

ゾーフィゴ 適正使用ガイド



放射性医薬品・抗悪性腫瘍剤

ゾーフィゴ[®] 静注

放射性医薬品基準 塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液

薬価基準収載

劇薬, 処方箋医薬品^{*}(^{*}注意-医師等の処方箋により使用すること)

本ガイドでは、ゾーフィゴを適正に使用していただくため、本剤使用にあたっての確認事項、患者選択基準、投与時の注意事項、特徴的な副作用とその対策などについて解説しています。熟読の上、本剤の適正使用にご活用ください。

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。

本剤の使用にあたっては、効能又は効果、用法及び用量、重要な基本的注意等の投与時の注意事項及び関連情報について、適宜最新の電子添文にてご確認いただきますようお願い申し上げます。また、本ガイドに記載されている薬剤のご使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。

バイエル薬品株式会社

作成年月：2022年11月
版番号：第5版

適正使用に関するお願い

ゾーフィゴ〔放射性医薬品基準 塩化ラジウム(^{223}Ra)注射液〕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す。骨転移巣などの骨代謝が亢進した部位に集積し、アルファ線を放出することにより、近接する腫瘍細胞等に対してDNA二重鎖切断等を誘発し、部位特異的に腫瘍増殖抑制作用をもたらします。本剤は、本邦において、2016年3月に「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」を適応症として製造販売承認を取得しました。

本剤は放射性医薬品であり、その使用は放射性同位元素使用室に限定されます。また、悪性腫瘍の患者が対象とされるため、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て、悪性腫瘍の治療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ります。

本剤を用いた放射線内用療法が安全に施行され、最大限の治療効果がもたらされるためには、治療に関わる医療従事者の皆様が、本剤の放射線安全管理上並びに臨床使用上の注意点を十分理解し、患者の安全性について十分に配慮することが重要です。これらに関して、関連学会(後述)により施設基準や実施医師の要件(講習会の受講等)等の本剤を取り扱うための指針が定められていますので、周知徹底をお願いします。

本適正使用ガイドは、臨床上の注意点を中心に解説しています。

本剤使用の際は、放射線安全管理上の注意点到分に配慮し、本適正使用ガイド、最新の電子添文並びに製品情報概要等を熟読の上、適正にご使用いただきますようお願いいたします。

Contents

投与前	確認事項	放射性医薬品の使用にあたってのご注意 本剤の物理的・化学的特性	p4 p4
	患者選択	患者選択における注意点 ● 効能又は効果 ● 効能又は効果に関連する注意 ● 重要な基本的注意 ● 特定の背景を有する患者に関する注意	p5
	チェックシート	投与前チェックシート	p7
	患者・家族への説明と指導	患者・家族への説明と指導	p8
投与中	投与前及び投与中の注意事項	投与前及び投与中の注意事項 ● 用法及び用量 ● 用法及び用量に関連する注意 ● 適用上の注意 ● 投与前及び投与中に行う検査	p10
	副作用とその対策	注意を要する副作用とその対策 ● 骨髄抑制	p14
		その他の副作用	p22
		発現のおそれのある副作用	p23
臨床成績	臨床試験の成績 ● 試験方法 ● 患者背景 ● 成績	p24	
安全性情報	臨床試験における副作用発現状況 ● 国外第Ⅲ相臨床試験における全副作用 (実薬群vsプラセボ群) ● 国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用	p34	
参 考	国外第Ⅲ相臨床試験における患者登録基準	p40	
	Ra-223の主な放射性壊変系列	p42	
	Ra-223の主な排泄経路	p43	
	Key Questions	p43	
	CTCAEによるグレード分類 投与日・体重別 投与量早見表	p44 p45	

確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への説明と指導

投与前及び投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

放射性医薬品の使用にあたってのご注意

ゾーフィゴの使用に際しましては、放射線安全管理上の注意点にご留意ください。放射線安全管理上の注意点につきましては、関連学会*¹より発行される「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」に詳細が掲載されていますので、それに従って実施していただきますようお願いいたします。以下に、放射線安全確保並びに本剤の適正使用の観点から特に重要と考えられる部分を掲載します。

*1: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)

[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より]

本治療を実施する病院又は診療所(以下、病院等という)は、国民の放射線安全を確保するために実施施設の基準に関して次の項目について満たしている必要があります。

- ① 本治療を実施する病院等には、関係法令*²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。

*2:主なものとして以下の法令があります。

放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行規則 第二章の三(使用施設等の基準)(昭和35年9月30日総理府令第56号)

医療法施行規則 第四章 第三十条の八(診療用放射性同位元素使用室)(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)

本剤の物理的・化学的特性

本剤の有効成分ラジウム-223(Ra-223)は、アルファ線を放出する放射性同位元素です。本治療を実施する病院等は、Ra-223の物理的・化学的性質を周知した上で取り扱う必要があります。

ラジウム元素は、周期律表でカルシウムと同じくアルカリ土類金属に属しています。生体内ではカルシウムと類似の挙動をとり、投与したRa-223の大部分が骨転移など骨代謝の亢進した部位に、骨塩(ヒドロキシアパタイト)複合体を形成することで集積すると考えられています。骨に集積したRa-223は11.43日の物理的半減期で壊変します。Ra-223の主な放射性壊変系列を42頁に掲載しておりますので、本剤をご使用になる前にご確認ください。

患者選択における注意点①

本剤の使用に際しては、以下の効能又は効果に関連する注意にご留意の上、患者選択を適切に行ってください。

効能又は効果

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

効能又は効果に関連する注意

- 1 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- 2 「臨床成績」^{注)}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。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

注) 臨床試験成績については24頁以降をご参照ください。

確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への説明と指導

投与前及び投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

患者選択における注意点②

電子添文の重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意において以下の注意喚起を記載しています。本剤の使用に際しては、以下の内容について留意の上、次頁の「投与前チェックシート」を用いて、本剤の使用が適正な患者であることを確認してください。

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。[電子添文11.1.1、本書14-21頁参照]

特定の背景を有する患者に関する注意

・合併症・既往歴等のある患者

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。

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。

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。

・生殖能を有する者

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。

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。

・小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

・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。

投与前チェックシート

本剤の投与に際しては、患者の安全確保と適正使用のために以下のチェックリストを用いて患者の状態を事前に確認してください。

〈施設メモ欄〉

患者識別情報：

投与回数：

※太枠内の□に該当する場合、本剤の投与の回避又は開始延期をご検討ください。

■ 使用対象疾患

骨転移のある去勢抵抗性* 前立腺癌 *外科的又は内科的去勢を行い、進行 又は再燃が確認されている	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の適応症は「骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌」です。それ以外の疾患への使用は適応外使用となります。他の治療法をご検討ください。
内臓転移	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	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ません。

■ 投与基準1 (投与前の血球数が以下の基準を満たしている)

初回 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ヘモグロビン $\geq 10.0\text{g/dL}$	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤により骨髄抑制が増強するおそれがあります。左記基準に回復するまで投与を延期し、回復を確認後に投与を開始又は再開してください。前回投与から6週間以内に左記基準まで回復しない場合には、投与を中止してください。
2回目以降 好中球数 $\geq 1,000/\mu\text{L}$ 血小板数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	

■ 投与基準2 (血球数異常以外について、以下の基準を満たしている)

下痢：グレード2以下 悪心：グレード2以下 嘔吐：グレード2以下 便秘：グレード2以下 その他の事象：グレード3以下	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	左記基準に回復するまで投与を延期し、回復を確認後に投与を開始又は再開してください。なお、グレード4のその他の事象(下痢、悪心、嘔吐、便秘以外の事象)が7日を超えて持続する場合は、投与を中止してください。
--	-----------------------------	------------------------------	---

■ 併用薬

骨髄抑制作用を有する 抗悪性腫瘍剤の併用	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制が増強するおそれがあります。これらの薬剤との併用における有効性及び安全性は確立していません。リスク・ベネフィット評価を行った上で、慎重に投与をご判断ください。
両側に対して精巣摘出術が施行されていない場合 内科的去勢を目的とした黄体形成 放出ホルモン作動薬等の併用	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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ません。
アピラテロン酢酸エステル 及びプレドニゾロンの併用	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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ピ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ません。

■ その他の注意

炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性 大腸炎等)の患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤の主な排泄経路が糞中であるため、症状を増悪させるおそれがあります。リスク・ベネフィットを考慮して慎重に投与してください。
脊髄圧迫のある患者、若しくは切 迫状態にある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤投与前に適切な処置を行ってください。
骨折している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤投与前に患部を固定してください。
避妊に関する注意	放射線照射に関連した精子形成への潜在的影響が考えられるため、投与中及び投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うように指導してください。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してください。		

確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への
説明と指導

投与前及び
投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

患者・家族への説明と指導

ゾーフィゴ®静注を投与される患者又はその家族の方に対しては、投与前に、本剤の効果、発現する可能性のある副作用とその予防・対処方法等、並びに、本剤が放射性医薬品であることについて十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

また、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してください。
放射線であるアルファ線は、近接する腫瘍細胞にDNA二重鎖切断等を誘発し、骨転移巣に対する抗腫瘍効果をもたらす一方で、放射線による胎児への影響が懸念されます。

説明に際しては、以下の資料等をご活用ください。
本剤による治療中に異常を感じた場合には、すぐに医療機関に連絡するよう患者に伝えてください。



患者・家族（介護者）に対する注意事項

本剤の投与後、主に糞便に、また体液（血液）及び尿に微量の放射性物質が存在することがあります。したがって、以下に例示した注意事項を患者・家族（介護者）に対して投与前に説明し、第三者に対する放射線被ばく低減策や汚染防止措置に対して、理解を得ておく必要があります。

■ 本剤の投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 患者が出血した場合の血液はトイレトペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。
- ② 患者の尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触る場合は、ゴム製等の使い捨て手袋を装着してから取り扱うこと。
- ③ 患者の血液等の体液が手や皮膚に触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんでよく洗うこと。
- ④ 性行為は控えること。
- ⑤ 本剤の投与後2～3日間は、患者と小児及び妊婦との接触は最小限にすること。
- ⑥ 患者の入浴は、その日の最後に行うことが望ましい。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。

【洗濯物の取扱いに関する注意】

- ① 投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の家族等の衣類とは別に行うこと。
- ② 血液や尿が付着したシーツ類や下着類については、十分に予洗いをすること。

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

- ① 排尿は座位で行うこと。
- ② 使用後の便器等の洗浄水は2回程度流すこと。
- ③ 便器や床面等に糞・尿がこぼれて汚した場合は、トイレトペーパー等でよく拭き取り、拭いたペーパーはトイレに流すこと。
- ④ 排尿・排便後の手は、石けんでよく洗うこと。
- ⑤ 患者の排泄物、嘔吐物等が手や皮膚に触れた場合は、速やかに石けんで洗って、十分水洗いすること。

「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」を参考として記載しています。

投与前及び投与中の注意事項

本剤投与の際には、下記の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、適用上の注意にご留意ください。また、定期的に検査を行い患者の観察を十分に行ってください。

用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意

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

■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)v.3.0 に準じる。

- (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ピ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。[電子添文15.1.2、本書30-33頁参照]

適用上の注意

・薬剤投与前の注意

- 1 希釈又は他剤と混合しないこと。
- 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。

・薬剤投与時の注意

- 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。
- 2 投与量は以下の式で算出する。
- 3 投与速度：約1分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
- 4 バイアルは一回限りの使用とすること。

■ 投与量の算出方法

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)
- 検定日の製剤の放射能濃度(1,100kBq/mL)
- 減衰係数

投与量は以下の式で算出する。

$$\text{投与量(mL)} = \frac{\text{体重(kg)} \times \text{用量(55kBq/kg)}}{\text{減衰係数} \times 1,100\text{kBq/mL}}$$

