안전성·유효성 심사결과 공개양식

2014년 1월 15일

담당자	연구관	과 장
우선욱	이경신	박윤주

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	20130127229(2013.07.29)
③ 제 품 명	조피고주(라듐-223 염화물)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀, 431
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 mL 중 라듐-223 염화물용액(별규) 1000 킬로베크렐		
⑥ 성 상	무색투명한 액이 충전된 바이알		
⑦ 신청효능·효과	내장전이가 없는 골전이된 거세저항성 전립선암의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 천천히 정맥 내 주사(보통 최대1분)한다. 이 약의 주사 전과 주사 후에 등장성 생리식염수로 정맥내 접속라인이나 삽입관(cannula)을 관류시킨다. 이 약 50kBq(1.35microcurie)/kg을 4주 간격으로 6회 주사한다. 주사 횟수 6회 초과 시의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 투여 용량의 계산에 대한 자세한 사항은 사용상의 주의사항 중 8.적용상의 주의 항을 참조한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차폐용기, 실온 (1-30℃) 보관, 제조일로부터 28일		
⑩ 기원 및 개발경위	전이성 암 세포를 포함하는 표적 지역에서 강력하고 국소적인 세포 독성 효과를 이용한 골전이에 표적화된 방사성 의약품		
⑪ 약리작용기전	골 친화성 핵종 2가 양이온 radium-223에 기반한 알파 방출성 방사성의약품(고선형 에너지 알파 입자 방사능은 이중 나선 DNA 분해를 초래하고 결과적으로 전이성 암 세포에서 강력하고 국소적인 세포 독성효과를 나타냄)		
⑫ 국내외 사용현황	*** 국외** - 미국 허가 (xofigo IV): 2013.05.15 - 유럽 허가 (xofigo IV): 2013.11.13 *** 국내** : 희귀의약품 지정에 관한 규정 식약처고시 제2013-222호(2013.09.24)		
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2012-103호, 2012.09.26.) -제28조제1항 희귀의약품		

156	라듐-223 염화물(Radium Ra 223 dichloride)	내장전이가 없는 골전이된 거세저항성 전립선암 환자의 치료

	-제28조제2항 외국의약품집수재 : 독성 및 약리자료 면제
⑭ 검토결과	**시정적합**
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

<붙임> 시정사항[바이엘코리아(주), 조피고주(라듐-223 염화물)]

○ 저장방법, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

1. 저장방법

저장방법에 밀봉용기를 추가하였음.

2. 효능·효과

내장전이가 없으며 증상이 있는 골전이된 거세저항성 전립선암의 치료

3. 용법·용량

이 약은 1분에 걸쳐 천천히 정맥 내 주사한다.
이 약의 주사 전과 주사 후에 등장성 생리식염수로 정맥내 접속라인이나 삽입관(cannula)을 관류시킨다.
이 약 50kBq(1.35microcurie)/kg을 4주 간격으로 6회 주사한다.
주사 횟수 6회 초과 시의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.
투여 용량은 다음 정보에 따라 계산한다.
- 환자의 몸무게(kg)
- 투여용량(몸무게(kg)당 50kBq (1.35microcurie))
- 기준일(reference date)의 제품(1000kBq/mL)의 방사능 농도. 기준일은 바이알과 납으로 된 용기 라벨에 기재되어 있다.
- 라듐-223의 물리적 붕괴를 보정하기 위한 붕괴보정(Decay correction(DK) 인자. 각 바이알에 대해 DK 인자 표가 제공된다.

투여용량은 다음과 같이 계산한다:

$$\text{투여용량(mL)} = \frac{\text{체중 (kg) x 50 kBq/kg(1.35microcurie/kg)}}{\text{DK 인자 x 1000 kBq/mL}}$$

* DK 인자표

기준일로부터 기간	붕괴보정(DK) 인자	기준일로부터 기간	붕괴보정(DK) 인자
-14	2.39	0	1.02
-13	2.24	1	0.96
-12	2.11	2	0.90
-11	1.99	3	0.85
-10	1.87	4	0.80
-9	1.76	5	0.75
-8	1.66	6	0.71

-7	1.56	7	0.67
-6	1.47	8	0.63
-5	1.38	9	0.59
-4	1.30	10	0.56
-3	1.22	11	0.52
-2	1.15	12	0.49
-1	1.08	13	0.46
		14	0.44

4. 사용상의 주의사항

1. 투여 금기

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 골수억제 환자

이 약을 투여 받은 환자에서 골수억제, 특히 혈소판감소증, 호중구감소증, 백혈구감소증, 범혈구감소증이 보고 되었다. 따라서 최초 및 매회 투여 직전 환자의 혈액학적 평가를 수행해야 한다. 이 약의 최초 투여 전, 절대 호중구수(Absolute Neutrophil Count; ANC) 수치가 1.5 x 10^9/L이상, 혈소판수 100 x 10^9/L 이상, 헤모글로빈 10.0 g/dL 이상 이어야 한다. 이후 투여가 이루어지기 전, 절대 호중구수(ANC) 수치가 1.0 x 10^9/L 이상, 혈소판 수는 50 x 10^9/L 이상이어야 한다. 혈액학적 수치이상에 대한 지지요법의 치료에도 불구하고 투여 후 6주 이내에 회복되지 않을 경우 이 약의 추가 투여는 중단해야 한다. 골수가 손상된 (compromised bone marrow reserve) 증거가 있는 환자는 주의를 기울여 투여 한다. 3상 임상시험동안 이러한 환자들에게서 호중구감소증, 혈소판감소증과 같은 혈액학적 이상반응의 발현율이 증가하였다. 이 약의 화학요법과의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약의 화학요법과의 병용은 골수 억제에 대한 상가적인 영향을 미칠 수 있으므로 권고하지 않는다. 이 약의 투여 중에 화학요법, 다른 전신적 방사성의약품의 사용 또는 반신 외부 방사선 요법을 사용할 경우 이 약을 투여중지 하여야 한다.

