



## 【使用成績調査】

# 骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を 対象とした塩化ラジウム-223の安全性と有効性： 6回投与の治療完遂／中止に関する探索的解析

舩森直哉<sup>1)</sup>／寛 善行<sup>2)</sup>／細野 眞<sup>3)</sup>／絹谷清剛<sup>4)</sup>／高橋俊二<sup>5)</sup>／  
岡山 豊<sup>6)</sup>／砂谷敏行<sup>7)</sup>／堀尾知代<sup>8)</sup>／植村天受<sup>9)</sup>

## ● 抄録

**背景：**塩化ラジウム-223の使用成績調査における観察期間6カ月（主要調査）の解析の結果、実臨床下における本剤の安全性と有効性は過去の知見と概ね同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。本剤の用法および用量は、1回55 kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで投与であるが、6回投与の治療完遂（6回投与完遂）が本剤のベネフィットを享受する上で重要な要素の1つであることがこれまでの報告から示唆されている。また、治療継続と中止の判断は、有効性や安全性のバランスなどから総合的に判断されることから、治療中止に至った理由やその背景情報の把握も重要である。そこで今回、本調査の結果を用いて、探索的に、治療中止と6回投与完遂に関連する投与前因子ならびに投与後データの検討を行った。

**方法：**本剤1～5回投与で中止した症例（1～5回投与症例）と6回投与の治療を完遂した症例（6回投与症例）における患者背景、投与状況、有害事象の発現状況を評価し、6回投与完遂に関連する患者背景因子を多変量解析により検討した。また、各部分集団における総ALPおよびPSAの変化率を評価し、本剤の治療中止に関連するPSA変化率の閾値を探索的に検討した。

**結果：**安全性解析対象集団296例中、1～5回投与症例は93例（31%）、6回投与症例は203例（69%）であった。投与1～5回での主な中止理由は、原疾患の進行（64例、22%）であった。中止に至った有害事象（21例、7.1%）として多かったものは血小板減少症（6例、2.0%）、貧血（4例、1.4%）などの骨髄抑制関連事象であった。6回投与完遂に関連する背景因子は、多変量解析より、ベースラインの「WHO三段階除痛ラダー0」、「ヘモグロビン高値」、「総ALP低値」および「PSA低値」が検出された。総ALP変化率の中央値は、1～5回投与症例と6回投与症例いずれもベースラインからの低下が認められたが、PSA変化率の中央値は、観察期間を通じて、1～5回投与症例と比較し、6回投与症例ではベースラインからの上昇幅が小さい傾向が認められた。

**結論：**本邦実臨床下での本剤治療において、6回投与の治療を完遂した症例は69%であった。概して、病態の進行が示唆されない背景因子を有している場合に、より6回投与の治療を完遂しやすく、それが有害事象の発現による中止の最小化や比較的安定した臨床検査値推移に繋がっていた可能性が示唆された。

**key words：**塩化ラジウム-223, 去勢抵抗性前立腺癌, 骨転移

1) 札幌医科大学医学部 泌尿器科学講座 2) 香川大学医学部 泌尿器科学 3) 近畿大学医学部 放射線医学教室 4) 金沢大学 医薬保健研究域医学系核医学 5) 公益財団法人がん研究会有明病院 総合腫瘍科 6) バイエル薬品株式会社 メディカルアフェアーズ & ファーマコビジランス本部 ファーマコビジランス モニタリング&ガバナンス 7) バイエル薬品株式会社 研究開発本部 データサイエンス & アナリティクス 8) バイエル薬品株式会社 メディカルアフェアーズ & ファーマコビジランス本部 オンコロジー領域メディカルアフェアーズ 9) 近畿大学医学部 泌尿器科学教室

## 背 景

塩化ラジウム-223 (Ra-223, 以下「本剤」とする) は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) に対する治療薬として承認された世界初のアルファ線放出放射性医薬品である。国外二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA 試験)<sup>1)</sup> では、プラセボに対し本剤で有意な全生存期間 (overall survival : OS) の延長 (ハザード比 : 0.70,  $p < 0.001$ ), 症候性骨関連事象 (symptomatic skeletal event : SSE) 発現までの期間の延長および quality of life (QOL) の改善が認められ、本邦では、2016年3月に骨転移を有する CRPC を適応症として承認された。臨床試験では対象患者の範囲や例数が限定的であり、実臨床における安全性や有用性の把握が必要不可欠であることから、2016年6月より使用成績調査 (以下、「本調査」とする) が実施されている。主要調査である観察期間6カ月の結果を解析した結果、日本の実臨床下における本剤の安全性および有効性は過去の知見<sup>1)2)</sup> と概して同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった<sup>3)</sup>。

進行前立腺癌の治療においては、疾患の進行を防ぐために、薬剤の効果が十分に発揮される、または効果が維持されるような用法および用量での継続的な治療が必要とされる。本剤の用法および用量は、1回 55 kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで投与であり、ALSYMPCA 試験ではこの用法および用量において、本剤群での有意な OS の延長が認められた<sup>1)</sup>。また、後方視的解析ではあるが、本剤の投与回数が1~5回と比較し6回であった症例または1~4回と比較し5~6回であった症例において OS の延長傾向が報告されており<sup>4)~7)</sup>、本剤のベネフィットをより享受するためには投与回数が1つの重要な要素であることが示唆されている。

また、通常、治療継続と中止の判断は、薬剤の効果と忍容性のバランス、加えて患者嗜好なども踏まえて、総合的に行われるため、治療中止の理由の把握も重要である。安全性の観点では、薬剤治療には少なからず有害事象を伴うが、有害事象による患者への影響を最小化する対応策を講じるなどして、有害事象のコントロールが可能な場合もある。しかし、有害事象の発現により治療中止を選択せざるを

得ないケースがしばしば存在し、そのような場合では、有害事象によって患者の健康が損なわれ QOL の低下にも繋がる点に加え、患者が本来期待されたベネフィットを享受する機会も失うため、重大である。

また、治療継続と中止の判断として欠かせないものとして、投与開始後のモニタリングが挙げられる。前立腺癌の治療においては、各種ガイドラインで推奨されているとおり<sup>8)</sup>、病態の悪化と現行治療の中止は、臨床検査、画像検査ならびに臨床症状など複数の観点から総合的に判断することが重要であるが、実臨床下での CRPC 治療においては、画像検査が実施されないケースや、PSA の上昇のみで判断されている場合も少なくないのが現状である<sup>9)</sup>。本剤治療においては、本剤の作用機序ならびに過去の知見を踏まえても、PSA の低下は適切な評価指標ではないことが既に示されているが<sup>1)10)</sup>、PSA 上昇が本剤治療中止の主たる理由となっている場合も存在する。もとより、本剤の本邦実臨床下における PSA の推移についての知見が限られている。また、治療中止の主たる理由として認識されていないものの、治療中止に繋がったイベントに関連して、その背後にあるデータに何かしらの変化が生じている可能性もあるため、中止症例と6回投与症例での臨床検査値推移の傾向の違いも検討事項として興味深い。

