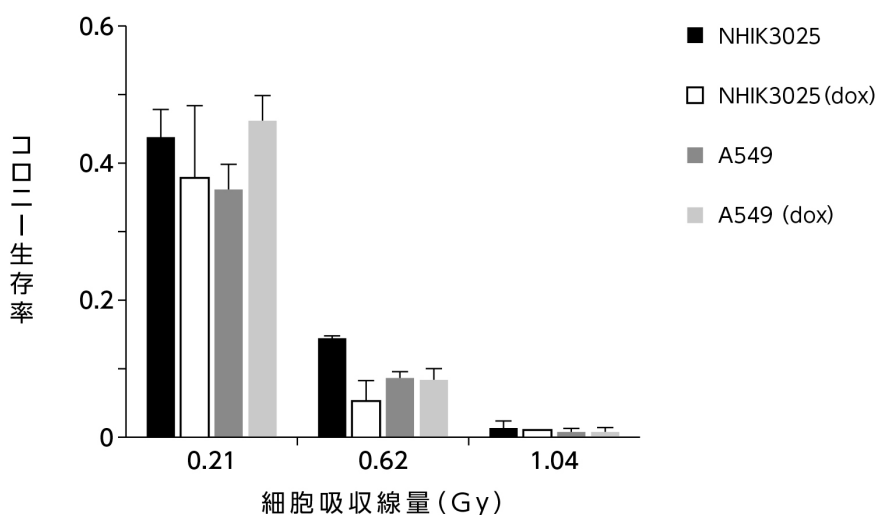
※横軸及び凡例の数値は、NISTによる一次標準の見直しのため約10.5%高値である。

[試験方法] 子宮頸癌細胞 (NHIK3025) を、各種濃度 (1~28kBq/mL: 細胞吸収線量率は 0.009~0.217Gy/h) のラジウム 223 を含む培養液中で 1~24 時間培養した後、ラジウム 223 を含まない通常の培地に交換し、更に 10~14 日間培養後、コロニーを固定・染色した。40 細胞以上を含むコロニーを生存細胞コロニーとし、未処置の生存細胞コロニー数に対する比からコロニー生存率を算出し、殺細胞作用の指標とした。

②細胞種依存性¹⁵⁾

塩化ラジウム (^{223}Ra) 殺細胞作用が細胞の種類に依存しないことが示された。

異細胞種における塩化ラジウム (^{223}Ra) のコロニー生存率 (SF) に対する作用



Mean±SE (n=2-4)

[試験方法] 細胞の種類による殺細胞作用の違いを検討するため、NHIK3025 細胞 (子宮頸癌) 及びA549 細胞 (肺上皮癌)、並びにドキソルビシン処理により多剤耐性とした NHIK3025(dox)細胞及びA549(dox)細胞の計4種類の細胞株を用い、前述のコロニー生存率アッセイを実施した。細胞吸収線量として 0.21~1.04Gy に相当する濃度の塩化ラジウム (^{223}Ra) に 24 時間曝露し、コロニー生存率を測定した

VI. 薬効薬理に関する項目

③細胞増殖期依存性¹⁶⁾

塩化ラジウム (^{223}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。

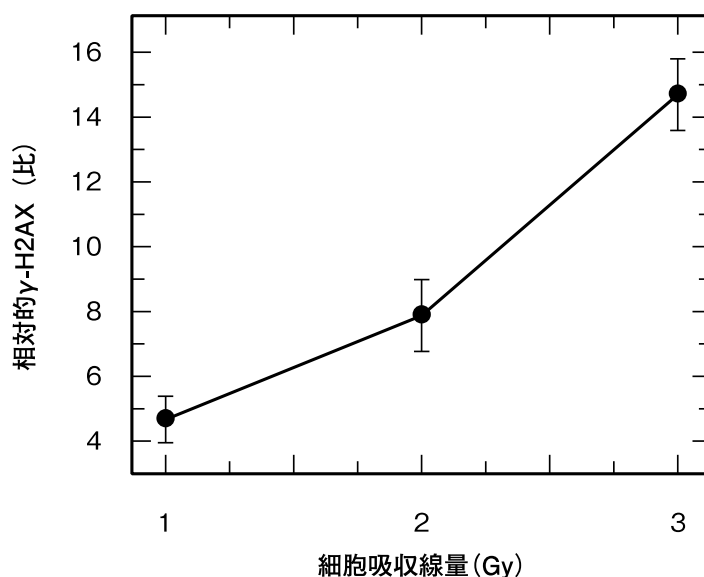
細胞吸収線量	コロニー生存率 (平均値 $\pm$ SE)	
	対数増殖期細胞	非対数増殖期細胞
0.42Gy	0.224 $\pm$ 0.036	0.207 $\pm$ 0.023
1.04Gy	0.012 $\pm$ 0.011	0.021 $\pm$ 0.006

〔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}Ra) に24時間曝露し、コロニー生存率を測定した。

④DNA分子二重鎖切断誘発作用¹³⁾

塩化ラジウム (^{223}Ra) は、子宮頸癌細胞において、吸収線量依存的にDNA二重鎖の切断を誘発した。

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



平均値 $\pm$ SD (n=2~3)

〔試験方法〕ラジウム223によるDNA分子の二重鎖切断誘発作用を検討するため、子宮頸癌細胞（NHIK3025）を1、2及び3Gyの細胞吸収線量に相当するラジウム223で4時間処理した後、DNA二重鎖切断に伴って生じるリン酸化ヒストン（ γ -H2AX）のシグナルを解析した。ラジウム223によって処理された細胞は洗浄処理の後、FITC標識 γ -H2AX抗体又はFITC標識抗マウスIgG抗体（陰性対照抗体）で染色し、Fluorescence activated cell sorting（FACS）によって解析された。