2) 크론씨병과 궤양성 대장염 환자

이 약의 크론씨병과 궤양성대장염 환자에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

3) 척수 압박이 있는 환자

기존에 척수 압박이 있거나 이에 대한 긴급한 치료가 필요한 환자는 이 약의 투여를 시작하거나 재투여 하기 전에 척수 압박에 대한 표준요법 치료를 완료해야 한다.

4) 골절 환자

골절 환자는 이 약의 투여를 시작하거나 재투여 하기 전에 골절의 정형외과적 안정화가 이루어져야 한다.

5) 턱의 골괴사
조피고와 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 턱의 골괴사 위험의 증가를 배제할 수 없다. 3상 임상시험에서 조피고 투약군의 0.67%(4/600), 위약군의 0.33%(1/301)에서 턱의 골괴사가 보고되었다. 그러나 턱의 골괴사를 가진 모든 환자들은 기존에 비스포스포네이트 (예)졸렌드론산)를 투약하였거나 혹은 병용 중이었고 기존에 항암제(예)도세탁셀)를 투약 받았었다.

6) 2차 악성 신생물
이 약은 환자의 전체적 장기 누적 방사선 노출을 초래한다. 장기 누적 방사선 노출은 암 및 유전적 결함의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 특히 골육종, 골수이형성증후군, 백혈병의 위험이 증가할 수 있다. 최대 3년의 임상시험 추적 관찰 기간 동안 이 약으로 인해 발생된 암은 보고되지 않았다.

3. 이상반응
1) 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 600명의 환자로부터 얻은 데이터를 근거로 작성되었다.
가장 중대한 이상반응은 혈소판감소증, 호중구감소증이다.
이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔한 이상반응(10% 이상)은 설사, 구역, 구토, 혈소판감소증이다.

2) 다음 표에 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰된 약물과 관련된 이상반응을 체내 기관별로 분류하여 정리하였다. 개별 반응 및 그 동의어, 관련 상태를 기술하는데 있어 가장 적절한 MedDRA 용어를 사용하였다. 임상시험에서 나타난 이상 반응을 빈도에 따라 분류하였으며 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다. : 이상반응의 발현빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100),

표1. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 보고된 약물과 관련된 이상반응

기관계별분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증	호중구감소증, 범혈구감소증, 백혈구감소증	림프구감소증
위장관계 장애	설사, 구토, 구역		
일반적 장애 및 투여부위 상태		주사부위반응	

3) 개별 이상반응에 대한 상세정보

가. 혈소판감소증과 호중구감소증
이 약을 투여 받은 환자의 11.5%, 위약을 투여 받은 환자의 5.6%에서 혈소판 감소증(모든 등급)이 발생하였고 3등급 및 4등급 혈소판 감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 6.3%, 위약을 투여받은 환자의 2%에서 발생하였다. 3등급 및 4등급의 혈소판 감소증 발생빈도는 이전에 도세탁셀을 투여받은 환자(이 약 투여군 8.9%, 위약 투여군 2.9%)보다 이전에 도세탁셀을 투여받지 않은 환자(이 약 투여군 2.8%, 위약 투여군 0.8%)에서 더 낮았다.
이 약을 투여받은 환자의 5%, 위약을 투여받은 환자의 1%에서 호중구감소증(모든 등급)이 발생하였다. 3등급 및 4등급 호중구감소증은 이 약을 투여받은 환자의 2.2%, 위약을 투여받은 환자의 0.7%에서 발생하였다. 3 등급 및 4 등급 호중구감소증의 발생빈도는 이전에 도세탁셀을 투여받은 환자(이 약 투여군 3.2%, 위약 투여군 0.6%) 보다 이전에 도세탁셀을 투여 받지 않은 환자(이 약 투여군 0.8%, 위약 투여군 0.8%)에서 더 낮았다. 1상 임상시험에서, 이 약의 일회 정맥투여 2-3주 후 호중구와 혈소판의 수가 최저치로 나타났다.

나. 주사부위 반응
이 약을 투여 받은 환자의 1.2%, 위약을 투여 받은 환자의 0%에서 홍반, 통증, 부종과 같은 1등급 및 2등급 주사부위반응이 보고되었다.

다. 2차 악성 신생물
이 약은 환자의 전체적 장기 누적 방사선 노출을 초래한다. 장기 누적 방사선 노출은 암 및 유전적 결함의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 최대 3년의 임상시험 추적 관찰 기간 동안 이 약으로부터 유도된 암은 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의
1) 방사성의약품은 방사성 핵종의 사용 및 취급에 대한 허가가 있는 사람에 의해서만 사용될 수 있다. 방사성의약품의 수령, 보관, 사용, 이동과 폐기 등은 관련법규 또는 규정에 따른다. 이 약은 방사선 안전 및 의약품 품질 요건 모두를 충족하는 방식으로 취급되어야 한다. 정맥주사에 필요한 적절한 멸균 조치를 취해야 한다.

2) 라듐-223과 자원소의 붕괴와 관련 있는 감마선으로 이 약의 방사능을 측정하고 표준기기의 오염을 검출한다. 이 약의 투여는 뇨, 변, 구토와 같은 체액으로부터의 오염이나 방사선으로 인해 다른 사람(예. 의료인, 간병인, 환자의 가족)에 미치는 잠재적인 위험성과 관련되어 있다. 따라서 방사선 보호 예방수칙을 지켜야 한다. 비록 라듐-223은 주로 알파 방출체이나 라듐-223과 자원소의 붕괴는 감마나 베타 방출과도 관련 되어 있다.
환자 처치와 관련된 외부 방사선 노출은 보통8MBq 이하로, 치료목적으로 사용하는 다른 방사성의약품에 비해 현저히 낮다. 그러나 방사선 노출을 최소화하기 위해 방사선 구역에서 보내는 시간을 최소화하고, 방사성 물질(radiation sources)과의 거리를 최대화하며, 적절한 차폐 시설을 사용한다. 준비나 투여와 관련하여 사용한 물건이나 사용하지 않은 제품은 방

사성 폐기물로 취급하고 규정에 따라 폐기해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약의 화학요법과의 병용은 골수 억제에 대한 상가적인 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 화학요법과의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 생식독성에 대한 동물시험은 수행되지 않았다. 방사능과 관련된 정자생성에 대한 잠재적 영향 때문에, 남성은 이 약을 투여하는 동안 그리고 투여 후 적어도 6개월까지는 피임을 하도록 권고한다.

