

第12週時Xofigo組中達到總ALP正常化(定義為總ALP數值回復到正常範圍內)的病人百分比高於安慰劑組(期中分析：Xofigo組32.9%，安慰劑組0.9%，p < 0.001；最新分析：Xofigo組34.0%，安慰劑組1.4%)。

接受Xofigo治療的病人至PSA惡化時間(定義為較基期最低值增加≥ 25%且絕對數值增加≥ 2 ng/mL)也較接受安慰劑治療的病人顯著延長(期中分析：HR = 0.671，95% CI 0.546/0.826，p = 0.00015，中位數(月) = Xofigo組3.6個月和安慰劑組3.4個月；最新分析：HR = 0.643，95% CI 0.539/0.768，中位數(月) = Xofigo組3.6個月和安慰劑組3.4個月)。

表3：ALSYMPCA試驗得到的次要試驗指標：至症狀性骨骼事件時間(SSE)、至外照射放射療法(EBRT)時間、至脊髓壓迫時間、至手術介入治療時間以及至骨折時間

	症狀性骨骼事件 (SSE) ^a		SSE構成事件									
	Xofigo		安慰劑		Xofigo		安慰劑		Xofigo		安慰劑	
期中分析 (Xofigo組：N = 541位病人；安慰劑組：N = 268位病人)												
發生率	132	82	122	72	117	16	9	5	20	18		
[病人數(%)]	(24.4%)	(30.6%)	(22.6%)	(26.9%)	(3.1%)	(6.0%)	(1.7%)	(1.9%)	(3.7%)	(6.7%)		
至事件時間分析 (95% CI)	13.5	8.4	17.0	10.8	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
[中位數(月)]	(12.2–19.6)	(7.2–NE ^d)	(12.9-NE)	(7.9-NE)								
p值 ^e (雙尾)	0.00046		0.00375		0.01647		0.69041		0.01255			
HR ^c (95% CI)	0.610		0.649		0.443		0.801		0.450			
	(0.461 – 0.807)		(0.483 – 0.871)		(0.223 – 0.877)		(0.267 – 2.398)		(0.236 – 0.856)			
最新分析 (Xofigo組：N = 614位病人；安慰劑組：N = 307位病人)												
發生率	202	116	186	105	25	21	12	7	32	20		
[病人數(%)]	(32.9%)	(37.8%)	(30.3%)	(34.2%)	(4.1%)	(6.8%)	(2.0%)	(2.3%)	(5.2%)	(6.5%)		
至事件時間分析 (95% CI)	15.6	9.8	17.1	17.5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
[中位數(月)]	(13.5–18.0)	(7.3–23.7)	(14.1–19.8)	(7.9–29.0) ^d								
HR ^c (95% CI)	0.658		0.670		0.516		0.715		0.620			
	(0.522 – 0.830)		(0.525 – 0.854)		(0.286 – 0.931)		(0.280 – 1.821)		(0.351 – 1.093)			

CI =信賴區間、EBRT =外照射放射療法、HR =危險比(Xofigo相對於安慰劑)