以上のとおり、薬剤の適正使用やベネフィットの最大化を目指す上で、治療中止と6回投与完遂の特徴や治療中止の理由などを詳細に検討し把握することは、重要と考えられた。そこで今回、本調査の結果を用いて、実臨床下における本剤1~5回投与での中止 (以下、「1~5回投与」とする) と6回投与完遂の特徴を把握することを目的として、投与前因子として6回投与完遂に関連する患者背景の検討、および投与後因子として中止に至った有害事象や臨床検査値の変化などを探索的に検討することとした。なお、過去の報告では1~4回投与と5~6回投与の区分で検討しているものもあるが、本剤の用法および用量が1回 55 kBq/kg を最大6回までであることを考慮し、今回の検討では1~5回投与と6回投与完遂に分けて検討を行った。以下、検討結果を報告する。

表1 全体集団, 本剤1～5回投与症例および6回投与症例における患者背景・前治療歴・併用療法

		全体集団* (n = 296)	1～5回投与症例 (n = 93)	6回投与症例 (n = 203)	
		n (割合)	n (割合)	n (割合)	
<b>患者背景</b>					
年齢 (歳)	中央値 (最小値 - 最大値) 75 歳以上	75 (48 - 93) 148 (50%)	75 (55 - 93) 49 (53%)	74 (48 - 90) 99 (49%)	
ECOG PS	0 1 2 以上	207 (70%) 76 (26%) 13 (4%)	46 (49%) 37 (40%) 10 (11%)	161 (79%) 39 (19%) 3 (1%)	
WHO 三段階除痛ラダー	0 1 2 以上	203 (69%) 67 (23%) 26 (9%)	47 (51%) 31 (33%) 15 (16%)	156 (77%) 36 (18%) 11 (5%)	
Gleason Score <sup>1)</sup>	7 以下 8 9-10 不明	59 (20%) 63 (21%) 140 (47%) 34 (11%)	14 (15%) 18 (19%) 49 (53%) 12 (13%)	45 (22%) 45 (22%) 91 (45%) 22 (11%)	
TNM 分類 <sup>1)</sup>	N 分類 M 分類	N1 M1			
		113 (38%) 198 (67%)	43 (46%) 64 (69%)	70 (34%) 134 (66%)	
骨転移の画像診断 <sup>2)</sup>	骨転移数	< 6 6 - 20 > 20 スーパースキャン	84 (28%) 87 (29%) 96 (32%) 7 (2%)	12 (13%) 24 (26%) 44 (47%) 4 (4%)	72 (35%) 63 (31%) 52 (26%) 3 (1%)
	Bone Scan Index (%) 中央値 (最小値 - 最大値)		n = 144 1.2 (0 - 82)	n = 36 3.1 (0 - 28)	n = 108 0.9 (0 - 82)
骨以外の画像診断 <sup>2)</sup>	骨以外の腫瘍	肝	2 (1%)	2 (2%)	0 -
		肺 リンパ節	4 (1%) 65 (22%)	0 - 28 (30%)	4 (2%) 37 (18%)
臨床検査値 中央値 (最小値 - 最大値)	PSA (ng/mL)	n = 252 20.7 (0.0 - 5800)	n = 77 69.5 (0.1 - 5800)	n = 175 13.1 (0.0 - 5015)	
	総 ALP <sup>3)</sup> (U/L)	n = 267 271 (76 - 4761)	n = 84 426 (81 - 4761)	n = 183 242 (76 - 1834)	
	LDH (U/L)	n = 266 206 (83 - 2134)	n = 85 235 (106 - 1851)	n = 181 202 (83 - 2134)	
	ヘモグロビン値 (g/dL)	n = 283 12.1 (8.5 - 16.5)	n = 88 11.2 (8.5 - 16.5)	n = 195 12.6 (9.7 - 15.9)	
	好中球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	n = 217 4.0 (1.3 - 19.7)	n = 67 4.6 (1.3 - 19.7)	n = 150 3.8 (1.5 - 16.1)	
	血小板数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	n = 275 212 (78 - 514)	n = 85 208 (78 - 452)	n = 190 215 (100 - 514)	
<b>前立腺癌に対する前治療歴<sup>4) 5)</sup></b>					
根治療法	根治療法	96 (32%)	25 (27%)	71 (35%)	
内分泌療法	第一世代抗アンドロゲン剤 <sup>6)</sup>	279 (94%)	86 (92%)	193 (95%)	
	第二世代抗アンドロゲン剤	209 (71%)	74 (80%)	135 (67%)	
	エンザルタミド	167 (56%)	61 (66%)	106 (52%)	
	アピラテロン酢酸エステル	136 (46%)	55 (59%)	81 (40%)	
	コルチコステロイド製剤	157 (53%)	59 (63%)	98 (48%)	
化学療法	化学療法	126 (43%)	50 (54%)	76 (37%)	
	1 剤	90 (30%)	29 (31%)	61 (30%)	
	2 剤	33 (11%)	20 (22%)	13 (6%)	
緩和的療法	骨修飾薬 <sup>7)</sup>	188 (64%)	57 (61%)	131 (65%)	
	外部照射	57 (19%)	22 (24%)	35 (17%)	
<b>前治療歴の組み合わせ<sup>4)</sup></b>					
化学療法：なし	第二世代抗アンドロゲン剤：なし	60 (20%)	11 (12%)	49 (24%)	
化学療法：なし	第二世代抗アンドロゲン剤：あり	113 (38%)	33 (35%)	80 (39%)	
化学療法：あり	第二世代抗アンドロゲン剤：なし	27 (9%)	8 (9%)	19 (9%)	
化学療法：あり	第二世代抗アンドロゲン剤：あり	96 (32%)	41 (44%)	55 (27%)	
<b>併用療法<sup>8) 8)</sup></b>					
内分泌療法	第一世代抗アンドロゲン剤 <sup>6)</sup>	28 (9%)	4 (4%)	24 (12%)	
	第二世代抗アンドロゲン剤	94 (32%)	22 (24%)	72 (35%)	
	エンザルタミド	48 (16%)	9 (10%)	39 (19%)	
	アピラテロン酢酸エステル	52 (18%)	14 (15%)	38 (19%)	
	コルチコステロイド製剤	132 (45%)	46 (49%)	86 (42%)	
化学療法	化学療法	2 (1%)	1 (1%)	1 (<1%)	
緩和的療法	骨修飾薬 <sup>7)</sup>	109 (37%)	29 (31%)	80 (39%)	
	外部照射	9 (3%)	5 (5%)	4 (2%)	

\*: 文献番号 3) より引用 1) 前立腺癌診断時 2) 本剤投与開始 1 年未満 3) JSSC 法  
 4) 本剤初回投与開始前に開始し, 本剤投与開始後も継続して使用された療法を含む 5) 重複あり  
 6) ビカルタミド, フルタミド, クロルマジノン 7) ゾレドロン酸ナトリウム, デノスマブ  
 8) 投与期間または実施期間が本剤の投与期間と重複している療法