2) 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 이 약은 임신한 여성 또는 임신 가능성이 있는 여성과 수유부에는 투여되어서는 안 된다.

3) 이 약의 수태능에 대한 영향을 평가하기 위한 동물 수태능 시험은 수행되지 않았다. 이 약의 방사능은 고환에 대한 이상반응을 일으킬 수 있는 잠재적 위험성이 있다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

3상 임상시험에서 고령자(65세 이상)와 성인(65세미만)에서의 전반적인 안전성 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 특정 환자에서의 사용

1) 간장애 환자간장애 환자에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 그러나 라듐-223은 간에서 대사되거나 담즙을 통해 배설되지 않으므로 간장애가 라듐-223의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 간장애 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다.

2) 신장애 환자임상 시험에서, 경증 신장애(크레아티닌 청소율 50-80 mL/min) 환자와 정상 신기능 환자 사이에 이 약과 관련된 안전성 및 유효성의 차이점이 관찰되지 않았다. 중등도 신장애환자(크레아티닌 청소율 30-50 mL/min)와 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 30mL/min)에 대한 자료는 제한적이며 말기 신장 질환 환자에 대한 자료는 없다. 그러나 소변으로의 배출은 아주 적으며 배변으로의 배출이 주 배설경로이므로 신장애가 라듐-223의 약동학에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 따라서 신장애 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다.

10. 과량투여시의 처치

1) 임상시험에서 부주의로 인한 이 약의 과량투여는 보고되지 않았다.
2) 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. 부주의 과량투여 시, 잠재적인 혈액학 및 위장관 독성 모니터링을 포함한 일반적 보조적 처치치를 취해야 한다.
3) 1상 임상시험에서 이 약은 최대 250kBq/kg 단회투여 되었고, 용량-제한 독성은 관찰되지 않았다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 다른 약과 혼합하지 않는다.
2) 이 약을 사용하기 전에 육안으로 확인하고 이 약은 무색 투명한 용액이므로 변색되었거나, 이물이 존재하거나, 용기의 결함이 있을 시 사용하지 않는다.
3) 각 바이알은 바로 사용 가능한 용액이며, 다른 용액과 혼합하거나 희석하여 사용하지 않는다.
4) 각 바이알은 1회용이다.
5) 선량 측정

흡수된 방사능 용량 계산은 임상적 생체분포 자료를 기반으로 이루어 졌으며 베타 및 감마 방출 방사선 핵종에 사용되는 의료 내부피폭선량 (Medical internal radiation dose;MIRD) 알고리즘를 기반으로한 OLINDA/EXM (Organ Level INternal Dose Assessment / EXponential Modeling) 소프트웨어를 사용하였다.

대부분이 알파방출제인 라듐-223의 관찰된 생체분포와 특별한 특성을 고려한 최적의 가능한 흡수용량 계산을 제공하기 위해 장, 적색 골수 및 뼈/골원성 세포에 대한 추가적인 가정이 세워졌다.

표2. 계산된 기관 흡수 방사능 용량

기관	알파 방출[1] (Gy/MBq)	베타 방출 (Gy/MBq)	감마 방출 (Gy/MBq)	전체 용량 (Gy/MBq)	전체 용량 (Rad/mCi)	변동 계수(%)
부신	0.00000	0.00002	0.00009	0.00012	0.44	56
뇌	0.00000	0.00002	0.00008	0.00010	0.37	80
가슴	0.00000	0.00002	0.00003	0.00005	0.18	120
담낭벽	0.00000	0.00002	0.00021	0.00023	0.85	14
하부대장벽	0.00000	0.04560	0.00085	0.04645	171.88	83
소장벽	0.00319	0.00360	0.00047	0.00726	26.87	45
위장벽	0.00000	0.00002	0.00012	0.00014	0.51	22
상부대장벽	0.00000	0.03150	0.00082	0.03232	119.58	50
심장벽	0.00161	0.00007	0.00005	0.00173	6.40	42
신장	0.00299	0.00011	0.00011	0.00320	11.86	36
간	0.00279	0.00010	0.00008	0.00298	11.01	36

폐	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	0.27	90
근육	0.00000	0.00002	0.00010	0.00012	0.44	41
난소	0.00000	0.00002	0.00046	0.00049	1.80	40
췌장	0.00000	0.00002	0.00009	0.00011	0.41	43
적색골수	0.13200	0.00642	0.00020	0.13879	513.51	41
골원성세포	1.14000	0.01490	0.00030	1.15206	4262.60	41
피부	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	0.27	79
비장	0.00000	0.00002	0.00007	0.00009	0.33	54
고환	0.00000	0.00002	0.00006	0.00008	0.31	59
흉선	0.00000	0.00002	0.00003	0.00006	0.21	109
갑상선	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	0.26	96
방광벽	0.00371	0.00016	0.00016	0.00403	14.90	63
자궁	0.00000	0.00002	0.00023	0.00026	0.94	28
전신	0.02220	0.00081	0.00012	0.02311	85.50	16

[1] 관찰한 대부분의 연조직에서 라듐-223이 흡수되지 않았기 때문에 이러한 기관들에 대해 전체 기관 용량(total organ dose)에 대한 알파 기여는 0으로 설정되었다.

이 약에 대한 임상시험에서 혈액학적 이상약물반응은 적색 골수에 대해 계산된 흡수 용량으로부터 예측된 것보다 빈도와 심각도에 있어 훨씬 낮은 것으로 나타났다. 이것은 알파입자방사선의 공간적인 분포에 의한 적색 골수로의 방사능 용량이 비균일하게 분포하는 것과 연관된 것일 수 있다. 끝.