例：体重60kgで経過日数0日の場合

$$\text{投与量} = (60 \times 55) / (1.02 \times 1,100) = 2.94\text{mL}$$

を約1分間かけて緩徐に静脈内投与することとなります。
(45頁の投与量早見表をご参照ください)

■ 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。

投与前及び投与中の注意事項

投与前及び投与中に行う検査

本剤投与前は必ず血液学的検査を実施し、7頁の投与基準を満たしていることを確認してください。

(参考) 国外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験において実施された検査スケジュール

以下のスケジュールは臨床試験で実施された項目です。実臨床においては、適宜、必要な検査をご実施ください。

注) ◎の検査は、実臨床においてもご実施いただくことが推奨されます。

検査項目	検査内容	検査スケジュール									
		スクリーニング中	本剤を用いた治療期間中						追跡調査中		
		-28日～ 初回投与前	サイクル(1サイクル=4週)						最終投与 4週後 (治療終了日)	治療終了日4週後、 8週後、12週後 (それぞれ±7日)	
		1	2	3	4	5	6				
骨シンチグラフィ等	癌に関連する全ての高集積部位を慎重に特定し、進行状態を確認。	◎				○				○	
バイタルサイン		◎ (投与前14日以内)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
PSA		◎ (投与前14日以内)	○	○	◎	○	○	◎	○	○	○
血液学的検査	ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数及び好塩基球数)、血小板数	◎ (投与前14日以内)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
			本剤各投与前1日以内に採血し、検査値の評価を行ってから投与する (既に血球減少が認められている場合など、必要に応じて検査頻度を2回/1サイクル以上に増やしてください)								
血液生化学検査	ALT、AST、γ-GTP、総ALP、総ビリルビン、LDH、Ca、P、Na、K、Cl、Mg、血清クレアチニン、CK、BUN、総タンパク、アルブミン	◎ (投与前14日以内)	○	○	◎	○	○	◎	○	○	
尿検査	pH、糖、タンパク、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、尿沈渣(赤血球、白血球、上皮細胞、細菌)	○ (投与前14日以内)	○	○	○	○	○	○	○	○	
12誘導心電図		○ (投与前14日以内)		○					○		
骨マーカー	例: 骨ALP、PINP、CTX-I、ICTP(血液)、CTX-I、NTX(尿)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

Memo

確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への
説明と指導

投与前及び
投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

注意を要する副作用とその対策

骨髄抑制

- 骨髄抑制があらわれることがありますので、本剤投与前に必ず血液学的検査を行ってください。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、特に注意してください。
- 国外第Ⅲ相プラセボ対照臨床試験において、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症がプラセボ群よりも2%以上発現率の高い副作用として確認されています。また、本剤の治療対象となる患者は貧血を発現しやすい背景(本剤群18.3%、プラセボ群17.3%)を持っていると考えられます。本剤使用中は、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止など適切な処置を行ってください。
- 国内市販後の使用において、著しい病勢進行が推察される患者(例えばPSA値が急上昇している患者)に本剤が投与され、骨髄抑制を伴って死亡に至った例*が報告されています。病勢進行(骨髄浸潤)や直前の治療(化学療法、外照射等)の影響により骨髄抑制を生じ易い背景を持つ患者においては、本剤を用いた治療の是非について、慎重に判断してください。
* : 発現状況【国内市販後】参照
- 現時点において、骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立しておりません。骨髄抑制が強くあらわれるおそれがあるので、骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤と併用する場合はベネフィット・リスク評価を行った上で、慎重に投与を判断してください。

■ 発現状況

【国外第Ⅲ相臨床試験・国内第Ⅱ相臨床試験】

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験における副作用発現状況

MedDRA Ver. 11.0 基本語	全グレード		グレード3以上	
	ゾーフィゴ N=600 n(%)	プラセボ N=301 n(%)	ゾーフィゴ N=600 n(%)	プラセボ N=301 n(%)
血液およびリンパ系障害				
貧血	110 (18.3)	52 (17.3)	49 (8.2)	17 (5.6)
血小板減少症	42 (7.0)	12 (4.0)	25 (4.2)	4 (1.3)
好中球減少症	23 (3.8)	1 (0.3)	8 (1.3)	1 (0.3)
白血球減少症	17 (2.8)	0	8 (1.3)	0
汎血球減少症	10 (1.7)	0	6 (1.0)	0
赤血球減少症	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

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Ⅱ相臨床試験における副作用発現状況

MedDRA ver. 17.0 基本語	全グレード	グレード3以上
	ゾーフィゴ N=49 n(%)	ゾーフィゴ N=49 n(%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	15 (30.6)	6 (12.2)
好中球減少症	1 (2.0)	0
汎血球減少症	1 (2.0)	1 (2.0)
臨床検査		
リンパ球数減少	12 (24.5)	6 (12.2)
好中球数減少	1 (2.0)	0
血小板数減少	6 (12.2)	1 (2.0)
白血球数減少	4 (8.2)	0

[国内市販後]

市販直後調査期間(2016年6月1日~2016年11月30日)に本剤の投与を開始した369例について、本剤による治療終了時(2017年8月4日:最終症例の最終投与から30日経過時点)までの副作用発現状況を調査した結果、確認された骨髄抑制関連の副作用は以下のとおりでした。(6回投与完遂例数:216/369例(58.5%))

市販直後調査期間に本剤の投与を開始した369例における骨髄抑制発現状況(副作用)

MedDRA ver. 21.0 基本語	合計	重篤
	N=369 n(%)	N=369 n(%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	14 (3.8)	7 (1.9)
骨髄機能不全	4 (1.1)	4 (1.1)
白血球減少症	2 (0.5)	2 (0.5)
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査		
血小板数減少	11 (3.0)	7 (1.9)
白血球数減少	4 (1.1)	1 (0.3)
好中球数減少	4 (1.1)	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	2 (0.5)	0

副作用とその対策

2018年6月30日時点(推定投与患者数:約2,900人)で、本剤投与後に骨髄抑制を伴って死亡に至った例が10例報告されています。これらの症例では血小板減少が特に顕著に認められていました。いずれの症例においても、前立腺癌の著しい病勢進行や合併症等が関わっている可能性が高いと推察されるため、このような症例では本剤の投与是非について慎重に判断すべきと考えられました。なお、10例中9例において化学療法の既往がありました(残りの1例は化学療法歴不明)。

骨髄抑制を伴った死亡例(2018年6月30日時点)

症例番号	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで(日)	投与開始から死亡まで(日)	年齢	化学療法歴	投与前の状態(既往、併存症等)	血算値等 (day0 = 投与開始日)				備考:経過等	
							投与前投与後	Hb	Plt	WBC		その他
1	汎血球減少症	7	-	80歳台	DTX	(併存症)全身性浮腫、腎機能低下、便秘、腰痛	day 0	10	11.7	4900	PSA:479.5, eGFR:34	投与2週間後の胸部CTで、すりガラス陰影、両側性胸水を認めた(肺炎)。輸血実施するも死亡。
2	血小板数減少	9	-	-	DTX	(既往)悪性リンパ腫(R-CHOP療法)、尿閉、肝障害(DTXによる)投与直前に外照射(仙骨、大腿骨)実施	day 0	9.2	14.6	5100	PSA:840.1	血小板数減少発現後、血小板の輸血を4ヵ月間継続するも死亡。
3	汎血球減少症	14	-	70歳台	DTX, CBZ	投与5日前に外照射実施	day 0	9.2	14.6	5100	PSA:840.1	骨髄芽球陽性。病勢進行による死亡とされた。
4	血小板減少症	24	63	80歳台	DTX, CBZ	(既往)腰部脊柱管狭窄症(併存症)貧血、顎骨壊死 day-19までCBZによる治療実施	day -5	10	24.8	5800	PSA:999	血小板の急激な減少を認めた。主に病勢進行の影響が考えられるとされた。
5	汎血球減少症	45	89	60歳台	DTX, CBZ	(併存症)骨髄癌腫症	day 0	11.3	20.1	22100	BUN:28.0, Cr:1.85	エンザルタミド、プレドニゾロン及びヘパリン併用。day87に意識レベル低下があり、出血性梗塞を認めた。病勢進行により死亡。
6	血小板減少症	56	63	70歳台	DTX, CBZ	-	day 0	11	14.5	4200	PSA:119	day21よりアピラテロン併用。day62左硬膜下血腫を発現し死亡。
7	汎血球減少症	69	131	80歳台	DTX	(既往)前立腺摘除、精巣摘除(併存症)糖尿病、高血圧、COPD	day -26	12	16.3	7140		3回投与10日後(day66)に骨痛悪化、肝障害があり、プレドニゾロン開始。その後オビオイド投与。緩和ケア病棟へ転棟。
8	汎血球減少症	78	78	70歳台	DTX	(1.5年前)PSA:1517、骨転移数>20(併存症)気管支喘息、心房細動	day 66	11.9	5.2	7120	eGFR:40.1	3回投与21日後(day77)に息切れ有。翌日、意識レベル低下し救急車で搬送。ICUに入室したが死亡を確認(day78)。
9	汎血球減少症	104	173	60歳台	DTX	(併存症)貧血、糖尿病、心房細動	day 0	9	12.6	3200		アピラテロン併用。3回投与48日後(day104)に汎血球減少を認め、アピラテロンを中止。
10	汎血球減少症	105	156	60歳台	-	-	day 0	-	-	-		癌の悪性度が高く、原疾患の増悪により死亡とされた。
							day 91	7.1	14.2	4430	(4回目投与時)	
							day 105	5.3	6	1940	PSA:524.2, CRP:27.5	

-:情報なし

DTX:ドセタキセル
CBZ:カバジタキセル

Hb:ヘモグロビン(g/dL)
Plt:血小板数(x10000/mm³)
WBC:白血球数(/μL)

eGFR:糸球体濾過量(mL/min/1.73m²)
BUN:尿素窒素(mg/dL)
Cr:クレアチニン(mg/dL)

■ 骨髄抑制に係るリスク因子

国外第Ⅲ相臨床試験(ALSYMPCA試験)データの多変量解析(事後解析)により、ドセタキセルの前治療歴、ベースラインにおけるヘモグロビン低値及び血小板数低値が、グレード2-4の血小板減少症発現の有意なリスク因子*であったことが報告されています。

また、ベースラインの骨転移数(6-20個 vs. 6個未満)及びPSA高値がグレード2-4の貧血発現の有意なリスク因子*であったことが報告されています。なおグレード2-4の好中球数減少についてはプラセボ群における発現件数が少なかったために、本剤治療においてリスクとなる因子の特定はできませんでした。

これらの因子を持つ患者に対しては、血小板減少及び貧血の発現に注意し、本剤の投与開始/投与継続について慎重に検討してください。

※: プラセボ群を対象とした解析でも有意となった因子は除外

ベースライン変数	貧血 (N=567)		好中球数減少 (N=591)		血小板数減少 (N=573)	
	オッズ比 (95% CI)	p 値	オッズ比 (95% CI)	p 値	オッズ比 (95% CI)	p 値
投与回数: 4-6回 vs. 1-3回	1.57 (0.92, 2.69)	0.097	1.14 (0.32, 4.12)	0.837	0.77 (0.38, 1.56)	0.475
年齢: 1歳上がる毎に* ¹					0.96 (0.92, 0.99)	0.025
骨転移数: 6-20個 vs. 6個未満	2.76 (1.16, 6.57)	0.022				
20個超 vs. 6個未満	2.78 (1.14, 6.78)	0.025				
スーパースキャン* ² vs. 6個未満	2.55 (0.86, 7.58)	0.093				
ベースライン時のALP: 10倍になる毎に* ³	2.00 (1.12, 3.55)	0.019				
ベースライン時のPSA: 10倍になる毎に* ³	1.65 (1.15, 2.36)	0.006			1.83 (1.12, 2.99)	0.016
ドセタキセル前治療歴	1.49 (0.96, 2.30)	0.077	3.44 (1.21, 9.74)	0.02	2.16 (1.06, 4.42)	0.035
WHO三段階除痛ラダー* ⁴ : 1 vs 3			1.50 (0.44, 5.13)	0.522		
2 vs 3			3.58 (1.05, 12.22)	0.042		
ベースライン時のヘモグロビン 1単位減少する毎に	1.84 (1.55, 2.19)	< 0.001			1.35 (1.08, 1.68)	0.008
ベースライン時の好中球数 1単位減少する毎に			2.01 (1.41, 2.87)	< 0.001		
ベースライン時の血小板数 1単位減少する毎に					1.44 (1.04, 2.00)	0.03

ロジスティック回帰分析

オッズ比は、ベースライン変数が1単位増加する毎(対数変換なしの場合)あるいは10倍になる毎(対数変換ありの場合)の相対リスクを表し、オッズ比>1はリスク上昇を意味する

*1: 年齢が1歳上がる毎に発現リスク上昇

*2: 骨シンチにおいて、骨にびまん性の強い集積がみられる一方で、腎臓は描出されない状態

*3: 歪曲分布のため、対数変換を行った

*4: ベースライン時に疼痛がない又は鎮痛剤を使用していない患者(ラジウム群12例、プラセボ群2例)を解析対象に含む

WHO三段階除痛ラダー

1: 軽度の痛み/オピオイドの使用なし 2: 中等度の痛み/場合によってオピオイドを使用 3: 重度の痛み/日常的にオピオイドを使用

Vogelzang NJ, et al., Clin Genitourin Cancer. 2017; 15(1): 42-52.

