

## 審査報告書

平成 30 年 1 月 15 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ザイティガ錠 250 mg  
[一 般 名] アビラテロン酢酸エステル  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 5 月 26 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にアビラテロン酢酸エステル 250 mg を含有する錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特 記 事 項] 優先審査 (平成 29 年 10 月 3 日付け薬生薬審発 1003 第 2 号)  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

去勢抵抗性前立腺癌

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

(下線部追加)

### [用法及び用量]

プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして 1 日 1 回 1,000 mg を空腹時に経口投与する。

(変更なし)

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成29年12月1日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ザイティガ錠 250 mg
[一般名]	アビラテロン酢酸エステル
[申請者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成29年5月26日
[剤形・含量]	1錠中にアビラテロン酢酸エステル 250 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	<del>去勢抵抗性</del> 前立腺癌 (取消線部削除)
[申請時の用法・用量]	プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000 mg を空腹時に経口投与する。 (変更なし)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	19

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、英国 Institute of Cancer Research で創製された、アンドロゲン合成を阻害する低分子化合物である。本薬は、活性体であるアピラテロンに加水分解された後、アンドロゲン合成酵素の一つである CYP17 を阻害することによりアンドロゲン合成を阻害し、アンドロゲン依存的な腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2014 年 7 月に「去勢抵抗性前立腺癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

内分泌療法未治療の前立腺癌に対する本薬の臨床開発として、申請者により、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する<sup>1)</sup> 前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PCR3011 試験) が 2013 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、PCR3011 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 9 月及び 2017 年 4 月に内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に関する本薬の承認申請が行われ、EU では 2017 年 11 月に「ZYTIGA is indicated with prednisone or prednisolone for the treatment of newly diagnosed high risk metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) in adult men in combination with androgen deprivation therapy (ADT).」を効能・効果として承認され、米国では現在審査中である。

なお、2017 年 11 月時点において、本薬は、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に係る効能・効果にて、28 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、PCR3011 試験への患者の組入れが 年 月 から開始された。

今般、PCR3011 試験を主要な試験成績として、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に係る効能・効果を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

<sup>1)</sup> 3つの予後因子 (①Gleason score が 8 以上、②骨スキャンで 3 カ所以上の骨病変あり、③内臓転移あり (リンパ節転移を除く)) のうち 2 つ以上を有する患者と定義された。以下、同様。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 5.1 がん原性試験

#### 5.1.1 Tg.rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験

Tg.rasH2 マウス (CByB6F1、雌雄各 25 例/群) に、本薬 0 (溶媒: 0.5% (w/v) メチルセルロース及び 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 を含む精製水)、125、375 及び 750 mg/kg/日が、QD で 26 週間経口投与された。

腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として、125 mg/kg/日以上で精巣の萎縮、変性、間細胞数の増加等、375 mg/kg/日以上で肝臓の炎症を伴う単細胞壊死及び脂肪浸潤等、750 mg/kg/日群で精巣重量の低値、肝臓の限局性壊死及び限局性門脈周囲炎、前胃の過形成等が認められた。前胃の過形成について、本薬投与時の曝露による局所刺激に起因する変化と考える、と申請者は説明している。

#### 5.1.2 ラット 2 年間経口投与がん原性試験

ラット (Sprague Dawley、雌雄各 65 例/群) に、本薬 0 (精製水)、0 (溶媒: 0.5% (w/v) メチルセルロース及び 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 を含む生理食塩水)、5 (雄のみ)、15、50 及び 150 (雌のみ) mg/kg/日が、QD で 2 年間経口投与された。

腫瘍性病変として、5 mg/kg/日以上で精巣間細胞腺腫の発現率の増加、15 mg/kg/日以上で精巣間細胞癌が認められた。非腫瘍性病変として、5 mg/kg/日以上で精巣の腫瘍発現、縮小、腫大、色調変化、限局性の間細胞過形成、精細管萎縮及び色素沈着マクロファージ、精巣上体の縮小、精子萎縮及び欠如、精巣上体管の精細胞変性、前立腺、精嚢腺及び凝固腺の萎縮等が認められた。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

### 5.R.1 精巣間細胞への影響について

機構は、精巣間細胞において①ラット 2 年間経口投与がん原性試験では腫瘍性病変 (5.1.2 参照) 及び②サル 9 カ月間反復経口投与毒性試験では過形成 (「平成 26 年 4 月 21 日付け審査報告書 ザイティガ錠 250 mg」参照) が認められたことから、これらの発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①及び②ともに、本薬の薬理作用によるテストステロン合成の阻害によって、視床下部-下垂体-精巣系を介した LH の増加が持続し、精巣間細胞が長期間 LH に曝露されたことに起因すると考える。

また、サルではアンドロゲン受容体拮抗薬に対する感受性が低いこと (Reprod Toxicol 1997; 11: 107-21) 及び LH の増加は投与初期にのみ認められたことから上記②では腫瘍化に至らなかったと考えられることに加えて、ヒトと比較してラットでは精巣間細胞の LH 受容体数が著しく多いこと (Crit Rev Toxicol 1999; 29:169-261) 等から上記①はラットに特異的であると考えられることを考慮すると、上記①及び②のヒトへの外挿性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す海外第Ⅲ相試験 2 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	国際共同	PCR3011	Ⅲ	内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者	1,209 ①605 ②604	① 本薬 1,000 mg 及びプレドニゾン（本邦未承認）5 mg を QD で経口投与 ② プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性
参考	海外	ABI-PRO-3001	Ⅲ	ドセタキセル水和物による治療歴のある CRPC 患者	214 ①143 ② 71	プレドニゾン（本邦未承認）5 mg BID 経口投与との併用で ① 本薬 1,000 mg を QD で経口投与 ② プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性
		ABI-PRO-3002	Ⅲ	化学療法未治療の CRPC 患者	313 ①157 ②156	プレドニゾン（本邦未承認）5 mg BID 経口投与との併用で ① 本薬 1,000 mg を QD で経口投与 ② プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性