FITC : fluorescein isothiocyanate

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤細胞周期に対する作用及び細胞周期依存性¹⁷⁾

塩化ラジウム (^{223}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、塩化ラジウム (^{223}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。

<塩化ラジウム (^{223}Ra) の細胞周期に及ぼす影響>

NHIK3025細胞を、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}Ra) に曝露した後、核染色色素 propidium iodide で染色し（曝露処理直後又は 24 時間後）、FACS を用いて細胞の DNA 量から細胞周期の分布を解析し、各周期にある細胞の割合を求めた。未処理の細胞の G2/M 期の割合は 14%であったが、1.04Gy (0.043Gy/h 24 時間) 処理直後のG2/M 期の割合は 91%であった。その他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た。

<塩化ラジウム (^{223}Ra) の殺細胞作用の細胞周期の違いによる影響>

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（同調後2～24時間）で、それぞれ0.48Gy/hの塩化ラジウム (^{223}Ra) に 1 時間曝露し、前述のコロニー生存率アッセイを実施した（2回実施）。その結果、SFは細胞周期に依存せずほぼ一定であり、SFの最大/最小の比は2回の実験で、それぞれ2.3及び1.7であった。

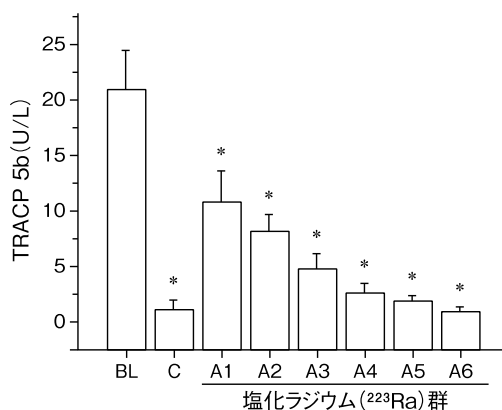
〔試験方法〕 塩化ラジウム (^{223}Ra) の細胞周期に及ぼす影響を検討するため、NHIK3025細胞（子宮頸癌）を用い、0.009～0.043Gy/hで6、12及び24時間、又は0.09～0.2Gy/hで1、2、3及び6時間塩化ラジウム (^{223}Ra) に曝露後、核染色色素 propidium iodideで染色しFluorescence activated cell sorting (FACS) を用いて細胞のDNA量から細胞周期の分布を解析した。また、塩化ラジウム (^{223}Ra) の殺細胞作用の細胞周期の違いによる影響を検討するため、細胞周期を同調させたNHIK3025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

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 破骨細胞の分化・活性に対する作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

塩化ラジウム (^{223}Ra) は、前駆細胞から破骨細胞への分化を濃度依存的に阻害した。一方、破骨細胞自体の活性には影響を及ぼさなかった。

塩化ラジウム (^{223}Ra) の破骨細胞分化に対する作用



BL : 無処置、C : 陽性対照、A1 : 55Bq/mL、A2 : 110Bq/mL、A3 : 221Bq/mL、A4 : 442Bq/mL、

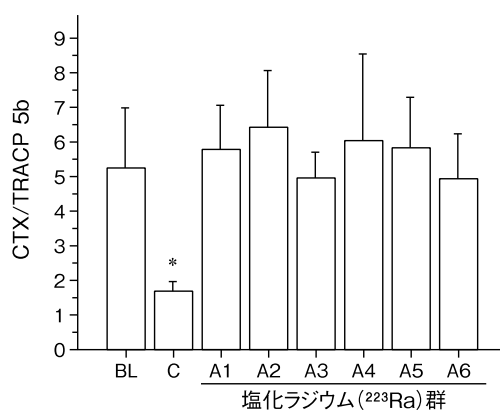
A5 : 884Bq/mL、A6 : 1,768Bq/mL、

平均値 $\pm$ SD (n=8)、* : $p < 0.001$ (ANOVA and Dunnett's 検定、vs 無処置)

〔試験方法〕 ヒト骨髓CD34+前駆細胞を各種濃度 (55~1,768Bq/mL) のラジウム223を加えた培地で7日間培養した。培養上清を回収し、破骨細胞から分泌される酵素であるTRACP 5bを測定することにより、ラジウム223の破骨細胞分化に及ぼす作用を検討した。陽性対照としては、破骨細胞の分化抑制因子であるOsteoprotegerinを添加した。

TRACP 5b : Tartrate-resistant acid phosphatase 5b

塩化ラジウム (^{223}Ra) の破骨細胞活性に対する作用



BL : 無処置、C : 陽性対照、A1 : 55Bq/mL、A2 : 110Bq/mL、A3 : 221Bq/mL、A4 : 442Bq/mL、

A5 : 884Bq/mL、A6 : 1,768Bq/mL、

平均値 $\pm$ SD(n=8)、* : $p < 0.001$ (ANOVA and Dunnett's 検定、vs 無処置)

〔試験方法〕 ヒト骨髓CD34+前駆細胞を7日間培養し、破骨細胞への分化が完了した後、ラジウム223 (55~1,768Bq/mL) を加え、更に3日間培養した。7日目の培養上清でTRACP 5bを、10日目の培養上清で骨吸収マーカーであるCTXを測定し、CTX/TRACP 5bを算出することにより、ラジウム223の破骨細胞活性に及ぼす作用を検討した。陽性対照としては、システインプロテアーゼ阻害剤であるE64を添加した。

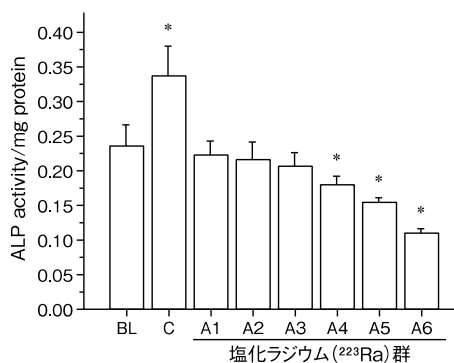
CTX : type I collagen cross-linked C-terminal telopeptide