<붙임 2> 안전성・유효성 검토요약 -바이엘코리아, 조피고주

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약청고시 제2013-33호, 2013.04.05.)
-제2조제7호 [별표 1] 1.신약 1.제1호 및 제2호에 해당하는 의약품 중 방사성의약품
-제28조제1항 희귀의약품

자료 번호	기원	물리화학적 성질	안정성				독성									약리				임상		외국현황	국내현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	상호작용	임상	가교		
			장기/가속	가혹	장기/가속	가혹						국소	의존성	항원성	면역								
자료 범위 (방사성의약품)	○	-	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	△	△	○	○	○	×	○	○
제출 여부	○	-	○	△	○	○	○	○	-	-	-	○	-	-	-	○	△	○	○	○	×	○	○

- 희귀의약품으로 가교 면제

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의 안정성시험

1) 장기보존시험자료

나. 제품의 안정성시험

1) 장기보존시험자료(4주), 가속시험자료(4주)
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

1) 단회투여독성시험자료
2) 반복투여독성시험자료
3) 국소내성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료 :

1) 효력시험자료
2) 안전성약리시험자료
3) 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험에 관한 자료

가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료집: 1상 3편, 2상 3편, 3상 1편

§ Clinical Pharmacology
1. [ATI-BC1] A Phase 1 open-label, multicenter ***dose-escalaing*** study of radium-223 chloride in patients with skeletal metastases, (진행성 골 전이가 있는 환자에서 라듐-223의 제1상 공개-라벨, 다기관, 용량 증량 임상시험)
2. [BC1-05] A Phase 1, open-label, ***dosimetry, biodistribution and pharmacokinetic*** study of Radium-223TM in patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases (BC1-05) (호르몬 불응성 전립선 암 및 골 전이가 있는 환자에서 알파라딘에 대한 제1상, 공개 라벨, 선량 측정, 생물 분포 및 약동학 시험)
3. [BC1-08] Phase 1, Open-label, Single Ascending-dose Study to Assess ***Safety, Pharmacokinetics, Biodistribution and Radiation Dosimetry*** of Intravenous Doses of Radium-223TM Injection (radium-223 chloride) in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases (호르몬 불응성 전립선 암 및 골 전이가 있는 환자에서 알파라딘® 주사제 (염화 라듐-223) 정맥 주사의 안전성, 약동학, 생물 분포 및 방사선 선량 측정을 평가하기 위한 제 1상, 공개 라벨, 단회 용량 증가 시험)
§ Efficacy & Safety
1. [BC1-02] A Phase 2 placebo-controlled multicentered studying prostate cancer patients with bone metastases to evaluate the ***efficacy and safety of repeated injection***s of radium-223 chloride (통증성 골 전이가 있는 전립선 암 환자에서 라듐-223 반복투여의 유효성을 평가하기 위한 제 2상, 무작위 배정, 위약-대조, 다기관 임상 시험)
2. [BC1-03] A double-blind, ***dose-response*** Phase 2 multicenter study of radium-223 chloride for palliation of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer (호르몬 불응성 전립선 암 환자에서 통증성 골 전이의 완화를 위한 라듐-223 (알파라딘TM)의 이중-눈가림, 용량- 반응 제 2상, 다기관 임상 시험.)
3. [BC1-04)] A double-blind, randomised, ***dose response, repeat dose,*** Phase 2, multicentre study of Radium-223 chloride for the treatment of patients with ormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases (골 전이를 동반한 호르몬 불응성 전립선 암 치료에서 알파라딘의 이중맹검, 무작위 배정, 용량 결정, 반복투여, 다기관 연구 2상)
§ Pivotal study
[BC1-06)]A double-blind, randomised, multiple dose, Phase 3, multicentre study of radium-223 chloride solution for injection in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases (BC1-06, ALSYMPCA) (골 전이가 있는 증상성 거세저항성 전립선암 환자 치료에서 알파라딘의 이중맹검, 무작위배정, 다용량, 다기관 3상 시험)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 기타

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적인 검토의견]

- 이 약의 신청 적응증은 " 내장전이가 없는 골 전이된 거세저항성 전립선암의 치료" 로, 현재 희귀의약품으로 지정되었음
- 의약품의 임상시험 주요 임상시험 결과(3상_ BC1 106) 골 전이된 거세저항성 전립선암환자에서 평균 생존기간을 유의하게 연장시켰음(OS : 치료군 14개월, 위약군 11.2개월 (p=0.017, interim analysis))

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 골전이에 표적화된 방사성 의약품으로 **골 전이된** 거세저항성 전립선암에 생존기간 연장을 보여준 최초 의약품
- 미국 허가: 2013.05.15 (IV), 유럽 허가 (xofigo IV): 2013.11.13,

1.2. 약리작용기전

- 이 의약품은 전립선암에 기인하여 골에 전이된 종양세포를 표적으로 하는 의약품으로 치료기전은 radium-223가 발생하는 방사선(알파)에 의한 것으로, radium-223은 칼슘과 유사하여 골에 빠르게 이동하여, 전이성 암 세포를 포함하는 표적 지역에서 강력하고 국소적인 세포 독성 효과를 나타내는 것으로 알려짐.

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 :

2.1. 구조결정・물리화학적 성질

- 일반명 : 조피고주
- 성분명: 라듐-223염화물($^{223}RaCl_2$)
- 제형: 1바이알당 6ml 함유한 즉시 사용가능한 정맥 주사용액 1,000 kBq/mL (0.03 mCi/mL)
- 반감기: 11.4일
- 분자식 : $^{223}RaCl_2$
- 구조식 : 라듐-223 염화물의 활성 성분은 라듐-223의 2가 양이온, $223Ra^{2+}$ 이다.
- 상대분자량 : $^{223}RaCl_2$ = 293.9
- 원자량: $^{223}Ra^{2+}$ = 223.0

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의 안전성에 관한 자료
  7일 장기보존시험자료
- 제품의 안정성에 관한 자료
  4주 장기안정성자료, 4주 가속가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 제출자료의 요약