表2 本剤の投与状況と中止理由

	全体集団	1～5回投与症例	6回投与症例
症例数 (%)	296 (100%)	93 (31%)	203 (69%)
投与期間 (週), 中央値 (最小値-最大値)	20 (0-42)	8 (0-23)	20 (19-42)
1～5回投与症例			n (割合)
投与回数	1回		17 (6%)
	2回		15 (5%)
	3回		26 (9%)
	4回		17 (6%)
	5回		18 (6%)
投与中止理由 <sup>1)</sup>	有害事象		22 (7%)
	原疾患の進行		64 (22%)
	その他		10 (3%)
	本人の希望		4例
	家族の希望		1例
	全身状態の悪化		1例
	潰瘍性大腸炎		1例
	薬剤管理の困難		1例
エンザルタミドの併用		1例	
アピラテロン酢酸エステル <sup>1)</sup> の併用		1例	

1) 重複あり

## 対象と方法

### 1. 対象患者・評価項目

本調査の対象患者、調査方法および評価項目については既報<sup>3)</sup>において報告済みであるため、簡潔に記載する。実臨床下における前向き非介入試験として、本剤未治療で骨転移のあるCRPCに対し、日常診療下で本剤による治療が決定された患者を対象とした。用法および用量は、1回55 kBq/kgを4週間間隔で最大6回までの静脈内投与である。主要調査の観察期間は6カ月間、主要評価項目は有害事象および副作用の発現状況であり、重点調査項目には骨髄抑制（汎血球減少症、白血球減少症、好中球減少症、貧血、血小板減少症など）の発現状況を設定した。副次評価項目として、臨床検査値の変化や鎮痛薬の使用状況等を評価した。

### 2. 統計解析

有害事象はMedDRA ver.22.0およびCTCAE v4.0-JCOGを用いて分類し、解析はSASバージョン9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC)で行った。6回投与完遂に関連する患者背景因子はロジスティック回帰分析（ステップワイズ法、有意水準5%）により検討した。治療中止と投与開始後のPSA変化率

の関係性の検討では、1～5回投与を目的変数とし、投与後4, 8, または12週時のPSA変化率を説明変数としたときの感度と特異度を算出し、縦軸を感度、横軸を1-特異度としてROC曲線を作成した。また、ROC曲線の図の左上隅からの距離を用いて、距離が最小となる点より、最適な閾値を選択した。また、あくまで参考として、ベースラインPSA値を説明変数とした場合についても、同様の方法でROC曲線を作成し、最適な閾値を算出した。

## 結 果

### 1. 調査の実施状況および患者背景 (表1)

2016年6月から2017年11月までに334例が登録され、2019年11月時点において調査票が固定された299例のうち、本剤未投与3例を除外した296例を安全性および有効性解析対象集団とした。観察期間（本剤初回投与から最終投与の1カ月後まで）の中央値（範囲）は171日（29～323日）であった。

安全性解析対象集団296例の背景は既報<sup>3)</sup>にて報告済みであるため簡潔に記載する（表1）。年齢の中央値は75歳、総ALPおよびPSAの中央値はそれぞれ、271 U/L, 20.7 ng/mLであった。本剤初回

表3 中止に至った有害事象の発現状況

安全性解析対象集団 (n = 296)					
SOC / PT	合計 n (割合)	グレード1 <sup>1)</sup> n (割合)	グレード2 <sup>1)</sup> n (割合)	グレード3以上 <sup>1)</sup> n (割合)	重篤 n (割合)
有害事象全体	146 (49.3%)	28 (9.5%)	62 (20.9%)	55 (18.6%)	46 (15.5%)
中止に至った有害事象	21 (7.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	15 (5.1%)	10 (3.4%)
中止に至った有害事象の内訳					
感染症および寄生虫症	3 (1.0%)	0 -	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
肺炎	3 (1.0%)	0 -	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
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)	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)
肺転移	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害 <sup>2)</sup>	11 (3.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)
貧血 (赤血球減少症)	4 (1.4%)	0 -	0 -	4 (1.4%)	1 (0.3%)
白血球減少症	2 (0.7%)	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 -
血小板減少症	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
好中球減少症	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	2 (0.7%)	0 -	2 (0.7%)	0 -	0 -
食欲減退	2 (0.7%)	0 -	2 (0.7%)	0 -	0 -
心臓障害	3 (1.0%)	0 -	0 -	3 (1.0%)	3 (1.0%)
心不全	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性心不全	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)
慢性心不全	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	0 -
薬疹	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	0 -
腎および尿路障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 -	0 -	0 -
血尿	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 -	0 -	0 -
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)
硬膜下血腫	1 (0.3%)	0 -	0 -	1 (0.3%)	1 (0.3%)

発現割合が1%未満の項目が多いため小数点第1位まで示した SOC: 器官別大分類, PT: 基本語

1) CTCAE ver.4.0 分類による最悪グレードを示す

2) 貧血 (赤血球減少症), 白血球減少症, 血小板減少症, 好中球減少症, 汎血球減少症などを骨髄抑制と定義した

投与時点における ECOG PS は 0 が 70%, WHO 三段階除痛ラダーは 0 (鎮痛薬の使用なし) が 69%であった。

第二世代抗アンドロゲン剤, 化学療法の前治療歴を有する症例はそれぞれ 71%, 43%であった。また, 第二世代抗アンドロゲン剤は 32%の症例で併用投与されていた。

## 2. 本剤の投与状況と中止理由

### 1) 本剤の投与状況と中止理由 (表2)

296例のうち, 本剤6回投与の治療を完遂した症例 (以下, 「6回投与症例」とする) は 69%であっ

た。1~5回投与で中止した症例 (以下, 「1~5回投与症例」とする) 93例 (31%) の中止理由は, 原疾患の進行が 22%, 有害事象の発現が 7%, その他が 3%であった。その他 (10例) の内訳では「本人の希望」が多かった (4例)。なお, 「原疾患の進行」は担当医師判断に依るものであり, 判断理由などの詳細な情報は得られなかった。

### 2) 中止に至った有害事象 (表3)

安全性解析対象集団 296例において有害事象は 49.3%に, 副作用は 26.4%に認められた<sup>3)</sup>。中止に至った有害事象は 21例 (7.1%) に認められ, 発現