\*：いずれも ADT との併用

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国際共同試験

##### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：PCR3011 試験<2013年2月～実施中 [データカットオフ日：2016年10月31日]>）

3つの予後因子（①Gleason score が 8 以上、②骨スキャンで 3 カ所以上の骨病変あり、③内臓転移あり（リンパ節転移を除く））のうち 2 つ以上を有する患者が「ハイリスクの予後因子を有する患者」と定義され、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者（目標症例数：1,200 例）を対象に、ADT（外科的又は内科的去勢術）の併用下で、本薬とプレドニゾン（本邦未承認）の併用投与（本薬群）とプラセボ（プラセボ群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 34 カ国 236 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 1,000 mg 及びプレドニゾン（本邦未承認）5 mg を、プラセボ群では本薬のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボをそれぞれ QD で食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与することとされ、病勢進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,209 例（本薬群：605 例、プラセボ群 604 例）のうち、臨床検査値及び画像評価に係る規定の不遵守が認められた 1 施設で登録された 10 例を除く 1,199 例（本薬群：597 例、プラセボ群 602 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時では OS と設定された。しかしながら、試験中に CRPC 患者に対してエンザルタミド等の投与による OS の延長が示され (Urol Oncol 2014; 32:70-9 等)、これらの薬剤が後治療として投与されることにより、本試験で OS の延長を示すことが困難になる可能性等が考えられたことから、主要評価項目の一つとして治験責任医師判定による rPFS<sup>2)</sup> が追加された (治験実施計画書改訂第 2 版 ( 年 月 日付け ) )。2 つの主要評価項目の設定に伴う多重性の調節のため、OS 及び rPFS に対する有意水準 (両側) は、それぞれ 0.049 及び 0.001 と設定された。OS について、最終解析に必要なイベント数は 842 件から 852 件に変更され、早期有効中止を目的とした 2 回の中間解析を目標イベントの 50% (426 件) 及び 65% (554 件) が観察された時点で実施することが計画された。また、rPFS について、中間解析は計画されず、565 件のイベントが観察された時点で解析を実施することとされた。なお、OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の制御には、形状パラメータを 0.2 とした Wang-Tsiatis の境界に基づく  $\alpha$  消費関数が用いられた。

有効性について、2016 年 10 月 31 日をデータカットオフ日として OS の 1 回目の中間解析及び rPFS の解析が行われ、当該解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 並びに表 3 及び図 2 のとおりであった。

表 2 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2016 年 10 月 31 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	597	602
イベント数 (%)	169 (28.3)	237 (39.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	34.7 [33.1, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.621 [0.509, 0.756]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

\*1 : ECOG PS (0 又は 1、2) 及び内臓転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : ECOG PS (0 又は 1、2) 及び内臓転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.01

<sup>2)</sup> 無作為化された日から、以下の (i) ~ (iii) のいずれかのイベントが最初に認められた日までの期間と定義された。  
 (i) 骨スキャンにより確認された骨病変の増悪 (ベースラインの骨スキャンと比較して、①本薬の投与開始から 16 週間以上を空けた骨スキャンで 2 カ所以上の新病変が認められ、当該骨スキャンから 6 週間以上の間隔を空けた骨スキャンでさらに 2 カ所以上の新病変が認められた場合、又は②本薬の投与開始から 16 週間以上を空けた骨スキャンで新病変が認められず、その後の骨スキャンで 2 カ所以上の新病変が認められ場合を骨病変の増悪と定義する)、(ii) CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の増悪、及び (iii) あらゆる原因による死亡。

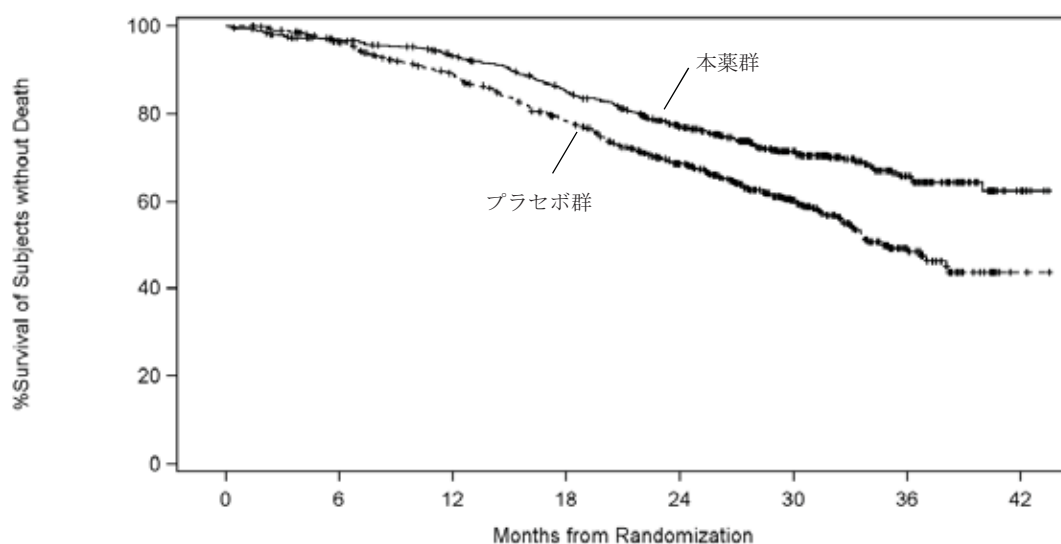


図1 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2016年10月31日データカットオフ)

表3 rPFSの解析結果 (治験責任医師判定、ITT集団、2016年10月31日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	597	602
イベント数 (%)	239 (40.0)	354 (58.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	33.0 [29.6, NE]	14.8 [14.7, 18.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.466 [0.394, 0.550]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

\*1 : ECOG PS (0又は1、2) 及び内臓転移 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox回帰、\*2 : ECOG PS (0又は1、2) 及び内臓転移 (あり、なし) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.001