^a SSE定義為發生任何下方事件：以外照射放射療法緩緩和疼痛，或病理性骨折，或脊髓壓迫，或腫瘤相關骨科手術介入治療

^b 期中分析後，即因療效因素而停止這項第III期試驗(ALSYMPCA)。由於最新分析僅為敘述性分析，因此並未提供p值。

^c 危險比< 1，以Xofigo較佳。

^d NE: 無法估算，即資料截止時尚未達到中位數。

^e 安慰劑組中亡故的病人比例較高，導致安慰劑組中EBRT事件較少，因而導致最新分析時至EBRT時間中位數較長的誤差。

表4：ALSYMPCA試驗得到的次要試驗指標：至總鹼性磷酸酶(ALP)惡化時間以及至前列腺特异性抗原(PSA)惡化時間				
	總ALP惡化 ^a		PSA惡化 ^b	
	Xofigo	安慰劑	Xofigo	安慰劑
期中分析 (Xofigo組：N = 541位病人；安慰劑組：N = 268位病人)				
事件數	79 (14.6%)	116 (43.3%)	288 (53.2%)	141 (52.6%)
惡化時間(95% CI) [中位數(月)]	NE ^c	3.7 (3.5 – 4.1)	3.6 (3.5 – 3.7)	3.4 (3.3 – 3.5)
p值 ^d (雙尾)		< 0.00001		0.00015
危險比 ^e (95% CI)		0.162 (0.120 – 0.220)		0.671 (0.546 – 0.826)
最新分析 (Xofigo組：N = 614位病人；安慰劑組：N = 307位病人)				
事件數	106 (17.3%)	151 (49.2%)	388 (63.2%)	193 (62.9%)
惡化時間(95% CI) [中位數(月)]	7.4 (7.1 – NE) ^c	3.8 (3.6–4.2)	3.6 (3.5–3.8)	3.4 (3.3 – 3.5)
危險比 ^e (95% CI)		0.167 (0.129 – 0.217)		0.643 (0.539 – 0.768)

CI =信賴區間、HR =危險比(Xofigo相較於安慰劑)

^a 定義為較基期最低值增加≥ 25%。

^b 定義為較基期最低值增加≥ 25%且絕對數值增加≥ 2 ng/mL。

^c NE: 無法估算，即期中分析資料截止時尚未達到中位數。

^d 期中分析後，即因療效因素而停止這項第III期試驗(ALSYMPCA)。由於最新分析僅為敘述性分析，因此並未提供p值。

^e 危險比< 1，以Xofigo較佳。

^f NE: 無法估算，即因中位數後事件數不足。

表5：ALSYMPCA試驗得到的次要試驗指標：總鹼性磷酸酶(ALP)反應以及總ALP正常化				
	第12週時的總ALP反應 ^a		第12週時的總ALP正常化 ^b	
	Xofigo	安慰劑	Xofigo	安慰劑
期中分析 (Xofigo組：N = 541位病人；安慰劑組：N = 268位病人)				
病人數(%)	176/381 ^d (46.2)	4/160 ^c (2.5)	83/252 ^d (32.9)	1/107 ^d (0.9)
p值 ^e (雙尾)		< 0.001		< 0.001
最新分析 (Xofigo組：N = 614位病人；安慰劑組：N = 307位病人)				
病人數(%)	233/497 ^c (46.9)	7/211 ^c (3.3)	109/321 ^d (34.0)	2/140 ^d (1.4)

^a 定義為證實較基期下降≥ 30%

^b 定義為基期時總ALP偏高的病人其總ALP數值回復到正常範圍內

^c 同時具有基期與第12週總ALP數值的病人數

^d 基期時總ALP數值偏高的病人數

^e 期中分析後，即因療效因素而停止這項第III期試驗(ALSYMPCA)。由於最新分析僅為敘述性分析，因此並未提供p值。

次群組存活分析

次群組存活分析結果顯示Xofigo治療具一致性的存活效益，而與基期時總鹼性磷酸酶(ALP)數值、基期時雙磷酸鹽藥物的使用，以及先前使用docetaxel均無關。

生活品質

在第III期ALSYMPCA試驗中使用特定問卷評估健康相關生活品質(HRQOL)：EQ-5D (通用工具)以及FACT-P (前列腺癌特定工具)。EQ-5D分析得到的結果證實Xofigo治療在整個試驗期間的HRQOL效益高於安慰劑，測量方式為效用指數(-0.101相對於-0.161，p = 0.002)與自我通報視觸類比健康狀態分數(-5.225相對於-8.516，p = 0.008)。FACT-P分析證實^a在整個試驗期間，Xofigo治療相對於安慰劑的相關HRQOL顯著較高，測量方式為FACT-P總分(-4.828相較於-8.689，p = 0.004)。回診特定分析證實第16週時FACT-P總分(p=0.006)、試驗結果指數分數(p = 0.012)、FACT-G分數(p = 0.004)、情緒安適度(p < 0.001)、功能性安適度(p = 0.012)以及前列腺癌子量表(p = 0.012)均得到改善。FACT-P前列腺癌疼痛相關子量表(以4個FACT-P項目為基礎)證實疼痛相對於安慰劑和相對於基期顯著減輕，測量方式為前列腺癌疼痛子量表分數(p = 0.001)。與Xofigo組相較，安慰劑組在任何時間點下的任何指標均未表現出顯著的效益。所有病人均接受最佳標準照護治療。