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(kBq/kg)	결과
단회투여 독성시험	R-8660	마우스 군당:암수 각각 5마리	O	단회	IV	1250, 1875, 2188, 2500(예비시험) 1250, 2500, 3750 (본시험)	설치류 10%의 심각한 중독량(STD10): 2500 kBq/kg 무독성량(NOAEL): 1250 kBq/kg 미만
	R-8661	랫드 군당:암수 각각 5마리	O	단회	IV	1000, 2000, 3000	STD 10 : 2054 kBq/kg NOAEL : 1027kBq/kg 미만
	R-8668 8669 8668a	비글견 군당:4마리 (암수 각2마리)	O	단회	IV	0, 50, 150, 450	NOAEL : 50kBq/kg 미만
반복투여 독성시험	R-8662	랫드	O	단회 및 주1회 (4주)	IV	단회: 0, 20, 80, 325, 1300 반복 : 0, 20, 325, 650	병리학과 연관된 NOAEL : 20kBq/kg, 백혈구 림프구 변화에 근거한 NOAEL 값 확립 안됨
	R-8663	랫드	O	월1회 (12달)	IV	0, 25, 50, 100	첫 6개월 동안 임상 징후 없었음, 이후 치료기간 동안 골육종 때문에 죽은채로 발견된 동물 19마리임, 15마리 쥐에서 골전이와 함께 골육종이 포함됨. NOAEL 값 확립 안됨
	R-8670	개(비글견) (수컷 6, 암컷 6)	O	월1회 (6달)	IV	0, **50**	50kBq/kg 의 선량으로 투여 시 유효한 이상반응 없었음
국소내성	토끼를 대상으로 750kBq 동물을 단회정맥투여 한 GLP 연구에서 일시적 홍반은 관찰되었으나 부종이나 출혈 혹은 조직학적 변화는 관찰되지 않았음						

- 방사선 의약품의 경우, 의약품품목허가신고심사규정 [별표1]에 의거 독성시험 중 단회투여독성시험만 수행하면 되나, 본 품목은 단회 및 반복투여독성시험자료(랫드 12개월, 개 6개월) 모두 제출

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

Table 2-1: Pharmacology Program

Type of Study	Species and Strain	Method of Admin.	Compound administered	GLP	Bayer Ref./ Study no.
		***In vitro* Primary Pharmacodynamics**			
In vitro effects on different tumor cells	n.a.	*In vitro*	Radium-223 dichloride	No	R-8687/- R-8688/- R-8689/- R-8690/- R-8691/- R-8692/-
In vitro effects on osteoclast differentiation and activity	n.a.	*In vitro*	Radium-223 dichloride	No	R-8693/-
In vitro effects on osteoblast differentiation and activity	n.a.	*In vitro*	Radium-223 dichloride	No	R-8694/-
		***In vivo* Primary Pharmacodynamics**			
Dose finding study in a breast cancer bone metastasis model	Mouse, nude	Intravenous	Radium-223 dichloride	No	R-8695/-
Mode of action study in a breast cancer bone metastasis model	Mouse, nude	Intravenous	Radium-223 dichloride	No	R-8696/-
Survival study in a breast cancer bone metastasis model	Mouse, nude	Intravenous	Radium-223 dichloride	No	R-8697/-
Bone uptake in non-tumor bearing mice	Mouse, BALB/c	Intravenous	Radium-223 dichloride Strontium-89 chloride	No	Henriksen et al. 2003
Efficacy study in a breast cancer bone metastasis model	Rat, nude	Intravenous	Radium-223 dichloride Pamidronic acid	No	Henriksen et al. 2002

- (의견) 라듐-223은 증가된 골전환 지역에 알파 방사선입자를 골전이를 통해 선택적으로 전달하기 때문에, 종양세포, 파골세포 및 조골세포에 대한 라듐-223투여의 약력학적 영향이 시험관 내에서 검사됨. 생체 내 항종양 효과는 누드쥐와 누드생쥐를 대상으로 한 2가지의 실험적 골격계 전이 모델에서 평가됨.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험종류		시험계	투여 경로	Study No.	GLP	결과
라듐-223 디클로라이드						
신경계		SD rat, 수컷 0, 50, 250, 1000 mg/kg	iv infusion	R-8659	○	사망률, 체온, 체중증가, 기능관찰 종합평가 및 운동활성에 미치는 유의한 독성효과는 관찰되지 않았음
심혈관계	hERG K+ current	hERG transfected HEK cells	in vitro		×	미실시
	cardiac action potential	rabbit Purkinje fibers ex-vivo	in vitro		×	미실시
	ECG	의식있는 비글견 0, 50, 150, 450 kBq/kg 군당 4마리	iv infusion	R-8658	○	-심전도 측정 및 심박수에 영향을 미치지 않았음 치료와 연관된 영향은 없었음
호흡기계		SD rat, 수컷 0, 50, 250, 1000 mg/kg	iv infusion	R-8658 라듐-223 디클로라이드	○	7일 동안 호흡기에 미치는 영향을 측정 - 유의한 영향이 없었음 - 임상관찰, 체중 및 총 체중 증가를 포함하는 임상소견 없었음

- (의견) 랫드 및 개에 단회 정맥 투여 후, 라듐-223 디클로라이드는 심혈관 (ECG 포함), 호흡, 및 CNS 기능에 대한 실질적인 유해 영향이 없는 것으로 나타남 다만, 심혈관계 약리시험 중 in vitro 시험자료(hERG K+ current, cardiac action potential)가 없으나, 희귀의약품인 경우 약리작용에 관한 자료를 **효력시험자료** 또는 **임상시험자료로 갈음**할 수 있음

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 흡수

- 라듐-223은 mice 및 개에 정맥 주입 후 1시간 이내에 혈장으로부터의 방사능량이 각 1%, 12% 미만으로 나타남, 혈액 내 방사능 수치는 투여 24시간 후 각 0.1%, 2% 미만보다 더 낮은 수치로 감소