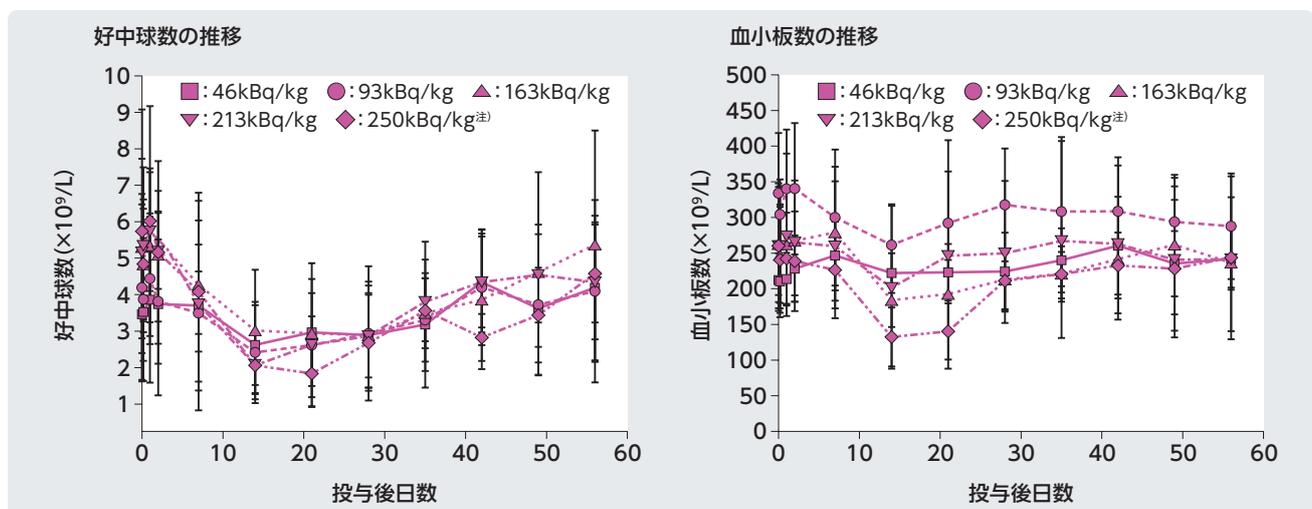
■ 発現時期

[国外第Ⅲ相臨床試験]

国外第Ⅲ相臨床試験において、好中球減少症や血小板減少症などの骨髄抑制は、グレード3に至った時期に特定の傾向は認められず、試験期間を通して報告されました。

(参考) 骨転移を有する癌患者(前立腺癌15例、乳癌10例)を対象とした国外第Ⅰ相試験において、本剤46-250kBq/kg^{注)}を単回投与した際、投与後2週から4週にかけて一過性の好中球数減少及び血小板数減少が確認されています。以下にそのデータを示します。

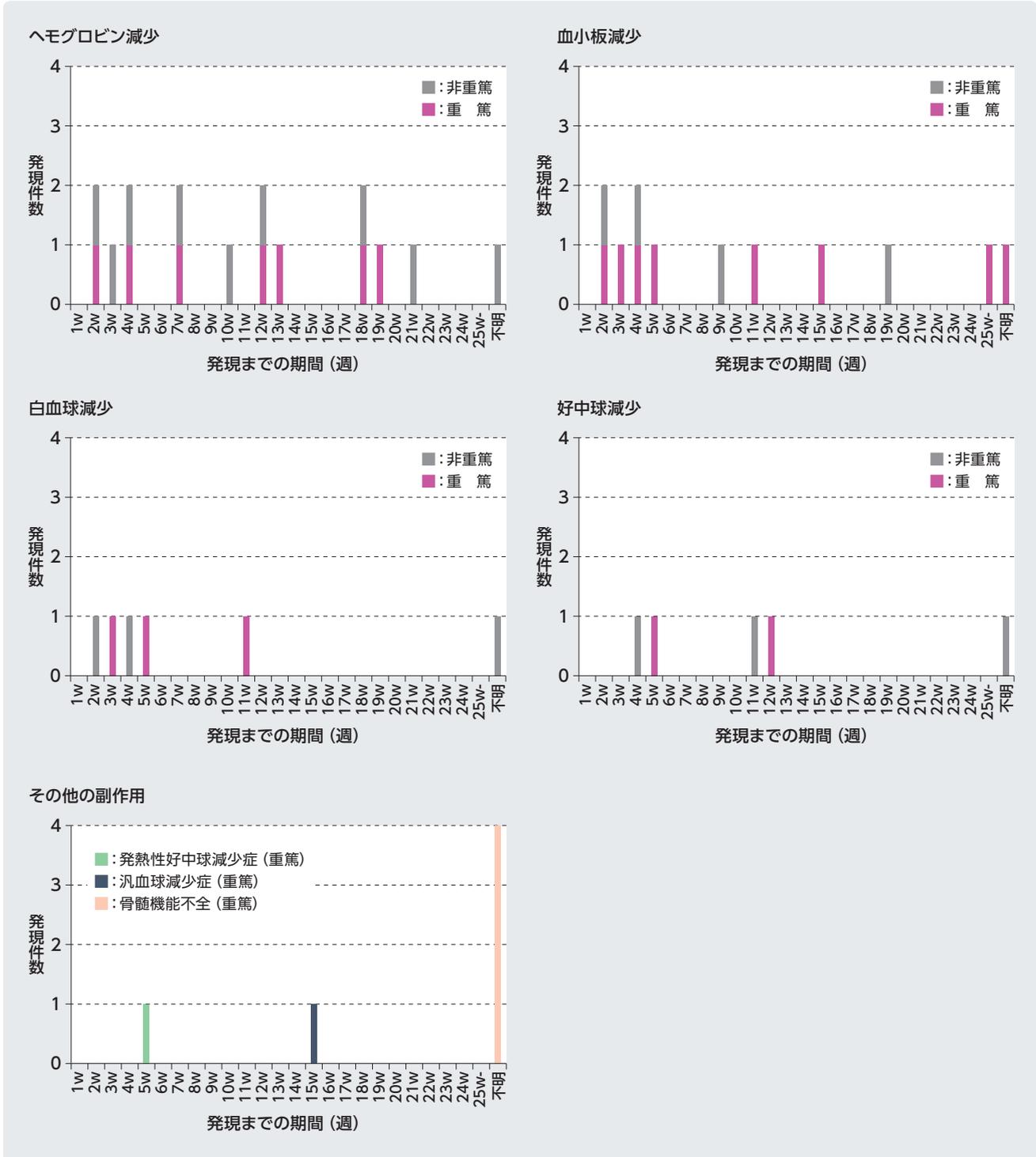
■ ソーフィゴ単回静脈内投与後の好中球数と血小板数の推移



注) 論文からの抜粋のため、米国立標準技術研究所(NIST)による標準見直し前の値のまま表記しています(見直し後は10.5%高い値となります)。
Zimmerman BE, et al., Revision of the NIST Standard for 223Ra. J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol. 2015(120):37-57
承認時の用法・用量は当該試験とは異なります(10頁をご確認ください)。

[国内市販後]

市販直後調査期間(2016年6月1日~2016年11月30日)に本剤の投与を開始した369例について、本剤による治療終了時(2017年8月4日:最終症例の最終投与から30日経過時点)までの副作用発現状況を調査した結果、発現時期に特定の傾向は認められませんでした。



確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への説明と指導

投与前及び投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

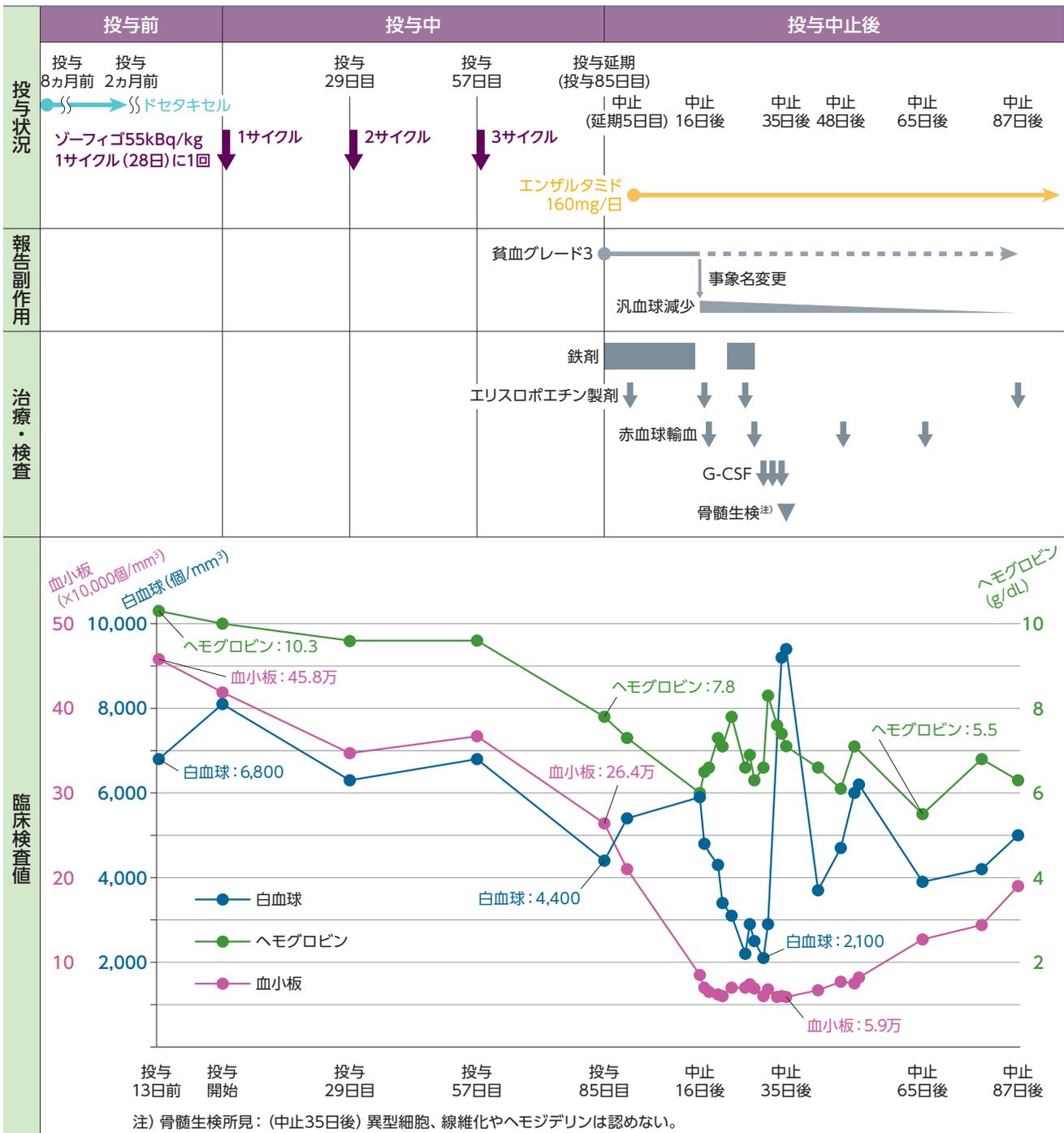
参考

副作用とその対策

■ 症例概要

国内第Ⅱ相臨床試験において、汎血球減少症(グレード3)が1例確認されました。その概要を以下に示します。

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



■ 対処法

- 前回の検査でグレード2以上の血球減少が認められている場合は、血液検査の頻度を(2回/月以上に)増加させるなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止など、適切な処置を行ってください。
- 患者の状態によっては、G-CSF製剤の適切な使用や輸血などを考慮してください。
- 発熱などの症状がみられた場合には、来院を促し、抗生物質を投与するなど、適切な処置を行ってください。