疼痛緩和

在第III期ALSYPMC試驗中，從發生需以體外放射線治療(EBRT)緩和疼痛的時間結果，以及較少通報骨頭疼痛的不良事件情形，顯示Xofigo組治療對骨頭疼痛有正面效果。

後續的細胞毒性物質治療

在2：1隨機分配ALSYMPCA試驗進行期間，有93位(17%) Xofigo組病人及54位(16.8%)安慰劑組病人，在最後一次治療後的不同時間接受細胞毒性化學治療。兩組病人間的血液學實驗室數值並無明顯差異。

5.2 藥動學特性

概述

已從3項第I期試驗得到藥動學、生物分佈及劑量學資料。藥動學資料來自於使用劑量範圍介於51至276 kBq (0.00138至0.00746 mCi)/kg間的25位病人。藥動學、生物分佈及劑量學資料來自於6位接受間隔6週之2劑110 kBq (0.00297 mCi)/kg劑量的病人，以及10位接受受55 (0.00149 mCi)、110 (0.00297 mCi)或221 kBq (0.00597 mCi)/kg劑量的病人。

吸收

Xofigo以靜脈注射的方式給藥，因此達100%生體可用率。

分佈與器官攝取

靜脈注射後，鏷-223從血液中迅速排除且主要分佈進入骨頭及骨轉移病灶中，或排除到小腸中。

注射15分鐘後，約20%注射的放射活性存留於血液中。在4小時後，約有4%注射的放射性活性留在血液中，而後，於注射24小時後即降至低於1%。分佈體積高於血液體積，顯示藥物分佈到周邊室中。注射10分鐘後，在骨頭及小腸中觀察到放射活性。在注射4小時後，觀察到在骨頭和腸道中出現的放射性劑量平均百分比分別約為61%和49%。其他器官(例如心臟、肝臟、腎臟、膀胱和脾臟)在注射4小時後並未觀察到顯著的攝取量。

生物轉化

鏷-223是一種放射性同位素，會進行衰變而不會被代謝。

排除

藥物排出體外的主要路徑為糞便排除。約有5%排除到尿液中，且無肝臟排除的證據。注射7天後的全身測量(經衰變校正後)顯示中位數76%的投予放射活性已從體內排除。鏷-223二氯化物從胃腸道的排除速率，會受到不同族群的小腸傳輸速率高度變異性的影響，正常範圍從每天一次到每週一次的腸道排空。

線性/非線性

在研究的劑量活性範圍內(51至276 kBq/kg)，鏷-223二氯化物的藥動學為線性。

兒童族群

Xofigo於兒童和18歲以下青少年的安全性與有效性尚未研究。

肝功能受損病人

尚未在肝功能受損病人中進行過藥動學試驗。然而，由於鏷-223作為一種同位素並不會被代謝，因此並不預期肝功能受損會影響氯化鏷-223的藥動學。

腎功能受損病人

尚未在腎功能受損病人中進行過藥動學試驗。然而，由於尿液排除極少而主要的清除路徑是透過糞便，因此並不預期腎功能受損會影響氯化鏷-223的藥動學(請參閱「用量用法」一節)。

心臟電生理學/QT延長

在第III期試驗(ALSYMPCA)的一個29位病人的次組中(接受Xofigo治療的病人有21位，接受安慰劑治療的病人有8位)，靜脈注射Xofigo 6小時後並未觀察到相較於安慰劑的顯著QTc延長效果(即，>20 ms)。

5.3 臨床前安全性資料

全身毒性

在大鼠中進行的單一及重複劑量毒性試驗中，主要發現為體重增加不足、血液學變化、血清鹼性磷酸酶減少以及於顯微鏡中發現骨髓(造血細胞耗竭、纖維化)、脾臟(繼發性髓質外造血)和骨頭(骨細胞、成骨細胞耗竭、纖維骨性病灶、生長板/成長線斷裂/混亂)。這些發現與放射線誘發的造血功能受損以及骨生成減少有關，且在最低放射活性劑量22 kBq/kg(臨床建議劑量的0.4倍)即開始出現。