表4 6回投与完遂に関する背景因子の検討 (ロジスティック回帰分析)<sup>1)</sup>

背景因子	単変量解析		多変量解析 <sup>2)</sup>	
	オッズ比 (95% CI)	p 値	オッズ比 (95% CI)	p 値
骨転移数 20 個以下 (vs. 20 個超) <sup>3)</sup>	3.17 (1.84 - 5.47)	< 0.001		
WHO 三段階除痛ラダー 1 以上 (vs. 0)	0.31 (0.18 - 0.52)	< 0.001	0.46 (0.22 - 0.93)	0.031
ECOG PS 1 以上 (vs. 0)	0.26 (0.15 - 0.43)	< 0.001		
ベースライン ヘモグロビン (g/dL) <sup>4)</sup>	1.72 (1.41 - 2.10)	< 0.001	1.33 (1.04 - 1.70)	0.024
ベースライン log <sub>10</sub> [LDH (U/L)] <sup>4)</sup>	0.02 (0.00 - 0.11)	< 0.001		
ベースライン log <sub>10</sub> [総 ALP (U/L)] <sup>4)</sup>	0.06 (0.02 - 0.16)	< 0.001	0.12 (0.04 - 0.42)	< 0.001
ベースライン log <sub>10</sub> [PSA (ng/mL)] <sup>4)</sup>	0.30 (0.20 - 0.46)	< 0.001	0.48 (0.30 - 0.75)	0.001
前治療歴 第二代抗アンドロゲン剤 有 (vs. 無)	0.51 (0.28 - 0.91)	0.023		
前治療歴 第二代抗アンドロゲン剤 2 剤 <sup>5)</sup> 有 (vs. 無)	0.42 (0.25 - 0.70)	< 0.001		
前治療歴 化学療法 有 (vs. 無)	0.51 (0.31 - 0.85)	0.009		
前治療歴 化学療法 2 剤 <sup>6)</sup> 有 (vs. 無)	0.31 (0.15 - 0.64)	0.001		
前治療歴 コルチコステロイド 有 (vs. 無)	0.54 (0.33 - 0.89)	0.016		
前立腺癌治療ライン数 <sup>7)</sup> 本剤が 2 <sup>nd</sup> ライン以降 (vs. 本剤が 1 <sup>st</sup> ライン)	0.40 (0.22 - 0.73)	0.003		

1) 15%以上が欠測の変数、極端な分布のある (95%以上のデータが一つの水準に偏る) 変数は検討対象から除外した

相関係数の高い変数同士はどちらか一方の変数をモデルに組み入れた Availability : 0.750

単変量解析での変数にて調整解析を行った結果、c 統計量は 0.851 であった

- 2) ロジスティック回帰分析 (ステップワイズ法, 有意水準 5%) 3) 病態が異なるため, スーパーキャンは本因子から除外した 4) 1 unit 上昇あたり  
 5) エンザルタミドおよびアピラテロン酢酸エステル の両剤いずれもが前治療薬として使用されている場合と定義した  
 6) ドセタキセルおよびカバジタキセルの両剤いずれもが前治療薬として使用されている場合と定義した  
 7) 本剤, エンザルタミド, アピラテロン酢酸エステル, ドセタキセル, カバジタキセルの中において, 本剤が何ライン目に使用されたかで以下のように定義した; 本剤が初回に使用された (本剤投与開始前に他 4 剤の使用歴がない) = 本剤が 1<sup>st</sup> ライン, 本剤が 2 番目以降に使用された (本剤開始前に他 4 剤のうち 1 剤以上が前治療として使用された) = 本剤が 2<sup>nd</sup> ライン以降

割合が 1%以上であったのは, 血小板減少症 6 例 (2.0%), 貧血 4 例 (1.4%) および肺炎 3 例 (1.0%) であり, 全体的に骨髄抑制関連の有害事象が多かった。中止に至った有害事象のグレードは, グレード 1, 2 と比較してグレード 3 以上が多く, 15 例 (5.1%) であった。なお, 中止に至った有害事象のうち, 本剤との因果関係が否定されなかった副作用は 10 例 (3.4%) であった。中止に至った理由に関して, 本剤以外の要因として多かったものは「原疾患」であった (data not shown)。

296 例において骨関連事象 (脊髄圧迫, 病的骨折, 放射線治療を要する事象, 外科的手術を要する事象, 高カルシウム血症) の有害事象は 15 例 (5.1%), 副作用は 1 例 (0.3%) に認められたが, 中止に至った事象はなかった。なお, 有害事象が認められた 15 例のうち, アピラテロン酢酸エステルの併用があった症例は 3 例 (うち, 骨修飾薬の併用は 1 例), エンザルタミドの併用があった症例は 2 例 (いずれも骨修飾薬の併用なし) であった。

### 3. 6回投与完遂に関連する患者背景因子の検討 (表 1, 表 4)

1 ~ 5 回投与症例および 6 回投与症例の患者背景を表 1 に示す。6 回投与症例と比較し, 1 ~ 5 回投与症例の方が, PS 0 (1 ~ 5 回投与症例 49%, 6 回

投与症例 79%), WHO 三段階除痛ラダー 0 (それぞれ 51%, 77%) の割合が低く, Gleason Score 9 ~ 10 (53%, 45%), 骨転移数 20 超 (47%, 26%) の割合が高く, 総 ALP 中央値 (426, 242 U/L), PSA 中央値 (69.5, 13.1 ng/mL) は高い傾向にあった。

6 回投与完遂に関連する背景因子について, 単変量解析および多変量解析にて検討した結果を表 4 に示す。単変量解析で有意であった背景因子項目 (変数) は表に示すとおりであり, 多変量解析の結果で独立して有意であった項目は, ベースラインの「WHO 三段階除痛ラダー 0」, 「ヘモグロビン高値」, 「総 ALP 低値」および「PSA 低値」であった。

### 4. 1 ~ 5 回投与症例および 6 回投与症例における臨床検査値の変化

#### 1) 血液学的臨床検査値の変動

1 ~ 5 回投与症例および 6 回投与症例の血液学的臨床検査値の異常変動の発現状況を表 5 に示す。血液学的臨床検査値の低下がグレード 3 以上の割合は 1 ~ 5 回投与症例で高く (1 ~ 5 回投与症例 29.5%, 6 回投与症例 4.6%), 内訳としてはヘモグロビン値の低下 (それぞれ 25.0%, 3.6%) が大半であった。

#### 2) 総 ALP および PSA の変化

1 ~ 5 回投与症例および 6 回投与症例の総 ALP

表5 本剤1～5回投与症例および6回投与症例におけるCTCAEグレード別血液学的臨床検査値異常<sup>1)</sup>

		全体集団* (n = 296)	1～5回投与症例 (n = 93)	6回投与症例 (n = 203)
		n (割合)	n (割合)	n (割合)
血液学的臨床検査値異常 4項目のいずれか	解析対象例数	284	88	196
	グレード2	79 (27.8%)	28 (31.8%)	51 (26.0%)
	グレード3	28 (9.9%)	21 (23.9%)	7 (3.6%)
	グレード4	7 (2.5%)	5 (5.7%)	2 (1.0%)
貧血 (ヘモグロビン値低下)	解析対象例数	283	88	195
	グレード2	53 (18.7%)	25 (28.4%)	28 (14.4%)
	グレード3	29 (10.2%)	22 (25.0%)	7 (3.6%)
	グレード4	0 -	0 -	0 -
白血球数減少	解析対象例数	283	87	196
	グレード2	43 (15.2%)	18 (20.7%)	25 (12.8%)
	グレード3	3 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (0.5%)
	グレード4	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
好中球数減少	解析対象例数	217	67	150
	グレード2	20 (9.2%)	9 (13.4%)	11 (7.3%)
	グレード3	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0 -
	グレード4	3 (1.4%)	2 (3.0%)	1 (0.7%)
血小板数減少	解析対象例数	275	85	190
	グレード2	9 (3.3%)	7 (8.2%)	2 (1.1%)
	グレード3	4 (1.5%)	4 (4.7%)	0 -
	グレード4	4 (1.5%)	3 (3.5%)	1 (0.5%)