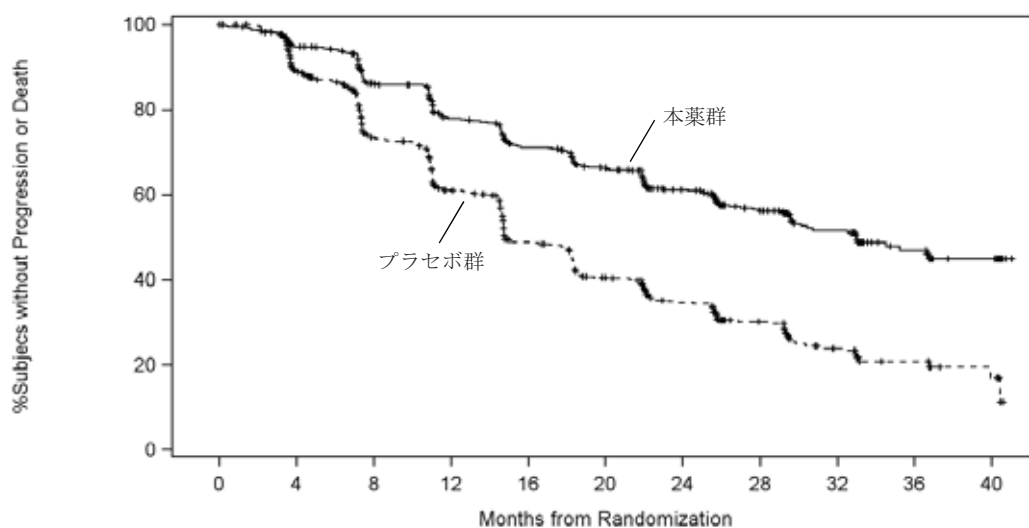


図2 rPFSの解析時のKaplan-Meier曲線 (治験責任医師判定、ITT集団、2016年10月31日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 40/597 例（6.7%）、プラセボ群 37/602 例（6.1%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 11 例、プラセボ群 16 例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎 3 例、心停止、心肺停止、脳血管発作、硬膜下血腫、心筋梗塞及び突然死各 2 例、急性冠動脈症候群、誤嚥、心肺不全、うっ血性心不全、腸管虚血、腸閉塞、脳出血、下気道感染、多臓器不全、穿孔性胃潰瘍、呼吸不全/心不全、脊髄圧迫、不明及びその他各 1 例、プラセボ群で、突然死 3 例、敗血症、多臓器不全及び脳血管発作各 2 例、急性冠動脈症候群、急性心不全、尿閉、完全房室ブロック、昏睡、気管支肺炎、心停止、心肺停止、肺炎、関節痛/肺塞栓症、自殺既遂及び不明各 1 例であった。このうち、本薬群の脳血管発作、突然死及び穿孔性胃潰瘍各 1 例、プラセボ群の突然死、脳血管発作及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外臨床試験

#### 7.2.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：ABI-PRO-3001 試験＜2012 年 7 月～      年  月＞）

ドセタキセル水和物による治療歴のある CRPC 患者（目標症例数 200 例）を対象に、ADT 及びプレドニゾン（本邦未承認）の併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 1 カ国 22 施設で実施された。

本試験に登録された 214 例（本薬群：143 例、プラセボ群：71 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 9/143 例（6.3%）、プラセボ群 8/71 例（11.3%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 5 例、プラセボ群 4 例）を除く患者の死因は、本薬群でケトアシドーシス/多臓器不全、急性膵炎、肺感染及び急性腎不全/播種性血管内凝固/敗血症性ショック/肺炎各 1 例、プラセボ群で慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、肺塞栓症及び出血性梗塞/呼吸不全各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.3：ABI-PRO-3002 試験＜2012 年 3 月～2013 年 3 月＞）

化学療法未治療の無症候性又は軽度の症状を伴う CRPC 患者（目標症例数：290 例）を対象に、ADT 及びプレドニゾン（本邦未承認）の併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 4 カ国 42 施設で実施された。

本試験に登録された 313 例（本薬群：157 例、プラセボ群：156 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 4/157 例（2.5%）、プラセボ群 4/156 例（2.6%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 2 例、プラセボ群 0 例）を除く患者の死因は、本薬群で中枢神経系転移及び多臓器不全各 1 例、プラセボ群で結腸・直腸癌、出血性十二指腸潰瘍/肺感染/消化性潰瘍、急性腎障害及び突然死各 1 例であった。このうち、プラセボ群の出血性十二指腸潰瘍/消化性潰瘍 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検



討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（PCR3011 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、PCR3011 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、PCR3011 試験の対照群について、以下のように説明している。

PCR3011 試験の対象患者に対して、試験の計画時に海外では NCCN ガイドライン（v.3.2012）等において ADT が推奨されていた一方、本邦では前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版（日本泌尿器学会編）において ADT 又は ADT に抗アンドロゲン剤（ビカルタミド、フルタミド等）を加えた複合アンドロゲン遮断療法が推奨されていた。ただし、複合アンドロゲン遮断療法により ADT と比較して生存期間を明確に延長した試験成績は得られていなかったことを考慮し、PCR3011 試験の対照群として ADT との併用下でプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、PCR3011 試験における主要評価項目の一つとして、治験責任医師判定による rPFS を追加したこと（7.1.1.1 参照）の適切性について、以下のように説明している。

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者において rPFS が延長することは、骨転移に伴う骨関連事象の抑制、骨盤内組織への転移に伴う尿管閉塞の抑制等により、患者の身体機能及び QOL の維持につながり、臨床的な意義があると考えることから、主要評価項目の一つとして rPFS を追加したことは適切であったと考える。

PCR3011 試験において、主要評価項目とされた OS 及び治験責任医師判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。

また、PCR3011 試験の日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果及び rPFS の解析結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 3 並びに表 5 及び図 4 のとおりであった。

表 4 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果（ITT 集団、2016 年 10 月 31 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	35	35
死亡数 (%)	3 (8.6)	5 (14.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.635 [0.152, 2.659]	