在大類試驗中，給予最低放射性活性55 kBq/kg (同臨床建議劑量)開始即觀察到血液學變化。在單次投予497 kBq/kg的鏷-223二氯化物/kg (臨床建議劑量的9倍)後，在大類觀察到劑量限制性骨髓毒性。

每4週重複投予同臨床建議之放射活性劑量55 kBq/kg試驗6個月後，2隻大類發生無位移性骨盆骨折。由於試驗動物在其他骨頭位置出現不同程度的骨小樑溶骨情形，無法排除是因溶骨造成自發性骨折。這些發現的臨床關聯性目前未知。

單次在大類注射放射活性劑量166及497 kBq/kg (臨床建議劑量的3倍及9倍)，觀察到視網膜剝離，但於每4週重複投予同臨床建議之放射活性劑量55 kBq/kg試驗6個月後，則並未觀察到。誘發視網膜剝離的確切機轉目前未知，但文獻資料顯示鏷會專門被攝取到大類眼睛的照膜(tapetum lucidum)中。由於人類不具有照膜，因此無法判定這些發現對人體的臨床相關性。臨床試驗中並無視網膜剝離的案例通報。

並未在參與鏷-223二氯化物排除的器官中觀察到組織學變化。

在接受同臨床相關劑量的大鼠中，試驗開始後7至12個月時觀察到骨肉瘤，這是親骨性放射性核種(bone-seeking radionuclide)的已知不良反應。在大類試驗中並未觀察到骨肉瘤。Xofigo的臨床試驗中亦無骨肉瘤的案例通報。暴露於鏷-223的病人產生骨肉瘤的風險目前未知。骨肉瘤以外的其他腫瘤變化，亦曾報導於大鼠的長期(12至15個月)毒性試驗中(請參閱第4.8節)。

胚胎毒性/生殖毒性

尚未針對生殖和發育毒性進行試驗。一般而言，放射性核種認為會誘發生殖與發育的不良反應。

單次投予大於2270 kBq/kg (≥臨床建議劑量的41倍)的鏷-223二氯化物後，在雄性大鼠睾丸中的少數曲細精管中觀察到極少量異常的精母細胞。除此之外，睾丸功能看似正常，且副睪中的精母細胞數量正常。單次或重複投予大於359 kBq/kg的鏷-223二氯化物(≥臨床建議劑量的6.5倍)後，在雌性大鼠中觀察到子宮息肉(子宮內膜間質)。

由於鏷-223主要分佈在骨頭，故患有去勢抗性攝護腺癌的癌症病人，其發生男性性腺不良反應的潛在風險非常低，但無法排除(請參閱第4.6節)。

基因毒性/致癌性

尚未針對Xofigo的致突變性和致癌可能性進行試驗。一般而言，放射性核種都被視為具有基因毒性和致癌性。

安全藥理學

單次投予放射活性劑量介於497至1100 kBq/kg (臨床建議劑量的9倍[大類]至20倍[大鼠])的鏷-223二氯化物，並未觀察到重要器官系統(即亦心血管[大類]、呼吸或中樞神經系統[大鼠])的重大不良反應。

6. 藥劑特性

6.1 賦形劑

氯化鈉

檸檬酸鈉

氫氯酸(稀釋)