\*: 文献番号3)より引用 発現割合が1%未満の項目が多いため小数点第1位まで示した

1) 本剤投与開始後～最終投与30日後までの臨床検査値の最下点をCTCAE ver.4.0分類によるグレードで集計した

およびPSAのベースラインからの変化率の推移を図1に示す。またこれら変化率の詳細なデータは表6に示した。総ALPの変化率の中央値は、1～5回投与症例および6回投与症例いずれにおいてもベースラインからの低下が認められ、観察期間中維持されていたが(図1)、6回投与症例の方が12週においてALP低下が認められた(ALP変化率<0%)症例の割合が高く、またALP Velocity (ALPV)が小さい(低下速度が大きい)傾向が観察された(表6)。一方PSAの変化率の中央値は、1～5回投与症例と比較し、6回投与症例ではベースラインからの上昇幅が小さい傾向が、治療期間を通じて観察され(図1)、12週においてPSA低下が認められた症例の割合は6回投与症例の方が高く、またPSA Velocity (PSAV)が小さい(上昇速度が小さい)傾向が示唆された(表6)。1～5回投与症例および6回投与症例における12週時のALP変化率(中央値)はそれぞれ-10%および-20%、PSA変化率(中央値)はそれぞれ151%および24%で

あった。

3) 治療中止に関連するPSA変化率の閾値の検討  
早期(投与12週まで)のPSA変化率とその後の治療中止の関連性を探索的に検討するために、1～5回投与を目的変数、投与後4, 8または12週時のPSA変化率を説明変数として作成したROC曲線を図2に示す。なお、ベースラインPSA値を説明変数とした検討についても、参考として図2に示した。投与後4, 8および12週時のPSA変化率を説明変数とした際のROC曲線のAUCはそれぞれ0.618, 0.736および0.783であり、一般的なAUCの値に基づく予測能の目安(0.5～0.7: 予測能/判別能は低い, 0.7～0.9: 中等度, 0.9以上: 高い)<sup>11) 12)</sup>を踏まえると、治療中止に対する予測能は、4週時PSA変化率は低く、8週時および12週時PSA変化率は中等度と示唆された。なお、解析に含まれるデータ数は各時点で異なるため、AUC値の比較は適切でない。また、8週時および12週時PSA変化率の最も良好な閾値(閾値以上で治療

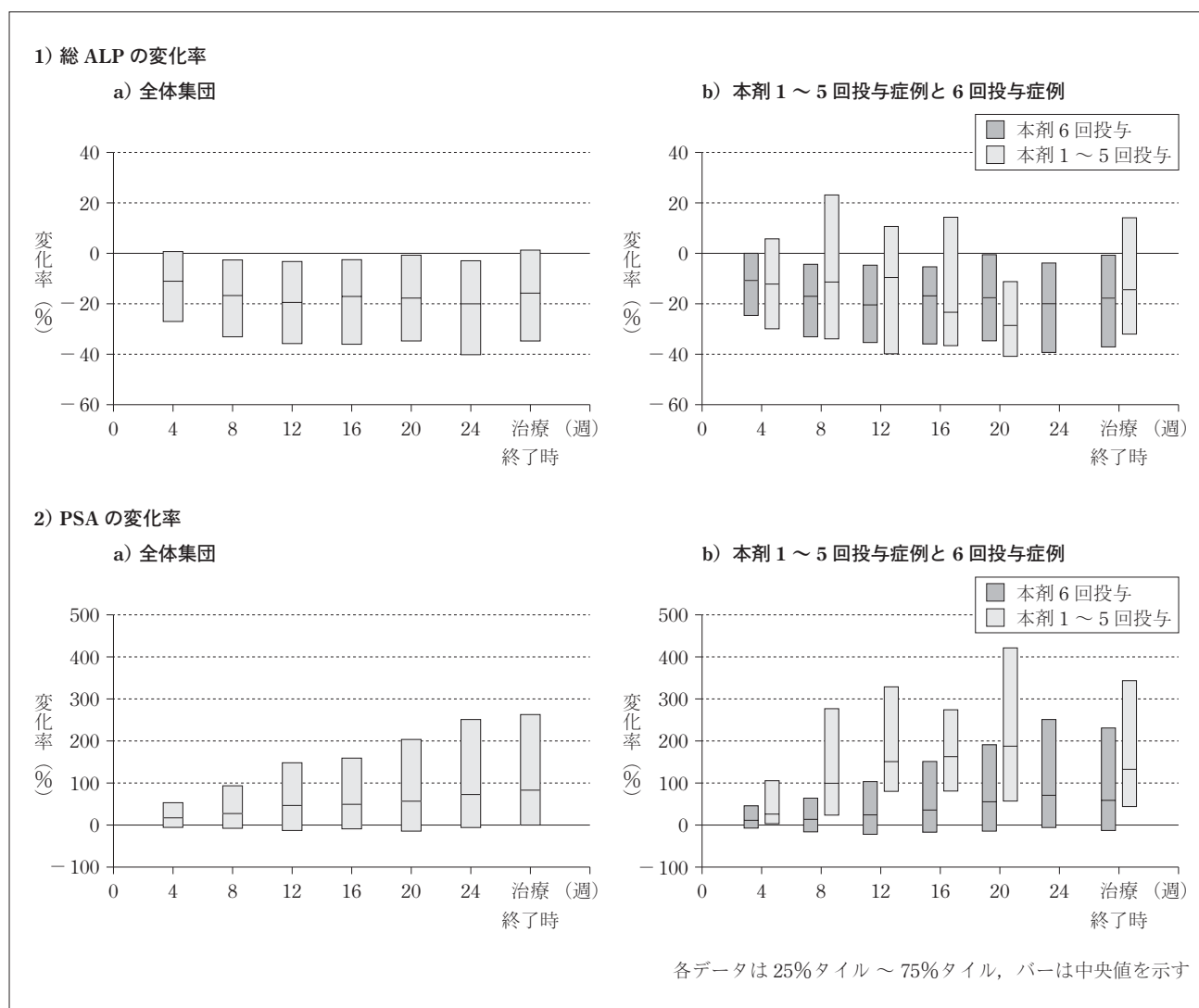


図1 全体集団，本剤1～5回投与症例および6回投与症例におけるベースラインからの総ALPおよびPSAの変化率の推移

中止になりやすい) はそれぞれ61%および76%と算出された。

## 考 察

2013年頃からCRPCに対する新規治療薬が次々と承認されて以降，CRPC患者の生存期間は延長しており，治療介入による有害事象のリスクを最小化し，患者のQOLを維持しながら且つ生存期間を延長させる治療の重要性が増している。本稿では，日本での実臨床下におけるRa-223の使用成績調査結果(296例，観察期間6カ月)より，探索的に本剤6回投与症例と1～5回投与症例の特徴などについて示唆を得ることを目的に，中止に至った有害事象や投与回数別の臨床検査値の変化などの検討を行った。