\*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

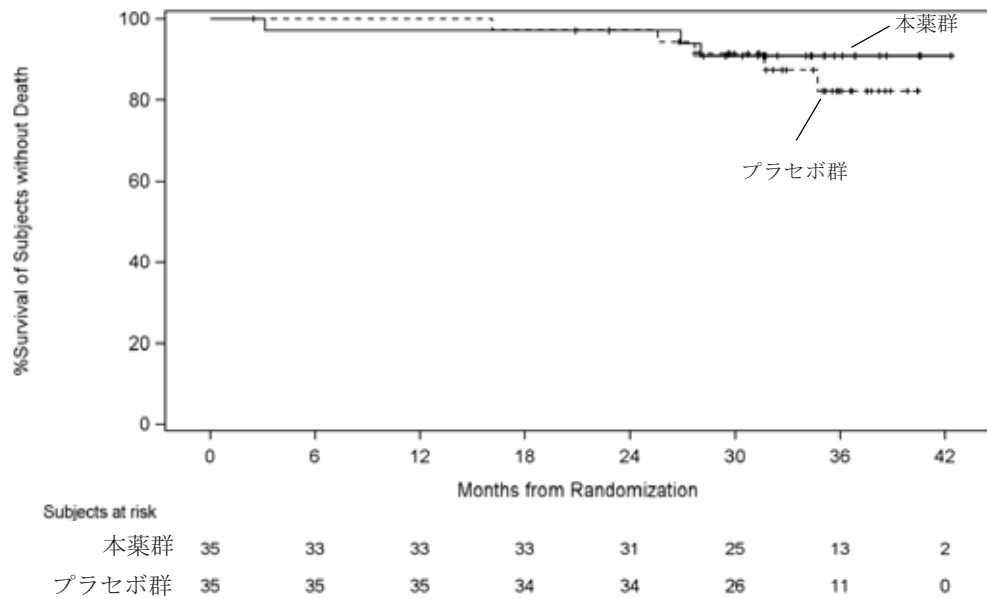


図3 日本人集団におけるOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線(2016年10月31日データカットオフ)

表5 日本人集団におけるrPFSの解析結果(治験責任医師判定、ITT集団、2016年10月31日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	35	35
死亡数(%)	6(17.1)	17(48.6)
中央値[95%CI](カ月)	NE[NE, NE]	22.2[18.3, NE]
ハザード比[95%CI]*	0.219[0.086, 0.560]	

\*: 非層別Cox比例ハザードモデル

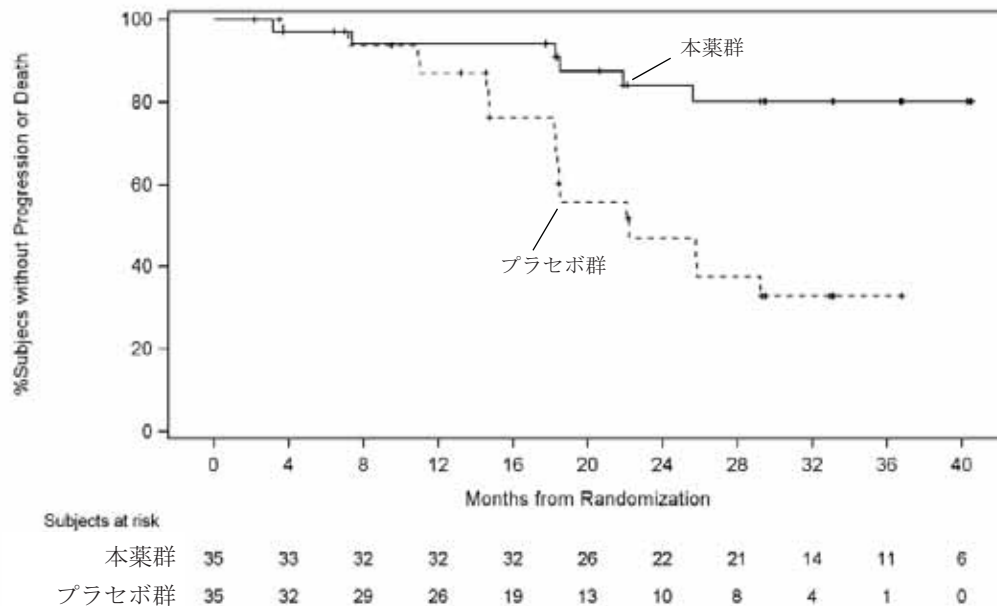


図4 日本人集団におけるrPFSの解析時のKaplan-Meier曲線(ITT集団、2016年10月31日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- PCR3011 試験において、主要評価項目とされた OS 及び治験責任医師判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
- PCR3011 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（高血圧、低カリウム血症、体液貯留/浮腫、肝毒性、心臓障害、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折）（「平成 26 年 4 月 21 日付け審査報告書 ザイティガ錠 250 mg」参照）、並びに本邦において製造販売後に集積された症例に基づき、添付文書にて新たに注意喚起された血小板減少及び横紋筋融解症（「平成 27 年 2 月 2 日薬食安発 0202 第 4 号 別紙 1」参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応が行われるのであれば、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、PCR3011 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

PCR3011 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 597 例	プラセボ群 602 例
全有害事象	561 (94.0)	561 (93.2)
Grade 3 以上の有害事象	379 (63.5)	295 (49.0)
死亡に至った有害事象	28 (4.7)	24 (4.0)
重篤な有害事象	179 (30.0)	155 (25.7)
投与中止に至った有害事象	71 (11.9)	56 (9.3)
休薬に至った有害事象	183 (30.7)	103 (17.1)
減量に至った有害事象	55 (9.2)	17 (2.8)