■ 休薬・中止基準

好中球減少、血小板減少、貧血などの骨髄抑制があらわれた場合は、以下の基準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してください。処置を行ったにもかかわらず、前回投与後6週間以内に下記基準まで回復しない場合には、投与を中止してください。

2回目以降の投与直前に 確認すべき基準	<ul style="list-style-type: none"> • 好中球数 $\geq 1,000/\mu\text{L}$ • 血小板数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ • ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$
------------------------	--

その他の副作用

以下の副作用(骨髄抑制を除く)が本剤の製造販売承認取得時において特定されています。本剤使用中は、これらの副作用にもご注意いただき、必要に応じて適切な処置を行ってください。

	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

*: 注射部位の疼痛、発疹、腫脹など

■ 注意事項

消化器障害

本剤による消化器障害として、悪心、下痢、嘔吐が確認されています。本剤の主要排泄経路は糞中排泄です。本剤の投与後、腸内に放射性物質が存在することがありますので、これらの消化器症状に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うよう指導してください(9頁「患者・家族(介護者)に対する注意事項」参照)。

血管外漏出

血管外漏出が疑われた時には、投与途中であれば直ちに投与を中断、抜針し、再度静脈ラインを確保した後に残りの量を投与してください。投与後に疑われた場合には、吸収を促進して局所への滞留を防ぐために、腕を挙上し局所を加温してください。また、本剤が血管外へ漏出した場合には、注射部位反応として、疼痛、発疹、腫脹などの発生が懸念されます。異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。

なお、血管外漏出が大量に起こった場合には、必要に応じて他の静注用放射性医薬品で用いられる次のような対処法をご検討ください。

- 1) ただちに注射を中断し、漏洩部位にマーキングを行う。
- 2) 直後に漏洩部を含めた撮像を行い、漏洩放射能を推定する。
- 3) 必要に応じ、経時的に局所残留放射能を測定し、クリアランスを求める。
- 4) 腕を挙上し局所を加温するなどにより、拡散・吸収を促す。
- 5) 経過観察を行う。

その他

本剤を用いた治療期間中に副作用等が発現し、他科にて処置(特に外科的処置)が行われる場合は、当該患者に放射性医薬品が投与されていることを、紹介先の診療科に知らせてください。紹介先(外科医など)は必要に応じて、各施設における放射線防護に関する遵守事項に基づいた処置を行うこととなります。

発現のおそれのある副作用

本剤の副作用として特定されていませんが、本剤が放射性医薬品であることを考慮すると、以下のような副作用が発現する可能性が考えられます。本剤による治療終了後も定期的に検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

晩期骨髄毒性

骨への放射線曝露により、骨髄の線維化や低細胞化(細胞密度の低下)を来すことがありえるため、遅発性の骨髄毒性が見られる可能性が考えられます。

⇒ 関連する副作用として、国外第Ⅲ相臨床試験において、本剤群に1例の再生不良性貧血(本剤の最終投与から約1年後に発現)が報告されています(0.2%; 1例/600例)。なお、当該被験者は、本剤投与前に放射線治療及び化学療法の前治療歴を有していました。

2022年5月時点において本剤との因果関係が示唆される症例等は確認されていません。

骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病

放射線曝露により骨髄中の造血幹細胞が遺伝子異常を来し、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可能性が考えられます。

⇒ 2022年5月時点において本剤との因果関係が示唆される症例等は確認されていません。

骨肉腫

放射線は発癌性を有するとされており、本剤の骨部に集積する性質を考慮すると、骨肉腫のリスクが増加する可能性が考えられます。

⇒ 2022年5月時点において本剤との因果関係が示唆される症例等は確認されていません。

その他の二次発癌(骨肉腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病以外)

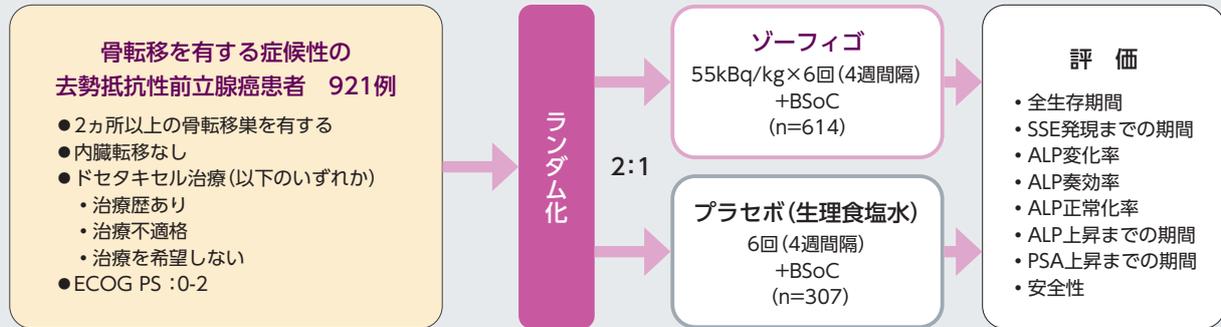
放射線曝露により遺伝子変異を来し、二次発癌を引き起こす可能性が考えられます。

⇒ 2022年5月時点において本剤との因果関係が示唆される症例等は確認されていません。

臨床試験の成績

国外第Ⅲ相臨床試験：ALSYMPCA試験（海外データ）

試験方法（抜粋）



目的 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て、全生存期間（OS）についてゾーフィゴ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相臨床試験

対象 骨転移を有する^{*1}症候性^{*2}の去勢抵抗性前立腺癌患者

投与方法 ザーフィゴ群又はプラセボ群に2:1の割合でランダム化し、標準的治療（BSoC）併用下で盲検にて投与
 ・ゾーフィゴ群：ゾーフィゴ55kBq/kgを4週毎に6回静脈内投与＋BSoC
 ・プラセボ群：生理食塩水を4週毎に6回静脈内投与＋BSoC

評価項目 主要評価項目：全生存期間（OS）
 副次的評価項目：症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間、ALPの変化率・奏効率・正常化率、ALP上昇までの期間、PSA上昇までの期間など
 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、心電図など

解析計画

- ・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検定により解析した。
- ・OSの中間解析は、約320例の死亡が観察された時点で行うことが前もって計画された。
- ・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前もって計画された。

*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

*3：層別化因子（ALP値（IFCC法で測定）：220（U/L）以上／未満、ビスホスホネート併用：あり／なし、ドセタキセル治療歴：あり／なし）

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等

SSE：Symptomatic Skeletal Event

■ 患者背景

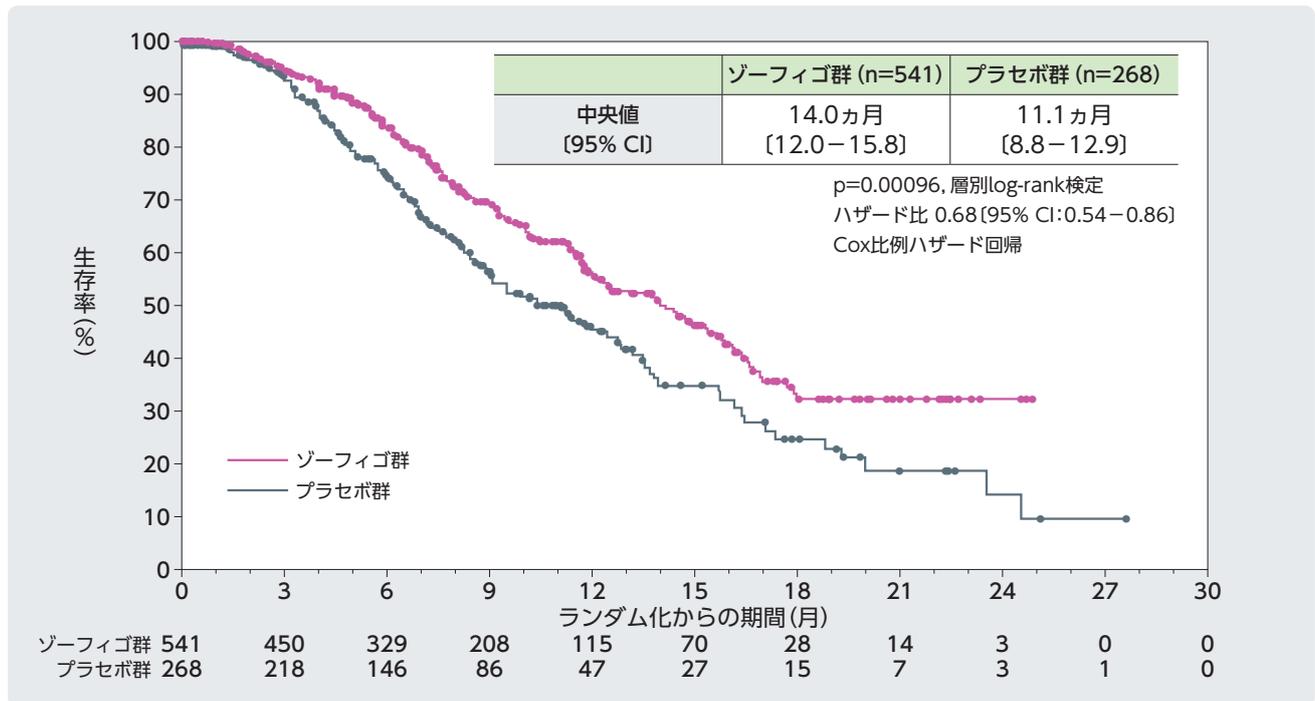
ITT解析対象となった921例の患者背景は、以下の通りです。

	ゾーフィゴ群 (n=614)	プラセボ群 (n=307)
年齢		
中央値(範囲)	71歳(49-90)	71歳(44-94)
>75歳、n(%)	171 (27.9)	90 (29.3)
人種、n(%)		
白人	575 (93.6)	290 (94.5)
ALP*、n(%)		
220 U/L未満	348 (56.7)	169 (55.0)
220 U/L以上	266 (43.3)	138 (45.0)
ビスホスホネート投与、n(%)		
あり	250 (40.7)	124 (40.4)
なし	364 (59.3)	183 (59.6)
ドセタキセル治療歴、n(%)		
あり	352 (57.3)	174 (56.7)
なし	262 (42.7)	133 (43.3)
ECOG PS、n(%)		
0	165 (26.9)	78 (25.5)
1	371 (60.5)	187 (61.1)
≥2	77 (12.6)	41 (13.4)
WHO癌性疼痛ラダー、n(%)		
1	257 (41.9)	137 (44.6)
2	151 (24.6)	78 (25.4)
3	194 (31.6)	90 (29.3)
EOD (Extent of Disease)、n(%)		
1(骨転移巣6個未満)	101 (16.5)	38 (12.4)
2(骨転移巣6-20個)	258 (42.2)	146 (47.7)
3(骨転移巣20個超)	198 (32.4)	92 (30.1)
4(スーパースキャン)	54 (8.8)	30 (9.8)