- 분포

- mice 및 dog 에서 625 kBq/kg의 단회투여 후 14일 및 56일(5반감기)에 걸친 방사능 수치의 장기별 분포에 대한 자료를 관찰한 결과, 골조직(Femur(대퇴골), Skull(머리뼈), stemum(흉골))등에서 라듐-223의 방사능이 상당량 검출되는 것으로 라듐-223이 골조직과 결합하면, 분포 후 배설되지 않는 것으로 보임

- 대사

- 라듐-223을 위해 존재하는 대사 경로는 알려진 바 없어, 미수행

- 배설

- mice, dog를 대상으로 한 장기 연구에서 라듐-223의 요 및 분배설은 디클로라이드 625 kBq/kg을 단회 투여 후 56일까지 지속됨. 56일 동안 반감기는 약 5배였으며, 소량이지만 라듐-223이 요 및 분변으로 계속 배설되었고, 지속적인 감소추세를 보임, 요 와 분 배설물의 비율은 약1:5로 배설과

정 동안 변화가 없는 것으로 간주됨

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ Clinical Pharmacology</td></tr>
<tr><td colspan="5">1. [ATI-BC1] A Phase 1 open-label, multicenter dose-escalaing study of radium-223 chloride in patients with skeletal metastases, (진행성 골 전이가 있는 환자에서 라듐-223의 제1상 공개-라벨, 다기관, 용량 증량 임상시험)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>31(21 prostate/10 breast)
전립선암 또는 유방암 환자로 골전이 진단을 받은 환자</td><td>1a: 25명의 환자(5군의 용량군: 46, 93, 163, 213, and 250 kBq/kg, 단회투여, 8주간 FU
1b: 8명 환자 (2명 환자 재치료 + 6명 신환)
3명의 환자 50 kBq/kg q3w x 5 회, 3명의 환자 125 kBq/kg q6w x 2 회, 재환 2명의 경우 총 투여량이 250kBq/kg이 되도록 함, 8주간 FU</td><td>-안전성
내약성
pk
삶의질</td><td>-250 KBq/kg까지 내약성이 좋았음
-투여군에서의 통증 점수의 현저한 감소($p<0.05$).
-모든 투여군에서 ALP감소가 확인
-흔하게 보고된 이상반응은 diarrhea, vomiting, nausea, bone pain임, 백혈구감소증이 투여 15-20 일째 발생하여 투여 간격을 4주로 함</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [BC1-05] A Phase 1, open-label, dosimetry, biodistribution and pharmacokinetic study of Radium-223TM in patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases (BC1-05) (호르몬 불응성 전립선 암 및 골 전이가 있는 환자에서 알파라딘에 대한 제1상, 공개 라벨, 선량 측정, 생물 분포 및 약동학 시험)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>골전이가 있는 호르몬 불응성전립선암 환자 (6명)</td><td>-6주 간격으로 100 kBq/kg radium-223 chloride 2회 정맥 주사 후 생물 분포, 방사선 선량측정</td><td>-방사선 선량 측정
-약동학 등</td><td>흔하게 보고된 이상반응은 오심, 골통증
- 소장과 뼈로 빠르게 분포되어 혈액에서 빠르게 소실되며, 주 배설경로는 분변
인체노출 방사선 선량 측정 (기관별 흡수방사선량)
Mean absorbed doses*
<table><tr><th></th><th colspan="3">Individual emission contributions (Gy/MBq)</th><th>Total</th><th>Total</th><th>SD</th><th colspan="2">Organ Dose in a 73-kg Adult given 50 kBq/kg</th></tr><tr><th>Target organ</th><th>Alpha</th><th>Beta</th><th>Photon</th><th>(Gy/MBq)</th><th>(rad/mCi)</th><th>(%)</th><th>Gy</th><th>rad</th></tr><tr><td>Adrenals</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>9.41E-05</td><td>0.00012</td><td>0.44</td><td>56</td><td>0.0004</td><td>0.04</td></tr><tr><td>Brain</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>7.52E-05</td><td>0.00010</td><td>0.37</td><td>80</td><td>0.0004</td><td>0.04</td></tr><tr><td>Breasts</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>2.53E-05</td><td>0.00005</td><td>0.18</td><td>120</td><td>0.0002</td><td>0.02</td></tr><tr><td>Gallbladder wall</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>2.05E-04</td><td>0.00023</td><td>0.85</td><td>14</td><td>0.0008</td><td>0.08</td></tr><tr><td>LLI Wall</td><td>0.00E+00</td><td>4.58E-02</td><td>8.49E-04</td><td>0.04645</td><td>171.88</td><td>83</td><td>0.1696</td><td>16.96</td></tr><tr><td>Small intestine wall</td><td>3.19E-03</td><td>3.60E-03</td><td>4.71E-04</td><td>0.00726</td><td>26.87</td><td>45</td><td>0.0265</td><td>2.65</td></tr><tr><td>Stomach wall</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>1.15E-04</td><td>0.00014</td><td>0.51</td><td>22</td><td>0.0005</td><td>0.05</td></tr><tr><td>ULI wall</td><td>0.00E+00</td><td>3.15E-02</td><td>8.24E-04</td><td>0.03232</td><td>119.58</td><td>50</td><td>0.1180</td><td>11.80</td></tr><tr><td>Heart wall</td><td>1.61E-03</td><td>7.07E-05</td><td>4.67E-05</td><td>0.00173</td><td>6.40</td><td>42</td><td>0.0063</td><td>0.63</td></tr><tr><td>Kidneys</td><td>2.99E-03</td><td>1.08E-04</td><td>1.06E-04</td><td>0.00320</td><td>11.86</td><td>36</td><td>0.0117</td><td>1.17</td></tr><tr><td>Liver</td><td>2.79E-03</td><td>1.02E-04</td><td>8.22E-05</td><td>0.00298</td><td>11.01</td><td>36</td><td>0.0109</td><td>1.09</td></tr><tr><td>Lungs</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>4.85E-05</td><td>0.00007</td><td>0.27</td><td>90</td><td>0.0003</td><td>0.03</td></tr><tr><td>Muscle</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>9.54E-05</td><td>0.00012</td><td>0.44</td><td>41</td><td>0.0004</td><td>0.04</td></tr><tr><td>Ovaries</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>4.62E-04</td><td>0.00049</td><td>1.80</td><td>40</td><td>0.0018</td><td>0.18</td></tr><tr><td>Pancreas</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>8.82E-05</td><td>0.00011</td><td>0.41</td><td>43</td><td>0.0004</td><td>0.04</td></tr><tr><td>Red marrow</td><td>1.32E-01</td><td>6.42E-03</td><td>2.02E-04</td><td>0.13879</td><td>513.51</td><td>41</td><td>0.5066</td><td>50.66</td></tr><tr><td>Osteogenic cells</td><td>1.14E+00</td><td>1.49E-02</td><td>2.98E-04</td><td>1.15206</td><td>4262.60</td><td>41</td><td>4.2050</td><td>420.50</td></tr><tr><td>Skin</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>4.86E-05</td><td>0.00007</td><td>0.27</td><td>79</td><td>0.0003</td><td>0.03</td></tr><tr><td>Spleen</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>6.65E-05</td><td>0.00009</td><td>0.33</td><td>54</td><td>0.0003</td><td>0.03</td></tr><tr><td>Testes</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>5.96E-05</td><td>0.00008</td><td>0.31</td><td>59</td><td>0.0003</td><td>0.03</td></tr><tr><td>Thymus</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>3.35E-05</td><td>0.00006</td><td>0.21</td><td>109</td><td>0.0002</td><td>0.02</td></tr><tr><td>Thyroid</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>4.80E-05</td><td>0.00007</td><td>0.26</td><td>96</td><td>0.0003</td><td>0.03</td></tr><tr><td>U. bladder wall</td><td>3.71E-03</td><td>1.61E-04</td><td>1.56E-04</td><td>0.00403</td><td>14.90</td><td>63</td><td>0.0147</td><td>1.47</td></tr><tr><td>Uterus</td><td>0.00E+00</td><td>2.35E-05</td><td>2.32E-04</td><td>0.00026</td><td>0.94</td><td>28</td><td>0.0009</td><td>0.09</td></tr><tr><td>Whole body</td><td>2.22E-02</td><td>8.08E-04</td><td>1.19E-04</td><td>0.02311</td><td>85.50</td><td>16</td><td>0.0843</td><td>8.43</td></tr></table>Source: Appendix 16.1.15 Dosimetry report (Table 8) and the OLINDA output files