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 骨芽細胞の分化・活性に対する作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

塩化ラジウム (^{223}Ra) は、前駆細胞から骨芽細胞への分化を濃度依存的に阻害した。骨芽細胞活性に対しては、低濃度では軽度で活性化したが、高濃度では阻害作用を示した。

塩化ラジウム (^{223}Ra) の骨芽細胞分化に対する作用

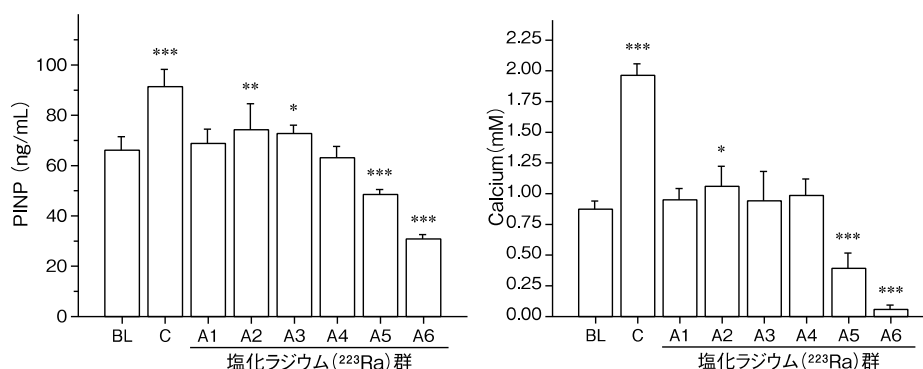


BL : 無処置、C : 陽性対照、A1 : 55Bq/mL、A2 : 110Bq/mL、A3 : 221Bq/mL、A4 : 442Bq/mL、A5 : 884Bq/mL、A6 : 1,768Bq/mL

平均値 $\pm$ SD (n=8)、* : $p < 0.001$ (ANOVA and Dunnett's検定、vs 無処置)

[試験方法] マウス前骨芽細胞株 (KS483) を用いてアスコルビン酸、 β -glycerophosphate及び各種濃度のラジウム223 (55~1,768Bq/mL) を含む培地で8日間培養した後、細胞のALP活性を測定することにより骨芽細胞分化に対する作用を検討した。陽性対照としては、骨芽細胞の分化・活性を刺激する17 β -estradiolを添加した。

塩化ラジウム (^{223}Ra) の骨芽細胞活性に対する作用



BL : 無処置、C : 陽性対照、A1 : 55Bq/mL、A2 : 110Bq/mL、A3 : 221Bq/mL、A4 : 442Bq/mL、A5 : 884Bq/mL、A6 : 1,768Bq/mL

平均値 $\pm$ SD (n=8)、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (ANOVA and Dunnett's 検定、vs 無処置)

[試験方法] マウス前骨芽細胞株 (KS483) 細胞株を用いてアスコルビン酸、 β -glycerophosphate及び各種濃度のラジウム223 (55~1,768Bq/mL) を含む培地で11日間培養した後、骨基質の有機成分として分泌されたPINPを測定し、13日間培養後に骨沈着成分として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。陽性対照としては、骨芽細胞の分化・活性を刺激する17 β -estradiolを添加した。

PINP : procollagen type I N-terminal propeptide

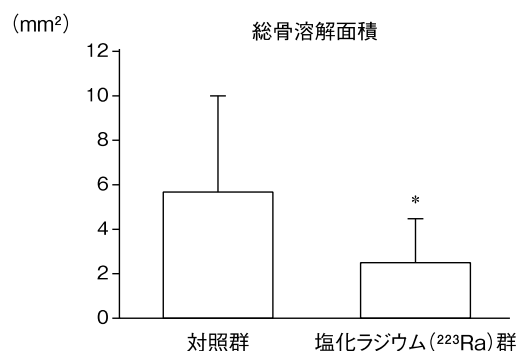
VI. 薬効薬理に関する項目

4) 乳癌骨転移モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）²⁰⁾

ラジウム223は、乳癌骨転移マウスモデルにおいて、総骨溶解面積、全腫瘍量をコントロール群と比較して有意に低下させた。腫瘍／骨境界面の組織学的評価では、破骨細胞数の有意な減少が認められたが、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、ラジウム223の投与により、有意な延長を認めた。

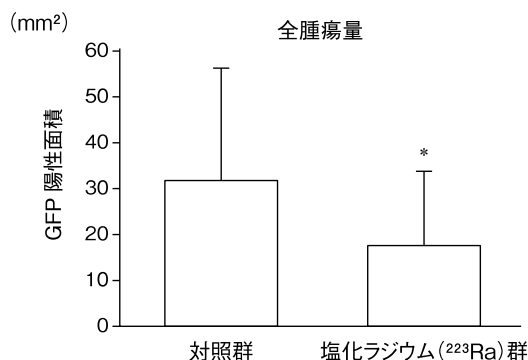
〔試験方法〕 緑色蛍光タンパク質（GFP）を安定導入したヒト乳癌細胞株〔MDA-MB-231（SA）〕を雌ヌードマウスの左心室内に移植し、乳癌骨転移モデルを作製した。腫瘍移植15又は16日後にラジウム223 331kBq/kg又はコントロール（クエン酸ナトリウム）を単回静脈内投与し、腫瘍移植25日後又は安楽殺時に総骨溶解面積（X線評価）、全腫瘍量（蛍光分析）を測定した。更に、腫瘍／骨境界面の組織学的評価を行い、破骨細胞数、骨芽細胞数への影響を検討した。更に、同様の乳癌骨転移マウスを用いて、無麻痺生存期間を検討した。