*:IFCC法で測定

■ 全生存期間(OS)・中間解析[主要評価項目]

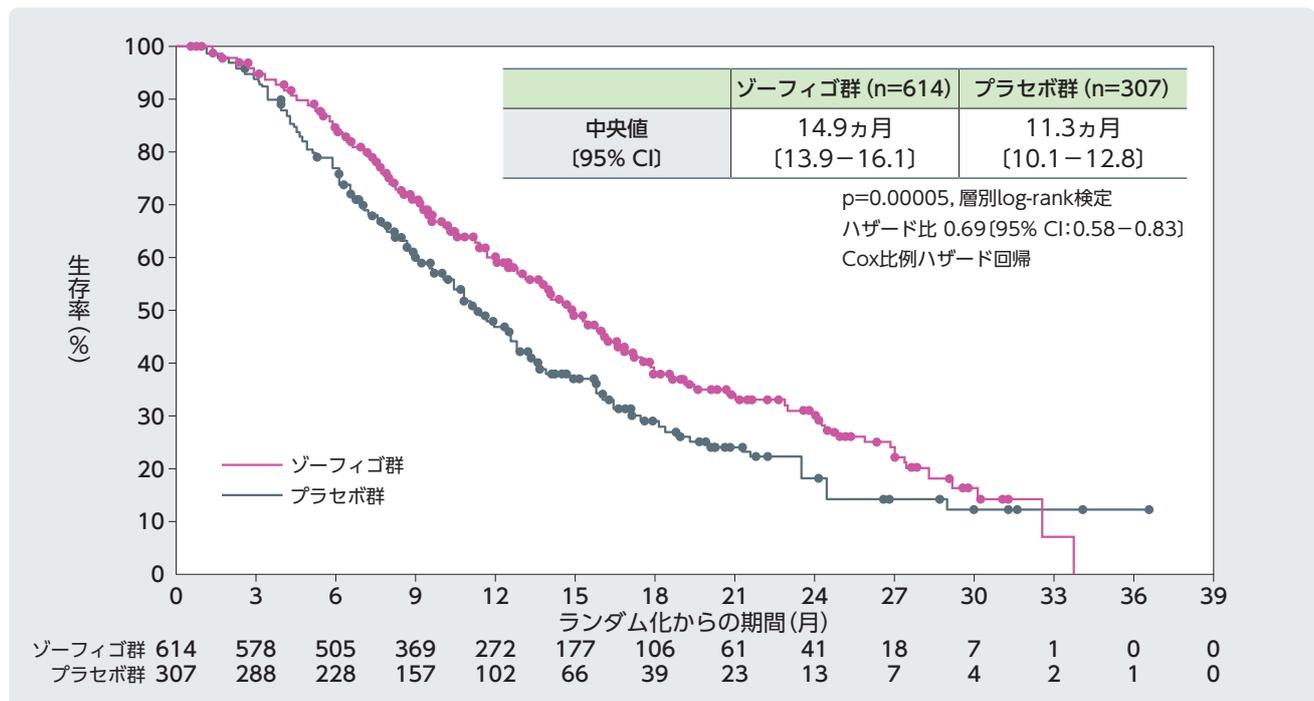
中間解析は、イベント数(死亡数)が316に達した時点で行われ、この時点までに登録された809例(ゾーフィゴ群541例、プラセボ群268例)が解析されました。全生存期間において、プラセボ群に対するゾーフィゴ群の優越性が検証されました(ハザード比:0.68[95% CI:0.54-0.86]、 $p=0.00096$ 、層別log-rank検定)。全生存期間の中央値は、ゾーフィゴ群で14.0ヵ月、プラセボ群で11.1ヵ月でした。



■ 全生存期間(OS) [主要評価項目]

全登録患者921例(ゾーフィゴ群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、全生存期間において、プラセボ群に対するゾーフィゴ群の優越性が検証されました(ハザード比:0.69[95% CI: 0.58-0.83]、 $p=0.00005$ 、層別log-rank検定)。

全生存期間の中央値は、ゾーフィゴ群で14.9ヵ月、プラセボ群で11.3ヵ月でした。



■ 副次的評価項目

ゾーフィゴ群の症候性骨関連事象(SSE)^{注)}発現までの期間は、プラセボ群と比較し有意な延長を認めました。12週時のALP変化率は、ゾーフィゴ群では平均で32.2%低下したのに対し、プラセボ群では37.2%の上昇が認められました。ALP・PSAに関する副次的評価項目の結果は次のとおりでした。

	ゾーフィゴ (n=614)	プラセボ (n=307)	HR [95% CI]	p
SSE発現までの期間の中央値	15.6ヵ月	8.1ヵ月	0.62 [0.50-0.78]	0.00004 ^a
12週時のALP変化率*	-32.2%	+37.2%		<0.001 ^b
12週時のALP奏効率**	46.9% (233/497)	3.3% (7/211)		<0.001 ^c
12週時のALP正常化率***	34.0% (109/321)	1.4% (2/140)		<0.001 ^c
ALP上昇までの期間****	7.4ヵ月	3.8ヵ月	0.17 [0.13-0.22]	<0.001 ^a
PSA上昇までの期間****	3.6ヵ月	3.4ヵ月	0.64 [0.54-0.77]	<0.001 ^a

*: 最小二乗平均

** : 30%以上のALP低下が4週間以上持続した患者の割合

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

**** : 中央値

注) 症候性骨関連事象 (SSE: Symptomatic Skeletal Event)

以下のいずれかに該当する場合と定義した。

骨症状緩和のための外部照射の使用 / 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。

: 層別化因子: ALP値: 220 (U/L) 以上 / 未満、ビスホスホネート併用: あり / なし、ドセタキセル治療歴: あり / なし

a: 層別log-rank検定

b: ANCOVA (層別化因子[#]を共変量とした)

c: Cochran-Mantel-Haenszel検定

国内第Ⅱ相臨床試験

試験方法(抜粋)



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患者を対象に、ゾーフィゴ群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相臨床試験

対象 骨転移を有する*¹症候性*²の去勢抵抗性前立腺癌患者

投与方法 ザーフィゴ55kBq/kgを4週毎に6回静脈内投与+標準的治療(BSoC)

評価項目 主要評価項目：12週時のALP変化率
副次的評価項目：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)など
その他の評価項目：PSAの変化率・奏効率など
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など

解析計画 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ALPの変化率について95%信頼区間(95% CI)を算出した。95% CIの上限値が0を下回った場合、ALPについて国外第Ⅲ相臨床試験と本試験の結果の間に一貫性が示されるものとした。
(国外第Ⅲ相臨床試験での12週時のALP変化率は、プラセボ群で+37%、ゾーフィゴ群で-32%であり、その標準偏差(SD)は約40%であった。これらの変化率の中間点が+2.5%であることから、変化率の低下を指標とすると保守的な方向となる0%を国外第Ⅲ相臨床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)

*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: 骨転移に対する治療のため継続的に鎮痛剤の投与を受けているもの(屯用及びビスホスホネート製剤が単独で投与されている場合は除く)、又は治験薬投与開始前12週間以内に外部放射線療法を受けたもの

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

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

LOCF: Last Observation Carried Forward

患者背景

解析対象となった49例の患者背景は、以下のとおりです。

	n=49		n=49
年齢、中央値(範囲)	74歳(61-83)	EOD(Extent of Disease)、n(%)	
ECOG PS、n(%)		1(骨転移巣6個未満)	3(6.1)
0	34(69.4)	2(骨転移巣6-20個)	19(38.8)
1	13(26.5)	3(骨転移巣20個超)	26(53.1)
2	2(4.1)	4(スーパースキャン)	1(2.0)
前立腺癌診断からの期間、中央値(範囲)	203.29週(33.3-726.7)	PSA(μg/L)中央値(範囲)	73.3(5.5-2,350.0)
骨転移の診断からの期間、中央値(範囲)	122.29週(9.0-724.0)	ALP*(U/L)中央値(範囲)	316.0(82-5,150.0)
		BAP(μg/L)中央値(範囲)	22.50(5.1-651.0)

*: ALPは従来の日本の測定方法(JSCC法)で測定した値を示しており、国際的な測定方法(IFCC法)への換算係数は約0.35倍となる

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]承認時評価資料

■ 12週時のALP変化率[主要評価項目]

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を下回りました。

事前に定めた規準に基づき、ALPについて国外第Ⅲ相臨床試験と本試験の結果の間に一貫性が示されました。

	n	平均	SD	中央値	95% CI
12週時における ベースラインからの変化率*	49	-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

■ ALP・BAPの変化率・正常化率・奏効率[副次的評価項目] PSAの変化率・奏効率[その他の評価項目]

12週時のALPの平均変化率は-19.3%、ALP奏効率(≥30%低下)は30.6%でした。

また、12週時のBAPの平均変化率は-29.4%、BAP奏効率(≥30%低下)は46.9%でした。

	12週時	最終投与後 4週時
ALP変化率* (95% CI)	-19.3% ** [-28.0, -10.7]	-1.9% [-19.7, 15.8]
ALP正常化率***	23.1% (6/26)	7.7% (2/26)
ALP奏効率****	30.6% (15/49)	22.4% (11/49)
BAP変化率*	-29.4%	-10.4%
BAP正常化率***	33.3% (10/30)	23.3% (7/30)
BAP奏効率****	46.9% (23/49)	30.6% (15/49)
PSA変化率*	97.4%	280.5%
PSA奏効率****	6.1% (3/49)	8.2% (4/49)

*: 平均変化率をLOCF法を用いて算出した

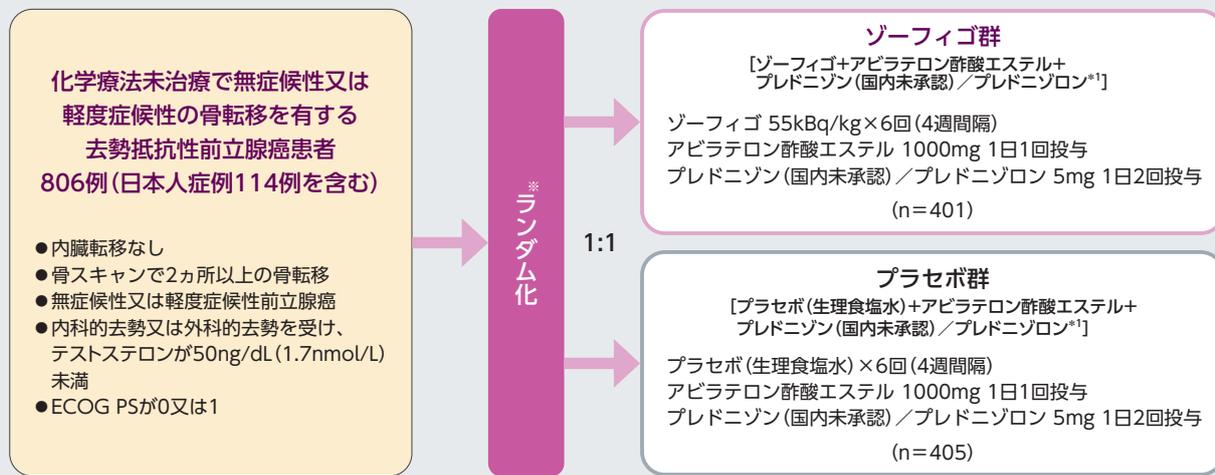
** : 12週時のALP変化率は主要評価項目である

*** : 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

**** : 30%以上の低下が4週間以上持続した患者の割合

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ERA223試験)