참고) FDA가 임상용 방사성의약품을 위해 제시하고 있는 방사선 최대 노출한계(전신: 50mGy)</td></tr>
<tr><td colspan="5">3. [BC1-08] Phase 1, Open-label, Single Ascending-dose Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, Biodistribution and Radiation Dosimetry of Intravenous Doses of Radium-223TM Injection (radium-223 chloride) in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases (호르몬 불응성 전립선 암 및 골 전이가 있는 환자에서 알파라딘® 주사제 (염화 라듐-223) 정맥 주사의 안전성, 약동학, 생물 분포 및 방사선 선량 측정을 평가하기 위한 제 1상, 공개 라벨, 단회 용량 증가 시험)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>골전이가 있는 호르몬 불응성전립선암 환자 (10명)</td><td>50, 100 and 200 kBq/kg [0.0014, 0.0027 or 0.0054 mCi/kg] body weight) were studied in escalating order.</td><td>-안전성
-생물분포
-방사선 선량 측정</td><td>- 백혈구감소증/림프구감소증이 나타났으며 200 KBq/kg을 투여한 4명의 환자 중 2명에서 grade 2, 3의 백혈구 감소증이 나타남.
- 소장과 뼈로 빠르게 분포되어 혈액에서 빠르게 소실됨</td></tr>
</table>

		-군당 3~6명, 단회투여 증량시험, 12개월 추적조사	-약동학 조사	- 주 배설경로는 대변임 (투여 후 7일에 흡수된 방사능의 약76%가 주로 대변을 통해 체외로 배설)

§ Efficacy & Safety

1. [BC1-02] A Phase 2 placebo-controlled multicentered studying prostate cancer patients with bone metastases to evaluate the ***efficacy and safety of repeated injections*** of radium-223 chloride
(통증성 골 전이가 있는 전립선 암 환자에서 라듐-223 반복투여의 유효성을 평가하기 위한 제 2상, 무작위 배정, 위약-대조, 다기관 임상 시험)

2상	-표준 요법 후 진행한 통증성 골전이된 전립선암 환자(골격계 전이로 인한 통증을 완화하기위해 고식적 EBRT를 의뢰한 전립선암 확진 환자) (64명 (33 received radium-223 choride)	총 33명의 환자들이 4주 간격으로 50 kBq/kg BW의 용량으로 4회 투여 받았고, 31명의 환자들은 위약을 투여	-*Efficacy and safety*	**<유효성>** - OS : 치료군 15개월, 위약군 10.7개월 (HR = 0.476, p=0.017) - 골관련 반응 : 치료군 14주, 위약군 11주 (p=0.257) - PSA progression : 치료군 26주, 위약군 8주 (p=0.0478) **<안전성>** -가장 빈번히 보고된 이상반응(10%이상의 환자 에서 발생)은 설사, 오심, 변비, 구토, 발열, 피로, 말초부종, 골통증, myalgia, 종양발적, 헤모글로빈 감소, 식욕부진

2. [BC1-03] A double-blind, ***dose-response,*** Phase 2 multicenter study of radium-223 chloride for palliation of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer (호르몬 불응성 전립선 암 환자에서 통증성 골 전이의 완화를 위한 라듐-223 (알파라딘TM)의 이중-눈가림, 용량- 반응 제 2상, 다기관 임상 시험.)