注射用水

6.2 不相容性

由於缺乏相容性研究，本藥品不得與其他藥品混合。

6.3 保存期限

28天。

6.4 儲存特殊注意事項

本藥品請儲存於 40°C以下。

Xofigo應依照國內對於放射活性物質的規定進行儲存。

6.5 容器性質與內容物

本藥品包裝為包覆有乙烯-四氟乙烷(ETFE)的灰色溴化丁基橡膠瓶塞及鉛箔封口的無色第I類玻璃藥瓶，含有6 mL的注射用溶液。

藥瓶放置於鉛罐中。

6.6 棄置與其他處理的特殊注意事項

一般警語

應已經由合格人員於專門指定的臨床場所收取、使用及給予放射性藥物。其收取、儲存、使用、移轉及棄置均應遵照政府主管機關的規定和/或取得適當許可。

Xofigo的使用方式應同時符合放射安全及藥物品質規定。應採取適當的無菌預防措施。

放射線防護

鏷-223及其子代(daughters)於衰變時產生的γ放射線，得以運用標準儀器來測量Xofigo的放射性，以及偵測放射污染。

投予放射性藥物會因體外輻射或尿液、糞便、嘔吐物發灑等造成的放射污染，而對其他人員造成風險。因此，必須依照國家規定遵守放射線防護事項，處理接觸這類體液的物質(例如床單)時應特別小心。雖然鏷-223主要為α粒子放射，但鏷-223及其具放射活性的衰變子代同位素於衰變時亦會產生γ及β射線。由於給予的放射活性通常低於8 MBq，因此處理病人劑量過程中的體外輻射線暴露量與其他作為治療目的的放射性藥物相比明顯較低。然而，應遵循ALARA (As Low As Reasonably Achievable)原則，為了將放射線暴露量減至最低，建議儘可能減少在放射區域停留的時間、與放射源保持最大距離，並使用適當的屏蔽物。

任何未使用的藥品或廢棄物質之棄置均應依照當地規定。

製備或給予Xofigo過程中使用的任何物質，均應視為放射性廢棄物。

7. 放射線劑量

吸收放射線的劑量為依據臨床生物分佈資料計算，其吸收劑量的計算為使用OLINDA/EXM (器官層級內部劑量評估/指數模型[Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling])，這是以醫用體內輻射劑量(MIRD)演算法為基礎的一個軟體，其廣泛用於常規使用的β及γ放射性核種中。針對鏷-223而言，由於其主要為α粒子放射體，因此針對小腸、紅骨髓及骨頭/成骨細胞作出額外假設，並考慮其觀察到的生物分佈與特殊性質，計算出Xofigo治療中最可能的吸收劑量(請參閱表6)。

Target Organ	Alpha ¹ emission (Gy/MBq)	Beta emission (Gy/MBq)	Gamma emission (Gy/MBq)	Total dose (Gy/MBq)	Total dose (rad/mCi)	Coefficient of variation (%)
Adrenals	0.00000	0.00002	0.00009	0.00012	0.44	56
Brain	0.00000	0.00002	0.00008	0.00010	0.37	80
Breasts	0.00000	0.00002	0.00003	0.00005	0.18	120
Gallbladder wall	0.00000	0.00002	0.00021	0.00023	0.85	14
LL1 ² Wall	0.00000	0.04561	0.00085	0.04645	171.88	83
Small intestine wall	0.00319	0.00360	0.00047	0.00726	26.87	45
Stomach wall	0.00000	0.00002	0.00011	0.00014	0.51	22
UL1 ³ wall	0.00000	0.03149	0.00082	0.03232	119.58	50
Heart wall	0.00161	0.00007	0.00005	0.00173	6.40	42
Kidneys	0.00299	0.00011	0.00011	0.00321	11.86	36
Liver	0.00279	0.00010	0.00008	0.00298	11.01	36
Lungs	0.00109	0.00007	0.00005	0.00121	4.47	_4
Muscle	0.00000	0.00002	0.00010	0.00012	0.44	41
Ovaries	0.00000	0.00002	0.00046	0.00049	1.80	40
Pancreas	0.00000	0.00002	0.00009	0.00011	0.41	43
Red marrow	0.13217	0.00642	0.00020	0.13879	513.51	41
Osteogenic cells	1.13689	0.01487	0.00030	1.15206	4262.60	41
Skin	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	0.27	79
Spleen	0.00000	0.00002	0.00007	0.00009	0.33	54
Testes	0.00000	0.00002	0.00006	0.00008	0.31	59
Thymus	0.00000	0.00002	0.00003	0.00006	0.21	109
Thyroid	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	0.27	96
Urinary bladder wall	0.00371	0.00016	0.00016	0.00403	14.90	63
Uterus	0.00000	0.00002	0.00023	0.00026		