本邦の実臨床下において本剤6回投与の治療を完遂したのは69%であり，主な中止理由は病勢の悪化であった。中止に至った有害事象の発現割合は7.1%であり，海外の前向き観察研究の結果(中止に至った副作用:6%)<sup>13)</sup>とも大きく変わらない結果であった。中止に至った有害事象の内訳としては，骨髄抑制が主たるものであった(3.7%)。本剤の6回投与完遂に関連する独立背景因子としてもベースラインのヘモグロビン高値が含まれていたことを踏まえると，骨髄機能が保たれていることの重要性が，複数の一貫した結果より示唆される。

本邦実臨床データを用いて探索的に6回投与完遂に関連する患者背景因子を検討した結果，独立して有意であった項目はWHO三段階除痛ラダー0，ベースラインのヘモグロビン高値，総ALP低値お



表6 本剤1～5回投与症例および6回投与症例別の総ALPおよびPSAの変化

1) 総ALP

		全体集団 (n = 296)		1～5回投与症例 (n = 93)		6回投与症例 (n = 203)	
		n	中央値(最小値, 最大値)	n	中央値(最小値, 最大値)	n	中央値(最小値, 最大値)
ベースライン 総ALP (U/L)		267	271 (76, 4761)	84	426 (81, 4761)	183	242 (76, 1834)
ALP 変化率 (%)	4週	235	-11 (-72, 132)	73	-12 (-72, 132)	162	-11 (-72, 101)
	8週	225	-17 (-78, 263)	59	-11 (-76, 263)	166	-17 (-78, 56)
	12週	207	-19 (-82, 459)	43	-10 (-78, 459)	164	-20 (-82, 73)
	16週	184	-17 (-83, 247)	23	-23 (-80, 247)	161	-17 (-83, 74)
	20週	174	-18 (-85, 382)	11	-29 (-74, 382)	163	-18 (-85, 101)
	24週	123	-20 (-86, 147)	2	-16 (-83, 52)	121	-20 (-86, 147)
	治療終了時	262	-16 (-86, 459)	80	-14 (-83, 459)	182	-18 (-86, 147)
12週変化率 患者の分布(割合)	解析対象症例数	n = 207		n = 43		n = 164	
	< 0%	78%		63%		82%	
	[ ≤ - 30% ]	[30%]		[28%]		[31%]	
	0% ≤ < 100%	20%		26%		18%	
	100% ≤ < 200%	1%		5%		0	
200% ≤	1%		7%		0		
ALPV (U/L/year)	投与後0～12週	274	-171 (-8569, 65354)	84	-139 (-8569, 65354)	190	-174 (-5374, 2187)

2) PSA

		全体集団 (n = 296)		1～5回投与症例 (n = 93)		6回投与症例 (n = 203)	
		n	中央値(最小値, 最大値)	n	中央値(最小値, 最大値)	n	中央値(最小値, 最大値)
ベースライン PSA (ng/mL)		252	20.7 (0.0, 5800)	77	69.5 (0.1, 5800)	175	13.1 (0.0, 5015)
PSA 変化率 (%)	4週	211	17 (-98, 921)	64	26 (-73, 682)	147	11 (-98, 921)
	8週	205	27 (-99, 3761)	52	99 (-83, 3761)	153	14 (-99, 1636)
	12週	187	46 (-99, 2291)	36	151 (-58, 2291)	151	24 (-99, 2286)
	16週	169	49 (-99, 4203)	18	163 (0, 4203)	151	36 (-99, 3329)
	20週	159	57 (-100, 3336)	10	185 (-54, 634)	149	55 (-100, 3336)
	24週	115	73 (-100, 4821)	1	108 (-)	114	71 (-100, 4821)
	治療終了時	247	83 (-100, 4821)	74	133 (-83, 4203)	173	59 (-100, 4821)
12週変化率 患者の分布(割合)	解析対象症例数	n = 187		n = 36		n = 151	
	< 0%	29%		6%		35%	
	[ ≤ - 30% ]	[18%]		[6%]		[21%]	
	0% ≤ < 100%	37%		28%		40%	
	100% ≤ < 200%	18%		28%		16%	
200% ≤	15%		39%		9%		
PSAV (ng/mL/year)	投与後0～12週	270	20 (-2492, 61955)	80	478 (-2492, 61955)	190	5 (-2198, 29881)

ALPV : ALP Velocity

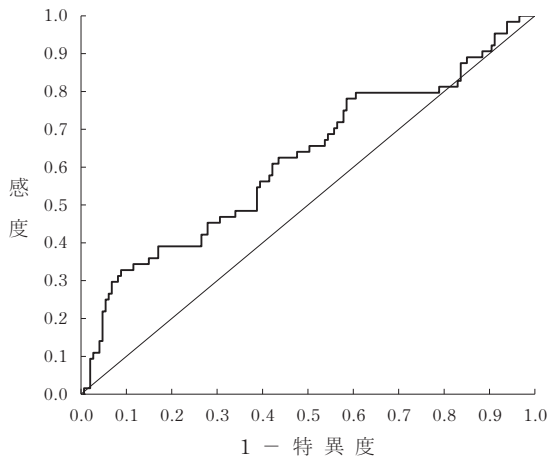
PSAV : PSA Velocity

およびPSA低値であり、過去の海外データに基づく報告<sup>14)</sup>とも同傾向の結果が得られた。骨髄機能が保たれていて、総ALPやPSAが低値で前立腺癌の病態もそれほど進行しておらず、疼痛などの臨床症状も強くない段階で本剤の治療開始した場合、より6回投与の治療を完遂しやすいという結果は、本剤

での治療は内臓転移を有する患者では行えないことも踏まえると、これらは適正患者の選択において重要な観点であると示唆される。

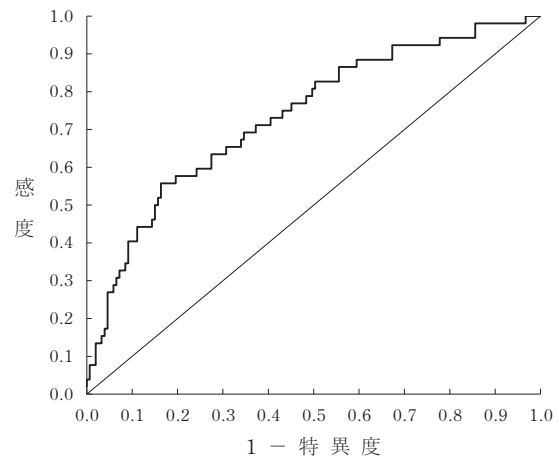
本剤は1回55 kBq/kgを4週間間隔で最大6回までの投与であるが、現在の用法および用量は第I相試験からIII相試験の結果(51～276 kBq/kgの単