2상	호르몬불응성 전립선암환자 100명(군당25명) 이차 통증성 골전이 환자 대상	4가지의 단일 선량 수준으로 (5, 25, 50 및 100 kBq/kg BW 라듐-223 2염화물)의 완화 효과를 평가, 단회정맥투여	-안전성 -유효성 -약동학	-100 KBq/kg까지 용량 증량 시 위험증가는 없음 - 통증(1차 평가변수) : 5, 25 KBq/kg (4.8, 4.1), ***50,*** 100KBq/kg (모두 3.9) (p=0.035) - 용량 증가에 따른 이상반응의 증가 없음 - 안전성: 가장 빈번하게 보고된 SAEs(또는 CTCAE grade 3-5)는 피로(8%), 골통증(7%), 일반적 신체 건강 악화 및 척수압박(각각 6%), 병의 진행 및 근육 약화(각각 5%), 오심, 말초부종, 헤모글로빈 감소 (각각 4%), 림프구감소증, 변비, 식욕저하(각각 3%)

3. [BC1-04)] A double-blind, randomised, ***dose response, repeat dose,*** Phase 2, multicentre study of Radium-223 chloride for the treatment of patients with ormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases (골 전이를 동반한 호르몬 불응성 전립선 암 치료에서 알파라딘의 이중맹검, 무작위 배정, 용량 결정, 반복투여, 다기관 연구 2상)

2상	CRPC 122 (군당 39명)	25, 50 및 80 kBq/kg BW 각 그룹에서, 6주 간격으로 3회 투여	*Efficacy and safety* CRPC with painful skeletal metastases	<1차 평가변수> - 전립선특이항원 PSA의 기저치로부터 감소율이 50% 이상인 환자의 환자의 비율 : 5 kBq/kg, 50 kBq/kg, 80 kBq/kg 투여군에서 각각 피험자의 0명(0 %), 2명(5.6 %), 5명(12.8 %) <2차 평가변수> - PSA 변화 : 50 kBq/kg, 80 kBq/kg 투여군에서 유사(각각 평균 40.4 %, 35.5 %) 모두 25 kBq/kg 투여군 (평균 16.8 %) 보다는 높음

				- 용량별 ALP에 미치는 영향 :bone-ALP 반응 환자의 비율은 25 kBq/kg, 50 kBq/kg, 80 kBq/kg 투여군에서 각각 16.2 % (6 명), 66.7 % (24 명), 65.8 % (25 명) (p<0.0001) - 통증반응에 대한 영향 : 25 kBq/kg, 50 kBq/kg, 80 kBq/kg 투여군에서 각각 68 %, 54 %, 58 %가 통증 진행을 경험 - 사망에 이르는 시간 : 25 kBq/kg, 50 kBq/kg, 80 kBq/kg 투여군에서 각각 548, 569, 604일 - 안전성 내약성 : 약물과 관련된 것으로 고려되는 가장 빈번한 이상 반응은 설사, 오심, 무력증, 빈혈
주요임상시험				
[BC1-06)]A double-blind, randomised, multiple dose, Phase 3, multicentre study of radium-223 chloride solution for injection in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases (BC1-06, ALSYMPCA) (골 전이된 증상이 있는 거세저항성 전립선암 환자에서 알파라딘의 이중맹검, 무작위배정, 다용량, 다기관 3상 시험)				
3상	922 (714 randomized to radium-223 chloride) 대상환자 : 골스캔에서 2군데 이상골격전이가 있으나 장기 전이가 없는 BSoC 치료를 받고 있는 진행성 증상이 있는 HRPC 환자	라듐-223 2염화물 (50 kBq/kg BW)과 함께 최선의 유지요법(BSoC)또는 위약과 함께 BSoC을 투여 받도록 2:1로 무작위 배정 4주 간격으로 6회 투여 <참고사항> 치료기간 : 24주 추적기간 : 마지막 시험약 투여 4주 후부터, 최초 시험약 투여 후 3년까지, 시험약 최초 투여이후 1년까지 2개월마다 평가, 이후 3년까지 4개월마다 평가함,	*Efficacy and safety*	중간분석결과 **<1차 평가변수>** **OS(생존기간) 시험군 14개월, 위약군 11.2개월** (HR = 0.695, 95 % CI 0.552 – 0.875, p=0.0185) **<주요 2차 평가변수>** - 총 ALP 진행까지의 시간 (12주에 기저치 대비 25% 이상 증가)(HR = 0.163, p < 0.00001). - 총 ALP 혈중농도 (기저치 대비 30% 이상 감소)(시험군 60.1% Vs 위약군 6.3%) - 첫 SRE(skeletal related event)까지의 시간 : 시험군13.5개월 Vs위약군 8.4개월, HR = 0.610, 95 % CI 0.461 – 0.807, p = 0.00046) - 총 ALP 정상화 (12주에 총ALP 값의 정상범위로 회복)(시험군 32.9% Vs 위약군 0.9%, p < 0.001) - PSA 진행까지의 시간(기저치 대비 25% 이상 증가) (시험군 2.3개월 Vs 위약 2.0개월, HR = 0.671, 95 % CI 0.546 – 0.826; p = 0.00015) - 안전성 : 골통증(치료군 50% Vs 위약군 62.1%), 오심(34.2% Vs 31.6%), 빈혈(26.7% Vs 27.3%), 설사(25.2% vs 15.0%), 혈소판감소증(11.5% vs 5.6%), 백혈구감소증(5.0% vs 1.0%) 출혈이나 감염을 증가시키지 않음

6.2. 가교자료 : 희귀의약품으로 해당없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 (xofigo IV): 2013.05.15
  유럽 허가 (xofigo IV): 2013.11.13

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	탁소텔주	제브타나주	자이티가정 250밀리그램

성분명	도세탁셀	카바지탁셀	아비라테론
분류	전문	전문, 희귀	전문, 희귀
효능효과	○ 전립선암 - 프레드니솔론과 병용하여 안드로겐 비의존성(호르몬불응성) 전이성 전립선암의 치료	프레드니솔론과 병용하여, 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 호르몬 불응성 전이성 전립선암의 치료	프레드니솔론과 병용하여, 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세 저항성 전립선암 환자의 치료
허가상황	US: 1996 EU: 1995 국내 : 1998	US: 2010 EU: 2011 국내 : 2011.03.31(희귀)	US: 2010 EU: 2011 국내 : 2012.07.10(희귀)