PCR3011 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧（本薬群：219 例（36.7%）、プラセボ群：133 例（22.1%）、以下、同順）、及び低カリウム血症（122 例（20.4%）、22 例（3.7%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（121 例（20.3%）、60 例（10.0%））、低カリウム血症（62 例（10.4%）、8 例（1.3%））及び ALT 増加（33 例（5.5%）、8 例（1.3%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（11 例（1.8%）、3 例（0.5%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった減量に至った有害事象は、ALT 増加 (23 例 (3.9%)、5 例 (0.8%))、AST 増加 (12 例 (2.0%)、4 例 (0.7%))、高血圧 (8 例 (1.3%)、2 例 (0.3%)) 及び低カリウム血症 (7 例 (1.2%)、0 例) であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった休薬に至った有害事象は、低カリウム血症 (47 例 (7.9%)、4 例 (0.7%))、高血圧 (39 例 (6.5%)、15 例 (2.5%))、ALT 増加 (30 例 (5.0%)、10 例 (1.7%)) 及び AST 増加 (30 例 (5.0%)、9 例 (1.5%)) であった。

また、申請者は、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌と、既承認の効能・効果である CRPC との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

PCR3011 試験の本薬群において認められた有害事象について、CRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (301 試験及び 302 試験) の本薬群<sup>3)</sup>の併合解析における発現状況と比較した結果は表 7 のとおりであった。

表 7 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者及び CRPC 患者の安全性の概要

	例数 (%)	
	内分泌療法未治療の ハイリスクの予後因子 を有する前立腺癌 597 例	CRPC 1,333 例
全有害事象	561 (94.0)	1,323 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	379 (63.5)	759 (56.9)
死亡に至った有害事象	28 (4.7)	126 (9.5)
重篤な有害事象	179 (30.0)	566 (42.5)
投与中止に至った有害事象	71 (11.9)	219 (16.4)
休薬に至った有害事象	177 (29.6)	224 (16.8)
減量に至った有害事象	28 (4.7)	37 (2.8)

CRPC 患者と比較して内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧 (内分泌療法未治療の前立腺癌患者：36.7%、CRPC 患者：15.4%、以下、同順)、ALT 増加 (16.4%、0%) 及び AST 増加 (14.6%、0%) であった。CRPC 患者と比較して内分泌療法未治療の前立腺癌患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (20.3%、2.5%)、低カリウム血症 (10.4%、3.6%) 及び ALT 増加 (5.5%、0%) であった。CRPC 患者と比較して内分泌療法未治療の前立腺癌患者で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。CRPC 患者と比較して内分泌療法未治療の前立腺癌患者で発現率が 1%以上高かった休薬に至った有害事象は、低カリウム血症 (7.9%、1.1%)、高血圧 (6.5%、0.9%)、AST 増加 (5.0%、0%) 及び ALT 増加 (4.9%、0%) であった。CRPC 患者と比較して内分泌療法未治療の前立腺癌患者で発現率が 1%以上高かった減量に至った有害事象は、ALT 増加 (2.2%、0%) であった。

申請者は、CRPC 患者と比較して、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者で高血圧、低カリウム血症、ALT 増加及び AST 増加の発現率が高かった理由等について、以下のように説明している。

<sup>3)</sup> PCR3011 試験において、併用されたプレドニゾン (本邦未承認) の投与量は 5 mg を QD で経口投与とされた一方、301 試験及び 302 試験におけるプレドニゾン又はプレドニゾン (本邦未承認) の投与量は 5 mg を BID で経口投与とされた。

高血圧及び低カリウム血症については、本薬の CYP17 阻害作用に伴う鉱質コルチコイドの増加に起因する有害事象であるが、本薬と併用するプレドニゾン（本邦未承認）の用量が、301 試験及び 302 試験では 10 mg/日であったが、PCR3011 試験では 5 mg/日<sup>4)</sup> であり、プレドニゾン（本邦未承認）の用量の差異が、当該事象の発現率が増加した一因であったと考える。

ALT 増加及び AST 増加については、PCR3011 試験では ALT 増加及び AST 増加として、301 試験及び 302 試験では肝機能異常としてそれぞれ集計された。その結果、301 試験及び 302 試験の併合解析における肝機能異常の発現率は、全 Grade 及び Grade 3 以上でそれぞれ 9.0% 及び 3.8% であり、上記の PCR3011 試験における ALT 増加及び AST 増加の発現率と明確な差異はなく、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者と CRPC 患者との間で当該事象の発現リスクに差異はないと考える。

さらに、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

PCR3011 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 8 のとおりであった。

**表 8 安全性の概要 (PCR3011 試験)**

	例数 (%)	
	日本人患者 35 例	外国人患者 562 例
全有害事象	34 (97.1)	527 (93.8)
Grade 3 以上の有害事象	23 (65.7)	356 (63.3)
死亡に至った有害事象	1 (2.9)	27 (4.8)
重篤な有害事象	6 (17.1)	173 (30.8)
投与中止に至った有害事象	2 (5.7)	69 (12.3)
休薬に至った有害事象	16 (45.7)	167 (29.7)
減量に至った有害事象	2 (5.7)	53 (9.4)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧（日本人患者：18 例（51.4%）、外国人患者：201 例（35.8%）、以下、同順）、鼻咽頭炎（13 例（37.1%）、26 例（4.6%））、体重増加（12 例（34.3%）、42 例（7.5%））、低カリウム血症（12 例（34.3%）、110 例（19.6%））、ほてり（11 例（31.4%）、81 例（14.4%））、背部痛（10 例（28.6%）、100 例（17.8%））、高血糖（8 例（22.9%）、67 例（11.9%））、肋骨骨折（5 例（14.3%）、8 例（1.4%））及び齲歯（4 例（11.4%）、3 例（0.5%））であり、発現率が 5% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（12 例（34.3%）、109 例（19.4%））及び高血糖（4 例（11.4%）、23 例（4.1%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5% 以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5% 以上高かった休薬に至った有害事象は、高血圧（8 例（22.9%）、31 例（5.5%））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PCR3011 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象及び既承認の CRPC と比較して内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であり、休薬又は減量等の対応を行うことで

<sup>4)</sup> 限局性前立腺癌患者を対象に、術前補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討する目的で実施された 2 つの海外第 II 相試験（COU-AA-201 試験及び COU-AA-203 試験）において、プレドニゾン（本邦未承認）5 mg QD 及び本薬の併用投与の安全性が確認されたことに基づき、PCR3011 試験におけるプレドニゾン（本邦未承認）の用法・用量を 5 mg QD 投与と設定した。