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



平均値±SD (n=14)、*: p<0.05 (Student's t検定)

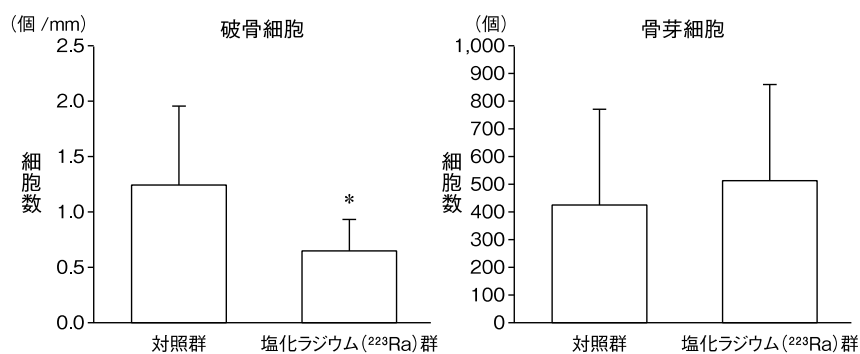
乳癌骨転移マウスモデルにおける 塩化ラジウム（²²³Ra）の全腫瘍量（蛍光分析）に対する作用



平均値±SD (n=14)、*: p<0.05 (Student's t検定)

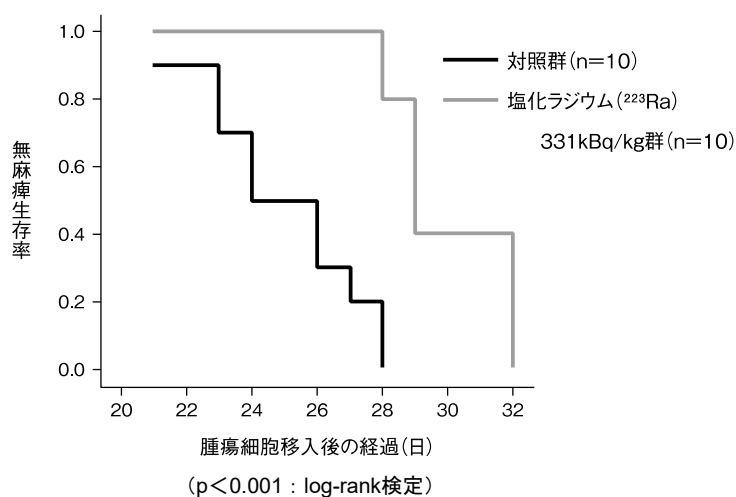
VI. 薬効薬理に関する項目

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



平均値 $\pm$ SD (n=14)、*: p<0.01 (Student's t検定)

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



(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

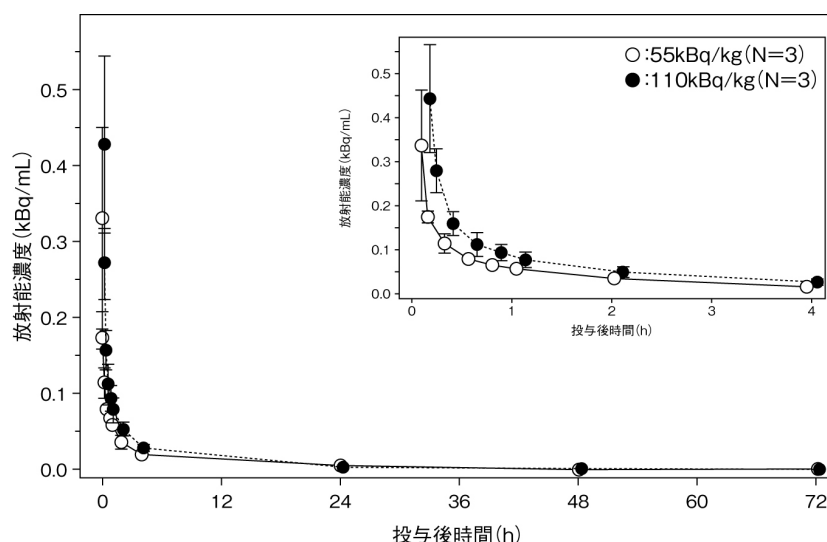
1) 単回投与

単回投与時の血中濃度＜国内第Ⅰ相試験（試験15354）＞¹⁾

日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6例に塩化ラジウム（²²³Ra）55kBq/kg又は110kBq/kgを単回投与した際、血中放射能濃度*は速やかに減少した。薬物動態におおむね用量比例性が認められた。

*：各検体、各部位の放射能は、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（²²³Ra）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（²²³Ra）単回投与後の血液中放射能の薬物動態学的パラメータ

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及び用量は、「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。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

反復投与時の血中濃度＜国外第Ⅰ相試験（試験BC1-05）＞²¹⁾

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（²²³Ra）110kBq/kgを2回投与した。

反復投与による塩化ラジウム（²²³Ra）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はならなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当しない