試験方法(抜粋)



※層別因子: 地域、ベースラインALP値 (ALP<90 vs ≥90 U/L)、骨修飾薬の使用

試験デザイン ランダム化、二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相比較試験

対象 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性^{注1)}の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者

投与方法 ザーフィゴ群又はプラセボ群に1:1の割合でランダム化し、盲検にて投与

評価項目 主要評価項目: 症候性骨関連事象^{*2}無発現生存期間 (SSE-FS)
 副次的評価項目: 全生存期間 (OS)、癌性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬使用までの期間、疼痛が増悪するまでの期間、細胞毒性化学療法施行までの期間、画像上の無増悪生存期間 (rPFS)、安全性

*1: アピラテロン酢酸エステルはゾーフィゴまたはプラセボと同時に投与開始
 SSE発現まであるいは他の中止基準まで投与継続

*2: 症候性骨関連事象 (SSE)
 ・骨症状緩和を目的としたEBRTの使用
 ・新規の症候性の病的骨折 (脊椎又は非脊椎) の発現
 ・脊髄圧迫の発現
 ・腫瘍関連の整形外科的処置

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

骨修飾薬 (デノスマブ/ビスホスホネート製剤) の使用は、ベースライン時点で投与されている患者のみ継続使用が許容され、試験期間中の新たな導入は交絡的影響を避けるため禁止された。なお、早期盲検解除後のプロトコル変更後、全ての患者において骨修飾薬の導入が可能となった。

試験結果

本試験は、独立データモニタリング委員会 (IDMC) の勧告により、早期に盲検解除されました。主解析結果において、ゾーフィゴ群ではプラセボ群と比較して、死亡率 (ゾーフィゴ群38.5%、プラセボ群35.5%) 及び骨折の発現率 (ゾーフィゴ群28.6%、プラセボ群11.4%) が高い傾向が認められました。

	ゾーフィゴ+AAP群	プラセボ+AAP群
死亡 (SAS)	38.5% (151/392)	35.5% (140/394)
骨折 (SAS)	28.6% (112/392)	11.4% (45/394)

SAS: 安全性解析対象集団 (safety analysis set)

AAP: アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン (国内未承認)/プレドニゾン

バイエル薬品社内資料 [アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン (国内未承認)/プレドニゾンとの併用に関する二重盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験]

■ 患者背景

	ゾーフィゴ+AAP群 (n=401)	プラセボ+AAP群 (n=405)
年齢、歳		
中央値 (IQR)	71 (65-77)	71 (66-77)
Gleasonスコア (診断時)、n (%)		
8以上	246 (61)	233 (58)
EOD (Extent of Disease)、n (%)		
6個以上またはスーパースキャン	265 (66)	264 (65)
デノスマブまたはビスホスホネート製剤の使用、n (%)		
あり	157 (39)	172 (42)
骨粗鬆症の既往歴、n (%)		
あり	21 (5)	9 (2)
BPI-SFスコア (最も強い痛み)、n (%)		
0 (無症候性)	195 (49)	198 (49)
臨床検査値、中央値 (IQR)		
PSA (μg/L)	30 (12-92)	31 (11-77)
ALP (U/L) *	129 (82-251)	121 (84-214)
LDH (U/L)	224 (185-370)	218 (180-326)

*: IFCC法で測定 (但し、日本人はJSCC法)

AAP: アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン (国内未承認) / プレドニゾン

IQR: 四分位範囲 (第1四分位-第3四分位)

BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form

確認事項

患者選択

チェックシート

説明・患者・家族への指導

投与前及び投与中の注意事項

副作用とその対策

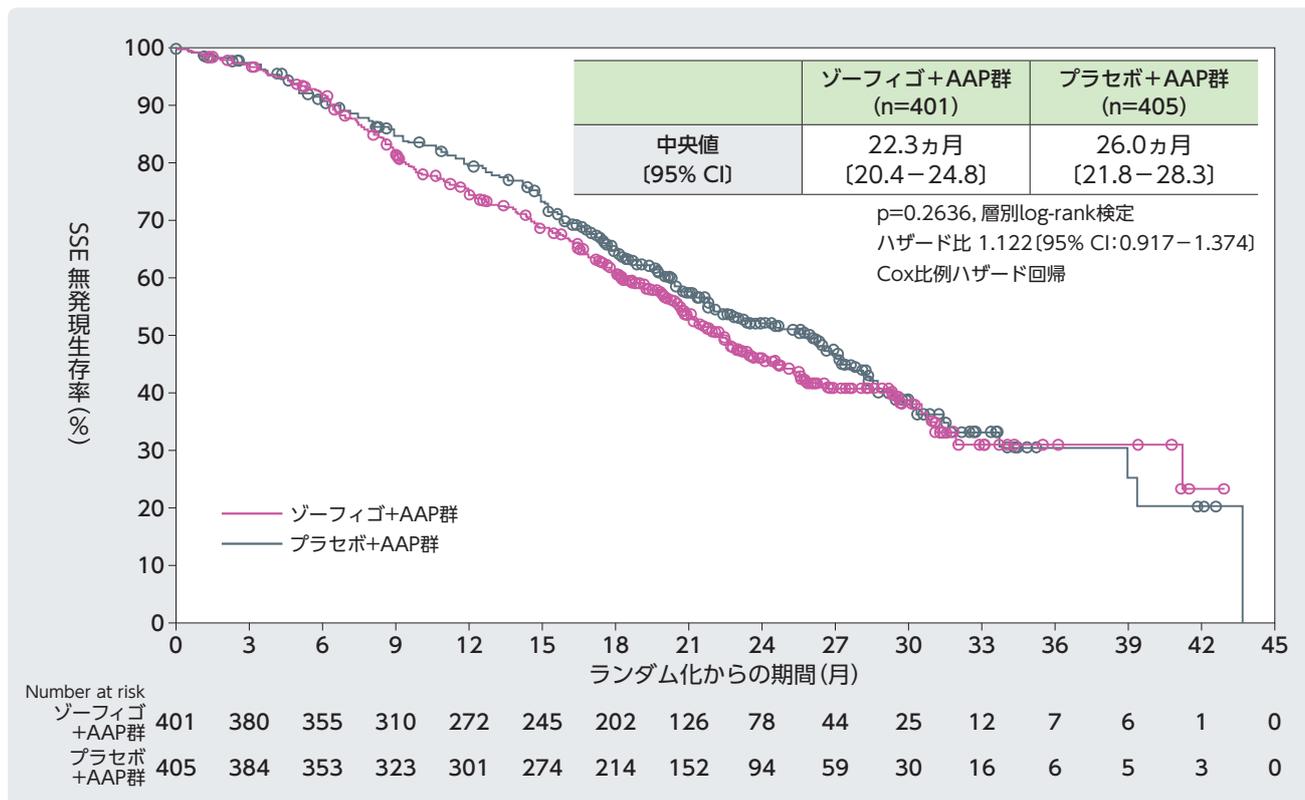
臨床成績

安全性情報

参考

■ 症候性骨関連事象無発現生存期間(SSE-FS) [主要評価項目]

主解析において、アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン(国内未承認)/プレドニゾンによる治療にゾーフィゴを併用した群のSSE-FSの中央値は22.3ヵ月、プラセボを併用した群のSSE-FSの中央値は26.0ヵ月でした(ハザード比: 1.122、 $p=0.2636$)。



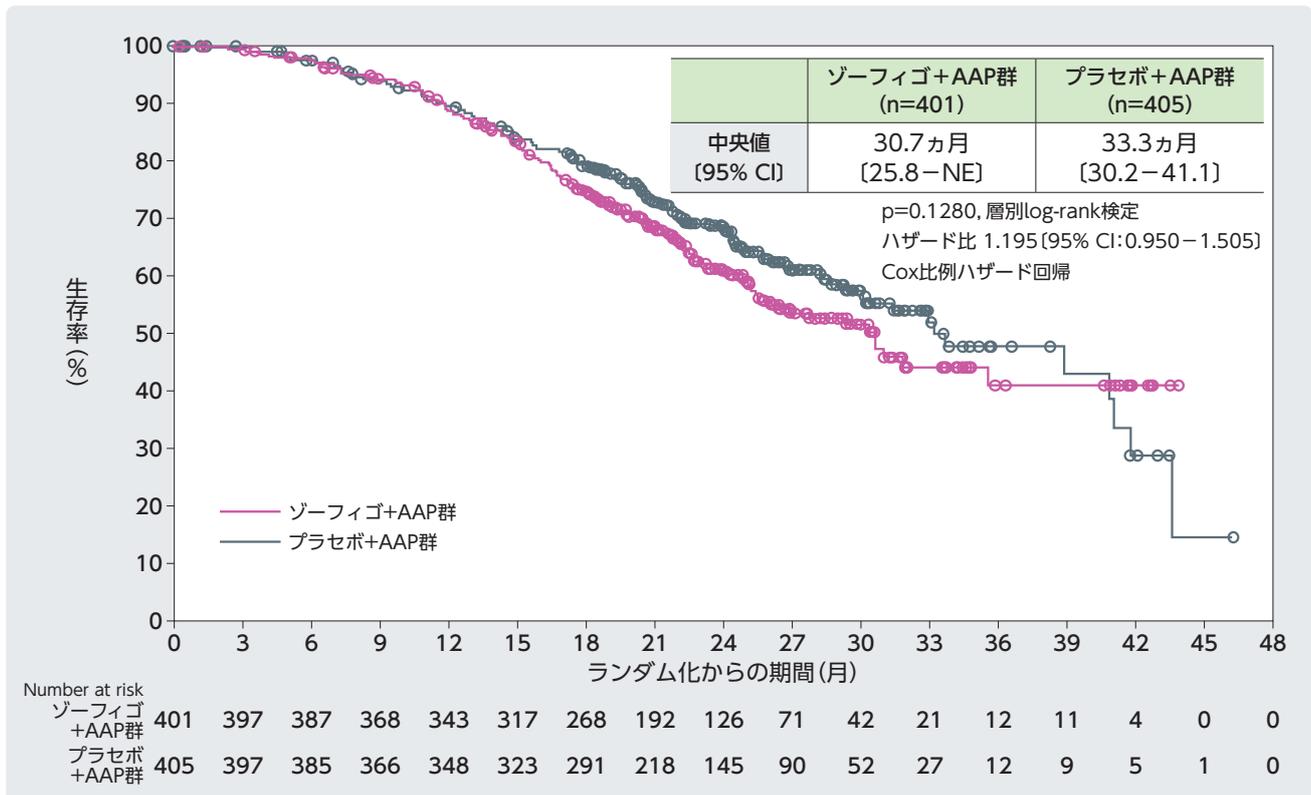
	ゾーフィゴ+AAP群 (n=401)	プラセボ+AAP群 (n=405)
SSE発現または死亡	196 (49)	190 (47)
EBRT	73 (37)	80 (42)
症候性の病的骨折	35 (18)	17 (9)
脊髄圧迫	10 (5)	19 (10)
腫瘍関連の整形外科的処置	4 (2)	1 (0.5)
死亡	74 (38)	73 (38)

n(%)

初回発現イベントで分類。複数のイベントを同日に発現した場合には、脊髄圧迫>症候性の病的骨折>腫瘍関連の整形外科的処置>EBRTの優先順位で分類した。
AAP: アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン(国内未承認)/プレドニゾン

■ 全生存期間(OS) [副次的評価項目]

アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン(国内未承認)/プレドニゾンによる治療にゾーフィゴを併用した群の全生存期間の中央値は30.7ヵ月、プラセボを併用した群の全生存期間の中央値は33.3ヵ月でした(ハザード比:1.195、 $p=0.1280$)。



AAP: アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン(国内未承認)/プレドニゾン

確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への説明と指導

投与前及び投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

臨床試験における副作用発現状況

① 国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA試験) における全副作用

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相臨床試験において、600例中386例(64.3%)に副作用が認められました。主な副作用の発現例数(発現率)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%)及び疲労73例(12.2%)などでした。(承認時)