管理可能であったことから、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

また、本薬が投与された内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する日本人前立腺癌患者数は限られることから、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった高血圧等の発現には引き続き注意が必要であると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、PCR3011 試験では3つの予後因子（①Gleason score が8以上、②骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり及び③内臓転移あり（リンパ節転移を除く））のうち2つ以上を有する患者がハイリスクの予後因子を有する患者と定義された旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を以下のように設定することが適切であると判断した。

<効能・効果>（下線部追加）

去勢抵抗性前立腺癌

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>（下線部追加）

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

現時点では、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対する本薬に関する記載はなかった。

申請者は、本薬の投与対象及び申請効能・効果について、以下のように説明している。

PCR3011 試験の計画時点において、①「Gleason score が8以上であること」、②「骨スキャンで3カ所以上の骨病変を有すること」及び③「内臓転移を有すること」が前立腺癌患者の生命予後が不良となる重要な因子である旨が報告されていたこと（J Clin Oncol 2008; 26: 5936-42 等）から、PCR3011 試験では当該3因子のうち2因子以上を有する患者を「ハイリスクの予後因子を有する患者」と定義した（7.1.1.1 参照）。

一方で、下記の公表論文（N Engl J Med 2017; 377: 338-51）における結果等を考慮すると、本薬の臨床的有用性が示された PCR3011 試験で定義された「ハイリスクの予後因子を有する患者」のみでなく、当該患者以外であっても、内分泌療法未治療の転移性前立腺癌患者に対しては本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

- 内分泌療法未治療の局所進行、所属リンパ節転移のみを有する又は転移性前立腺癌患者を対象に、ADT 単独治療に対する本薬 1,000 mg QD とプレドニゾロン 5 mg QD を上乗せした際の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（STAMPEDE 試験）が実施された。STAMPEDE 試験では、PCR3011 試験で定義された「ハイリスクの予後因子を有する患者」とは異なり、遠隔転移を 1 カ所以上有していれば転移性前立腺癌患者として組入れ可能とされ、その結果、転移性前立腺癌患者を対象とした部分集団解析において、ADT 単独治療と比較して、本薬とプレドニゾロンを上乗せした際の OS のハザード比 [95%CI] は 0.61 [0.49, 0.75] であった。

また、STAMPEDE 試験における下記の結果（N Engl J Med 2017; 377: 338-51）等を考慮すると、根治的治療の適応となる患者を除き、内分泌療法未治療の非転移性前立腺癌患者（限局性、局所進行性及び所属リンパ節転移のみを有する患者）に対しても臨床的有用性は期待できると考える。

- 局所進行性及び所属リンパ節転移のみを有する患者を対象とした部分集団解析の結果、ADT 単独治療と比較して、本薬とプレドニゾロンを上乗せした際の Failure-free Survival<sup>5)</sup> 及び OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.21 [0.15, 0.31] 及び 0.75 [0.48, 1.18] であった。

以上より、本申請で評価資料として提出した PCR3011 試験の成績に加えて、公表論文として報告されている STAMPEDE 試験（N Engl J Med 2017; 377: 338-51）の成績等を考慮すると、既承認の効能・効果である「去勢抵抗性前立腺癌」だけでなく、すべての前立腺癌患者に対して本薬は内分泌療法における治療選択肢の一つになり得ると考え、申請効能・効果を「前立腺癌」と設定した。ただし、添付文書の臨床成績の項に PCR3011 試験の対象患者に関する詳細を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起する。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、内分泌療法未治療の前立腺癌患者に対して、本邦では ADT に加えて複合アンドロゲン遮断療法も推奨されている（7.R.2.1 参照）が、本薬と複合アンドロゲン遮断療法の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点でこれらの使い分けは不明であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

公表論文として報告されている STAMPEDE 試験の詳細は不明であり、かつその部分集団解析の結果に基づいて本薬の臨床的有用性について評価することには限界があることから、現時点では、本申請により追加される本薬の投与対象は、評価資料として提出された、本薬の臨床的有用性を示した PCR3011 試験の対象患者である、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する患者であると判断した。

<sup>5)</sup> 無作為化された日から、以下の①～⑥のいずれかのイベントが最初に認められた日までの期間と定義された。

①前立腺特異抗原（PSA）の上昇、②原発巣の増悪、③疾患進行に伴う骨関連事象の発現、④所属リンパ節転移巣の増悪、⑤遠隔転移の出現、⑥前立腺癌による死亡

以上より、添付文書の臨床成績の項に、PCR3011 試験では3つの予後因子(①Gleason scoreが8以上、②骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり及び③内臓転移あり(リンパ節転移を除く))のうち2つ以上を有する患者がハイリスクの予後因子を有する患者と定義された旨を記載した上で、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項については下記のように設定することが適切であると判断した。

<効能・効果> (下線部追加)

去勢抵抗性前立腺癌

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意> (下線部追加)

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

### 7.R.5 用法・用量について

本申請において設定されていた用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は既承認の内容と同一であり、変更されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について既承認の内容から変更する必要はないと判断した。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量等について

本薬は、CRPC に対して「プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000 mgを空腹時に経口投与する。」を用法・用量として承認されている。

申請者は、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対する本薬の用法・用量等について、以下のように説明している。

PCR3011 試験における本薬の用法・用量は、初回承認時に評価した海外第I/II相試験(COU-AA-001試験)の結果(「平成26年4月21日付け審査報告書 ザイティガ錠250 mg」参照)等を基に設定されており、既承認の用法・用量と同様に、ADT(外科的又は内科的去勢術)及びプレドニゾン(本邦未承認)の併用下で本薬1,000 mgをQDで経口投与することとされた。その結果、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた。なお、本薬の休薬、減量及び中止の基準についても、PCR3011 試験では現在の添付文書に記載されている内容が設定された。