(4) クリアランス

該当しない

(5) 分布容積

該当しない

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

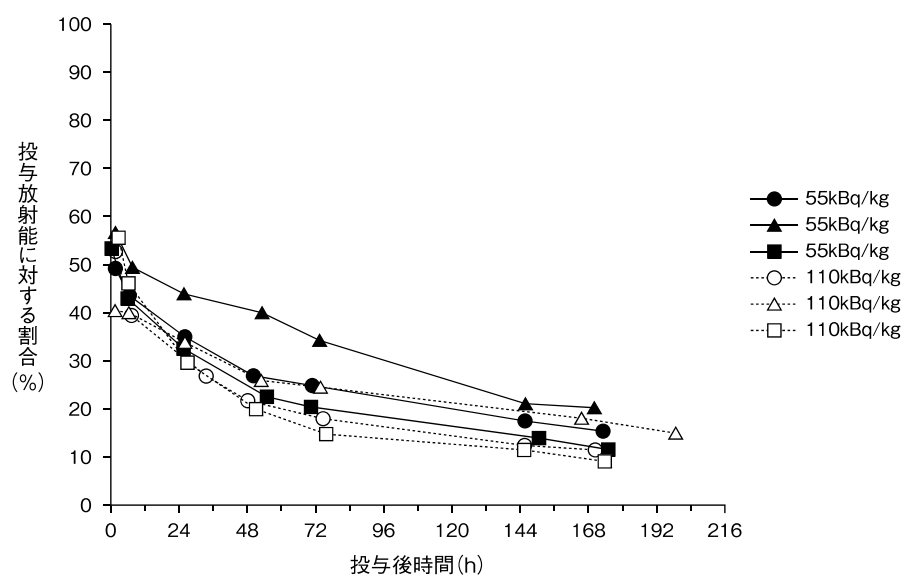
<国内第 I 相試験（試験15354）>¹⁾

【分布】

日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6例に塩化ラジウム（²²³Ra）55kBq/kg又は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（²²³Ra）単回投与後の骨中放射能残存率の推移（個別値）



注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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。

VII. 薬物動態に関する項目

【吸収線量】

日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に塩化ラジウム (^{223}Ra) 55kBq/kg及び110kBq/kgを単回投与後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 (n=4)。各臓器・組織における吸収線量の平均値は、骨形成細胞が761mGy/MBqと最も高く、次いで赤色骨髄が91.6mGy/MBqであった。また、主要な排泄臓器である消化管の吸収線量は、小腸壁が5.42mGy/MBq、大腸壁上部が24.4mGy/MBq、大腸壁下部が18.8mGy/MBqであった。

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
胆のう壁	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及び用量は、「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) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(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。)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

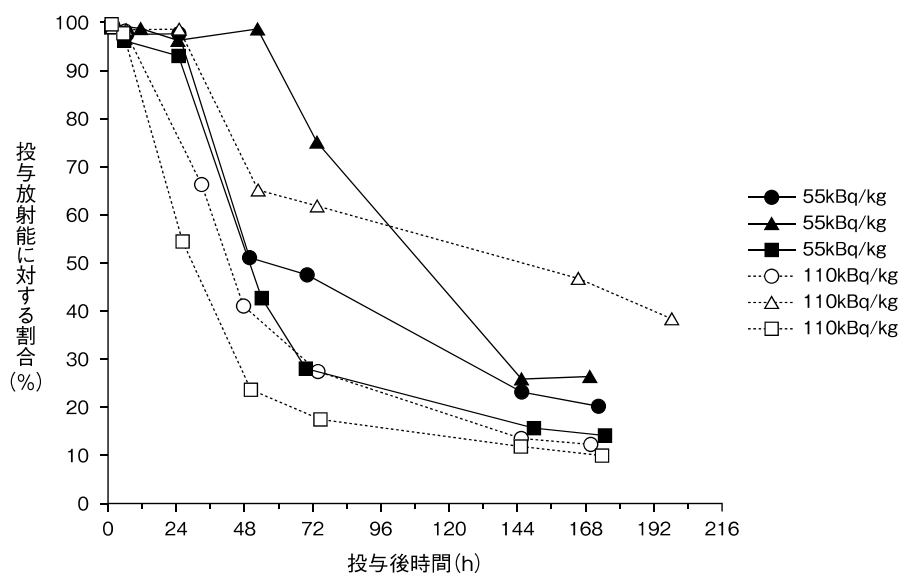
該当しない

7. 排泄

＜国内第Ⅰ相試験（試験15354）＞¹⁾

塩化ラジウム（²²³Ra）投与後のラジウム223の主要排泄経路は糞中排泄である¹⁾。日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6例に本剤55kBq/kg又は110kBq/kgを単回投与した際、投与72時間後の累積糞中排泄率の平均値は55kBq/kg例で56%、110kBq/kg例で71%であり、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%、0.3%であった。肝胆道系排泄は認められなかった。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。

塩化ラジウム（²²³Ra）単回投与後の全身放射能残存率の推移（個別値）



注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 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、電子添文「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。

現時点では、電子添文「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」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。

*：塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル（第二版 第二刷）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・12. その他の注意」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由

該当しない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。〔9.1.1、11.1.1参照〕

【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. (1) 重大な副作用と初期症状」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/μL
血小板数	≥50,000/μL
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-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。〔8.、11.1.1参照〕

【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-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.2 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。

【解説】

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。

9.1.3 脊髄圧迫のある患者又は脊髄圧迫の可能性のある患者

本剤投与前に適切な処置を行うこと。

【解説】

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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。本剤は放射性医薬品である。[9.4.2参照]

9.4.2 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。[9.4.1参照]

【解説】

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。

(5) 妊婦

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

【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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。〔8、9.1.1参照〕

【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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」に記載の基準を考慮し、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。