## 1) 4週時 PSA 変化率



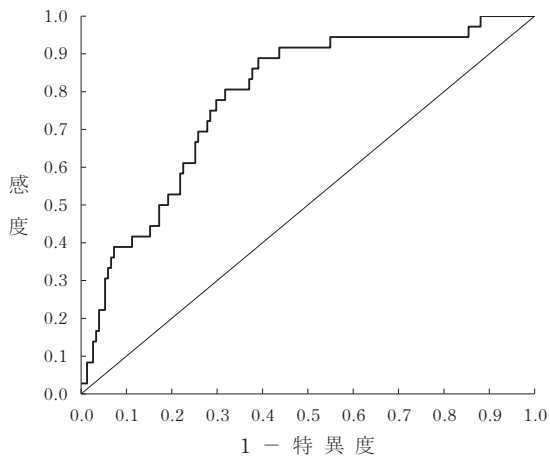
	4週時 PSA 変化率
解析対象例数	211
AUC (95%CI)	0.618 (0.531 - 0.705)
閾値	19%

## 2) 8週時 PSA 変化率



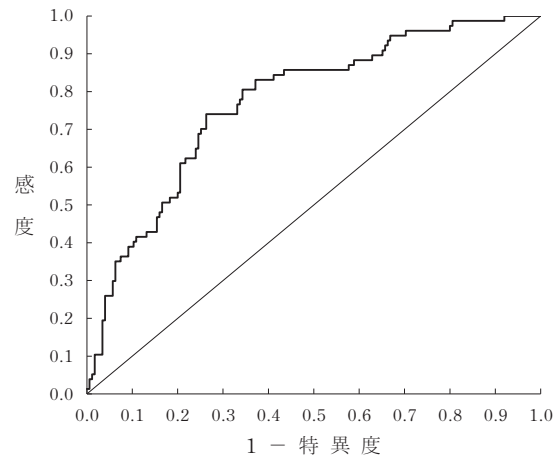
	8週時 PSA 変化率
解析対象例数	205
AUC (95%CI)	0.736 (0.656 - 0.817)
閾値	61%

## 3) 12週時 PSA 変化率



	12週時 PSA 変化率
解析対象例数	187
AUC (95%CI)	0.783 (0.703 - 0.863)
閾値	76%

## 4) PSA ベースライン値



	ベースライン PSA
解析対象例数	252
AUC (95%CI)	0.772 (0.710 - 0.834)
閾値	31 ng/mL

注) ベースライン PSA 値の ROC 曲線は参考として示した。

ベースライン PSA 値の解析では、ベースライン PSA 値のデータが存在する症例が含まれる。4週時 PSA 変化率の解析では、4週時 PSA 変化率のデータが存在し、かつその時点で投与継続中の症例が含まれる。8週時 PSA 変化率の解析では、8週時 PSA 変化率のデータが存在し、かつその時点で投与継続中の症例が含まれる。12週時 PSA 変化率の解析では、12週時 PSA 変化率のデータが存在し、かつその時点で投与継続中の症例が含まれる。各時点の解析に含まれる n 数が異なるため、各時点での AUC 値の比較は適切ではない。

図2 治療中止と PSA の関連性 (ROC 曲線)

回投与では用量制限毒性は確認されなかったが、276 kBq/kg では有害事象発現割合が高くなる傾向が認められたこと、本剤投与後の血液学的検査値の

低下と回復の推移、55 kBq/kg の最大 6 回までの投与で有意な OS 延長と良好な忍容性が確認されたことなど) に基づく。後方視的検討ではあるが、1 ~

5回(または1~4回)投与症例と比較して6回(または5~6回)投与症例の方がより長い生存期間であった傾向が複数報告されていること<sup>4)~7)</sup>を踏まえると、6回投与完遂が可能な素因を持つ患者の選択は、適正使用およびベネフィットの享受といった点から好ましいと示唆される。また、逆に、本剤投与が適さないと考えられる場合は異なる治療法の考慮が求められ、この様に、前立腺癌治療薬の各薬剤の特性を理解し、適切な患者背景と時期を考慮した治療設計が、患者のより大きなベネフィットの享受に繋がるものと考えられる。

今回の調査では、中止に至った主たる理由であった「原疾患の進行」について、その詳細な理由は調査されていなかったため、臨床症状の悪化か、画像上の悪化か、PSA含む生化学的臨床検査値の悪化かの詳細は不明であった。しかし、1~5回投与症例と6回投与症例において、何かしらの投与後データの変化に異なる傾向が観察される可能性を考え、今回、これらの症例における総ALP、PSAの変化や推移を検討した。その結果、総ALPはいずれも大部分の症例で低下が認められ、概ね推移にも大きな違いはみられなかったものの、PSAの変化は6回投与症例に比べ1~5回投与症例で上昇幅が大きく、上昇速度(PSAV)も速い傾向がみられた。なお、第二世代抗アンドロゲン剤の併用割合は1~5回投与症例(24%)に比べ6回投与症例(35%)の方が高い傾向であったため、それがこれら集団間におけるPSA変化率の推移の傾向の違いに部分的に影響していた可能性が考えられたが、予備的に第二世代抗アンドロゲン剤併用症例を除いた1~5回投与症例と6回投与症例におけるPSA変化率の推移を検討したところ、併用症例を除かない場合とそれぞれ同様の推移であり、第二世代抗アンドロゲン剤の併用割合の違いが、1~5回投与症例と6回投与症例におけるPSA変化率推移の傾向の違いに影響を与えていた可能性は低いと考えられた(data not shown)。また、あくまで探索的に、治療中止と投与後のPSA変化率の関連性とその閾値を検討した。この検討に至った背景には、他国と比べ、本邦におけるPSAの測定頻度が高いことや、PSAのみに基づき治療中止の判断が行われている場合が少ないという状況<sup>9)</sup>などがある。なお、欠測や早期中止により各時点の解析に含まれる解析対象症例数

が異なるためAUC値の単純な比較は適切ではない点や、目的変数とした治療中止にはいかなる中止理由(例;有害事象による中止)のものを含む点などで、解釈には注意を要する。その結果、目安程度であるが、治療中止を予測する精度としては、投与後4週時のPSA変化率は低く、投与後8週時および12週時のPSA変化率は中等度と示唆された。投与後4週時のPSA変化率の予測能が低いことは、投与初期に一部の症例でPSAフレアが認められた報告<sup>10)</sup>があることや、急激なPSA上昇でない場合はある一定の期間経過観察(モニタリング)され得る状況も推察されることから、比較的妥当な結果であると考えられた。

各種ガイドラインで推奨されているとおり<sup>8)</sup>、病態の悪化と現行治療の中止は、臨床検査、画像検査ならびに臨床症状などから総合的に判断することが重要であり、それが大前提となる。しかし、速度や挙動も含めた本剤治療中の臨床検査値推移の情報は、そもそも知見が限られているため、まずは実臨床下において集積されたデータを眺め、今後の検討の足掛かりとなる示唆を見出すことを試みた。また、今回の検討は6カ月間の主要調査のデータに基づくため、投与回数と治療下の臨床検査値の関係を探索的に検討するまでに限られており、予後の情報が含まれてない点にも留意が必要である。今後、臨床検査値の推移(モニタリング指標)および本剤投与回数と予後の関係の総合的な検討が行われ、適切な投与患者の選択や治療プラクティスの改善の一助に繋がることを期待される。