また、PCR3011 試験ではプレドニゾン(本邦未承認)が併用投与されたものの、下記の理由等から、プレドニゾン(本邦未承認)の代替としてプレドニゾロンを併用投与した場合でも本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考える。

- プレドニゾン(本邦未承認)は、糖質コルチコイドとしての薬理作用を有さないが、肝臓で代謝され、活性代謝物であるプレドニゾロンが糖質コルチコイドとしての薬理作用を発現し、プレドニゾン(本邦未承認)とプレドニゾロンの糖質コルチコイドとしての活性は等価であると考えられていること(グッドマン・ギルマン薬理書 第12版(廣川書店、2013年)等)。



- 海外において、プレドニゾン製剤とプレドニゾン製剤の既承認の用法・用量は同一であること。

以上より、既承認の用法・用量と同様に設定された PCR3011 試験において、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対する本薬の臨床的有用性が認められており、本申請において本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を既承認の内容から変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された内分泌療法未治療の転移性前立腺癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、PCR3011 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫、肝毒性、心臓障害、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折、血小板減少、横紋筋融解症並びに肝機能障害患者での使用を設定した。

調査予定症例数については、既承認の効能・効果である CRPC 患者を対象とした製造販売後調査の調査予定症例数、本調査の安全性検討事項として設定する事象の PCR3011 試験における発現状況等を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の大部分が PCR3011 試験において本薬投与から 52 週間以内に認められたこと等を考慮し、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討に加え、下記の点を考慮すると、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、内分泌療法未治療の転移性前立腺癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- 既承認の効能・効果である CRPC 患者を対象とした製造販売後調査において、455 例の安全性情報が得られていること等から、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（PCR3011 試験）

有害事象は、本薬群で 561/597 例（94.0%）、プラセボ群で 561/602 例（93.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 337/597 例（56.4%）、プラセボ群で 269/602 例（44.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表9 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 597 例		プラセボ群 602 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	561 (94.0)	379 (63.5)	561 (93.2)	295 (49.0)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	110 (18.4)	14 (2.3)	123 (20.4)	19 (3.2)
関節痛	89 (14.9)	6 (1.0)	86 (14.3)	15 (2.5)
骨痛	74 (12.4)	20 (3.4)	88 (14.6)	17 (2.8)
四肢痛	65 (10.9)	7 (1.2)	69 (11.5)	12 (2.0)
血管障害				
高血圧	219 (36.7)	121 (20.3)	133 (22.1)	60 (10.0)
ほてり	92 (15.4)	0	75 (12.5)	1 (0.2)
臨床検査				
ALT 増加	98 (16.4)	33 (5.5)	77 (12.8)	8 (1.3)
AST 増加	87 (14.6)	26 (4.4)	68 (11.3)	9 (1.5)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	122 (20.4)	62 (10.4)	22 (3.7)	8 (1.3)
高血糖	75 (12.6)	27 (4.5)	68 (11.3)	18 (3.0)
胃腸障害				
便秘	62 (10.4)	2 (0.3)	67 (11.1)	3 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	77 (12.9)	10 (1.7)	86 (14.3)	14 (2.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	54 (9.0)	15 (2.5)	85 (14.1)	27 (4.5)

重篤な有害事象は、本薬群で 179/597 例 (30.0%)、プラセボ群で 155/602 例 (25.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎及び脊髄圧迫各 11 例 (1.8%)、尿閉 9 例 (1.5%)、尿路感染 7 例 (1.2%)、血尿及び貧血各 6 例 (1.0%)、背部痛及び低カリウム血症各 5 例 (0.8%)、気管支炎、脳血管発作、心筋梗塞、骨痛及び発熱各 4 例 (0.7%)、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、尿路閉塞、高血糖及び深部静脈血栓症各 3 例 (0.5%)、プラセボ群で脊髄圧迫 11 例 (1.8%)、尿閉及び背部痛各 10 例 (1.7%)、骨痛及び貧血各 6 例 (1.0%)、尿路感染 5 例 (0.8%)、関節痛、便秘、深部静脈血栓症及び突然死各 4 例 (0.7%)、肺炎、敗血症、脳血管発作、不全対麻痺、血尿、尿路閉塞、筋力低下、腹痛、呼吸困難、胸水及び疼痛各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の低カリウム血症 4 例、脳血管発作、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、心不全、高血糖、深部静脈血栓症、肺炎及び貧血各 1 例、プラセボ群の脳血管発作 2 例、肺炎、血尿、深部静脈血栓症、胸水及び突然死各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 73/597 例 (12.2%)、プラセボ群で 61/602 例 (10.1%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で脊髄圧迫及び ALT 増加各 5 例 (0.8%)、関節痛、骨痛、血中乳酸脱水素酵素増加、急性冠動脈症候群、肺炎及び高血圧各 3 例 (0.5%)、プラセボ群で骨痛及び脊髄圧迫各 6 例 (1.0%)、ALT 増加 4 例 (0.7%)、背部痛 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 5 例、急性冠動脈症候群、肺炎及び高血圧各 1 例、プラセボ群の ALT 増加 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 海外第Ⅲ相試験（ABI-PRO-3001 試験）

有害事象は、本薬群で 135/143 例（94.4%）、プラセボ群で 66/71 例（93.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 73/143 例（51.0%）、プラセボ群で 35/71 例（49.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 143 例		プラセボ群 71 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	135 (94.4)	48 (33.6)	66 (93.0)	23 (32.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
骨痛	34 (23.8)	4 (2.8)	15 (21.1)	1 (1.4)
背部痛	19 (13.3)	2 (1.4)	9 (12.7)	0
関節痛	17 (11.9)	1 (0.7)	5 (7.0)	0
四肢痛	15 (10.5)	3 (2.1)	10 (14.1)	2 (2.8)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	37 (25.9)	12 (8.4)	8 (11.3)	4 (5.6)
食欲減退	3 (2.1)	0	8 (11.3)	0
臨床検査				
AST 増加	20 (14.0)	3 (2.1)	11 (15.5)	0
ALT 増加	14 (9.8)	0	9 (12.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	10 (7.0)	1 (0.7)	8 (11.3)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	36 (25.2)	11 (7.7)	14 (19.7)	4 (5.6)
血管障害				
高血圧	23 (16.1)	2 (1.4)	9 (12.7)	2 (2.8)