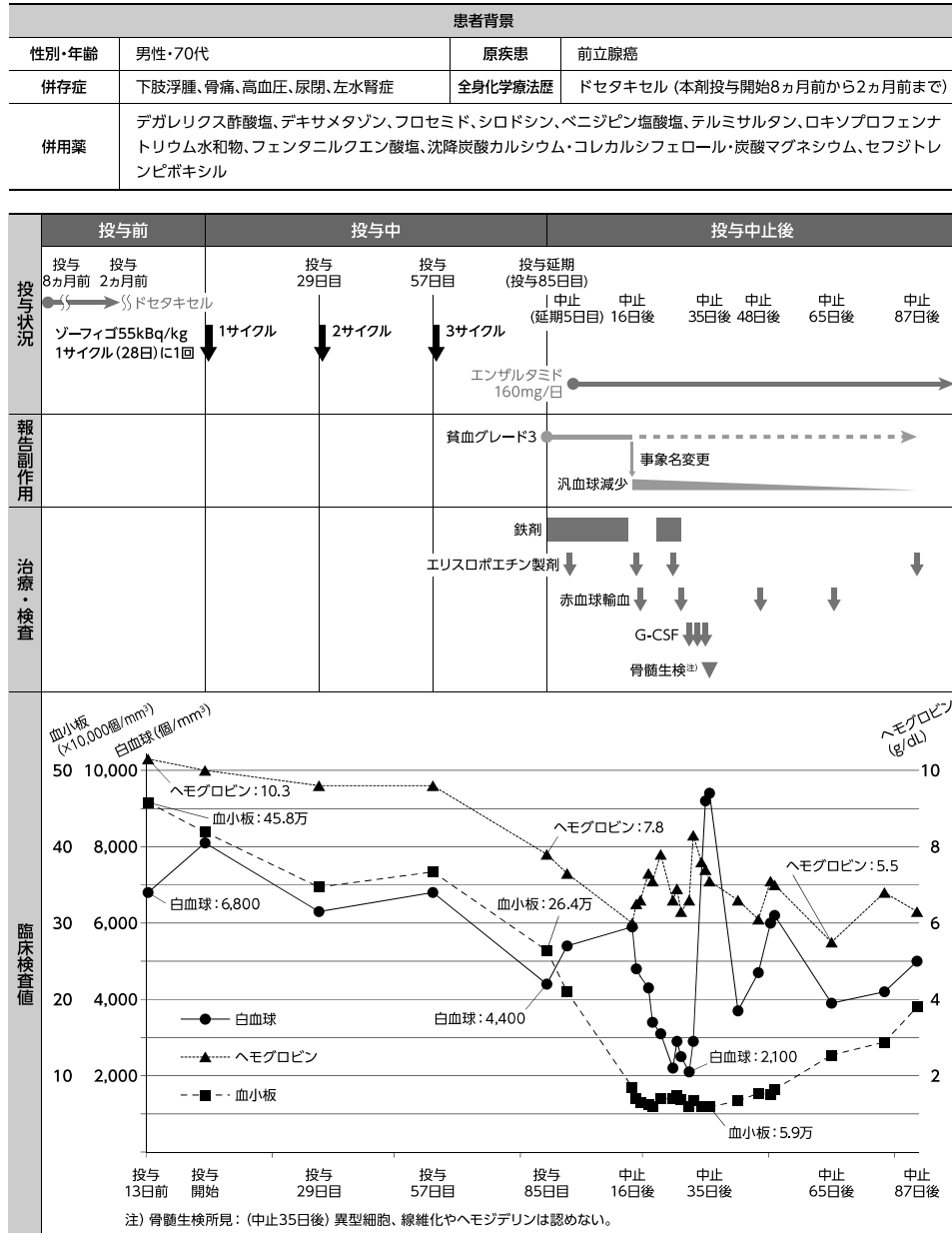
本剤投与前にグレード2以上の血球減少が認められている場合には、血液検査の頻度を（2回／月以上に）増やすことを検討すること。

（「V. 治療に関する項目-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【国内症例】

参考として、国内第Ⅱ相試験（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。



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	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相試験：試験16430及び国外第Ⅲ相試験：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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」に記載の基準（「V. 治療に関する項目-4. 用法及び用量に関連する注意」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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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（データカットオフ：2011年7月15日）⁷⁾

副作用の概括	塩化ラジウム(²²³ 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(²²³ Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
器官別大分類／基本語	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)	43(7.2)	3(0.5)	0	52(17.3)	15(5.0)	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
便意切迫	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.11.0	塩化ラジウム (^{223}Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
器官別大分類／基本語	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状態	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.11.0	塩化ラジウム (^{223}Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
器官別大分類／基本語	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
带状疱疹	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
腓径部痛	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.11.0	塩化ラジウム (^{223}Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
器官別大分類／基本語	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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.11.0	塩化ラジウム (^{223}Ra) (n=600)				プラセボ (n=301)			
器官別大分類／基本語	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
高血圧クリーゼ	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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 国内第Ⅱ相試験（試験16430）における全副作用（データカットオフ：2015年2月2日）⁶⁾

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	塩化ラジウム(²²³ Ra) (n=49)			
器官別大分類／基本語	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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 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）²²⁾

	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 (²²³ Ra) (n=347)		プラセボ (n=171)		塩化ラジウム (²²³ 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 (²²³Ra) 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、血液およびリンパ系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）²³⁾

	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 (²²³ Ra) (n=27)		塩化ラジウム (²²³ 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（ドセタキセル治療歴有：40.7%、無：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 (²²³Ra) との因果関係否定

4) ビスホスホネート製剤併用有無別 有害事象発現頻度

国外第Ⅲ相試験（ALSYMPCA試験）²⁴⁾

	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 (²²³ Ra) (n=274)		プラセボ (n=135)		塩化ラジウム (²²³ 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 (²²³Ra) とビスホスホネート製剤を併用した群で、併用していない群に比べて発現頻度が5%以上高かった有害事象は、貧血（ビスホスホネート製剤併用有：34.3%、無：28.5%）、下

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

痢（29.2%、22.7%）であり、発現頻度が3%以上高かったGrade 3以上の有害事象は貧血（15.7%、10.4%）であった。

国内第Ⅱ相試験（試験16430）²⁴⁾

	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(²²³ Ra) (n=14)		塩化ラジウム(²²³ 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（²²³Ra）とビスホスホネート製剤を併用した群で、併用していない群に比べて発現頻度が10%以上高かった有害事象（全グレード）は、齲歯（ビスホスホネート製剤併用有：21.4%、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%）などであった。また、グレード3以上では、低リン血症（14.3%、0%）であった。