副作用の概括

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

MedDRA Ver.11.0	ゾーフィゴ(n=600)				プラセボ(n=301)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
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
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
垂イレウス	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
歯痛	1(0.2)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
嘔吐	55(9.2)	4(0.7)	0	0	18(6.0)	3(1.0)	0	0
全身障害および投与局所様態	120(20.0)	19(3.2)	1(0.2)	1(0.2)	45(15.0)	8(2.7)	0	0
無力症	13(2.2)	2(0.3)	0	0	6(2.0)	2(0.7)	0	0
胸痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	4(0.7)	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
死亡	1(0.2)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
不快感	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	73(12.2)	11(1.8)	1(0.2)	0	31(10.3)	4(1.3)	0	0
冷感	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
全身健康状態低下	6(1.0)	3(0.5)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	3(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位発疹	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	5(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0

① 国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA試験) における全副作用

MedDRA Ver.11.0	ゾーフィゴ (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 (%)
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
膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
歯肉感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
敗血症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
尿路感染	5 (0.8)	2 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.8)	2 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
挫傷	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
股関節部骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
創傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	21 (3.5)	5 (0.8)	0	0	10 (3.3)	4 (1.3)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5)	3 (0.5)	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血中尿素増加	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.7)	2 (0.3)	0	0	6 (2.0)	2 (0.7)	0	0
体重減少	14 (2.3)	2 (0.3)	0	0	5 (1.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	51 (8.5)	6 (1.0)	1 (0.2)	0	15 (5.0)	0	0	0
食欲不振	34 (5.7)	2 (0.3)	0	0	10 (3.3)	0	0	0
食欲減退	6 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
脱水	7 (1.2)	4 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
高クレアチニン血症	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
高血糖	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.11.0	ゾーフィゴ (n=600)				プラセボ (n=301)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
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
崟徑部痛	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
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

確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への説明と指導

投与前及び投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

① 国外第Ⅲ相臨床試験 (ALSYMPCA試験) における全副作用

MedDRA Ver.11.0	ゾーフィゴ (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 (%)
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
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

② 国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用

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内第Ⅱ相臨床試験では、49例中27例(55.1%)に副作用が認められました。主な副作用の発現例数(発現率)は、貧血15例(30.6%)、リンパ球数減少12例(24.5%)及び血小板数減少6例(12.2%)などでした。(承認時)

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

確認事項

患者選択

チェックシート

患者・家族への説明と指導

投与前及び投与中の注意事項

副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

国外第Ⅲ相臨床試験における患者登録基準(抜粋).....

診断と選択基準

標準的緩和治療を受けている進行性の症候性のCRPC患者のうち、骨シンチグラフィーで2カ所以上の骨転移が認められ、臓器転移が認められない患者を本試験の対象とした。

特に以下の患者集団を組入れ対象とした。

- ドセタキセルの治療歴のある患者
- ドセタキセルの適応とならない患者
- ドセタキセルの投与を希望しない患者
- その他の理由により、ドセタキセルによる治療を行うことができなかった患者

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を組入れた。

- (1) 組織学的又は細胞学的に前立腺癌が確認された患者
- (2) 以下の去勢抵抗性の定義を満たす患者
 - 血清テストステロン $\leq 50\text{ng/dL}$ (1.7nmol/L)
 - 両側精巣摘出又は試験期間中に黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)作動薬又はリン酸ポリエストラジオール(本邦未発売)によりアンドロゲン除去療法を維持している患者
 - 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回連続の増加を示した患者)
- (3) 血清PSA $\geq 5\text{ng/mL}$ ($\mu\text{g/L}$)
- (4) 過去12週間以内の骨シンチグラフィーにおいて、多発骨転移(2カ所以上のホットスポット)が認められた患者
- (5) 今後6ヵ月以内に殺細胞性抗癌剤を使用する予定のない患者
- (6) 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、又は放射線外照射療法を受けた患者
- (7) 18歳以上
- (8) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG-PS)が0~2の患者
- (9) 6ヵ月以上の生存が期待できる患者
- (10) 以下の臨床検査値の基準を満たす患者
 - 好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$
 - 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$
 - ヘモグロビン $\geq 10.0\text{g/dL}$ (6.2mmol/L)
 - 総ビリルビン \leq 施設基準値上限の1.5倍
 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT) \leq 施設基準値上限の2.5倍
 - クレアチニン \leq 施設基準値上限の1.5倍
 - アルブミン $> 25\text{g/L}$

- (1) 来院、検査を含めて本試験の治験実施計画書に従う意思があり、遵守できる患者
- (2) 本試験に関する情報に関して十分な説明を受け、同意書に署名した患者

除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は不適格とした。

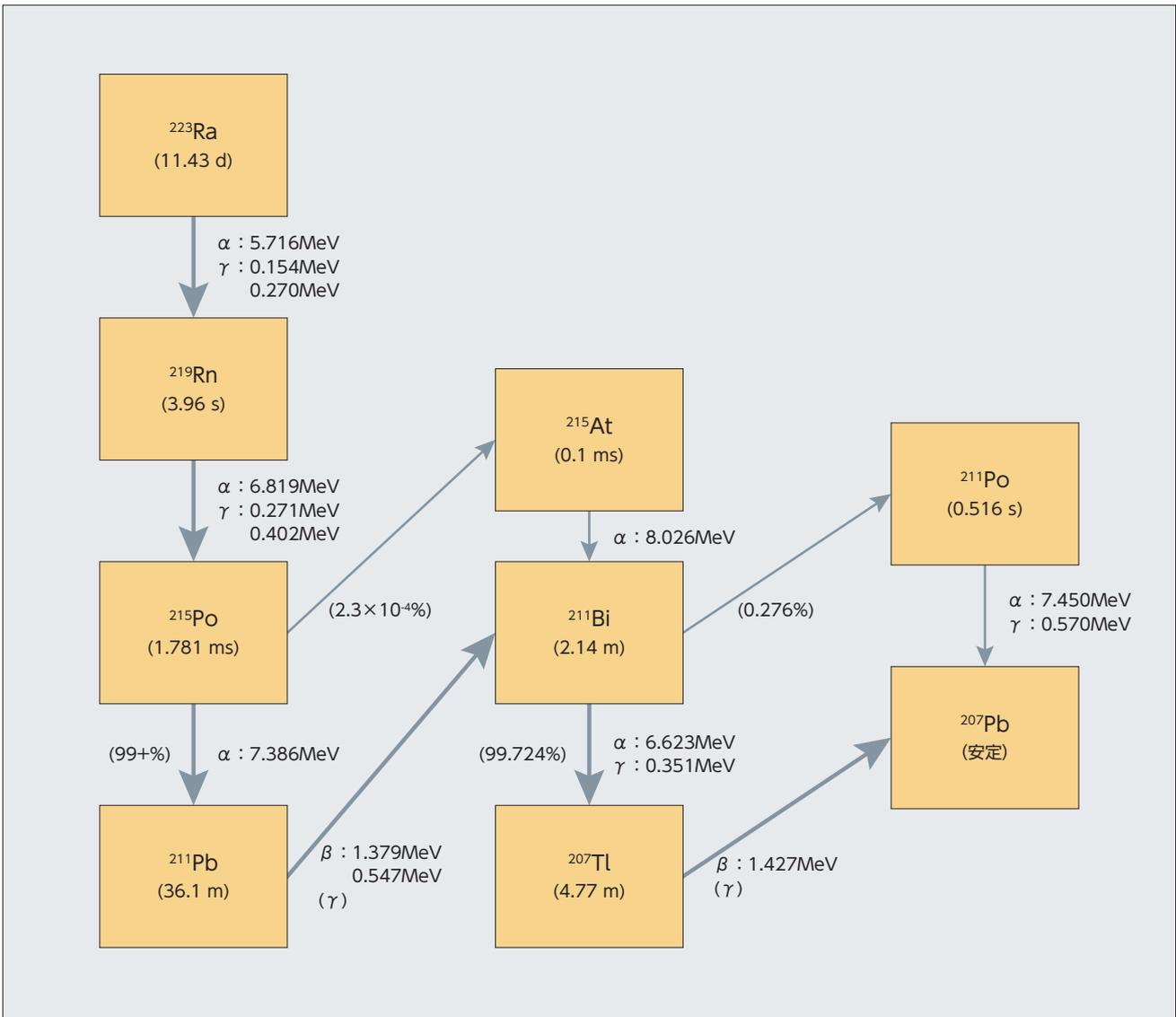
- (1) 過去4週間以内に他の治験薬を投与、又は治験薬投与期間中に他の治験薬投与を予定している患者
- (2) ドセタキセルの治療に適合する又は、ドセタキセル治療を受ける意思がある又は、ドセタキセルの治療が可能であるなど、ドセタキセルの初回治療が適格である患者
- (3) 過去4週間以内に殺細胞性抗癌剤を受けた、あるいは治験薬投与期間中に投与を予定している、又は4週間以上前に実施した殺細胞性抗癌剤による有害事象から回復していない患者(ただし、神経障害の継続は可とした)
- (4) 半身放射線外照射療法を受けたことがある患者
- (5) 過去24週間以内に骨転移治療のためにストロンチウム89、サマリウム153、レニウム186、レニウム188の放射性同位元素の全身投与を受けたことがある患者
- (6) 塩化ラジウム(²²³Ra)の治療を受けたことがある患者
- (7) 過去4週間以内に輸血又はエリスロポエチン投与を受けた患者
- (8) 過去5年以内に他の悪性腫瘍の治療を受けた患者(非メラノーマ性皮膚癌又は低悪性度表在性膀胱癌を除く)
- (9) 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
- (10) 短径で3cmを超える悪性のリンパ節腫脹がある患者
- (11) 臨床所見又は磁気共鳴画像法(MRI)により切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫を有する患者
- (12) 以下に示すその他の重篤な疾患又は病状を有する患者(ただし、この限りではない)
 - コントロール不良の感染症
 - New York Heart Association(NYHA)による心機能分類でⅢ度又はⅣ度の心不全
 - クロウン病又は潰瘍性大腸炎
 - 骨髄異形成症候群
- (13) 管理困難な便失禁の患者

Ra-223の主な放射性壊変系列

ラジウム-223(Ra-223)の主な放射性壊変系列を図に示します。

Ra-223の放射性壊変は、比較的短い物理的半減期による4つのアルファ壊変と2つのベータ壊変を経て安定同位体鉛-207(Pb-207)に至ります。また、Ra-223の放射性壊変系列ではアルファ線又はベータ線に付随してガンマ線も放出します。

■ 図 Ra-223の放射性壊変



[アイソトープ手帳(11版), (社)日本アイソトープ協会, 2011年より抜粋]

Ra-223は11.43日の物理的半減期でRn-219に壊変しますが、このRn-219は図のように3.96秒と極めて短い物理的半減期でPo-215に壊変します。このRn-219の物理的半減期3.96秒は、溶液から離脱するRn-219の拡散時間に比べて短いものです。一方、ポロニウム(Po)元素は多くの組織・臓器に強固に沈着する性質を有しています。したがって、Ra-223が沈着した骨に子孫核種Po-215として留まり安定同位体であるPb-207に至ると予想されます。また、これらのことはRa-223を投与した動物の骨からの*in vitro*の溶出試験において、放射性子孫核種の水溶液への溶出は微量で数パーセント以下とする結果¹⁾からも裏付けられます。以上により、投与さ

れたRa-223及び子孫核種の大部分は骨組織に長期間留まり²⁾、呼気への排泄は比較的少ないと推察されます。

1) Henriksen.G, Fisher.DR, et al., Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice. J Nucl Med, 44(2), 252-259, 2003

2) ICRP Publication 30, Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Part 1, Annals of the ICRP, Vol.2, No.3-4, 1979