重篤な有害事象は、本薬群で 25/143 例（17.5%）、プラセボ群で 18/71 例（25.4%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で疾患進行 6 例（4.2%）、貧血 3 例（2.1%）、肺感染、骨痛、脊髄圧迫及び低血圧各 2 例（1.4%）、プラセボ群で疾患進行 4 例（5.6%）、骨痛及び呼吸不全各 2 例（2.8%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 10/143 例（7.0%）、プラセボ群で 7/71 例（9.9%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疾患進行 3 例（2.1%）、低カリウム血症及び AST 増加各 2 例（1.4%）、プラセボ群で疾患進行 3 例（4.2%）、AST 増加及び血中クレアチニン増加各 2 例（2.8%）であった。このうち、本薬群の低カリウム血症 2 例、プラセボ群の AST 増加及び血中クレアチニン増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第Ⅲ相試験（ABI-PRO-3002 試験）

有害事象は、本薬群で 103/157 例（65.6%）、プラセボ群で 114/156 例（73.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 57/157 例（36.3%）、プラセボ群で 48/156 例（30.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 157 例		プラセボ群 156 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	103 (65.6)	26 (16.6)	114 (73.1)	34 (21.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	16 (10.2)	1 (0.6)	13 (8.3)	0
背部痛	11 (7.0)	0	17 (10.9)	0
骨痛	11 (7.0)	0	22 (14.1)	5 (3.2)
四肢痛	9 (5.7)	0	18 (11.5)	1 (0.6)
血管障害				
高血圧	23 (14.6)	4 (2.5)	22 (14.1)	6 (3.8)

重篤な有害事象は、本薬群で 9/157 例 (5.7%)、プラセボ群で 14/156 例 (9.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群の肺感染 2 例 (1.3%)、プラセボ群の血尿 2 例 (1.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 5/157 例 (3.2%)、プラセボ群で 8/156 例 (5.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の低カリウム血症 2 例 (1.3%)、プラセボ群の貧血 2 例 (1.3%) であった。このうち、本薬群の低カリウム血症 2 例、プラセボ群の貧血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 一部の被験者が除外基準 (その他の悪性腫瘍 (5 年間以内) を有する患者) に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、内分泌療

法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義がある  
と考える。また機構は、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない  
と考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 1 月 15 日

### 申請品目

[販 売 名] ザイティガ錠 250 mg  
[一 般 名] アピラテロン酢酸エステル  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 5 月 26 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PCR3011 試験) において、主要評価項目とされた OS 及び rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果の承認時等に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象 (高血圧、低カリウム血症、体液貯留/浮腫、肝毒性、心臓障害、骨粗鬆症、骨粗鬆症に関連する骨折、血小板減少及び横紋筋融解症) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- PCR3011 試験では、高血圧及び低カリウム血症等の鉍質コルチコイドの増加に起因する有害事象が発現した際にはプレドニゾン (本邦未承認) を 5 mg/日ずつ増量可能と設定されることにより本薬の

臨床的有用性が示されており、当該内容については重要な情報であると考えことから、本薬の添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえ、PCR3011 試験における鉍質コルチコイドの増加に起因する有害事象が発現した際のプレドニゾン（本邦未承認）の増量の基準については、本薬の添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、PCR3011 試験におけるハイリスクの予後因子を有する患者の定義について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000 mgを空腹時に経口投与する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本薬は食事の影響により  $C_{max}$  及び AUC が上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- ・ プレドニゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- ・ 肝機能検査値異常発現時の投与中止・再開基準。
- ・ 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。

専門協議において、以下の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的として、本剤が投与された内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とする、目標症例数 300 例、観察期間 52 週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、当該患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、機構は、既承認の効能・効果に対して実施されている取り違え防止に関する資材の作成と提供等については、追加のリスク最小化活動として継続して実施することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後調査の実施の必要性について再検討するよう指示し、申請者は、当該患者における安全性情報については、通常的安全性監視活動により収集する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫</li> <li>• 肝毒性</li> <li>• 心臓障害</li> <li>• 骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折</li> <li>• 血小板減少</li> <li>• 横紋筋融解症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝機能障害患者での使用</li> <li>• 悪性黒色腫</li> <li>• 副腎不全</li> </ul>	設定なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
なし		



表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRPC 患者を対象とした特定使用成績調査</li> <li>• 初回複合アンドロゲン遮断療法中に再燃した CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験</li> <li>• <u>内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（PCR3011 試験の継続試験）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 取り違え防止に関する資材の作成と提供</li> <li>• <u>低カリウム血症に関する資材の作成と提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 34 年 7 月 3 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

去勢抵抗性前立腺癌

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

[用法・用量]（変更なし）

プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして 1 日 1 回 1,000 mg を空腹時に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌]（変更なし）

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア C）

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

- (1) 本剤は食事の影響により  $C_{max}$  及び AUC が上昇するため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- (2) プレドニゾロンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- (3) 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 5 倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の 3 倍	検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 750 mg に減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 500 mg に減量して投与を再開する。 検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 20 倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の 10 倍	投与を中止する。

(4) 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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
CRPC	castration resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CYP17		17 $\alpha$ -hydroxylase/C <sub>17,20</sub> -lyase
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ITT	intent-to-treat	
LH	lutening hormone	黄体形成ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PCR3011 試験		212082PCR3011 試験
PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2	
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
rPFS	radiographic progression free survival	画像判定に基づく無増悪生存期間
Tg.rasH2 マウス		ヒト <i>HRAS</i> 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス
301 試験		COU-AA-301 試験
302 試験		COU-AA-302 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		前立腺癌診療ガイドライン 2016年版 日本泌尿器科学会編
本薬		アピラテロン酢酸エステル