5) 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）²⁴⁾

	デノスマブ併用あり		デノスマブ併用なし	
	塩化ラジウム(²²³ Ra) (n=17)		塩化ラジウム(²²³ 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（²²³Ra）とデノスマブを併用した群で、併用していない群に比べて発現頻度が10%以上高かった有害事象（全グレード）は便秘（デノスマブ併用有：23.5%、無：12.5%）及び嘔吐（17.6%、6.3%）であった。発現頻度が10%以上高かった有害事象（グレード3以上）は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 希釈又は他剤と混合しないこと。

14.1.2 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 投与量は以下の式で算出する。

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg)}}{\text{減衰係数}^* \times 1100\text{kBq/mL}}$$

※：「19.有効成分に関する理化学的知見」の項参照

14.2.3 投与速度：約1分間かけて緩徐に静脈内投与すること。

14.2.4 バイアルは一回限りの使用とすること。

【解説】

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性^{注)}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²⁵⁾。〔7.3参照〕

注) 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。

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「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の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）

- (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（ERA223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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

試験項目	動物種 (系統、性別、 n)	投与 経路	塩化ラジウム (^{223}Ra) 投与量 (kBq/kg) [投与方法]	試験成績
中枢 神経系	ラット (Sprague- Dawley、雄、 n = 8/群)	静脈	0 55 276 1,105 [単回静脈内投与]	自発運動量：影響なし 機能観察総合評価： 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	イヌ (ビーグル、 雄、 n = 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*1]	血圧、心拍数、左室圧、心電図パ ラメータ (QTc間隔含む)：影響な し (その他の所見) 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、リンパ球)：用量依存的な増 加又は減少がみられた。
呼吸器系	ラット (Sprague- Dawley、 雄、n = 8/群)	静脈	0 55 276 1,105 [単回静脈内投与]	呼吸数、1回換気量、分時換気量： 影響なし

*1：1例あたり4用量のいずれかを4週間毎に静脈内投与

媒体：28mMクエン酸ナトリウム含有塩化ナトリウム溶液、等張液

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾

動物種 (系統、性別、n/群)	投与経路	投与量 (kBq/kg)	概略の致死量 (kBq/kg)
マウス (Balb/c、雌雄、10)	静脈内投与	1,381、2762、4,144	2,762
ラット (Wistar、雌雄、10)	静脈内投与	0、1,135、2,270、3,404	>3,404
イヌ (ビーグル、雌雄、4)	静脈内投与	0、55、166、497	497

マウス及びラットの単回投与毒性試験では、高用量群 (1,000kBq/kg超) で骨髄抑制を示す血液学的変化 (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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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。

イヌの単回投与毒性試験では、白血球、顆粒球及び血小板の減少（用量依存性）、497kBq/kg投与群で一過性の体温上昇（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投与群で骨髄毒性がみられた。497kBq/kg投与群で網膜剥離、166kBq/kg投与群で網膜剥離及び脈絡膜/網膜下出血が認められた。

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾

動物種 (系統、性別、n/群)	投与経路	投与量 (kBq/kg) [投与方法]	主な所見
ラット (Wistar、雌雄、16)	静脈内投与	0、22、359、718 [4週間毎に4回投与]	359kBq/kg以上群： ・体重減少 ・摂餌量の減少
ラット (Wistar、雌雄、24)	静脈内投与	0、28、55、110 [4週間毎に12回投与]	一般状態観察： ・投与開始から6ヵ月間は投薬に関連した所見はなし ・投与開始から6ヵ月以降に、歯の異常、腫脹、腫瘤など
イヌ (ビーグル、雌雄、8)	静脈内投与	0、55 [4週間毎に6回投与]	一般状態観察（投与5回目と6回目の間）： ・骨盤骨折2例 ・腰椎、大腿骨近位部及び片側骨盤における骨密度の低下なし

・ラット（Wistar、雌雄、16）：投与終了後12ヵ月間観察

血液学的、血液生化学的及び尿検査で変化が認められ、22kBq/kg群で白血球及びリンパ球の減少を認めたことから、本試験では無毒性量は決定できなかった。投与開始から約6ヵ月後に359kBq/kg以上群で歯の成長抑制が認められた。359kBq/kg以上群で骨肉腫が認められた。骨肉腫の確認時期は、主に300日以降であった。

・ラット（Wistar、雌雄、24）：投与終了後4週間観察

血液学的検査では、試験期間を通じて白血球及び赤血球の減少（用量依存性）並びにそれに伴う網状赤血球の代償性増加が認められた。病理組織学的検査では、骨量の減少／線維化、骨芽細胞／骨細胞の減少が認められ、投与開始7ヵ月以降に28kBq/kg以上群で骨肉腫が認められた。

・イヌ（ビーグル、雌雄、8）：投与終了後約35日間観察

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。投薬に関連した遅発性の骨肉腫はみられなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 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}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。)

(4) がん原性試験

該当資料なし

(塩化ラジウム (^{223}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。)

(5) 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}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²⁷⁾ では、塩化ラジウム (^{223}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^{27, 28)} では、塩化ラジウム (^{223}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。

(6) 局所刺激性試験²⁹⁾

ウサギの耳静脈周囲に塩化ラジウム (^{223}Ra) 829kBq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。

(7) その他の特殊毒性

①依存性試験

該当資料なし

(塩化ラジウム (^{223}Ra) の作用機序を考慮し、また、安全性薬理試験²⁵⁾、単回²⁶⁾ 及び反復投与毒性試験²⁷⁾ 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。)