## 結 論

本稿では、日本での実臨床下におけるRa-223の使用成績調査結果より、探索的に本剤6回の治療を完遂した症例と1~5回で中止に至った症例の詳細を検討した。本邦実臨床下での本剤治療において、6回投与を完遂した症例は69%であった。概して、病態の進行が示唆されない背景因子を有している場合に、より6回投与の治療を完遂しやすく、有害事象の発現による治療中止の最小化や比較的安定した臨床検査値推移に繋がっていたものと考えられた。

## 利益相反

本調査はバイエル薬品株式会社によって実施された。本論文執筆に関し著者に対する謝礼は無いが、舛森直哉・笈善行・細野真・絹谷清剛・高橋俊二・植村天受は、講演謝礼または技術指導料などをバイエル薬品株式会社より受けている。岡山豊・砂谷敏行・堀尾知代は、バイエル薬品株式会社の社員である。データマネジメントおよび統計解析はシミック株式会社が、論文執筆サポートは有限会社コンテンツ・エド・ネットおよびバイエル薬品株式会社の社員である垣内悠が行った。

## 文 献

- 1) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; **369**: 213-223.
- 2) Matsubara N, Nagamori S, Wakumoto Y, et al. Phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2018; **23**: 173-180.
- 3) 高橋俊二, 植村天受, 舛森直哉, 他. 使用実態下における骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした塩化ラジウム-223の安全性と有効性—使用成績調査結果—. *泌尿器外科* 2020 ; **33** : 435-449.
- 4) McKay RR, Jacobus S, Fiorillo M, et al. Radium-223 use in clinical practice and variables associated with completion of therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2017; **15**: e289-e298.
- 5) van der Doelen MJ, Kuppen MCP, Jonker MA, et al. <sup>223</sup>Ra therapy in patients with advanced castration-resistant prostate cancer with bone metastases: Lesson from daily practice. *Clin Nucl Med* 2018; **43**: 9-16.
- 6) Parikh S, Murray L, Kenning L, et al. Real-world outcome and factors predicting survival and completion of radium 223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; **30**: 548-555.
- 7) Cheng S, Arciero V, Goldberg H, et al. Population-based analysis of the use of radium-223 for bone-metastatic castration-resistant prostate cancer in Ontario, and of factors associated with treatment completion and outcome. *Cancer Manag Res* 2019; **11**: 9307-9319.
- 8) Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 1402-1418.
- 9) Takahashi S, Kinuya S, Nonomura N, et al. Japanese expert panel meeting on the management of prostate cancer with bone metastases. *Oncol Ther* 2018; **6**: 157-171.
- 10) Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol* 2017; **28**: 1090-1097.
- 11) Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; **240**: 1285-1293
- 12) Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003; **29**: 1043-1051.
- 13) Dizdarevic S, Petersen PM, Essler M, et al. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-terRm Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; **46**: 1102-1110.
- 14) Saad F, Gillessen S, Heinrich D, et al. Disease characteristics and completion of treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in an international early access program. *Clin Genitourin Cancer* 2019; **17**: 348-355.
- 15) Castello A, Macapinlac HA, Lopci E, et al. Prostate-specific antigen flare induced by <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; **45**: 2256-2263.

# Post-marketing Surveillance (PMS) Study for Safety and Effectiveness of Radium-223 in Japanese Patients with CRPC and Bone Metastases in Real-world Settings: Exploratory Analysis on Treatment Completion of Six Cycles of Radium-223 and Discontinuation

Naoya MASUMORI<sup>1)</sup> / Yoshiyuki KAKEHI<sup>2)</sup> / Makoto HOSONO<sup>3)</sup> / Seigo KINUYA<sup>4)</sup> / Shunji TAKAHASHI<sup>5)</sup> / Yutaka OKAYAMA<sup>6)</sup> / Toshiyuki SUNAYA<sup>7)</sup> / Tomoyo HORIO<sup>8)</sup> / Hirotsugu UEMURA<sup>9)</sup>

1) Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

2) Department of Urology, Kagawa University Faculty of Medicine

3) Department of Radiology, Kindai University Faculty of Medicine

4) Department of Nuclear Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

5) Department of Medical Oncology, The Cancer Institute Hospital of JFCR

6) Pharmacovigilance Monitoring & Governance, Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.

7) Data Sciences & Analytics, Research & Development Japan, Bayer Yakuhin, Ltd.

8) Medical Affairs Oncology, Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.

9) Department of Urology, Kindai University Faculty of Medicine

## Abstract

**Background:** Analysis of the 6-month observation period (primary investigation) for post-marketing surveillance study of radium-223 (Ra-223) revealed that the safety and effectiveness of Ra-223 in real-world patients were generally similar to known findings with no new safety concerns. The dosage and administration of Ra-223 is 55 kBq/kg at 4-week intervals for up to 6 cycles, and previous reports have suggested that treatment completion of all 6 cycles (6-cycle completion) is an important factor for the benefit of Ra-223. Since the decision to continue or discontinue treatment should be made comprehensively from the balance of its effect and safety, it is important to understand reasons and patient characteristics for treatment discontinuation. Therefore, we performed an exploratory analysis using the results of PMS about pretreatment factors and posttreatment data associated with discontinuation and 6-cycle completion

**Methods:** Patient characteristics, treatment status, and the occurrence of treatment-emergent adverse events (TEAEs), were examined for patients discontinuing Ra-223 after receiving 1 to 5 cycles (1-to-5-cycle group) and those completing 6 cycles (6-cycle group). Multivariate analysis was performed to investigate patient characteristics associated with the 6-cycle completion. In addition, percent changes in total alkaline phosphatase (tALP) and prostate-specific antigen (PSA) values were evaluated in each subgroup to examine the threshold for percent change in PSA values associated with discontinuation of Ra-223.

**Results:** Of 296 patients in the safety population, 93 patients (31%) received 1 to 5 cycles and 203 patients (69%) completed 6 cycles. Common reason for treatment discontinuation with up to 5 cycles were progression of primary disease (n = 64, 22%). Common TEAEs leading to treatment discontinuation (n = 21, 7.1%) were hematological TEAEs, including decreased platelet count (n = 6, 2.0%) and anemia (n = 4, 1.4%). Regarding patient characteristics associated with 6-cycle completion, “a WHO’s cancer pain ladder of 0”, “high hemoglobin levels”, “low tALP levels”, and “low PSA levels” at baseline, were found in the multivariate analysis. While the median percent change in tALP values was decreased from baseline in both 6-cycle and 1-to-5-cycle groups, the increase in median PSA value from baseline was smaller in the 6-cycle group than in the one-to-five cycle group throughout the observation period.

**Conclusion:** A total of 69% of real-world patients in Japan completed all 6 cycles of Ra-223 treatment. It was considered that patients with characteristics not suggestive of disease progression were more likely to complete 6-cycles, and probably it was brought by minimized treatment discontinuation due to AEs and relatively stable changes in laboratory values.

**Key words:** radium-223, castration-resistant prostate cancer, bone metastasis