*) 「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」を参考として記載しています。

Ra-223の主な排泄経路

本剤投与後のRa-223の主要排泄経路は糞中排泄です。

日本人の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%でした。肝胆道系排泄は認められませんでした。投与7日後の全身放射能の残存率の平均値は22%でした。

Key Questions

本剤投与に関するKey QuestionsをQ&A形式で以下のウェブサイトに掲載しています。適宜ご利用ください。

URL: <https://www.xofigo.jp/ja/doctor/usage/guide/>



CTCAE ver. 3.0によるグレード分類

白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
白血球	<LLN-3,000/mm ³ <LLN-3.0×10 ⁹ /L	<3,000-2,000/mm ³ <3.0-2.0×10 ⁹ /L	<2,000-1,000/mm ³ <2.0-1.0×10 ⁹ /L	<1,000/mm ³ <1.0×10 ⁹ /L
好中球	<LLN-1,500/mm ³ <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ <0.5×10 ⁹ /L
リンパ球減少	<LLN-800/mm ³ <LLN-0.8×10 ⁹ /L	<800-500/mm ³ <0.8-0.5×10 ⁹ /L	<500-200/mm ³ <0.5-0.2×10 ⁹ /L	<200/mm ³ <0.2×10 ⁹ /L
血小板	<LLN-75,000/mm ³ <LLN-75.0×10 ⁹ /L	<75,000-50,000/mm ³ <75.0-50.0×10 ⁹ /L	<50,000-25,000/mm ³ <50.0-25.0×10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ <25.0×10 ⁹ /L
ヘモグロビン	<LLN-10.0g/dL <LLN-6.2mmol/L <LLN-100g/L	<10.0-8.0g/dL <6.2-4.9mmol/L <100-80g/L	<8.0-6.5g/dL <4.9-4.0mmol/L <80-65g/L	<6.5g/dL <4.0mmol/L <65g/L

注)LLN:(施設)基準値下限
*死亡の場合、グレード5と判断される。

CTCAE ver. 4.0によるグレード分類

白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
白血球減少	<LLN-3,000/mm ³ <LLN-3.0×10 ⁹ /L	<3,000-2,000/mm ³ <3.0-2.0×10 ⁹ /L	<2,000-1,000/mm ³ <2.0-1.0×10 ⁹ /L	<1,000/mm ³ <1.0×10 ⁹ /L
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ <0.5×10 ⁹ /L
リンパ球数減少	<LLN-800/mm ³ <LLN-0.8×10 ⁹ /L	<800-500/mm ³ <0.8-0.5×10 ⁹ /L	<500-200/mm ³ <0.5-0.2×10 ⁹ /L	<200/mm ³ <0.2×10 ⁹ /L
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ <LLN-75.0×10 ⁹ /L	<75,000-50,000/mm ³ <75.0-50.0×10 ⁹ /L	<50,000-25,000/mm ³ <50.0-25.0×10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ <25.0×10 ⁹ /L
貧血 (ヘモグロビン)	<LLN-10.0g/dL <LLN-6.2mmol/L <LLN-100g/L	<10.0-8.0g/dL <6.2-4.9mmol/L <100-80g/L	<8.0g/dL <4.9mmol/L <80g/L 輸血を要する	生命を脅かす 緊急処置を要する

注)LLN:(施設)基準値下限
*死亡の場合、グレード5と判断される。

投与日・体重別 投与量早見表

投与量計算式

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg)}}{\text{減衰係数} \times 1,100\text{kBq/mL}}$$

検定からの経過日数	放射能 (MBq)	検定日																					
		-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
減衰係数		1.38	1.30	1.22	1.15	1.08	1.02	0.96	0.9	0.85	0.8	0.75	0.71	0.67	0.63	0.59	0.56	0.52	0.49	0.46	0.44		
体重(kg)	40	2.2	1.4	1.5	1.6	1.7	1.9	2.0	2.1	2.2	2.4	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.5	
	41	2.3	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.5	4.7
	42	2.3	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.1	2.2	2.3	2.5	2.6	2.8	3.0	3.1	3.3	3.6	3.8	4.0	4.3	4.6	4.8	
	43	2.4	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2	2.4	2.5	2.7	2.9	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.4	4.7	4.9	
	44	2.4	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.3	2.4	2.6	2.8	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.5	4.8	5.0	
	45	2.5	1.6	1.7	1.8	2.0	2.1	2.2	2.3	2.5	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0	4.3	4.6	4.9	5.1	
	46	2.5	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.2	3.4	3.7	3.9	4.1	4.4	4.7	5.0	5.2	
	47	2.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.3	2.4	2.6	2.8	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.3	
	48	2.6	1.7	1.8	2.0	2.1	2.2	2.4	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.2	5.5	
	49	2.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.6	
	50	2.8	1.8	1.9	2.0	2.2	2.3	2.5	2.6	2.8	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	
	51	2.8	1.8	2.0	2.1	2.2	2.4	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0	4.3	4.6	4.9	5.2	5.5	5.8	
	52	2.9	1.9	2.0	2.1	2.3	2.4	2.5	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.1	4.4	4.6	5.0	5.3	5.7	5.9	
	53	2.9	1.9	2.0	2.2	2.3	2.5	2.6	2.8	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2	4.5	4.7	5.1	5.4	5.8	6.0	
	54	3.0	2.0	2.1	2.2	2.3	2.5	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0	4.3	4.6	4.8	5.2	5.5	5.9	6.1	
	55	3.0	2.0	2.1	2.3	2.4	2.5	2.7	2.9	3.1	3.2	3.4	3.7	3.9	4.1	4.4	4.7	4.9	5.3	5.6	6.0	6.3	
	56	3.1	2.0	2.2	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.4	5.7	6.1	6.4	
	57	3.1	2.1	2.2	2.3	2.5	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0	4.3	4.5	4.8	5.1	5.5	5.8	6.2	6.5	
	58	3.2	2.1	2.2	2.4	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.9	4.1	4.3	4.6	4.9	5.2	5.6	5.9	6.3	6.6	
	59	3.2	2.1	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.7	6.0	6.4	6.7	
	60	3.3	2.2	2.3	2.5	2.6	2.8	2.9	3.1	3.3	3.5	3.8	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.8	6.1	6.5	6.8	
	61	3.4	2.2	2.3	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.8	5.2	5.4	5.9	6.2	6.6	6.9	
	62	3.4	2.2	2.4	2.5	2.7	2.9	3.0	3.2	3.4	3.6	3.9	4.1	4.4	4.6	4.9	5.3	5.5	6.0	6.3	6.7	7.0	
	63	3.5	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.6	6.1	6.4	6.8	7.2	
	64	3.5	2.3	2.5	2.6	2.8	3.0	3.1	3.3	3.6	3.8	4.0	4.3	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6.2	6.5	7.0	7.3	
	65	3.6	2.4	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.2	5.5	5.8	6.3	6.6	7.1	7.4	
	66	3.6	2.4	2.5	2.7	2.9	3.1	3.2	3.4	3.7	3.9	4.1	4.4	4.6	4.9	5.2	5.6	5.9	6.3	6.7	7.2	7.5	
	67	3.7	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.5	4.7	5.0	5.3	5.7	6.0	6.4	6.8	7.3	7.6	
	68	3.7	2.5	2.6	2.8	3.0	3.1	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	4.5	4.8	5.1	5.4	5.8	6.1	6.5	6.9	7.4	7.7	
	69	3.8	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.1	5.5	5.8	6.2	6.6	7.0	7.5	7.8	
	70	3.9	2.5	2.7	2.9	3.0	3.2	3.4	3.6	3.9	4.1	4.4	4.7	4.9	5.2	5.6	5.9	6.3	6.7	7.1	7.6	8.0	
	71	3.9	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.6	6.0	6.3	6.8	7.2	7.7	8.1	
	72	4.0	2.6	2.8	3.0	3.1	3.3	3.5	3.8	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6.1	6.4	6.9	7.3	7.8	8.2	
	73	4.0	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.1	5.4	5.8	6.2	6.5	7.0	7.4	7.9	8.3	
	74	4.1	2.7	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.9	4.1	4.4	4.6	4.9	5.2	5.5	5.9	6.3	6.6	7.1	7.6	8.0	8.4	
	75	4.1	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.6	6.0	6.4	6.7	7.2	7.7	8.2	8.5	
	76	4.2	2.8	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6.0	6.4	6.8	7.3	7.8	8.3	8.6	
	77	4.2	2.8	3.0	3.2	3.3	3.6	3.8	4.0	4.3	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6.1	6.5	6.9	7.4	7.9	8.4	8.8	
	78	4.3	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.2	5.5	5.8	6.2	6.6	7.0	7.5	8.0	8.5	8.9	
	79	4.3	2.9	3.0	3.2	3.4	3.7	3.9	4.1	4.4	4.6	4.9	5.3	5.6	5.9	6.3	6.7	7.1	7.6	8.1	8.6	9.0	
	80	4.4	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.6	6.0	6.3	6.8	7.1	7.7	8.2	8.7	9.1	
	81	4.5	2.9	3.1	3.3	3.5	3.8	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6.0	6.4	6.9	7.2	7.8	8.3	8.8	9.2	
	82	4.5	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0	4.3	4.6	4.8	5.1	5.5	5.8	6.1	6.5	6.9	7.3	7.9	8.4	8.9	9.3	
	83	4.6	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.2	5.5	5.8	6.2	6.6	7.0	7.4	8.0	8.5	9.0	9.4	
	84	4.6	3.0	3.2	3.4	3.7	3.9	4.1	4.4	4.7	4.9	5.3	5.6	5.9	6.3	6.7	7.1	7.5	8.1	8.6	9.1	9.5	
	85	4.7	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.7	6.0	6.3	6.7	7.2	7.6	8.2	8.7	9.2	9.7	
	86	4.7	3.1	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6.1	6.4	6.8	7.3	7.7	8.3	8.8	9.3	9.8	
	87	4.8	3.2	3.3	3.6	3.8	4.0	4.3	4.5	4.8	5.1	5.4	5.8	6.1	6.5	6.9	7.4	7.8	8.4	8.9	9.5	9.9	
	88	4.8	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.2	5.5	5.9	6.2	6.6	7.0	7.5	7.9	8.5	9.0	9.6	10.0	
	89	4.9	3.2	3.4	3.6	3.9	4.1	4.4	4.6	4.9	5.2	5.6	5.9	6.3	6.6	7.1	7.5	7.9	8.6	9.1	9.7	10.1	
	90	5.0	3.3	3.5	3.7	3.9	4.2	4.4	4.7	5.0	5.3	5.6	6.0	6.3	6.7	7.1	7.6	8.0	8.7	9.2	9.8	10.2	
	∴																						
	219	12.0	7.9	8.4	9.0	9.5	10.1	10.7															
	220	12.1	8.0	8.5	9.0	9.6	10.2	10.8															

注) は、検定日です。検定日を必ずご確認ください。
 は、補助バイアルが必要となります。
 *上記の表にない場合は、「投与量計算式」参照。

mL

確認事項
患者選択
チェックシート
患者・家族への説明と指導
投与前及び投与中の注意事項
副作用とその対策
臨床成績
安全性情報
参考

- 最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 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

監修

近畿大学医学部 泌尿器科教室 主任教授

植村 天受 先生

香川大学 学長

笈 善行 先生

金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学 教授

絹谷 清剛 先生

がん研究会有明病院 総合腫瘍科 部長

高橋 俊二 先生

近畿大学医学部 放射線医学教室 教授

細野 眞 先生

札幌医科大学医学部 泌尿器科学講座 教授

舛森 直哉 先生

(五十音順)

ゾーフィゴ® 静注ご使用の際に、安全性又は品質に関わる問題等を認めた場合は、
バイエル薬品の担当 MR までご連絡をお願いします

弊社製品情報サイト Xofigo.jp (<https://www.xofigo.jp/>) をご参照ください



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)