②抗原性試験

該当資料なし

(塩化ラジウム (^{223}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。)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゾーフィゴ静注

劇薬、処方箋医薬品^{注)} 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}Ra)

毒薬

2. 有効期間

有効期間：検定日より14日間

3. 包装状態での貯法

遮光して室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-12. その他の注意」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ザイティガ[®]錠250mg／ザイティガ[®]錠500mg、
イクスタンジ[®]錠40mg／イクスタンジ[®]錠80mg、
ワンタキソテール[®]点滴静注20mg/1mL／ワンタキソテール[®]点滴静注80mg/4mL、
ジェブタナ[®]点滴静注60mg

7. 国際誕生年月日

2013年5月15日 米国

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2016年3月28日

承認 番 号：22800AMX00383000

薬価基準収載年月日：2016年5月25日

販売開始年月日：2016年6月1日

9. 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

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」

再審査結果通知年月日：2024年12月17日

本剤の「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ないと判断した」、また本剤の「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」との再審査結果が公示された。

11. 再審査期間

8年（2016年3月28日～2024年3月27日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	個別医薬品コード （YJコード）	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	4291432A1025	622489201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	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
2)	バイエル薬品社内資料 [QT/QTc評価試験] 承認時評価資料	—	XOF0115
3)	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
4)	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
5)	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
6)	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
7)	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
8)	Parker C et al.: N Engl J Med., 369, 213-223(2013)	23863050	
9)	バイエル薬品社内資料 [ゾーフィゴ静注_使用成績調査最終報告書]	—	
10)	Masumori N et al.: Int J Clin Oncol.,2025 Aug 8.doi: 10.1007/s10147-025-02846-7. Online ahead of print.	40779218	
11)	Bruland OS et al.:Clin. Cancer Res.,12,6250s-6257s(2006)	17062709	XOF0082
12)	Kassis AI et al.:J. Nucl. Med.,46,4s-12s(2005)	15653646	XOF0083
13)	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 (<i>in vitro</i>)] 承認時評価資料	—	XOF0106
14)	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 (<i>in vitro</i>)] 承認時評価資料	—	XOF0107
15)	バイエル薬品社内資料 [腫瘍細胞に対する作用 : 細胞種依存性に関する試験 (<i>in vitro</i>)] 承認時評価資料	—	
16)	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 (<i>in vitro</i>)] 承認時評価資料	—	XOF0116
17)	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 (<i>in vitro</i>)] 承認時評価資料	—	XOF0117
18)	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 (<i>in vitro</i>)] 承認時評価資料	—	XOF0108
19)	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 (<i>in vitro</i>)] 承認時評価資料	—	XOF0109
20)	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 (<i>in vivo</i>)] 承認時評価資料	—	XOF0110
21)	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
22)	Hoskin P et al.: Lancet Oncol.,15,1397-1406(2014)	25439694	
23)	Matsubara N et al.: Int J Clin Oncol.,23,173-180(2018)	28770408	
24)	ゾーフィゴ静注 審議結果報告書 (平成28年3月3日)	—	
25)	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 相臨床試験] 承認時評価資料	—	XOF0452

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
26)	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
27)	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
28)	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
29)	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

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、2024年5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又は効果で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 「17.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。[17.1.1、17.1.2 参照]

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。

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。

- 7.3 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。
[15.1.2 参照]

XII. 参考資料

米国における添付文書（2019年12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（ ²²³ 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。																																																																
効能又は効果	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																																																																
用法及び用量 （抜粋）	<u>推奨用量</u> 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。 ・患者の体重（kg） ・体重1kg当たりの用量（55kBq又は1.49μCi） ・検定日時における本剤の放射能濃度（1,100kBq／mL；30μCi／mL） ・ラジウム223の減衰を補正する減衰補正係数 投与量は下記の式で算出する： 投与量（mL）＝ $\frac{\text{体重（kg）} \times \text{用量（55kBq／kg体重）}}{\text{減衰係数} \times 1,100\text{kBq／mL}}$ 又は 投与量（mL）＝ $\frac{\text{体重（kg）} \times \text{用量（1.49μCi／kg体重）}}{\text{減衰係数} \times 30\mu\text{Ci／mL}}$ 表1：減衰補正係数表 <table><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><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></table> 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。 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タ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タはラジウム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。 <u>用法</u> 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	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																																																														

XII. 参考資料

	る。未使用分は廃棄すること。
欧州製品概要 (summary of product characteristics : SmPC) (2024年8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。
効能又は効果	単独療法又は黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) アナログとの併用療法は、症候性の骨転移を有し、既知の内臓転移がない、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) を有し、前治療としてmCRPCに対して2剤以上の薬物療法 (LHRH アナログ以外) 後に進行が認められる、又はmCRPCに対して適応のある全ての薬物療法に不適格な成人患者への治療を適応とする。
用法及び用量 (抜粋)	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。 <u>用法及び用量</u> 本剤の用法及び用量は、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。 <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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する記載

	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【特定の背景を有する患者に関する注意】には、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に関する記載はない。

XII. 参考資料

(2) 小児に関する記載

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 (2019年12月)	<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. <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.
欧州製品概要 (summary of product characteristics : SmPC) (2024年8月)	<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. <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). <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.

本邦における【特定の背景を有する患者に関する注意】「小児等」の項の記載は以下のとおりである。

【特定の背景を有する患者に関する注意】「小児等」
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ゾーフィゴ静注 添付文書



(01)14987341111004

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



Bayer

製造販売元〔文献請求先及び問い合わせ先〕

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

〔コンタクトセンター〕

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)



(202512) XOF-3.0 (SZ/HH)
PP-XOF-JP-0901-17-11

2025年11月改訂

資材記号

XOF252801